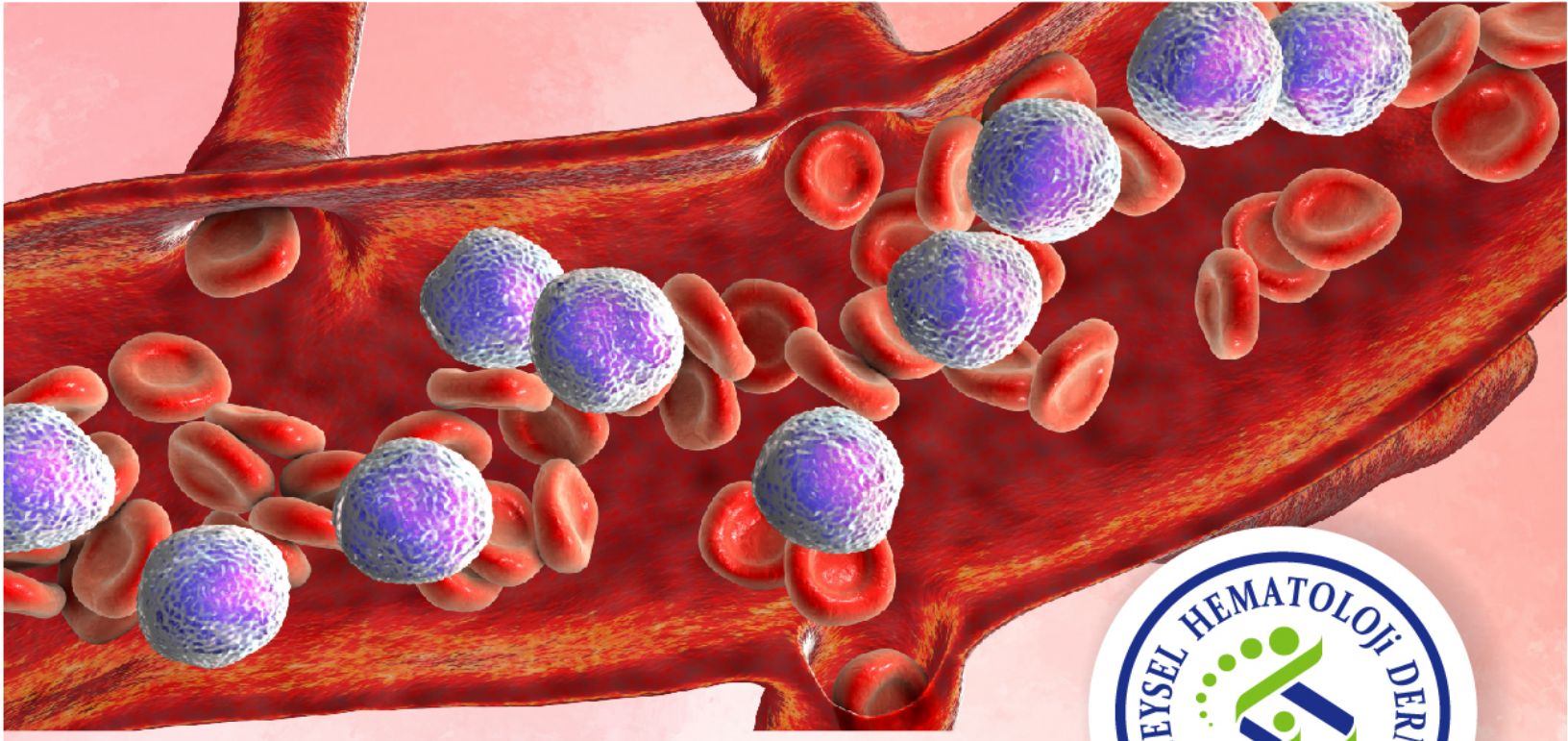


VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi

KONGRE ÖZET / SÖZEL - POSTER BİLDİRİ KİTAPÇIĞI

Novotel Gaziantep
09-11 Eylül 2022
www.deneyselhematoloji.org

Bilimsel Sekreterya

Prof. Dr. Güray SAYDAM
email: guraysaydam@gmail.com

Prof. Dr. Mehmet YILMAZ
email: mmyilmaz246@hotmail.com

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

KONGRE ÖZET / SÖZEL -POSTER BİLDİRİ KİTAPÇIĞI

İçindekiler

Önsöz

Kurullar

Bildiri Jürisi

Sponsorlar

Kongre Bilimsel Programı

Konuşma Özetleri

Sözlü Bildiriler

Poster Bildiriler

Ödüller

bistur Turizm & Organizasyon

09-11 Eylül 2022

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

Değerli Meslektaşlarımız ,Sevgili Öğrencilerimiz
Hemşirelerimiz ve Klinik Araştırmacılarımız

Derneğimizin Kuruluşunun Temel amacına uygun olarak yılda bir düzenlediğimiz kongrelerimizden, her yıl olduğu gibi 2021 de düzenlenen **VII.Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi**'ni Pandemi sebebiyle Sanal Ortamda gerçekleştirdik Kongrede birçok bilim insanının birikim ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduk. **09 - 11 Eylül 2022** tarihlerinde, Gaziantep'te ***VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi***'ni canlı Yüz yüze düzenlediğimiz ve başarı ile sonuçlandırdığımız bilgisini sizlerle paylaşmaktan mutluluk duymaktayız.

VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi'nde, Hematoloji,İç hastalıkları, Onkoloji, İmmünuloji, Moleküler Biyoloji, Genetik gibi temel, klinik ve uygulamalı bilimlerinden alanlarında uzman bilim insanlarını ve öğrencilerimizi bir araya getirerek interaktif bir ortam yaratmayı hedefledik. Kongremizde temel olarak Kanser Biyolojisi, Akut ve Kronik Lösemiler, Malign ve Benign Hematoloji, Hematolojide temel ve klinik araştırmalar, Lösemi Genetiği, İmmunohematoloji, Hedefe Yönelik Tedaviler, Hücresel Tedaviler gibi önemli ve güncel konuları ele aldık. Kongremizin hepimize de katkılar verdiğine olan inancımız tam ve olumlu olduğu yönündedir

VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi'nin temel ve klinik bilimler alanında çalışan bilim insanlarının araştırmalarına ve öğrencilerimizin Hemşirelerimizin vizyonlarına önemli katkılar sunduğunu inanıyoruz.

Bu yıl Kongremizde İlkini Düzenlediğimiz **I. Kemik İliği Nakli Hemşireliği Kursu Klinik Araştırmalar Oturumu ve CAR T CELL oturum**'larının da sizlere oldukça katkı verdiğini düşünüyoruz

Siz değerli Meslektaşlarımıza, sevgili öğrencilerimize hemşirelerimize ve Klinik Araştırmacı ekibimize, destekleri ile her zaman yanımızda olan ilaç endüstrisinin değerli temsilcilerine **VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi**' ne Katkı ve Katılımlarından dolayı Teşekkür ediyoruz.

Saygılarımızla.
Deneysel Hematoloji Derneği
Yönetim Kurulu Adına

Prof. Dr. Ali Ünal
Yönetim Kurulu Başkanı

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi

Düzenleme Kurulu

Onursal Başkan

Prof. Dr. Osman İlhan

Kongre Başkanı

Prof. Dr. Ali Ünal

Kongre Bilimsel Sekretarya

Prof. Dr. Güray Saydam

Prof. Dr. Mehmet Yılmaz

Kongre Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Ali Uğur Ural

Prof. Dr. Yusuf Baran

Prof. Dr. Mehmet Şencan

Prof. Dr. Emin Kaya

Doç. Dr. Muzaffer Keklik

www.deneyselhematoloji.org

Organizasyon Sekretaryası

Bistur Turizm & Organizasyon

Erkan Özsavaş

bistur@bistur.com.tr & www.bistur.com.tr

bistur Turizm & Organizasyon

09-11 Eylül 2022

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

Bildiri Değerlendirme Kurulu

Prof. Dr. Ali Ünal

Prof. Dr. Güray Saydam

Prof. Dr. Mehmet Yılmaz

Prof. Dr. Ali Uğur Ural

Prof. Dr. Yusuf Baran

Prof. Dr. Mehmet Şencan

Prof. Dr. Emin Kaya

Doç. Dr. Muzaffer Keklik

Sponsorlar

VIII. Uluslararası Katılımlı
Deneysel Hematoloji Kongresi
Novotel Gaziantep
09-11 Eylül 2022
www.deneyselhematoloji.org
abbvie
ALEXION
AMGEN
Pfizer
Bristol-Myers Squibb
www.bmsturkey.com
KONSINA
NOVARTIS
Dem İlaç
www.demilac.com.tr
Takeda
ONKOLOJİ
NOBEL
Onkoloji Hematoloji
DEVA
ABDiİBRAHiM
Janssen
ARVEN
SANOFI
neutec
pharmaceutical
Katkılarından dolayı teşekkür ederiz.
bistur
Turizm & Organizasyon
bistur
Turizm & Organizasyon
bistur
Turizm & Organizasyon

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

09 EYLÜL 2022

bistur Turizm & Organizasyon

09-11 Eylül 2022

DENEYSEL HEMATOLOJİ DERNEĞİ 2013

DR ALİ ÜNAL

DENEYSEL HEMATOLOJİ DERNEĞİ BAŞKANI

DENEYSEL HEMATOLOJİ DERNEĞİ

ISEH OSMAN İLHAN (Onursal Başkan) ALİ ÜNAL (Dernek Başkanı)

ALİ UĞUR URAL

YUSUF BARAN

GURAY SAYDAM

EMİN KAYA

MEHMET YILMAZ

MEHMET ŞENCAN

Muzaffer Keklik

EXPERİMENTAL HEMATOLOJİ – ONKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR
DENEYSEL TÜMÖR OLUŞTURMA YÖNTEMLERİ
DEKAM-KAYSERİ 2002

Saturday 27 April 2013
CAPPADOCIA, KAYSERI, TURKEY

1st EDUCATIONAL MEETING ON EBMT HIGHLIGHT

POST EBMT 2013 EDUCATIONAL MEETING ON EBMT HIGHLIGHT

Erciyes University Faculty of Medicine
Department of Hematology
Erciyes (Cappadoccia) Transplantation Center

EBMT JACIE

Organization Committee

ALİ ÜNAL
MUSTAFA ÇETİN
BÜLENT ESER
TÜRKAN PATIROĞLU
LEYLAGÜL KAYNAR
MUSA KARAKÜRKÇÜ
SERDAR ŞIVGIN

Scientific Secretary

LEYLAGÜL KAYNAR
Erciyes University
Dedeman Hematology-Oncology Hospital
Kayseri, TURKEY
Phone: +90 352 437 9348

events

26 April 2013 Friday
Dinner at Real House Hotel
(From Kayseri Kitchen)
27April 2013 Saturday
Gala Dinner at Lifos Restaurant
(A panoramic view of Mounth Erciyes)
28 April 2013 Sunday
Cappadocia Tour
Lunch at Cappadocia

Organizing Secretariat

CONSYM TRAVEL PCO
Sivas Bulvarı Kılıçaslan Mahhallesi
Emre Apt. 90/ F Melikgazi KAYSERİ
Phone: 0352 235 13 23
E-mail: info@consymtravel.com

Welcome Address

It gives us pleasure to invite you, for the post EBMT meeting. This will be the first annual meeting for the colleagues and physicians who are working at BMT Centers. Cappadocia is always a vibrant and popular venue . Not only will you be coming to an exciting city Kayseri but also to an exciting meeting.

In 2013 we want to start to celebrate all that is good about Bone Marrow Transplantation and In addition, the meeting content particularly with respect to basic and translational science.

Wherever possible we will try to bring together basic and translational science when discussing challenging transplant topics.

We will continue our focus on reporting recent developments, and education at all levels.

The meeting will take place in the Genome and Stem cell Center at Erciyes University, ideally situated to allow you to concentrate on the meeting during the day and close enough to be able to enjoy Cappadocia entertainment in the evening.

There are no venues that can compete with Cappadocia for historical, cultural, and social facilities in Turkey.

Whatever your interests be assured that at post EBMT 2013 you will be able to combine work, education and pleasure of the highest quality.

See you in Cappadocia, Kayseri!

Dr. Ali Ünal
Dr. Mustafa Çetin

SCIENTIFIC PROGRAM

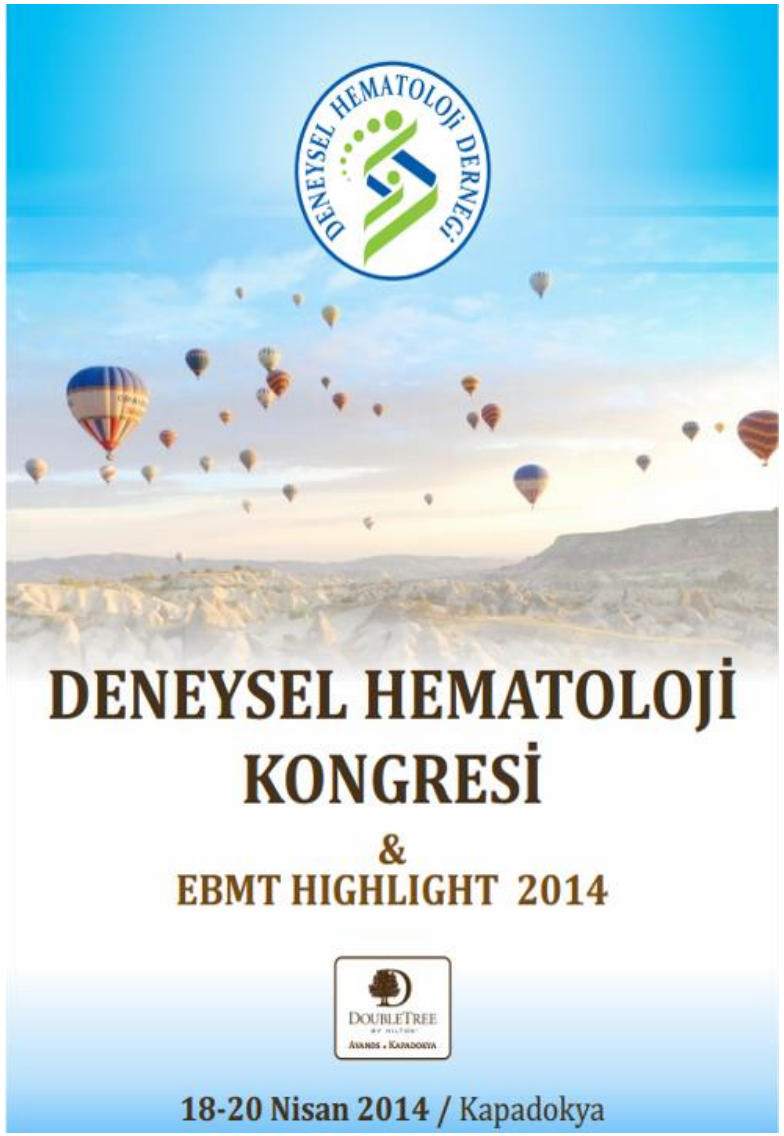
27 APR 2013 SATURDAY

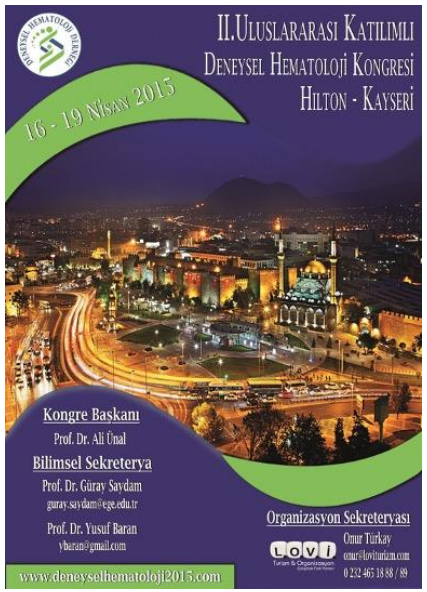
08.15-0845 Registration
08.45-09.00 Opening Ceremony: Fahrettin Keleştemur (RECTOR of ERU)-Osman İlhan
09.00-09.45 **Chairs:**Osman İlhan,Ali Ünal
ACUTE LEUKEMIA: RISK ADAPTED TRANSPLANT
Ahmet Elmaoğlaçh
09.45-10.30 Chair:Mehmet Ali Özcan,İsmet Aydoğdu
MDS: STEM CELL TRANSPLANTION AND HYPOMETHYLATED AGENTS
Valeria Santini,Hakan Göker
10.30-10.45 Coffe Break
10.45-11.15 **Chairs:**Rıdvan Ali,Mehmet Yılmaz
NST - RIC -NON-MYELOABLATIVE CONDITIONING, DLI AND CELL THERAPY IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIESY
Shimon Slavin,Ali Uğur Ural
11.15-12.30 **Chairs:**Hakan Özdoğu,*İsmail Sarı*
HAPLOIDENTICAL TRANSPLANT (T CELL SELECTION)
Zafer Gülbaş,Mustafa Çetin
12.30-13.30 Lunch
13.30-14.15 **Chairs:**Atilla Tanyeli,Musa Karakükçü
CORD-BLOOD TRANSPLANT
Arnon Nagler,M Akif Yeşilipek
14.15-15.30 **Chairs:**Mustafa Çetiner,Emin Kaya
CLL AND LOW GRADE LYMPHOMAS: ALLOGENEIC TRANSPLANTION AND CHEMOIMMUNOTHERAPY
Burhan Ferhanoğlu
15.30-15.45 Coffe Break
15.45-16.30 **Chairs:**Sevgi Kalayoğlu Beşışık,İlhami Kiki
RECENT ADVANCES IN STEM CELL TRANSPLANTATİON IN MULTIPLE MYELOMA: INDUCTION, CONSOLIDATION AND MAINTENANCE APPROACHES
STEM CELL TRANSPLANTATİON IN MULTIPLE MYELOMA: HIGHLIGHTS FROM EBMT LONDON
Orhan Sezer, Seçkin Çağrgan
16.30-17.15 *Chairs:Bülent Eser,Fevzi Altuntaş*
CML: STEM CELL TRANSPLANT ION IN THE ERA OF TYROSINE KINASE INHIBITOR
Yusuf Baran,Güray Saydam
17.15-18.00 **Chairs:**Ali Ünal, Leylagül Kaynar
JACİE:QUALITY MANAGEMENT OF STEM CELL TRANSPLANTATION
Can Boğa,*İlknur Kazanoğlu, M.Bilge Pınarbaşı*
18.30 Gala Dinner- A panoramic view of Mounth Erciyes FromLifos Restaurant
28.04.2013 SUNDAY
09.00 CAPPADOCIA TOUR
17.00 END OF THE TOUR

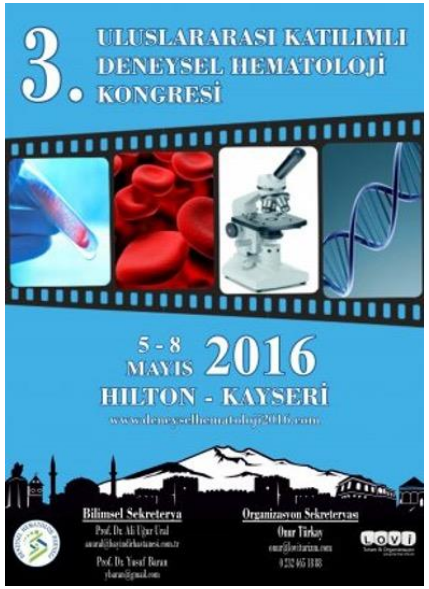
www.postebmt2013.org

Workshop 2013

İlk Kongremiz 2014




II. Uluslararası Katılımlı
Deneysel Hematoloji Kongresi
Hilton - Kayseri
16 - 19 Nisan 2015
Kongre Başkanı
Prof. Dr. Ali Ünal
Bilimsel Sekreterya
Prof. Dr. Güray Saydam
guray.saydam@ege.edu.tr
Prof. Dr. Yusuf Baran
ybaran@gmail.com
Organizasyon Sekretervası
Onur Türkay
onur@lovturizm.com
0 232 465 18 88 / 89
www.deneyselhematoloji2015.com


3. Uluslararası Katılımlı
Deneysel Hematoloji
Kongresi
5 - 8
Mayıs 2016
Hilton - Kayseri
Bilimsel Sekreterya
Organizasyon Sekretervası
Onur Türkay

IV. Uluslararası Katılımlı
Deneysel Hematoloji Kongresi
Gaziantep, 28 - 30 Nisan
2017

5. Uluslararası Katılımlı
Deneysel Hematoloji
Kongresi
Malatya / 27-29 Nisan 2018
DoubleTree by Hilton Hotel
www.deneyselhematoloji2018.com
Kongre Başkanı
Prof. Dr. Ali Ünal
Bilimsel Sekreterya
Prof. Dr. Yusuf Baran
Prof. Dr. Emin Kaya
Prof. Dr. Mehmet Yılmaz
Organizasyon Sekreterya
bistur
www.bistur.com.tr

PANDEMİ

SANAL

IV. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL
HEMATOLOJİ KONGRESİ
GAZİANTEP

5. Uluslararası Katılımlı
Deneysel Hematoloji
Kongresi
Malatya / 27-29 Nisan 2018
SPONSORLARIMIZ

Yaşama Dair Herşey...
GEN KÖK
Genom ve Kök Hücre Merkezi
Genome and Stem Cell Center
GEN KÖK

VI. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi

HOŞGELDİNİZ

Novotel/Gaziantep 09-11 Eylül 2022

www.deneyselhematoloji.org

VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi

Novotel Gaziantep
09-11 Eylül 2022
www.deneyselhematoloji.org

abbvie
ALEXION
AMGEN
Pfizer
Bristol-Myers Squibb
www.bmsturkey.com
KONSINA
NOVARTIS
Dem İlaç
www.demilac.com.tr
Takeda
ONKOLOJİ
NOBEL
Onkoloji Hematoloji
DEVA
ABDiİBRAHiM
Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson
ARVEN
SANOFI

Katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

bistur Turizm & Organizasyon
bistur Turizm & Organizasyon
bistur Turizm & Organizasyon

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Genetiği

09.09.2022

Melisa ÇETİNKAYA

Araştırma Görevlisi

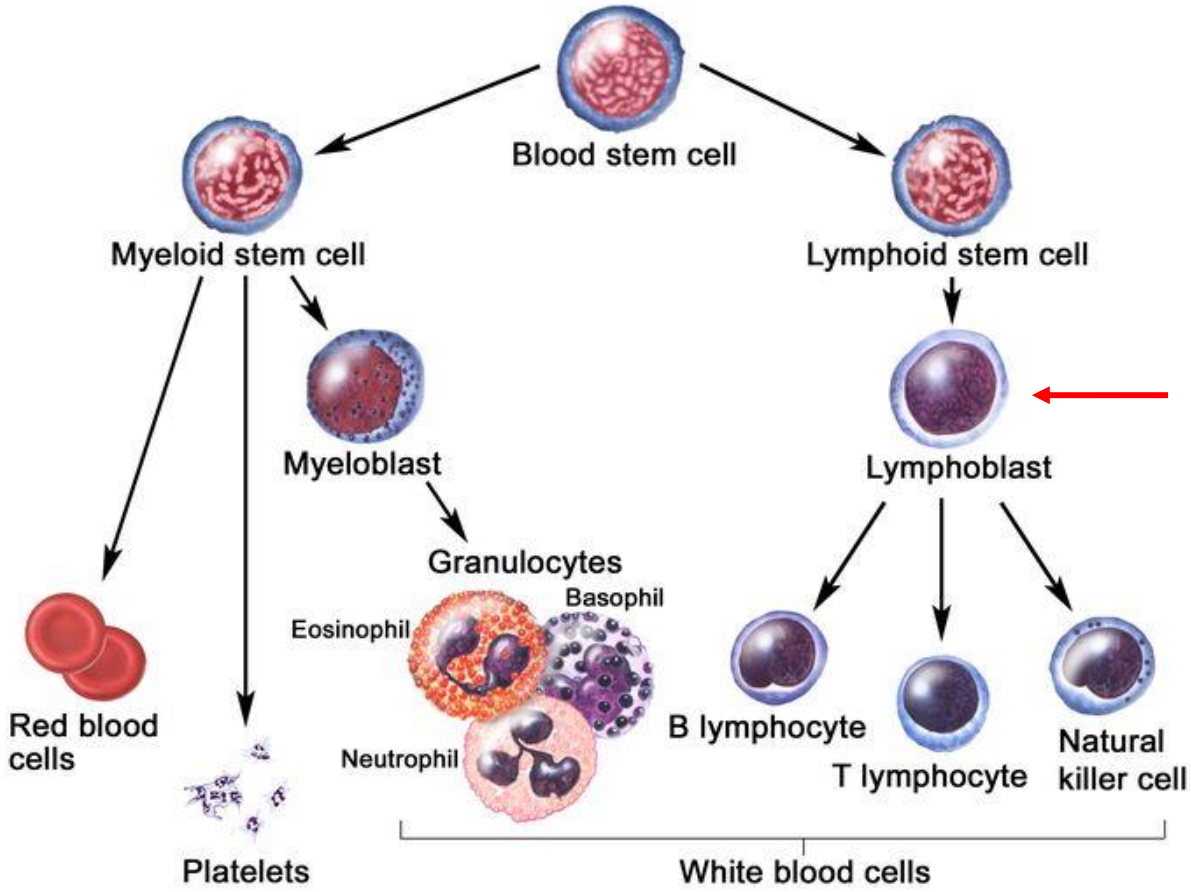
İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

ALL NEDİR?

- Kemik iliği, lenf bezi, timüs ve dalakta klonal lösemik hücre ekspansiyonu

- Çocukluk çağında en sık görülen malignite



Kan hücresi gelişiminin illüstrasyonu ("Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version", 2021).

(DeAngelo, Jabbour, & Advani, 2020)

ALL'NİN SINIFLANDIRILMASI

DSÖ'nün ALL Sınıflandırması (Luca, 2021)

Classification of lymphoblastic leukemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified (NOS)
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities:
  - * B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21) (p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
  - * B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
  - † B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22) (q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
  - † B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); *KMT2A*-rearranged
  - † B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
  - † B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, *BCR-ABL1*–like
  - † B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21
  - ‡ B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19) (q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
  - ○ B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14) (q31.1;q32.1); *IGH/IL3*
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with newly described oncogenic fusions (unofficial)
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with other significant mutations (unofficial)

T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
- T-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

§Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia

↓ CD1a, CD8, CD5

NK-lymphoblastic leukemia/lymphoma

*, favorable; †, unfavorable; ‡, intermediate; ○, probably indifferent; §, debatable.

ALL'DE RİSK FAKTÖRLERİ

Pediatrik ALL'de Risk Faktörleri (Inaba & Mullighan, 2020)

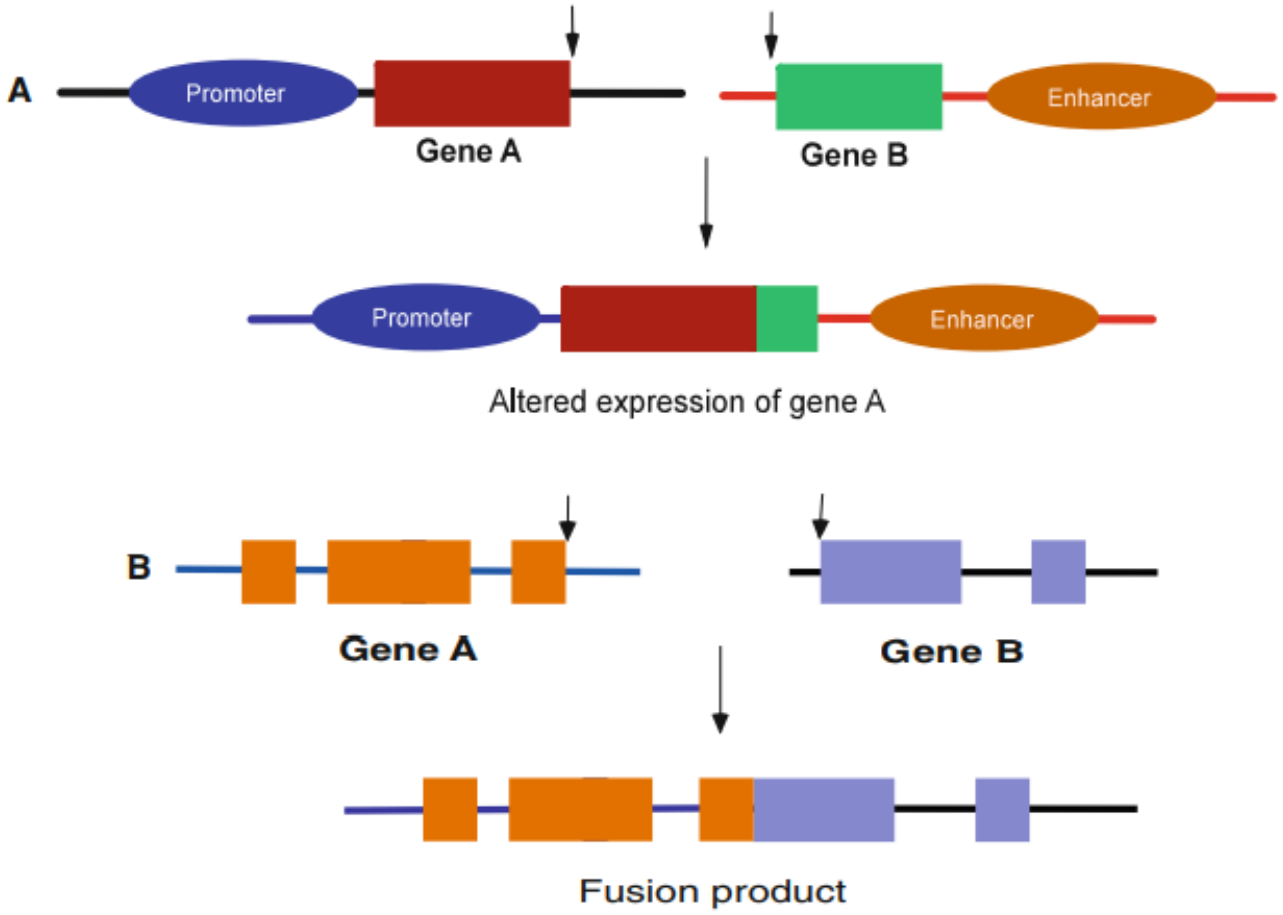
Factor	Better	Worse
Patient and clinical characteristics		
Age at diagnosis	1 to <10 years	<1 year or ≥10 years
Sex	Female	Male
Race	Caucasian, Asian	African American, Hispanic
Down syndrome	No	Yes
WBC counts at diagnosis	$<50 \times 10^9$/L	$\geq 50 \times 10^9$/L
CNS involvement at diagnosis	CNS 1	CNS 2 and CNS 3, traumatic tap with blasts
Testicular involvement	No	Yes
Immunophenotype	B-ALL	T-ALL
Cytogenetic and genetics		
	High hyperdiploidy (51-65 chromosomes)	Hypodiploidy (<44 chromosomes)
	ETV6-RUNX1: t(12;21)(p13.2;q22.1)	*KMT2A* rearrangement: t(v;11q23.3)
	NUMT1 rearrangement	*BCR-ABL1*: t(9;22)(q34.1;q11.2) (Ph+)
		BCR-ABL1-like (Ph-like)
		TCF3-HLF: t(17;19)(q22;p13)
		MEF2D rearrangement
		Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21)
		BCL2 or *MYC* rearrangements
Minimal residual disease		
	Negative	Positive
	Continuously decreasing and becoming negative	Increasing and/or persistently positive while monitored

WBC: white blood cell; CNS: central nervous system; ALL: acute lymphoblastic leukemia; Ph: Philadelphia chromosome.

ALL GENETİĞİ

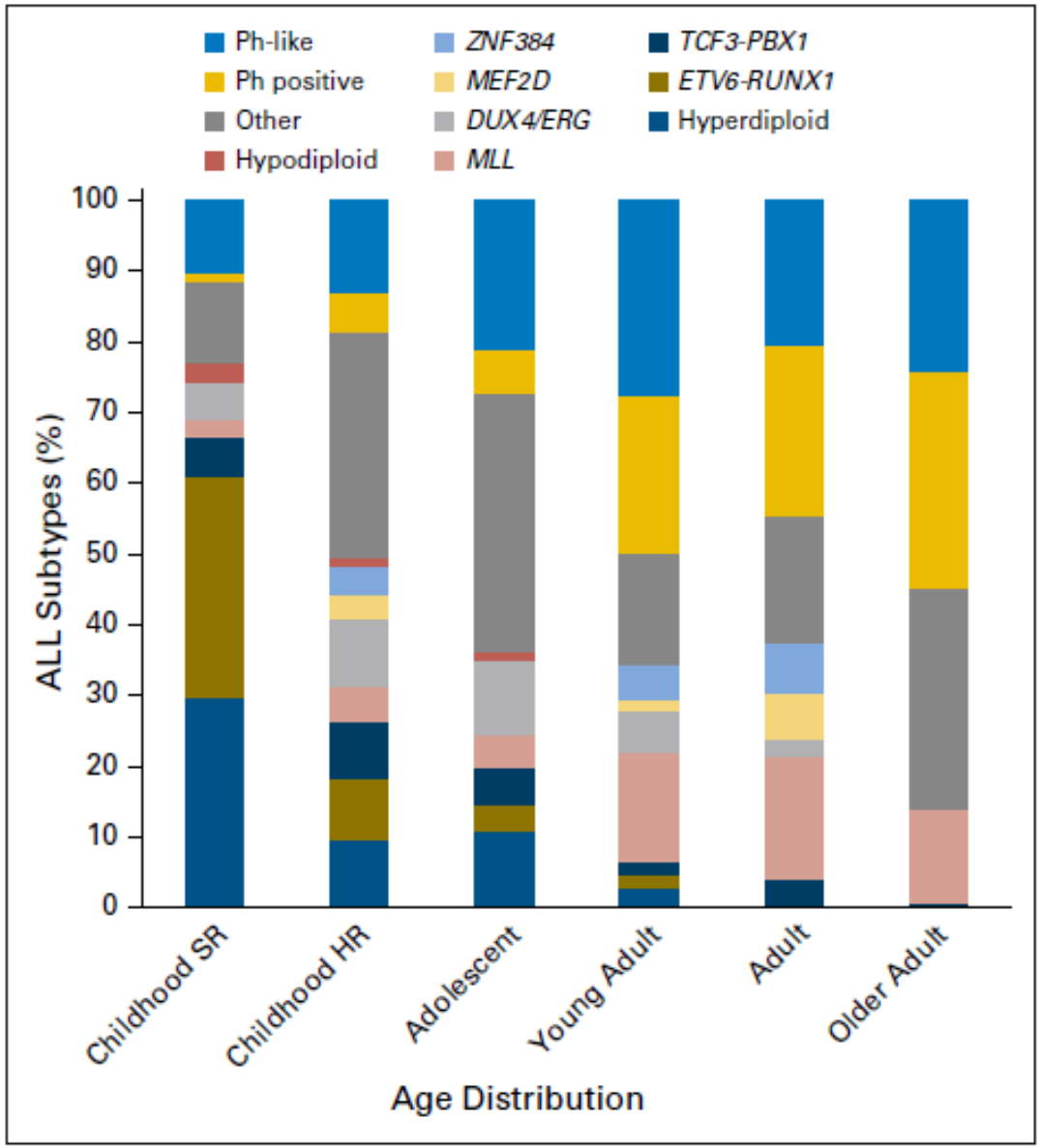
- Başlıca genetik değişiklikler:
  - Anöploidi (hiperdiploidi, hipodiploidi)
  - **Kromozomal translokasyonlar**
  - DNA kopya numarası varyasyonları
  - Dizi mutasyonları

(Lee et al., 2021)



Kromozomal translokasyonların gösterimi (Nambiar & Raghavan, 2012).

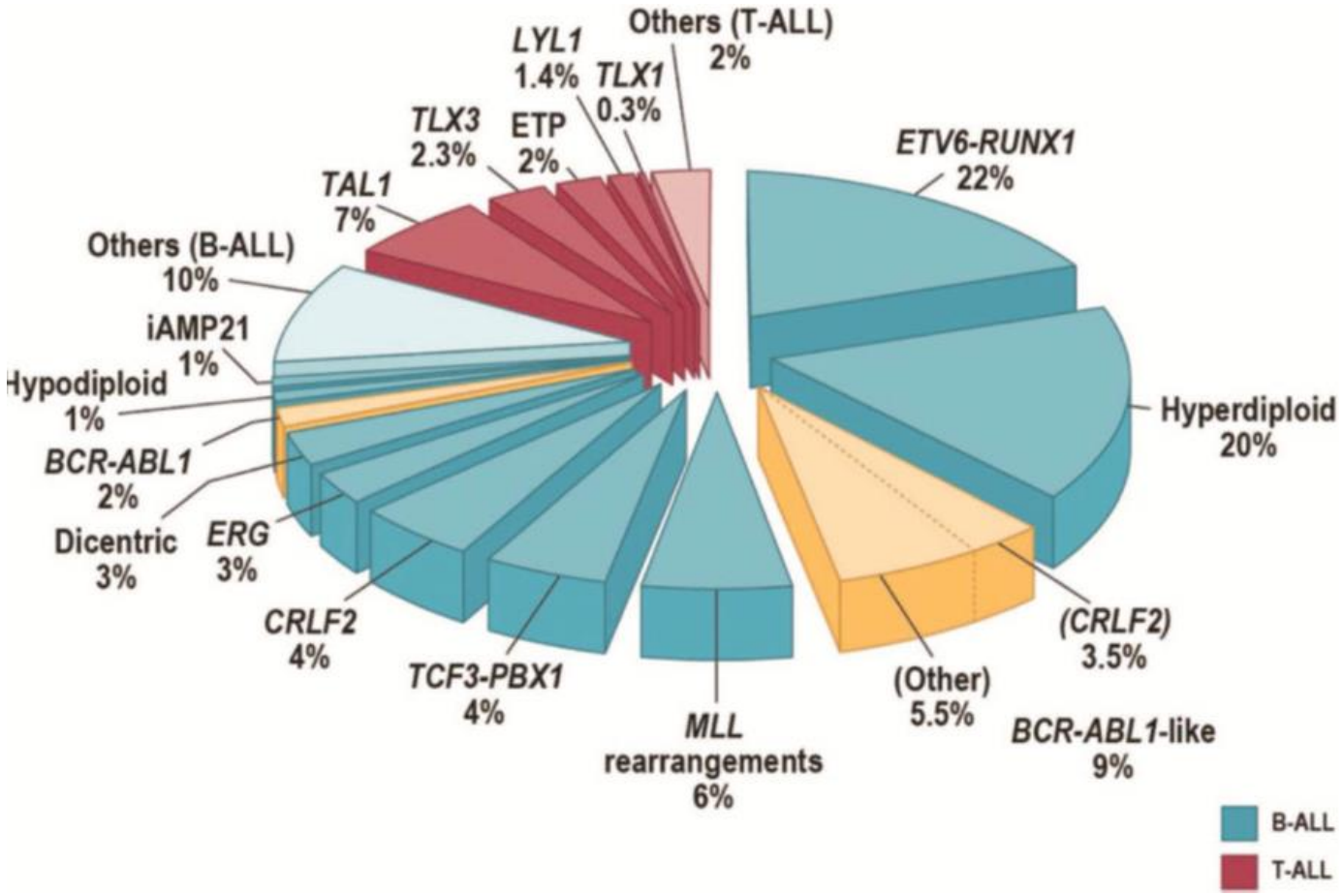
ALL GENETİĞİ



ALL alt tiplerinin yaşa göre dağılımı (Iacobucci & Mullighan, 2017).

Children with SR: 1-9 yaş ve WBC: 50 x 10^9 /L
Children with HR: 10-15 yaş ve/veya WBC: 50 x 10^9 /L
Adolescents: 16-20 yaş
Young adults: 21-39 yaş
Adults: 40-59 yaş
Older adults: 60-86 yaş

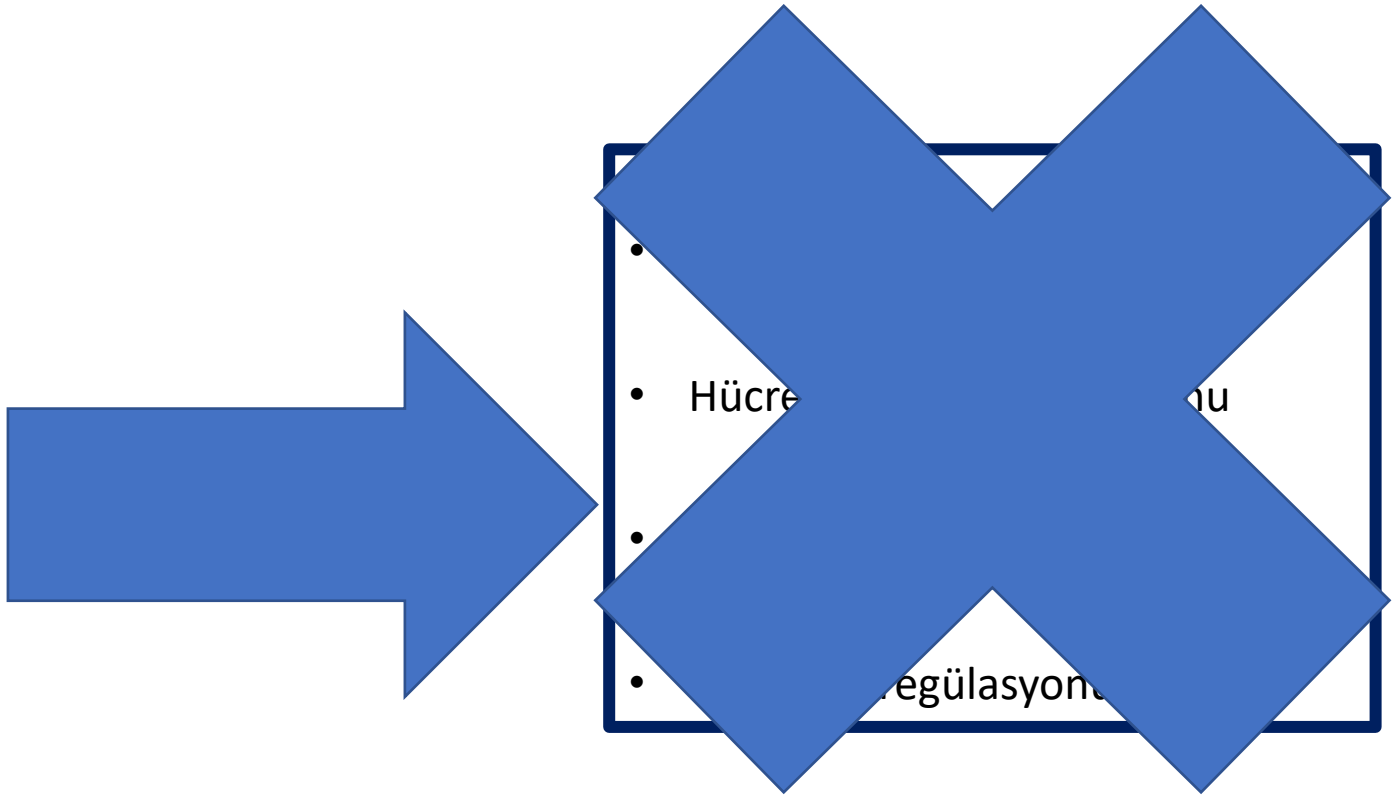
ALL GENETİĞİ



Çocukluk çağı ALL'de kromozomal mutasyon frekansları (Mutlu, 2016).

B-ALL GENETİĞİ

- Birincil olarak:
  - ❖ Kromozomal anöploidi
  - ❖ Kromozomal yeniden düzenlemeler
- İkincil olarak:
  - ❖ Kopya numarası değişiklikleri
  - ❖ Nokta mutasyonları



(Lejman et al., 2022)

B-ALL GENETİĞİ

B-ALL'nin temel genetik alt tipleri (Inaba & Mullighan, 2020)

Category	Age	Description	Potential therapeutic implications
B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia			
Hyperdiploidy with more than 50 chromosomes	Children >> adults	Excellent prognosis; mutations in Ras signaling pathway and histone modifiers	Reduction of intensity
Near-haploid	Children-adults	24-31 chromosomes; poor prognosis; Ras-activating mutations; inactivation of *IKZF3*	BCL2 inhibitors
Low hypodiploid	Children < adults	32-39 chromosomes; poor prognosis; TP53 mutations (somatic and germline)	BCL2 inhibitors
iAMP21	Older children	Complex alterations of chromosome 21; requires high-risk therapy for good outcomes	Intensification of therapy
t(12;21)(p13;q22) encoding *ETV6-RUNX1*	Children >> adults	Excellent prognosis; cryptic rearrangement that is detectable by FISH	Reduction of intensity
ETV6-RUNX1–like	Children > adults	Absence of *ETV6-RUNX1* fusion; mutations in both *ETV6* and *IKZF1*	Reduction of intensity
t(1;19)(q23;p13) encoding *TCF3-PBX1*	Children-adults	Increased incidence in African Americans; favorable prognosis	
t(9;22)(q34;q11.2) encoding BCR-ABL1	Children << adults	Historically poor prognosis, improved with tyrosine kinase inhibitors; common deletions of IKZF1	ABL1 inhibitors, FAK inhibitors, rexinoids, BCL2 inhibitors
Ph-like	Children < adults	Kinase-activating lesions; poor outcome; potentially amenable to kinase inhibition	ABL1 inhibitors, JAK inhibitors, PI3K inhibitors, BCL2 inhibitors
CRLF2 rearranged (*IGH-CRLF2*; *P2RY8-CRLF2*)	Children < adults	Common in Down syndrome and Ph-like ALL; associated with *IKZF1* deletion and *JAK1/2* mutation	JAK inhibitors, BCL2 inhibitors
KMT2A (*MLL*) rearranged	Infants >> children-adults	Common in infant ALL; dismal prognosis; few co-operating mutations, commonly in RAS signaling pathway	DOT1L inhibitors, menin inhibitors, proteasome inhibitors, HDAC inhibitors, BCL2 inhibitors
DUX4 rearranged and *ERG* deregulated	Children-adults	Distinct gene expression profile; most have focal ERG deletions and favorable outcome despite *IKZF1* alterations	Reduction of intensity
MEF2D rearranged	Children-adults	Distinct gene expression profile; potential sensitivity to HDAC inhibition	HDAC inhibitors
ZNF384 rearranged	Children	Pro-B ALL phenotype; expression of myeloid markers; increased expression of *FLT3*	FLT3 inhibitors
PAX5alt	Children > adults	PAX5 fusions, mutation, or amplifications; intermediate prognosis	
PAX5 P80R	Children < adults	Frequent signaling pathway alterations	Kinase inhibitors
IKZF1 N159Y	Children-adults	Rare; unknown prognosis	FAK inhibitors, rexinoids
NUTM1 rearranged	Children	Exclusively in children; rare; excellent prognosis	HDAC inhibitors, bromodomain inhibitors
t(17;19)(q22;p13) encoding TCF3-HLF	Children-adults	Rare; dismal prognosis	BCL2 inhibitors
BCL2/MYC rearranged	Children << adults	Poor prognosis	

B-ALL GENETİĞİ

Kromozomal anöploidi ve B-ALL (Iacobucci & Mullighan, 2017)

Category	Age	Description
BCP-ALL		
Hyperdiploidy with > 50 chromosomes	Children > > adults	Excellent prognosis; mutations in Ras signaling pathway and histone modifiers
Near-haploid	Children and adults	24-31 chromosomes; poor prognosis; Ras-activating mutations and inactivation of *IKZF3*
Low hypodiploid	Children and adults	32-39 chromosomes; poor prognosis; *TP53* mutations, deletions of *CDKN2A/B* and *RB1*, and inactivation of *IKZF2*
High hypodiploid	Children and adults	40-43 chromosomes; rare; poor prognosis
Near-diploid	Children and adults	44-45 chromosomes; distinct entity frequently with *ETV6-RUNX1* fusion or rearrangements forming dicentric chromosomes

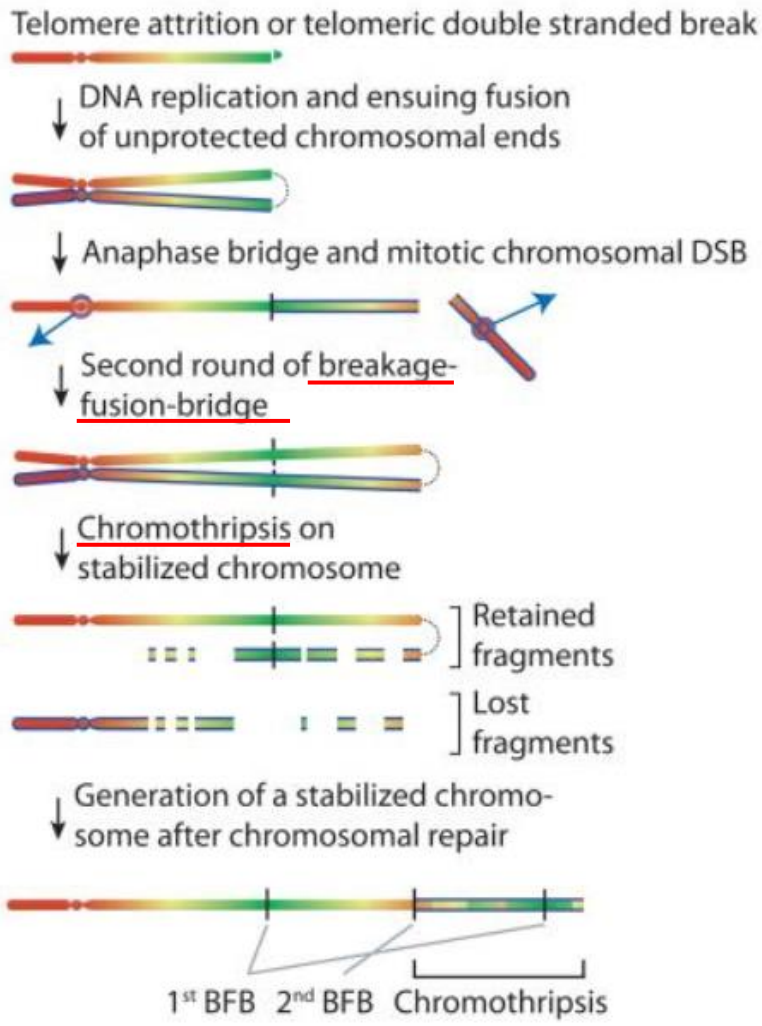
- Yüksek Hiperdiploidi: 51-65 kromozom (X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 ve 21. kromozom)

  Histon modifikasyonu; CREBBP, WHSC1, SUV420H1, SETD2 ve EZH2

  RAS sinyal yolağı; FLT3, NRAS, KRAS ve PTPN11

B-ALL GENETİĞİ

iAMP21 Kromozomu

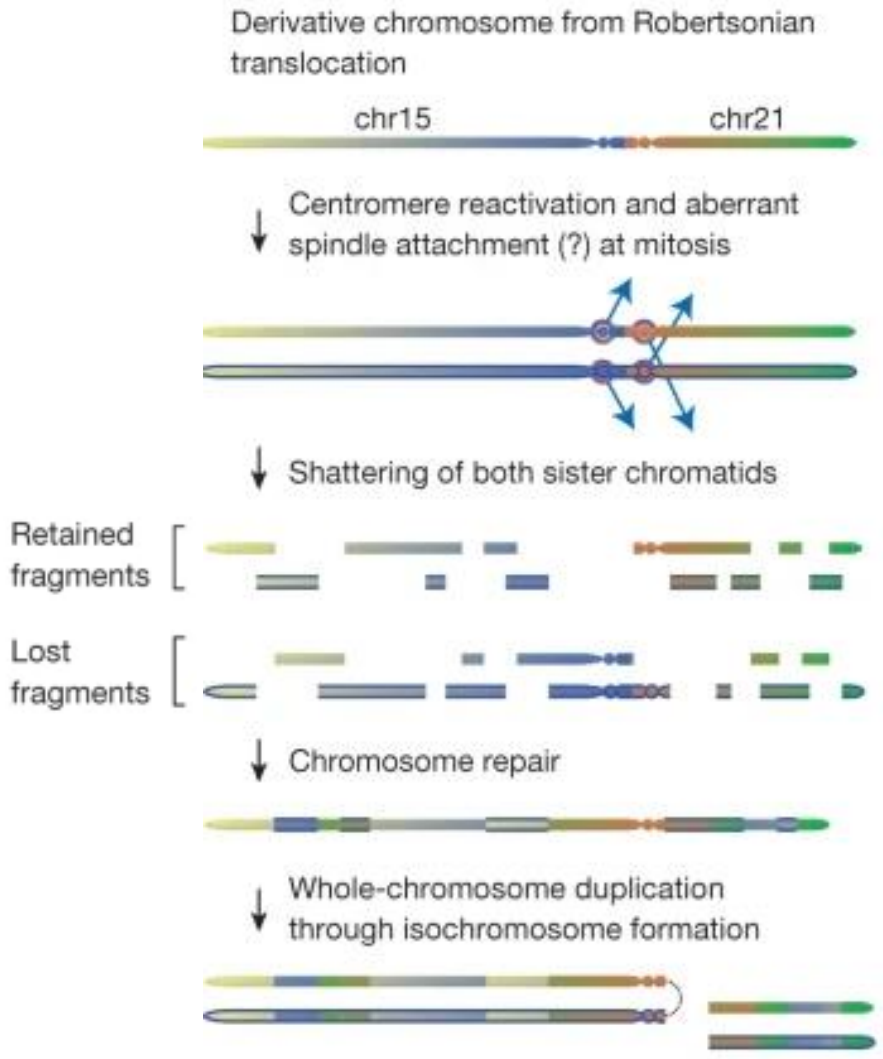


iAMP21 kromozomunun evrimi için model (Li et al., 2014)

iAMP21-ALL tanısında: Anormal 21. kromozomda üç ya da daha fazla ekstra RUNX1 kopyası

B-ALL GENETİĞİ

iAMP21 Kromozomu

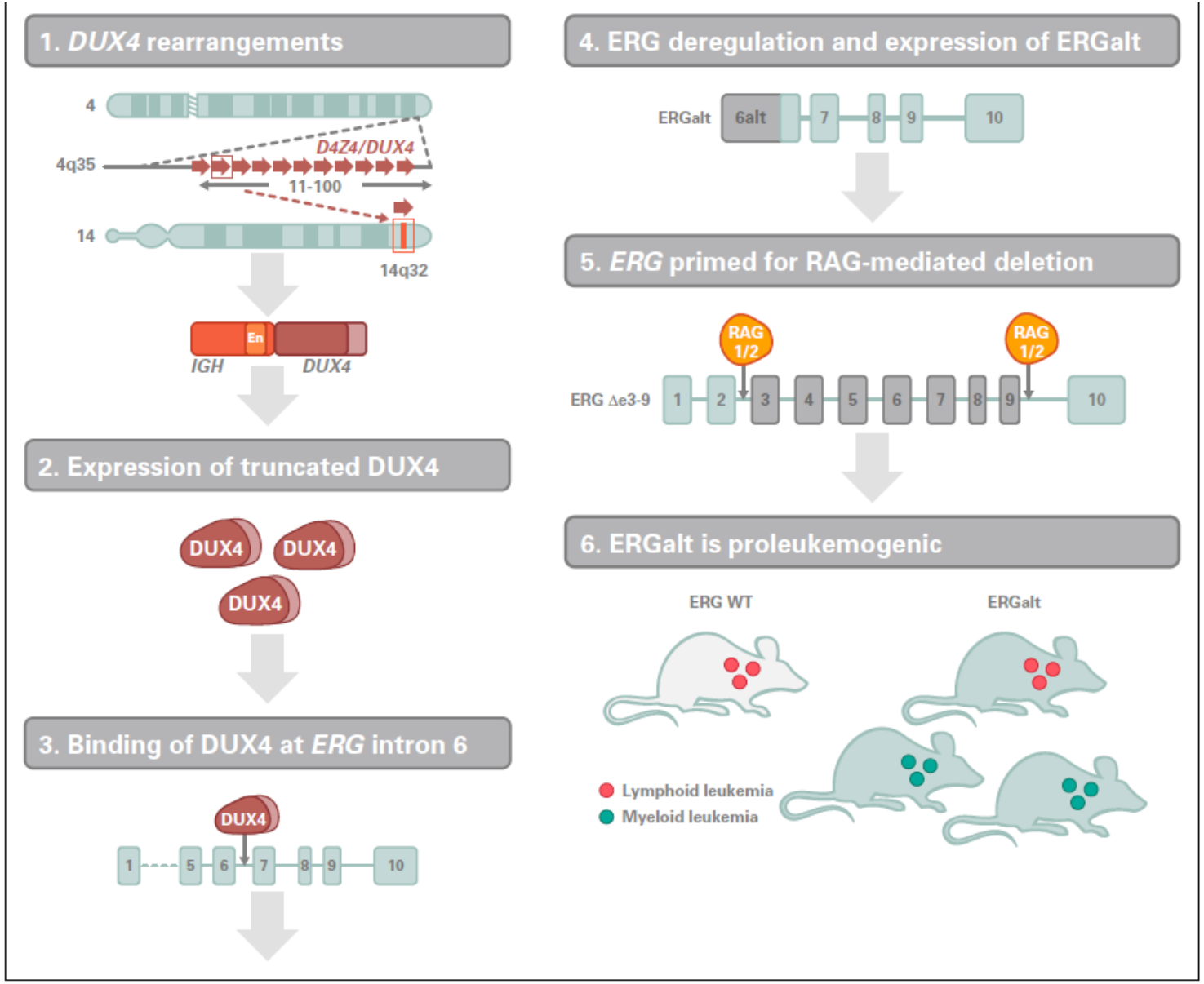


rob(15;21)c'de iAMP21'in evrimi için model (Li et al., 2014)

B-ALL GENETİĞİ

Kromozomal yeniden

ALL subtype	al features
ETV6-RUNX1 t(12;21)(p13;q2 *ETV6-RUNX1* like	ıgnosis
DUX4 rearranged *KMT2A* rearranged	ıgnosis sis, sensitive to bortezomib inhibition
TCF3-PBX1 t(1;19)(q23;p13) *ZNF384* rearranged *MEF2D* rearranged	ɔsis, CNS relapse prognosis prognosis, sensitive to ibition
NUTM1 rearranged *TCF3-HLF* t(17;19)(q22;p13)	ıgnosis ognosis, sensitive to Bcl2
PAX5alt *PAX5* P80R *BCL2/MYC* rearranged	prognosis sis
Ph-like	sis, amenable to TKI
BCR-ABL1 t(9;22)(q34;q11.2)	ıoor prognosis, improved



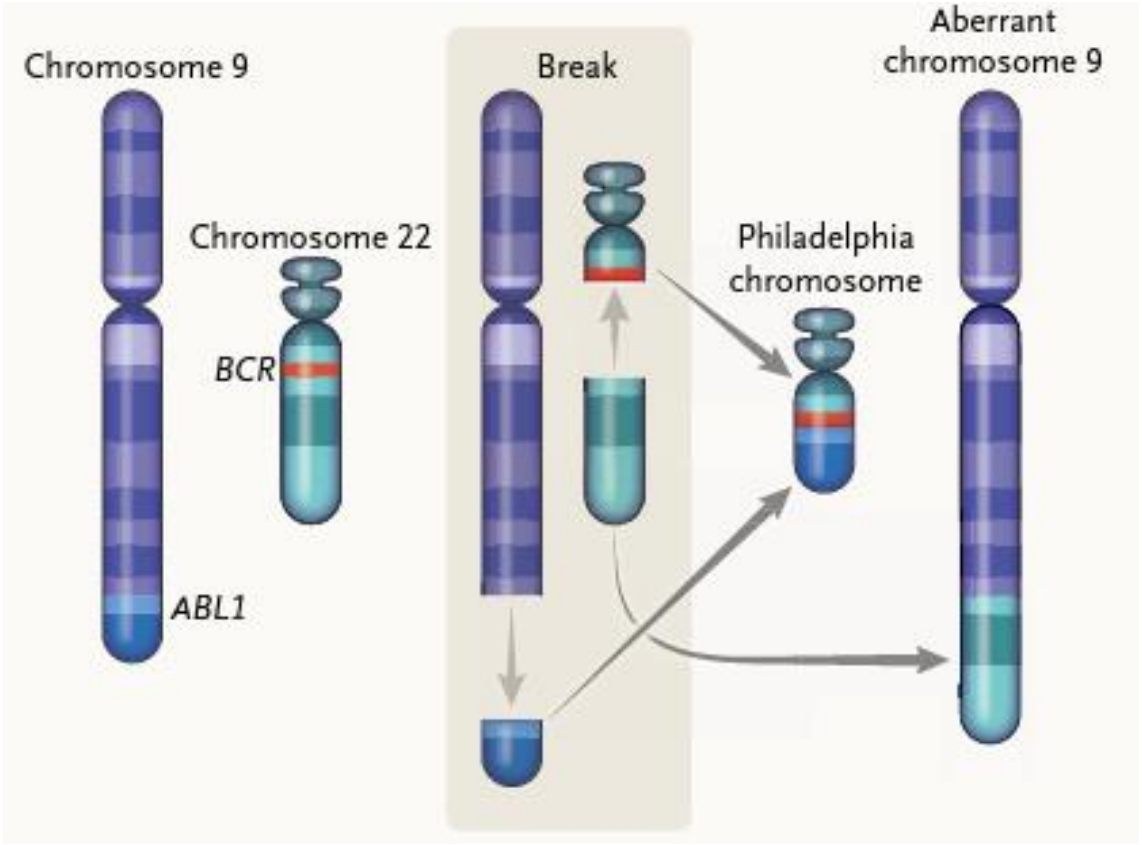
B-ALL GENETİĞİ

Kromozomal yeniden düzenlemeler ve B-ALL (Roberts, 2018)

ALL subtype	Category	Median age, y	Prevalence	Genomic alterations	Clinical features
KMT2A rearranged	TF rearrangement	40	High in infants (~90%) and adults (~15%)	Ras pathway (commonly subclonal)	Poor prognosis, sensitive to bortezomib or DOT1L inhibition
TCF3-PBX1 t(1;19)(q23;p13)	TF rearrangement	8	~5% in children, rarely in adults		Good prognosis, CNS relapse
ZNF384 rearranged	TF rearrangement	15	Peak in AYAs (~5%)	Epigenetic modifiers, Ras pathway	Intermediate prognosis
MEF2D rearranged	TF rearrangement	14	Peak in AYAs (~7%)	Ras pathway	Intermediate prognosis, sensitive to HDAC inhibition
NUTM1 rearranged	TF rearrangement	3	Exclusively in children (1%)	Unknown	Excellent prognosis
TCF3-HLF t(17;19)(q22;p13)	TF rearrangement	15	Very rare in all ages (<1%)	*TCF3* mut, *PAX5* del, Ras pathway	Very poor prognosis, sensitive to Bcl2 inhibition
PAX5alt	Other TF driven	10	Highest in children (~11%)	*PAX5* fusion, mut, amp	Intermediate prognosis
PAX5 P80R	Other TF driven	22	Highest in adults (~4%)	Signaling alterations	Unclear
BCL2/MYC rearranged	Other TF driven	48	Almost exclusively in AYAs and adults (~3%)	Unknown	Poor prognosis
Ph-like	Kinase driven	21	Peaks in AYAs (25%-30%)	Multiple kinase alterations, *IKZF1* del and mut, *CDKN2A/B* del	Poor prognosis, amenable to TKI therapy
BCR-ABL1 t(9;22)(q34;q11.2)	Kinase driven	40-45	5% in children; highest in adults (40%-50%)	*IKZF1* del and mut, *CDKN2A/B* del	Historically poor prognosis, improved with TKI

B-ALL GENETİĞİ

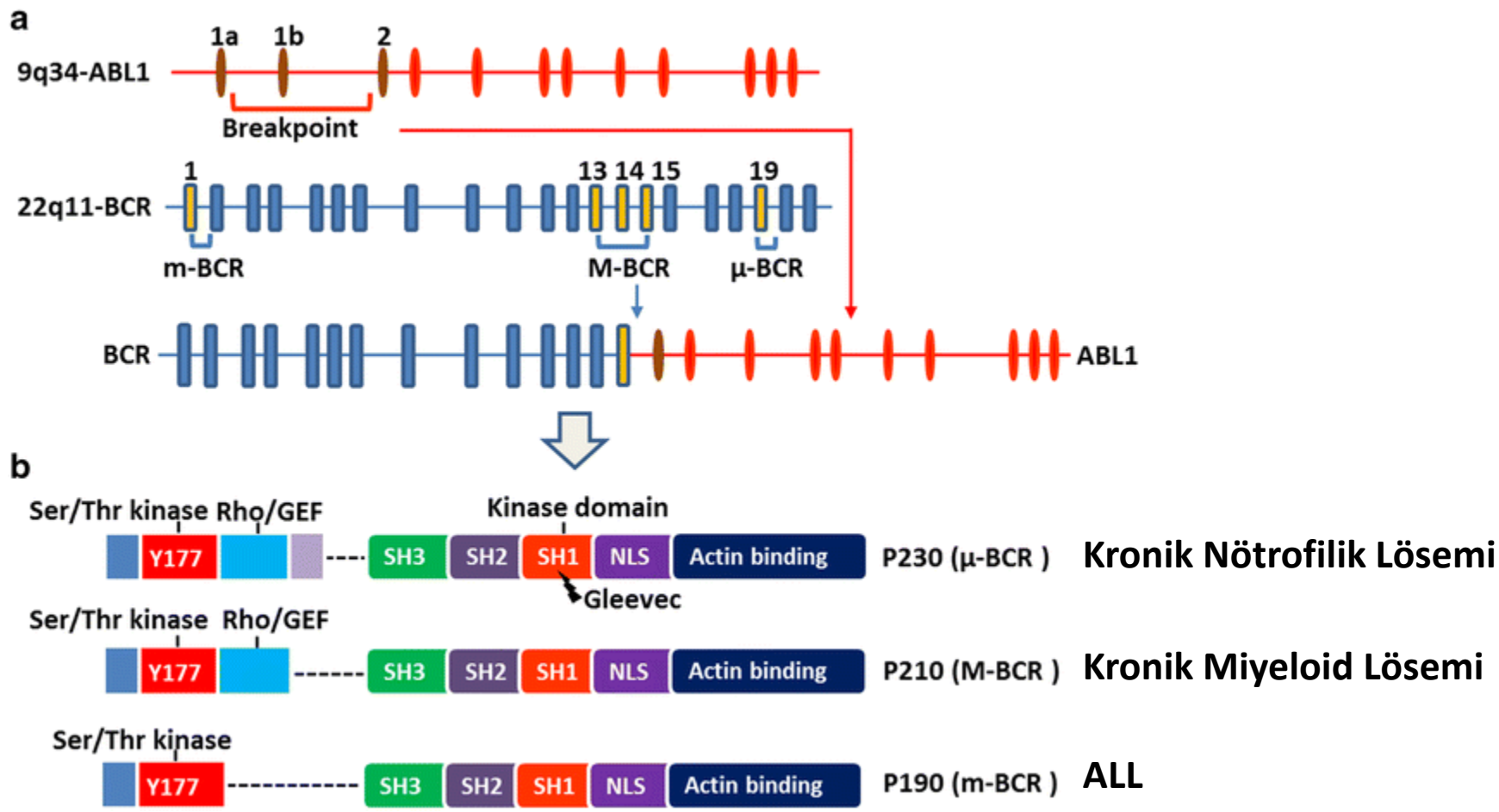
BCR-ABL1 (t(9;22)(q34.1;q11.2)) Yeniden Düzenlenmesi



Philadelphia kromozomunun genetik temeli (Foà & Chiaretti, 2022).

B-ALL GENETİĞİ

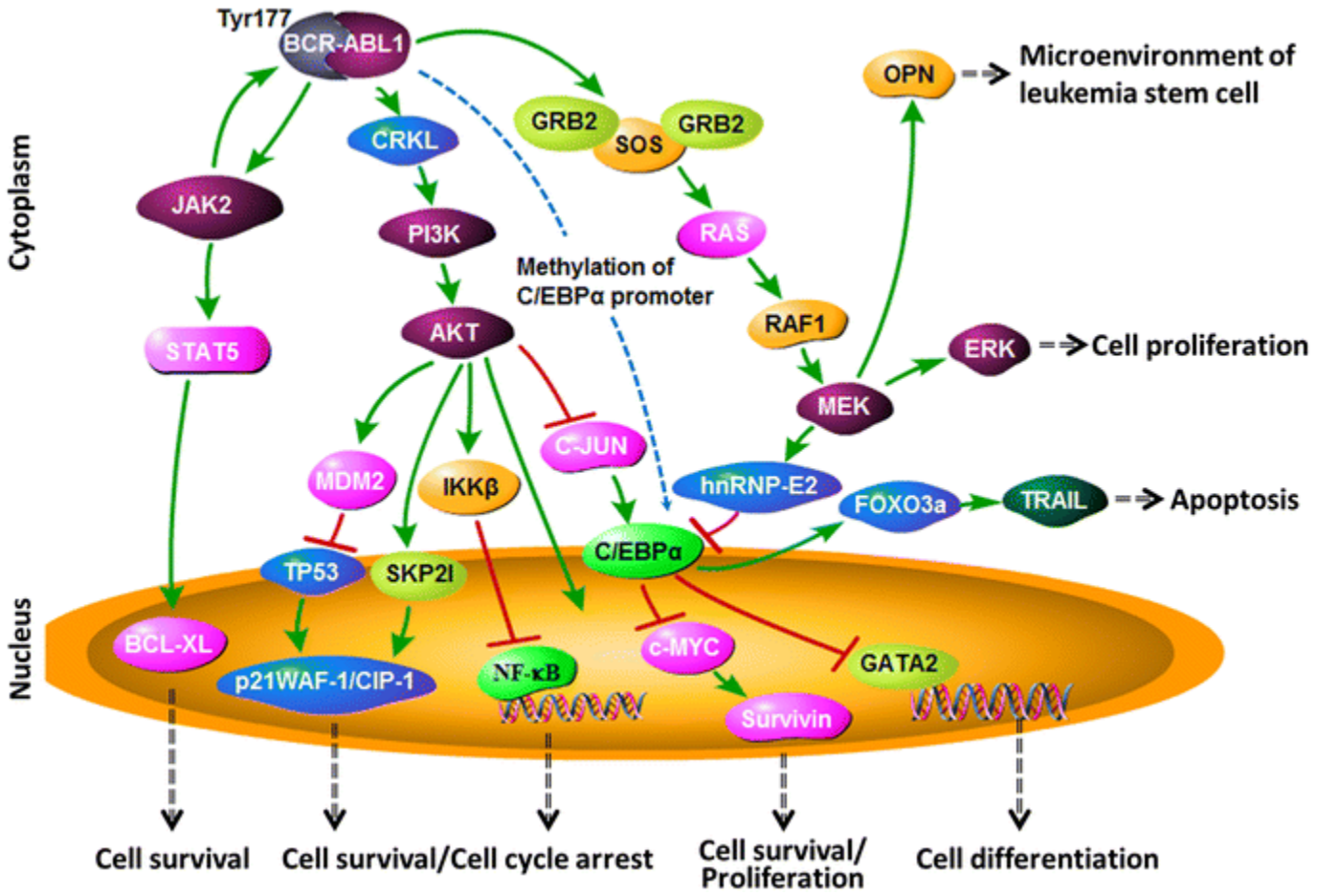
BCR-ABL1 (t(9;22)(q34.1;q11.2)) Yeniden Düzenlenmesi



BCR-ABL1 geni ve proteininin yapısı (Kang et al., 2016).

B-ALL GENETİĞİ

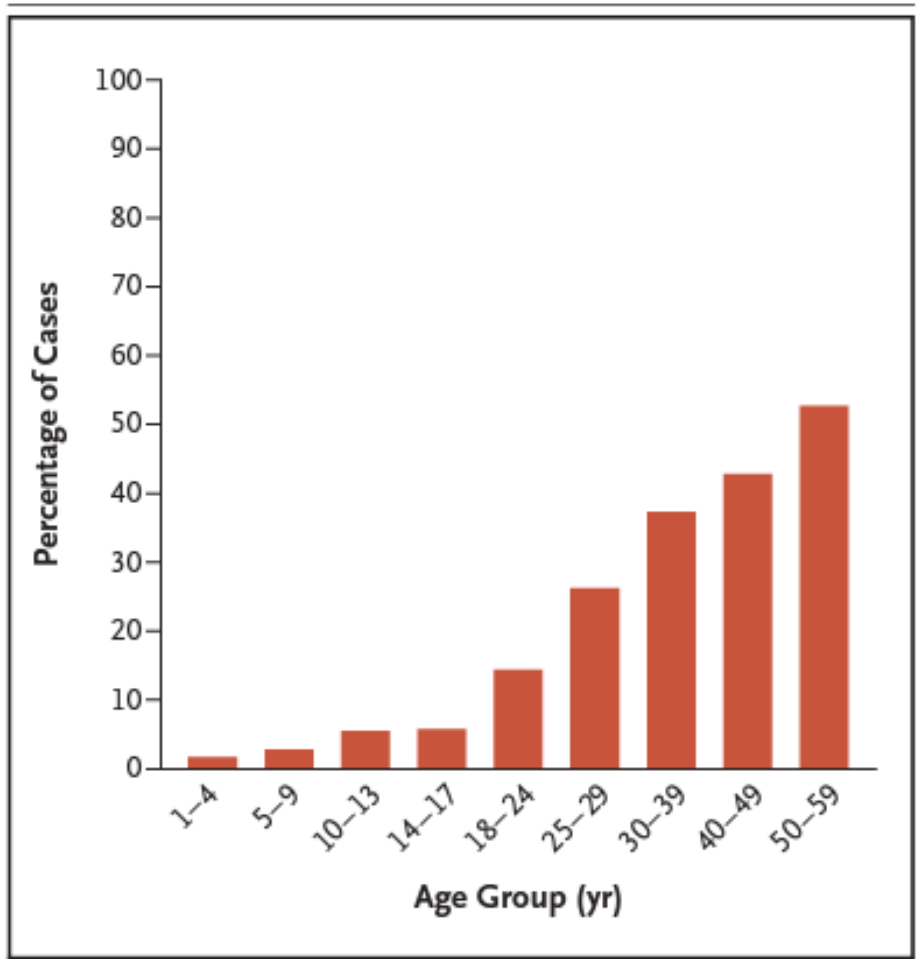
BCR-ABL1 (t(9;22)(q34.1;q11.2)) Yeniden Düzenlenmesi



BCR-ABL1 proteini tarafından düzenlenen ana yollar (Kang et al., 2016).

B-ALL GENETİĞİ

BCR-ABL1 (t(9;22)(q34.1;q11.2)) Yeniden Düzenlenmesi



Philadelphia kromozomu-pozitif ALL'de yaş grubuna göre BCR-ABL1 yeniden düzenlemesinin insidansı (Foà & Chiaretti, 2022).

B-ALL GENETİĞİ

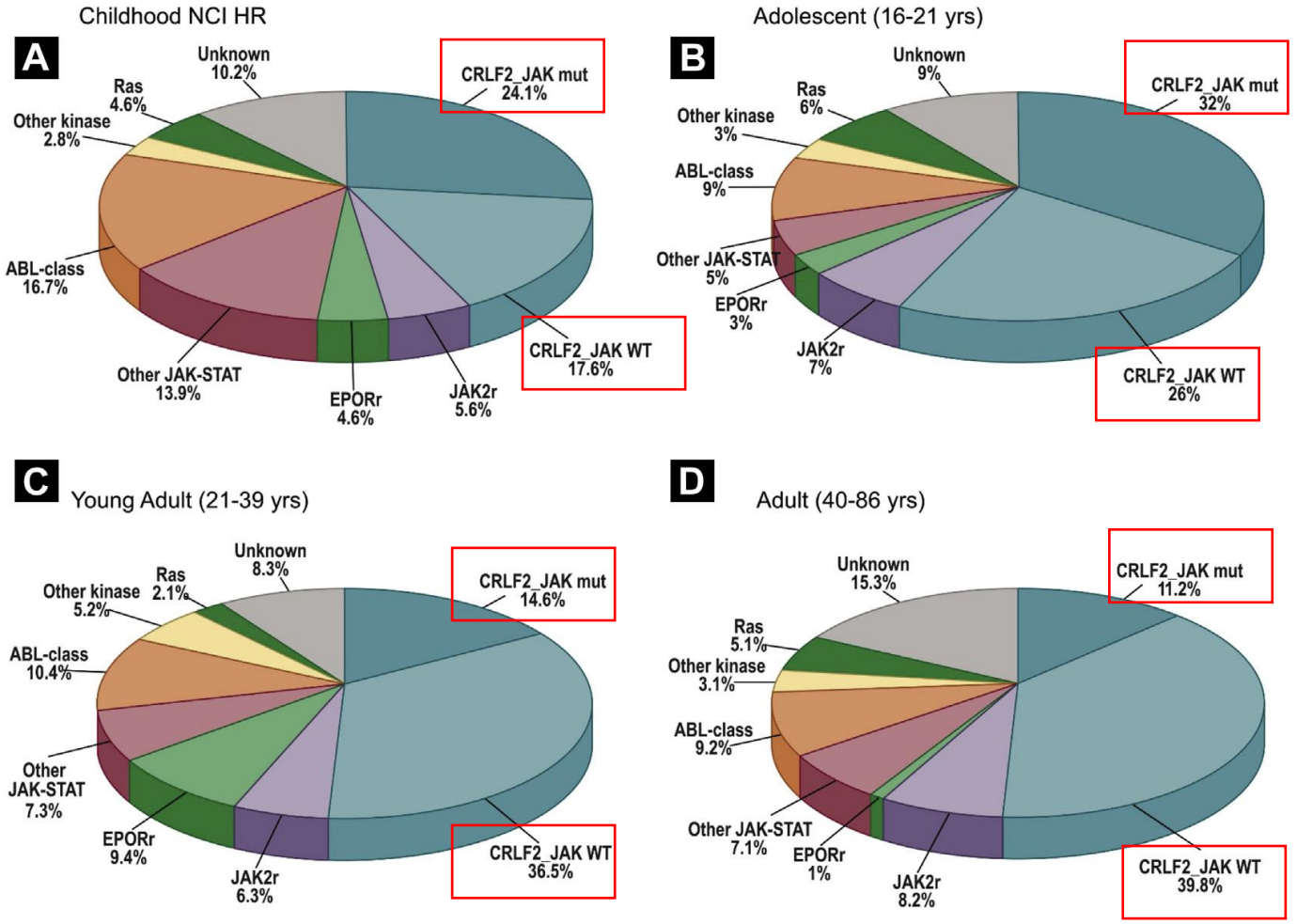
Ph-Benzeri (BCR-ABL1-Benzeri) ALL

Ph-Benzeri ALL'deki genetik değişikliklerin sıklığı ve spektrumu (Lejman et al., 2022).

Genetic Alteration Class	Frequency of Occurring	Genes Involved	Targeted Therapy
JAK-STAT signaling rearrangements	40%	*CRLF2*	JAK2 inhibitor
		JAK2	
		EPOR	
		TSLP	
		IL2RB	JAK1/JAK3 inhibitor
		TYK2	TYK2 inhibitor
ABL-class fusions	10–15%	*ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, CSFIR, LYN*	Imatinib/dasatinib
RAS pathway mutations	4%	*KRAS, NRAS, PTNP11, CBL1, NF1, BRAF*	MEK inhibitors
Rare subtypes	1%	*NTRK3*	Crizotinib
		BLNK	SYK/MEK inhibitors
		FGFR1	Dasatinib/sorafenib
		PT2KB	FAK inhibitors
		FLT3	FLT3 inhibitors
		DGKH	-

B-ALL GENETİĞİ

Ph-Benzeri (BCR-ABL1-Benzeri) ALL



Ph-Benzeri ALL hastalarında yaş grubuna göre genetik alt tiplerin sıklığı (Yadav et al., 2021).

T-ALL GENETİĞİ

T-ALL'nin temel genetik alt tipleri (Iacobucci & Mullighan, 2017)

Category	Age	Description
T-ALL		
TAL1 deregulation	Children < adults	t(1;7)(p32;q35) and t(1;14)(p32;q11) translocations and interstitial 1p32 deletion; generally favorable outcome
LMO2 deregulation	Children	(11;14)(p15;q11) translocation and 5′ *LMO2* deletion; generally favorable outcome
TLX1 (*HOX11*) deregulation	Children < adults	t(10;14)(q24;q11) and t(7;10)(q35;q24) translocations; good prognosis
TLX3 (*HOX11L2*) deregulation	Children and adults	t(5;14)(q35;q32) translocation; commonly fused to *BCL11B*, also a target of deletion and/or mutation; poor prognosis
MLL rearrangements	Children	Multiple partners; disruption of *HOX* gene expression and of self-renewing; poor outcome
9q34 amplification encoding *NUP214-ABL1*	Children	Amenable to tyrosine kinase inhibitors, also identified in high-risk B-ALL; other kinase fusions identified in T-ALL include *EML1-ABL1*, *ETV6-JAK2*, and *ETV6-ABL1*
t(7;9)(q34;q34.3)	Children	Rearrangement of *NOTCH1*
NOTCH1 mutations	Children and adults	Impairment of differentiation and proliferation; overall favorable outcome
FBXW7 mutations	Children and adults	Impairment of differentiation and proliferation; usually evaluated in combination with *NOTCH1*
Early T-cell precursor ALL	Children and adults	Immature immunophenotype; expression of myeloid and/or stem-cell markers; poor outcome; genetically heterogeneous with mutations in hematopoietic regulators, cytokine and Ras signaling, and epigenetic modifiers

GENOMİK BİLGİLERİN KLİNİĞE ENTEGRE EDİLMESİ

- Sekanslama → Moleküler tanı aracı
- Transkripsiyonel profil oluşturma
- Genomik lezyonların tanımlanması → Doğru tanı ve risk sınıflandırması
- Terapötik hedefler ve sinyal yollarının belirlenmesi → yeni tedavi stratejileri

REFERANSLAR

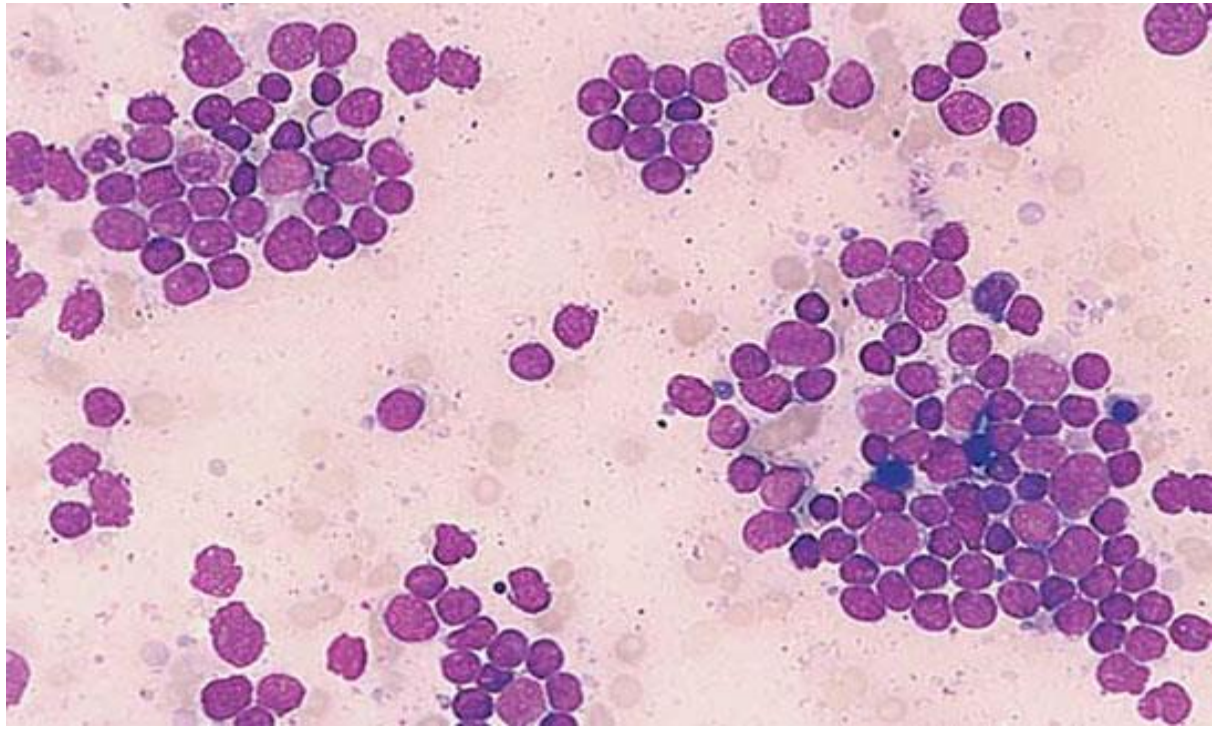
- DeAngelo, D. J., Jabbour, E., & Advani, A. (2020). Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, *40*, 330–342. https://doi.org/10.1200/EDBK_280175
- Foà, R., & Chiaretti, S. (2022). Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, *386*(25), 2399–2411. https://doi.org/10.1056/NEJMra2113347
- Iacobucci, I., & Mullighan, C. G. (2017). Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, *35*(9), 975–983. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7836
- Inaba, H., & Mullighan, C. G. (2020). Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, *105*(11), 2524–2539. https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031
- Kang, Z.-J., Liu, Y.-F., Xu, L.-Z., Long, Z.-J., Huang, D., Yang, Y., Liu, B., Feng, J.-X., Pan, Y.-J., Yan, J.-S., & Liu, Q. (2016). The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chinese Journal of Cancer*, *35*(1), 48. https://doi.org/10.1186/s40880-016-0108-0
- Lee, S. H. R., Li, Z., Tai, S. T., Oh, B. L. Z., & Yeoh, A. E. J. (2021). Genetic Alterations in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Interactions with Clinical Features and Treatment Response. *Cancers*, *13*(16). https://doi.org/10.3390/cancers13164068
- Lejman, M., Chałupnik, A., Chilimoniuk, Z., & Dobosz, M. (2022). Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(5). https://doi.org/10.3390/ijms23052755
- Li, Y., Schwab, C., Ryan, S. L., Papaemmanuil, E., Robinson, H. M., Jacobs, P., Moorman, A. v, Dyer, S., Borrow, J., Griffiths, M., Heerema, N. A., Carroll, A. J., Talley, P., Bown, N., Telford, N., Ross, F. M., Gaunt, L., McNally, R. J. Q., Young, B. D., … Harrison, C. J. (2014). Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*, *508*(7494), 98–102. https://doi.org/10.1038/nature13115
- Luca, D. C. (2021). Update on Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clinics in Laboratory Medicine*, *41*(3), 405–416. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cll.2021.04.003
- Mutlu, H. (2016). Akut Lenfoblastik Lösemi ve Genetik Belirteçler. *Journal of Medical Genetics-2548-0782*, *1*, 133–140.
- Nambiar, M., & Raghavan, S. (2012). Chromosomal translocations among the healthy human population: Implications in oncogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, *70*. https://doi.org/10.1007/s00018-012-1135-x
- Roberts, K. G. (2018). Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology*, *2018*(1), 137–145. https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.137
- Yadav, V., Ganesan, P., Veeramani, R., & Kumar V, D. (2021). Philadelphia-Like Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, *21*(1), e57–e65. https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.08.011

Philadelphia ve Philadelipha like ALL

Dr Müzeyyen Aslaner AK
ZBEÜ Tıp Fakültesi Hematoloji

ALL yetişkinlerde nadir görülen bir lösemi iken çocuk yaş grubunda en sık görülen tiptir.

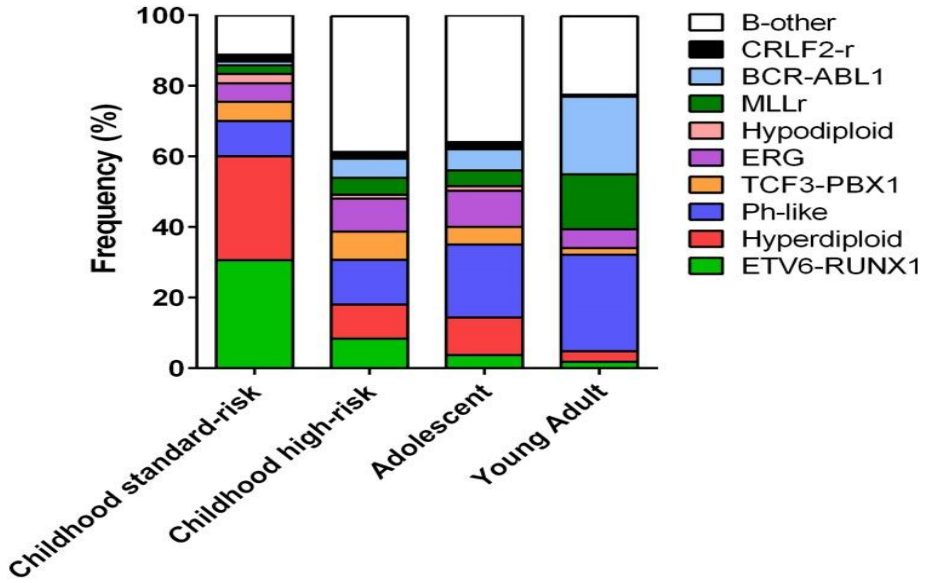
İnsidans 1.6/100.000'dir.
4-5 yaşlarında ya da 50 yaşlarında pik yapar



Chen WP, Chiang WF, Chen HM, Chan JS, Hsiao PJ. Preventive Healthcare and Management for Acute Lymphoblastic Leukaemia in Adults: Case Report and Literature Review. Healthcare (Basel). 2021 May 2;9(5):531. doi:10.3390/healthcare9050531.

-Ching-Hon Pui, Jun J. Yang, Stephen P. Hunger et. al.(2015), Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration, August/24, Journal Of Clınıcal Oncology.

✓Lösemi multifaktöriyel bir hastalık
✓Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir.
✓Translokasyonlar, en sık gözlenen genetik değişiklikler olup, hastalığın bazı tiplerinde diagnostik amaçla kullanılacak kadar sık ve spesifik görülebilirler.
✓Klinik tanıdan sonra verilecek tedavi protokollerinde belirleyici role sahiptirler.



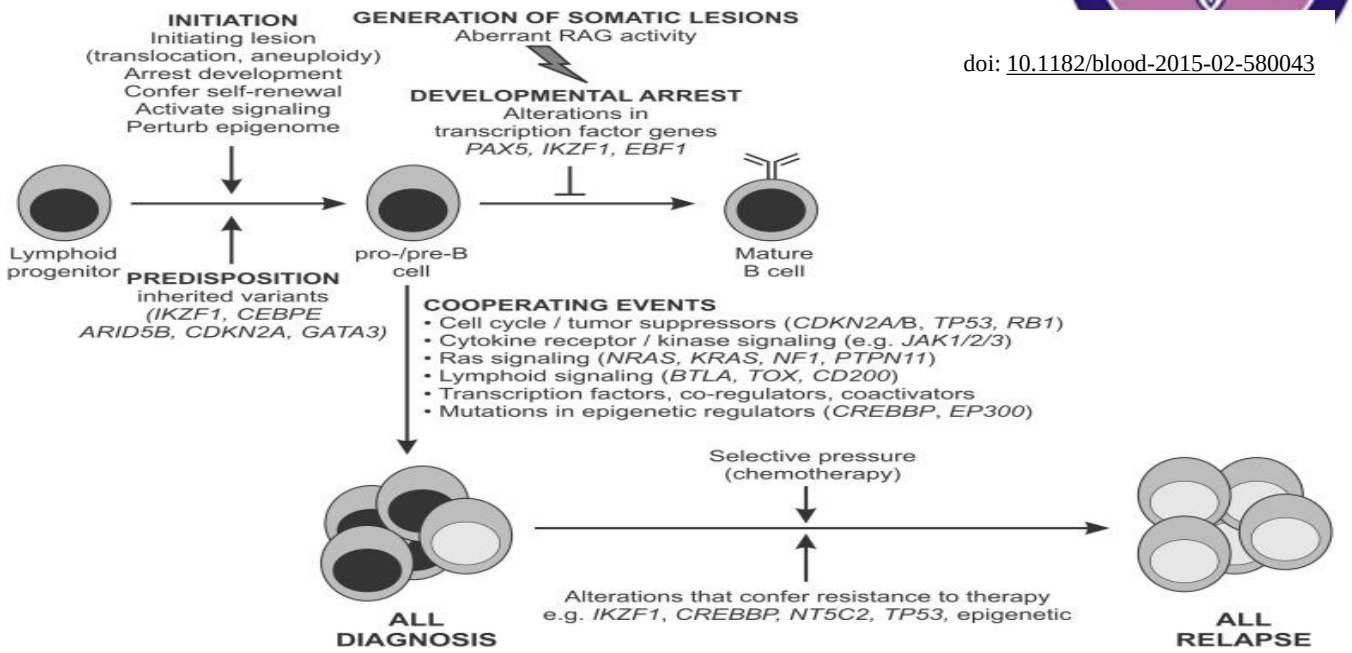
Ph(+)ALL, ilerleyen yaşla birlikte artan sıklıkta görülürken, çocukluk döneminde %1-5, adolesan ve genç erişkin (AYA)grubunda ise artış gösterir ve 50 yaş üstü erişkinlerin %50 kadarında görülebilir

Ph-like ALL prevalansı standart riskli ALL'li çocuklarda %10, genç yetişkinlerde>%25

Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine

Stephen P. Hunger[1] and Charles G. Mullighan[2]

blood Leading the world in reporting basic and applied hematology research
Original Article | Current Issue | About Blood | Submissions | Subscriptions | Contact Us
doi: 10.1182/blood-2015-02-580043



Why Pediatric ALL Does Better Than Adult ALL

Entity	Prognosis	% Pediatric	% Adult
Hyperdiploid	Favorable	25-30	5
t(12;21), *ETV6-RUNX1*	Favorable	20-25	2
Ph+ALL	Unfavorable historically (not today)	5	25
Ph-like ALL	Unfavorable	10	25

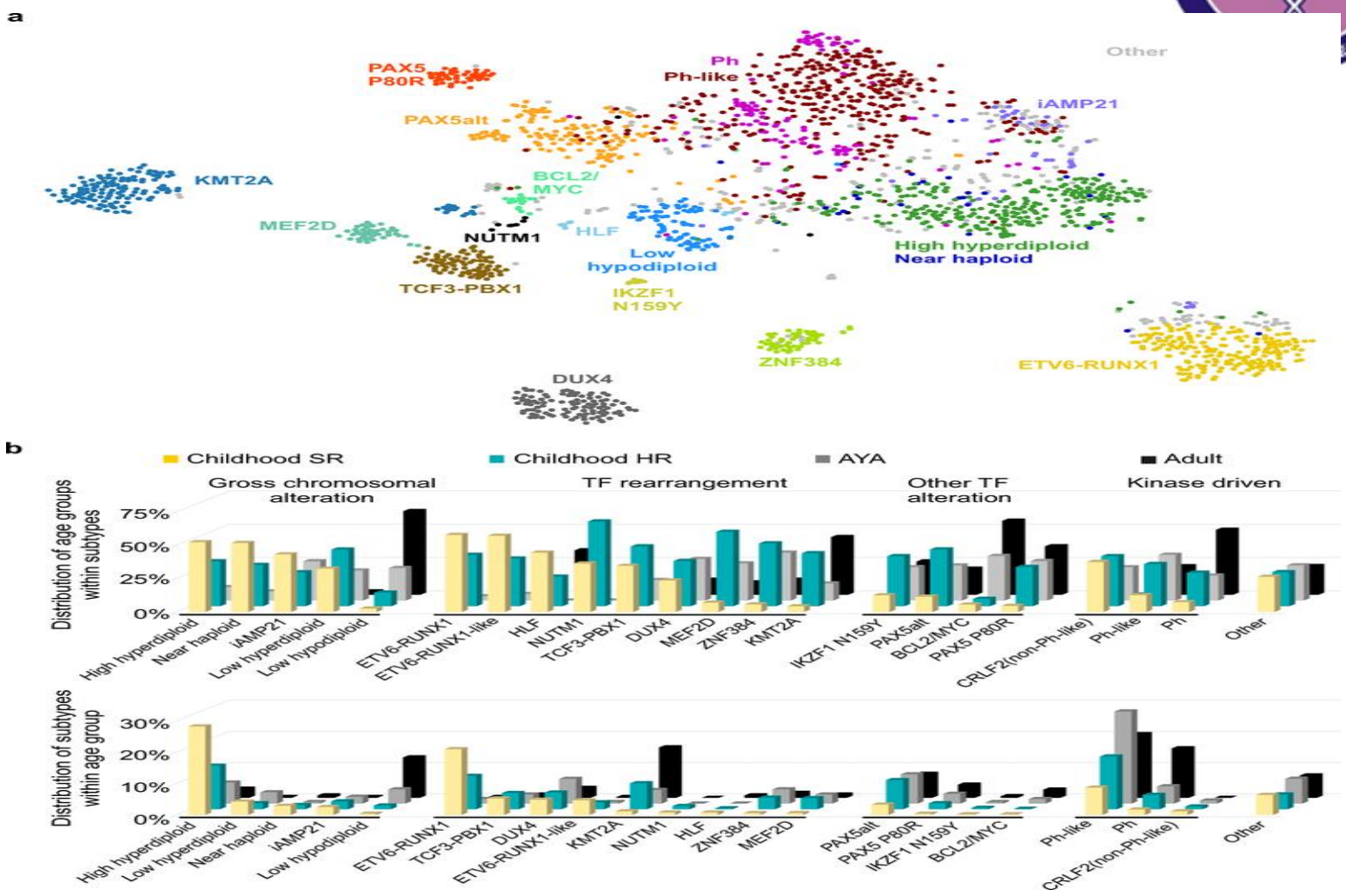
Chen WP, Chiang WF, Chen HM, Chan JS, Hsiao PJ. Preventive Healthcare and Management for Acute Lymphoblastic Leukaemia in Adults: Case Report and Literature Review. Healthcare (Basel). 2021 May 2;9(5):531.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde sağkalım oranı

- 1960'larda <%10
- Günümüzde %90'a ulaşmıştır.

Sağkalımdaki artmış başarı;

- Çoklu kemoterapi protokollerinin etkinliği,
- Minimal rezidüel hastalığın (MRD) takibi
- Hastalığın genomik profilinin anlaşılması ve
- Risk sınıflamasının daha iyi yapılması ile sağlanmıştır



Gu, et al, Nat Genet. 2019 Feb; 51(2): 296–307

1-Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Eng J Med 2015;373(16):1541-52.

2-Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas M, et al. COG Acute Lymphoblastic Leukemia Committee. Children's Oncology Groupup's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2013;60(6):957-63

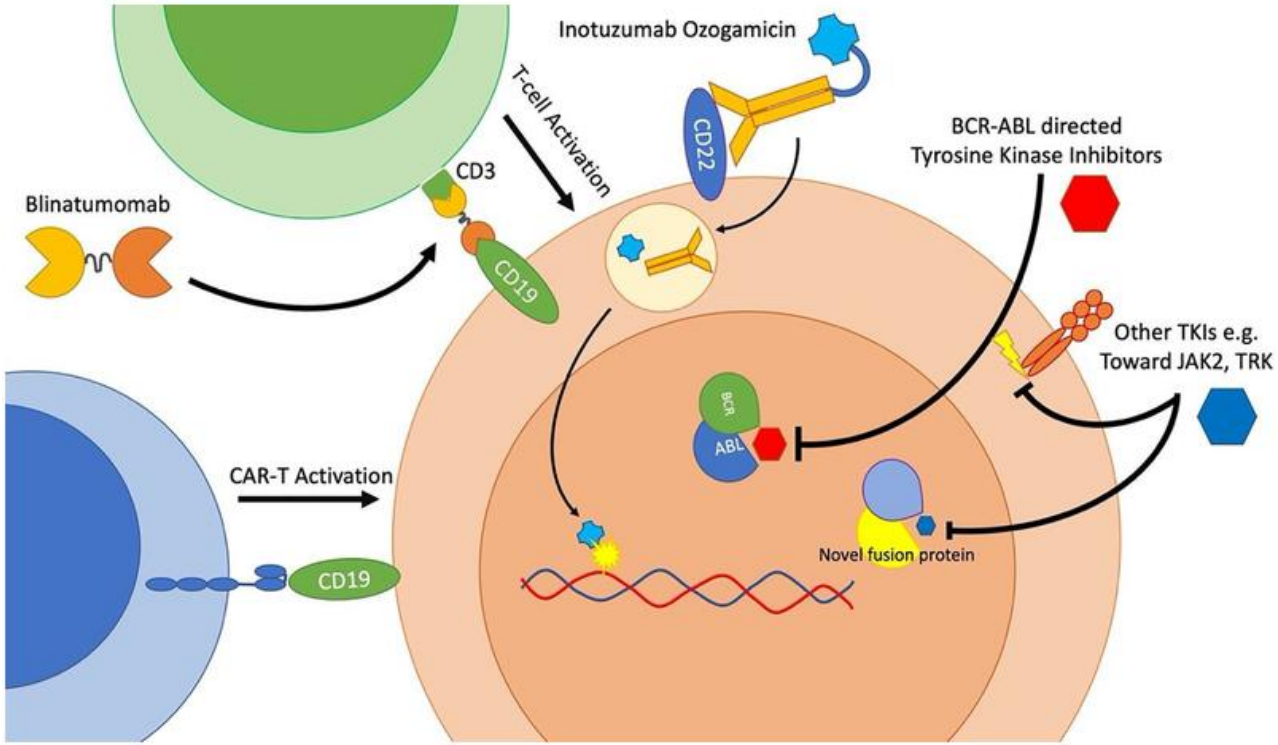
National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2022
Acute Lymphoblastic Leukemia

CYTOGENETIC RISK GROUPS FOR B-ALL

RISK GROUPS	CYTOGENETICS
Good risk	• Hyperdiploidy (51–65 chromosomes) ▸ Cases with trisomy of chromosomes 4, 10, and 17 appear to have the most favorable outcome • t(12;21)(p13;q22): *ETV6-RUNX1*[a]
Poor risk	• Hypodiploidy[b,c] (<44 chromosomes) • *KMT2A* rearranged (t[4;11] or others) • t(v;14q32)/IgH • t(9;22)(q34;q11.2): *BCR-ABL1* (defined as high risk in the pre-TKI era) • Complex karyotype (5 or more chromosomal abnormalities) • *BCR-ABL1*-like (Ph-like) ALL ▸ JAK-STAT (*CRLF2r*,[c,d] *EPORr*, *JAK1/2/3r*, *TYK2r*, mutations of *SH2B3*, *IL7R*, *JAK1/2/3*) ▸ ABL class (rearrangements of *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR*) ▸ Other (*NTRKr*, *FLT3r*, *LYNr*, *PTK2Br*) • Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) • t(17;19): *TCF3-HLF* fusion • Alterations of *IKZF1*[e,f]

Son yıllarda, antikor-ilaç konjugatları, CAR-T hücre tedavisi dahil hücresel tedaviler ve yeni tirozin kinaz inhibitörleri dahil olmak üzere ALL tedavisine bir dizi yeni, oldukça aktif tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır.



Akut Lenfoblastik Lösemide Yeni Terapötik Hedefler

-Bassan R, Bourquin JP, DeAngelo DJ, Chiaretti S. Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi Yönetimine Yeni Yaklaşımlar . JCO . 2018; 36 :3504-19.

-Gavralidis A, Brunner AM. Novel Therapies in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(4):294-304. doi:10.1007/s11899-020-00591-4

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola, James W. Vardiman

B- ALL sınıflamasında spesifik tekrarlayan sitogenetik ve moleküler özellikler ile WHO sınıflaması 2016'da güncellendi ve 2 antite tanımlandı:

1- B-ALL TK/sitokin reseptörü (BCR-ABL1-like/Ph-like) B hücreli ALL
2- 21. kromozomun intrakromozamal amplifikasyonu 21 (iAMP21)

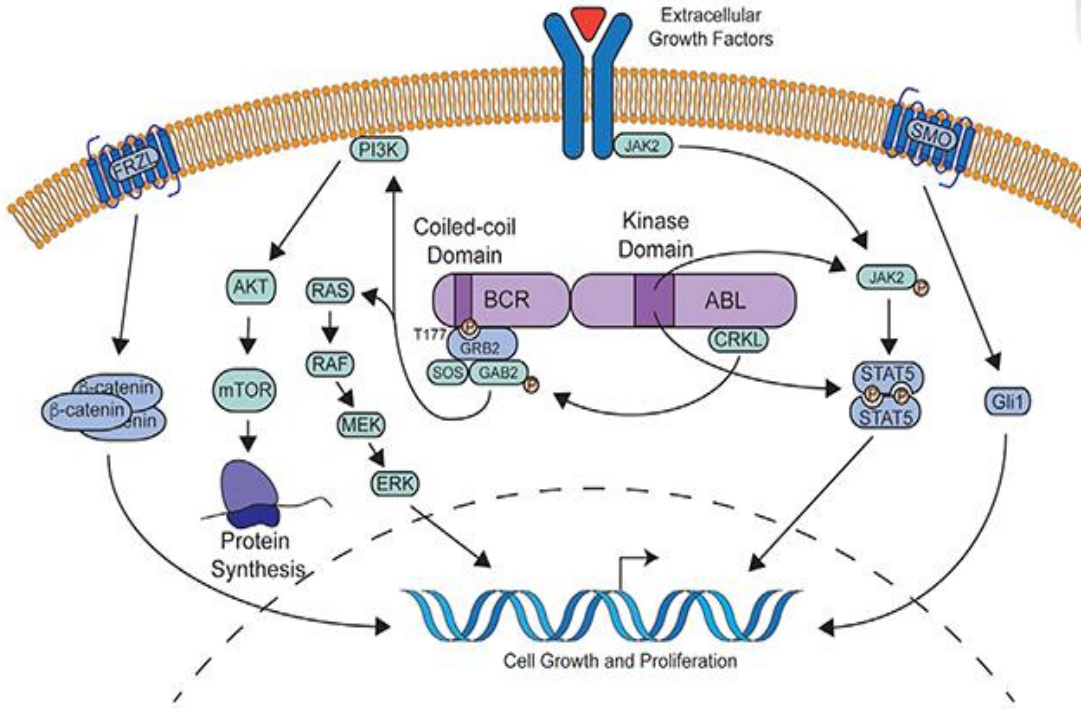
General Prognostic and Treatment Implications based on the revised WHO Classification for Acute Lymphoblastic Leukemia.

WHO Classification of Acute Lymphoblastic Leukemia		
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma	**Prognosis**	**Targets/Treatment Strategies**
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS	No effect in regard to prognosis	Treated as conventional ALL
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities		
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22) (q34.1;q11.2);*BCR-ABL1*	Historically unfavorable; may be improved with TKI therapies	TKIs toward Ph Chromosome (imatinib, dasatinib, ponatinib, etc)
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);*KMT2A* rearranged	Associated with poor prognosis, common in infants	FLT3, Bcl2-I, HDAC-i trials ongoing to see if benefit
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21) (p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*	Most common in childhood, good prognosis	Standard treatment including Asparaginase/MTX
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy	Generally a favorable prognostic marker	Lower intensity therapy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy	Prognosis in general is poor	Possible targeting of PI3K/mTor pathway/RAS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14) (q31.1;q32.3) *IL3-IGH*	Intermediate prognosis	Conventional treatment, no target treatment yet
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19) (q23;p13.3); *TCF3-PBX1*	No significant effect on prognosis	Standard treatment
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like	Poor response to chemotherapy	TKI in addition to chemotherapy improves OS
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21	Adverse	Treatment intensification
TCF3-PBX1+ Rearranged ALL t(1;19)	Favorable outcome	Intensive treatment. TKIs and Ibrutinib improve outcomes
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma		
TCF3 *Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia*	Poor outcome	Intensive chemotherapy/HSCT in first CR
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma	Rare entity, not well defined	Chemotherapy / Unified treatment unknown

Gavralidis A, Brunner AM. Novel Therapies in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(4):294-304. doi:10.1007/s11899-020-00591-4

Ph kromozomu ilk olarak KML de tanmlandı.
B- ALL de tanımlanması tedavide önemli bir adım olmuştur (1,2).

Ph kromozomu =BCR-ABL1 :BCR'de farklı BCR-ABL1 izoformları üreten birkaç kırılma noktası vardır:
1- **p210 BCR-ABL1:** KML'de en yaygın.
2- **p230 BCR-ABL1:** Nötrofilik Kronik Miyeloid Lösemi (NKML
3-**p190 BCR-ABL1:** Ph+ ALL'de.



1-Pane ve diğerleri, 1996)
2-Chissoe *ve* diğerleri , 1995
3-Moorman ve diğerleri, 2010).

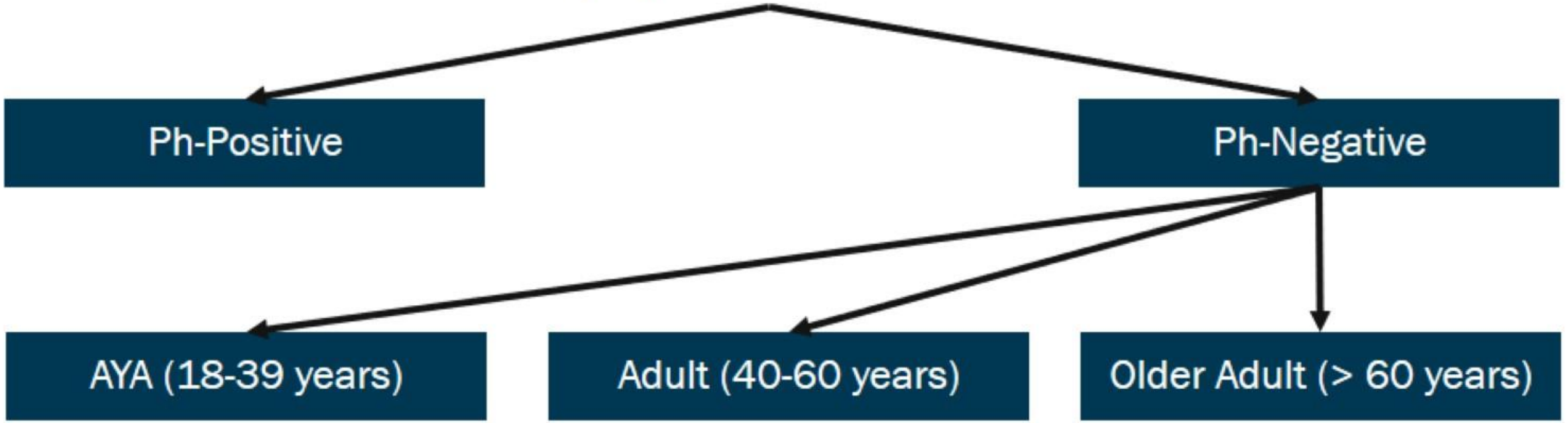
1-Reckel S, Hantschel O. Bcr-Abl: one kinase, two isoforms, two diseases. Oncotarget. 2017;8:78257–8.
2-Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi-Kashani F, Short NJ, Jabbour E. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: current treatments and future perspectives. Clin Adv Hematol Oncol. 2018;16:216–23
3-Gavralidis A, Brunner AM. Novel Therapies in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(4):294-304. doi:10.1007/s11899-020-00591-4

Acute Lymphoblastic Leukemia

AYA, adolescent and young adult; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Schema courtesy Daniel J. DeAngelo, MD, PhD

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

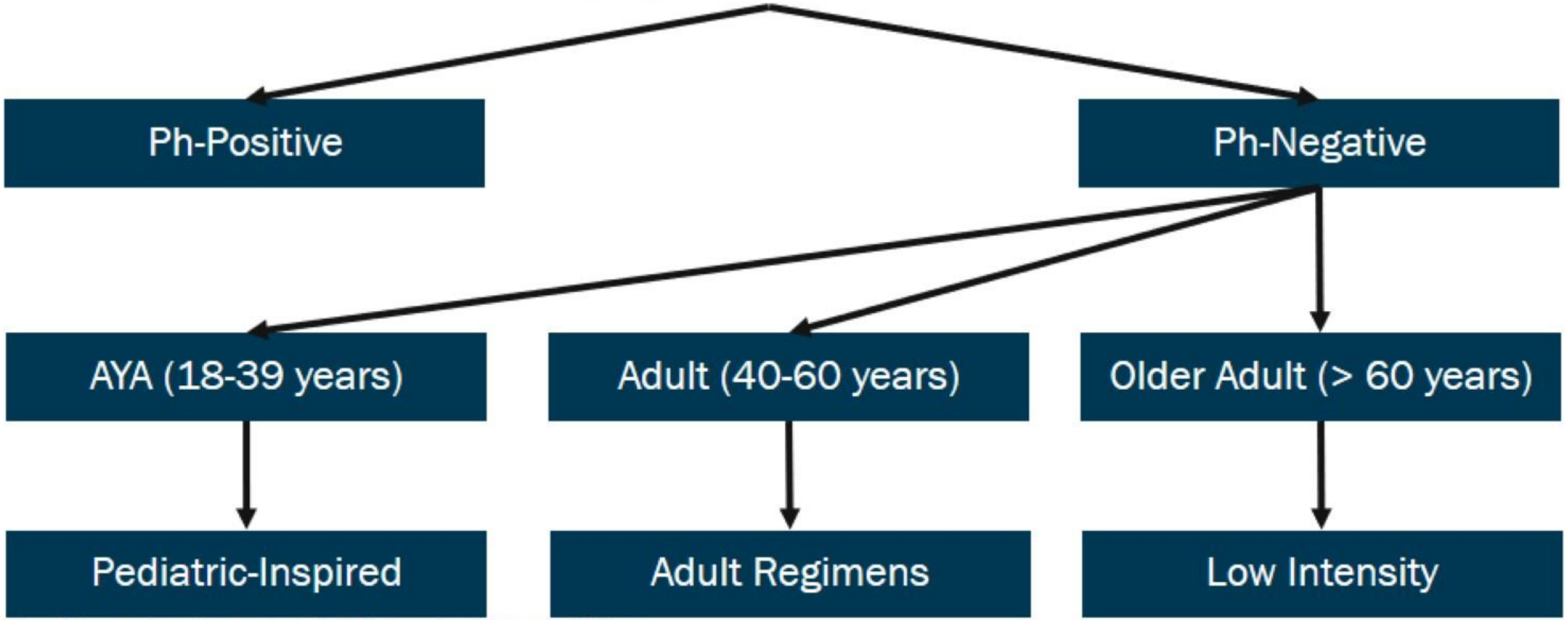
Acute Lymphoblastic Leukemia



AYA, adolescent and young adult; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Schema courtesy Daniel J. DeAngelo, MD, PhD

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

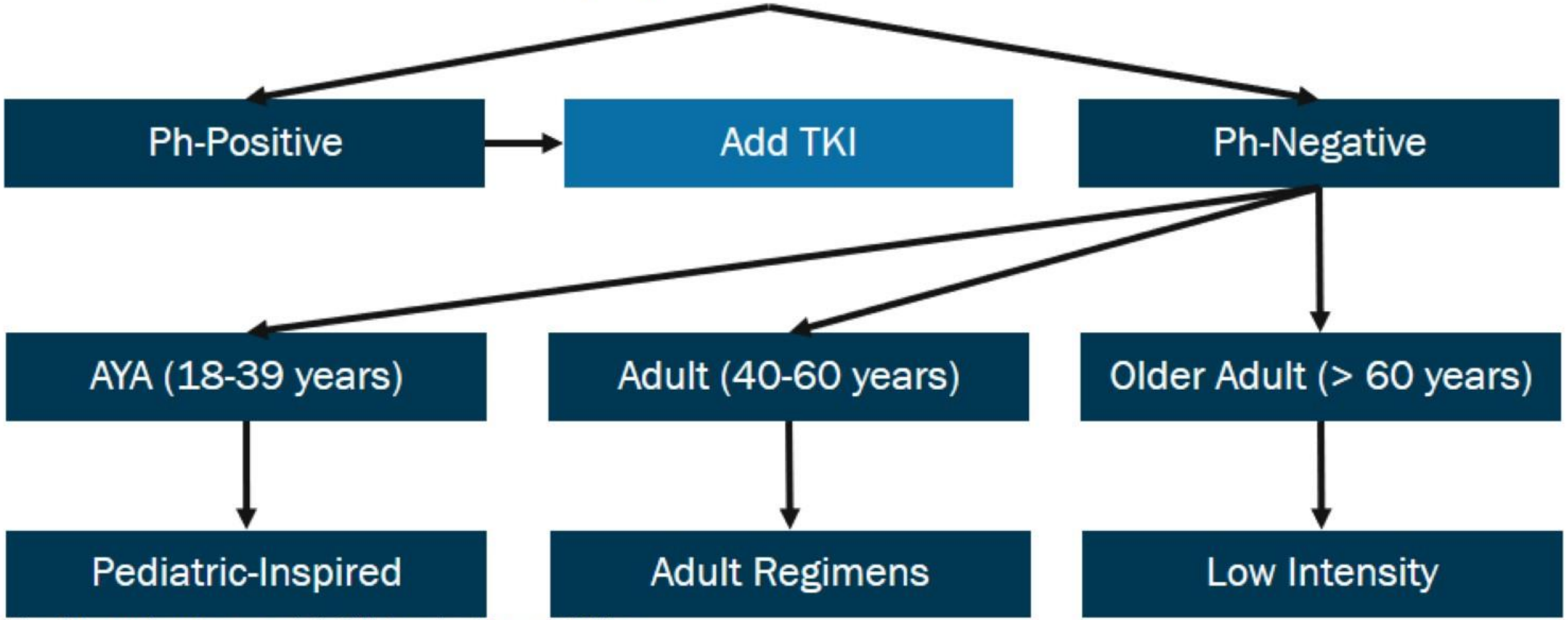
Acute Lymphoblastic Leukemia



AYA, adolescent and young adult; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Schema courtesy Daniel J. DeAngelo, MD, PhD

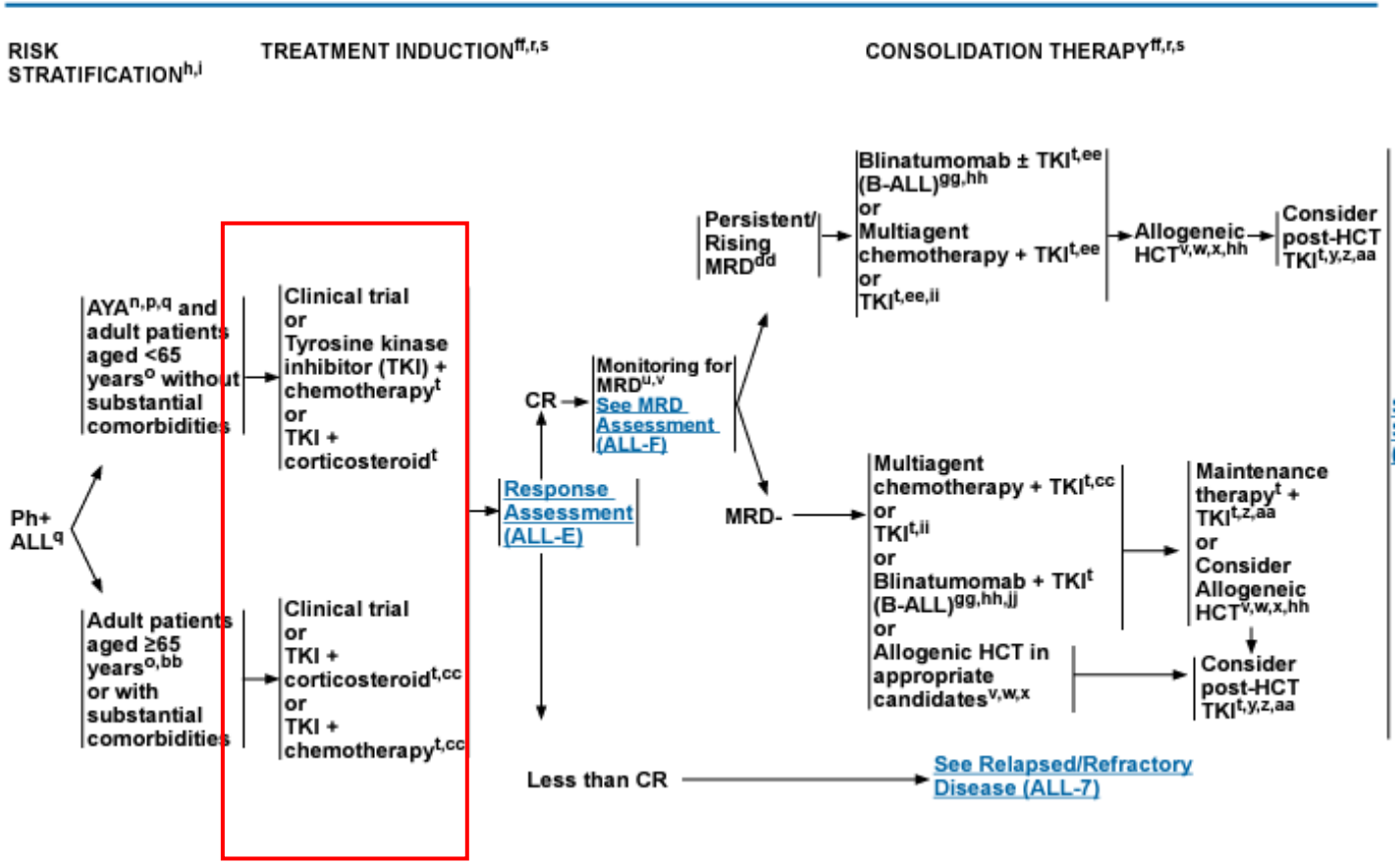
These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

Acute Lymphoblastic Leukemia



AYA, adolescent and young adult; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Schema courtesy Daniel J. DeAngelo, MD, PhD

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.


RISK STRATIFICATION[h,i]
TREATMENT INDUCTION[ff,r,s]
CONSOLIDATION THERAPY[ff,r,s]
Ph+ ALL[q]
AYA[n,p,q] and adult patients aged <65 years[o] without substantial comorbidities
Clinical trial or Tyrosine kinase inhibitor (TKI) + chemotherapy[t] or TKI + corticosteroid[t]
Adult patients aged ≥65 years[o,bb] or with substantial comorbidities
Clinical trial or TKI + corticosteroid[t,cc] or TKI + chemotherapy[t,cc]
Response Assessment (ALL-E)
CR
Monitoring for MRD[u,v] See MRD Assessment (ALL-F)
Persistent/ Rising MRD[dd]
Blinatumomab ± TKI[t,ee] (B-ALL)[gg,hh] or Multiagent chemotherapy + TKI[t,ee] or TKI[t,ee,ii]
Allogeneic HCT[v,w,x,hh]
Consider post-HCT TKI[t,y,z,aa]
MRD-
Multiagent chemotherapy + TKI[t,cc] or TKI[t,ii] or Blinatumomab + TKI[t] (B-ALL)[gg,hh,jj] or Allogenic HCT in appropriate candidates[v,w,x]
Maintenance therapy[t] + TKI[t,z,aa] or Consider Allogeneic HCT[v,w,x,hh]
Consider post-HCT TKI[t,y,z,aa]
Less than CR
See Relapsed/Refractory Disease (ALL-7)

Ph(+) ALL

Geçmişten bugüne Ph(+) ALL'de sonuçlar kötü olmuş ve bu hastalar yüksek risk olarak sınıflandırılmış
TKI tedavisinden önce tek başına kemoterapi ile yaşam süresi 1 yıl iken AHKN standart bir yaklaşım olarak kullanıldı.

TKI'lerin kemoterapiye eklenmesi;hastalarının tedavisinde devrim yaratmıştır ve standart tedavi haline gelmiştir(4).

TKİ
1.Kuşak TKİ:İmatinib
2.Kuşak TKİ:dasatinib, nilotinib,bosutinib
3.Kuşak TKİ:ponatinib

Kullanılacak ideal TKİ bilinmemekle birlikte hastaların BCR-ABL1 mutasyon durumu, komorbiditeleri, önceki maruziyet göz önüne alınarak karar verilmesi önerilmektedir.

Acute Lymphoblastic Leukemia ARTICLES

Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia

Naval Daver, Deborah Thomas, Farhad Ravandi, Jorge Cortes, Rebecca Garris, Elias Jabbour, Guillermo Garcia-Manero, Gautam Borthakur, Tapan Kadia, Michael Rytting, Marina Konopleva, Hagop Kantarjian, and Susan O'Brien

Ph (+) ALL'de indüksiyon tedavisi sitotoksik KT+TKİ'den oluşmaktadır.
En iyi sonuçlar TKİ'nin erken ve uzun süreli kullanımı ile elde edilmiştir.

İmatinib, Ph(+)ALL'de çalışılan ilk TKI idi.

1-Hind Rafei, Hagop M. Kantarjian & Elias J. Jabbour (2019) Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia, Leukemia & Lymphoma, 60:11, 2606-2621, DOI: 10.1080/10428194.2019.1605071
2-Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2015;100:653–661.
3. . Rafei H, Kantarjian HM, jabbour ej. Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Leukema-Lymphoma. 2019;60(11): 2606-21. doi: 10.1080/10428194.2019.1605071.

4-Samra et al. Journal of Hematology & Oncology (2020) 13:70 https://doi.org/10.1186/s13045-020-00905-2

	Number (%)				P value		
		Imatinib cohort					
	Preimatinib cohort (N = 266)	Any imatinib (N = 175)	Late imatinib (N = 86)	Early imatinib (N = 89)	Preimatinib vs any imatinib	Late vs early imatinib	Pre vs late vs early imatinib (trend)
Significant infection phase I induction	112/254 (44%)	84/169 (50%)	43/83 (52%)	41/86 (48%)	P = .3	P = .6	P = .4
Significant infection phase II induction	130/217 (60%)	80/144 (56%)	41/72 (57%)	39/72 (54%)	P = .4	P = .7	P = .4
Died in induction (<day 56)	13 (5%)	9 (5%)	3 (3%)	6 (7%)	P = .9	P = .5	P = .6
Survived induction, but no CR	34/253 (13%)	5/166 (3%)	4/83 (5%)	1/83 (1%)	P = .0003	P = .4	P = .0003
CR achieved after 2 phases of protocol induction	177 (67%)	135 (77%)	65 (76%)	70 (79%)	P = .02	P = .6	P = .05
CR achieved, but a "protocol deviation" occurred in induction**	19 (7%)	19 (11%)	9 (10%)	10 (11%)			
No CR following induction, but achieved CR after induction/consolidation	20 (8%)	5 (3%)	5 (6%)	0 (0%)			
CR assumed, but no date available*	3 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	2 (2%)			
Overall CR	219 (82%)	161 (92%)	79 (92%)	82 (92%)	P = .004	P = .9	P = .008

*Preimatinib cohort patients: 2 died (at 13 months and 2 years, 3 months), 1 alive at 9 years, 1 month. Imatinib cohort patients: 1 emigrated day 75, and 1 alive at 4 years, 8 months.

**NB, no patient received dasatinib during initial therapy.

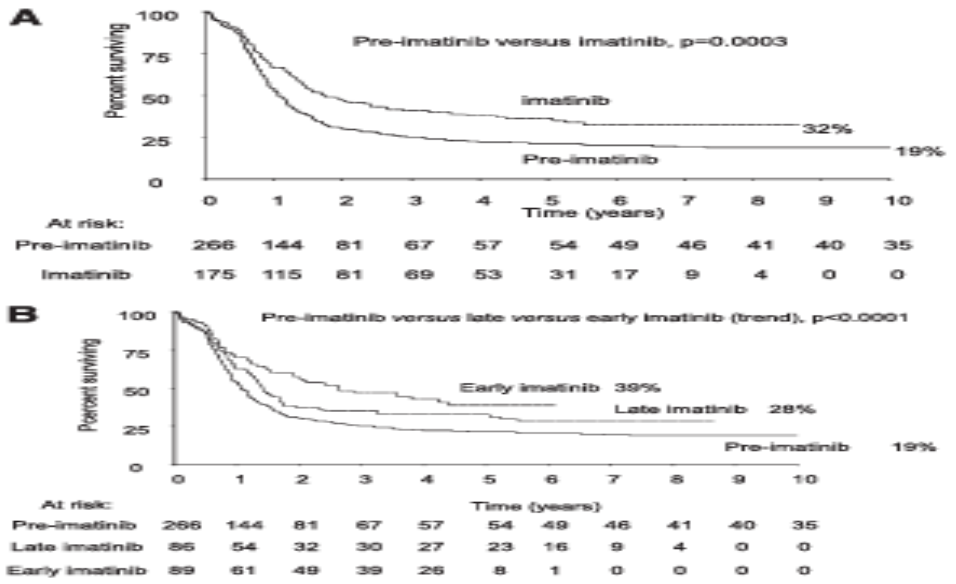


Figure 2. Kaplan Meier plot of 10-year OS of all patients with Ph+ ALL by cohort. (A) Preimatinib vs imatinib. (B) Preimatinib vs late imatinib vs early imatinib.

UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long−term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia

Adele K Fielding [1], Jacob M Rowe, Georgina Buck, Letizia Foroni, Gareth Gerrard, Mark R Litzow, Hillard Lazarus, Selina M Luger, David I Marks, Andrew K McMillan, Anthony V Moorman, Bella Patel, Elisabeth Paietta, Martin S Tallman, Anthony H Goldstone

DOI: 10.1182/blood-2013-09-529008

		Imatinib cohort					
	Preimatinib cohort (N = 266)	Any imatinib (N = 175)	Late imatinib (N = 86)	Early imatinib (N = 89)	Preimatinib vs any imatinib	Late vs early imatinib	Pre- vs late vs early imatinib (trend)
	Percent at 4 y (95% CI)						
OS	22 (17-27)	38 (31-45)	33 (23-43)	43 (32-53)	OR = 0.67 (0.53-0.83) **P = .0003**	OR=0.75 (0.52-1.09) P = .1	OR=0.77 (0.67-0.88) **P < .0001**
EFS	18 (13-22)	33 (26-40)	28 (18-37)	37 (27-48)	OR = 0.65 (0.52-0.80) **P = .0001**	OR=0.74 (0.51-1.06) P = .1	OR=0.75 (0.66-0.85) **P < .0001**
RFS	33 (26-41)	50 (41-58)	46 (33-58)	53 (41-66)	OR = 0.59 (0.46-0.79) **P = .0003**	OR=0.67 (0.42-1.09) P = .1	OR=0.72 (0.61-0.85) **P = .0001**
Survival free from death in remission	64 (55-73)	72 (64-80)	66 (53-80)	76 (66-86)	OR = 0.81 (0.53-1.24) P = .3	OR=0.79 (0.41-1.52) P = .5	OR=0.86 (0.67-1.11) P = .2

Overall ratio (brackets denote 95% CI). OR <1 indicates better outcome in the later comparator(s) (ie, better outcome in the any imatinib compared with preimatinib cohort, better outcome in early imatinib compared with the late imatinib cohort, and better outcome in early imatinib compared with the late imatinib compared with the preimatinib cohort). *P* values that are significant between the cohorts are shown in bold.

İmatinib tedavisinin erken başlanması sağkalım ve allojeneik nakile ilerleyen hastalar üzerinde katkı sağlar.
Myeloablatif allojeneik nakil vs Pre -imatinib KT:OS %50 vs %19,EFS %46 vs %14, RFS %69 vs %18
Genç HLA donörü olan komorbiditesi olmayan hastalarda AHKN önerilir.

Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions

Bachar Samra, Elias Jabbour, Farhad Ravandi, Hagop Kantarjian and Nicholas J. Short

Published frontline trials of TKI-based regimens in adult Ph-positive ALL

TKI	*N*	Median age, years [range]	CR rate, %	Induction mortality, %	Overall CMR rate, %	HSCT rate, %	RFS rate, %	OS rate, %
Intensive chemotherapy + TKI								
Imatinib	54	51 [17-84]	93	2	45	30	43 (5-year)	43 (5-year)
Imatinib	169	42 [16-64]	92	5	NR	72	50 (4-year)	38 (4-year)
Dasatinib	72	55 [21-80]	96	4	60	17	44 (5-year)	46 (5-year)
Nilotinib	90	47 [17-71]	91	9	86	70	72 (2-year)	72 (2-year)
Ponatinib	86	46 [21-80]	100	0	86	21	84 (3-year)	78 (3-year)
Lower-intensity chemotherapy + TKI								
Imatinib	135	49 [18-59]	98	9	28	62	EFS 37 (5-year)	46 (5-year)
Dasatinib	71	69 [59-83]	96	4	24	10	EFS 28 (5-year)	36 (5-year)
Dasatinib	60	42 [19-60]	100	0	19	42	49 (3-year)	58 (3-year)
Nilotinib	79	65 [55-85]	94	2	58	16	42 (4-year)	47 (4-year)
Nilotinib	60	47 [18-59]	98	2	NR; MMR 80	52	85 (1-year)	96 (1-year)
Steroids + TKI								
Imatinib	30	69 [61-83]	100	0	4	NR	48 (1-year)	74 (1-year)
Dasatinib	53	54 [24-77]	100	0	15	34	51 (2-year)	69 (2-year)
Ponatinib	42	69 [27-85]	95	0	46	NR	NR	88 (1-year)
Blinatumomab + TKI								
Dasatinib	63	55 [24-82]	97	2	36	19	88 (1-year)	95 (1-year)

TKI tyrosine kinase inhibitor, *N* number, *CR* complete response, *CMR* complete molecular response, *NR* not reported, *MMR* major molecular response, *HSCT* allogeneic hematopoietic stem cell transplant, *RFS* relapse-free survival, *EFS* event-free survival, *OS* overall survival

EBMT akut lösemi çalışma grubu tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada;

İlk tam remisyondaki 473 de novo Ph(+)ALL hastası değerlendirilmiş.

Bu hastalara kardeş ve akraba dışı AHKN yapılmıştır.

✓ AKHN öncesi verilen TKİ , daha iyi genel sağkalım,

daha düşük nüks insidansı (p=0.01) ile ilişkilendirilmiştir.

✓ Nakil sonrası dönemde, idame TKİ uygulamasının daha uzun lösemisiz sağkalım, genel sağkalım (p=0.004),

daha düşük nüks insidansı (p=0,01 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

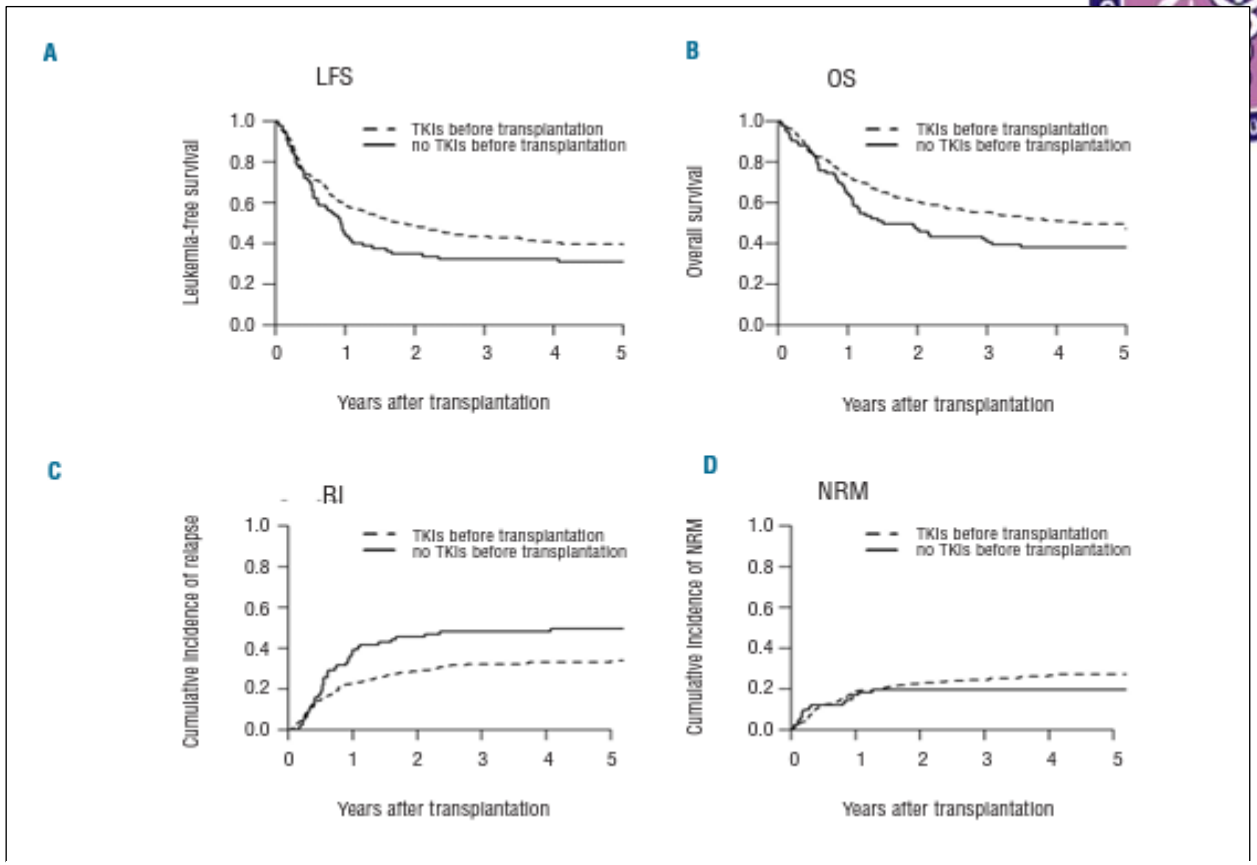


Figure 1. Probability of (A) leukemia-free survival (LFS), (B) overall survival (OS), (C) relapse incidence (RI), and (D) non-relapse mortality (NRM) in allografted patients with Ph+ALL in first complete remission with TKIs before allogeneic stem cell transplantation *versus* without TKIs before allogeneic stem cell transplantation.

Brissot e, Labopin M, Beckers MM, Socié g, Rambaldi A, Volin L, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2015;100(3):392-9. doi: 10.3324/haematol.2014.116954.

Ph (+) ALL'de en iyi sonuçlar TKİ'nin erken ve uzun süreli kullanımı ile elde edilmiştir.

Targeted therapy paves the way for the cure of acute lymphoblastic leukaemia

Hind Rafei, Hagop M. Kantarjian, Elias J. Jabbour

Hind Rafei,Hagop M. Kantarjian,Elias J. Jabbour. Targeted therapy paves the way for the cure of acute lymphoblastic leukaemia
British Journal of Haematology, 2020,188,207–223

268 hasta
Ort yaş 47

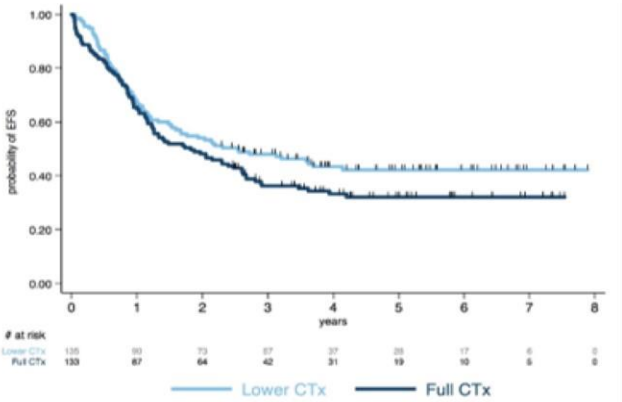
Chalandon et al. imatinib ile düşük yoğunluklu kemoterapiyi standart hiper-CVAD ile karşılaştırdı.
4,8 yıllık medyan takip ile, 5 yıllık olaysız sağkalım (EFS) ve OS oranları, kollar arasında fark olmaksızın sırasıyla %37.1 ve %45.6 idi

The GRAAPH-2005 Study

Front-line randomization

- Full hyper-CVAD CTx + imatinib
- Imatinib-based + lower CTx (omitting Cyclo and DOX) during cycle 1

	Lower CTx n= 135	Full CTx n= 133	*P*
CR rate	98.5%	91%	.006
CMR rate	28.6%	22.6%	.34
ED rate	0.7%	6.7%	.010
Day-60 mortality	2.2%	9%	.017
Allo-HSCT, n	82	79	ns



CTx, chemotherapy; DOX, doxorubicin; ED, early death; ns, not significant
Chalandon Y, et al. Blood. 2015;125:3711-3719.

93

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

İkinci kuşak TKI'lerin sağkalım üzerinde daha etkin olduğu belirtilmiştir.

İmatinib direnç/ intoleran 36 hastada dasatinib 140 mg/gün kullanılmıştır. Hastaların %42'sinde majör hematolojik yanıt elde edilmişken, bunların %67'sinde yanıt süreklilik göstermiştir ve hastaların %58'inde ise tam sitogenetik yanıt elde edilmiştir(1).

Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study

Michael B. Lilly,[1]* Oliver G. Ottmann,[2] Neil P. Shah,[3] Richard A. Larson,[4] Josy J. Reiffers,[5] Gerhard Ehninger,[6] Martin C. Müller,[7] Aude Charbonnier,[8] Eduardo Bullorsky,[9] Herve Dombret,[10] Mary Brigid Bradley-Garelik,[11] Chao Zhu,[11] and Giovanni Martinelli[12]

Ph(+)ALL tanılı 84 hasta
dasatinib 140 mg/gün 1x1 (n=40)
2x70 mg (n=44)
2 yıl takip edilmiş.
Sonuç olarak günde 2x70 mg ile karşılaştırıldığında, 1x140 mg dasatinib, imatinib dirençli veya intoleran Ph(+)ALL tanılı hastalarda benzer genel etkinlik ve güvenlik gösterdiği gözlenmiştir(2)

1-Ottmann O, Dombret H, Martinelli g, Simonsson B, guilhot F, Larson RA, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood. 2007;110(7):2309-15. doi: 10.1182/blood-2007-02-073528.

2-Lilly MB, Ottmann Og, Shah nP, Larson RA, Reiffers jj, ehninger g, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. Am j Hematol. 2010;85(3):164-70. doi: 10.1002/ajh.21615.

Tirozin kinaz inhibitörlerinin kemoterapiye eklenmesiyle elde edilen başarılı sonuçların ardından, indirgenmiş yoğunlukta veya sadece steroid kombinasyonu ile kullanımı yer bulmuştur

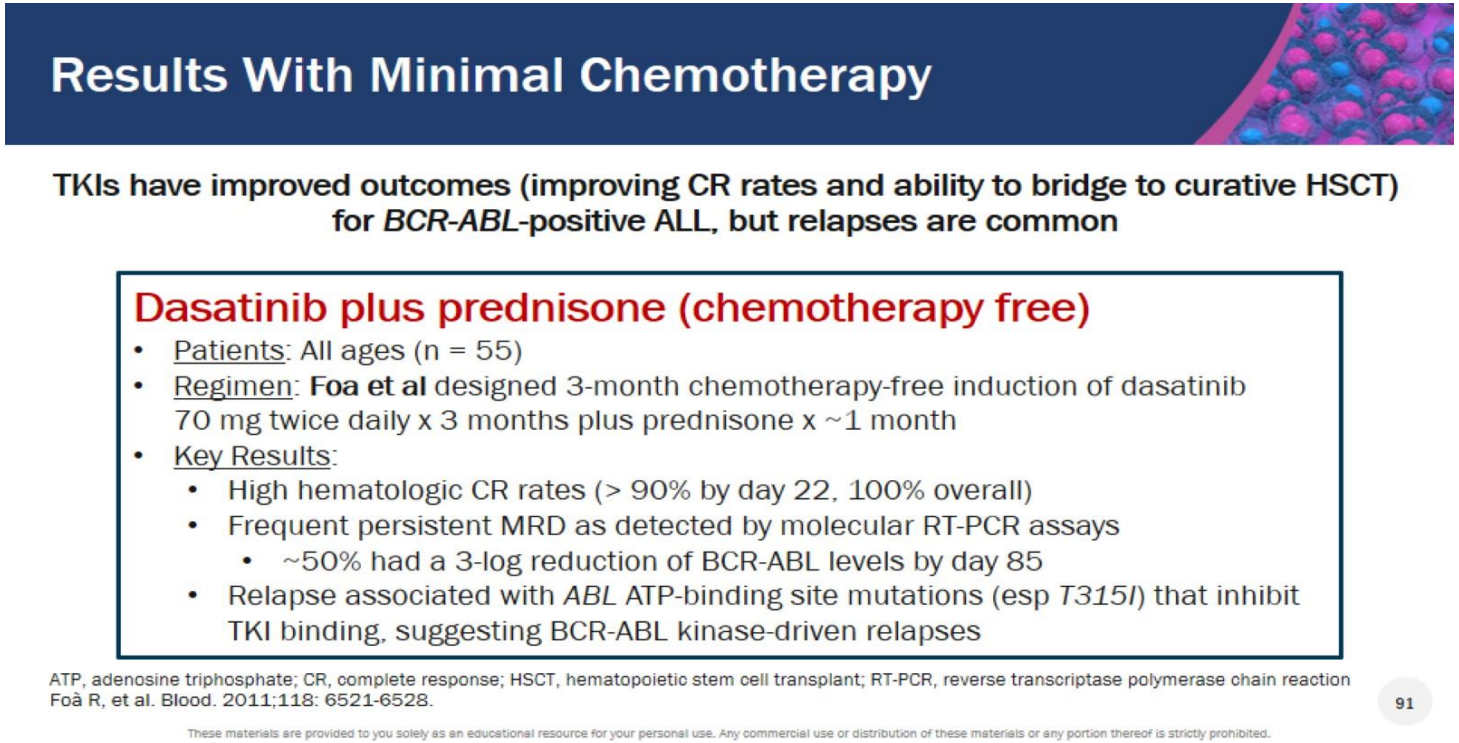
GIMEMA LAL1205 protokolünde, >18 y yeni tanı Ph(+)ALL hastaları indüksiyon olarak dasatinib ve steroid ile tedavi edilmiş, tüm hastalarda hematolojik yanıt elde edilmiştir.

20. ayda, genel sağkalım %69, hastalıksız sağkalım %51,1 olarak saptanmıştır.

22. günde BCR-ABL seviyelerinde düşüş gözlenen hastaların hastalıksız sağkalım oranlarının gözlenmeyenlerle karşılaştırıldığında, düzeldiği görülmüştür (ortanca DFS: 21.5 ay, 20. ayda %51.1).

Nüks 17 vakanın 12'sinde T315I mutasyonu tespit edilmiştir.

Dasatinib+steroid ile indüksiyon tedavisi, iyi tolere edilir bir tedavi olarak yer bulmuştur(1)



1-Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni g, guarini A, De Propris MS, et al; gIMeMA Acute Leukemia Working Party. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2011; 118(25):6521-8. doi: 10.1182/blood-2011-05-351403.

PACE çalışmasında dasatinib/nilotinib dirençli/ intoleran, T315I mutasyonu olan KML ve Ph(+)ALL hastalarda ponatinib yanıtı değerlendirilmiştir.

Ortanca takip süresi 15 ay olan bu heterojen grupta Ph(+)ALL tanılı 32 hastanın %41'inde majör hematolojik yanıt ve %47'sinde majör sitogenetik yanıt sağlanmıştır.

Hastaların %9'unda ciddi arteriyel trombotik olaylar gözlenmiş; bu olayların %3'ünde tedaviyle ilişkili olduğu kabul edilmiştir.

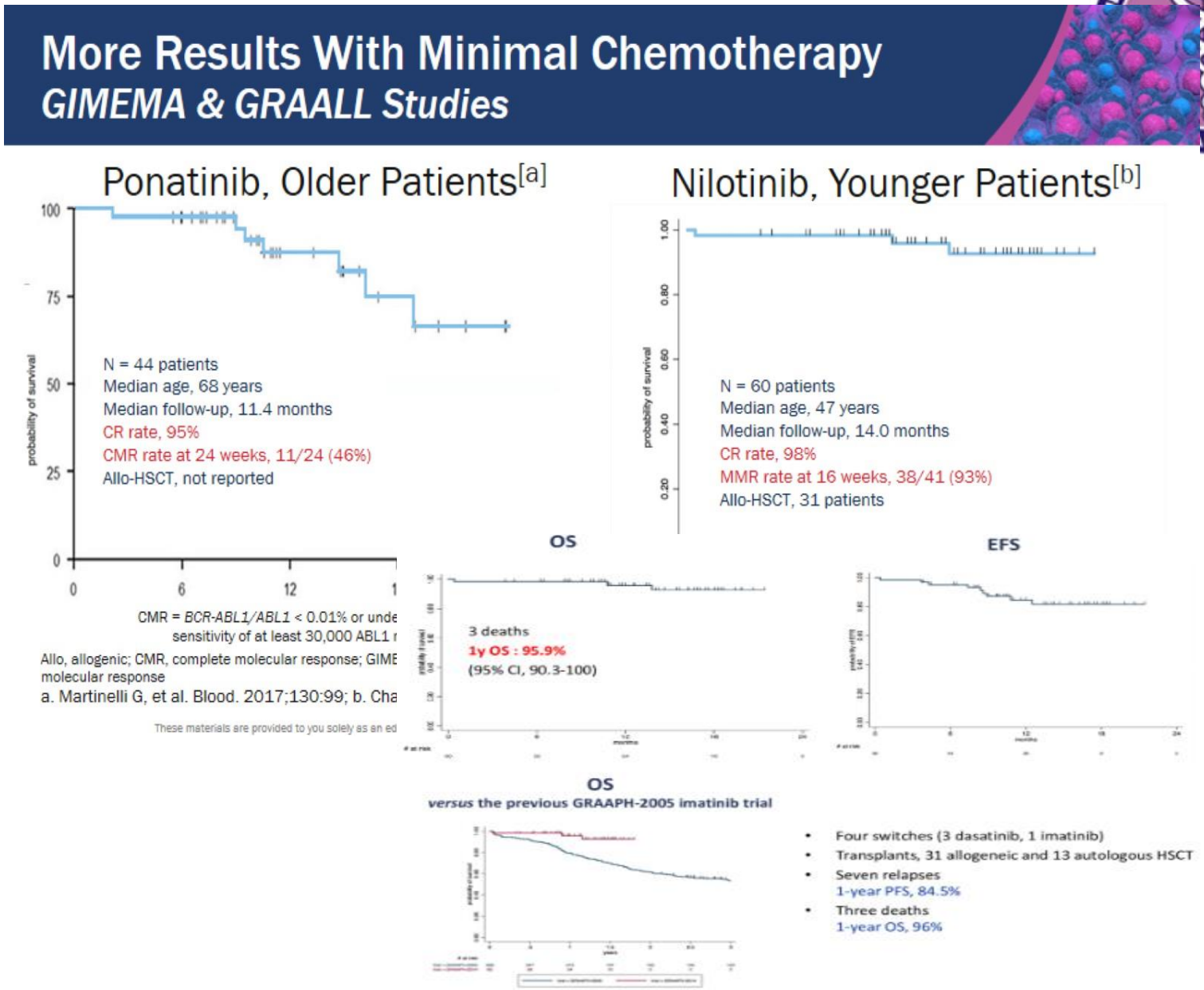
Ponatinib, özellikle T315I mutasyonu olan veya diğer tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli Ph(+) ALL hastalarında etkili bir tirozin kinaz inhibitörüdür

Cortes je, Kim DW, Pinilla-Ibarz j, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al; PACe Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. n engl j Med. 2013;369(19):1783-96. doi: 10.1056/nejMoa1306494.

≥ 60 yaş yoğun kemoterapi ve kök hücre nakli için uygun olmayan 44 hasta çalışmaya almış.

Hastalar, 6 haftalık ardışık 8 kür 45 mg/gün ponatinib
ön steroid tedavisi 1.kür de 14. günden 29. güne kadar uygulandı.
CNS profilaksisi için her 28 günde bir metotreksat, sitarabin ve deksametazon ile intratekal tedavi uygulandı(haftada 2 kez)

Ponatinib ve steroid, yeni teşhis edilmiş uygun olmayan/yaşlı Ph(+) ALL hastalarında yüksek etkinlik göstermektedir.



Yeni tanı Ph(+)ALL
63 hasta.
Ortanca yaş 54(24-82)
İndüksiyon tedavisi:Dasatinib140mg/gün 1-84gün
Prednison 60mg/m2/gün (-6)-31 gün
İntratekal profilaxi Mtx-MP
Pekiştirme tedavisi:Blinatumomab 28microg/gün
4 hf+2 hf ilaçsız

THY %98
MMY %29

1.sonlanım:moleküler yanıt
2.sonlanım:MRD,DFS,OS,relaps sıklığı
2 blinatumomab siklusundan ➔moleküler yanıt %60'a yükseldiği ve ek blinatumomab döngülerinden sonra daha da arttı.
18 aylık medyan takipte, genel sağkalım %95
Hastalıksız sağkalım %88
IKZF1 delesyonu ve genetik anormallikleri (*CDKN2A,CDKN2B* , *PAX5* her ikisi [*IKZF1* plus]) olan hastalarda hastalıksız sağkalım daha düşüktü .

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 22, 2020 VOL. 383 NO. 17

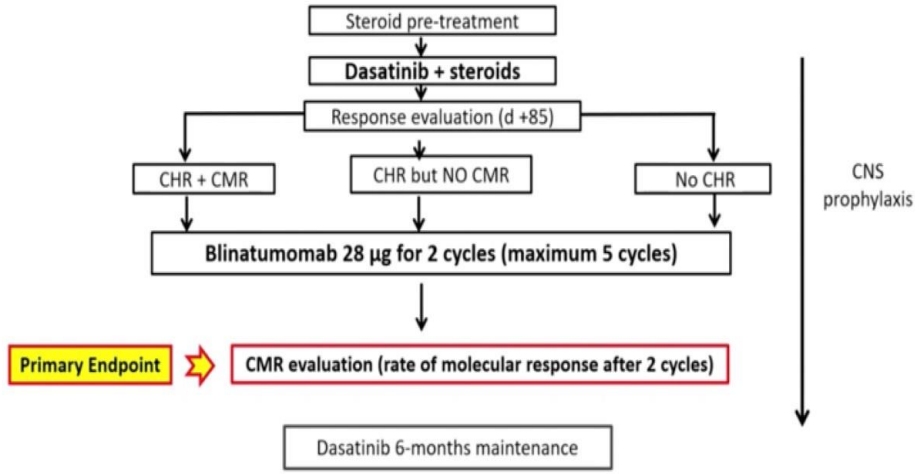
Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults

Robin Foà, M.D., Renato Bassan, M.D., Antonella Vitale, M.D., Loredana Elia, M.D., Alfonso Piciocchi, M.S., Maria-Cristina Puzzolo, Ph.D., Martina Canichella, M.D., Piera Viero, M.D., Felicetto Ferrara, M.D., Monia Lunghi, M.D., Francesco Fabbiano, M.D., Massimiliano Bonifacio, M.D., Nicola Fracchiolla, M.D., Paolo Di Bartolomeo, M.D., Alessandra Mancino, M.S., Maria-Stefania De Propris, Ph.D., Marco Vignetti, M.D., Anna Guarini, Ph.D., Alessandro Rambaldi, M.D., and Sabina Chiaretti, M.D., Ph.D., for the GIMEMA Investigators*

S112
Updated Results of the GIMEMA LAL2116, D-ALBA TRIAL, for Newly Diagnosed Adults With Ph-Positive ALL

D-ALBA: treatment scheme

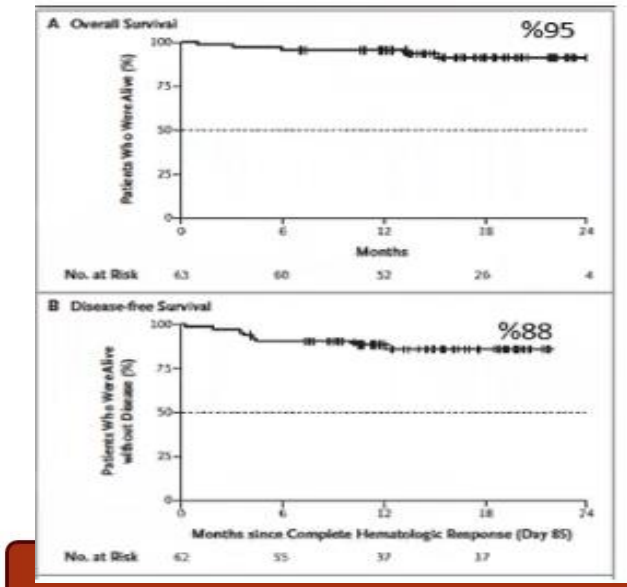
Designed for newly diagnosed Ph+ ALL, no upper age limit; sample size: 63

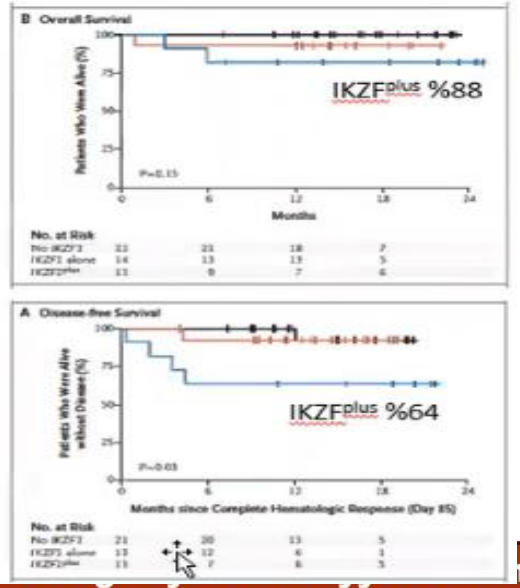


Foà R, et al. N Eng J Med. 2020;383:1613-1623; Chiaretti S, et al. HemaSphere. 2021;5(S2): Abstract S112.

115

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.





S112
Updated Results of the GIMEMA LAL2116, D-ALBA TRIAL, for Newly Diagnosed Adults With Ph-Positive ALL (cont)

D-ALBA: updated molecular responses

	No molecular response (%)	CMR		PNQ		Overall molecular response (%)
Day 85	42/59 (71)	6/59	10%	11/59	19%	17/59 (**29**)
After cycle I	20/55 (36)	19/55	34%	16/55	29%	35/55 (**64**)
After cycle II	22/55 (40)	23/55	41%	10/55	18%	33/55 (**60**)
After cycle III	12/40 (30)	20/40	50%	8/40	20%	28/40 (**70**)
After cycle IV	7/36 (19)	17/36	47%	12/36	33%	29/36 (**81**)
After cycle V	8/29 (19)	16/29	55%	5/29	17%	21/29 (**72**)

	Overall molecular responses (%)*
3rd month follow-up	77
6th month follow-up	77
9th month follow-up	95
12th month follow-up	89

Conversion rate per cycle?
CMR or PNQ?

PNR, positive nonquantifiable
* Carried out in a subset of the whole population
Chiaretti S, et al. HemaSphere. 2021;5(S2): Abstract S112.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

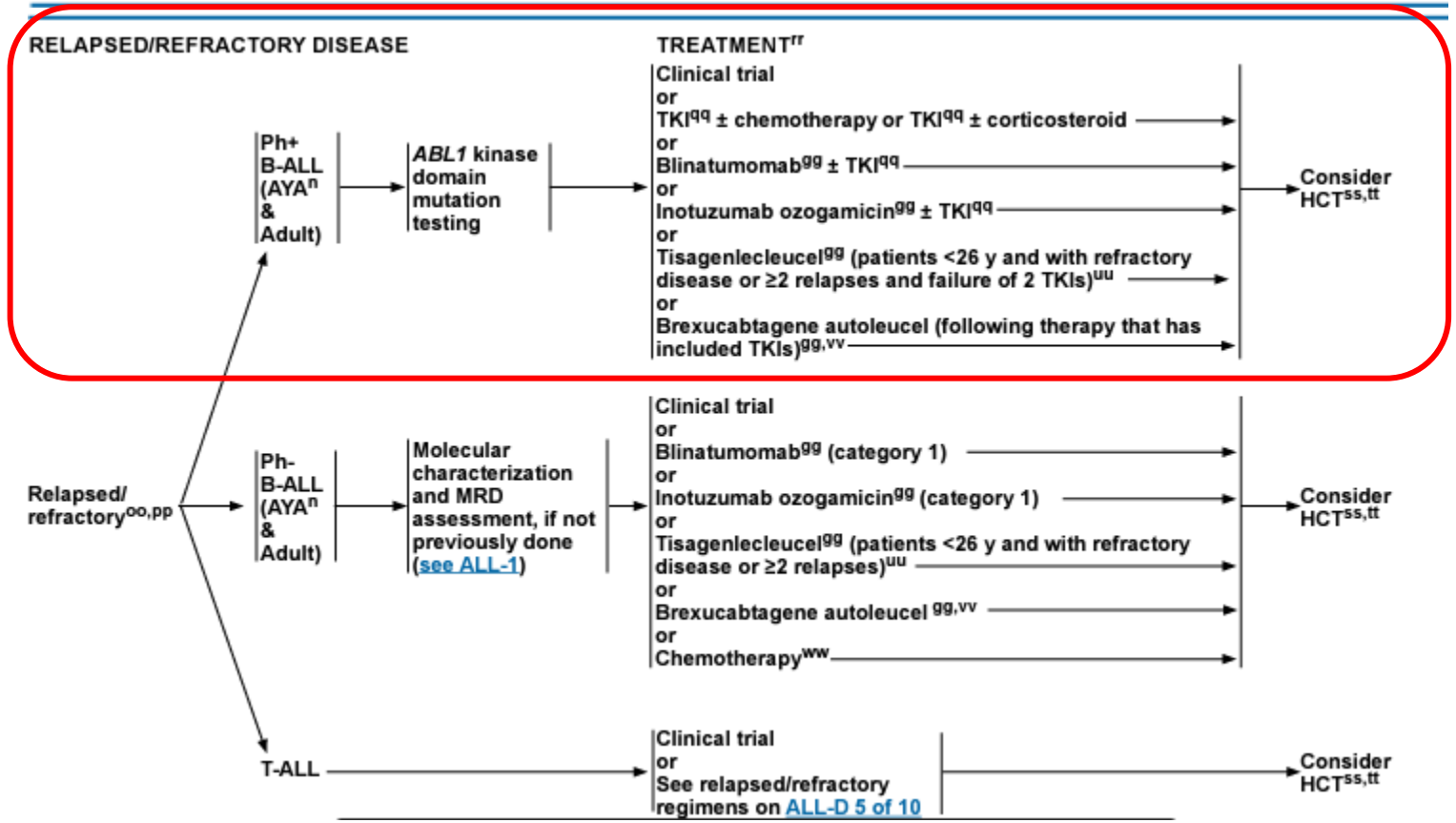
FORTY MONTHS UPDATE OF THE GIMEMA LAL2116 (D-ALBA) PROTOCOL AND ANCILLARY LAL2217 STUDY FOR NEWLY DIAGNOSED ADULT PH+ ALL

Author(s): Sabina Chiaretti, Renato Bassan, Antonella Vitale, Loredana Elia, Alfonso Piciocchi, Piera Viero, Felicetto Ferrara, Monia Lunghi, Francesco Fabbiano, Massimiliano Bonifacio, Nicola Fracchiolla, Paolo Di Bartolomeo, Paola Fazi, Maria Stefania De Propris, Marco Vignetti, Anna Guarini, Alessandro Rambaldi, Robin Foà

(Abstract release date: 05/12/22) EHA Library. Chiaretti S. 06/10/22; 357216; P353

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2022
Acute Lymphoblastic Leukemia



R/R Ph(+)ALL

blinatumomab+ponatinib kombinasyonu
26 hastanın sonuçları incelenmiştir.
Hastaların %96'sında tam morfolojik yanıt sağlanmışken,
23 hastada tam moleküler yanıt elde edilmiştir.
Ortalama 34.4 aylık takip ile genel ve olaysız sağ kalımlar sırasıyla 20 ve 15.3 aydır.
Tedavi sırasında 8 reversibl nörolojik olay ve 3 CRS görüldü.
R/R hastalık (n=15) nakil olmayan grupta, nakil olanlara göre anlamlı farkla daha sık görülmüştür (%82.3'e karşı 12.5, p=.003).
OS ve EFS her iki grup arasında benzerdir.

Sonuç olarak, ponatinib ve blinatumomab kombinasyonu, yeni teşhis edilmiş ve R/R/ Ph(+)ALL'de yüksek oranlarda derin moleküler yanıt ile sonuçlanmıştır.

Blinatumomab + ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults

Marie-Anne Couturier, Xavier Thomas, Emmanuel Raffoux, Françoise Huguet, Céline Berthon, Célestine Simand, Maria-Pilar Gallego-Hernanz, Yosr Hicheri, Mathilde Hunault Berger, Colombe Saillard, Thibaut Leguay, Clémence Loiseau, Marie-Christine Béné & Patrice Chevallier

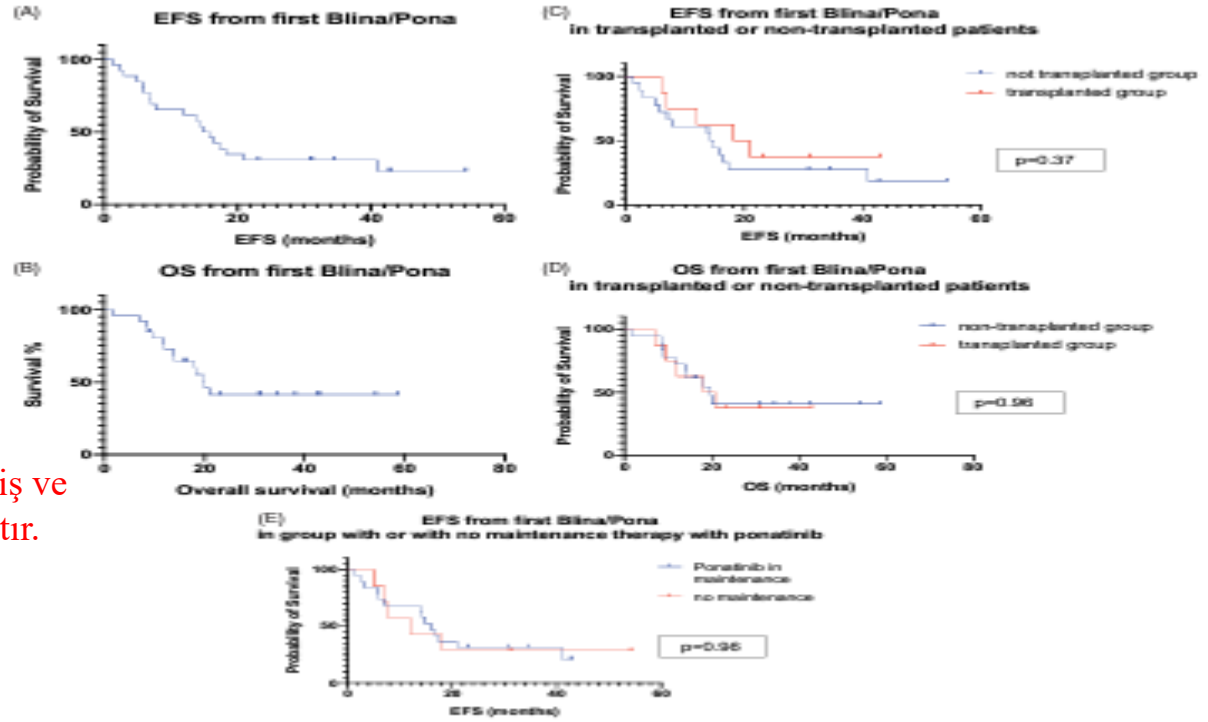


Figure 1. (A) Event-free survival (EFS) and (B) overall survival (OS) of the whole cohort, (C) event-free survival (EFS) in the transplanted and non-transplanted patients, (D) overall survival (OS) in the transplanted and non-transplanted patients, (E) event-free survival (EFS) in the groups of patients with or without maintenance therapy with ponatinib.

Couturier MA, Thomas X, Raffoux e, Huguet F, Berthon C, Simand C, et al. Blinatumomab+ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. Leuk Lymphoma. 2021;62(3):620-9. doi: 10.1080/10428194.2020.1844198.

R/R Ph(+)ALL (n=16) ve blastik faz KML (n=2) tanılı hastalarda inotuzumab ozogamisin ile bosutinib kombine tedavisini değerlendiren faz 1/2 çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmaya T315I mutasyonu olan hastalar dahil edilmemiştir.

Hastaların %83'ünde TY/TYi yanıtlar elde edilmiş,

%61'sında ise MRD negatifliği sağlanmıştır.

Hastaların yarısından fazlasında (%56) tam moleküler yanıt elde edilmiştir.

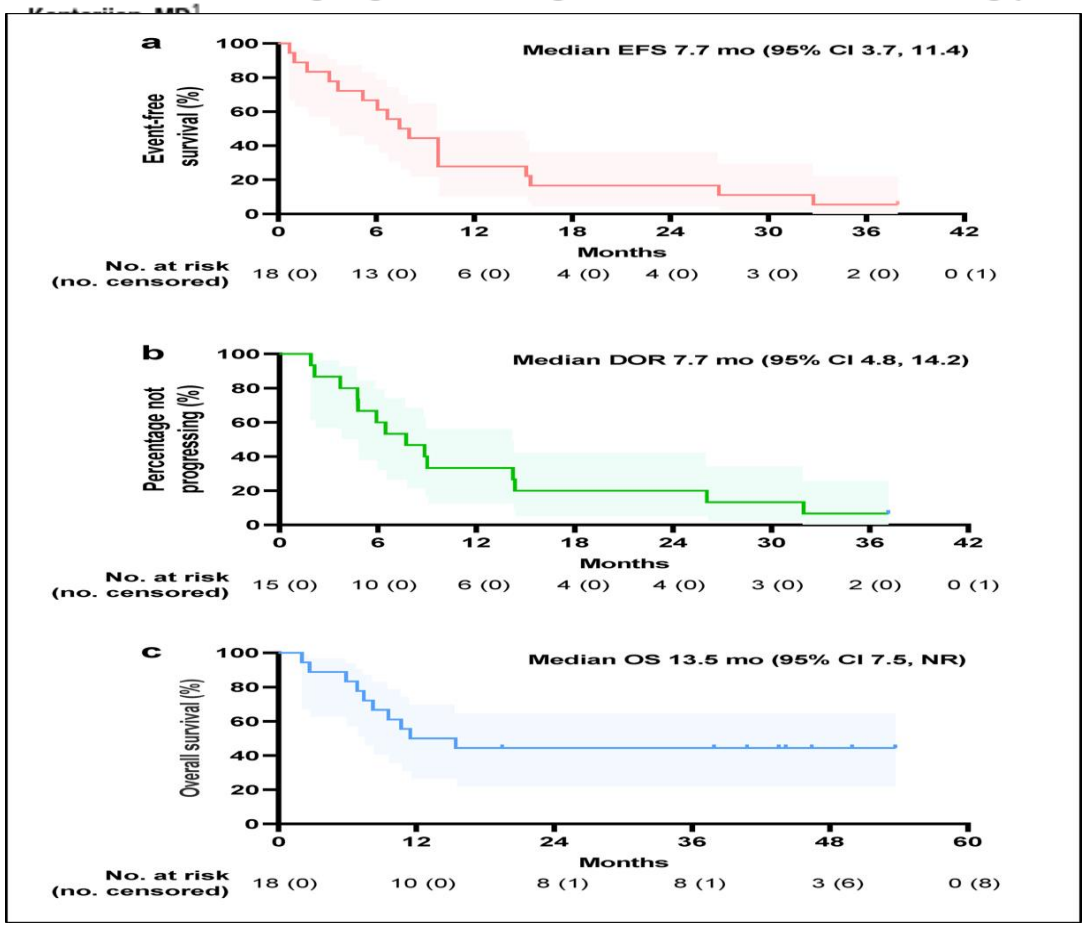
Bu hastalarda majör hematolojik yanıta kadar geçen ortanca süre 2,9 hafta, yanıt süresi ise ortalama 3 aydır ve en az 12 aylık tahmini yanıt ise %8'dir.

AHKN yapılan altı hastanın hiçbirinde VOD gözlenmemiştir.

Ortalama 44 aylık takip süresinden sonra, ortalama yanıt süresi ve genel sağkalım sırasıyla 7,7 ve 13,5 ay.

Inotuzumab Ozogamicin with Bosutinib for Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoid Blast Phase of Chronic Myeloid Leukemia

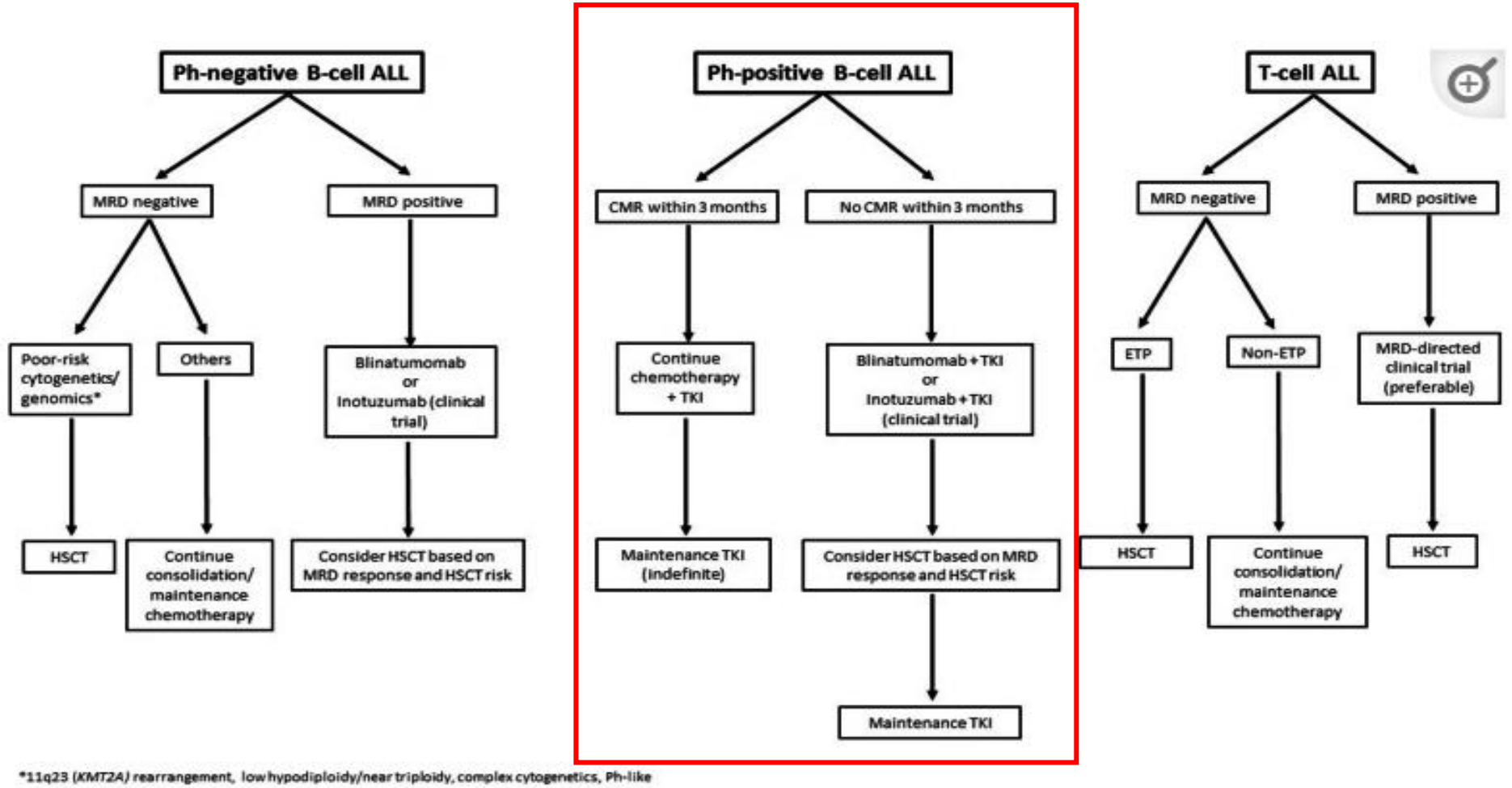
Nitin Jain, MD[1], Abhishek Maiti, MBBS[1], Farhad Ravandi, MD[1], Marina Konopleva, MD, PhD[1], Naval Daver, MD[1], Tapan Kadia, MD[1], Naveen Pemmaraju, MD[1], Nicholas Short, MD[1], Partow Kebriaei, MD[2], Jing Ning, MD, PhD[3], Jorge Cortes, MD[4], Elias Jabbour, MD[1], Hagop



jain n, Maiti A, Ravandi F, Konopleva M, Daver n, Kadia T, et al. Inotuzumab ozogamicin with bosutinib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia. Am j Hematol. 2021;96(8):1000-7. doi: 10.1002/ajh.26238.

Journal of Hematology & Oncology

MRD durumuna göre yetişkin ALL için önerilen tedavi algoritması.



Proposed treatment algorithm of adult ALL according to MRD status. ALL, acute lymphoblastic leukemia; MRD, measurable residual disease; Ph, Philadelphia-chromosome; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; CMR, complete molecular response; TKI, tyrosine kinase inhibitor; ETP, early T cell precursor

doi: 10.1186/s13045-020-00905-2

Sonuç olarak;

Current Approach to Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia

Partow Kebriaei[1,*]
[1]*Department of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA*
***Corresponding author:** pkebriae@mdanderson.org

- Ph(+)ALL'de tedavinin amacı sadece CR'yi elde etmek ve sürdürmek değil, aynı zamanda tedavi ile tam moleküler yanıt elde etmektir.
- TKI'nin Ph(+)ALL hastalarının tedavisine dahil edilmesi, genel sağkalımda önemli bir iyileşmeye yol açmıştır, ALL hastalarında bu alt grup için uzun süredir devam eden yüksek risk sınıflandırması artık tartışılır hale gelmiştir.
- Daha genç ve fit hastalar için 2. veya 3. kuşak TKI ile yoğun kemoterapi bazlı bir rejim önerilmekte.
- Daha yoğun kemoterapiye aday olmayan hastalarda TKI +düşük yoğunlukta kemoterapi veya TKI+steroid yaklaşımını önerilmekte.
- TKI tedavisinin optimal süresi tam olarak belirlenmemiştir. AHKN sonrası TKİ ile idame en az 2 yıl verilmeli, 3 ay ayda bir PCR ile moleküler izlem yapılmalıdır

1-Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):70. Published 2020 Jun 5. doi:10.1186/s13045-020-00905-2
2-Giebel, Sebastian, et al. "Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia: a position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation." *Cancer* 122.19 (2016): 2941-2951.
3 Türk hemaotloji derneği akut lösemi tanı ve tedavi klavuzu 2018.

Ph-like ALL

- Gen ekspresyon profili Ph(+)ALL ile benzeyen
- BCR-ABL1 translokasyonu olmayan
- Tirozin kinaz sinyalizasyonunu aktive eden çeşitli genetik değişiklikler
- ALL risk gruplandırmasında yüksek risk grubunda yer alan B-ALL alt tipidir.
- Bu yeni alt tip, diğer genetik alt tiplerin aksine gen ekspresyon profili ile belirlenmektedir.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2022
Acute Lymphoblastic Leukemia

CYTOGENETIC RISK GROUPS FOR B-ALL

RISK GROUPS	CYTOGENETICS
Good risk	• Hyperdiploidy (51–65 chromosomes) ▸ Cases with trisomy of chromosomes 4, 10, and 17 appear to have the most favorable outcome • t(12;21)(p13;q22): *ETV6-RUNX1*[a]
Poor risk	• Hypodiploidy[b,c] (<44 chromosomes) • *KMT2A* rearranged (t[4;11] or others) • t(v;14q32)/IgH • t(9;22)(q34;q11.2): *BCR-ABL1* (defined as high risk in the pre-TKI era) • Complex karyotype (5 or more chromosomal abnormalities) • *BCR-ABL1*-like (Ph-like) ALL ▸ JAK-STAT (*CRLF2r*,[c,d] *EPORr*, *JAK1/2/3r*, *TYK2r*, mutations of *SH2B3*, *IL7R*, *JAK1/2/3*) ▸ ABL class (rearrangements of *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR*) ▸ Other (*NTRKr*, *FLT3r*, *LYNr*, *PTK2Br*) • Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) • t(17;19): *TCF3-HLF* fusion • Alterations of *IKZF1*[e,f]

Mullighan CG, Su X, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2009;360:470-80.
Den Boer ML, van Slegtenhorst M, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. Lancet Oncol 2009;10:125-34

Lösemik lenfoblastların sitogenetik ve moleküler genetik özelliklerinin incelenmesinin ardından;

› Lancet Oncol. 2009 Feb;10(2):125-34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70339-5. Epub 2009 Jan 8.

A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study

Monique L Den Boer [1], Marjon van Slegtenhorst, Renée X De Menezes, Meyling H Cheok, Jessica G C A M Buijs-Gladdines, Susan T C J M Peters, Laura J C M Van Zutven, H Berna Beverloo, Pet... Wil...

Den Boer ve arkadaşları 190 çocuk ALL hastasının dahil edildiği çalışmada, gen ekspresyon profiline dayanarak geliştirdikleri sınıflandırma ile tanımladıkları BCR-ABL1-benzer ALL hastalarının, B hücre gelişiminde yer alan genlerde (IKAROS, E2A, EBF1, PAX5 ve VPREB1) artmış delesyon sıklığı ile karakterize olduğunu ve bu hastalarda relaps riskinin yüksek, hastalıksız sağkalımın kısa olduğunu gösterdiler

Deletion of IKZF1 and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia

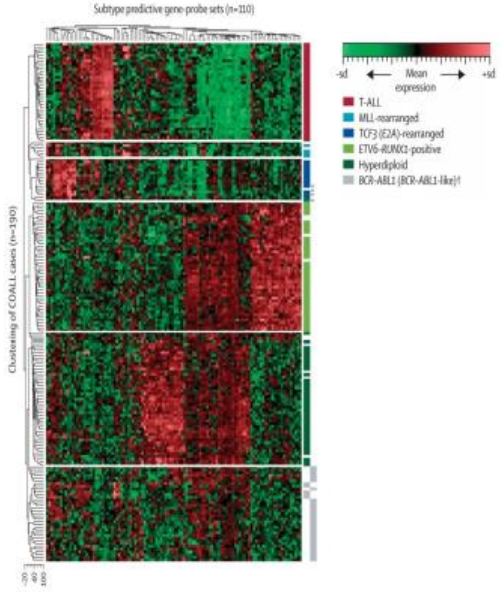
N Engl J Med 2009; 360:470-480
DOI: 10.1056/NEJMoa0808253

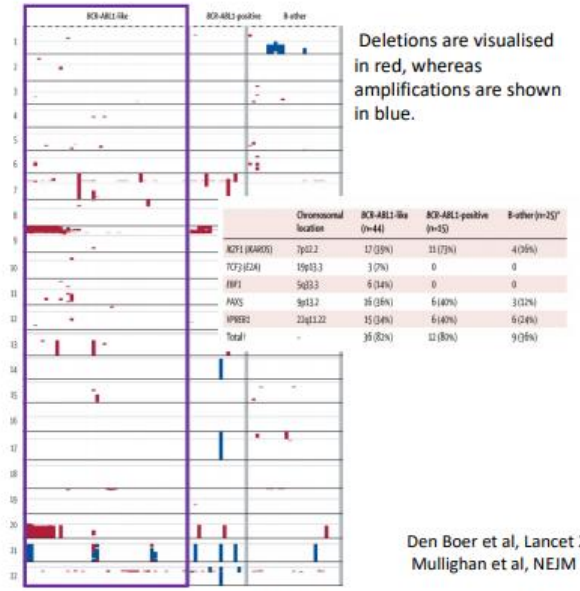
Charles G. Mullighan, M.D., Xiaoping Su, Ph.D., Jinghui Zhang, Ph.D., Ina Radtke, Ph.D., Letha A.A. Phillips, B.S., Christopher B. Miller, B.S., Jing Ma, Ph.D., Wei Liu, Ph...

2009 yılında birbirinden bağımsız olan iki araştırma grubu (COG/St. Jude ve DCOG) tarafından ilk kez **Ph-like ALL** tanımlanmıştır.

St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nden Mullighan ve arkadaşları yüksek risk B-hücre prekürsör ALL'li 221 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada, lenfoid transkripsiyon faktörü IKAROS'u kodlayan IKZF1 geninde delesyon olan çok kötü prognozlu olguların Ph(+) ALL ile benzer gen ekspresyon profiline sahip olduğunu gösterdi

Ph-like ALL: genetic characterization





	Chromosomal location	BCR-ABL1-like (n=44)	BCR-ABL1-positive (n=15)	B-other (n=25)*
IKZF1 (IKAROS)	7p12.2	17 (39%)	11 (73%)	4 (16%)
TCF3 (E2A)	19p13.3	3 (7%)	0	0
EBF1	5q33.3	6 (14%)	0	0
PAX5	9p13.2	16 (36%)	6 (40%)	3 (12%)
VPREB1	22q11.22	15 (34%)	6 (40%)	6 (24%)
Total†	-	36 (82%)	12 (80%)	9 (36%)

Den Boer et al, Lancet 2009; Mullighan et al, NEJM 2009

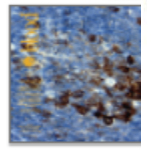
GEP: Identification, within children (n=297), of a subset with a transcriptional profile resembling that of *BCR/ABL1*+ cases (≈15-20%)

Clinical features: Hyperleukocytosis, poor response to VCR, ASP and DNM, poor prognosis (reduced DFS at 5 years and increased resistance to induction)

Array-CGH: *IKZF1*, *PAX5*, *TCF3* and *VPREB1* deletions, *CRLF2* deregulation

Ph (+) ALL den daha sık görülür.
Standart risk B- ALL %10
Yüksek risk B-ALL %15
Çocukluk ve ergenlik döneminde %10-20
Genç erişkinlik döneminde %17-33
Latin ve İspanyol ırkında
Çocukta E/K 1.5:1
Genç Erişkinde 4:1

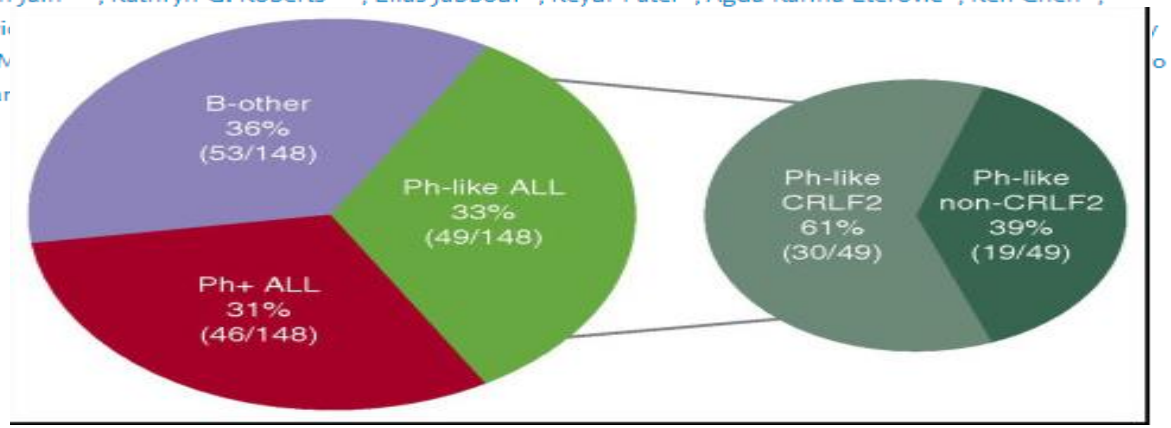
blood®
Volume 129, Issue 5, 2 February 2017, Pages 572-581



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults

Nitin Jain [1,*], Kathryn G. Roberts [2,*], Elias Jabbour [1], Keyur Patel [3], Agda Karina Eterovic [4], Ken Chen [4], Patri [6], I-M [1], Far

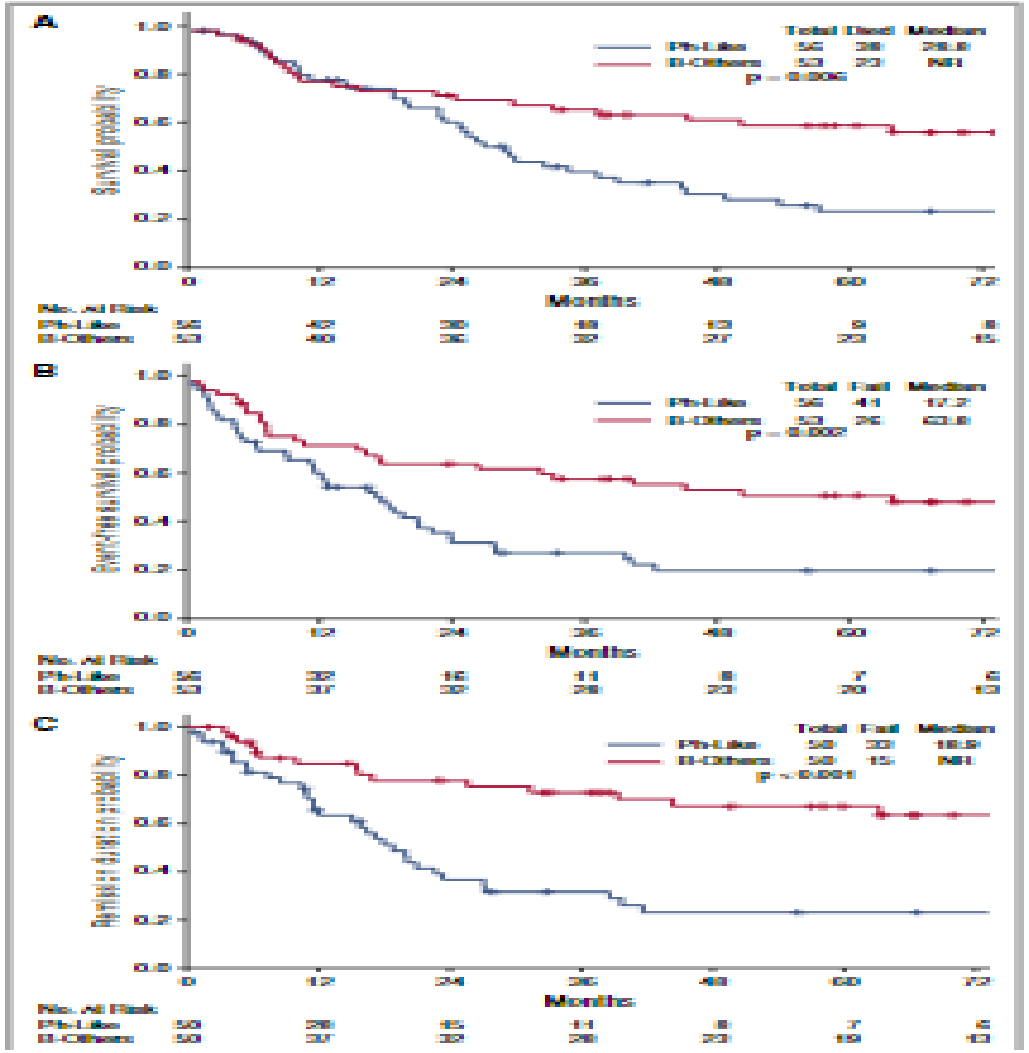


Mullighan CG, Su X, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2009;360:470-80.
Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2014; 371(11):1005-1015.
Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/ Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010;115(26):5312-5321.
Perez-Andreu V, Roberts KG, Harvey RC, et al. Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia and risk of relapse. Nat Genet. 2013;45(12):1494-1498.
Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. Lancet Oncol. 2009;10(2):125- 134.
Boer JM, Koenders JE, van der Holt B, et al. Expression profiling of adult acute lymphoblastic leukemia identifies a BCR-ABL1-like subgroup characterized by high non-response and relapse rates. Haematologica. 2015;100(7):e261-e264.
Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. Blood. 2017;129(5):572- 581.

- Ph like ALL'de diğer ALL alt tiplerine göre
- sağkalım daha kötüdür.
- İnduksiyon sonrası yüksek MRD(+)
- Kısa sürekli remisyon
- Artmış nüks
- Genç erişkinlerde prognoz kötüdür.
- Tanı sırasında lökosit sayısı >100.000/uL.

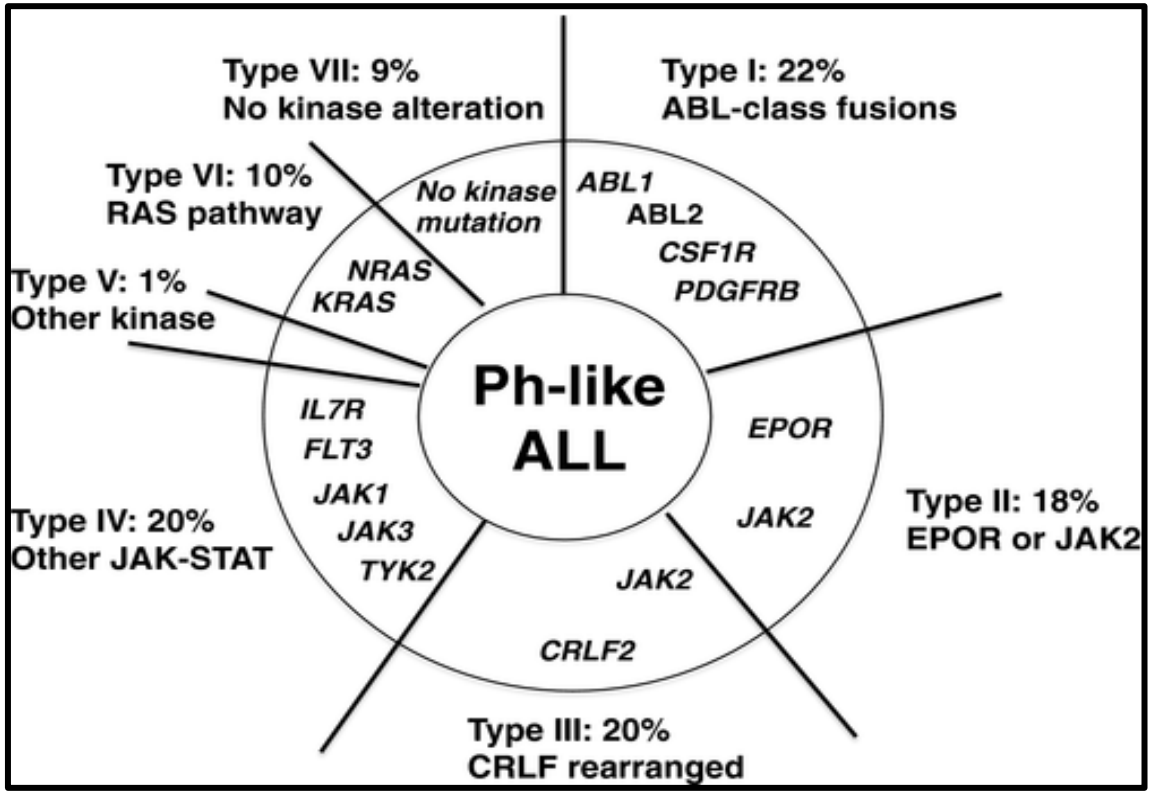
Table 2. Responses in Ph-like ALL, Ph$^+$ ALL, and B-other ALL

	B-ALL categories, N = 155				
	Ph-like	Ph$^+$	B-other	*P* (all 3 groups)	*P* (Ph-like vs B-other)
N	56	46	53		
CR/CRp, n (%)	50 (89)	43 (93)	50 (94)	.57	.34
MRD assessed at CR, n = 98, n (%)					
MRD$^+$	23 (70)	15 (44)	4 (13)	<.001	<.001
MRD$^-$	10 (30)	19 (56)	27 (87)		



1-Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014;371:1005-15
Jaın N, Roberts KG,et al, Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-726588

Ph like ALL'de görülen genetik değişimler sitokin reseptör genleri ve kinaz sinyal yolaklarını aktive eden genetik değişiklikler
5 alt grupta toplanabilir:
1- CRLF2 yeniden düzenlemeleri
2-ABL-sınıfı gen yeniden düzenlemeleri
3-JAK ve EPOR yeniden düzenlemeleri
4-JAK/STAT sinyal yolağını aktive eden mutasyonlar/delesyonlar
5- Diğer nadir kinaz değişiklikleri

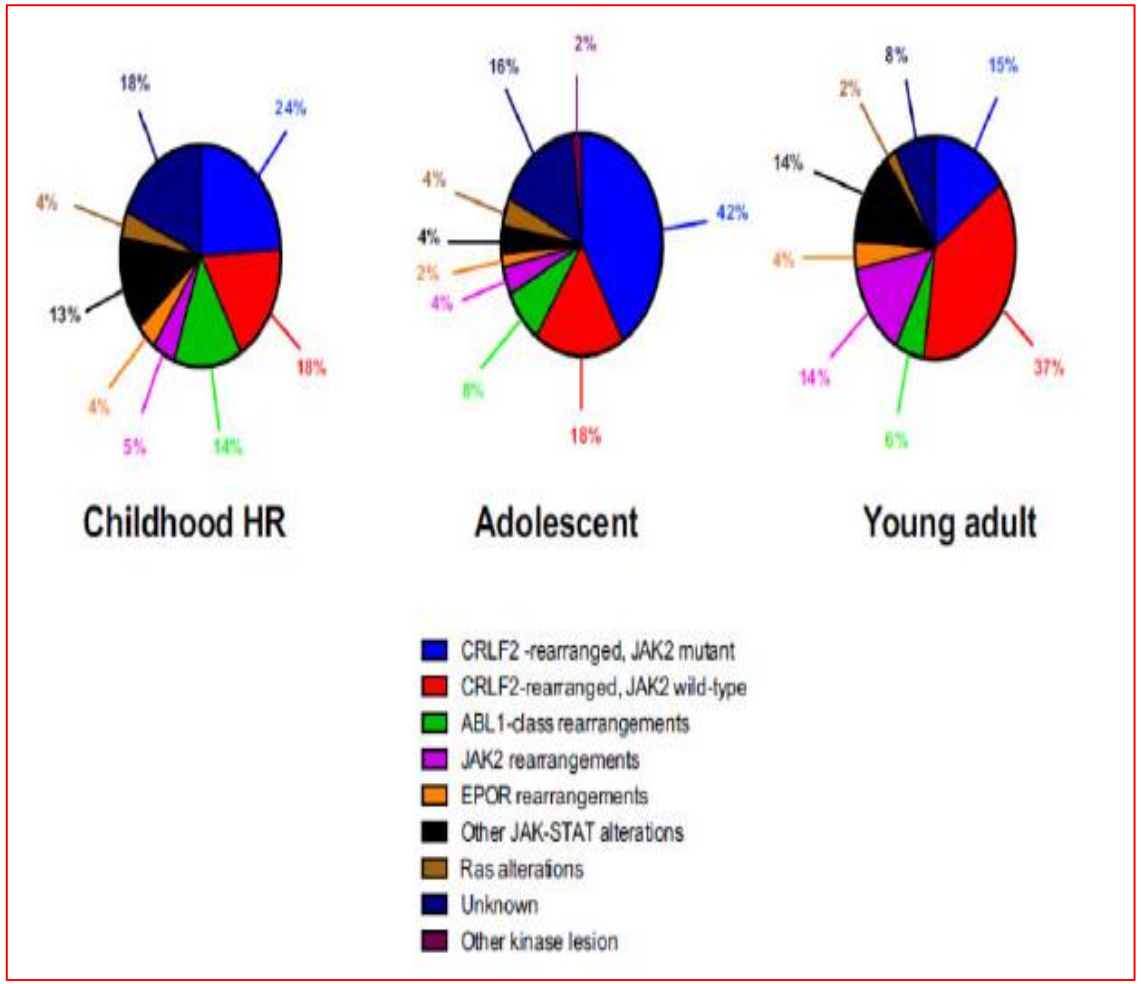


Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014;371:1005-15
-Roberts KG, Gu Z, et al. High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults. J Clin Oncol 2017;35:394-401.
-Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. Nat Rev Clin Oncol 2015;12:344-57.

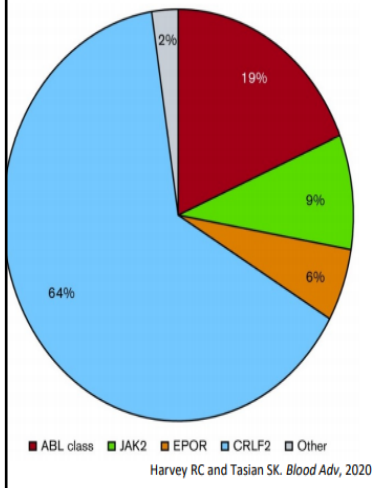
1- CRLF2 tüm yaş gruplarında en sık(+)
2-ABL-sınıfı gen yeniden düzenlemeleri çocukluk çağında(+)
3-JAK yeniden düzenlemeleri genç erişkinde (+)

Recent Advance in Acute Lymphoblastic Leukaemia

Dr. Albert Sin
Clinical Assistant Professor



Ph-like ALL: genetic characterization



Kinase gene	Fusion partners, n	Patients, n	5' genes
ABL1	6	14	ETV6, NUP214, RCSD1, RANBP2, SNX2, ZMIZ1
ABL2	3	7	PAG1,* RCSD1,* ZC3HAV1*
CSF1R	1	4	SSBP2*
PDGFRB	4	11	EBF1, SSBP2,* TNIP1,* ZEB2*
CRLF2	2	30	IGH, P2RY8
JAK2	10	19	ATF7IP,* BCR, EBF1,* ETV6, PAX5, PPFIBP1,* SSBP2, STRN3, TERF2,* TPR*
EPOR	2	9	IGH, IGK*
DGKH	1	1	ZFAND3*
IL2RB	1	1	MYH9*
NTRK3	1	1	ETV6†
PTK2B	2	1	KDM6A,* STAG2*
TSLP	1	1	IQGAP2*
TYK2	1	1	MYB*

Roberts KG, *et al. N Engl J Med* 2014;371:1005–1015

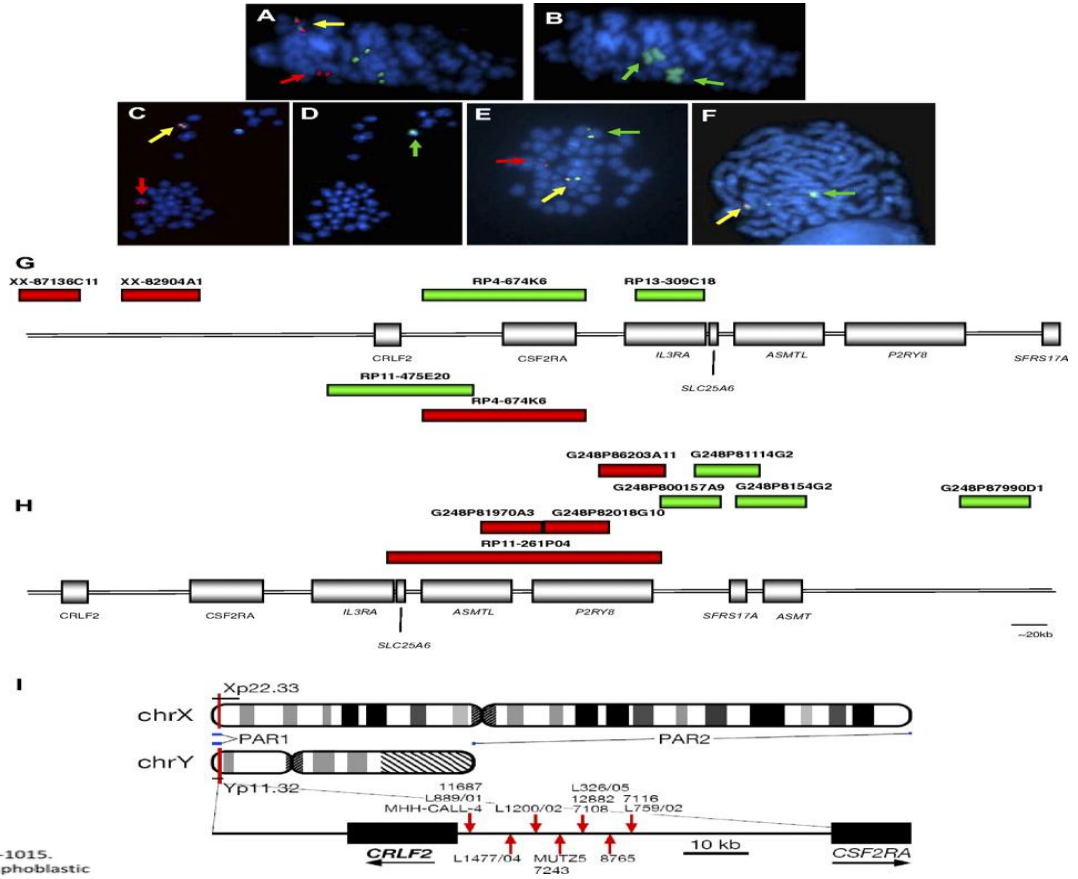
Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014;371:1005-15

Deregulated expression of cytokine receptor gene, *CRLF2*, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

Lisa J. Russell, Melania Capasso, Inga Vater, Takashi Akasaka, Olivier A. Bernard, Maria Jose Calasanz, Thiruppavaii Chandrasekaran, Elise Chapiro, Stephan Gesk, Mike Griffiths, David S. Guttery, Claudia Haferlach, Lana Harder, Olaf Heidenreich, Julie Irving, Lyndal Kearney, Florence Nguyen-Khac, Lee Machado, Lynne Minto, Aneela Majid, Anthony V. Moorman, Heather Morrison, Vikki Rand, Jonathan C. Strefford, Claire Schwab, Holger Tönnies, Martin J. S. Dyer, Reiner Siebert, Christine J. Harrison

Cytokine Receptor-Like Factor 2 (CRLF2)
(Xp22.3 / Yp11.3)
Sitokin reseptörü
IL7 receptor alpha zinciri ile ligandı TSLP(timik stromal lenfopoetin) bağlanır
CRLF2'nin artmış ekpresyonu JAK/STAT ve Ras yolaklarını
Farklılaşma olmaksızın hücre proliferasyonu
Lenfopoez , alerjik reaksiyonlar ve inflamasyonda rol alır.
En sık görülendir(%47-61)
5 yıllık OS <%20.
Olguların %50 sinde JAK/STAT yolakları eşlik eder

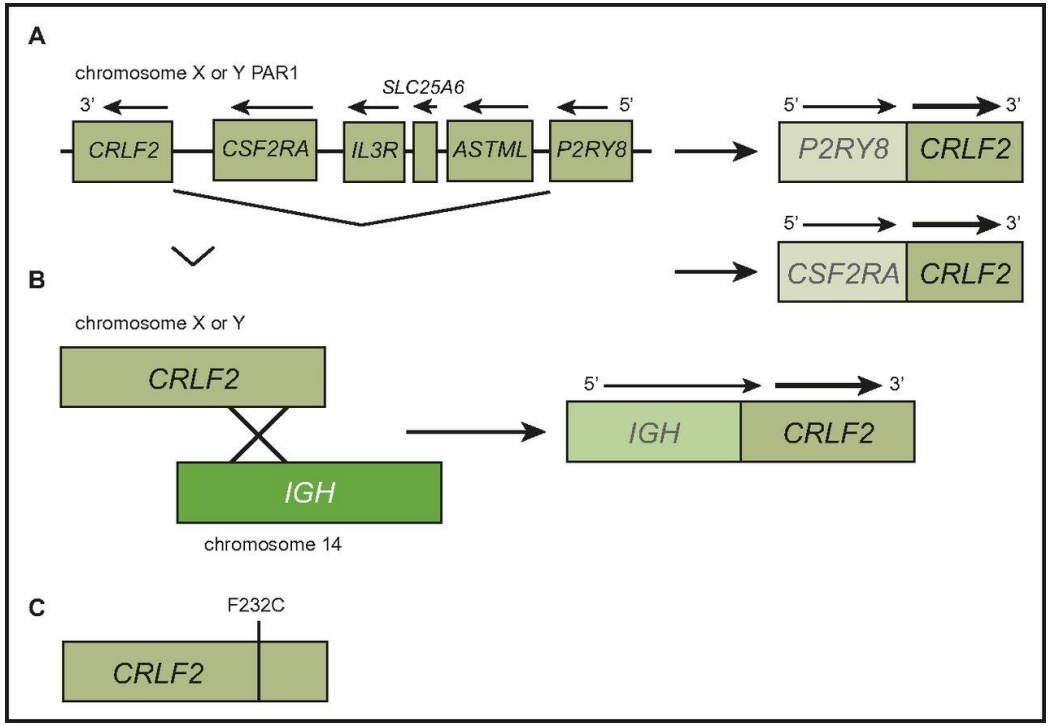
- En sık R683G nokta mutasyonu(JAK-2)
- Kötü prognoz
- Down sendromu



Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014; 371(11):1005-1015.
Tasian SK, Doral MY, Borowitz MJ, et al. Aberrant STAT5 and PI3K/ mTOR pathway signaling occurs in human CRLF2-rearranged B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2012;120(4):833-842.
Chiaretti S, Brugnoletti F, Messina M, et al. CRLF2 overexpression identifies an unfavourable subgroup of adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia lacking recurrent genetic abnormalities. Leuk Res. 2016;41:36-42.
Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. Blood. 2017;129(5):572- 581.
Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(23):9414-9418.
Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 2009;41(11):1243-1246.
Hertzberg L, Vendramini E, Ganmore I, et al. Down syndrome acute lymphoblastic leukemia, a highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is associated with mutated JAK2: a report from the International BFM Study Group. Blood. 2010;115(5):1006-1017.

American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

Genel olarak, CRLF2'nin aşırı ekspresyonuna neden olan birkaç genetik düzenlenme vardır. Bu düzenlenmeler 3 yolla gerçekleşmektedir:
1. P2RY8-CRLF2 füzyonuna neden olan cinsiyet kromozomlarının psödo otozomal bölgesinin fokal interstisyel delesyonu,
2. CRLF2'nin, immünoglobülinin ağır zincir arttırıcı bölgesine translokasyonu (IGH-CRLF2)
3. CRLF2'yi aktifleştiren F232C nokta mutasyonudur



Sarah K. Tasian,Mignon L. Loh,Stephen P. Hunger, Philadelphia chromosome–like acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2017

American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

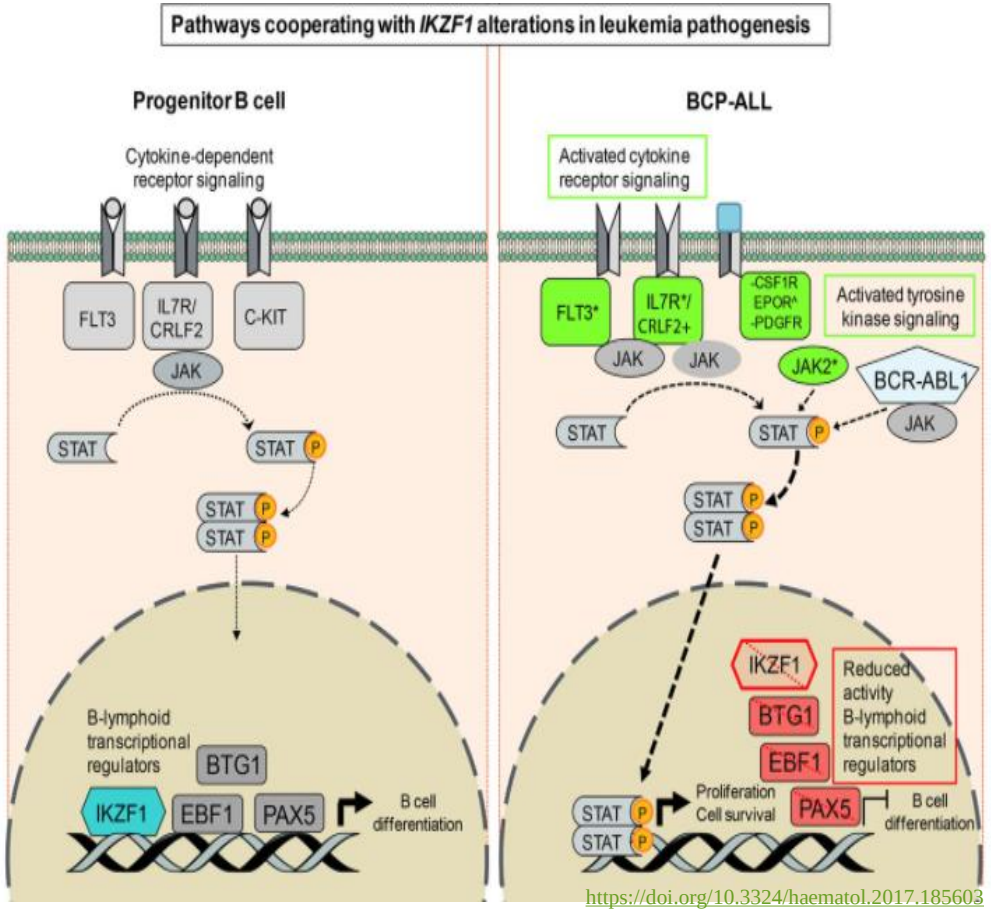
Eric S. Schafer, Judith Margolin, David G. Poplack, and Karen R. Rabin. (2015) Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. The molecular basis of cancer. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, Print book: English: Edition 4.

KZF1 (IKAROS çinko parmak proteini-1):

- ✓ Lenfoid transkripsiyon faktörü Ikaros'u kodlamaktadır.
- ✓ DNA bağlayıcı protein
- ✓ Hematopoetik hücre farklılaşmasında transkripsiyon düzenleyicisi(özellikle lenfositlerde)
- ✓ CRLF2'nin epigenetik düzenleyicisi

IKZF1 mutasyonu

- ✓ Ph like ALL > diğer BCR-ABL1 negatif Ph benzeri olmayan ALL
- ✓ IKZF1 mutasyonları/delesyonları === artmış CRLF2 ekpresyonu
- ✓ Kötü prognoz ile ilişkili.



https://doi.org/10.3324/haematol.2017.185603

Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2014; 371(11):1005-1015.

Ge Z, Gu Y, Zhao G, et al. High CRLF2 expression associates with IKZF1 dysfunction in adult acute lymphoblastic leukemia without CRLF2 rearrangement. Oncotarget. 2016;7(31):49722-49732.

van der Veer A, Waanders E, Pieters R, et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B- cell precursor ALL. Blood. 2013;122(15): 2622-2629.

ABL-sınıf füzyonlar

- İkinci büyük grup
- ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRA, PDGFRB
- %13-15
- IKZF1 mutasyonları/delesyonları ile birliktelik
- Tedaviye yanıtsızlık, MRD(+)

JAK-STAT sinyal yolağını aktive eden mutasyonlar :JAK-STAT sinyal aktivasyonu ile sonuçlanan en önemli genetik değişiklik CRLF2 rearanjmanı veya nokta mutasyonlarıdır.

Ras yolak mutasyonları: Ph like ALL olgularının %4'ü RAS sinyalizasyonunu aktive eden mutasyonlara sahiptir (KRAS, NRAS, NF1, PTPN11 ve CBL1) ancak bu mutasyonların hiperdiploid, hipodiploid, KMT2A-rearanje ve relaps ALL'de de gözlenebileceği unutulmamalıdır

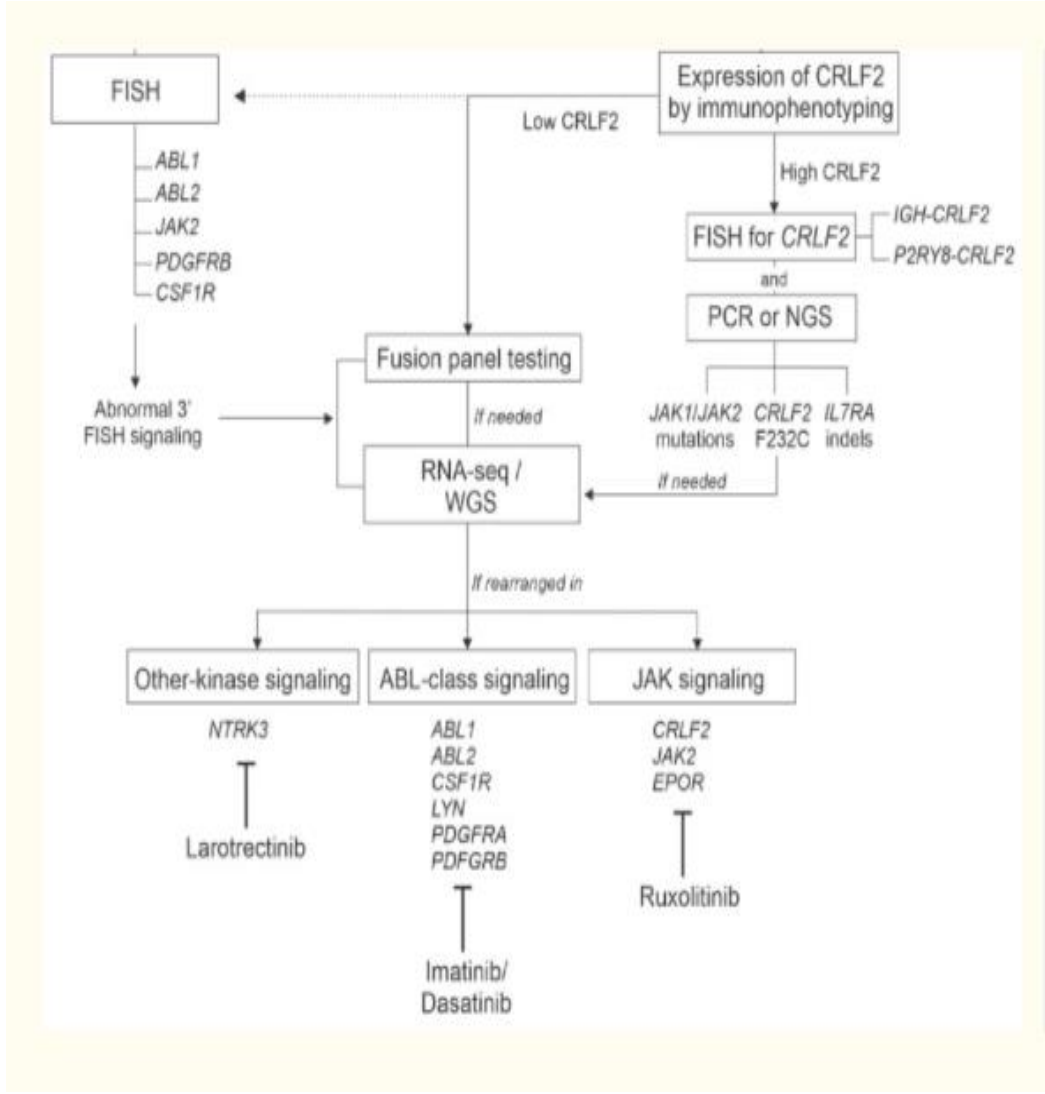
Nadir füzyonlar : Ph like ALL olgularında izlenen diğer nadir kinaz değişiklikleri NTRK3, BLNK, PTK2B ve TYK2'yi içermektedir

-Russell LJ, Capasso M, et al. Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2009;114:2688-98.
-Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, Collins-Underwood JR, Schulman BA, Phillips LA, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:9414-8.
-Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, McCastlain K, Harvey RC, Chen IM, et al. High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults. J Clin Oncol 2017;35:394-401.
-Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. Nat Rev Clin Oncol 2015;12:344-57.
Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014;371:1005-15
Wiemels JL, Kang M, Chang JS, Zheng L, Kouyoumji C, Zhang L, et al. Backtracking RAS mutations in high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood Cells Mol Dis 2010;45:186-91
-Irving J, Matheson E, Minto L, Blair H, Case M, Halsey C, et al. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. Blood 2014;124:3420-30

Tanı: COG/St. Jude ve DCOG grupları tanıda gen ekspresyon profiline (GEP) dayanan klasifikasyon algoritmleri kullanmıştır

Tanıda kullanılan diğer yaklaşımlar RT-PCR, FISH, fosfoflow sinyal analizi, NanoString analizi ve yeni nesil dizileme (NGS; next-generation sequencing) teknolojileridir

Amaç :Ph-like gen ekspresyon profilinin belirlenmesinden çok "hedeflenebilir" aberasyonları olan hastaların tanımlanmasıdır.



Ph-like ALL: diagnosis

LDA	Quantification of expression of 15 transcripts (Kang BW et al, ASH 2013)
Q-RT-PCR	Quantification of expression of 10 transcripts (Chiaretti S et al, BJH 2018)
Integrated algorithms	LDA, FISH, RT-PCR, NGS (RNA-seq, WGS, WES) (Roberts KG et al, NEJM 2014)
	FISH, RT-PCR, Q-RT-PCR, NGS (Fasan A et al, ASH 2015)
	Known fusion transcripts, *JAK2* mutations , *CRLF2-r* (Herold T et al, Haematologica 2016)
	CRLF2 expression (FC), *JAK2* mutations, *FISH* for TK-rearrangements and *CRLF2*-r (Jain N et al, ASH 2017)

Not yet available a gold standard

1- Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LA, Miller CB, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2009;360:470-80.
2- Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, Cheok MH, Buijs-Gladdines JG, Peters ST, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. Lancet Oncol 2009;10:125-34
3-Herold T, Gökbuget N. Philadelphia –like acute lymphoblastic leukemia in adults. Curr Oncol Rep 2017;19:31.
4-Pui CH, Roberts KG, Yang JJ, Mullighan CG. Philadelphia chromosome –like acute lymphoblastic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17(8):464-70.
5-Tran TH, Loh ML. Ph-like acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;(1):561.

Kimleri tarayalım?

- ✓ Tüm yeni B-ALL hastaları==NGS
- ✓ Yeni tanı yüksek riskli B-ALL hastalarında GEP/kinaz lezyonları=== hedefe yönelik tedavi
- ✓ Tedavi yanıtı yetersiz olan hastalar===ABL gen füzyonları
- ✓ İndüksiyon başarısızlığı
- ✓ 28.günde MRD(+)
- ✓ 14.haftada persistan MRD

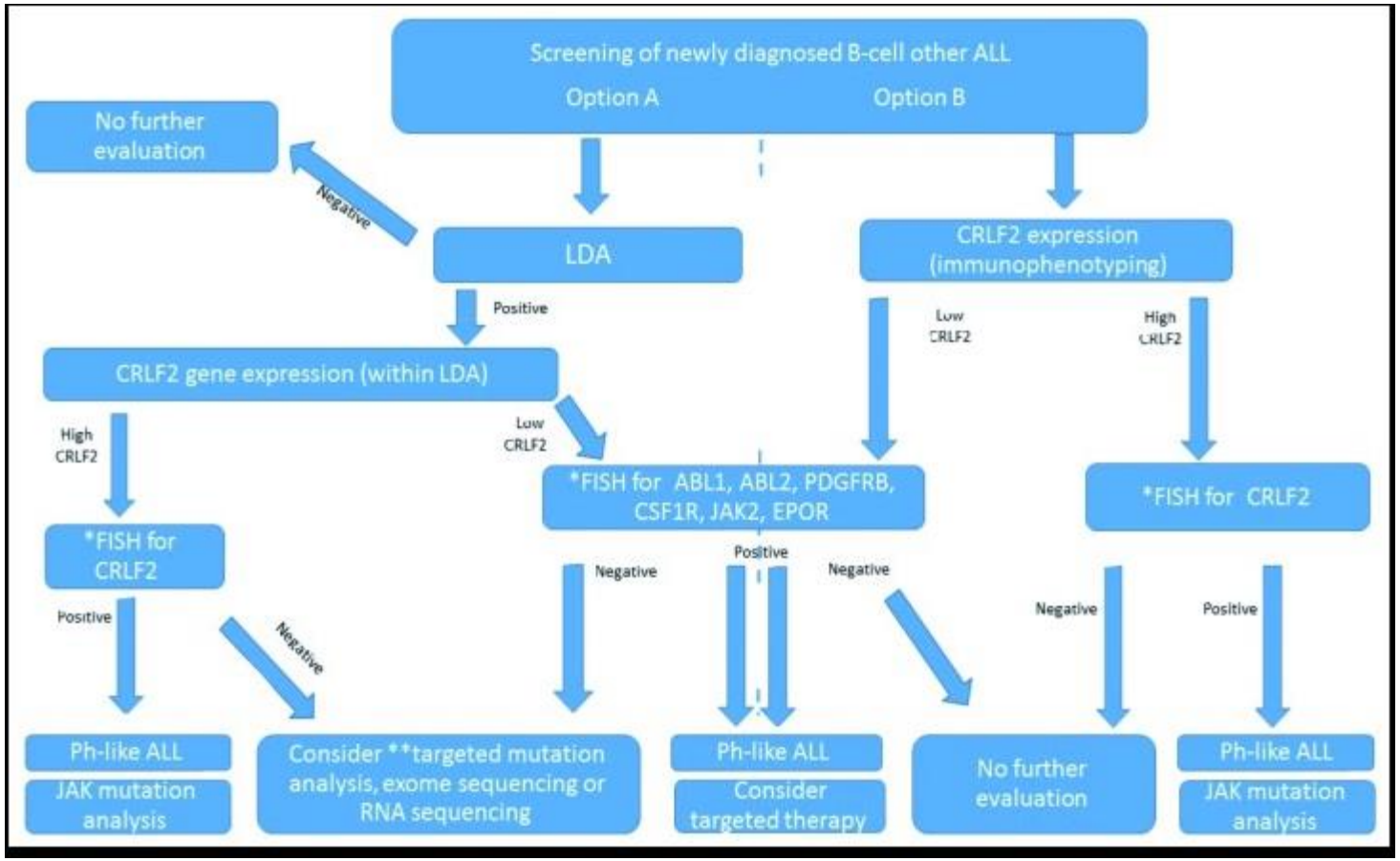


Figure 1. Screening of newly diagnosed cases of B-cell other acute lymphoblastic leukemia. *FISH-break-apart. **Targeted sequencing for mutations in *JAK*, *IL7R*, *FLT3*, *SH2B3*, *RAS* and *PTPN11*. ALL: acute lymphoblastic leukemia; LDA: low density microarray; FISH: fluorescence *in situ* hybridization; Ph-like: Philadelphia chromosome like.

Frisch A, Ofran Y. How I diagnose and manage Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2019;104(11):2135-2143.

PROGNOZ:

- ✓ Farklı ph like ALL alt tiplerinde farklıdır
- ✓ JAK-2 ve EPOR yeniden düzenlemeleri en kötü prognoza sahip olandır.
- ✓ Ph like ALL genetik haritasına baktığımızda tedavi hedefi olabilecek çeşitli kinaz aktive edici lezyonlar bulunmaktadır.
- ✓ Çoğu olguda ABL yada JAK/STAT yolağında lezyon bulunur.

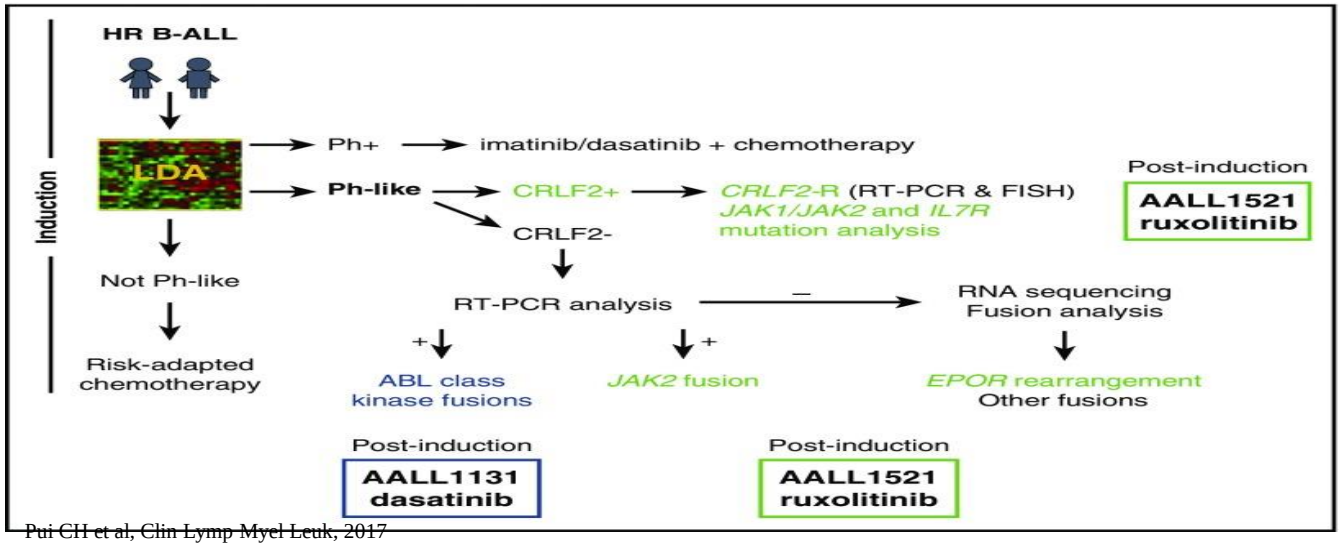
Tedavi sırasında ALL hastalarına uygulanan ilk tedavi protokolü indüksiyon tedavisidir.

Genetik değişimlerine göre tedaviye eklenecek ilaçların belirlenmesi ve uygulanması gereken basamak konsolidasyon tedavi basamağıdır. Sitokin reseptör genlerini ve kinaz sinyal yolaklarını aktive eden çok sayıda genetik değişikliklerin bulunması, Ph like ALL'de "kişiye özel kinaz inhibitör tedavilerini" uygulabilir hale getirmektedir

Tanı yöntemleri sonucunda tanı almış vakalarda saptanan mutasyona göre tedaviye yeni ilaçların eklenmesinin yaşam sürelerine olumlu etkisi olduğu bildirilmektir.

Philadelphia-benzer ALL'de kinaz rearanjmanları ve tedavi hedefleri

Kinase	T yrosine kinase inhibitor	Number of gene partners	Fusion partner genes
ABL1	Dasatinib	12	*CENPC, ETV6, FOXP1, LSM14, NUP214, NUP153, RCSD1, RANBP2, SNX2, SFPQ, SPTAN1, ZMIZ1*
ABL2	Dasatinib	3	*PAG1, RCSD1, ZC3HAV1*
CSF1R	Dasatinib	3	*SSBP2, MEF2D, TBL1XR1*
PDGFRB	Dasatinib	7	*ATF7IP, EBF1, ETV6, SSBP2, TNIP1, ZEB2, ZMYND8*
PDGFRA	Dasatinib	1	*FIP1L1*
CRLF2	JAK2 inhibitor	2	*IGH, P2RY8*
JAK2	JAK2 inhibitor	19	*ATF7IP, BCR, EBF1, ETV6, PAX5, PCM1, PPFIBP1, RFX3, SSBP2, STRN3, TERF2, TPR, USP25, ZNF274, GOLGA5, SMU1, HMBOX1, SNX29, ZNF340*
EPOR	JAK2 inhibitor	4	*IGH, IGK, LAIR1, THADA*
TSLP	JAK2 inhibitor	1	*IQGAP2*
DGKH	Unknown	1	*ZFAND3*
IL2RB	JAK1/JAK3 inhibitor	1	*MYH9*
NTRK3	TRK inhibitor	1	*ETV6*
PTK2B	FAK inhibitor	3	*KDM6A, STAG2, TMEM2*
TYK2	TYK2 inhibitor	3	*MYB, SMARCA4, ZNF340*
FLT3	FLT3 inhibitor	1	*ZMYM2*
FGFR1	Sorafenib/dasatinib	1	*BCR*
BLNK	?SYK/MEKi	1	*DNTT*



1-Prescott K., Jacobs M., Stock W., Wynne J. (2020) New Approaches to Treating Challenging Subtypes of ALL in AYA Patients Current. Hematologic Malignancy Reports

2-Ofran Y, Izraeli S. BCR-ABL (Ph) –like acute leukemia- pathogenesis, diagnosis and therapeutic options. Blood Rev 2017;31:11.

Pui CH et al, Clin Lymp Myel Leuk, 2017

Ofran Y, Izraeli S. BCR-ABL (Ph) –like acute leukemia- pathogenesis, diagnosis and therapeutic options. Blood Rev 2017;31:11

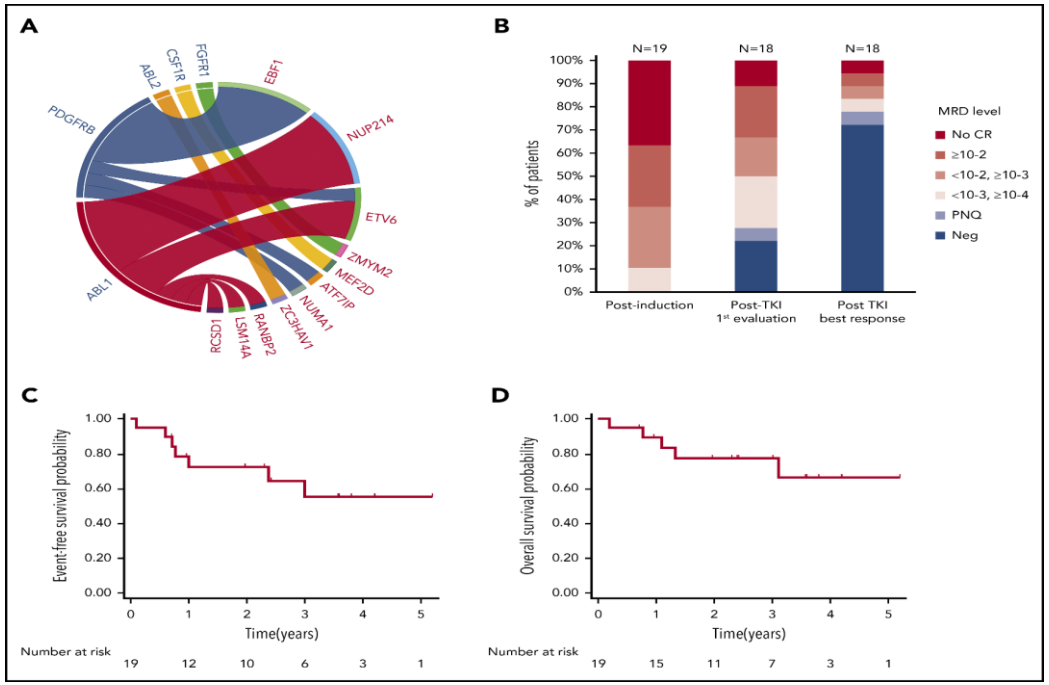
Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2017 Nov 9;130(19):2064-2072. doi: 10.1182/blood-2017-06-743252

Efficacy of tyrosine kinase inhibitors in Ph-like acute lymphoblastic leukemia harboring ABL-class rearrangements

Ilaria Tanasi, Ibrahima Ba, Nicolas Sirvent, Thorsten Braun, Wendy Cuccuini, Paola Ballerini, Nicolas Duployez, Aline Tanguy-Schmidt, Jérôme Tamburini, Sébastien Maury, Eric Doré, Chantal Himberlin, Cédric Duclos, Patrice Chevallier, Philippe Rousselot, Massimiliano Bonifacio, Hélène Cavé, André Baruchel, Hervé Dombret, Jean Soulier, Judith Landman-Parker, Nicolas Boissel, Emmanuelle Clappier

https://doi.org/10.1182/blood.2019001244

- B-ALL tanılı 24 hasta.
- 5-72 yaş(çoğunluğu genç erişkin)
- Relaps (5) ,yeni tanı (19)
- ABL1(12),PDGFRB(9)(ABL-sınıfı yeniden düzenlemeleri)
- TKİ+KT
- 19 hastada TKİ erken dönemde, konsolidasyon veya kurtarma tedavisinde,
- 5 relaps hastada
- İmatinib, dasatinib,ponatinib
- Sonuç:primer refrakter hastalarda 6/7 CR
- MRD(-);14/18
- 9 hasta KİT
- OS %77(literatürde OS Ph like ALL için %22)



ABL1, ABL2, CSF1R ve PDGFRB rearanjmanlarının imatinib veya dasatinib gibi ABL inhibitörlerine mükemmel duyarlılık gösterdiği ortaya konmuştur
Ancak anormal ABL aktivasyonu olan ALL'li olguların tedavisinde tirozin kinaz inhibitörlerinin kemoterapi ile kombinasyonu halen deneyseldir ve bu kombinasyon prospektif çalışmalarda araştırılmaktadır

Roberts KG, Morin RD, Zhang J, Hirst M, Zhao Y, Su X, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. Cancer Cell 2012;22:153- 66.
Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014;371:1005-15.
A phase II study of the combination of ruxolitinib or dasatinib with chemotherapy in patients with philadelphia chromosome (Ph)- like acute lymphoblastic leukemia ALL)

Sonuç olarak;

- Ph like ALL, özgün GEP ile yeni tanımlanmış kötü prognozlu bir B-ALL alt tipini temsil eder.
- Genomik olarak oldukça heterojendir ve vakadan vakaya değişkendir.
- Kinaz aktive edici lezyonlar sıktır=== standart KT+hedefe yönelik tedavileri
- Genetik keşiflerin yeni tedavi imkanlarına dönüşümüne örnektir.
- MRD kalıcılığında (çocuklarda ve yetişkinlerde farklı stratejiler) immünoterapi ile kombinasyon? Ön saflarda blinatumomab'ın rolü hala tartışmalıdır.
- Yüksek riskli B-ALL alt tiplerinde sağkalım başarısı elde edilmeye çalışılmaktadır

Philadelphia ve Philadelipha like ALL

Dr Müzeyyen Aslaner AK[1]

[1]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji

Philadelphia (+) ALL: ALL yetişkinlerde nadir görülen bir lösemi türü iken çocuk yaş grubunda en sık görülen tiptir (1). İnsidans 1.6/100.000'dir.4-5 yaşlarında ya da 50 yaşlarında pik yapar (2). Lösemi multifaktöriyel bir hastalık olup etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Translokasyonlar, en sık gözlenen genetik değişiklikler olup, hastalığın bazı tiplerinde diagnostik amaçla kullanılacak kadar sık ve spesifik görülebilirler. Klinik tanıdan sonra verilecek tedavi protokollerinde belirleyici role sahiptirler(1). Ph(+)ALL, ilerleyen yaşla birlikte artan sıklıkta görülürken, çocukluk döneminde %1-5, adolesan ve genç erişkin (AYA)grubunda ise artış gösterir ve 50 yaş üstü erişkinlerin %50 kadarında görülebilir Ph-like ALL prevalansı standart riskli ALL'li çocuklarda %10, genç yetişkinlerde>%25 oranında görülür(3). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde sağkalım oranı 1960'larda <%10, günümüzde ise %90'a ulaşmıştır. Sağkalımdaki artmış başarı; Çoklu kemoterapi protokollerinin etkinliği, Minimal rezidüel hastalığın (MRD) takibi,hastalığın genomik profilinin anlaşılması ve risk sınıflamasının daha iyi yapılması ile sağlanmıştır(4,5) Son yıllarda, antikor-ilaç konjugatları, CAR-T hücre tedavisi gibi hücresel tedaviler ve yeni tirozin kinaz inhibitörleri dahil olmak üzere ALL tedavisine bir dizi yeni, oldukça aktif tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır(6). ALL sınıflamasında spesifik tekrarlayan sitogenetik ve moleküler özellikler WHO sınıflamasında 2016'da güncellendi ve 2 antiteden;1- B-ALL TK/sitokin reseptörü (BCR-ABL1-like/Ph-like) B hücreli ALL, 2- 21. kromozomun intrakromozamal amplifikasyonu 21 (iAMP21) tanımlandı. Her iki durumda standart kemoterapi ile kötü prognoz ile ilişkilendirildi (6). B- ALL de tanımlanması tedavide önemli bir adım olmuştur (7,8). Geçmişten bugüne Ph(+) ALL'de sonuçlar kötüdür ve bu hastalar yüksek risk olarak sınıflanır. TKI tedavisinden önce tek başına kemoterapi ile yaşam süresi 1

yıl idi.TKI'lerin kemoterapiye eklenmesi;hastalarının tedavisinde devrim yaratmıştır ve standart tedavi haline gelmiştir(9). TKI tedavisinin optimal süresi tam olarak belirlenmemiştir. Allojenik nakil sonrası TKİ ile idame en az 2 yıl verilmeli, 3 ay ayda bir PCR ile moleküler izlem yapılmalıdır (9,10). Ph (+) ALL'de indüksiyon tedavisi sitotoksik KT+TKİ'den oluşmaktadır. En iyi sonuçlar TKİ'nin erken uzun süreli kullanımı ile elde edilmiştir. İkinci kuşak TKI'lerin sağkalım üzerinde daha etkin olduğu belirtilmiştir. İmatinib direnç/ intoleran 36hastada dasatinib 140 mg/gün kullanılmıştır. Hastaların %42'sinde (15/36) majör hematolojik yanıt elde edilmişken, bunların %67'sinde yanıt süreklilik göstermiştir ve hastaların %58'inde (21/36) ise tam sitogenetik yanıt elde edilmiştir (11). Ponatinib, özellikle T315I mutasyonu olan veya diğer tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli Ph(+) ALL hastalarında etkili bir tirozin kinaz inhibitörüdür(12). TKI'nin Ph+ ALL hastalarının tedavisine dahil edilmesi, genel sağkalımda önemli bir iyileşmeye yol açmıştır, ALL hastalarında bu alt grup için uzun süredir devam eden yüksek risk sınıflandırması artık tartışılır hale gelmiştir. Daha genç ve fit hastalar için ikinci veya üçüncü kuşak TKI ile yoğun kemoterapi bazlı bir rejim önerilmekte. Daha yoğun kemoterapiye aday olmayan hastalarda TKI +düşük yoğunlukta kemoterapi veya TKI+steroid yaklaşımını önerilmektePh+ ALL'li tüm hastalara, en az 2 yıllık bir süre boyunca ya profilaktik ya da önleyici bir şekilde nakil sonrasında TKI idamesi önerilmelidir.

Philadelphia-Like ALL: Gen ekspresyon profili Ph (+)ALL ile benzeyen BCR-ABL1 translokasyonu olmayan, tirozin kinaz sinyalizasyonunu aktive eden çeşitli genetik değişiklikler ALL risk gruplandırmasında yüksek risk grubunda yer alan B-ALL alt tipidir. Bu yeni alt tip, diğer genetik alt tiplerin (Ph(+) ALL, kromozomal translokasyonlar veya gen füzyonları ile sınıflanan ALL) aksine gen ekspresyon profili ile belirlenmektedir. Ph (+) ALL den daha sık görülür. Çocukluk ve ergenlik döneminde %10-20, Genç erişkinlik döneminde %17-33 oranında görülür. Ph like ALL'de diğer ALL alt tiplerine göre;sağkalım daha kötüdür.

İnduksiyon sonrası yüksek MRD(+),Kısa sürekli remisyon ,artmış nüks, genç erişkinlerde prognoz kötüdür.Tanı sırasında lökosit sayısı >100.000/uL(13). Ph like ALL'de görülen genetik değişimler sitokin reseptör genleri ve kinaz sinyal yolaklarını aktive eden genetik değişiklikler 5 alt grupta toplanabilir:1-CRLF2 yeniden düzenlemeleri,2-ABL-sınıfı gen yeniden düzenlemeleri,3-JAK ve EPOR yeniden düzenlemeleri,4-JAK/STAT sinyal yolağını aktive eden mutasyonlar/delesyonlar,5- Diğer nadir kinaz değişiklikleri(14). Ph like ALL, özgün GEP ile yeni tanımlanmış kötü prognozlu bir B-ALL alt tipini temsil eder. Genomik olarak oldukça heterojendir ve vakadan vakaya değişkendir. Kinaz aktive edici lezyonlar sıktır. standart KT+hedefe yönelik tedavileri ve genetik keşiflerin yeni tedavi imkanlarına dönüşümüne örnektir. MRD kalıcılığında (çocuklarda ve yetişkinlerde farklı stratejiler) immünoterapi ile kombinasyon? Ön saflarda blinatumomab'ın rolü hala tartışmalıdır.Yüksek riskli B-ALL alt tiplerinde sağkalım başarısı elde edilmeye çalışılmaktadır.

Kaynaklar

1-Chen WP, Chiang WF, Chen HM, Chan JS, Hsiao PJ. Preventive Healthcare and Management for Acute Lymphoblastic Leukaemia in Adults: Case Report and Literature Review. Healthcare (Basel). 2021 May 2;9(5):531

2--Ching-Hon Pui, Jun J. Yang, Stephen P. Hunger et. Al.Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. Journal Of Clınıcal Oncology. 2015

3-Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. Blood. 2015 Jun 25;125(26):3977-87.

4-Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Eng J Med 2015;373(16):1541-52.

5-Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas M, et al. COG Acute Lymphoblastic Leukemia Committee. Children's Oncology Gropup's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2013;60(6):957-63

6-Gavralidis A, Brunner AM. Novel Therapies in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(4):294-304. doi:10.1007/s11899-020-00591-4

7-Reckel S, Hantschel O. Bcr-Abl: one kinase, two isoforms, two diseases. Oncotarget. 2017;8:78257–8.

8-Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi-Kashani F, Short NJ, Jabbour E. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: current treatments and future perspectives. Clin Adv Hematol Oncol. 2018;16:216–23

9-1-Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):70

10-Türk hemaotloji derneği akut lösemi tanı ve tedavi klavuzu 2018.

11-Ottmann O, Dombret H, Martinelli g, Simonsson B, guilhot F, Larson RA, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood. 2007;110(7):2309-15

12-Cortes je, Kim DW, Pinilla-Ibarz j, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al; PACe Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. n engl j Med. 2013;369(19):1783-96.

13- 1-Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014;371:1005-15

Jaın N, Roberts KG,et al, Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults

14-Roberts KG, Gu Z, et al. High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults. J Clin Oncol 2017;35:394-401.

Lösemilerde RNAi Terapiler

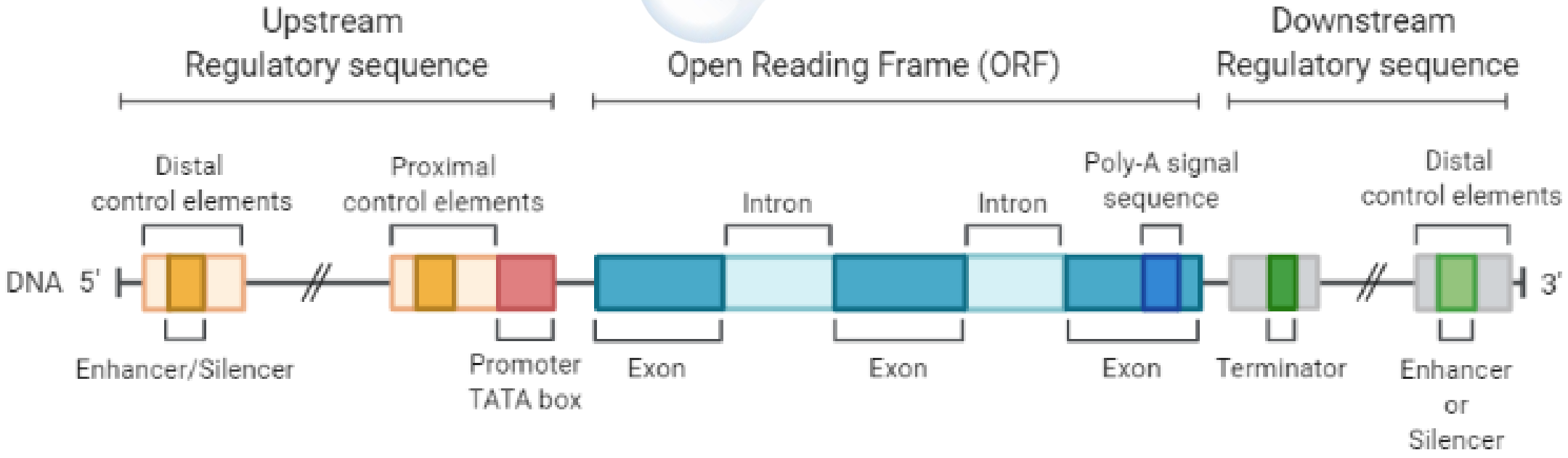
Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL

ozkul@erciyes.edu.tr

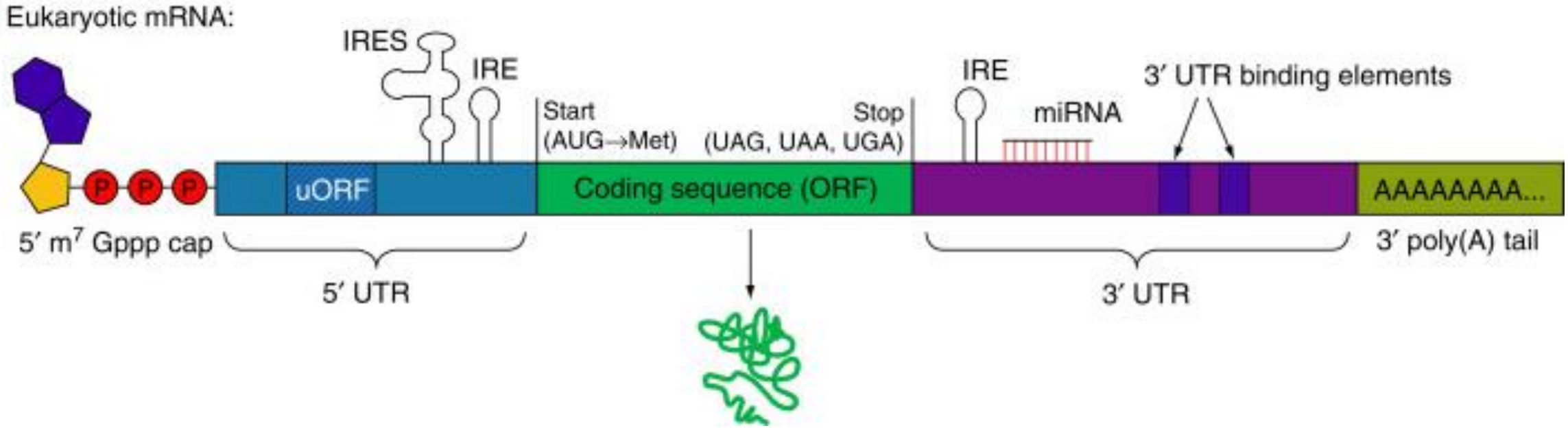
Sunum Akışı

1. RNAi ve Terapötik Pazar
2. Mesaj İletimi
3. Terapötik RNAi'ler
4. Kanserde RNAi'ler
5. Biz Neler Yapıyoruz

Ökaryotik Gen Yapısı

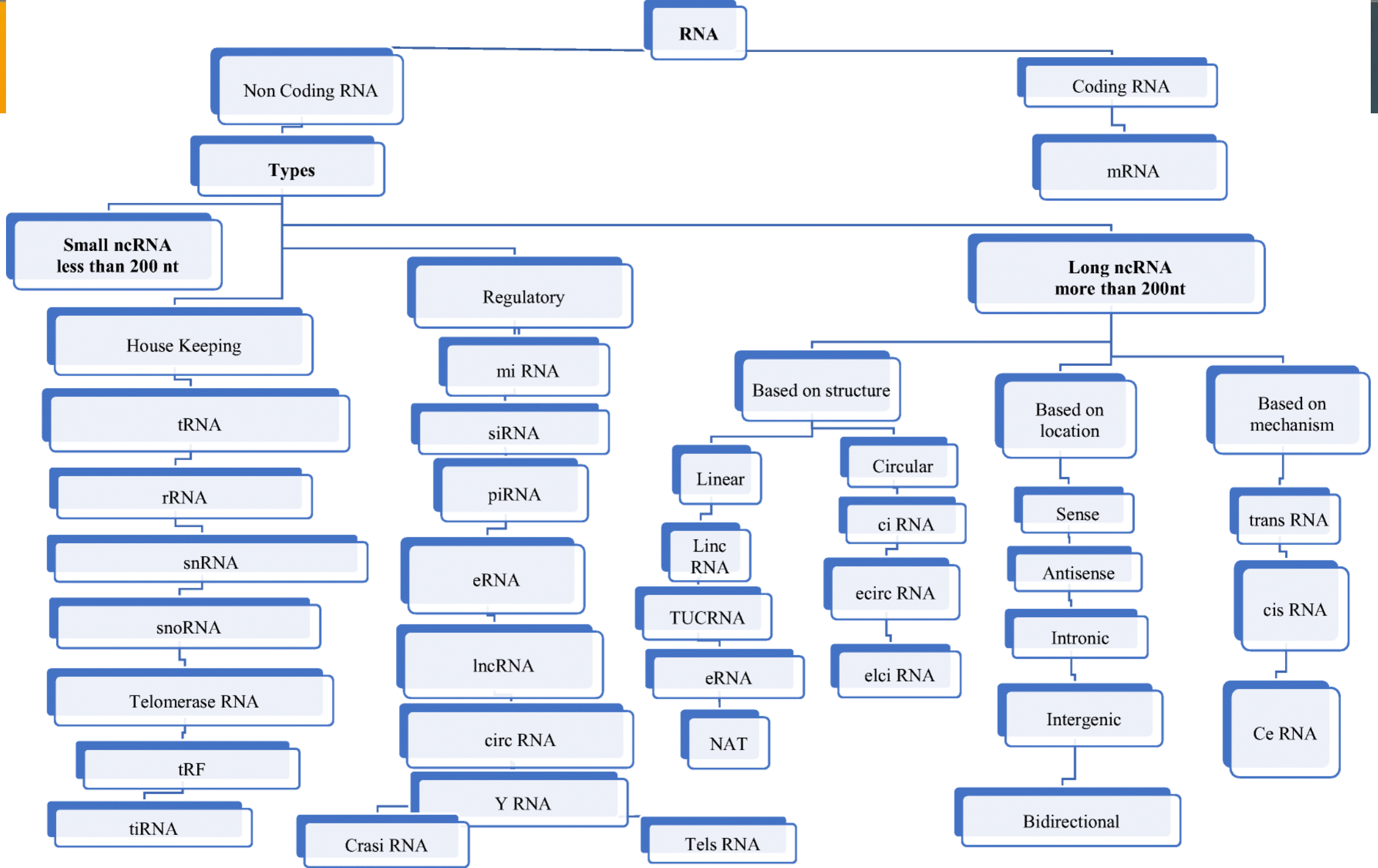


mRNA yapısı


Eukaryotic mRNA:
IRES
IRE
Start
(AUG→Met)
Stop
(UAG, UAA, UGA)
IRE
miRNA
3′ UTR binding elements
P
P
P
uORF
Coding sequence (ORF)
AAAAAAAA...
5′ m7 Gppp cap
3′ poly(A) tail
5′ UTR
3′ UTR

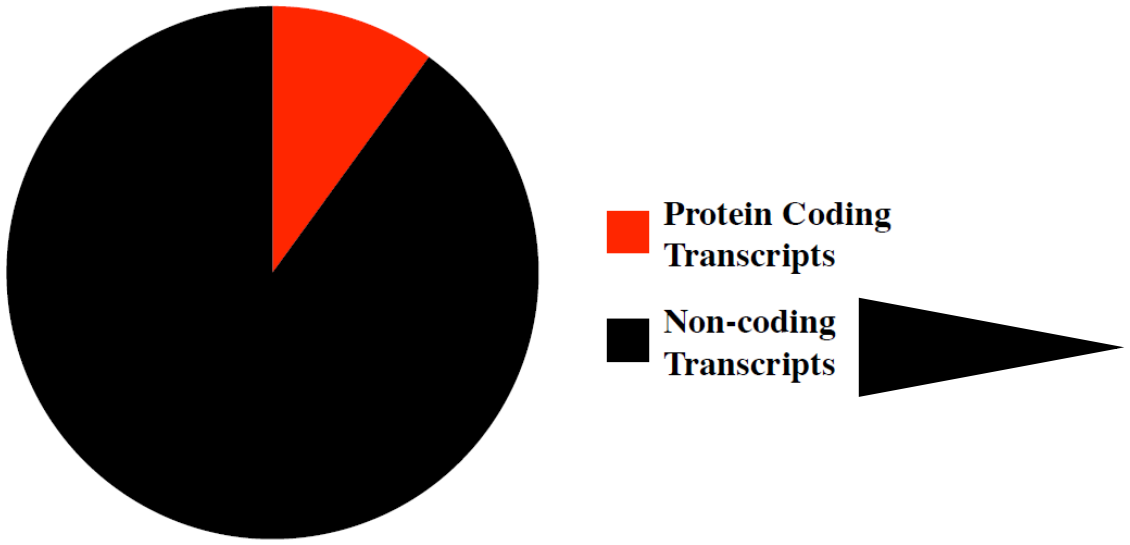
1

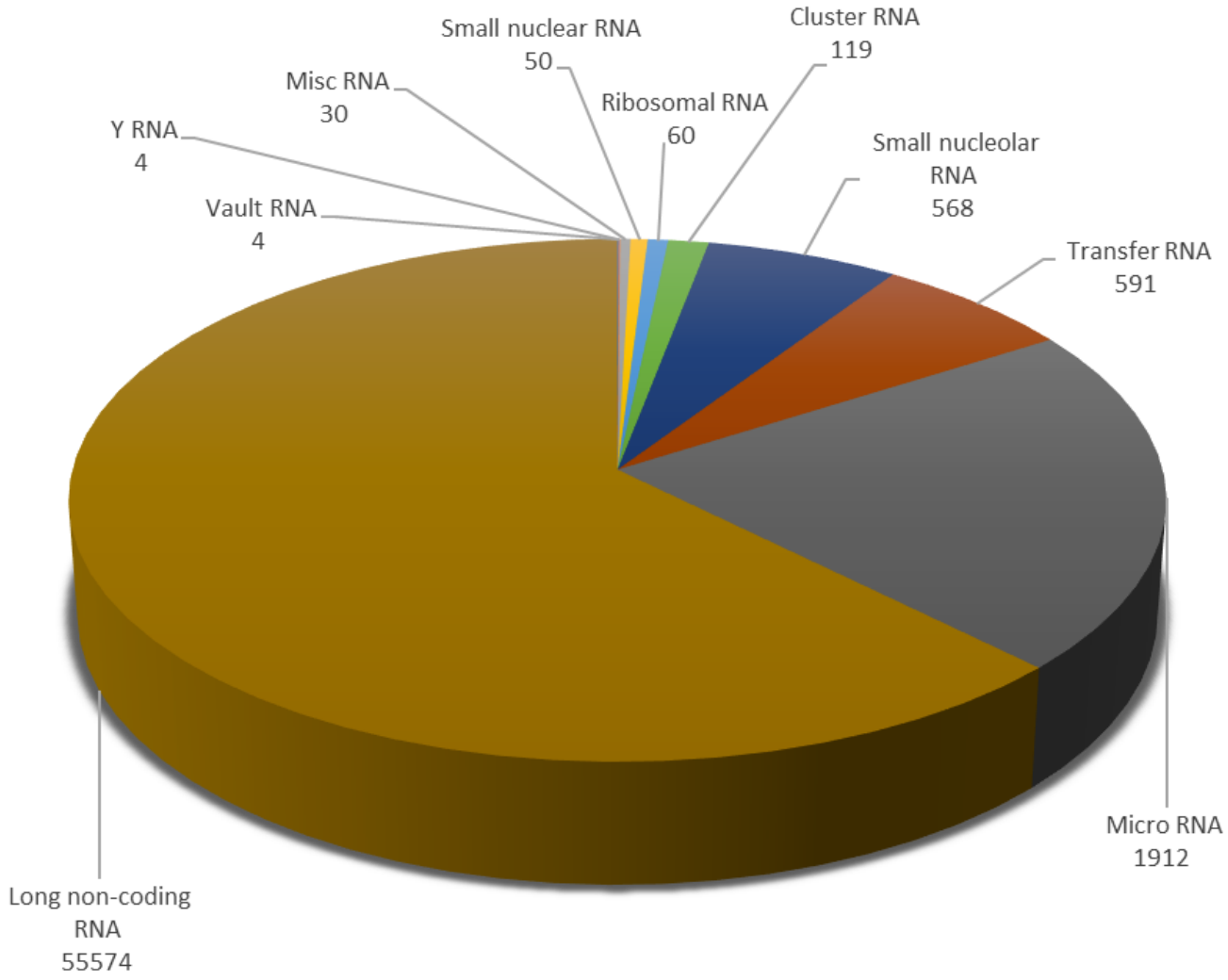
RNAi ve Terapötik Pazar


RNA
Non Coding RNA
Coding RNA
Types
mRNA
Small ncRNA
less than 200 nt
Regulatory
Long ncRNA
more than 200nt
House Keeping
mi RNA
Based on structure
Based on
location
Based on
mechanism
tRNA
siRNA
Linear
Circular
Sense
trans RNA
rRNA
piRNA
Linc
RNA
ci RNA
Antisense
snRNA
eRNA
TUCRNA
ecirc RNA
Intronic
cis RNA
snoRNA
lncRNA
eRNA
elci RNA
Intergenic
Telomerase RNA
circ RNA
NAT
Ce RNA
tRF
Y RNA
Bidirectional
tiRNA
Crasi RNA
Tels RNA

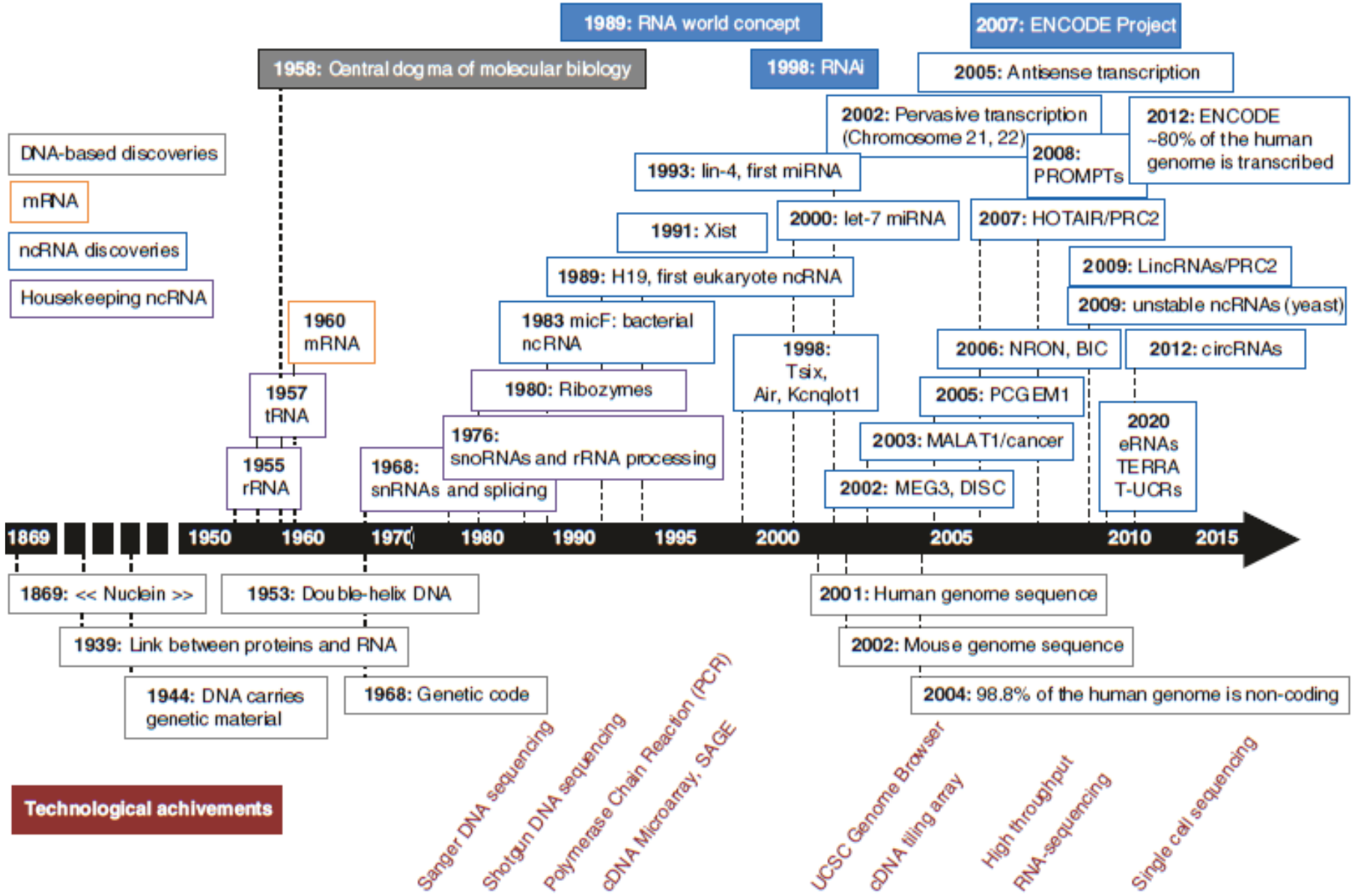
RNA

- mRNA, toplam hücresel RNA'nın yalnızca %1-5'ini oluşturur.



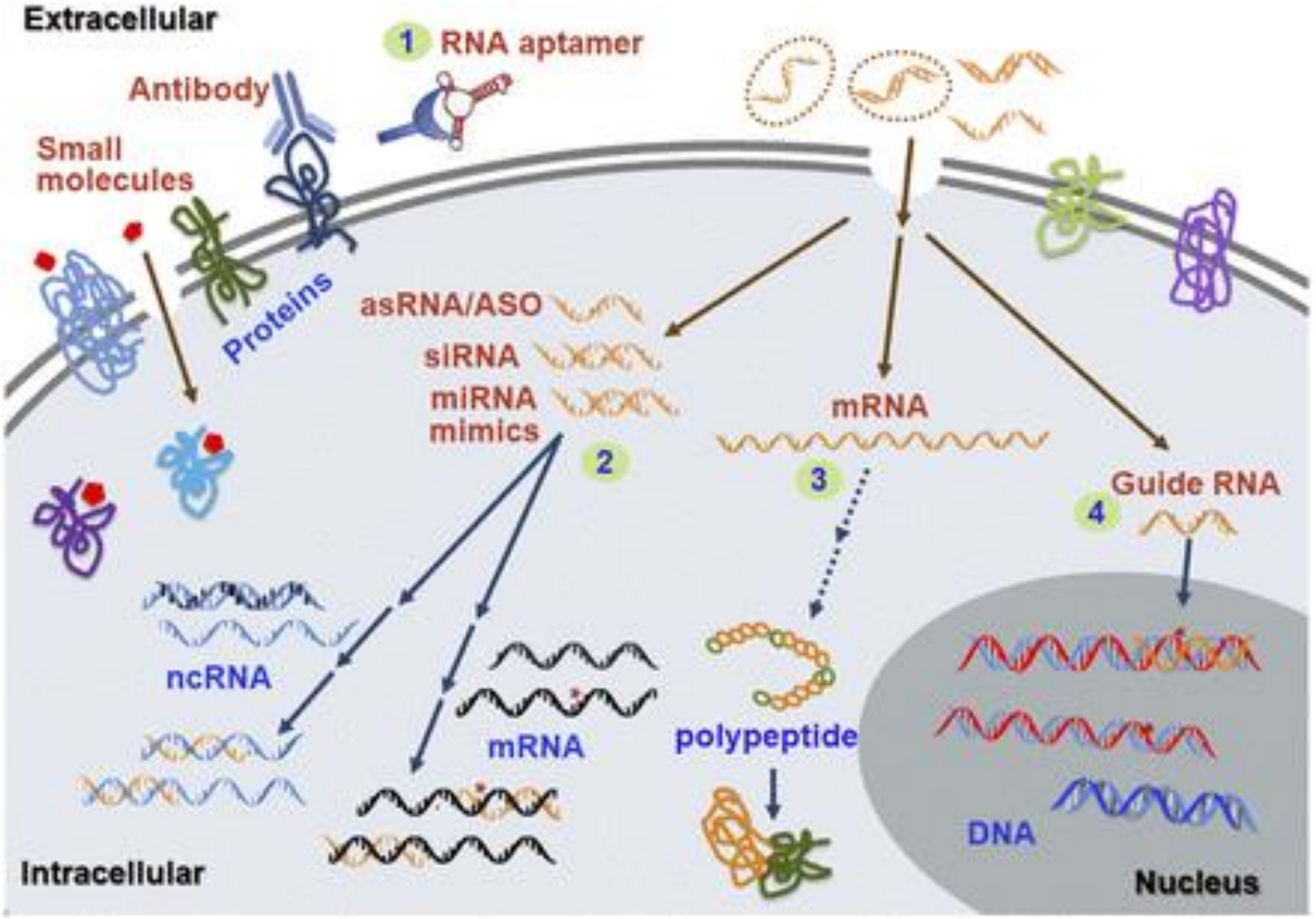


RNA Tarihi


1989: RNA world concept
2007: ENCODE Project
1958: Central dogma of molecular biology
1998: RNAi
2005: Antisense transcription
2002: Pervasive transcription (Chromosome 21, 22)
2012: ENCODE ~80% of the human genome is transcribed
2008: PROMPTs
1993: lin-4, first miRNA
2000: let-7 miRNA
2007: HOTAIR/PRC2
1991: Xist
2009: LincRNAs/PRC2
1989: H19, first eukaryote ncRNA
2009: unstable ncRNAs (yeast)
DNA-based discoveries
mRNA
ncRNA discoveries
Housekeeping ncRNA
1960 mRNA
1983 micF: bacterial ncRNA
1998: Tsix, Air, Kcnqlot1
2006: NRON, BIC
2012: circRNAs
1957 tRNA
1980: Ribozymes
2005: PCGEM1
1976: snoRNAs and rRNA processing
2020 eRNAs TERRA T-UCRs
1955 rRNA
1968: snRNAs and splicing
2003: MALAT1/cancer
2002: MEG3, DISC
1869
1950
1960
1970
1980
1990
1995
2000
2005
2010
2015
1869: << Nuclein >>
1953: Double-helix DNA
2001: Human genome sequence
1939: Link between proteins and RNA
2002: Mouse genome sequence
1944: DNA carries genetic material
1968: Genetic code
2004: 98.8% of the human genome is non-coding
Technological achivements
Sanger DNA sequencing
Shotgun DNA sequencing
Polymerase Chain Reaction (PCR)
cDNA Microarray, SAGE
UCSC Genome Browser
cDNA tiling array
High throughput RNA-sequencing
Single cell sequencing

Terapötik RNA'lar

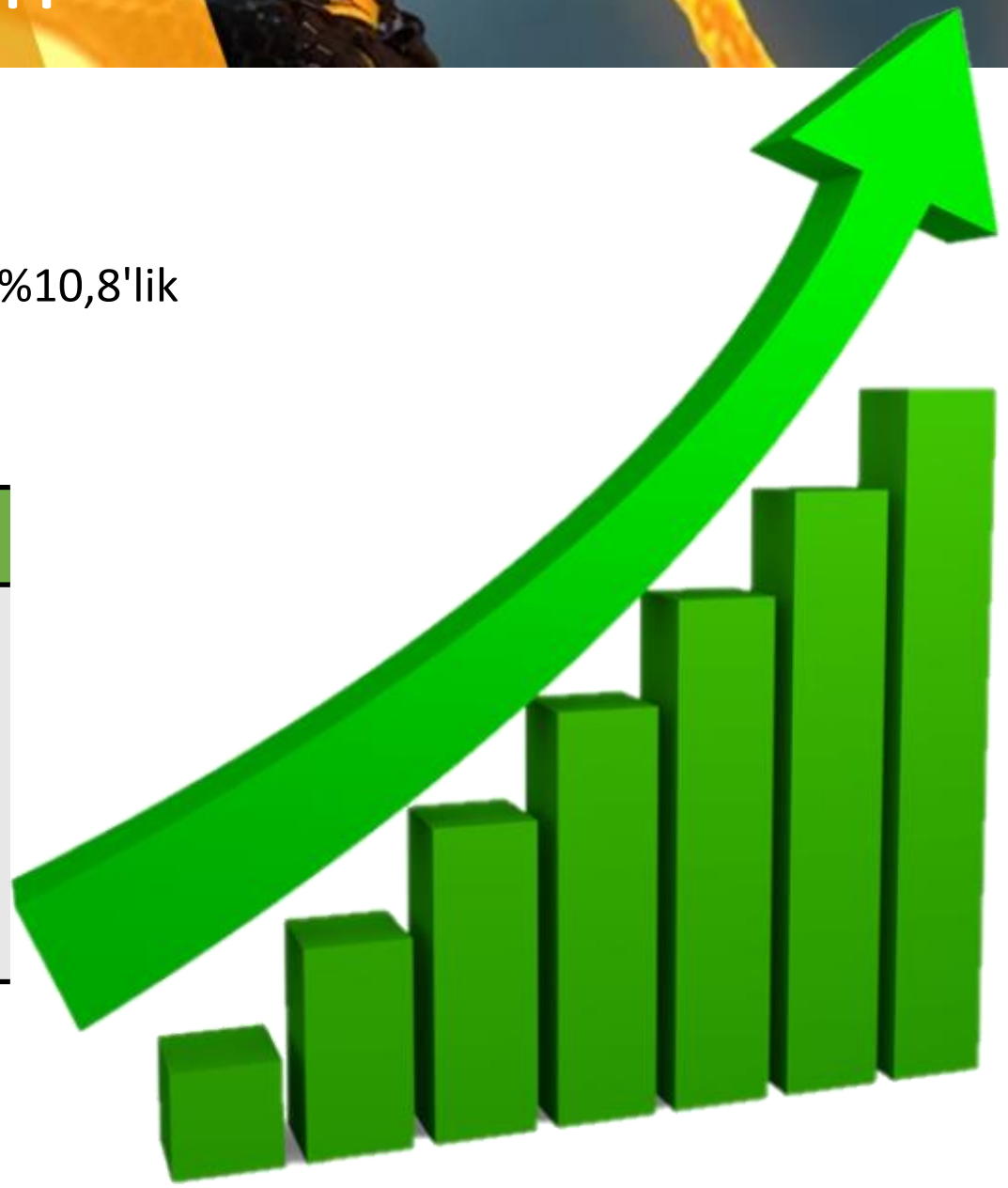
- Mesajcı RNA (mRNA)
- MikroRNA (miRNA)
- Small-interferans RNA (siRNA)
- Antisens Oligonükleotid (ASO)
- Aptamer
- CRISPR-Cas9



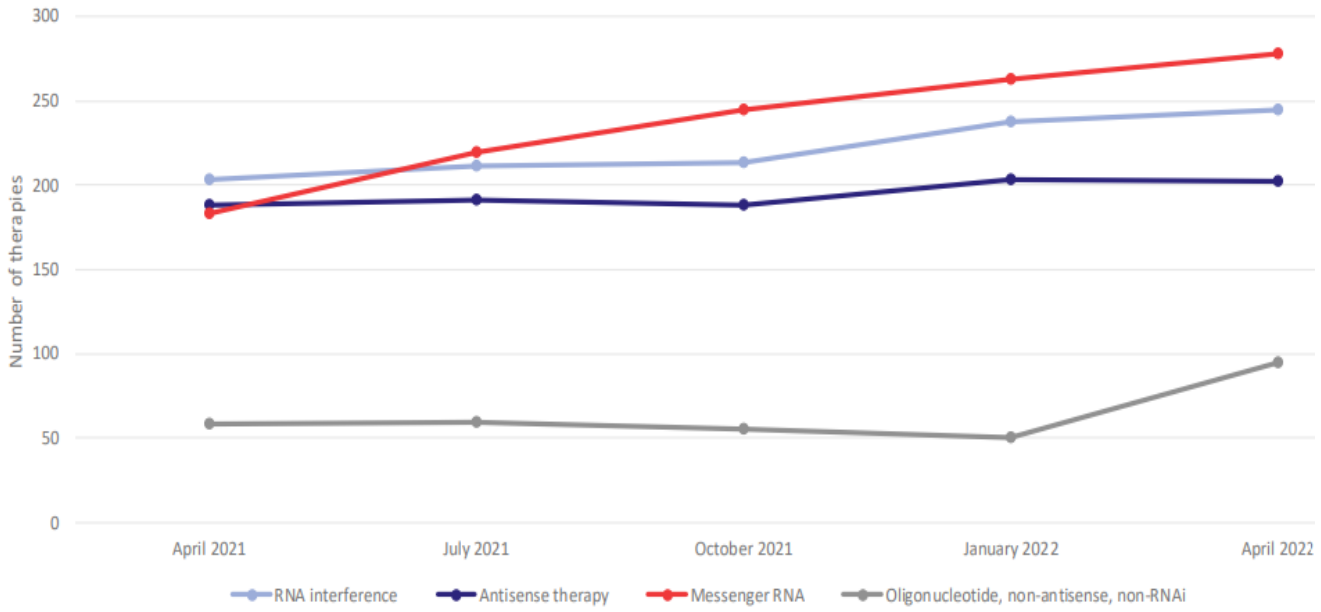
Antisens ve RNAi Terapötik Pazarı

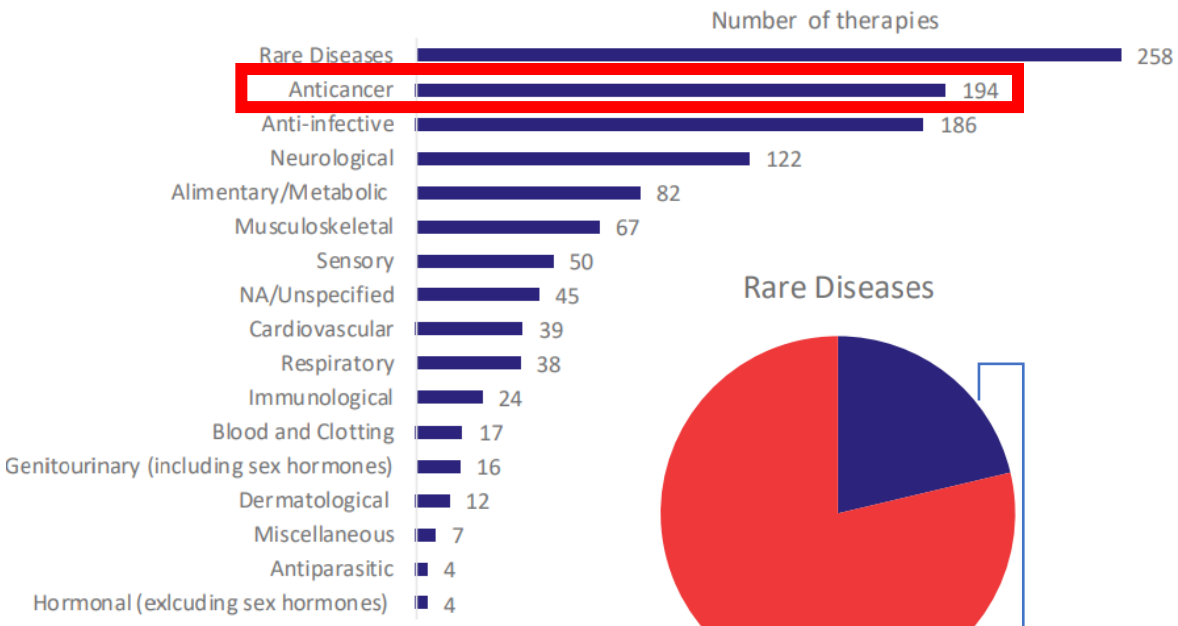
- Küresel antisens ve RNAi terapötik pazarının 2026'da %10,8'lik bir artış oranıyla 2,14 milyar $'a ulaşması bekleniyor.

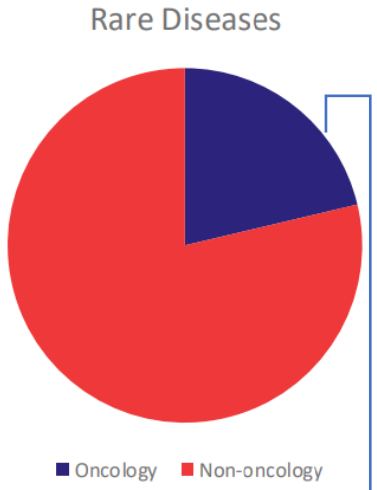
Teknoloji	Uygulama	Endikasyon
• RNA İnterferans • Antisens RNA	• Pulmoner İletim • İntravenöz Enjeksiyonlar • İntradermal Enjeksiyonlar • İntraperitoneal Enjeksiyonlar	• Onkoloji • Kardiyovasküler Hastalıklar • Solunum Bozuklukları • Nörolojik Bozukluklar

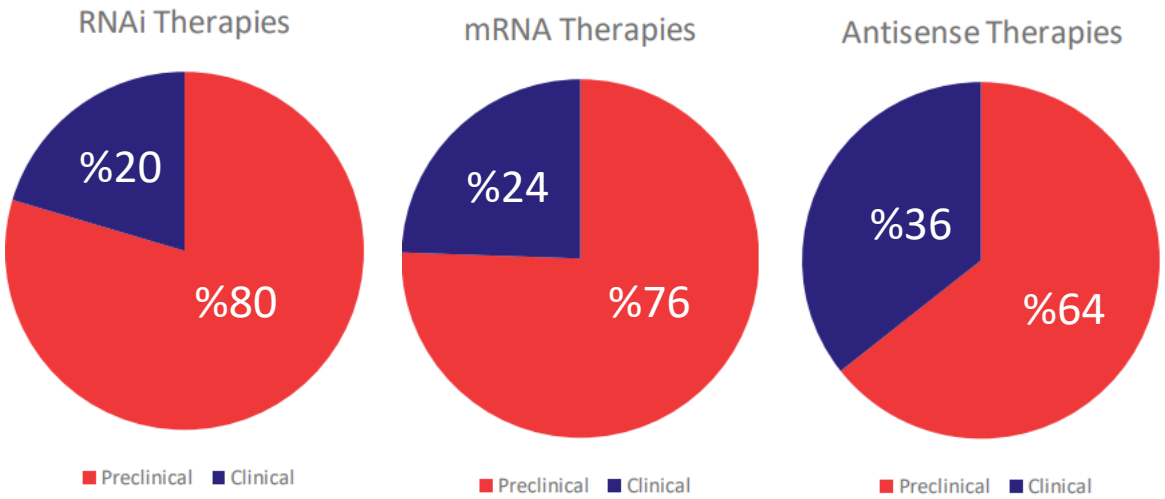


RNA Terapi Pipelineı: 2022'de en yaygın modaliteler









Pankreatik CA, Karaciğer CA, Over CA

2

Mesaj İletimi

mRNA üretimi

Süreç hedefleri

Yapım | Saflaştırma | Formülize etmek

Kalite özellikleri

- **mRNA yapısı**

5'Cap: doğuştan gelen immun algılamayı ve proteini etkiler
UTR's: gen ekspresyonunu maksimize eder
CDS (kodlama sekansı): gen ekspresyonu
3 Poly A tail: uzunluk translasyonu ve mRNA korumasını etkiler

- **Saflık:** Safsızlıkların giderilmesi, doğuştan gelen immun algılamayı azaltır.
- **Verimli teslimat sistemi**

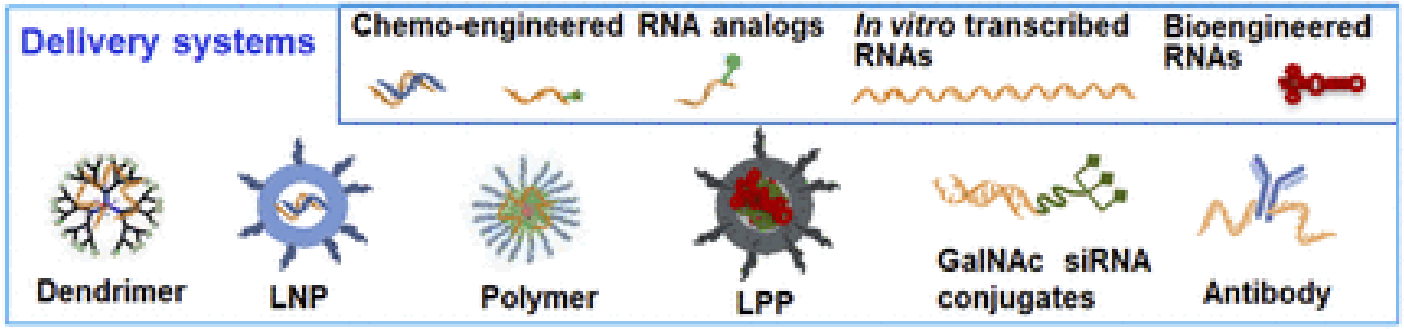
Kalite kontrol

- mRNA boyutu
- mRNA bütünlüğü, gücü
- Kapsülleme verimliliği
- Safsızlıklar: dsRNA, DNA kalıbı, nükleosid trifosfat, RNA polimeraz
- Görünüş, pH, osmolalite, görünmez parçacıklar, temel safsızlıklar ve artık çözücüler

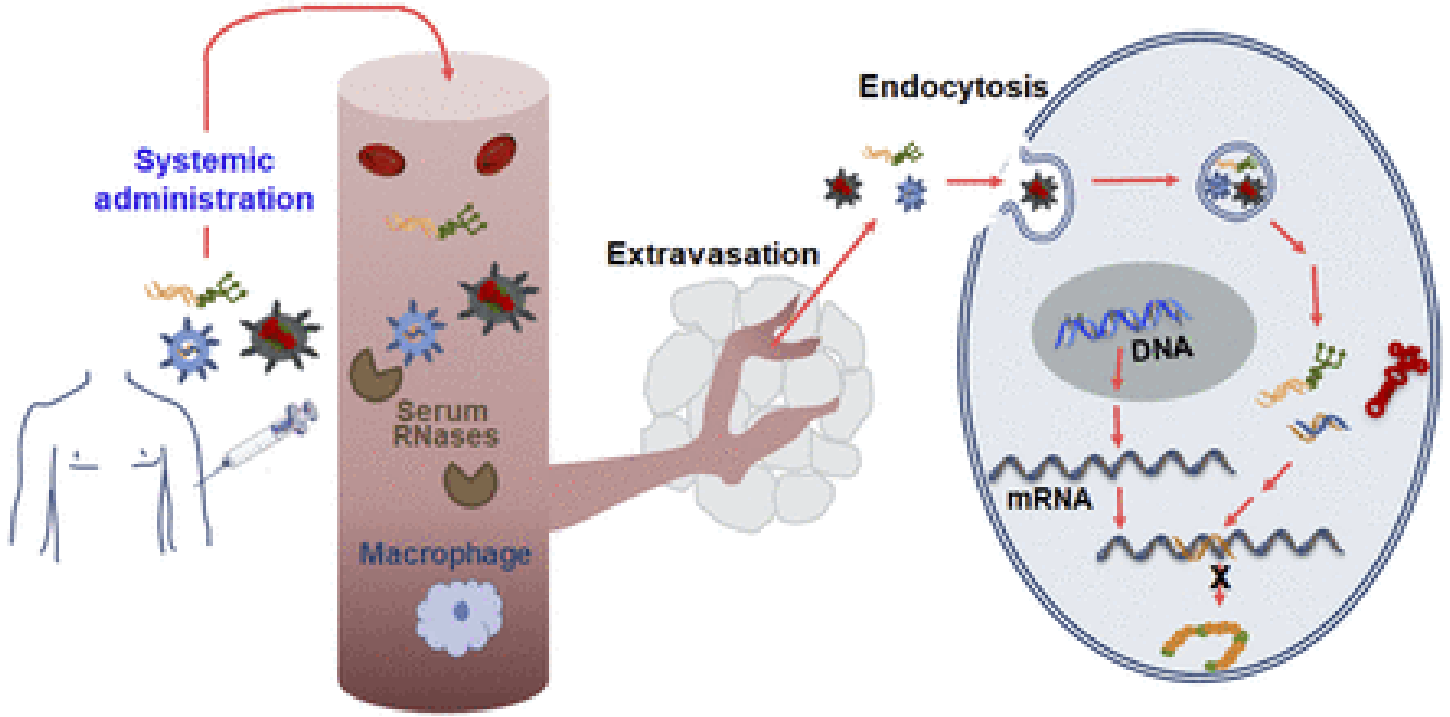
Mesaj İletimi

Aşıların ve gen aracılı tedavilerin amacı bir *yanıtı tetiklemek* veya bir *kusuru düzeltmektir*.

- Belirli bir patojene karşı bağışıklık geliştirmek için bir antijeni doğrudan veya hücre konak makineleri kullanarak getirmek.
- Genetik bir kusuru düzeltmek veya tümör ilerlemesini engellemek için bir gen modifikasyonunu veya bir protein replasmanını indüklemek.



(Lipid-nanopartikül) (Lipopolipleks) (N-asetilgalaktozamin)



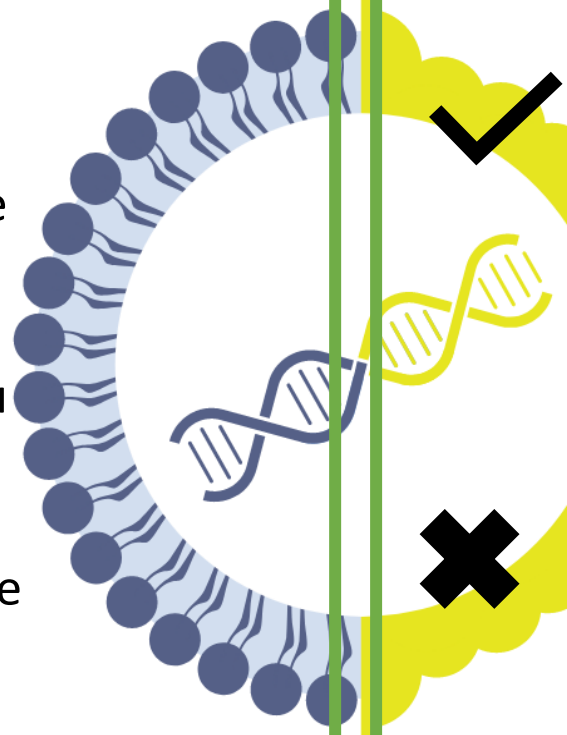
Mesaj İletimi

Biyoteknoloji endüstrisinde kullanılan farklı vektörler

Non-viral

- Geliştirilmiş güvenlik
- Basitleştirilmiş üretim
- Azaltılmış üretim maliyeti ve süresi

- Platformların hala kurulması ve sanayileşmesi gerekiyor
- Konağa iletim zorlu olabilir
- Formülasyonlar, stabiliteyi ve gücü artırmak için hala gelişmektedir



Viral

- Aşı ve gen terapiler için onaylanmış ve endüstrileşmiş platformlar
- Son dekadda geliştirilmiş güvenlik

- Potansiyel immünojenisite ve diğer yan etkiler
- Üretimin karmaşıklığı
- Gen terapide yüksek titre gereksinimi

3

Terapötik RNAi’ler

Tedavide mRNA'nın ana uygulamaları

Replasman tedaviler

- Kalp hastalığı
- Metabolik hastalık
- İmmunomodulasyon

Aşılar

- Enfeksiyöz hastalıklar
- Kanser

mRNA ile güçlendirilmiş gen tedavileri

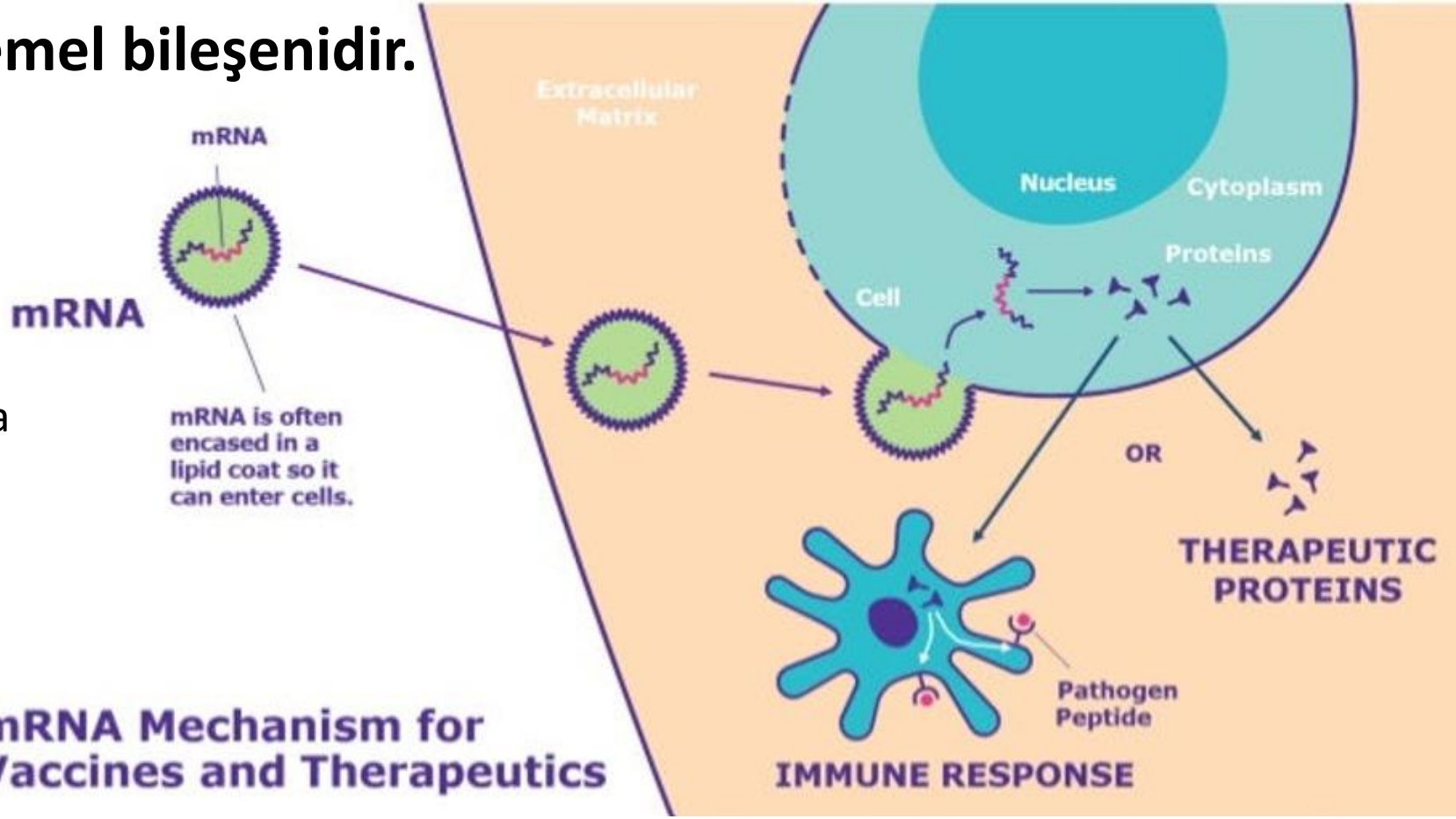
- Transdiferensiyasyon-yeniden proglama
- Gen editleme
- CAR T-cell
- Telomeraz

mRNA teknolojisi

Proteinler, eksik proteinlerin yerini alır veya bağışıklık tepkilerini indükler

mRNA, santral dogmanın temel bileşenidir.

- mRNA'lar temel proteinleri kodlar, **terapötik veya profilaktik** uygulamalar için kullanılabilir
- Bir **antijeni** kodlayabilir, **kusurlu bir gen** için protein ikamesi olabilir veya **tümörlere** karşı tepkileri aktive edebilir (kişiselleştirilmiş tıp)
- Hızlı ve geçici protein üretimi
- İnsersiyon veya mutajenez riski yok

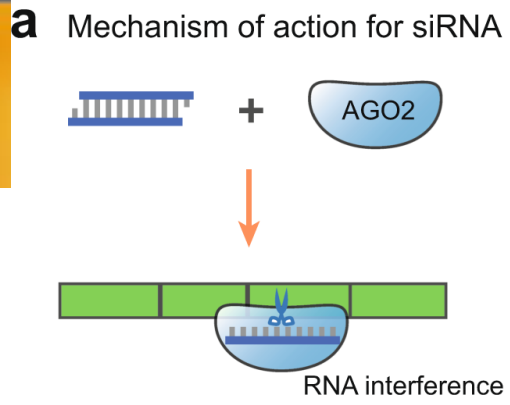


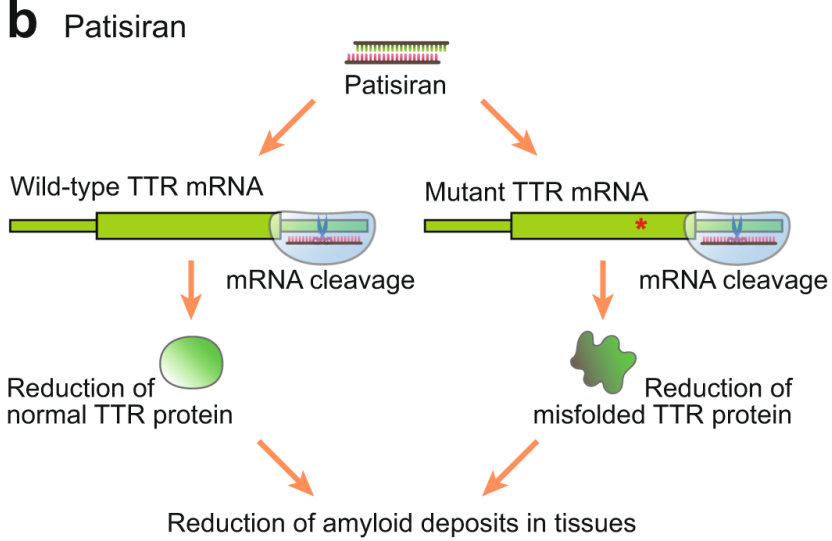
mRNA terapötiklerinin klinikteki durumu

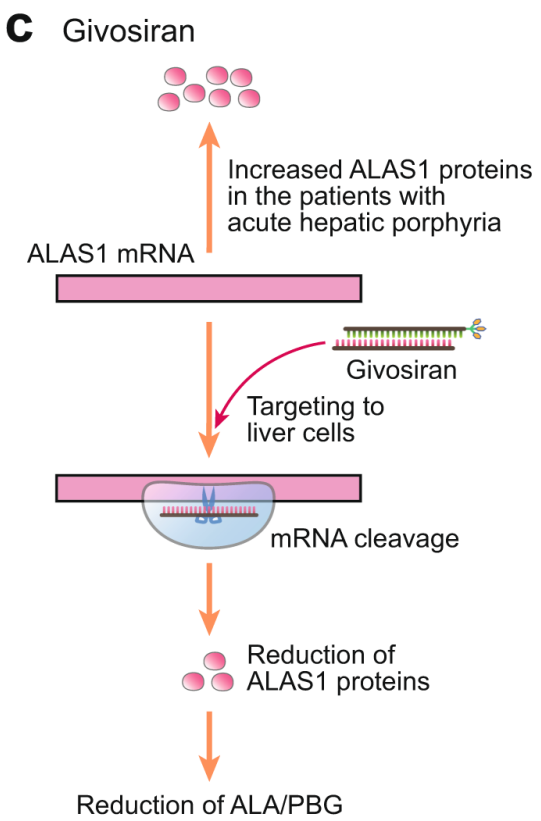
Product	Route of Delivery	Target	Mechanism of Action	Disease/Clinical Outcome	Company	Approval Status
BNT162b2	IM (intramüsküler)	Immunogenicity and antibody response to SARS-CoV-2 S antigens	SARS-CoV-2 S antigens' expression	COVID-19	BioNTech and Pfizer	FDA (2020)
mRNA-1273	IM	Immunogenicity and antibody response to SARS-CoV-2 S antigens	SARS-CoV-2 S antigens' expression	COVID-19	Moderna	FDA (2020)
CVnCoV	IM	Immunogenicity and antibody response to SARS-CoV-2 S antigens	SARS-CoV-2 S antigens' expression	COVID-19	CureVac AG	NCT04652102 (Phase III)
AZD8601	Epicardial	VEGF-A	Restores VEGF-A expression	Ischemic heart disease	AstraZeneca	NCT03370887 (Phase II)
MRT5005	Inhalation	CFTR	Restores CFTR expression	Cystic Fibrosis	Translate Bio	NCT03375047 (Phase I/II)
mRNA-3704	IV	MUT	Restores MUT expression	Methylmalonic aciduria	Moderna	NCT03810690 (Phase I/II)
BNT111	IV (intravenöz)	Targets four non-mutated, TAAs (NY-ESO-1, MAGEA3, tyrosinase and TPTE	Induction of immune response against the four selected malignant melanoma-associated antigens (New York-ESO 1 (NY-ESO-1), tyrosinase, Melanoma-associated antigen A3 (MAGE-A3), and Trans-membrane phosphatase with tensin homology (TPTE))	Advanced Melanoma	BioNTech SE	NCT02410733 (Phase I)

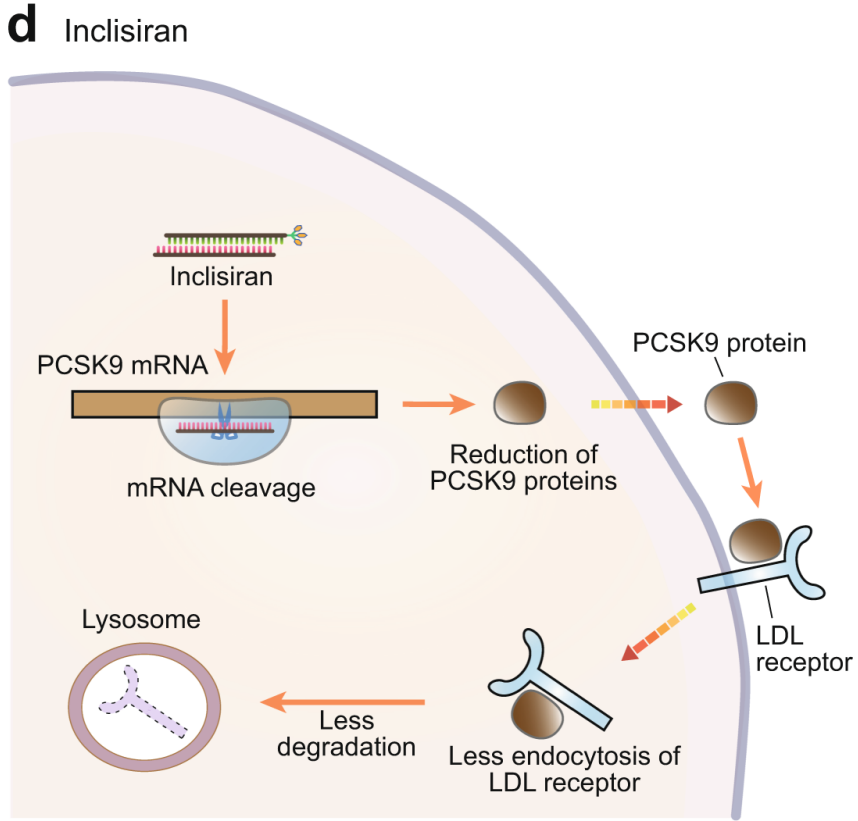
siRNA

- siRNA'lar, hedef RNA'larının ekspresyonunu modüle etmek için endojen RNAi yolunu kullanır.
- siRNA bazlı ilaçlar, benzer bir etki uygulamak için aynı mekanizmayı kullanır.
- siRNA dupleksleri, RISC'ye (RNA kaynaklı susturma kompleksi) dahil edilmelerinin ardından doğal RNAi yoluna katılır, burada yolcu iplik atılırken yalnızca kılavuz iplik Ago (Argonot) proteini tarafından tutulur. Kılavuz iplik daha sonra RISC faaliyetini hedefine karşı odaklar.





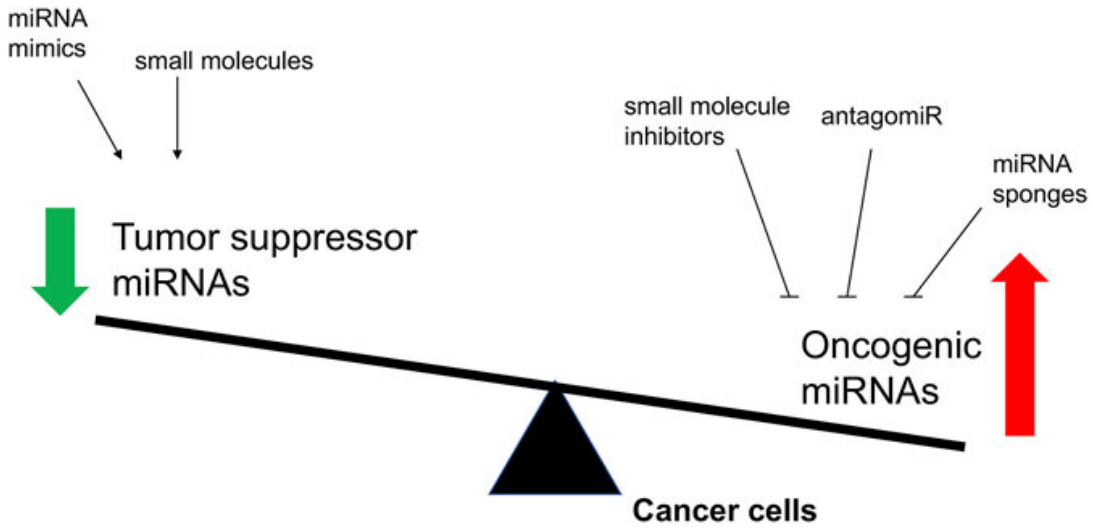




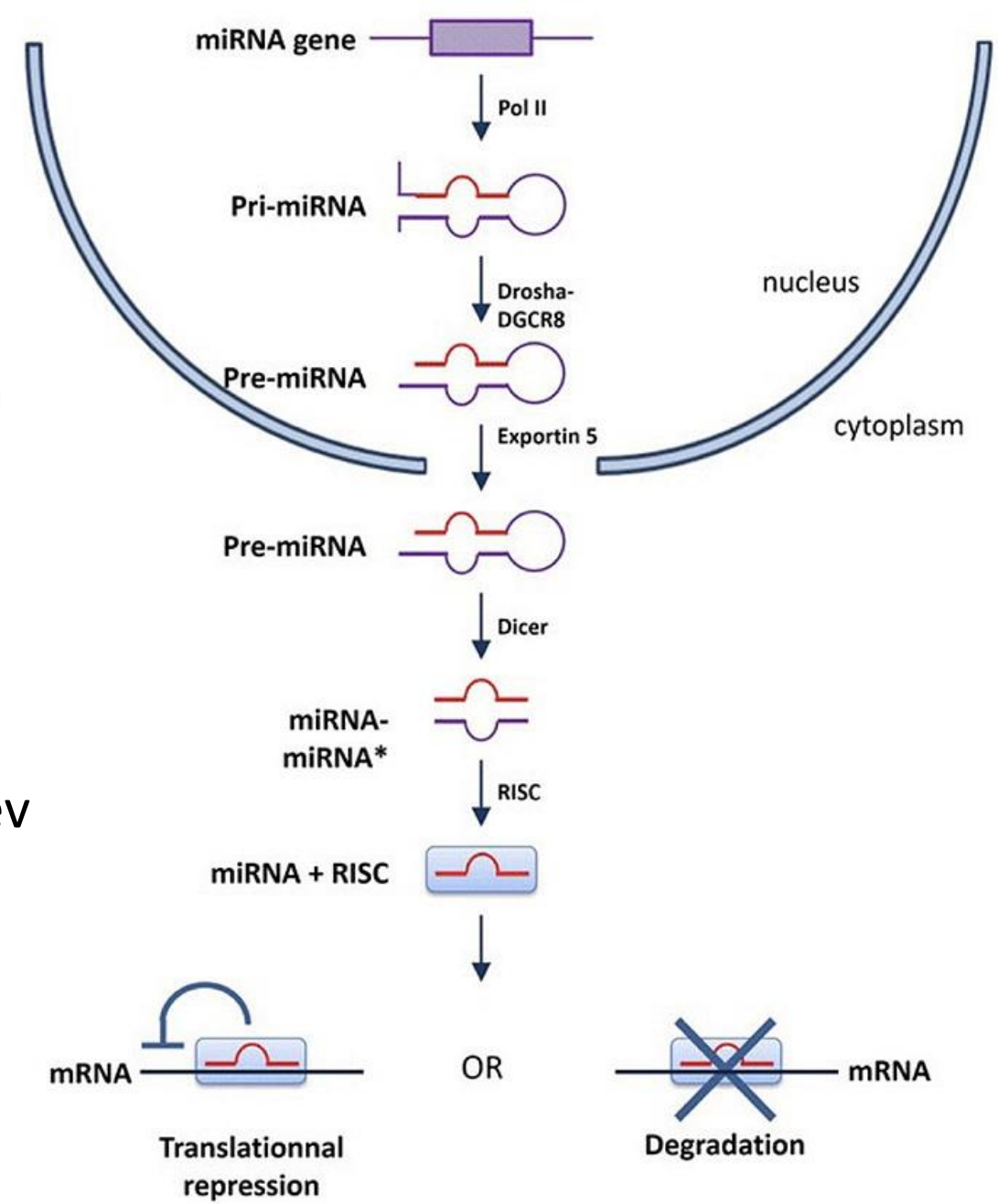
siRNA terapötiklerinin klinikteki durumu

Product	Route of Delivery	Target	Mechanism of Action	Disease/Clinical Outcome	Company	Approval Status
siRNA						
Patisiran	IV	TTR mRNA	Downregulation of transthyretin	Polyneuropathy caused by hATTR amyloidosis	Alnylam	FDA (2018)
Givosiran	SC	ALS1 mRNA	Downregulation of ALAS1	Acute hepatic porphyria	Alnylam	FDA (2020)
Lumasiran	SC	HAO1 mRNA	Downregulation of glycolate oxidase	Primary hyperoxaluria type 1	Alnylam	FDA (2020)
Inclisiran	SC	PCSK9	Downregulation of proprotein convertase subtilsin/kexin type 9	Atherosclerotic cardiovascular disease	Novartis	FDA (2021)
TKM-080301	Intra-arterial/IV	PLK1	Inhibition of PLK1 activity	Cancer with hepatic metastases, Hepatocellular Cancer	National Cancer Institute, Arbutus Biopharma Corporation	NCT01437007, NCT02191878, (Phase I/II)
Atu027	IV	PNK3	Silences expression of PNK3	Solid Tumors, Pancreatic Cancer	Silence Therapeutics GmbH, Granzer Regulatory Consulting & Services	NCT00938574, NCT01808638 (Phase I/II)
siG12D LODER	Locally implanted through EUS biopsy procedure	KRASG12D	Inhibits KRAS expression	Pancreatic Cancer	Silenseed Ltd.	NCT01676259, NCT01188785 (Phase I/II)
ARO-HIF2	IV	HIF2A	Deregulation of HIF2A	Clear Cell Renal Cell Carcinoma	Arrowhead Pharmaceuticals	NCT04169711 (Phase I)
APN401	IV	CBLB	Inhibition of Cbl-b enhances natural killer cell and T cell mediated antitumor activity	Brain Cancer, Melanoma, Pancreatic Cancer, Renal Cell Cancer	Wake Forest University Health Sciences, National Cancer Institute	NCT03087591, NCT02166255 (Phase I)
Vutrisiran	SQ	TTR	Reduces TTR protein expression	Transthyretin mediated amyloidosis with or without cardiomyopathy	Alnylam Pharmaceuticals	NCT03759379 NCT04153149 (Phase 3)

miRNA



- RNA susturma ve gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde işlev görür.
- **İnsan genomundaki genlerin yaklaşık %60'ı miRNA tarafından düzenlenir.**
- **miRNA genlerinin %40'ı diğer genlerin intronlarında veya ekzonlarında bulunur.**

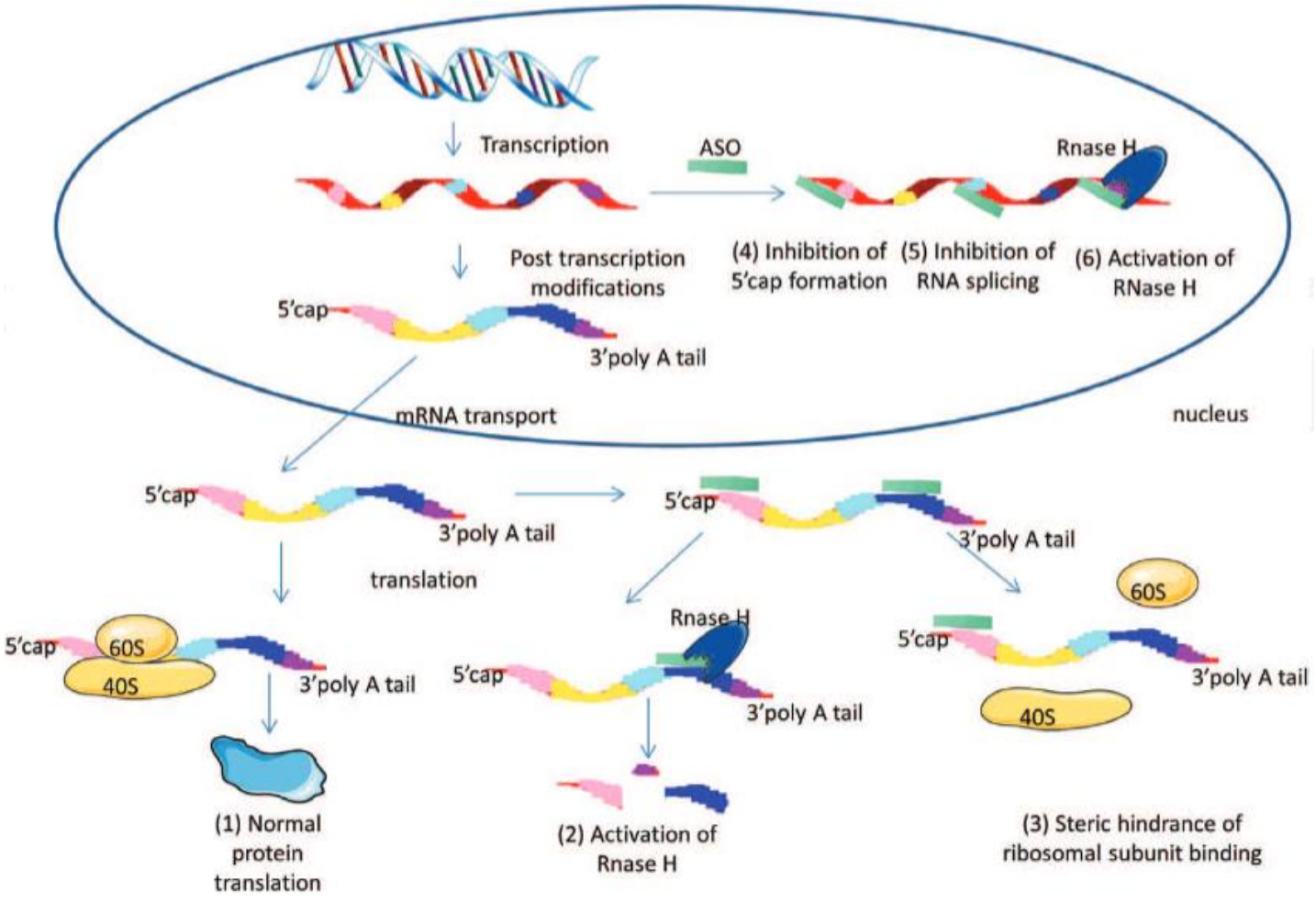


miRNA terapötiklerinin klinikteki durumu

Product	Route of Delivery	Target	Mechanism of Action	Disease/Clinical Outcome	Company	Approval Status
miRNA						
Miravirsen	SC (subkutan)	miR-122	miRNA-inhibitor	HCV	Roche/Santaris	NCT01200420 (Phase II)
RG-012 (lademirsen)	SC	miR-21	miRNA-inhibitor	Alport Syndrome	Sanofi	NCT03373786 (Phase II)
Cobomarsen	IV/SQ	miR-155	miRNA-inhibitor	Cutaneous T-Cell Lym-phoma/Mycosis Fungoides	miRagen	NCT03713320, NCT02580552 (Phase II)
MRG-110	Intradermal	miR-92a	miRNA-inhibitor	Wound healing	miRagen	NCT03603431 (Phase I)
AZD4076	SC	miR-103/107	miRNA-inhibitor	T2D with NAFLD	AstraZeneca	NCT02826525 (Phase I/IIa)
RGLS4326	SC	miR-17	miRNA-inhibitor	Autosomal dominant polycystic kidney disease	Regulus Therapeutics Inc.	NCT04536688 (Phase I)
CDR132L	IV	miR-132	miRNA-inhibitor	Heart Failure	Cardior Pharmaceuticals GmbH	NCT04045405 (Phase I)
TargomiRs	IV	miR-16	miRNA-mimic	Malignant Pleural Mesothelioma	EnGeneIC Limited	NCT02369198 (Phase I)
Remlarsen	Intradermal	miR-29	miRNA-mimic	Keloids, scleroderma	miRagen	NCT03601052 (Phase II)
MRX34	IV	miR-34a	miRNA-mimic	Melanoma	miRNA Therapeutics, Inc.	NCT01829971 (Phase I)

ASO

- ASO'lar, hedef mRNA’ya hibridize olan kısa, tek sarmallı oligonükleotidlerdir.
- **Sitoplazmada** ASO-mRNA heterodupleksin oluşumu, **RNaz H'nin aktivasyonunu indükleyerek** mRNA bozulmasına veya ribozomal düzeneğin sterik interferansına yol açar.
- ASO **çekirdeğe** girebilir ve 5’ cap oluşumunu ve **mRNA splicingi inhibe ederek** ve RNaz H'nin aktivasyonunu sağlayarak **mRNA maturasyonunu düzenleyebilir.**
- Anti-miR miRNA'nın olgun zincirine bağlanan ve işlevselliğini bloke eden bir ASO’dur.

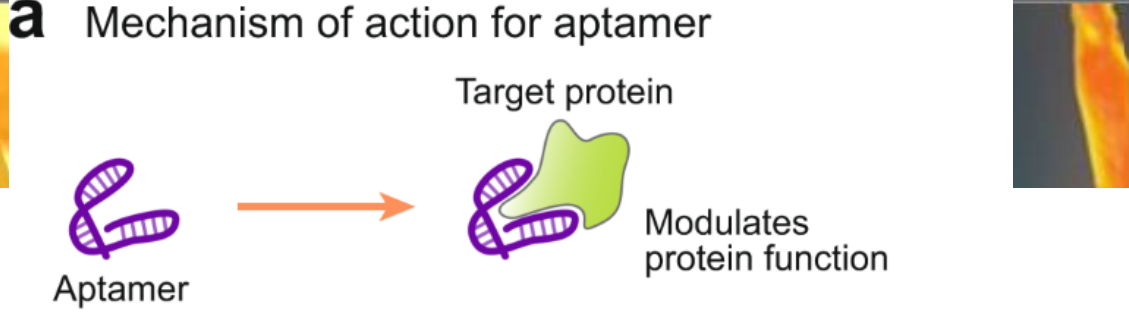


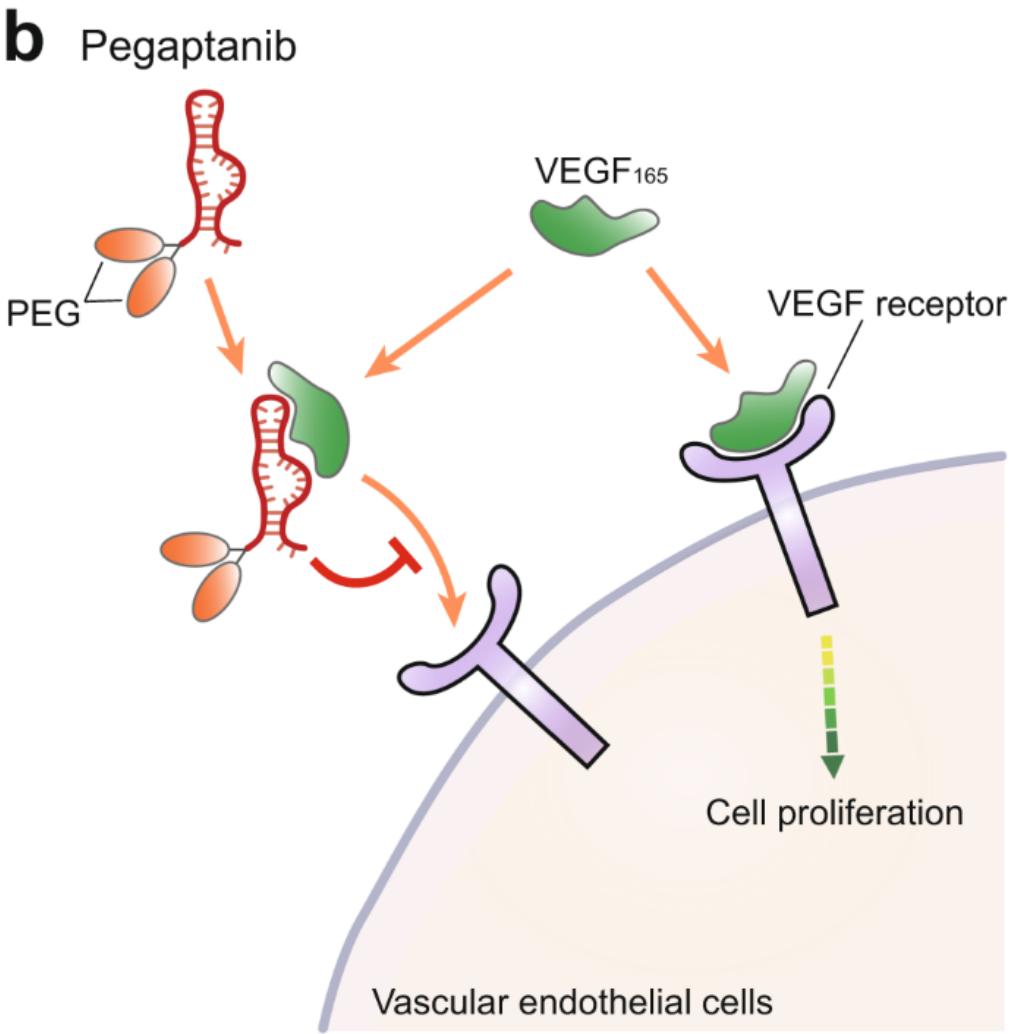
ASO terapötiklerinin klinikteki durumu

Product	Route of Delivery	Target	Mechanism of Action	Disease/Clinical Outcome	Company	Approval Status
ASO						
Fomivirsen	IVT	CMV mRNA	Downregulates IE2	Cytomegalovirus (CMV) retinitis	Ionis Pharmaceutical, Novartis	FDA (1998)
Mipomersen	SC	apo-B-100 mRNA	Downregulates ApoB	Homozygous familial hypercholesterolemia	Kastle Therapeutics, Ionis Pharmaceuticals, Genzyme	FDA (2013)
Nusinersen	ITH	SMN2 pre-mRNA	Splicing modulation	Spinal muscular atrophy	Ionis Pharmaceuticals, Biogen	FDA (2016)
Eteplirsen	IV	Exon 51 of DMD	Splicing modulation	Duchenne muscular dystrophy	Sarepta Therapeutics	FDA (2016)
Inotersen	SC	TTR mRNA	Downregulates transthyretin mRNA	Familial amyloid polyneuropathy	Ionis Pharmaceuticals	FDA (2018)
Golodirsen	IV	Exon 53 of DMD	Splicing modulation	Duchenne muscular dystrophy	Sarepta Therapeutics	FDA (2019)
Milasen	Intrathecal	CLN7	Splicing modulation	Mila Makovec's *CLN7* gene associated with Batten disease	Boston Children's Hospital	FDA (2018)
Casimersen	IV	Exon 45 of DMD	Splicing modulation	Duchenne muscular dystrophy	Sarepta Therapeutics	FDA (2021)
1018 ISS	IV	TLR9	Enhancement of cytotoxic effector mechanisms	Non-Hodgkin's Lymphoma	Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital, University of Rochester	NCT00251394 (Phase II)
Apatorsen (OGX-427)	IV	HSP27	Inhibits expression of heat shock protein (Hsp27)	Urologic Cancer, Bladder Cancer, Prostate Cancer, Urothelial Cancer, Non-Small-Cell Lung Cancer	Achieve Life Sciences PRA Health Sciences	NCT00487786, NCT01454089 (Phase I/II)
Cenersen (EL625)	IV	TP53	Blocks the effects of p53	Acute Myelogenous Leukemia, Lymphoma	Eleos, Inc.	NCT00074737 (Phase II)
ARRx (AZD5312)	IV	AR	Suppression of human AR expression	Prostate Cancer	AstraZeneca	NCT02144051, (Phase I/II)
Custirsen (OGX-011)	IV	ApoJ	Inhibition of clusterin expression	Prostate Cancer, Breast Cancer, Non-Small-Cell Lung Cancer	NCIC Clinical Trials Group, Achieve Life Sciences	NCT00054106, NCT00138658, (Phase I/II)

Aptamer

- Aptamerler, hem DNA hem de RNA'dan oluşabilen spesifik proteinleri bağlayıp modülasyonu sağlayan kısa **tek zincirli oligonükleotitlerdir.**
- Bugüne kadar yalnızca iki RNA aptameri FDA onayı almıştır: bunlardan ilki yaşa bağlı makular dejenerasyonunun tedavisinde kullanılan pegabtanib (etki mekanizması VEGF izoformu 165'e bağlanmadır).



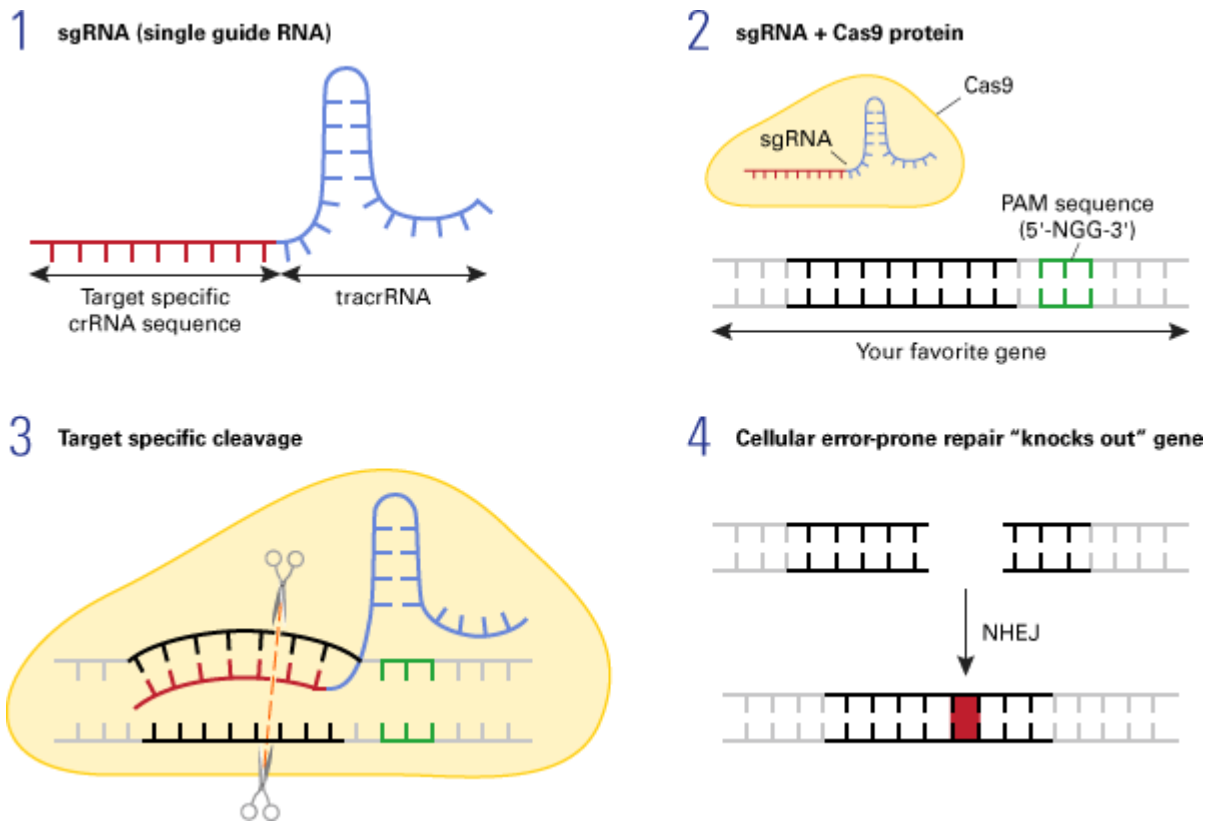


Aptamer terapötiklerinin klinikteki durumu

Product	Route of Delivery	Target	Mechanism of Action	Disease/Clinical Outcome	Company	Approval Status
Aptamer						
Pegaptanib	Intravitreal	Heparin-binding domain of VEGF-165	Blocking VEGF-165	Neovascular age-related macular degeneration	OSI Pharma-ceuticals	FDA (2004)
Defibrotide	IV	Adenosine A1/A2receptor	Activating Adenosine A1/A2 receptor	Veno-occlusive disease in liver	Jazz Pharma-ceuticals	FDA (2020)
NOX-A12	IV	CXCL12	Disrupts CXCR4-CXCL12 interactions	Pancreatic Cancer, Colorectal Cancer, Multiple myeloma	NOXXON Pharma AG, Merck Sharp & Dohme Corp.	NCT01521533, NCT01521533, NCT03168139 (Phase I/II)
NOX-E36	IV/SQ	CCL2	Specifically binds and inhibits the pro-inflammatory chemokine CCL2	Diabetic nephropathy	NOXXON Pharma AG	Phase I

CRISPR-Cas9

- ***Cas9**:* Genomun belirli yerlerinden iki DNA iplikçiğini kesebilen "moleküler makas" görevi görür. Böylece **DNA parçaları eklenebilir veya çıkarılabilir.**
- ***Rehber RNA (gRNA)**:* Daha uzun bir RNA iskeletin içindeki, önceden tasarlanmış küçük (20 bç) bir RNA diziliminden oluşur. Uzun RNA iskeleti DNA'ya bağlanır ve Cas9'un doğru yeri kesmesi için genomun doğru noktasına gitmesine rehberlik eder.
- CRISPR-Cas9 teknolojisinde, genomdaki hedef DNA diziliminin bütünleyici RNA bazlarına sahip gRNA, DNA'daki belirli bir dizilimi bulup bağlanmak için tasarlanır.
- Cas9 adlı enzim ise gRNA'yı izleyerek, DNA'da ilgili yere gider ve DNA'nın iki iplikçiğinde de kesik oluşturur. Bu aşamada hücre, DNA hasarını onarmaya (HDR, NHEJ) çalışır.



CRISPR-Cas9 terapötiklerinin klinikteki durumu

Disease type	Treatment	Phase	Year	National clinical trial (NCT) number
Sickle-cell disease	Genetic: GPH101 drug product	1/2	2021	NCT04819841
Sickle-cell disease	Drug: CRISPR_SCD001	1/2	2021	NCT04774536
Lymphoma	Drug: Cyclophosphamide	1	2020	NCT04637763
Hereditary transthyretin amyloidosis	NTLA-2001	1	2020	NCT04601051
Viral keratitis	Drug: BD111 adult single-group dose	1/2	2020	NCT04560790
B acute lymphoblastic leukemia	Drug: PBLTT52CAR19	1	2020	NCT04557436
Enterovirus infections	Non-invasive detection method: CRISPR technology	_	2020	NCT04535648
Renal cell carcinoma	CTX130	1	2020	NCT04438083
Relapsed or refractory multiple myeloma	CTX120	1	2020	NCT04244656
Gastro-intestinal cancer	Drug: CTX/Fludarabine/IL-2 TIL	1/2	2020	NCT04426669
Kabuki syndrome 1	Intervention on primary cultured cells	_	2019	NCT03855631
B-cell malignancy	CTX110	1/2	2019	NCT04035434
Relapsed or refractory $CD19^{+}$ leukemia or lymphoma	Genetic: XYF19 CAR-T cells Drug: CTX/Fludarabine	1	2019	NCT04037566

RNA teknolojisi

Avantajlar

Güvenlik

- RNA terapötikleri, DNA terapötiklerinden daha güvenlidir (RNA, genom ile bütünleşmez)
- RNA infeksiyöz değildir
- RNA, hücre içermeyen bir enzimatik transkripsiyon reaksiyonu veya kimyasal sentez kullanılarak üretilir

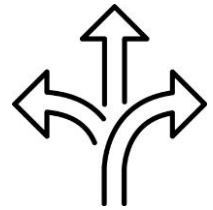
Zaman

- RNA bazlı aşıların üretimi, geleneksel aşıların üretimine kıyasla daha hızlıdır
- İyi ölçeklenebilirlik

Maliyet

- RNA aşıları üretmek, tam antijen proteini üretmekten daha ucuzdur

Esneklik



- Herhangi bir salgın için uygun
- RNA aşıları daha esnektir, istenilen herhangi bir protein için istenilen herhangi bir RNA, her bir hasta için kısa sürede hazırlanabilir (kişiselleştirilmiş ilaç)

RNA teknolojisi

Zorluklar

RNA instabilitesi

- Tek zincirli
- Son derece negatif yüklü
- Endonükleazlar tarafından hızlıca bozulması
- Soğuk zincir

İmmun modülasyonu

- Eksojen mRNA, çeşitli doğuştan gelen bağışıklık reseptörleri tarafından tanındığı için bağışıklık uyarıcıdır
- Protein replasman tedavileri gibi uygulamalarda, in vitro olarak transkribe edilen mRNA sonucu doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonu istenmemektedir

Verimlilik

- RNA'nın in vivo iletimi çok verimsizdir
- RNA aşıları, geleneksel aşılara kıyasla daha düşük immünojenisiteye sahiptir, bu nedenle daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır

4

Kanserde RNAi’ler

Kanserde RNAi kullanımı

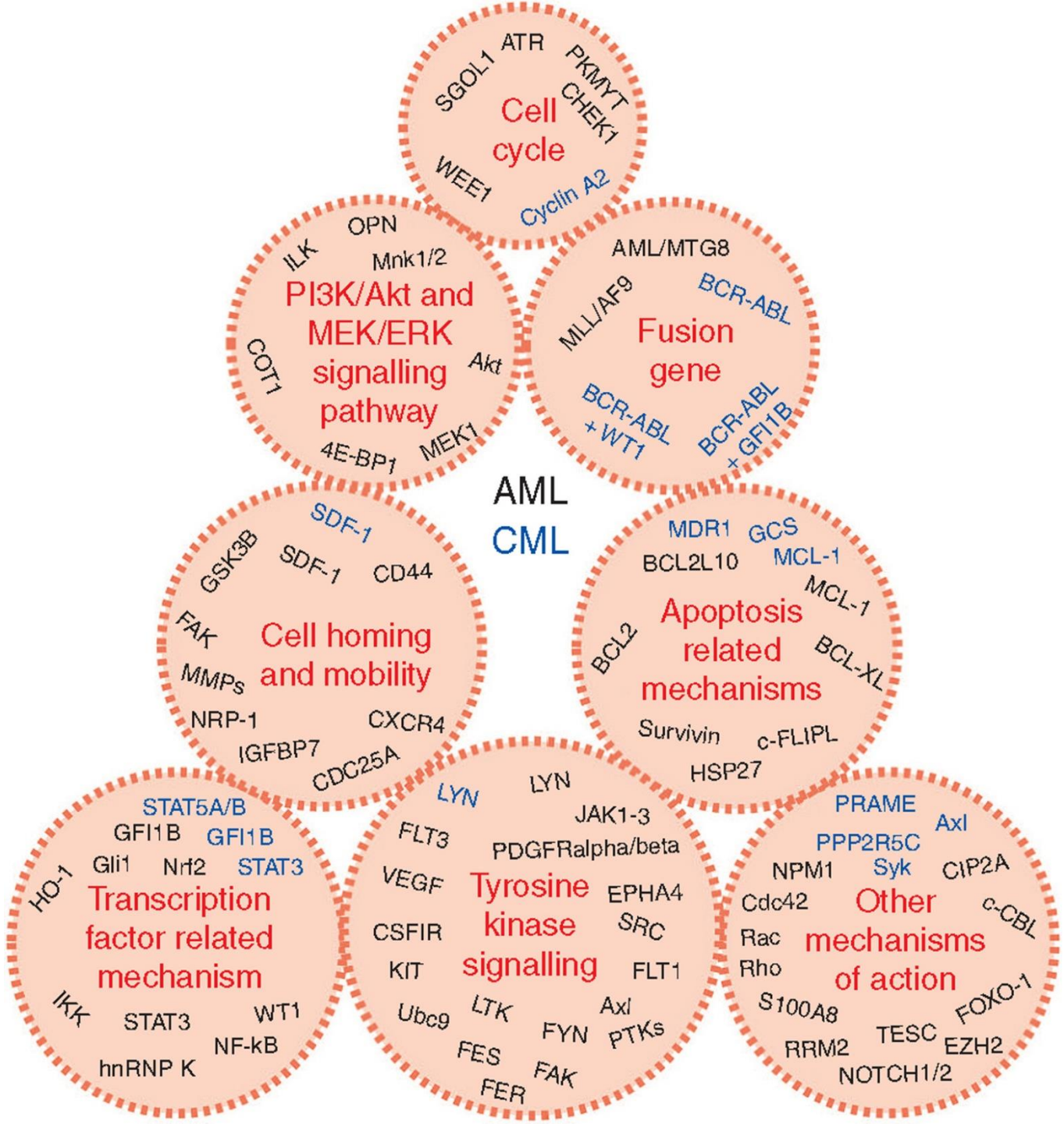
- Geleneksel gen terapisi ile karşılaştırıldığında, **RNAi, daha yüksek susturma verimliliği ve kararlılığa sahiptir**.
- RNAi'nin kanserde uygulanması başlıca şu yönlerde kendini gösterir:

1) tümör anti-apoptozis genlerinin inhibisyonu
2) tümör sinyal iletim yolunun incelenmesi
3) tümör anjiyogenezi ile ilgili faktörlerin inhibisyonu
4) onkogenler üzerindeki etkisi
5) tümör baskılayıcı genler
6) tümör ilaç direncinin azaltılması

Tümörle ilgili RNAi ilaçları

Drug name	Clinical advance	Mechanism of action	Therapeutic group
Ampligen (Jiang et al., 2008)	Launched—2017	TLR3 Agonists (Jiang et al., 2008; Iribarren et al., 2016)	Bladder cancer, breast cancer, CRC, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer
Genasense (Han et al., 2019)	Pre-registered	Apoptosis inducers, BCL2	Breast cancer, CRC, gastric cancer, liver cancer, lung cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer
Lefitolimod	Phase III	TLR9 agonists	CRC, small cell lung cancer
IMO-2125 (Wang et al., 2018)	Phase III	Cytokine, TLR9 agonists	CRC, head and neck cancer, NSCLC
LY-900003 (Villalona-Calero et al., 2004)	Phase III	PKCA	Breast cancer, NSCLC, ovarian cancer
Imetelstat sodium	Phase II/III	Telomerase reverse transcriptase inhibitors	Breast cancer, liver cancer, neurologic cancer, NSCLC, ovarian cancer
Oncomyc-NG	Phase II/III	MYC	Bladder cancer, breast cancer, lung cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, renal cancer
BNT-122	Phase II		Bladder cancer, breast cancer, CRC, NSCLC, pancreatic cancer, renal cancer
NCI-4650	Phase II		Digestive/Gastrointestinal cancer
siG12D LODER	Phase II	KRAS (Gly12Asp mutant)	Pancreatic cancer
Danvatirsen	Phase II	STAT3	Bladder cancer, CRC, liver cancer, NSCLC, pancreatic cancer
ATU-027	Phase II	PKN3	Digestive/Gastrointestinal cancer, pancreatic cancer
EGEN-001	Phase II		Brain cancer, CRC, ovarian cancer, pancreatic cancer
Apatorsen sodium	Phase II	Heat shock protein 27, HSPB1	Bladder cancer, breast cancer NSCLC, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer
ISIS-EIF4ERx	Phase II	EIF4E	NSCLC, prostate cancer
AEG-35156	Phase II	BIRC4	Breast cancer, liver cancer, NSCLC, pancreatic cancer
ACT-GRO-777	Phase II	Anti-nucleolin (NCL)	Lung cancer, pancreatic cancer, renal cancer
dSLIM	Phase II	TLR9 agonists	CRC, renal cancer
ISIS-23722	Phase II	BIRC5 (survivin)	NSCLC, prostate cancer
GTI-2040	Phase II	RRM2	Bladder cancer, breast cancer CRC, NSCLC, prostate cancer, renal cancer
Agatolimod sodium	Phase II	TLR9 agonists	Breast cancer, NSCLC, prostate cancer, renal cancer
ISIS-2503	Phase II	HRAS	Breast cancer, CRC, NSCLC, pancreatic cancer
CGP-69846A	Phase II	RAF1	Breast cancer, ovarian cancer
Poly I: CLC	Phase II	TLR3 agonists	CRC, liver cancer, neurologic cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer
ARB-1598	Phase I	TLR9 agonists	CRC, head and neck cancer, NSCLC
Emapticap pegol	Phase I/II	Anti-CCL2 (C-C motif chemokine 2; MCP-1)	Pancreatic cancer, solid tumors
Archexin	Discontinued	AKT1	Liver cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, renal cancer
AS TRPM2 ODN	Discontinued	CLU	Breast cancer, NSCLC, prostate cancer

Miyeloid lösemilerde onkojenik özelliklerin kontrolü için RNAi’nin hedefi olan mRNA'lar



ASO: Cenersen

- **Cenersen,** p53 mRNA'nın bozulmasına yol açan mutasyona uğramış p53'ü hedefler. Bu, kanser hücrelerinin bir zamanlar bu tür ajanlara duyarlı olmayan DNA'ya zarar veren ajanlara tepki vermesini sağlar.
- Şimdiye kadar, klinik deneyler, standart kemoterapiye yanıt vermeyen veya kısa bir süre sonra nükseden AML hastaların, ek cenersen tedavisini takiben önemli ölçüde daha iyi klinik sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir.
- Ancak Faz II denemesini geçememiştir.

miRNA: Cobomarsen

- **Cobomarsen** şu anda yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma (ATLL), kronik lenfositik lösemi (CLL), kutanöz T hücreli lenfomanın (CTCL) mikoz fungoides (MF) alt tipi ve diffüz büyük B hücreli lenfomanın (DLBCL) aktifleştirilmiş B hücresi (ABC) alt tipi gibi çeşitli lösemi ve lenfomaların tedavisi için klinik geliştirme aşamasındadır.
- Enflamasyon ve çeşitli lösemi ve lenfomaların gelişimi ile ilişkili **miR-155**'i hedefleyerek çalışır.
- Faz II klinik deneyleri, başarılı Faz I denemelerinin (NCT02580552) ardından başlatıldı; ancak, ticari nedenlerle erken sonlandırıldılar (NCT03713320).

miRNA: TargomiR’ler

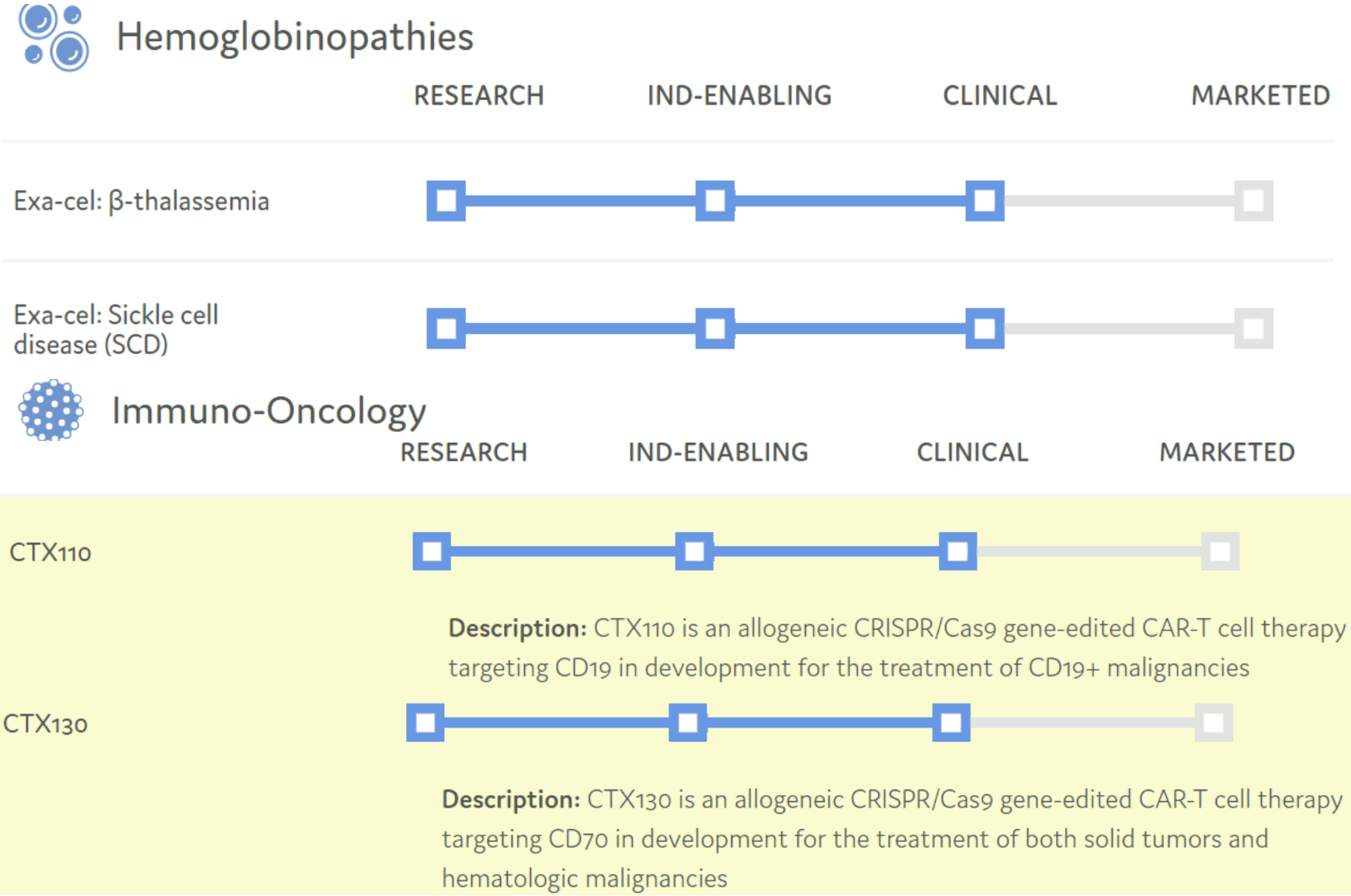
- **TargomiR'ler**, tekrarlayan malign plevral mezotelyoma ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için ikinci veya üçüncü basamak tedavi olarak incelenmiştir.
- miR16'nın aşağı regülasyonu, kronik lenfositik lösemi ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi birçok kanser türünün gelişiminde rol oynamıştır.
- miR-16’yı taklit eden elemanlar, çoklu onkogenleri hedeflemek ve aşağı regüle etmek ve tümör gerilemesine yol açmak için miR-16 seviyelerini artırmak üzere hareket eder.
- Bir miR-16 taklidi olan TargomiR'ler, birçok kanser türünün tedavisinde önemli klinik öncesi etkinlik göstermiştir.
- İlk klinik deneyler, TargomiR'lerin malign plevral mezotelyomalı hastalarda antitümör etkileri olduğunu göstermiştir.

Aptamer: AS-1411

- **AS-1411**, AML dahil olmak üzere kanserlerin potansiyel tedavisi için faz I ve II klinik denemelerine ulaşan ilk oligodeoksinükleotid aptamerdir.
- AS1411, belirli kanser hücrelerinin yüzeyinde aşırı eksprese edilen bir nükleolar fosfoprotein olan **nükleolin'**e bağlanır. AS1411, hücre yüzeyi nükleolinine bağlanma yoluyla internalize edilir ve *nükleolinin anti-apoptotik BCL2'nin* mRNA'sına bağlanmasını ve bunu stabilize etmesini önleyebilir. Böylece BCL2 mRNA'yı destabilize ederek **apoptoz indüksiyonuna** yol açabilir.
- AML'li hastalarda sitarabin ile kombinasyon halinde AS-1411'in bir faz II denemesi, kombinasyonun tek başına sitarabinden daha üstün olduğunu göstermiştir.

CRISPR-Cas9

- Hemoglobinopatiler ve hematolojik maligniteler için CRISPR-Cas9 uygulamaları klinik aşamada devam etmektedir.



CAR-T Hücre Tedavisi

Before Patient Diagnosis

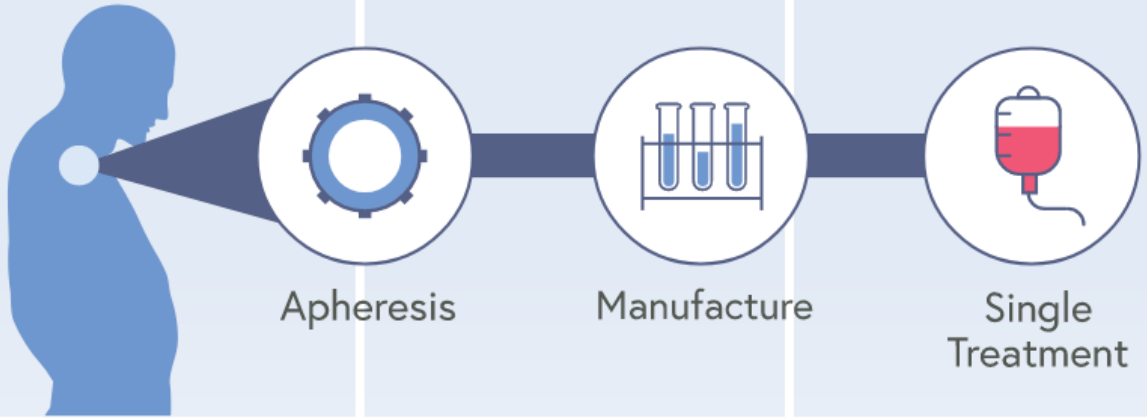
After Patient Diagnosis

Autologous: patient derived

PATIENT

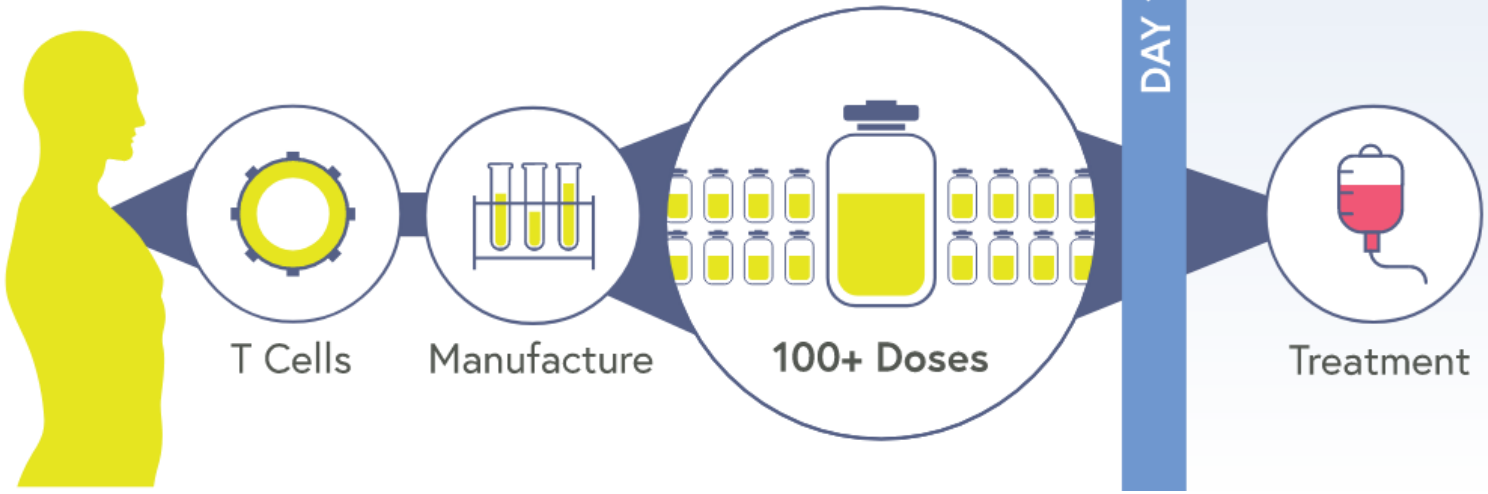
DAY 1: DIAGNOSIS

WEEK 1 | WEEK 2 | WEEK 3



Allogeneic: healthy-donor derived

HEALTHY DONOR



CRISPR/Cas9 özellikli allojenik CAR-T tasarımı

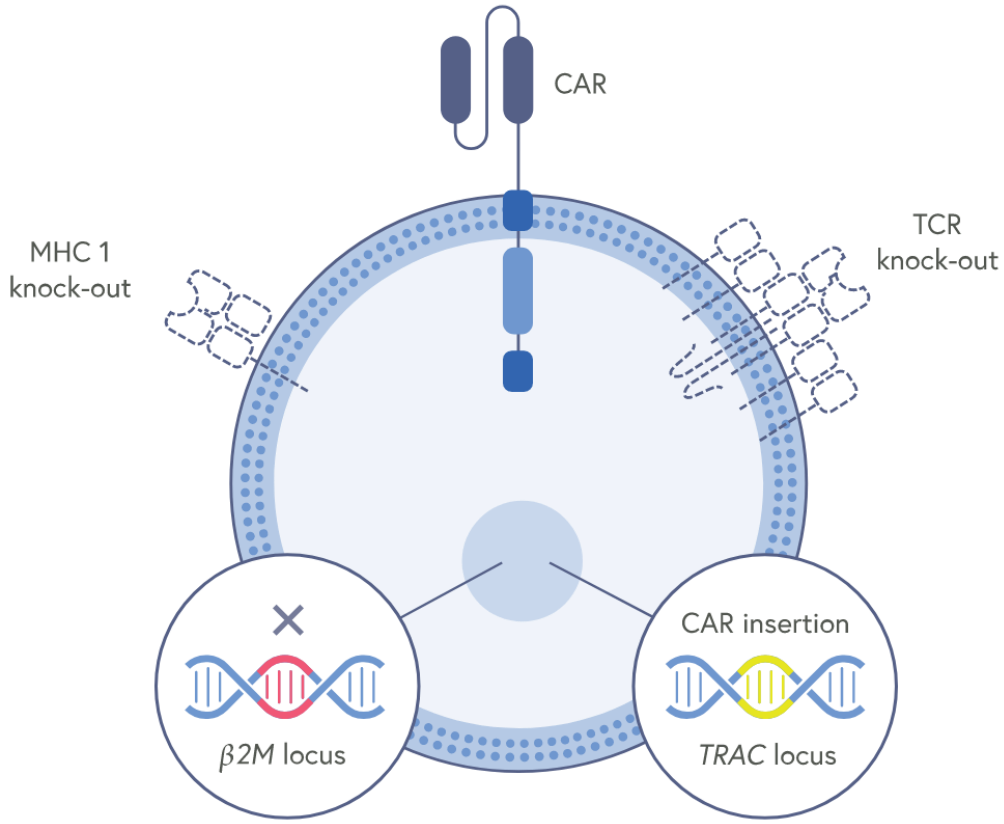
CAR: Kimerik antijen reseptörü (CAR), CAR-T hücrelerinin kanser hücrelerini hedeflemesini ve öldürmesini sağlar.

- Bir CAR'ın iki anahtar domaini vardır: kanser hücrelerinin yüzeyine bağlanan ve T hücresini aktive eden.
- Mevcut CAR-T ürünleri, CAR yapısını T hücrelerinin DNA'sına iletmeyi rastgele bütünleşen virüslerle yapar. Buna karşılık, CAR yapısını TCR alfa konstant (TRAC) konumuna yerleştirmek için CRISPR/Cas9 kullanılabilir.

TCR: T hücreleri, yabancı antijenler sunan hücreleri tanımak ve öldürmek için T hücresi reseptörünü (TCR) kullanarak bağışıklık sağlar.

- Donör T hücreleri ayrıca bir hastanın hücrelerini bu reseptör aracılığıyla yabancı olarak tanıyabilir ve yan etkiye yol açabilir.
- TCR'yi ortadan kaldırmak için CRISPR/Cas9 kullanılabilir.

MHC I: CAR-T hücre kalıcılığını iyileştirmek ve kalıcı remisyon şansını artırmak için, CAR-T ürünlerinin yüzeyinde ifade edilen sınıf I majör kompatibilite kompleksini (MHC I) ortadan kaldırmak için CRISPR/Cas9 kullanılabilir.



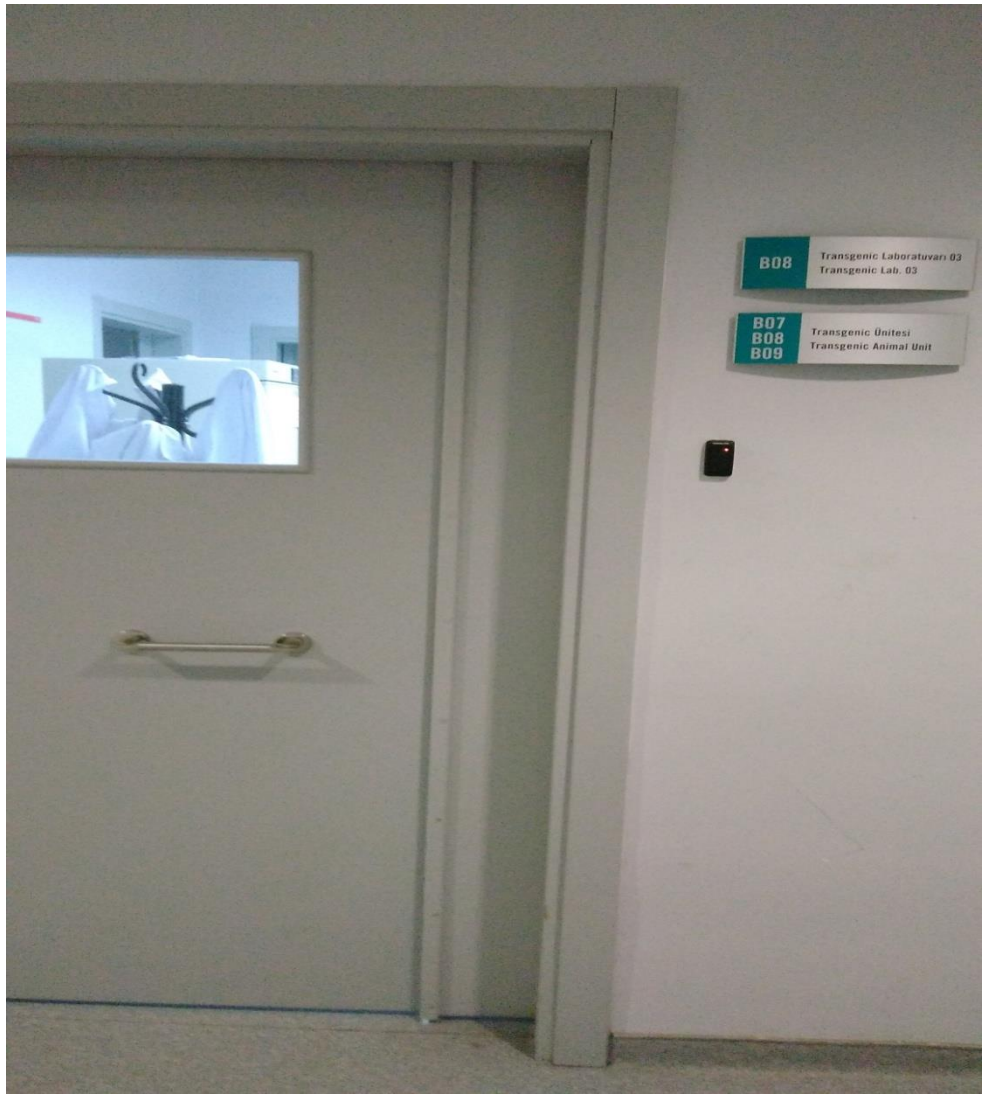
04

Biz neler yapıyoruz?

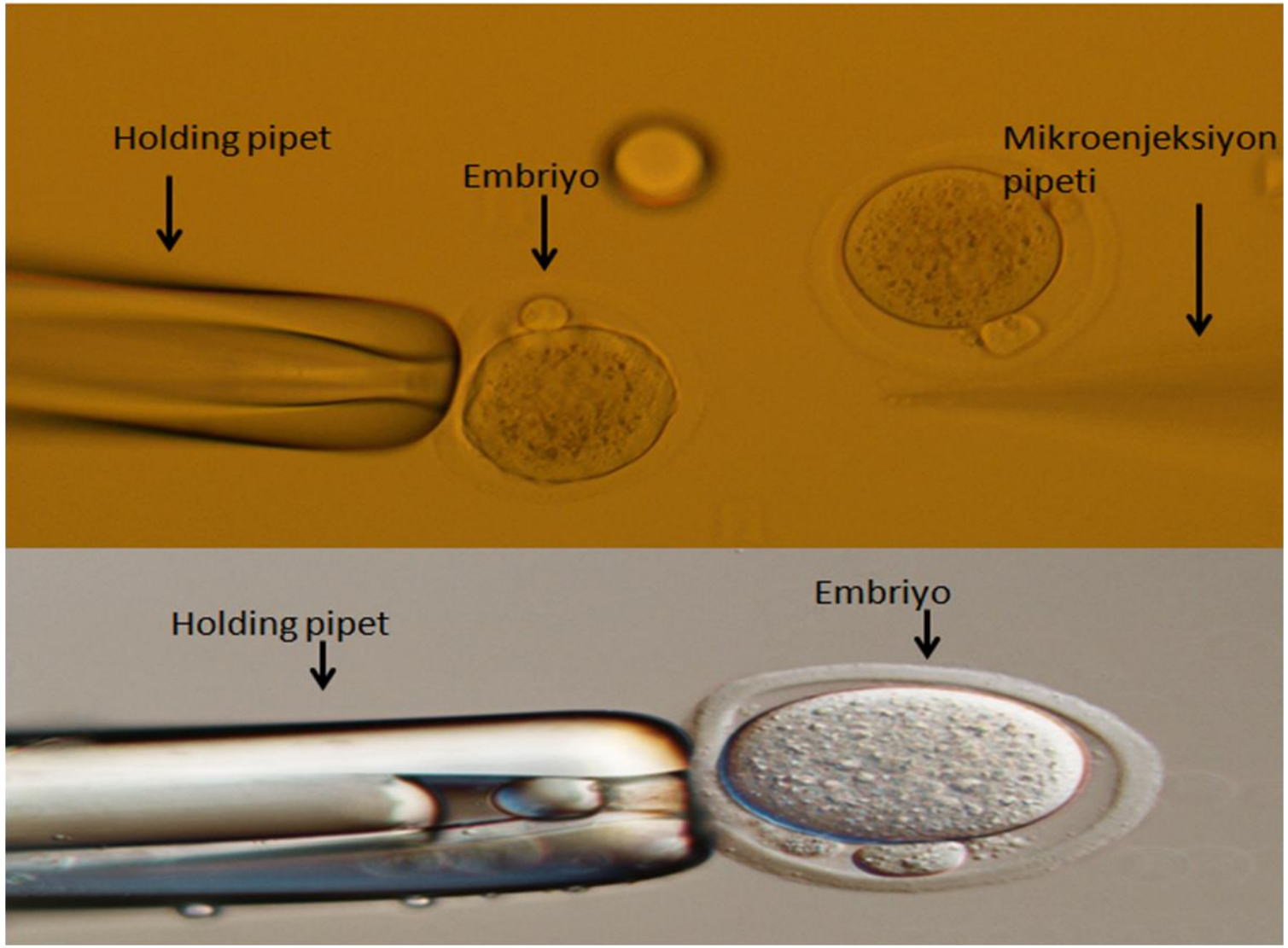
TÜBİTAK EVRENA (112S170) 2013-2016 “Otistik Fare Modelinin Oluşturulmasında MikroRNA’ların Etkilerinin İncelenmesi”

1. 152 hasta örneği (anne, baba, sağlam kardeş ve hastaları içeren aileler) ve 37 kontrol kan örneğinden 384 miRNA profilinin çıkarılması.
2. Anlamlı bulunan miRNA’lara göre Otistik Fare Modellerinin Oluşturulması.
   - **VPA (Valproik Asit) ile Otistik Fare modellerinin oluşturulması**
   - **Mikroenjeksiyon ile Otistik Fare Modellerinin Oluşturulması**
3. Davranış Testleri
4. İmmünohistokimya

Transgenik Ünitesi



Mikroenjeksiyon

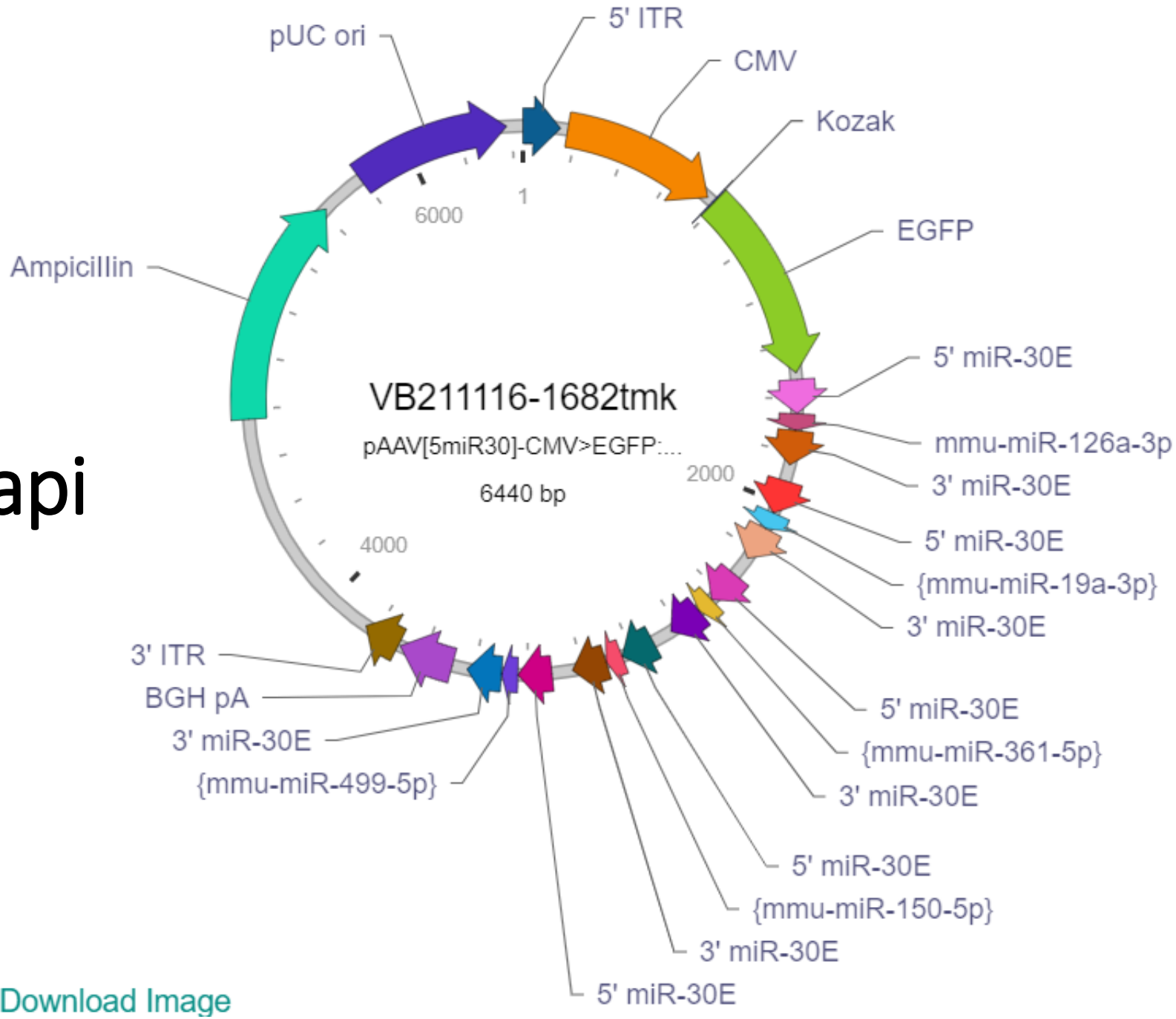


İlk Üretilen Transgenik Fareler

Çalışmamız sonucunda;

- **miR-19a, miR-19b, miR-499a, miR-495'in otizm ile ilişkili olduğu** kanısına varılmıştır. Aynı zamanda bu miRNA'ların ekspresyon seviyelerinin anne, baba ve çocuklardaki farklılığı da hastalığın gelişmesine katkıda bulunmaktadır.
- Yapılan aile çalışmalarında her iki ebeveyninde otistik olması durumunda, otizmin çocuklara henüz anlaşılamayan bir mekanizmayla aktarıldığı, bu aktarımında ağırlıklı olarak **paternal kaynaklı** olduğunu düşündürmektedir.
- VPA hayvan modellerinin OSB olan bireylerindeki tüm semptomları ve hafif formdaki belirtileri göstermeleri mümkün değildir. **Fare embriyosuna mikroRNA mikroenjekte ederek otizmde yeni bir hayvan modelleri oluşturduk.**
- Mikroenjeksiyon sonrası dünyaya gelen farelerimizdeki moleküler ve fizyolojik değişiklikler VPA ile otistik yapılan fare modelinden daha anlamlı görülmektedir.

Otizmde Gen Terapi



Download Image

Yaşama Dair Herşey...
GEN KÖK
Genom ve Kök Hücre Merkezi
Genome and Stem Cell Center
TEŞEKKÜRLER
Betül-Ziya EREN
GEN KÖK
Genom ve Kök Hücre Merkezi
Genome and Stem Cell Center
GEN KÖK
Genom ve Kök Hücre Merkezi
Genome and Stem Cell Center

YÜKSEK RİSKLİ MDS DE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

DR ITIR ŞİRİNOĞLU DEMİRİZ

09.09.2022

GAZİANTEP

VIII.DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

MDS

- Heterojen,myeloid malignite
- İnefektif hematopoez, progresif Kİ yet; AML ye dönüşüm
- HMA : yüksek riskli MDS te std tedavi olsa da; relaps yüksek olası
- Yüksek riskli MDS: allo-KHN
- Gerçek yaşam verileri : yüksek riskli MDS de Azacitidine ile median OS ~ 16 ay *diğer çalışmalardakilere göre daha kısa*

The Search for Sustained Durability in Higher Risk Myelodysplastic Syndrome:
New Treatment Pathways in Sight This satellite symposium took place on 10th June 2021,
as part of the European Hematology Association (EHA) virtual congress.

3. Mayer F et al. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017;9(1):e2017046.
4. Bernal T et al. Leukemia. 2015;29(9):1875-81.
5. Dinmohamed AG et al. Leukemia. 2015;29(12):2449-51.
6. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd., electronic medicines compendium (emc). Vidaza 25 mg/ml powder for suspension for injection. 2021.

YÜKSEK RİSKLİ MDS

- IPSS-R: intermediate-risk grupta skoru ≥3.5, yüksek riskli grup ve çok yüksek riskli grup
- *OS oranları düşük ; erken ölüm oranları yüksek*
- Allo-KHN olsalar da; IPSS-R etkisi OS üzerinde devam ediyor
  - Kötü veya çok kötü genetik risk grubunda relaps insidansı kümülatif artar

7. Greenberg PL et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120(12):2454-65.
8. Pfeilstöcker M et al. Timedependent changes in mortality and transformation risk in MDS. Blood. 2016;128(7):902-10.
9.Della Porta M et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. Blood. 2014;123(15):2333-42.

Theo de Witte
Durable Responses in Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome

İKİ ANA YAKLAŞIM

PS düşük : Non-transplant stratejiler

PS iyi : Allo-KHN

- de Witte T et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(13):1753-62.

1- ALLO-KHN

- Küratif
- MDS risk grubu belirleyici
  - *25–75%* olgu hastalıksız sağ kalım ile takip
- Yüksek riskli MDS olgularının <%15 Tx uygun
- Kİ blast yüzdesi (< 10% or >= 10%) upfront ya da post-sitoredüktif KT Tx seçimini belirler
- "The sooner the better":
  - Tx başarısını belirleyen en önemli faktörlerden birisi tanı ile Tx arası süre

10. de Witte T et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(13):1753-62.

Author (year)	Pt N.	Median age (range)	Disease type/stage	Donor type	Conditioning (MAC vs RIC)	TRM/relapse rate	Survival outcome
Kröger et al. (2002)	50	44 (19–61)	CMML-1 = 28 CMML-2 = 17 Missing = 5	MRD = 43 MUD = 7	MAC = 50 RIC = 0	TRM = 52% RR = 28%	OS (5y) = 21% DFS (5y) = 18%
Eissa et al. (2011)	85	51 (1–69)	CMML-1 = 57 CMML-2 = 26	MRD = 38 MUD = 47	MAC = 58 RIC = 27	TRM (10y) = 35% RR (10y) = 27%	OS (10y) = 40% DFS (10y) = 40%
Park et al. (2013)	73	53 (27–66)	CMML-1 = 24 CMML-2 = 26 Missing = 23	MRD = 41 MUD = 32	MAC = 30 RIC = 43	TRM = 35% RR = 35%	OS (3y) = 32% DFS (3y) = 29%
Symeonidis et al. (2015)	513	53 (18–75)	CMML-1 = 87 CMML-2 = 32 s-AML = 95 Missing = 299	MRD = 285 MUD = 228	MAC = 249 RIC = 226	TRM (4y) = 41% RR (4y) = 32%	OS (4y) = 33% DFS (4y) = 27%
Kongtim et al. (2016)	83	57 (18–78)	CMML-1/2 = 47 sAML = 36	MRD = 30 MUD = 47 MMR = 6	MAC = 64 RIC = 19	TRM (3y) = 31% RR (3y) 33%	OS (3y) = 35% DFS (3y) = 34%
Liu et al. (2017)	209	57 (23–74)	CMML-1 = 140 CMML-2 = 52 Missing = 17	MRD = 73 MUD = 127 MMUD = 9	MAC = 105 RIC = 99 Missing = 5	TRM (5y) = 28% RR (5y) = 52%	OS (5y) = 30% DFS (5y) = 20%
Itonaga et al. (2018)	159	54 (16–75)	Not reported	MRD = 51 MUD (BM) = 66 Cord = 30 MMR = 12	MAC = 92 RIC = 67	TRM = 28% RR = 39%	OS (3y) = 33%

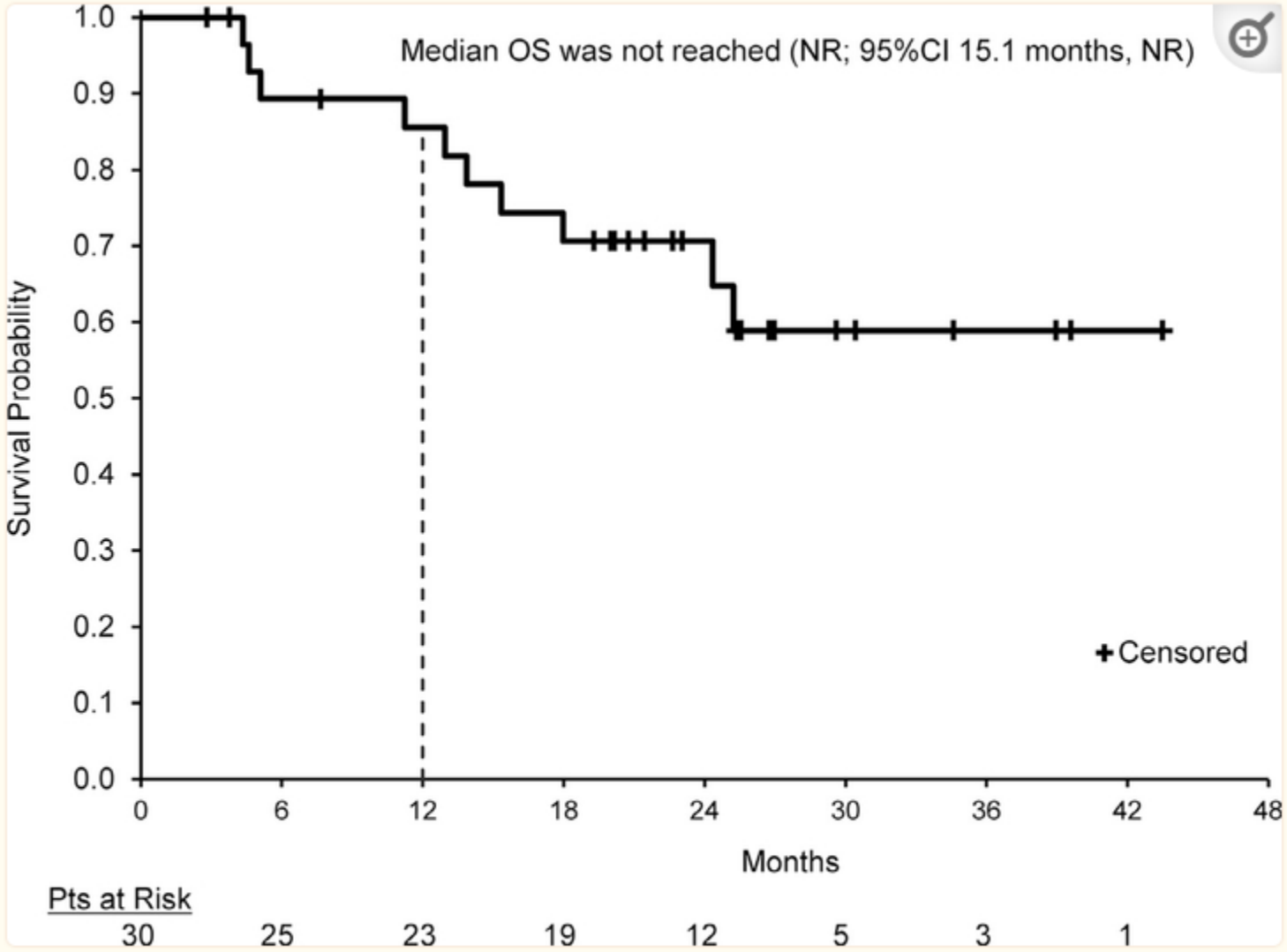


Figure 2.

OS from time of alloSCT.

16. de Lima M et al. CC-486 maintenance after stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(10):2017-24.

ALLO-KHN ANALİZLERİ

- Yaş
- MDS risk grubu
- Hazırlama rejimi
- Yaşam beklentisi, kaliteli yaşam
- Destek tedaviden transplanta geçiş ?
- Prospektif randomize data ??

2-HMA

- Yüksek riskli MDS + Tx uygun olmayan grupta seçilen tedavi
- Olguların yarısı yanıtsız
- CR oranı <%20
  - CR idamesi çok düşük, 11-15 ay sürede progresyon
  - 2 yıl içinde AML ye progresyon
- HMA direnci ya da yanıtsızlığı var ise OS: 4-6 ay

HMA YANITI HABERCİSİ MARKER ?

- Epigenetik mutasyon mevcudiyeti (DNMT3A, TET2, IDH 1, ya da IDH 2) olumlu
- Itzykson et al ; mutant TET2 ve iyi sitogenetik risk grubundaki olgularda AZA yanıtı , ORR yüksek, OS ye katkısı var.
- Traina et al ; TET2 ve/veya DNMT3A mutasyonları olan 92 olguda AZA ya da DEC yanıtı daha iyi (P:0.03) PFS avantajı var(P:0.04).

Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al; Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. Leukemia. 2011;25(7):1147-1152.

Traina F, Visconte V, Elson P, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. Leukemia. 2013.

Table 1. Selected clinical trials of HMA monotherapy.

Drug	Phase	Patient population	Intervention	Outcomes	Ref.
Azacitidine	III	*n* = 358 higher-risk MDS	1:1 randomization AZA (75 mg/m^2 per day for 7 days every 28 days) or conventional care (best supportive care, low-dose cytarabine, or intensive chemotherapy per choice of investigators before randomization)	(1) median OS 24.5 months for AZA *versus* 15.0 months for conventional care group ($p = 0.0001$) (2) 2-year OS, 50.8% (95% CI 42.1–58.8) for AZA *versus* 26.2% (18.7–34.3) for conventional care group ($p < 0.0001$)	Fenaux *et al.*[11]
Decitabine	III	*n* = 170 MDS pts	1:1 randomization to DEC (15 mg/m^2 IV every 8 h for 3 days repeated every 6 weeks, or best supportive care.	(1) ORR: 17% (9% CR) with DEC *versus* 0% with supportive care (0%) ($p < 0.001$). (2) Responses were durable (median, 10.3 months) and prolonged AML progression time (12.1 months *versus* 7.8 months [$p = 0.16$])	Kantarjian *et al.*[30]
Guadectiabine	I/II	*n* = 105 intermediate-1-risk, intermediate-2-risk, or high-risk MDS or CMML (28 pts treatment-naive, 27 R/R disease after previous HMA treatment)	Open-label, 1:1 randomization to subcutaneous guadecitabine 60 or 90 mg/m^2 on D1-5 of a 28 days treatment cycle.	(1) Response independent of dose groups [21 of 53 with 60 mg/m^2 and 27 of 49 (55%, 95% CI 40–69) with 90 mg/m^2 $p = 0.16$] (2) ORR: 51% in pts who were treatment-naive and 43% in relapsed or refractory disease.	Garcia-Manero *et al.*[31]
ASTX727 (combination of oral Decitabine with cytidine deaminase inhibitor Cedazuridine)	II	*n* = 50 intermediate or high risk MDS or CMML	Randomized 1:1 to either 5 days of IV-DEC or 5 days of ASTX727, followed by a cross-over to the other in cycle 2. Cycles 3 forward only ASTX727	ORR: 62% [32 pts, with 8 (16%) CR, 14 (28%) mCR, and 9 (18%) HI]	Garcia-Manero *et al.*[32]
CC-486 (oral azacitidine)	II	*n* = 31 (MDS *n* = 18, CMML *n* = 4, and AML *n* = 9)	CC-486 300 mg once-daily for 21 days of repeated 28 days cycles	(1) ORR: 32% in MDS/CMML subgroups, 22% in AML (2) Red blood cell transfusion independence rates 33% in MDS/CMML and 25% in AML	Savona *et al.*[33]

AML, acute myeloid leukemia; AZA, azacytidine; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; CR, complete remission; DEC, decitabine; HI, hematologic improvement; HMA, hypomethylating agents; MDS, myelodysplastic syndrome; mCR, marrow CR; ORR, overall response rate; OS, overall survival; Ref, reference; RR, relapsed/refractory.

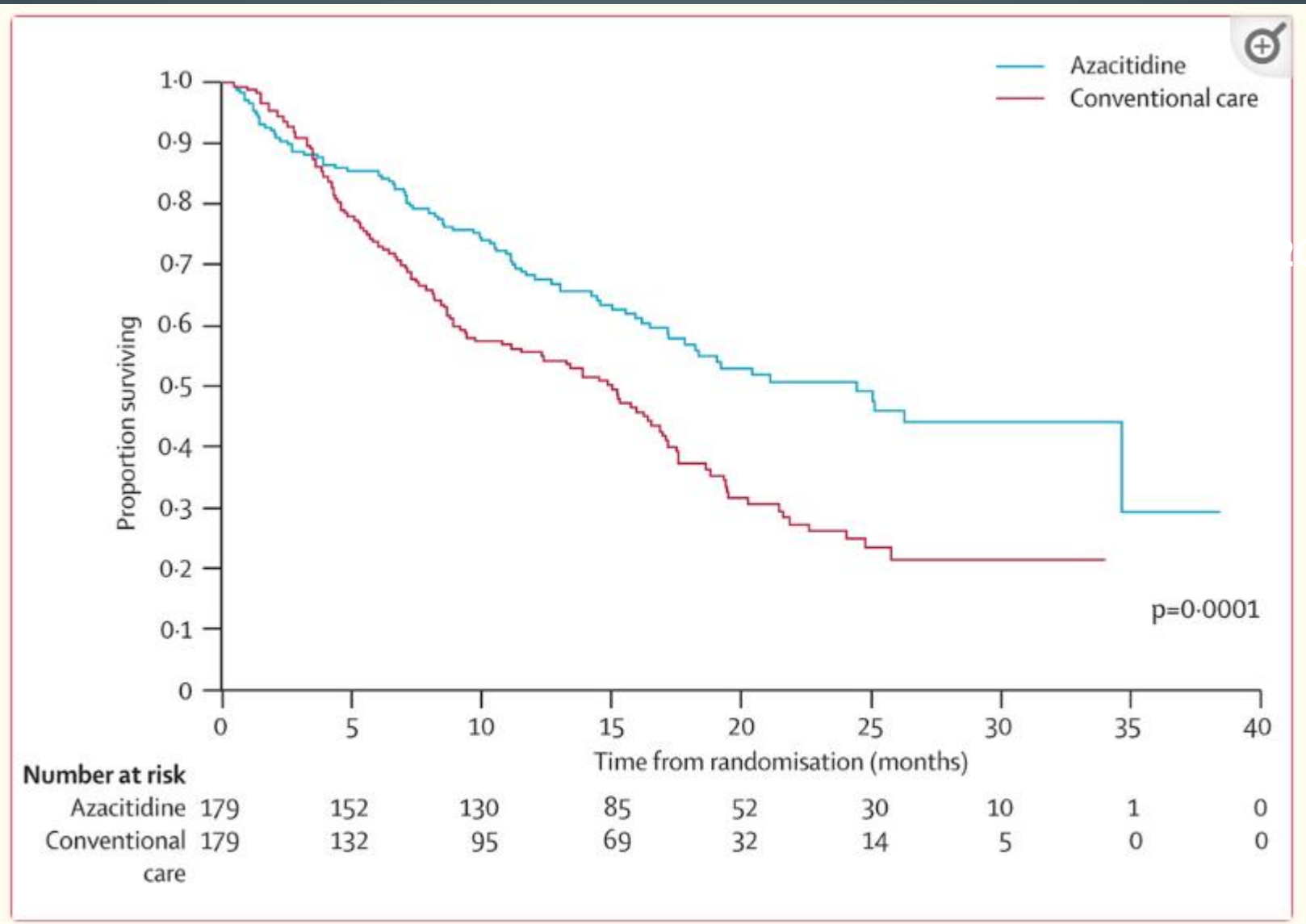


Figure 3

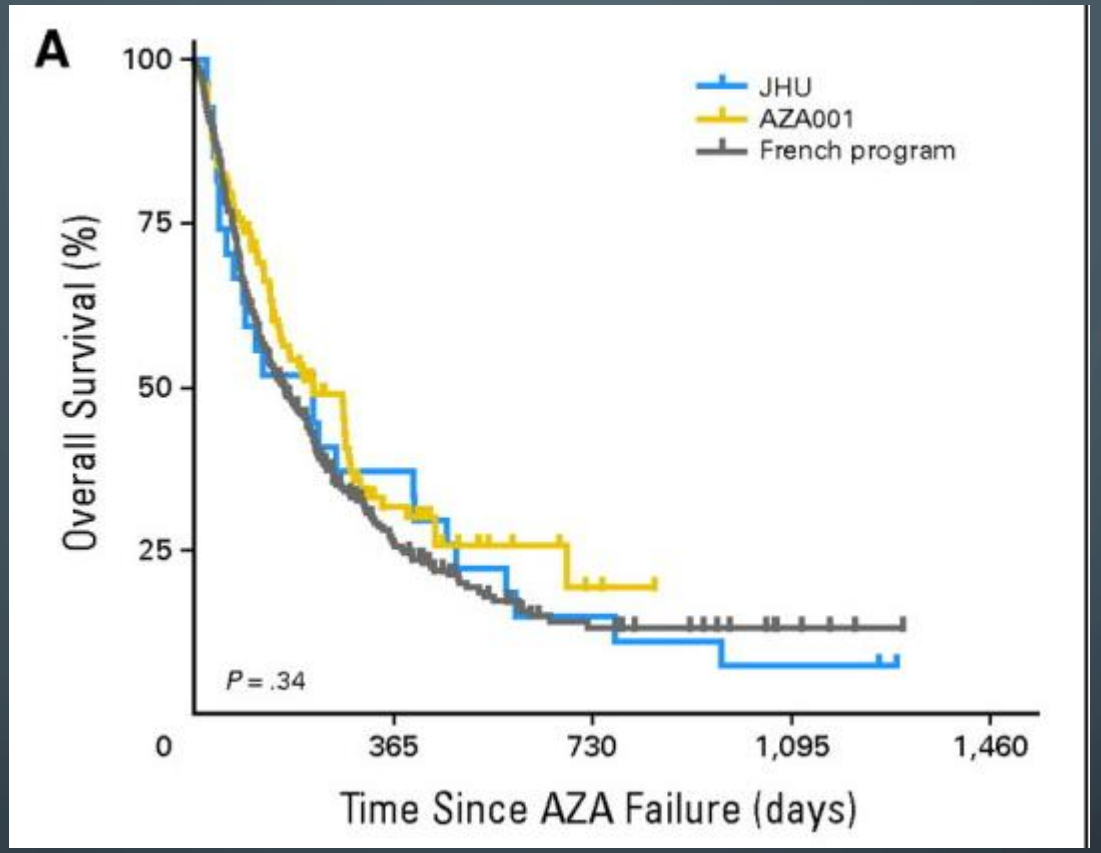
Overall survival

Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009;10:223–232.

Overall survival and time to progression to acute myeloid leukaemia comparison for groups according to investigator preselection

	BSC only (n=222)				Low-dose cytarabine (n=94)				Intensive chemotherapy (n=42)			
	Azacitidine (n=117)	BSC (n=105)	HR (95%CI)	p value	Azacitidine (n=45)	Low-dose cytarabine (n=49)	HR (95%CI)	p value	Azacitidine (n=17)	Intensive chemotherapy (n=25)	HR (95%CI)	p value
Overall survival (months)	21·1 (10·5-NR)	11·5 (5·7-NR)	0·58 (0·40–0·85)	0·0045	24·5 (8·4–347)	15·3 (4·9–25·8)	0·36 (0·20–0·65)	0·0006	25·1 (10·0-NR)	15·7 (8·2–24·1)	0·76 (0·33–1·74)	0·51
Time to transformation to AML (months)	15·0 (8·8–27·6)	10·1 (3·9–19·8)	0·41 (0·27–0·63)	<0·0001	15·0 (7·3–25·5)	14.5 (4·9–192)	0·55 (0·28–1·11)	0·097	23·1 (6·4–25·4)	10·7 (4·6–15·4)	0·48 (0·16–1·45)	0·19

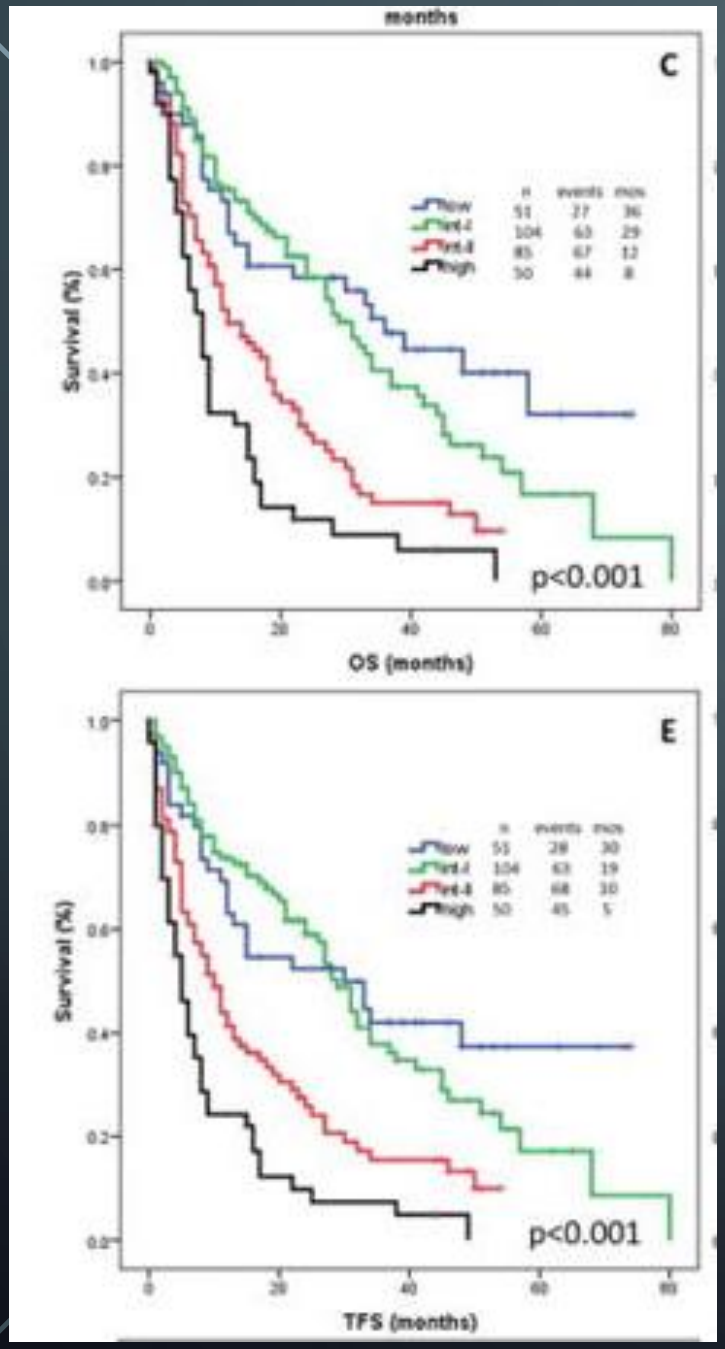
Data are median (IQR). Hazard ratios calculated with stratified Cox proportional hazards model adjusted for treatment, subgroup, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, lactate dehydrogenase, haemoglobin, number of previous red-blood-cell transfusions, and presence or absence of cytogenetic −7/del(7q) abnormality. No subgroup-by-treatment

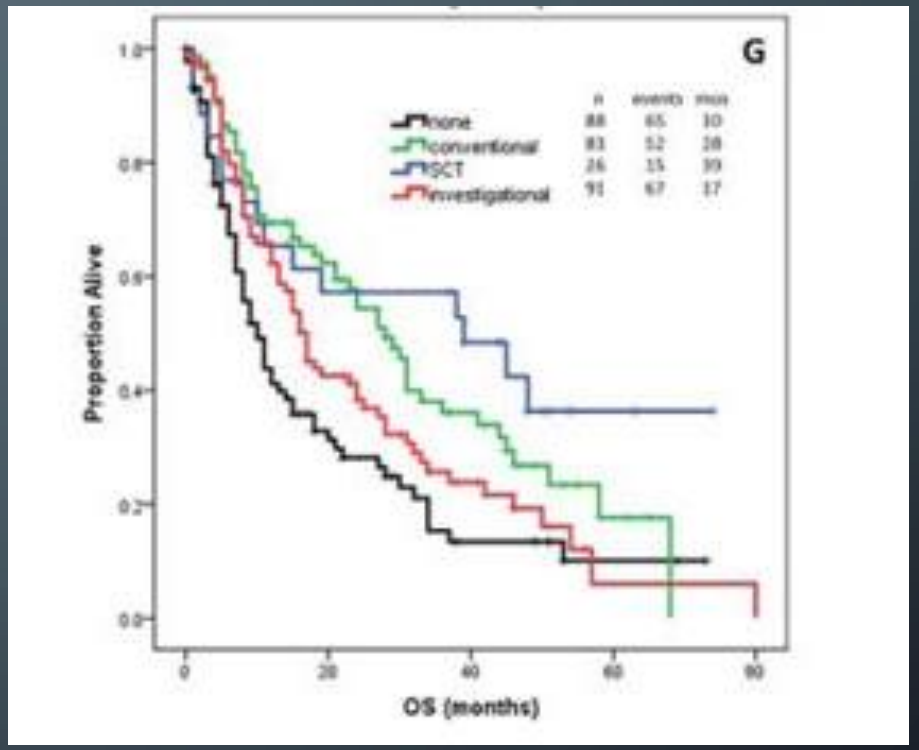


Prébet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. J Clin Oncol. 2011;29:3322–3327.

HMA FAILURE

- HMA ya hematolojik yanıtsızlık ile yüksek riskli MDS ya da AML ye transformasyon arasında bir yelpaze
- Progresyon grubunda intensif KT ye uygun olmayanlarda seçenek kısıtlı
- İntensif KT sonrası allo-KHN





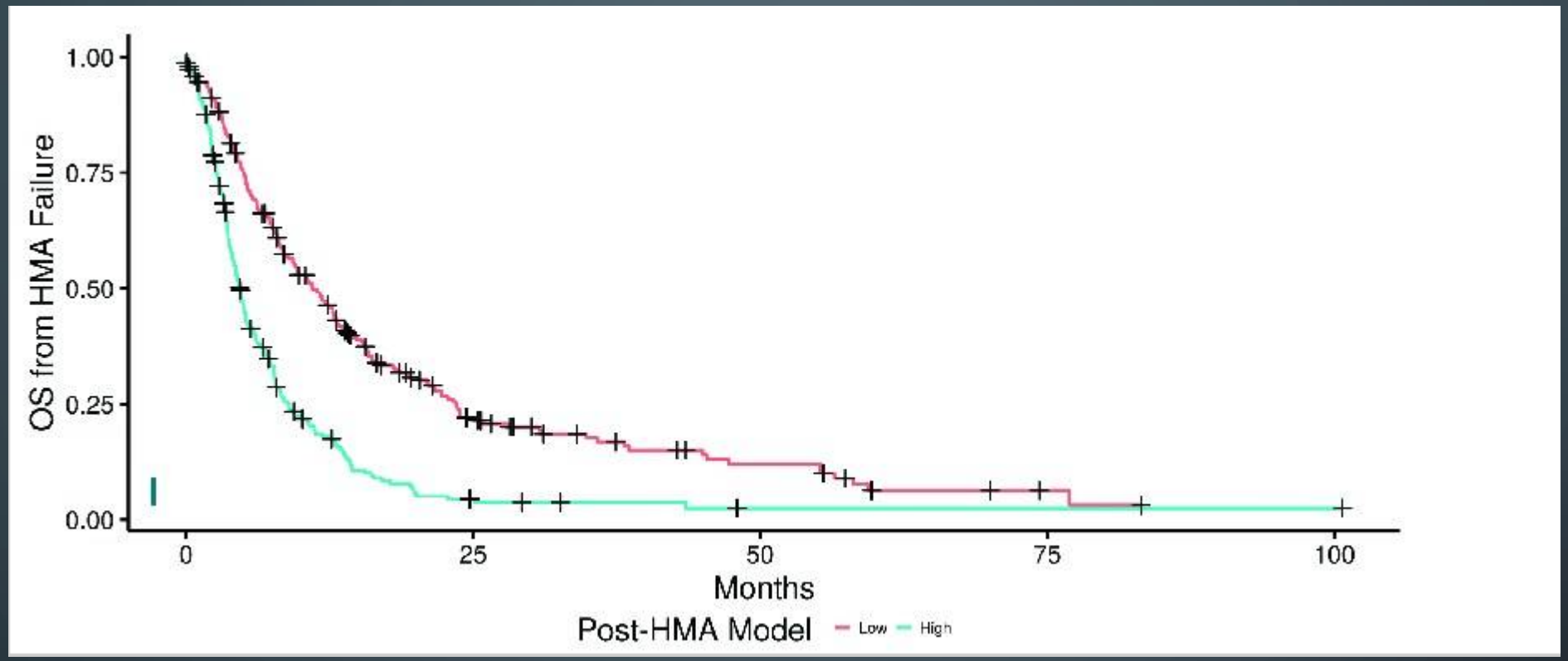
(C) OS is shown by The University of Texas MD Anderson Cancer Center Global Scoring System (MDGSS) (4 categories).
(E) TFS is shown by the MDGSS (4 categories).
(G) OS is shown by salvage therapy received. int-I indicates intermediate-1 risk; int-II, intermediate-2 risk; SCT, stem cell transplantation.

HMA dirençli hastada tedavi seçimi

Prognostic factors at the time of hypomethylating agent failure.

Parameter at HMA failure	Score	Beta	P
ECOG Performance status > 1	1.0	0.56	0.01
Very poor Cytogenetic (complex karyotype > 3 abnormalities)	1.0	0.57	< 0.001
Age at diagnosis, years			
> 75 - ≤ 84	1.0	0.52	< 0.001
> 84	2.0	0.90	< 0.001
Bone Marrow Blast > 20 %	0.75	0.36	0.01
Transfusion dependent (yes vs no)	0.75	0.39	< 0.001
Platelets			
< 30	1.0	0.54	< 0.001

IPSS ve IPSS-R yetersiz



39. Prebet T, Fenaux P, Vey N; Groupe Francophone des Myelodysplasies. Predicting outcome of patients with myelodysplastic syndromes after failure of azacitidine: validation of the North American MDS consortium scoring system. Haematologica 2016; 101: e427–e428.
40. Nazha A, Sekeres MA, Komrokji R, et al. Validation of a post-hypomethylating agent failure prognostic model in myelodysplastic syndromes patients treated in a randomized controlled phase III trial of rigosertib vs. best supportive care. Blood Cancer J 2017; 7: 644.
41. Nazha A, Komrokji RS, Garcia-Manero G, et al. The efficacy of current prognostic models in predicting outcome of patients with myelodysplastic syndromes at the time of hypomethylating agent failure. Haematologica 2016; 101: e224–e227.

YENİ AJANLAR- KLİNİK ÇALIŞMALAR

Table 2. Selected ongoing trials of experimental agents in HMA-failure MDS.

Drug	Phase	[ClinicalTrials.gov identifier:]	Patient characteristics	Treatment scheme	Current status
Intensive chemotherapy					
CPX-351	II	NCT03957876	MDS patients with HMA failure	CPX-351	Recruiting
	II	NCT03672539	R/R-AML and HR-MDS patients with HMA failure	CPX-351 + gemtuzumab ozogamicin	Recruiting
	I	NCT03896269	HMA-failure MDS	CPX-351	Recruiting
Novel HMAs					
CC-486	II	NCT02281084	HMA-failure MDS	CC-486 monotherapy	Active, not recruiting
Guadecitabine	I/II	NCT02935361	HMA-failure MDS or CMML	Guadecitabine + atezolizumab	Recruiting
	II	NCT02131597	HR-MDS; no specification of prior HMA therapy	Guadecitabine	Active, not recruiting
	III	NCT02907359	HMA-failure MDS or CMML	Guadecitabine *versus* treatment choice (low-dose cytarabine, BSC, 7+3)	Active, not recruiting
ASTX727	I/II	NCT04013880	*IDH1*-mutated R/R-AML or MDS (no specification of prior HMA therapy)	ASTX727 + FT-2102	Recruiting

GUADECİTABİNE SGI-110

- Sebert et al (Haematologica 2019) ; Faz II
- HMA yanıtsız hastalarda (56 yüksek riskli)

- Primer refrakter olgularda %26 yanıt , relaps olgularda ise %9 yanıt oranları
- Mediyan yanıt süresi : 9 ay

Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomised, controlled, phase 3 trial

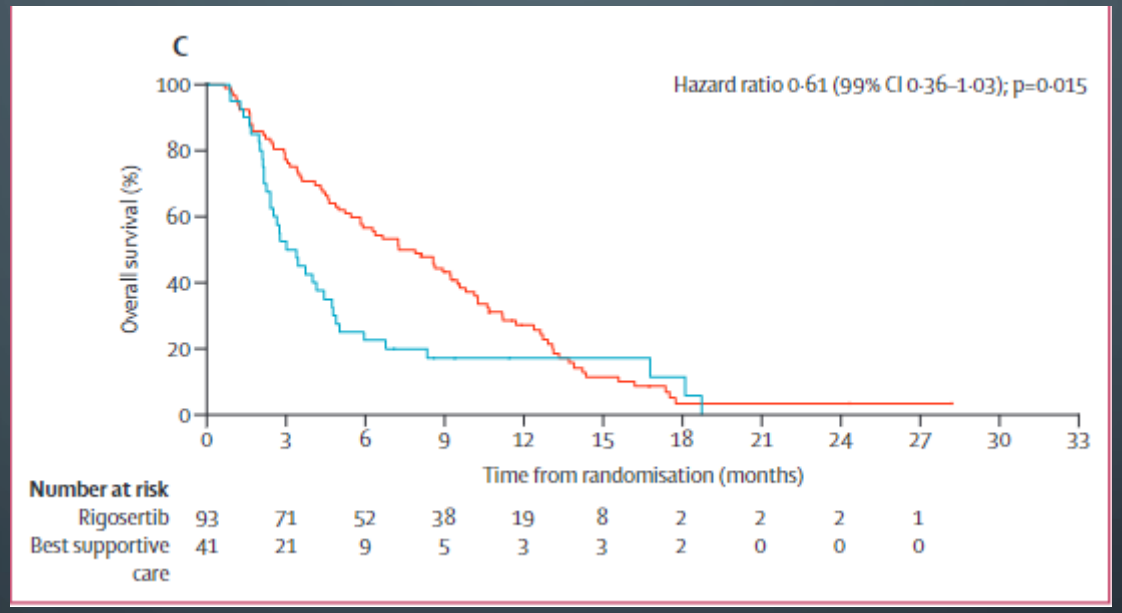
*Guillermo Garcia-Manero, Pierre Fenaux, Aref Al-Kali, Maria R Baer, Mikkael A Sekeres, Gail J Roboz, Gianluca Gaidano, Bart L Scott, Peter Greenberg, Uwe Platzbecker, David P Steensma, Suman Kambhampati, Karl-Anton Kreuzer, Lucy A Godley, Ehab Atallah, Robert Collins Jr, Hagop Kantarjian, Elias Jabbour, Francois E Wilhelm, Nozar Azarnia, Lewis R Silverman, for the ONTIME study investigators**

Summary

Background Hypomethylating drugs are the standard treatment for patients with high-risk myelodysplastic syndromes. Survival is poor after failure of these drugs; there is no approved second-line therapy. We compared the overall survival of patients receiving rigosertib and best supportive care with that of patients receiving best supportive care only in patients with myelodysplastic syndromes with excess blasts after failure of azacitidine or decitabine treatment.

Methods We did this randomised controlled trial at 74 hospitals and university medical centres in the USA and Europe. We enrolled patients with diagnosis of refractory anaemia with excess blasts (RAEB)-1, RAEB-2, RAEB-t, or chronic myelomonocytic leukaemia based on local site assessment, and treatment failure with a hypomethylating drug in the past 2 years. Patients were randomly assigned (2:1) to receive rigosertib 1800 mg per 24 h via 72-h continuous intravenous infusion administered every other week or best supportive care with or without low-dose cytarabine. Randomisation was stratified by pretreatment bone marrow blast percentage. Neither patients nor investigators were masked to treatment assignment. The primary outcome was overall survival in the intention-to-treat population. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT01241500.

Findings From Dec 13, 2010, to Aug 15, 2013, we enrolled 299 patients: 199 assigned to rigosertib, 100 assigned to best supportive care. Median follow-up was 19·5 months (IQR 11·9–27·3). As of Feb 1, 2014, median overall survival was 8·2 months (95% CI 6·1–10·1) in the rigosertib group and 5·9 months (4·1–9·3) in the best supportive care group (hazard ratio 0·87, 95% CI 0·67–1·14; p=0·33). The most common grade 3 or higher adverse events were anaemia (34 [18%] of 184 patients in the rigosertib group *vs* seven [8%] of 91 patients in the best supportive care group), thrombocytopenia (35 [19%] *vs* six [7%]), neutropenia (31 [17%] *vs* seven [8%]), febrile neutropenia (22 [12%] *vs* ten [11%]), and pneumonia (22 [12%] *vs* ten [11%]). 41 (22%) of 184 patients in the rigosertib group and 30 (33%) of 91 patients in the best supportive care group died due to adverse events and three deaths were attributed to rigosertib treatment.



Rigosertib did not significantly improve overall survival compared with best supportive care.

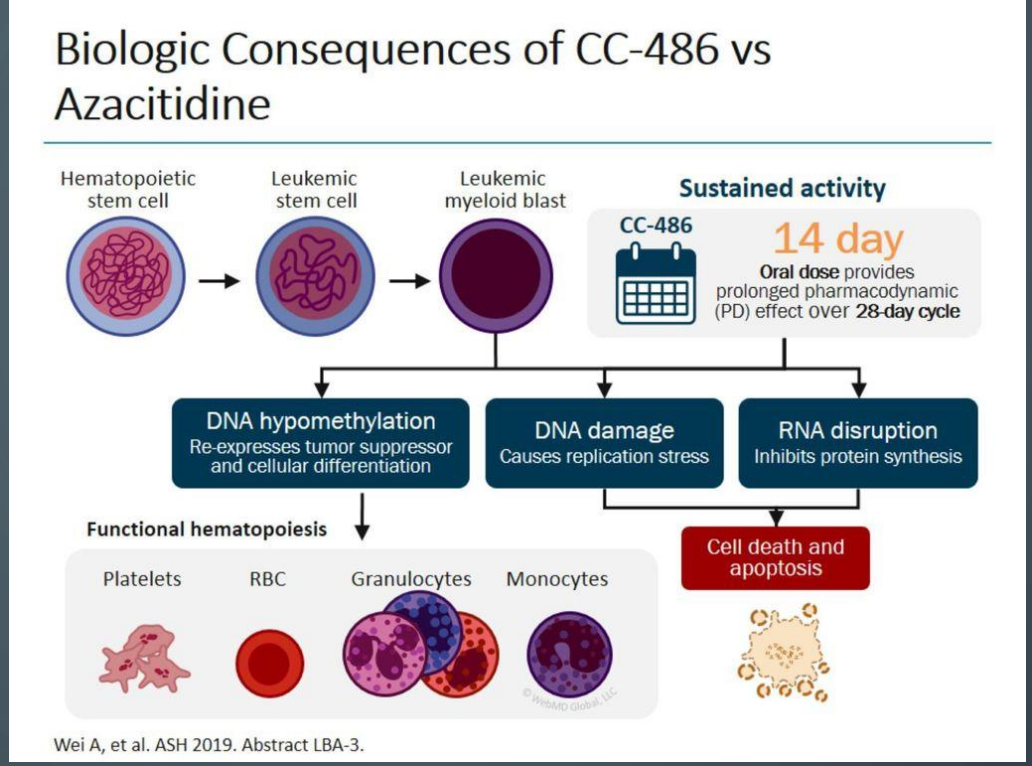
Oral decitabine ve cedazuridine (ASTX727) kombinasyonu

Faz III: 138 hasta
KMML ya da MDS
Oral vs IV etkinlik aynı

Thota S et al. Role of cedazuridine/ decitabine in the management of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Future Oncol. 2021;17(16):2077-87

CC-486

- oral AZA
- Tek doz AZA vs oral : 17% biyoyararlanım (AML post-remisyon idame)
  - Plasebo vs AZA OS avantajı var



Characteristic	MDS (n=18)	CMML (n=4)	AML (n=9)	Total (N=31)
Number of CC-486 treatment cycles, median (range)	5.0 (1-32)	4.0 (2-17)	1.0 (1-9)	4.0 (1-32)
>6 CC-486 treatment cycles initiated, n (%)	7 (39)	1 (25)	1 (11)	9 (29)
Average cycle length (days), mean [SD]	32.8 [8.1]	26.4 [5.0]	24.6 [11.6]	29.6 [9.5]
Dose interruption/reduction due to gastrointestinal TEAEs, n (%)	3 (17)	0	2 (22)	5 (16)
Dose interruption/reduction due to hematologic TEAEs, n (%)	5 (28)	0	1 (11)	6 (19)

*Dose interrupted, reduced, or discontinued
AML, acute myeloid leukemia; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; MDS, myelodysplastic syndromes; TEAE, treatment-emergent adverse event

	MDS+ CMML* Total (N=22)	Prior HMA (n=8)	Tx-naive (n=14)	AML Total (N=9)	Prior HMA (n=6)	Tx-naïve (n=3)
Overall response rate,† n (%)	7 (32)	0	7 (50)	2 (22)	1 (17)	1 (33)
CR	4 (18)	0	4 (29)	1 (11)	1 (17)	0
CRi/mCR	0	0	0	0	0	0
PR	3 (14)	0	3 (21)	1 (11)	0	1 (33)
Transfusion independence, n/N (%)						
RBC TI	2/6 (33)	NA	2/6 (33)	1/4 (25)	1/3 (33)	0/1
Platelet TI	0/0	NA	NA	1/2 (50)	1/2 (50)	NA

*Investigator reported responses were available for only 3 of 4 CMML patients.

Other targeted agents					
Ivosidenib	II	NCT03503409	*IDH1*-mutated MDS both untreated and HMA-failure	Ivosidenib monotherapy	Recruiting
	I	NCT02074839	*IDH1*-mutated AML and MDS (no specification on HMA failure)	Ivosidenib monotherapy	Recruiting
Enasidenib	II	NCT03744390	*IDH2*-mutated MDS both untreated and HMA-failure	Enasidenib monotherapy	Recruiting
	II	NCT03383575	*IDH2*-mutated MDS both untreated and HMA-failure	Enasidenib + AZA; HMA failure cohort: enasidenib monotherapy only	Recruiting
FT-2102	I/II	NCT02719574	*IDH1*-mutated R/R-AML or MDS both HMA-naive and HMA-failure	FT-2102 +/– AZA	Recruiting
Gilteritinib	I/II	NCT04140487	*FLT3*-mutated ND or R/R-AML or MDS both HMA-naive and HMA-failure	Gilteritinib + AZA + venetoclax	Recruiting
H3B-8800	I	NCT02841540	HMA-failure MDS, CMML or AML not eligible for induction chemo	H3B-8800 monotherapy	Active, not recruiting
Rigosertib	III	NCT02562443	HMA-failure MDS	Rigosertib *versus* physician's choice	Recruiting
Pevonedistat	I	NCT03459859	R/R-AML, HMA-failure MDS	Pevonedistat + low-dose cytarabine	Recruiting
	I	NCT03772925	R/R-AML, HMA-failure MDS	Pevonedistat + belinostat	Recruiting
	II	NCT03238248	HMA-failure MDS or MDS/MPN	Pevonedistat + AZA	Recruiting
Venetoclax	I	NCT02966782	HMA-failure MDS	Venetoclax +/– AZA	Active, not recruiting
	I	NCT04017546	R/R-AML or MDS (no specification of HMA failure)	Venetoclax + CYC065 CDK inhibitor	Recruiting
	I	NCT03113643	CD123-positive R/R-AML or MDS (no specification of HMA failure)	SL-401 + AZA or AZA/Venetoclax	Recruiting
	II	NCT04160052	Frontline or HMA-failure HR-MDS	Venetoclax + AZA	Recruiting

AML, acute myeloid leukemia; AZA, azacitidine; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; HMA, hypomethylating agent; HR-MDS, high-risk myelodysplastic syndrome; LDAC, low-dose cytarabine; ND, new diagnosis; R/R, relapsed/refractory.

Tüm KOMBİNASYON PROTOKOLLERİ

Table 3. Selected clinical trials of HMA in combination therapy.

Combination therapy	Phase	Patient population	Intervention	Outcomes	Ref.
AZA + venetoclax	I/II	R/R myeloid patients [AML (91%), MDS (5%), or blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (5%)]	Combination of venetoclax with AZA or LDAC	(1) ORR: 21% (2 CRs, 3 CRi, and 4 morphologic leukemia-free state) (2) Median OS 3.0 months, estimated 6-mo survival 24%.	DiNardo *et al.*[68]
AZA or DEC + venetoclax	I/II	57 newly diagnosed AML patients >65 years of age	venetoclax and IV decitabine 20 mg/m² [D1–5 of each 28-day cycle]], venetoclax and subcutaneous or intravenous azacitidine 75 mg/m² [D1–7 of each 28d cycle]	35 (61%) of 57 pts with CR or CRi	DiNardo *et al.*[69]
AZA + venetoclax	Ib	59 untreated MDS patients	Venetoclax dose ramp-up to 400 mg daily + AZA 75 mg/m², subcutaneously or IV D1–7 of each 28d cycle	31.6% CR, 38.6% mCR; 74% 18-month OS estimate Median duration of response, progression-free and OS not reached	Wei *et al.*[70]
AZA + venetoclax	I	46 HMA-refractory MDS patients	Venetoclax monotherapy or in combination with AZA	(1) Venetoclax monotherapy: ORR 7% (1 out of 16; mCR), 75% (12 out of 16) with SD; (2) Venetoclax + AZA: ORR 50% (12 out of 24; 13% CR, 38% mCR)	Zeidan *et al.*[71]
AZA + pevonedistat	II	23 HMA refractory patients (21 MDS, 2 MDS/MPN overlap)	AZA 75mg/m² daily on days 1–5 + pevonedistat 20mg/m² iv on days 1, 3 and 5 of each 28-day cycle	(1) ORR (CR, PR, hematologic improvement and clinical benefit): 42.9% (9/21 patients), with 23.8% CR rate (1 CR + 4 marrow CR) (2) median duration of response of 8.7 months (range 2.8–15.7months)	Moyo *et al.*[72]
AZA, nivolumab or ipilimumab	I/II	MDS patients in frontline (n = 41) and HMA-refractory setting (n = 35)	Pts were divided into front-line and HMA-failure cohorts. Front-line pts treated with: AZA + nivolumab and AZA + ipilimumab. Pts in HMA failure cohort treated with single agent nivolumab or ipilimumab (AZA added after 6 cycles)	ORR in 15/20 (75%), 15/21 (71%), 2/15 (13%), and 7/20 (35%) of patients with median OS of 12 months, not reached, 8 months, and 8 months treated with AZA + nivolumab, AZA + ipilimumab, nivolumab alone, or ipilimumab alone respectively	Garcia-Manero *et al.*[73]
AZA + magrolimab	Ib	Untreated higher-risk MDS (n = 39) or AML ineligible for intensive chemotherapy (n = 29)	magrolimab priming/intrapatient dose escalation regimen (1–30 mg/kg weekly or biweekly starting in cycle 3) + AZA 75mg/m² days 1–7	(1) MDS cohort: ORR 91% (42% CR, 24% marrow CR (4/8 with HI), 3% PR, 21% HI alone) (2) AML cohort: ORR 64% (40% CR, 16% CRi, 4% PR)	Sallman *et al.*[74]
AZA + APR-246	Ib/II	Untreated MDS (n = 40), AML-MRC (n = 11), or CMML/MDS-MPN (n = 4) with *TP53* mutation	APR-246 4500 mg IV (days 1–4) + AZA 75 mg/m² SC/IV x 7 days (days 4–10 or 4–5 and 8–12) each 28-day cycle	(1) Combined: ORR 87% (53% CR, 18% mCR+HI) (2) MDS cohort: 61% CR	Sallman *et al.*[75]
AZA + APR-246	II	HMA-naïve, *TP53*-mutated MDS (n = 34) or AML (n = 19)	APR-246 4500 mg IV/d (days 1–4) + AZA 75 mg/m²/d (days 4–10) in 28 day cycles	16 evaluable patients with ORR of 75% (56% CR; 19% mCR)	Cluzeau *et al.*[76]
Quizartinib + 5-AZA or LDAC	I/II	59 ND and R/R-AML, MDS, CMML	Assignment by physician choice to AZA 75 mg/m² for 7 days per 28-day cycle, or LDAC for 10 days per cycle + daily quizartinib at 60 mg or 90 mg daily	(1) Untreated: ORR: 92%, median OS: 18.6 months (2) Pretreated: ORR: 68%; median OS: 11.25 months	Swaminathan *et al.*[77]
5-AZA + midostaurin	I/II	54 patients with R/R-AML, ND-AML, HR-MDS, s-AML	AZA 75 mg/m² on D1–7 and midostaurin 25 mg or 50 mg twice daily on D8–21 during the first cycle and continuously thereafter	ORR: 26% Median OS: 22 weeks	Strati *et al.*[78]

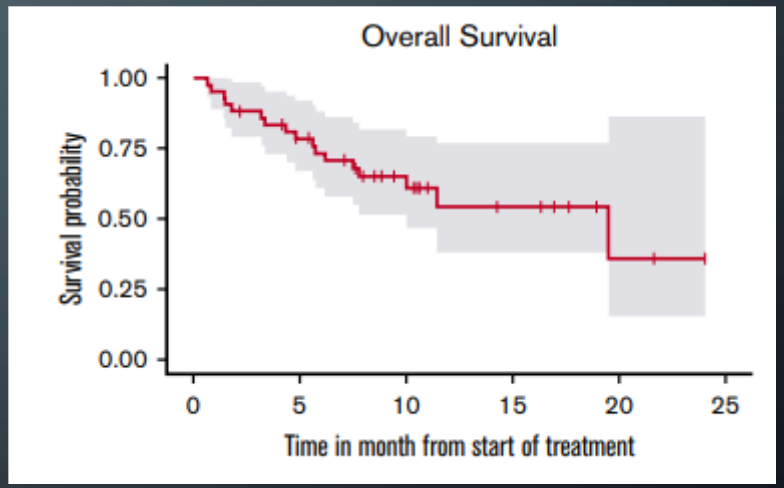
AML, acute myeloid leukemia; AZA, azacitidine; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; CR, complete remission; Cri, complete remission with incomplete cell count recovery; DEC, decitabine; HI, hematologic improvement; HMA, hypomethylating agent; HR-MDS, high-risk myelodysplastic syndrome; LDAC, low-dose cytarabine; ND, new diagnosis; ORR, overall response rate; OS, overall survival; Ref, reference; R/R, relapsed/refractory; s-AML, secondary AML; SD, stable disease.

HMAS + VENETOCLAX

- Preklinik data: BCL-2 inhibitörleri lösemik hücreleri HMA lara karşı duyarlı hale getiriyor
- HMA ile BCL-2 seviyeleri artıyor
- oral BCL-2 inhibitörü venetoclax ile kombine HMAs :
  - Sinerjistik etki ,
  - Direnç mekanizmalarına tek ajandan daha güçlü etki

HMA DİRENÇLİ MDS DE VENETOCLAX ?

- Faz II ; venetoclax monoterapi vs venetoclax+AZA
- venetoclax mono;
  - median PFS: 3.4 ay (95% CI: 1.9– 5.2 ay)
- Kombinasyon kolunda ORR 50%
- 12% CR, 38% mCRI;
- 6-aylık PFS: 76% , 9-aylık OS: 83%



Mediyan OS: 19.5 ay
HMA yanıtsız grupta 11.5 ay

VALERİA SANTİNİ

THE PATH TO LONG-TERM REMISSION: NEW DATA FROM EMERGING PATHWAYS IN HIGHER-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME

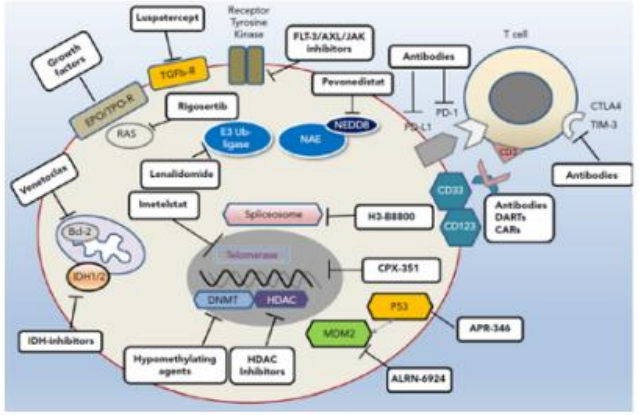


Figure 1: Avenues of therapeutic exploration in higher-risk myelodysplastic syndrome.[35]

AXL: anexelekto; BCL-2: B cell lymphoma 2; CAR: chimeric antigen receptor; CD: cluster of differentiation; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; DART: dual-affinity retargeting antibody; EPO: erythropoietin; FLT-3: fms-like tyrosine kinase 3; HDAC: histone deacetylases; IDH: isocitrate dehydrogenase; MDM2: mouse double minute 2; NEDD-8: neuronal precursor cell-expressed developmentally down-regulated protein 8; PD-1: programmed cell death protein 1; PD-L1: programmed death-ligand 1; TIM-3: T cell immunoglobulin domain and mucin domain 3; TPO-R: thrombopoietin receptor.

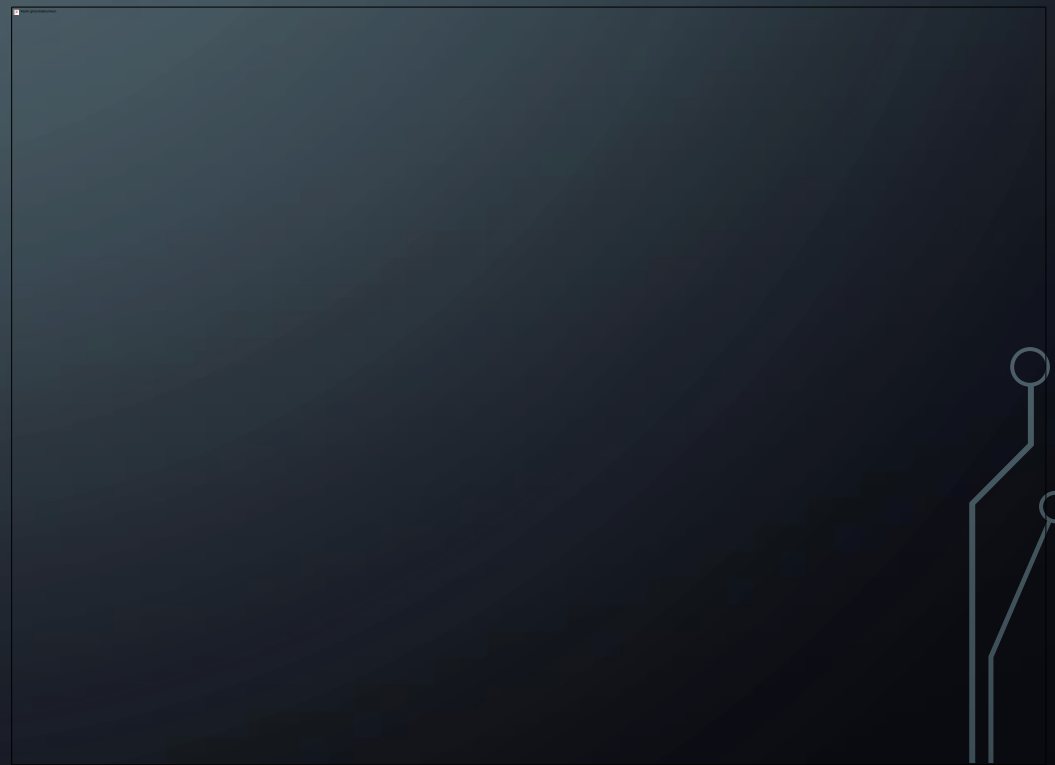
Adapted from Platzbecker.[35]

PEVONEDİSTAT

- NEDD-8 aktive eden enzim: tm süpresör substrat birikimi
- Pevonedistat: NEDD-8 inhibitörü
  - Apopitoz, neoplastik MDS hücrelerinde otofaji
- Yüksek riskli MDS , Faz II (n=59) pevonedistat + AZA
  - Tek ajan AZA ya göre ORR (%79), CR (%52) DOR (mediyan 34.6 ay), ve EFS avantajı
  - Abstract 653. ASH Annual Meeting and Exposition5-8 December, 2020
  - ??? Faz III PANTHER sonuçları EFS avantajını desteklemedi ???

MAGROLİMAB (ANTİ-CD47)

- Magrolimab : myeloid malignitelerde ‘do not eat me’ sinyalini ortadan kaldırıp , lösemik ve neoplastik hücrelerin makrofajlarca fagositozuna yol açar.
- Magrolimab + AZA : Faz Ib sonucu ORR, yanıt sürekliliği ve OS avantajı
  - ORR ; CR oranı; 42%
  - Yanıt derinliği 6 ayda artıyor : CR oranı; 56%.
  - Toksisite, YE oranları ve dağılımı tek ajan AZA dan farklı değil



FAZ III- ENHANCE

Study Design

Study treatment may be continued, up to 5 years, until disease progression, loss of clinical benefit, or unacceptable toxicities occur

Screening: Untreated MDS intermediate to very high risk by IPSS-R

1:1 Randomization (n=520)

- Magrolimab + Azacitidine*
- Placebo + Azacitidine*

Dosing	Cycle* 1	Cycle 2	Cycle 3 and Beyond
Magrolimab	Priming (1mg/kg) on Days 1 and 4 15 mg/kg on Day 8 30 mg/kg on Days 11, 15, 22	30 mg/kg on Days 1, 8, 15, 22	30 mg/kg Q2W on Days 1, 15
Placebo (saline)	Days 1, 4, 8, 11, 15, 22	Days 1, 8, 15, 22	Days 1, 15
Azacitidine	75 mg/m^2 IV or SC on Days 1-7 (or Days 1-5 and 8-9) every cycle		

*Each cycle is 28 days.
IV, intravenous; SC, subcutaneous; Q2W, every 2 weeks.

Magrolimab + Aza in Patients With MDS and AML: Response

Best Overall Response, n (%)	MDS (n = 33)	AML (n = 25)
ORR	30 (91)	16 (64)
CR	14 (42)	10 (40)
CRi	NA	4 (16)
PR	1 (3)	1 (4)
MLFS/marrow CR	8 (24)*	1 (4)
Hematologic improvement	7 (21)	NA
SD	3 (9)	8 (32)
PD	0	1 (4)

Outcome, n (%)	MDS (n = 33)	AML (n = 25)
RBC transfusion independence	11/19 (58)	9/14 (64)
Complete cytogenetic response	9/26 (35)	6/12 (50)
MRD negativity in responders	6/30 (20)	8/16 (50)
Median DoR, mos	NR (0.03+ to 10.4+)	NR (0.03+ to 15.1+)
Median follow-up, mos (range)	5.8 (2.0 to 15.0)	9.4 (1.9 to 16.9)

*4 patients had marrow CR and hematologic improvement.

- Median TTR: 1.9 mos; median OS: NR (either arm)
- 6-mo CR rate, MDS patients: 56%
- 9 of 58 (16%) patients received alloSCT

Sallman. ASCO 2020. Abstr 7507.

Slide credit: clinicaloptions.com

Magrolimab + Aza in Patients With MDS and AML: Response in Patients With *TP53* Mutation

Outcome	MDS *TP53* Mutant (n = 12)	AML *TP53* Mutant (n = 4)
ORR, n (%)	9 (75)	3 (75)
CR, n (%)	5 (42)	2 (50)
CRi/marrow CR, n (%)	4 (33)	1 (25)
Complete cytogenetic response, n/N (%)*	4/8 (50)	3/3 (100)
MRD negativity in responders, n/N (%)	4/9 (44)	0
Median DoR, mos	NR (0.03+ to 15.1)	NR (0.03+ to 5.2+)
6-mo survival probability, %	91	100
Median follow-up, mos (range)	8.8 (1.9 to 16.9)	7 (4.2 to 12.2)

*Responders with cytogenetic abnormalities at baseline.

Sallman. ASCO 2020. Abstr 7507.

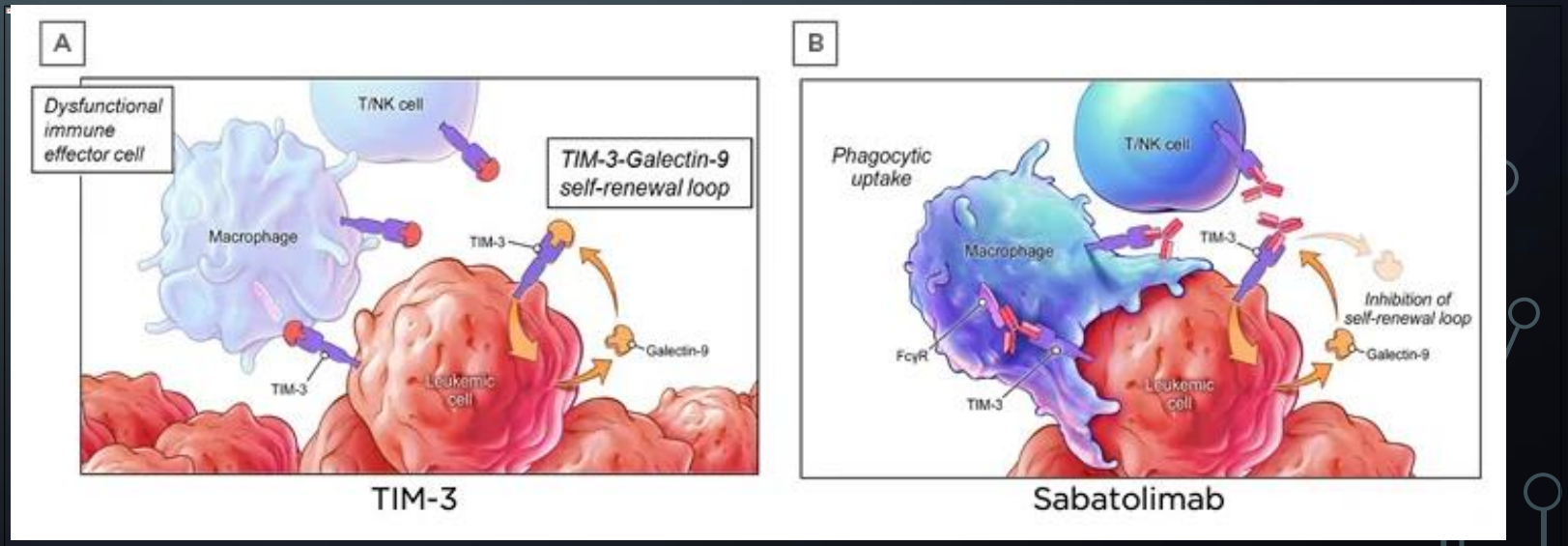
Slide credit: clinicaloptions.com

SABATOLİMAB (İMMÜN-MYELOİD TEDAVİ)

- Humanize, TIM-3 hedefli IgG4
- TIM-3 immün sistem hücreleri, lösemik hücreler (LSC) ve MDS blastlarında bulunur
- Hematopoetik kök hücrede YOK
- Sabatolimab “reawakens” immün sistemi uyandırır
- Direkt/selektif lösemik

hücre saldırısı

LSC re-newal engellenir.



Sabatolimab + HMA in HR/vHR MDS and AML

Wei A, et al.

Promising **overall response rates, response durability and safety profile** of sabatolimab + HMA in patients with HR/vHR-MDS and newly diagnosed AML already established in phase Ib study[1]

To further explore safety/tolerability, efficacy in patient subgroups, and biomarkers with sabatolimab + HMA

- Eight countries, 11 trial centres
- Median age was 70 years for patients with vHR/HR-MDS

N=101

Patients with HR/vHR-MDS (n=53) or ND-AML (n=48) HMA-naive and non-eligible for intensive chemotherapy received sabatolimab (an immuno-myeloid therapy targeting TIM-3) + decitabine or AZA

Preliminary efficacy

Median DoR (CR/mCR/PR) 16.1 months

Estimated 12-month PFS 50.1%

AML, acute myeloid leukaemia; AZA, azacytidine; CR, complete response; DoR, duration of response; HMA, hypomethylating agents; HR, high-risk; mAb, monoclonal antibody; mCR, bone marrow CR; MDS, myelodysplastic syndrome; ND, newly diagnosed; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response; SD, stable disease; TIM-3; T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3; vHR, very high-risk.

1. Wei A, et al. Abstr. S168. Oral presentation at EHA2021 Virtual, 9–17 June 2021. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03066648. 2. Wei AH, et al. *Blood.* 2020;136(Suppl. 1):40–2.

touch ONCOLOGY®

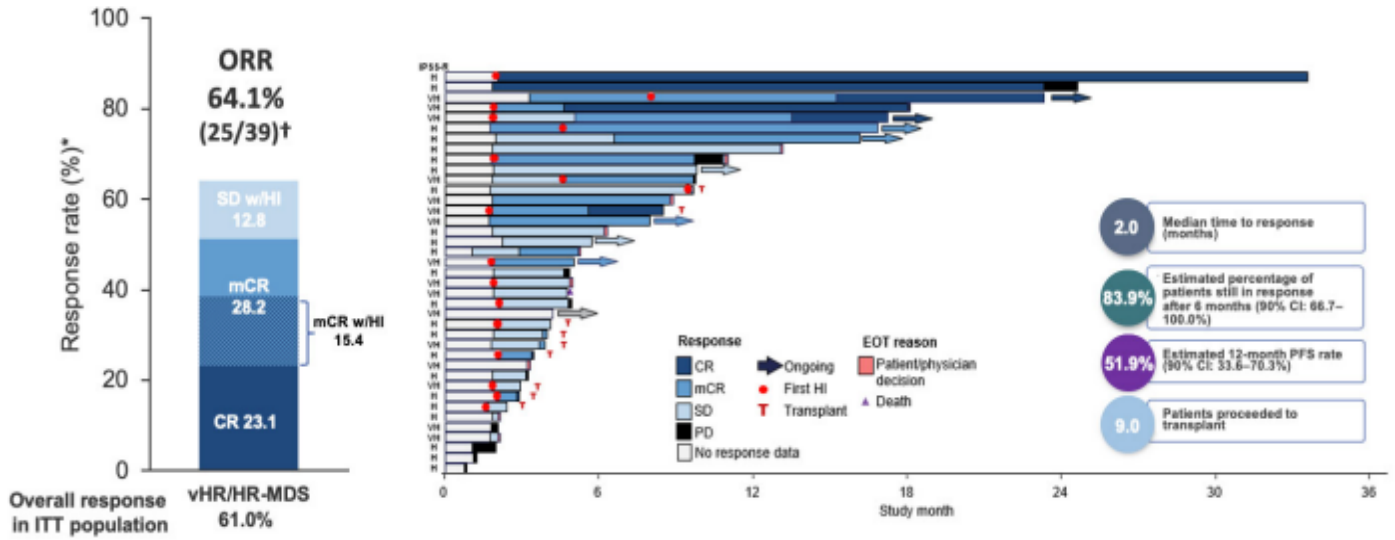


Figure 2: Durable clinical responses with sabatolimab plus hypomethylating agents in higher-risk myelodysplastic syndrome in a Phase Ib study.[37]

*Evaluable patients, including patients with a valid baseline and at least one post-baseline bone marrow assessment or if they had disease progression or disease-related death prior to the first marrow assessment.

†ORR for patients, including patients with MDS or CMML was defined as CR + mCR + PR + SE with HI.

CI: confidence interval; CMML: chronic myelomonocytic leukaemia; CR: complete remission; CRi: complete remission with incomplete haematological recovery; EOT: end of treatment; HI: haematological improvement; HR: high-risk; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; ITT: intent-to-treat; mCR: bone marrow complete remission; MDS: myelodysplastic syndrome; ORR: overall response rate; PD: progressive disease; PFS: progression-free survival; PR: partial remission; SD: stable disease; vHR, very high-risk.

Adapted from Brunner et al.[37]

Kötü prognostik mutasyonu olan alt grup:
Remisyon oranları > 50%
(TP53 mutasyonlu %55
≥1 TP53, RUNX1, ASXL1 mutasyonları %59).

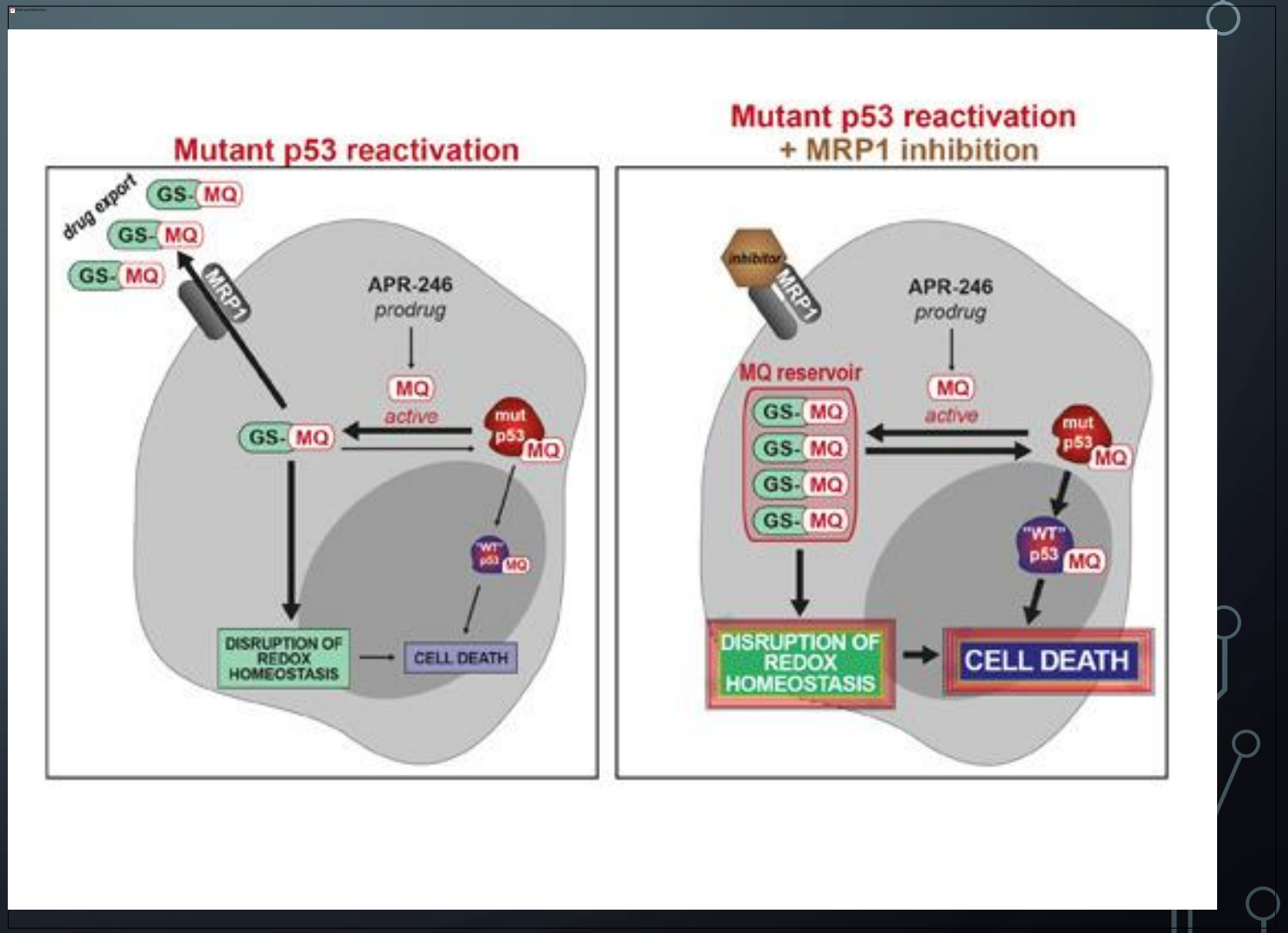
İleri yaşta remisyon oranları
≥75 yaş (50%)
65–74 yaş (65%)

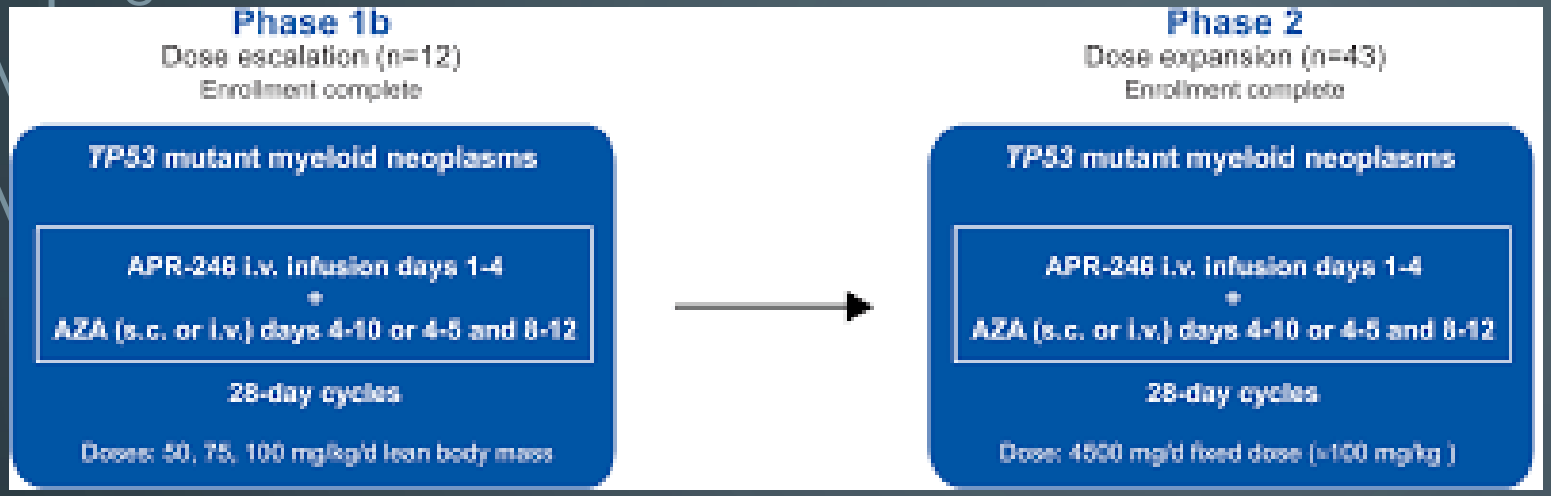
Garcia-Manero G. MDS-420: Sabatolimab plus hypomethylating agents (HMAs) in patients (pts) with high-/very high-risk myelodysplastic syndrome (HR/VHR-MDS) and acute myeloid leukemia (AML): subgroup analysis of a Phase 1 study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(Suppl 1):S350.

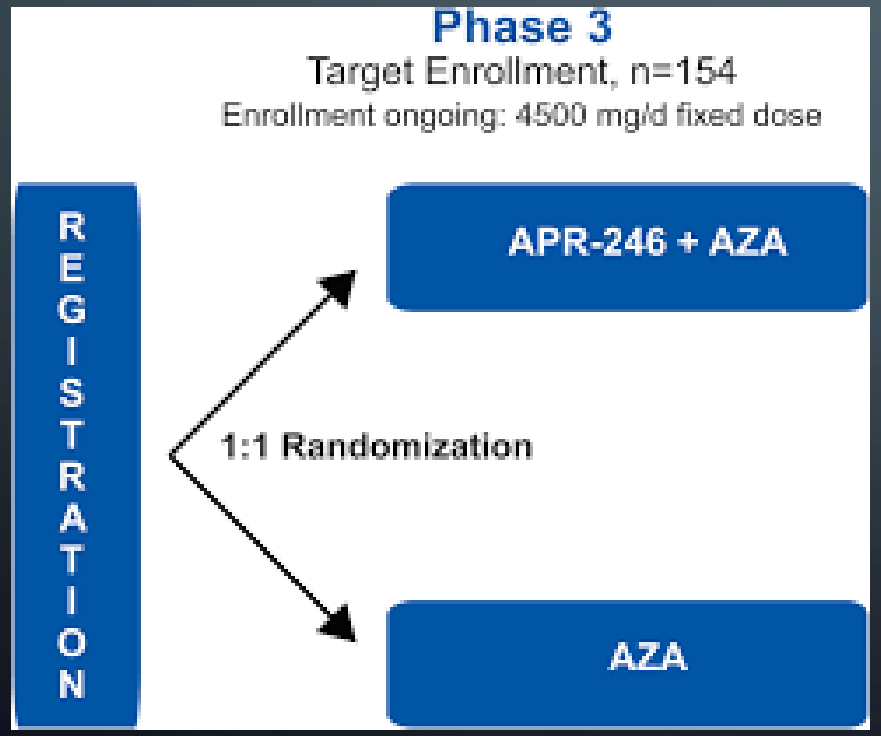
EPRENETAPOPT (APR-246)

- TP-53 reaktivatörü

- TP53 mutant formdan wild type dönüşümü
- Tümör hücresi apopitozisi







CR oranları kombinasyon kolunda AZA monoterapisine üstün saptanmadı %33

Mediyan OS benzer

ÖZET

- Kür hedef mi?
- Allojeneik KHN
- Transplanta uygun olmayan hastalarda
  - AZA mono vs kombinasyon
- Yeni ajanlar ile köprü tedavisi ve/veya yüksek CR ve DOR

BİRİNCİ BASAMAKTA HODGKİN LENFOMA, NASIL TEDAVİ EDELİM ?

Dr. Salih Sertaç Durusoy

Sanko Üniversitesi , Gaziantep

09.09.2022

Sunum Planı

- Giriş
- Evreleme, risk sınıflaması
- Erken evre iyi risk tedavi
- Erken evre kötü risk tedavi
- İleri evre tedavi

Hodgkin Lenfoma

- HL tüm lenfomaların %10
- Avrupa'da insidans 3-4/100.000
- Bimodal yaş dağılımı ; genç erişkin (20-40 yaş) – 55 yaş ve üzeri
- Histolojik olarak %95 cHL, %5 NLPHL
- 5 yıllık OS %75-95 (erken evrede %90-95)
- Klinik ; çoğu vaka supradiafragmatik LN
  - 1/3 vaka sistemik bulgular; B semptomları , kaşıntı
  - Ekstranodal tutulum ; dalak, akciğer, karaciğer ve kemik iliği
- Tanı; eksizyonel biyopsi

100
80
60
40
20
0
Percent Surviving
1975
1980
1985
1990
1995
2000
2005
2010
2016
Year
Percent Surviving
5 Years
86.6%
2009-2015
5-Year Survival

At a Glance

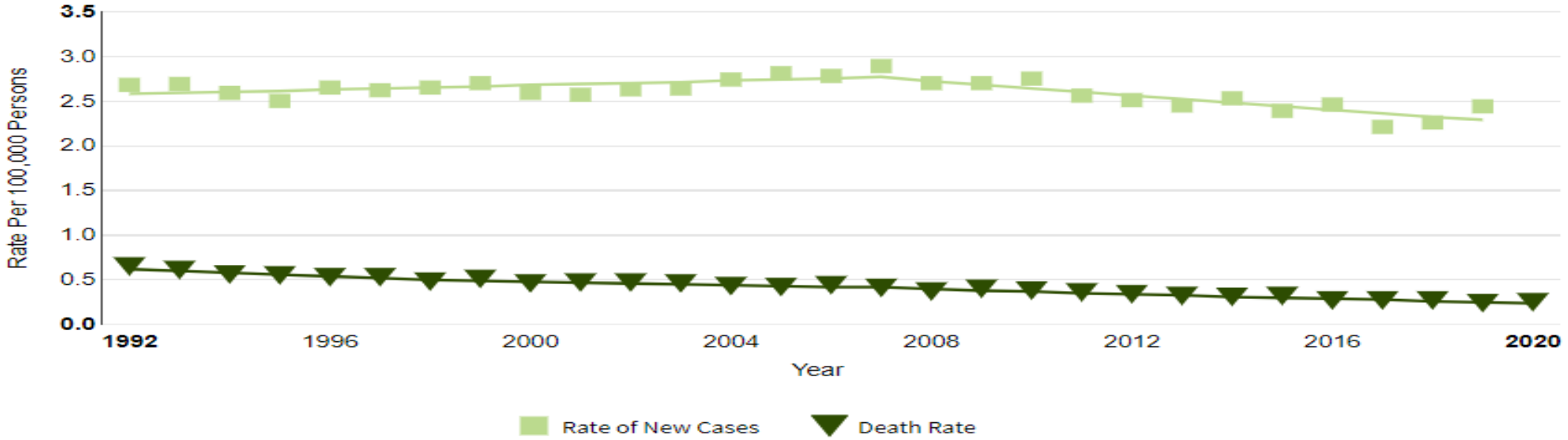
Estimated New Cases in 2022	8,540
% of All New Cancer Cases	0.4%

Estimated Deaths in 2022	920
% of All Cancer Deaths	0.2%

5-Year Relative Survival

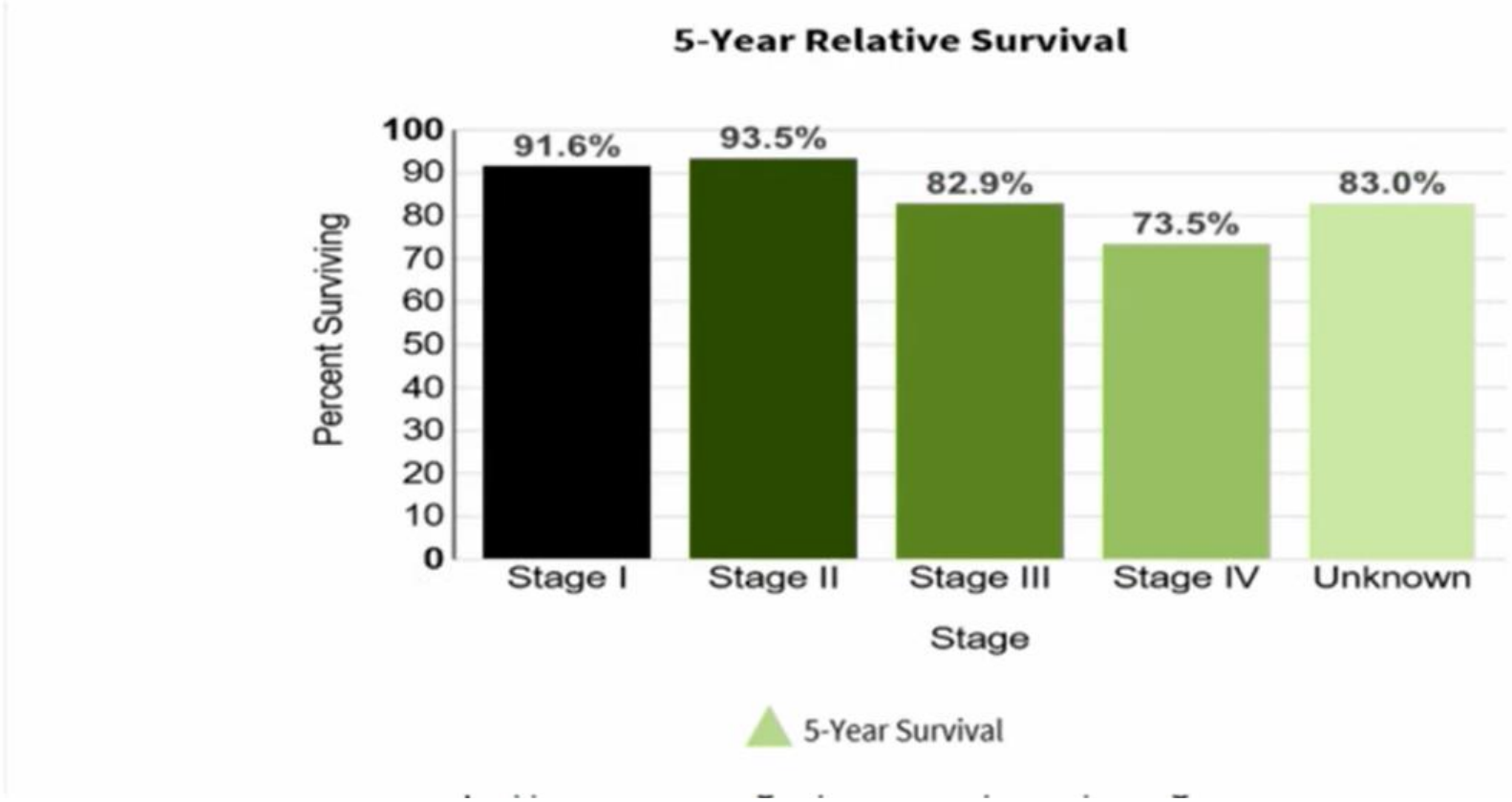
89.1%

2012–2018



New cases come from SEER 12. Deaths come from U.S. Mortality.
All Races, Both Sexes. Rates are Age-Adjusted.
Modeled trend lines were calculated from the underlying rates using the Joinpoint Trend Analysis Software.

HL tedavi edilebilir



Tedavide riskler

Tedavi	Toksisite
KT	Nötropeni,nöropati,halsizlik,kas iskelet
Bleomisin	Pulmoner
Antrasiklin	Kardiovasküler
RT	Pulmoner, Kardiovasküler, Kanser, Hipotiroidi, GİS,
Kanser riski genel populasyona göre yüksek (x4.5) İnfertilite➔ Yaş ve KT ye göre	

1. Behringer K et al. *J Clin Oncol 2012; 2. Dominguez AR et al. Ann Oncol 2004; 3. Grisold W et al. Neuro-Oncology 2012; 4. Yagoda A et al. Ann Intern Med 1972; 5. van Nimwegen FA et al. Blood 2017; 6. Bhatia S et al. Oncologist 1996; 7. Schaapveld M et al. N Engl J Med 2015; 8. Gotti M et al. Lymphoma 2013; 9. Witkowska M et al. Biomed Res Int 2015; 10. Biasoli I et al. Rev Bras Hematol Hemoter 2012.*

Evreleme ve Risk Gruplaması

Cotswald modifiye Ann Arbor Evrelemesi	
Evreler	
Evre I	Tek LN bölgesi (I) veya tek lokal ekstralenfatik alan (IE)
Evre II	İki veya fazla LN bölgesi, diaframın aynı tarafında (II) veya, Bir veya fazla LN bölgesi beraberinde lokal ekstralenfatik yayılım (diaframın aynı tarafında) (IIE)
Evre III	Diaframın her iki tarafında LN bölgeleri (III), bunlara lokal ekstralenfatik yayılımın eşlik etmesi (IIIE)
Evre IV	Bir veya fazla ekstralenfatik alan veya organın difüz tutulumu
Ek değişkenler	
A	B semptomlarının olmaması
B	B semptomlarından herhangi bir tanesinin varlığı
X	Bulky nodal hastalık (çap>10cm veya mediastenin çapının>1/3 fazla olması)

İleri Evre Hastalık

International Prognostic Factor Project

- Yaş ≥ 45
- Evre 4 hastalık
- E cinsiyet
- WBC ≥15 000 hc/µL
- Lenfosit sayımı <600 hc/µL
- Albumin <4.0 g/dL
- Hemoglobin <10.5 g/dL

Hiçbir faktör yok; ; 5 yıllık FFP % 84
5 ve üzeri faktör varlığı; 5 yıllık FFP % 42

N Engl J Med. 1998;339(21):1506-1514.

Tablo 1. Evre I-II Hodgkin lenfomada farklı grupların olumsuzluk faktörleri

Risk faktörü	GHSG	EORTC	NCIC	NCCN
Yaş	-	≥50	≥40	-
Histoloji	-	-	Karışık hücreli veya lenfositten fakir	-
Sedimentasyon ve B semptomu	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı
Mediastinal kitle	MMR >0,33	MTR >0,35	MMR >0,33 veya >10 cm	MMR >0,33
Nodal alan sayısı	≥3	≥4	≥4	≥4
Ekstranodal lezyon	Var	-	-	-
Kitlesel (Bulky) hastalık	-	-	-	>10 cm

GHSG: Alman Hodgkin Çalışma Grubu (German Hodgkin Study Group), EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 4.2021
Hodgkin Lymphoma (Age ≥18 years)

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

CLINICAL STAGING/RISK CLASSIFICATION OF CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA (CHL)[l]

Clinical Stage	Bulky Mediastinal Disease[l] or >10 cm Adenopathy	Guidelines Page
I/IIA	No	Favorable Disease (HODG-3)
	Yes	Unfavorable Disease (HODG-4)
IB/IIB	Yes/No	Unfavorable Disease (HODG-4)
III–IV	Yes/No	HODG-5

	GHSG
Treatment group	
Limited stages	CS I–II without risk factors
Intermediate stages	CS I, CS IIA with ≥ 1 risk factors CS IIB with risk factors C and/or D, but not A/B
Advanced stages	CS IIB with risk factors A and/or B CS III/IV
Risk factors	
	A: Large mediastinal mass* B: Extranodal disease C: Elevated ESR† D: ≥ 3 nodal areas‡

PET-CT → Evreleme

Tedavi seyrindeki rolü

Tablo 4. Deauville kriterleri

Skor 1: Tutulum yok	NEGATİF
Skor 2: Tutulum ≤ mediasten	
Skor 3: Tutulum > mediasten ≤ karaciğer	
Skor 4: Tutulum > karaciğer (orta derecede artmış)	POZİTİF
Skor 5: Tutulum > karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları	
Skor X: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları	

Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma, Leuk Lym 2009

Tedavi

Erken evre

İyi risk

Kötü risk

İleri Evre

Tedavi hedefi

- Uzun süreli kalıcı remisyon sağlamak
- Geç dönem yan etkilerin azaltılması

Tedavinin Temelleri

- ABVD
- PET/BT
  - Hastalık evresi (Kemik iliği biyopsi gereksiz)
  - Bazal Metabolik tümör volümü
  - İnterim PET (tedavinin düzenlenmesi, Eskalasyon, deeskalasyon)
- Erken evre hastalıkta + RT
- Yeni ilaçlar
  - BV
  - Nivolumab

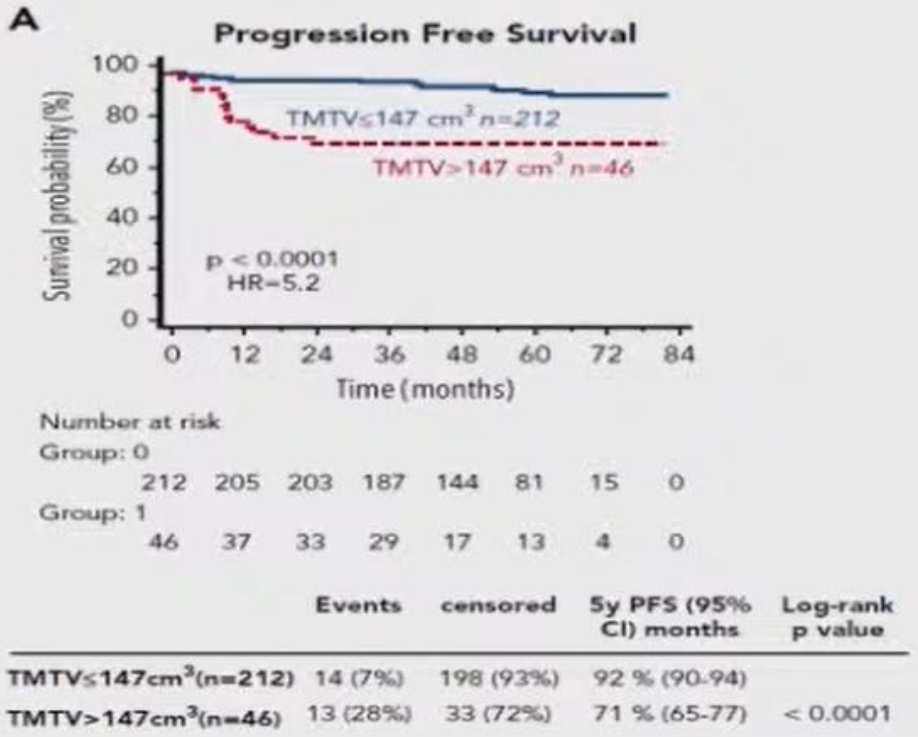
ABVD REGIMEN – Recycle: Day 29			
	Dose (mg/m²)	Administration	Days
Doxorubicin	25	IV	1 + 15
Bleomycin	10	IV	1 + 15
Vinblastine	6	IV	1 + 15
Dacarbazine	375	IV	1 + 15

BEACOPPescalated REGIMEN – Recycle: Day 22			
	Dose (mg/m²)	Administration	Days
Bleomycin	10	IV	8
Etoposide	200	IV	1 – 3
Doxorubicin	35	IV	1
Cyclophosphamide	1250	IV	1
Vincristine	1.4*	IV	8
Procarbazine	100	PO	1 – 7
Prednisone	40	PO	1 – 14
G-CSF		SC	From day 8

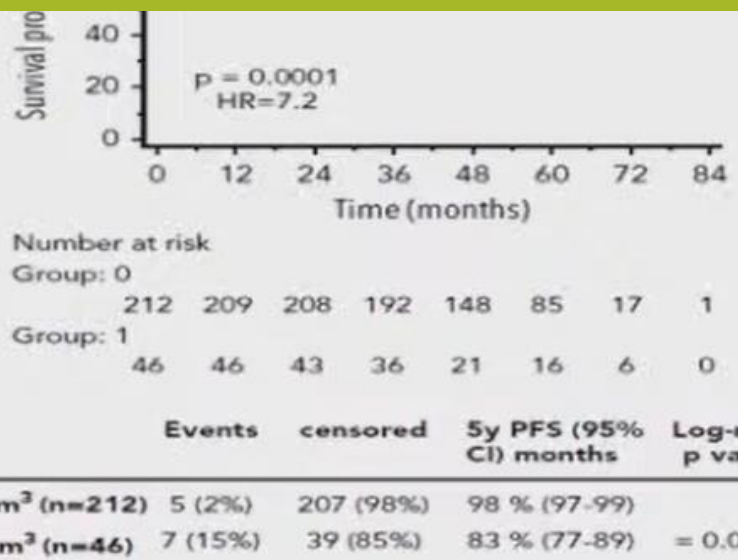
Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial

- 101 iyi risk ve 157 kötü risk
- İyi risk (F):3XABVD + 30Gy INRT
- Kötü risk (U): 4ABVD + 30Gy INRT

H10 çalışması
Bazal metabolik tümör volüm etkisi?
BMTV<147 vs BMTV>147 ;
PFS %92 vs %71
5 yıllık OS %98 vs %83
BMTV hem PFS hem de OS üzerine etkili olduğu gösterilmiş.



	Events	censored	5y PFS (95% CI) months	Log-rank p value
TMTV≤147cm³(n=212)	14 (7%)	198 (93%)	92 % (90-94)	
TMTV>147cm³(n=46)	13 (28%)	33 (72%)	71 % (65-77)	< 0.0001

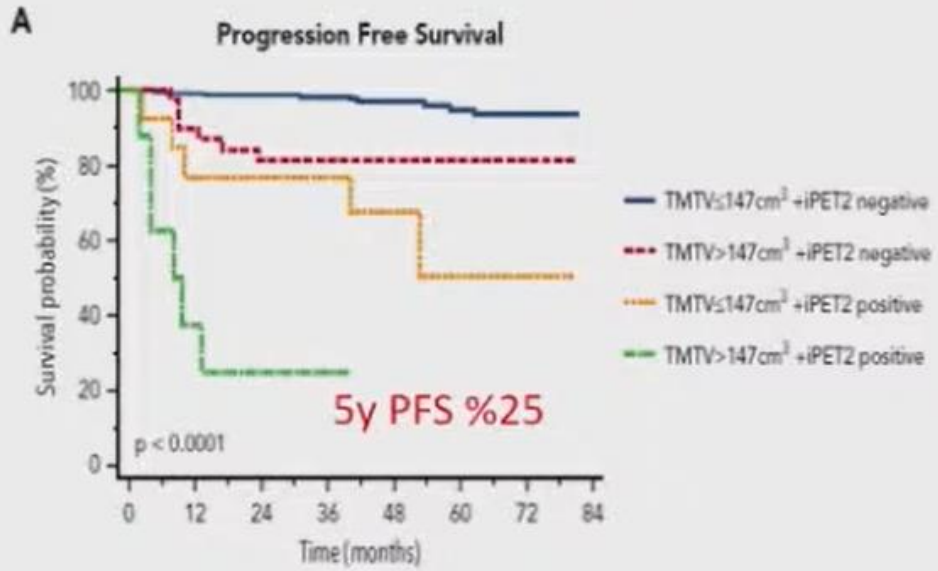


	Events	censored	5y PFS (95% CI) months	Log-rank p value
TMTV≤147cm³ (n=212)	5 (2%)	207 (98%)	98 % (97-99)	
TMTV>147cm³ (n=46)	7 (15%)	39 (85%)	83 % (77-89)	= 0.0001

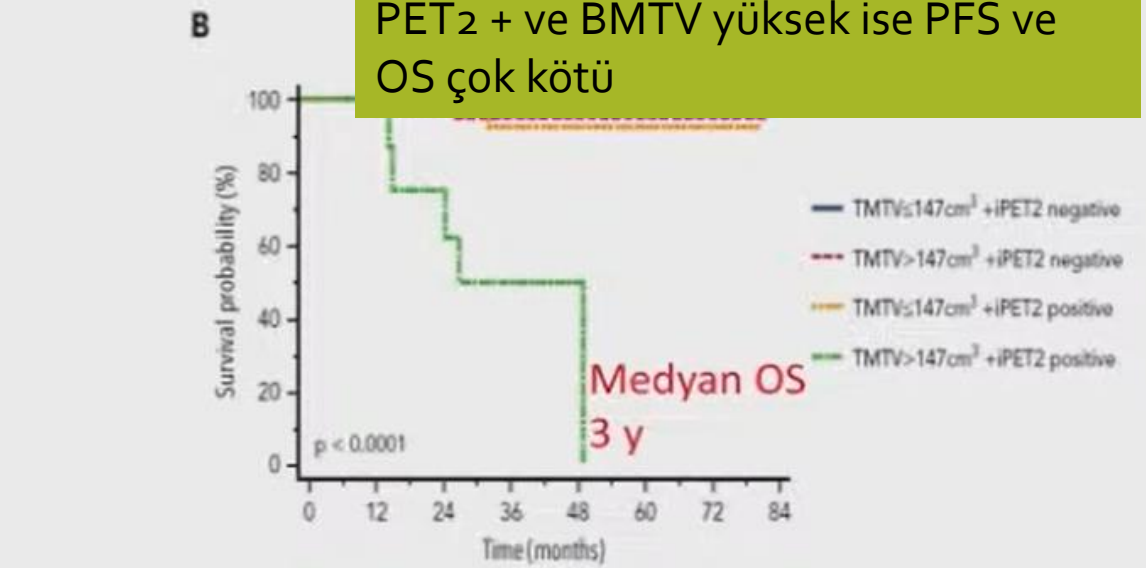
Cottereau AS. Blood 2018;131:1456-14

Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial

Erken evre HL da bazal metabolik tümör völümünün (BMTV) önemini göstren çalışma;
BMTV düşük ve PET2 – ise PFS ve OS çok iyi,
PET2 + ve BMTV yüksek ise PFS ve OS çok kötü



Number at risk								
TMTV≤147cm³ +iPET2 negative	199	195	193	178	137	79	14	0
TMTV>147cm³ +iPET2 negative	38	34	31	27	17	13	4	0
TMTV≤147cm³ +iPET2 positive	13	10	10	9	7	2	1	0
TMTV>147cm³ +iPET2 positive	8	3	2	2	0	0	0	0



Number at risk								
TMTV≤147cm³ +iPET2 negative	199	196	195	181	139	82	16	1
TMTV>147cm³ +iPET2 negative	38	38	37	32	20	16	6	0
TMTV≤147cm³ +iPET2 positive	13	13	13	11	9	3	1	0
TMTV>147cm³ +iPET2 positive	8	8	6	4	1	0	0	0

Cottereau AS. Blood 2018;131:1456-14

Erken evre iyi risk tedavisi

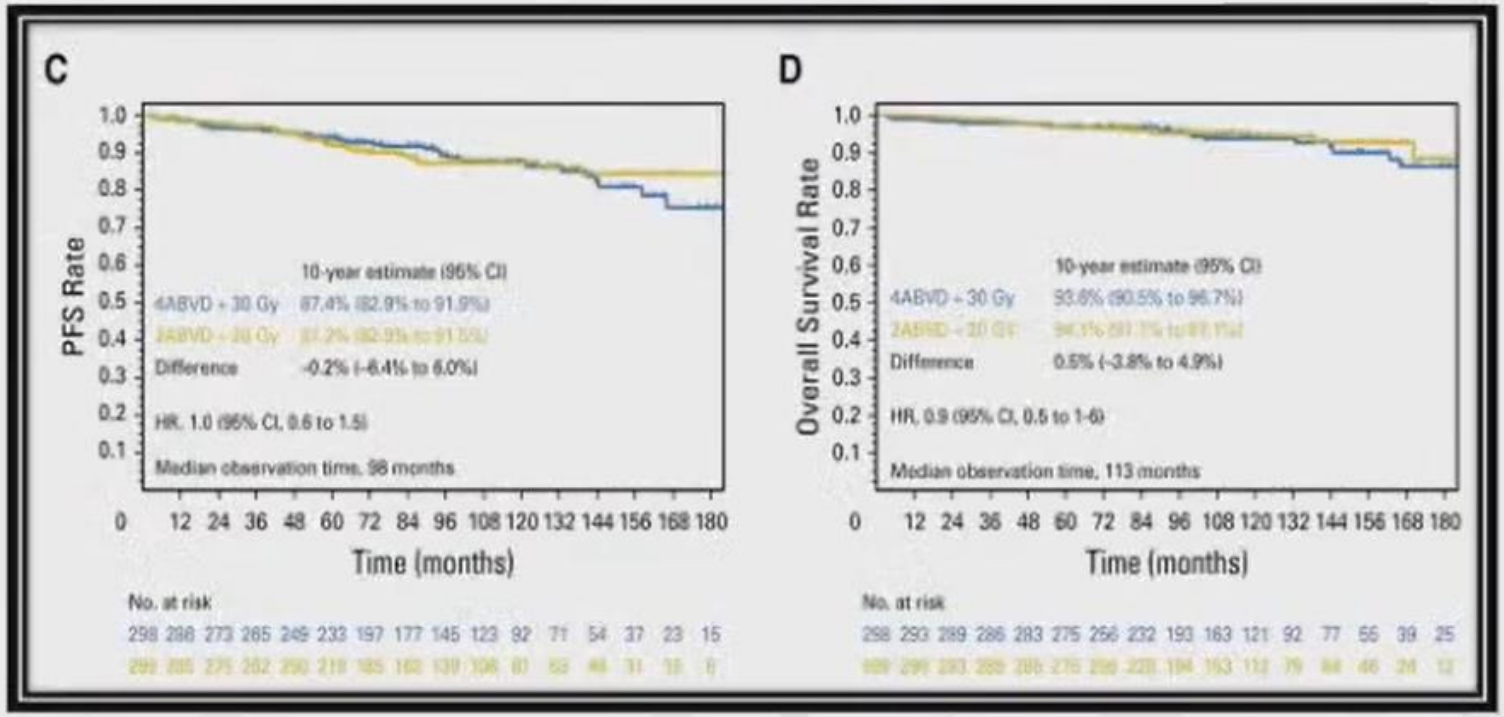
HD10 ÇALIŞMASI

2 x ABVD + 20Gy IFRT *vs* 4 x ABVD + 30Gy IFRT

N: 1370

Risk faktörleri:

- Bulky mediastinal kitle
- Ekstranodal hastalık
- ESR >50 (B semp: >30
- ≥3 nodal alan



Erken evre iyi risk grubu için 2xABVD+ 20 Gy IFRT yeterli

Sasse S. J Clin Oncol 2017 ; 35:1999.

HD10 CALISMASI

Sekonder malignite %8,
Ölüm nedenleri ;sekonder malignite , KVH nedenli

- ❑ Bulky mediastinal kitle olmayan
- ❑ Ekstranodal hastalık olamayan
- ❑ ESR >50 (B semp: >30) olmayan
- ❑ ≥3 nodal alan olmayan

Hastalarda 2 ABVD+20 Gy

10y PFS %87
10y OS %94

Variable	N = 311	N = 316	N = 298	N = 298	N = 295	N = 299
Median follow-up disease status, months	123	118	101	92	99	99
Median follow-up survival, months	144	132	117	113	115	111
Second neoplasia						
AML/MDS/ALL	1 (< 1)	3 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NHL/myeloma	12 (4)	7 (2)	8 (3)	5 (2)	5 (2)	8 (3)
Solid tumor	28 (9)	32 (10)	17 (6)	12 (4)	14 (5)	16 (5)
Total	41 (13)	42 (13)	27 (9)	17 (6)	19 (6)	24 (8)
10-year cumulative incidence, % (95% CI)	n.d.	n.d.	8 (5-12)	6 (3-10)	8 (4-11)	9 (5-13)
15-year cumulative incidence, % (95%-CI)	16 (11-22)	14 (9-19)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SIR (95% CI)	2.7 (1.9-3.6)	3.0 (2.2-4.0)	2.1 (1.4-3.1)	1.5 (0.9-2.3)	1.6 (1.0-2.5)	2.1 (1.4-3.2)
Second neoplasia without prior progression or relapse of HL	34 (11)	41 (13)	24 (8)	14 (5)	17 (6)	22 (7)
Causes of death						
Hodgkin lymphoma	6 (2)	5 (2)	3 (1)	2 (1)	3 (1)	2 (1)
Second neoplasia	16 (5)	18 (6)	6 (2)	4 (1)	6 (2)	4 (1)
Cardiovascular disease	9 (3)	9 (3)	4 (1)	3 (1)	0 (0)	3 (1)
Pulmonary disease	6 (2)	3 (1)	1 (< 1)	2 (1)	0 (0)	1 (< 1)
Other disease	4 (1)	4 (1)	0 (0)	2 (1)	2 (1)	3 (1)
First-line toxicity	3 (1)	1 (< 1)	3 (1)	3 (1)	1 (< 1)	0 (0)
Salvage toxicity	4 (1)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	4 (1)	1 (< 1)
Accident/Suicide	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
Unclear	13 (4)	9 (3)	4 (1)	1 (< 1)	5 (2)	3 (1)
Total	61 (20)	51 (16)	21 (7)	20 (7)	21 (7)	17 (6)

Sasse S. J Clin Oncol 2017 ; 35:1999.

Amaç PET rehberliğinde toksisiteden kaçınma

3 yıllık PFS /OS;

KT+RT ; %95-%97

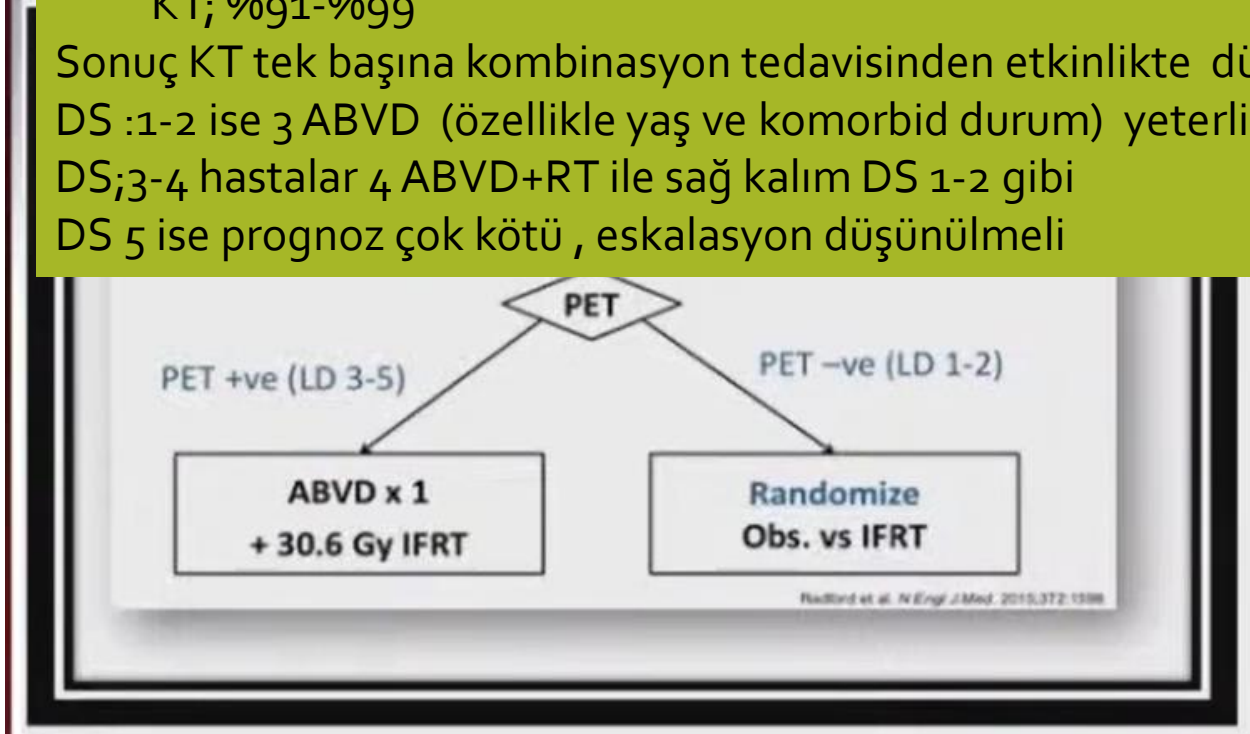
KT; %91-%99

Sonuç KT tek başına kombinasyon tedavisinden etkinlikte düşük değil

DS :1-2 ise 3 ABVD (özellikle yaş ve komorbid durum) yeterli , RT gerek yok

DS;3-4 hastalar 4 ABVD+RT ile sağ kalım DS 1-2 gibi

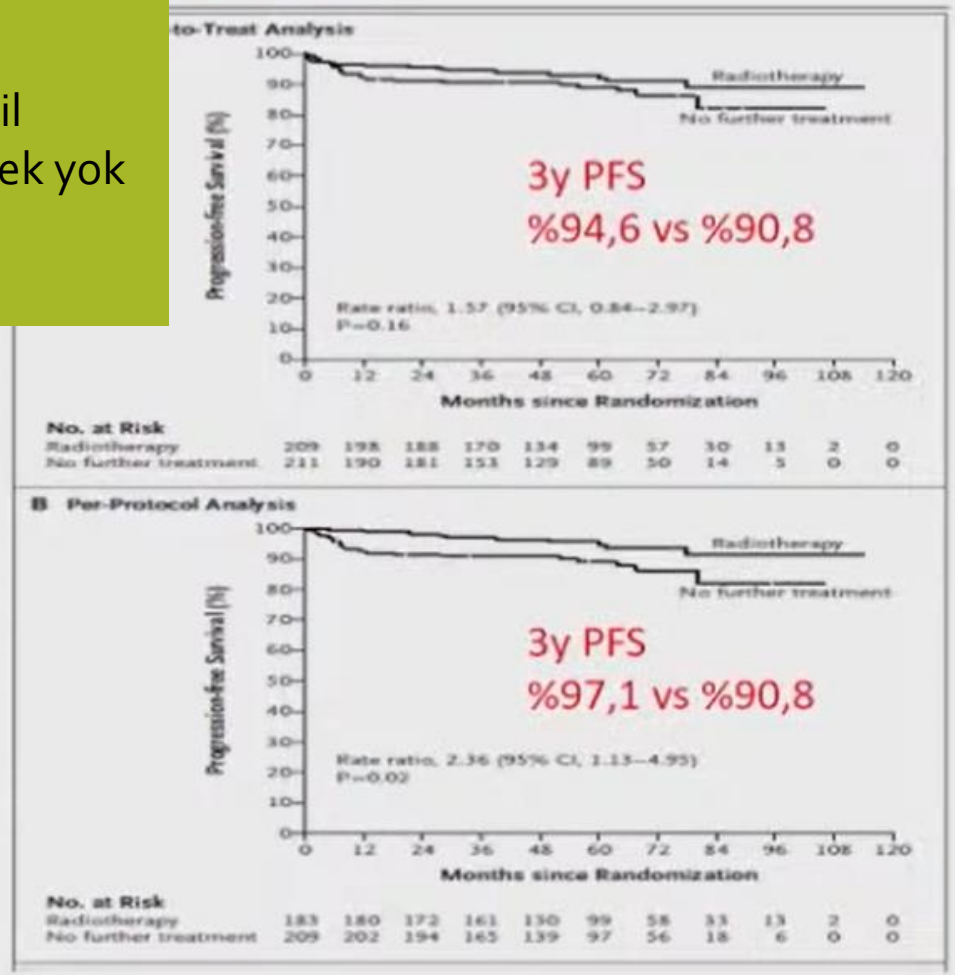
DS 5 ise prognoz çok kötü , eskalasyon düşünülmeli



Risk faktörleri:

- Kitlesel (bulky) hastalık (-)
- B semptom (-)

MASI



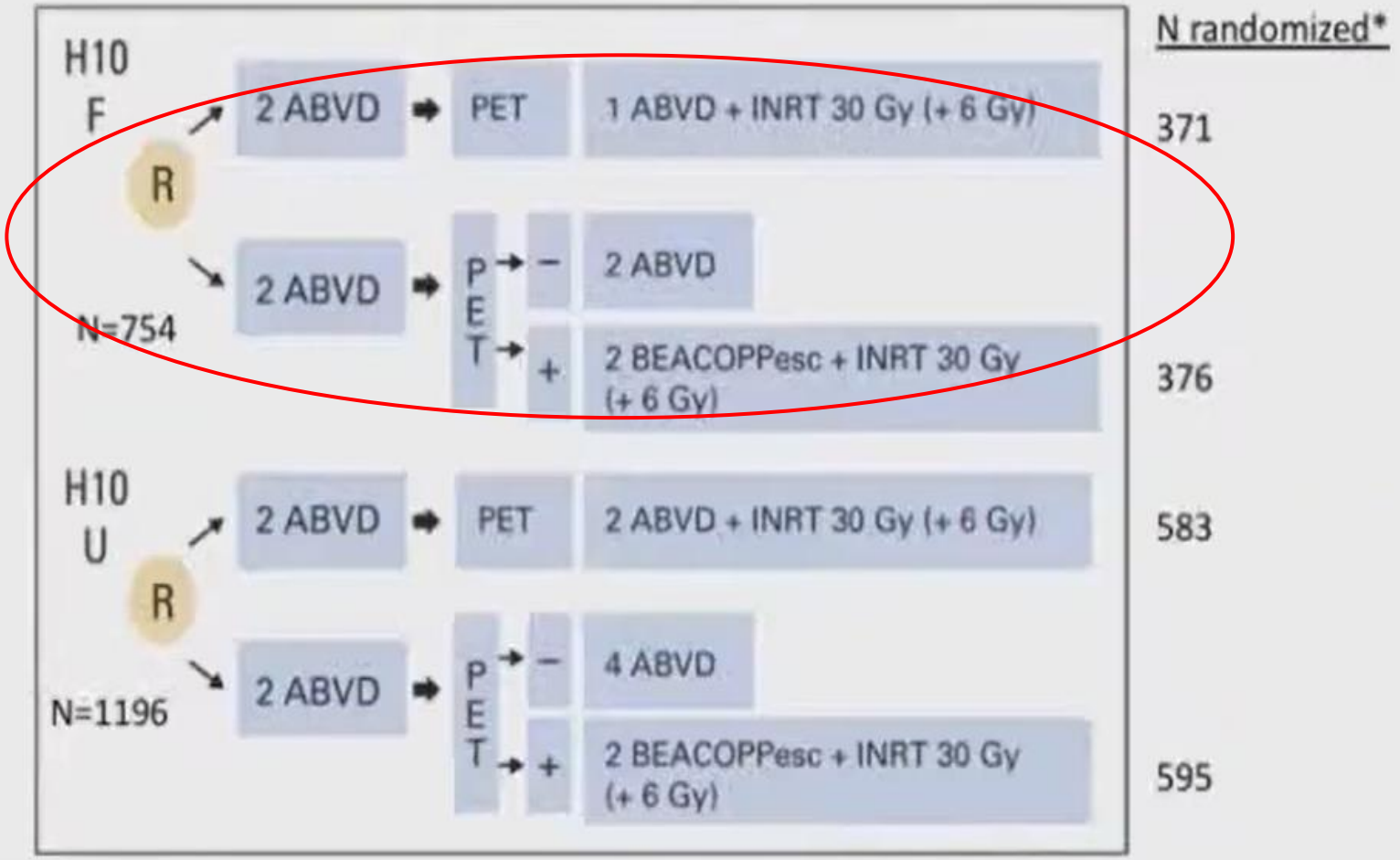
Radford J. N Engl J Med 2015;372:1598.

FAZ III EORTC H10 ÇALIŞMASI

Risk faktörleri:

- Yaş ≥50
- ≥3 nodal alan
- MTR ≥0.35
- ESR ≥50 (B semp: ≥30)

- PET (-)
  - DS 1-2
- PET (+)
  - DS 3-5

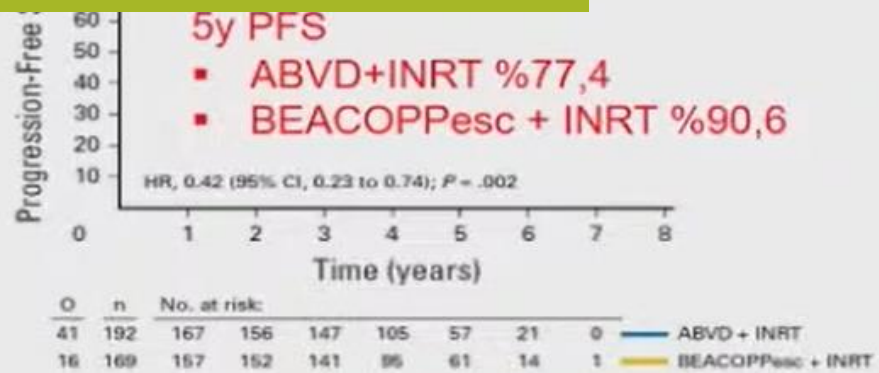


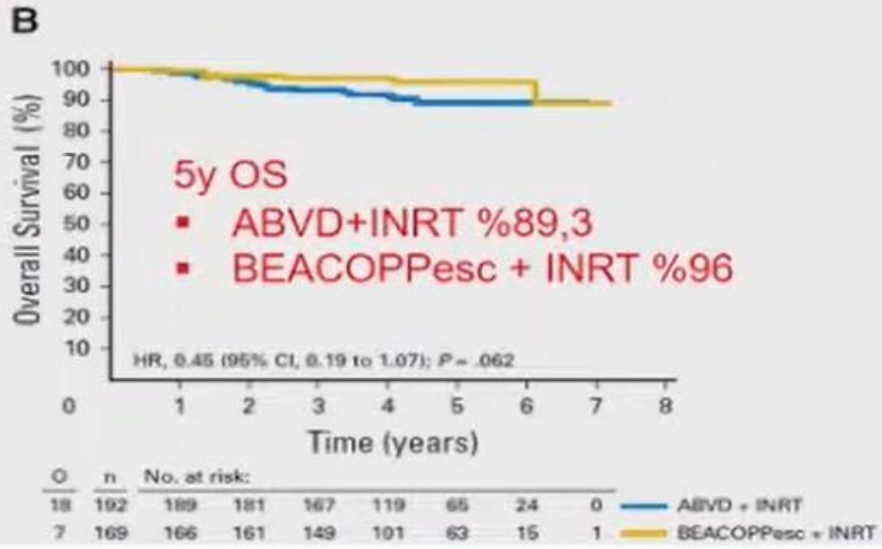
PET + grupta
5y PFS/ OS
ABVD+RT ; %77- 89
BEACOPP+RT ; %90- 96
BEACOPP hem OS hemde PFS'ye olumlu etkili

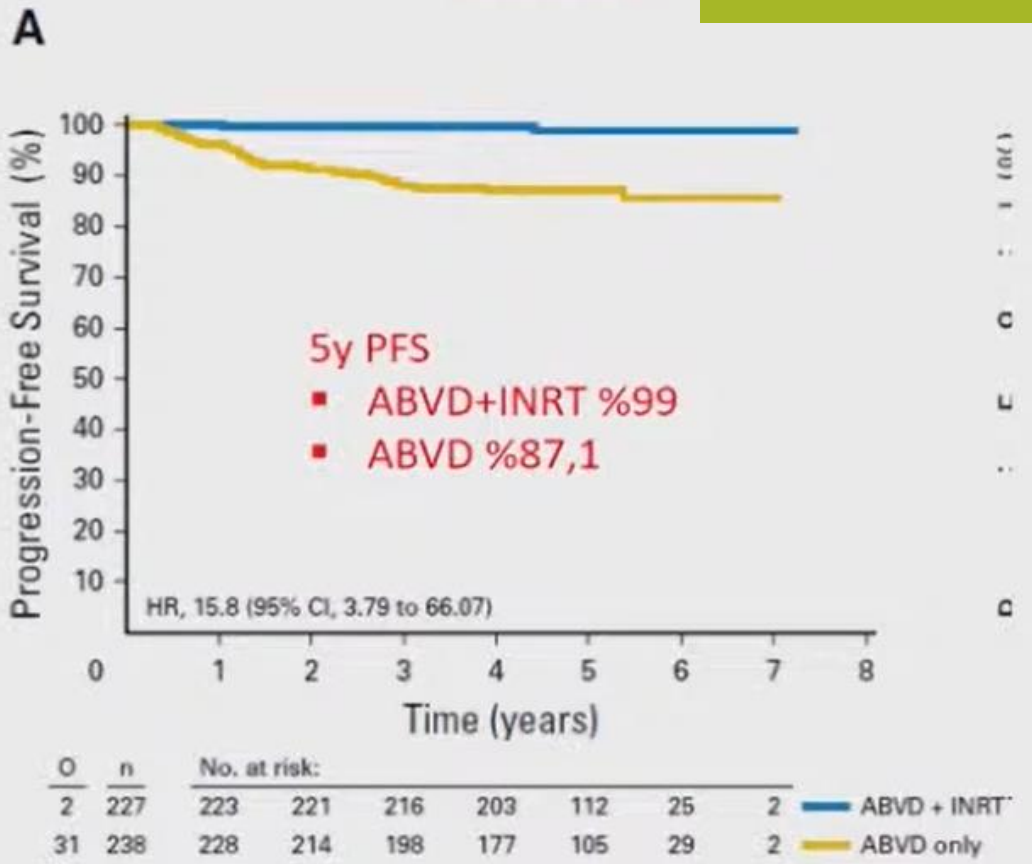
FAZ III EORTC H10 ÇALIŞMASI

iPET(-)

PET – grupta
5y PFS/ OS
3 ABVD+RT ; %99- 100
4 ABVD ; %87- 99
RT PFS üzerinde etkili







5y OS ABVD+INRT %100 vs ABVD %99,6

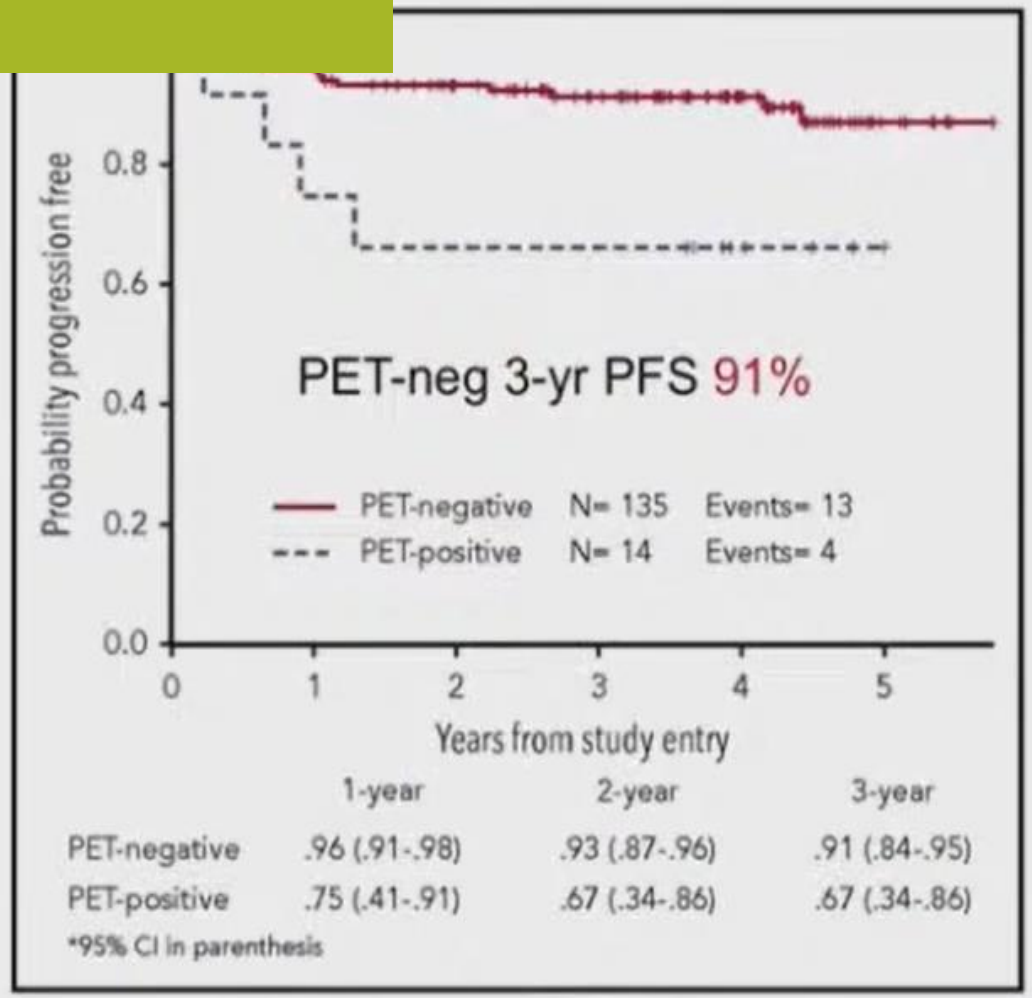
Andre MPE. J Clin Oncol 2017 ; 35:1786.

EAZ II CALGB 50604 CALISMASI

Erken evre Bulky olmayan hastalarda %90 oranında interim PET –
PET + hastalarda BEACOPP geçilse bile 3 yıllık PFS %67
PET – hastalarda 4 ABVD ile 3 yıllık PFS %91 (RT olmadan)

- 2 ABVD sonrası
- iPET (-) → DS 1-3
- iPET (-) → +ABVD x 2
- iPET (+) → +eBEACOPP x 2 + INRT

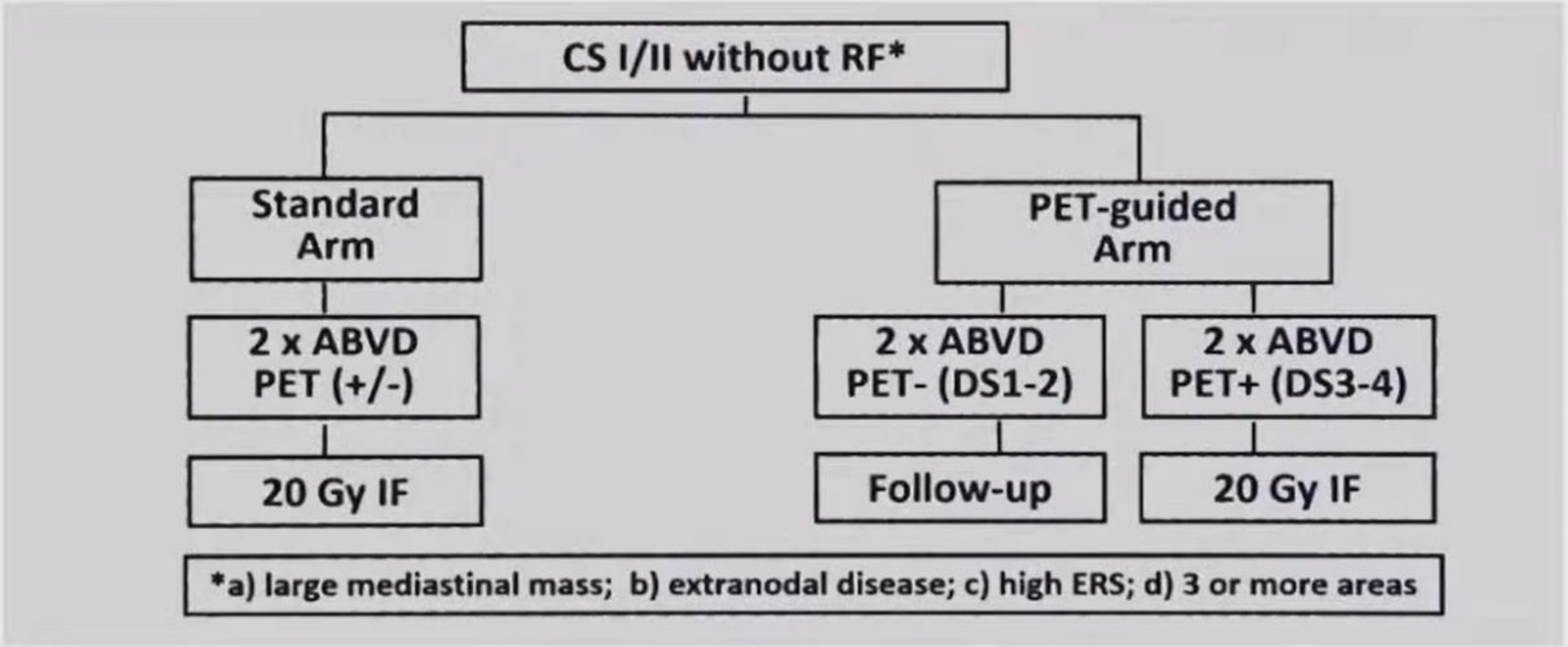
- 149 hasta
- iPET(-): %91
- iPET(+):%9



	1-year	2-year	3-year
PET-negative	.96 (.91-.98)	.93 (.87-.96)	.91 (.84-.95)
PET-positive	.75 (.41-.91)	.67 (.34-.86)	.67 (.34-.86)

*95% CI in parenthesis

HD16 ÇALIŞMASI



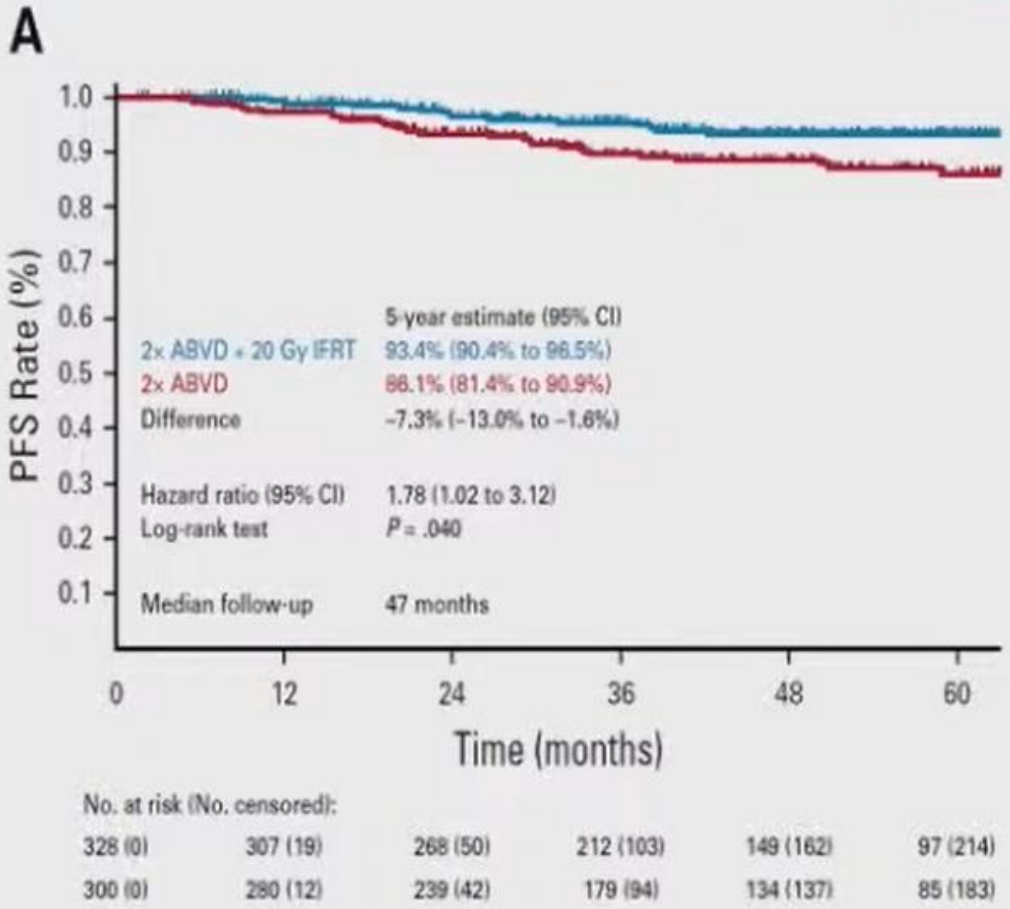
1,150 hasta

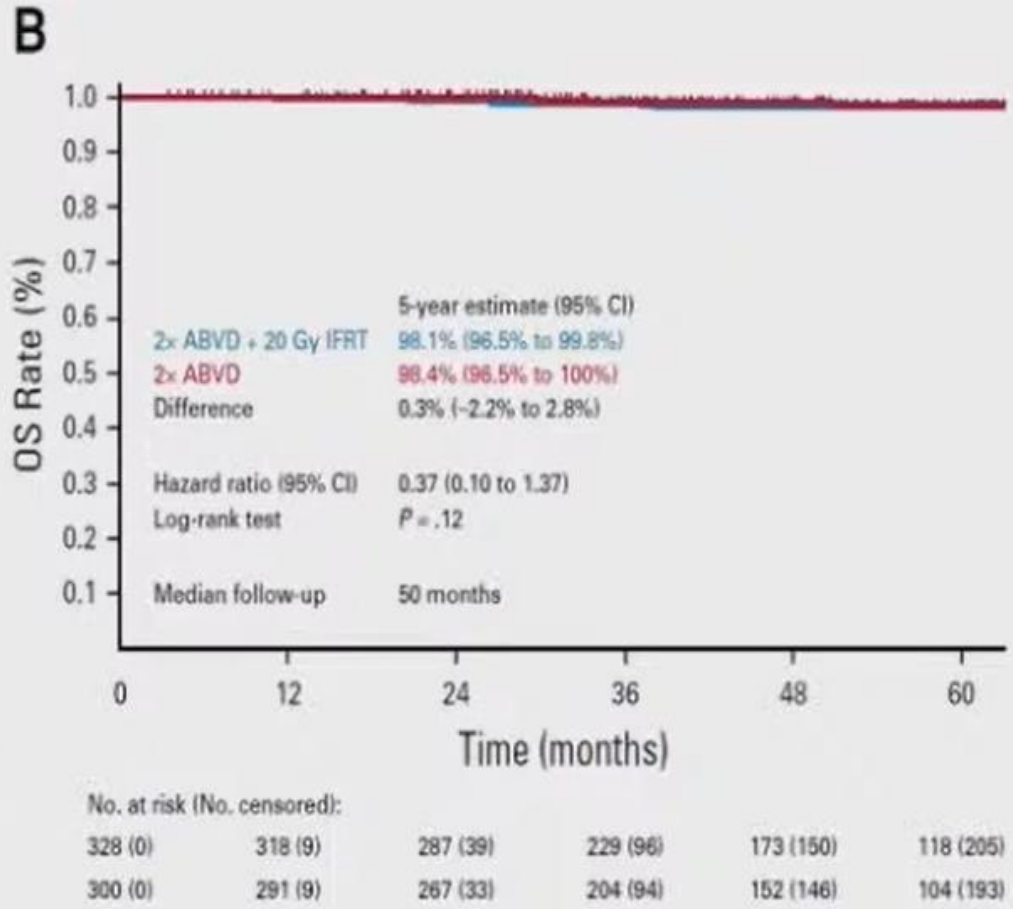
Fuchs M. JCO 2019; 37:2835-2845

HD16 ÇALIŞMASI

iPET(

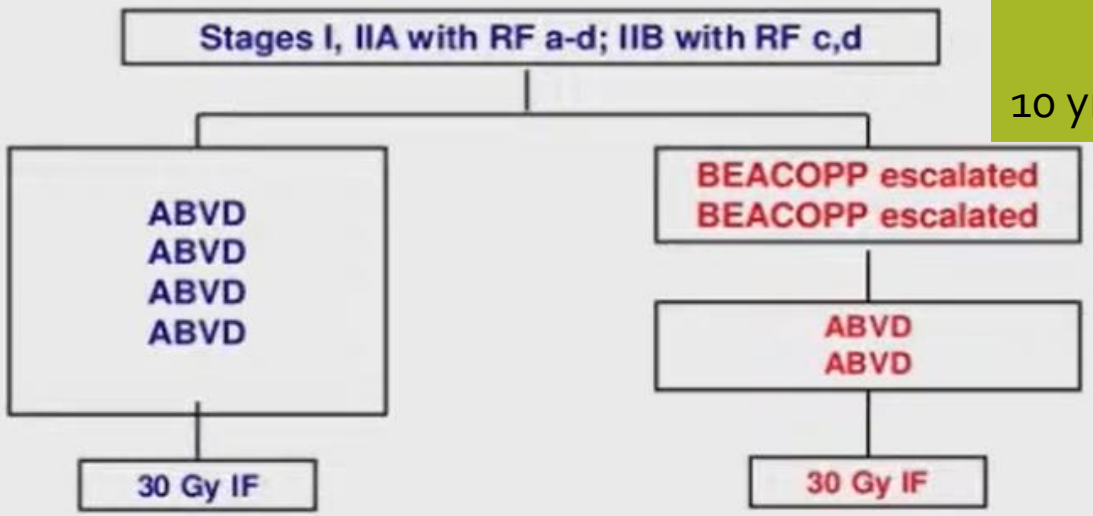
Amaç ; iPET – ise 20 gray RT vazgeçebilir miyiz?
PFS de RT almayan kolda %7 lik azalma var,
OS de fark yok





Erken evre kötü risk grubu tedavi

HD14 ÇALIŞMASI

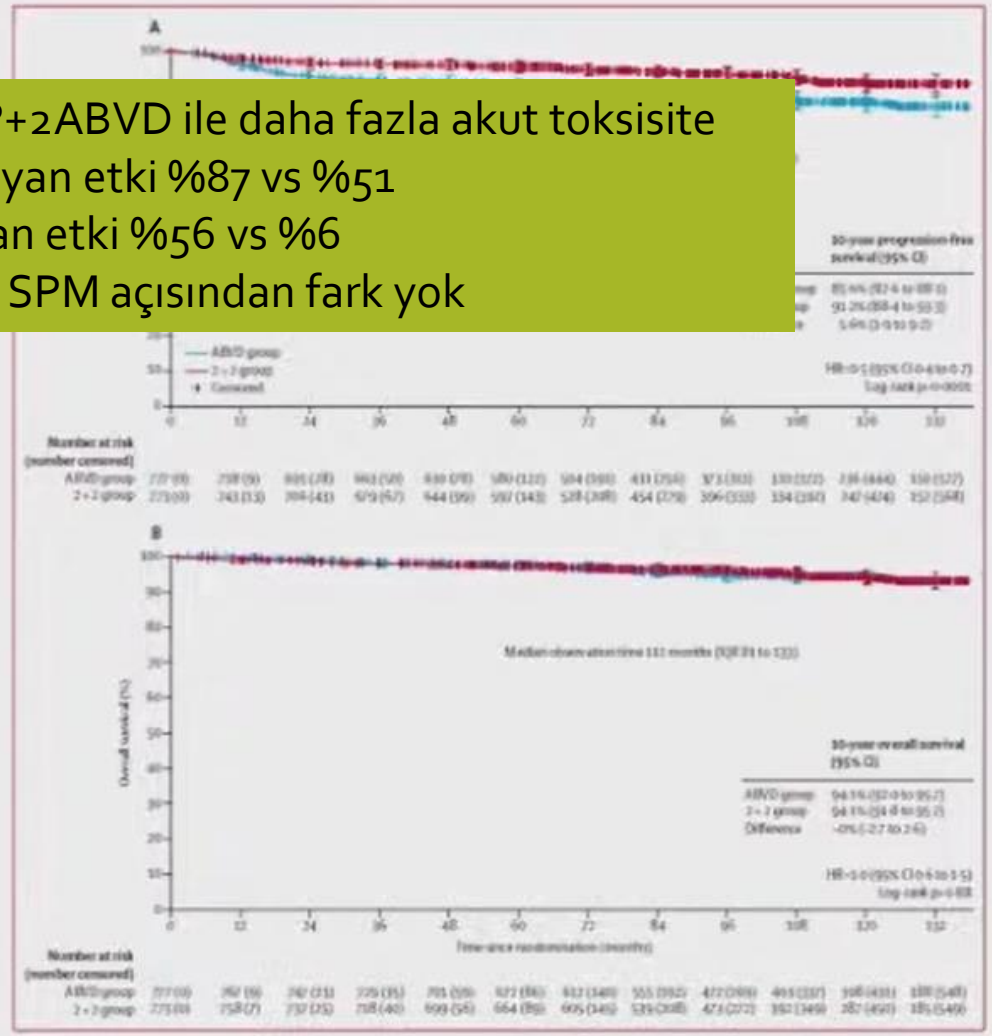


*a) large mediastinal mass; b) extranodal disease; c) high ERS; d) 3 or more areas

- N: 1528

2 escBEACOPP+2ABVD ile daha fazla akut toksisite
  - Grade 3-4 yan etki %87 vs %51
  - Grade 4 yan etki %56 vs %6

10 yıllık takipte SPM açısından fark yok



Gillessen S. Lancet Haematol 2021; 8: e278.

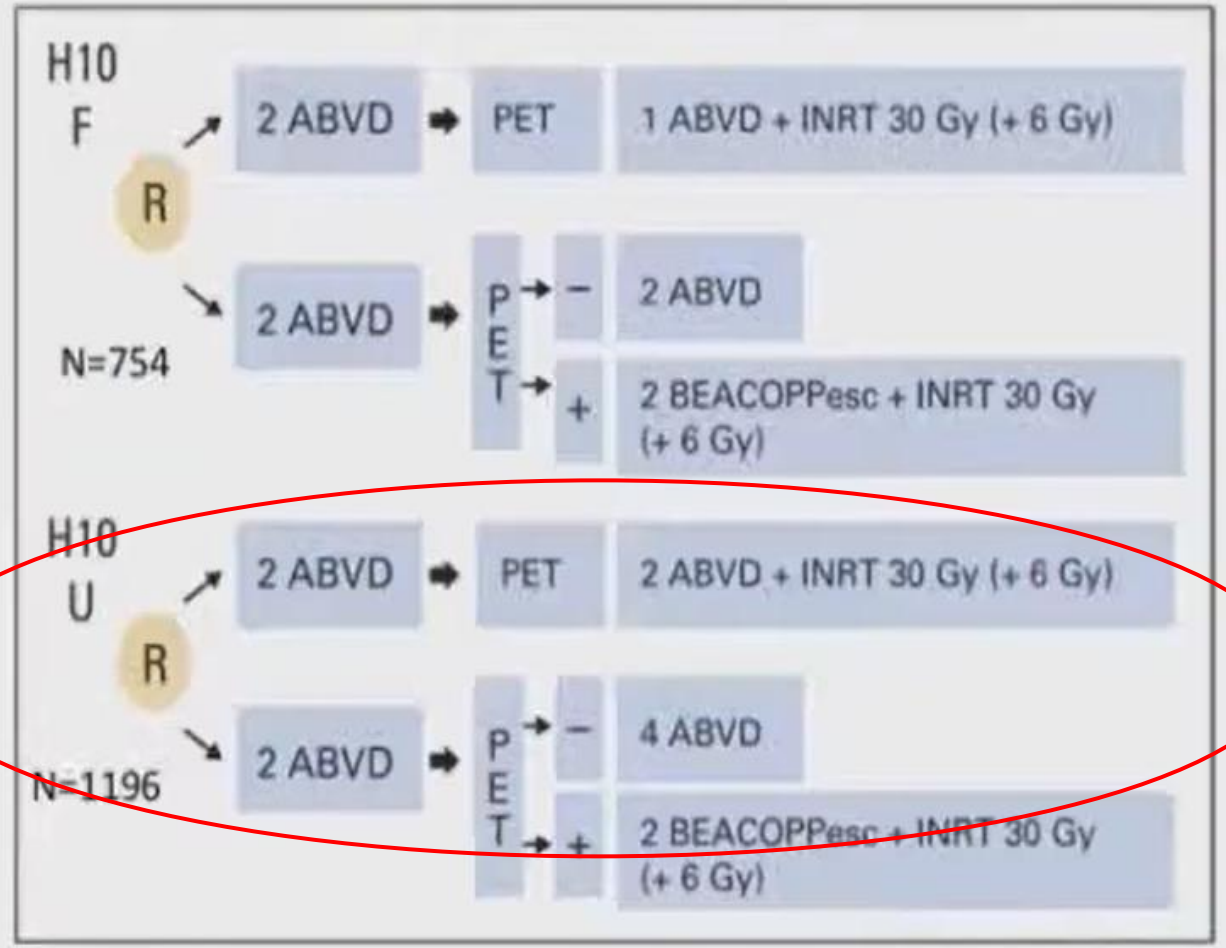
PET rehberliğinde toksisite azaltılabilir mi??

FAZ III EORTC H10 ÇALIŞMASI

Risk faktörleri:

- Yaş ≥50
- ≥3 nodal alan
- MTR ≥0.35
- ESR ≥50 (B semp: ≥30)

- PET (-)
  - DS 1-2
- PET (+)
  - DS 3-5



N randomized*

371

376

583

595

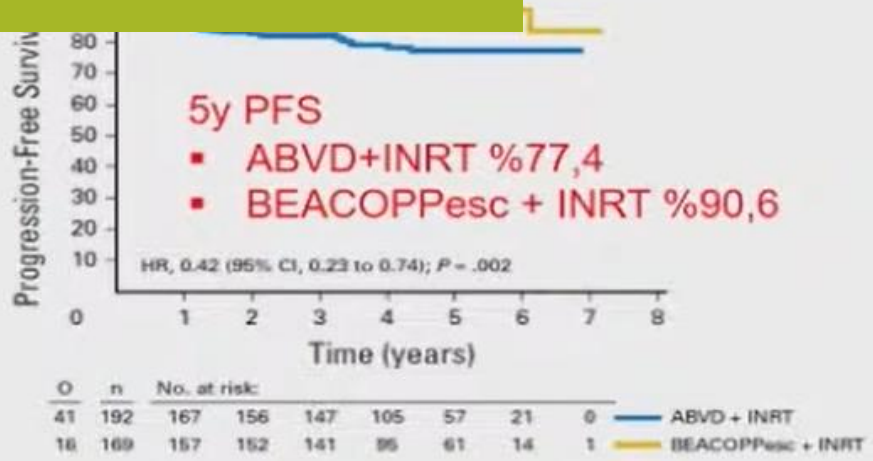
Erken evre kötü risk grubunda PET+ grupta
BEACOPP PFS ve OS üzerine olumlu etki gösteriyor

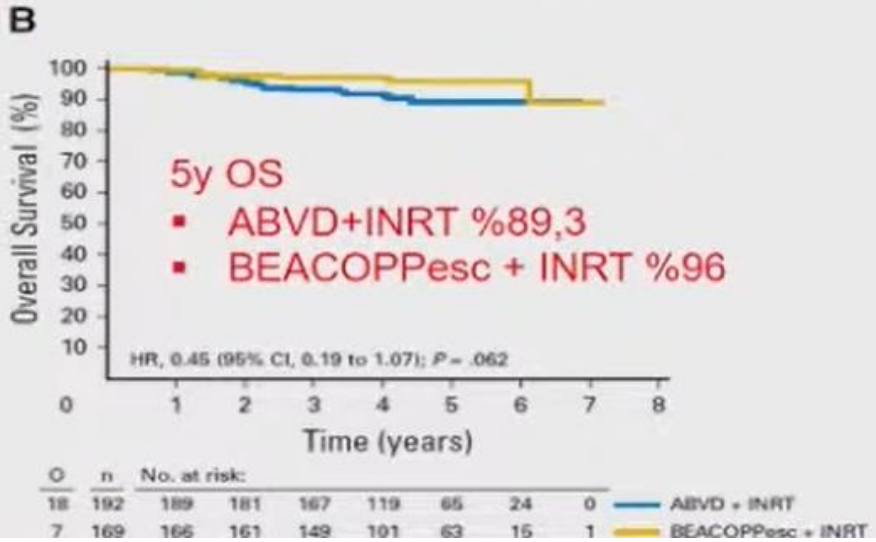
FAZ III EORTC H10 ÇALIŞMASI

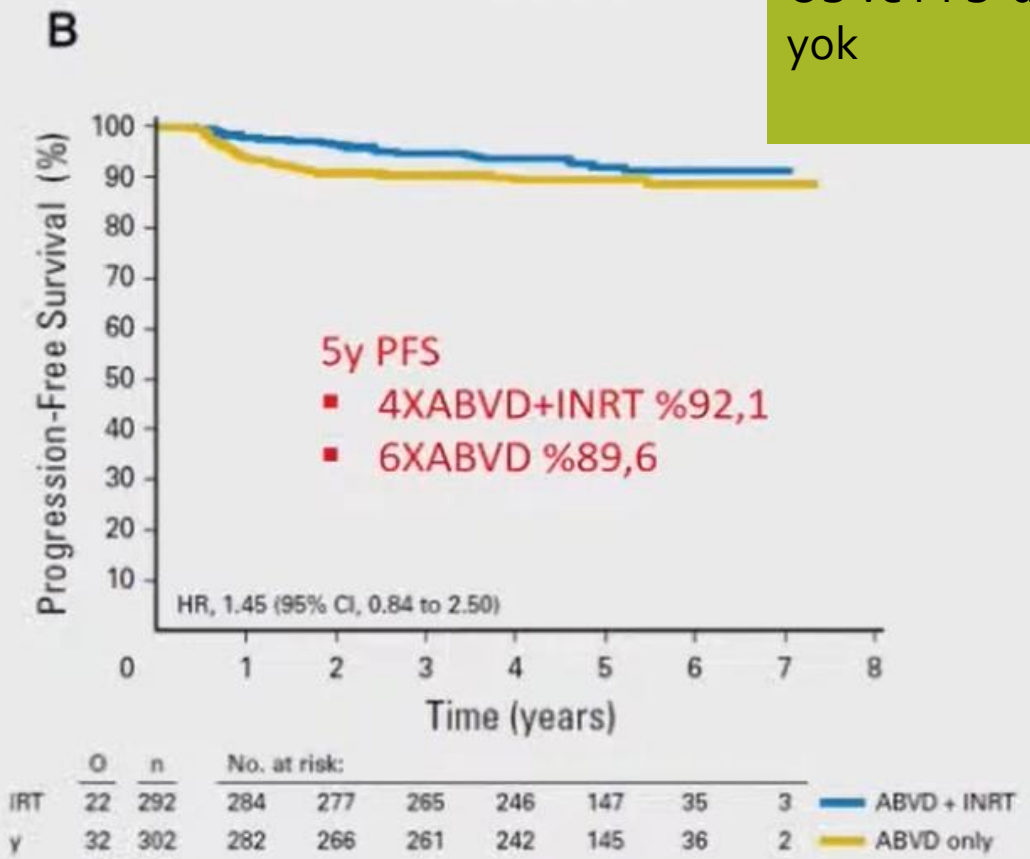
iPET(-)

5 yıllık PFS/OS
4ABVD+RT; %92-96
6ABVD ; %89- 98

OS ve PFS de fark yok







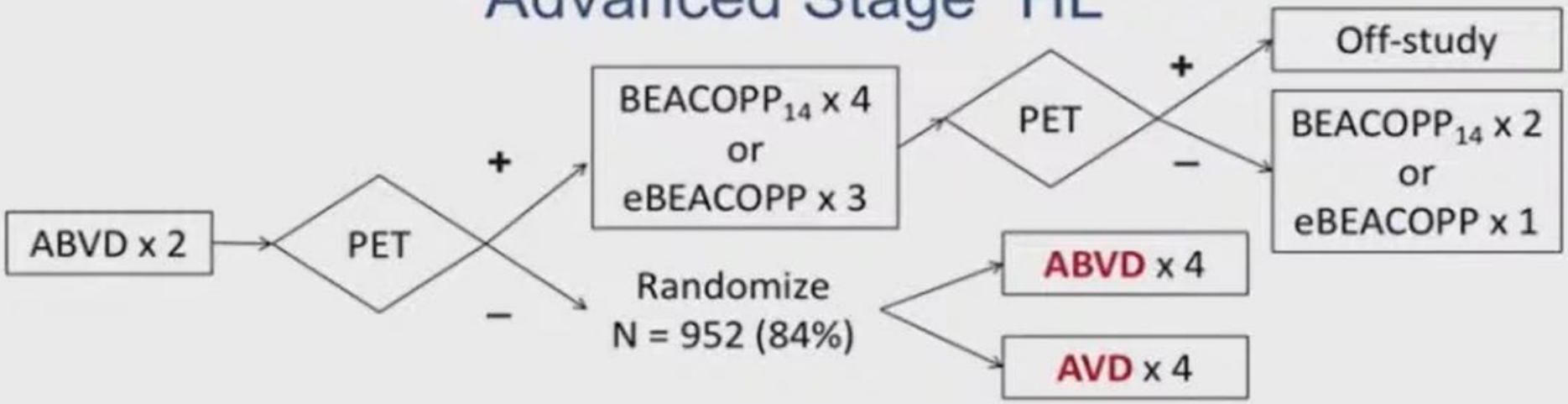
5y OS ABVD+INRT %96,7 vs ABVD %98,3

İleri evre hastaların dahil edildiği bir çalışma,
Alt grup analizinde Evre 2 kötü risk grubunda;
iPET negatif hastalarda AVD kolunda 3 yıllık PFS %91 ,
Buda iPET – grupta Bleomisinin çıkarılabileceğini göstermekte.

SI

ected Therapy for

"Advanced Stage" HL



Subset analysis of Stage II pts treated with no RT

- bulky (n=119), B symptoms or bulky (n=257)
- Interim PET negative (5-PS 1-3)
- 3-yr PFS = 91.5% (bulky), 90.9% (B and/or bulky)

Johnson et al., *NEJM* 2016; 374:2419

Sonuç : Erken Evre Hastalık

- Yanıtlar çok iyi
- Tedavi yaş , komorbid duruma göre planlanmalı
- B semptomu ve bulky hastalığı olmayan hastada iPET DS:5 ise dikkat!! ESKALASYON !!!!!
- Kötü riskli grupta PET+ ise yoğun tedavi ile sağkalım artıyor.ESKALASYON!!!
- RT ile hastalık kontrolü daha iyi , relaps düşük (Progresyon riskini %11 azaltıyor)

Erken evre HL yeni tedaviler

BV-AVD EVRE I-II BULKY OLMAYAN(FAZ II)

- N=36
- İyi risk:%62
- Kötü risk:%38
- BV 1. VE 15. gün→PET
- BV+AVD 2 kür →PET
- PET(-)(DS1-3)→Toplam 4 kür BV-AVD
- PET(+) (DS4-5)→Toplam 6 kür BV-**AVD**

2 doz BV sonrası CR %52
2 kür BV-AVD sonrası CR %97
iPET tüm hastalar negatif

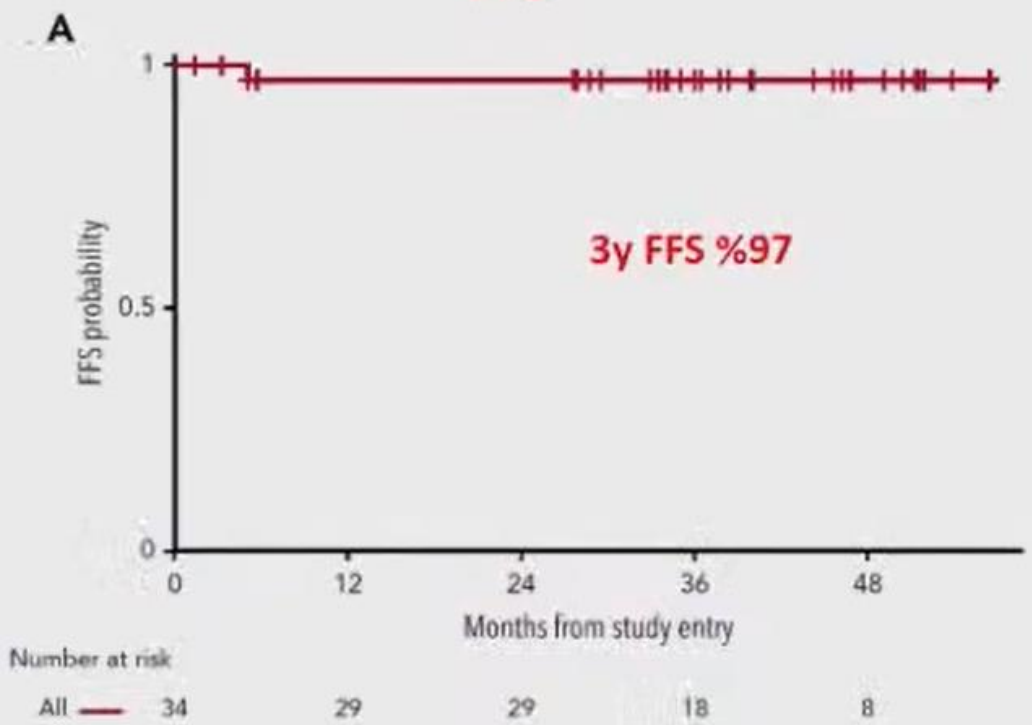
Table 2. Response (N = 34)

Time point	Overall response	CR	Partial response	Progressive disease	Not evaluable*
Monotherapy lead-in	34 (100; 89.7-100)	18 (52.9; 35.1-70.2)	16 (47.1; 29.8-64.9)	0 (0; 0-10.3)	0 (0; 0-10.3)
Cycle 2	33 (97.1; 84.7-99.9)	33 (97.1; 84.7-99.9)	0 (0; 0-10.3)	0 (0; 0-10.3)	1 (2.9; 0.1-15.3)
End of treatment	31 (91.2; 76.3-98.1)	31 (91.2; 76.3-98.1)	0 (0; 0-10.3)	1 (2.9; 0.1-15.3)	2 (5.9; 0.7-19.7)

Abramson JS. Blood. 2019;134(7):606-

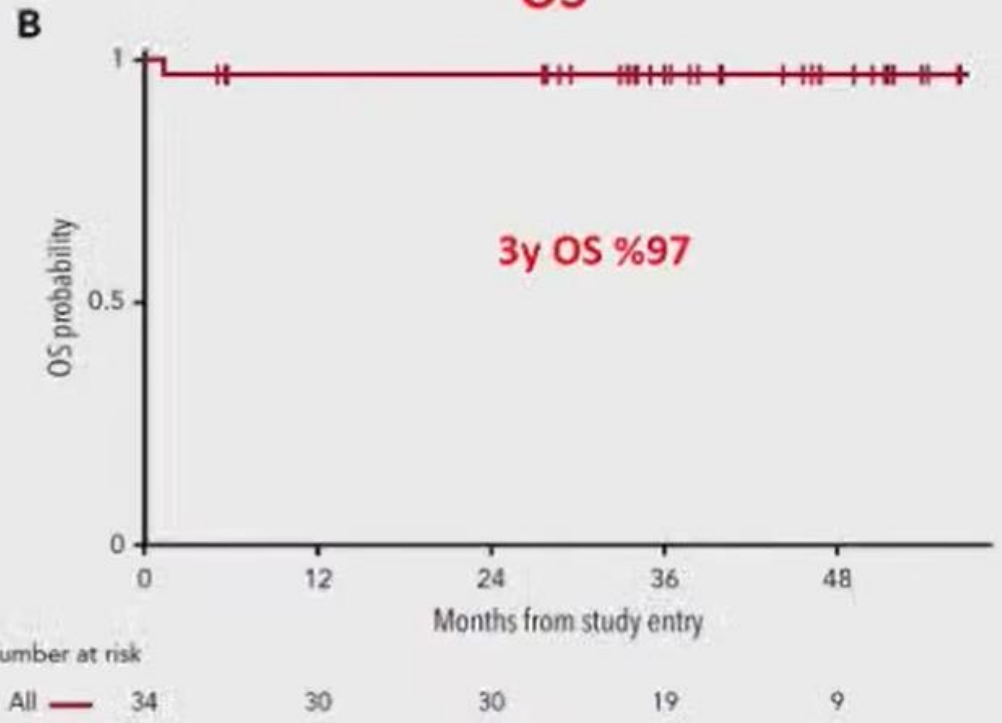
BV-AVD EVRE I-II BULKY OLMAYAN(FAZ II)

FFS



3y FFS %97

OS



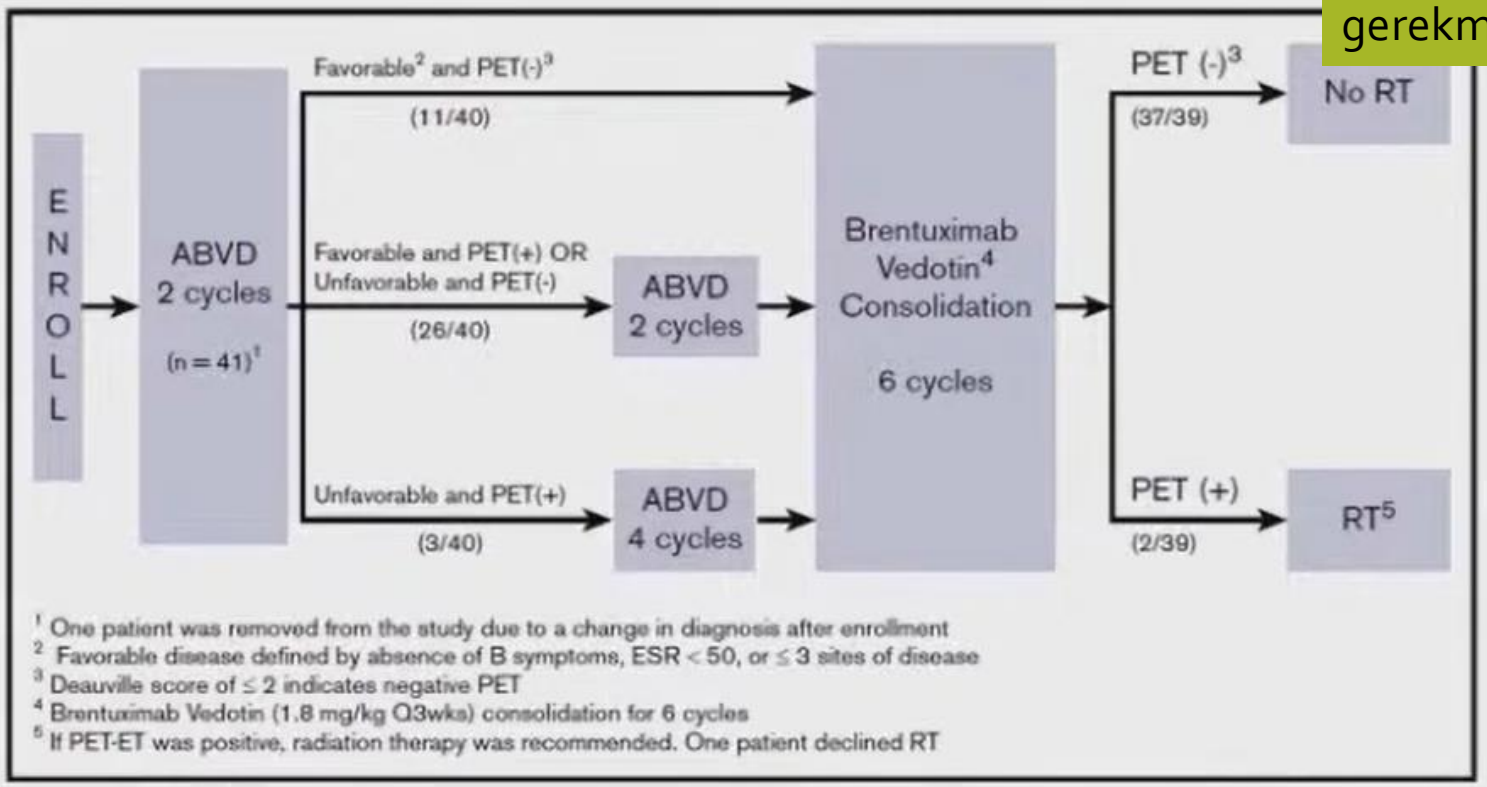
3y OS %97

Advers olaylar:Nöropati %79; G3/4 Nötropeni %62; Nötropenik ateş %35

Abramson JS. Blood. 2019;134(7):606-

ABVD+BV KONSOLİDASYON ERKEN EVRE BULKY OLMAYAN (FAZ II)

RT konsolidasyon yerine BV verebilir miyiz?
Çalışma sonunda 39 hasta ulaşıyor, 37 hastaya RT gerekmiyor,

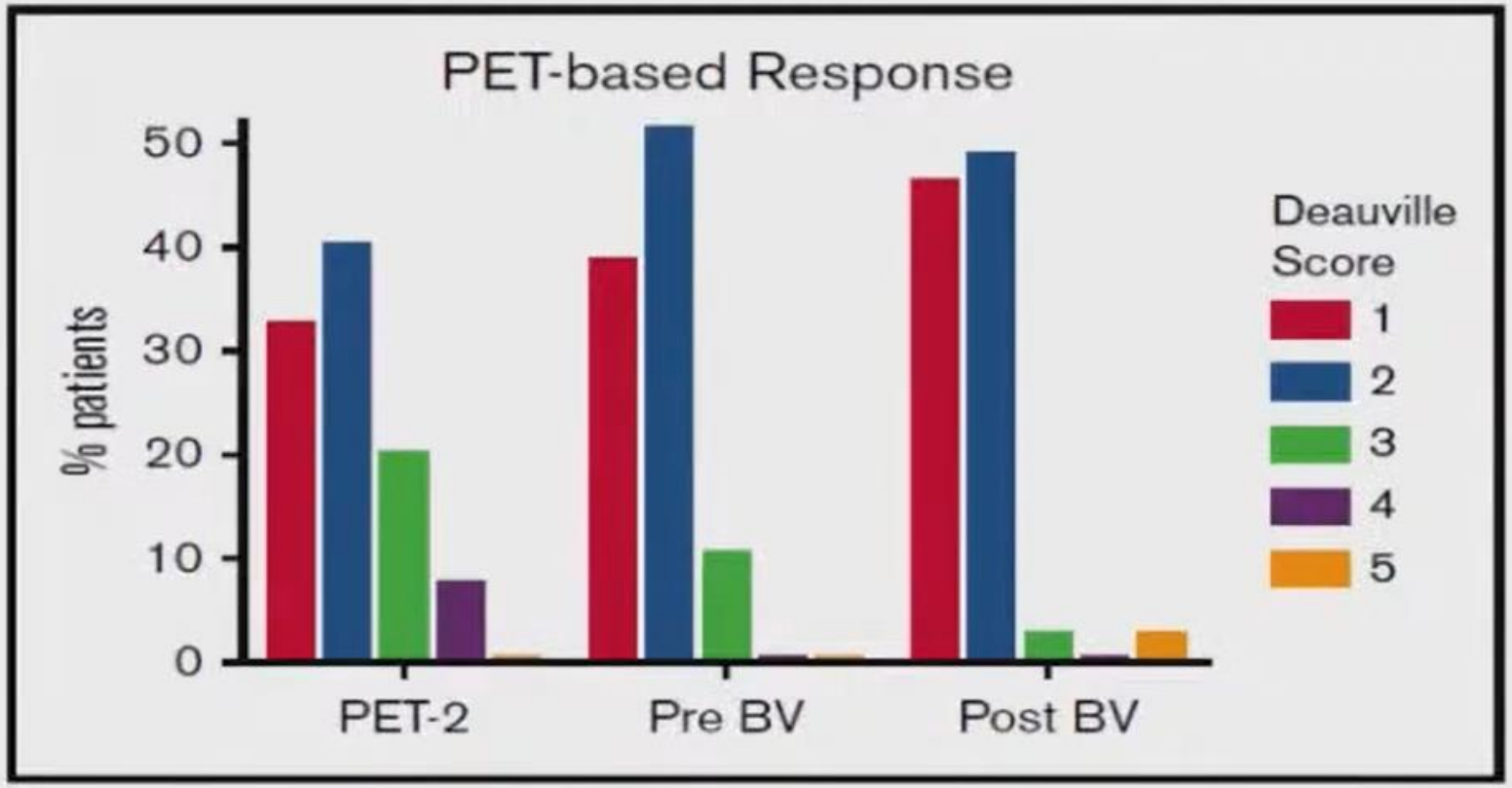


%55 İYİ RİSK
%45 KÖTÜ RİSK

Park SI. Blood Advances 2020

ABVD+BV KONSOLİDASYON ERKEN EVRE BULKY OLMAYAN (FAZ II)

Post BV sonrası PET yaklaşık %90 hasta DS 1-2

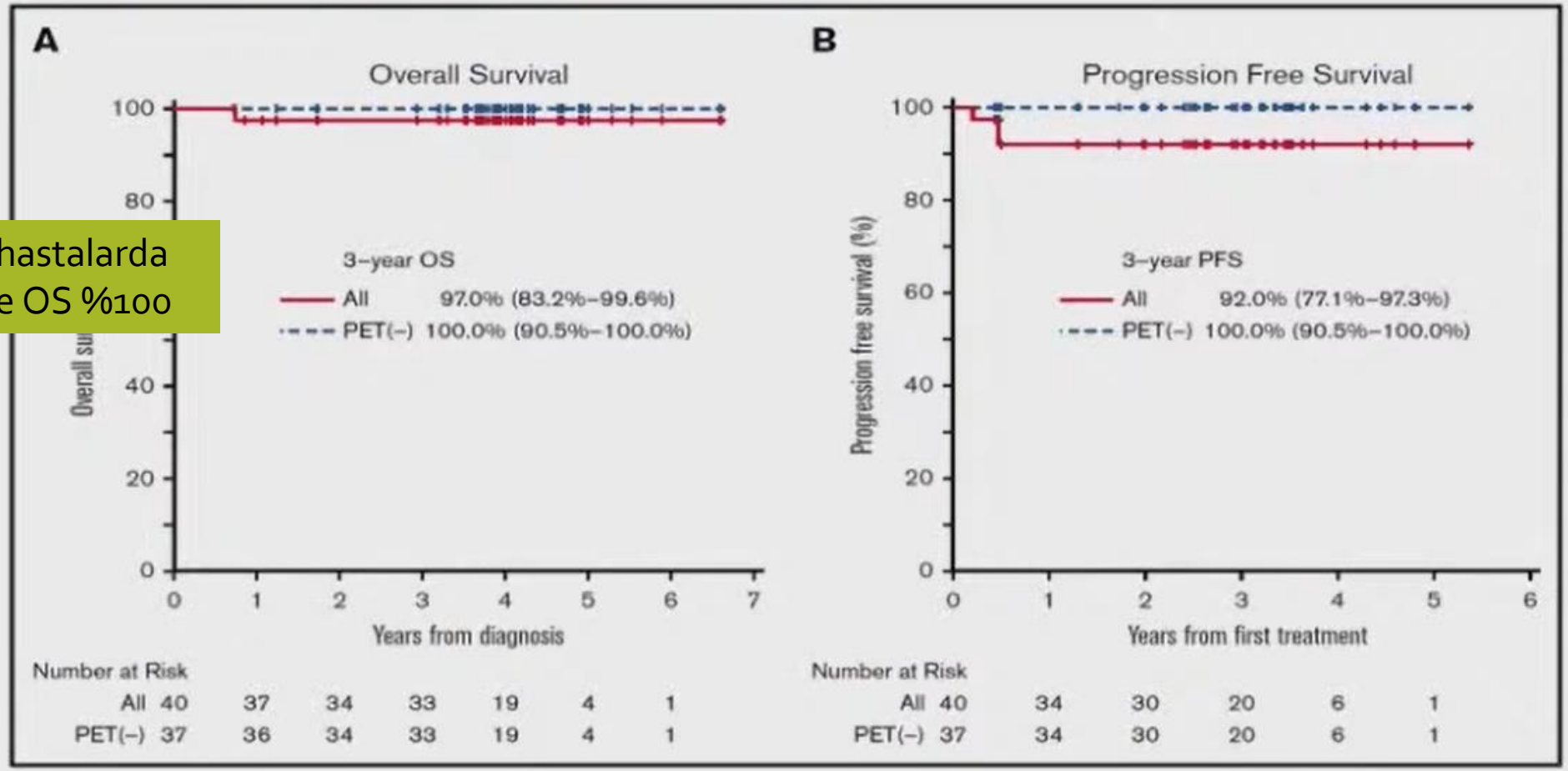


≥G3 Nötropeni %7,5; Nöropati %2,5

Park SI. Blood Advances 2020

ABVD+BV KONSOLİDASYON ERKEN EVRE BULKY OLMAYAN (FAZ II)

PET negatif hastalarda
3 yıllık PFS ve OS %100

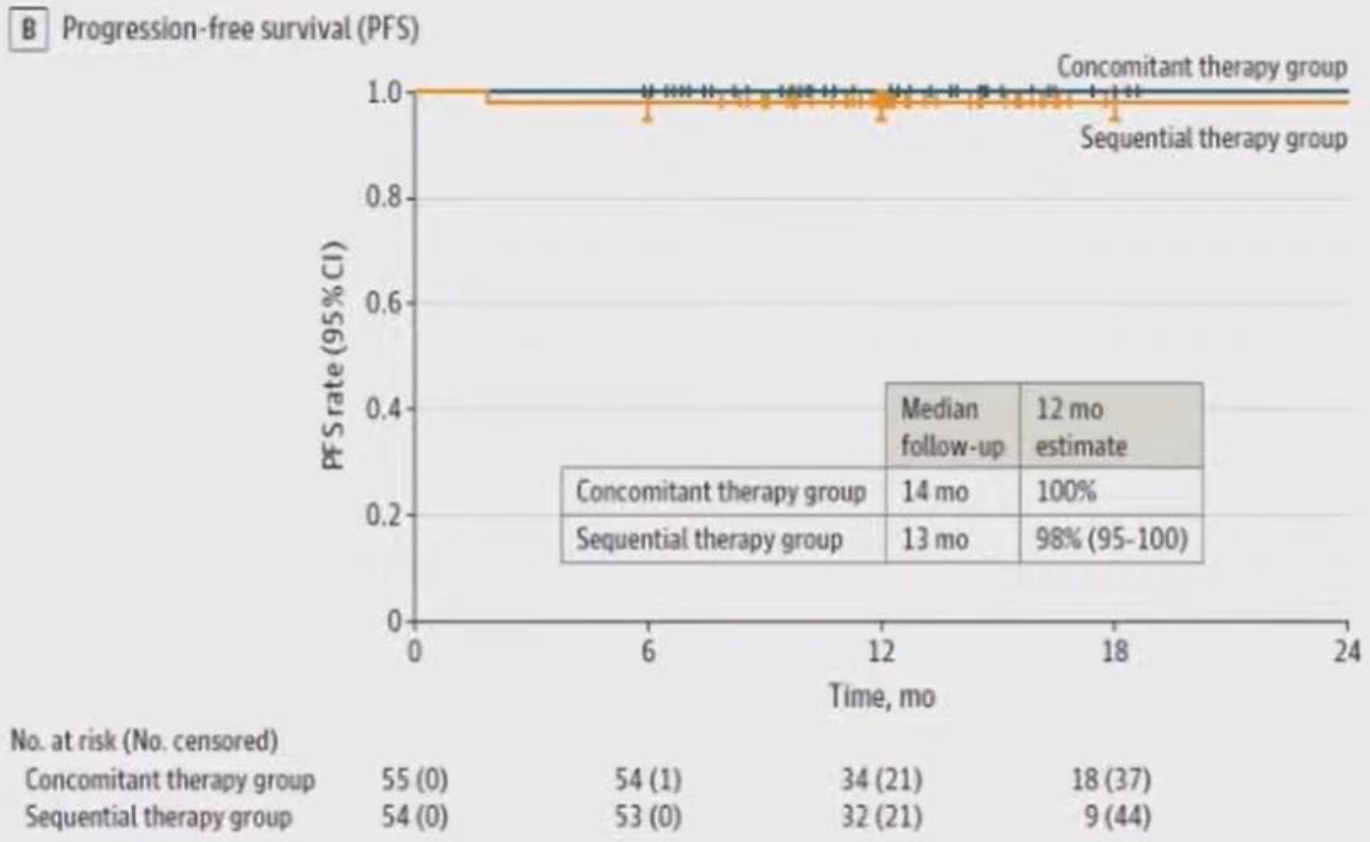


İvi vs Kötü risk fark vok!

Park SI. Blood Advances 2020

NIVO+AVD ERKEN EVRE KÖTÜ RİSK (FAZ II)

- N:109 hasta
- Concomitant: N-AVD X4
- Sequential: NX4+N-AVDX2+AVDX2
- +30Gy ISRT
- N-AVDX2 sonrası ORR:%100(CR %87)
- NX4 sonrası ORR:%96(CR%51)
- Tedavi sonu
- Concomitant ORR:%100(CR%83)
- Sequential ORR:%98(CR%84)



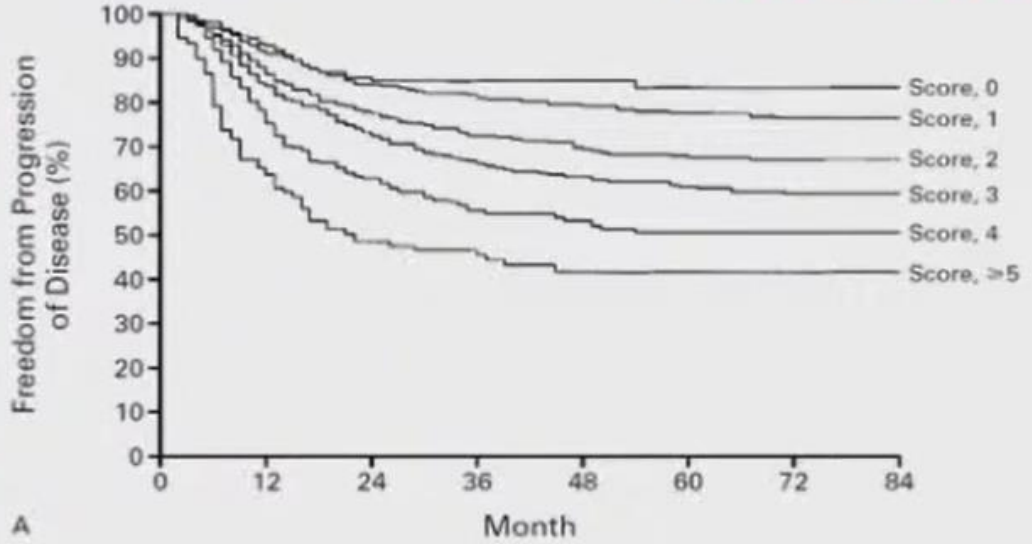
Bröckelman PJ. JAMA Oncol 2020;6:872-880

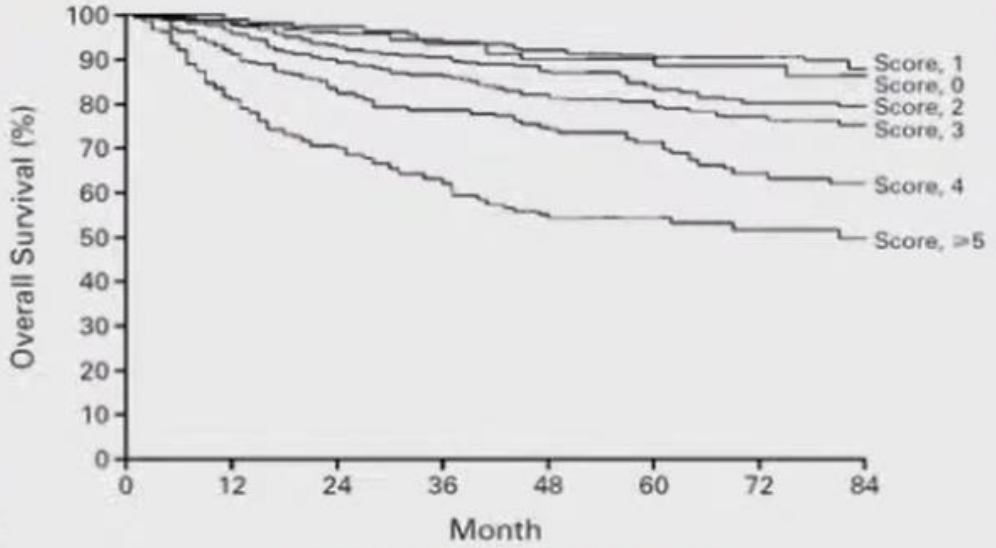
İleri Evre haslıkta tedavi

İleri Evre hastalıkta

- 2 temel yaklaşım
- Erken yoğunlaşma yaklaşımı; escBEACOPP
  - Hemen kür elde etmek
  - PFS ve OS yüksek
- Geç yoğunlaşma ekolü
  - Hastaların çoğu kür
  - %30 nüks ancak kurtarma tedavisi ile kür

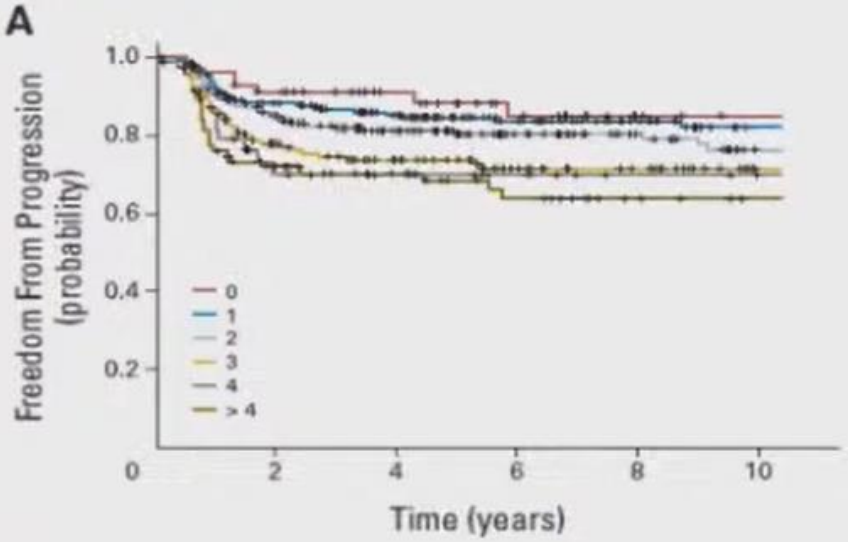
PROGNOSTİK SKORLAMA:IPS

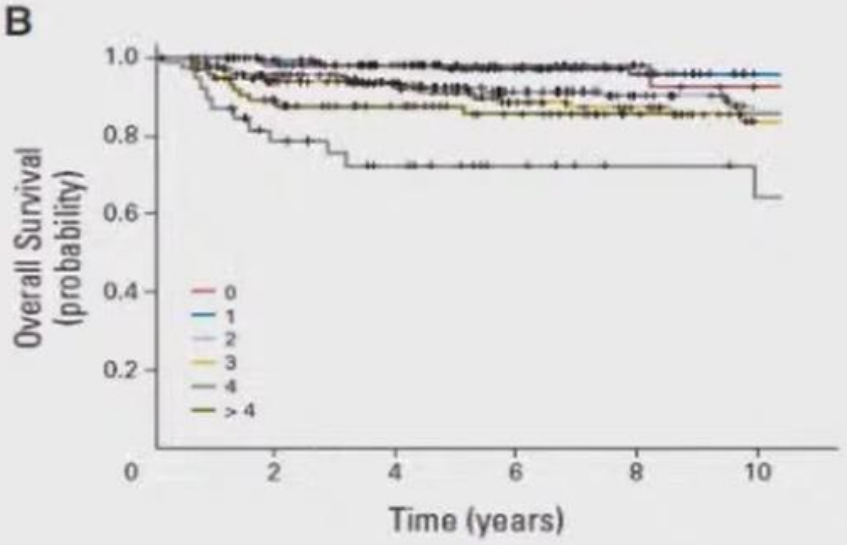




Hasenclever, NEJM 1998

%75 ABVD ,≤65 y





Moccia, JCO 2012

%100 ABVD, ≤65 y

İleri Evre hastalıkta

- ABVD ile IPS düşük risk (0-2); 5 yıllık PFS %77, 5 yıllık OS %91,
- IPS yüksek risk (3 ve üzeri); 5 yıllık PFS %67, 5 yıllık OS %84,

- BEACOPP ile tüm IPS lerde benzer PFS ve OS (ref . HD 15 çalışması)

İleri evre hastalıkta interim PET? önemi

Early Interim 2-[^{18}F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study

Andrea Gallamini, Martin Hutchings, Luigi Rigacci, Lena Specht, Francesco Merli, Mads Hansen, Caterina Patti, Annika Loft, Francesco Di Raimondo, Francesco D'Amore, Alberto Biggi, Umberto Vitolo, Caterina Stelitano, Rosario Sancetta, Livio Trentin, Stefano Luminari, Emilio Iannitto, Simonetta Viviani, Ivana Pierri, and Alessandro Levis

VOLUME 25 · NUMBER 24 · AUGUST 20 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

190 hasta
Evre IIB-III-IV
70 hasta
Evre IIA+kötü prognoz
ABVD

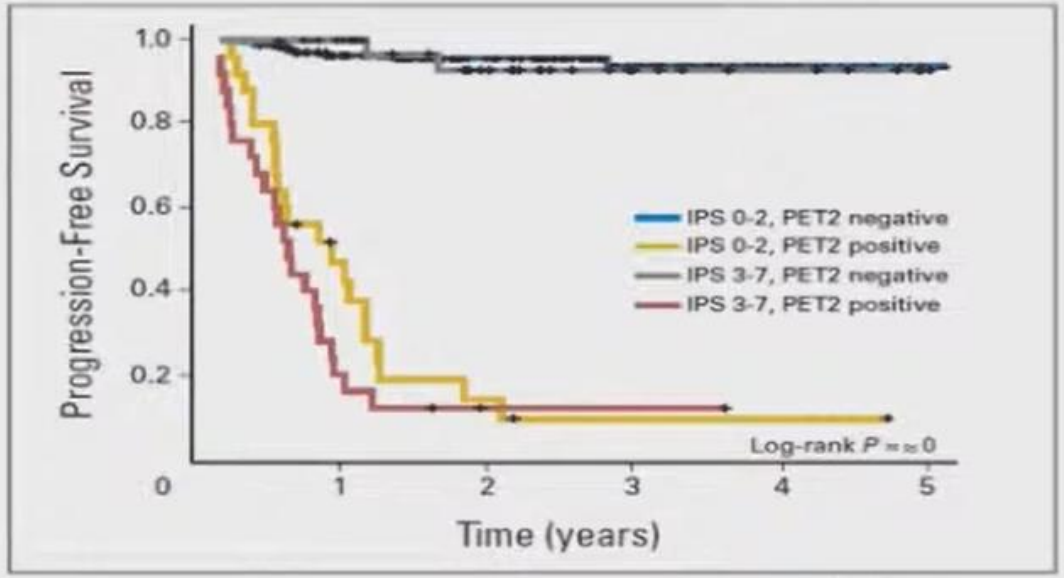
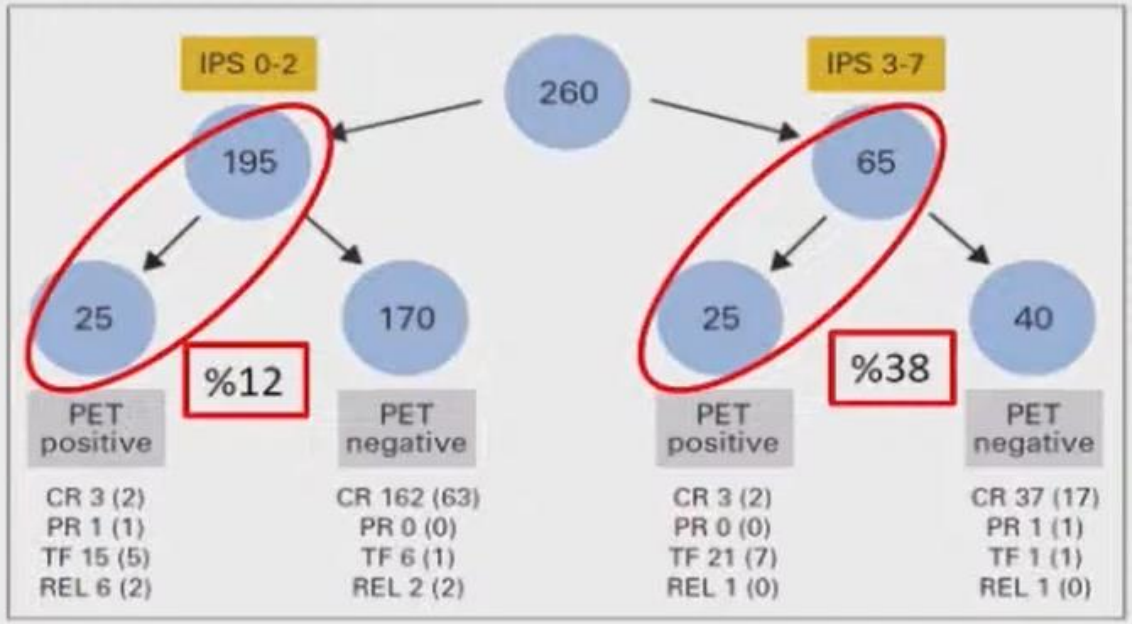


Fig 3. Kaplan-Meier plot showing the progression-free survival according to International Prognostic Score (IPS) group and positron emission tomography results after two cycles of ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine).



MRU: Uptake 2-3,5
>MRU:PET pozitif

İnterim PET IPS den prognostik olarak daha üstün.
iPET+ olanlarda düşük IPS lerde yanıt oranları daha iyi

ABVD vs escBEACOPP

ABVD

- 5y PFS %74, 5y OS %88
- IPS düşük risk (0-2): 5 yıllık PFS %77 5 yıllık OS %91
- IPS yüksek risk (≥3): 5 yıllık PFS %67 5 yıllık OS %84

escBEACOPP

- HD15 çalışmasında, 6XescBEACOPP ile 5y PFS %90 5y OS %95 (tüm IPS risk gruplarında benzer).
- 4 randomize çalışma ABVD vs escBEACOPP: escBEACOPP ile %6-18 PFS avantajı
- Ancak, OS avantajı uzun dönemde ortadan kalkıyor. Sebep:Sekonder malignite (Örn:HD15 çalışmasında 10 yılda 6-8XescBEACOPP alanlarda sekonder kanser %7-10)
- BEACOPP sorunlar:infertilite, uzun süren halsizlik, hematolojik toksisite, hospitalizasyon
- >60y kullanımı önerilmemektedir.

2 ABVD sonrası iPET(-) : %80-85

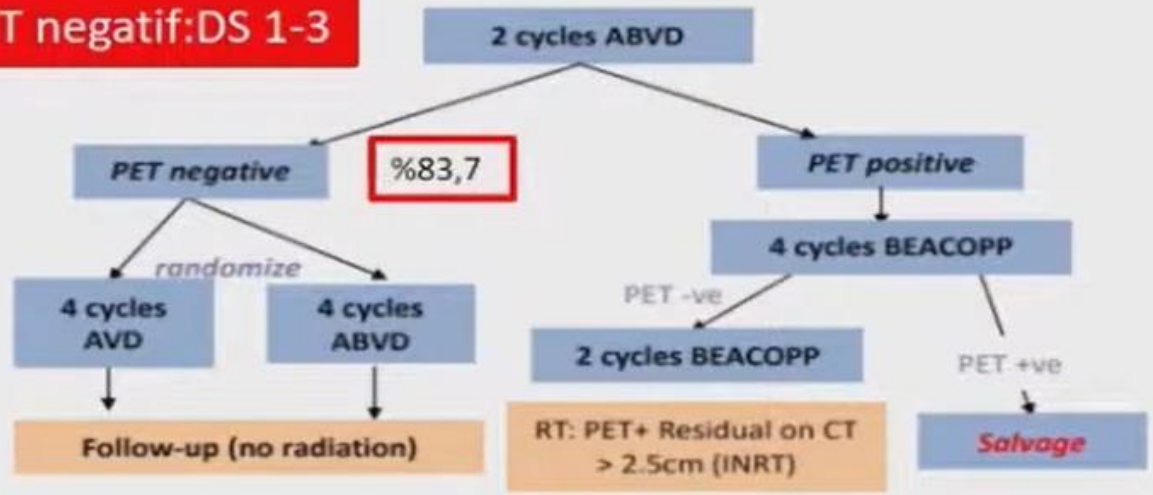
2 escBEACOPP sonrası iPET(-) : %85-88

DE-ESKALASYON ÇALIŞMALARI:AMAÇ TOKSİSİTE↓

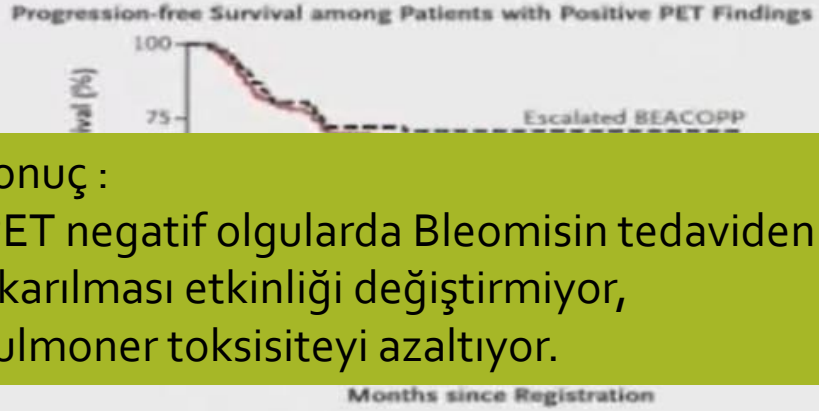
• İLACIN ÇIKARILMASI⇒RATHL ÇALIŞMASI

Stage IIA*-IVB

iPET negatif:DS 1-3



N= 1119. Median f-up: 41 months



- **Primary endpoint**: non inferiority (<5% PFS) of AVD Vs. ABVD
- Omitting bleomycin
  - significantly reduced the rate of infections and pulmonary toxicity
  - had little impact on PFS and OS of early PET-negative patients
- 3-year PFS 85.7% in ABVD arm
- 3-year PFS 84.4% in AVD arm
- 3-year PFS 67.5% for both BEACOPP arm

Stage II: 3-Y PFS: 90.0%
Stage III: 3-Y PFS: 83.1%
Stage IV: 3-Y PFS: 79.6%

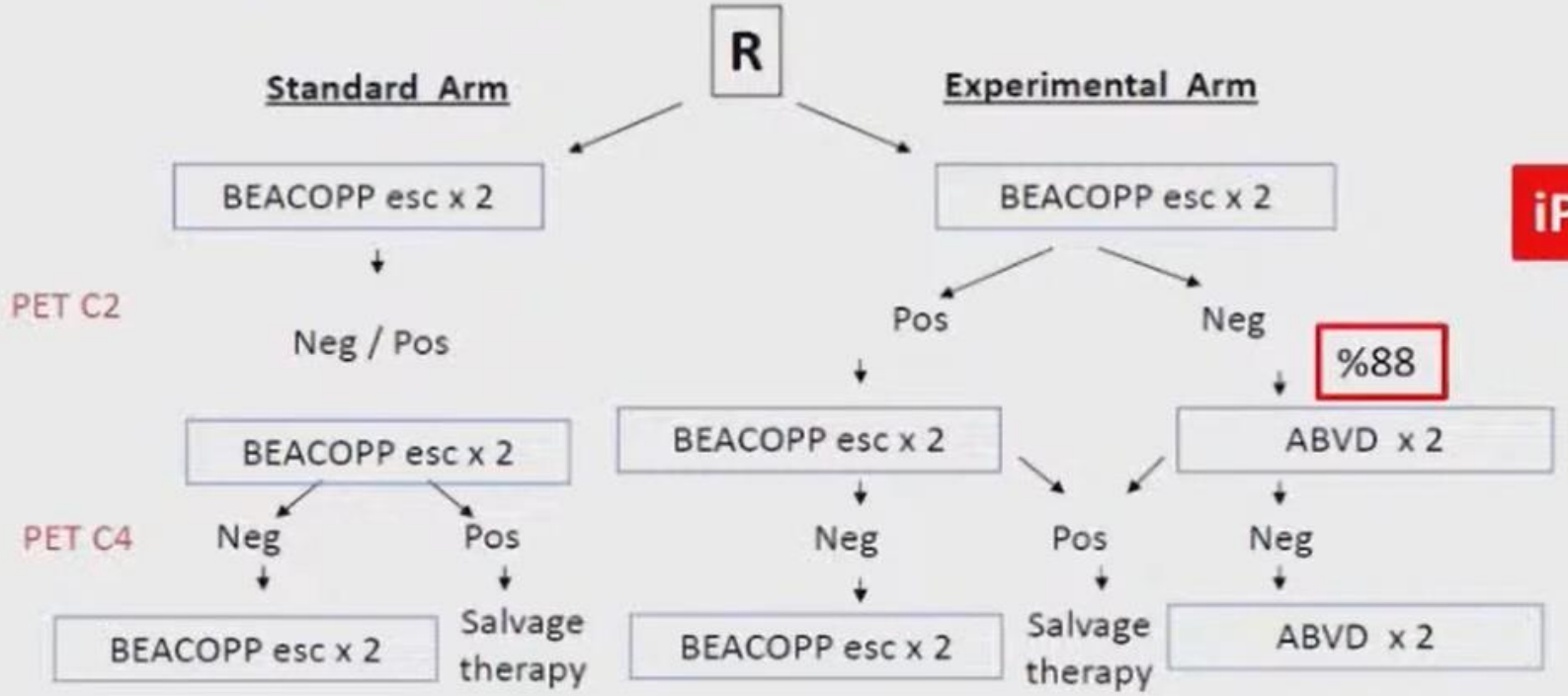
*Stage II with risk factors: 41.6% of the patients

Sonuç :
iPET negatif olgularda Bleomisin tedaviden çıkarılması etkinliği değiştirmiyor, Pulmoner toksisiteyi azaltıyor.

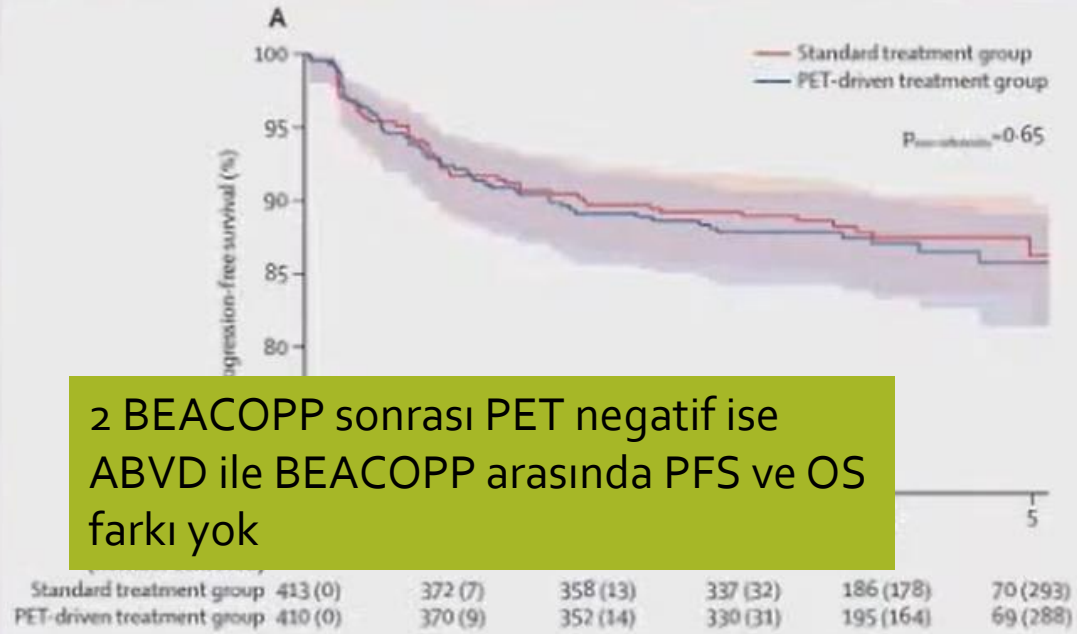
Johnson P.: N Engl. J Med. 2016; 374: 2419-29

DE-ESKALASYON ÇALIŞMALARI:AMAÇ TOKSİSİTE↓

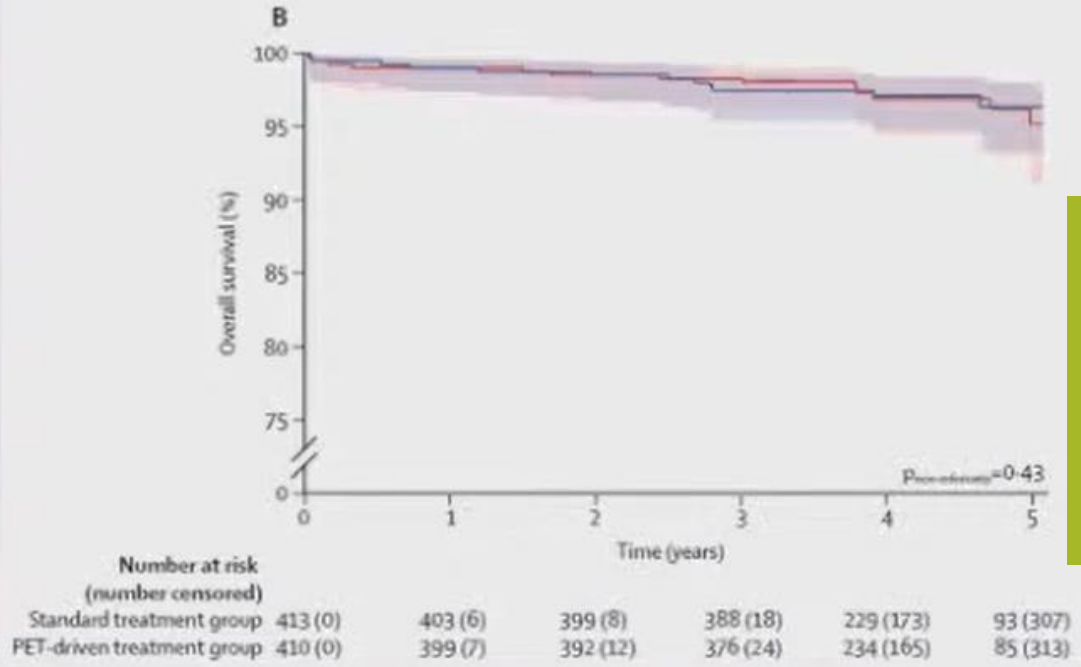
- DAHA HAFİF BİR REJİME GEÇMEK ⇒LYSA AHL2011 ÇALIŞMASI(Lancet Oncol,2019)

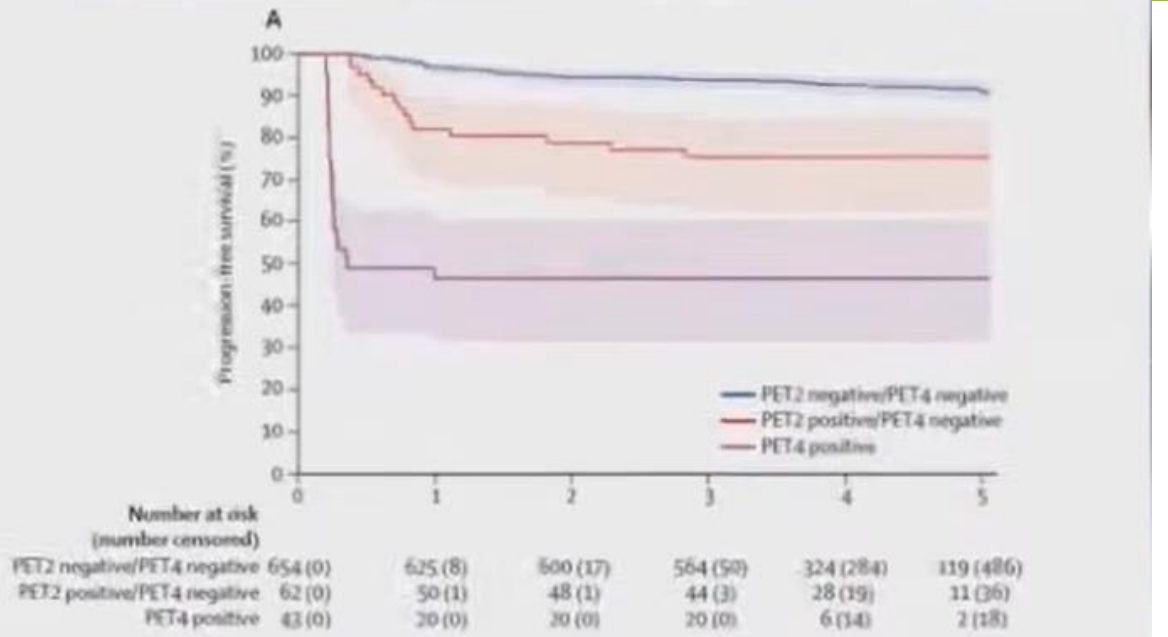


Non inferiority of the experimental arm
Standard arm : 85% 5y-PFS ; Experimental arm: 5y-PFS > 75% (HR=1.77)

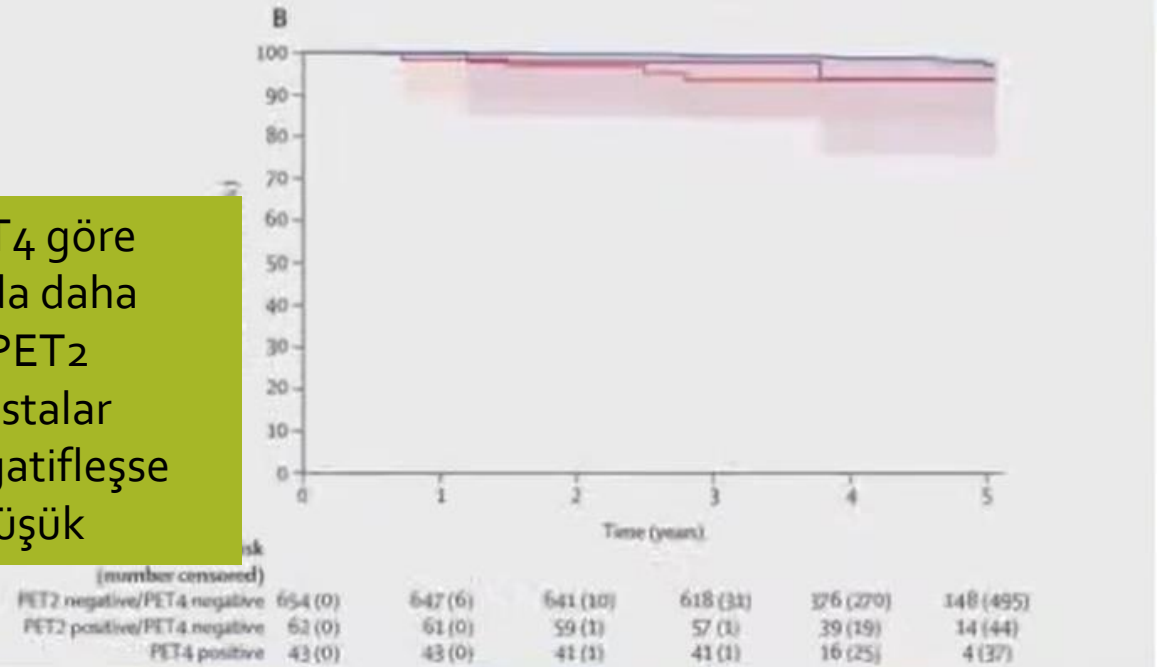


2 BEACOPP sonrası PET negatif ise ABVD ile BEACOPP arasında PFS ve OS farkı yok





PET2 PET4 göre prognozda daha önemli , PET2 pozitif hastalar PET4 negatifleşse bile OS düşük



De-eskalasyon çalışmaları amaç toksisiteyi azaltmak

- Sonuç :
- ABVD x2 sonrası iPET (-) ise hastalarda tedaviye AVD olarak devam etmek etkinliği değiştirmiyor, pulmoner toksisiteyi azaltıyor
- EscBEACOPP x2 sonrası iPET (-) hastalarda tedaviye ABVD x4 ile devam etmek güvenli
- EscBEACOPP x2 sonrası iPET (-) hastalarda escBEACOPPx2 yeterli gibi?

ESKALASYON ÇALIŞMALARI→AMAÇ ETKİNLİK ↑

Çalışma sonuçlarında;
Eskalasyon yapılan gruplarda yanıtlar artıyor
PET+ DS 1-3 göre;
2-3 yıllık PFS %60 larda, OS %90,

PET+ DS 1-2 göre ;
5 yıllık PFS: %88 , OS :% 90 larda.

Tüm gruplarda iPET negatif ise PFS ve OS daha iyi

ALARDA 2 YILLIK PFS %15-30

Tri					d therapy for - patients	CMR definition	% PET+	Median follow-up, mo	PFS for PET+ patients, % (y)	OS for PET+ patients, % (y)
US					B ×6	DS 1-3	22	45	64 (2)	98 (2)
Un					×3 or	DS 1-3	16	41	68 (3)	86 (3)
RATHL[23]		unfavorable			BEACOPP-14 ×4					
HD 0607[24]	782	IIB-IV	31 (14-60)	ABVD ×2	EB ×4 + BEACOPP ×4 ± rituximab	DS 1-3	19	43	60 (3)	89 (3)
GHSG HD18[25]	2101	IIB-IV	31 (23-44)	EB ×2	EB ×6 + rituximab	DS 1-2	48	66	88.1 (5)	93.9 (5)
					Control group: EB ×6				89.7 (5)	96.4 (5)
HD 0801[26]	519	IIB-IV	33 (18-68)	ABVD ×2	IGEV ×4 + ASCT	DS 1-2	20	27	76 (2)	97 (2)
Israeli H2[27]	185	IIB-IV, IPS 0-2	30 (18-60)	ABVD ×2	EB ×4	DS 1-3	12	55	68 (5)	91 (5)

Eskalasyon çalışmalarında amaç

- Etkinliğin arttırılması
- 2 kür sonrası iPET+ olgularda eskalasyon PET pozitifliğinin negatif prognostik etkisini bir miktar azaltmakta
- Ancak iPET negatif gruba göre sağkalım hala kötü
- HD0607 ve RATHL çalışmalrında iPET DS:5 olan grupta sırasıyla
  5 yıl PFS : %35 ve 3 yıl PFS %53.

İleri evre hastalıkta RT gerekli mi?

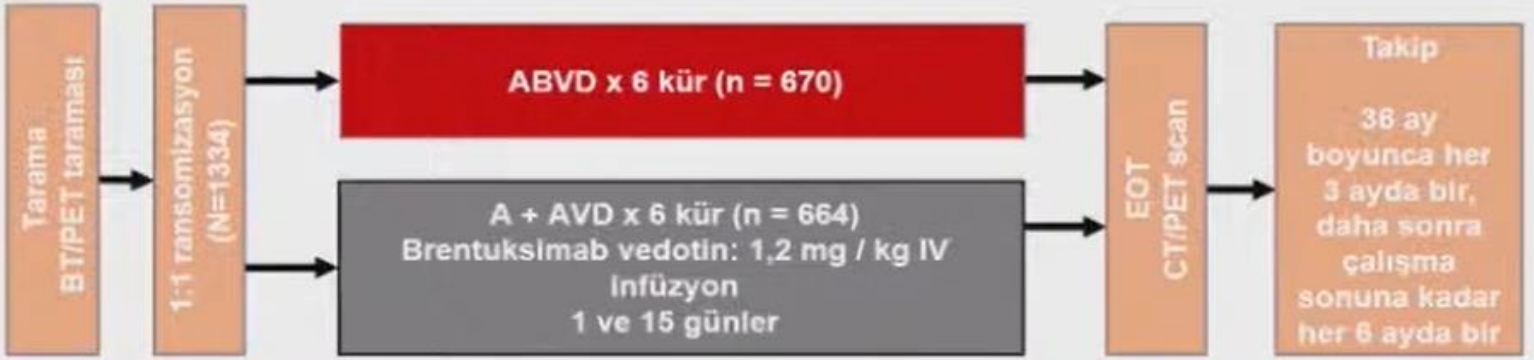
- NCCN tedavi sonunda bulky yada PET (+) bölgeye RT hekim kararına bırakıyor
- ESMO tedavi sonunda PET (+) ve 2.5 cm üzerinde kitle varsa hem ABVD hemde escBEACOPP sonrası konsolidasyon RT öneriyor.

İleri evre hastalıkta yeni tedaviler

ECHELON-1 ÇALIŞMA DİZAYNI

Dahil edilme kriterleri:

Yaş ≥18 ; klasik HL evre III veya IV; ECOG PS 0, 1 veya 2 olan hasta; ölçülebilir hastalık; yeterli karaciğer ve böbrek fonksiyonu



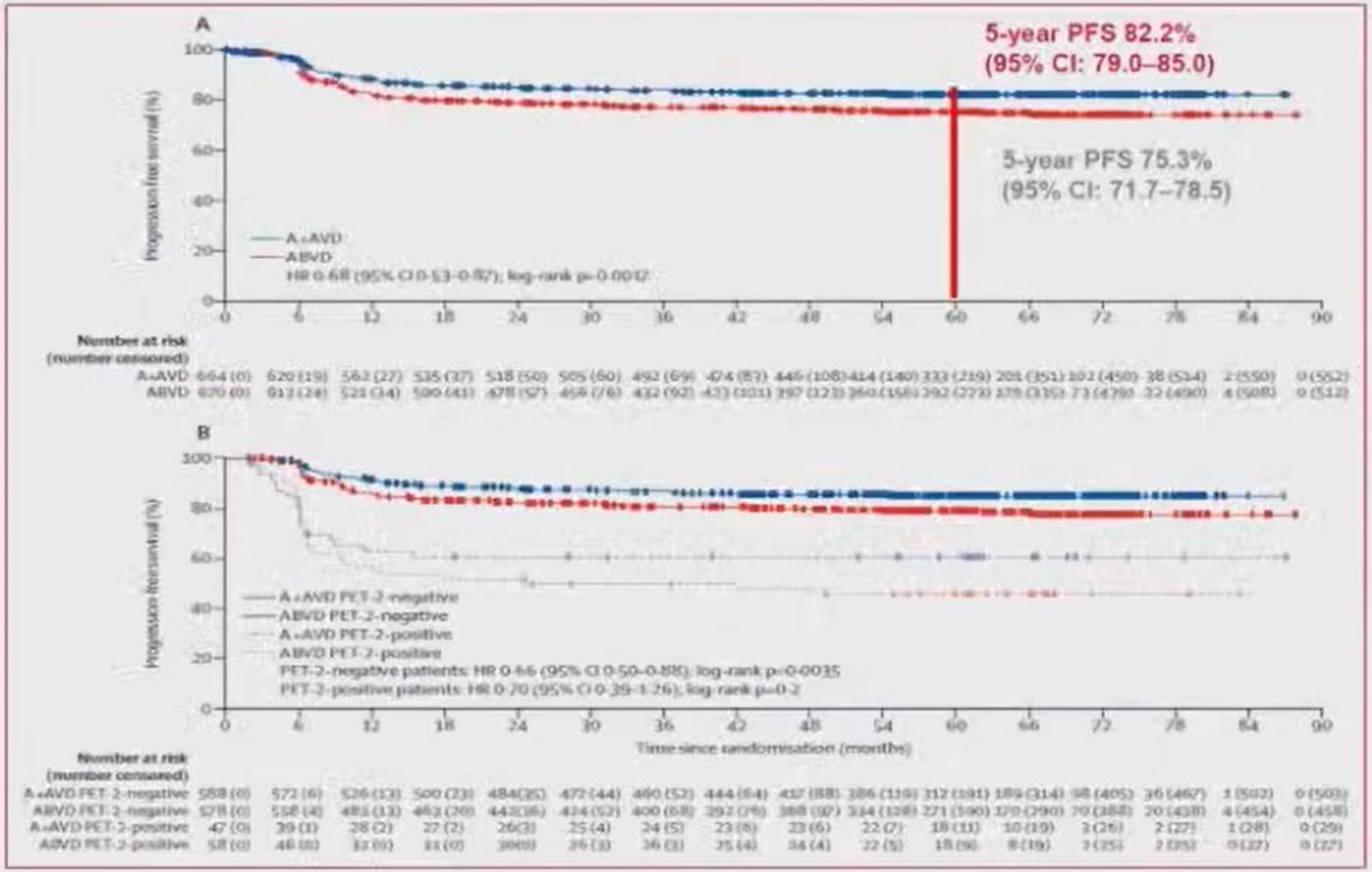
Primer sonlanım noktası:2 yıllık modifiye PFS

Modifiye PFS, birinci basamak tedavinin tamamlanmasından sonra bağımsız inceleme kurumuna göre progresyon, ölüm veya CR oluşmadığına dair kanıt saptanması ve ardından tekrar anti-kanser tedavi uygulanmasına kadar süre olarak tanımlanmıştır

Connors JM. N Engl J Med. 2018;378:331

Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial

5 yıllık PFS ;
A+AVD ;%82
ABVD ; %75



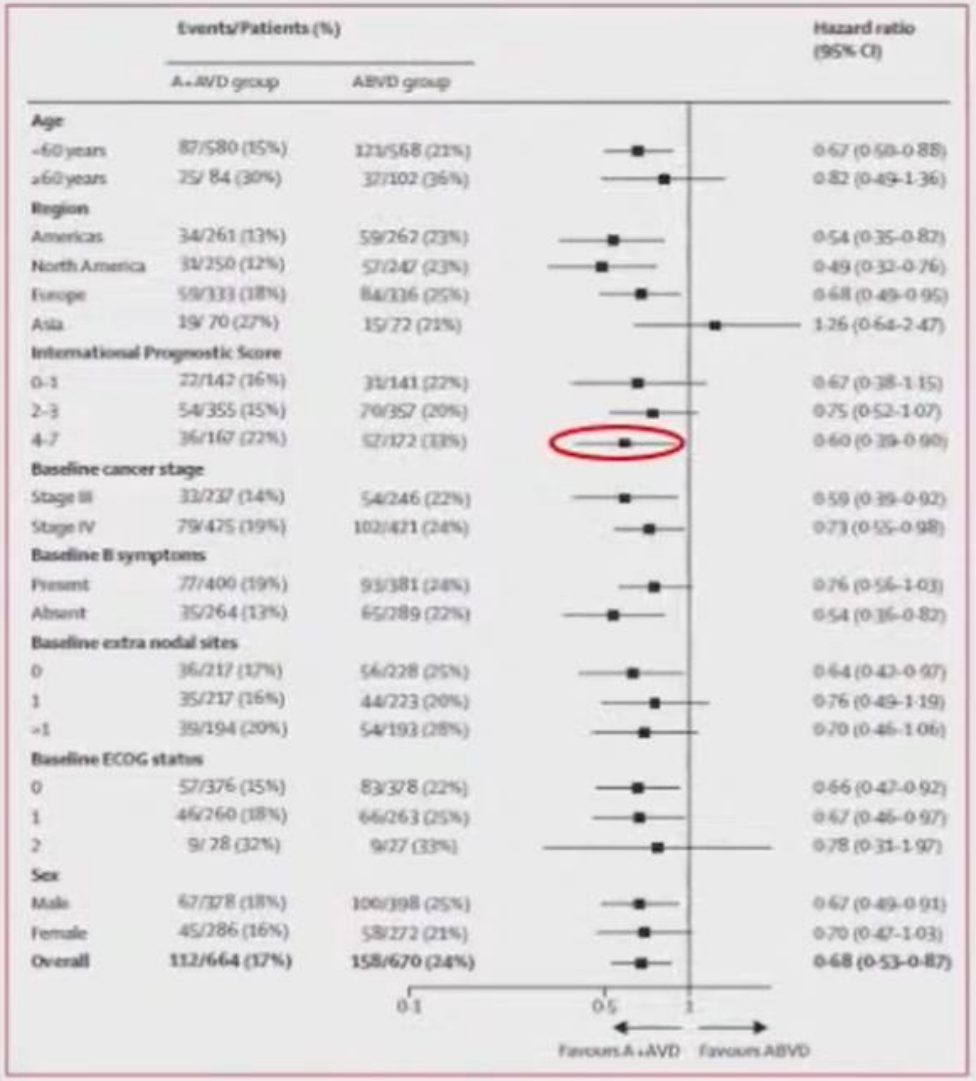
Straus DJ. Lancet Haematol. 2021;8:e410-21.

ECHELON-1

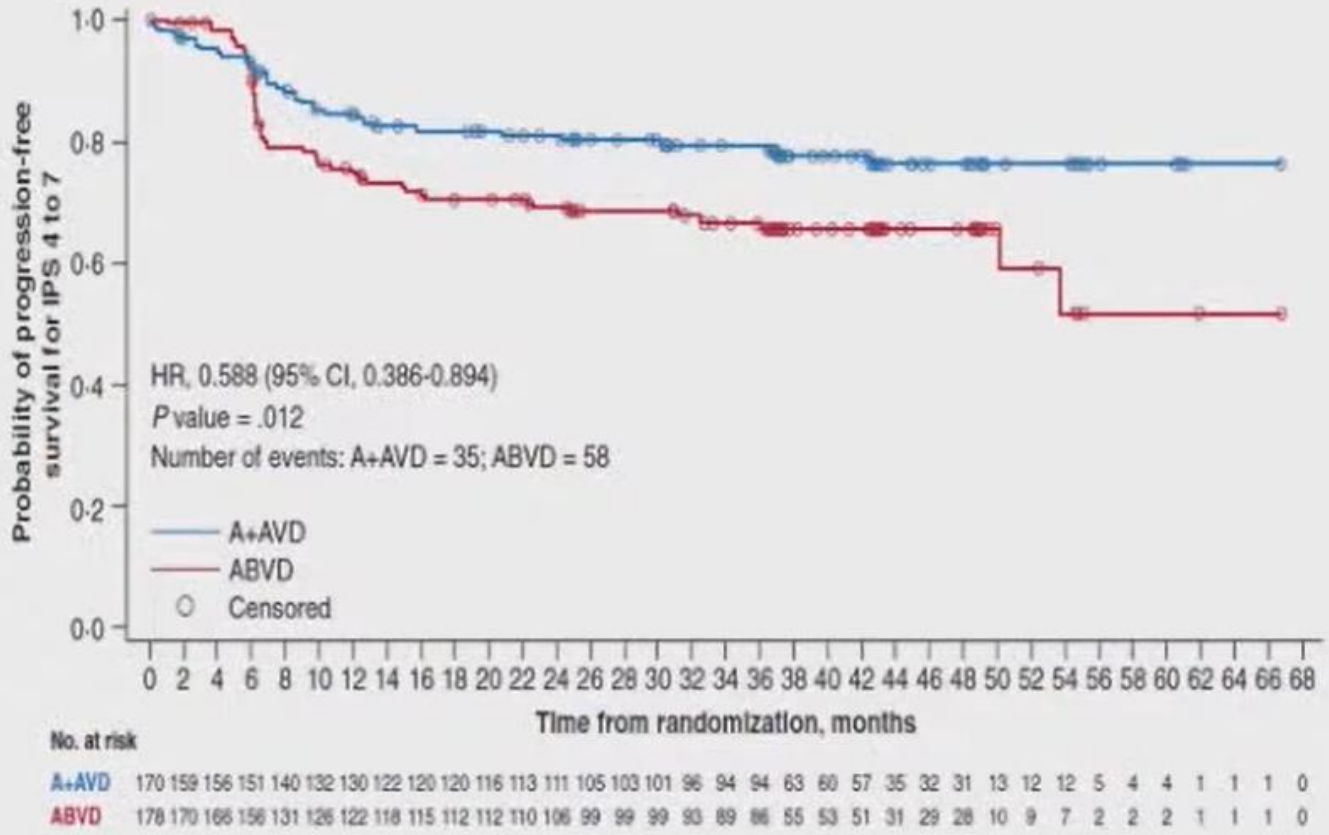
	A+AVD group		ABVD group		HR (95% CI)	p value
	Number of patients	Progression-free survival (95% CI)	Number of patients	Progression-free survival (95% CI)		
All-patient analyses						
All patients	664	82·2% (79·0–85·0)	670	75·3% (71·7–78·5)	0·68 (0·53–0·87)	0·0017
PET-2-negative patients	588	84·9% (81·7–87·6)	578	78·9% (75·2–82·1)	0·66 (0·50–0·88)	0·0035
PET-2-positive patients	47	60·6% (45·0–73·1)	58	45·9% (32·7–58·2)	0·70 (0·39–1·26)	0·23
Patients <60 years						
All patients	580	84·3% (81·0–87·1)	568	77·8% (74·0–81·1)	0·67 (0·51–0·88)	0·0034
PET-2-negative patients	521	86·6% (83·3–89·3)	493	81·5% (77·7–84·7)	0·68 (0·49–0·93)	0·014
PET-2-positive patients	42	63·1% (46·4–75·9)	50	49·3% (34·7–62·3)	0·70 (0·37–1·33)	0·27
Patients ≥60 years						
All patients	84	67·1% (55·1–76·5)	102	61·6% (50·9–70·7)	0·82 (0·49–1·36)	0·44
PET-2-negative patients	67	71·9% (59·0–81·3)	85	64·9% (53·5–74·2)	0·72 (0·40–1·29)	0·27
PET-2-positive patients	5	40·0% (5·2–75·3)	8	25·0% (3·7–55·8)	0·92 (0·23–3·72)	0·91

p values were calculated with a log-rank test to compare progression-free survival between the two treatment groups. HRs (A+AVD vs ABVD) and 95% CIs were based on a Cox's proportional hazard regression model with treatment as the explanatory variable in the model. The all-patient analyses were stratified by region and IPS risk group; subgroup analyses were unstratified. A+AVD=brentuximab vedotin in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine. ABVD=doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. HR=hazard ratio. PET-2=PET scan after two cycles of therapy. IPS=International Prognostic Score.

Table 2: Progression-free survival per investigator assessment at 5 years by PET-2 status and age in the intention-to-treat population



ECHELON-1



- **IPS 4-7** olan hastalarda INV'e göre PFS'de fayda gözlenmiştir (HR=0.588,p=0.012).
- **3 yıllık PFS A+AVD kolunda %79.6**, ABVD kolunda %65.7'dir
- Etkililik **PET2 durumundan bağımsız** olarak gözlenmiştir.

Hutchings M, et al.Hematol Oncol. 2021 Jan 18

ECHELON-1 ADVERS OLAYLAR

	A+AVD	ABVD
Çalışma sırasında herhangi bir derece PN, n (%)	443 (67)	286 (43)
Tam iyileşme, n (%)	316 (71)	227 (79)
İyileşmeye kadar geçen medyan zaman, hafta (değer aralığı)	34 (0–262)	16 (0–267)
Düzelme, n (%)	59 (13)	18 (6)
Düzelmeye kadar geçen medyan zaman, hafta (değer aralığı)	49 (8–270)	12 (2–70)
Son izlemde devam eden, n (%)	127 (29)	59 (21)
Derece 1	74 (17)	39 (14)
Derece 2	38 (9)	16 (6)
Derece 3	14 (3)	4 (1)
Derece 4	1 (<1)	0

A+AVD (n=664)

A+AVD: 19 malignite (%3)

- 9 hematolojik malignite
  - 2 akut miyeloid lösemi olgusu (hastalar 38 ve 29 yaşında)
- 10 solid tümör

ABVD (n=670).

ABVD: 29 malignite (%4)

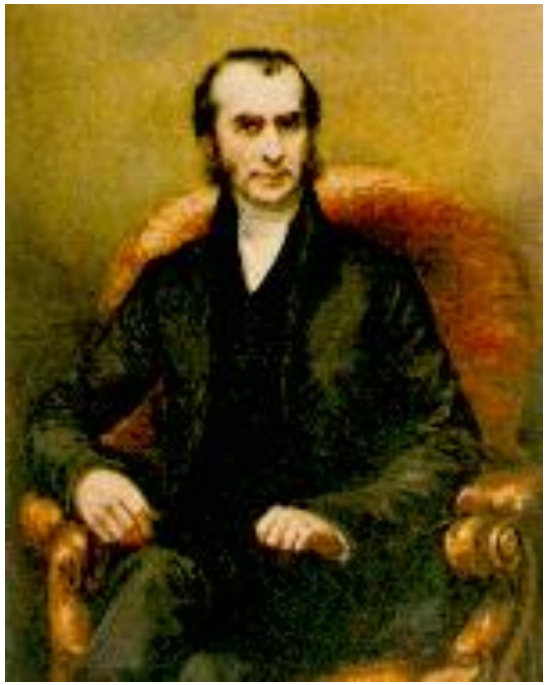
- 15 hematolojik malignite
  - 1 miyelodisplastik sendrom olgusu (hasta 71 yaşında)
  - 1 akut miyeloid lösemi olgusu (hasta 74 yaşında)
- 14 solid tümör

Relaps Refrakter Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Hüseyin Saffet Beköz

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

Erişkin Hematoloji ve KİT ünitesi



Hodgkin Lenfoma

- Hodgkin lenfoma (HL) batı dünyasındaki tüm lenfomaların %10 unu oluşturur
- Klasik Hodgkin Lenfoma (cHL) tedavi edilebilir bir hastalıktır
- İlk seri KT'den sonra hastaların %80'inde remisyon elde edilir
- %15'lik bir hasta grubu 1. ve 2. seri tedaviye yanıt vermez
- İlk seri tedavi ile remisyona girenlerin 1/3 ü nüks eder

1. Banerjee D. Adv Hematol 2011;article ID:43956.
2. Fedele R. J Immunol Res. **2015**;**2015**:968212. doi: 10.1155/**2015**/968212.

Hodgkin Lenfoma

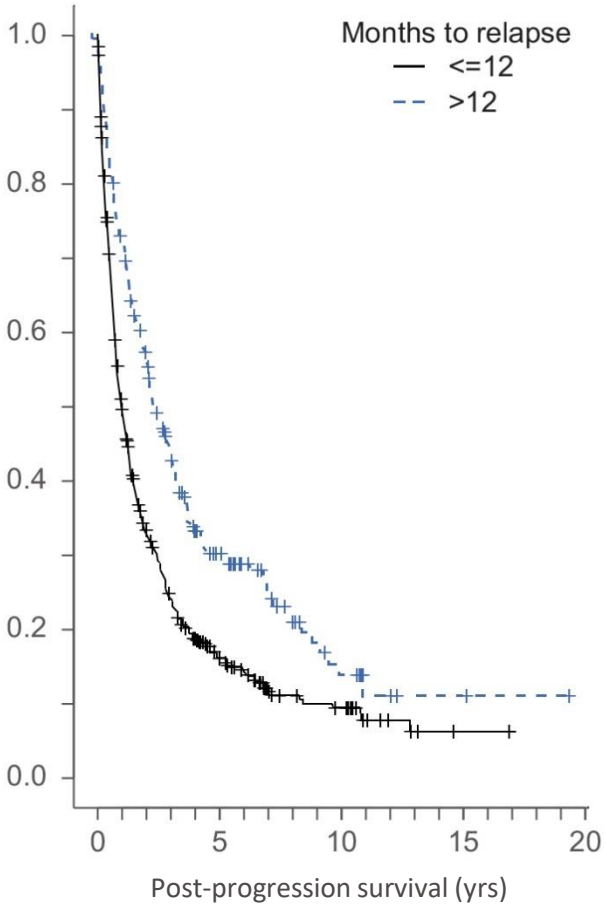
- Otolog kök hücre nakli (ASCT) relaps refrakter (R/R) HL için standart uygulama haline gelmiştir.

- Otolog nakil, başlangıç tedavisinden sonra nükseden hastaların yaklaşık %50 sinde ve refrakter hastaların az bir kısmında uzun süreli yanıtlara yol açmıştır

- Oto-KİT sonrası nükseden hastaların prognozu kötüdür (median survi 26 ay)

1. Banerjee D. Adv Hematol 2011;article ID:43956.
2. Fedele R. J Immunol Res. **2015**;**2015**:968212. doi: 10.1155/**2015**/968212.

Hodgkin Lenfoma



PPS, post progression survival

	All sites	
Time to relapse after ASCT	N	Median PPS (yr)
0-12 months	542	0.98
>12 months	214	2.26
		P<0.0001

Oto-KİT sonrası nükseden hastalarda prognoz kötüdür ve

tahmini ortalama sağkalım 3 yıldan daha azdır

Fedele R. J Immunol Res. **2015**;**2015**:968212. doi: 10.1155/**2015**/968212.

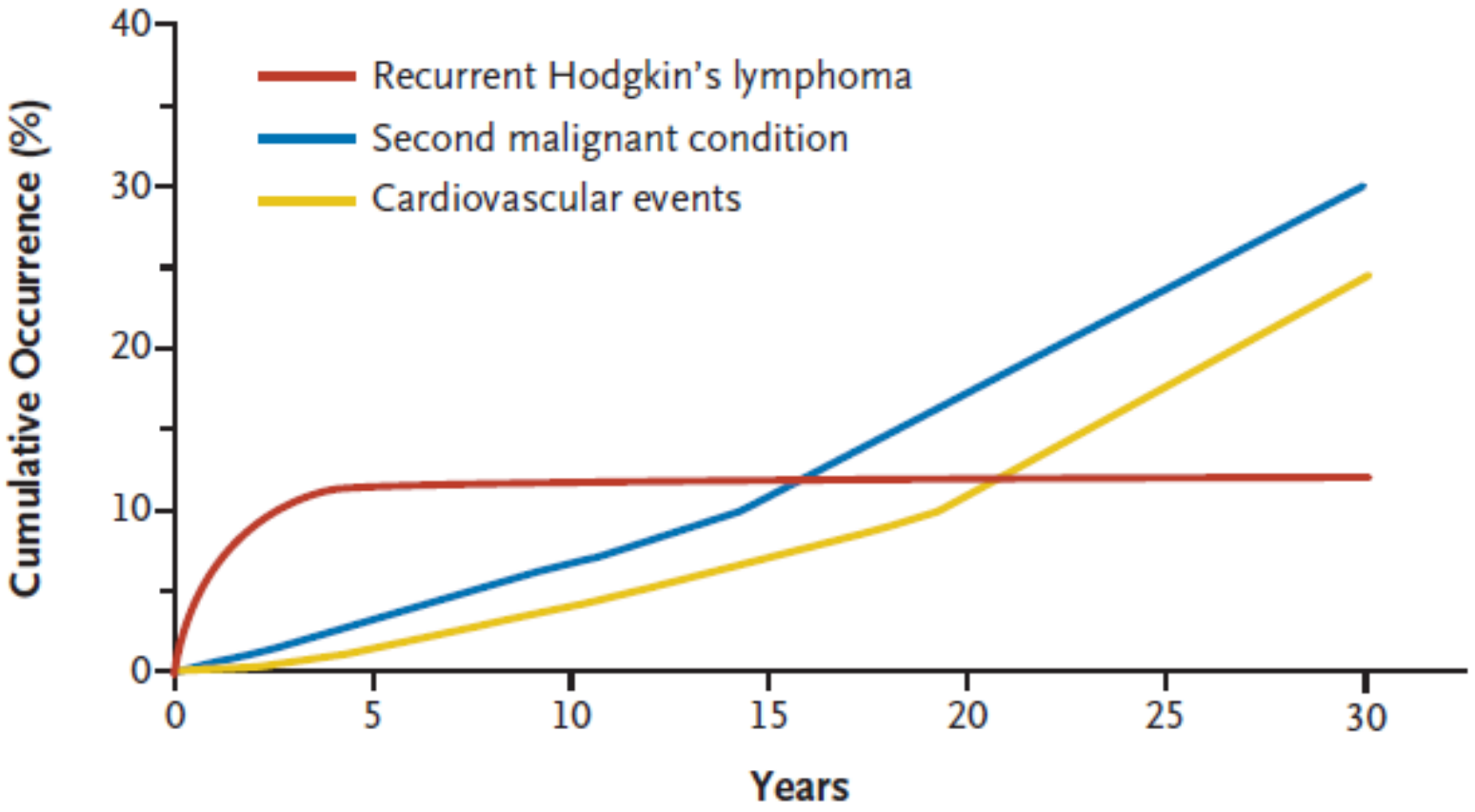


Figure 1. Approximate Cumulative Risk of Recurrent Hodgkin's Lymphoma, Second Malignant Conditions, and Cardiovascular Events among Patients Receiving Both Radiotherapy and Chemotherapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma.

Tedaviyi maksimize etmek

Geç etkileri en aza indir

Armitage JO N Engl J Med 363;7 august 12, 2010

İlk hat tedavide yeni kombinasyonlar

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

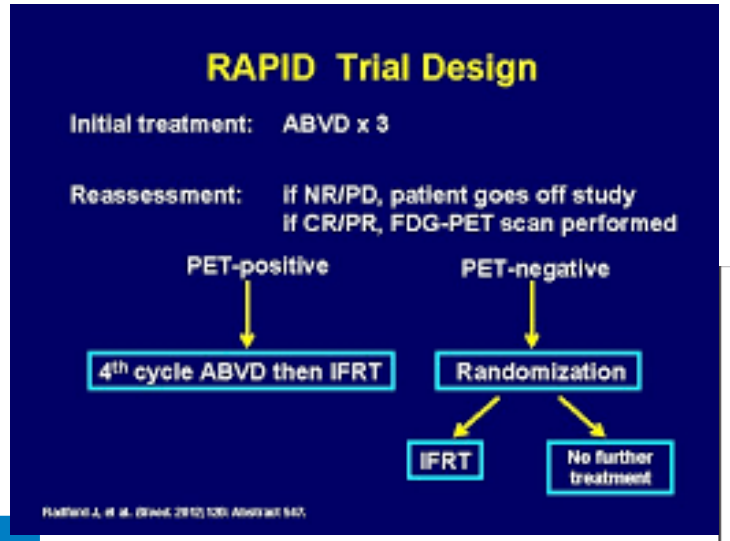
ORIGINAL ARTICLE

Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma

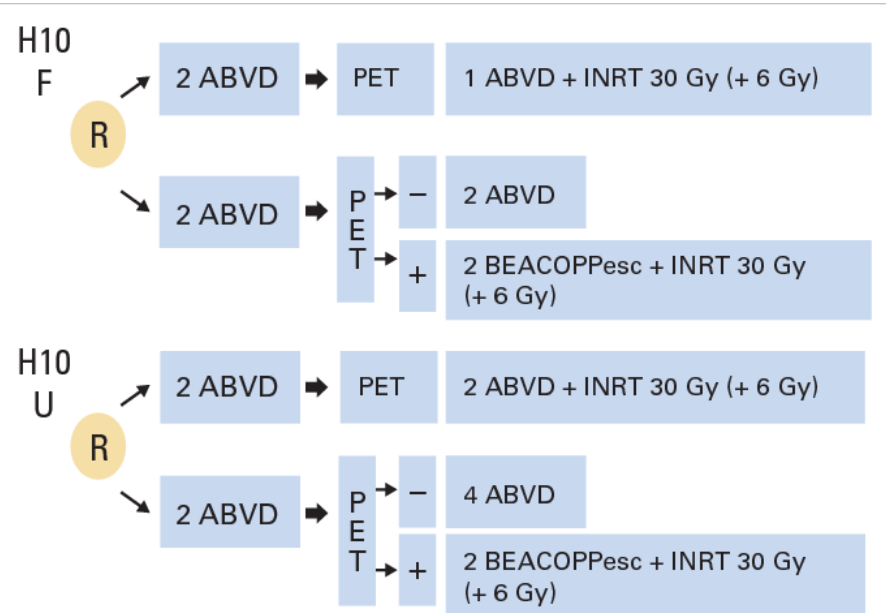
John Radford, M.D., Tim Illidge, M.D., Ph.D., Nicholas Counsell, M.Sc., Barry Hancock, M.D., Ruth Pettengell, M.D., Peter Johnson, M.D., Jennie Wimperis, D.M., Dominic Culligan, M.D., Bilyana Popova, M.Sc., Paul Smith, M.Sc., Andrew McMillan, M.B., Alison Brownell, M.B., Anton Kruger, M.B., Andrew Lister, M.D., Peter Hoskin, M.D., Michael O'Doherty, M.D., and Sally Barrington, M.D.

VOLUME 35 · NUMBER 16 · JUNE 1, 2017

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT



RAPID ÇALIŞMASI 2015



EORTC/LYSA/FIL H10 ÇALIŞMASI 2017

Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial

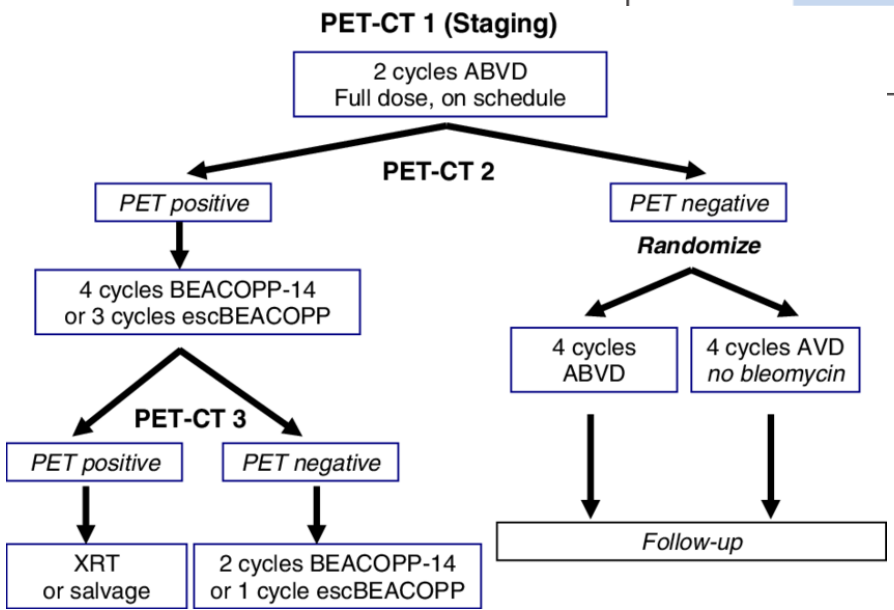
Marc P.E. André, Théodore Girinsky, Massimo Federico, Oumédaly Reman, Catherine Fortpied, Manuel Gotti, Olivier Casasnovas, Pauline Brice, Richard van der Maazen, Alessandro Re, Véronique Edeline, Christophe Fermé, Gustaaf van Imhoff, Francesco Merli, Réda Bouabdallah, Catherine Sebban, Lena Specht, Aspasia Stamatoullas, Richard Delarue, Valeria Fiaccadori, Monica Bellei, Tiana Raveloarivahy, Annibale Versari, Martin Hutchings, Michel Meignan, and John Raemaekers

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 23, 2016 VOL. 374 NO. 25

Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma

Peter Johnson, M.D., Massimo Federico, M.D., Amy Kirkwood, M.Sc., Alexander Fossâ, M.D., Leanne Berkahn, M.D., Angelo Carella, M.D., Francesco d'Amore, M.D., Gunilla Enblad, M.D., Antonella Franceschetto, M.D., Michael Fulham, M.D., Stefano Luminari, M.D., Michael O'Doherty, M.D., Pip Patrick, Ph.D., Thomas Roberts, B.Sc., Gamal Sidra, M.D., Lindsey Stevens, Paul Smith, M.Sc., Judith Trotman, M.D., Zaid Viney, M.D., John Radford, M.D., and Sally Barrington, M.D.



RATHL ÇALIŞMASI 2016

2010 larda Hodgkin Lenfoma Yönetimi

Alex F. Herrera
City of Hope

Brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine for nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma

Jeremy S. Abramson,[1] Jon E. Arnason,[2] Ann S. LaCasce,[3] Robert Redd,[3] Jeffrey A. Barnes,[1] Lubomir Sokol,[4] Robin Joyce,[2] David Avigan,[2] Donna Neuberg,[3] Ronald W. Takvorian,[1] Ephraim P. Hochberg,[1] and Celeste M. Bello[4]

[1]Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA; [2]Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA; [3]Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; and [4]Moffitt Cancer Center, Tampa, FL

KEY POINTS

- **Brentuximab vedotin plus AVD without consolidative radiation is an effective therapy for nonbulky limited-stage HL.**
- **Peripheral neuropathy and neutropenic fever appear increased with brentuximab-AVD compared with the expected toxicities of ABVD alone.**

Doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) with or without radiation is standard therapy for limited-stage Hodgkin lymphoma (HL) but carries risks of bleomycin-induced lung injury and radiation toxicity. Brentuximab vedotin is highly active in relapsed HL and was recently approved with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (AVD) for previously untreated stage III/IV HL. We evaluated brentuximab-AVD for nonbulky stage I/II HL in a multicenter phase 2 study. Patients received a lead-in cycle of brentuximab vedotin monotherapy on days 1 and 15, followed by an exploratory positron emission tomography/computed tomography scan. Patients then received brentuximab-AVD for 4 to 6 cycles based on interim positron emission tomography/computed tomography scanning after cycle 2. Thirty-four patients were enrolled with a median age of 36 years (range, 20-75 years). Risk was early favorable in 62% and unfavorable in 38%. The best complete response rate was 100%. At a median follow-up of 38 months, the progression-free survival and overall survival were 94% and 97%, respectively. The most common adverse events were peripheral sensory neuropathy (79%), neutropenia (76%), fatigue (74%), and nausea (71%). The most common grade 3/4 toxicities were neutropenia (62%), febrile neutropenia (35%), and peripheral sensory neuropathy (24%). One elderly patient died of neutropenic sepsis in the first brentuximab-AVD cycle. Brentuximab dose reductions were required in 38% of patients, most for peripheral neuropathy. In conclusion, brentuximab-AVD without bleomycin or radiation produced a high complete response rate, with most patients requiring only 4 total cycles of therapy. Because toxicity was higher than would be expected from AVD alone, this method may not be appropriate for early-stage patients with a highly favorable prognosis. This trial was registered at www.clinicaltrials.gov as #NCT01534078. (*Blood*. 2019;134(7):606-613)

Çok merkezli Faz 2 çalışma

Table 1. Patient characteristics (N = 34)

Characteristic	n
Age, median (range), y	36 (20-75)
Female/male	17/17
Stage	
IA	6 (18%)
IIA	24 (71%)
IIB	4 (12%)
Size of largest lesion, median (range), cm	3.34 (1.51-8.33)
Risk	
Early favorable	21 (62%)
Early unfavorable	13 (38%)

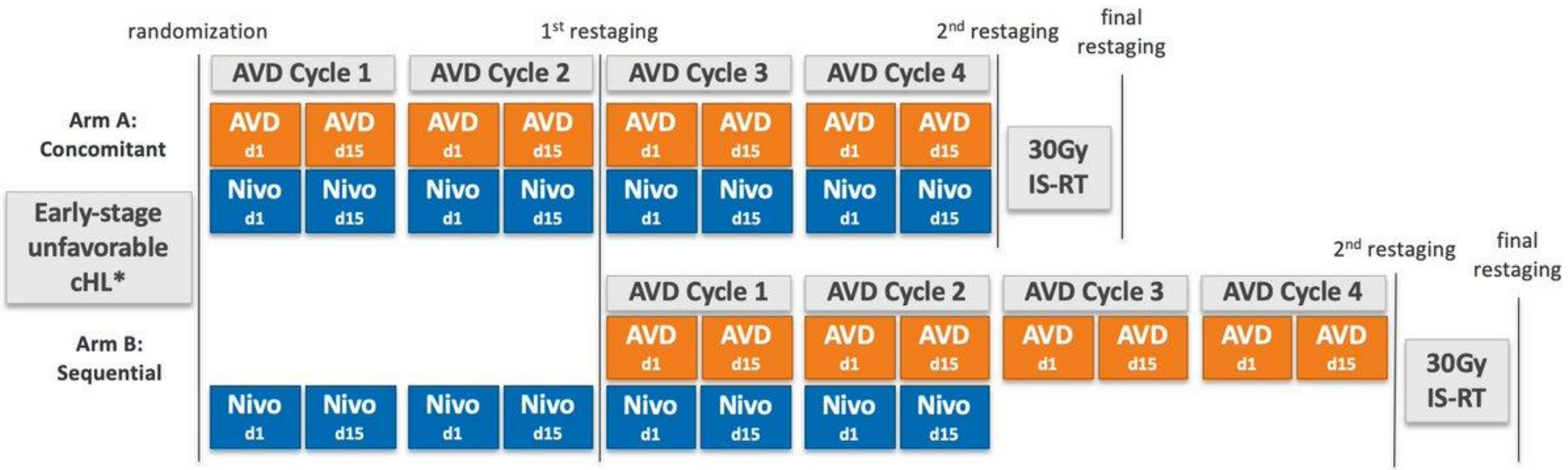
Periferik nöropati ve nötropenik ateş, tek başına ABVD'nin beklenen toksisitelerine kıyasla Bv-AVD ile artmış görünmektedir.

JAMA Oncology | Original Investigation

Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma

The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL Trial

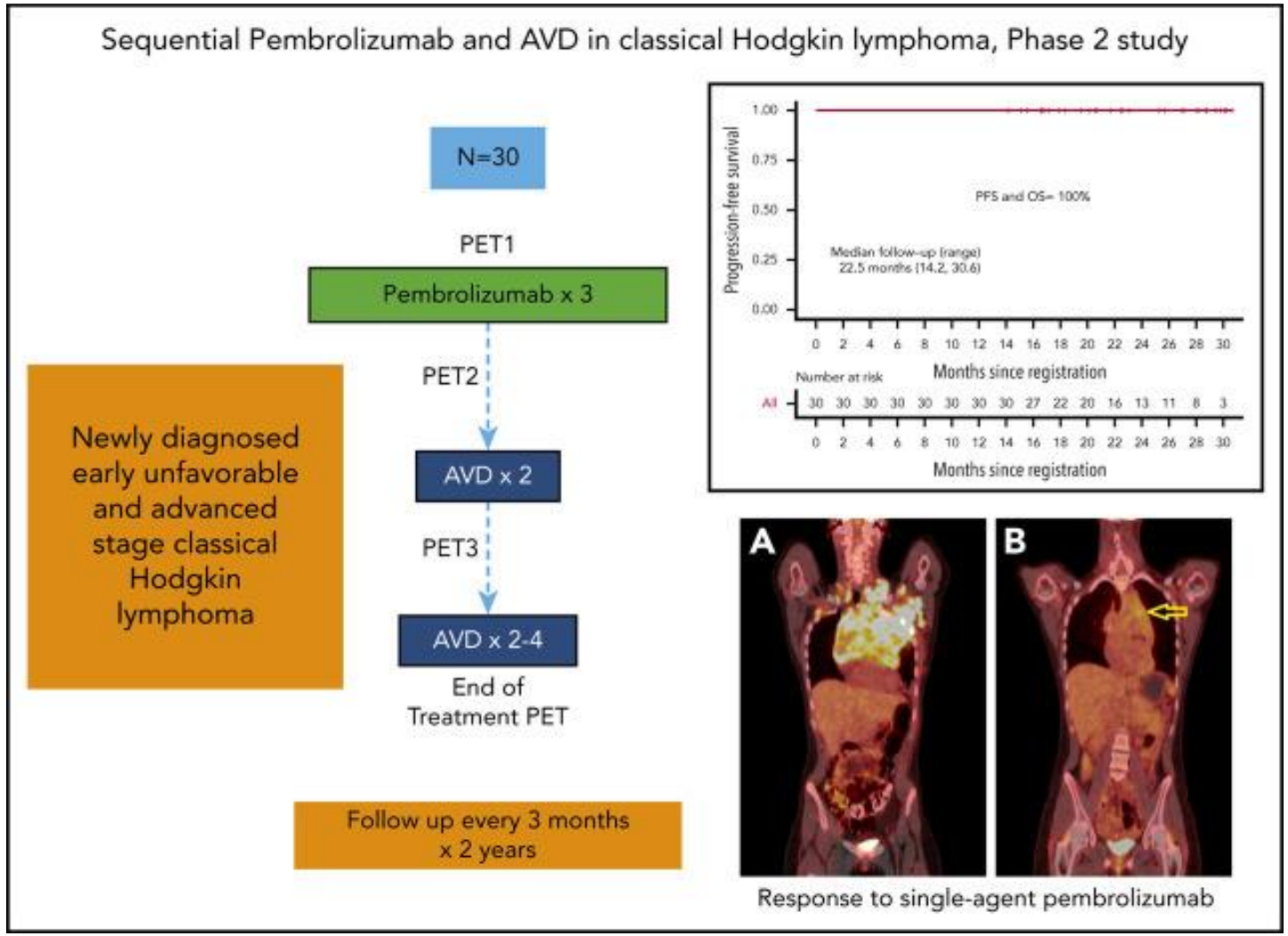
Paul J. Bröckelmann, MD; Helen Goergen, Dipl-Math; Ulrich Keller, MD; Julia Meissner, MD; Rainer Ordemann, MD; Teresa V. Halbsguth, MD; Stephanie Sasse, MD; Martin Sökler, MD; Andrea Kerkhoff, MD; Stephan Mathas, MD; Andreas Hüttmann, MD; Matthias Bormann, MD; Andreas Zimmermann, MD; Jasmin Mettler, MD; Michael Fuchs, MD; Bastian von Tresckow, MD; Christian Baues, MD; Andreas Rosenwald, MD; Wolfram Klapper, MD; Carsten Kobe, MD; Peter Borchmann, MD; Andreas Engert, MD

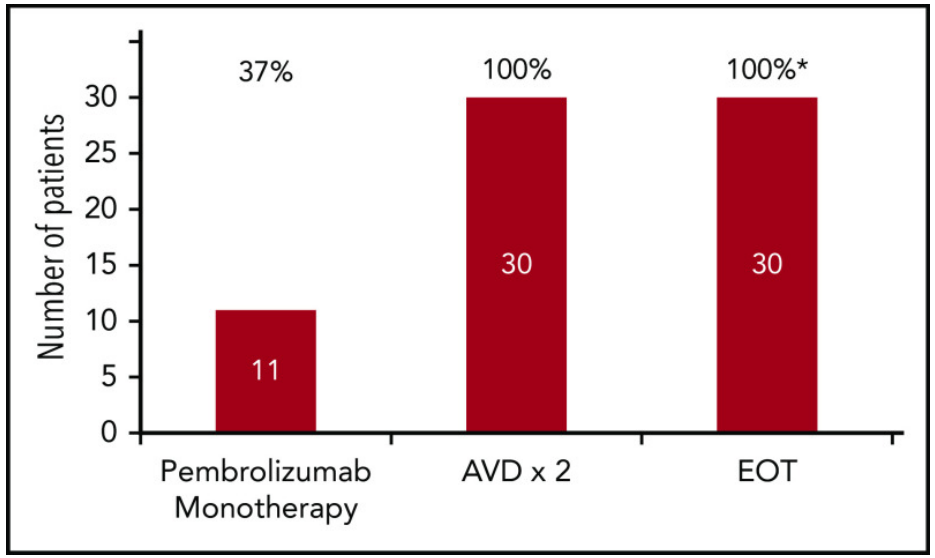


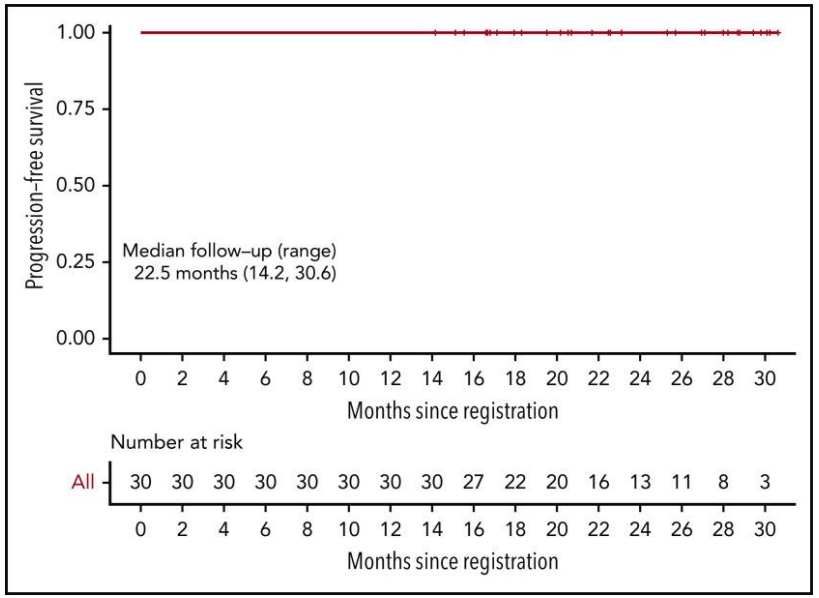
JAMA Oncology Published online April 30, 2020

Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma

Pamela B. Allen,[1] Hatice Savas,[2,3] Andrew M. Evens,[4] Ranjana H. Advani,[5] Brett Palmer,[3] Barbara Pro,[3] Reem Karmali,[3] Eric Mou,[5] Jeffrey Bearden,[3] Gary Dillehay,[2,3] Robert A. Bayer,[3] Robert M. Eisner,[3] Joan S. Chmiel,[3,6] Kaitlyn O'Shea,[3,6] Leo I. Gordon,[3] and Jane N. Winter[3]







(Blood. 2021;137(10):1318-1326)

Tislelizumab for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: 3-Year Follow-up and Correlative Biomarker Analysis

Yuqin Song[1], Quanli Gao[2], Huilai Zhang[3], Lei Fan[4], Jianfeng Zhou[5], Dehui Zou[6], Wei Li[7], Haiyan Yang[8], Ting Liu[9], Quanshun Wang[10], Fangfang Lv[11], Haiyi Guo[12], Xia Zhao[12], Dan Wang[12], Pei Zhang[12], Yidi Wang[12], Lei Wang[12], Tengfei Liu[12], Yun Zhang[12], Zhirong Shen[12], Jane Huang[12], and Jun Zhu[1]

ABSTRACT

Purpose: Tislelizumab is an anti–programmed cell death protein 1 (anti–PD-1) monoclonal antibody specifically designed to minimize binding to Fcγ receptors (FcγR).

Patients and Methods: Here, we present the extended 3-year follow-up of a phase II study of tislelizumab in 70 patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who failed or were ineligible for autologous stem cell transplantation.

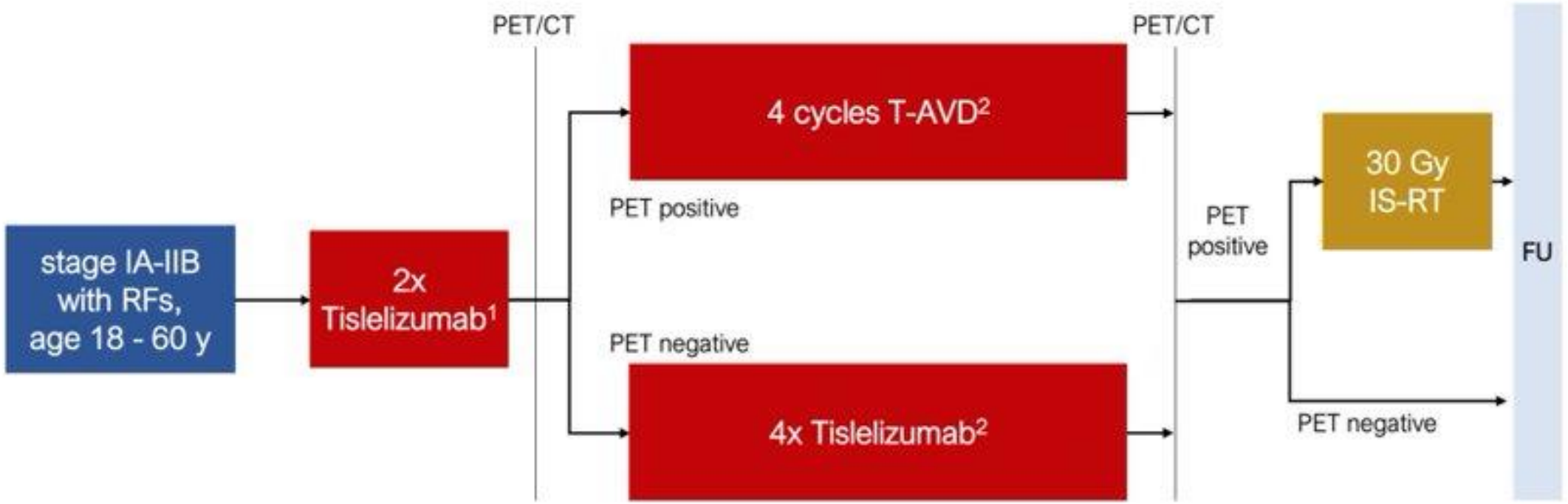
Results: With a median follow-up of 33.8 months, the overall response rate by the independent review committee was 87.1%, and the complete response (CR) rate was 67.1%. Responses were durable as shown by a median duration of response of 31.3 months, and median progression-free survival (PFS) of 31.5 months. The 3-year PFS and overall survival rates were 40.8% and 84.8%, respectively. Treatment-related adverse events (TRAEs) of any grade occurred in 97.1% of patients; the grade ≥3 TRAE rate was low (31.4%), and only 8.6% of patients experienced adverse events leading to treatment discontinuation. Correlative biomarker analysis showed that FcγRI-expressing macrophages had no observed impact on either the CR rate or PFS achieved with tislelizumab, which may be potentially related to its engineered Fc region.

Conclusions: With extended follow-up, tislelizumab yielded long-term benefits and demonstrated a favorable safety profile for patients with relapsed/refractory cHL. This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT03209973.

Clin Cancer Res; 28(6) March 15, 2022

Phase II INDIE Trial

INDIE: Individualized Immunotherapy in Early-Stage Unfavorable HL
An investigator-sponsored, multicenter GHSG phase II trial



Primary endpoint 1-year PFS. Additional exploratory cohort of patients >60y

Supported with drug & funding by BeiGene. [1] 200mg 3-weekly [2] 400mg 4-weekly.
Abbreviations: RF: risk factors, y: years, T-AVD: tislelizumab and AVD, FU: follow-up

İleri Evre Hodgkin Lenfomada İlk Basamakta A+AVD Kombinasyon Tedavisinin Etkililik ve Güvenlilik Verileri

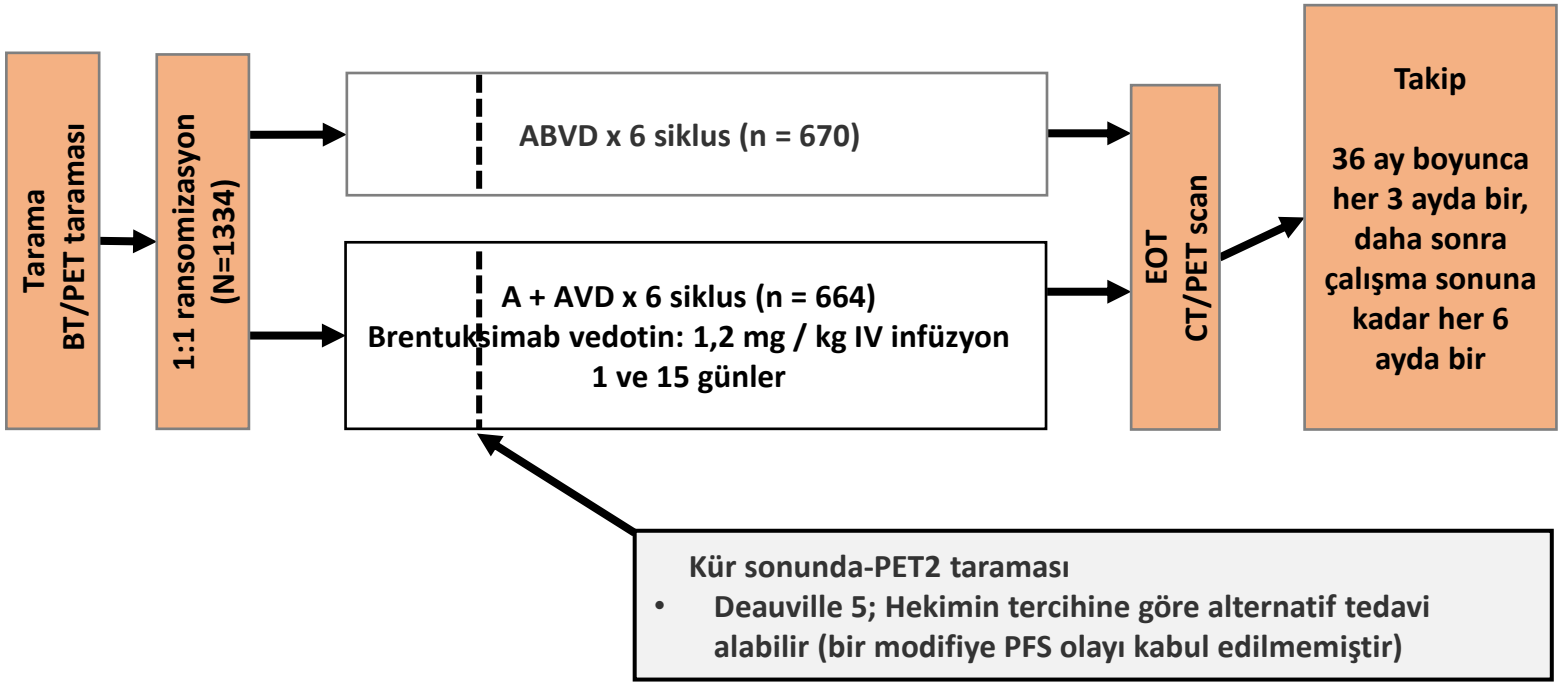
- Faz III ECHELON-1 Çalışması
- Faz III ECHELON-1 Çalışması- 5 Yıllık Uzun Dönem Verileri

ECHELON-1 Çalışma Tasarımı

Dahil etme kriterleri:

Yaş ≥18 ; klasik HL evre III veya IV; ECOG PS 0, 1 veya 2 olan hasta; ölçülebilir hastalık; yeterli karaciğer ve böbrek fonksiyonu

ECHELON-1 Çalışma Dizaynı



Connors JM, et al. N Engl J Med. 2018;378:331-44

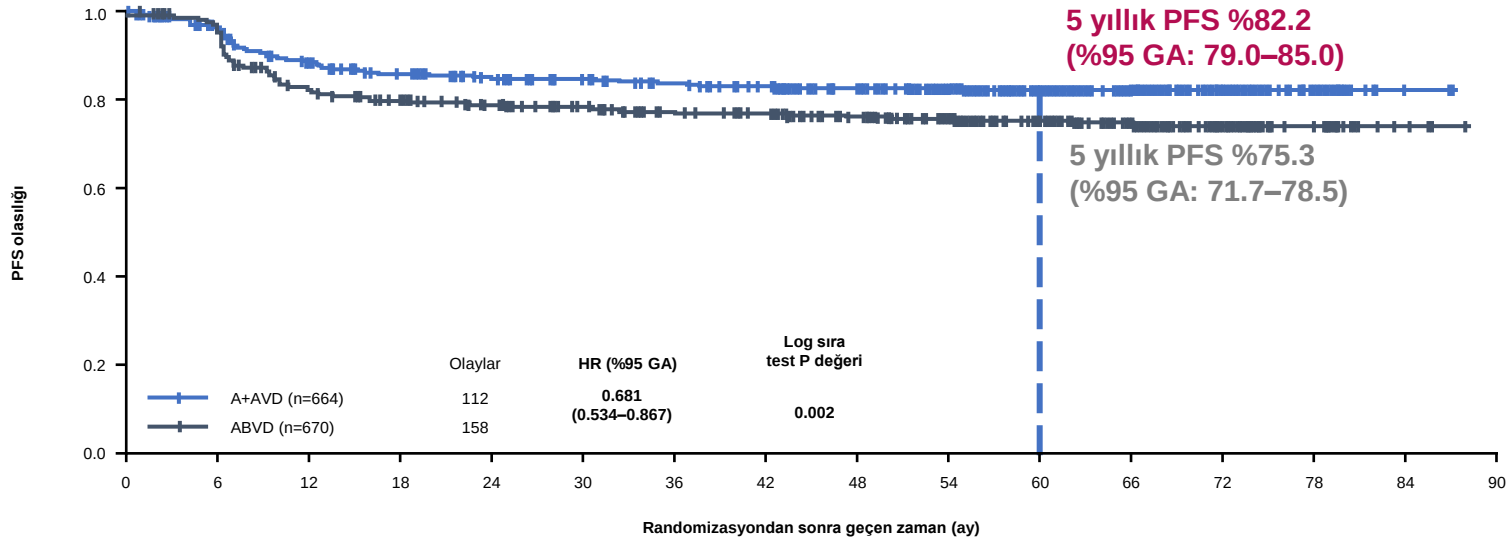
ECHELON-1 : 5 Yıllık Uzun Dönem Veriler

Klinik Sonuçlar

Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial

David J Straus, Monika Długosz-Danecka, Joseph M Connors, Sergey Alekseev, Árpád Illés, Marco Picardi, Ewa Lech-Maranda, Tatyana Feldman, Piotr Smolewski, Kerry J Savage, Nancy L Bartlett, Jan Walewski, Radhakrishnan Ramchandren, Pier Luigi Zinzani, Martin Hutchings, Javier Munoz, Hun Ju Lee, Won Seog Kim, Ranjana Advani, Stephen M Ansell, Anas Younes, Andrea Gallamini, Rachael Liu, Meredith Little, Keenan Fenton, Michelle Fanale, John Radford

5 yıllık izlem sonrasında ITT popülasyonunda araştırıcıya göre PFS*



Risk altındaki hasta sayısı

A+AVD	664	620	562	535	518	505	492	474	446	414	333	201	102	38	2	0
ABVD	670	613	521	500	478	456	432	423	397	360	292	179	73	22	4	0

*****Medyan 60.9 aylık takipte, 5 yıllık PFS, A+AVD tedavisi ile %82.2 ve ABVD tedavisi ile %75.3 olarak saptanmıştır (HR=0.681, p=0.002)**

- **5 yıllık izlem sonrasında, bir OS analizini başlatacak olan önceden belirlenen olay sayısına ulaşılmamıştır**

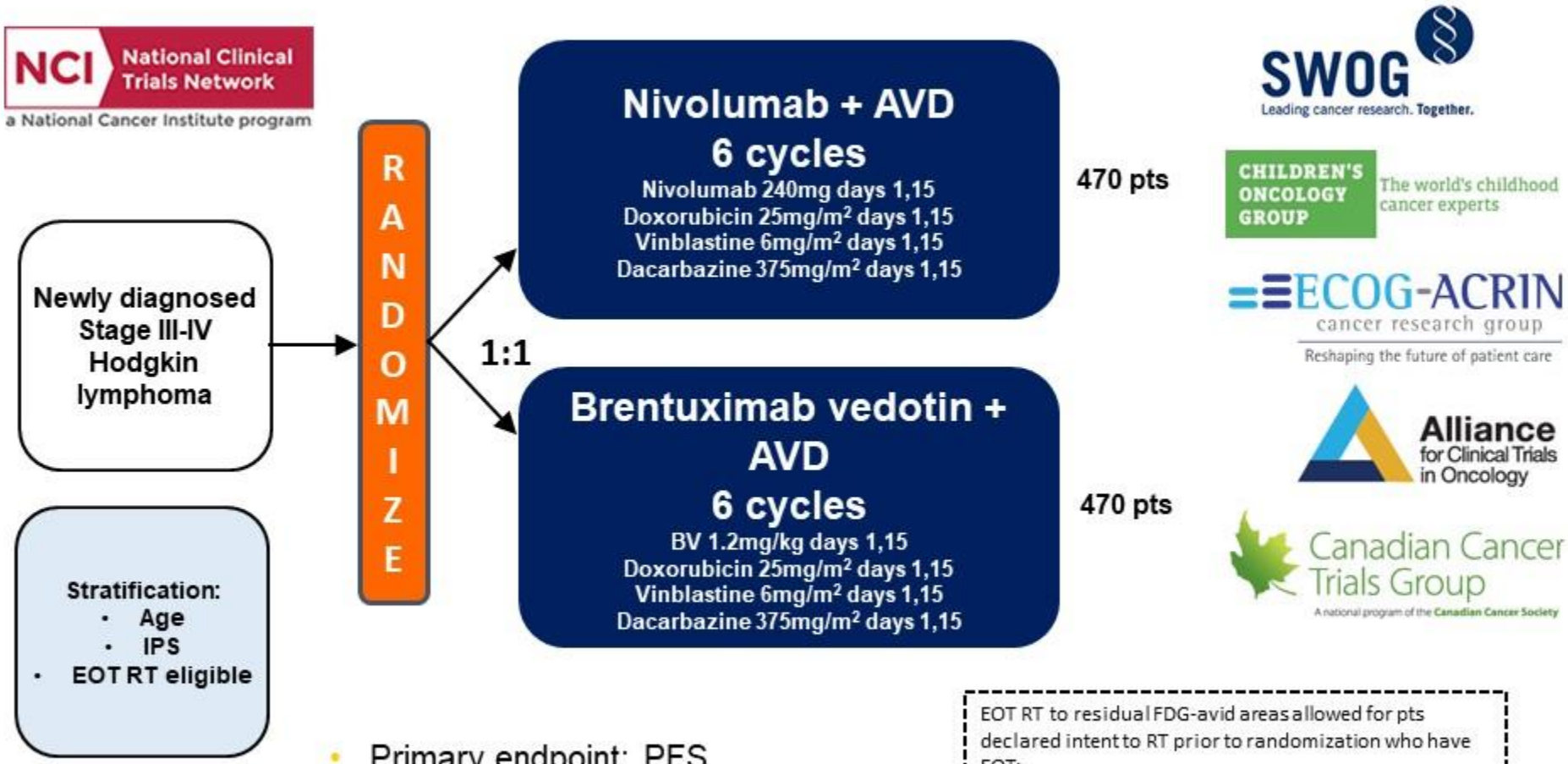
*Veri kesme tarihi: 14 Eylül 2020.

A + AVD, brentuksimab vedotin artı doksorubisin, vinblastin ve dakarbazin; ABVD, doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin; GA, güven aralığı; HR, tehlike oranı; IPS, Uluslararası Prognostik Skor; ITT, tedavi yönelimli; OS, genel sağkalım; PET2, 2 siklus tedaviden sonra çekilen pozitron emisyon tomografisinin durumu; PFS, progresyonsuz sağkalım.

1.Straus DJ, et al. Lancet Haematol 2021; 8: e410–21,. 2.Straus DJ, et al. Poster #2973. Presented at the 62nd American Society of Hematology Virtual Annual Meeting, December 5–8, 2020.

Lancet Haematol 2021; 8: e410–21

S1826: A Phase III Randomized Trial of Nivolumab (Opdivo) or Brentuximab Vedotin (Adcetris) Plus AVD in Patients (Age ≥ 12 Years) With Newly Diagnosed Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma



- Primary endpoint: PFS
- Secondary endpoints: EFS, OS, CR

EOT RT to residual FDG-avid areas allowed for pts declared intent to RT prior to randomization who have EOT:

- DS 4-5
- ≥ 30% reduction in max transverse diameter

AND

- Residual LN ≥ 2.5cm

OR

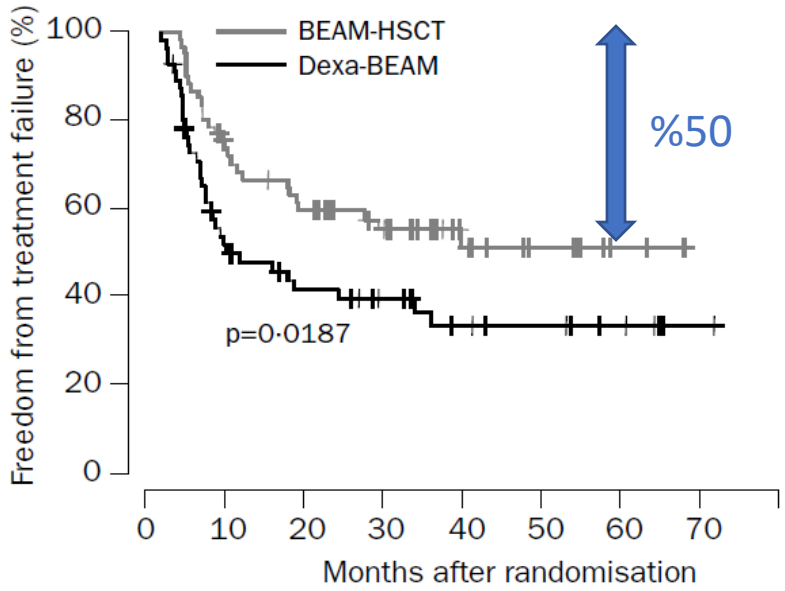
- Residual extranodal lesion > 1cm

Ön Sıra Tdv'den Sonra R/R cHL'ye Yaklaşım

- R/R cHL'ye yaklaşım: otuz yılı aşkın bir süredir yüksek doz kemoterapi ve ASCT'i standart yaklaşımdır(Linch D, Lancet 1993).

Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial

Norbert Schmitz, Beate Pfistner, Michael Sextro, Markus Sieber, Angelo M Carella, Matthias Haenel, Friederike Boissevain, Reinhart Zschaber, Peter Müller, Hartmut Kirchner, Andreas Lohri, Susanne Decker, Bettina Koch, Dirk Hasenclever, Anthony H Goldstone, Volker Diehl, for the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)



Number of patients

BEAM-HSCT	61	43	34	25	13	8	7	0
Dexa-BEAM	56	27	20	15	10	8	5	1

Figure 3: **Freedom from treatment failure for patients with relapsed chemosensitive Hodgkin's disease**

Schmitz N et al, Lancet 2002

Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non–cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma

Craig H. Moskowitz,[1] Matt J. Matasar,[1] Andrew D. Zelenetz,[1] Stephen D. Nimer,[1] John Gerecitano,[1] Paul Hamlin,[1] Steven Horwitz,[1] Alison J. Moskowitz,[1] Ariela Noy,[1] Lia Palomba,[1] Miguel-Angel Perales,[1] Carol Portlock,[1] David Straus,[1] Jocelyn C. Maragulia,[1] Heiko Schoder,[1] and Joachim Yahalom[1]

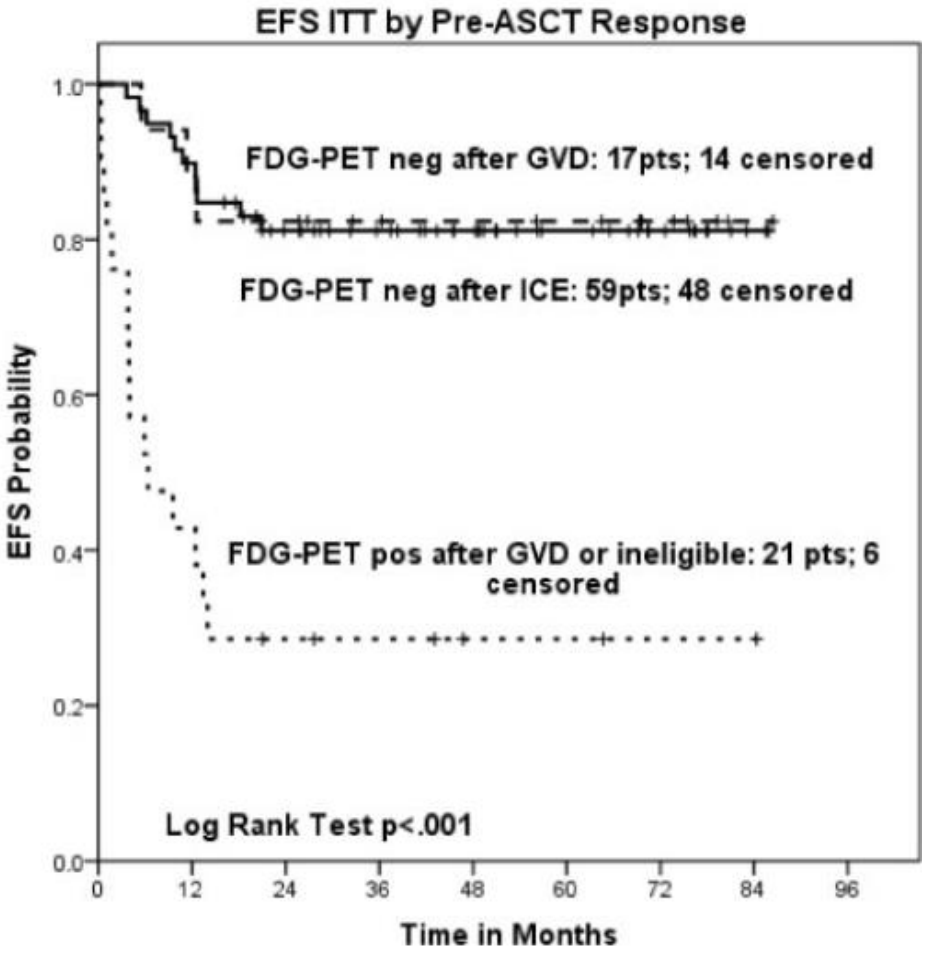


Figure 3. EFS intent to treat by pre-ASCT response.

Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma

Alison J. Moskowitz,[1] Heiko Schöder,[2] Somali Gavane,[3] Katie L. Thoren,[4] Martin Fleisher,[4] Joachim Yahalom,[1] Susan J. McCall,[1] Briana R. Cadzin,[1] Stephanie Y. Fox,[1] John Gerecitano,[1] Ravinder Grewal,[2] Paul A. Hamlin,[1] Steven M. Horwitz,[1] Anita Kumar,[1] Matthew Matasar,[1] Andy Ni,[5] Ariela Noy,[1] M. Lia Palomba,[1] Miguel-Angel Perales,[1] Carol S. Portlock,[1] Craig Sauter,[1] David Straus,[1] Anas Younes,[1] Andrew D. Zelenetz,[1] and Craig H. Moskowitz[1]

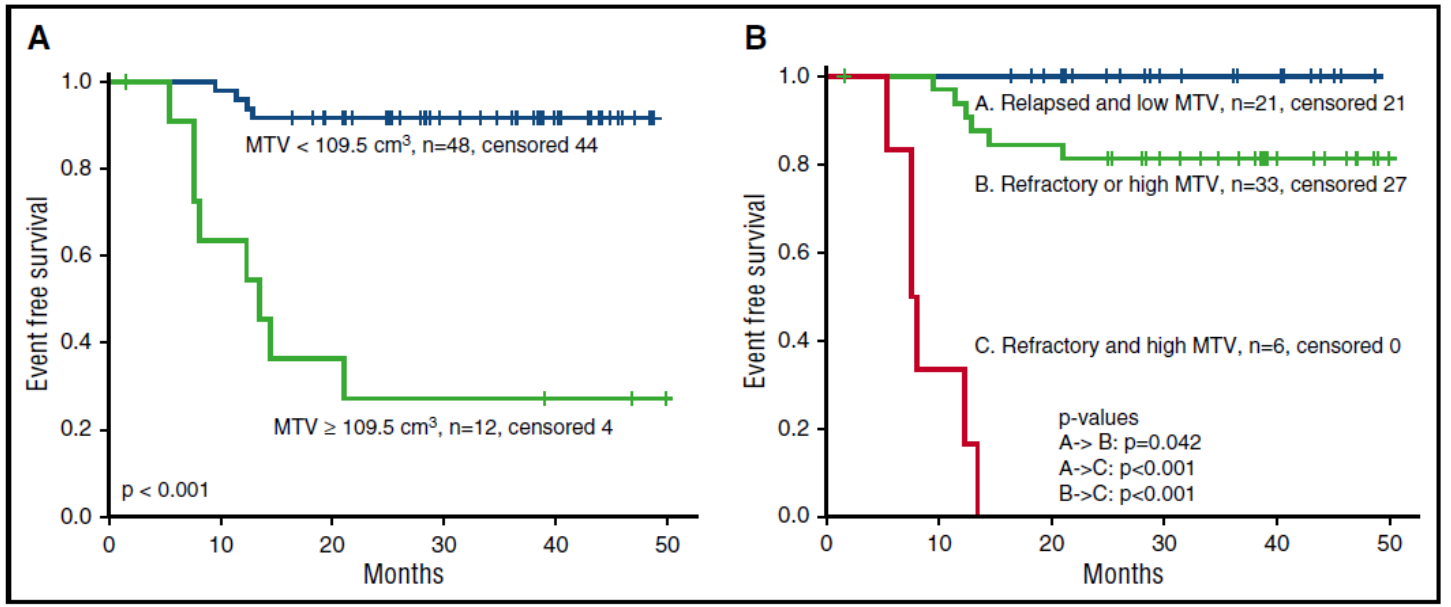


Figure 3. EFS and baseline risk factors. (A) EFS for low (<109.5 cm^3) or high (≥109.5 cm^3) bMTV. (B) EFS with respect to bMTV and primary refractory disease. Outcomes for patients with 0, 1, or 2 risk factors are shown.

MTV (metabolik tümör volümü): 109.5 cm^3

Moscowitz et al Blood 2012, Moscowitz et al Blood 2017

Ön Sıra Tdv'den Sonra R/R cHL'ye Yaklaşım

Disease	Disease status	MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto
HL	(İlk remisyon)CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I
	Chemosensitive relapse, no prior auto-HSCT	D/III	D/III	GNR/III	S/I
	Chemosensitive relapse, after prior auto-HSCT	S/II	S/II	CO/III	CO/III
	Refractory	D/II	D/II	D/III	CO/III

MMAD mismatched alternative donors (cord blood, haploidentical and mismatched unrelated donors)

Duarte R et al BMT 2019

TANI	ICD	HASTALIK RİSK GRUBU VEYA EVRESİ	ALLOJENİK HKHT			OTOLOG HKHT	EKLER
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM/İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ HAPLO		
Hodgkin Hastalığı (Klasik Hodgkin Lenfoma)	C81	TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
		Kemosensitif relaps (otolog nakil yapılmamış)	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		Kemosensitif relaps (Otolog nakil yapılmış)	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilir	
Hodgkin hastalığı, Lenfosit ağırlıklı (Lenfosit Predominant Nodüler Hodgkin Lenfoma)	C81.0	TR2 veya Kemosensitif relaps	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	

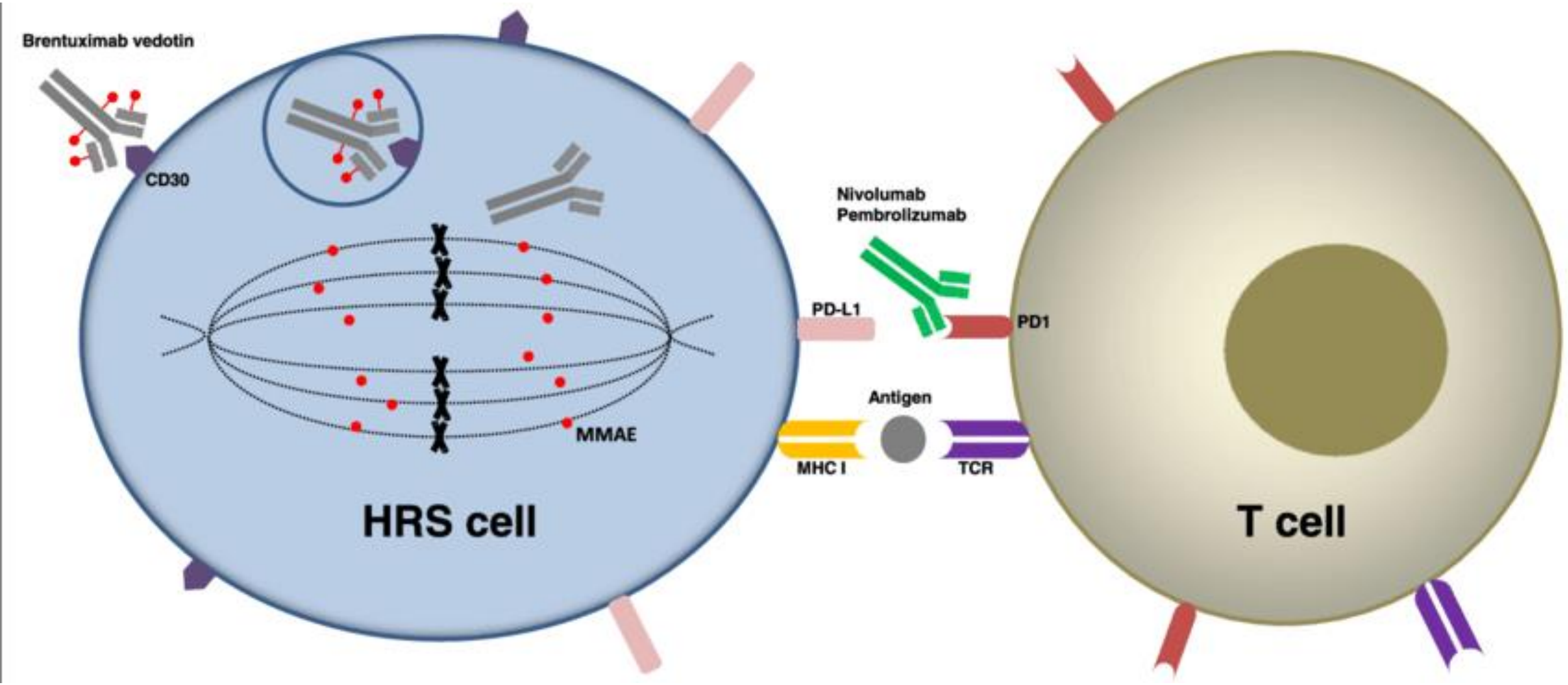
Geleneksel Kemoterapi Temelli Kurtarma Yaklaşımları

Table 1. Salvage chemotherapy options for relapsed or refractory (r/r) classical Hodgkin lymphoma.

Agent	Dose/Schedule		Patients Evaluable	CR/ORR	% ASCT	PFS	Median Follow up
ICE	Etoposide 100 mg/m^2 Day 1–3 Ifosfamide 5 g/m^2 Day 2 Carboplatin AUC 5 Day 2	Every 3 weeks	65	26%/88%	88%	58% ‡	43 months
DHAP	Cisplatin 100 mg/m^2 Day 1 Cytarabine 2 mg/m^2 q12hr Day 2 Dexamethasone 40 mg Day 1–4	Every 3 weeks	102	21%/88%	100%	59% †	30 months
GVD	Gemcitabine 1000 mg/m^2 Day 1 and 8 Vinorelbine 20 mg/m^2 Day 1 and 8 Doxorubicin 15 mg/m^2 Day 1 and 8	Every 3 weeks	41	19%/70%	95%	52% † (4 year)	43 months
IGEV	Ifosfamide 2000 mg/m^2 Days 1–4 Gemcitabine 800 mg/m^2 Days 1 and 4 Vinorelbine 20 mg/m^2 Day 1 Prednisolone 100 mg Days 1–4	Every 3 weeks	91	54%/81%	86%	53% † (3 year)	26 months
ESHAP	Etoposide 40 mg/m^2 Days 1–4 Cisplatin 25 mg/m^2 Days 1–4 Cytarabine 2000 mg/m^2 Day 5 Methylprednisolone 500 mg Days 1–4	Every 3 or 4 weeks	82	50%/67%	91%	56 months † (median) 52 months ‡ (median)	87 months
BEGEV	Gemcitabine 800 mg/m^2 Day 1 and 4 Vinorelbine 20 mg/m^2 Day 1 Bendamustine 90 mg/m^2 Day 2–3 Prednisone 100 mg Day 1–4	Every 3 weeks	58	75%/83%	88%	77% †/59% ‡	60 months

CR, complete response; ORR, objective response rate; ASCT, autologous stem cell transplant; PFS, progression-free survival. † ASCT; ‡ All patients.

Voorhees T, Beaven AW, Cancer 2020



Brentuksimab Vedotin

Nivolumab
Pembrolizumab

How I incorporate novel agents into the treatment of classical Hodgkin lymphoma

BLOOD 19 AUGUST 2021 | VOLUME 138, NUMBER 7

Narendranath Epperla[1] and Alex F. Herrera[2]

Table 2. Novel agent–based salvage regimens in second-line therapy in cHL

Regimen	Phase	N	Primary refractory, n	Relapsed, n	CMR, %	PFS, %	Reference
BV based salvage regimens							
Sequential BV and chemotherapy							
BV→augmented ICE	2	45	25	20	76*	82 at 3 y	44
BV→salvage therapy	2	57	35	22	74†	71 at 2 y	45
Combination BV and chemotherapy/ novel agents							
BV + ICE							
BV-ICE x 2	1/2	16	11	5	69	Not reported	47
BV-ICE x 2-3	2	42‡	12	30	69	69 at 1 y	48
BV + ESHAP	1/2	66	40	26	70	71 at 30 mo	49
BV + DHAP	2	55	23	32	81	74 at 2 y	50
BV + Gemcitabine	1/2	45§	29	16	67	Not reached	51
BV + bendamustine	1/2	55	28	27	74	62.6 at 2 y	52
BV + nivolumab	1/2	91	38	53	67	77 at 3 y	53,54
Anti–PD-1 based salvage regimens							
N±ICE‖	2	39	18	21	86¶	79 at 1 y	58
Pem-ICE	2	23	8	15	96	Not reported	59
Pem-GVD#	2	39	16	23	95	Not reached	60,61

Kazanan kombinasyonu seçebilir miyiz?

Kombinasyon seçimlerimize ne rehberlik edecek?

Yeni Kurtarma Yaklaşımları

Table 2. Novel and investigational salvage approaches for r/r classical Hodgkin lymphoma.

Agent	Dose and Schedule		Patients Evaluable	CR/ORR	% ASCT	PFS or TTP	Median Follow up	NCCN Rec
BV	BV 1.2 mg/kg Day 1, 8, 15 *	Every 4 weeks	65	28%/73%	26%	80% † (6 year)	72 months	Yes
BV + Benda	BV 1.8 mg/kg Day 1 Benda 90 mg/m^2 Days 1–2	Every 3 weeks	53	74%/93%	76%	70 †/63% ‡ (2 year)	21 months	Yes
BV + Nivo	Nivo 3 mg/kg Day 1 BV 1.8 mg/kg Day 1	Every 3 weeks	91	67%/85%	74%	91% †/78% ‡ (2 year)	23 months	Yes
BV + DHAP	BV 1.8 mg/kg Day 1 Cisplatin 100 mg/m^2 Day 1 Cytarabine 2 g/m^2 Day 2 Dexamethasone 40 mg Days 1–4	Every 3 weeks	61	78%/87%	87%	76% ‡ (2 year)	21 months	No
BV + ICE	BV 1.8 mg/kg Day 1 and 8 Ifosfamide 5 g/m^2 Day 2 Etoposide 100 mg/m^2 Day 1–3 Carboplatin AUC 5 Day 2	Every 3 weeks	39	69%/92%	51%	69% ‡ (1 year)	N/A	No
Nivolumab	Nivo 3 mg/kg Day 1	Every 2 weeks	37	59%/89%	73%	79% ‡ (1 year)	11 months	No
Pembro + GVD	Pembrolizumab 200 mg Day 1 Gemcitabine 1000 mg/m^2 Day 1, 8 Vinorelbine 20 mg/m^2 Day 1, 8 Doxorubicin 15 mg/m^2 Day 1, 8	Every 3 weeks	14	93%/100%	100%	100% ‡	4 months	No

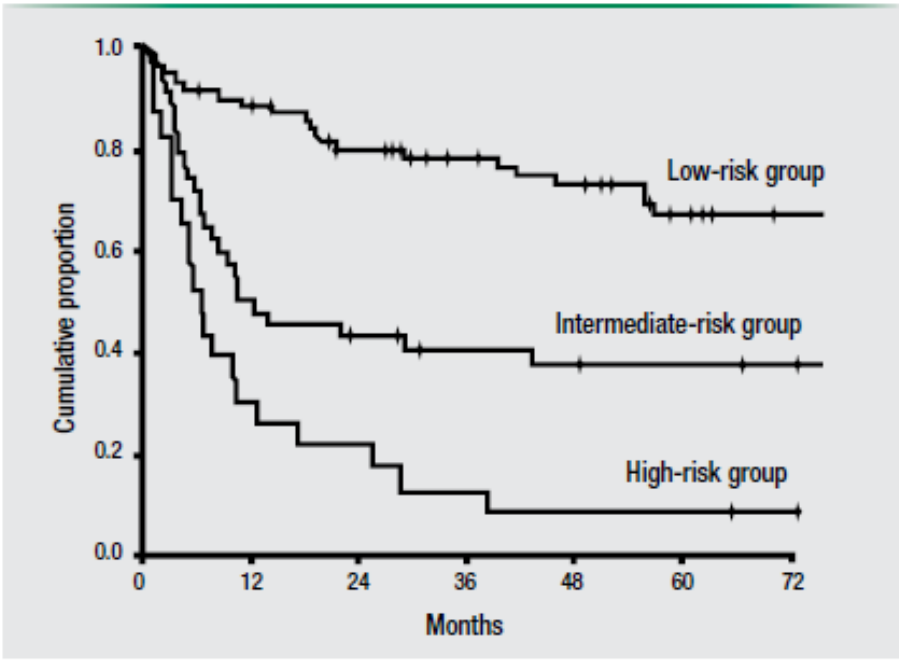
CR, complete response; ORR, objective response rate; ASCT, autologous stem cell transplant; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; NCCN, National Comprehensive Care Network; Rec, recommended. * Not including subsequent augmented ICE; † ASCT; ‡ All patients.

Voorhees T, Beaven AW, Cancer 2020

ASCT'yi takiben nüks edecek hastaları belirlemeye yardımcı olabilecek risk faktörleri

- Dirençli hastalık
- Ön tedaviden sonra erken nüks (<12 ay)
- ASCT öncesi nüksde ekstranodal hastalık
- ASCT öncesi nüksde B semptomları
- ASCT öncesi kemo-duyarlılık eksikliği
- ASCT zamanında rezidüel hastalık
- ASCT öncesi pozitif FDG-PET taraması
- ASCT öncesi bulky (hacimli) hastalık
- Nükste daha yüksek hastalık evresi
- ASCT öncesi anemi
- >1 nüks veya >2 önceki rejim

Progression-free survival based on a prognostic model using risk groups[1,*]



*High, intermediate and low risk were defined as patients with 0-1, 2 or 3 risk factors, respectively. The 3 factors incorporated into the model were B symptoms at pre-ASCT relapse, transplantation in CR and chemosensitive disease at the time of ASCT.[1]

Clinical Advances in Hematology and Oncology 2015; Volume 13, Issue 2, Supplemet 2
Majhail NS. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(10): 1065.

ASCT sonrası idame tedavisi

- ASCT, R/R cHL'li birçok hasta için tedavi edicidir.
- Bununla birlikte, **yüksek riskli hastalar**, uzun vadeli **kötü prognoz** ile nakilden sonra sıklıkla nüks etmeye devam etmektedir.
- **Nakil sonrası Brentuksimab Vedotin idamesinin bu yüksek risk grubu için sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir.**

Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Craig H Moskowitz, Auayporn Nademanee, Tamas Masszi, Edward Agura, Jerzy Holowiecki, Muneer H Abidi, Andy I Chen, Patrick Stiff ,Alessandro M Gianni, Angelo Carella, Dzhelil Osmanov, Veronika Bachanova, John Sweetenham, Anna Sureda, Dirk Huebner, Eric L Sievers,Andy Chi, Emily K Larsen, Naomi N Hunder, Jan Walewski

Lancet 2015; 385: 1853.

AETHERA Çalışmasının Risk Faktörleri

AETHERA çalışmasında aşağıdaki risk faktörlerine sahip hastalar yüksek progresyon riskinde kabul edilip, çalışmaya dahil edilmişlerdir:

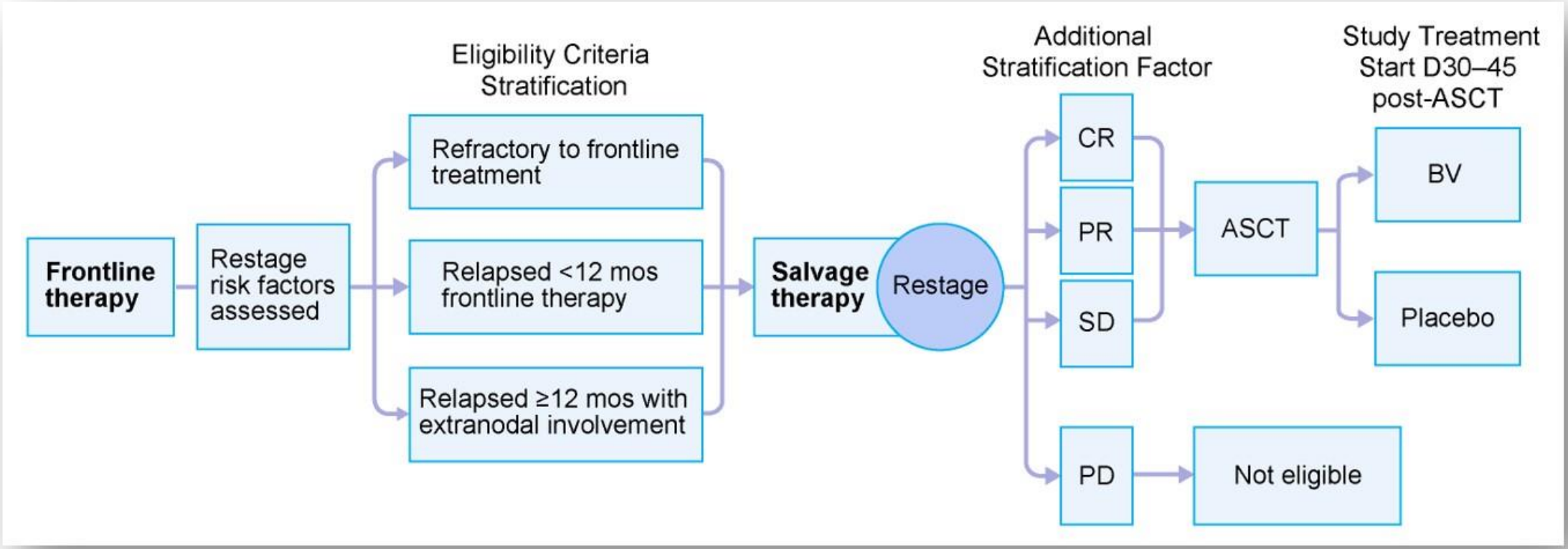
- **12 aydan önce erken relaps veya ilk basamak tedaviye refrakter hastalık**
- **Bir önceki kurtarma rejiminde en iyi yanıtın kısmi remisyon veya stabil hastalık olması**
- **OKHN öncesi ekstranodal hastalık**
- **OKHN öncesi B semptomlarının varlığı**
- **2 veya daha fazla kurtarma rejimi uygulanmış olması**

Moskowitz C et al. Lancet 2018

AETHERA Çalışmasının Dizaynı

Dizayn : Faz 3 randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışma
Amaç: OKHN sonrası progresyon riski olan HL hastalarında plaseboya karşı BV etkinliğinin ve güvenliğinin karşılaştırılması

Sonlanım noktaları: *Primer :* PFS per IRF; *Sekonder :* OS, güvenlik, tolerabilite

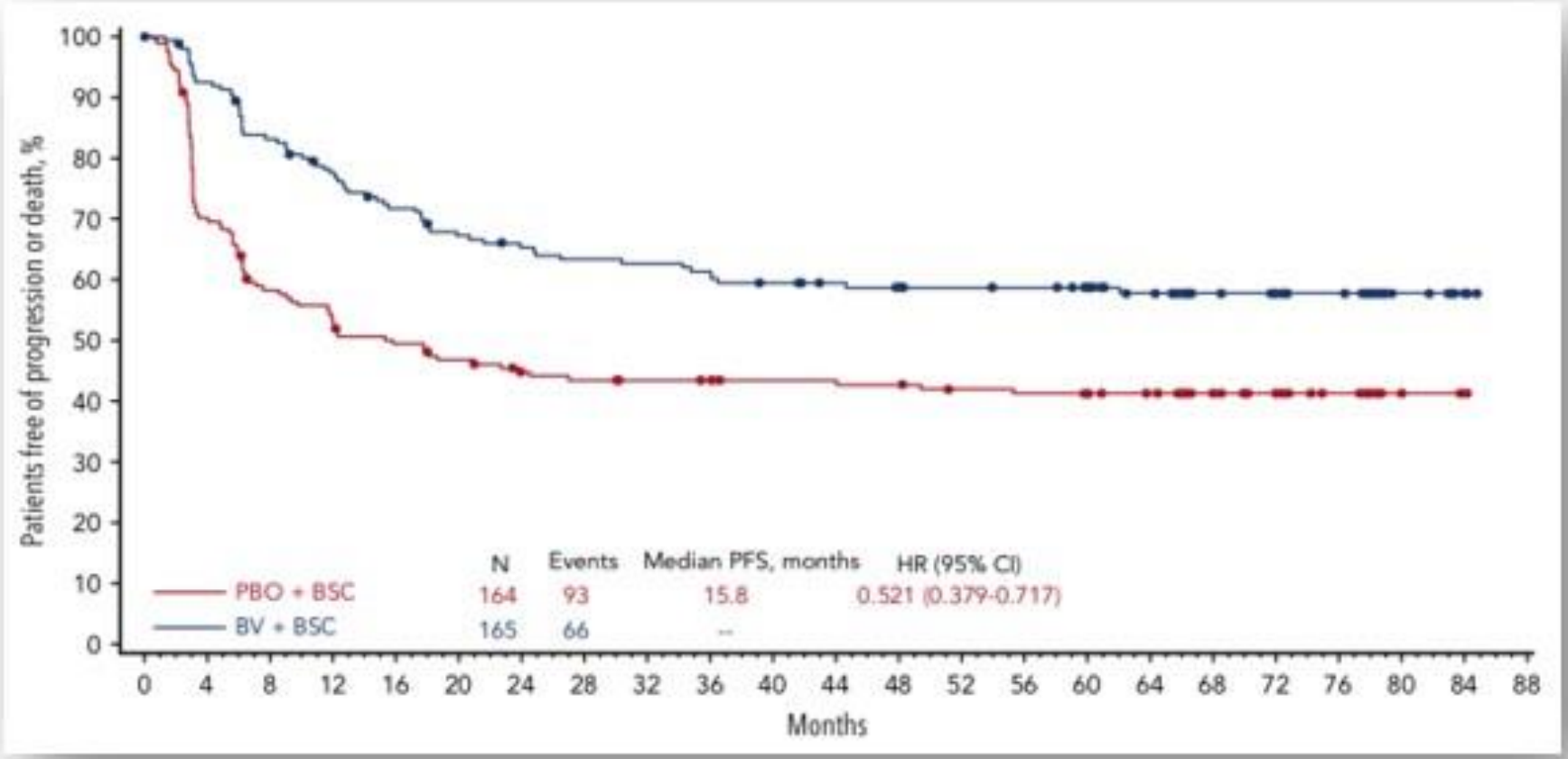


- **N:** 329 **Doz Şeması**: Hastalar 16 kür BV (1.8 mg/kg) veya plasebo, 21 günde bir almak üzere randomize edilmiştir.

Moskowitz C et al. Lancet 2015

AETHERA Çalışmasının 5-Yıllık Etkinlik Verileri

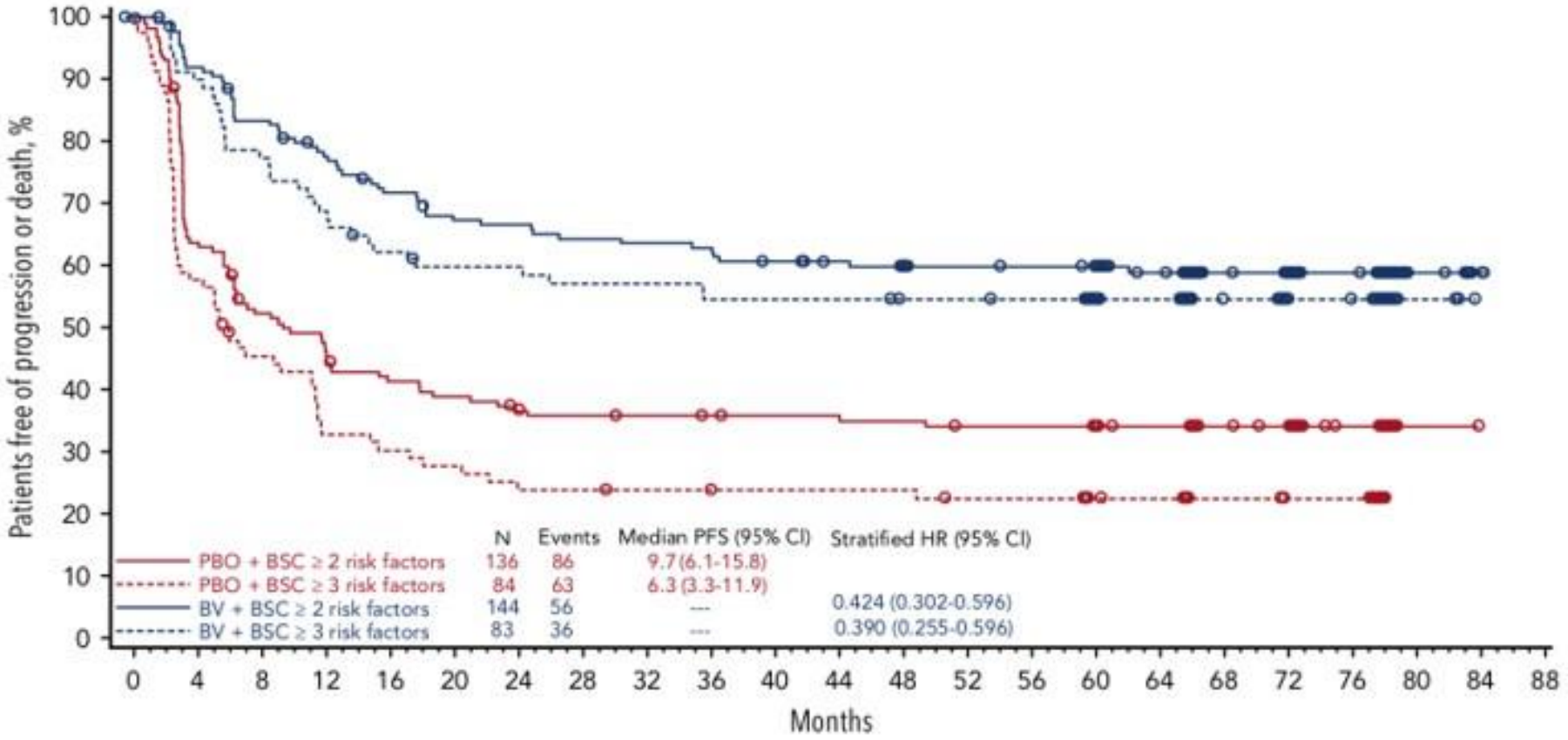
- 5 yıllık PFS oranı, BV kolunda **%59**, plasebo kolunda **%41**' dir.
- 2, 3 ve 5 yıllık gözlem sürelerinde tutarlı bir şekilde BV kolunda **%30 oranında PFS avantajı** sağlanmıştır.



Moskowitz C. Lancet 2015;385:1853. Moskowitz C. Blood 2018; 132:2639.

AETHERA Çalışmasının 5-Yıllık Etkinlik Verileri

- 5 yıllık PFS avantajı risk faktörleri arttıkça artış göstermiştir.
  - **≥ 2** risk faktörü olan hastalarda **HR=0.424**; **≥ 3** risk faktörü olan hastalarda **HR= 0.390**



FDA onay (18.8.15) OKHN sonrası nüks veya progresyon riski taşıyan klasik HL hastalarında konsolidasyon tedavisi olarak

5 yıllık gözlem süresinin sonunda, periferal nöropati hastaların **%90'ında** iyileşme ve/veya tamamen düzelme gösterdi.

Moskowitz C. Blood 2018; 132:2639.

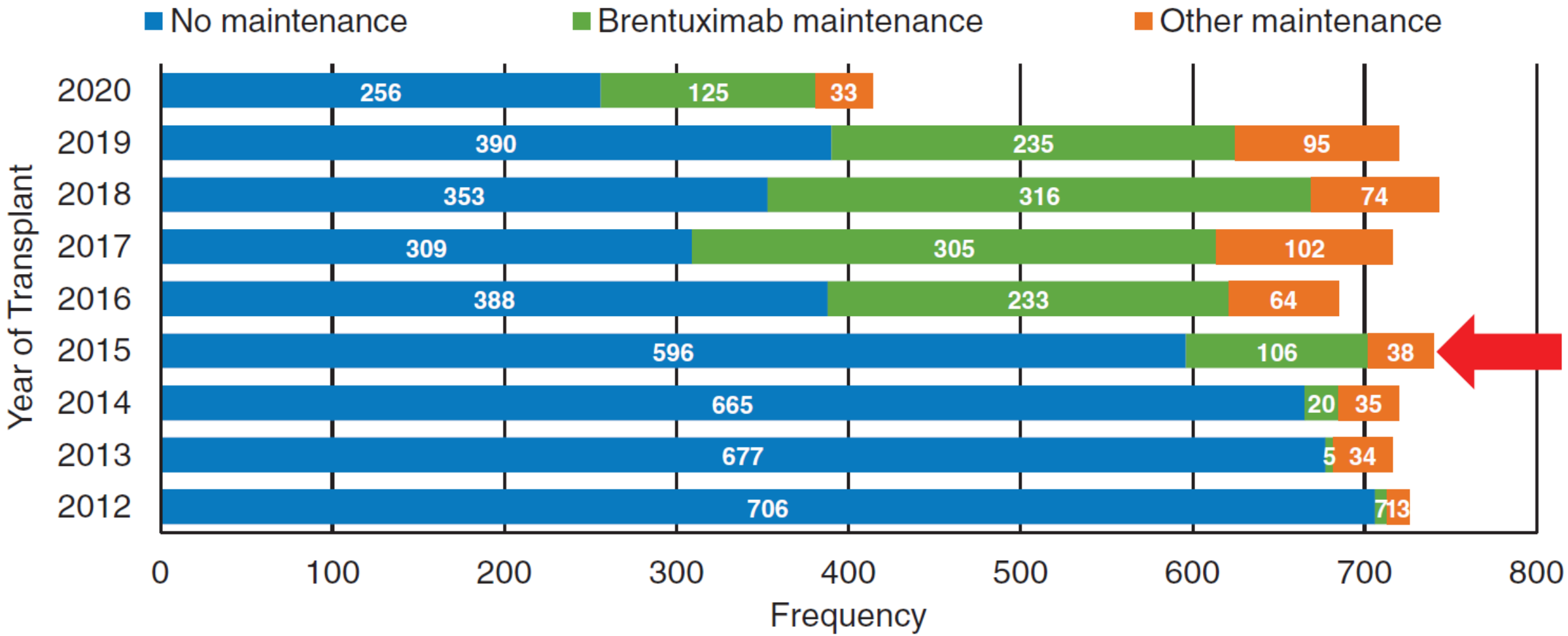


Figure 1. Increased use of BV as post-autologous transplant consolidation therapy in the US. *Red arrow:* year of AETHERA trial publication; 2020 data incomplete. Based on CIBMTR registry data.

Double- refractory Hodgkin lymphoma:tack ling relapse after brentuximab vedotin and checkpoint inhibitors

Narendranath Epperla and Mehdi Hamadani Hematology 2021 | ASH Education Program

DİĞER KONSOLİDASYON ÇALIŞMALARI

PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation

Philippe Armand, Yi-Bin Chen, Robert A. Redd, Robin M. Joyce, Jad Bsat, Erin Jeter, Reid W. Merryman, Kimberly C. Coleman, Parastoo B. Dahi, Yago Nieto, Ann S. LaCasce, David C. Fisher, Samuel Y. Ng, Oreofe O. Odejide, Arnold S. Freedman, Austin I. Kim, Jennifer L. Crombie, Caron A. Jacobson, Eric D. Jacobsen, Jeffrey L. Wong, Sanjay S. Patel, Jerome Ritz, Scott J. Rodig, Margaret A. Shipp, Alex F. Herrera

Blood (2019) 134 (1): 22–29.

624.HODGKIN LYMPHOMA AND T/NK CELL LYMPHOMA-CLINICAL STUDIES| NOVEMBER 5, 2020

Consolidation with Nivolumab and Brentuximab Vedotin after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with High-Risk Hodgkin Lymphoma

Alex F. Herrera, MD, Lu Chen, PhD, Yago Nieto, MD, Leona Holmberg, MD PhD, Patrick B. Johnston, Matthew Mei, MD, Leslie Popplewell, MD, Saro H. Armenian, DO, MPH, Thai Cao, MD, Len Farol, MD, Firoozeh Sahebi, MD, Ricardo Spielberger, MD, Robert Chen, MD, Auayporn P. Nademanee, MDBS, Lacolle Peters, Neena Kennedy, Steven T. Rosen, MD, Larry W Kwak, MD PhD, Stephen J. Forman, MD, Tatyana A. Feldman, MD

Blood (2020) 136 (Supplement 1): 19–20.

- PD-1 blokajı, tek başına veya BV ile kombinasyon halinde R/R cHL'li hastalarda oto-HCT sonrası konsolidasyon olarak da değerlendirilmiştir.
- Ayrı faz 2 çalışmalarda, pembrolizumab (8 döngü, n 530) veya BV+Nivo (8 döngü; n 559)
- 19 aylık PFS ile sırasıyla %81 ve %92

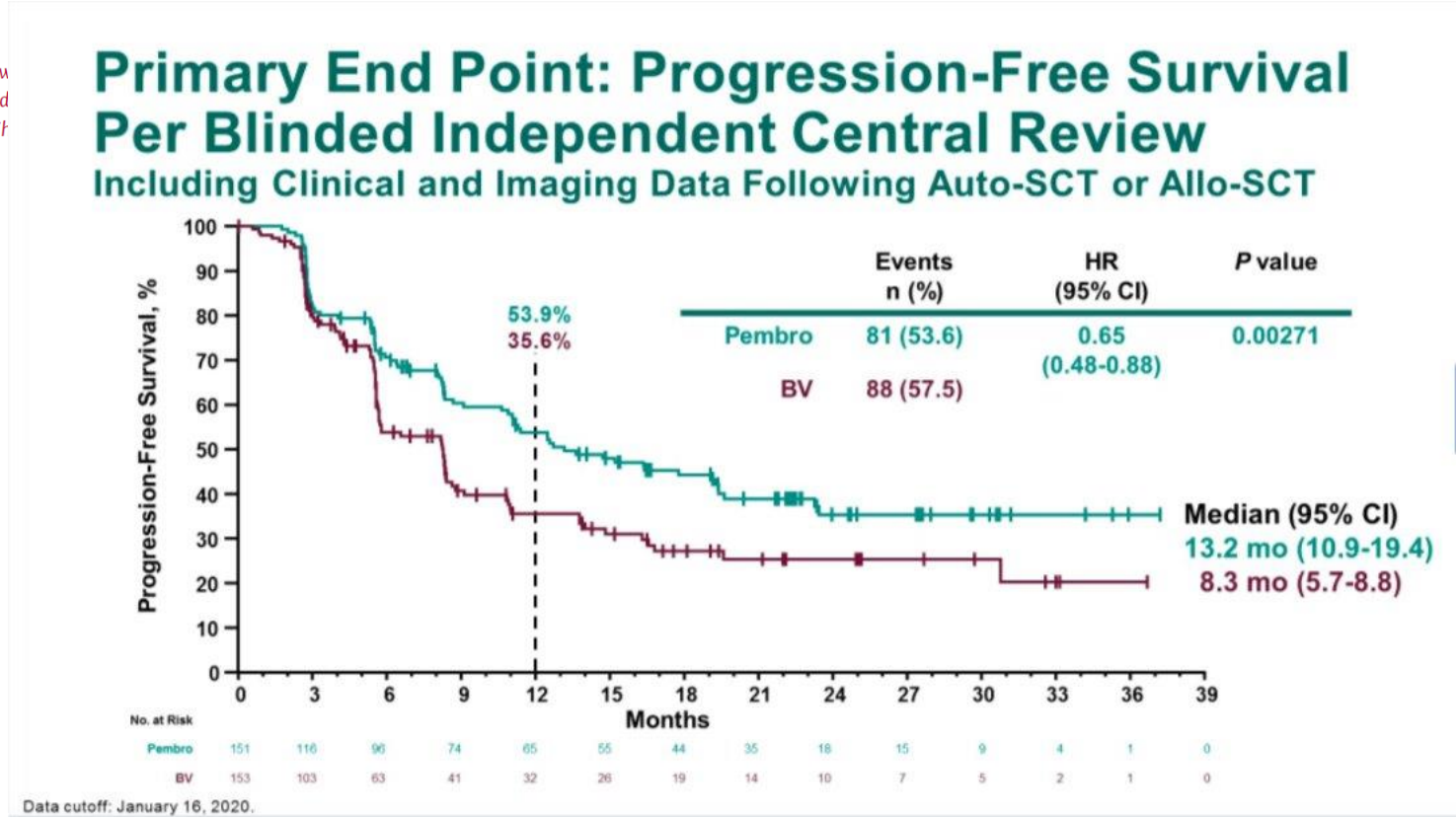
Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study

John Kuruvilla, Radhakrishnan Ramchandren, Armando Santoro, Ewa Paszkiewicz-Kozik, Robin Gasiorow
Laura Maria Fogliatto, Iara Goncalves, Jose S R de Oliveira, Valeria Buccheri, Guilherme F Perini, Neta Gold
Michael Dickinson, Mieczyslaw Komarnicki, Andrew McDonald, Muhit Ozcan, Naohiro Sekiguchi, Ying Zh
Pier Luigi Zinzani, on behalf of the KEYNOTE-204 investigators*

151 hasta pembro, 153 hasta Bv
Median takip: 25.7 aylık (IQR 23.4–33.0)
Medyan PFS:
Pembrolizumab için 13.2 ay (%95 GA 10.9–19.4)
Brentuksimab vedotin için 8.3 ay (5.7–8.8)
(HR 0.65 [%95) CI 0·48–0·88];p=0,0027).

Pembro, Bv'den daha uzun süren yanıtlar elde etti
ORR: 65.6% vs 54.2% (P = .0225);
median DoR: 20.7 vs 13.8 ay

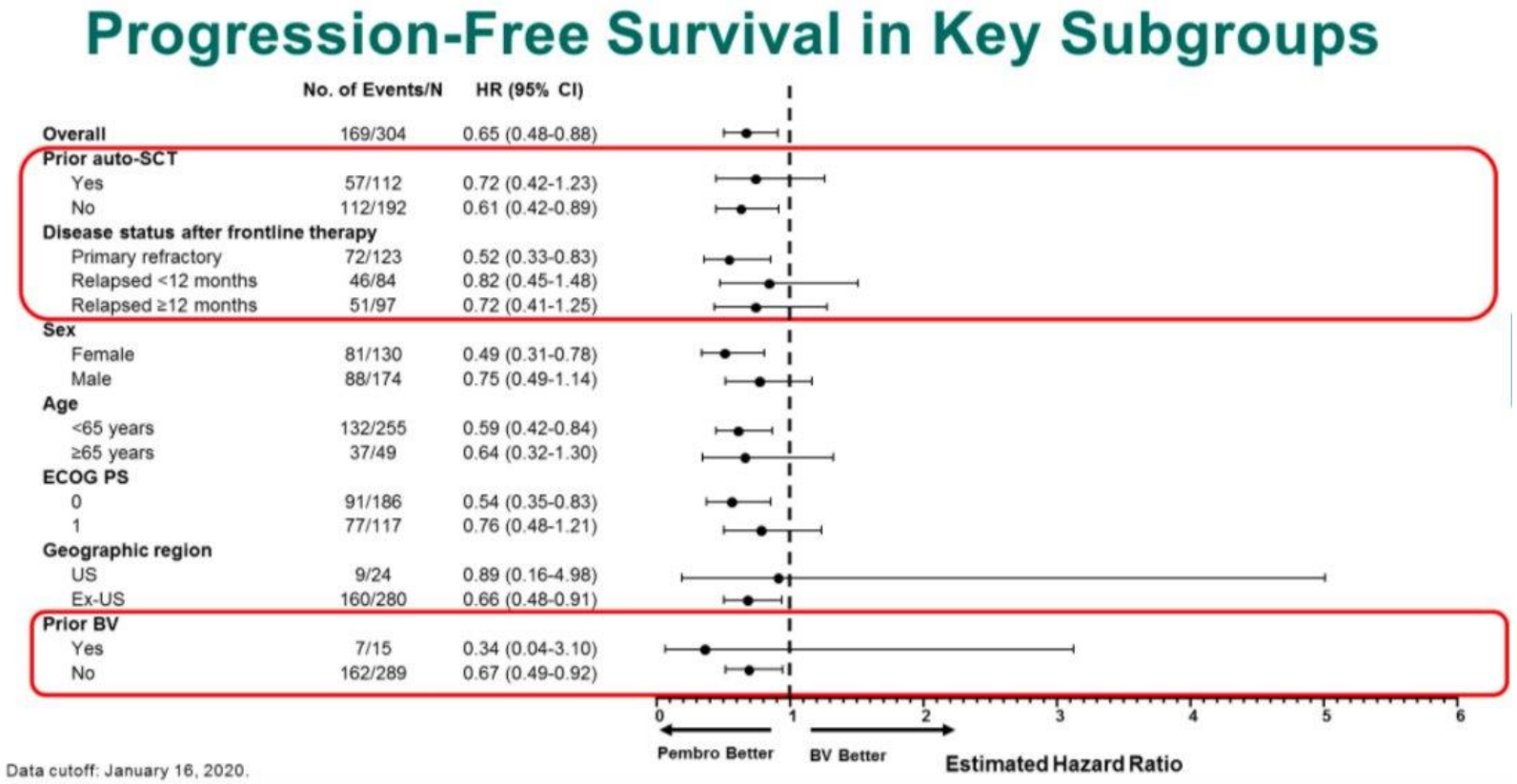
Pembro kolunda (%16) Bv kolunda(%11) tedaviye bağlı ciddi yan etki



Funding Merck Sharp & Dohme Corp ***Lancet Oncol* 2021; 22: 512–24**

Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study

John Kuruvilla, Radhakrishnan Ramch
Laura Maria Fogliatto, Iara Goncalves,
Michael Dickinson, Mieczyslaw Koma
Pier Luigi Zinzani, on behalf of the KEY



ASCT için uygun olmayan, primer refrakter hastalığı olan ve daha önce brentuksimab vedotin kullanmamış olan hasta alt grupları için PFS yararı gözlemlendi

Funding Merck Sharp & Dohme Corp *Lancet Oncol* 2021; 22: 512–24

ASCT'den sonra Nüks
veya
ASCT için Uygun olmayan R/R cHL’ye Yaklaşım

Brentuksimab vedotin

VOLUME 30 · NUMBER 18 · JUNE 20 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma

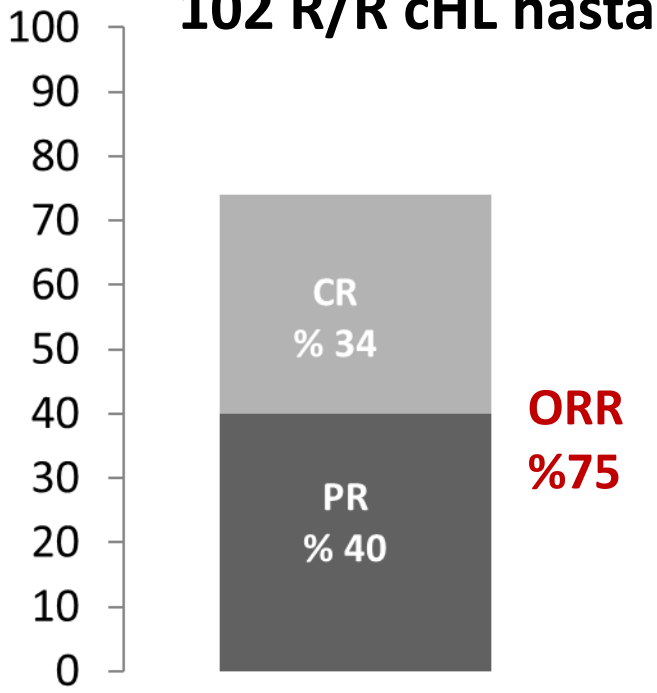
Anas Younes, Ajay K. Gopal, Scott E. Smith, Stephen M. Ansell, Joseph D. Rosenblatt, Kerry J. Savage, Radhakrishnan Ramchandren, Nancy L. Bartlett, Bruce D. Cheson, Sven de Vos, Andres Forero-Torres, Craig H. Moskowitz, Joseph M. Connors, Andreas Engert, Emily K. Larsen, Dana A. Kennedy, Eric L. Sievers, and Robert Chen

Anas Younes, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Ajay K. Gopal, University of Washington/ Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle; Emily K. Larsen, Dana A. Kennedy, and Eric L. Sievers, Seattle Genetics, Bothell, WA; Scott E. Smith, Loyola Univer-

Processed as a Rapid Communication manuscript. See accompanying editorial on page 2171 and articles on pages 2190 and 2197; listen to the podcast by Dr Soiffer at www.jco.org/podcasts

Çok uluslu, açık etiketli, faz II çalışma

102 R/R cHL hastası



ORR %75

Median PFS (tüm hastalar için) **5.6 ay**

CR hastalarda median DoR: **20.5 ay**

1.5 yıllık gözlem sonucu 31 hasta progresyonsuz hayattaydı.

%94 tümör regresyonu görülmüştür.

YE: Gn. geri dönüşlü ve doz değişikliğiyle kontrol altına alınabilen periferik nöropati ve nötropenidir

J Clin Oncol 2012; 30(18): 2183.

Brentuksimab vedotin

Brief Report

blood

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma

Robert Chen,[1,*] Ajay K. Gopal,[2,*] Scott E. Smith,[3] Stephen M. Ansell,[4] Joseph D. Rosenblatt,[5] Kerry J. Savage,[6] Joseph M. Connors,[6] Andreas Engert,[7] Emily K. Larsen,[8] Dirk Huebner,[9] Abraham Fong,[8] and Anas Younes[10]

[1]City of Hope National Medical Center, Duarte, CA; [2]Division of Medical Oncology, Department of Medicine, University of Washington/Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; [3]Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Medicine, Loyola University Medical Center, Maywood, IL; [4]Mayo Clinic, Rochester, MN; [5]Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL; [6]British Columbia Cancer Agency Centre for Lymphoid Cancer, Vancouver, BC, Canada; [7]German Hodgkin Study Group, Department of Internal Medicine I, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany; [8]Seattle Genetics, Inc., Bothell, WA; [9]Millenium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA; and [10]Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

5 yılda, hasta (N:102) **medyan genel sağkalım (OS) 40.5 ay**

Tahmini genel sağkalım (OS) oranı %41 (PFS) oranı %22

Bv ile (N:34) tam yanıt (CR) elde eden hastalarda tahmini OS ve PFS oranları %64 ve %52

13 hasta (tüm CR hastalarının %38'i) takipte ve çalışma kapanışında remisyonda kaldı.

13 hastadan 4'ü konsolidatif hematopoietik allojenik kök hücre nakli aldı

9'u (kayıtlı tüm hastaların %9'u) BV ile tek başına CR'de kaldı. KÜR?

Younes A. J Clin Oncol. 2012;30:218

Chen R. Blood, 22 Sept 2016; 128, 12, 2016

PD-1 İnhibitörleri (Nivolumab, Pembrolizumab)

	CheckMate 205	KEYNOTE- 087
	Nivolumab	Pembrolizumab
Doz	3 mg/kg, 2 haftada bir	200 mg, 3 haftada bir
N	243	210
ORR %	69	69
CR %	16	22
PFS (ay)	15	14
İmmün ilişkili yan etkiler	Hipotroidi, döküntü, hepatit, pnömonit, kolit	Hipo/hipertroidi Pnömonit

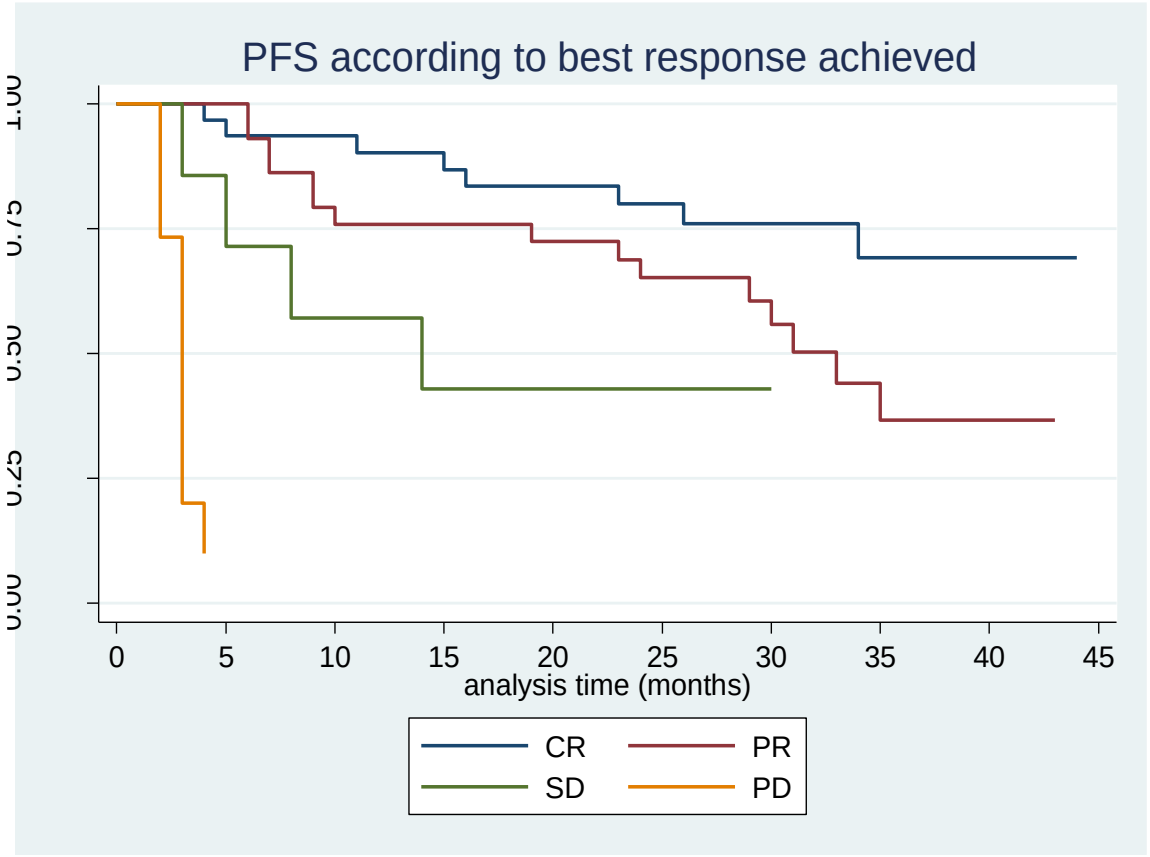
Armand P. J Clin Oncol 2018; 36, 1428. Zinzani PL. Blood 2019; 134, 240.

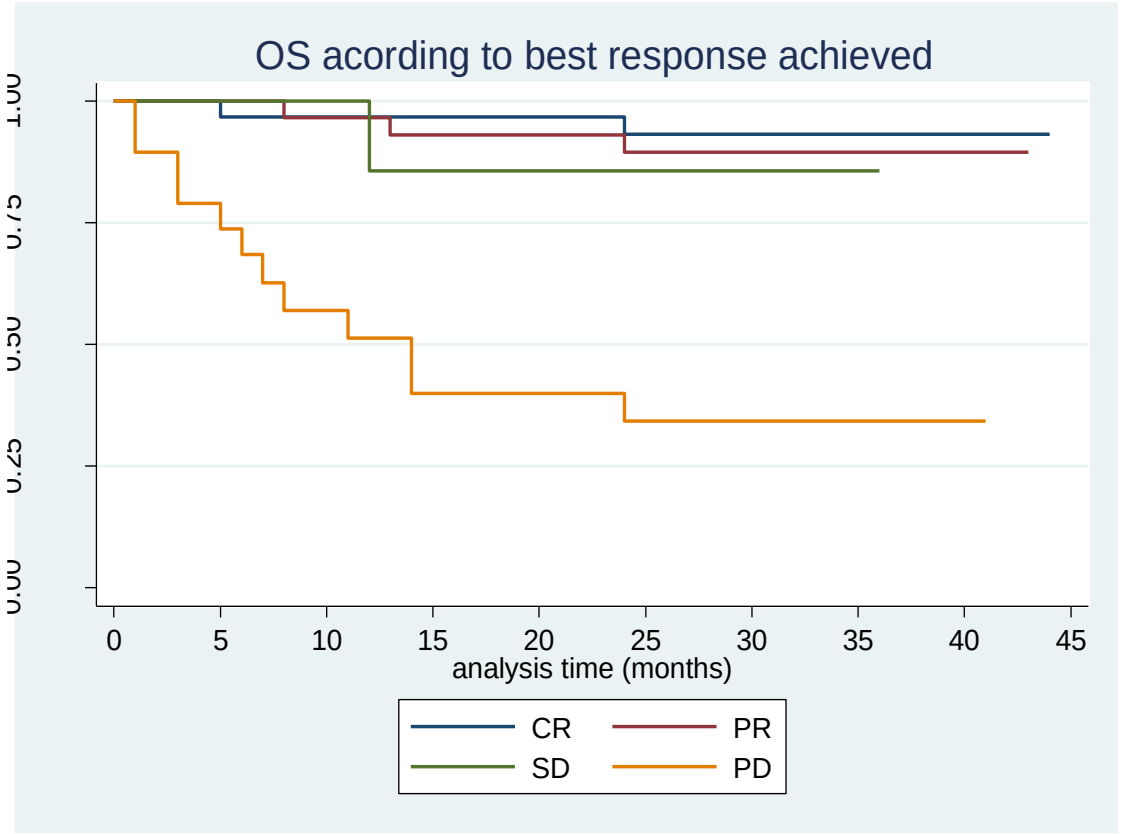
Overview of the results of PD-1 inhibitors in clinical trial and real-life settings

	Türkiye gerçek yaşam verisi	CheckMate 205	KEYNOTE087	LYSA	GELTAMO	US group
n	86	243	210	78	74	53
Follow-up	median 29 months	minimum 31 months	10.1 months	34.3 months	NA	29 moths
Previous treatments						
auto-SCT	66%	100%	61%	61.5%	45%	5%
BV	77%	74%	83%	100%	97%	91%
Medan line of previous treatments	5	4	4	6	4	4
Best Response with PD1 inhibitor						
ORR	70%	71%	69%	65.8%	58%	68%
CR	36%	21%	22.4%	38.2%	29%	45%
PR	34%	50%	46.7%	27.6%	29%	23%
SD	8%		14.8%	14.5%	13%	4%
PD	22%		14.3%	19.7%	29%	19%
Stem cell transplantation n (%)	28 (32.5%)					
auto-SCT	13 (15%)				4 (5%)	4 (7%)
allo-SCT	15 (17.5%)	44 (18%)		21.8%	36 (49%)	1 (2%)
Median duration of response						
CR	29 months	32 months	NR	24.3 months	NA	NR
PR	28 months	13 months	NR		NA	55% at 12 months
Survival						
OS	78.7% (24 months)	24 months; 90% (cohortA) 86% (cohortB) 86% (cohortC)	Median NR; 9-months OS was 97.5%	Median 38.7 months 65% at 3-yr	54% at 2-yr	%80 (12 ay)
PFS	58.5% (24 months); median NR for CR; 31.5 months for PR and 11 moth for SD	Median 34.1 months for CR, 15.1 months for PR, 8.3 months for SD	PFS at 9 months was 72.4%	Median 12.1 months (NR for CR; 9.3 months for PR)	NA	%74 (12 ay)

Ansell et al. NEJM 2015, Younes et al. Lancet Oncol 2016, Chen et al. JCO 2017Armand et al. JCO 2018, Bair et al. The Oncologist 2018

Hayatta kalma eğrileri





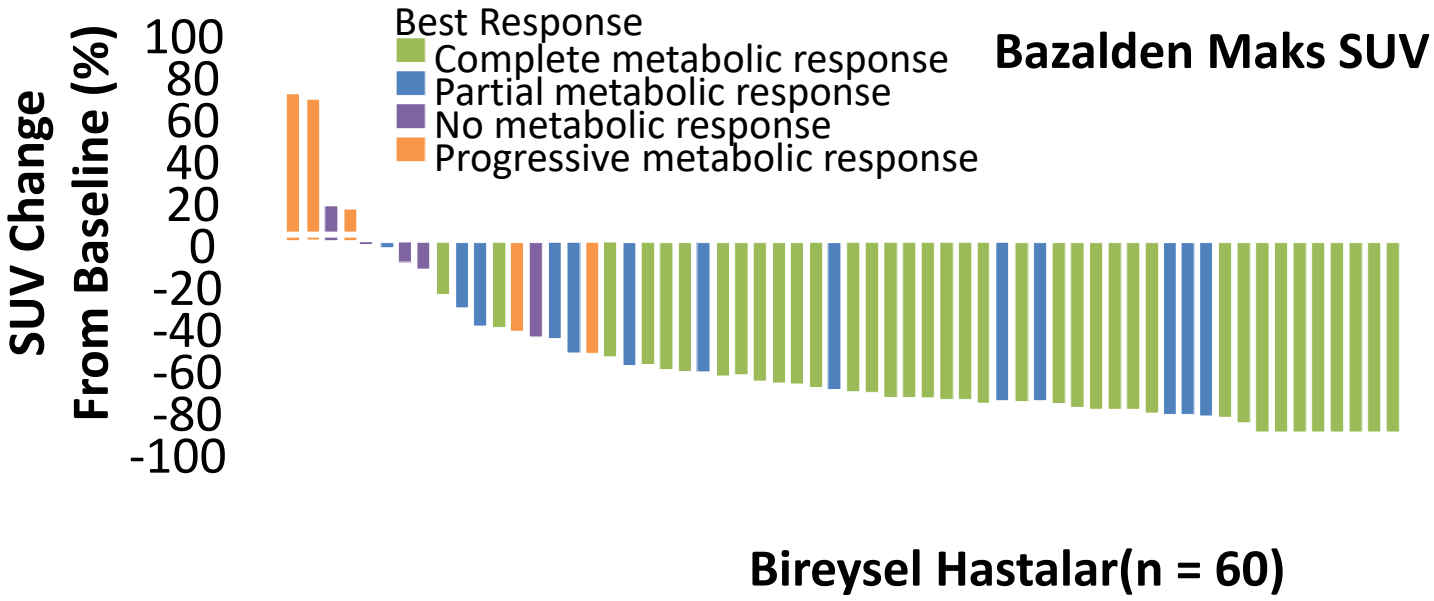
Median PFS CR vakalarda ulaşılamadı
PR:31.5 ay
SD:11 ay
PD:2.5 ay

CR, PR, SD'li hastalar için medyan OS'ye ulaşılamadı

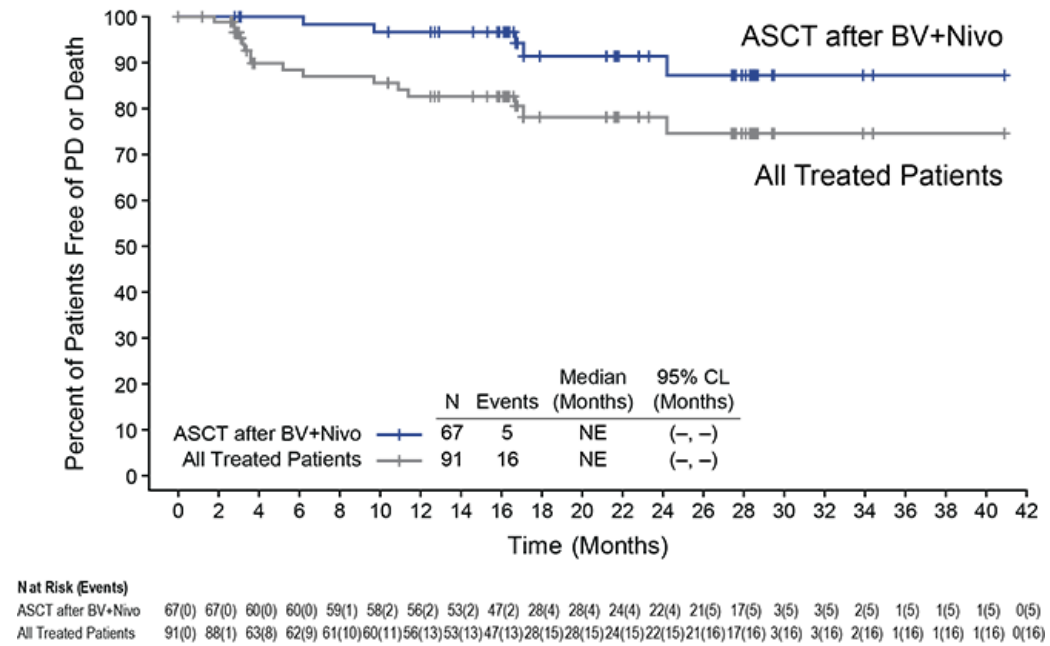
PD: 11 ay

HL'de İlk Kurtarma Tdv Olarak Brentuximab Vedotin + Nivolumab

- Nükseden/refrakter HL hastalarında başlangıç kurtarma tedavisi olarak eşzamanlı brentuksimab vedotin + nivolumab çok merkezli, açık etiketli faz I/II çalışması(N = 62)



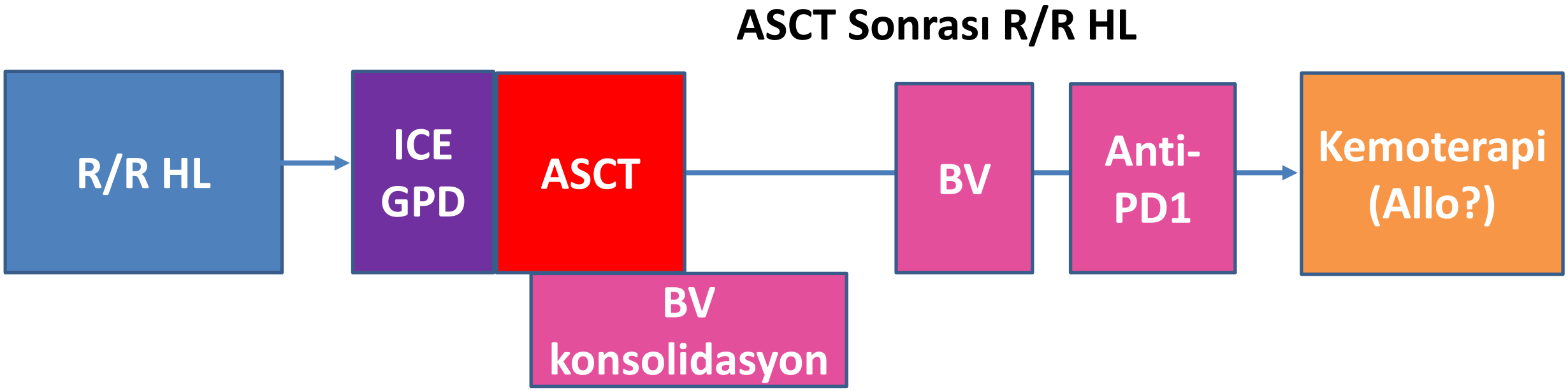
Bazalden Maks SUV Değişimi



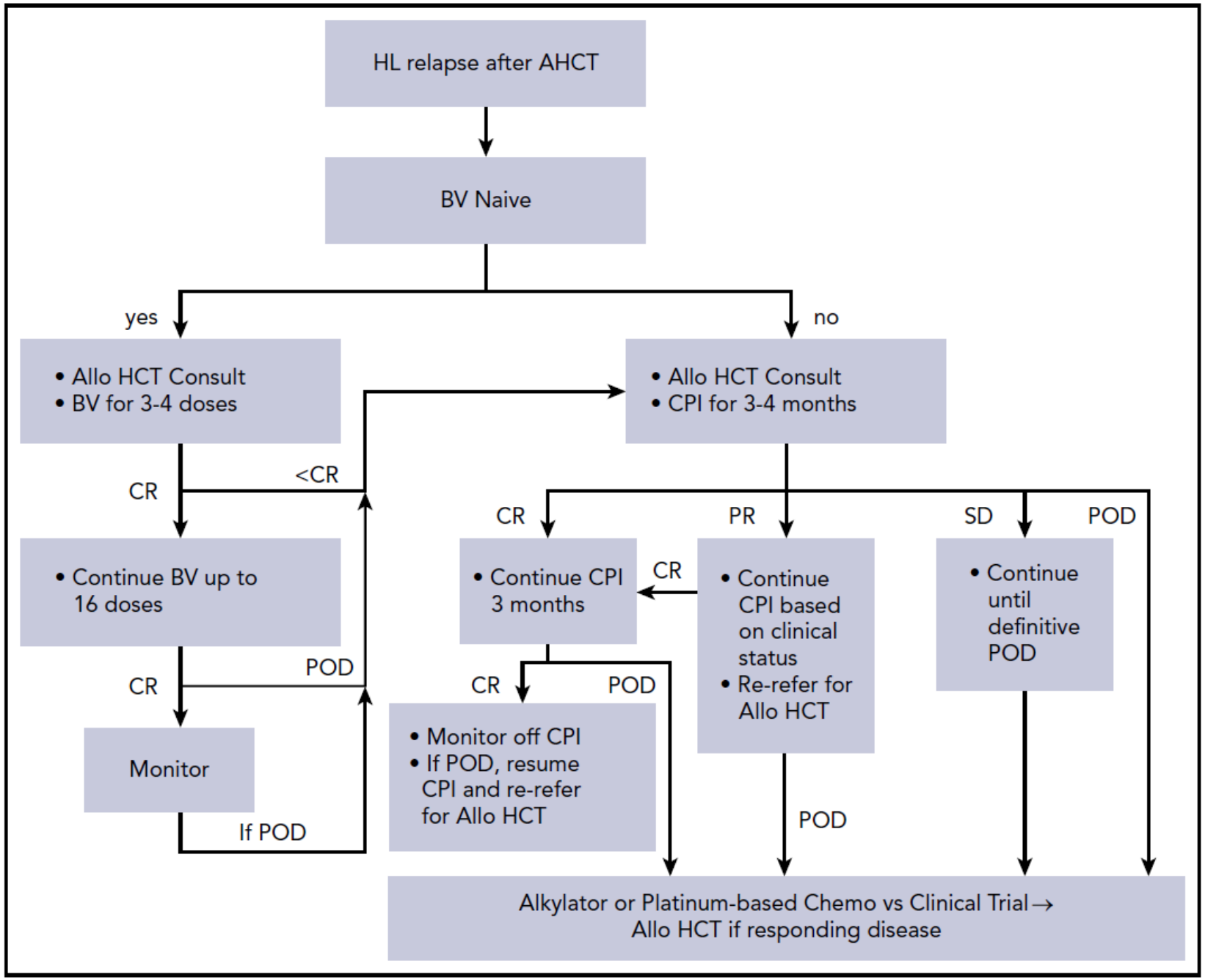
- ORR 82% (CR 61%); n = 54 ASCT yapıldı
- %74 otolog nakil oldu

Herrera. Blood. 2018;131:1183.

2016 larda Hodgkin Lenfoma Yönetimi



Alex F. Herrera
City of Hope



Gunjan L. Shah, Craig H. Moskowitz *Blood* (2018) 131 (15): 1689–1697.

How I incorporate novel agents into the treatment of classical Hodgkin lymphoma

BLOOD 19 AUGUST 2021 | VOLUME 138, NUMBER 7

Narendranath Epperla[1] and Alex F. Herrera[2]

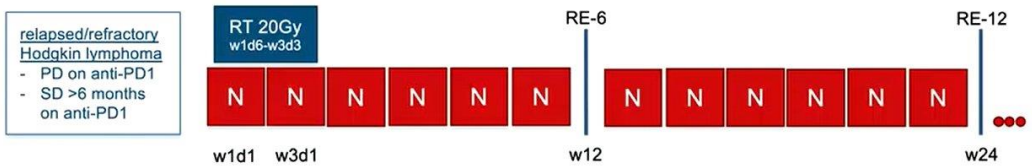
Table 1. Studies of BV and PD-1 blockade in multiply relapsed/refractory cHL

Regimen	Phase	N	ORR (%)	CRR (%)	NCT no.	Reference
BV monotherapy and combination therapy in R/R cHL						
BV	2	102	75	34	NCT00848926	13
BV-ibrutinib	2	39	69	46	NCT02744612	28
BV-bendamustine	1/2	64	71	32	NCT01657331	29
BV-ipilimumab	1	21	76	57	NCT01896999	30
BV-nivolumab	1	18	88	61	NCT01896999	30
BV-nivolumab-ipilimumab	1	22	82	73	NCT01896999	30
Anti PD-1 monotherapy and combination therapy in R/R cHL						
Nivolumab	2	243	69	16	NCT02181738	16
Pembrolizumab	2	210	69	22	NCT02453594	18
Nivolumab+ipilimumab	1b	31	74	23	NCT01592370	31
Pembrolizumab+vorinostat	1	9*	100	44	NCT03150329	32
Camrelizumab+decitabine	2				NCT03250962	33
Anti-PD-1 naive	—	42	95	71	—	
Prior anti-PD-1	—	25	52	28	—	

Kazanan kombinasyonu seçebilir miyiz?

Kombinasyon seçimlerimize ne rehberlik edecek?

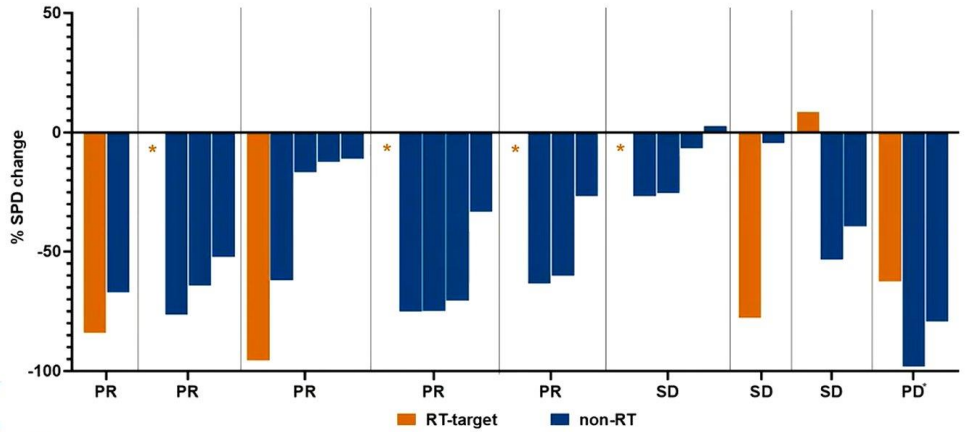
Abscopal Effect of Radiotherapy and Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (AERN): An International Multicenter Single-Arm Two-Stage Phase II GHSG Trial



- RT: 20Gy RT in 2Gy fractions to a single lesion starting within the first week after first dose of nivolumab on trial
- Systemic treatment: continued aPD1 with nivolumab 240mg Q2W for up to 1.5 years, relevant PD or unacceptable toxicity

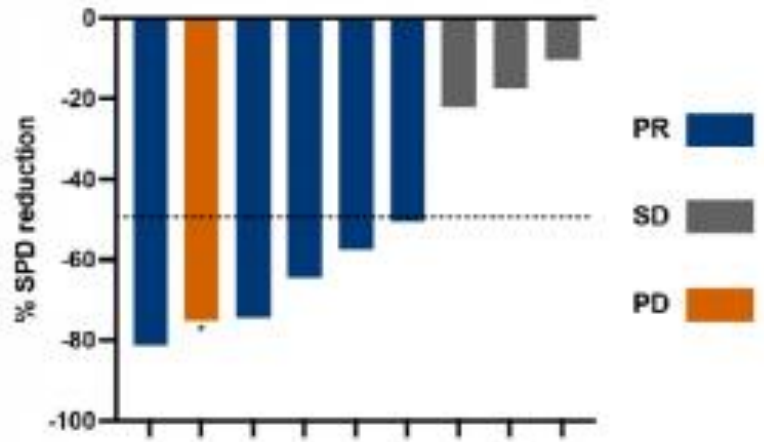
[1]Wight JC et al. *Leuk Lymphoma* 2018, [2]Mahmood M et al. *RED Journal* 2022. aPD1: anti-PD1 blockade, RT: radiotherapy, r/r HL: relapse/refractory Hodgkin lymphoma, Q2W: every 2 weeks, PD: progressive disease

Detailed Response at 1st Interim Restaging



* non-measurable RT-target lesion (e.g. osseous manifestation). * PD due to new lesion. PR: partial remission, SD: stable disease, PD: progressive disease

Response at 1st Interim Restaging



Median SPD reduction of -57.44% (-81.2 to -10.36) from baseline

Response at 1st Interim Restaging

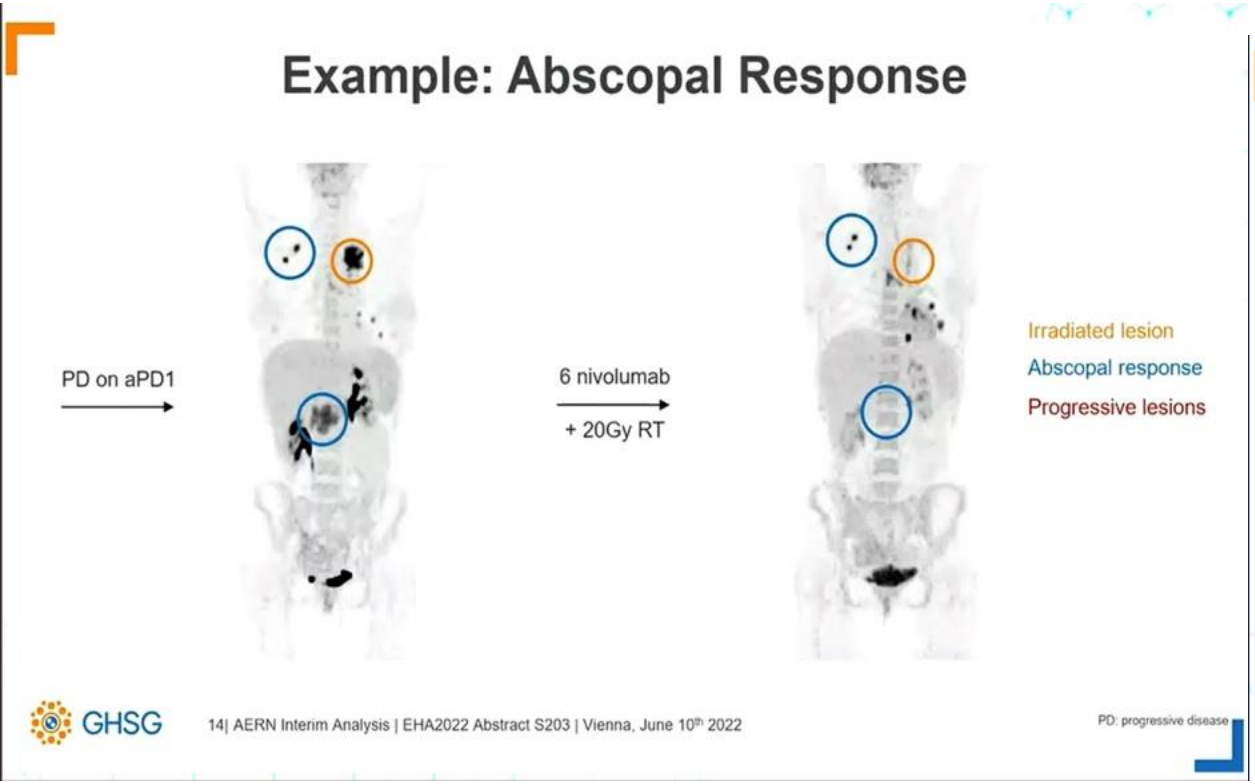
		N (%)	95% CI
Remission status at RE-6	CR	-	
	PR	5 (56)	
	SD	3 (33)	
	PD	1 (11)	
	ORR	5 (56)	
Abscopal response rate (ARR)	yes	5 (56)	16.9-74.9
	no	4 (44)	

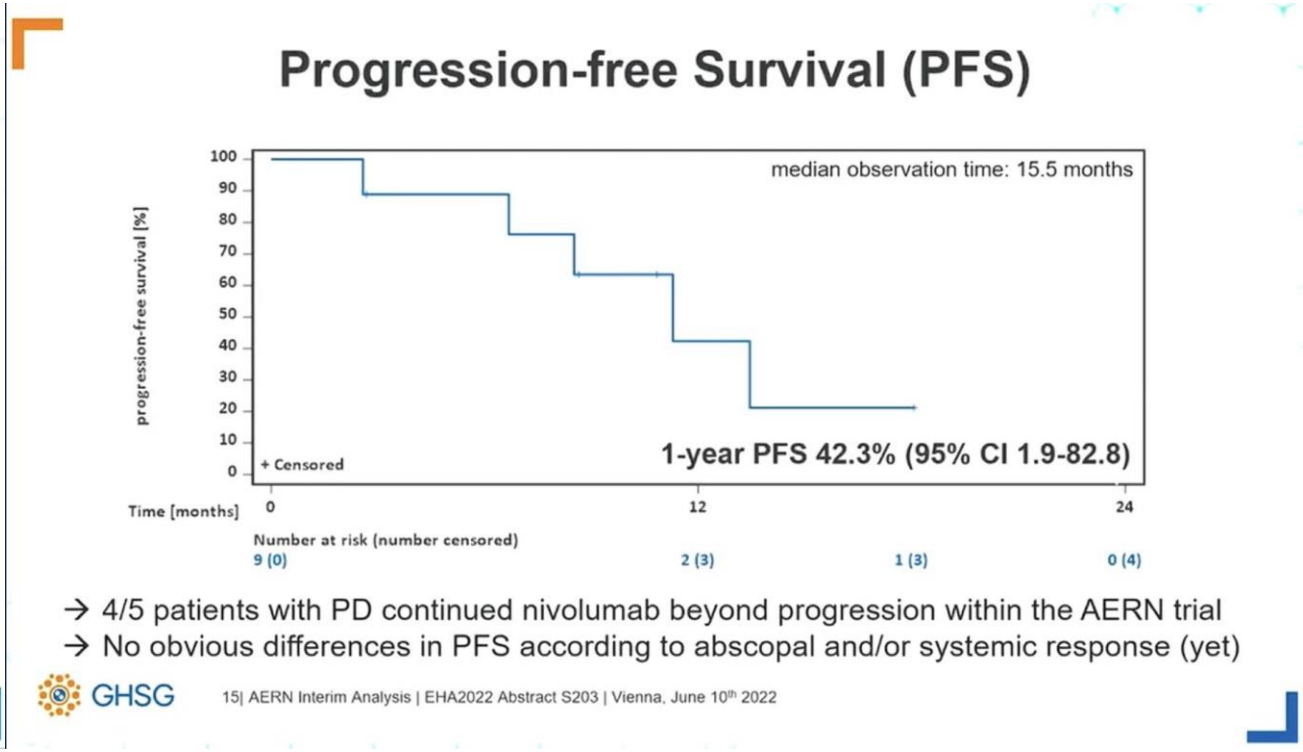
Benchmark of ARR ≤5% excluded, primary endpoint met

CR: complete response, PR: partial remission, SD: stable disease, PD: progressive disease, ORR: objective response rate (= CR/PR)

(Abstract release date: 05/12/22) EHA Library. Bröckelmann P. 06/10/22; 357067; S203

Abscopal Effect of Radiotherapy and Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (AERN): An International Multicenter Single-Arm Two-Stage Phase II GHSG Trial





Author(s): Paul Bröckelmann, Ina Bühnen, Josée Zijlstra, Alexander Fossa, Julia Meissner, Stephan Mathas, Johannes Rosenbrock, Carsten Kobe, Michael Fuchs , Annette Plütschow, Simone Marnitz, Peter Borchmann, Andreas Engert, Christian Baues
(Abstract release date: 05/12/22) EHA Library. Bröckelmann P. 06/10/22; 357067; S203

Yeni ajanlara karşı direncin üstesinden gelmek

CLINICAL CANCER RESEARCH | CLINICAL TRIALS: IMMUNOTHERAPY

Inhibition of MDR1 Overcomes Resistance to Brentuximab Vedotin in Hodgkin Lymphoma

Robert Chen[1], Alex F. Herrera[1], Jessie Hou[2], Lu Chen[3], Jun Wu[4], Yuming Guo[4], Timothy W. Synold[2], Vu N. Ngo[5], Sandrine Puverel[1], Matthew Mei[1], Leslie Popplewell[1], Shuhua Yi[6], Joo Y. Song[7], Shu Tao[8], Xiwei Wu[8], Wing C. Chan[7], Stephen J. Forman[1], Larry W. Kwak[1], Steven T. Rosen[1], and Edward M. Newman[2]

BV + CsA kombinasyonu, bir faz I klinik çalışmada uygulanabilir ve tolere edilebilir.
BV + CsA, %75'lik yüksek yanıt oranı ve %42'lik tam yanıt oranı ile ilişkilendirilmiştir.

Clin Cancer Res; 26(5) March 1, 2020

Addition of Low-Dose Decitabine to Anti–PD-1 Antibody Camrelizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma

Jing Nie, PhD[1]; Chunmeng Wang, MS[1]; Yang Liu, MD[1]; Qingming Yang, MD[1]; Qian Mei, PhD[1]; Liang Dong[1]; Xiang Li[1]; Jiejie Liu[1]; Wenjing Ku, MS[1]; Yan Zhang, MS[1]; Meixia Chen, MS[1]; Xiaojing An, MD[1]; Lu Shi, MS[1]; Malcolm V. Brock, MD, PhD[2]; Jie Bai[1]; and Weidong Han, MD, PhD[1]

Anti-PD1 (camrelizumab)+Decitabine
N:25 PD1 refractory
ORR:%58, CR:%28
1 yıllık DOR %81

J Clin Oncol 2019 Jun 10;37(17):1479-1489

Baseline Characteristics	N (%)
Total	32 (100)
Stage I-II	8 (25)
Stage III-IV	24 (75)
B symptoms	4 (13)
Bulky disease (> 5cm)	6 (19)
Extranodal involvement	14 (44)
EBV+	4 (13)
Primary refractory	22 (69)
Refractory to most recent therapy	17 (53)
Prior BV	30 (94)
BV refractory	21 (66)
Prior PD1 blockade	25 (78)
PD1 refractory	18 (56)

Disease	Response	N (%)
PD1 Naïve (n=7)	Overall	7 (100)
	CR	4 (57)
	PR	3 (43)
	SD	0 (0)
	PD	0 (0)
PD1 Exposed Sensitive (n=7)	Overall	6 (86)
	CR	5 (71)
	PR	1 (14)
	SD	1 (14)
	PD	0 (0)
PD1 refractory (n=18)	Overall	9 (56)
	CR	1 (6)
	PR	8 (50)
	SD	2 (12.5)
	PD	5 (31)

63rd ASH Annual Meeting Abstracts

ORAL ABSTRACTS

624.HODGKIN LYMPHOMAS AND T/NK CELL LYMPHOMAS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL

Pembrolizumab Plus Vorinostat Induces Responses in Patients with Hodgkin Lymphoma Who Are Refractory to Prior PD-1 Blockade

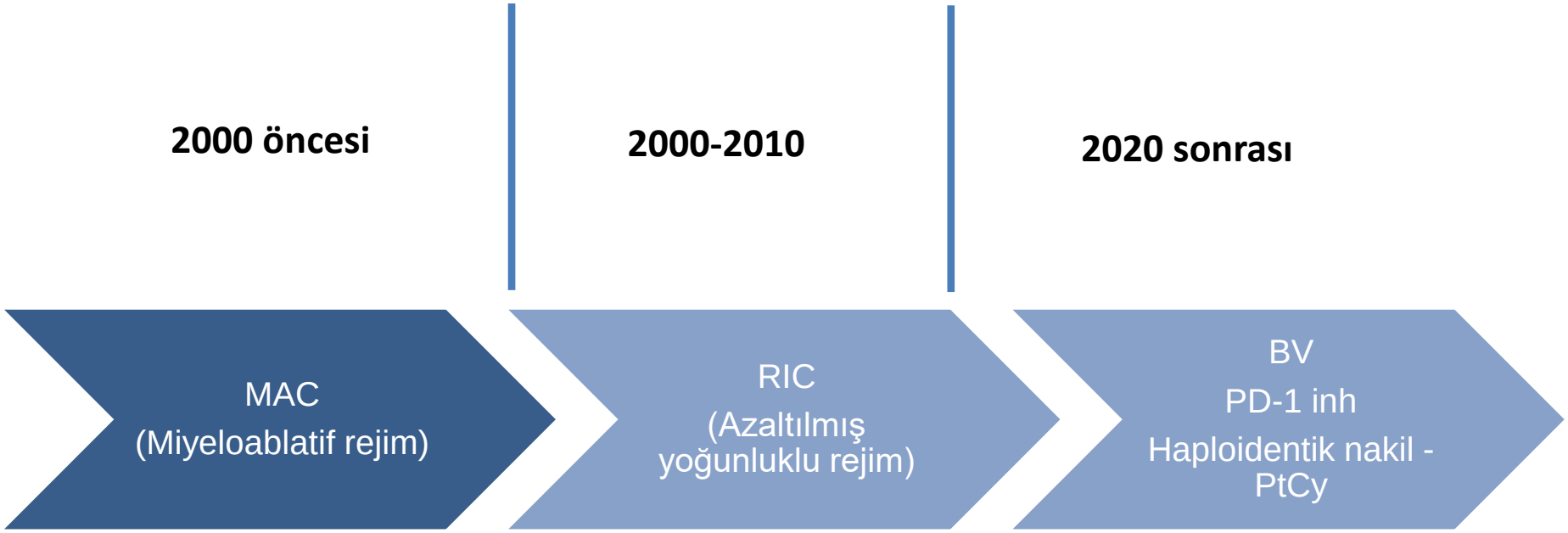
Alex F. Herrera[1], Lu Chen[2], L. Elizabeth Budde[3], Saro Armenian[4], Liana Nikolaenko[3], Robert Chen[5], Shari Daniels[4], Neena Kennedy[4], Lacolle Peters[4], Steven T. Rosen[6], Stephen J Forman[7], Leslie L. Popplewell[3], Larry W. Kwak[8], Matthew Mei[9]

Ortanca siklus sayısı 8,5 (aralık 1-36) idi.genel yanıt oranı (ORR) %73 ve CR oranı %33 idi.

Blood 138 (2021) 234–236

Allojenik Kök Hücre Naklinin Rolü (alloSCT)

Allojeneik Kök Hücre Nakli



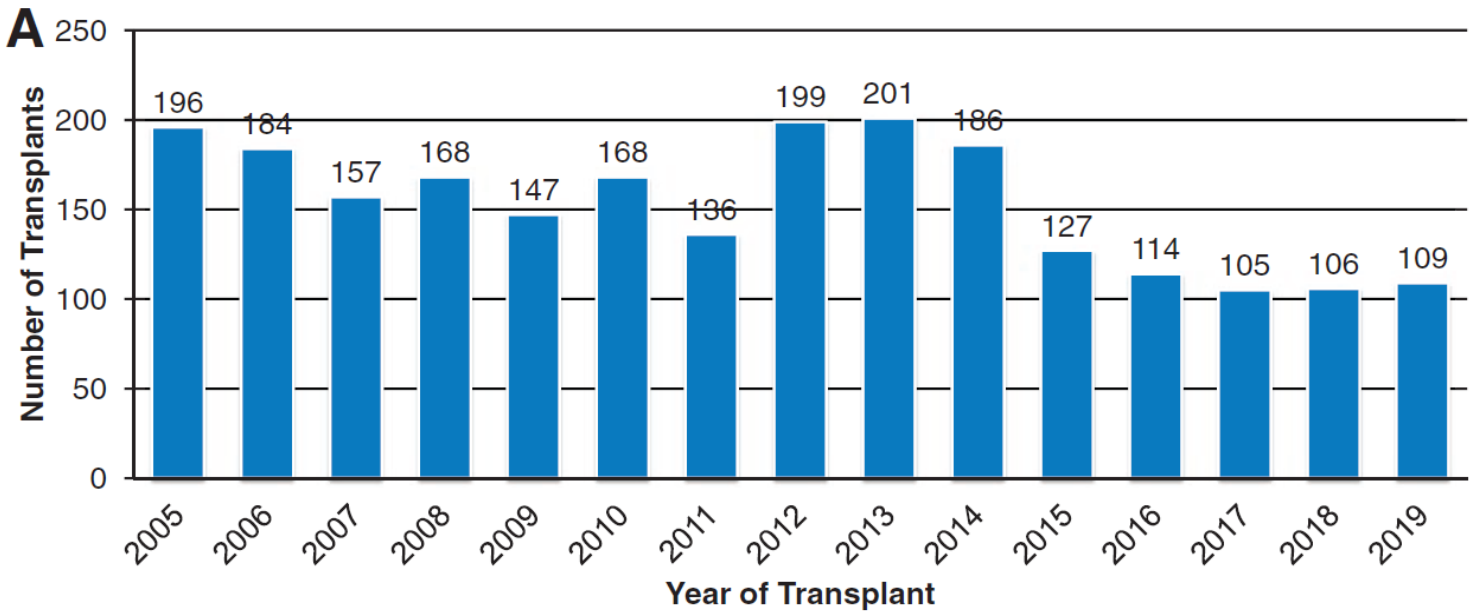
Vassilakopoulos TP. Ther Adv Hematol 2020; 11:1.

Ön Sıra Tdv'den Sonra R/R cHL'ye Yaklaşım

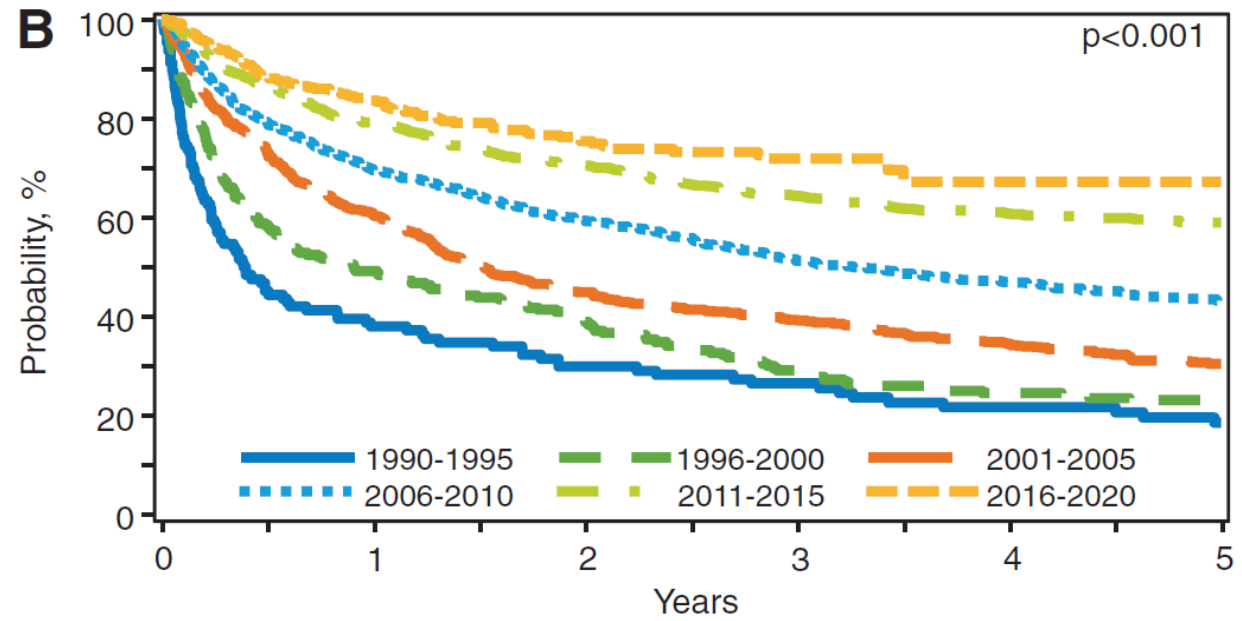
Disease	Disease status	MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto
HL	(İlk remisyon)CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I
	Chemosensitive relapse, no prior auto-HSCT	D/III	D/III	GNR/III	S/I
	Chemosensitive relapse, after prior auto-HSCT	S/II	S/II	CO/III	CO/III
	Refractory	D/II	D/II	D/III	CO/III

MMAD mismatched alternative donors (cord blood, haploidentical and mismatched unrelated donors)

Duarte R et al BMT 2019



(A) **ABD'de cHL için allo-HCT kullanımı.**



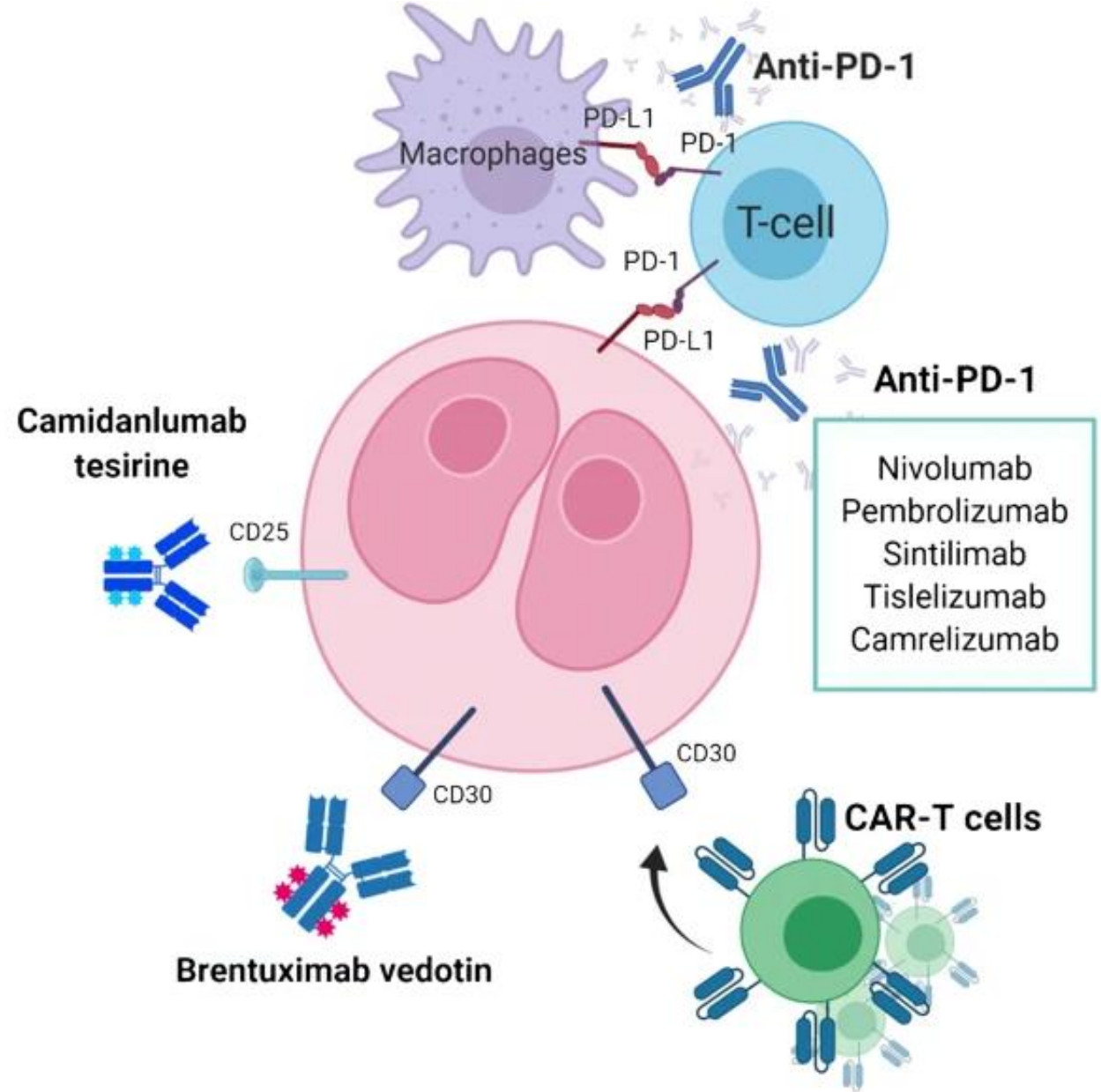
(B) **1990'dan 2020'ye kadar ABD'de allo-HCT uygulanan hastaların genel sağkalımı.**

CIBMTR kayıt verilerine dayalıdır.

Double- refractory Hodgkin lymphoma:tack ling relapse after brentuximab vedotin and checkpoint inhibitors

Narendranath Epperla and Mehdi Hamadani Hematology 2021 | ASH Education Program

Araştırma Yaklaşımları



Representation of a Hodgkin Reed-Sternberg cell with surface antigens that are targeted by novel therapeutic agents. Created with BioRender.com

cHL için Mevcut Araştırma Terapötik Spektrumu

Mechanism	Agent(s)
Antibody–drug conjugate	**CD25 ADC**
IMiD	**Lenalidomide**
Transcriptional pathways	**HDAC inhib, PIK3 inhib, mTOR inhib**, BTK, Jak/STAT, PIM kinases, galectin-1
Antibody/receptor cell therapy	**Anti-CD30 CAR T**; CD123 (dendritic) CAR T; **bispecific Ab (CD30/CD16)**
EBV-directed therapy	EBV-cytotoxic T-cells, LMP-2A inhibition
Other immunotherapy (including TME)	PD-L1 inhibitors; CD47-SIRP-α signaling; CSF-1 inhibitors (macrophage)
Antiapoptotic molecules	Proteasome pathway inhibition, XIAP; arsenic trioxide (*restore B-cell phenotype*)
Additional approaches	Adenoviral vector-transduced dendritic cells with LMP1 and LMP2 construct for latency II , CD30-targeted oncolytic viruses

TABLE 2 Selected novel agents in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma

Regimen	N	ORR, %	CR, %	PFS	Reference
Brentuximab vedotin	102	75%	33%	Median PFS 5.6 months	Younes et al[15]
Nivolumab	243	69%	15%	Median PFS 14.7 months	Armand et al[11]
Pembrolizumab	210	69%	22%	6-month PFS 72%	Chen et al[12]
Lenalidomide	38	19%	3%	Median PFS 4 months	Fehniger et al[16]
Everolimus	57	42%	8%	Median PFS 9 months	Johnston et al[17]
Panobinostat	129	23%	4%	Median PFS 6.1 months	Younes et al[18]

LaCasce AS, Hematol Oncol. 2019 Jun;37 Suppl 1:87-91

Yeni PD-1 İnhibitörleri

Table 2. Summary of trials with PD-1 blockade for salvage therapy in the relapsed post-autologous transplant setting

Author	*N*	Treatment	ORR/CR (%)	PFS/OS (%)
Chen et al. [39,40]	210	Pembrolizumab	72/28	Median PFS 13.7 months OS 100% at 2 yr
Armand et al. [41]	243	Nivolumab	69//16	92/ 98 at 9 months
Shi Y et al. [43]	96	Sintilimab	80/34	78/100 at 6 months
Song Y et al. [44]	70	Tislelizumab	87/63	75/99 at 9 months
Song Y et al. [45]	75	Camrelizumuab	79/37	67/96 at 12 months

ORR overall response rate, *CR* complete response rate, *PFS* progression-free survival, *OS* overall survival

Andrade-Gonzalez X. Curr Treat Options in Oncol 2021; 22:42.

Camidanlumab tesirine

624.HODGKIN LYMPHOMA AND T/NK CELL LYMPHOMA-CLINICAL STUDIES| NOVEMBER 5, 2020

Preliminary Results of a Phase 2 Study of Camidanlumab Tesirine (Cami), a Novel Pyrrolobenzodiazepine-Based Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma

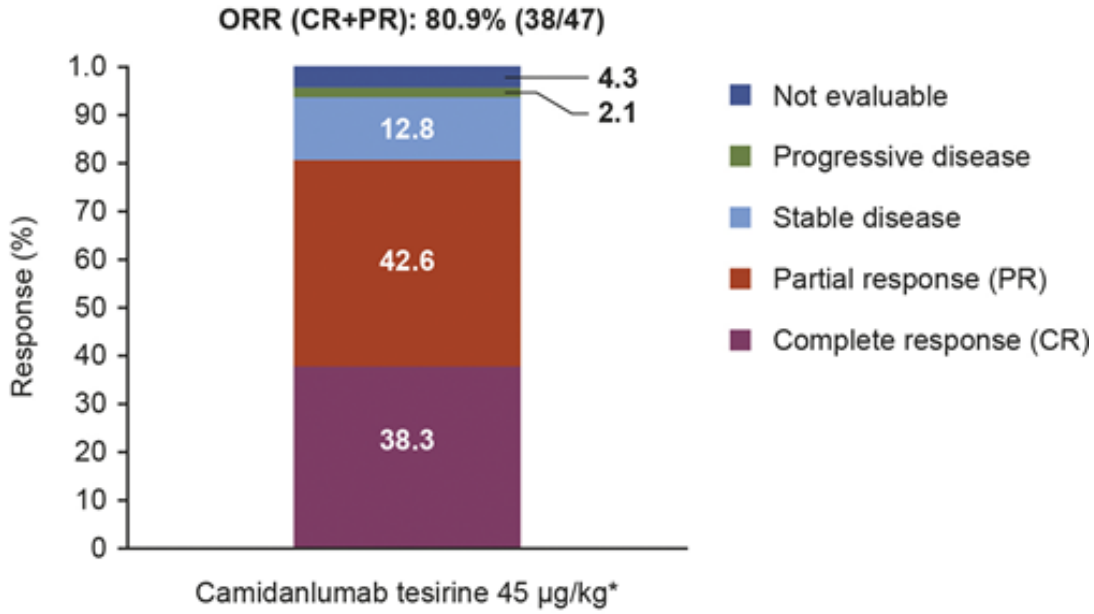
Alex F. Herrera, MD, Carmelo Carlo-Stella, MD, Graham P. Collins, MD DPhil, Kami J. Maddocks, MD, Nancy L.Bartlett, MD, Kerry J. Savage, MDMSc, Paolo F Caimi, Brian T. Hess, MD, Pier Luigi Zinzani, MD, Hans G Cruz, Luqiang Wang, Jay Feingold, Jens Wuerthner, Stephen M. Ansell, MD PhD

Medyan yaş 36 (aralık 23-74)
Transplant dahil, medyan 7 (aralık 3-20) hat tedavi almıştı
Medyan 5 (aralık 2-10) döngü Camidanlumab aldı.

TEAEs	Total *n* =77 (%)	45 µg/kg *n* =37 (%)	30 µg/kg *n* =20 (%)
Patients with any Grade≥3 TEAEs	51 (66)	25 (68)	12 (60)
GGT increased	13 (17)	3 (8)	2 (10)
Maculopapular rash	13 (17)	8 (22)	2 (10)
ALT increased	7 (9.1)	3 (8)	0
Anemia	6 (7.8)	3 (8)	2 (10)
AST increased	5 (6.5)	1 (3)	0
GBS/radiculopathy	5 (6.5)	3 (8)	1 (5)
Lipase increased	4 (5.2)	3 (8)	1 (5)
Patients with any TEAE leading to treatment discontinuation	26%	27%	20%

Abbreviations: TEAEs - treatment-emergent adverse events, GGT - gamma glutamyl transferase, ALT - alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, ALP - alkaline phosphatase, GBS - Guillain-Barré syndrome
*observed in at least 5% of patients

Figure 1. Responses to camidanlumab tesirine in patients with classical Hodgkin lymphoma (central review)



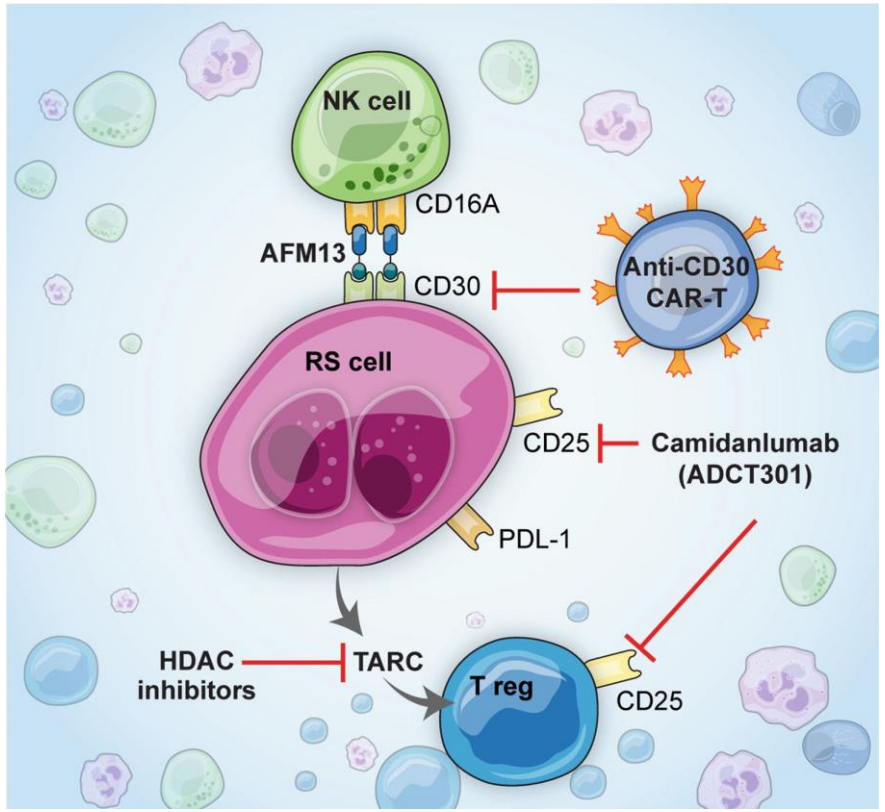
*45 µg/kg for 2 cycles, then 30 µg/kg for subsequent cycles.
ORR, overall response rate.

Blood. 2020;136(Supplement 1):21–3

Bispesifik anti-CD30/CD16A antikor yapısı: **AFM13**

Table 4. Response summary

Best response to AFM13, efficacy population (n = 26)	Patients, n (%)
Complete remission	0 (0.0)
Partial response	3 (11.5)
Stable disease	13 (50.0)
Progressive disease	10 (38.5)
Disease control rate	61.5



Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma

Carlos A. Ramos, MD[1,2]; Natalie S. Grover, MD[3,4]; Anne W. Beaven, MD[3,4]; Premal D. Lulla, MD[1,2]; Meng-Fen Wu, MS[1,5]; Anastasia Ivanova, PhD[3,6]; Tao Wang, PhD[1,5]; Thomas C. Shea, MD[3,4]; Cliona M. Rooney, PhD[1,7,8]; Christopher Dittus, DO[3,4]; Steven I. Park, MD[3]; Adrian P. Gee, PhD[1,7]; Paul W. Eldridge, PhD[3]; Kathryn L. McKay, MS[3]; Birju Mehta, MS[1]; Catherine J. Cheng, MS[3]; Faith B. Buchanan, PA[3]; Bambi J. Grilley, RPh[1]; Kaitlin Morrison, PhD[3]; Malcolm K. Brenner, MD, PhD[1,2,7]; Jonathan S. Serody, MD[3,4,9]; Gianpietro Dotti, MD[3,9]; Helen E. Heslop, MD[1,2,7]; and Barbara Savoldo, MD, PhD[3,9,10]

41 hasta CD30.CAR-T aldı. Median takip:533 gün

Median tedavi sayısı:7 (2-23), (BV, ICPi, otolog veya allojenik nakil dahil)

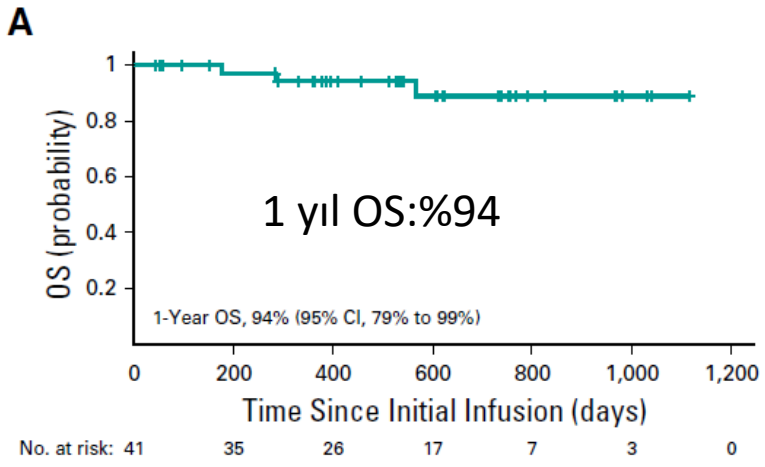
En yaygın YE'ler: derece 3 veya daha yüksek hematolojik yan etkiler (%69)

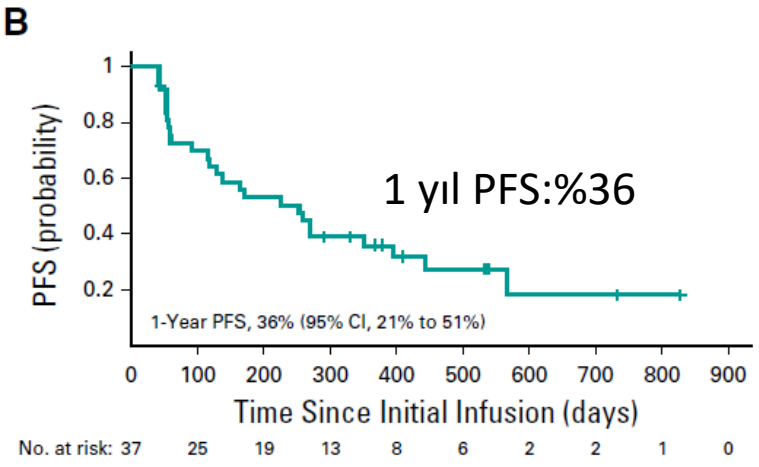
Hepsi derece 1 olan 10 hastada sitokin salınım sendromu (%24)

Nörolojik toksisite gözlenmedi.

TABLE 3. Clinical Responses in Patients With Measurable Disease at the Time of Treatment

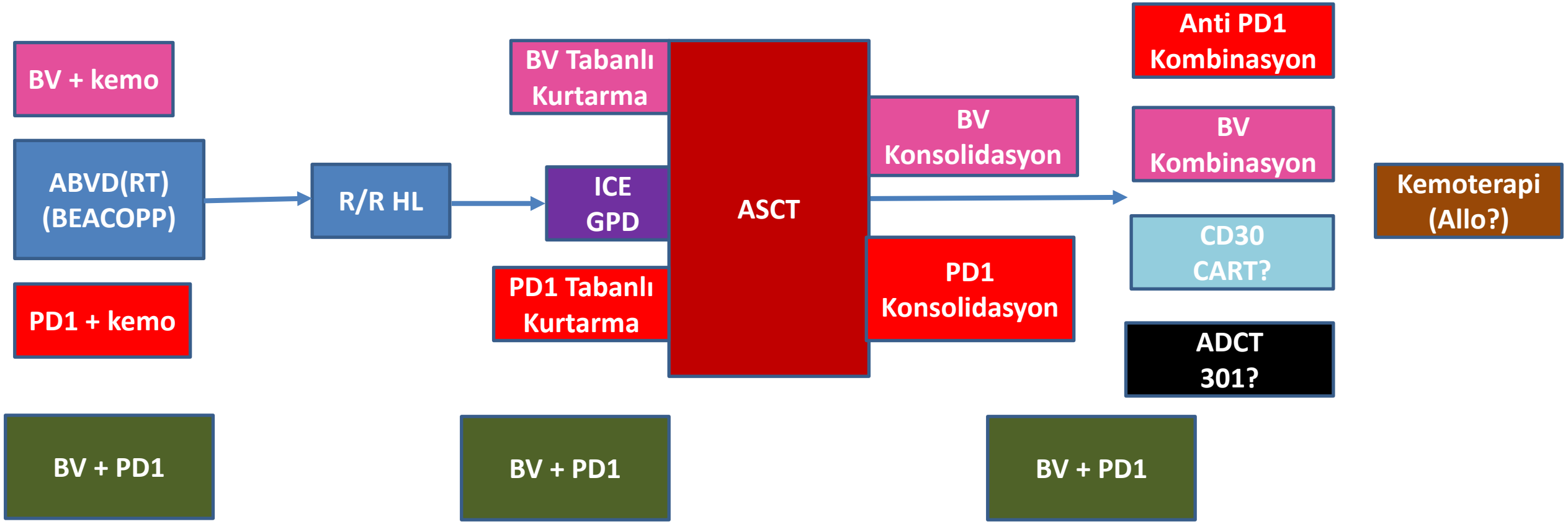
Response	All Patients (N = 37)	Benda (n = 5)	Benda-Flu (n = 15)	Cy-Flu (n = 17)
ORR				
CR + PR	23 (62)	0 (0)	12 (80)	11 (65)
Response rate				
CR	19 (51)	0 (0)	11 (73)	8 (47)
PR	4 (11)	0 (0)	1 (7)	3 (18)
SD	4 (11)	1 (20)	1 (7)	2 (11)
PD	10 (27)	4 (80)	2 (13)	4 (24)





Ramos CA, J Clin Oncol 2020

2023 lerde Hodgkin Lenfoma Yönetimi



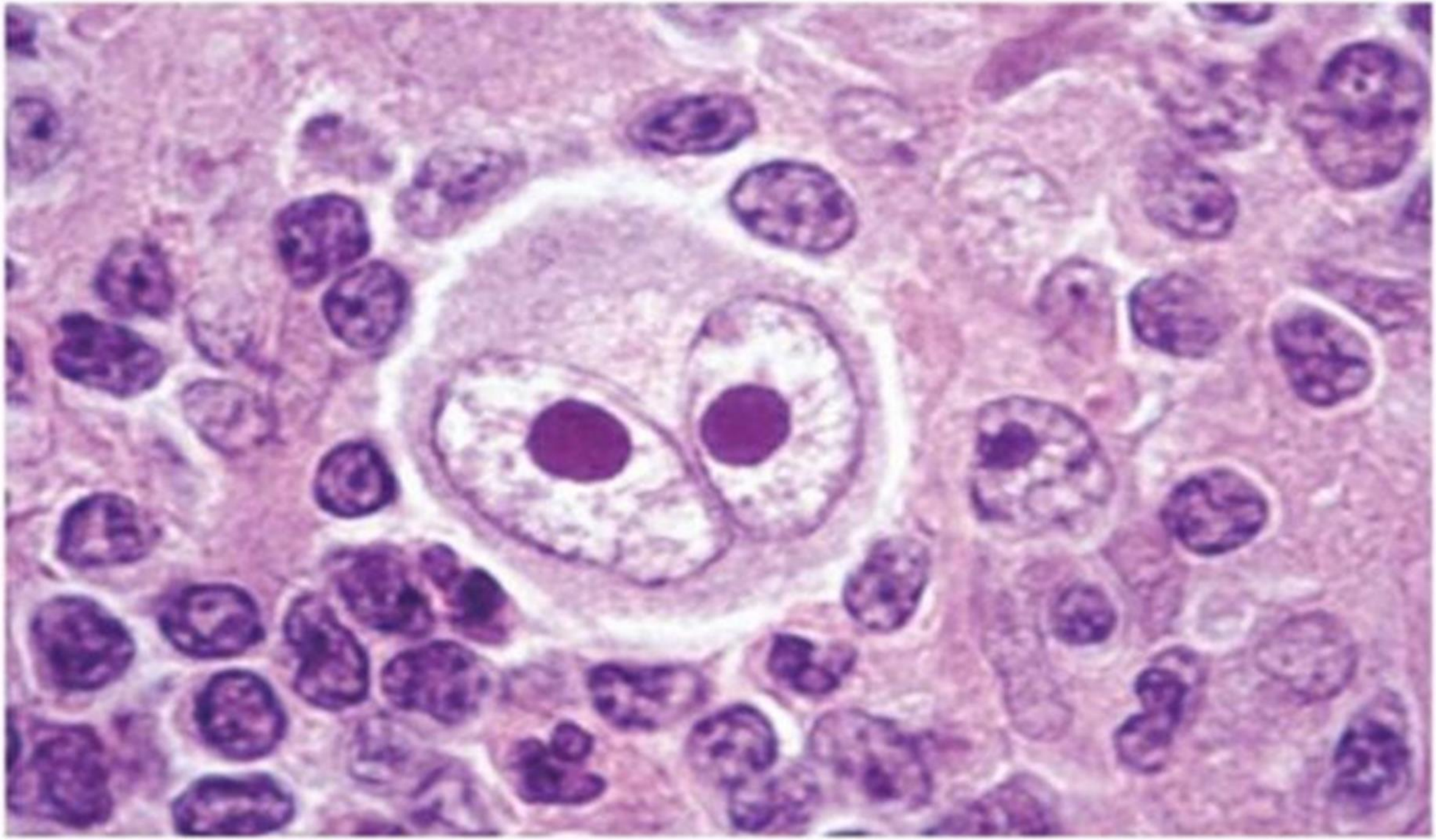
Alex F. Herrera'dan uyarlama
City of Hope

Özet-I

- İlk hat tedavide yeni ajan + KT, umut vadediyor. Sonuçları bekleyeceğiz!
- Otolog nakil halen standart bir yaklaşım olarak yerini koruyor
- Brentuximab vedotin ve immun kontrol noktası inhibitörleri (nivolumab ve pembrolizumab) tek ajan olarak oldukça aktif
- Kombinasyon/sıralı terapi aktif olarak araştırılıyor
- Mevcut kemoterapi ajanları aktiviteye sahiptir (daha palyatif)
- Allogeneik kemik iliği nakli halen bir seçenek
- HL için değerlendirilen diğer endikasyonlar için onaylanmış ajanlar (lenalidomid; PI3K ve HDAC inhibitörleri, vb.)
- Keşfedilen çok sayıda yeni hedefli ajan (immünoterapi, transkripsiyon, vb.) Biyobelirteçleri tanımlamamız ve kullanmamız gerekiyor!

Özet-II

- Hem BV hem de PD-1 inhibitörleri, çoklu R/R cHL'de etkili olsa da, bu ilaçların optimal zamanlaması ve dizilimi konusunda fikir birliği yoktur
- Daha önce BV veya anti-PD-1 maruziyeti ile oto-HCT sonrası relaps olan veya çoklu R/R cHL olan hastalar için, daha önce kullanılmamış ajanın seçilmesi önerilmelidir
- BV veya anti-PD-1 monoterapisinin ORR si yüksek olmasına rağmen, her iki tip ajanla CR oranı ve nihai küratif potansiyel nispeten düşüktür.
- Yanıtın derinliğini ve süresini iyileştirmek için, kombinasyon stratejileri şu anda klinik deneylerde değerlendirilmekte olup, bu yaklaşımlar standart değildir ve şu anda rutin uygulamada önerilmemektedir.



VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

10 EYLÜL 2022

SALON A

bistur Turizm & Organizasyon

09-11 Eylül 2022

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ-GENETİK MUTASYONLAR

DR. ÖĞR. ÜYESİ NESLİHAN MANDACI ŞANLI

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ VE KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON MERKEZİ

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ-GENETİK MUTASYONLAR

- Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) heterojen bir genetik profile sahiptir.
- Tanı anında KLL tümörlerinin büyük çoğunluğunda genetik anormallikler mevcuttur ve hastalık evrimi ile ek genetik anormallikler edinilir. Bu anormalliklerin birçoğunun önemi belirsiz olmakla birlikte, bazıları prognostiktir ve tedavi kararının verilmesine etkilidir.
- KLL genomu üzerinde yaklaşık 2000 kadar mutasyon tanımlanmıştır.

* Puente et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature 526(7574): 519–524.

- Klinik öneme sahip hücresel programlar,

  - apoptoz;

  - DNA hasar yanıtı;

  - hücre sinyali

KLL genetik lezyonlarının patojenik etkileri henüz tam olarak karakterize edilmemiştir, kullanışlılıkları şu şekildedir:

Prognostik biyobelirteçler (yani KLL' nin olası sonucu hakkında bilgi sağlayan) veya öngörücü prediktif biyobelirteçler (yani olası fayda hakkında bilgi sağlayan biyobelirteçler)

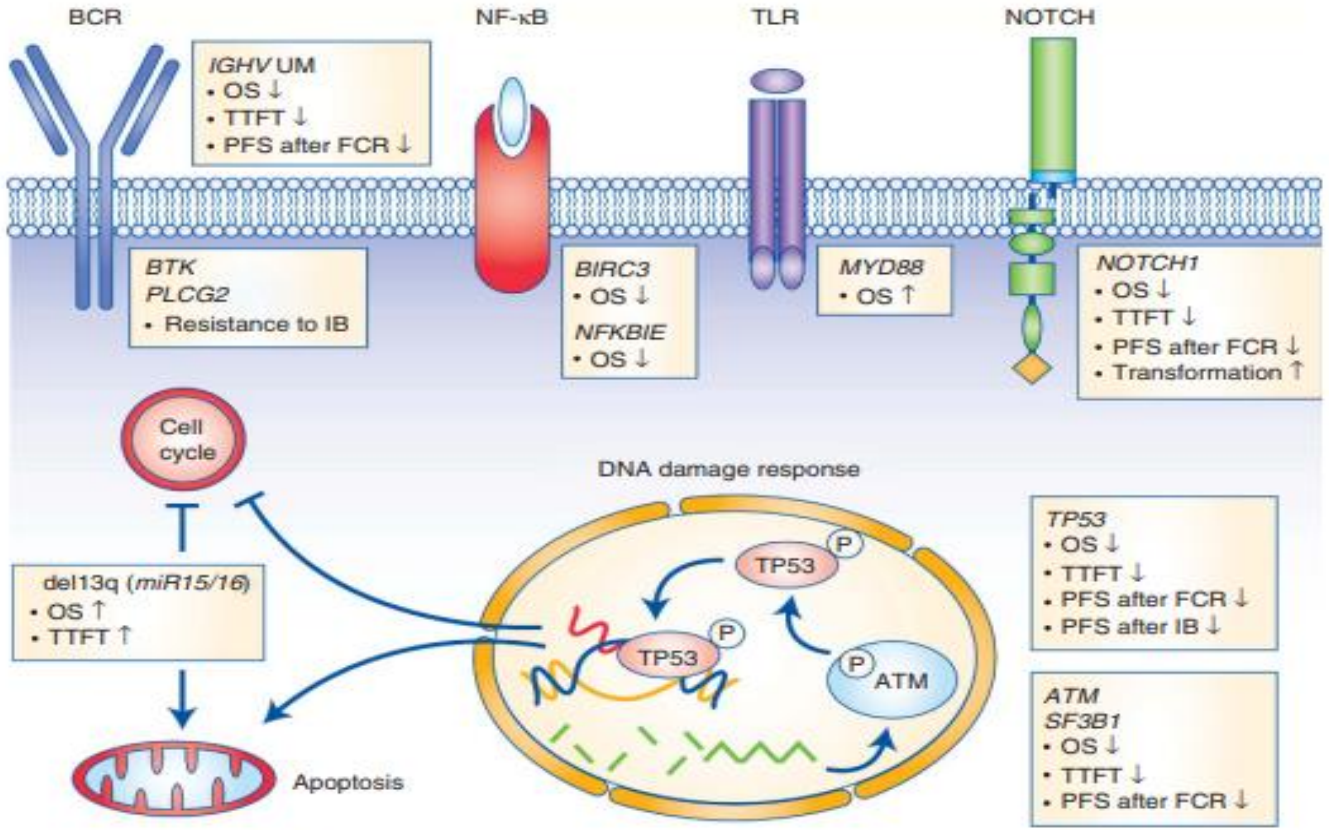


Figure 1. Significantly mutated genes and pathways in CLL. Cellular programs that are affected by the most recurrent molecular lesions are represented. Boxes show the genes that are recurrently mutated in each cellular programme and the clinical implications of gene mutations. Arrows indicate the positive or negative prognostic impact of the genetic lesions.

British Journal of Cancer (2016) The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia

DEL(13Q14)

- Kromozom 13’ ün uzun kolundaki, özellikle 13q14 bandını (del[13q14]) içeren delesyonlar tüm vakaların yaklaşık **%55’ inde** gözlenir,
- KLL’ de en sık gözlenen sitogenetik anormalliği temsil eder. İzole bir del (13q14) hastalığın iyi huylu seyri ile karakterize edilir.
- miRNA'ların, miR-15a ve 16’nın del(13q14)’ ün kritik bölgesinde yer aldığı tespit edilmiştir. Onlar olmadan hücreler, apoptozu indüklemesi gereken stres sinyallerine uygun şekilde yanıt vermezler.
- Bu delesyon tespit edildiğinde monoklonal B-hücrelilenfositoz benzeri bir bozukluk, KLL ve lenfoma geliştiği gözlemlenmiştir, bu da miRNA’ ların 15a ve 16’nın gerçekten de KLL’ de lösemojenik bir rol oynadığını düşündürür.

DEL(11Q)

- Kromozom 11’ in uzun kolunun (del[11q]) delesyonları, ileri evre hastalığı olan kemoterapi almamış hastaların yaklaşık %25’ inde ve erken evre hastalığı olan hastaların %10’ unda bulunabilir.
- DNA hasarını önleyici kinazı kodlayan gen bu kromozomdadır
- Del (11q) taşıyan hastalar tipik olarak bulky bir lenfadenopati, hızlı ilerleme ve genel sağkalımda azalma gösterirler.

TRİZOMİ 12

- Trizomi 12, KLL hastalarının %10 - %20’ sinde gözlenir.
- Trizomi 12’li KLL, RUNX3’ ün aşırı ekspresyonunu içeren bir gen ekspresyon profiline sahiptir.
- Bununla birlikte, bir trizomi12 taşıyan KLL’ de trizomi 12 ‘ nin prognostik önemi tartışma konusu olmaya devam etmektedir.
- Önemi net olarak belirlenememiştir.

DEL(17P)

- Kromozom 17’ nin kısa kolunun (del[17p]) delesyonları, daha önce kemoterapi almamış hastaların %5 - %8’ inde bulunur.

- Bu delesyonlar hemen hemen her zaman, önde gelen tümör baskılayıcı TP53’ ün bulunduğu bant 17p13’ ü içerir.

- del(17p) klonu taşıyan KLL hastaları, kemo-immünoterapi tedavilerine belirgin direnç gösterir.

TP 53 MUTASYONU

TP53 mutasyonları, KLL hastalarının %4 - %37’ sinde bulunur. Kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

- Doğrulanmış (17p) delesyonu olan vakaların çoğunluğunda, kalan TP53 allelinde mutasyonlar gözlenmektedir **(>%80).**

- Del(17p) olmayan durumlarda, TP53 mutasyonları çok daha nadirdir, ancak kemoterapi yanıtı ve genel sağkalım üzerinde benzer şekilde zararlı bir etkiye sahiptir.

- Del(17p) veya TP53 mutasyonu yoluyla normal TP53 işlevi olmayan KLL hücreleri, kemoterapinin neden olduğu DNA hasarına yanıt olarak apoptozu tetikleyemez.

- TP53 mutasyonları ayrıca KLL’ de daha yüksek genomik karmaşıklıkla ilişkilidir, bu da KLL'de "mutatör fenotipini" aktive eder

- KLL'de tüm ekzom dizilimini kullanan son çalışmalar, toplam 44 tekrarlayan mutasyona uğramış gen ve 11 tekrarlayan somatik kopya numarası varyasyonu tanımlamıştır.
- Bunlar, NOTCH1, MYD88, TP53, ATM, SF3B1, FBXW7, POT1, CHD2, RPS15, IKZF3, ZNF292, ZMYM3, ARID1A ve PTPN. Bu analizler KLL' de merkezi yollar olarak tanımlanan RNA işleme ve dışa aktarımını ve MYC aktivitesini arttırır.
- del(17p), del(11q) ve TP53 gen mutasyonlarının kemoterapiye dirençli hastalarda fazla olduğu gözlenmektedir.
- Kromozom 9p13 üzerinde bulunan mutasyonlar, B-hücresinin spesifik transkripsiyon faktörü PAX5 ekspresyonunu azaltabilir.

IGHV (IMMUNGLOBULİN AĞIR ZİNCİR DEĞİŞKEN GEN MUTASYONU)

- IGHV (İmmünglogulin ağır zincir değişken gen mutasyonu) durumu:
- Mutasyona uğramamış IGHV' li KLL - hücreler polireaktiftir, sürekli BCR sinyalleşmesine neden olabilen çoklu epitopları bağlayabilir. Klonlar daha hızlı genişler ve klinik seyir daha agresiftir.
- Mutasyona uğramış IGHV' li KLL – hücreler dar antijen özgüllüğüne (anerjik) ve azaltılmış BCR sinyaline sahiptir. Klonlar daha yavaş genişler ve klinik seyir daha temkinlidir.
- Karyotipik kompleks: 3 veya 3' ten fazla sayısal veya yapısal kromozomal bozukluk tespit edilmesidir. Kötü prognoza işaret eder.

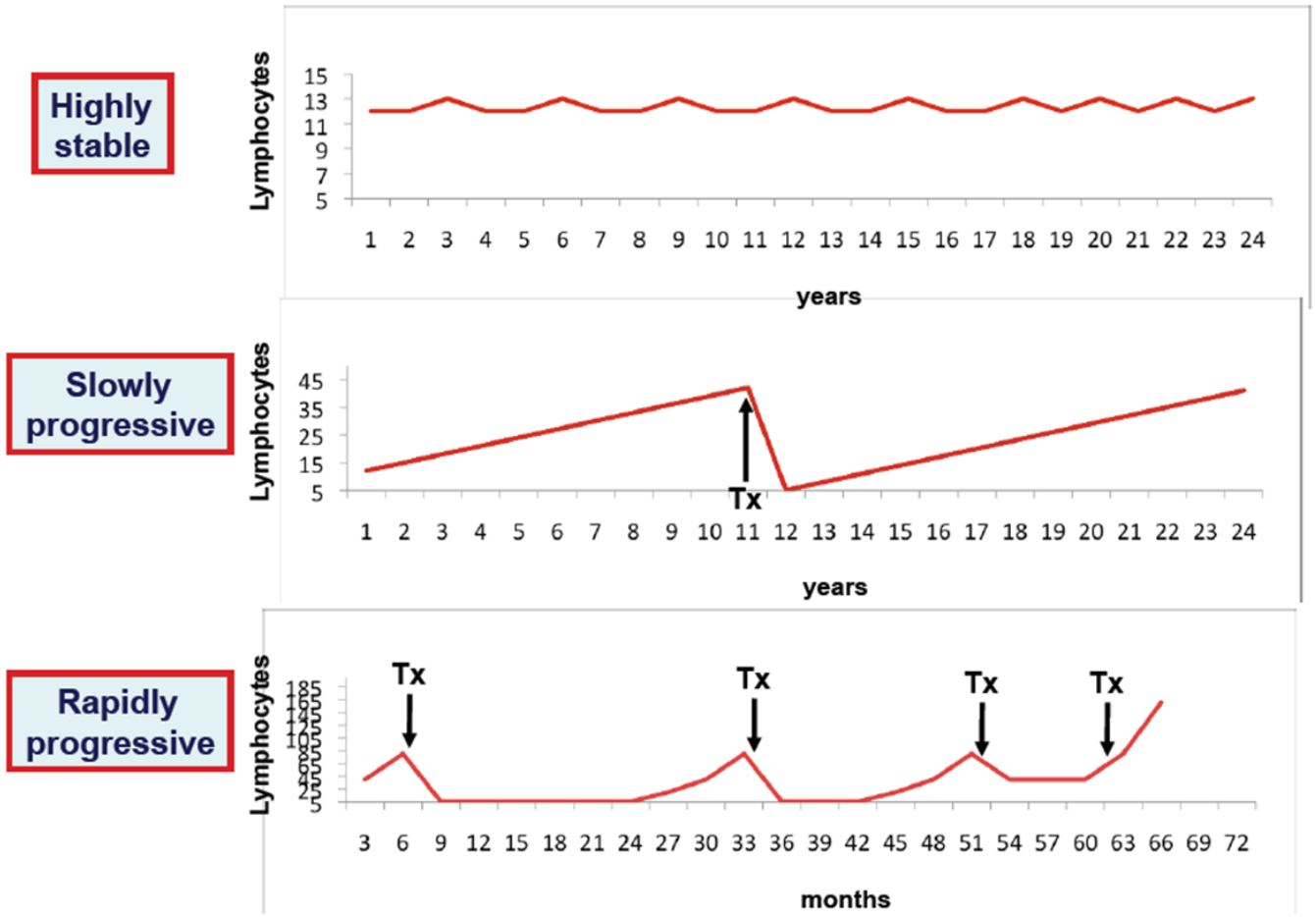
- **ATM**, 11q22-23’te kodlanan ve p53’ün aktivasyonuyla ilişkilendirilmiş yüksek molekül ağırlıklı bir protein kinazdır
- KLL’li hastalarının %30-40’nın tümör hücrelerinde ATM proteininin düzeyinde azalma tespit edilmiş ve bu tür durumların önemli bir bölümünde de ATM mutasyonları gösterilmiştir. Ayrıca, KLL hastalarının %20’ sinde 11q22-23’de delesyon saptanmaktadır bunun sonucunda ATM proteininin düzeyinde azalma izlenir
- B-hücreli malignitelerde, antiapoptotik BCL2 onkogeni önemli rol oynar. BCL2, KLL’de sürekli olarak eksprese edilmektedir. B-lenfosit Bcl-2 ve Bax protein düzeylerinin KLL’de anlamlı olarak değiştiği ve hem tedavi edilmiş hem de tedavi edilmemiş hastalarda normal kontrollerle karşılaştırıldığında artmış Bcl-2/Bax oranları gözlemlendiği ifade edilmektedir.

- **NOTCH1, SF3B1 ve BIRC3** genlerinde tekrarlayan mutasyonlar yeni tanı konulmuş KLL hastalarında yaklaşık olarak **%4-%15** olarak tanımlanmıştır.
- Fludarabine dirençli KLL tanılı hastalarda bu oran **(%15–25)** civarındadır.
- FISH tarafından tespit edilen sitogenetik anormalliklerle birlikte **NOTCH1, SF3B1 ve BIRC3** mutasyonları ile hastalar dört farklı prognostik alt gruba ayrılarak sınıflandırılmıştır.
- **yüksek riskli (TP53 ve/veya BIRC3 anormallikleri);**
- **orta** riskli [N**OTCH1 ve/veya SF3B1 mutasyonları ve/veya del(11q)];**
- **düşük riskli** (**trizomi 12 ve tüm genetik lezyonlar için vahşi tip);**
- **çok düşük riskli [yalnızca del(13q)].**
- **10 yıllık sağkalım** dört alt grup için oranlar sırasıyla **%29, %37, %57 ve %69 idi.**

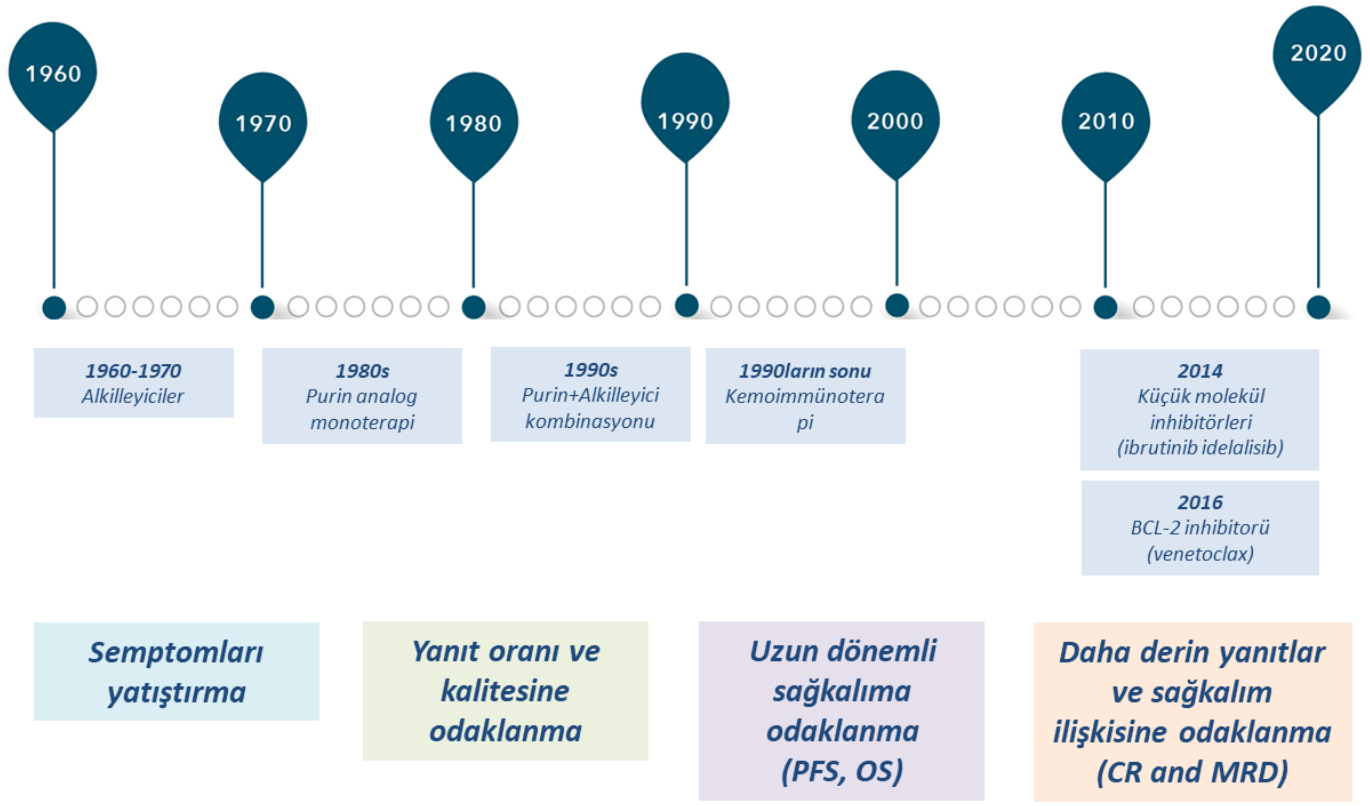
Relaps KLL’de tedavi seçenekleri, nasıl sıralayalım?

Doç. Dr. Ali ESER

KLL’ nin klinik seyri farklılıklar gösterir



Yeni ajanlarla birlikte hastalığın seyri değişmiştir.



KLL'de ikinci sıra tedavi seçenekleri

Response to 1L Therapy	Fitness	Therapy
Refractory or progress within 3 years	Go go	Change to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib+R, Venetoclax+Rituximab, FCR or BR, Lenalidomide (+R), Alemtuzumab+Dexamethasone, Fludarabine+Alemtuzumab. Discuss consolidation with allogeneic SCT.
	Slow go	Change to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib + R, Venetoclax +Rituximab, Alemtuzumab+Dexamethasone, FCR-lite, BR, Lenalidomide (+R), High-dose rituximab.
Progress after 3 years	All	Repetition of 1L therapy is possible.

M. Hallek, Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment.Am J Hematol. 2019;94:1266–1287

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a,b,c,d]
CLL/SLL without del(17p)/*TP53* mutation
(alphabetical by category)

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY[e]		
	Preferred regimens	Other recommended regimens
Patients age ≥65 y OR Patients age <65 y with significant comorbidities (creatinine clearance [CrCl] <70 mL/min)	• Acalabrutinib[f,n] (category 1) • Ibrutinib[f] (category 1) • Venetoclax[f,g] + rituximab (category 1) • Zanubrutinib[f,n]	• Chlorambucil + rituximab • Duvelisib[f] • Idelalisib[f] ± rituximab[o] • Lenalidomide[p] ± rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab[q] • Venetoclax[f,g] • Bendamustine + rituximab[i] (category 2B) • HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 2B) • Dose-dense rituximab (category 3)
Patients age <65 y without significant comorbidities	Preferred regimens • Acalabrutinib[f,n] (category 1) • Ibrutinib[f] (category 1) • Venetoclax[f,g] + rituximab (category 1) • Zanubrutinib[f,n]	Other recommended regimens • Bendamustine + rituximab • Duvelisib[f] • FCR[k,l] • Idelalisib[f] ± rituximab[o] • Lenalidomide[p] ± rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab[q] • Venetoclax[f,g] • HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 2B) • Alemtuzumab[r] ± rituximab (category 3) • Bendamustine, rituximab + ibrutinib[f] (category 3) • FC (fludarabine, cyclophosphamide)[k,l] + ofatumumab[q] (category 3)

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a,b,c,d]
CLL/SLL with del(17p)/*TP53* mutation
(alphabetical by category)
Chemoimmunotherapy is not recommended since del(17p)/*TP53* mutation is associated with low response rates.

FIRST-LINE THERAPY[e]	
Preferred regimens	**Other recommended regimens**
• Acalabrutinib[f] ± obinutuzumab • Ibrutinib[f] • Venetoclax[f,g] + obinutuzumab • Zanubrutinib[f]	• Alemtuzumab[r] ± rituximab • HDMP + rituximab • Obinutuzumab

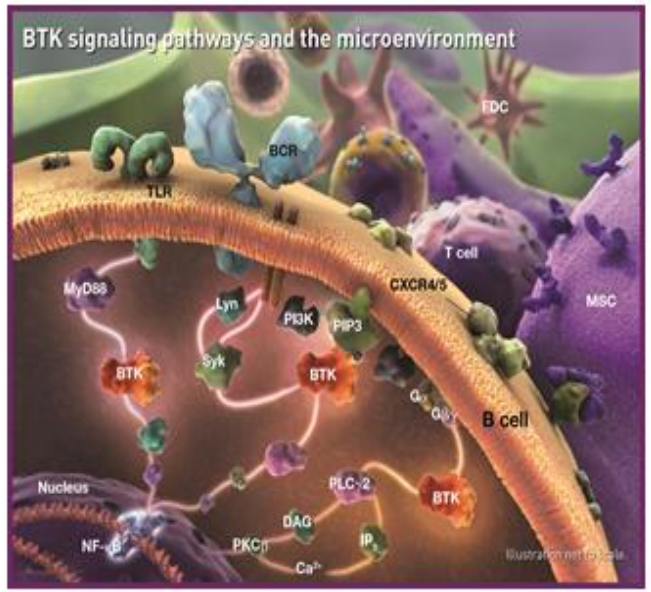
SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY[e]	
Preferred regimens	**Other recommended regimens**
• Acalabrutinib[f,n] (category 1) • Ibrutinib[f] (category 1) • Venetoclax[f,g] + rituximab (category 1) • Venetoclax[f,g] • Zanubrutinib[f,n]	• Alemtuzumab[r] ± rituximab • Duvelisib[f] • HDMP + rituximab • Idelalisib[f] ± rituximab[o] • Lenalidomide[p] ± rituximab • Ofatumumab[q,s]

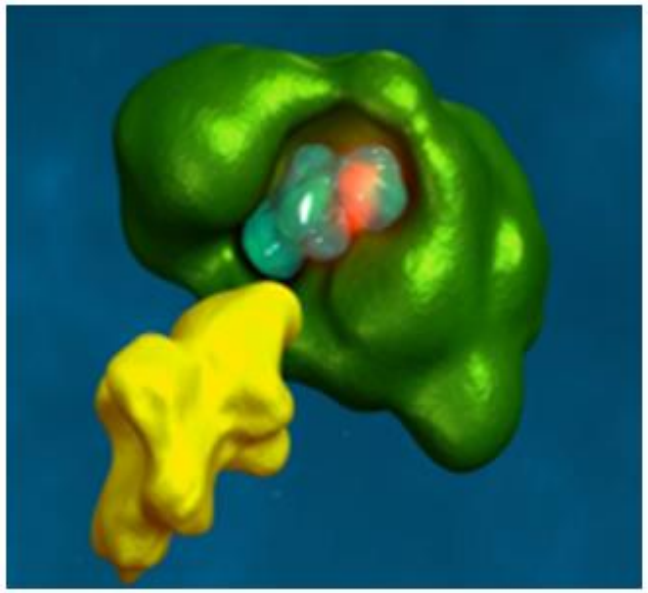
Güçlü bir Bruton Tirozin Kinaz (BTK) inhibitörüdür, günde bir kez oral alınır.

Malign B hücrelerinde:

- **Proliferasyonu**, **adhezyonu**[4] (integrin aktivasyon), **migrasyon** ve **homing**/yerleşme[5] (kemokin kontrolünde) inhibe eder.
- Apoptozu indükler[6] (BCR aktive NF-kB)

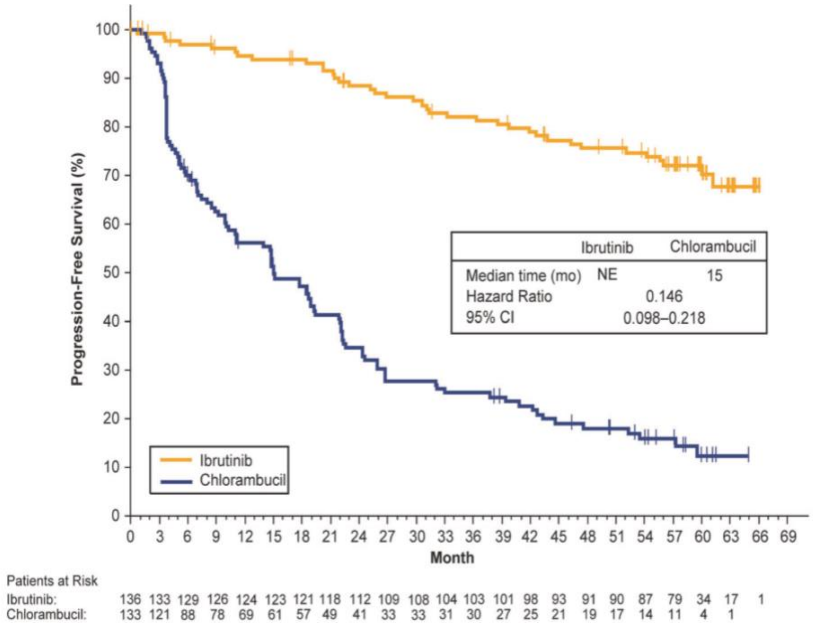
T veya NK hücrelerine sitotoksik etkisi yoktur.[1,2]

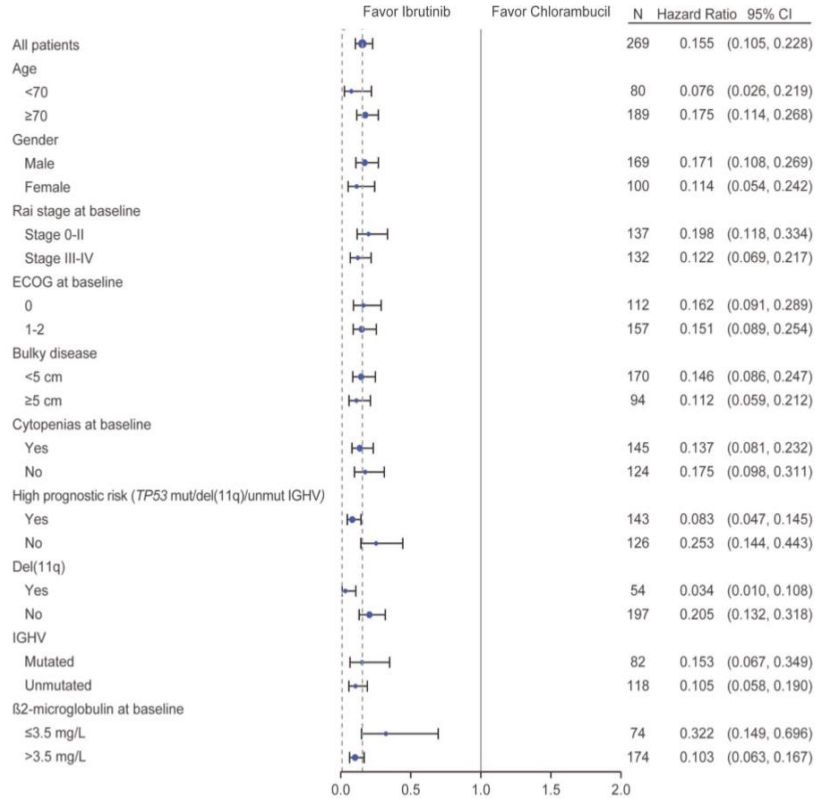




Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study

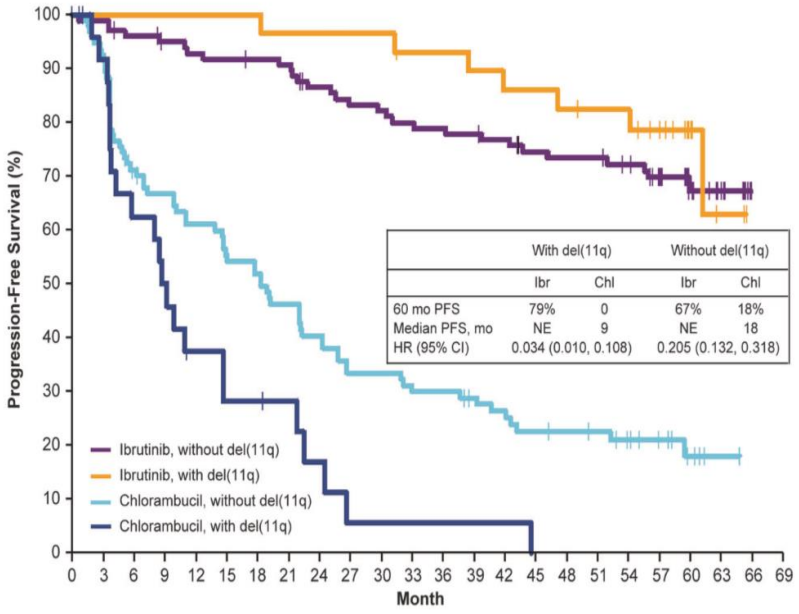
Jan A. Burger[1] · Paul M. Barr[2] · Tadeusz Robak[3] · Carolyn Owen[4] · Paolo Ghia[5] · Alessandra Tedeschi[6] · Osnat Bairey[7] · Peter Hillmen[8] · Steven E. Coutre[9] · Stephen Devereux[10] · Sebastian Grosicki[11] · Helen McCarthy[12] · David Simpson[13] · Fritz Offner[14] · Carol Moreno[15] · Sandra Dai[16] · Indu Lal[16] · James P. Dean[16] · Thomas J. Kipps[17]

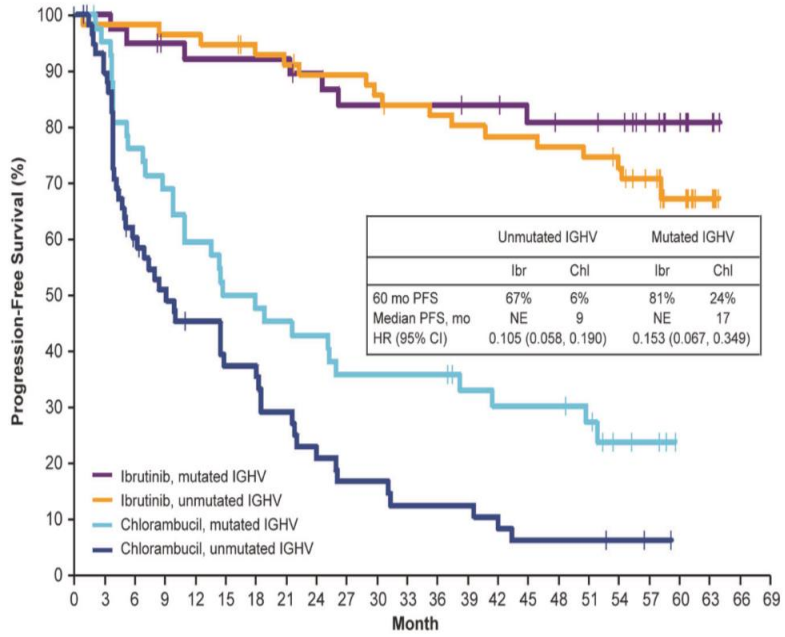




Leukemia , https://doi.org/10.1038/s41375-019-0602-x

Resonate 2 Trial





Most frequent adverse events over time in patients treated with first-line ibrutinib

Adverse events, *n* (%)	Ibrutinib *n* = 135[a]					
	0–1 year *n* = 135	1–2 years *n* = 123	2–3 years *n* = 111	3–4 years *n* = 100	4–5 years *n* = 89	Total[d,e] *n* = 135
Any grade[b]	133 (99)	118 (96)	104 (94)	97 (97)	87 (98)	135 (100)
Diarrhea	57 (42)	11 (9)	13 (12)	8 (8)	8 (9)	67 (50)
Fatigue	38 (28)	27 (22)	21 (19)	19 (19)	18 (20)	48 (36)
Cough	26 (19)	13 (11)	12 (11)	10 (10)	11 (12)	49 (36)
Peripheral edema	23 (17)	17 (14)	13 (12)	12 (12)	11 (12)	37 (27)
Anemia	22 (16)	12 (10)	9 (8)	9 (9)	6 (7)	35 (26)
Nausea	27 (20)	9 (7)	5 (5)	3 (3)	3 (3)	35 (26)
Pyrexia	20 (15)	8 (7)	7 (6)	6 (6)	6 (7)	36 (27)
Arthralgia	19 (14)	13 (11)	10 (9)	6 (6)	13 (15)	35 (26)
Upper respiratory tract infection	17 (13)	8 (7)	10 (9)	10 (10)	7 (8)	35 (26)
Hypertension	16 (12)	12 (10)	15 (14)	16 (16)	17 (19)	31 (23)
Constipation	16 (12)	14 (11)	11 (10)	6 (6)	7 (8)	28 (21)
Vomiting	16 (12)	5 (4)	7 (6)	3 (3)	1 (1)	27 (20)
Grade ≥3[c]	78 (58)	48 (39)	30 (27)	39 (39)	32 (36)	112 (83)
Neutropenia	11 (8)	4 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	17 (13)
Pneumonia	7 (5)	3 (2)	3 (3)	4 (4)	2 (2)	16 (12)
Hypertension	6 (4)	2 (2)	0	3 (3)	4 (4)	11 (8)
Anemia	8 (6)	1 (1)	1 (1)	0	0 (0)	10 (7)
Hyponatremia	3 (2)	4 (3)	0	0	1 (1)	8 (6)
Atrial fibrillation	2 (1)	0	4 (4)	1 (1)	0 (0)	7 (5)
Cataract	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	7 (5)
Diarrhea	5 (4)	0	1 (1)	0	0 (0)	6 (4)

[a]One patient did not receive any doses of ibrutinib

[b]Occurring in ≥20% of patients

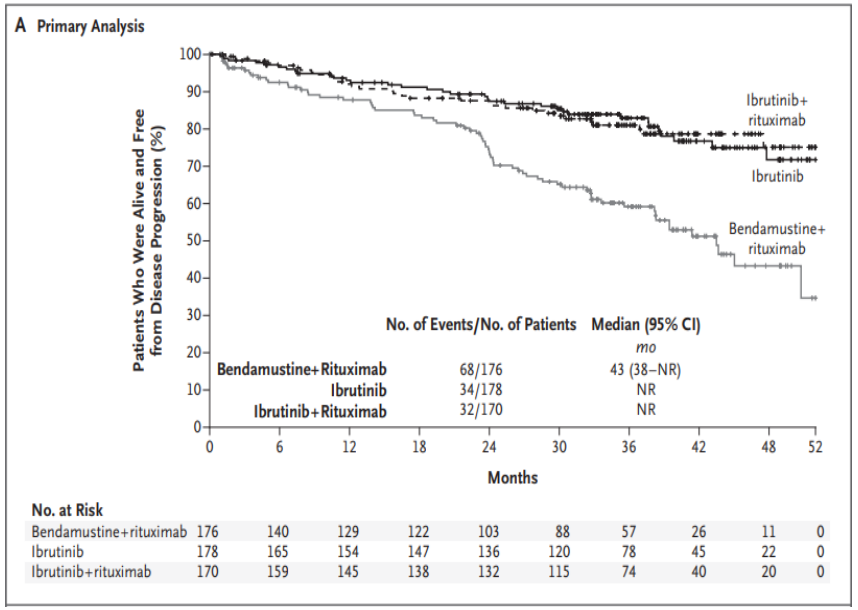
[c]Occurring in ≥4% of patients

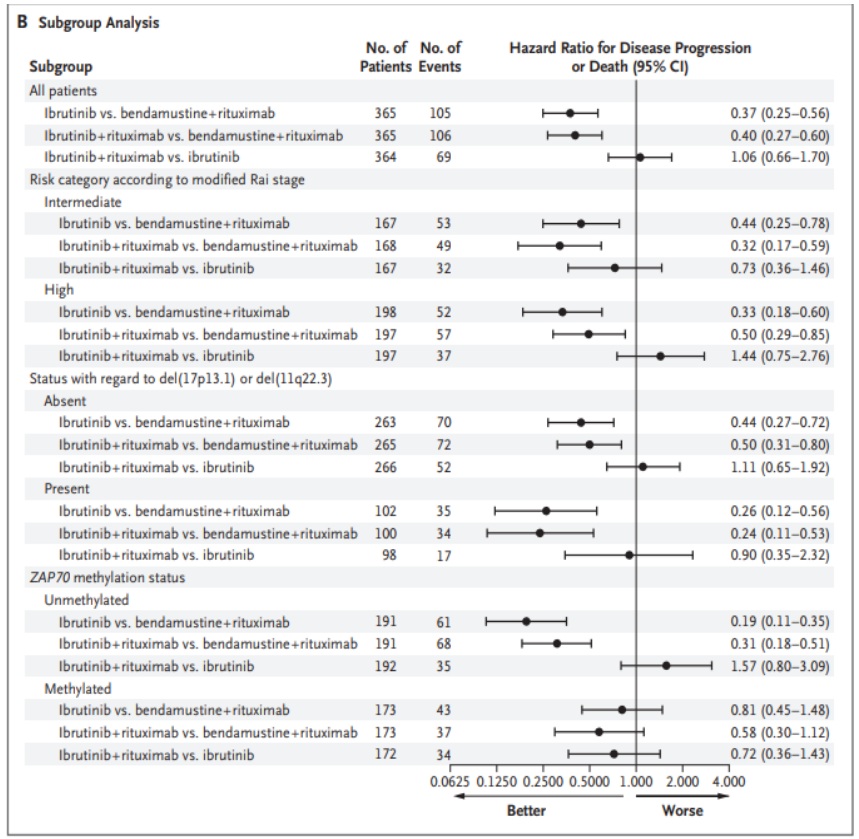
[d]Median 5 years follow-up

[e]Includes 5–6 year data

Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL

Alliance trial

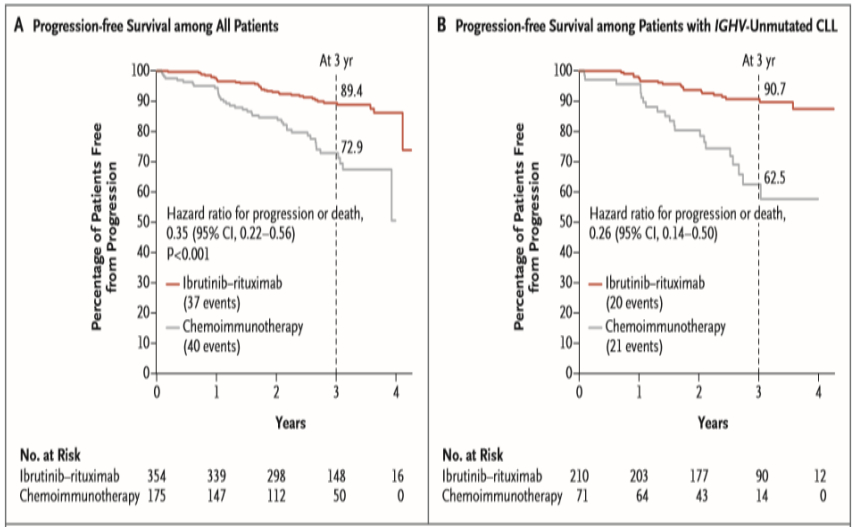




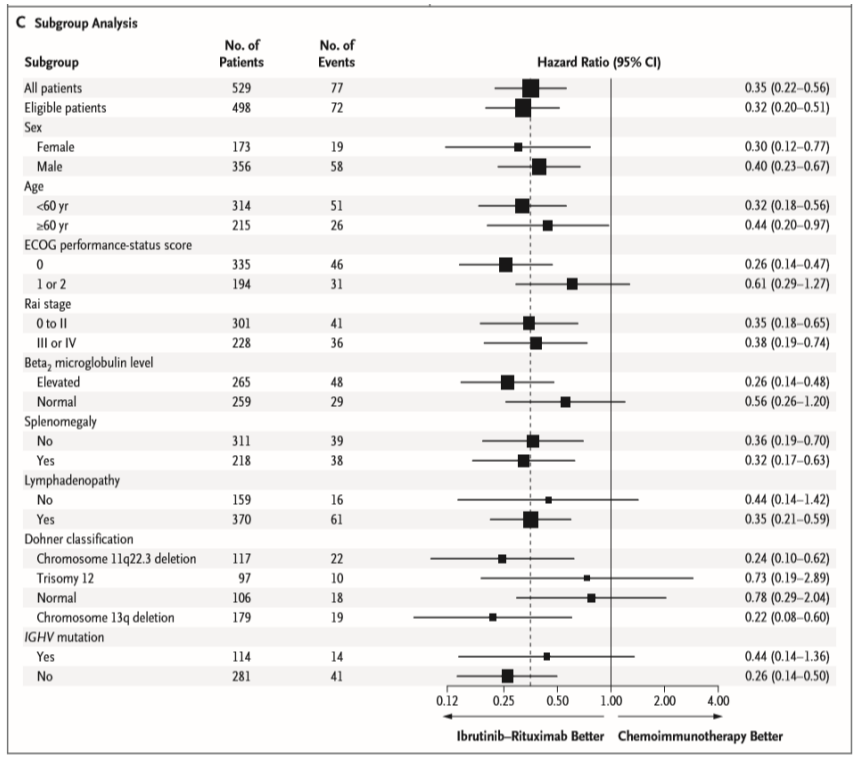
N ENGL J MED 379;26 NEJM.ORG DECEMBER 27, 2018

Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia

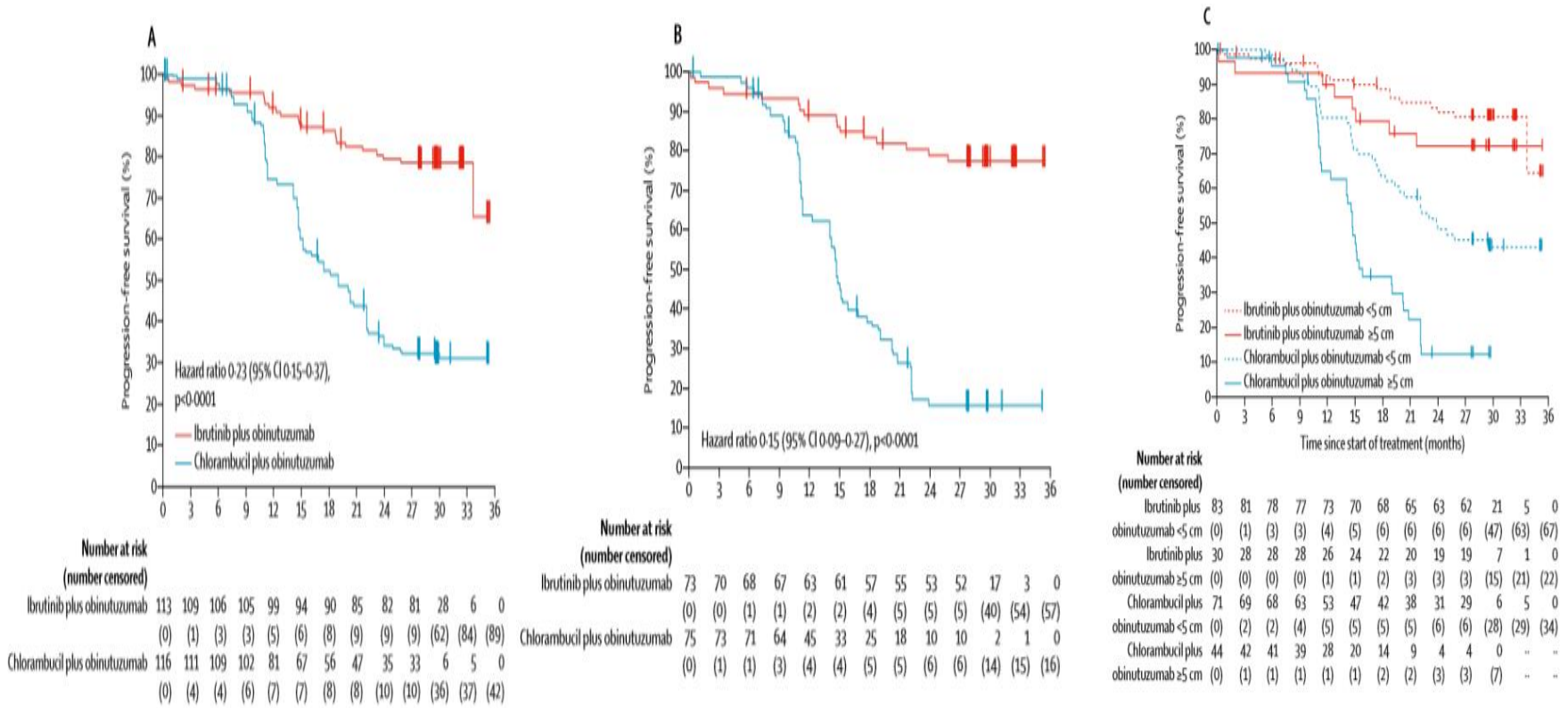
Ecog 1912 Trial



N ENGL J MED 381;5 NEJM.ORG AUGUST 1, 2019

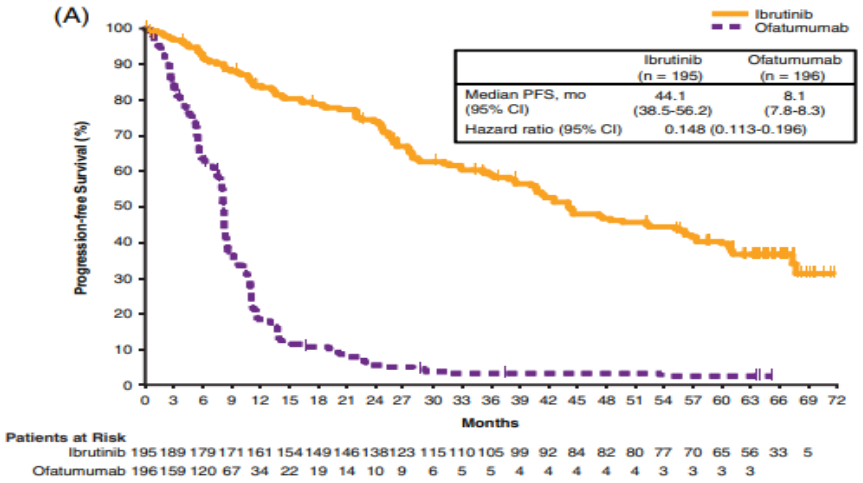


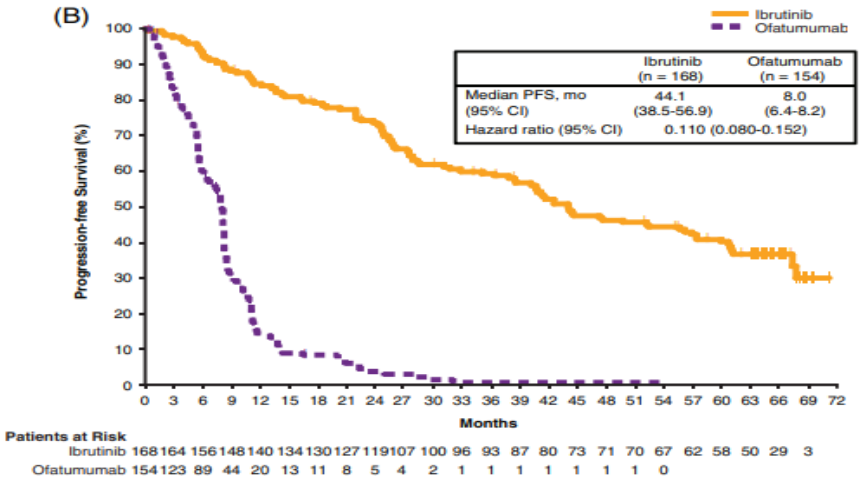
Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial

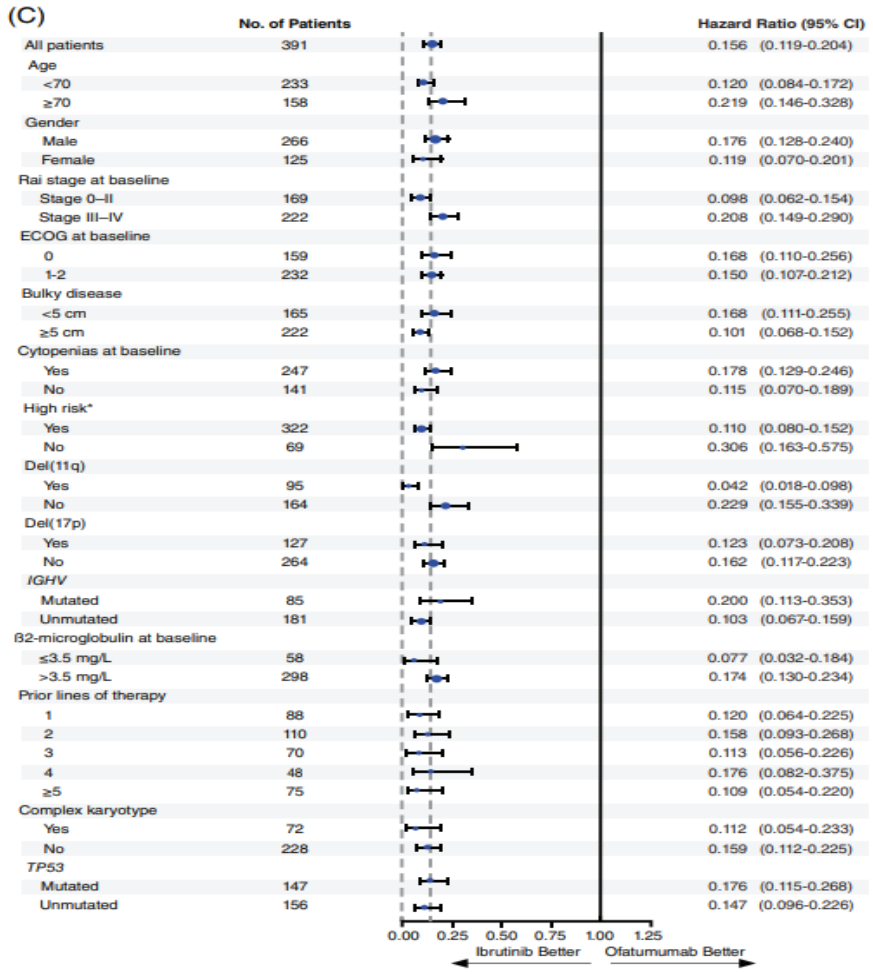


Progression-free survival as assessed by the IRC in the ITT population (A), in the high-risk population of patients with del17p, del11q, *TP53* mutations, or unmutated *IGHV* (B), and according to bulky disease status (C). Bulky disease was defined as longest diameter of 5 cm or greater of target lymph nodes at screening per the IRC assessment. IRC=independent review committee. ITT=intention-to-treat.

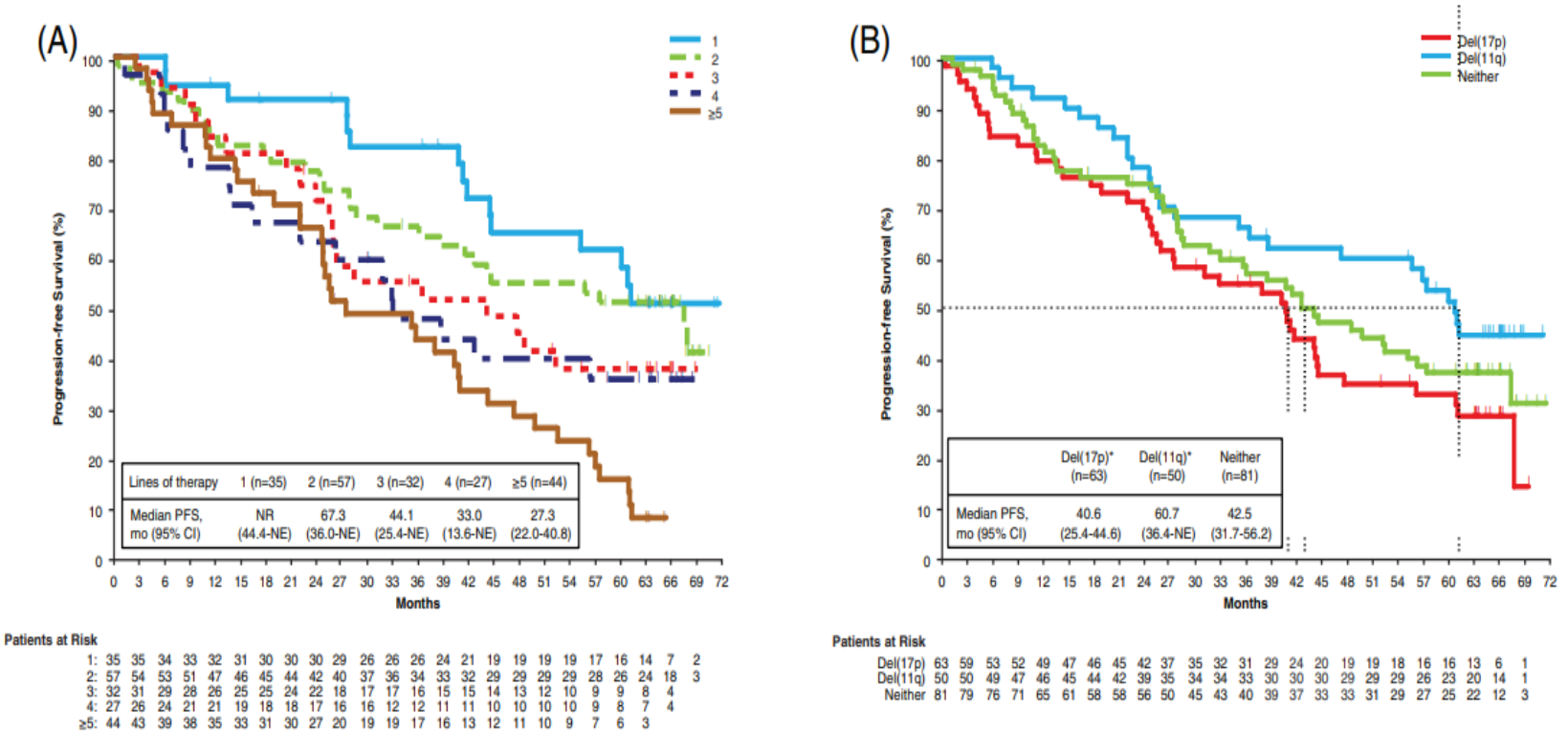
Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma



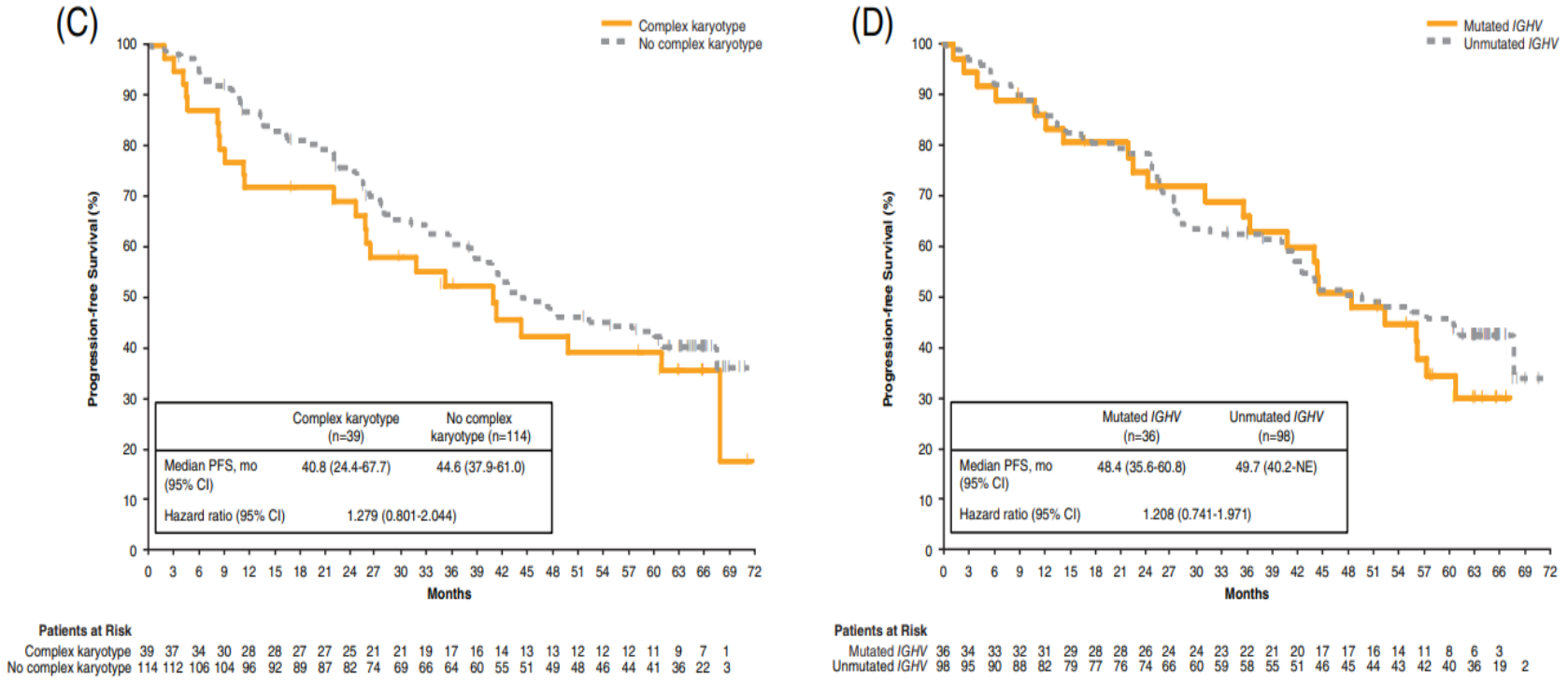




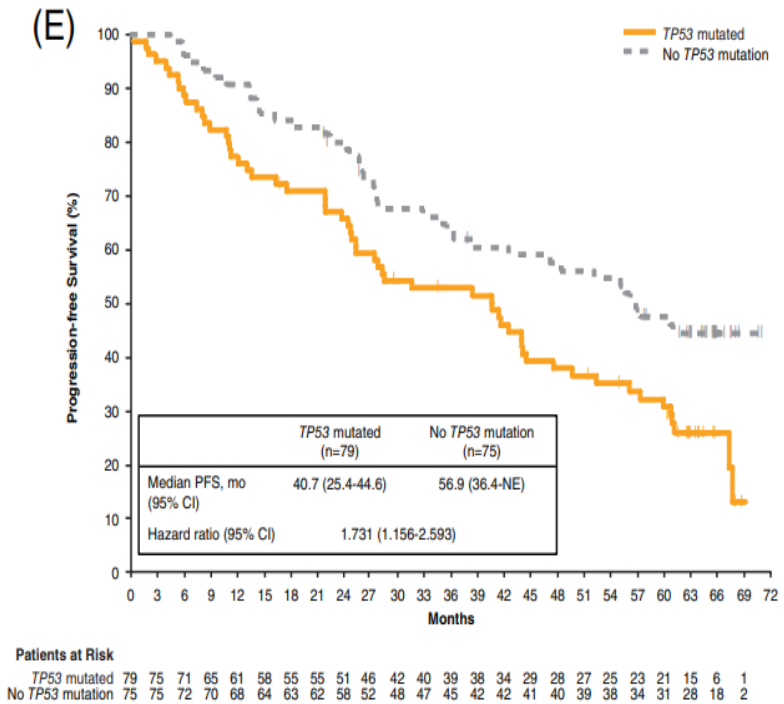
Munir et al. Am J Hematol. 2019;94:1353–1363.

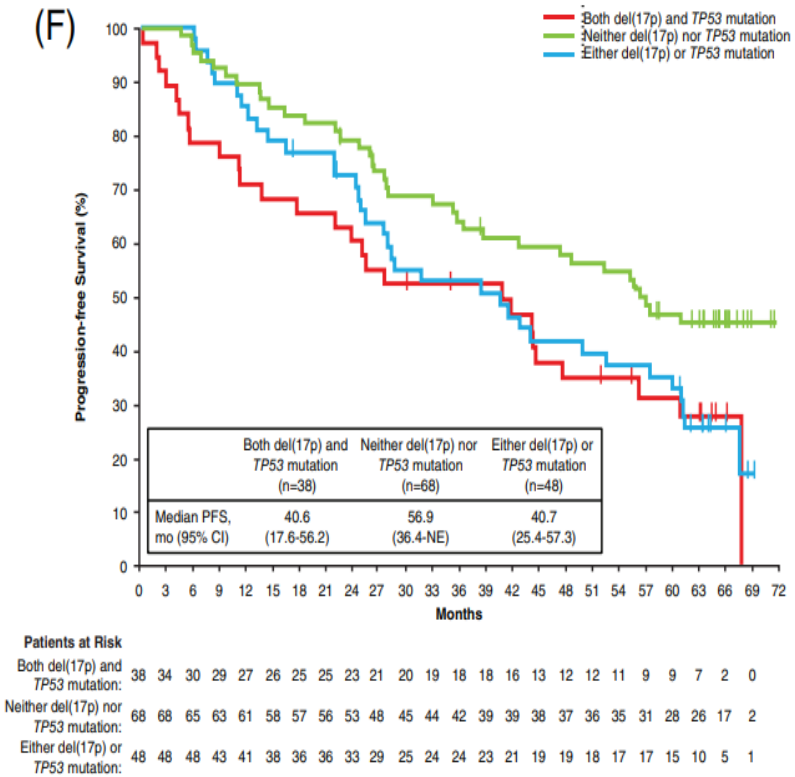


Munir et al. Am J Hematol. 2019;94:1353–1363.



Munir et al. Am J Hematol. 2019;94:1353–1363.

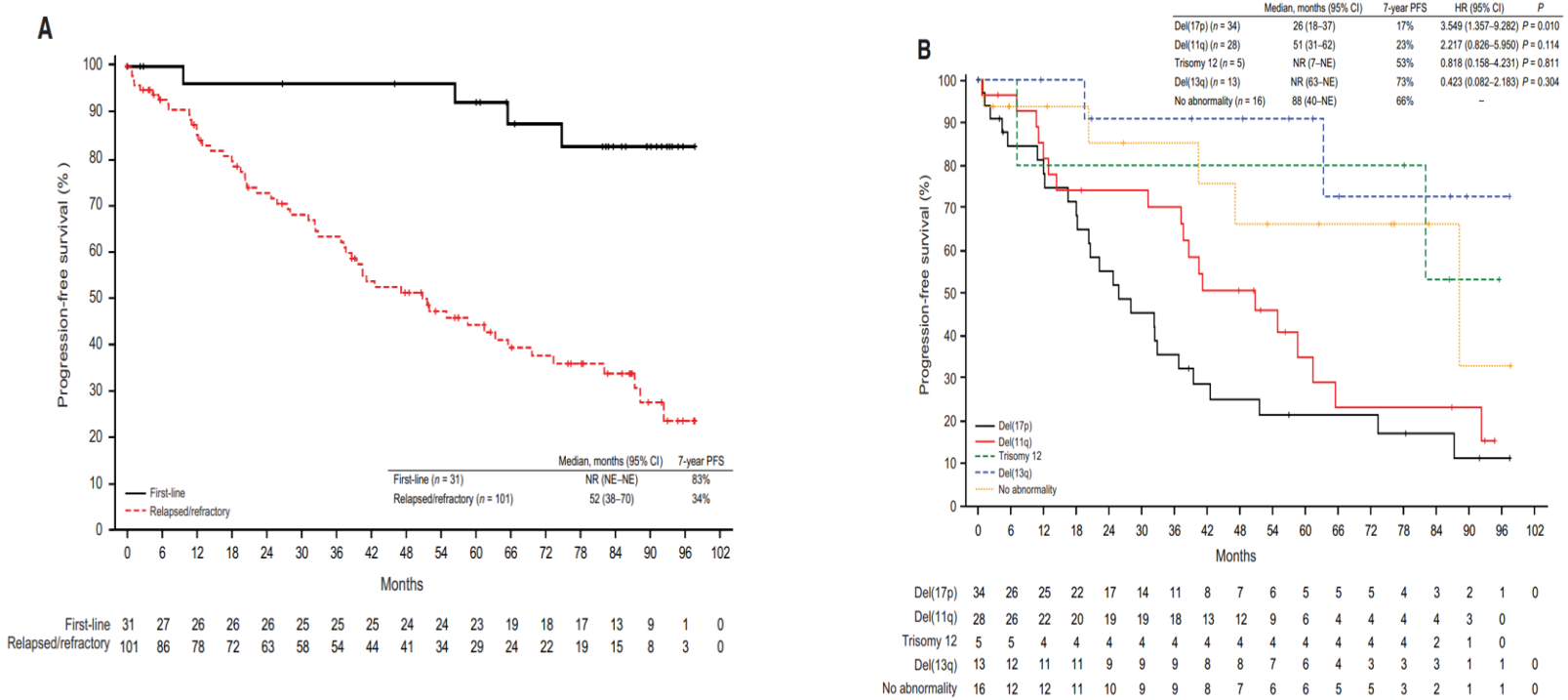




Munir et al. Am J Hematol. 2019;94:1353–1363.

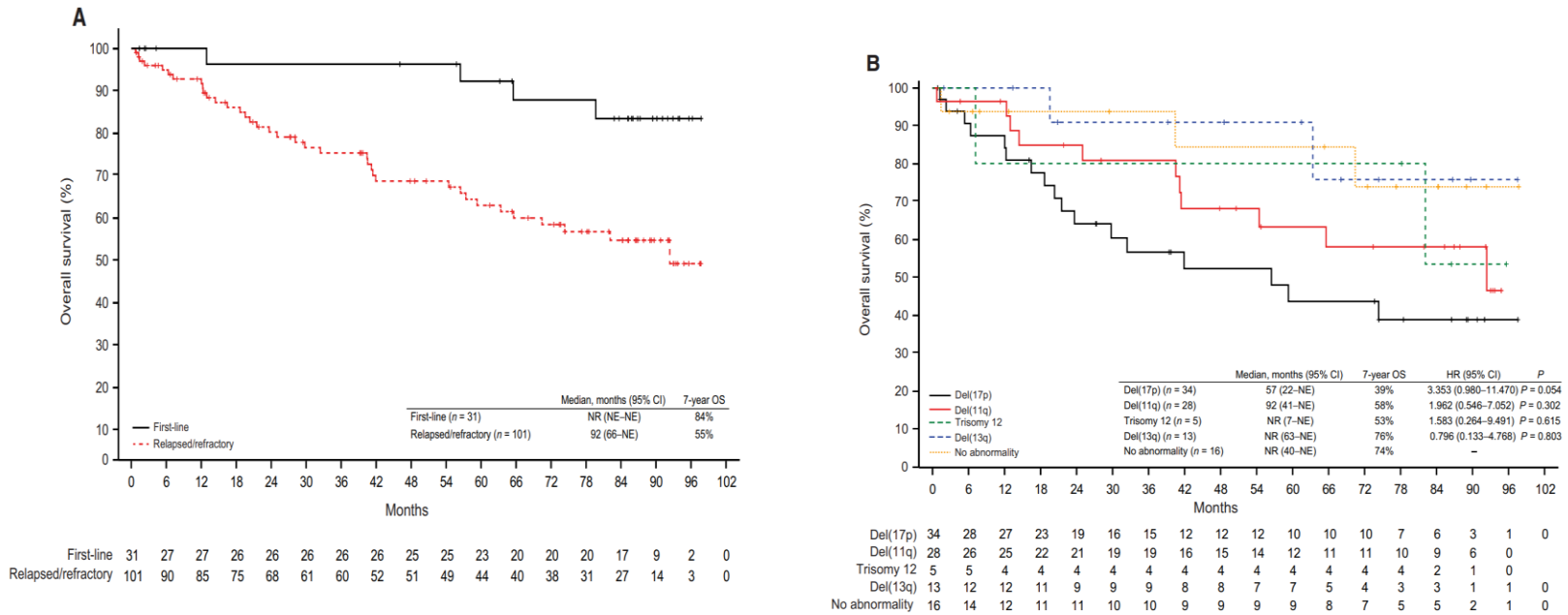
Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/ Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study

John C. Byrd[1], Richard R. Furman[2], Steven E. Coutre[3], Ian W. Flinn[4], Jan A. Burger[5], Kristie Blum[1], Jeff P. Sharman[6], William Wierda[5], Weiqiang Zhao[7], Nyla A. Heerema[7], Ying Luan[8], Emily A. Liu[9], James P. Dean[9], and Susan O'Brien[5,10]



PFS in patients receiving ibrutinib in the first-line and relapsed/refractory treatment settings (**A**) and by chromosomal abnormality in the relapsed/refractory setting (**B**). Cytogenetic subgroups presented in a hierarchy of CLL chromosomal abnormalities based on Döhner classification (26). Progression-free time is calculated as the number of months from first dose date of study treatment to disease progression or death or date of censoring. Patients were censored if they were not assessed as having disease progression by investigators or died at the time of analysis. Tick marks represent censored patients. In panel **B**, HR, 95% CI, and *P* value are for cytogenetic subgroups versus no abnormality subgroup.

OS in patients receiving single-agent ibrutinib in the first-line and relapsed/refractory treatment settings (**A**) and by chromosomal abnormality for patients treated for relapsed/refractory CLL/SLL (**B**). Cytogenetic subgroups presented in a hierarchy of CLL chromosomal abnormalities based on Döhner classification (26). OS time is calculated as the number of months from first dose date of study treatment to death or date of censoring. Tick marks represent censored patients. In panel **B**, HR, 95% CI, and *P* value are for cytogenetic subgroups versus no abnormality subgroup.



İbrutinib ile ilgili dikkat edilmesi gereken husular

- İbrutinib kollajen kaynaklı trombosit agregasyonunu inhibe eder.
- Bu nedenle varfarin kullanan ve ikili antiagregan kullanan hastalardadikkatli kullanılmalıdır.
- Cerrahi işlemlerden 3-7 gün çnce ibrutinibin kesilmesi önerilmektedir.

İbrutinib ile ilgili dikkat edilmesi gereken husular

- İbrutinibin en iyi çalışılmış kardiyak yan etkisi, başlangıçta hastaların yaklaşık %6'sında ortaya çıkan ve 2 yılda %10 ila %15'e yükselen AF’dir.
- Tedavi öncesi kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda hipertansiyon daha kötüleşebilir.
- Bu nedenle ibrutinib tedavisi öncesinde hipertansiyon kontrol altına alınmalıdır.
- KAH ve aritmisi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

İbrutinib ile ilgili dikkat edilmesi gereken hususlar

- İbrutinib, CYP3A4'ün majör substratı ve CYP2D6'nın minör substratı olarak hepatik olarak metabolize edilir.
- İbrutinib, ketokonazol gibi güçlü bir inhibitör ile birlikte uygulamanın ibrutinib maruziyetini 24 kat artırabileceğini ve orta düzeyde inhibitörlerin 4,9 ila 7,5 kat artışa yol açtığını göstermektedir.
- Rifampin gibi güçlü indükleyiciler AUC'yi 10 kat azaltabilir.
- Bu nedenle, ibrutinib'in güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri ile uygulanması önerilmez, ancak orta düzeyde bir inhibitör kesinlikle gerekliyse, ibrutinib dozu günde 140 mg'a düşürülmelidir.

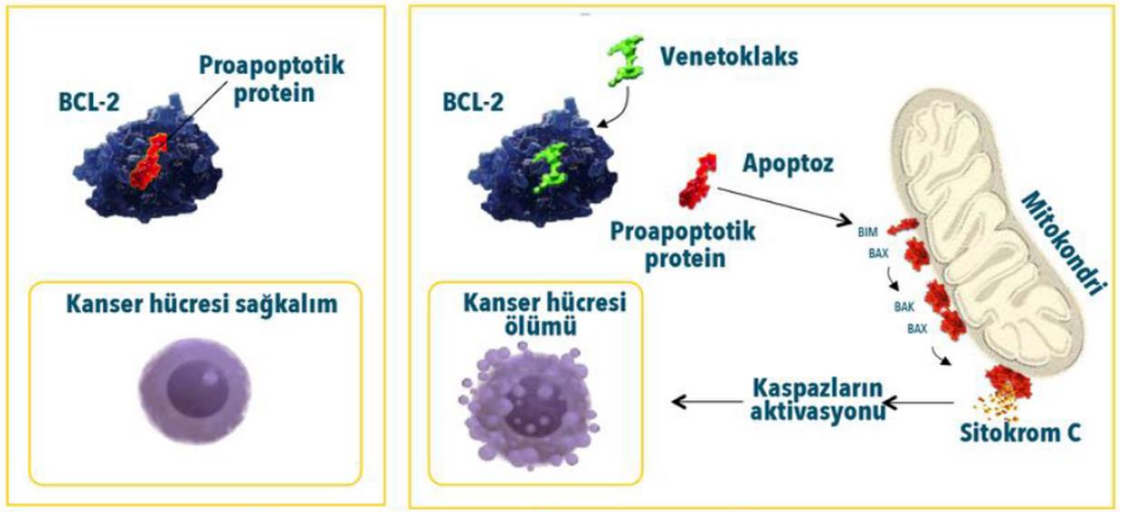
İbrutinib ile ilgili dikkat edilmesi gereken hususlar

- Enfeksiyonlar, özellikle pnömoni, ibrutinib klinik çalışmalarında yaygın olup, faz 1b çalışmasında nükseden refrakter hastaların %25'inde grade 3 pnömoni ve %51'inde grade 3 enfeksiyon vardır.
- Yıllar sonra ne olacağı bilinmemekle birlikte, 6 aylık tedaviden sonra enfeksiyon oranının yarıdan fazla azaldığı bildirilmiştir.

İbrutinib ile ilgili dikkat edilmesi gereken husular

- Ortanca 7.5 ay boyunca ibrutinib alan 13 nüksetmiş KLL hastasını inceleyen müteakip bir çalışmada, influenza aşısına yanıt veren bulunamadı.
- Bu nedenle mümkünse aşılama ibrutinibe başlanmadan önce yapılmalıdır.

Venetoclax, apoptoz üzerinden etki gösterir.



Apoptoz mekanizması, sınırlı süreli tedaviyi mümkün kılmaktadır.

- Derin yanıtlar sağlar
- Derin yanıtlar sağkalıma yansır
- Sonuçlar tüm alt gruplarda tutarlıdır
- Tedavisiz izlem döneminde remisyon devam eder

UNIKLINIK KÖLN | Department I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne

DEUTSCHE STUDIENGRUPPE CLL

Abstract S146

VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 4-YEAR FOLLOW-UP ANALYSIS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY

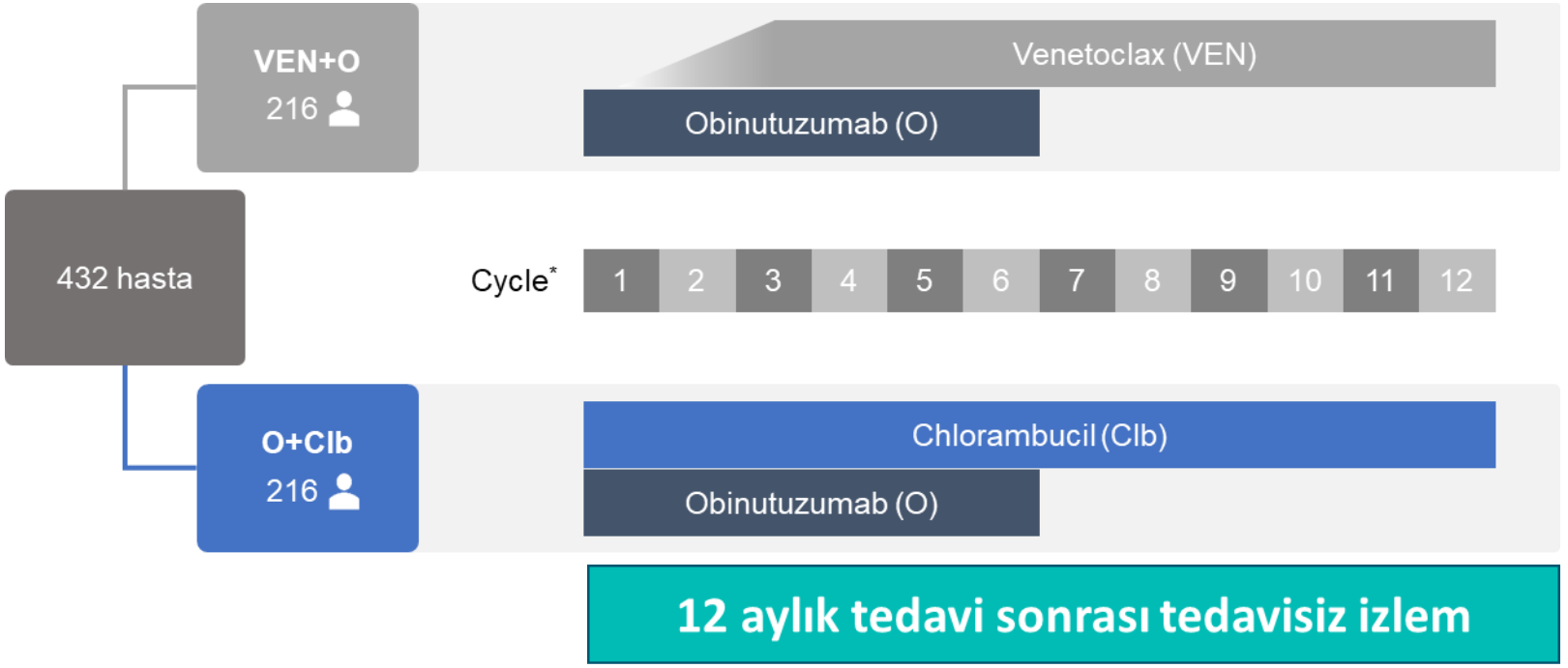
Othman Al-Sawaf, Can Zhang, Sandra Robrecht, Maneesh Tandon, Anesh Panchal, Anna-Maria Fink, Eugen Tausch, Matthias Ritgen, Karl-Anton Kreuzer, Su Young Kim, Clemens-Martin Wendtner, Barbara Eichhorst, Stephan Stilgenbauer, Yanwen Jiang, Michael Hallek, Kirsten Fischer

June 11th, 2021
Clinical trials with targeted therapies in CLL

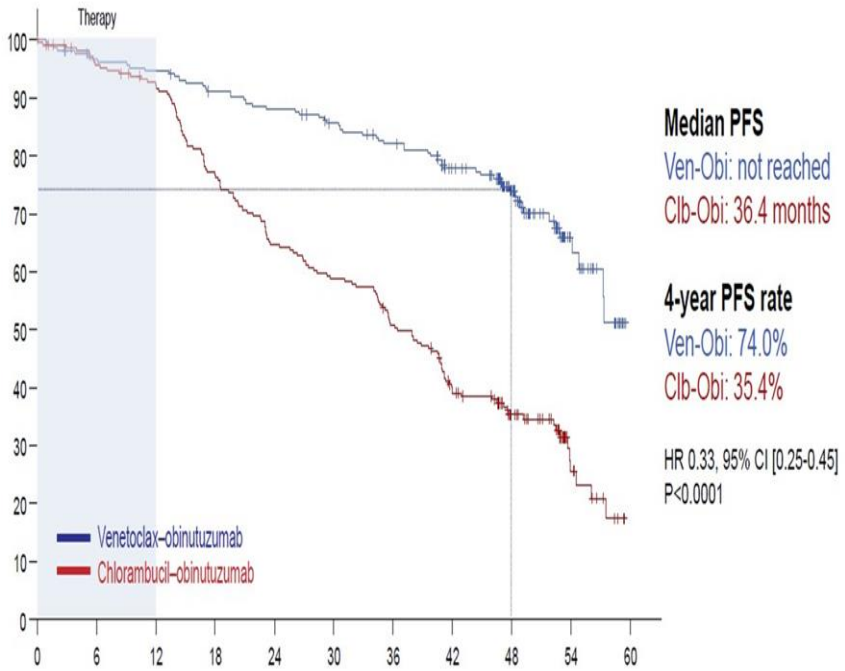
EHA

EHA2021 VIRTUAL

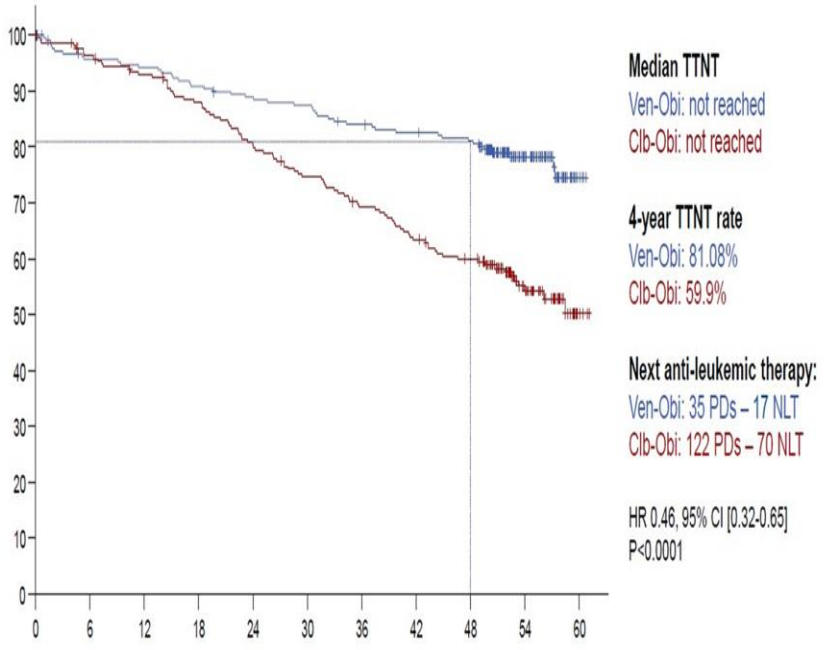
KLL 14 çalışması, daha önce tedavi edilmemiş KLL hastalarında Venetoclax-Obinutuzumab kombinasyonuyla Obinutuzumab-klorambusili karşılaştıran faz 3 bir çalışmadır.



CLL-14 Progresyonsuz Sağkalım

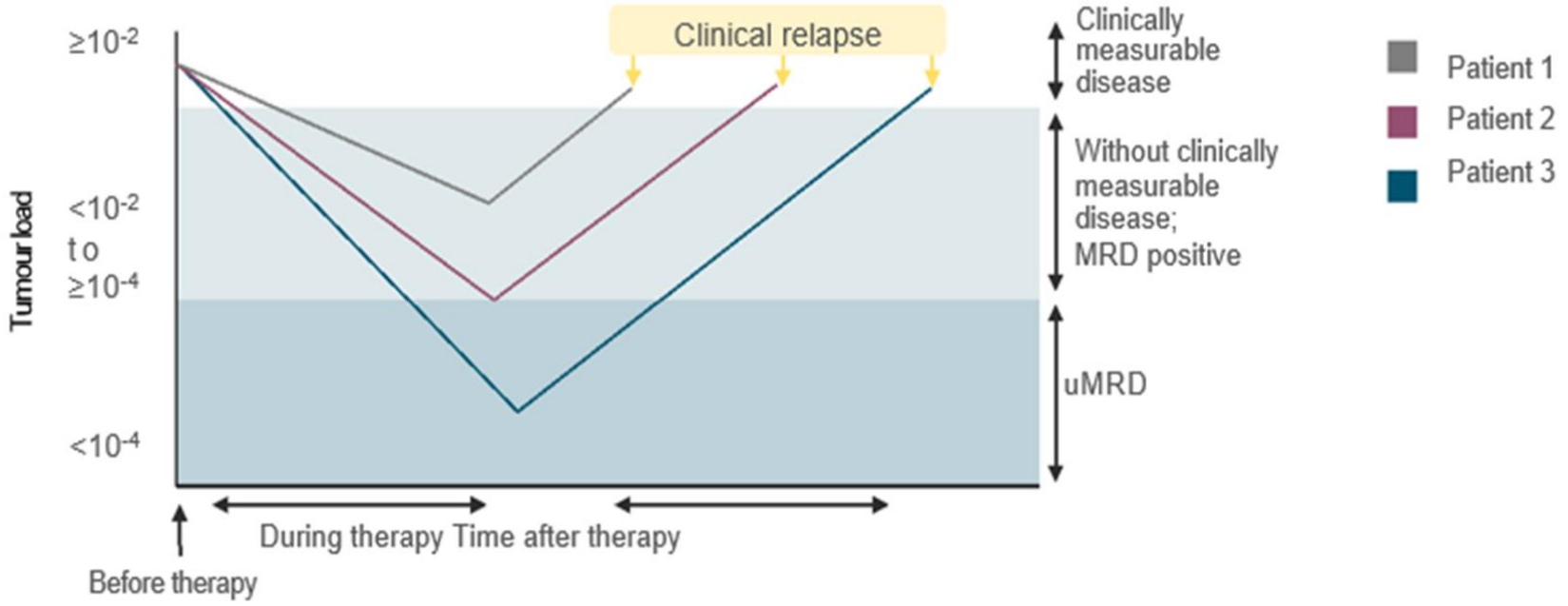


CLL-14 Sonraki Tedaviye kadar Geçen Süre



Medyan izlem süresi: 52.4 ay

Venetoclax-O'dan sonra elde edilen MRD(-) remisyonlar daha derin ve daha kalıcıdır.



Venetoclax Plus Rituximab is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed / Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 MURANO Study

Adapted from the Seymour presentation at ASH on December 12, 2017

John F. Seymour[1], Thomas Kipps[2], Barbara Eichhorst[3], Peter Hillmen[4], James D'Rozario[5], Sarit Assouline[6], Carolyn Owen[7], John Gerecitano[8], Tadeusz Robak[9], Javier De la Serna[10], Ulrich Jaeger[11], Guillaume Cartron[12], Marco Montillo[13], Rod Humerickhouse[14], Elizabeth A. Punnoose[15], Yan Li[15], Michelle Boyer[16], Kathryn Humphrey[16], Mehrdad Mobasher[15], Arnon P. Kater[17]

[1]Peter MaCallum Cancer Centre, Royal Melbourne Hospital, and University of Melbourne, Australia; [2]University of California School of Medicine, San Diego, CA, USA; [3]Bonn University Hospital Cologne, Germany; [4]St. James University Hospital, Leeds, UK; [5]The John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra, Australia; [6]Segal Cancer Center, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Montreal, QC, Canada; [7]Departments of Medicine and Oncology, University of Calgary, Alberta, Canada; [8]Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York City, NY; [9]Department of Hematology, Medical University of Lodz and Copernicus Memorial Hospital, Lodz, Poland; [10]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid Spain; [11]Medical University of Vienna, Dept. of Medicine I, Division of Hematology and Hemostaseology, Vienna, Austria; [12]Department of Hematology CHU Montpellier, France; [13]Department of Onco-Hematology, Division of Hematology, Niguarda Ca' Granda Hospital, Milan, Italy; [14]AbbVie, Inc., Chicago, IL; [15]Genentech, Inc, South San Francisco, CA; [16]F. Hoffmann-La Roche, Ltd. Welwyn Garden City, United Kingdom; [17]Academic Medical Center, HOVON CLL working group, Amsterdam, The Netherlands.

The American Society of Hematology – 59th Annual Meeting and Exposition
Atlanta, Georgia ● December 9–12, 2017

MURANO çalışma kapsamı:
18 yaş ve üzeri hastalar
Daha önce 1-3 seri tedavi almış olmak
Yalnızca DoR>24 ay olması durumunda önceki bendamustin kullanımı

R/R KLL hastalarında
Venetoclax-R ile Bendamustin-R'ı karşılaştıran
çok merkezli randomize kontrollü faz 3 çalışma

Primer Sonlanım Noktası	Araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS
Sekonder Sonlanım Noktaları:	•Araştırmacı tarafından değerlendirilen TY, ORR, OS, MRD negatifliği

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Primer analiz
Veri kesim: May 8, 2017

36-ay analizi
Veri kesim : May 8, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

48- ay analizi
Veri kesim : May 8, 2019

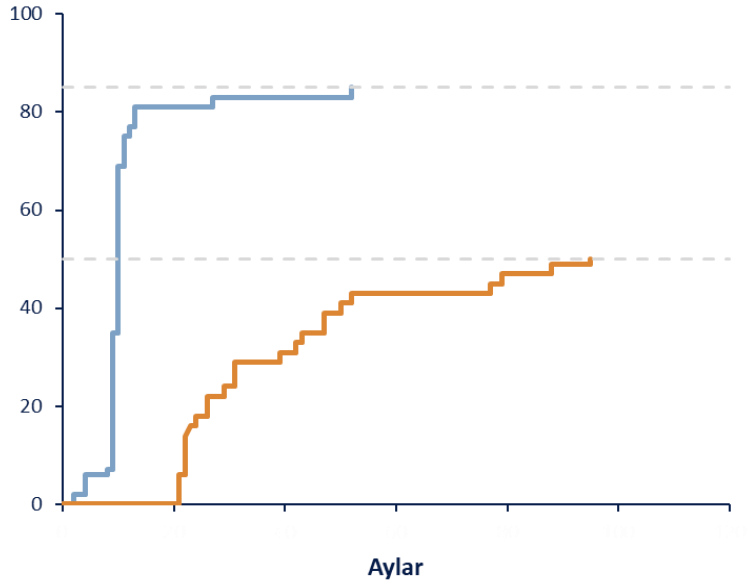
AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY

62ND ASH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION

60- ay analizi
Veri kesim : May 8, 2020

1. Kater AP, *et al.* ASH 2020; Oral presentation 125; 2. Seymour JF, *et al. N Engl J Med* 2018; **378:**1107–1120 3. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2019; **37:**269–277; 4. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2020; **34:**4042–4054

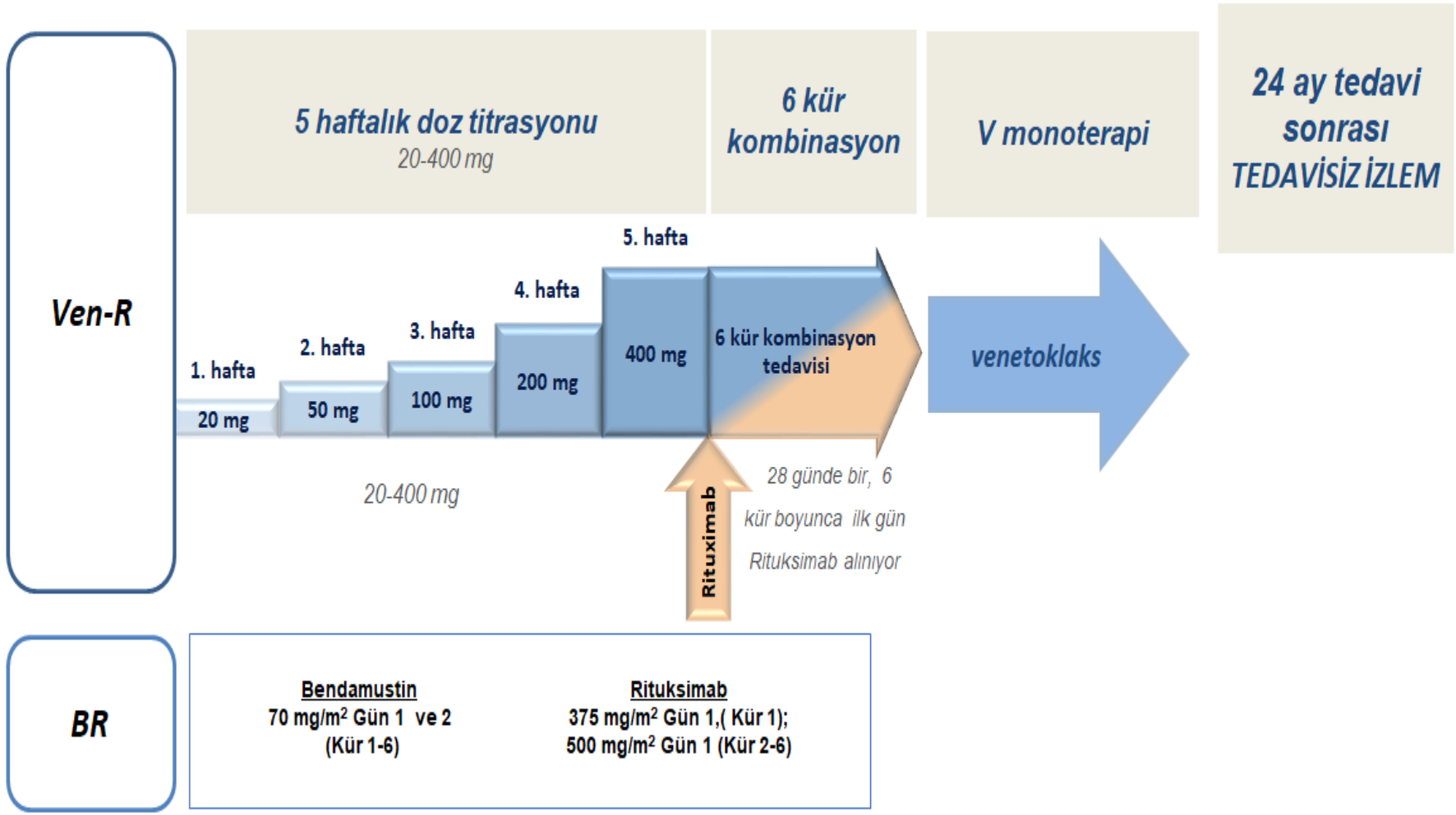
Murano Çalışması



	Tedaviye devam eden (n=15)	Tedavisi kesilen (n=18)	Tüm yanıt verenler (n=33)
PFS			
Medyan	78.6 (55.3–78.6)	77.4 (42.9–77.4)	77.4 (66.2–78.6)
36 ay	93.3 (61.3–99.0)	86.2 (55.0–96.4)	89.9 (71.8–96.6)
60 ay	80.0 (49.9–93.1)	78.3 (46.5–92.5)	79.1 (59.1–90.0)
DOR			
Medyan	75.6 (52.3–75.7)	74.4 (40.2–74.4)	74.4 (64.3–75.7)
36 ay	86.7 (56.4–96.5)	85.7 (53.9–96.2)	86.2 (67.2–94.6)
60 ay	72.0 (41.2–88.6)	77.9 (45.9–92.3)	73.9 (52.4–86.8)

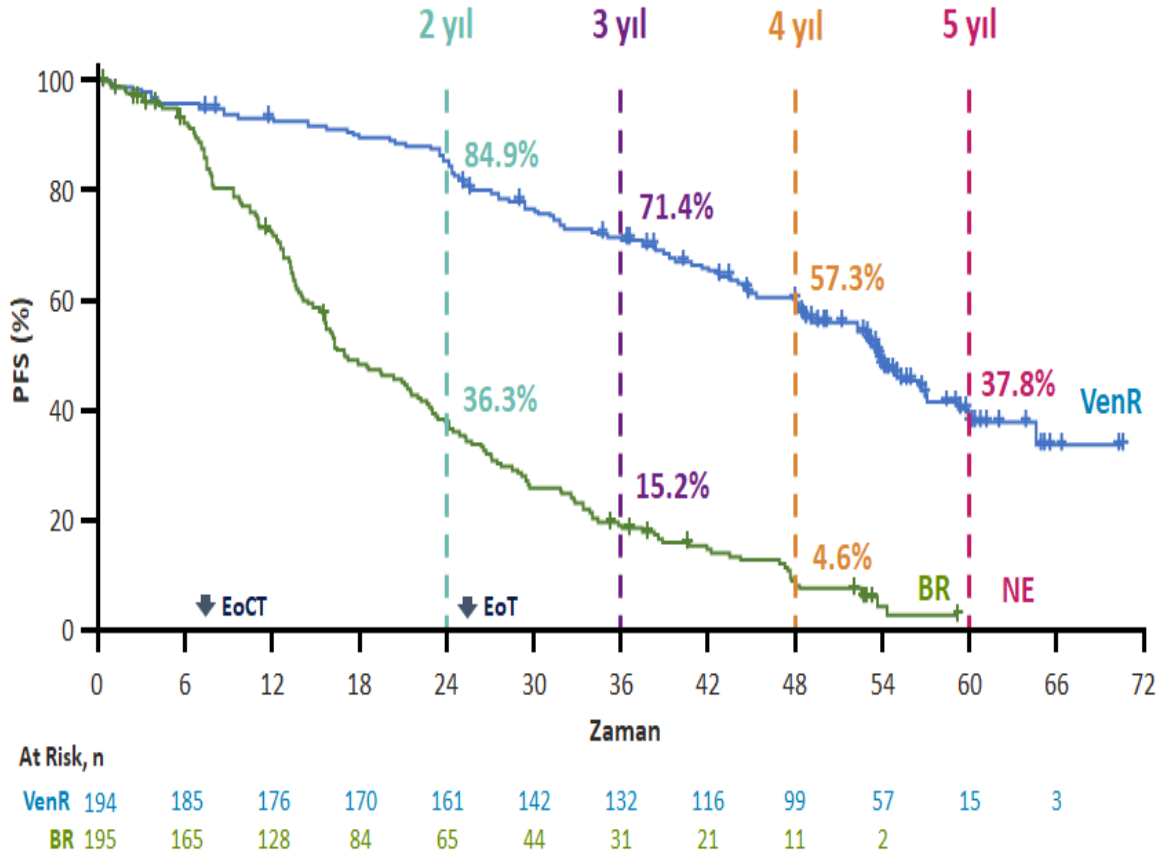
Venetoclax-Rituksimab Faz 1b çalışması: VR kombinasyonunda yanıtlar 24 ayın sonunda yanıt en üst seviyeye ulaşır ve tedaviye devam etmeye gerek olmadığı gösterilmiştir.

FAZ 3 MURANO ÇALIŞMA TASARIMI



1.Seymour et al. N Engl J Med 2018;378:1107-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976; 2. Kater, et al. DOI https://doi.org/10.1200/JCO.18.01580 J Clin Oncol 37:1-9.

5 yıl verilerine göre de VR kombinasyonu BR'ye PFS üstünlüğü devam etmektedir.



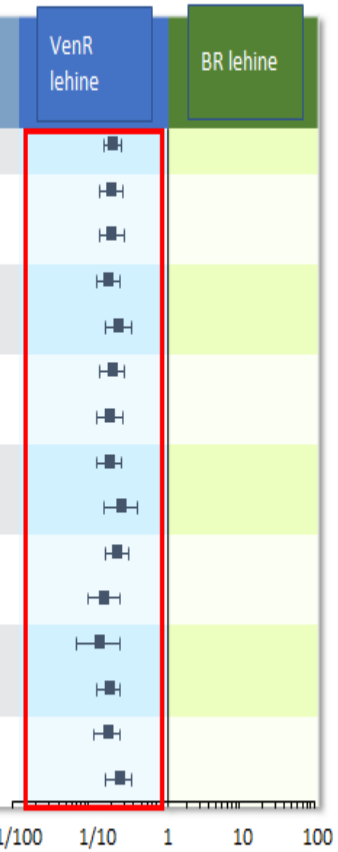
Analiz	HR (95% CI)
2 yıl	0.17 (0.11–0.25)
3 yıl	0.16 (0.12–0.23)
4 yıl	0.19 (0.14–0.25)
5 yıl	0.19 (0.15–0.26)

Tedavinin tamamlanmasından 3 yıl geçmesine rağmen VR, BR'a göre progresyon riskinin %81 azaltmaktadır.

- 1. Kater AP, *et al.* ASH 2020; Oral presentation 125; 2. Seymour JF, *et al. N Engl J Med* 2018; **378**:1107–1120 (incl. suppl.); 3. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2019; **37**:269–277; 4. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2020; **34**:4042–4054 (incl. suppl.).

Tüm hasta alt gruplarında PFS üstünlüğü VR lehine devam etmektedir.

5 yıl- Altgrup analizi		Total N	VenR (n=194) n	VenR (n=194) Medyan(Ay)	BR (n=195) n	BR (n=195) Medyan (Ay)	Hazard ratio†	95% Wald CI
Tüm hastalar		**389**	**194**	**53.6**	**195**	**17.0**	**0.21**	**(0.16–0.27)**
Yaş	<65	186	97	49.0	89	15.4	0.20	(0.14–0.29)
	≥65	203	97	57.0	106	21.7	0.20	(0.14–0.30)
Önceki tedavi sayısı	1	228	111	54.0	117	16.4	0.18	(0.13–0.26)
	>1	161	83	53.1	78	18.6	0.25	(0.17–0.38)
Bulky hastalık	<5 cm	197	100	53.8	97	16.6	0.21	(0.14–0.30)
	≥5 cm	172	84	48.4	88	15.8	0.19	(0.13–0.29)
del(17p)*	Normal	250	127	55.1	123	21.6	0.19	(0.13–0.27)
	Anormal	92	46	47.9	46	14.6	0.27	(0.16–0.45)
del(11q)	Normal	217	112	53.7	105	22.1	0.24	(0.17–0.34)
	Anormal	125	61	53.8	64	15.7	0.16	(0.10–0.26)
IGHV	Mutasyonlu	104	53	NE	51	24.2	0.14	(0.07–0.26)
	Mutasyonsuz	246	123	52.2	123	15.7	0.19	(0.13–0.26)
TP53 mutasyonu ve/veya del(17p)*	Mutasyonsuz	201	106	56.6	95	22.9	0.18	(0.12–0.26)
	Mutasyonlu	147	72	45.3	75	14.2	0.26	(0.17–0.38)

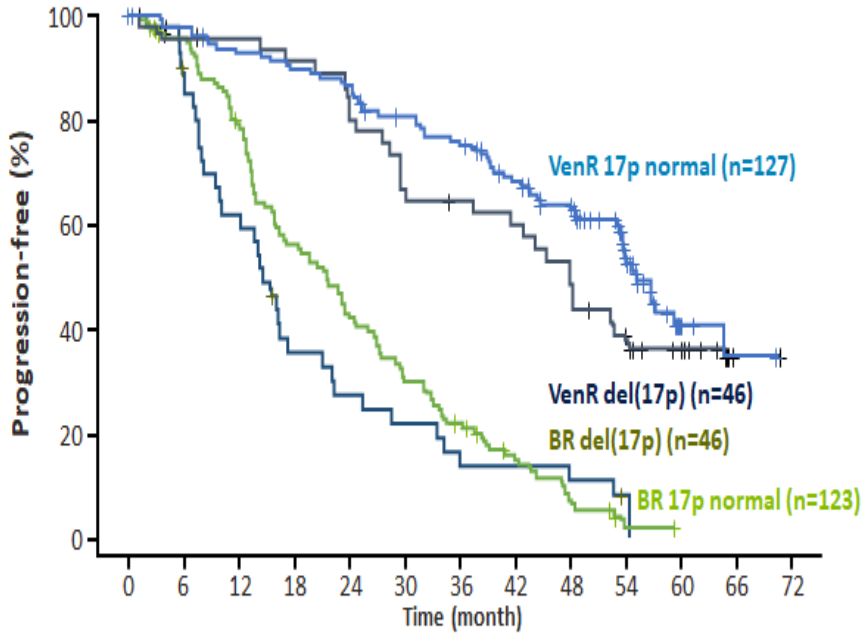


Sonuçlar, tüm yaş, relaps-refrakter hastalık ve risk gruplarında tutarlıdır.

1. Kater AP, *et al.* ASH 2020; Oral presentation 125; 2. Seymour JF, *et al. N Engl J Med* 2018; **378**:1107–1120 3. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2019; **37**:269–277; 4. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2020; **34**:4042–4054

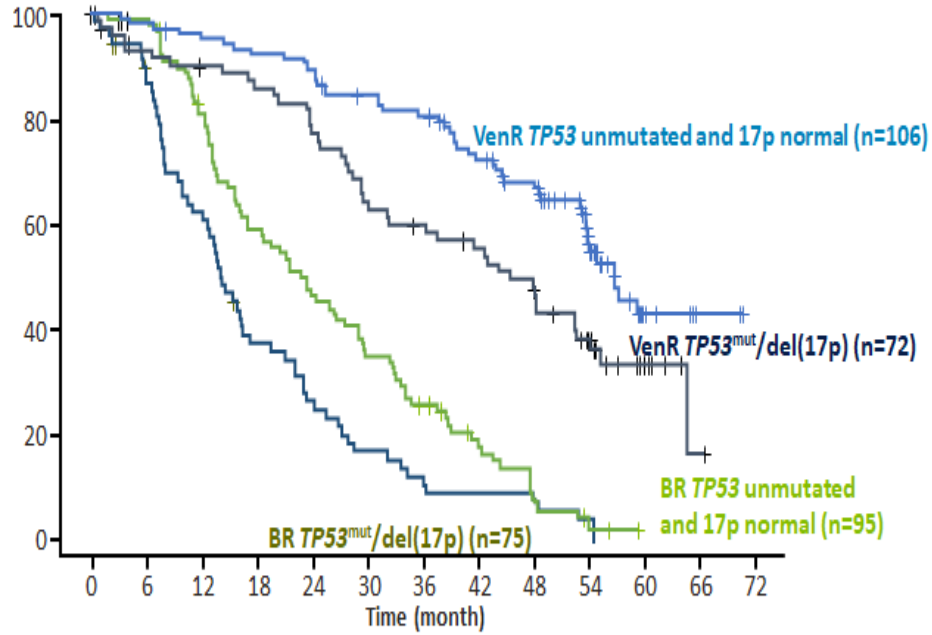
VenR lehine PFS Avantajı TP53 Mutasyonu ve / veya Del (17p) olan veya olmayan hastalarda tutarlıdır.

Del 17p ye göre



Median PFS, months	VenR	BR	HR (95% CI)
del(17p) negatif	55.1	21.6	0.19 (0.13–0.27)
del(17p) pozitif	**47.9**	14.6	0.27 (0.15–0.46)

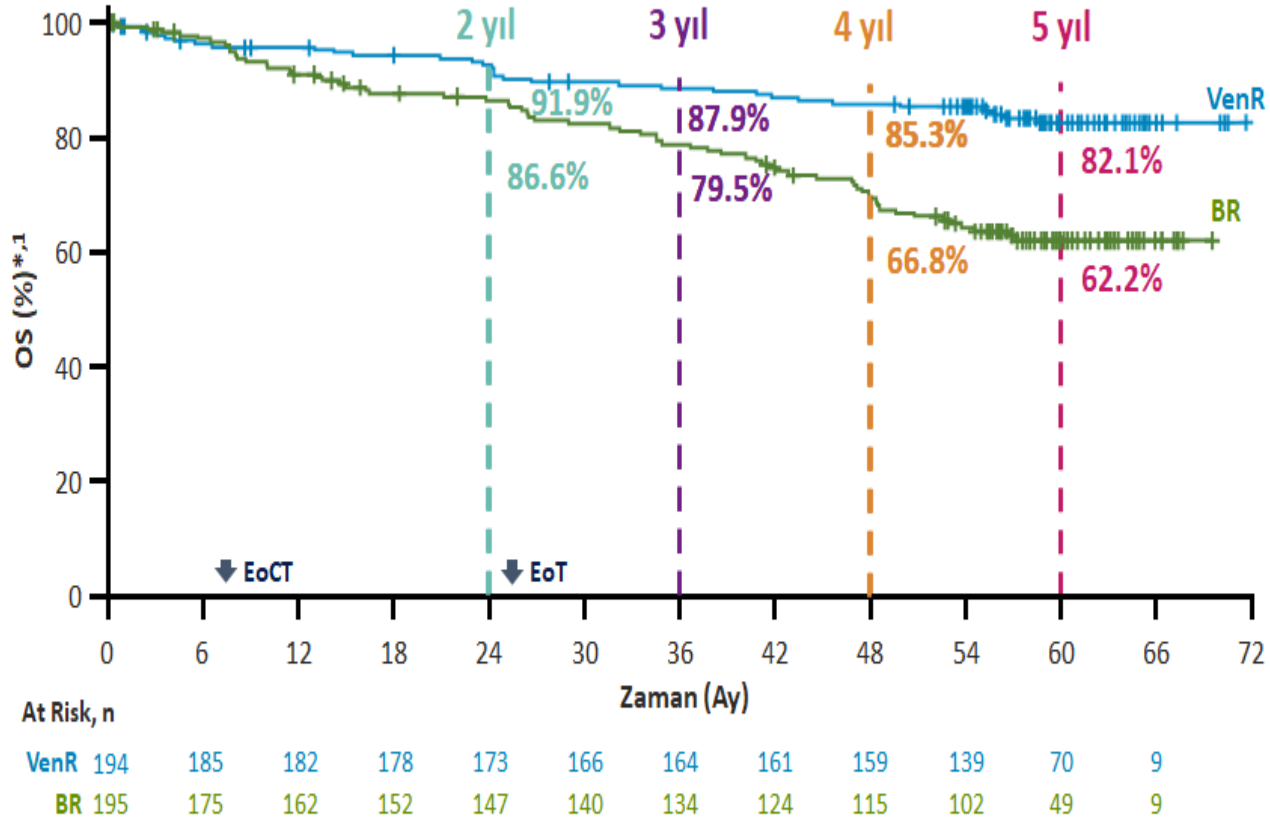
TP53 mutasyonu ve/veya del(17p) ye göre



Median PFS, months	VenR	BR	HR (95% CI)
TP53^{mut} veya del(17p) (-)	56.6	22.9	0.18 (0.12–0.26)
TP53^{mut} ve/veya del(17p)(+)	**45.3**	14.2	0.26 (0.17–0.38)

1. Kater AP, *et al.* ASH 2020; Oral presentation 125; 2. Seymour JF, *et al. N Engl J Med* 2018; **378**:1107–1120 3. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2019; **37**:269–277; 4. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2020; **34**:4042–4054

Önce VR kullanmak, kemoimmünoterapinin ardından yeni ajan kullanmaya göre daha uzun bir genel sağkalım sağlamaktadır.

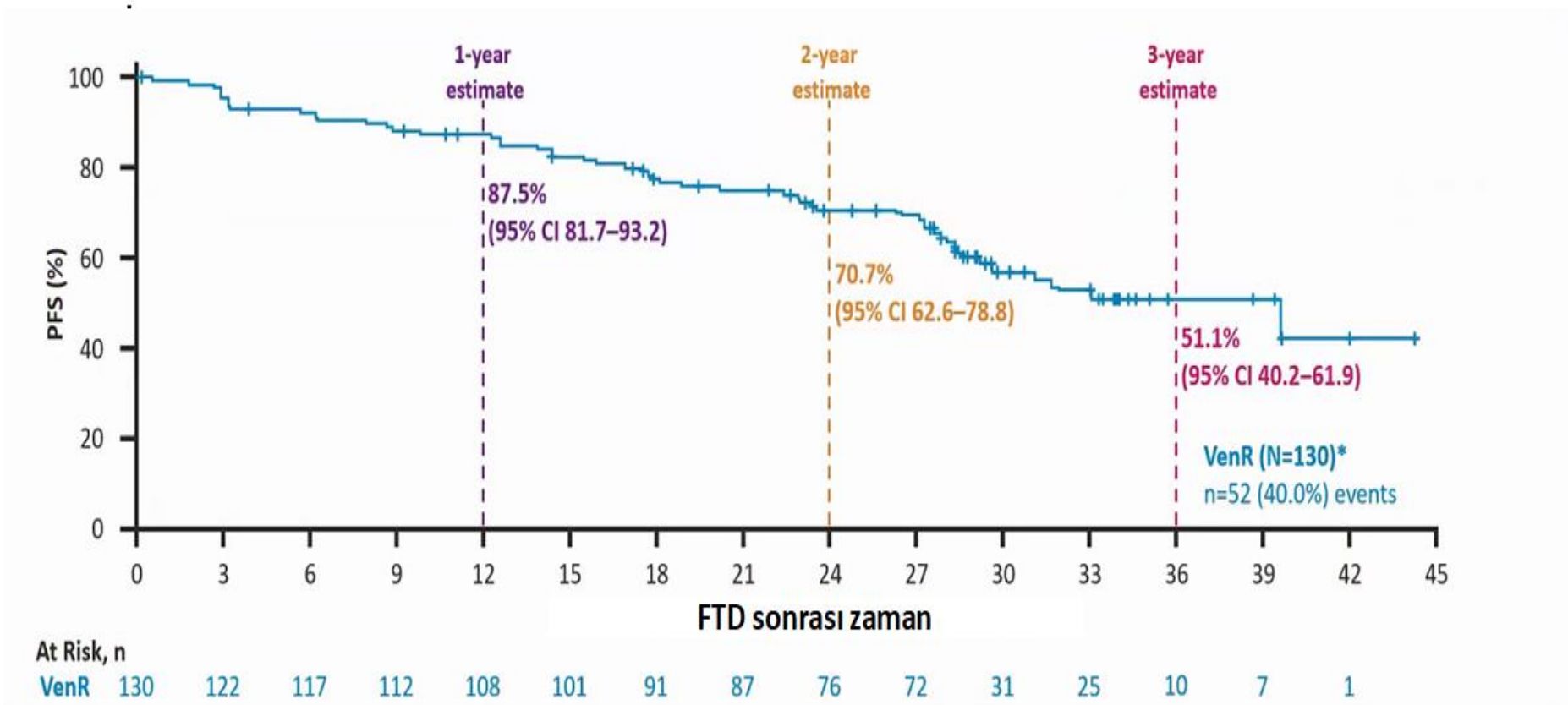


Analiz	HR (95% CI)	p-value
2 yıl	0.48 (0.25–0.90)	p=0.0186†
3-yıl	0.50 (0.30–0.85)	p=0.0093†
4 yıl	0.41 (0.26–0.65)	p<0.0001†
5 yıl	0.40 (0.26–0.62)	p<0.0001†

BR kolundaki hastaların % 80.5' i (87 hasta) ibrutinib veya Venetoclax monoterapisi almaya devam etmesine rağmen, VenR kombinasyonu, ölüm riskini % 60 azaltmaktadır.

1. Kater AP, *et al.* ASH 2020; Oral presentation 125; 2. Seymour JF, *et al. N Engl J Med* 2018; **378**:1107–1120 3. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2019; **37**:269–277; 4. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2020; **34**:4042–4054

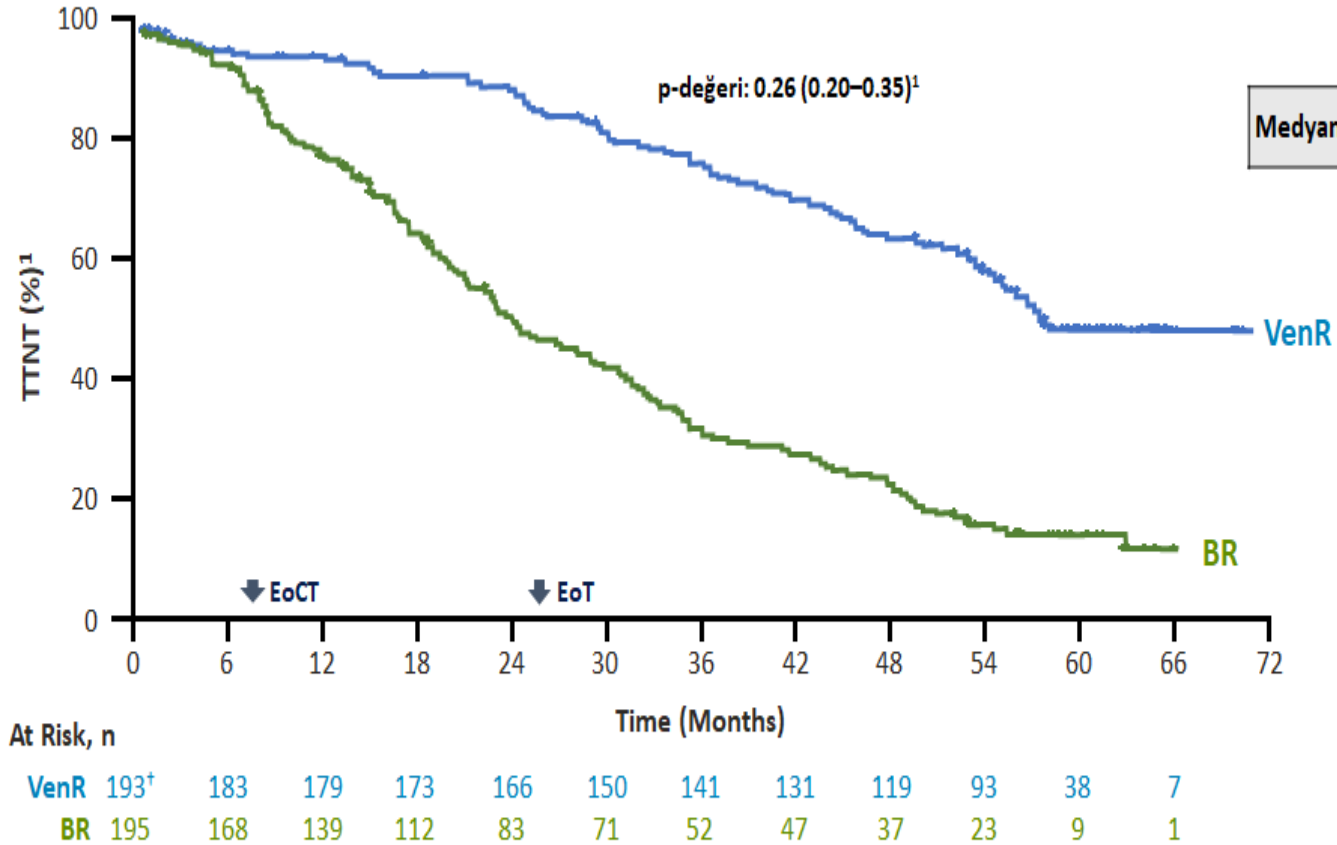
24 aylık tedavi sonlandıktan 36 ay sonra çoğu hastada sürdürülebilir yanıtlar elde edildi.



2 yıllık sınırlı süreli venetoklaks rejimini tamamlayan hastalar için, tedaviden 3 yıl sonra tahmini PFS % 51.1 idi

1. Kater AP, *et al.* ASH 2020; Oral presentation 125; 2. Seymour JF, *et al. N Engl J Med* 2018; **378**:1107–1120 3. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2019; **37**:269–277; 4. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2020; **34**:4042–4054

VenR alan hastalarda sonraki tedavi ihtiyacı daha geç ortaya çıkar.

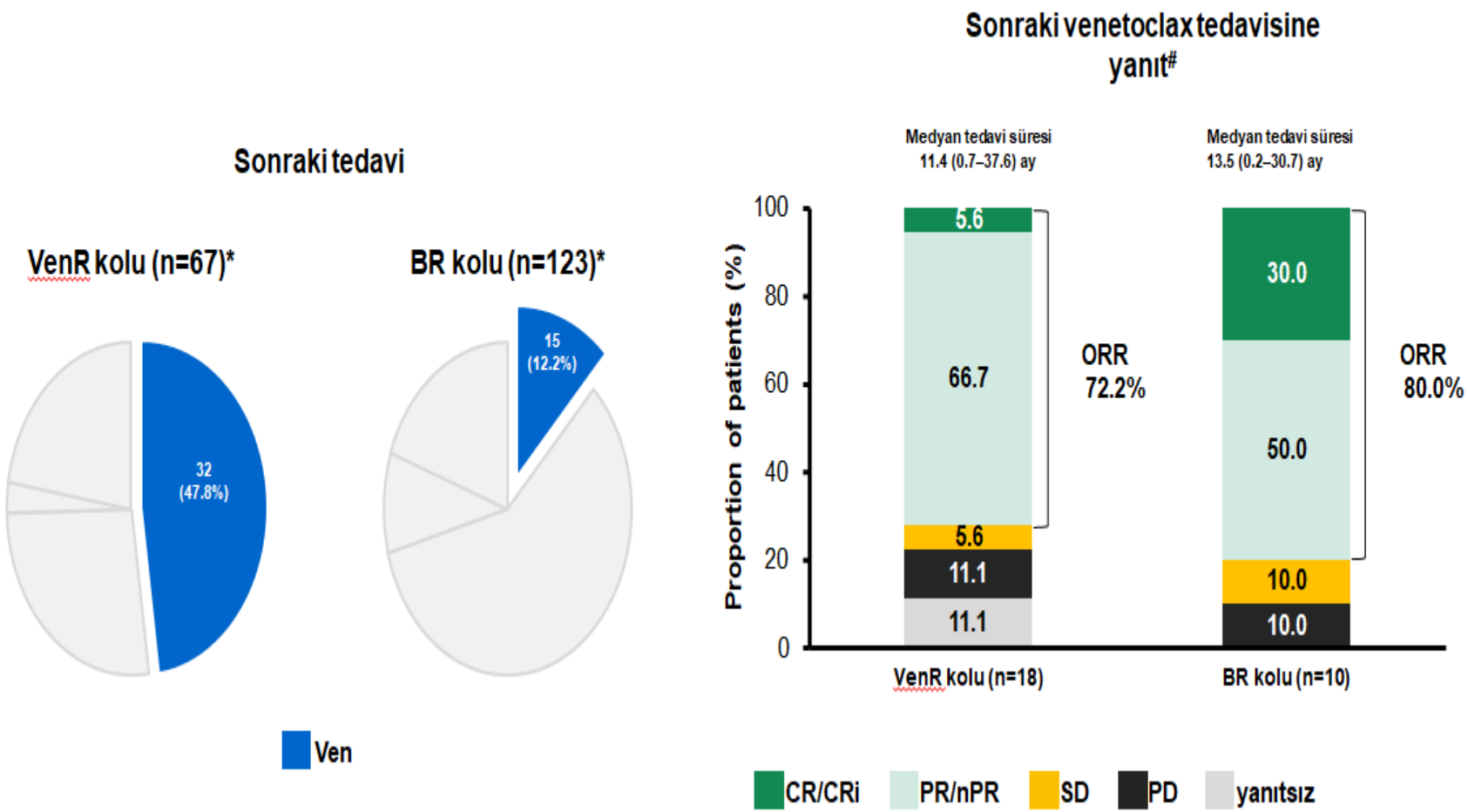


	VenR (n=193)	BR (n=195)
Medyan TTNT, ay	57.8 (55.1–NE)	23.9 (20.7–29.5)

Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre VenR kolunda 57,8 ay iken BR kolunda 23,9 aydı.

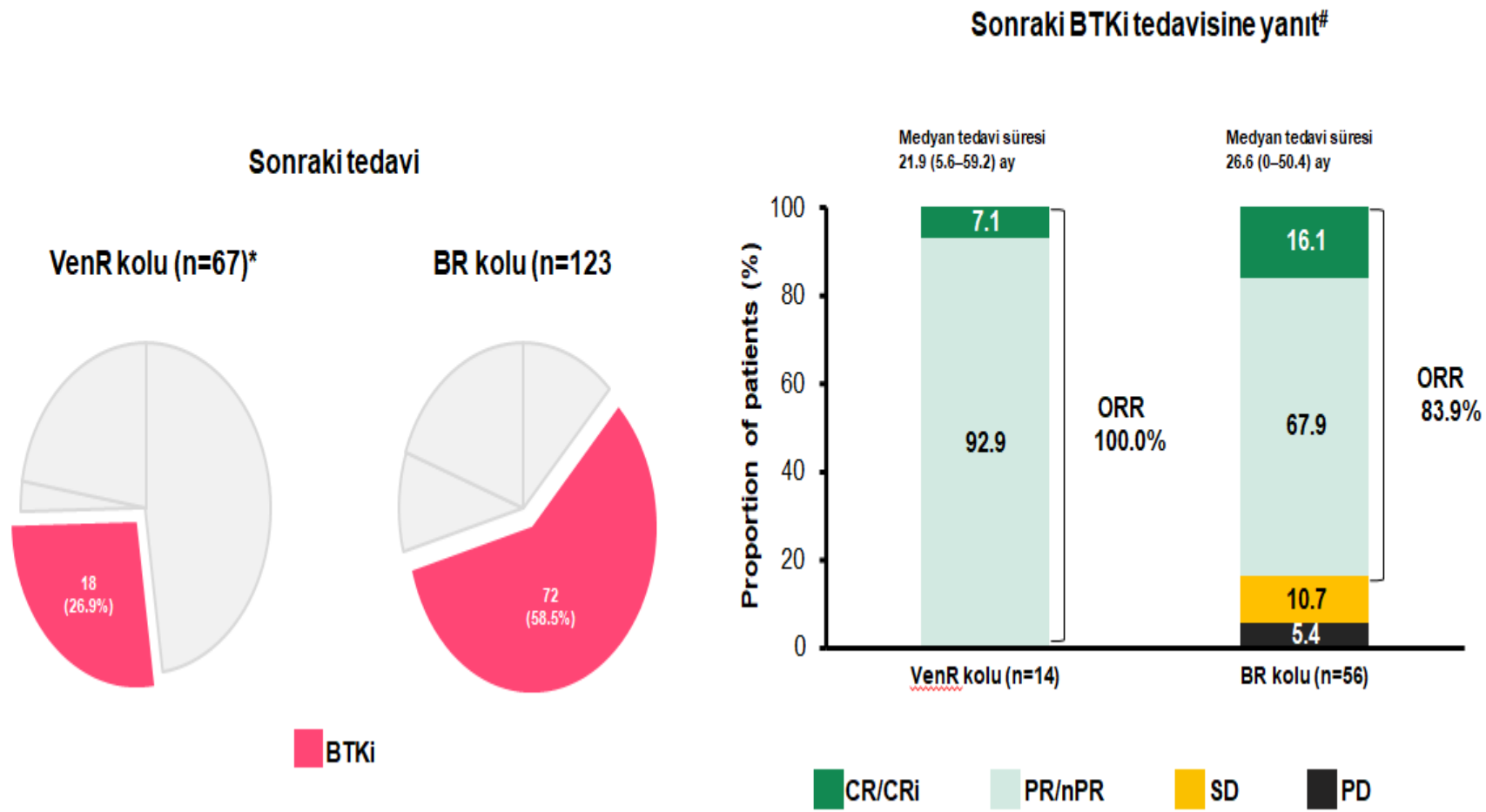
- 1. Harrup RA, *et al.* ASH 2020; Poster 3139; 2. Harrup RA, *et al.* ASH 2020; Abstract 3139.

Ven-R kolunda, sonraki Venetoclax tedavisine yanıt oranı yüksektir.



Seymour et al. ASH 2020 poster 125

Ven-R kolunda, sonraki BTKi tedavisine yanıt oranları yüksektir.



Seymour et al. ASH 2020 poster 125

Kombine tedaviden sonra Venetoclax monoterapisi iyi tolere edildi, AO'ların çoğu, kombinasyon tedavisinin ilk 6 ayında meydana gelir.

Grade 3–4 AE ler : n (%)[1]	VenR N=194	BR N=188
Nötropeni	112 (57.7)	73 (38.8)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	34 (17.5)	41 (21.8)
Anemi	21 (10.8)	26 (13.8)
Thrombositopeni	11 (5.7)	19 (10.1)
Febril nötropeni	7 (3.6)	18 (9.6)
Pnömoni	10 (5.2)	15 (8.0)
İnfüzyon reaksiyonları	3 (1.5)	10 (5.3)
TLS*	6 (3.1)	2 (1.1)
Hiperglisemi	4 (2.1)	0
Hipotansiyon	0	5 (2.7)

Derece 3/4 Aolar zamanla azaldı.

- Kombinasyon tedavisi sırasında 145 (74.7%) hasta derece 3/4 AO ya sahipti.
- Monoterapi sırasına ise 59 (34.5%) hasta derece 3/4 AO ya sahipti.

Monoterapi döneminde doza ara verilmesine neden olan AO'lar, kombinasyon tedavisi dönemine göre daha düşüktü:
kombinasyon döneminde 125 (% 64.4) ve monoterapi sırasında 44 (% 25.7)

1. Kater AP, *et al.* ASH 2020; Oral presentation 125; 2. Seymour JF, *et al. N Engl J Med* 2018; **378**:1107–1120 3. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2019; **37**:269–277; 4. Kater AP, *et al. J Clin Oncol* 2020; **34**:4042–4054

TLS ve diğer toksisiteler için doz modifikasyonu

- Grade III-IV non-hematolojik toksisiteler
- Grade III-IV enfeksiyon ve ateşin eşlik ettiği nötropeni
- Grade IV lenfopeni hariç hematolojik toksisiteler
- Toksisite grade I'e gerilediğinde tedaviye aynı dozda başlanabilir.
- Toksisitenin tekrar ortaya çıkması durumunda düzelmeden sonra tedaviye tekrar başlamak için doz azaltltma klavuzları izlenmelidir.

Doz kesildiğinde (mg)	Yeniden başlangıç dozu (mg[a])
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

[a] Değiştirilen doz, doz arttırılmasından önce 1 hafta süreyle devam ettirilmelidir.

Venetoklaks kısa ürün bilgisi

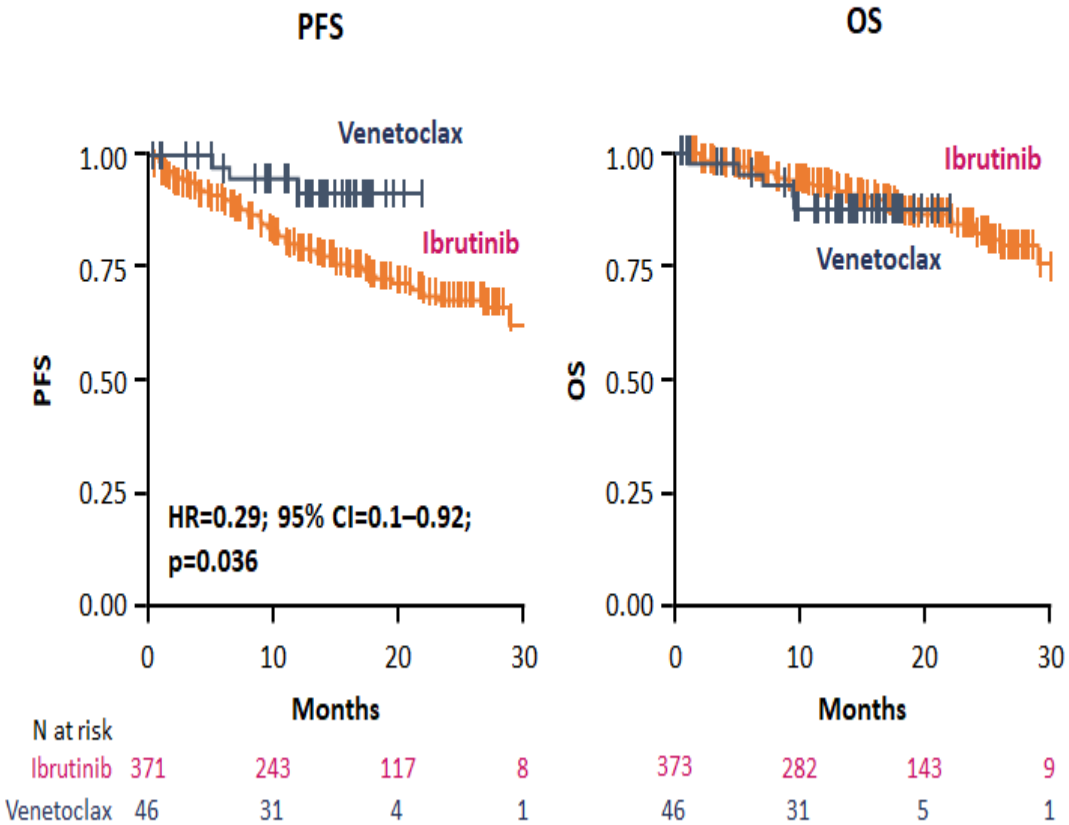
R/R KLL'de ilk yeni ajan olarak venetoclax vs ibrutinib

R/R CLL'de ilk yeni ajan olarak venetoklaks ile ibrutinib'in retrospektif, indirekt karşılaştırması (N=433)

Medyan takip süresi: ibrutinib için 14 ay ve venetoklaks için 13,5 ay.

	İlk kullanılan yeni ajan			
	n	Ibr	n	Ven ± anti-CD20
Medyan yaş	382	69 (27–95)	48	65 (39–87)
Medyan önceki tedavi sayısı	385	2 (1–4)	48	2 (1–4)
del(17p) (%)	255	24	47	34
Komplex karyotip (%)	157	32	17	24
Yüksek LDH (%)	189	45	20	45

Sağkalım sonuçları



Eyre TA, *et al. Haematologica* 2021; **106**:284–287.

Venetoklax direnci

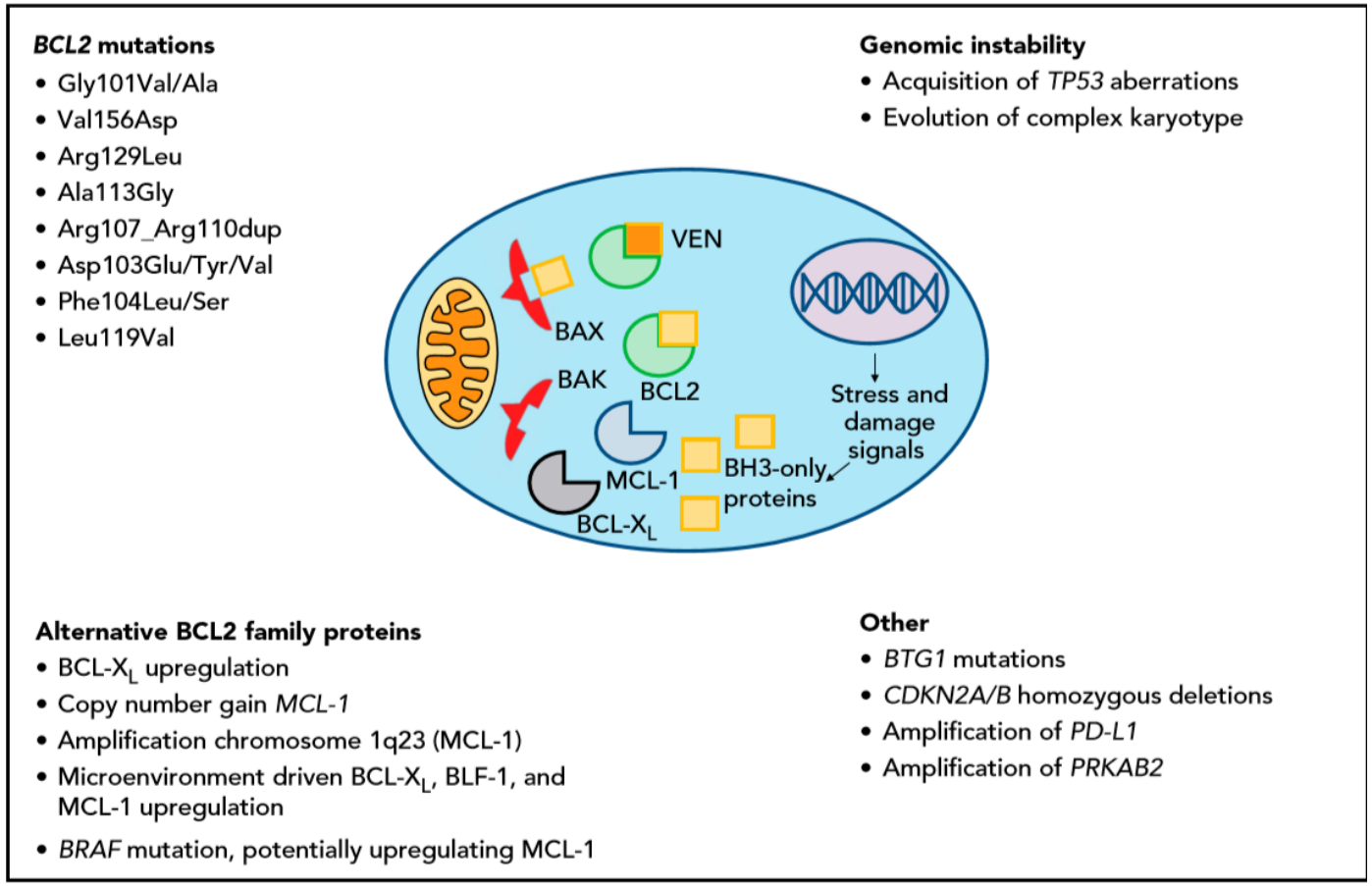


Figure 1. Mechanisms of venetoclax resistance in CLL.

Venetoklaxa dirençli KLL'de tedavi algoritması

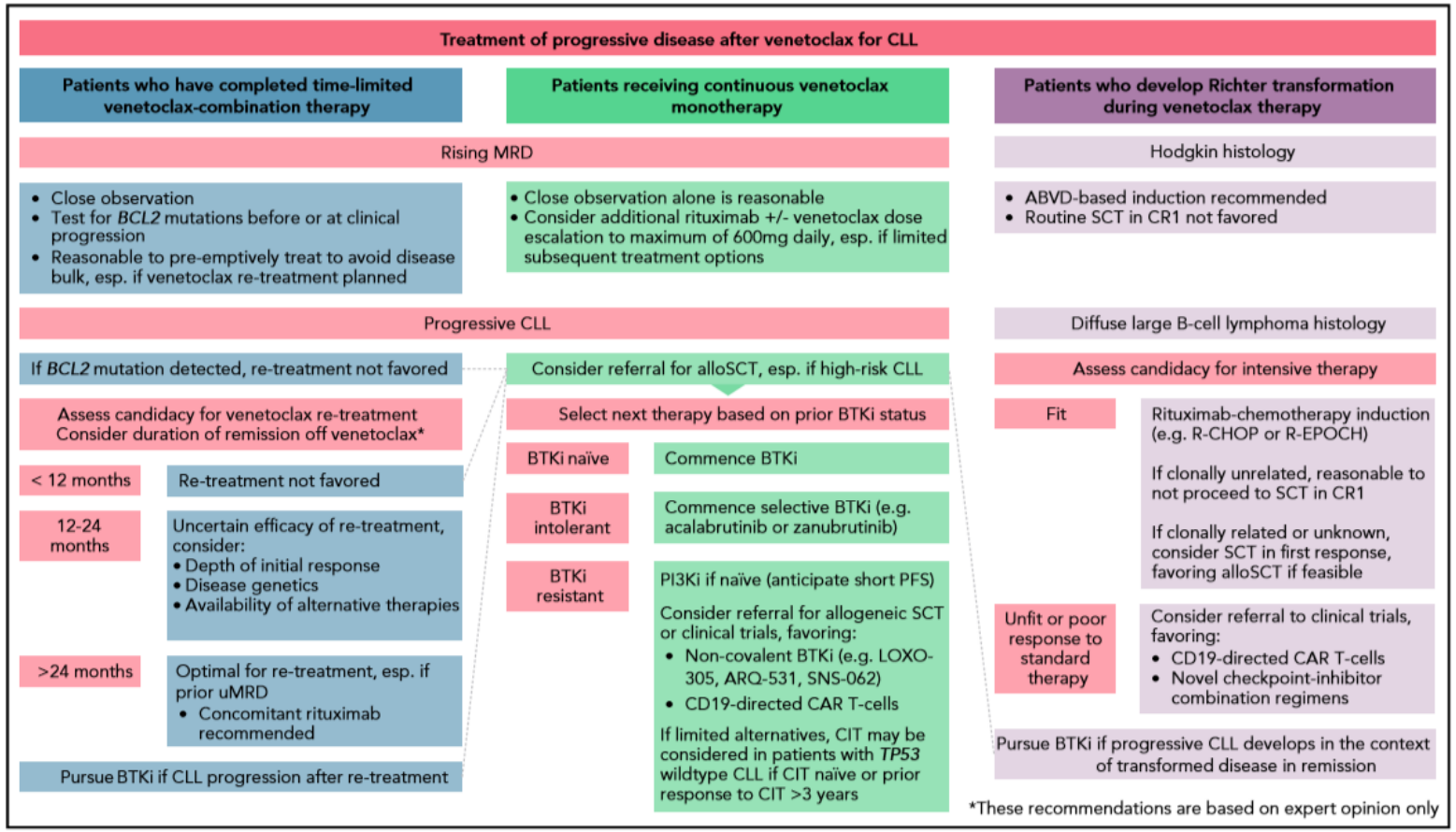


Figure 2. Treatment of progressive disease after venetoclax for CLL.

Venetoclax Güncel Geri Ödeme Koşulları

1) Kronik lenfositik lösemi hastalarında **monoterapi veya rituksimab ile kombine olarak** aşağıda tanımlanan durumlardan **herhangi birinde** progresyona kadar kullanılması halinde bedelleri Kurumca karşılanır.

a) İlk basamak tedaviye yanıtsız,
b) Birinci basamak tedavi sonrası 6 ay içinde nüks gelişen,
c) 17p delesyonu, TP53 mutasyonu, CD38 pozitifliği, ZAP70 pozitifliği veya immunoglobulin variable bölge mutasyonu yokluğu özelliklerinden herhangi birini taşıyan,

2) Birinci fıkrada tanımlanan özelliklerden herhangi birini taşımamakla birlikte daha önce iki basamak tedavi sonrası yanıtsız olan veya nüks gelişen hastaların üçüncü basamak tedavisinde.

3) En az **1 hematoloji hekimi**nin yer aldığı en fazla 3 aylık sağlık kurulu raporuna istinaden hematoloji uzman hekimi tarafından reçete edilmesi halinde bedelleri Kurumca karşılanır. Rapor süresinin sonunda tedavinin devamı için yapılan değerlendirmede hastalığın stabil kaldığı veya en az kısmi yanıtın alınmış olduğu yeni düzenlenecek raporda belirtilmelidir. Sağlık Kurulu raporu ekinde tetkik belgelerinin yer alması gerekmektedir.

Idelalisib

- Idelalisib, normal ve malign B hücrelerinde eksprese edilen bir enzim olan PI3Kδ'nin güçlü ve seçici bir inhibitörüdür.
- Idelalisib, B hücrelerinin lenf düğümlerine ve kemik iliğine taşınmasında ve hedeflenmesinde rol oynayan B hücresi reseptör sinyali ve CXCR4 ve CXCR5 sinyali dahil olmak üzere çeşitli hücre sinyal yollarını inhibe eder.

Idelalisib

Table 1 Idelalisib versus Placebo: Survival and Response Results in Patients with Relapsed CLL in Study 116

Efficacy parameter	Idelalisib plus rituximab (N = 110)	Placebo plus rituximab (N = 110)	*P* value
Median PFS, months	NR (95% CI, 10.7-NR)	5.5 (95% CI, 3.8-7.1)	<.001
PFS, %	93	46	<.001
Overall survival, %	92	80	.02
Overall response, %	81	13	<.001

CI indicates confidence interval; CLL, chronic lymphocytic leukemia; NR, not reached; PFS, progression-free survival.

Sources: Zydelig (idelalisib) tablets prescribing information; 2014; Furman RR, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:997-1007.

Table 3 Grade ≥3 Adverse Reactions Reported with Idelalisib versus Placebo in Patients with CLL

Adverse event	Idelalisib plus rituximab, N (%) (N = 110)	Placebo plus rituximab, N (%) (N = 108)
Pneumonia	18 (16)	14 (13)
Sepsis	8 (7)	4 (4)
Diarrhea	6 (5)	0
Rash	4 (4)	1 (1)
Pyrexia	3 (3)	1 (1)
Chills	2 (2)	0
Stomatitis	2 (2)	0
Bronchitis	1 (1)	1 (1)
Headache	1 (1)	0

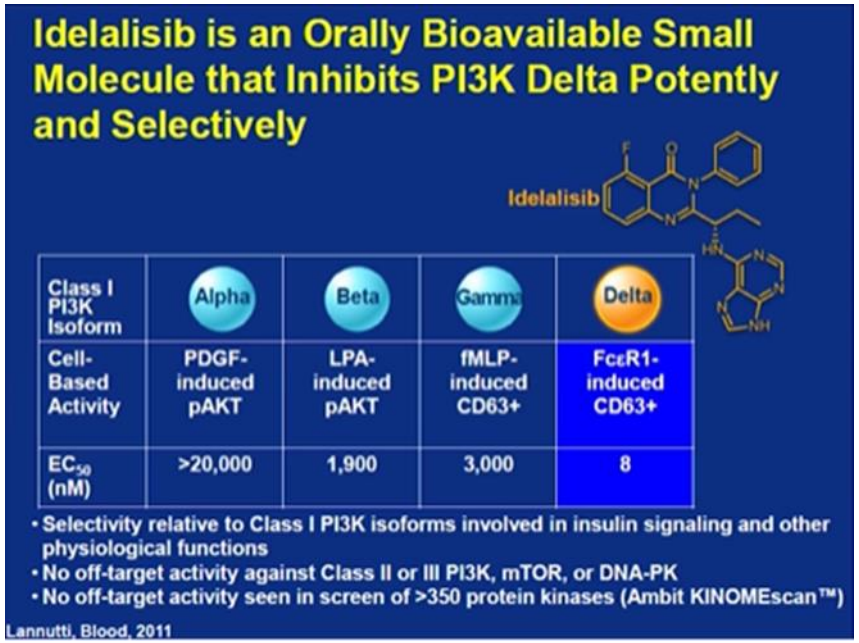
CLL indicates chronic lymphocytic leukemia.

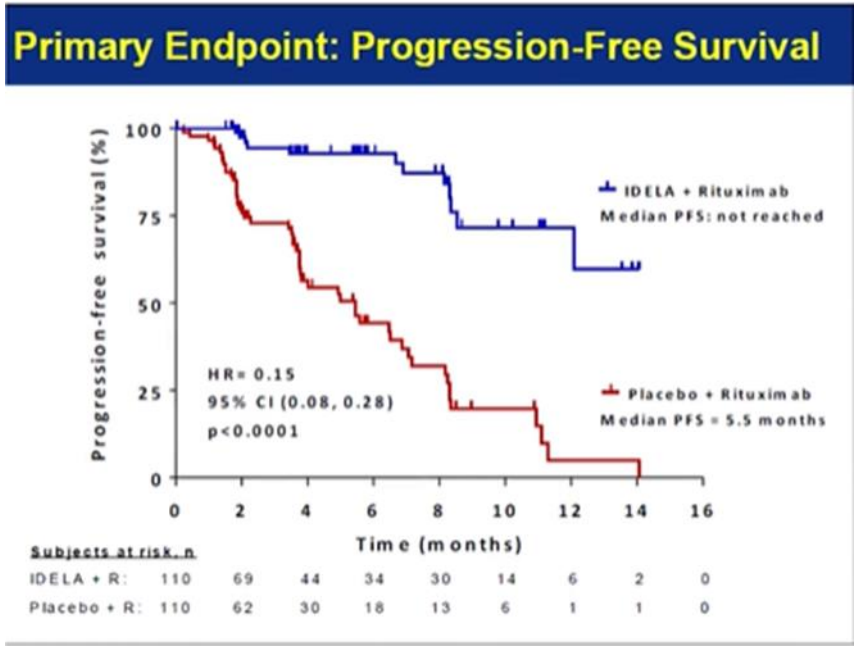
Source: Zydelig (idelalisib) tablets prescribing information; July 2014.

CAL-101, a p110δ selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability

BLOOD, 13 JANUARY 2011 • VOLUME 117, NUMBER 2

PIK inh.lri tedavi seçeneği olak akılda tutulmalıdır. Ancak ülkemizde ruhsatlı olmadığı için erişimi zordur. Uluslararası camiada da yan etki sıklığı nedeniyle kullanımı giderek azalmaktadır.





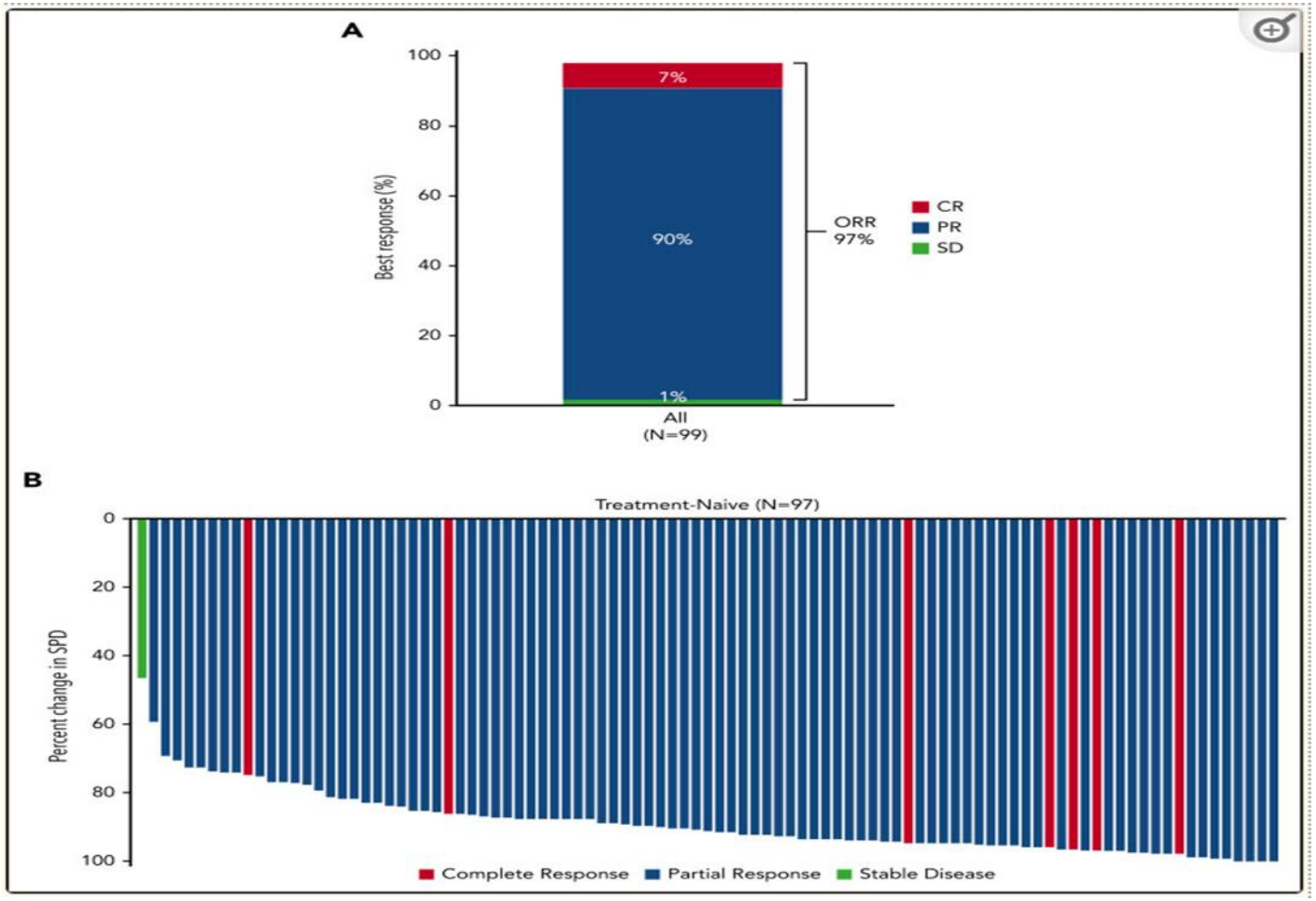
Idelalisib

- Idelalisib, ilacın ölümcül ve/veya ciddi bağırsak perforasyonu, hepatoksisite, diyare veya kolit ve pnömonite neden olabileceğini belirten bir uyarı taşır.
- Hastalar bu advers olayların gelişimi açısından izlenmeli ve bağırsak perforasyonundan şüpheleniliyorsa idelalisib tedavisi kesilmelidir.

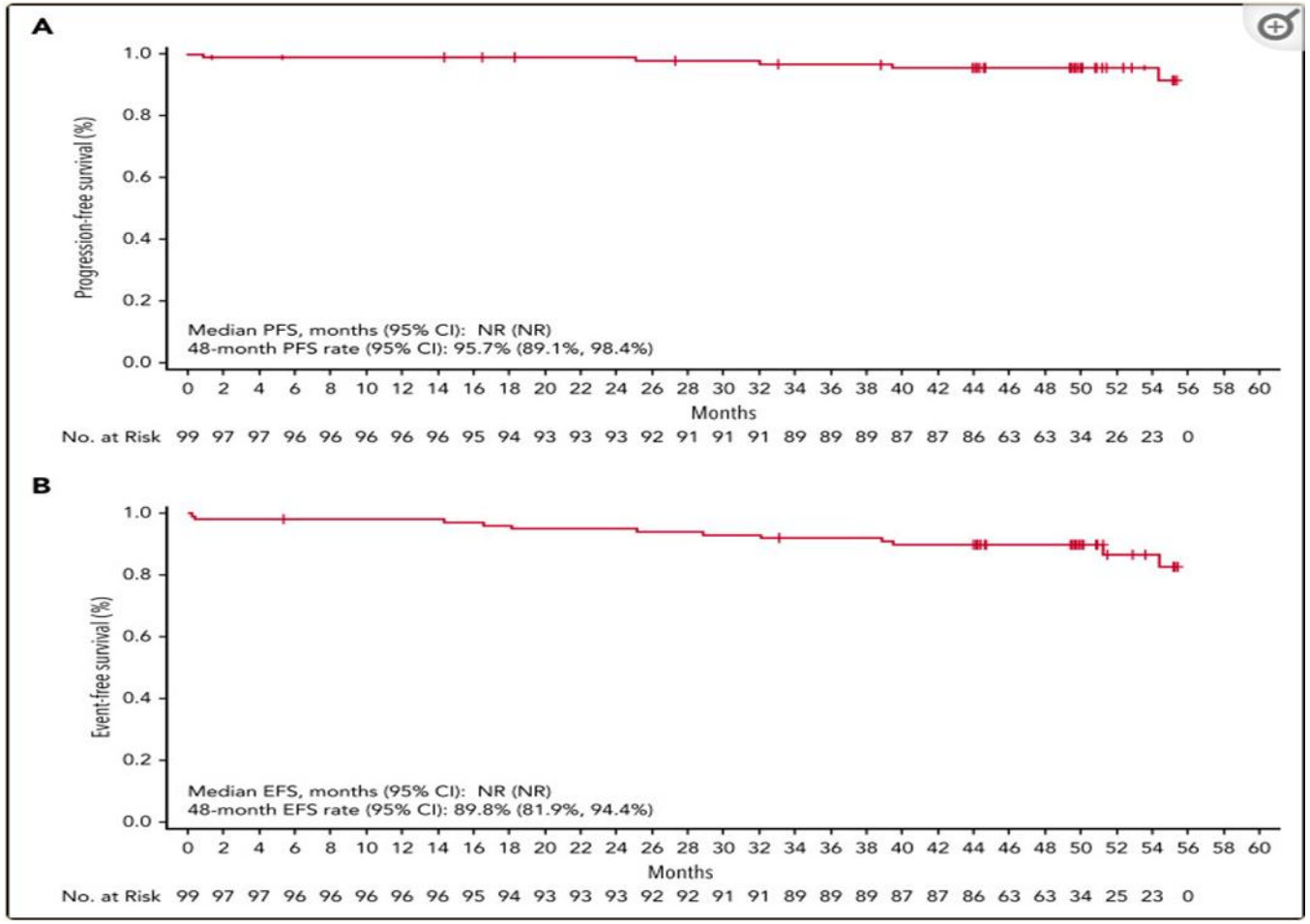
Acalabrutinib

- Acalabrutinib (ACP-196), ibrutinib ile görülene kıyasla EGFR, eritroblastoz onkogen B (ERBB2), Tec protein-tirozin kinaz ve ITK gibi diğer kinazlardan daha az inhibisyona sahip seçici, yeni nesil kovalent bir BTK inhibitörüdür.
- Acalabrutinib, ELEVATE-TN ve ASCEND olmak üzere 2 faz 3 çalışmasına dayalı olarak daha önce tedavi görmemiş ve relaps/refrakter KLL/küçük lenfositik lenfoma (SLL) olan hastaların tedavisi için onaylanmıştır.
- Acalabrutinib'in uzun vadeli etkinliği ve güvenliği, acalabrutinib'in ilk faz 1/2 çalışmasının (ACE-CL-001; #NCT02029443) relaps/refrakter KLL'de gösterilmiştir.

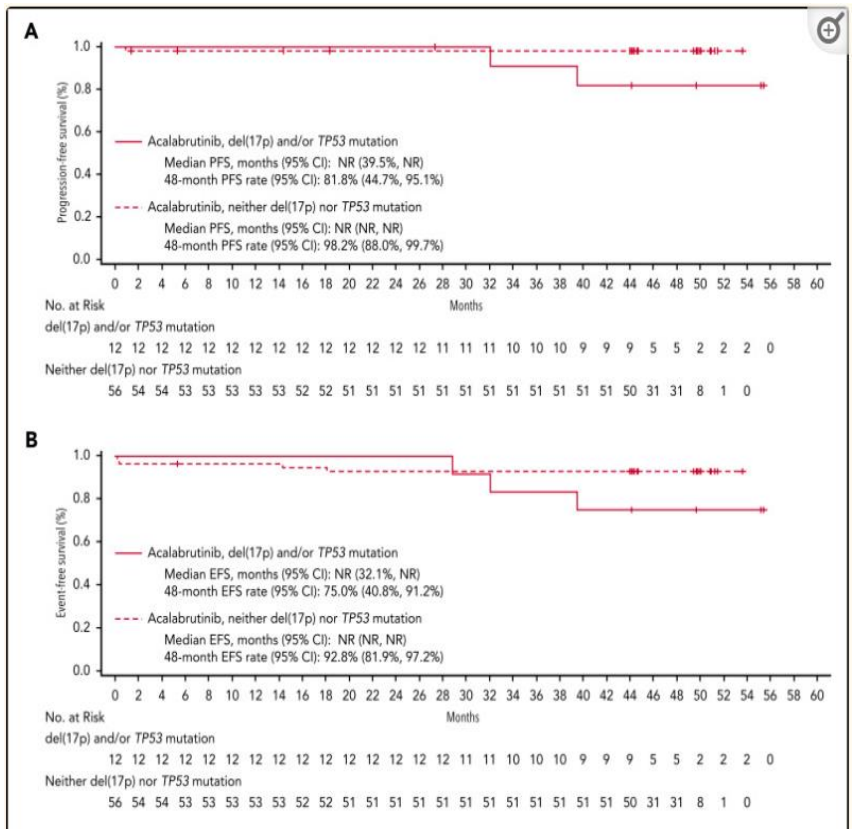
Response to acalabrutinib and best change in tumor size. (A) ORR was assessed in all patients who received ≥1 dose of acalabrutinib. (B) Waterfall plot showing the maximum percent change from baseline in the sum of product diameter (SPD) by investigator assessment for all treated patients with tumor assessments (N = 97). Two patients without postbaseline overall response assessment were excluded. SD, stable disease.

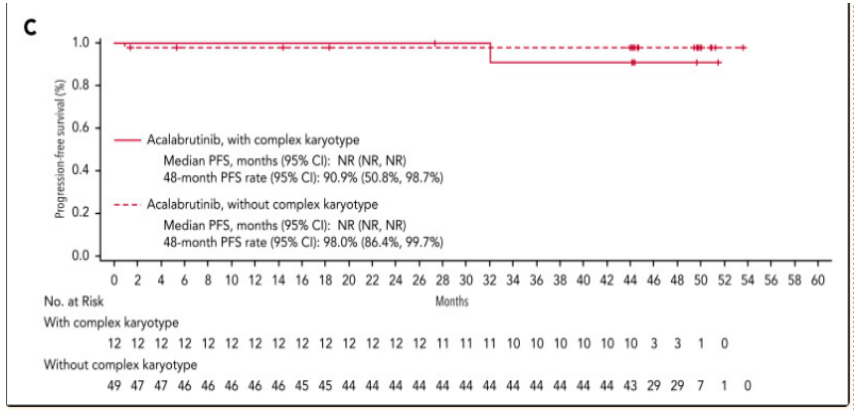


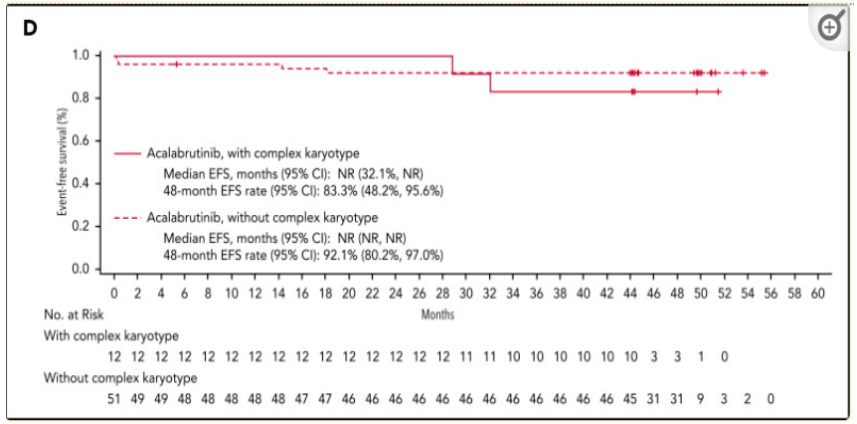
PFS and EFS. Shown are data for PFS (A) and EFS (B) with Kaplan-Meier estimates in all treated patients (N = 99). NR, not reached.



PFS and EFS in patients with high-risk features. Shown are Kaplan-Meier curves for PFS and EFS by del(17p) and TP53 mutation status (A and B, respectively) and by complex karyotype (C and D, respectively).

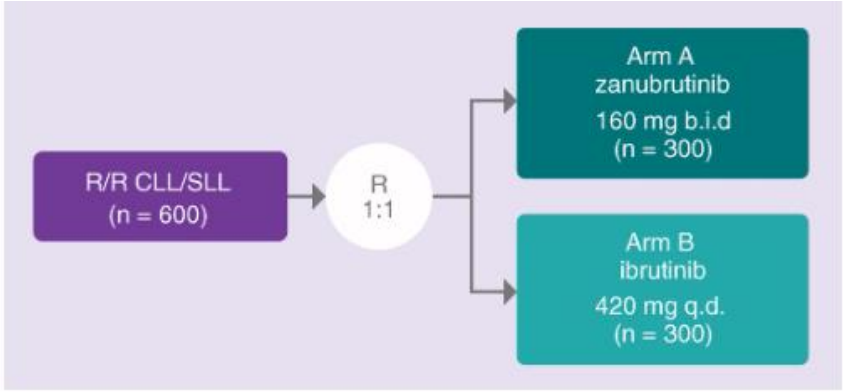






Zanubrutinib

- Zanubrutinib (BGB-3111), spesifik ve geri dönüşü olmayan bir BTK inhibitörüdür.
- Zanubrutinib, ishal, trombositopeni, kanama, atrial fibrilasyon ve yorgunluğa neden olduğu düşünülen EGFR, FGR, FRK, HER2, HER4, ITK, JAK 3, LCK ve TEC dahil olmak üzere ibrutinib ile görülen hedef dışı tirozin kinazlara karşı BTK'nın fazla seçiciliğe sahiptir.



Allogeneik kök hücre nakli

- Son veriler, azaltılmış yoğunluklu alloSCT'nin hedeflenen ajanlardan sonra etkili olduğunu doğrulamıştır.
- Daha önce hedeflenen ajan kullanılan 65 hastanın retrospektif çalışmasında alloSCT'den sonraki 2 yıllık PFS ve OS %63 ve %81 idi.
- Hedeflenen ajana maruz kalan, yüksek riskli KLL'li 30 hastayla ilgili benzer bir çalışma, alloSCT'den sonra 3 yıllık PFS ve OS'nin %72 ve %87 olduğunu bildirdi.

CAR T cell

- CAR T hücreleri, KLL'de umut verici bir terapötik yaklaşımdır.
- Kötü genetiğe sahip, daha önce ibrutinib kullanan hastalar için CD19'a yönelik CAR T-hücresi tedavisinin faz 1/2 çalışmalarında,MRD negatifliği hastaların %58 ila %76'sında elde edilmiştir, ancak mevcut durumda takip kısadır.
- Genel olarak, CAR T hücre tedavisi, yüksek riskli, hedefe yönelik ajana dirençli hastalıkta derin remisyonlar sağlayabilir; bununla birlikte, mevcut kanıtlar küçük, seçilmiş gruplardan elde edilmiştir ve sonuçlarının genellenebilirliği belirsizdir.

Umut vaad eden ajanlar

- İmmun modulatuar mAb'lar
  - -Check-point inhibitöleri (Pembrolizumab)
  - -CD137
  - -KIR
- CART cells; CD19, ROR1 (receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1)
- Hücresel tedaviler; NK temelli tedaviler
- İmmun modulatuar ajanlar (cc-122)

Akut Myeloid Lösemi Genetiği

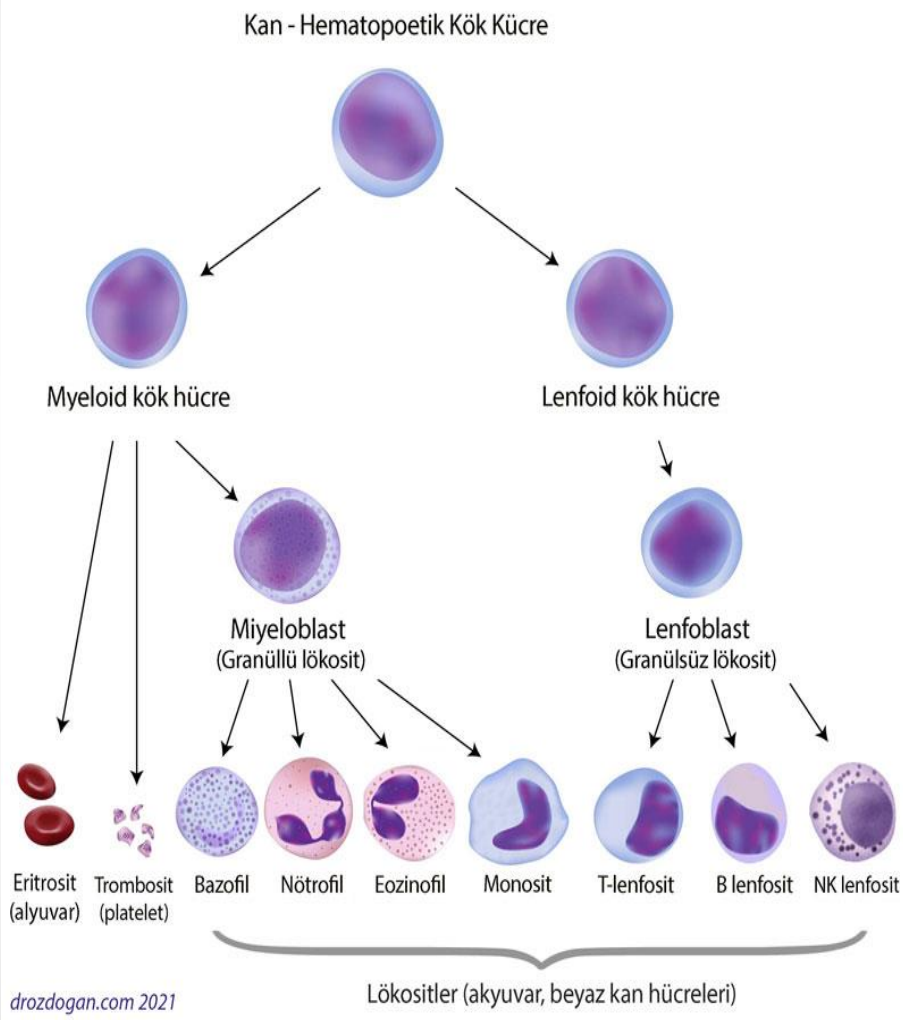
Doç. Dr. Pelin MUTLU

Ankara Üniversitesi

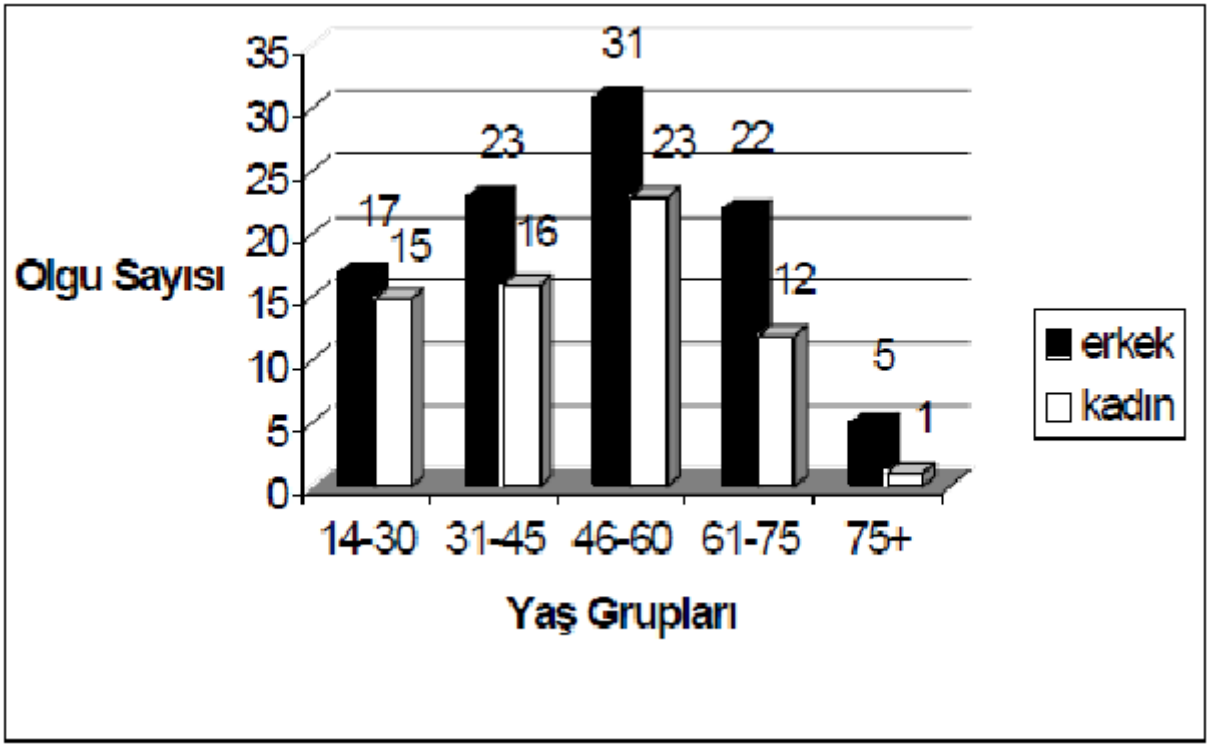
Biyoteknoloji Enstitüsü

Biyoteknoloji ABD

Akut Myeloid Lösemi



- Myeloid kök hücrelerden köken alan granülosit ve monositler kemik iliğindeki blast adı verilen genç hücrelerin olgunlaşması sonucu oluşurlar. AML'de normal olgunlaşma süreci çeşitli genetik faktörler sonucunda bozulur ve blast adı verilen genç hücreler olgunlaşamadan kemik iliği ve kanda birikmeye başlarlar.



- ✓ AML her yaşta görülebilir, ancak görülme sıklığı ergenlik dönemi ve 55 yaşından sonra daha fazladır
- ✓ Erişkinlerde akut lösemi olgularının %80-90'ı AML
- ✓ Çocukluk çağında çok görülmemekle birlikte yenidoğan döneminde sıktır
- ✓ Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmekte

AML Sınıflaması

FAB Sınıflaması: morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre

Akut Miyeloblastik Lösemi (AML)	
M0	Minimal farklılaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M1	Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik lösemi
M2	Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M3	Akut promiyelositer lösemi
M3V	Akut variyant promiyelositer lösemi (mikrogranüler)
M4	Akut miyelomonositer lösemi
M4Eo	Akut eozinofilik miyelomonositer lösemi
M5a	Akut monoblastik lösemi
M5b	Akut monositer lösemi
M6	Akut eritrolösemi
M7	Akut megakaryoblastik lösemi

AML Sınıflaması

WHO Sınıflaması: morfoloji, immünfenotipleme, sitogenetik, moleküler biyolojik özelliklerine göre ve nadir lösemi tipleri de dahil edilerek

1. *Rekürren Sitogenetik Bozukluklarla Seyredenler*
   - t (8;21) (q22;q22)
   - t (15;17) (q22;q11-12)
   - inv16 ya da t(16;16) (q13;q22) ve varyantları
   - 11q23 bozuklukları

2. *Birçok seride displazi ile seyreden AML*
   - MDS öyküsü yok
   - MDS öyküsü var

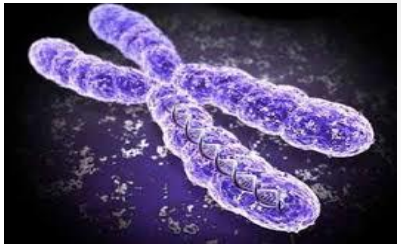
3. *Tedaviye Bağlı AML/MDS*
   - Alkilleyici ajana bağlı
   - Topoizomeraz II inhibitörlerine bağlı
   - Diğer

4. *Başka Şekilde Sınıflanamayan AML*
   - Minimal farklılaşma gösteren AML
   - Maturasyonsuz AML
   - Maturasyonlu AML
   - Miyelomonositer lösemi
   - Monoblastik veya monositik lösemi
   - Eritroid lösemi
   - Megakaryoblastik lösemi
   - Bazofilik lösemi
   - Miyelofibrozisli akut panmiyelozis
   - Miyeloid sarkoma (kloroma)

AML gelişiminde önemli olan moleküler mekanizmalar:

- ✓Kromozom anomalileri
- ✓Nokta mutasyonları/ gen ifade değişiklikleri
- ✓Epigenetik değişiklikler
- ✓İlaç dirençliliği mekanizmaları

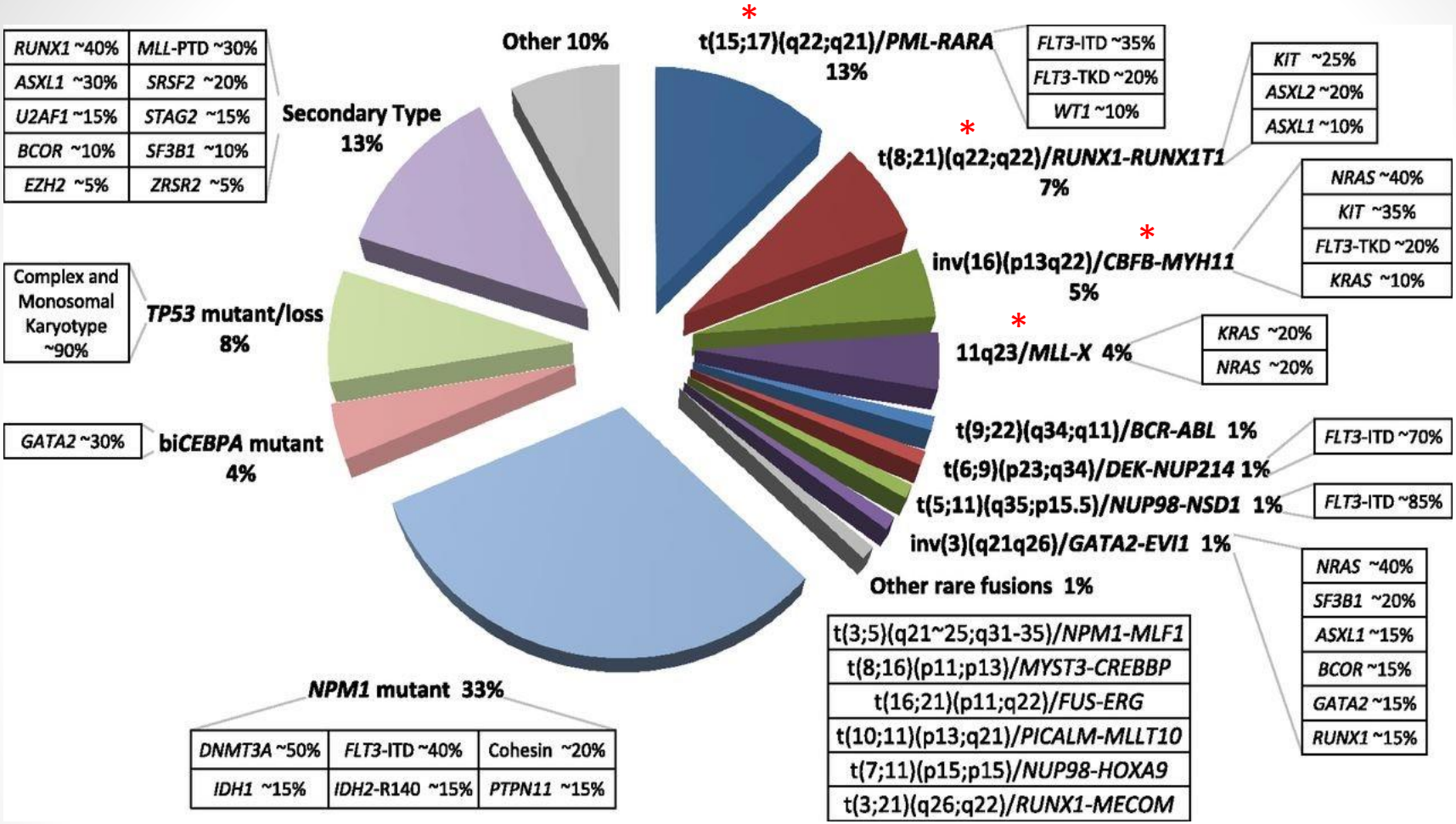
1. Kromozom anomalileri



- AML hastalarında 150'den fazla, yapısal ve sayısal kromozomal değişiklik bildirilmiştir.
- AML, genel olarak kötü prognoz göstermektedir. Ancak, sitogenetik ve moleküler analiz sonuçlarına göre iyi, orta ve kötü olmak üzere risk grupları belirlenmiştir.
- AML'de en heterojenik grup, büyük yapısal anomaliler olmaksızın normal karyotipli AML tablosu görülen orta-risk sitogenetik kategorisidir (%40-50).

Sitogenetiğe dayalı risk sınıflandırma (Foran, 2010)

Risk Grubu	Sitogenetik
Düşük Risk	t(8;21), inv(16) t(16;16), t(15;17)
Orta Risk	Normal sitogenetik +8, t(3;5), t(9;11) Diğer tanımlanmayan anomaliler
Yüksek Risk	Kompleks karyotip (>3 anomaliler) Monozomal karyotip -5,5q- -7,7q- 11q23-non t(9,11) inv(3), t(3;3) t(6:9), t(9,22) (17p) anomalileri



Grimwade D, Ivey,A, and Huntly b.j.p, Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance 2016 by The American Society of Hematology

AML'de kromozomal translokasyonlar sonucu oluşan kimerik füzyon gen ürünleri

- **CBF (core binding faktör):** normal hematopoezin transkripsiyonel düzenlenmesinde rol oynayan bir heterodimerik protein kompleksidir. CBF kodlayan genlerdeki mutasyonlar, lökojenik proliferatif avantajlara ve hematopoietik progenitörlerin farklılaşmasının bozulmasına neden olur.

DNA'ya bağlanarak işlev gören alfa ve DNA'ya bağlanmadan transkripsiyonel aktiviteyi artıran beta alt üniteleri vardır.

- ✓ inv(16) sonucu; CBFbeta-MYH11 füzyonu (olguların %1-5'i ve iyi prognoz)
- ✓ t(8;21) sonucu; AML1 (CBF alfa1 alt grup üyesi)-ETO (RUNX1-RUNX1T1) translokasyonu (olguların %2-12'si ve iyi prognoz)

- **RARA (Retinoik asit reseptör alfa):**

- ✓ t(15;17) translokasyonu sonucu; 17. kromozomda bulunan RARA ile 15. kromozomda bulunan promiyelositik lösemi proteini (PML) geni füzyonu (AML3 alt grubuna özgün)

AML'de kromozomal translokasyonlar sonucu oluşan kimerik füzyon gen ürünleri

- **MLL (KMT2A):** erken gelişim ve hematopoez sırasında gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir transkripsiyonel koaktivatör

✓ 11q23 bölgesini içeren translokasyonlar sonucu; MLL geni ile 30'dan fazla partner gen

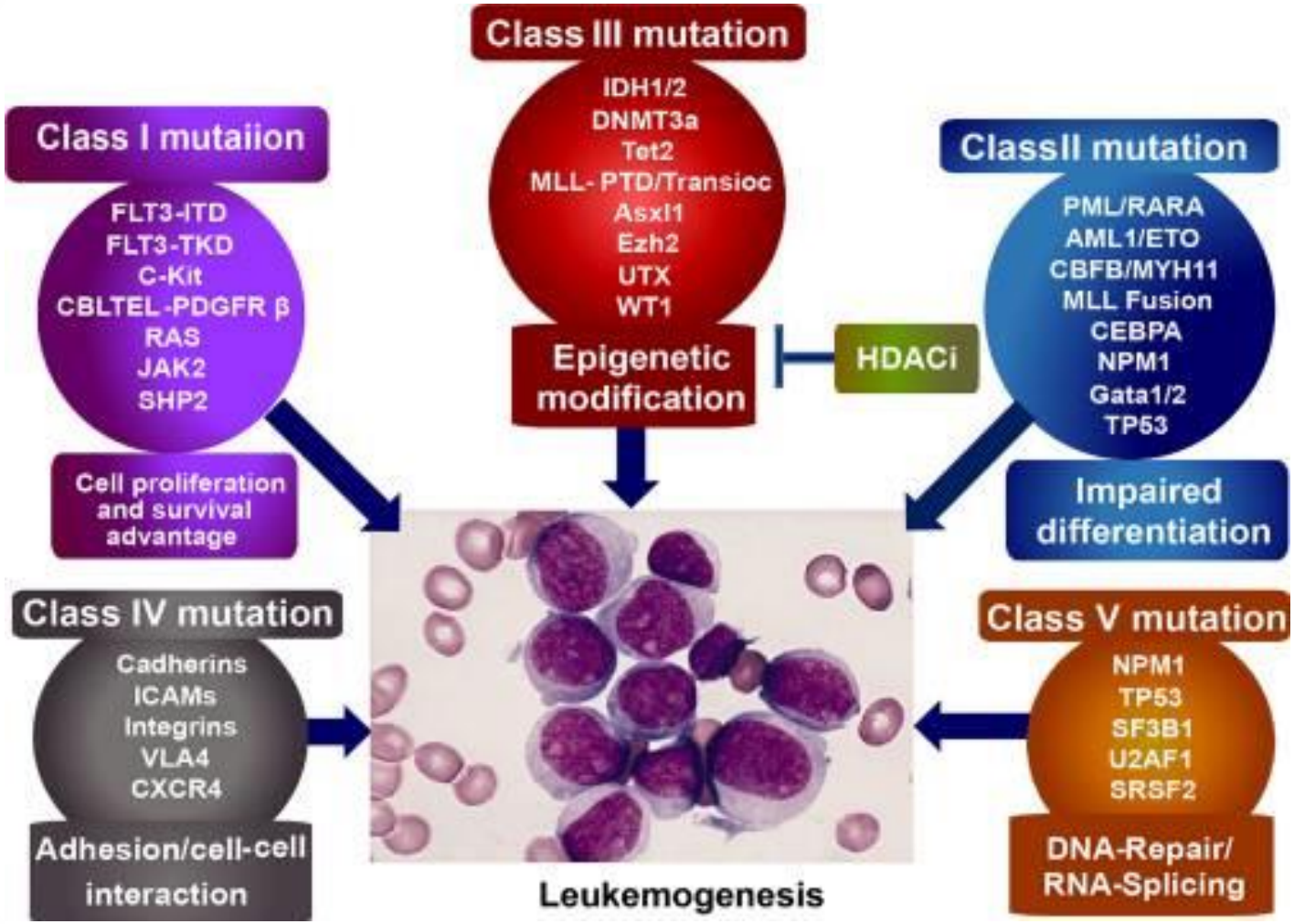
✓ ALL'de de görülür

✓ 1 yaş altı infant lösemilerinde en sık görülen genetik değişiklik

✓ Tedaviye bağlı sekonder lösemilerde

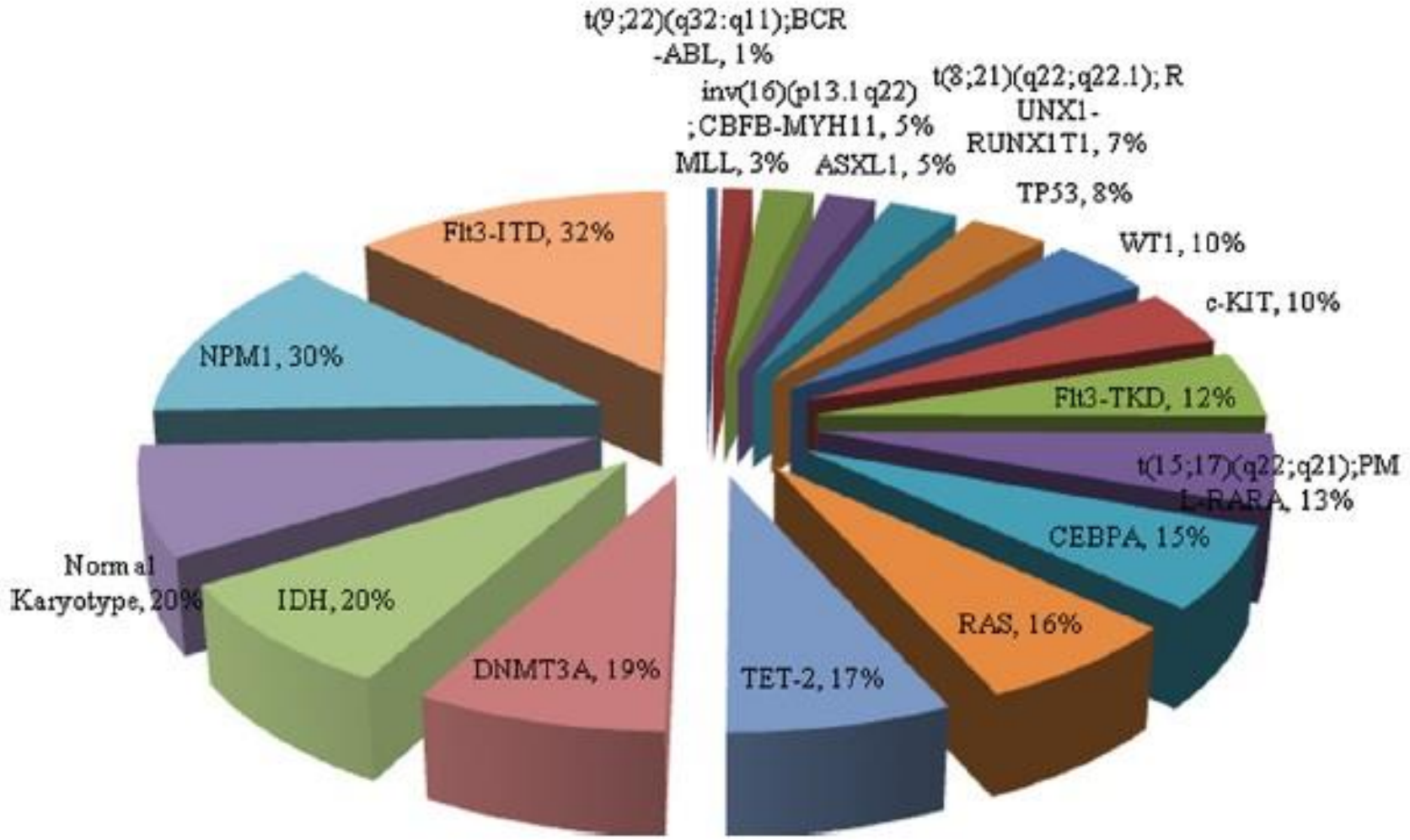
✓ Genellikle kötü prognoz

2. Mutasyonlar



Front Oncol. 2021; 11: 741746.
Roles of Histone Deacetylases in Acute Myeloid Leukemia With Fusion Proteins

D. Padmakumar et al.



1. **Reseptör tirozin kinazları aktive edici mutasyonlar**

✓ FLT3 genindeki mutasyonlar; (olguların %30-35'i)

a. FLT3/IDT: genin sitoplazmik domaininde yer alan juxtamembran bölgesinde internal tandem duplikasyonlar ile kinaz aktivitesinin artışı (olguların %20-25'i)

b. FLT3/TKD aktive edici loop (D835) bölgesindeki nokta mutasyonu ile kinaz aktivitesinin artışı (olguların (% 5-10'u). FLT3-TKD mutasyonları en sık AML FAB alt tipleri M5b (%13.2), M3v (%11.8) ve M4'de (%8.1) görülmekte

✓ c-KIT proto-onkogenindeki mutasyonlar; (olguların %5'i) genin aktive edici loop (D816) bölgesindeki mutasyonlar ile kinaz aktivitesindeki artış

2. RAS gen ailesi mutasyonları

✓ N-Ras ve K-Ras genlerinde

✓ M4 alt tipindeki hastaların %60-80'ninde N-Ras mutasyonları

✓ M4 alt tipindeki hastaların %20'sinde K-ras mutasyonları

✓ indüksiyon kemoterapisi alan AML hastalarında RAS mutasyonlarının varlığı, düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.

3. Nükleofosmin (NPM1) mutasyonları

Bölünmekte olan hücrelerin çekirdeklerinde bol miktarda bulunan bir nükleolar proteindir. NPM1'in ribozom biyogenezi, mRNA prosesi, kromatin yeniden şekillenmesi ve embriyogenezde rol aldığı bilinmektedir.

- ✓ AML olgularının %35'inde (M3 hariç) görülür
- ✓ Mutasyonu taşıyan hastaların %60'ından fazlası normal karyotip
- ✓ İnsidansı yaşlı hastalarda genç hastalara oranla daha fazla
- ✓ NPM1 mutasyonu taşıyan AML vakalarında FLT3/ITD mutasyonunun görülme sıklığı yüksek (%40)
- ✓ FLT3/ITD mutasyonu yokluğunda tedaviye yanıt daha iyi
- ✓ NPM1 mutasyonları ayrıca CEBPA (%13), MLL-PTD-11q23 (%7) ve NRAS (%13) mutasyonları ile ilişkilidir.

4. Hematopoetik transkripsiyon faktörleri mutasyonları

- ✓ AML1 (RUNX1) geninin translokasyonu yanında olguların %3-5'lik bir bölümünde AML1 geni mutasyonları mevcuttur, trizomi 21 ile birlikte görülebilir.

- ✓ Normal myeloid gelişim için gerekli bir transkripsiyon faktörü olan CEBPA genindeki mutasyonlar daha çok M2 alt tipindeki olgularda bildirilmiş olup iyi prognozla ilişkilendirilmiştir.

- ✓ GATA1 gen mutasyonları akut megakaryoblastik lösemiler (M7), ve özellikle trizomi 21-Down sendromunda gelişen lösemilerde görülmektedir.

Genetic group	Subsets
Favorable	t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
	Mutated *NPM1* without *FLT3*-ITD (normal karyotype)
	Mutated *CEBPA* (normal karyotype)
Intermediate-I*	Mutated *NPM1* and *FLT3*-ITD (normal karyotype)
	Wild-type *NPM1* and *FLT3*-ITD (normal karyotype)
	Wild-type *NPM1* without *FLT3*-ITD (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse†
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
	t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
	t(v;11)(v;q23); *MLL* rearranged
	−5 or del(5q); −7; abnl(17p); complex karyotype‡

Frequencies, response rates, and outcome measures should be reported by genetic group, and, if sufficient numbers are available, by specific subsets indicated; excluding cases of acute promyelocytic leukemia.

*Includes all AMLs with normal karyotype except for those included in the favorable subgroup; most of these cases are associated with poor prognosis, but they should be reported separately because of the potential different response to treatment.

†For most abnormalities, adequate numbers have not been studied to draw firm conclusions regarding their prognostic significance.

‡Three or more chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO designated recurring translocations or inversions, that is, t(15;17), t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) or t(3;3); indicate how many complex karyotype cases have involvement of chromosome arms 5q, 7q, and 17p.

Hartmut Döhner et al. Blood 2010;115:453-474

Overview of New agents for AML with recent U.S. FDA approval

Mutations	Frequency in AML	Prognosis	Drugs	US FDA Approval	Drug Target
Flt3 ITD	27 - 34%	Unfavourable	Midostaurin, Quizartinib, Gilteritinib	April 2017 None (Phase II – III clinical trials) November 2018	Tyrosine kinase
Flt3 TKD	11 - 12%	Unknown			
c-KIT	10 - 25%	Unfavourable	Imatinib, Dasatinib	None (Phase II clinical trial) None (Phase III trial)	Kinase
RAS	NRAS 11 - 30% KRAS 15%	Neutral	Tipifarnib		Farnesyl transferase
NPM1	30 - 50%	Favourable	Gemtuzumab-ozogamicin	September 1, 2017	CD - 33
CEBPA	15 - 19%	Favourable			
RUNX1	5 - 15%	Unfavourable			
DNMT3A	18 - 22%	Unfavourable			
IDH1/IDH2	IDH1 7 - 14% IDH2 8 - 19%	Controversial	Ivosidenib Enasidenib	July 2018 August 2017	IDH1 & IDH2 protein
TET2	7.7 - 27.4%	Unfavourable			
ASXL1	5%	Unfavourable			
WT1	10%	Unfavourable			
TP53	5 - 20%	Unfavourable			

Leukemia Research 111 (2021) 106727

3. Epigenetik Değişiklikler

- ✓ DNA metilasyonu
- ✓ Histon Modifikasyonları (metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon, ubikitinasyon gibi)
- ✓ miRNA

- Disregülasyonu AML patogenezinde önemli
- Aberran DNA metilasyonu ve histon metilasyon/deasetilasyonu AML gelişiminde görülmekte (>70%)
- Epigenetik regülasyonda önemli olan genlerde mutasyonlar (DNMT3A, IDH1/2, TET2)

DNA Metilasyonu

- ✓ DNMT3A (DNA Metiltransferaz-3alfa) mutasyonları (en yaygın olanı R882H mutasyonu), AML vakalarının yaklaşık %20'sinde meydana gelir. CDKN2B (siklin bağımlı kinaz inhibitörü), hematopoietik progenitör hücrelerin düzenlenmesinde önemli rol oynamakta olup DNMT3A mutasyonu, CDKN2B promotör metilasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

- ✓ TET2 (Ten-Eleven Translocation (TET) gen ailesi üyesi 2) mutasyonları, kromozom 4q24'te yerleşim gösterir.

TET2 genindeki somatik mutasyonlar, DNA'da 5-metilsitozinin (5mC) 5-hidroksimetilsitozine (5hmC) oksidasyonunundan sorumlu α-ketoglutarat bağımlı enzimin katalitik aktivitesini baskılar ve çeşitli DNA promoter bölgelerinin CpG bölgelerinde hipermetilasyona neden olur.

TET2 mRNA'sı, miyeloid öncül hücrelerinde yüksek oranda ifade edilmekle beraber olgun granülositlerde düşük ifade düzeylerine rastlanılmıştır.

- ✓ IDH1/2 (izositrat dehidrogenaz) mutasyonları IDH1 ve IDH2 genlerinde korunmuş kodonlarda olan spesifik yanlış anlamlı (missense) mutasyonlardır. Çerçeve kayması mutasyonları veya erken sonlandırma mutasyonları yoktur.

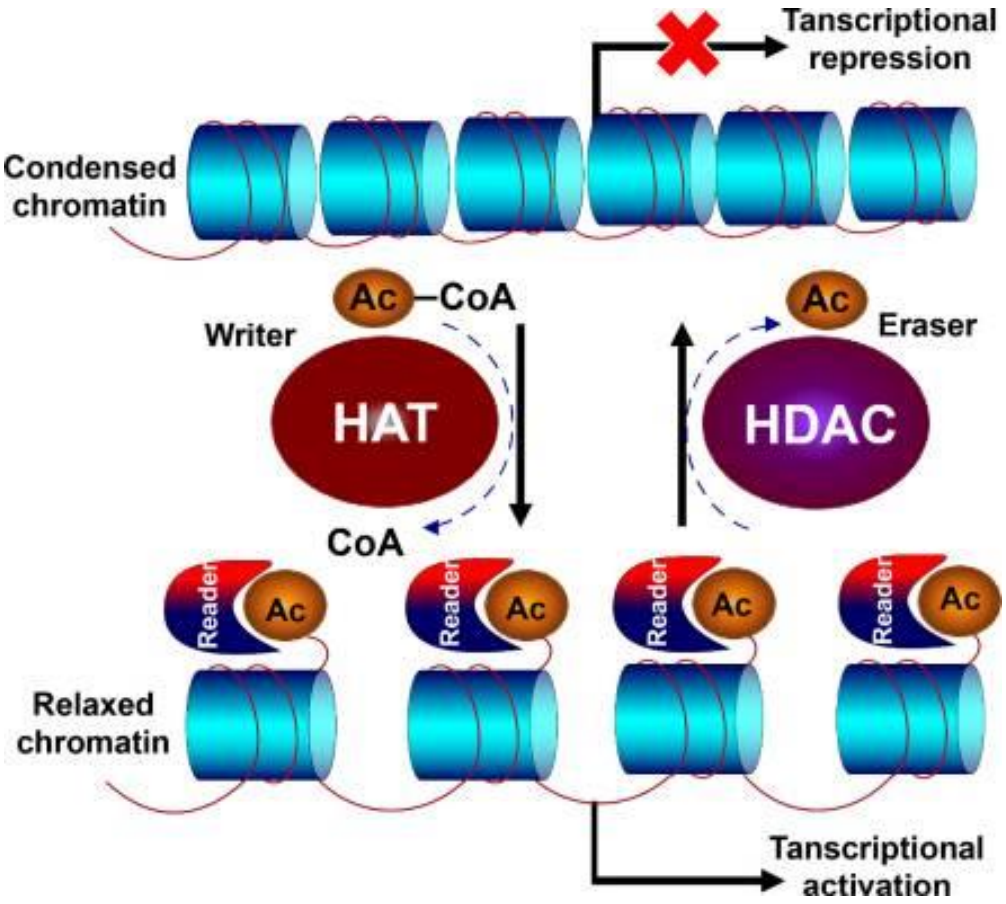
IDH mutasyonları, fonksiyonel olarak DNA metilasyonu üzerine TET2 mutasyonu ile benzer etkiler yaratabilir.

IDH mutasyonları, AML'de %10-20, MDS'dan AML'ye tranforme olan hastalarda %15, del(5q) ilişkili yüksek riskli MDS veya AML'de %22 oranında bildirilmiştir.

AML'de IDH1 ve IDH2 mutasyonlarının fenotipik ve prognostik etkilerini araştıran çalışmaların çoğu, normal veya orta riskli karyotip, trizomi 8 ve NPM1 mutasyonları ile tutarlı bir ilişki göstermiştir.

NPM1 +/FLT3 – moleküler profilini taşıyan normal sitogenetik analize sahip hastalarda mutant IDH1 kötü prognozla ilişkili bulunurken FLT3 + AML'de daha iyi prognozla ilişkisi gösterilmiştir.

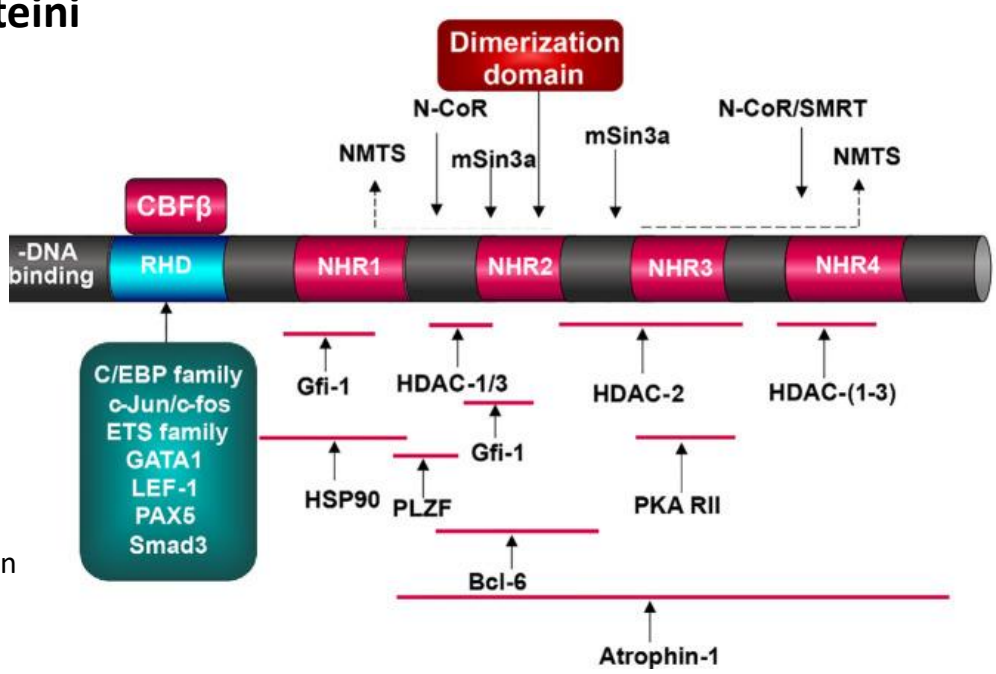
Lökomogenezde histon modifikasyonları



Front Oncol. 2021; 11: 741746.
Roles of Histone Deacetylases in Acute Myeloid Leukemia With Fusion Proteins

✓ HDAC proteinleri, AML1-ETO, CBFB-MYTH11, PML-RARa ve MLL-füzyonları gibi onkojenik füzyon proteinleri ile etkileşime girerek lökomogenezin başlamasında ve ilerlemesinde işlev görür.

AML1-ETO füzyon proteini



Front Oncol. 2021; 11: 741746.
Roles of Histone Deacetylases in Acute Myeloid Leukemia With Fusion Proteins

AML1, çeşitli transkripsiyon faktörleriyle bağlanan, RHD.
ETO, dört NHR bölgesi de dahil olmak üzere ETO yapısının neredeyse tamamı füzyonda yer alır.
Onkogenezi başlatan HDAC'ler ve diğer moleküller ile etkileşime girerler.

AML’de Epigenetik Tedavi

1. Hipometile edici ajanlar

- ✓ Azacitidine (DNMT-inhibitörü)
- ✓ Decitabine (DNMT-inhibitörü)
- ✓ Guadecitabine (SGI-110) (DNMT-inhibitörü)

- ✓ Ivosidenib (IDH1 ve IDH2-inhibitörü
- ✓ Enasidenib (IDH1 ve IDH2-inhibitörü)

2. Histon deasetilaz inhibitörleri

- ✓ Valproik asit
- ✓ Vorinostat
- ✓ Pracinostat

AML patogenezinde rol oynayan miRNA'lar

Alt-tip	Genetik alttip	İfadesi artan miRNA'lar	İfadesi azalan miRNA'lar
AML	(15; 17)	miR-127, miR-134, miR-299-5p, miR-323, miR-376a, miR-382, miR-29b-3p, miR-224, miR-368, miR-181a-5p	miR-17-5p, miR-20a, miR-126, miR-126*, miRNA-181a-3p, miR-126-5p
AML	t (8; 21)	miR-27a, miR-126, miR-150, miR -223, miR-29b-3p	miR-126-5p
AML	t(11q23)/MLL	miR-326, miR-219, miR-194, miR-99b, miR-328, miR-196b, miR-29b-3p	miR-34b, miR-15a, miR-29a, miR-29c, miR-372, miR-30a, miR-29b, miR-30e, miR-196a, let-7f, miR-102, miR-33, miR-299, miR-193, miR-126-5p
CBF-AML	t (8; 21) or inv (16)	miR-126, miR-126*miR-29b-3p	miR-126-5p
APL	14q32	miR-136-5p, miR-376a-3p, miR-29b-3p	miR-126-5p
AML	t (9; 11) (p22; q23)	-	miR-126-5p
AML	t(6;11)(q27;q23)	miR-21, miR-26a, miR-26b, miR-29b-3p	miR-126-5p
AML	three body (+8)	miR-24a, miR-30d, miR-29b-3p	miR-126-5p
AML	CBFB-MYH11	miR-377-3p, miR-495-3p, miR-29b-3p	miR-126-5p
AML	RUNX1/RUNX1T1	miR-4516, miR-4739	-
CN-AML	NPM1/HOX(+)	miR-10a, miR-10b, miR-196a-1	-
AML (no APL)	14q32	-	miR-136-5p, miR-654-3p, miR-381-3p, miR -376a-3p, miR-377-3p, miR-376c-3p, miR-495-3p

Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 2), pp: 3666-3682

AML Patrogenezinde rol oynayan miRNA'lar

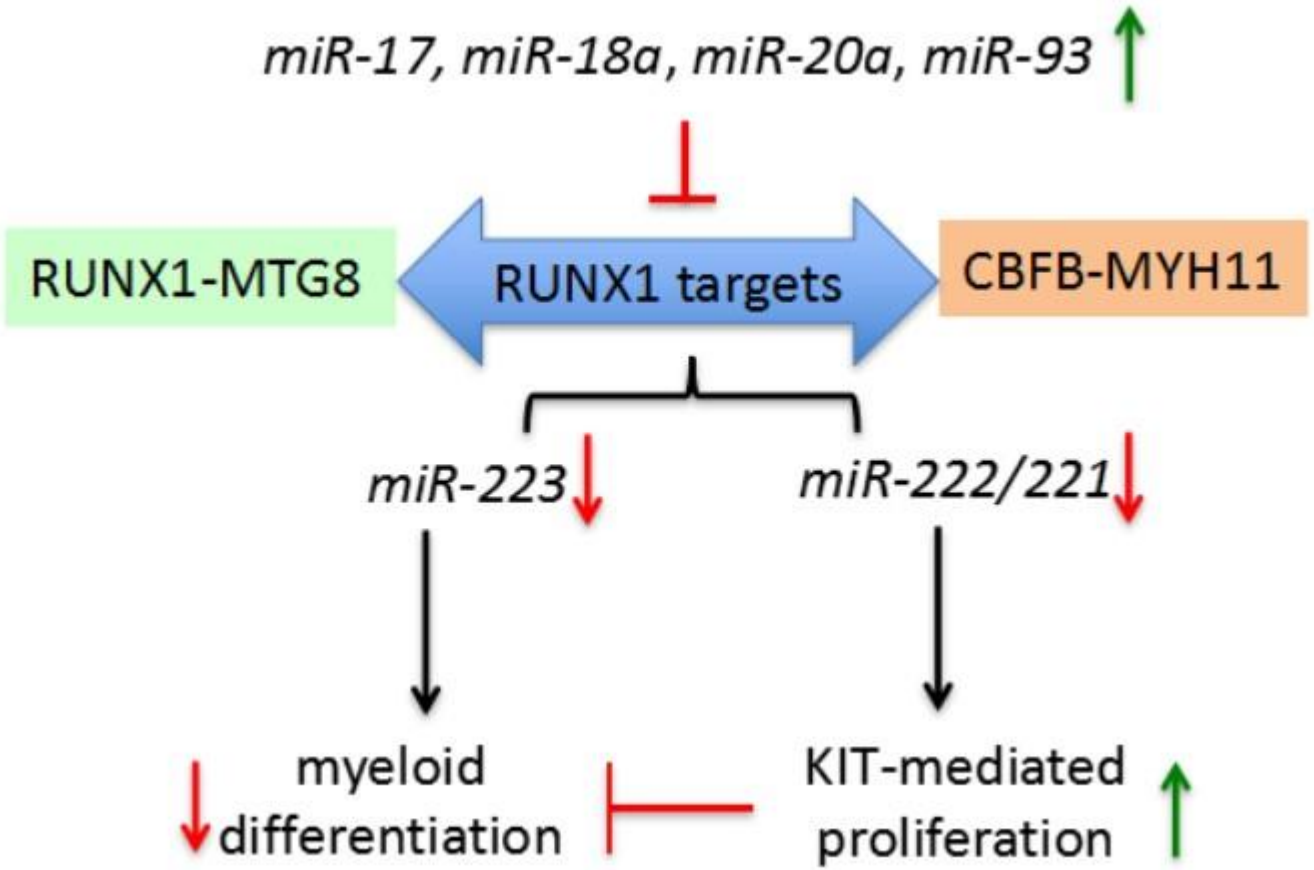
- miR-155, nükleofosmin (NPM1) ve FLT3-ITD mutasyonları olan AML hastalarının kemik iliğinde up-regüle olur
- miR-155 ayrıca granülopoezde kritik olan CEBPB'yi de hedefler

- miR-125a, bir tümör baskılayıcı role sahipken miR-125b bir oncomiRNA olarak kabul edilir.
- Sitogenetik olarak normal AML'de (CN-AML) miR-125a ekspresyonu, iyi ve orta prognostik popülasyonlarda azaldığında hastaların hayatta kalma oranları da düşmekte.
- miR-125b, hematopoietik kök hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir.

- miR-100, AML'de yüksek ekspresyona sahip başka bir oncomiR'dir. MiR-100'ün up-regülasyonu, fosfataz benzeri bir tümör baskılayıcı olan hedef RB serin fosfatazı (RBSP3) baskılar.

- Artan miR-29a veya miR-142-3p, granülositler ve monositlerde farklılaşmaya yol açarken, miR-29a veya miR-142-3p'nin azalması, lösemide miyeloid farklılaşmayı bastırır.

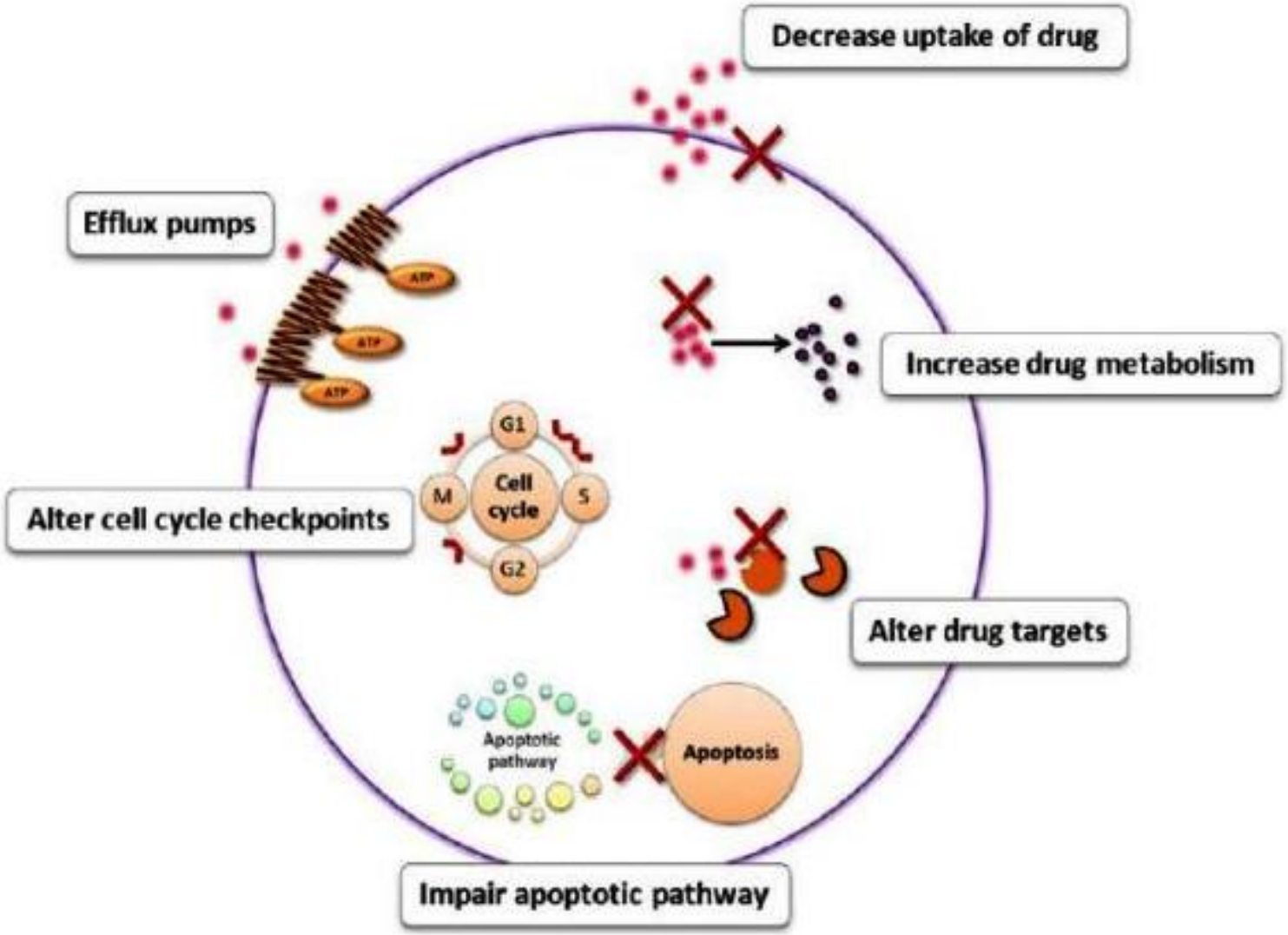
- Artmış miR-126'ya sahip AML hücreleri, standart kemoterapiye daha dirençlidir

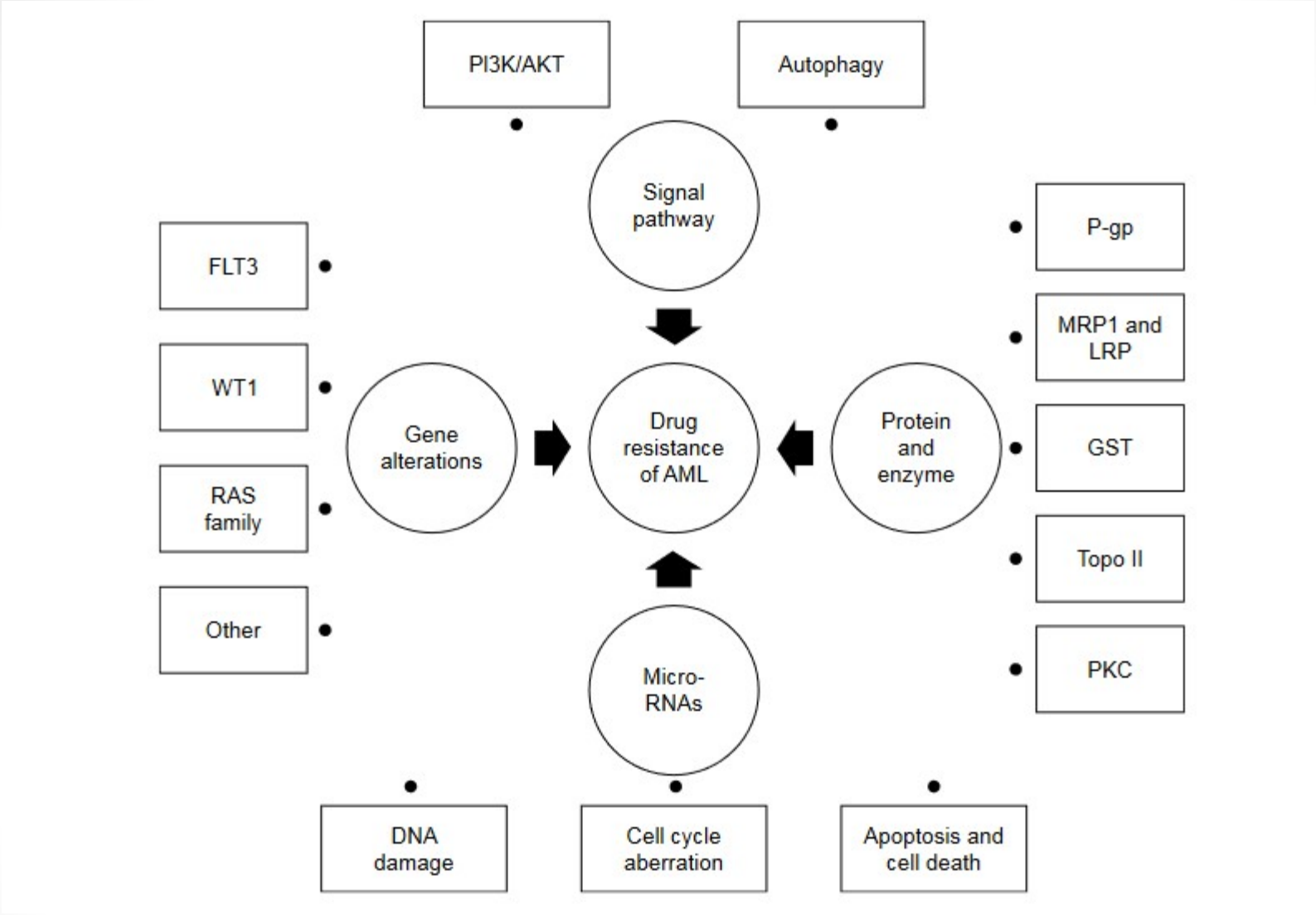


miR-17, miR-18a, miR-20a, miR-93, KIT (kitproto-oncogene protein) ekspresyonunu artırır ve KIT aracılı proliferasyonu sağlayarak miyeloid farklılaşmasını bloke etmede miR-223 ve miR-222/221 dahil olmak üzere RUNX1 hedeflerini negatif olarak düzenler.

Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 2), pp: 3666-3682

AML'de İlaç Direnci Mekanizmaları





OncoTargets and Therapy 2019:12 1937–1945

- ✓ Azacytidine dirençli SKM-1 ve MOLM-13 AML hücre hatları, P-gp ifadesi yüksek, Bcl-2 ifadesi ise düşük bulunmuştur.

- ✓ P-gp ifadesi, NF-KB ve PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun aktivasyonu ile ilişkilendirilmiş, Verapamil, Pantoprazol, Timosaponin A-III ve Balaglitazon, AML hastalarında P-gp ekspresyonunu azaltarak ve direnci tersine çevirebilen NF-κB ve PI3K/AKT/mTOR sinyal yollarının inhibitörleri olarak bilinmektedir.

- ✓ LRP ifadesindeki artış AML'de kötü prognozla ilişkili olup doksorubisin, vinkristin ve platin bileşikleri gibi ilaçlara direnç ile ilişkilidir.

- ✓ Glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon bağımlı detoksifikasyon sağlayan bir enzim ailesidir (GSTa, GSTμ ve GSTπ) . GSTπ'nin lösemide ilaç direnci ile ilişkili olduğu bulunmuştur

- ✓ Antrasiklin, antrakinonlar ve etoposid gibi ilaçlar, Topoizomeraz II'nin hedefleri olarak hareket edebilir. K798L ve K798P gibi bazı mutasyonlar, antineoplastik ilaçların hedeflerine bağlanmasını engeller, bu da AML hücrelerinin antineoplastik ilaçlara 8 ila 12 kat dirençli olmasını sağlar.

- ✓ Midostaurin, quizartinib ve gilteritinib, FLT3-ITD'nin inhibitörleridir ve FLT3-ITD-mutant AML'nin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak N676K, F691L, D835V ve Y842C gibi FLT3-ITD nokta mutasyonlarına sahip AML hücrelerinin, FLT3-ITD'ye özgü inhibitörlere dirençli olduğu bulunmuştur.

AML'de ilaç direncinde önemli olan miRNA'lar

- ✓ miR-27a ve miR-331-5p ↓; ABCB1 (P-glikprotein) ↑, ilacın hücre içine alınmasını önleyerek dirence sebep olur
- ✓ miR-181a ↓; Bcl-2 ↑, apoptozu inhibe eder
- ✓ miR-125b ↑; Bak1 ↓, apoptozu inhibe eder
- ✓ miR-233 ↑; E2F1 ↓, tümör süpresyonu engeller

VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi
09 - 11 Eylül 2022 - Novotel Gaziantep

AML'li Yaşlı Hastalar için Tedavi Seçenekleri: Başlangıç ve Nükseden Hastalarda Ajanlar Nasıl Kullanılır ?

Dr Selami Koçak TOPRAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD

10 Eylül 2022
Gaziantep

Clinical Advances in
HEMATOLOGY & ONCOLOGY
A Peer-Reviewed Journal
2022

Changing Paradigms in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients

Alexandre Bazinet, MDCM, and Tapan M. Kadia, MD
Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Standart yaklaşım

Fit / genç hastalar

ARA-C ve antrasiklin içeren kombinasyon ile yoğun kemoterapi

±

Allo-Tx

UnFit / yaşlı hastalar

~~**ARA-C ve antrasiklin i… …mbinasyon ile yoğun kemoterapi**~~

±

Bu kadar kolay değil ☹

Clinical Advances in HEMATOLOGY & ONCOLOGY
A Peer-Reviewed Journal
2022

Changing Paradigms in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients

Alexandre Bazinet, MDCM, and Tapan M. Kadia, MD
Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

UnFit / yaşlı hastalar

YAŞ BİR KONTRENDİKASYON OLUŞTURMAZ **yoğun kemoterapi**

±

Allo-Tx

Clinical Advances in HEMATOLOGY & ONCOLOGY
A Peer-Reviewed Journal
2022

Changing Paradigms in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients

Alexandre Bazinet, MDCM, and Tapan M. Kadia, MD
Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

1

Ancak

YAŞLA BİRLİKTE
- **KIRILGANLIK ARTMAKTA**
- **KOMORBİDİTELER ARTMAKTA**

Mortalite ve morbidite ARTMAKTA

UnFit / yaşlı hastalar

YAŞ BİR KONTRENDİKASYON OLUŞTURMAZ **yoğun kemoterapi**

±

Allo-Tx

Clinical Advances in HEMATOLOGY & ONCOLOGY
A Peer-Reviewed Journal
2022

Changing Paradigms in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients

Alexandre Bazinet, MDCM, and Tapan M. Kadia, MD
Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Ancak

2

- **Adverse cytogenetics,**
- **Complex karyotypes,**
- **TP53 mutations,**
- **Therapy-related AML,**
- **Antecedent MDS gibi..**

UnFit / yaşlı hastalar

AML, KÖTÜ RİSK ÖZELLİKLERİ İLERİ YAŞTA DAHA FAZLADIR

±

Allo-Tx

Kuykendall A, Duployez N, Boissel N, Lancet JE, Welch JS. Acute myeloid leukemia: the good, the bad, and the ugly. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:555-573.

Clinical Advances in HEMATOLOGY & ONCOLOGY
A Peer-Reviewed Journal
2022

Changing Paradigms in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients

Alexandre Bazinet, MDCM, and Tapan M. Kadia, MD
Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Ancak

2

- **Adverse cytogenetics,**
- **Complex karyotypes,**
- **TP53 mutations,**
- **Therapy-related AML,**
- **Antecedent MDS gibi..**

→

- **Primer refrakterlik**
- **Nüks oranı**

YÜKSEK

Nihayetinde yoğun kemoterapi uygulamasından **daha az yarar**

UnFit / yaşlı hastalar

AML, KÖTÜ RİSK ÖZELLİKLERİ İLERİ YAŞTA DAHA FAZLADIR

±

Allo-Tx

Kuykendall A, Duployez N, Boissel N, Lancet JE, Welch JS. Acute myeloid leukemia: the good, the bad, and the ugly. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:555-573.

YAŞLI (UNFİT) HASTALARDA İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Printed by Selami Kocak Toprak on 9/5/2022 4:09:21 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Acute Myeloid Leukemia

Hastanın yaşından ziyade;

- **Performans durumu**
- **Adverse özellikleri**
  - **de novo AML olup olmadığı**
  - **Favorable sitogenetik/moleküler özellikle taşıyıp taşımadığı**
  - **Therapy-related AML olup olmadığı**
  - **Antecedent hematologic disorder olup olmadığı**
- **Komorbiditeleri**

YAŞLI (UNFİT) HASTALARDA İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Printed by Selami Kocak Toprak on 9/5/2022 4:09:21 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Acute Myeloid Leukemia

Hastanın yaşından ziyade

Comprehensive geriatric assessments

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

Printed by Selami Kocak Toprak on 9/5/2022 4:09:21 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Acute Myeloid Leukemia

Std

- **ARA-C 100-200 mg/sqm/gün 7 gün**
- **Antrasiklin 3 gün**

Favorable ve Int Risk Cytogenetics Core-Binding Factor AML

Sadece yaş > 75 olanların bu std yaklaşımdan yarar göremeyecekleri vurgulanmış

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

Fransız grubunun çalışmalarına bakalım: ALFA

Randomized Controlled Trial > J Clin Oncol. 2010 Feb 10;28(5):808-14.
doi: 10.1200/JCO.2009.23.2652. Epub 2010 Jan 4.

Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study

Ortanca yaş: 60

Cecile Pautas [1], Fatiha Merabet, Xavier Thomas, Emmanuel Raffoux, Claude Gardin, Selim Corm, Jean-Henri Bourhis, Oumedaly Reman, Pascal Turlure, Nathalie Contentin, Thierry de Revel, Philippe Rousselot, Claude Preudhomme, Dominique Bordessoule, Pierre Fenaux, Christine Terré, Mauricette Michallet, Hervé Dombret, Sylvie Chevret, Sylvie Castaigne

- **Yüksek doz Daunorubisin (80 mg/sqm/gün X 3 gün)**
- **Yüksek doz Idarubisin (12 mg/sqm/gün X 4 gün)**

VS

- **Std doz Idarubisin (12 mg/sqm/gün X 3 gün)**

OS, EFS, nüks oranları FARKLI DEĞİL

	IDA3	IDA4	DAU	
CR	%83	%78	%70	p=0.04

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

Fransız grubunun çalışmalarına bakalım: ALFA

Randomized Controlled Trial > Blood. 2007 Jun 15;109(12):5129-35.
doi: 10.1182/blood-2007-02-069666. Epub 2007 Mar 6.

Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial

Claude Gardin [1], Pascal Turlure, Thierry Fagot, Xavier Thomas, Christine Terre, Nathalie Contentin, Emmanuel Raffoux, Stephane de Botton, Cecile Pautas, Oumedaly Reman, Jean-Henri Bourhis, Pierre Fenaux, Sylvie Castaigne, Mauricette Michallet, Claude Preudhomme, Thierry de Revel, Dominique Bordessoule, Herve Dombret

n=416
Yaş >65 ya da daha fazla

Std intensive KT ile R/I tedavisi verilmiş

ARA-C 200 mg/sqm/gün x 7 gün'e ek olarak

- **Daunorubisin**
  (45 mg/sqm/gün X 4 gün)

veya

- **Idarubisin**
  (9 mg/sqm/gün X 4 gün)

FARK YOK

- **İlk sıra tedavi ile CR %57**
- **Exitus: %10**
  2 yıllık OS: %27
  Ort OS: 12 AY

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

Fransız grubunun çalışmalarına bakalım: ALFA

Randomized Controlled Trial > J Clin Oncol. 2013 Jan 20;31(3):321-7.
doi: 10.1200/JCO.2011.40.3642. Epub 2012 Dec 17.

Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older

Claude Gardin [1], Sylvie Chevret, Cécile Pautas, Pascal Turlure, Emmanuel Raffoux, Xavier Thomas, Bruno Quesnel, Thierry de Revel, Stéphane de Botton, Nathalie Gachard, Aline Renneville, Nicolas Boissel, Claude Preudhomme, Christine Terré, Pierre Fenaux, Dominique Bordessoule, Karine Celli-Lebras, Sylvie Castaigne, Hervé Dombret

ALFA 9801
ALFA 9803

İdarubisin tedavisi, daunorubisin tedavisine göre üstün

Table 4. Multivariate Cure Rate Analysis

Variable	Cure Rate: Excess OR	95% CI	P	Overall Survival in the Uncured Patients: Excess HR	95% CI	P
Age*	1.59	1.15 to 2.19	.005	—		.41
Male	—		.55	—		.43
Older 9803 trial	—		.29	—		.18
PS > 1	—		.26	1.42	1.10 to 1.83	.008
WBC†	—		.78	1.18	1.10 to 1.27	< .001
Secondary AML	—		.94	—		.71
Favorable ELN subgroup	0.39	0.25 to 0.60	< .001	—		.11
Adverse ELN subgroup	—		.94	1.52	1.19 to 1.95	.001
IDA arm	0.70	0.50 to 0.98	.040	—		.85

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; ELN, European LeukemiaNet; HR, hazard ratio; IDA, idarubicin; OR, odds ratio; PS, performance status.
*Age entered as a three-group variable.
†log(WBC) entered as a continuous variable.

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

HOVON ne diyor?

Randomized Controlled Trial > N Engl J Med. 2009 Sep 24;361(13):1235-48.
doi: 10.1056/NEJMoa0901409.

High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia

Bob Löwenberg [1], Gert J Ossenkoppele, Wim van Putten, Harry C Schouten, Carlos Graux, Augustin Ferrant, Pieter Sonneveld, Johan Maertens, Mojca Jongen-Lavrencic, Marie von Lilienfeld-Toal, Bart J Biemond, Edo Vellenga, Marinus van Marwijk Kooy, Leo F Verdonck, Joachim Beck, Hartmut Döhner, Alois Gratwohl, Thomas Pabst, Gregor Verhoef, Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON); German AML Study Group (AMLSG); Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group

Yaş: 60-83 (Ort: 67)

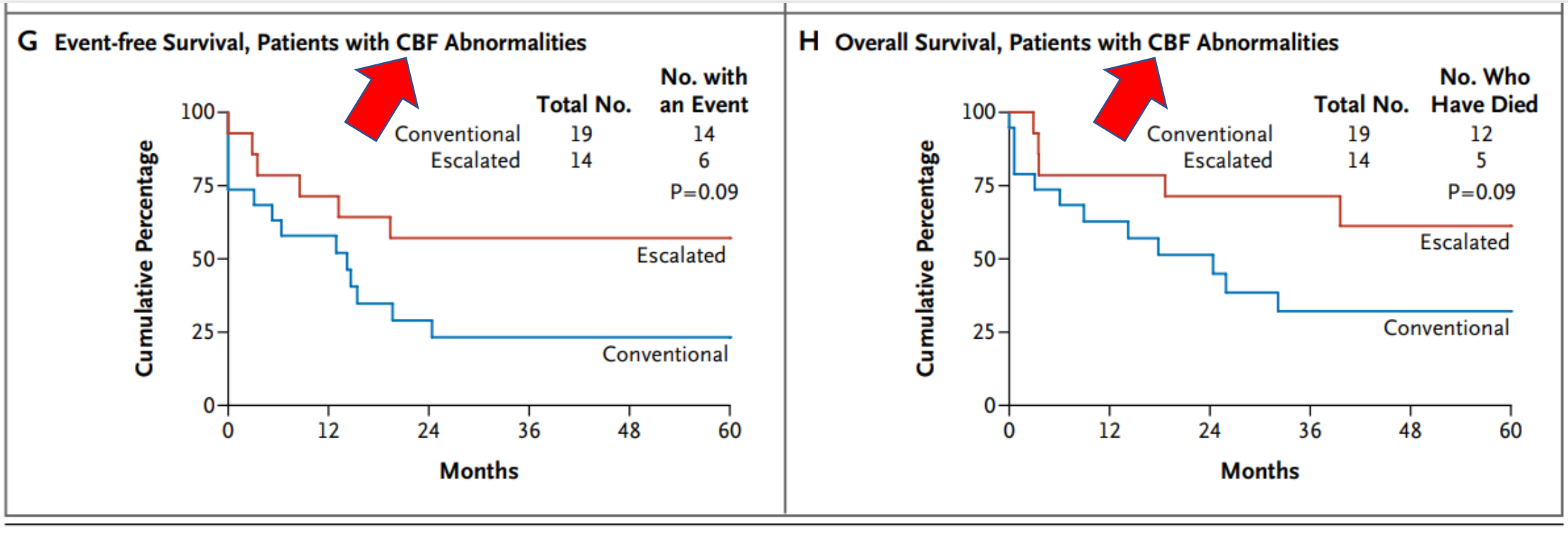
ARA-C 200 mg/sqm/gün x 7 gün'e ek olarak

Daunorubisin

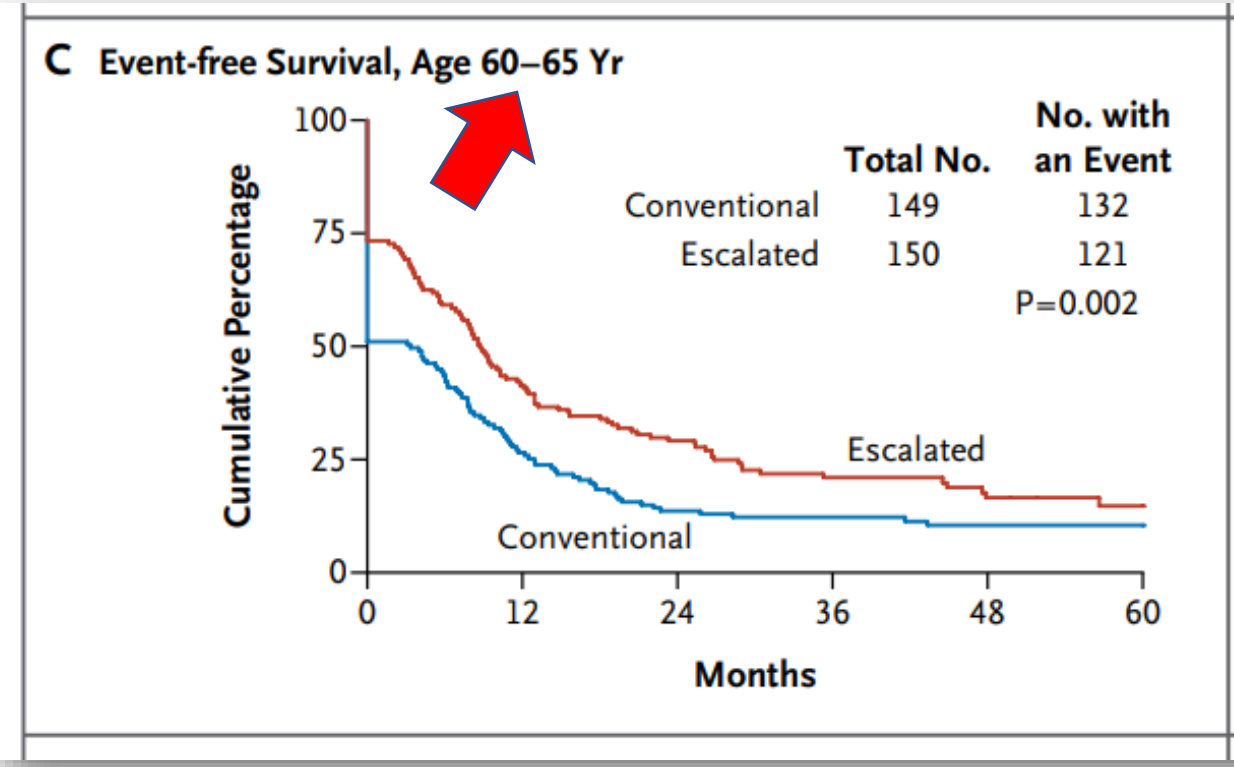
- **45 mg/sqm/gün X 3 gün (std)**

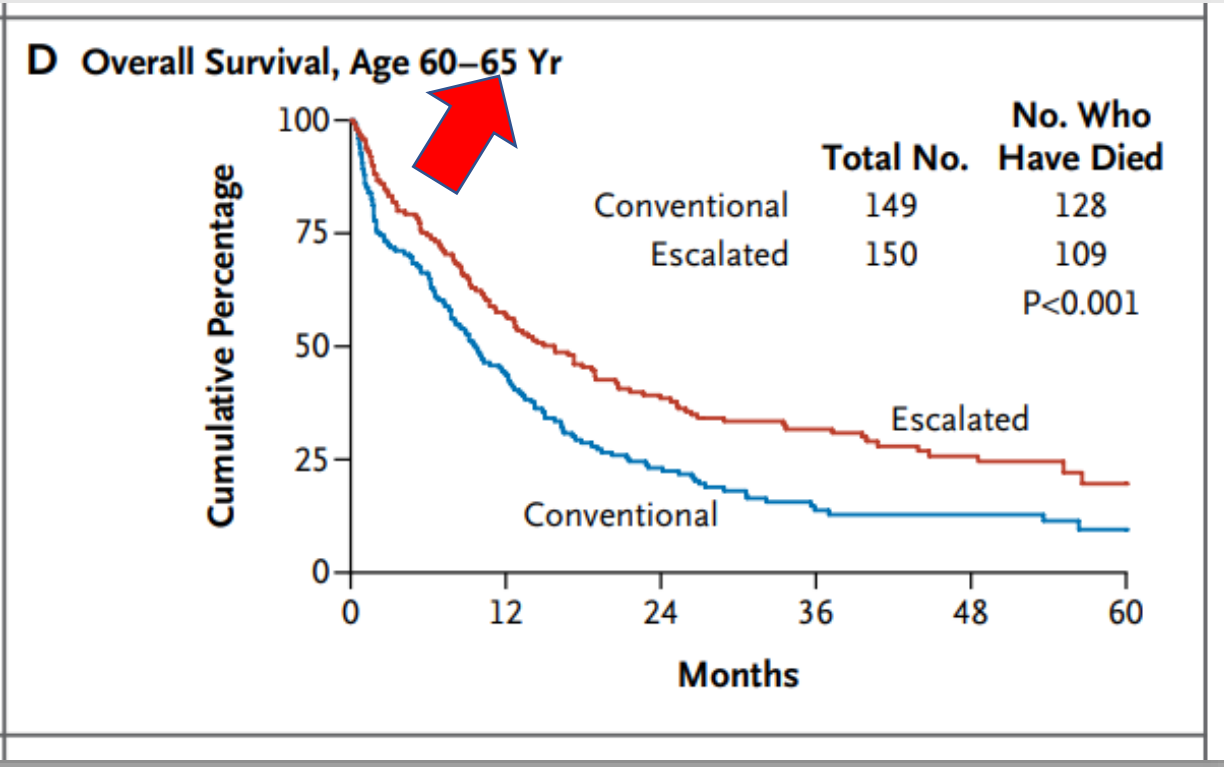
ya da

- **90 mg/sqm/gün X 3 gün**



CBF AML'de, yüksek doz DAU, EFS ve OS'de İYİ





60-65 yaş grubu AML'de, yüksek doz DAU, EFS ve OS'de İYİ

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

Gemtuzumab ozogamisin eklenmesi nasıl olur?

Clinical Trial > J Clin Oncol. 2013 Dec 10;31(35):4424-30. doi: 10.1200/JCO.2013.49.0771. Epub 2013 Oct 14.

Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17)

Sergio Amadori [1], Stefan Suciu, Roberto Stasi, Helmut R Salih, Dominik Selleslag, Petra Muus, Paolo De Fabritiis, Adriano Venditti, Anthony D Ho, Michael Lübbert, Xavier Thomas, Roberto Latagliata, Constantijn J M Halkes, Franca Falzetti, Domenico Magro, José E Guimaraes, Zwi Berneman, Giorgina Specchia, Matthias Karrasch, Paola Fazi, Marco Vignetti, Roel Willemze, Theo de Witte, Jean-Pierre Marie

Yaş: 61-75

Mitoksantron, ARA-C, etopozid

GO 6 mg/sqm/gün 1 ve 15. günlerde

GO eklenmesi (bu şekilde) üstün değil
Ek olarak: toksik

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

Gemtuzumab ozogamisin eklenmesi nasıl olur?

Randomized Controlled Trial > J Clin Oncol. 2012 Nov 10;30(32):3924-31.

doi: 10.1200/JCO.2012.42.2964. Epub 2012 Jul 30.

Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia

Alan K Burnett [1], Nigel H Russell, Robert K Hills, Jonathan Kell, Sylvie Freeman, Lars Kjeldsen, Ann E Hunter, John Yin, Charles F Craddock, Inge Hoegh Dufva, Keith Wheatley, Donald Milligan

Yaş: 51-84 (Ort 67)

DAU / ARA-C ya da DAU / Klofarabin

GO 3 mg/sqm/gün 1. gün

İngiltere-Danimarka çalışması

3 yıllık nüks insidansı, GO eklenen kolda	**belirgin DÜŞÜK**
3 yıllık OS, GO eklenen kolda	**belirgin YÜKSEK**

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

Gemtuzumab ozogamisin eklenmesi nasıl olur?

Clinical Trial > Lancet. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60485-1. Epub 2012 Apr 5.

Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study

Sylvie Castaigne [1], Cécile Pautas, Christine Terré, Emmanuel Raffoux, Dominique Bordessoule, Jean-Noel Bastie, Ollivier Legrand, Xavier Thomas, Pascal Turlure, Oumedaly Reman, Thierry de Revel, Lauris Gastaud, Noémie de Gunzburg, Nathalie Contentin, Estelle Henry, Jean-Pierre Marolleau, Ahmad Aljijakli, Philippe Rousselot, Pierre Fenaux, Claude Preudhomme, Sylvie Chevret, Hervé Dombret, Acute Leukemia French Association

Yaş: 50-70

DAU 60 mg/sqm/gün x 3 gün
ARA-C 200 mg/sqm/gün x 7 gün

GO 3 mg/sqm/gün 1-4-7. günlerde

Fransız çalışması

2 yıllık EFS ve 2 yıllık OS
GO kolunda belirgin YÜKSEK

Hematolojik toksisite GO kolunda yüksek, ama ölüm riski artmamış

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

Gemtuzumab ozogamisin eklenmesi nasıl olur?

Printed by Selami Kocak Toprak on 9/5/2022 4:09:21 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Acute Myeloid Leukemia

These two trials suggest that the addition of GO to standard induction regimens reduced the risk of relapse and improved OS outcomes in older patients with previously untreated AML characterized by favorable or intermediate-risk cytogenetics, not adverse risk.

Gerek İngiliz-Danimarka ve gerekse Fransız çalışması sonuçları ile; R/I tedavisine GO eklenmesi

- Nüks riskini azaltmakta
- OS oranını arttırmakta

Yaşlı hastalarda

İyi-orta riskli AML hasta grubunda

Endikasyonu

daha önce tedavi edilmemiş, *de novo* CD33 pozitif, düşük (akut promyelositik lösemi hariç) ve orta sitogenetik ve moleküler risk grubunda olduğu gösterilmiş, 15 yaş ve üzerinde akut myeloid lösemi (AML) olgularında daunorubisin (DNR) ve sitarabin (AraC) tedavisi ile kombine olarak kullanımda endikedir.

GO 3 mg/sqm/gün 1-4-7. günlerde

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

Gemtuzumab ozogamisin eklenmesi nasıl olur?

n=162
%15 hastanın yaşı ≥65

613.ACUTE MYELOID LEUKEMIA: CLINICAL STUDIES | NOVEMBER 13, 2019

Fludarabine, Cytarabine, G-CSF and Gemtuzumab Ozogamicin (FLAG-GO) Regimen Results in Better Molecular Response and Relapse-Free Survival in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia Than FLAG and Idarubicin (FLAG-Ida)

Gautam M. Borthakur, MD, Jorge E. Cortes, MD, Farhad Ravandi, MD, Guillermo Garcia-Manero, MD, Tapan M. Kadia, MD, Elias Jabbour, MD, Keyur Patel, MD PhD, Ghayas C. Issa, MD, Naval G. Daver, MD, Maro N. Ohanian, DO, Mark Brandt, BS, Hagop M. Kantarjian, MD

FLAG-GO > FLAG-IDA

Figure 1 Relapse free survival (RFS) by treatment regimen

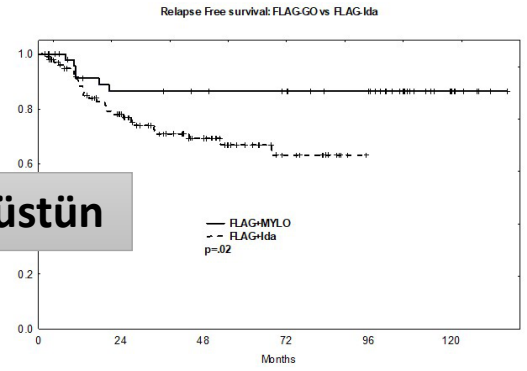
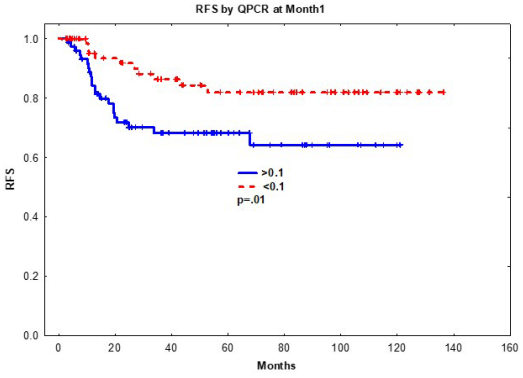


Figure 2 RFS by QPCR response at end of induction



Relapssız sağ kalım verisinde FLAG-GO üstün

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

UNfavorable Risk Cytogenetic NON-Core-Binding Factor AML

Clinical Trial > Lancet Oncol. 2009 Mar;10(3):223-32. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8. Epub 2009 Feb 21.

Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study

Pierre Fenaux [1], Ghulam J Mufti, Eva Hellstrom-Lindberg, Valeria Santini, Carlo Finelli, Aristoteles Giagounidis, Robert Schoch, Norbert Gattermann, Guillermo Sanz, Alan List, Steven D Gore, John F Seymour, John M Bennett, John Byrd, Jay Backstrom, Linda Zimmerma David McKenzie, Cl Beach, Lewis R Silverman,
International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group

n=358
5-AZA vs conventional care

Conventional care
- **Best supportive care**
- **Low dose cytarabine**
- **Intensive chemotherapy**

n=113
Blast oranı %20-30: AML (WHO 2008)

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

UNfavorable Risk Cytogenetic
NON-Core-Binding Factor AML

VOLUME 28 · NUMBER 4 · FEBRUARY 1 2010

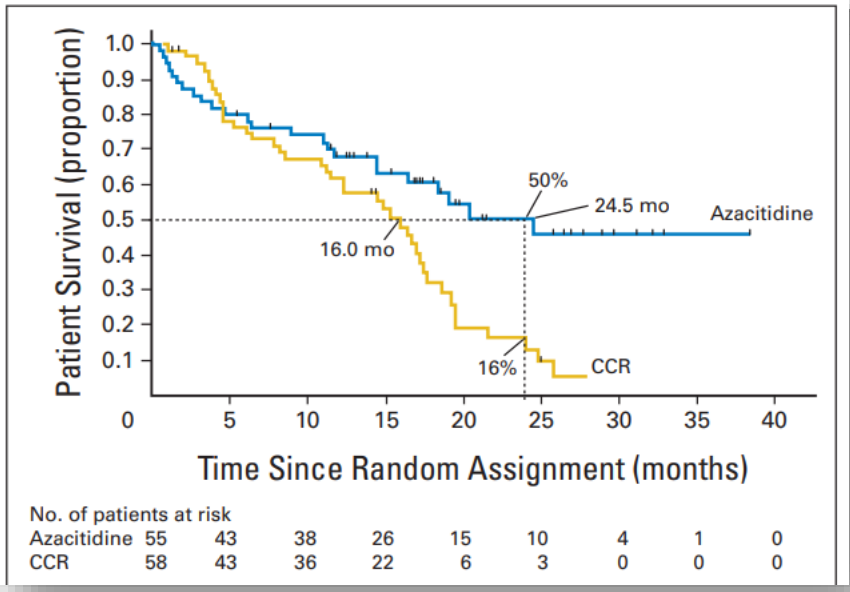
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia

Pierre Fenaux, Ghulam J. Mufti, Eva Hellström-Lindberg, Valeria Santini, Norbert Gattermann, Ulrich Germing, Guillermo Sanz, Alan F. List, Steven Gore, John F. Seymour, Hervé Dombret, Jay Backstrom, Linda Zimmerman, David McKenzie, C.L. Beach, and Lewis R. Silverman

Conventional care regimens
- **Best supportive care**
- **Low dose cytarabine**
- **Intensive chemotherapy**



	5-AZA ☺	CCR	p
OS	24,5 AY	16 AY	0.005

	5-AZA ☺	CCR	p
2y OS	%50	%16	0.001

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

Clinical Trial > Blood. 2015 Jul 16;126(3):291-9. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664. Epub 2015 May 18.

International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts

Hervé Dombret [1], John F Seymour [2], Aleksandra Butrym [3], Agnieszka Wierzbowska [4], Dominik Selleslag [5], Jun Ho Jang [6], Rajat Kumar [7], James Cavenagh [8], Andre C Schuh [9], Anna Candoni [10], Christian Récher [11], Irwindeep Sandhu [12], Teresa Bernal del Castillo [13], Haifa Kathrin Al-Ali [14], Giovanni Martinelli [15], Jose Falantes [16], Richard Noppeney [17], Richard M Stone [18], Mark D Minden [9], Heidi McIntyre [19], Steve Songer [19], Lela M Lucy [19], C L Beach [19], Hartmut Döhner [20]

n=488
Yaş≥65

- **5-AZA 75 mg/sqm/gün X 7 gün 6 siklus**

VS

- **BSC**
- **LDAC 2x20 mg/gün X 10 gün 4 siklus**
- **IC**
  - **ARA-C 100-200 mg/sqm/gün X 7 gün**
  - **DAU 45-60 mg/sqm/gün X 3 gün ya da**
  - **IDA 9-12 mg/sqm/gün X 3 gün**

	5-AZA	CCR
OS	10,4 AY	6,5 AY

	5-AZA	CCR
1 y OS	%46,5	%34,2

5-AZA lehine

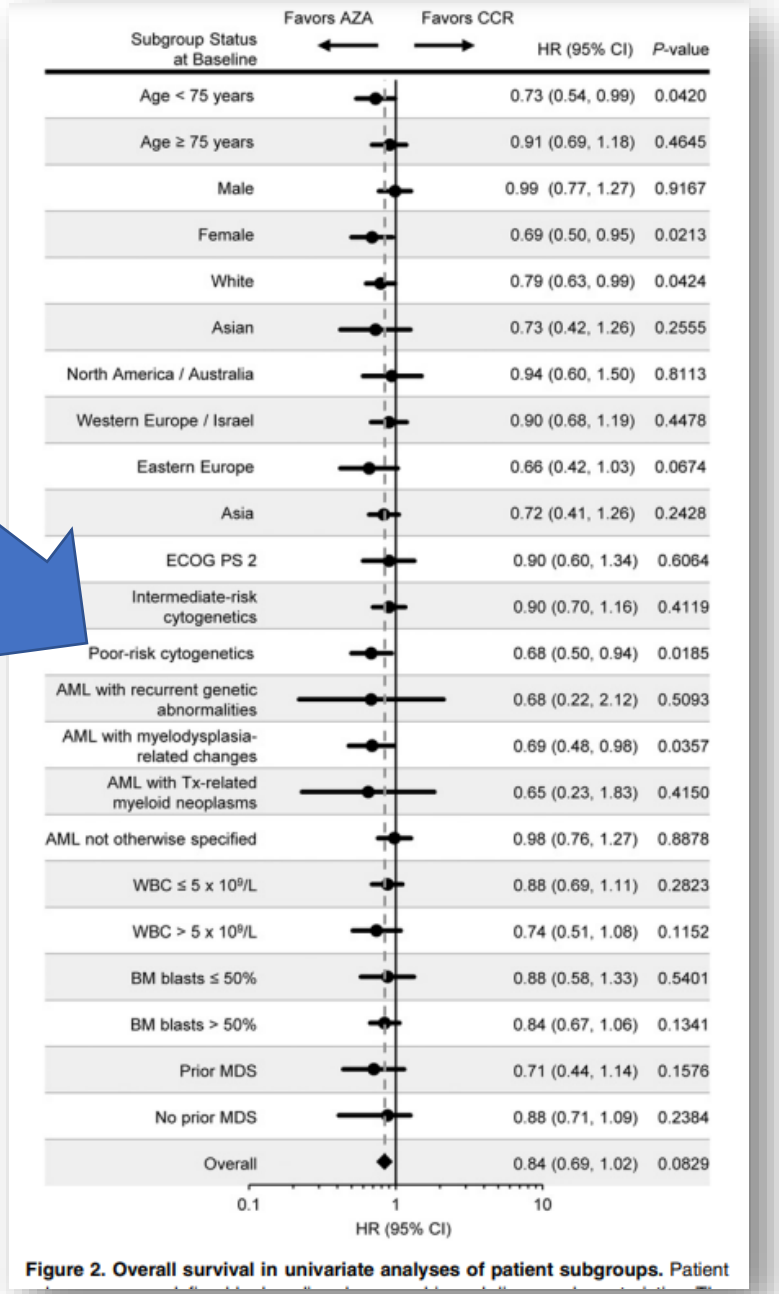


Figure 2. Overall survival in univariate analyses of patient subgroups. Patient

İntensive R/I tedavisi için aday hastalar

Clinical Trial > J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2670-7. doi: 10.1200/JCO.2011.38.9429. Epub 2012 Jun 11.

Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia

Hagop M Kantarjian [1], Xavier G Thomas, Anna Dmoszynska, Agnieszka Wierzbowska, Grzegorz Mazur, Jiri Mayer, Jyh-Pyng Gau, Wen-Chien Chou, Rena Buckstein, Jaroslav Cermak, Ching-Yuan Kuo, Albert Oriol, Farhad Ravandi, Stefan Faderl, Jacques Delaunay, Daniel Lysák, Mark Minden, Christopher Arthur

n=485
Yaş≥65

- **DEC 20 mg/sqm/gün X 5 gün nükse kadar**

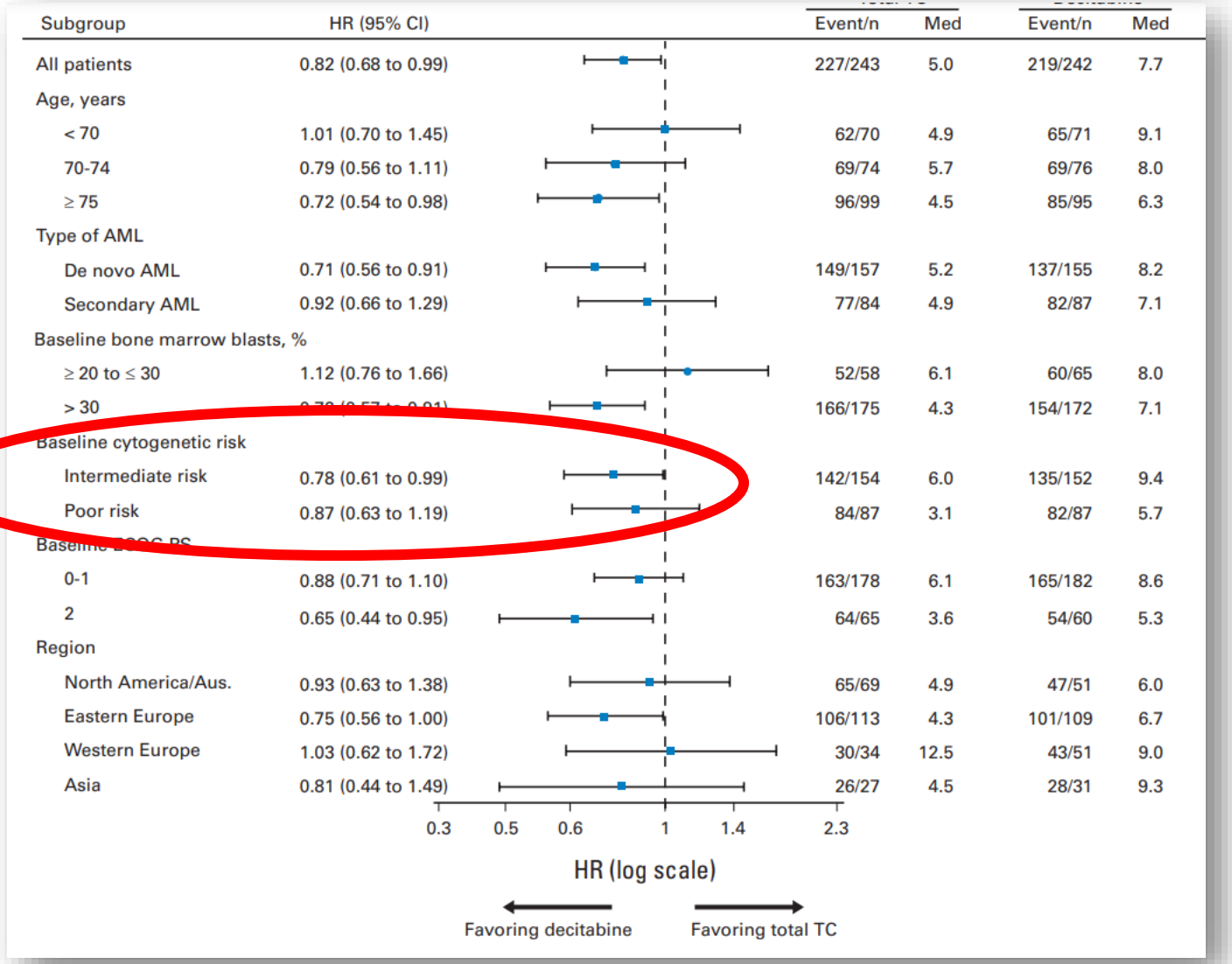
VS

- **Supportive care**
- **ARA-C 20 mg/gün sc X 10 gün 4 siklus**

	DEC	Diğer
OS	7,7 AY	5 AY

	DEC	Diğer
CR	%18	%8

DEC lehine



Subgroup	HR (95% CI)	Event/n	Med	Event/n	Med
All patients	0.82 (0.68 to 0.99)	227/243	5.0	219/242	7.7
Age, years					
< 70	1.01 (0.70 to 1.45)	62/70	4.9	65/71	9.1
70-74	0.79 (0.56 to 1.11)	69/74	5.7	69/76	8.0
≥ 75	0.72 (0.54 to 0.98)	96/99	4.5	85/95	6.3
Type of AML					
De novo AML	0.71 (0.56 to 0.91)	149/157	5.2	137/155	8.2
Secondary AML	0.92 (0.66 to 1.29)	77/84	4.9	82/87	7.1
Baseline bone marrow blasts, %					
≥ 20 to ≤ 30	1.12 (0.76 to 1.66)	52/58	6.1	60/65	8.0
> 30		166/175	4.3	154/172	7.1
Baseline cytogenetic risk					
Intermediate risk	0.78 (0.61 to 0.99)	142/154	6.0	135/152	9.4
Poor risk	0.87 (0.63 to 1.19)	84/87	3.1	82/87	5.7
Baseline ECOG PS					
0-1	0.88 (0.71 to 1.10)	163/178	6.1	165/182	8.6
2	0.65 (0.44 to 0.95)	64/65	3.6	54/60	5.3
Region					
North America/Aus.	0.93 (0.63 to 1.38)	65/69	4.9	47/51	6.0
Eastern Europe	0.75 (0.56 to 1.00)	106/113	4.3	101/109	6.7
Western Europe	1.03 (0.62 to 1.72)	30/34	12.5	43/51	9.0
Asia	0.81 (0.44 to 1.49)	26/27	4.5	28/31	9.3

Diğerleri
Daha Yeniler
(Düşük Yoğunluklu mu?)

Venetoclax içeren yaklaşımlar

Venetoclax (Venclexta, AbbVie) is an oral small-molecule inhibitor of the anti-apoptotic protein BCL-2

Clinical Trial > N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):617-629. doi: 10.1056/NEJMoa2012971.

Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia

Courtney D DiNardo [1], Brian A Jonas [1], Vinod Pullarkat [1], Michael J Thirman [1], Jacqueline S Garcia [1], Andrew H Wei [1], Marina Konopleva [1], Hartmut Döhner [1], Anthony Letai [1], Pierre Fenaux [1], Elizabeth Koller [1], Violaine Havelange [1], Brian Leber [1], Jordi Esteve [1], Jianxiang Wang [1], Vlatko Pejsa [1], Roman Hájek [1], Kimmo Porkka [1], Árpád Illés [1], David Lavie [1], Roberto M Lemoli [1], Kazuhito Yamamoto [1], Sung-Soo Yoon [1], Jun-Ho Jang [1], Su-Peng Yeh [1], Mehmet Turgut [1], Wan-Jen Hong [1], Ying Zhou [1], Jalaja Potluri [1], Keith W Pratz [1]

VIALE-A

n=431
Ort yaş 76

- **5-AZA 75 mg/sqm/gün X 7 gün**
- **VEN 400 mg**

VS

- **5-AZA 75 mg/sqm/gün X 7 gün**
- **pls**

	AZA/Ven	AZA	p
CR/CRi	%66,4	%28,3	<0,001

	AZA/Ven	AZA	p
OS	14,7 AY	9,6 AY	<0,001

FEN, AZA/Ven kolunda daha fazla ☹

- **Yaşlı**
- **Komorbiditesi olup**
- **Standart tedavi (??) alamayacak olan**

AML hastalarında iyi seçenek

Yanıt; ilk siklusda ortaya çıkıyor ☺
Ve uzunca bir müddet sürüyor: Ortanca 17,5 AY ☺

Clinical Advances in HEMATOLOGY & ONCOLOGY
A Peer-Reviewed Journal
2022

Changing Paradigms in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients

Alexandre Bazinet, MDCM, and Tapan M. Kadia, MD
Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Despite the increased toxicity of venetoclax, VIALE-A established **AZA plus venetoclax** as the new standard of care for older/ unfit patients with AML.

Clinical Trial > Blood. 2020 Jun 11;135(24):2137-2145. doi: 10.1182/blood.2020004856.

Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial

Andrew H Wei [1 2], Pau Montesinos [3 4], Vladimir Ivanov [5], Courtney D DiNardo [6], Jan Novak [7 8], Kamel Laribi [9], Inho Kim [10], Don A Stevens [11], Walter Fiedler [12], Maria Pagoni [13], Olga Samoilova [14], Yu Hu [15], Achilles Anagnostopoulos [16], Julie Bergeron [17], Jing-Zhou Hou [18], Vidhya Murthy [19], Takahiro Yamauchi [20], Andrew McDonald [21], Brenda Chyla [22], Sathej Gopalakrishnan [22], Qi Jiang [22], Wellington Mendes [22], John Hayslip [22], Panayiotis Panayiotidis [23]

n=211
Yaş > 18 (ort yaş:76)
IC için uygun OLMAYAN hastalar

- **LDAC**
- **VEN**

VS

- **LDAC**
- **pls**

	LDAC/Ven	LDAC
CR/CRi	**%48**	**%13**

	LDAC/Ven	LDAC
OS	**7,2 AY**	**4,1 AY**

FEN, nötropeni, trombositopeni, VEN eklenen kolda daha fazla ☹

Genentech Announces Full FDA Approval for Venclexta Combinations for Acute Myeloid Leukemia

South San Francisco, CA -- October 16, 2020 -- Genentech, a member of the Roche Group (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY), today announced that the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has granted full approval of Venclexta (venetoclax) in combination with azacitidine, or decitabine, or low-dose cytarabine (LDAC) for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) in adults 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy. Venclexta was previously granted provisional approval in this setting under the FDA's accelerated approval program in November 2018. Today's FDA approval converts Venclexta's accelerated approval in this setting to a full approval.

5-AZA, DEC ya da LDAC ile kombine olarak

- **75 yaş ve üstü yeni tanı AML'de**
- **Herhangi bir yaşta IC alamayacak olan yeni tanı AML'de onayı var**

t-AML
s-AML
AML-MR

İntensive R/I tedavisi için UYGUN hastalar

Yaşlı

CPX-351
Söz etmeden geçmeyelim

CPX-351
is a liposomal formulation of cytarabine and daunorubicin at a fixed 5:1 molar ratio to optimize synergy.

Clinical Trial > J Clin Oncol. 2018 Sep 10;36(26):2684-2692. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6112. Epub 2018 Jul 19.

CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia

Jeffrey E Lancet [1], Geoffrey L Uy [1], Jorge E Cortes [1], Laura F Newell [1], Tara L Lin [1], Ellen K Ritchie [1], Robert K Stuart [1], Stephen A Strickland [1], Donna Hogge [1], Scott R Solomon [1], Richard M Stone [1], Dale L Bixby [1], Jonathan E Kolitz [1], Gary J Schiller [1], Matthew J Wieduwilt [1], Daniel H Ryan [1], Antje Hoering [1], Kamalika Banerjee [1], Michael Chiarella [1], Arthur C Louie [1], Bruno C Medeiros [1]

n=309
Yaş: 60-75

- **Yüksek riskli**
- **sAML hastalar**

- **1-2 siklus CPX-351**

vs + KONSOLİDASYON

- **1-2 siklus 7+3**

	CPX-351	Std	p
CR	%57	%40	0,04

	CPX-351	Std	p
OS	9,6 AY	5,9 AY	0,003

CPX-351 ile,
OS **60-69 yaş grubunda 9,6 ay**
70-75 yaş grubunda 8,8 ay

Güvenlik profili, std 7+3'den kötü değildi

August 3, 2017 -- The U.S. Food and Drug Administration today approved Vyxeos for the treatment of adults with two types of acute myeloid leukemia (AML): newly diagnosed therapy-related AML (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC). Vyxeos is a fixed-combination of chemotherapy drugs daunorubicin and cytarabine. "This is the first approved treatment specifically for patients with certain types of high-risk AML," said Richard Pazdur, M.D., director of the FDA's Oncology Center of Excellence and acting director of the Office of Hematology and Oncology Products in the FDA's Center for Drug Evaluation and Research. "Vyxeos combines two commonly used chemotherapies into a single formulation that may help some patients live longer than if they were to receive the two therapies separately."

t-AML
AML-MR

INDICATION

t-AML
AML-MR is indicated for the treatment of newly-diagnosed therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC) in adults and pediatric patients 1 year and older.

FLT3 mutated AML

Halihazırda 2 adet FDA onaylı FLT3 inh ilaç var

- **Midostaurin**
- **Gilteritinib**

Clinical Trial > N Engl J Med. 2017 Aug 3;377(5):454-464. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
Epub 2017 Jun 23.

RATIFY

Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation

Richard M Stone [1], Sumithra J Mandrekar [1], Ben L Sanford [1], Kristina Laumann [1], Susan Geyer [1], Clara D Bloomfield [1], Christian Thiede [1], Thomas W Prior [1], Konstanze Döhner [1], Guido Marcucci [1], Francesco Lo-Coco [1], Rebecca B Klisovic [1], Andrew Wei [1], Jorge Sierra [1], Miguel A Sanz [1], Joseph M Brandwein [1], Theo de Witte [1], Dietger Niederwieser [1], Frederick R Appelbaum [1], Bruno C Medeiros [1], Martin S Tallman [1], Jürgen Krauter [1], Richard F Schlenk [1], Arnold Ganser [1], Hubert Serve [1], Gerhard Ehninger [1], Sergio Amadori [1], Richard A Larson [1], Hartmut Döhner [1]

YAŞ: 18-59 ☺

Midostaurin eklenen kolda OS ve EFS belirgin yüksek

Endikasyonda ise yaş sınırlaması konmadı, yaşlı hastalar da dahil edildi ☺

- FLT-3 mutasyonu pozitif akut miyeloblastik lösemi tanısı konulmuş olan ve yoğun kemoterapiye (standart doz 3+7 remisyon indüksiyonu ve yüksek doz ARA-C ile konsolidasyon tedavisi) uygun hastalarda remisyon indüksiyon tedavisi ve postremisyon tedavisi ile kombine olarak,

Clinical Trial > Blood. 2019 Feb 21;133(8):840-851. doi: 10.1182/blood-2018-08-869453.
Epub 2018 Dec 18.

Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with *FLT3*-ITD

Richard F Schlenk [1 2 3], Daniela Weber [1], Walter Fiedler [4], Helmut R Salih [5], Gerald Wulf [6], Hans Salwender [7], Thomas Schroeder [8], Thomas Kindler [9], Michael Lübbert [10], Dominik Wolf [11], Jörg Westermann [12], Doris Kraemer [13], Katharina S Götze [14], Heinz-August Horst [15], Jürgen Krauter [16], Michael Girschikofsky [17], Mark Ringhoffer [18], Thomas Südhoff [19], Gerhard Held [20], Hans-Günter Derigs [21], Roland Schroers [22], Richard Greil [23], Martin Grießhammer [24], Elisabeth Lange [25], Alexander Burchardt [26], Uwe Martens [27], Bernd Hertenstein [28], Lore Marretta [29], Michael Heuser [16], Felicitas Thol [16], Verena I Gaidzik [1], Wolfgang Herr [9], Julia Krzykalla [30], Axel Benner [30], Konstanze Döhner [1], Arnold Ganser [16], Peter Paschka [1], Hartmut Döhner [1], German-Austrian AML Study Group

n=284
86'sı 61-70 yaş arası

Faz 2 çalışma

IC + midostaurin

+ Allo-Tx
+ Midostaurin idame

İnd tedavisi sonrası CR/Cri: %77,9 (yaşlı grupta sadece)

Yarısından çoğu allo-Tx'e gidebildi

Yaşlı grup için: 2 yıllık OS ve EFS: %46 ve %53

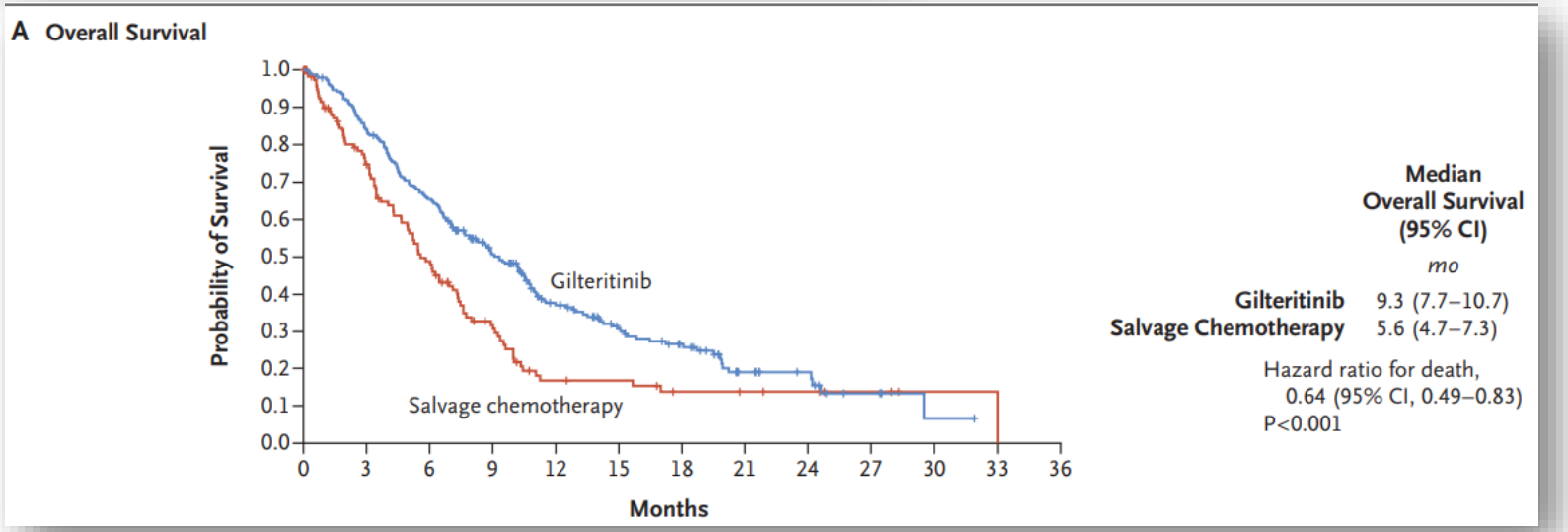
Clinical Trial > N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1728-1740. doi: 10.1056/NEJMoa1902688.

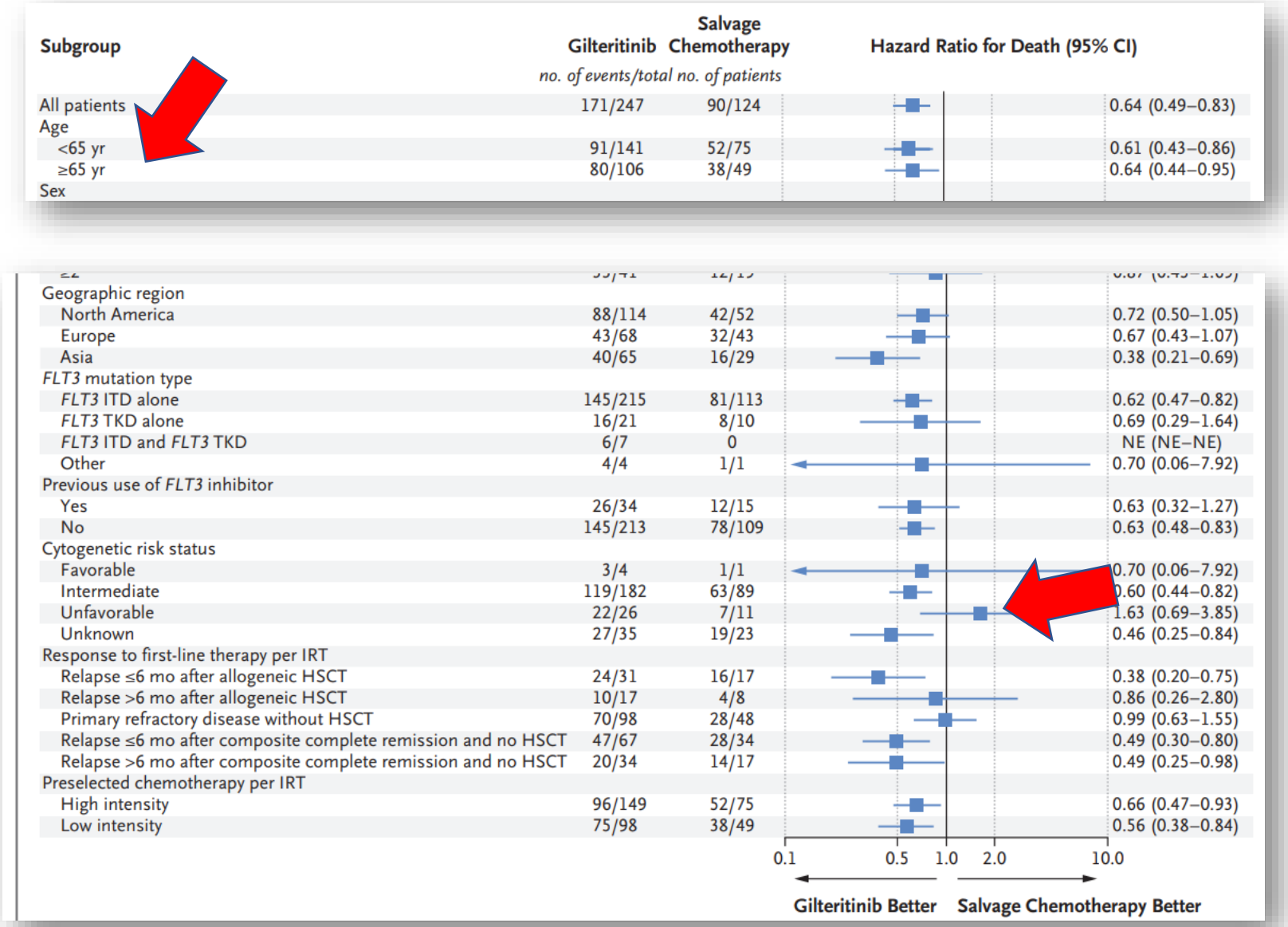
Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3*-Mutated AML

Alexander E Perl [1], Giovanni Martinelli [1], Jorge E Cortes [1], Andreas Neubauer [1], Ellin Berman [1], Stefania Paolini [1], Pau Montesinos [1], Maria R Baer [1], Richard A Larson [1], Celalettin Ustun [1], Francesco Fabbiano [1], Harry P Erba [1], Antonio Di Stasi [1], Robert Stuart [1], Rebecca Olin [1], Margaret Kasner [1], Fabio Ciceri [1], Wen-Chien Chou [1], Nikolai Podoltsev [1], Christian Recher [1], Hisayuki Yokoyama [1], Naoko Hosono [1], Sung-Soo Yoon [1], Je-Hwan Lee [1], Timothy Pardee [1], Amir T Fathi [1], Chaofeng Liu [1], Nahla Hasabou [1], Xuan Liu [1], Erkut Bahceci [1], Mark J Levis [1]

ADMIRAL

Characteristic	All Patients (N=371)	Gilteritinib (N=247)	Salvage Chemotherapy (N=124)
Age — yr			
Median	62.0	62.0	61.5
Range	19.0–85.0	20.0–84.0	19.0–85.0




Subgroup
Gilteritinib
Salvage Chemotherapy
Hazard Ratio for Death (95% CI)
no. of events/total no. of patients
All patients 171/247 90/124 0.64 (0.49–0.83)
Age
<65 yr 91/141 52/75 0.61 (0.43–0.86)
≥65 yr 80/106 38/49 0.64 (0.44–0.95)
Sex
Geographic region
North America 88/114 42/52 0.72 (0.50–1.05)
Europe 43/68 32/43 0.67 (0.43–1.07)
Asia 40/65 16/29 0.38 (0.21–0.69)
FLT3 mutation type
FLT3 ITD alone 145/215 81/113 0.62 (0.47–0.82)
FLT3 TKD alone 16/21 8/10 0.69 (0.29–1.64)
FLT3 ITD and FLT3 TKD 6/7 0 NE (NE–NE)
Other 4/4 1/1 0.70 (0.06–7.92)
Previous use of FLT3 inhibitor
Yes 26/34 12/15 0.63 (0.32–1.27)
No 145/213 78/109 0.63 (0.48–0.83)
Cytogenetic risk status
Favorable 3/4 1/1 0.70 (0.06–7.92)
Intermediate 119/182 63/89 0.60 (0.44–0.82)
Unfavorable 22/26 7/11 1.63 (0.69–3.85)
Unknown 27/35 19/23 0.46 (0.25–0.84)
Response to first-line therapy per IRT
Relapse ≤6 mo after allogeneic HSCT 24/31 16/17 0.38 (0.20–0.75)
Relapse >6 mo after allogeneic HSCT 10/17 4/8 0.86 (0.26–2.80)
Primary refractory disease without HSCT 70/98 28/48 0.99 (0.63–1.55)
Relapse ≤6 mo after composite complete remission and no HSCT 47/67 28/34 0.49 (0.30–0.80)
Relapse >6 mo after composite complete remission and no HSCT 20/34 14/17 0.49 (0.25–0.98)
Preselected chemotherapy per IRT
High intensity 96/149 52/75 0.66 (0.47–0.93)
Low intensity 75/98 38/49 0.56 (0.38–0.84)
0.1
0.5
1.0
2.0
10.0
Gilteritinib Better
Salvage Chemotherapy Better

Halihazırda ilk sonuçları açıklanan/devam eden çalışmalar var

NCT Identifier	Phase	Regimen	Population
NCT02752035	3	AZA + gilteritinib	Newly diagnosed *FLT3*-mutated AML, patients unfit for IC
NCT03625505	1b	Venetoclax + gilteritinib	Relapsed/refractory *FLT3*-mutated AML
NCT04140487	1/2	AZA + venetoclax + gilteritinib	Relapsed/refractory *FLT3*-mutated AML
NCT03404193	2	DAC + venetoclax + FLT3 inhibitor	Relapsed/refractory *FLT3*-mutated AML

Sonuçlar beklendiği gibi çıkmadı, erken sonlandırıldı

Clinical Advances in HEMATOLOGY & ONCOLOGY
A Peer-Reviewed Journal
2022

Changing Paradigms in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients

Alexandre Bazinet, MDCM, and Tapan M. Kadia, MD
Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

FLT3 mutated AML

Overall, the optimal frontline treatment for elderly patients with *FLT3*-mutated AML remains unclear at the present time as FLT3 inhibitors combined with low-intensity backbones continue to be evaluated in clinical trials.

IDH-1/2 mutated AML

Bakabilenler, inhibitörlerini de kullanabilirler ☺

Ivosidenib: IDH-1 inh
Enasidenib: IDH-2 inh

Ivosidenib: IDH-1 inh is indicated for the treatment of adult patients with a susceptible IDH1 mutation as detected by an FDA-approved test with:

- **Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)**
  - In combination with azacitidine or as monotherapy for the treatment of newly diagnosed AML in adults 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy.
- **Relapsed or Refractory AML**
  - For the treatment of adult patients with relapsed or refractory AML.

Enasidenib: IDH-2 inh (enasidenib) is a first-in-class, oral, targeted inhibitor of mutant isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) for the treatment of patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with an IDH2 mutation.

TP-53 mutated AML

- Yaşlı hastalarda, HMA'ya VEN eklemek tek başına HMA'dan daha iyi sonuçlar sağlamakta.
- Ancak bunlar kısa süreli ve maalesef düşük OS oranlarına sahip.

Cancer. 2021 Oct 1;127(19):3541-3551. doi: 10.1002/cncr.33675. Epub 2021 Jun 28.

Outcomes in patients with newly diagnosed TP53-mutated acute myeloid leukemia with or without venetoclax-based therapy

Sangeetha Venugopal [1], Mahran Shoukier [1], Marina Konopleva [1], Courtney D Dinardo [1], Farhad Ravandi [1], Nicholas J Short [1], Michael Andreeff [1], Gautam Borthakur [1], Naval Daver [1], Naveen Pemmaraju [1], Koji Sasaki [1], Guillermo Montalban-Bravo [1], Kayleigh R Marx [2], Sherry Pierce [1], Uday R Popat [3], Elizabeth J Shpall [3], Rashmi Kanagal-Shamanna [4], Guillermo Garcia-Manero [1], Hagop M Kantarjian [1], Tapan M Kadia [1]

n=238
%81'i 65 yaş üzeri

VEN temelli kombinasyon alanların

- **OS**
- **RFS sonuçları**

üstün çıkmamış ☹

Cancer. 2021 Oct 15;127(20):3772-3781. doi: 10.1002/cncr.33689. Epub 2021 Jul 13.

Outcomes of TP53-mutant acute myeloid leukemia with decitabine and venetoclax

Kunhwa Kim [1], Abhishek Maiti [1], Sanam Loghavi [2], Rasoul Pourebrahim [1], Tapan M Kadia [1], Caitlin R Rausch [1], Ken Furudate [1 3], Naval G Daver [1], Yesid Alvarado [1], Maro Ohanian [1], Koji Sasaki [1], Nicholas J Short [1], Koichi Takahashi [1], Musa Yilmaz [1], Guilin Tang [2], Farhad Ravandi [1], Hagop M Kantarjian [1], Courtney D DiNardo [1], Marina Y Konopleva [1]

n=118
Ort yaş: 72

DEC+ VEN kombinasyonuna karşın TP53 olanlardaki OS ve 60 günlük mortalite oranları diğer kola göre anlamlı düşük

Yazarların yorumu

Outcomes with DEC10-VEN in patients with TP53^{mut} AML were comparable to historical results with 10-day decitabine alone. ☺

Clinical Advances in
HEMATOLOGY & ONCOLOGY
A Peer-Reviewed Journal
2022

Changing Paradigms in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients

Alexandre Bazinet, MDCM, and Tapan M. Kadia, MD
Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

TP-53 mutated AML

Öneri:
Varsa klinik çalışmaya dahil et hastayı

Eprenetapopt (APR-246), a small molecule reported to restore p53 function

AZA ile kombine: ORR %52-71

Anti-CD47: Magrolimab

AZA ile kombine

n=52
%65 TP53 (+)

CR/Cri: %67
Yanıt süresi ort 9,9 ay
Ort OS: 12,9 AY

AZA-VEN-Magrolimab
(NCT04435691)

Feng D, et al. Combination treatment with 5F9 and azacitidine enhances phagocytic elimination of acute myeloid leukemia [ASH abstract 2729]. Blood. 2018;132(1)(suppl).

Cluzeau T, et al. Eprenetapopt plus azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a phase II study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). J Clin Oncol. 2021;39(14):1575-1583.

Sallman DA, et al. Eprenetapopt (APR246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2021;39(14):1584-1594.

İdame var mı?

Clinical Trial > N Engl J Med. 2020 Dec 24;383(26):2526-2537. doi: 10.1056/NEJMoa2004444.

Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission

Andrew H Wei [1], Hartmut Döhner [1], Christopher Pocock [1], Pau Montesinos [1], Boris Afanasyev [1], Hervé Dombret [1], Farhad Ravandi [1], Hamid Sayar [1], Jun-Ho Jang [1], Kimmo Porkka [1], Dominik Selleslag [1], Irwindeep Sandhu [1], Mehmet Turgut [1], Valentina Giai [1], Yishai Ofran [1], Merih Kizil Çakar [1], Aida Botelho de Sousa [1], Justyna Rybka [1], Chiara Frairia [1], Lorenza Borin [1], Germana Beltrami [1], Jaroslav Čermák [1], Gert J Ossenkoppele [1], Ignazia La Torre [1], Barry Skikne [1], Keshava Kumar [1], Qian Dong [1], C L Beach [1], Gail J Roboz [1], QUAZAR AML-001 Trial Investigators

n=472
Ort YAŞ: 68

IC sonrası remisyonda olup allo-Tx için uygun olmayan hastalarda oral AZA vs pls

	CC-486	Pls	p
OS	24,7 AY	14,8 AY	0,001

RFS
CC-486 > Pls

2020 FDA onayı

NCT Identifier	Phase	Regimen	Population
NCT04062266	2	AZA + venetoclax maintenance	AML in CR, patients ineligible for aHSCT
NCT05010772	1b	DAC + venetoclax or gilteritinib or ivosidenib or enasidenib maintenance based on molecular profile	AML in CR, patients ineligible for aHSCT

Nivolumab

Yaşlı, yüksek riskli, intensive konsolidasyona UYGUN OLMAYAN ilk sıra tedavi ile remisyondaki hastalara verilmiş
RFS: 8,48 ay ☺

İlk CR'daki hastalarda Nivo vs gözlem çalışması sürmekte (NCT02275533)

Lenalidomide

Yaşlı, yüksek riskli, intensive konsolidasyona UYGUN OLMAYAN ilk sıra tedavi ile remisyondaki hastalara verilmiş: 28 hasta
RFS: 23 ay ☺

Halihazırda immünoterapi temelli bir idame ilacına FDA onayı YOK

Abou Dalle I, et al. Phase 2 study of lenalidomide maintenance for patients with high-risk acute myeloid leukemia in remission. Cancer. 2021;127(11):1894-1900.

Reville PK, et al. Nivolumab maintenance in high risk acute myeloid leukemia patients: a single-arm, open-label, phase II study. Blood Cancer J. 2021;11(3):60.

Özetleyelim

- **Özellikle CBF AML'de halihazırda yoğun kemoterapi (IC) en iyi seçenek gibi durmakta**
  - Gitgide düşük yoğunluklu ya da KT harici ilaçlar öne çıkmakta
  - Bunlar CR elde etmede başarılı ve düşük toksisiteli

- **Bu tedavilerin iskeletini AZA + VEN oluşturmakta**

- **Hedeflenebilir bir mutasyon saptadıysanız, ona yönelik tedavi seçeneğine ulaşabiliyorsanız**

- **IDH-1/2, TP53, FLT3, ..**

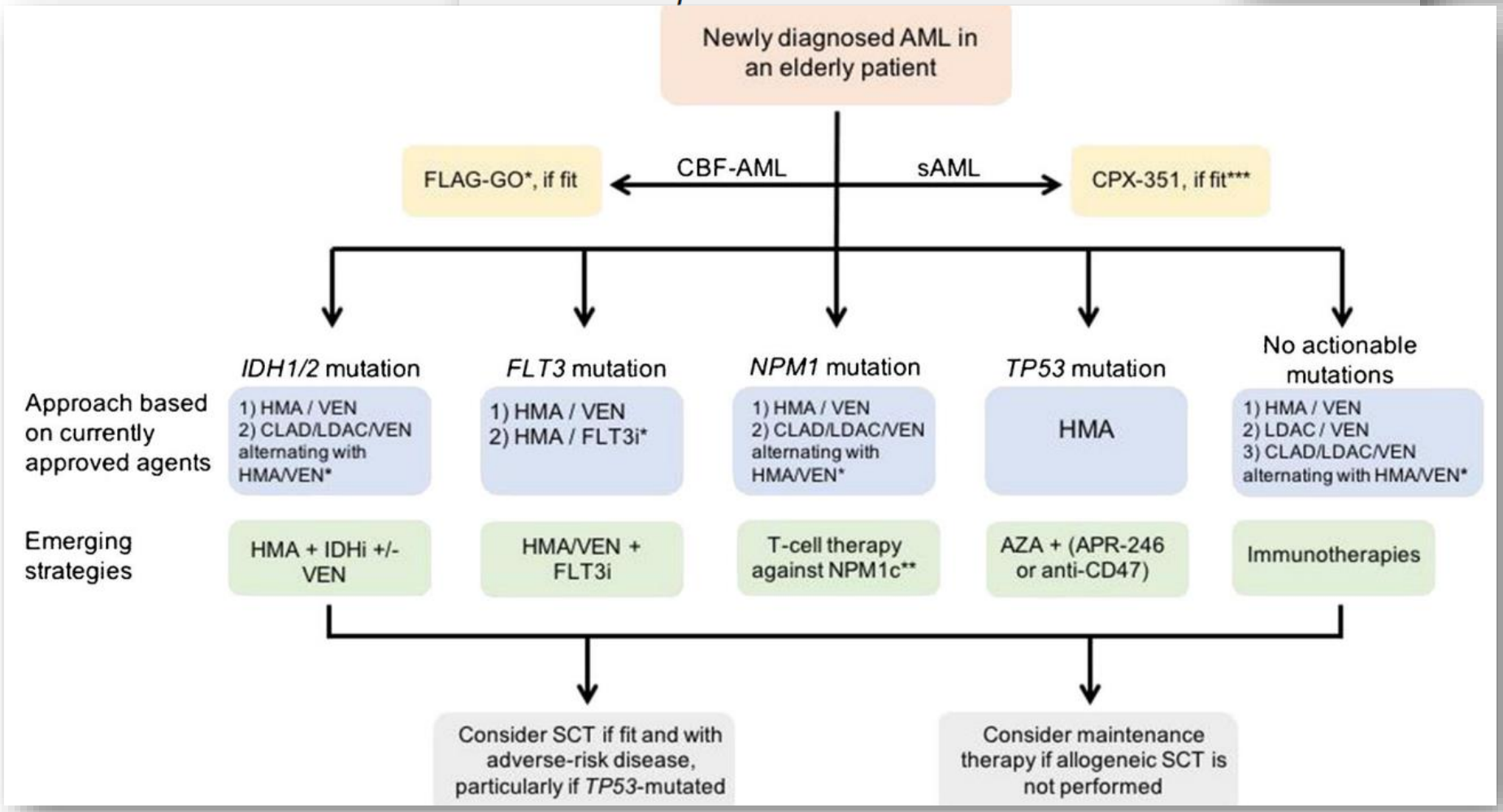
İdame

Curr. Treat. Options in Oncol. (2021) 22: 39
DOI 10.1007/s11864-021-00841-4

New Treatment Options for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia

Kapil Saxena[1]
Marina Konopleva[2,*]

Address
[1]Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd Unit 463, Houston, TX, 77030, USA
[*,2]Department of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd, Unit 428, Houston, TX, 77030, USA
Email: mkonople@mdanderson.org



Printed by Selami Kocak Toprak on 9/5/2022 4:09:21 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Acute Myeloid Leukemia

60 yaş üzeri IC için UYGUN

İyi sitogenetik risk grubu → **Std 7 + 3 ve GO**

FLT3 + (ve int/kötü riks grubu) → **Std 7 + 3 ve Midostaurin**

T-AML
sAML
AML-MR → **CPX-351**

Kötü sitogenetik riks grubu AML →
AZA-VEN
DEC-VEN
LDAC-VEN
AZA
DEC

Printed by Selami Kocak Toprak on 9/5/2022 4:09:21 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Acute Myeloid Leukemia

60 yaş üzeri IC için UYGUN

Int-kötü risk hastalar için önerilen diğer tedaviler

- **Std 7 + 3**
- **Std 7 + 3 ve GO**

Kötü sitogenetik riks grubu AML →

- **AZA-VEN**
- **DEC-VEN**
- **LDAC-VEN**
- **AZA**
- **DEC**

Printed by Selami Kocak Toprak on 9/5/2022 4:09:21 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Acute Myeloid Leukemia

60 yaş üzeri IC için UYGUN OLMAYAN

Hedeflenebilir bir mutasyon yoksa →

- AZA-VEN
- DEC-VEN
- LDAC-VEN
- AZA
- DEC
- Glasdegib
- GO
- LDAC
- BSC

Hedeflenebilir bir mutasyon varsa IDH1/2 →

- AZA-VEN
- DEC-VEN
- Ivosidenib
- Enasidenib
- LDAC

Printed by Selami Kocak Toprak on 9/5/2022 4:09:21 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Acute Myeloid Leukemia

60 yaş üzeri IC için UYGUN OLMAYAN

FLT3 mut (+) →

- **AZA-VEN**
- **DEC-VEN**
- **AZA-Sorafenib**
- **DEC-Sorafenib**
- **VEN-LDAC**

Printed by Selami Kocak Toprak on 9/5/2022 4:09:21 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Acute Myeloid Leukemia

Int-kötü risk grubunda olup, IC almış, remisyona girmiş ve devamında da allo-Tx planı YAPMADIĞINIZ hastalar için

Oral AZA ile idame önerilebilir

Post-Allo remisyonda olup, öncesinde FLT3 pozitifliği olan hastalar için

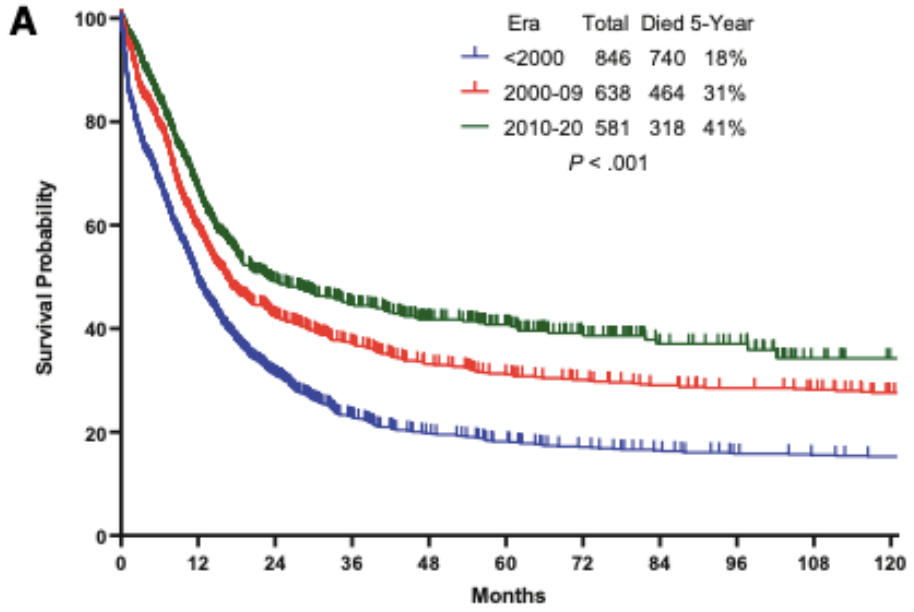
Sorafenib ile idame önerilebilir

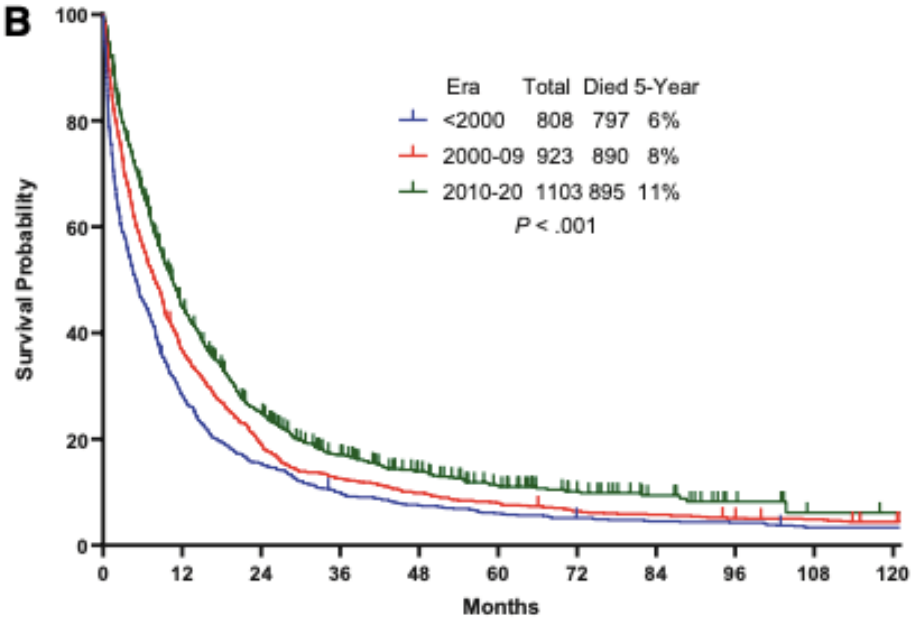
Akut Myeloid Lösemi
İdame Tedavi

Dr Şahika Zeynep Akı

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi

AML’de Zaman İçerisinde Sağ Kalım < 60 yaş (A) vs ≥ 60 yaş (B)





İdame tedavi için genel kabul edilmiş bir tanım bulunmuyor

FDA’in tanımı;

Tam yanıt sonrası **nüks riskini azaltmak** amacıyla sınırlı bir süre için uygulanan, **yan etkisi düşük** tedavi

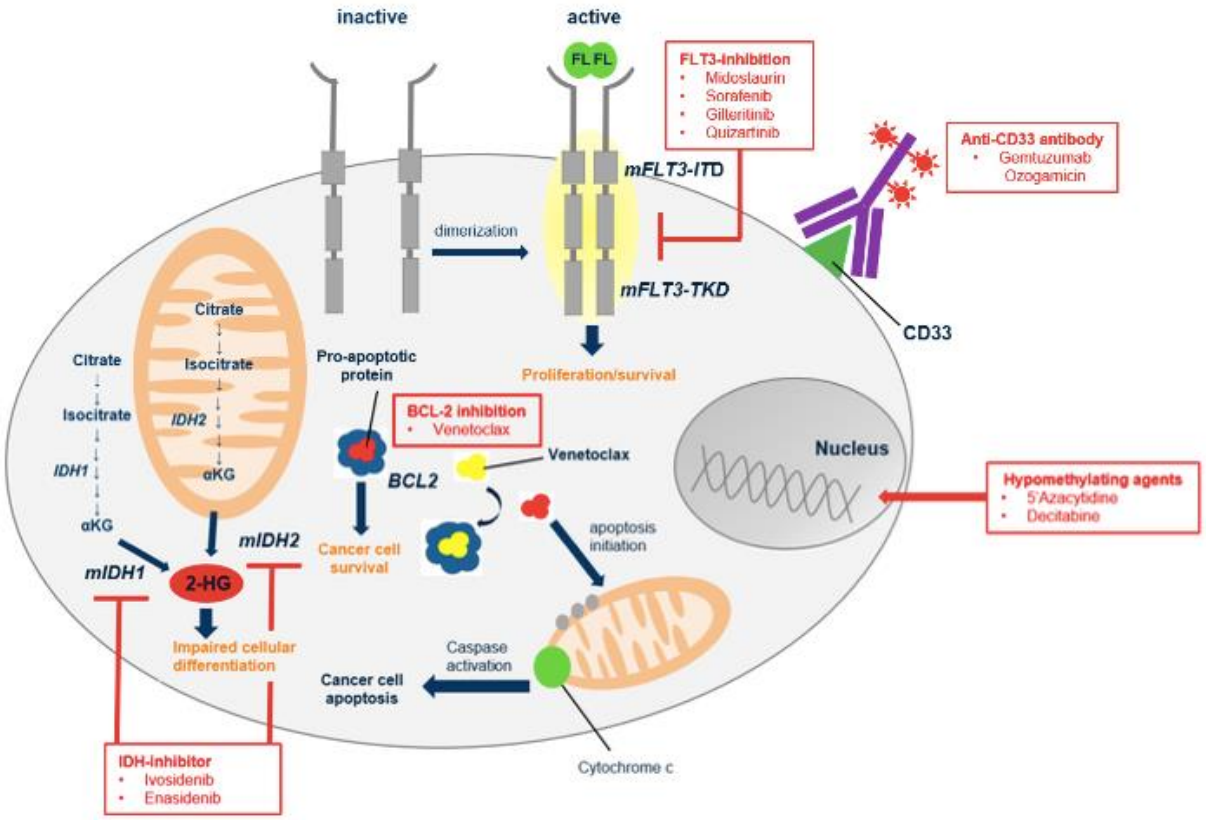
Kantarjian HM, Cancer 2021

AML- İdeal İdame Tedavi

- Nüksü engelleyerek genel sağ aklım süresini uzatmalı
  - MRD^{+} hastada MRD^{-} duruma dönüşümü sağlamalı
  - MRD^{-} hastada dirençli klonu baskılayarak nüksü engellemeli
- Uzun süre kullanıma uygun, tolere edilebilir toksisitesi olmalı

AML-İdame Tedavi Olası Hedefler

- İmmunoterapi
  - Interlökin-2, IFN- α ?
  - Checkpoint inhibitörleri PD-1 ve CTLA-4?
  - Aşılar
    - WT1 peptit aşı, otolog dendritik hücre aşıları
- Epigenetik modifiye ediciler
  - Hipometile edici ajanlar
- Hedefe yönelik tedaviler
  - TKI
  - Venetoclax
  - Gemtuzumab ozogamicin?
- Diğer ajanlar
  - Tipifarnib
  - Androjenler



Rautenberg C, Int J Mol Sci 2019

AML- İdame Tedavi

- Allojeneik kök hücre nakli için uygun olmayan hastalarda idame

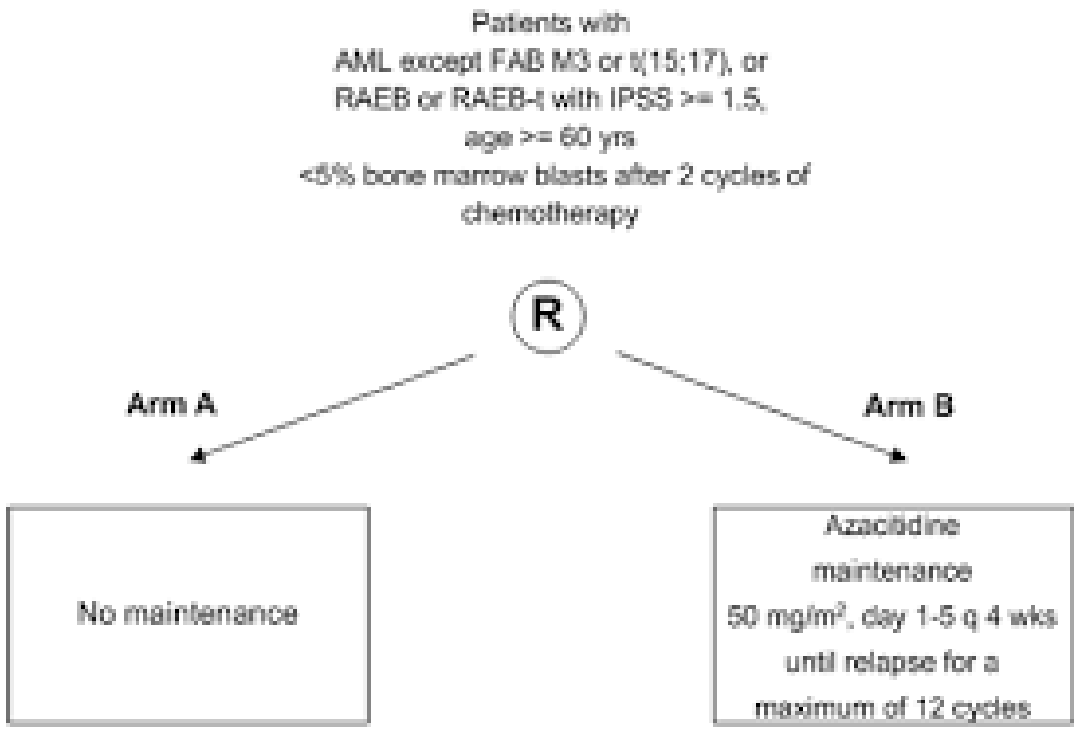
- Allojeneik kök hücre nakli sonrası idame

blood Regular Article

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients

Gerwin Huls,[1] Dana A. Chitu,[2] Violaine Havelange,[3] Mojca Jongen-Lavrencic,[4] Arjan A. van de Loosdrecht,[5] Bart J. Biemond,[6] Harm Sinnige,[7] Beata Hodossy,[8] Carlos Graux,[9] Rien van Marwijk Kooy,[10] Okke de Weerdt,[11] Dimitri Breems,[12] Saskia Klein,[13] Jürgen Kuball,[14] Dries Deeren,[15] Wim Terpstra,[16] Marie-Christiane Vekemans,[3] Gert J. Ossenkoppele,[5] Edo Vellenga,[1] Bob Löwenberg,[4] and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON)

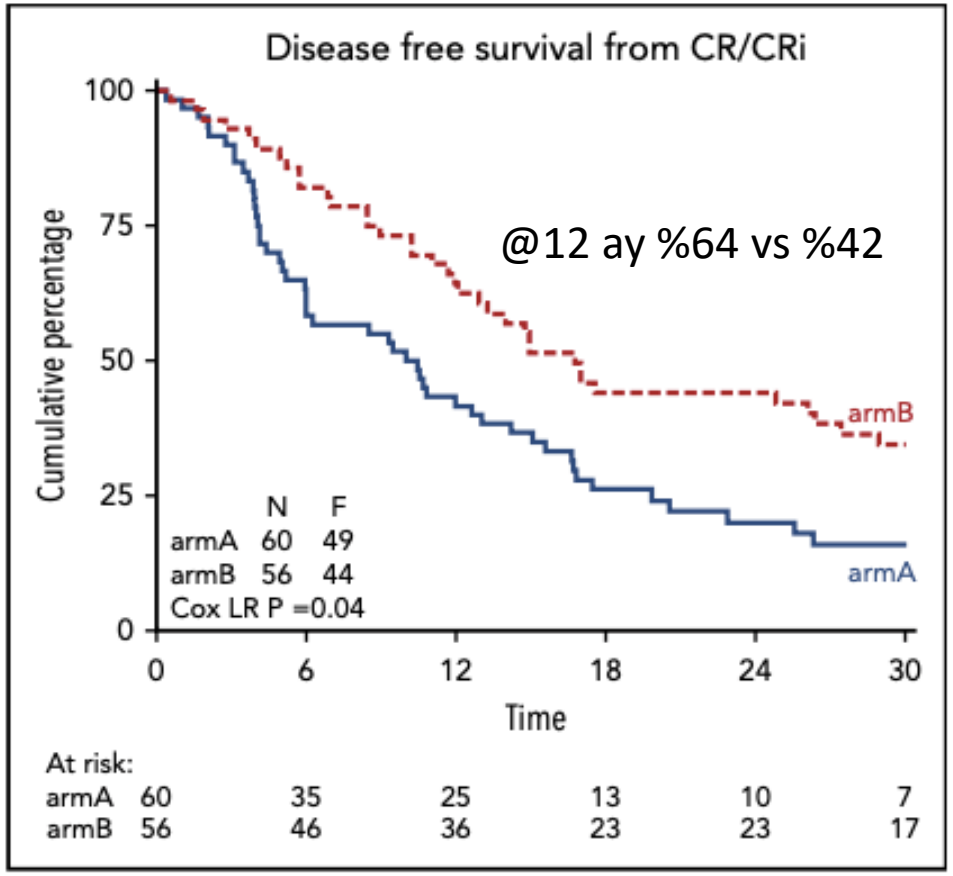


- HOVON97, Randomize faz III
- N=116
- Birincil sonlanım; DFS
- İkincil sonlanım; OS, ölüm oranı, nüks sıklığı, hastanede yatış süresi, transfüzyon ihtiyacı, olumsuz olay sıklığı

HOVON 97: AZA vs Gözlem Hasta Özellikleri

	Observation group (N = 60)	Azacitidine group (N = 56)
Sex, male/female	33/27 (55%/45%)	35/21 (63%/37%)
Age, median/range	69/60-79	69/64-81
WHO performance		
WHO 0	23 (38%)	29 (52%)
WHO 1	34 (57%)	17 (30%)
WHO 2	—	5 (9%)
Unknown	3 (5%)	5 (9%)
Unfavorable risk cytogenetic abnormalities at diagnosis*	14 (23%)	9 (16%)
CR(i) obtained after		
Induction cycle 1	45 (75%)	35 (63%)
Induction cycle 2	15 (25%)	21 (37%)
Platelet count ≥100 × 10^9/L	45 (75%)	38 (68%)
Neutrophils, ×10^9/L		
Median	4.1	3.3
Range	1.5-38	0.6-13.7
CR	45 (75%)	37 (66%)
MDS-refractory anemia with excess of blasts	6 (10%)	6 (11%)

AZA vs Gözlem- Hastalıksız sağ kalım üzerine olumlu katkı sağlarken genel sağ kalım üzerinde etkisi saptanmıyor



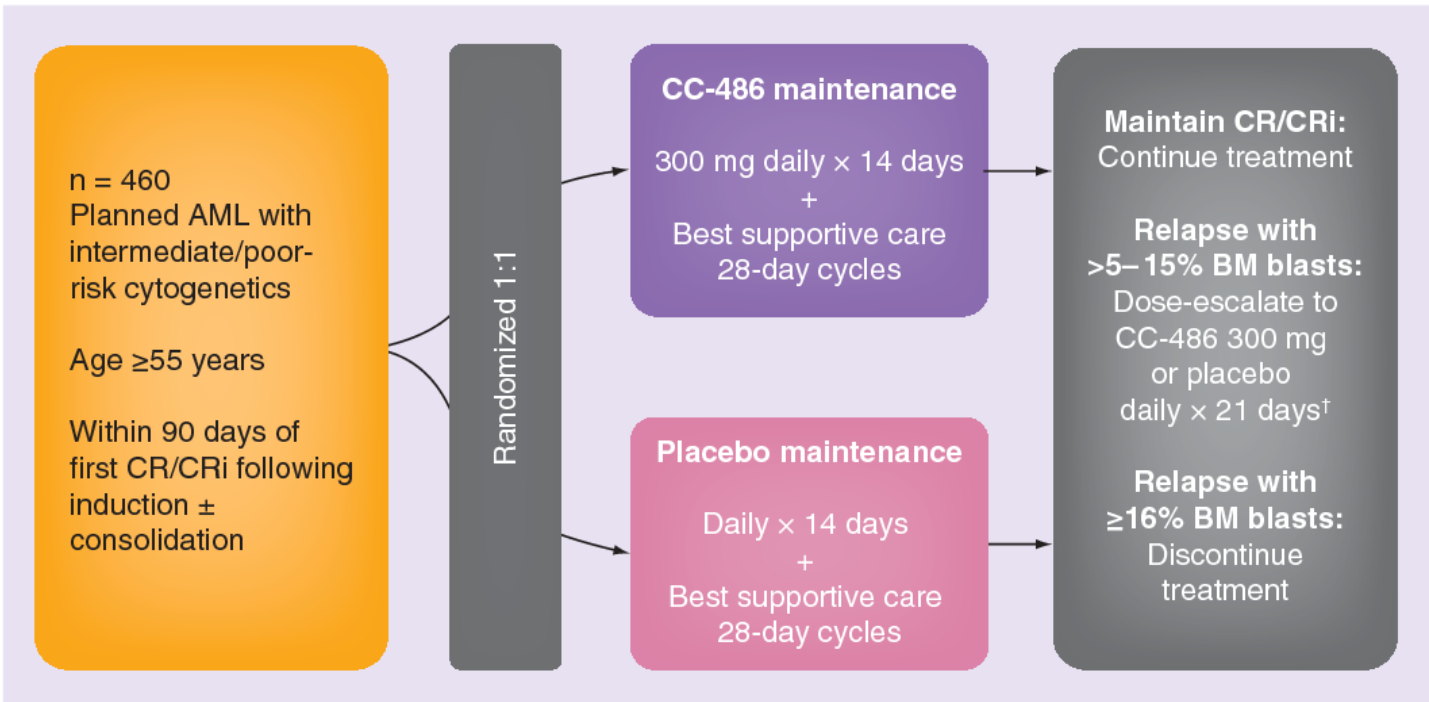
- DFS ile ilişkili faktörler
  - İdame öncesi TY olması
  - Kötü risk sitogenetik grubuna katkısı +
  - Platelet sayısı en az $100x10^9$/L olması
- OS@12 ay % 84 vs %70 p=.69
- Aza sikluslarının %90'ı tam dozda verilebiliyor

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

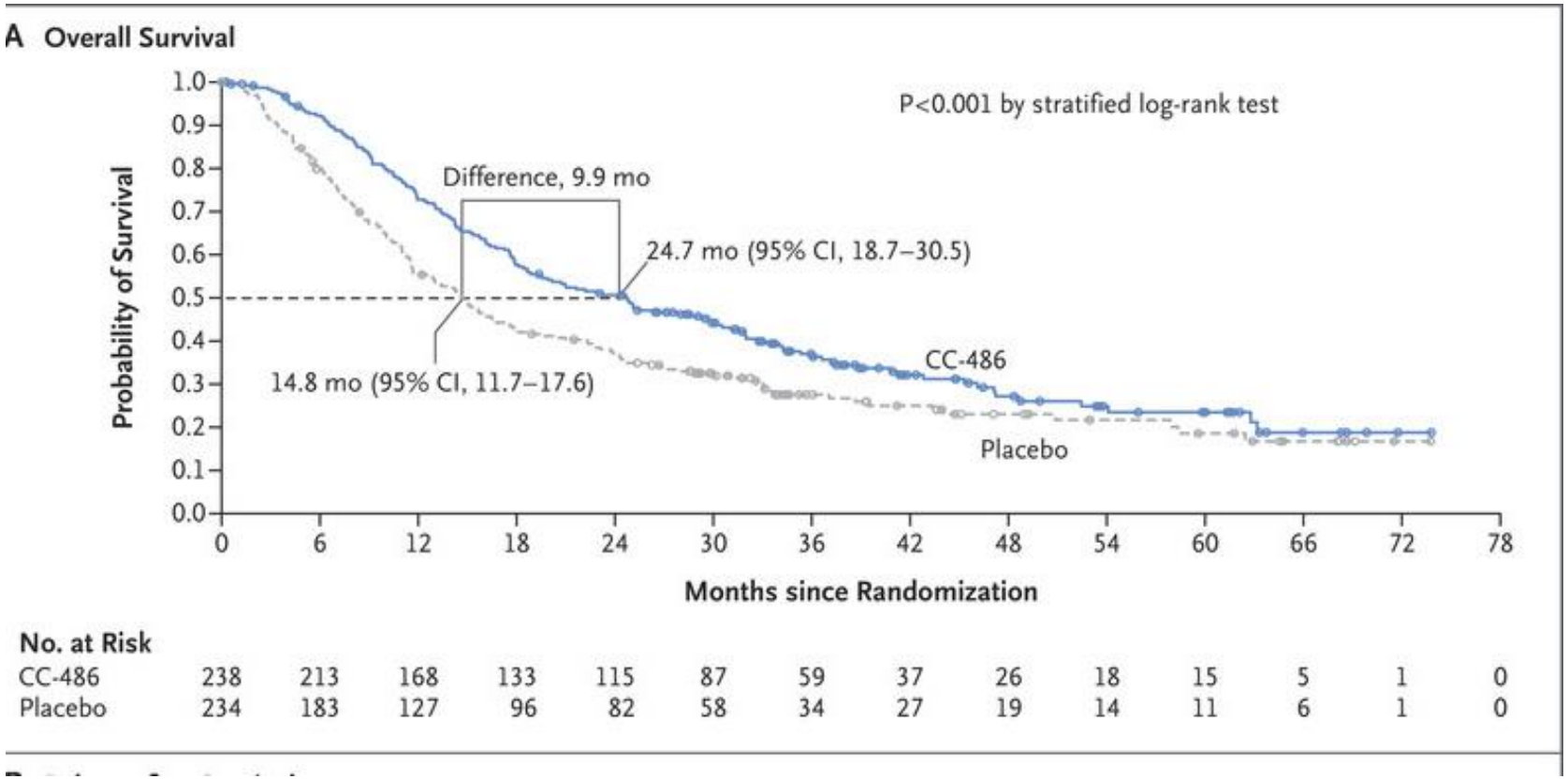
ORIGINAL ARTICLE

Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission

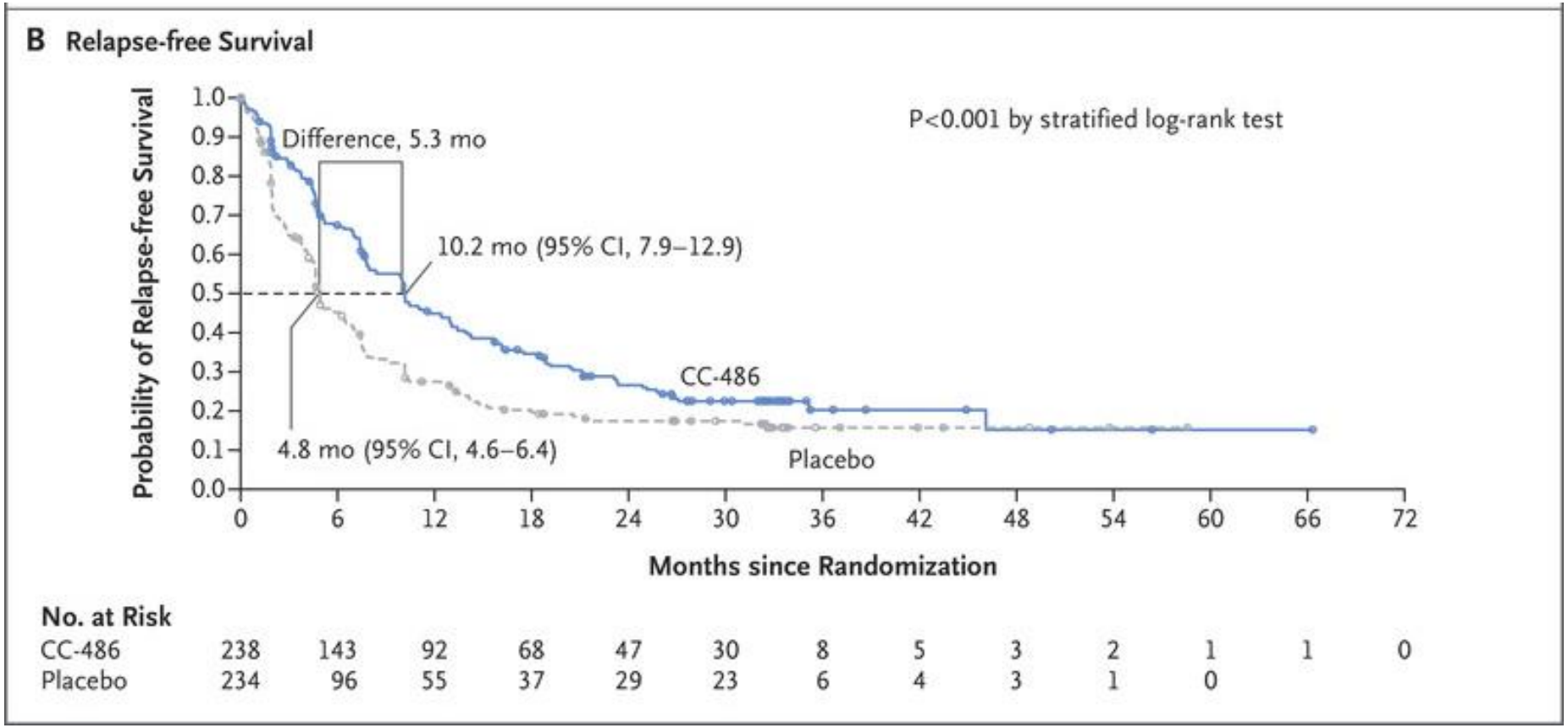
A.H. Wei, H. Döhner, C. Pocock, P. Montesinos, B. Afanasyev,* H. Dombret, F. Ravandi, H. Sayar, J.-H. Jang, K. Porkka, D. Selleslag, I. Sandhu, M. Turgut, V. Giai, Y. Ofran, M. Kizil Çakar, A. Botelho de Sousa, J. Rybka, C. Frairia, L. Borin, G. Beltrami, J. Čermák, G.J. Ossenkoppele, I. La Torre, B. Skikne, K. Kumar, Q. Dong, C.L. Beach, and G.J. Roboz, for the QUAZAR AML-001 Trial Investigators†



Ortanca 41.2 ay takip süresi sonunda oral AZA vs Plasebo
OS 24.7 ay vs 14.8 ay p<0.001, @1 yıl beklenen OS %72.8 vs %55.8



Oral AZA vs Plasebo
RFS 10.2 ay vs 4.8 ay, @1 yıl beklenen RFS %44.9 vs %27.4



blood®
Regular Article

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independently of measurable residual disease status

Gail J. Roboz,[1,2] Farhad Ravandi,[3] Andrew H. Wei,[4,5] Hervé Dombret,[6,7] Felicitas Thol,[8] Maria Teresa Voso,[9] Andre C. Schuh,[10] Kimmo Porkka,[11] Ignazia La Torre,[12] Barry Skikne,[13,14] Jianhua Zhong,[13] C. L. Beach,[13] Alberto Risueño,[15] Daniel L. Menezes,[13] Gert Ossenkoppele,[16] and Hartmut Döhner[17]

Group	N	MRD⁻ (<0.1%)	MRD⁺ (≥0.1%)
All patients	463	244 (53)	219 (47)
Oral azacitidine	236	133 (56)	103 (44)
Placebo	227	111 (49)	116 (51)

- Hasta grubu; QUAZAR AML-001 çalışması
  - Başlangıçta ve 3 aylık aralarla MRD izlemi yapılıyor.
  - MRD durumunda değişiklik ardışık 2 örnekte kontrol ediliyor
  - Takipte MRD durumuna göre sağ kalım parametreleri inceleniyor

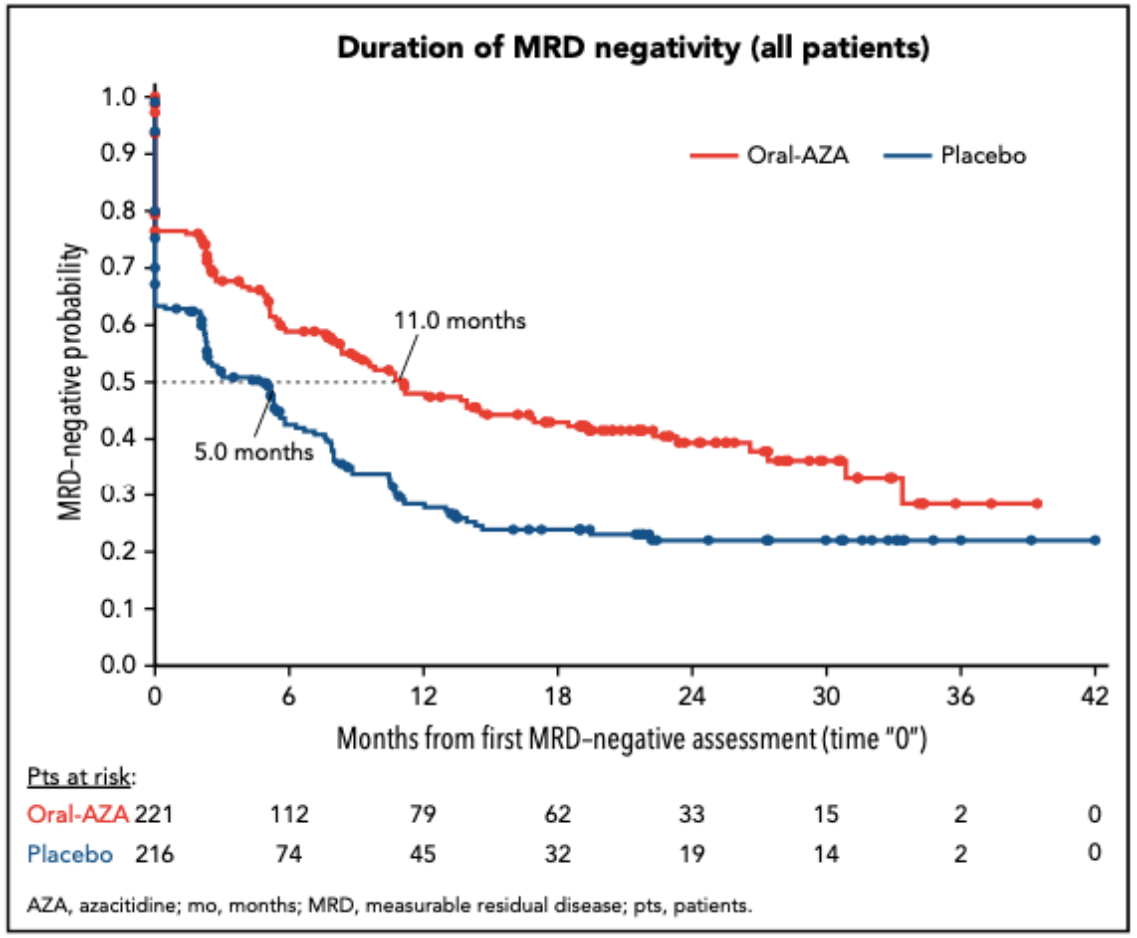
Oral AZA vs Plasebo MRD $^{+}$'liği Sağ Kalım İlişkisi

- Başlangıç MRD^{+}'liği kısa OS ve RFS ile ilişkili
- Oral AZA MRD^{+} hastalarda da OS ve RFS üzerinde etkili
- Bazal MRD^{+} hastalarda oral AZA ile MRD^{-} dönüşüm 2 kat yüksek
- MRD^{-} durum uzamış OS ile ilişkili

Parameter	HR [95% CI]	*P* value
Overall survival		
Baseline MRD status MRD^{+} vs MRD^{-}	1.85 [1.49, 2.31]	<.0001
Treatment arm Oral-AZA vs placebo	0.74 [0.59, 0.92]	.0067
Relapse-free survival		
Baseline MRD status MRD^{+} vs MRD^{-}	2.04 [1.65, 2.53]	<.0001
Treatment arm Oral-AZA vs placebo	0.63 [0.51, 0.78]	<.0001

Oral AZA vs Plasebo: MRD Negatif Kalma Süresi

- Oral AZA
  - MRD negatif kalma süresini uzatıyor
    - Tüm hastalarda 11.0 vs 5.0 ay
    - MRD^- hastalarda 26.4 vs 10.4 ay
  - MRD^+ hastanın MRD^- olma ihtimali artar
- MRD yanıtı ile ilişkili parametreler
  - Oral AZA kolunda
    - yanıt idame öncesi pekiştirme sayısından bağımsız
    - Sitogenetik özellik yanıtı etkilemiyor
    - NPM1 pozitifliği yanıtı olumlu etkiliyor

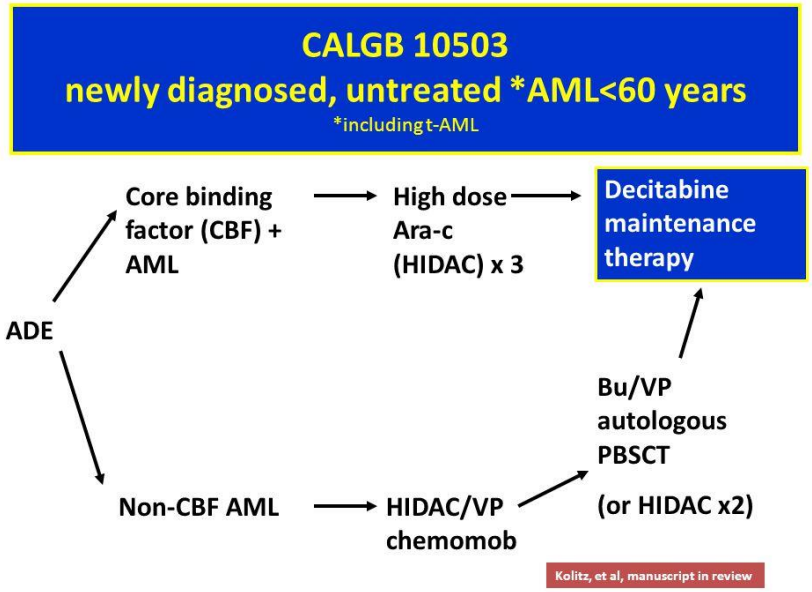


Maintenance therapy with decitabine in younger adults with acute myeloid leukemia in first remission: A phase 2 cancer and leukemia group B study (CALGB 10503) OPEN

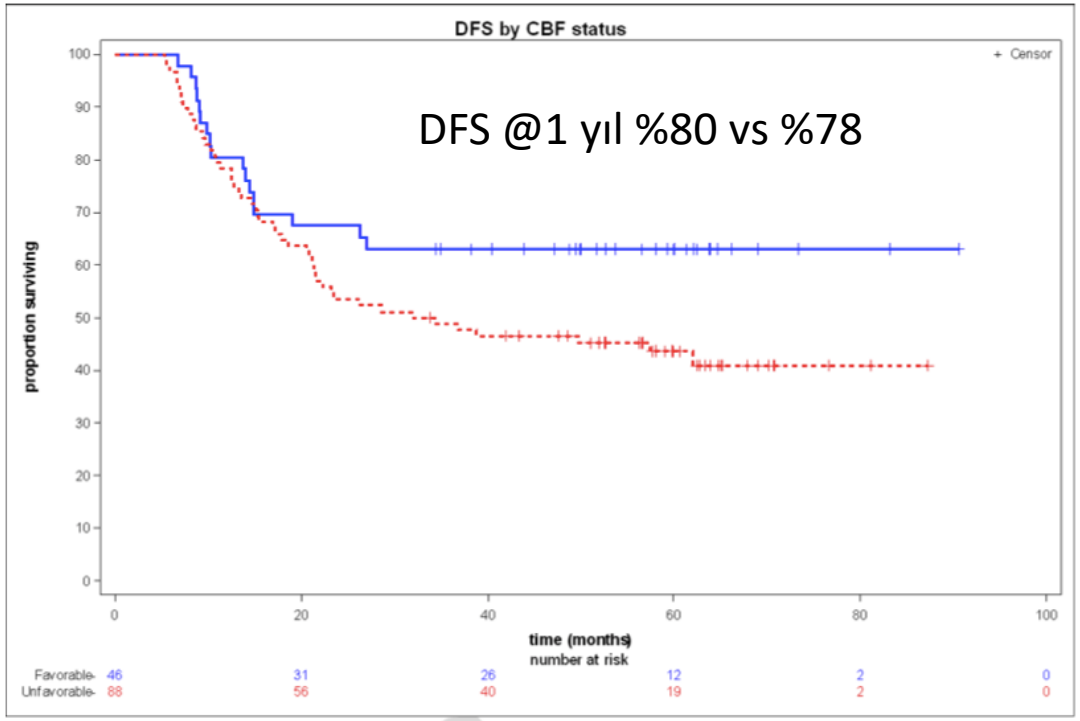
W Blum, B L Sanford, R Klisovic, D J DeAngelo, G Uy, B L Powell, W Stock, M R Baer, J E Kolitz, E S Wang, E Hoke, K Mrózek, J Kohlschmidt, C D Bloomfield, S Geyer, G Marcucci, R M Stone, R A Larson, for the Alliance for Clinical Trials in Oncology

Decitabin vs geçmiş çalışmaların kontrolü
Ortanca takip 56.7 ay
DFS@3 yıl %54 vs 45 OS@3 yıl %68 vs 61
Decitabine idame DFS ve OS avantajı sağlamıyor

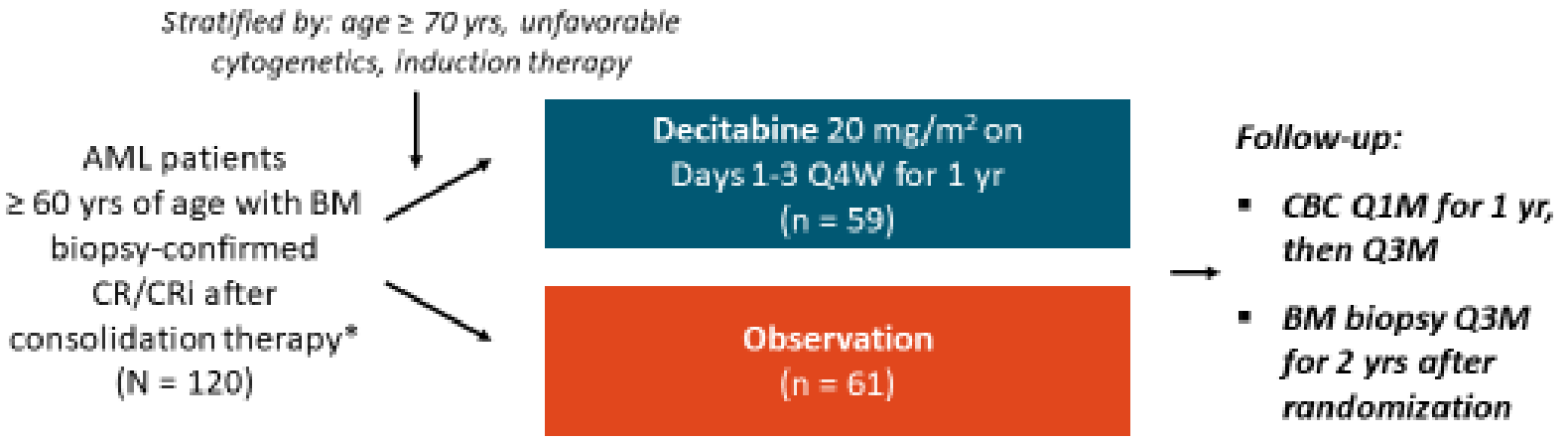
- Genç erişkin < 60 y 1. TY yeni tanı AML (414/546), faz II
- Decitabine 20 mg/m^2/gün iv 1-5 gün 6 hafta ara ile toplam 8 kür (ortanca 7 kür uygulanabildi 1-8 kür)
- %46 hastada 8 siklus uygulanabildi
- %34 CBF AML



CBF- AML vs CBF- Olmayan hastalarda DFS



Decitabine Maintenance Therapy in ECOG-ACRIN E2906: Study Design



*Cytarabine after 7+3 induction, or clofarabine after clofarabine induction.

- Primary endpoint: disease-free survival (relapse or death from any cause)
- Maintenance study had only 70% accrual due to early suspension of parent trial

Foran. ASH 2019. Abstr 115.

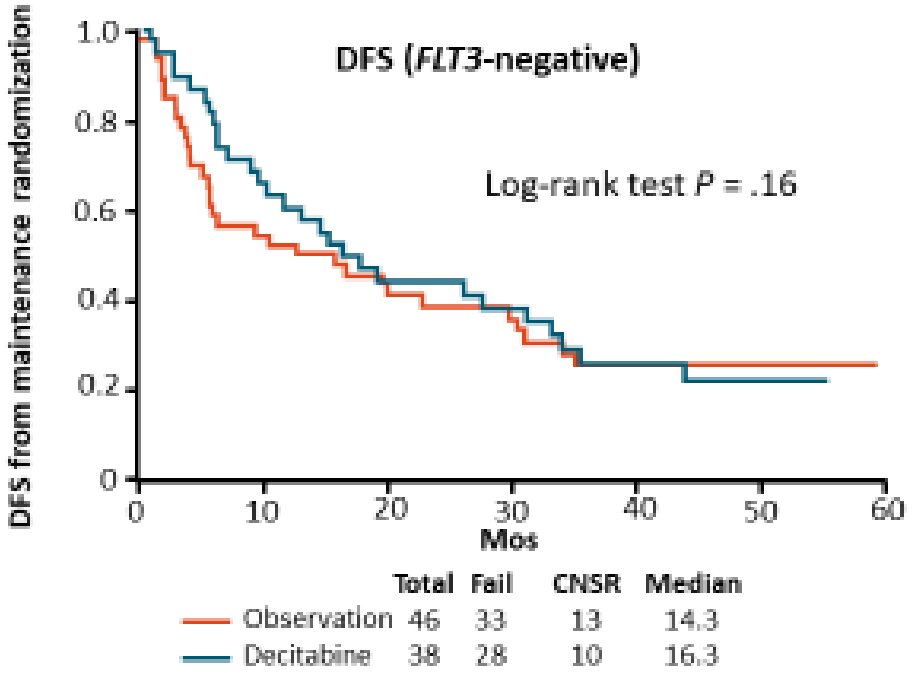
Slide credit: clinicaloptions.com

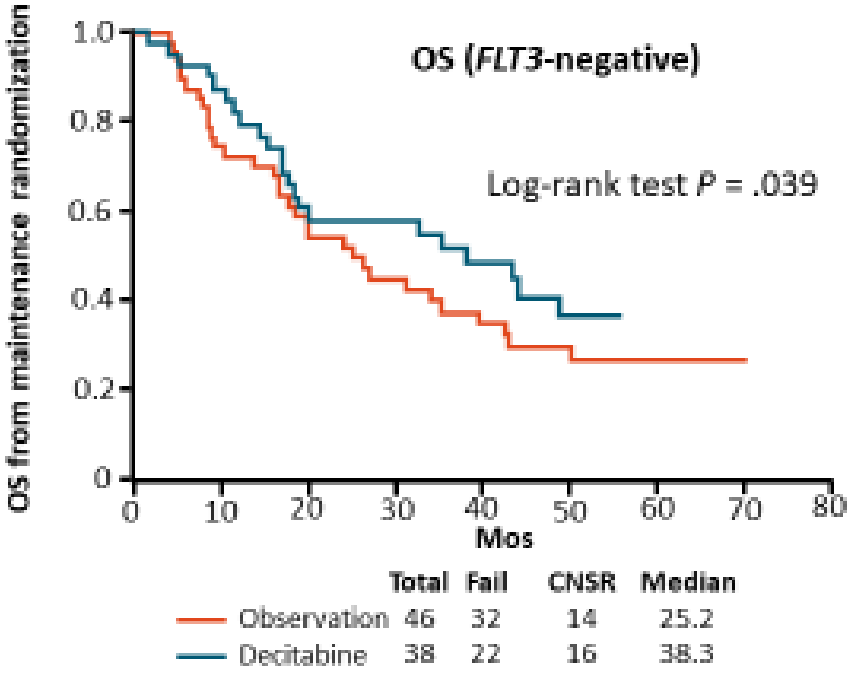
AML- ECOG ACRIN 2906 Decitabin vs Gözlem

- Prospektif randomize faz II çalışma; 1 yıl decitabine idame n=120
  - Decitabine 20 mg/m^2/gün 1-3 gün/ay (n=61) vs gözlem (n=59)
  - Ortanca siklus sayısı; 6 (0-13)
  - Ortanca takip süresi 49.8 ay
- Çoğunluğu orta risk sitogenetik özelliğe sahip, %30 kötü risk sitogenetik
- DFS; Decitabin 15.3 ay vs Gözlem 8.2 ay p=0.12
- OS; 25.8 ay vs 19.5 ay p=0.06

Decitabine Maintenance Therapy in ECOG-ACRIN E2906: Survival by *FLT3*-ITD Status

- Superior DFS, OS with decitabine in *FLT3*-ITD–negative patients





- No impact in small subgroup of *FLT3*-ITD positive for DFS or OS ($P = 0.49$)

Foran. ASH 2019. Abstr 115. Reproduced with permission

Slide credit: clinicaloptions.com

Leukemia (2021) 35:2517–2525
https://doi.org/10.1038/s41375-021-01148-x

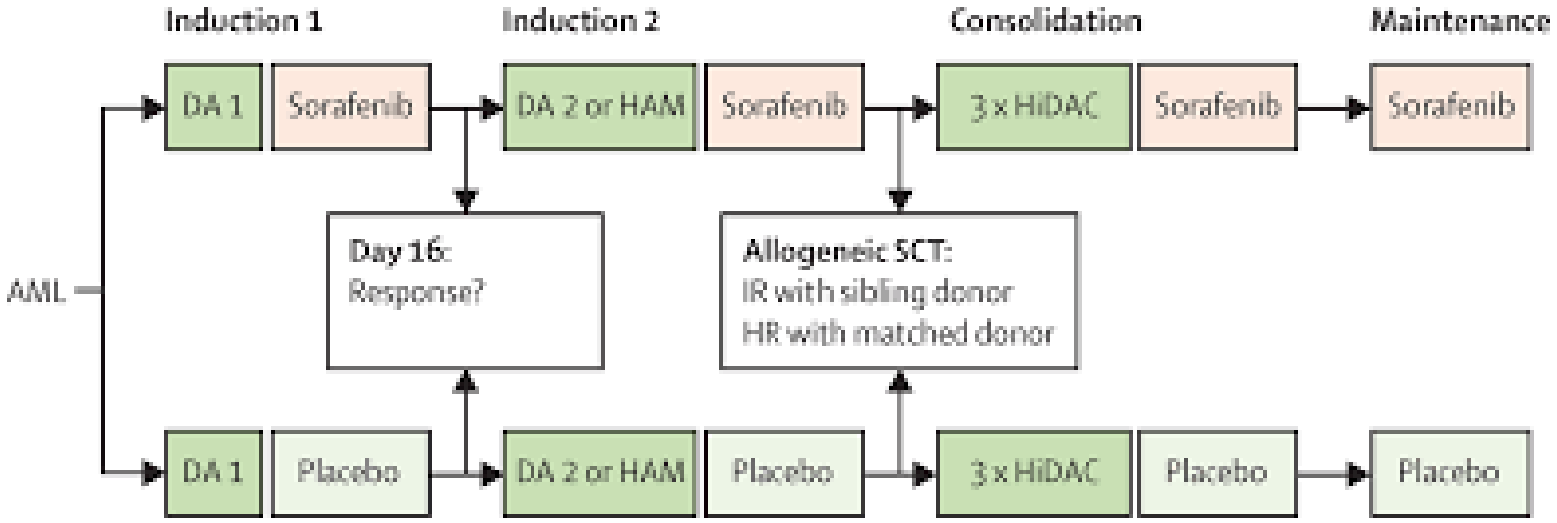
ARTICLE

Acute Myeloid Leukemia

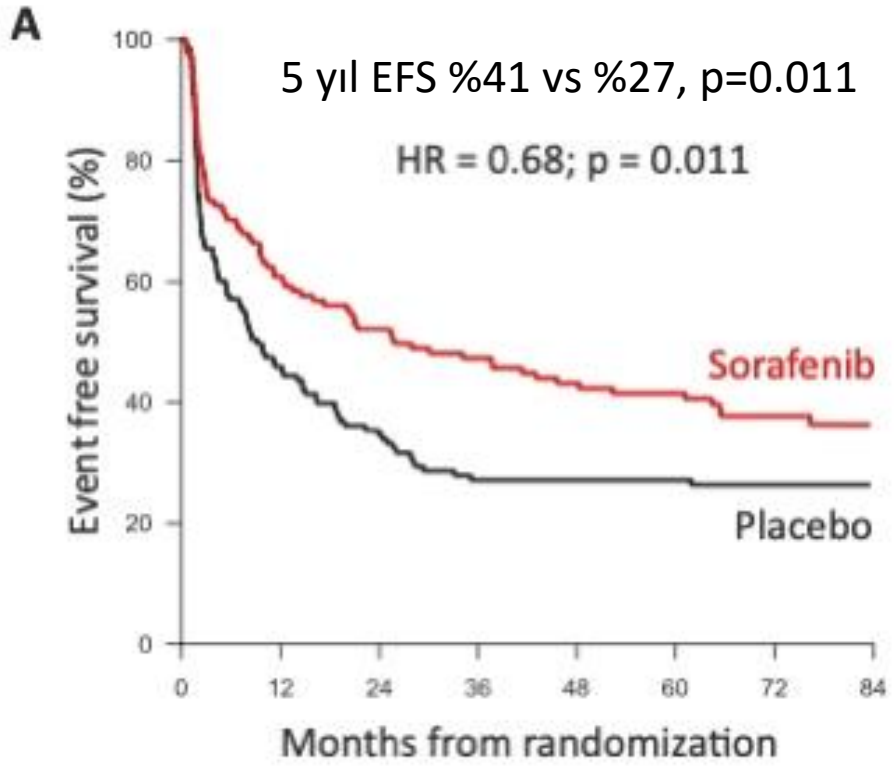
Sorafenib or placebo in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of the randomized controlled SORAML trial

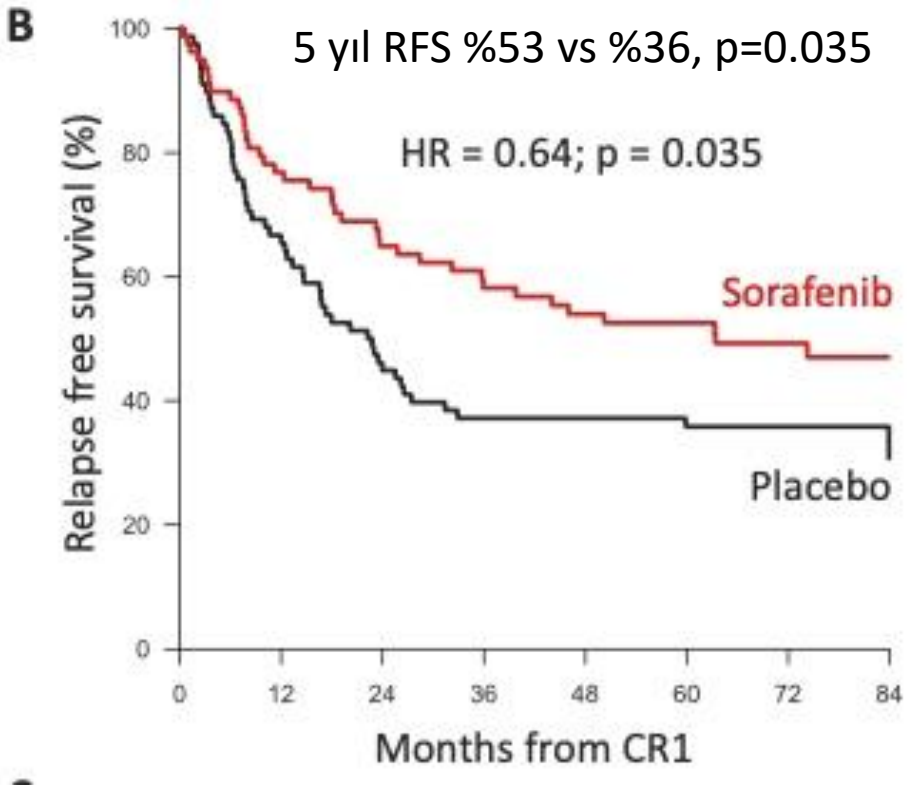
Christoph Röllig[1] · Hubert Serve[2] · Richard Noppeney[3] · Maher Hanoun[3] · Utz Krug[4] · Claudia D. Baldus[5] · Christian H. Brandts[2] · Volker Kunzmann[6] · Hermann Einsele[6] · Alwin Krämer[7] · Carsten Müller-Tidow[7] · Kerstin Schäfer-Eckart[8] · Andreas Neubauer[9] · Andreas Burchert[9] · Aristoteles Giagounidis[10] · Stefan W. Krause[11] · Andreas Mackensen[11] · Walter Aulitzky[12] · Regina Herbst[13] · Mathias Hänel[13] · Norbert Frickhofen[14] · Johannes Kullmer[15] · Ulrich Kaiser[16] · Alexander Kiani[17] · Hartmut Link[18] · Thomas Geer[19] · Albrecht Reichle[20] · Christian Junghanß[21] · Roland Repp[22] · Achim Meinhardt[23] · Heinz Dürk[24] · Ina-Maria Klut[25] · Martin Bornhäuser[1] · Markus Schaich[26] · Stefani Parmentier[26] · Martin Görner[27] · Christian Thiede[1] · Malte von Bonin[1] · Uwe Platzbecker[28] · Johannes Schetelig[1] · Michael Kramer[1] · Wolfgang E. Berdel[29] · Gerhard Ehninger[1] · for the Study Alliance Leukaemia (SAL)

- Sorafenib n=134 ve Plasebo n=133
- Sitogenetik
  - FLT3-ITD pozitif AML %17
  - NPM1-AML %33
- TY; Sorafenib %60 vs Plasebo %59
- Ortanca 78 ay takip süresi
- 5 yıl CIR %36 vs %57, p=0.087
- NRM açısından gruplar arasında fark yok



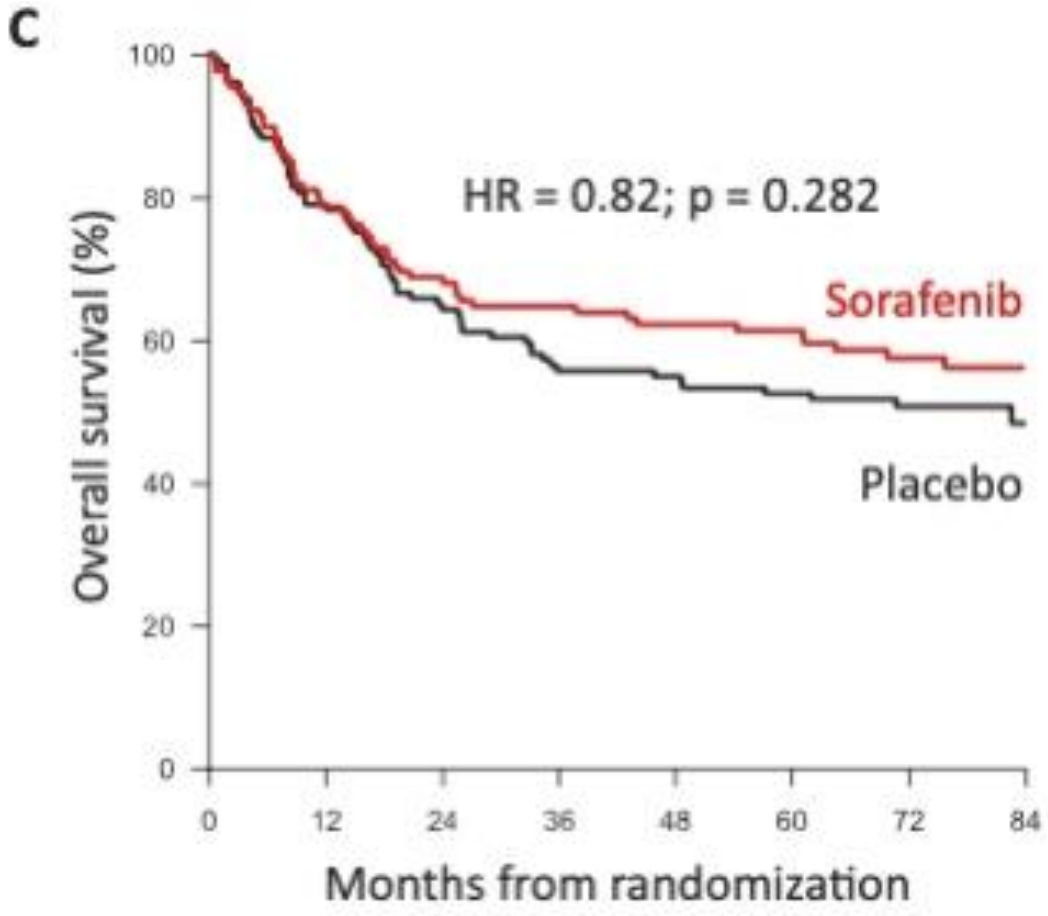
AML İdame Tedavi; Sorafenib vs Plasebo





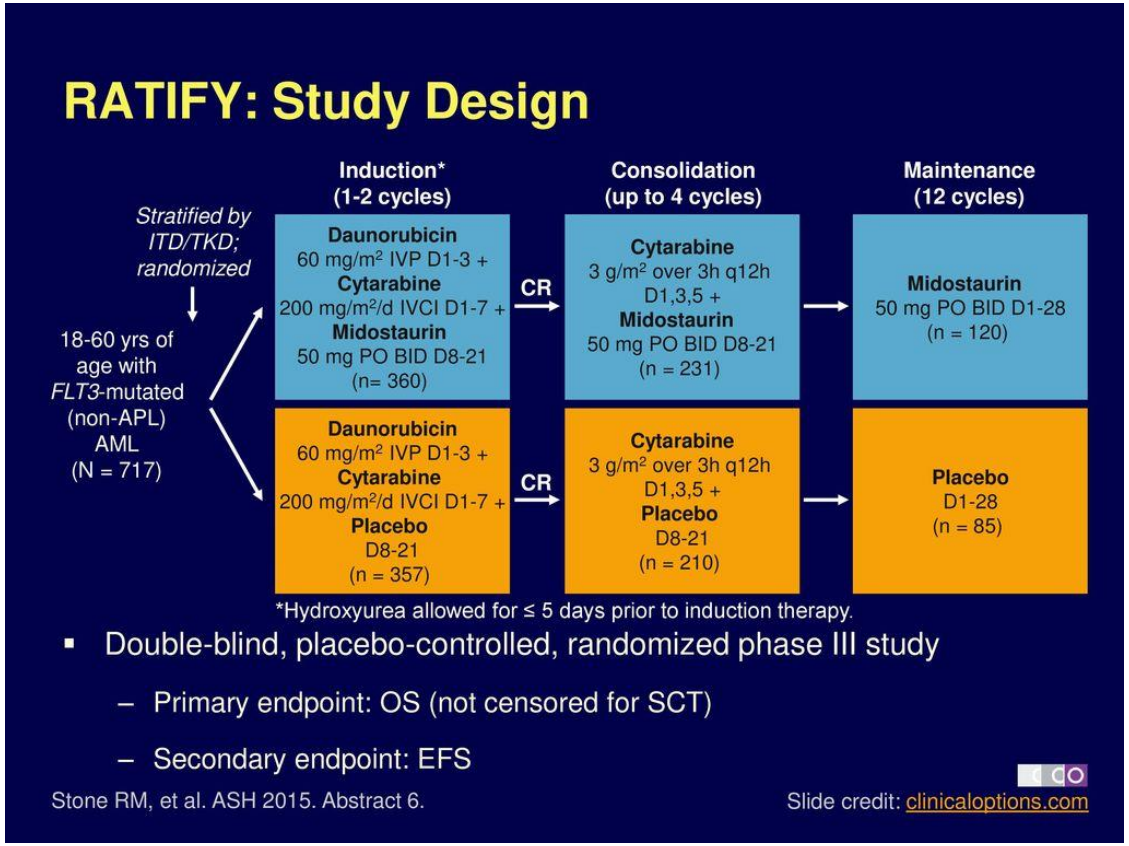
İdame Tedavi; Sorafenib vs Plasebo Genel Sağ Kalım

- Sorafenib olası anti-lösemik etki mekanizması
  - IL-15 üretiminin uyarılması ile
    - İmmun aracılı anti lösemik etki
    - T hücre aktivasyonu artıyor

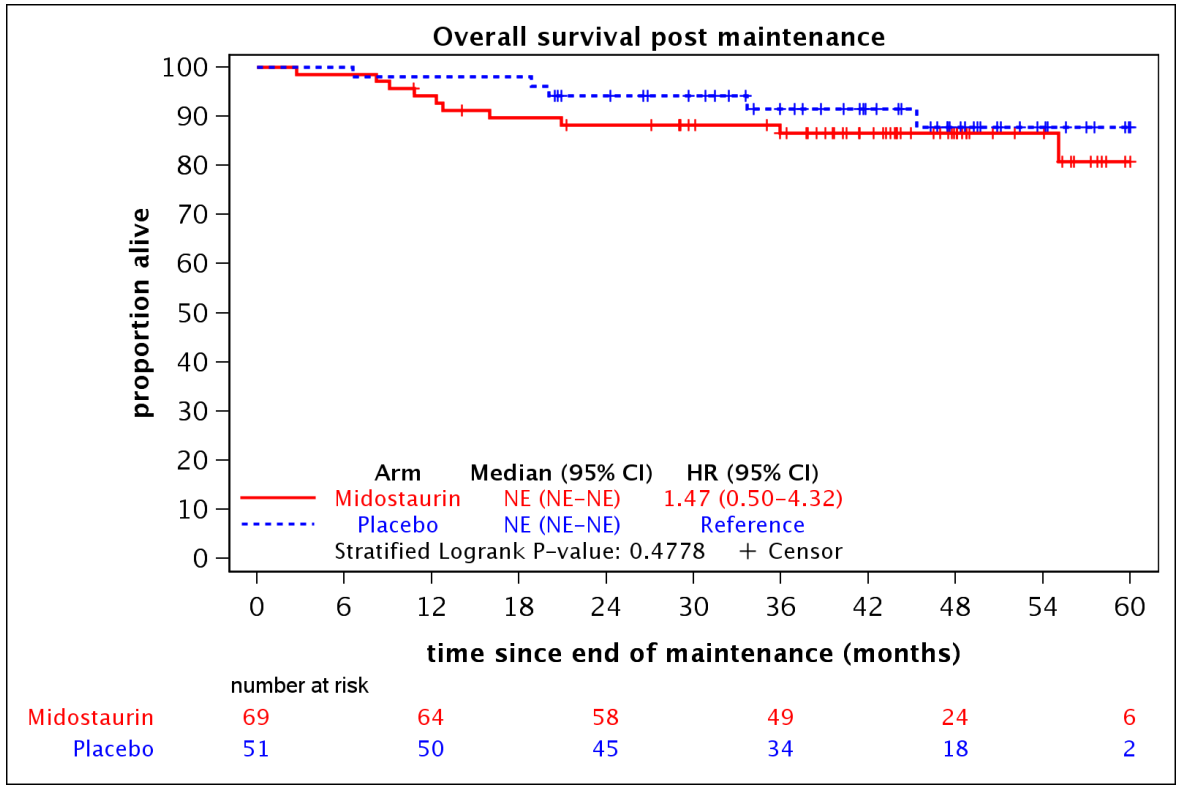


FLT3- mutant AML'de Midostaurin ile Nüksün Azalması CALGB 10603/ RATIFY Çalışması

- TY/TYi n=205 hasta (midostaurin n=120, plasebo n=85)
- İdame tedavi zamanı 6.9 ay vs 7.5 ay p=0.17
- Ortanca tedavi süresi 48 hafta
- Yan etki ile tedavi sonlandırılması; %8 vs %6
- İdame tedavi sırasında nüks %27 vs %35
- Gruplar arası fark
  - İdame kolunda ileri yaş, erkek cinsiyet oranı ve olumlu sitogenetik özellikler farklı

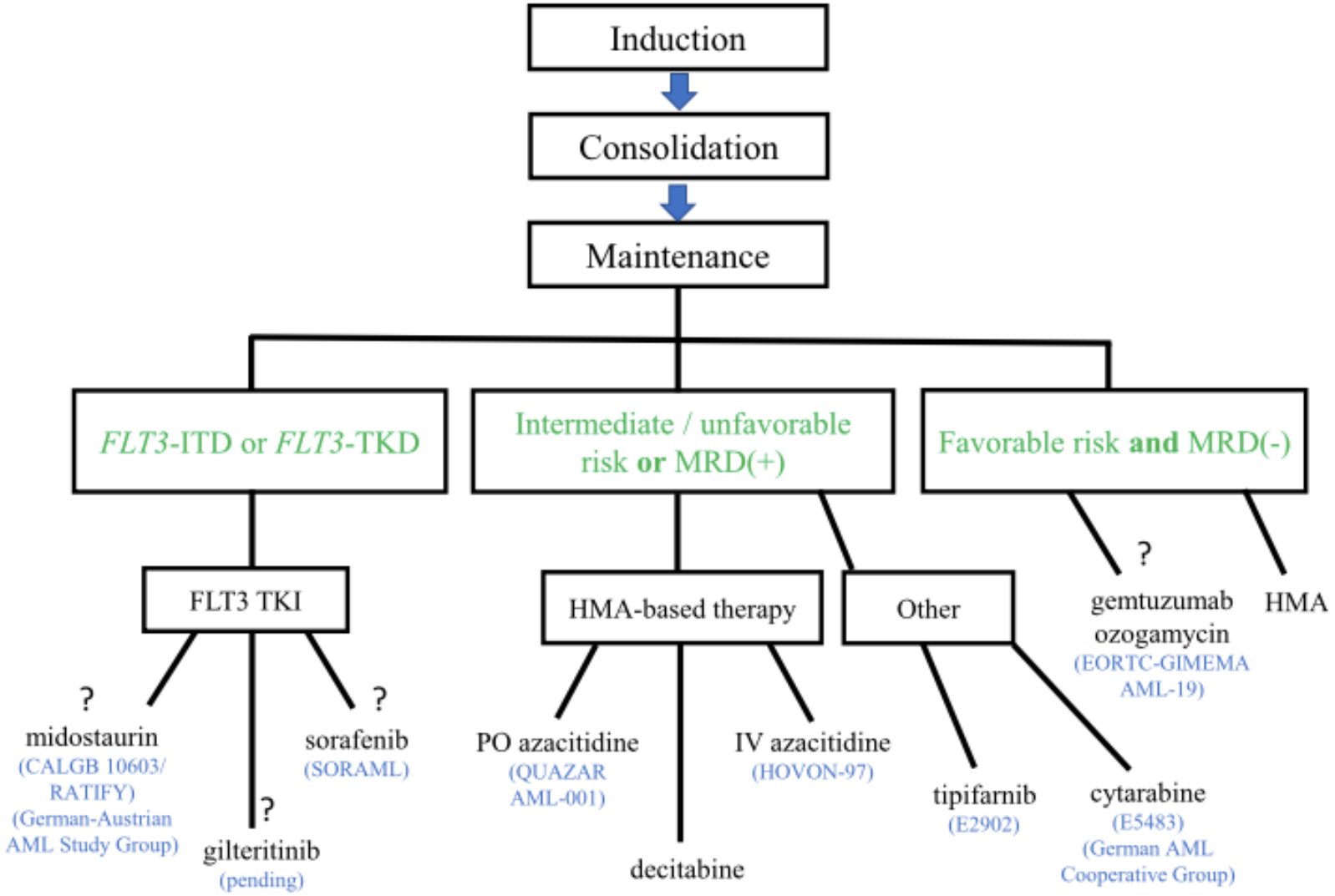


Midostaurin vs Plasebo İdame Tedavi
Genel sağ kalım katkısı? Hastalıksız sağ kalım etkisi bulunmadı



- Midostaurin kesilmesi ile nüks oranı artıyor
  - Midostaurin lösemik klonu yok etmiyor ama baskılıyor?

Allo-KHN adayı olmayan AML idame tedavi yaklaşımı

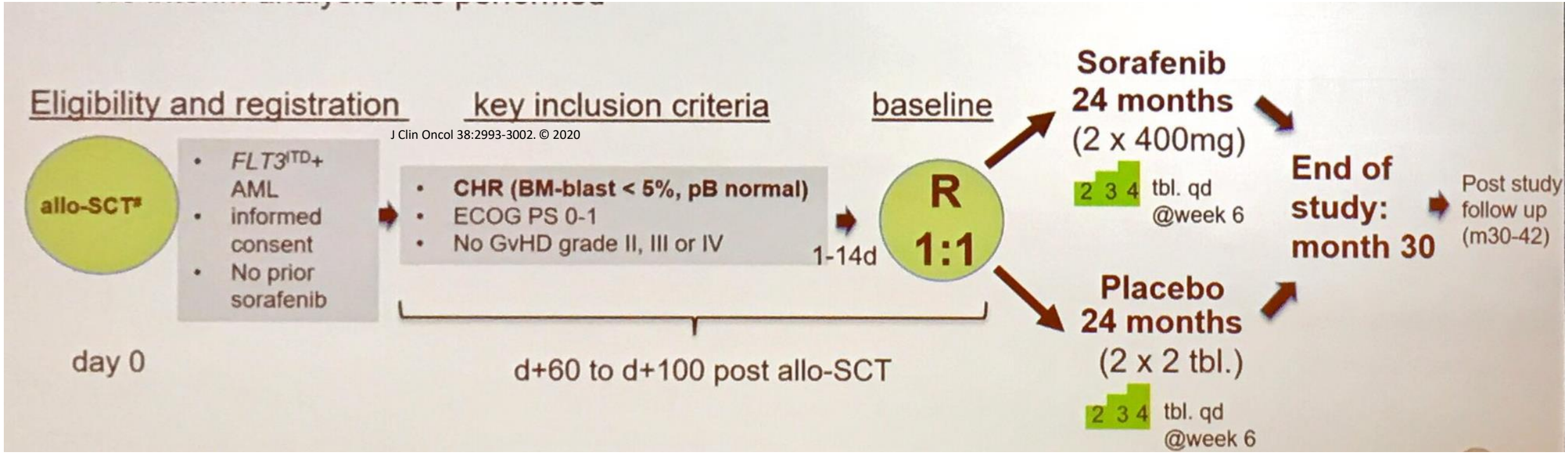


Patel SA, Blood Rev 2021

original reports

Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With *FLT3*–Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN)

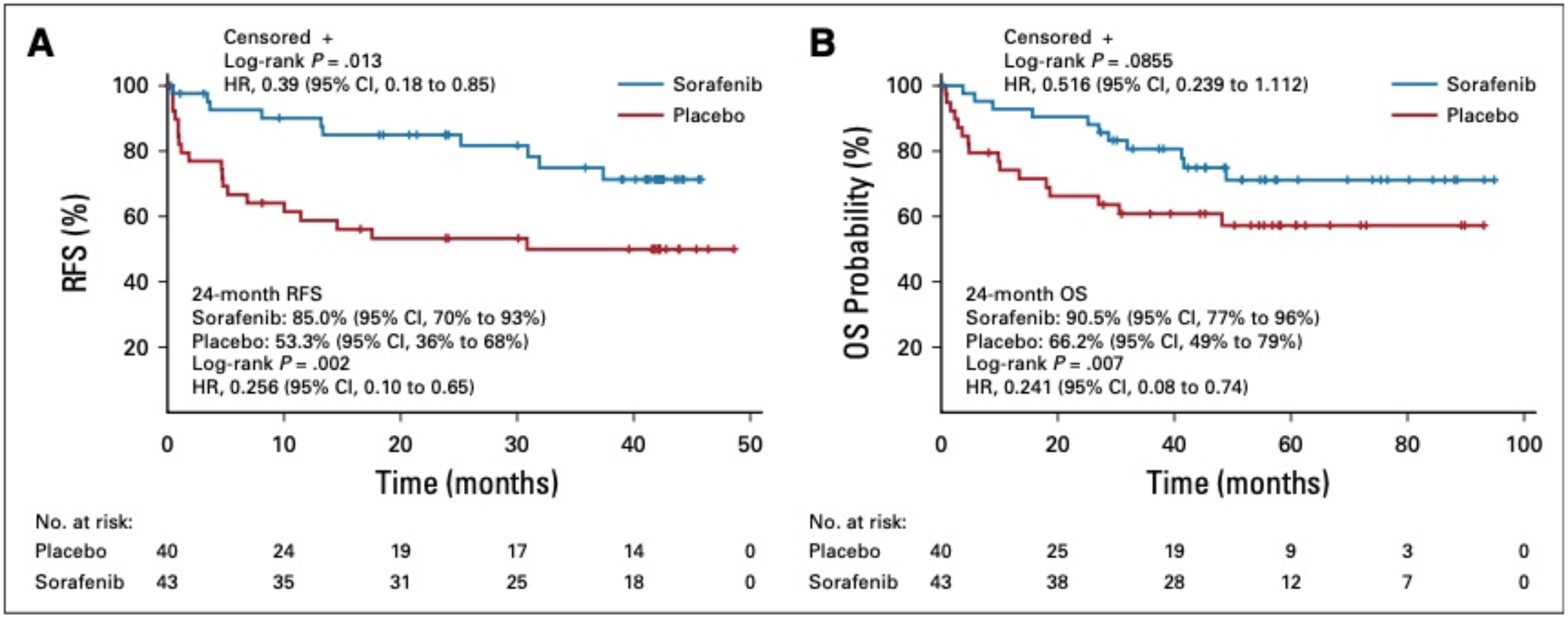
Andreas Burchert, MD[1]; Gesine Bug, MD[2]; Lea V. Fritz, MSc[1]; Jürgen Finke, MD[3]; Matthias Stelljes, MD[4]; Christoph Röllig, MD, MSc[5]; Ellen Wollmer, MD[1]; Ralph Wäsch, MD[3]; Martin Bornhäuser, MD[5]; Tobias Berg, MD[2]; Fabian Lang, MD[2]; Gerhard Ehninger, MD[5]; Hubert Serve, MD[2]; Robert Zeiser, MD[3]; Eva-Maria Wagner, MD[6]; Nicolaus Kröger, MD[7]; Christine Wolschke, MD[7]; Michael Schleuning, MD[8]; Katharina S. Götze, MD[9]; Christoph Schmid, MD[10]; Martina Crysandt, MD[11]; Eva Eßeling, MD[4]; Dominik Wolf, MD[12,]; Ying Wang, MD[1]; Alexandra Böhm, MD[13]; Christian Thiede, MD[5]; Torsten Haferlach, MD[14]; Christian Michel, MD[1]; Wolfgang Bethge, MD[15]; Thomas Wündisch, MD[1]; Christian Brandts, MD[2]; Susanne Harnisch, DiplHumanbiol[16]; Michael Wittenberg, PhD[16]; Heinz-Gert Hoeffkes, MD[17]; Susanne Rospleszcz, PhD[18]; Alexander Burchardt, MD[19]; Andreas Neubauer, MD[1]; Markus Brugger, DiplHumanbiol, MSc[20]; Konstantin Strauch, PhD[20,21]; Carmen Schade-Brittinger[16]; and Stephan K. Metzelder, MD[1]



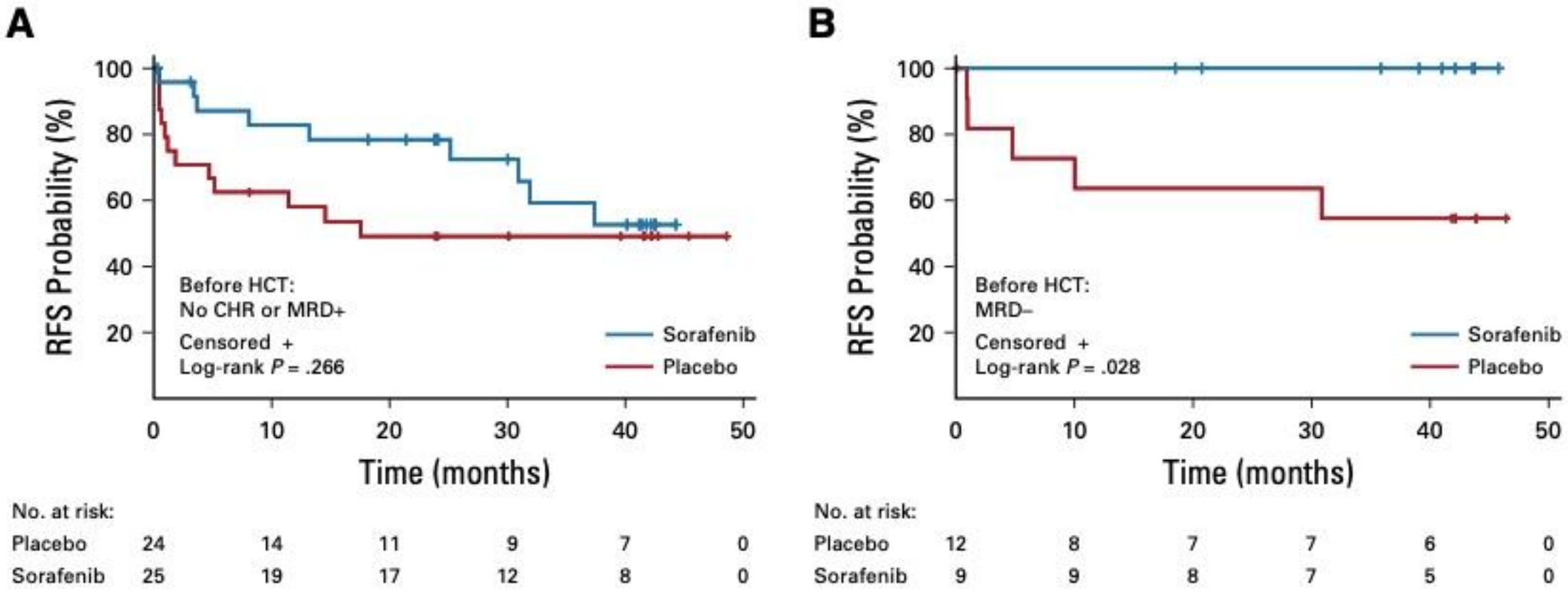
J Clin Oncol 38:2993-3002. © 2020

J Clin Oncol 38:2993-3002. © 2020

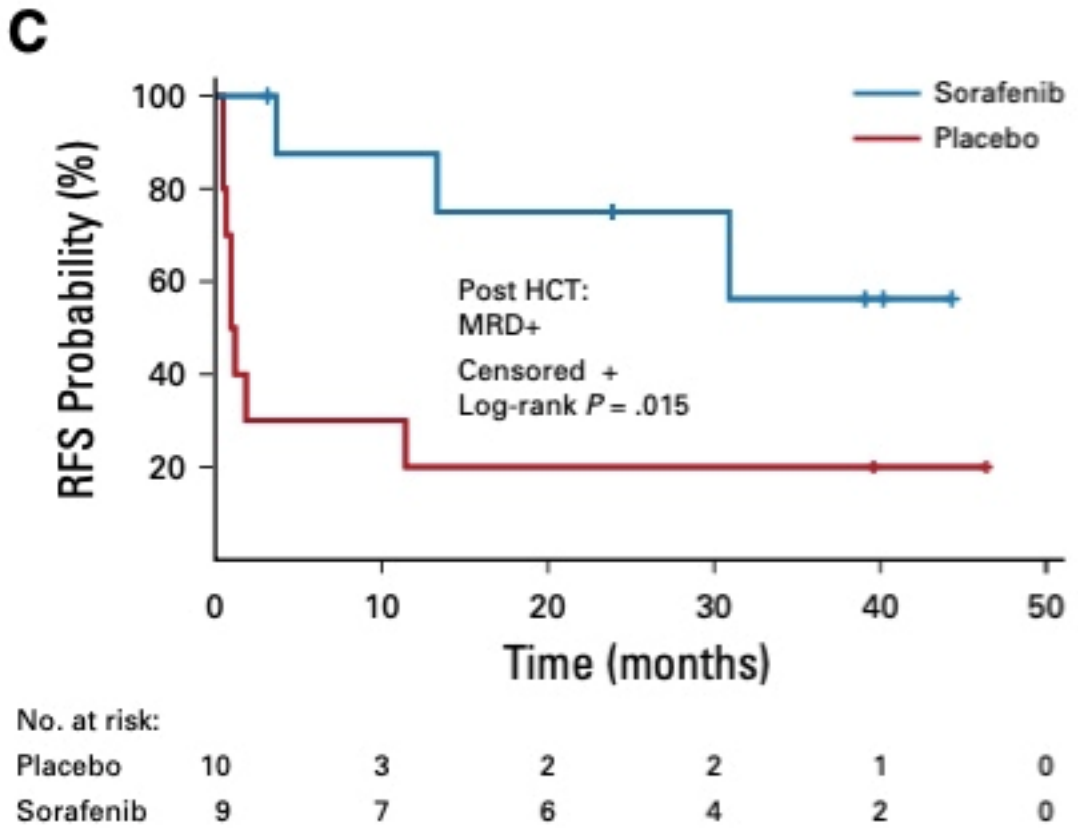
SORMAIN Çalışması;
Genel sağ kalım @24 ay % 90.5 vs % 66.2

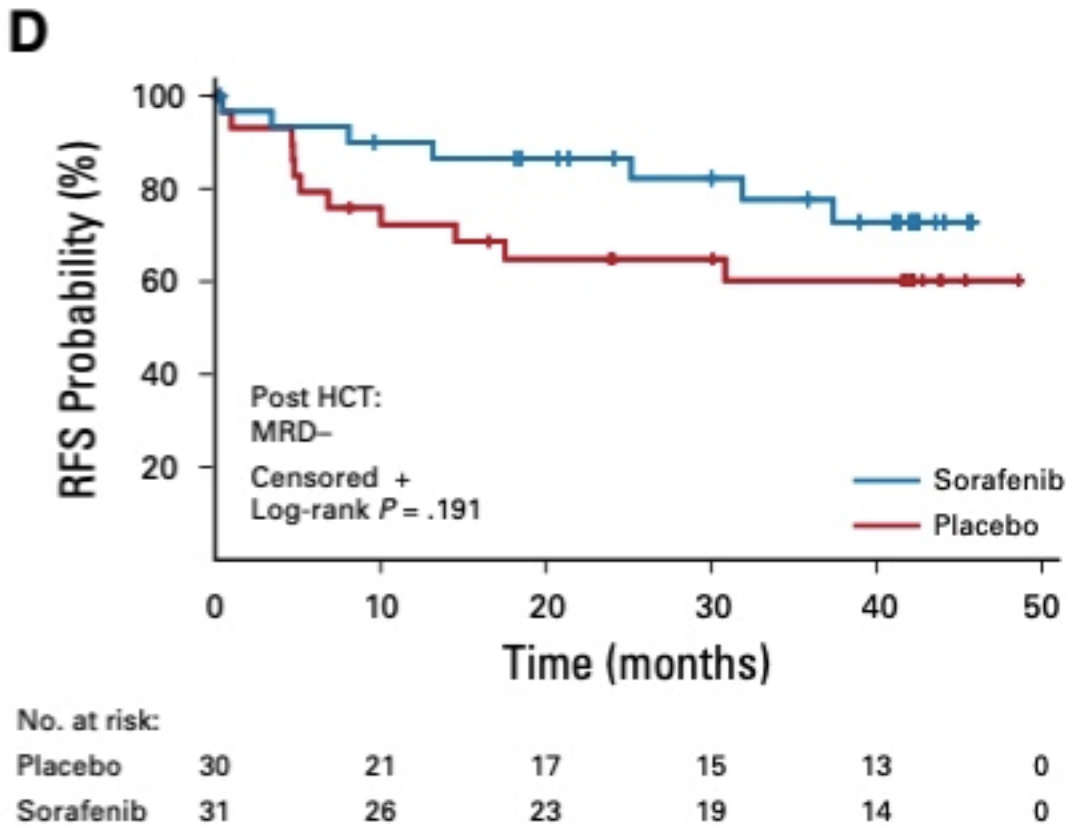


Allo-KHN öncesi MRD negatif hastalarda idame tedavi etkisi daha belirgin

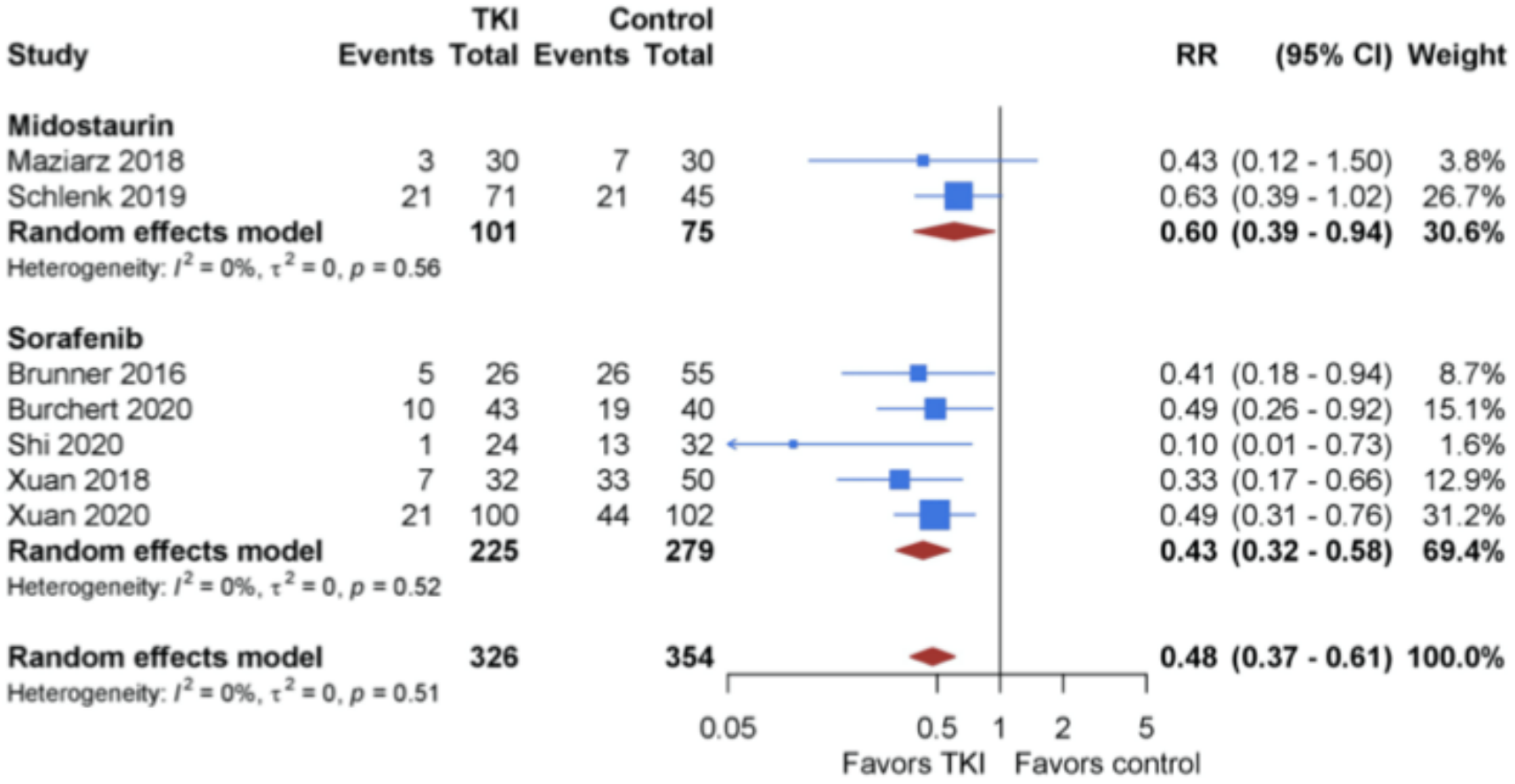


Allo-KHN sonrası MRD pozitif hastalarda Sorafenib idame RFS sürecine katkı sağlıyor



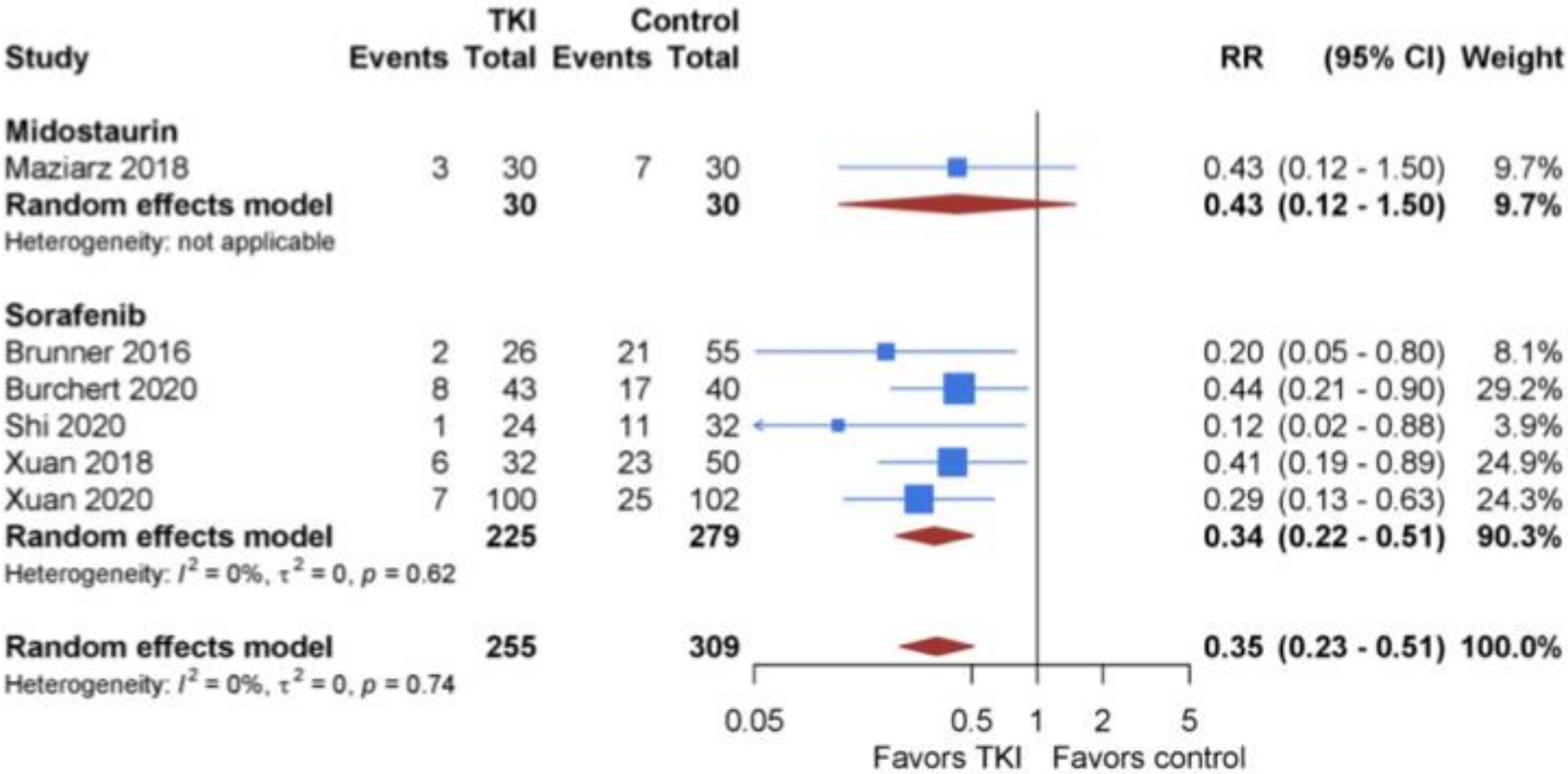


TKI idame tedavi metaanaliz- Nüks olmaksızın sağ kalım



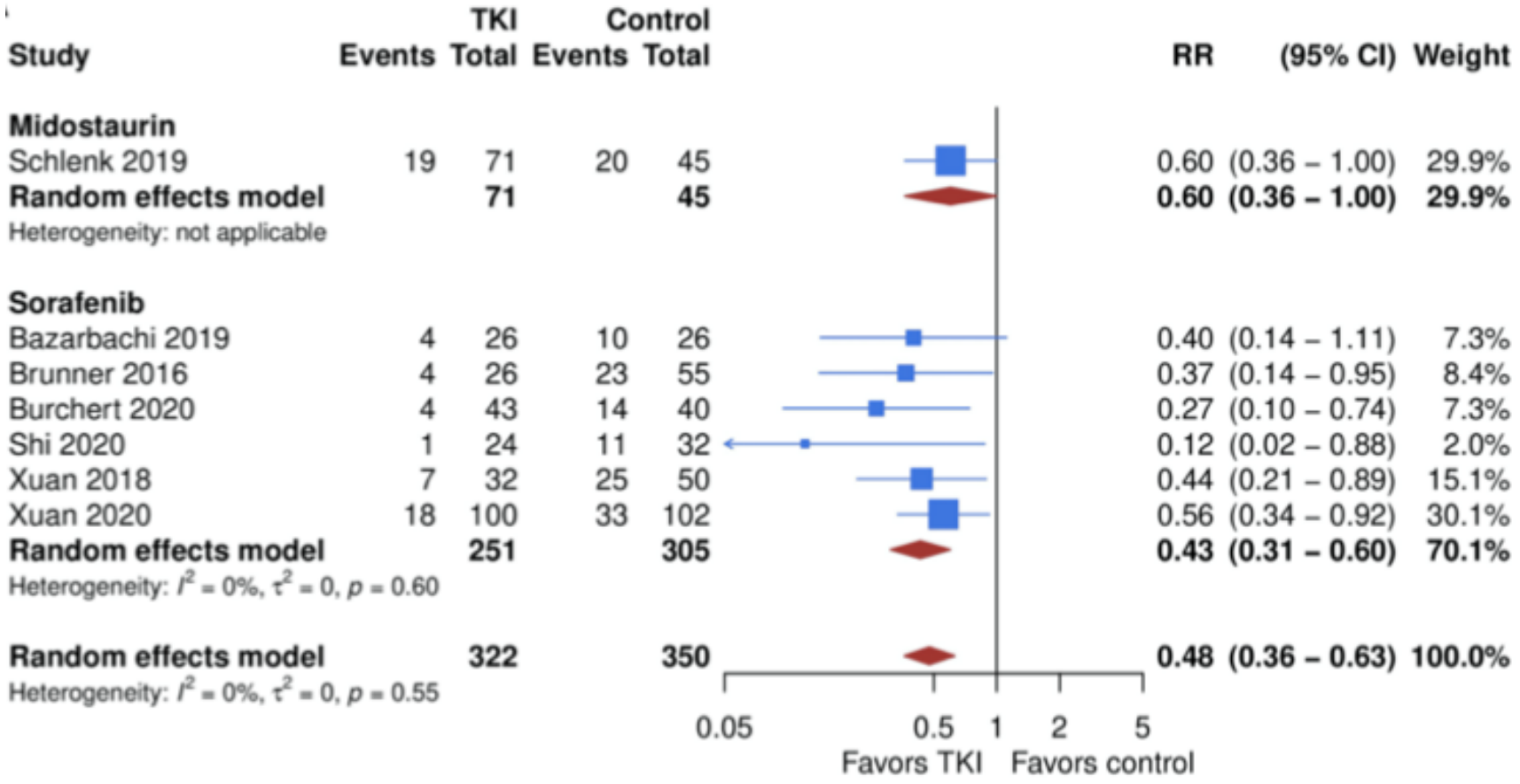
Gagelmann N Front Immunol 2021

TKI idame tedavi metaanaliz; Nüks sıklığı



Gagelmann N Front Immunol 2021

TKI idame tedavi metaanaliz; genel sağ kalım

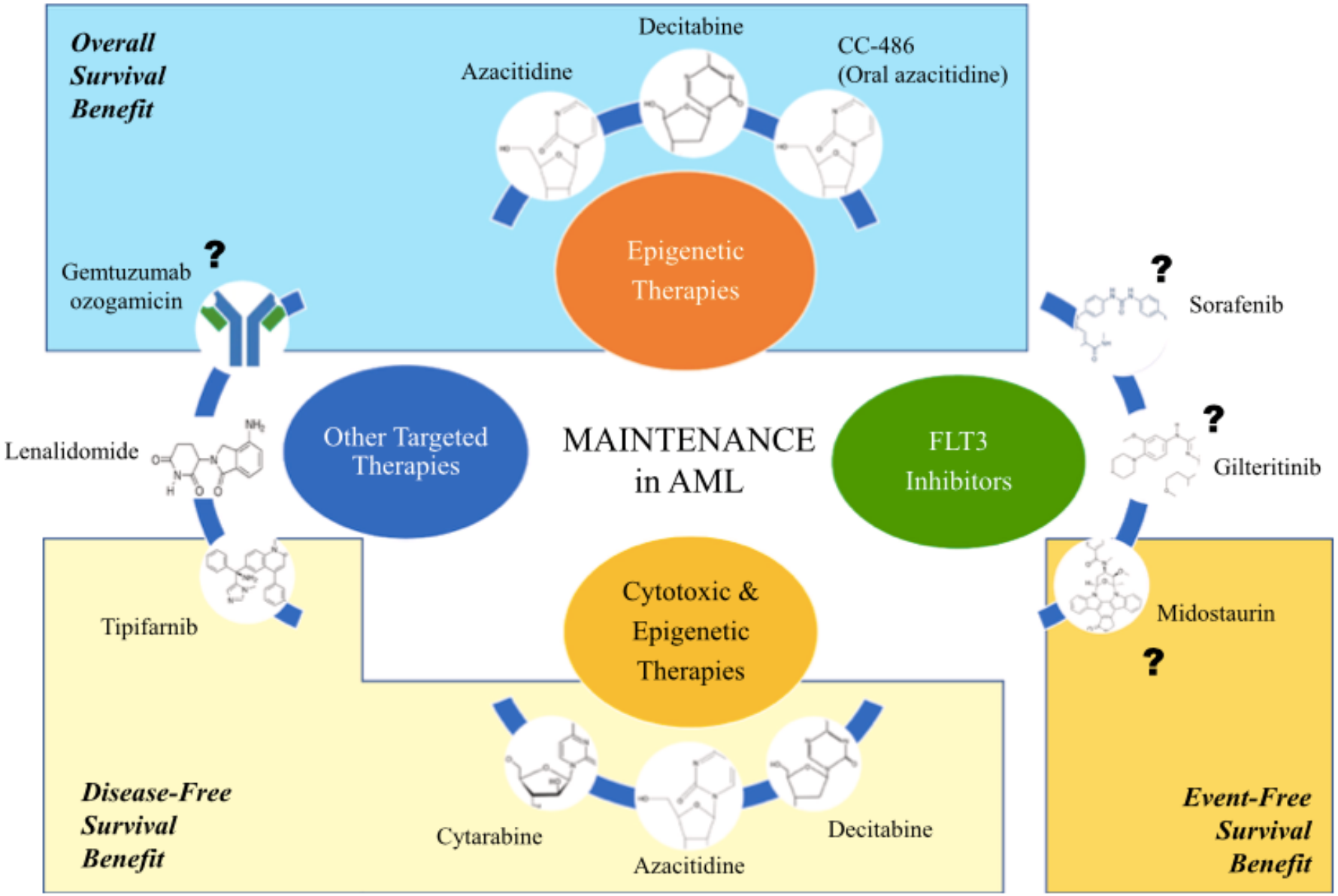


Gagelmann N Front Immunol 2021

AlloKHN sonrası HMA ile idame tedavi

After allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Craddock *et al.* [41]	*N*=51 14% poor-risk cytogenetics	Azacitidine 36 mg/m^2 subcutaneously daily × 5 days every 4 weeks × 1 year starting on day +42	2-year RFS: 49% (95% CI: 35%-68%) 2-year OS: 49% (95% CI: 35%-68%)
De Lima *et al.* [44]	*N*=45 (37 AML, 8 MDS) All 'high-risk' of relapse	Azacitidine ranging from 8 to 40 mg/m^2 subcutaneously daily × 5 days every 4 weeks × 1–4 cycles starting on day +40	Median EFS: 18.2 months (95% CI: 11.9-NR) Median OS: 30.8 months (95% CI: 14.3-NR)
Pusic *et al.* [46]	*N*=22 (17 AML and 5 MDS)	Decitabine 5–15 mg/m^2 subcutaneously daily × 5 days every 6 weeks × 8 cycles starting on day +50-100	59% did not complete full maintenance cycles 2-year DFS: 48%; 2-year OS: 56%
Ma *et al.* [47]	*N*=21 'High risk' of relapse	Decitabine 20 mg/m^2 subcutaneously daily × 5 days every 3 months × 4–6 cycles	Improved 3-year DFS (94% vs. 55%; *P*=0.002) and 3-year OS (93% vs. 52%; *P*=0.003) with maintenance when compared with matched controls
Gao *et al.* [48▪▪]	*N*=204 'High risk' of relapse by molecular and cytogenetic features	Decitabine 5 mg/m^2 daily + recombinant human granulocyte colony-stimulating factor 100 μg/m^2 daily × 5 days every 6–8 weeks for up to 6 cycles vs. observation	Superior 2-year RFS (15.0% vs. 38.3%, HR=0.38, 95% CI: 0.22–0.66; *P*<0.01) and superior 2-year OS (85.8% vs. 69.7%, HR=0.45, 95% CI: 0.24–0.83; *P*=0.01)
Oran *et al.* [45]	*N*=180 (133 AML, 47 MDS 'High risk' of relapse by molecular and cytogenetic features	Azacitidine 32 mg/m^2 subcutaneously daily × 5 days every 4 weeks vs. observation × 12 cycles starting on day +42-100	No difference in median RFS (*P*=0.19) or median OS (*P*=0.43) between groups.



Patel SA, Blood Rev 2021

Printed by Sahika aki on 8/6/2022 4:36:56 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

MAINTENANCE THERAPY

- Patient with intermediate or adverse risk disease:
  - Who received prior intensive chemotherapy and is now in remission
  - Completed no consolidation, some consolidation or a recommended course of consolidation and
  - No allogeneic stem cell transplant is planned

→ Oral azacitidine 300 mg PO daily on Days 1–14 of each 28-day cycle until progression or unacceptable toxicity[ooo]

Post allogeneic stem cell transplantation, in remission, and history of *FLT3*-ITD → *FLT3* inhibitor maintenance
- Sorafenib[sss,ttt]

Neither of the above scenarios is applicable → Maintenance therapy not recommended

→ See Surveillance (AML-11)

[ooo] This is not intended to replace consolidation chemotherapy. In addition, fit patients with intermediate- and/or adverse-risk cytogenetics may benefit from HCT in first CR, and there are no data to suggest that maintenance therapy with oral azacitidine can replace HCT. The panel also notes that the trial did not include younger patients or those with CBF-AML; it was restricted to patients ≥55 years of age with intermediate or adverse cytogenetics who were not felt to be candidates for HCT. Most patients received at least 1 cycle of consolidation prior to starting oral azacitidine. Wei AH, et al. N Engl J Med 2020;383:2526-2537.

[sss] Xuan L, et al. Lancet Oncol 2020;21:1201-1212.

[ttt] Burchert A, et al. J Clin Oncol 2020;38:2993-3002.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 06/14/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ANNALS OF ONCOLOGY driving innovation in oncology

SPECIAL ARTICLE

Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†

M. Heuser[1], Y. Ofran[2,3], N. Boissel[4,5], S. Brunet Mauri[6,7], C. Craddock[8], J. Janssen[9], A. Wierzbowska[10,11] & C. Buske[12], on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

[1]Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Germany; [2]Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa; [3]The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; [4]Department of Hematology, AP-HP, Saint-Louis Hospital, Paris; [5]Université de Paris, Paris, France; [6]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona; [7]Jose Carreras Leukemia Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; [8]Centre for Clinical Haematology, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK; [9]Department of Hematology, Amsterdam University Medical Centers, location VUmc, Amsterdam, The Netherlands; [10]Department of Hematology, Medical University of Lodz, Lodz; [11]Copernicus Memorial Hospital, Lodz, Poland; [12]Comprehensive Cancer Center, Institute of Experimental Cancer Research, University Hospital Ulm, Ulm, Germany.

Available online 17 March 2020

- İdame tedavinin önerildiği durumlar
  - Allo-KHN adayı olmayan FLT3^{+} hastalarda midostaurin idame
    - Midostaurin idame allojeneik KHN'nin yerini almamalı
  - İleri yaş tam yanıt alınan hastalarda sc azacitidine DFS üzerine etkili fakat OS üzerine etkisi?
  - ≥55 yaş yanıt alınan hastalarda oral azacitidine idame genel sağ kalım üzerine etkili
- AlloKHN sonrası idame? MRD ve kimerizm izlemine göre?
  - FLT3-ITD veya BCR-ABL hastalarda TKI; sorafenib, midostaurin
  - Hipometile edici ajanlar
  - Donor lenfosit infüzyonu

AML İdame Tedavi - Sonuç

- Rutin idame tedaviyi destekleyen bilgi yok
- FLT3-ITD mutasyonu olan hastalarda idame tedavi önerilmektedir.
- Relaps riski yüksek ileri yaş hastalarda HMA idame önerilir
- MRD temelli bireysel yaklaşım
  - İdame tedavi çalışmaları MRD verisine dayalı bilgi içermiyor
  - Allo-HKHN adayı olmayan MRD pozitif hastalarda idame tedavi önerilmeli
  - QUAZAR AML-001 MRD + ve – hastalarda idame tedavinin katkısını göstermektedir

AML- Devam eden idame tedavi çalışmaları

Study	Agent	Phase	Patients	Intervention
Epigenetic modifiers, non-HSCT				
NCT01757535 QUAZAR AML-001	Oral aza	III	≥55 yo with AML	Oral aza vs placebo
Epigenetic modifiers, post-HSCT				
NCT01995578	Aza	II	1-75 yo with high-risk AML/MDS	Low-dose aza
Targeted agents, non-HSCT				
NCT02927262	Gilteritinib	III	≥18 yo with $FLT3^{+}$ AML	Gilteritinib vs placebo
NCT02668653 QuANTUM-First	Quizartinib	III	18-75yo with $FLT3^{+}$ AML	Quizartinib vs placebo with chemo, then as maintenance
NCT02632708	Enasidenib, Ivosidenib	I	≥18 yo with $IDH1/2^{mut}$ AML	Ivosidenib or enasidenib with chemo, then as maintenance
Targeted agents, post-HSCT				
NCT02997202 BMT CTN 1506	Gilteritinib	III	≥18 yo with $FLT3^{+}$ AML	Gilteritinib vs placebo
NCT02400255	Crenolanib	II	≥18 yo with $FLT3^{+}$ AML	Crenolanib
NCT03515512	Enasidenib	I	18-75 yo with $IDH2^{mut}$ AML/MDS	Enasidenib
Immunomodulation, non-HSCT				
NCT01686334	DC vaccine	II	≥18 yo with AML	DC WT1 vaccine vs obs
NCT03059485	DC-AML vaccine ± durvalumab	II	≥55 yo with AML	DC/AML fusion vaccine ± durvalumab vs obs
NCT02275533 REMAIN trial	Nivolumab	II	≥18 yo with AML	Nivolumab vs obs
NCT02708641	Pembrolizumab	II	≥60 yo with AML	Pembrolizumab
NCT02126553	Lenalidomide	II	18-55 yo with high-risk AML	Lenalidomide
Immunomodulation, post-HSCT				
NCT01773395	GVAX	II	≥60 yo with AML/MD	GVAX vs placebo
Other agents				
NCT03466294	Venetoclax	II	≥60 yo with new AML	Aza + VEN, followed by VEN maintenance

Aza = azacitidine; BMT CTN = Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network; DC = dendritic cell; GVAX = vaccine with leukemia cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony stimulating factor; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; VEN = venetoclax.

NON-HODGKIN LENFOMALARDA GENETİK ÖZELLİKLER

Dr. Selin BERK

Acıbadem Maslak Hastanesi
Hematoloji

Sunum planı

- Giriş
  - Non-Hodgkin lenfomalarda moleküler genetik incelemelerin önemi
  - Non-Hodgkin lenfoma alt tipleri
- Tanısal önemi olan genetik değişiklikler
- Prognostik önemi olan genetik değişiklikler
- Terapötik önemi olan genetik değişiklikler
- Moleküler yöntemlerde gelişmeler & kliniğe yansımaları
- Gelecek ne getirebilir?

NHL / Giriş

- Köken: Farklılaşmanın değişik aşamalarındaki B, T, NK hücre
- Değişken klinik ve sağkalım
- Heterojen bir hastalık & genetik yelpaze geniş

- "Eski bilgi": Kromozomlarda translokasyonlar

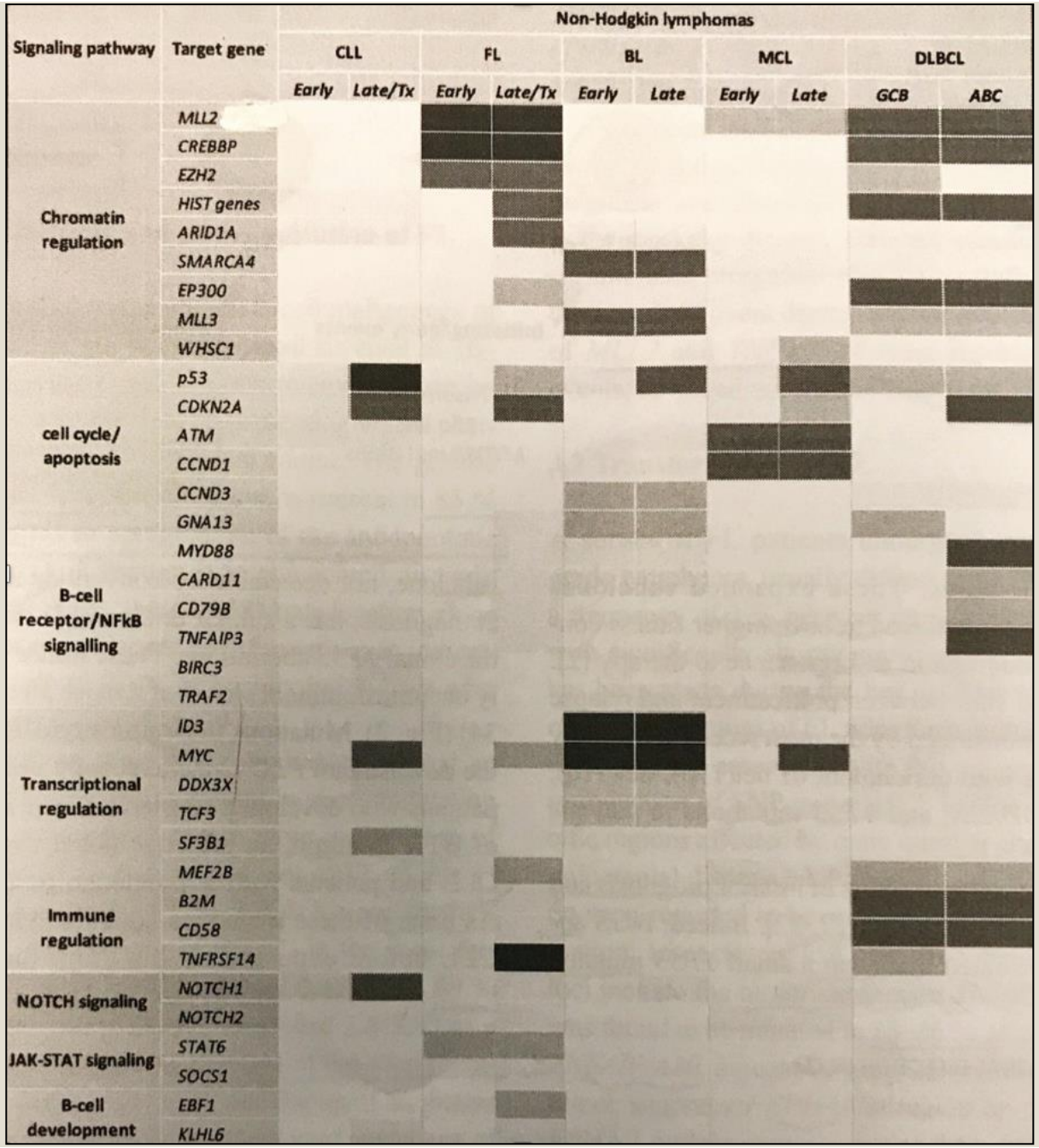
- "Yeni bilgi": Çok sayıda yeni tanımlanmış mutasyon & onkojenik yolaklar
  - Epigenetik düzenleyiciler, B/T hücre reseptörü, NFkB yolağı, immün düzenleyiciler, JAK-STAT yolağındaki mutasyonlar**

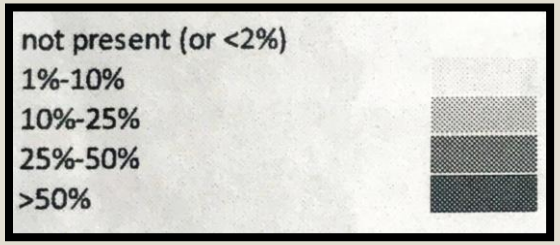
Kos IA, Thurner L, Bittenbring JT, Christofyllakis K, Kaddu-Mulindwa D. Advances in Lymphoma Molecular Diagnostics. *Diagnostics* 2021;11,2174
Blombery PA, Wall M, Seymour JF. The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2015, *95*, 280–293.
Bödör C, Reiniger L. Catalog of genetic progression of human cancers: non-Hodgkin lymphoma. Cancer Metastasis Rev 2016;35:109-127

Genetik değişikliklerin etkileri

- Tanı (DSÖ)
  - Klinik + Morfoloji + İmmünfenotipleme + Genetik
  - Periyodik revizyon
- Risk sınıflaması
- Prognoz
  - Progresyon-nüks & transformasyon
- Tedavi (hedefe yönelik)
- Hastalık monitorizasyonu

Kos IA, Thurner L, Bittenbring JT, Christofyllakis K, Kaddu-Mulindwa D. Advances in Lymphoma Molecular Diagnostics. *Diagnostics* 2021;11,2174
Blombery PA, Wall M, Seymour JF. The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2015, *95*, 280–293.
Solomon JP, Arcila ME. Molecular diagnostics of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer J.* 2020, *26*, 186–194.
Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood J. Am. Soc. Hematol.* 2016, *127*, 2375–2390.





Bödör C, Reiniger L. Catalog of genetic progression of human cancers: non-Hodgkin lymphoma. Cancer Metastasis Rev 2016;35:109-127

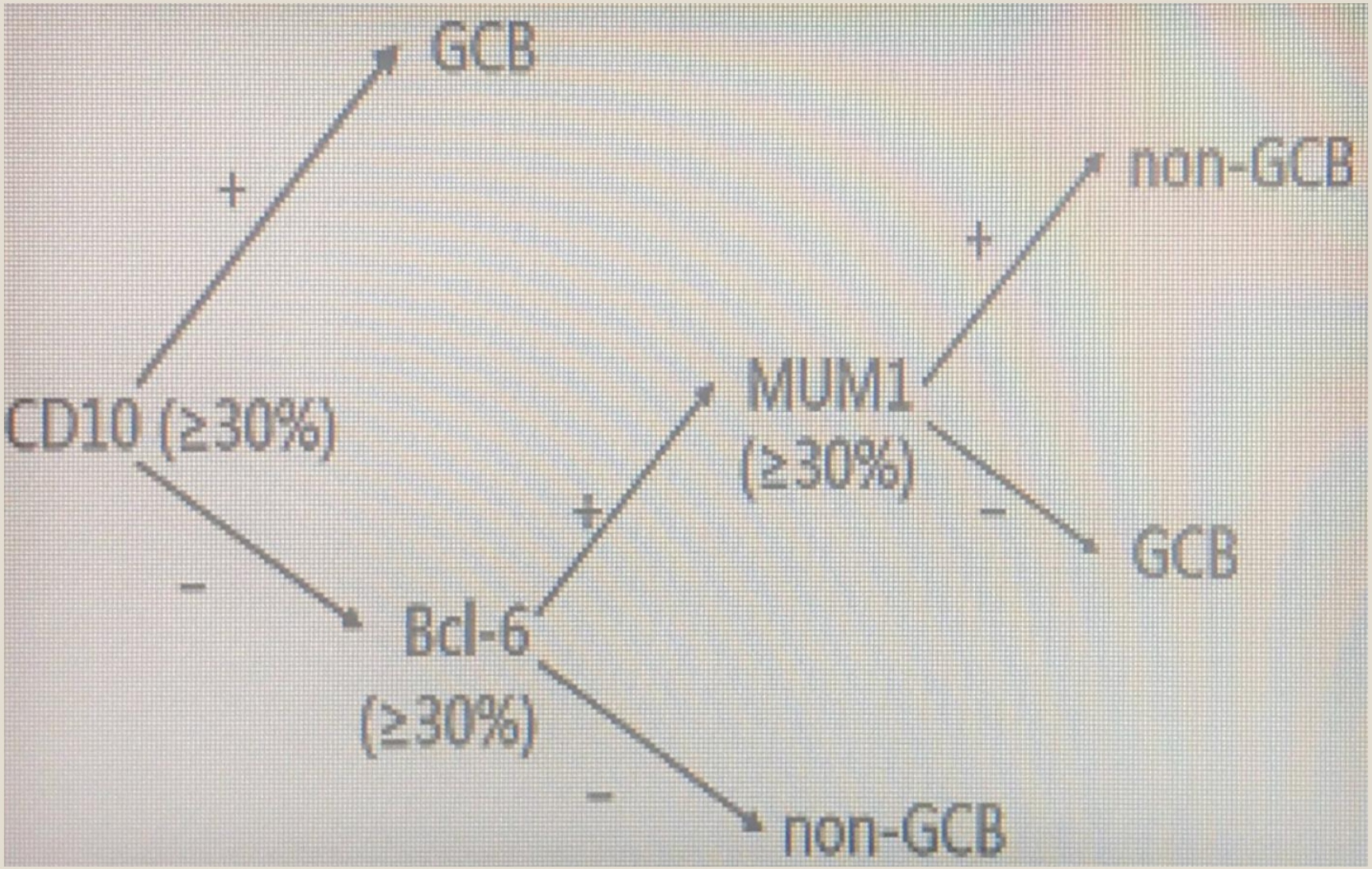
DBBHL

- De novo / düşük dereceli B hücreli lenfoma transformasyonu

- NGS → >300 mutasyon → heterojenite
- Çoğu hastada IgH/K/L yeniden düzenlenmeleri / IgV somatik mutasyonları

- Gen ekspresyon profili → 2 majör alt grup:
  - Germinal merkez B hücre (GCB)
  - Aktive B hücre (ABC)
  - Sınıflandırılamayan %15

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature 2000;403*(6769):503–11.
Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al & Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling P. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine 2002;346*(25):1937–47.
Molecular and cellular genetics of non-Hodgkin lymphoma: Diagnostic and prognostic implications. Experimental and Molecular Pathology 2019;106:44-51
Klein U, Goossens T, Fischer M, et al. Somatic hypermutation in normal and transformed human B cells. Immunol Rev 1998;162:261-280



Hans CP, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004;103:275-282

DBBHL / GCB

- BCL2 translokasyonu (%20-30) (de novo & FL → DBBHL)
- EZH2 mutasyonları (%22)
- REL amplifikasyonu (+2p16)
- PTEN kaybı (-10q13)
- GNA13, GNA12, S1PR2 mutasyonları
- TNFRSF14 mutasyonları / -1p36 kaybı
- MDM2 amplifikasyonu (+12q)
- MIRHG1 amplifikasyonu (+13q31)
- ING1 kaybı (-13q34)
- +1q, +7q

- Hedefe yönelik tedaviler ör. EZH2 inhibitörleri

Pratap S, Scordino TS. Molecular and cellular genetics of non-Hodgkin lymphoma: Diagnostic and prognostic implications. Experimental and Molecular Pathology 2019;106:44-51
Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature 2011;476*(7360):298–303.
Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature 2011;471*(7337):189–95.
Qi W, Chan H, Teng L, et al. Selective inhibition of EZH2 by a small molecule inhibitor blocks tumor cells proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2012;109*(52):21360–5.
Morin RD, Mungall K, Pleasance E, et al. Mutational and structural analysis of diffuse large B-cell lymphoma using whole-genome sequencing. *Blood 2013;122*(7):1256–65.
Zhang J, Grubor V, Love CL, et al. Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2013;110*(4):1398–403.

DBBHL / ABC

- BCR, NFkB → BTK, SYK, LYN, PI3K
- CARD11
- CD79A/B
- MYD88
- 6q23 delesyonu
- TNFAIP3 fonksiyon kaybı mutasyonu
- PRDM1 (6q21) delesyonu/mutasyonu
- Trizomi 3 (FOXP1, NFKBIZ)
- +18q21 (BCL2, NFATC1)
- +19q13 (SPIB)
- -9p21 (CDKN2A)* *transformasyon, en kötü prognoz

- Hedefe yönelik tedaviler ör. ibrutinib, idelalisib

Lohr JG, Stojanov P, Lawrence MS, et al. Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2012;109*(10):3879–84.
Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nature Genetics 2011;43*(9):830–7.
Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM. Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *The Journal of Experimental Medicine 2001;194*(12):1861–74.
Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature 2010;463*(7277):88–92.
Lenz G, Davis RE, Ngo VN, et al. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma. *Science 2008;319*(5870):1676–9.
Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature 2011;470*(7332):115–9.
Buchner M, Muschen M. Targeting the B-cell receptor signaling pathway in B lymphoid malignancies. *Current Opinion in Hematology 2014;21*(4):341–9.
Karube K, Enjuanes A, Dlouhy I, et al. Integrating genomic alterations in diffuse large B-cell lymphoma identifies new relevant pathways and potential therapeutic targets. Leukemia 2018;32(3):675-84

DBBHL / GCB & ABC

- Terminal farklılaşma bozuklukları
  - BCL6 mutasyonları (%40)
  - MEF2B mutasyonları
- Hücre siklusu kontrolü
  - MYC ve BCL2 aşırı ekspresyonu
  - TP53 mutasyonu*
- PI3K/AKT/MTOR sinyal yolağı
- Histon modifikasyonları
  - CREBBP/EP300
  - MLL2
  - MEF2B
  - AIRD1A

Morin RD, Mungall K, Pleasance E, et al. Mutational and structural analysis of diffuse large B-cell lymphoma using whole-genome sequencing. *Blood 2013;122*(7):1256–65.
Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nature Genetics 2011;43*(9):830–7.
Zhang J, Grubor V, Love CL, et al. Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2013;110*(4):1398–403.

DBBHL / Sürücü mutasyonlar

ERKEN DÖNEM	GEÇ DÖNEM
EZH2 MYD88 CARD11 CD79B REL TNFRSF14 PIM1 TP53 Kromozom 18, 9, 6p duplikasyonları BCL2 MYC	EZH2 MYD88 CARD11 CD79B REL EP300 FAS CD70 Kromozom 1q, 5, 7, 21 duplikasyonları

Morin RD, Mungall K, Pleasance E, et al. Mutational and structural analysis of diffuse large B-cell lymphoma using whole-genome sequencing. *Blood 2013;122*(7):1256–65.

DBBHL / Çift-Üçlü ekspresyon-vuruş

- **MYC** (8q24) → %10-15 → yarısında **BCL2** (18q21) ve/veya **BCL6** (3q27)

→Yüksek dereceli B hücreli lenfoma

- %65 MYC+BCL2, %14 MYC+BCL6, %21 MYC+BCL2+BCL6
- Gen amplifikasyonu (+) Genomik yeniden düzenlenme -/+ → Çift/üçlü ekspresyon/vuruş
- İHK cut-off → MYC ≥%40 BCL2 >%50
- MYC+BCL2 çift vuruşta TP53 mutasyonu sıklığı > MYC+BCL6
- Çift ekspresyon → non-GCB >GCB (%63 vs %37)
- Çift vuruş → %80-90 GCB
- Ekspresyon → prognostik ancak vuruş → DSÖ antitesi

Friedberg JW. Double-hit diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2012;30*(28):3439–43.
Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Journal of Clinical Oncology:Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2012;30*(28):3452–9.
Gebauer N, Bernard V, Gebauer W, Thorns C, Feller AC, Merz H. TP53 mutations are frequent events in double-hit B-cell lymphomas with MYC and BCL2 but not MYC and BCL6 translocations. *Leukemia & Lymphoma 2015;56*(1):179–85.
Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab—CHOP Consortium Program. *Blood 2013;121*(20):4021–31.
Riedell PA, Smith SM. Double hit and Double Expressors in Lymphoma: Definition and Treatment. Cancer 2018;124:4622-4632

Cytogenetics

Classification Chart (WHO 2016)

MORPHOLOGY \ FISH	MYC-R +		MYC-R −	
	BCL2R+ and/or BCL6R+	BCL2R- and BCL6R-	BCL2R+ and/or BCL6R+	BCL2R - and BCL6R-
DLBCL	HGBL-DH/THL	DLBCL, NOS	DLBCL, NOS	DLBCL, NOS
BURKITT	HGBL-DH/THL	BL	HGBCL, NOS DLBCL, NOS	HGBCL, NOS DLBCL, NOS
BLASTOID/HIGH-GRADE	HGBL-DH/THL	HGBCL, NOS DLBCL, NOS	HGBCL, NOS DLBCL, NOS	HGBCL, NOS DLBCL, NOS

Riedell PA, Smith SM. Double hit and Double Expressors in Lymphoma: Definition and Treatment. Cancer 2018;124:4622-4632

Foliküler Lenfoma

- Germinal merkez B hücre kökenli
- BCL2 onkogeni (kromozom 18) & IgH gen lokusu (kromozom 14) arasında translokasyon
- t(14;18)(q32;q21)
  - antiapoptotik BCL2 proteininin aşırı ekspresyonu
  - Patogenezde erken olay
  - %85 (+)
  - Sağlıklı kişiler %70 (+) (hastalık geliştirmiyorlar) → FL gelişiminde tek başına yeterli değil
- Kromozom 1,2,4,5,13,17'de kırılmalar, kromozom 7,12,18 trizomileri

Tsujimoto Y, Cossman J, Jaffe E, Croce CM. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. *Science* 1985; 228(4706):1440–3.
Tsujimoto Y, Gorham J, Cossman J, Jaffe E, Croce CM. The t(14;18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms result from mistakes in VDJ joining. *Science 1985; 229*(4720):1390–3.
Roulland S, Kelly RS, Morgado E, et al. t(14;18) Translocation: a predictive blood biomarker for follicular lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2014; 32*(13):1347–55.
Roulland S, Navarro JM, Grenot P, Milili M, Agopian J, Montpellier B, Gauduchon P, Lebailly P, Schiff C, Nadel B. Follicular lymphoma-like B cells in healthy individuals: a novel intermediate step in early lymphomagenesis. *The Journal of Experimental Medicine 2006; 203*(11):2425–31.

Foliküler lenfoma

Histon modifikasyonu ile ilgili genlerde somatik mutasyonlar % 90

Cyclic adenosine monophosphate Response Element Binding protein Binding Protein (CREBBP)	Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2)	KMT2D (MLL2)
• Histon asetiltransferaz • %60 • Erken dönem	• Histon H3 lizin 27 (H3K27) mono-metiltransferaz • %7-25 • Erken dönem	• Histon H3 lizin 4 (H3K4) mono-metiltransferaz 2D • %89 • Geç dönem

Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nature Genetics 2010;42*(2):181–5.
Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature 2011;471*(7337):189–95.
Bodor C, Grossmann V, Popov N, et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood 2013;122*(18):3165–8.
Bodor C, O'Riain C, Wrench D, et al. EZH2 Y641 mutations in follicular lymphoma. *Leukemia 2011;25*(4):726–9.
Knutson SK, Wigle TJ, Warholic NM, et al. A selective inhibitor of EZH2 blocks H3K27 methylation and kills mutant lymphoma cells. *Nature Chemical Biology 2012;8*(11):890–6.
McCabe MT, Ott HM, Ganji G, et al. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature 2012;492*(7427):108–12.
Green MR, Gentles AJ, Nair RV, et al. Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma. *Blood 2013;121*(9):1604–11.

Foliküler lenfoma

- DNA hipermetilasyonu
- Tekrarlayan mutasyonlar
  - JAK-STAT (STAT6, SOCS1)
  - NFKB (CARD11, CD79B, TNFAIP3)
  - B hücre gelişimi (EBF1)
  - immün regülasyon (TNFRSF14, CD58, B2M)
  - NOTCH (1 ve 2) sinyal yolakları

Yildiz M, Li H, Bernard D, Amin NA, Ouillette P, Jones S, Saiya-Cork K, Parkin B, Jacobi K, Shedden K, Wang S, Chang AE, Kaminski MS, Malek SN. Activating STAT6 mutations in follicular lymphoma. *Blood 2015;125*(4):668–79.
Okosun J, Bodor C, Wang J, Araf S, Yang CY, Pan C, Boller S, Cittaro D, Bozek M, Iqbal S, Matthews J, Wrench D, Marzec J, Tawana K, Popov N, O'Riain C, O'Shea D, Carlotti E, Davies A, Lawrie CH, Matolcsy A, Calaminici M, Norton A, Byers RJ, Mein C, Stupka E, Lister TA, Lenz G, Montoto S, Gribben JG, Fan Y, Grosschedl R, Chelala C, Fitzgibbon J. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nature Genetics 2014;46*(2):176–81.
O'Riain C, O'Shea DM, Yang Y, Le Dieu R, Gribben JG, Summers K, Yeboah-Afari J, Bhaw-Rosun L, Fleischmann C, Mein CA, Crook T, Smith P, Kelly G, Rosenwald A, Ott G, Campo E, Rimsza LM, Smeland EB, Chan WC, Johnson N, Gascoyne RD, Reimer S, Braziel RM, Wright GW, Staudt LM, Lister TA, Fitzgibbon J. Array-based DNA methylation profiling in follicular lymphoma. *Leukemia 2009;23*(10):1858–66.
Karube K, Martinez D, Royo C, Navarro A, Pinyol M, Cazorla M, Castillo P, Valera A, Carrio A, Costa D, Colomer D, Rosenwald A, Ott G, Esteban D, Gine E, Lopez-Guillermo A, Campo E. Recurrent mutations of NOTCH genes in follicular lymphoma identify a distinctive subset of tumours. *The Journal of Pathology 2014;234*(3):423–30.

Foliküler lenfoma / Transformasyon

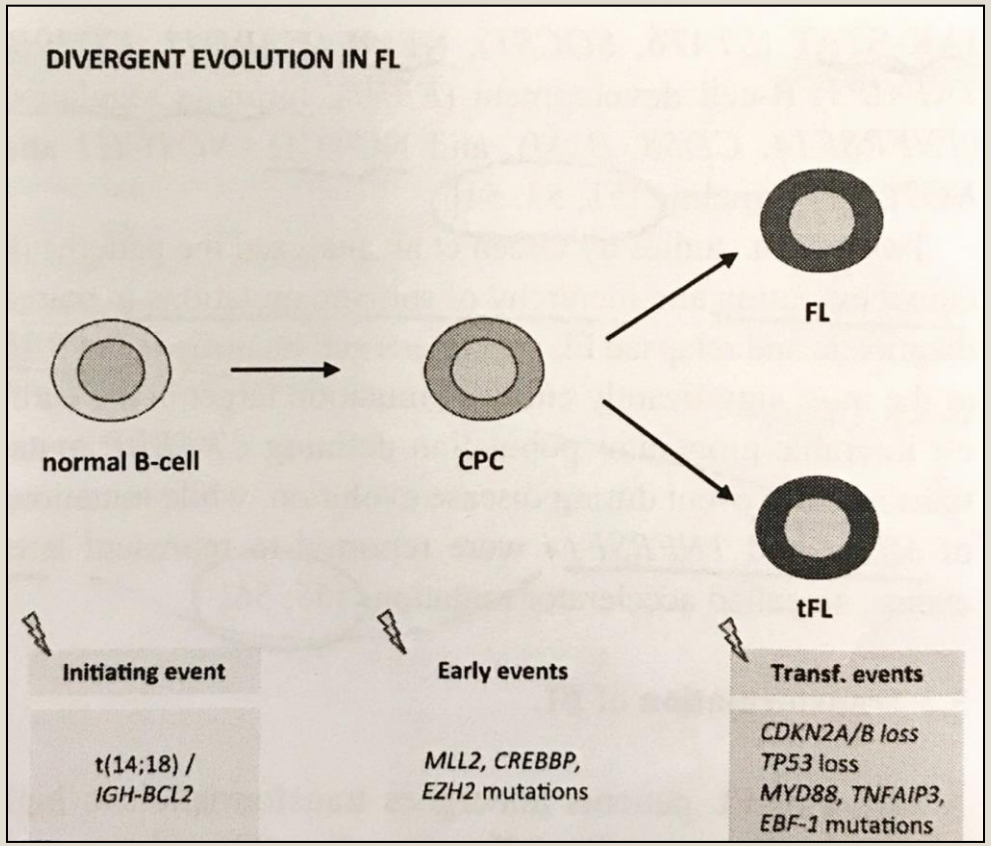
- Yılda %3 → DBBHL → kısa sağkalım
- 16p uniparental dizomi → transformasyon riski
- 1p/6q kaybı → transformasyon zamanı
- Genler:
  - TNFRSF14 (1p36) → tm süpresör gen → %18-46
  - TNFAIP/A20 → NFkB sinyal yolunun negatif düzenleyicisi
  - EPHA7 (6p) → tm süpresör → %72
- Epigenetik düzenleyiciler & antiapoptotik gen mutasyonları (erken dönem)
- Hücre siklusu düzenleyicilerinin kaybı → CDKN2A/B
- MYC & TP53

Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2007;25*(17):2426–33.
Montoto S, Fitzgibbon J. Transformation of indolent B-cell lymphomas. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2011;29*(14):1827–34.
Cheung KJ, Shah SP, Steidl C, et al. Genome-wide profiling of follicular lymphoma by array comparative genomic hybridization reveals prognostically significant DNA copy number imbalances. *Blood 2009;113*(1):137–48.
O'Shea D, O'Riain C, Gupta M, et al. Regions of acquired uniparental disomy at diagnosis of follicular lymphoma are associated with both overall survival and risk of transformation. *Blood 2009;113*(10):2298–301.
Cheung KJ, Johnson NA, Affleck JG, et al. Acquired TNFRSF14 mutations in follicular lymphoma are associated with worse prognosis. *Cancer Research 2010;70*(22):9166–74.
Launay E, Pangault C, Bertrand P, et al. High rate of TNFRSF14 gene alterations related to 1p36 region in de novo follicular lymphoma and impact on prognosis. *Leukemia 2012;26*(3):559–62.
Oricchio E, Nanjangud G, Wolfe AL, et al. The Eph-receptor A7 is a soluble tumor suppressor for follicular lymphoma. *Cell 2011;147*(3):554–64.

Foliküler lenfoma / Transformasyon

- Ortak ata progenitör hücre & IgHV somatik hipermutasyonu → FL transformasyonu dallanan bir olay

- FL ve tFL'de bulunan genetik değişiklikler:
  - Kromatin modifikasyonu → KMT2D, CREBBP, EZH2, MEF2B
  - İmmün düzenleme → TNFRSF14, CD58, B2M
  - JAK-STAT → STAT6, SOCS1
- tFL'de bulunan genetik değişiklikler:
  - EBF1 mutasyonu
  - BCR/NFkB sinyal yolağı mutasyonları
  - MYD88
  - TNFAIP3



Okosun J, Bodor C, Wang J, et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nature Genetics 2014;46*(2):176–81.
Carlotti E, Wrench D, Matthews J, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma may occur by divergent evolution from a common progenitor cell or by direct evolution from the follicular lymphoma clone. *Blood 2009;113*(15):3553–7.
Pasqualucci L, Khiabanian H, Fangazio M, et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Reports 2014;6*(1):130–40.
Bödör C, Reiniger L. Catalog of genetic progression of human cancers: non-Hodgkin lymphoma. Cancer Metastasis Rev 2016;35:109-127

Foliküler lenfoma / Transformasyon

- Genomik profil GCB DBBHL ile benzer >>>ABC (%16)
- ABC ile benzer tFL
  - CARD11, CD79B, MYD88 mutasyonları sık → hedefe yönelik tedaviler (İbrutinib)

Kridel R, Mottok A, Farinha P, et al. Cell-of-origin of transformed follicular lymphoma. *Blood* 2015, doi:10.1182/blood-2015-06-649905.
Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nature Medicine 2015;21*(8):922–6.

Marjinal zon lenfoma

- Post-germinal merkez marjinal zon B hücreler
- IgV somatik mutasyonları

ENL*	Nodal	Splenik
t(11;18)(q21;q21)* t(14;18)(q32;q21) t(1;14)(p22;q32) BCL10/MALT1 → NFkB *en sık, gastrik, Hp erad direnç t(3;14)(p14.1;q32) FOX1-IGH füzyonu → FOX1 Oküler, tiroid, cilt -6q23 (TNFAIP3) (%15-30) MYD88 (%6-10) Trizomi 3 & 18	+3 +18 -6q23	-7q +3q NOTCH2 KLF2

Du M, Diss TC, Xu C, et al. Ongoing mutation in MALT lymphoma immunoglobulin gene suggests that antigen stimulation plays a role in the clonal expansion. Leukemia 1996;10(7):1190-1197.
Johansson P, Klein-Hitpass L, Grabellus F, et al. Recurrent mutations in NFkB pathway components, KMT2D, and NOTCH 1 / 2 in ocular adnexal MALT-type marginal zone lymphomas. Oncotarget 2016;7(38):62627-39

Mantle hücreli lenfoma

- t(11;14)(q13;q32) → CCND1 geni ile IgH genini birleştirir → siklin D1 aşırı ekspresyonu
- Siklin D1 → Siklin bağımlı kinazlar (CDK4 ve 6) ile hücre siklusu kontrolü
- %1 Ig hafif zincir ile CCND2 veya 3 genleri birleşir → siklin D2/D3

- Kayıp: 1p (FAF1, CDKN2C), 1q (PROX1), 2q (BCL2L11, SP100), 6q (TNFAIP3, LATS1), 8p (MCPH1), 9p (CDKN2A, CDKN2B, MTAP, MOBKL2B), 9q, 10p, 11q (ATM, BIRC3), 13q (RB1, ING1, CUL4A), 17p (TP53), 19p (TNF, MOBKL2A)
- Kazanım: 3q, 7p, 8q24 (MYC), 10p (BMI1), 11q (MAP6, CCND1), 12q (CDK4, MDM2, CENTG1), 13q (MIR17HG), 15q, 18q (BCL2)
- Hücre siklus kontrolü (CCND1, CDK4), hücresel sağkalım (BCL2, BCL2L11), DNA onarımı (ATM), sinyal yolakları (MOBKL2A/B), mikrotübül sistemi (MAP6)
- Kompleks karyotip, 9p21 kaybı (CDKN2A/B) → kötü prognoz

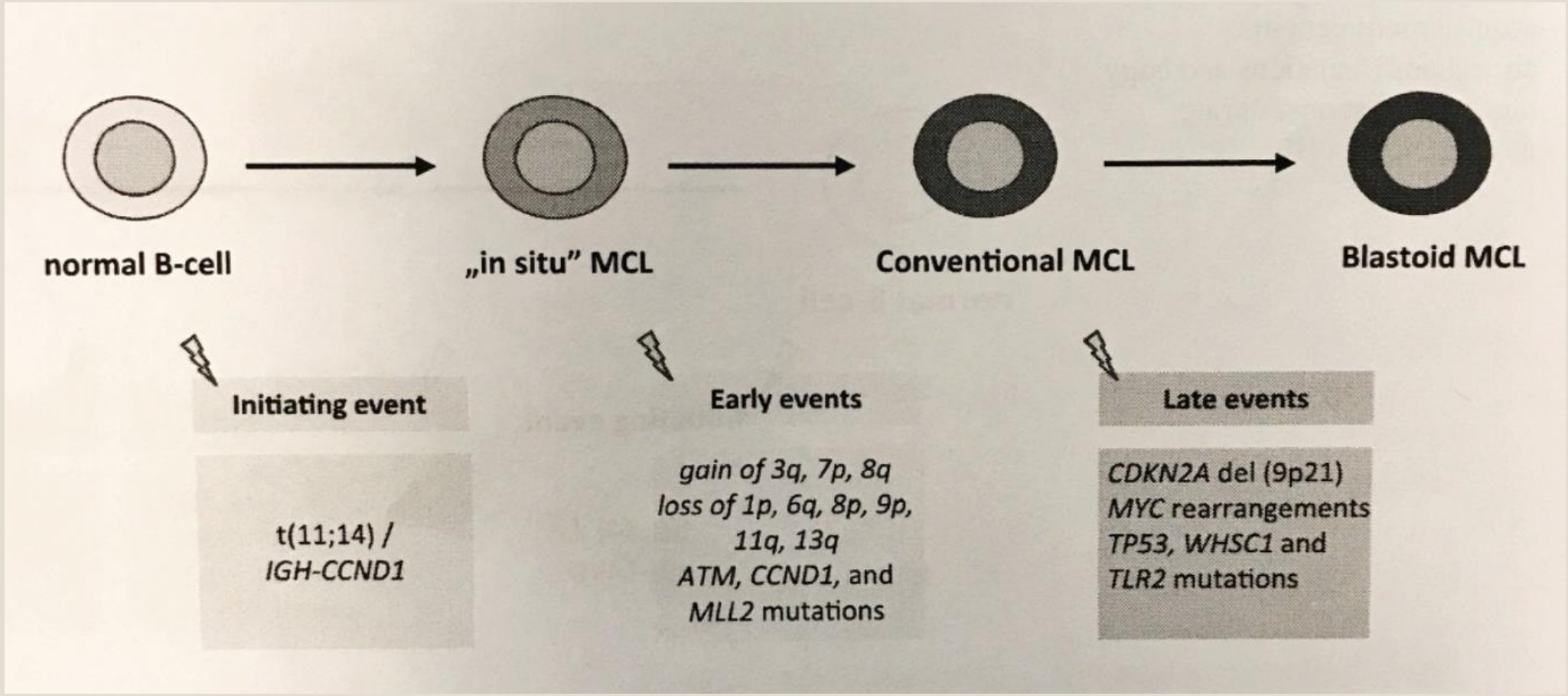
Bertoni F, Rinaldi A, Zucca E, Cavalli F. Update on the molecular biology of mantle cell lymphoma. *Hematological Oncology 2006;24*(1):22–7.
Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1(−) mantle cell lymphoma. *Blood 2013;121*(8):1394–402.
Wlodarska I, Dierickx D, Vanhentenrijk V, et al. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphomas. *Blood 2008;111*(12):5683–90.
Royo C, Salaverria I, Hartmann EM, et al. The complex landscape of genetic alterations in mantle cell lymphoma. *Seminars in Cancer Biology 2011;21*(5):322–34.
Salaverria I, Zettl A, Bea S, et al. Specific secondary genetic alterations in mantle cell lymphoma provide prognostic information independent of the gene expression-based proliferation signature. *Journal of Clinical Oncology:Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2007;25*(10):1216–22.

Mantle hücreli lenfoma / Sürücü mutasyonlar

- ATM (%40) → SOX11 ekspresyonu ile birliktelik sık
- CCND1 (%14-35) → SOX11 (-) IgHV mutasyonu (+)
- TP53 (%20) → SOX 11 veya IgHV mutasyonu verlığından bağımsız
- WHSC1, MLL2, MEF2B mutasyonları→ SOX11 (+) IgHV mutasyonu (-)
- TLR2 mutasyonu → SOX11 (-) IgHV mutasyonu (+)
- BIRC3, NOTCH1, NOTCH2, RB1, SMARCA4, APC, UBR5, POT1, FAT4, ROBO2
- NOTCH1/2 ve TP53 → kısa sağkalım, OS için bağımsız risk faktörleri
- NFkB, TRAF2, BIRC3 → BTK inhibitörü İbrutinibe direnç → mutasyona uğrayan alt klon
- Blastoid varyant → IgHV mutasyonu (-) SOX11 (+) CDKN2A kaybı ve TP53 inaktivasyonu, NOTCH1/2

Bea S, Valdes-Mas R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2013;110*(45):18250–5.
Meissner B, Kridel R, Lim RS, et al. The E3 ubiquitin ligase UBR5 is recurrently mutated in mantle cell lymphoma. *Blood 2013;121*(16):3161–4.
Kridel R, Meissner B, Rogic S, et al. Whole transcriptome sequencing reveals recurrent NOTCH1 mutations in mantle cell lymphoma. *Blood 2012;119*(9):1963–71.
Rahal R, Frick M, Romero R, et al. Pharmacological and genomic profiling identifies NF-kappaB-targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma. *Nature Medicine 2014;20*(1):87–92.
Bernard M, Gressin R, Lefrere F, et al. Blastic variant of mantle cell lymphoma: a rare but highly aggressive subtype. *Leukemia 2001;15*(11):1785–91.

Mantle hücreli lenfoma



Bödör C, Reiniger L. Catalog of genetic progression of human cancers: non-Hodgkin lymphoma. Cancer Metastasis Rev 2016;35:109-127

Mantle hücreli lenfoma

- İndolen seyir
  - IgHV hipermutasyonu
  - Kompleks olmayan karyotip
  - SOX11 ekspresyonu (-)

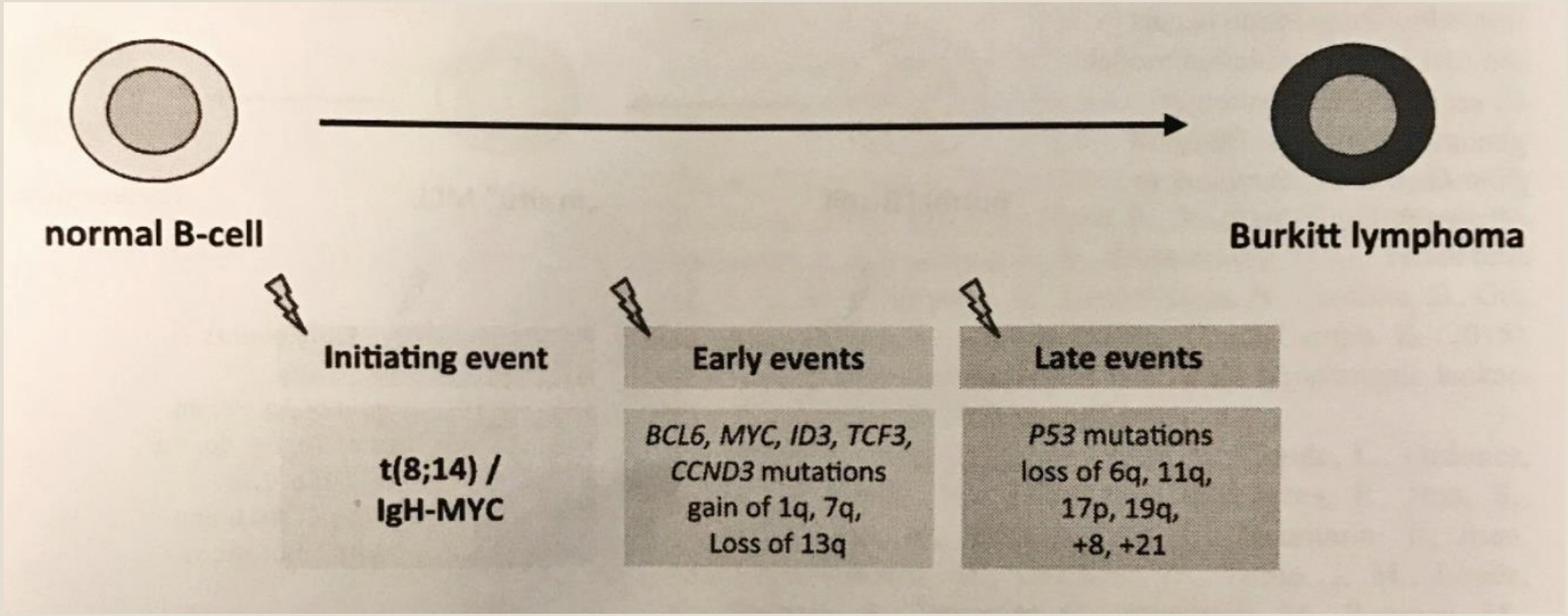
Fernandez V, Salamero O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Research 2010;70*(4):1408–18.
Orchard J, Garand R, Davis Z, et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood 2003;101*(12):4975–81.

Burkitt lenfoma

- c-MYC translokasyonu (%40)
  - c-MYC onkogeni (8q24) ile Ig genleri -- IgH (14q32) / IgK (2p12) / IgL (22q11)
  - t(8;14)(q24;q32)*
- Ek olarak
  - 1q ve 7q kazanımı, 13q kaybı
  - BCL6 mutasyonları
  - TP53 mutasyonları
  - PI3K yolağı mutasyonları
  - Hücre siklusu düzenleyen genlerde mutasyonlar
    - ID3 → tm süpresör
    - TCF3 → ID3 negatif düzenleyicisi
    - CCND3, RET, DDX3X

Klapproth K, Wirth T. Advances in the understanding of MYC-induced lymphomagenesis. *British Journal of Haematology 2010;149*(4):484–97.
Schmitz R, Young RM, Ceribelli M, et al. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature 2012;490*(7418):116–20.
Love C, Sun Z, Jima D, et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nature Genetics 2012;44*(12):1321–5.
Aukema SM, Theil L, Rohde M, et al. Sequential karyotyping in Burkitt lymphoma reveals a linear clonal evolution with increase in karyotype complexity and a high frequency of recurrent secondary aberrations. *British Journal of Haematology 2015;170*(6):814–25.
Berger R, Le Coniat M, Derre J, Vecchione D. Secondary nonrandom chromosomal abnormalities of band 13q34 in Burkitt lymphoma-leukemia. *Genes, chromosomes & cancer 1989;1*(2):115–8.
Richter J, Schlesner M, Hoffmann S, et al. Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nature Genetics 2012;44*(12):1316–20.
Nelson M, Perkins SL, Dave BJ, et al. An increased frequency of 13q deletions detected by fluorescence in situ hybridization and its impact on survival in children and adolescents with Burkitt lymphoma: results from the Children's Oncology Group study CCG-5961. *British Journal of Haematology 2010;148*(4):600–10.

Burkitt lenfoma



Bödör C, Reiniger L. Catalog of genetic progression of human cancers: non-Hodgkin lymphoma. Cancer Metastasis Rev 2016;35:109-127

Lenfoplazmasitik lenfoma

- MYD88 L265P mutasyonu (%90)
- CXCR4 mutasyonu → hastalık daha agresif & İbrutinib dirençli
- ARID1A mutasyonu

Swerdlow SH, Kuzu I, Dogan A, et al. The many faces of small B cell lymphomas with plasmacytic differentiation and the contribution of MYD88 testing. Virchows Archiv 2016;468(3):259-275
Pratap S, Scordino TS. Molecular and cellular genetics of non-Hodgkin lymphoma: Diagnostic and prognostic implications. Experimental and Molecular Pathology 2019;106:44-51

T hücreli lenfomalar

Anaplastik büyük hücreli lenfoma	Periferik T hücreli lenfoma
TCR gen yeniden düzenlenmesi (%90) Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) (2p23) • RAS-MAPK, PI3K-AKT, mTOR, STAT3 vb. **ALK+** • NPM1 (5q35) (%80)*, TPM3 (1q21) ile translokasyon • TNFRSF8, BATF, TMOD1, TP53 • BCL6, CEBPB, PTPN1, SERPINA **ALK-** • JAK/STAT, NFkB aktivasyonu • CCR7, CNTFR, IL21&22 • DUSP22 (6p25.3) (prognoz daha iyi) • TP63 (prognoz daha kötü	**GATA3** • CCR4, IL18RA, CXCR7, IK • Kötü prognoz **TBX21** (T-bet) Kompleks karyotip +7q, 8q, 17q, 22q -4q, 5q, 6q, 9p, 10q, 12q

Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. Blood 2014;123(19):2915-2923.
Lamant L, De Reynies A, Duplantier MM, et al. Gene expression profiling of systemic anaplastic large cell lymphoma reveals differences based on ALK status and two distinct morphologic ALK+ subtypes. Blood 2007;109(5):2156-2164.

Tanısal Önemi Olan Genetik Değişiklikler

- Büyük değişiklikler
  - Kromozomlar ile ilgili değişiklikler
  - Anöploidi
  - Translokasyonlar

- Küçük değişiklikler
  - Nokta mutasyonlar
  - İnsersiyonlar
  - Delesyonlar

Kos IA, Thurner L, Bittenbring JT, Christofyllakis K, Kaddu-Mulindwa D. Advances in Lymphoma Molecular Diagnostics. *Diagnostics* 2021;11,2174

Kromozomlar ile İlgili Değişiklikler / Translokasyonlar

- IgH geni → 14q32 (B lenfositler) → lenfomagenez

- *MYC* geni → 8. kromozom → önemli bir protoonkogeni kodlar
- MYC gen rearanjmanı → translokasyon ile → Burkitt lenfoma
  - t(8;14)(q24:q32) [%80]
  - t(2;8)(p12:q24) -- Ig hafif zincir / t(8;22)(q24:q11) [%20]

- t(14;18)(q32:q21)
  - IgH enhancer'ını BCL2 genine yakınlaştırır → artmış BCL2 ekspresyonu
  - Foliküler lenfoma [%80-96]

- t(11;14)(q13:q32)
  - 14q32'deki IgH gen enhancer'ını 11q13'teki siklin D1 ile yakınlaştırır → artmış siklin D1 ekspresyonu
  - Retinoblastom tümör süpresör gen inaktivasyonu
  - Mantle hücreli lenfoma

Kos IA, Thurner L, Bittenbring JT, Christofyllakis K, Kaddu-Mulindwa D. Advances in Lymphoma Molecular Diagnostics. *Diagnostics* 2021;11,2174
Fukuhara S, Rowley JD. Chromosome 14 translocations in non-Burkitt lymphomas. *Int. J. Cancer* 1978, *22*, 14–21.
Vaandrager JW, Schuuring ED, Zwikstra E, de Boer CJ, Kleiverda KK, Van Krieken JH, Kluin-Nelemans HC, Van Ommen GJ, Raap AK, Kluin PM. Direct Visualization of Dispersed 11q13 Chromosomal Translocations in Mantle Cell Lymphoma by Multicolor DNA Fiber Fluorescence in situ Hybridization. *Blood* 1996, *88*, 1177–1182.

Nokta Mutasyonlar / İnsersiyonlar

- Hastalık tanımlayıcı genetik özellikler
- *MYD88* L265P mutasyonu → LPL/Waldenström makroglobulinemisi
- Fenotip&genetik uyumsuzluk → ileri mutasyon analizleri
  - Burkitt benzeri lenfoma
    - DSÖ 2016 – provizyonel antite
    - MYC rearanjmanı (-)
    - 11q değişiklikleri (+)
  - Foliküler lenfoma
    - 1p36 delesyonu
    - Lokalize inguinal kitle
    - BCL2 rearanjmanı (-)

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood J. Am. Soc. Hematol.* 2016, *127*, 2375–2390.
Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, Sheehy P, Manning RJ, Patterson CJ, Tripsas C, et al. MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenstro̲m's Macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 2012, *367*, 826–833.
Gonzalez-Farre B, Ramis-Zaldívar JE, Villalobos JS, Balagué O, Celis V, Amoros JV, Nadeu F, Sabado C, Ferrández A, Garrido, M, et al. Burkitt-like lymphoma with 11q aberration: A germinal center-derived lymphoma genetically unrelated to Burkitt lymphoma. *Haematologica* 2019, *104*, 1822–1829.
Zamò A, Pischimarov J, Horn H, Ott G, Rosenwald A, Leich E. The exomic landscape of t(14;18)-negative diffuse follicular lymphoma with 1p36 deletion. *Br. J. Haematol.* 2017, *180*, 391–394.

Table 1. Genetic alterations with consolidated clinical implications in NHL.

Disease	Genetic Alteration	Clinical Significance
Burkitt lymphoma	*MYC* rearrangements: t(8;14)(q24:q32), t(2;8)(p12;q24) and t(8;22)(q24;q11)	Diagnosis
Burkitt-like lymphoma with 11q aberrations	Aberrations in the 11q chromosome and no *MYC* rearrangements	Diagnosis
Follicular lymphoma	Rearrangement of BCL2 gene, t(14;18)(q32; q21)	Diagnosis
Mantel cell lymphoma	Rearrangement of the cyclin D1 gene, t(11;14)(q13;q32)	Diagnosis
	TP53, complex karyotype, IGHV status and SOX11	Differentiation between aggressive and non-aggressive subtypes, possibly impacting therapy decision
	C481S	Therapy (ibrutinib resistance)
Hairy cell leukemia	BRAF V600 E/K	Diagnosis
Hairy cell leukemia variant	MAPK1	Diagnosis
Lymphoplasmacytic lymphoma	MYD88 p.L26P	Diagnosis and therapy
	CXCR4	Therapy
Chronic lymphocytic leukemia	TP53/del(17p)	Prognosis and therapy
	IGVH mutations status	
	Del(11q)	
	Del(13q)	
	Trisomy 12	
	Complex karyotype	
	C481S	Therapy (Ibrutinib resistance)
Multiple myeloma	del(17p) t(4;14) and t(14;16)	Prognosis/risk stratification and choice of treatment
Diffuse large B cell lymphoma	MYC or BCL2	Prognosis
	TP53	Prognosis
High-grade lymphoma	MYC and BCL2, MYC and BCL6 or MYC, BCL2 and BCL6	Diagnosis and therapy
Anaplastic large-cell lymphoma	ALK	Therapy

Prognostik Önemi Olan Genetik Değişiklikler

- IPI, R-IPI, NCCN-IPI mutasyonları içermiyor!
- TP53 gen mutasyonları → DBBHL, MCL kötü prognoz
- MCL
  - IgH hipermutasyonu, kompleks karyotip (-) → indolen seyir
  - Kompleks karyotip, SOX11 → agresif seyir

Xu P, Liu X, Ouyang J, Chen B. TP53 mutation predicts the poor prognosis of non-Hodgkin lymphomas: Evidence from a meta-analysis. *PLoS ONE* 2017, *12*, e0174809.
Xu-Monette ZY, Wu L, Visco C, Tai YC, Tzankov A, Liu WM, Montes-Moreno S, Dybkœr K, Chiu A, Orazi A, et al. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: Report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood J. Am. Soc. Hematol.* 2012, *120*, 3986–3996.
Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, Painter D, Smith AG, Roman E, Cooke SL, Ruiz C, Glover P, Van Hoppe SJL, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: A Haematological Malignancy Research Network report. *Blood* 2020, *135*, 1759–1771.
Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, Montano-Almendras CP, Husby S, Freiburghaus C, Ek S, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017, *130*, 1903–1910.
Shipp, M.A. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993, *329*, 987–994.
Fernàndez V, Salamero O, Espinet B, Solé F, Royo C, Navarro A, Camacho F, Beà S, Hartmann E, Amador V, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* 2010, *70*, 1408–1418.

Prognostik Önemi Olan Genetik Değişiklikler

- DBBHL
  - Çift ekspressör / çift vuruş
    - MYC ve BCL2 ekspresyonu → kötü prognoz
    - FISH ile MYC ve BCL2 / MYC ve BCL6 → çift vuru
    - MYC, BCL2, BCL6 pozitif → üçlü vuru
  - GEP (microarray)
    - B hücre farklılaşmasında farklı evreler / farklı hücre kökeni
    - 2 farklı moleküler alt tip, farklı fenotip, DSÖ 2 farklı antite
      - Aktive B hücre (ABC) → kötü prognoz
      - Germinal merkez B hücre (GCB)

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000, *403*, 503–511.
Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, Xu W, Tan B, Goldschmidt N, Iqbal J, et al. Stromal Gene Signatures in Large-B-Cell Lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2008, *359*, 2313–2323.
Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, Gascoyne RD, Muller-Hermelink HK, Smeland EB, Giltnane JM, et al. The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002, *346*, 1937–1947.
Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, Liu WM, Visco C, Li Y, Miranda RN, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013, *121*, 4021–4031.
Nowakowski GS, Feldman T, Rimsza LM, Westin JR, Witzig TE, Zinzani PL. Integrating precision medicine through evaluation of cell of origin in treatment planning for diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2019, 9, 48.

Prognostik Önemi Olan Genetik Değişiklikler

- DBBHL → 3 çalışma grubu tarafından geliştirilmiş genetik sınıflamalar
- Schmitz et al
- Chapuy et al
- Wright et al

Schmitz et al

- 574 DBBHL tanılı hasta
- Biyopsi örnekleri
- 4 genetik alt tip:
  - MCD** → MYD88 p.L265P ve CD79B mutasyonlarının birlikteliği
  - BN2 → BCL6 füzyonları ve NOTCH2 mutasyonları
  - N1** → NOTCH1 mutasyonu
  - EZB → EZH2 mutasyonu ve BCL2 translokasyonu

** MCD ve N1 → sıklıkla ABC tip ve kötü prognozlu

MCD → ENL

EZB → GCB

BN2 → karışık, MZL

Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, Roulland S, Kasbekar M, Young RM, Shaffer AL, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2018, *378*, 1396–1407.

Chapuy et al

- 304 DBBHL tanılı hasta → 5 altgrup (C1-C5)
  - 2 farklı GCB alt grubu → farklı seyir & hedefler
  - ABC & GCB grup → TP53 her 2 allelde inaktivasyon, CDKN2A kaybı ve ilişkili genomik instabilite
  - Düşük riskli bir ABC tipi → marjinal zon kaynaklı DBBHL
  - Prognoz IPI'den bağımsız

Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
BCL6 NOTCH2 FAS NFkB • BCL10 • TNFAIP3 ABC benzeri MZL benzeri genetik profil İyi seyir	TP53 -9p21.13/CDKN2A -13q14.2/RB1 ABC & GCB benzeri	BCL2 EZH2 PTEN GCB benzeri Kötü prognoz	BRAF STAT3 CD58, CD70, CD83 kodlayan genler CARD11 GCB benzeri İyi prognoz	+18q MYD88 CD79B ABC benzeri ENL Kötü prognoz

Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, Lawrence MS, Roemer MG, Li AJ, Ziepert M, et al. Molecular Subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. *Nat. Med.* 2018, *24*, 679.

Wright et al

- Schmitz et al sınıflamasını baz alır
- Olasılık algoritması "LymphGen"
- +2 alt grup:
  - A53 → TP53 inaktivasyonu olan olgular
  - ST2 → Tekrarlayan TET2, P2RY8 ve SGK1 mutasyonları

Wright GW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, Wang JQ, Schmitz R, Morin RD, Tang J, Jiang A, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell.* 2020, *37*, 551–568.e14.

Terapötik Önemi Olan Genetik Değişiklikler: DBBHL

- İkili/üçlü vuruş → R-CHOP yerine daha yoğun rejim? Ör. R-EPOCH (veriler var ancak kanıt sınırlı, randomize faz III çalışma yok)
- BN2 ve MCD alt tipleri kronik aktif BCR sinyaline bağlı → BTK inhibisyonuna duyarlı
- MYD88 → İbrutinibe yanıt

Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, Lawrence MS, Roemer MG, Li AJ, Ziepert M, et al. Molecular Subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. *Nat. Med.* 2018, *24*, 679.
Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, Lih CJ, Williams PM, Shaffer AL, Gerecitano J, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat. Med.* 2015, *21*, 922–926.
Friedberg JW. How I treat double-hit lymphoma. *Blood* 2017, *130*, 590–596.
Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, Ahmed M, Rodriguez MA, Hagemeister FB, Fowler N, et al. Double hit lymphoma: The MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br. J. Haematol.* 2014, *166*, 891–901.
Dunleavy K, Fanale M, LaCasce A, Noy A, Caimi P, Parekh S, Hayslip JW, Jagadeesh MD, Lord RS, Lechowicz MJ, et al. Preliminary Report of a Multicenter Prospective Phase II Study of DA-EPOCH-R in MYC-Rearranged Aggressive B-Cell Lymphoma. *Blood* 2014, *124*, 395.

Terapötik Önemi Olan Genetik Değişiklikler: LPL

- MYD88 L265P mutasyonu & BTK ile KB aktivasyonu indüklenir
- BTK inhibitörü İbrutinib

- CXCR4'te WHIM benzeri mutasyonlar → LPL'de %30

*WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis)

Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, Sheehy P, Manning RJ, Patterson CJ, Tripsas C, et al. MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 2012, *367*, 826–833.
Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, Argyropoulos KV, Yang G, Cao Y, Xu L, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 2015, *372*, 1430–1440.
Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, Manning RJ, Tripsas C, Patterson CJ, Sheehy P, et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood J. Am. Soc. Hematol.* 2014, *123*, 1637–1646.

Terapötik Önemi Olan Genetik Değişiklikler: WM

- Çok merkezli çalışma
- Nüks WM
- MYD88 L265P ve CXCR4 mutasyon durumuna göre tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- MYD88 L265P (+) CXCR4 (-) → OR %100 majör yanıt %91.2
- MYD88 L265P (+) CXCR4 (+) → OR %85.7 majör yanıt %61.9
- MYD88 L265P (-) CXCR4 (-) → OR %71.4 majör yanıt %28.6

Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, Argyropoulos KV, Yang G, Cao Y, Xu L, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 2015, *372*, 1430–1440.

Terapötik Önemi Olan Genetik Değişiklikler: T Hücreli Lenfomalar

- ALCL
- Standart tedavi: İndüksiyon (CHOP benzeri) + OKHN ile konsolidasyon
- ALK (+) vs (-) ALCL → farklı klinikopatolojik özellikler
- ALK (+) ALCL standart risk (IPI I-II) → OKHN ile konsolidasyon önerilmeyebilir (IID)
- ALK (-) DUSP22 (+) → OKHN ile konsolidasyon önerilmeyebilir (IIIC)

D'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, Pedersen MB, Ladetto M. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Ann. Oncol.* 2015, *26*, 108–115.
Shustov A, Cabrera ME, Civallero M, Bellei M, Ko YH, Manni M, Skrypets T, Horwitz SM, De Souza CA, Radford JA, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: Features and outcomes of 235 patients from the International T-Cell Project. *Blood Adv*. 2021, *5*, 640–648.

Terapötik Önemi Olan Genetik Değişiklikler: Direnç Mekanizmaları

- İbrutinib
  - C481 geri dönüşsüz bağlanır → BTK inhibisyonu
  - İbrutinibe dirençli hastalar → periferik kanda tüm ekzom dizileme → C481S proteininde sistein-serin mutasyonu → İbrutinib BTK'ye bağlanamaz
  - BCR sinyali ile ilişkili molekül PLCgamma2 mutasyonları → işlev kazanımı → BTK'den bağımsız B hücre reseptör aracılı aktivasyon

Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, Li S, Pan Z, Thamm DH, Miller RA, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, *107*, 13075–13080.
Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS, Xue L, Li DHH, Steggerda SM, Versele M, et al. Resistance Mechanisms for the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib. *N. Engl. J. Med.* 2014, *370*, 2286–2294.

Terapötik Önemi Olan Genetik Değişiklikler: Direnç Mekanizmaları

- Venetoklaks
  - BCL2 mutasyonları (p.G101V) → ilaç affinitesi azalır
  - MCL1 aşırı ekspresyonu, kompleks transkripsiyonel yeniden programlama → hücresel enerji/metabolik yolaklarda değişiklikler

Klener P, Klanova M. Drug Resistance in Non-Hodgkin Lymphomas. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, *21*, 2081.
Guièze R, Liu VM, Rosebrock D, Jourdain AA, Hernández-Sánchez M, Zurita AM, Sun J, Ten Hacken E, Baranowski K, Thompson PA, et al. Mitochondrial Reprogramming Underlies Resistance to BCL-2 Inhibition in Lymphoid Malignancies. *Cancer Cell* 2019, *36*, 369-384.e13.
Prukova D, Andera L, Nahacka Z, Karolova J, Svaton M, Klanova M, Havranek O, Soukup J, Svobodova K, Zemanova Z, et al. Cotargeting of BCL2 with Venetoclax and MCL1 with S63845 Is Synthetically Lethal In Vivo in Relapsed Mantle Cell Lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2019, *25*, 4455–4465.

Moleküler yöntemlerde gelişmeler → Klinik Pratik

- Büyük değişiklikler
  - Karyotip analizi
  - FISH
  - PCR

- Küçük değişiklikler
  - Sanger dizileme
  - Fragman analizi
  - Allel özgül oligonükleotidler ile PCR

Solomon JP, Arcila ME. Molecular diagnostics of non-hodgkin lymphoma. *Cancer J.* 2020, *26*, 186–194.
Newman AM, Bratman SV, To J, Wynne JF, Eclov NC, Modlin LA, Liu CL, Neal JW, Wakelee HA, Merritt RE, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat. Med.* 2014, *20*, 548–554.

Moleküler Yöntemler

- Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon
- Tek nükleotid polimorfizmi, Sanger dizileme & NGS
- Likid biyopsi
- CAPP sekanslama
- Viral hücreden bağımsız DNA
- Eksozomlar
- MikroRNA

Kos IA, Thurner L, Bittenbring JT, Christofyllakis K, Kaddu-Mulindwa D. Advances in Lymphoma Molecular Diagnostics. *Diagnostics* 2021;11,2174

Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon

- Metafaz
- Hasta DNA'sı sağlıklı kontrol ile karşılaştırılıyor
- Her 2 örnek farklı renklerde floresanlı nükleotidler ile işaretlenir
- 1:1 karışım
- Renk farklılıkları değerlendirilir → Kopya sayısı varyasyonları (CNV) belirlenir
- Zaman alıcı
- Mikroarray tekniği ile birleştirilerek sonuçlar iyileştiriliyor → array CGH
  - Çok sayıda farklı boyutlarda oligonükleotid prob
  - Lenfomalarda immünokemoterapiye yanıt (CNV)

Nowak NJ, Miecznikowski J, Moore SR, Gaile D, Bobadilla D, Smith DD, Kernstine K, Forman SJ, Mhawech-Fauceglia P, Reid M, et al. Challenges in array comparative genomic hybridization for the analysis of cancer samples. *Genet. Med.* 2007, *9*, 585–595.
Theisen A. Microarray-based Comparative Genomic Hybridization (aCGH). *Nat. Educ.* 2008, *1*, 45.
Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995, *270*, 467–470.
Kreisel F, Kulkarni S, Kerns RT, Hassan A, Deshmukh H, Nagarajan R, Frater JL, Cashen A. High-resolution array comparative genomic hybridization (aCGH) identifies copy number alterations in diffuse large B-cell lymphoma that predict response to immuno-chemotherapy. *Cancer Genet.* 2011, *204*, 129–137.

Tek nükleotid polimorfizmi, Sanger dizileme & NGS

- SNP arrays ile CNV & heterozigotluğun kaybı tespit edilir
- Sanger dizileme
  - in vitro DNA replikasyonu esnasında radyoaktif veya floresan işaretli zincir durdurucu deoksinükleotidlerin DNA polimeraz ile eklenmesi
  - DNA fragmanları ısı ile denatüre & jel elektroforez ile büyüklüklerine göre ayrılır
  - İnsersiyon, delesyon, yer değiştirme

- NGS
  - Floresan nükleotidler
  - Tek seferde milyonlarca fragman
  - Yüksek verimli dizilemeden yararlanan yeni tekniklerin ortaya çıkışı
  - Tüm genomun 1 gün içinde dizilenmesi

Song J, Shao H. SNP Array in Hematopoietic Neoplasms: A Review. *Microarrays* 2015, *5*, 1.
Sanger F, Coulson A. A Rapid Method for Determining Sequences in DNA by Primed Synthesis with DNA Polymerase. *J. Mol. Biol.* 1975, *94*, 441–448.
Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* 2013, *98*, 236–238.
Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017, *14*, 531–548.

Likid biyopsi

- Periferik kanda tm izlerini gösteren invazif olmayan bir yöntem
  - Patolojik örnek almanın zor olduğu durumlar
  - Anatomik olarak ulaşılması zor bölge
  - Kritik durumdaki hastalar
  - Cerrahi risk
  - Takipte görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığının sınırlı olması

- Tm hücrelerinden salınan genetik materyaller → DNA, mikroRNA, eksozom
- Hücreden bağımsız DNA → kanda saptanan düzey enfeksiyon, kanser vb artar
- Kanser → dolaşan tm DNA → hedefe yönelik, tüm genom/ekzom
- Duyarlılık tm DNA/sağlıklı DNA oranına bağlı
- NHL → BL, DBBHL, MCL, FL, ALCL → dolaşan tm DNA

Newman AM, Bratman SV, To J, Wynne JF, Eclov NC, Modlin LA, Liu CL, Neal JW, Wakelee HA, Merritt RE, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat. Med.* 2014, *20*, 548–554.
Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017, *14*, 531–548.
Fernández-Lázaro D, Hernández JLG, García AC, del Castillo AC, Hueso MV, Cruz-Hernández JJ. Clinical perspective and translational oncology of liquid biopsy. *Diagnostics* 2020, *10*, 443.
Lv L, Liu Y. Clinical Application of Liquid Biopsy in Non-Hodgkin Lymphoma. *Front. Oncol.* 2021, *11*, 840.
Stroun M, Anker P, Maurice P, Lyautey J, Lederrey C, Beljanski M. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology* 1989, *46*, 318–322.
Scherer F, Kurtz DM, Newman AM, Stehr H, Craig AFM, Esfahani MS, Lovejoy AF, Chabon JJ, Klass DM, Liu CL, et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA. *Sci. Transl. Med.* 2016, *8*, 364ra155.

CAPP sekanslama

- CAncer Personalized Profiling by deep Sequencing (CAPP-Seq)
- Bilinen mutasyonları aramak
- Hücresel köken tayinine göre tümörlerin sınıflandırılması
- DBBHL odaklı sekanslama paneli → hedefler: SNV, BCL2, BCL6, MYC ve IGH insersiyon/delesyon/kırılma noktaları
- DBBHL Schmitz et al 2018 alt gruplara göre tanımlama için de kullanılabilir
- Tedavi altında ortaya çıkan somatik mutasyonların tespiti
- Tedavi direnci ile ilgili mutasyonlar
- FL-transformasyon
- Prognostik öngörüde bulunma
- Dolaşan tm DNA tespiti

Scherer F, Kurtz DM, Newman AM, Stehr H, Craig AFM, Esfahani MS, Lovejoy AF, Chabon JJ, Klass DM, Liu CL, et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA. *Sci. Transl. Med.* 2016, *8*, 364ra155.
Esfahani MS, Alig S, Kurtz DM, Soo J, Jin MC, Macaulay C, Craig AFM, Garofalo A, Steen CB, Scherer F, et al. Towards Non-Invasive Classification of DLBCL Genetic Subtypes by Ctdna Profiling. *Blood* 2019, *134* (Suppl. 1), 551.

Viral DNA

- EBV - İnsan gamma-1 herpesvirüs ailesi
- Lenfoproliferatif hastalık ve B-, T/NK hücreli lenfomalarda etiyolojide yer alır
- Dolaşan EBV DNA → tedavi öncesi ve sonrası
  - Tedavi yanıtı
  - Prognoz
    - D8 EBV DNA (+) → EFS kısa
    - NK/T hücreli lenfoma&SMILE

Mundo L, Del Porro L, Granai M, Siciliano MC, Mancini V, Santi R, Marcar L, Vrzalikova K, Vergoni F, Di Stefano G, et al. Frequent traces of EBV infection in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas classified as EBV-negative by routine methods: Expanding the landscape of EBV-related lymphomas. *Mod. Pathol.* 2020, *33*, 2407–2421.
Kwong YL, Pang AWK, Leung AYH, Chim C, Tse E. Quantification of circulating Epstein–Barr virus DNA in NK/T-cell lymphoma treated with the SMILE protocol: Diagnostic and prognostic significance. *Leukemia* 2013, *28*, 865–870.

Eksozomlar

- Geç 1960lar, elektron mikroskopi → ekstraselüler veziküller
- Karmaşık bir hücre iletişim sistemi → hücresel materyalin veziküler membran içerisinde taşınması
- Normal homeostaz & Kanserler

- Eksozomlar bir ekstraselüler vezikül çeşidi → DNA, RNA taşır
- İmmün hücreler ile etkileşim → Antitm immüniteyi etkiler
- İçerikleri ile (öz. mikroRNA) kemik iliği mikroçevresini değiştirir
- İlaç direnci → İmmünoterapiler ile etkileşim

- Daha geniş kapsamlı çalışmalar ve validasyon ihtiyacı var

Boyiadzis M, Whiteside TL. The emerging roles of tumor derived exosomes in hematological malignancies. *Leukemia* 2017,*31*,1259–1268.
Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, Sjostrand M, Lee JJ, Lotvall JO. Exosome mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell Biol.* 2007, *9*, 654–659.
Fernandes M, Teixeira AL, Medeiros R. The opportunistic effect of exosomes on Non-Hodgkin Lymphoma microenvironment modulation. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019, *144*, 102825.

MikroRNA

- Genetik değişiklik → Transkripsiyon → fonksiyonel proteinler → onkogenez
- Kodlayıcı olmayan genetik materyal → RNA önem kazandı
- MikroRNA → gen ekspresyonunu düzenleyici rol
- Up-/downregulation → lenfomagenez
- MikroRNA hedef mRNA'ya bağlanır → geni susturma
- MikroRNA'daki değişiklikler → protein ekspresyonunda değişiklik → tm gelişimi
- miR-155 aşırı ekspresyonu → FL, ABC DBBHHL
- miR-17-9, miR-21, miR-150, miR-34a
- Biyopsi materyali, serum, plazma, kemik iliği
- Likid biyopsi incelemesine uygun
- miR-224, miR-455-3p, miR-1236, miR-33a, miR-520d-3p → kemoterapi yanıtı

Fernandez-Mercado LMACHLM, Manterola L, Lawrie C. MicroRNAs in Lymphoma: Regulatory Role and Biomarker Potential. *Curr. Genom.* 2015, *16*, 349–358
Fang C, Zhu DX, Dong HJ, Zhou ZJ, Wang YH, Liu L, Fan L, Miao KR, Liu P, Xu W, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers for diffuse large B cell lymphoma. *Ann. Hematol.* 2011, *91*, 553–559.
Musilova K, Mraz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: How a complex biology gets more complex. *Leukemia* 2014, *29*, 1004–1017.
Mattick J. Non-coding RNAs: The architects of eukaryotic complexity. *EMBORep* 2001,*2*,986–991.
Lawrie CH, Soneji S, Marafioti T, Cooper CD, Palazzo S, Paterson JC, Cattan H, Enver T, Mager R, Boultwood J, et al. Microrna expression distinguishes between germinal center B cell-like and activated B cell-like subtypes of diffuse large B cell lymphoma. *Int. J. Cancer* 2007, *121*, 1156–1161.
Song G, Gu L, Li J, Tang Z, Liu H, Chen B, Sun X, He B, Pan Y, Wang S, et al. Serum microRNA expression profiling predict response to R-CHOP treatment in diffuse large B cell lymphoma patients. *Ann. Hematol.* 2014, *93*, 1735–1743.

MikroRNA

- 16 kan donörü, DBBHL tanısı almış, plazma örnekleri
- miR-328, miR-21-5p, miR-326, miR-199a-5p → tanı anında upregulated
- miR-326, miR-199a-5p → tanı öncesi son örnekte de upregulated
- miR-375 → DBBHL'de ve tanı öncesi örneklerde downregulated
- Sx/tanı öncesi mikroRNA up-/downregülasyonu

- Tanıda rol oynayabilir mi?
- Daha yüksek hasta sayısı olan çalışmalar ile valide edilmeli

Jørgensen S, Paulsen IW, Hansen JW, Tholstrup D, Hother C, Sørensen E, Petersen MS, Nielsen KR, Rostgaard K, Larsen MAH, et al. The value of circulating microRNAs for early diagnosis of B-cell lymphoma: A case-control study on historical samples. *Sci. Rep.* 2020, *10*, 9637.

Table 2. Non-invasive molecular methods for NHLs.

Method	Possible Clinical Implications	Disadvantages
Circulating-tumor-DNA-based 1. CAPP sequencing; 2. Ig-HTS; 3. Whole-genome sequencing; 4. Digital PCR; 5. SNV and CNV.	Diagnosis, risk stratification, follow-up (MRD and response to treatment) and directing therapy	1. Not commercially available; 2. Only suitable for MRD; 3. Low cost and time effectiveness, not suitable for MRD; 4. Low throughput, depends on hotspots; 5. Lower sensitivity.
Circulating-tumor-cells-based	Diagnosis, risk stratification, follow-up (MRD and response to treatment) and directing therapy	Limited sensitivity for non-leukemic NHLs
Micro-RNA	Diagnosis, risk stratification, follow-up (MRD and response to treatment) and directing therapy, possibly as a therapeutic approach	Not yet clinically stablished
Exosomes	Diagnosis, follow-up, directing therapy and possibly as a therapeutic approach	Limitations of technique: difficulties in isolating exosomes. Not yet clinically established
Detection of viral cell-free DNA	Follow up (MRD and response to treatment)	Available for a limited number of NHLs

CAPP—CAncer Personalized Profiling; Ig-HTS—immunoglobulin high-throughput sequencing; PCR—polymerase chain reaction; SNV—single-nucleotide variation; CNV—copy number variation; MRD—minimal residual disease; and NHL—non-Hodgkin lymphoma.

Kos IA, Thurner L, Bittenbring JT, Christofyllakis K, Kaddu-Mulindwa D. Advances in Lymphoma Molecular Diagnostics. *Diagnostics* 2021;11,2174

Klinik Pratikte Gelecek…

- Dolaşan DNA
  - klasik tanı yöntemlerinin yerine kullanımını destekler yeterli veri yok
  - Ileri evre hastalıkta dahi saptanamayabilir
  - Tanı konulduktan sonrası için likid biyopsi
  - Ortalama tümör hacmi ve klonal yapıyı anlamak
  - Tedaviye dirençli klon varlığı
  - DBBHL, CAPP-Seq ile dolaşan DNA
  - nüksün klinik kanıt olmadan önce erken tespiti (MRD)
  - PET ile birlikte klinik pratiğe geçebilir mi?
  - Lenfomalar heterojen, öz. ENL (+) ise diğer kanserleri taklit edebilir
  - geniş kapsamlı genetik analizler gerekli → maliyet & zaman
  - Doku biyopsisi
  - tanıda halen altın standart
  - eksizyonel biyopsi

Sonuç olarak…

- Moleküler ve sitogenetik yöntemlerdeki gelişmeler ile
  - Lenfomagenez konusundaki bilgimiz artıyor…
    - Malign dönüşümden sorumlu önceden bilinmeyen sinyal yolakları
    - Klonal evolüsyonun detaylı tanımı
  - Günlük klinik pratikte --tanı, risk sınıflaması, biyobelirteçler, terapötik hedeflerin belirlenmesi, direnç ve prognoz- kullanabileceğimiz araçlar artıyor…

- Son yıllardaki gelişmelere rağmen
  - validasyon ☹
  - deneysel kullanım ile sınırlı ☹
  - Maliyet 👎 & Ulaşılabilirlik 👍

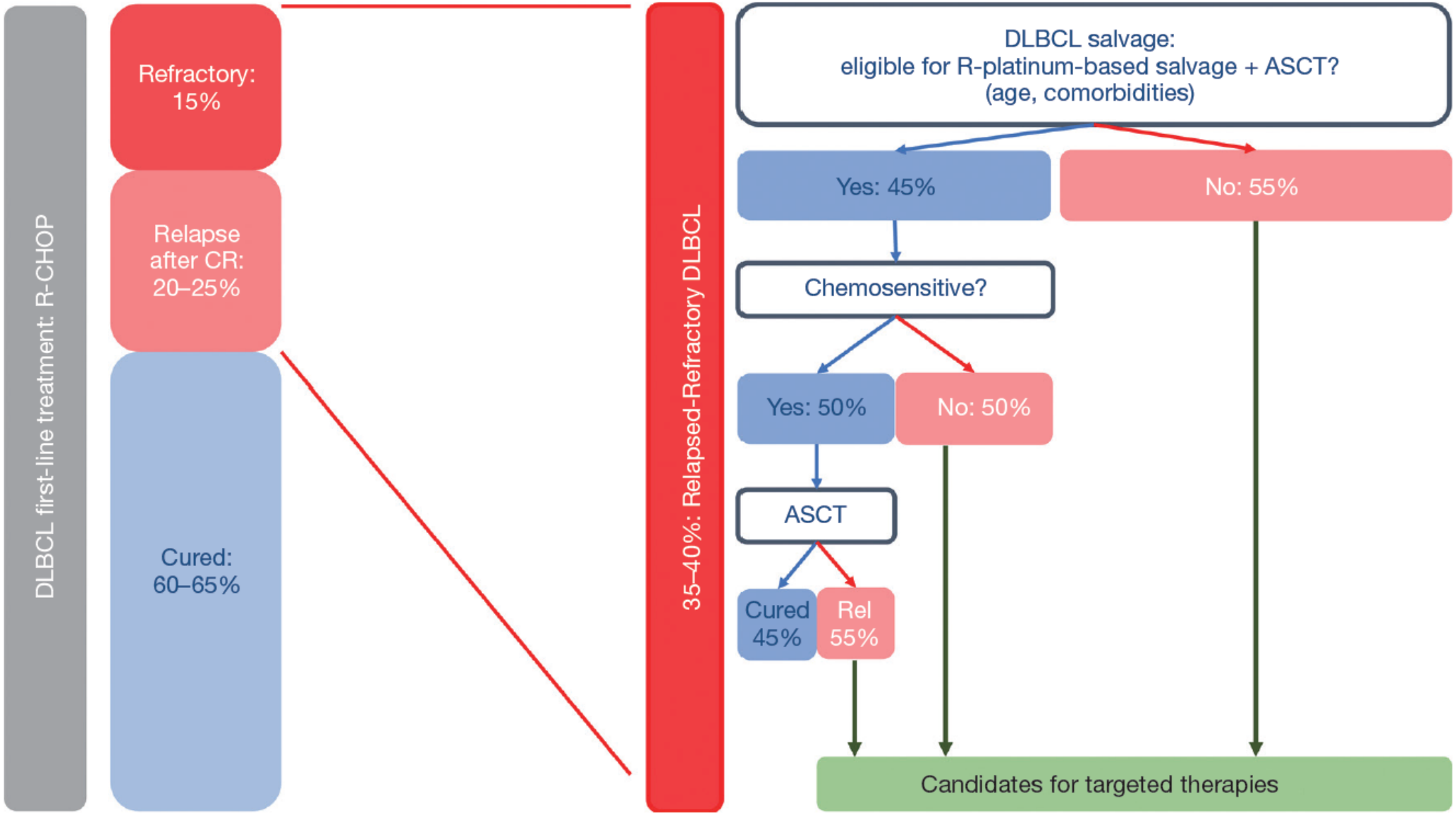
→ Yeni yöntemler lenfomalarda klinik yaklaşım üzerine etkili olabilir…

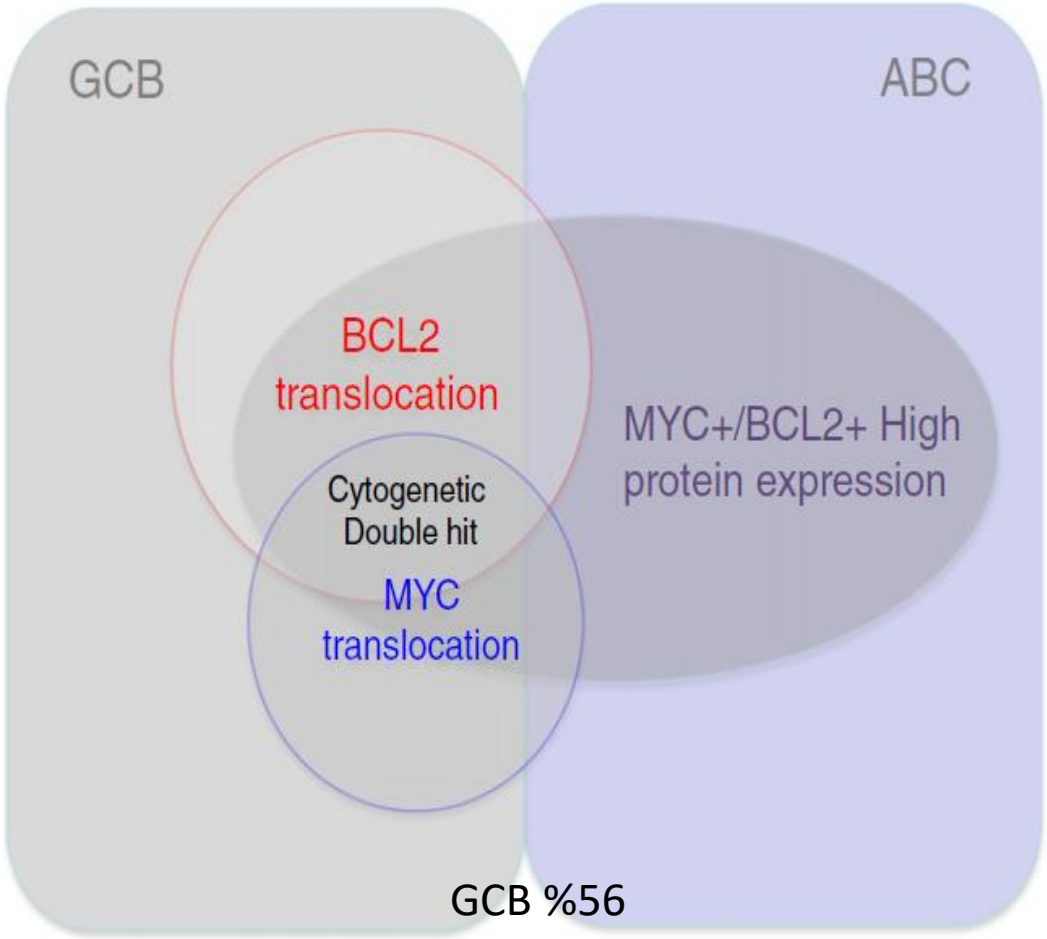
Non-GC tip, Double hit, Triple Hit Lenfomalarda Tedavi Yaklaşımı

Dr. Özgür Mehtap

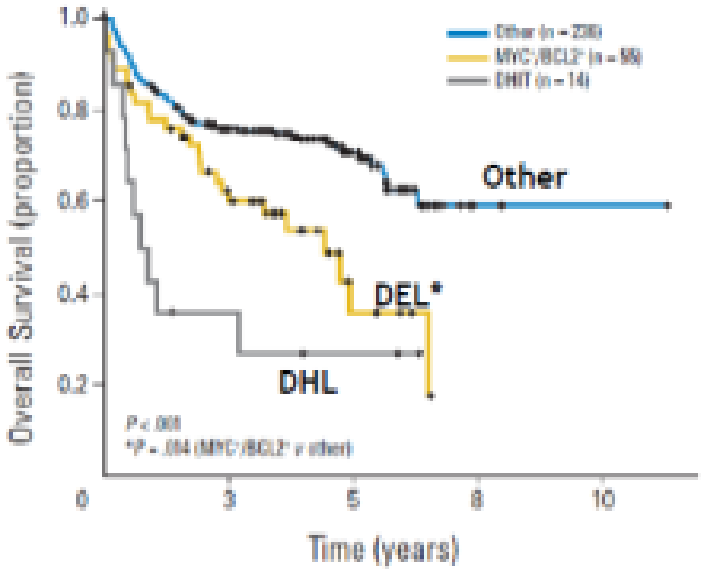
Deneysel Hematoloji Kongresi

09-11 Eylül 2022


DLBCL first-line treatment: R-CHOP
Refractory: 15%
Relapse after CR: 20–25%
Cured: 60–65%
35–40%: Relapsed-Refractory DLBCL
DLBCL salvage: eligible for R-platinum-based salvage + ASCT? (age, comorbidities)
Yes: 45%
No: 55%
Chemosensitive?
Yes: 50%
No: 50%
ASCT
Cured 45%
Rel 55%
Candidates for targeted therapies



GCB %56
ABC %32
Tip 3 %11

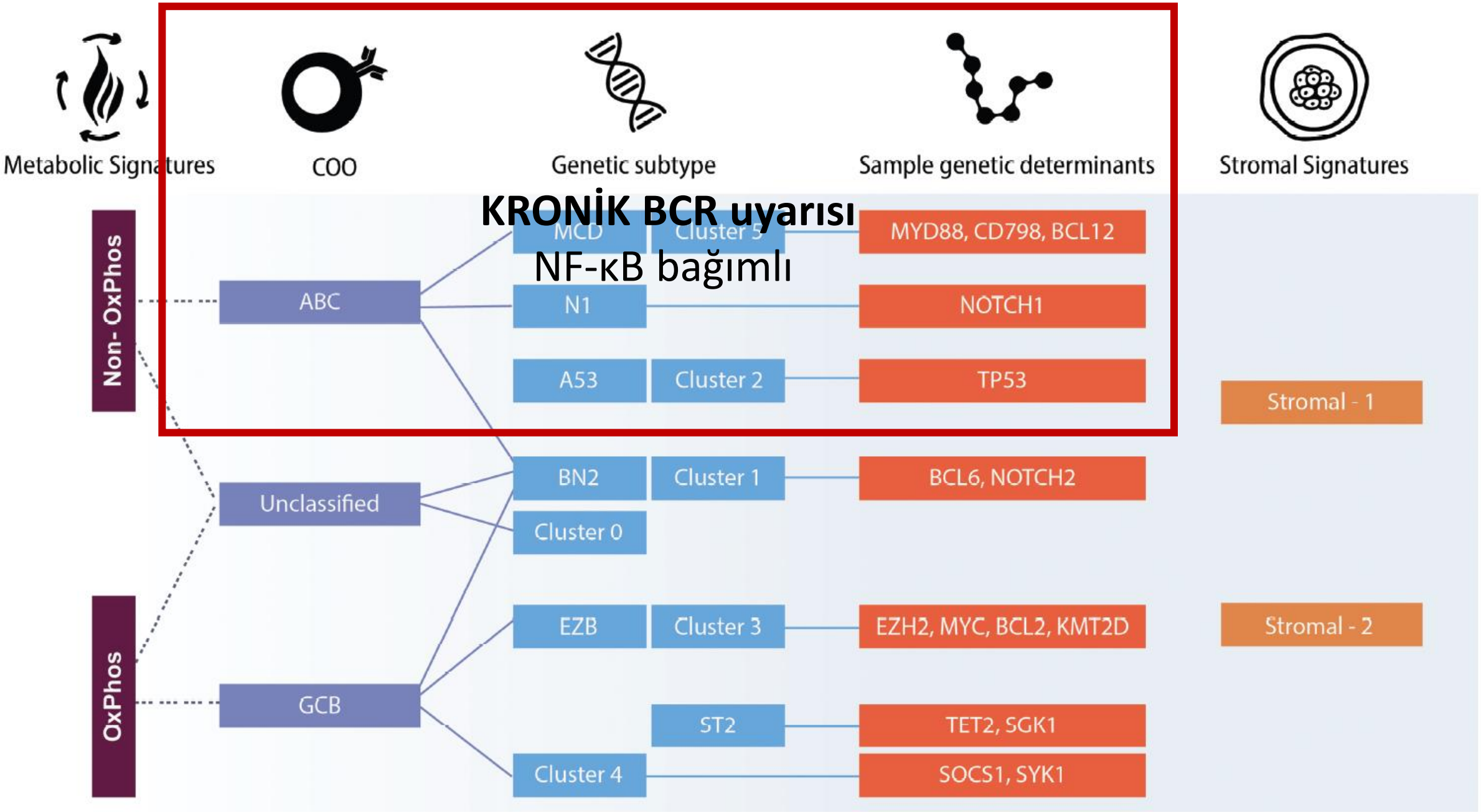


*Double-expressing lymphoma (DEL) defined by:

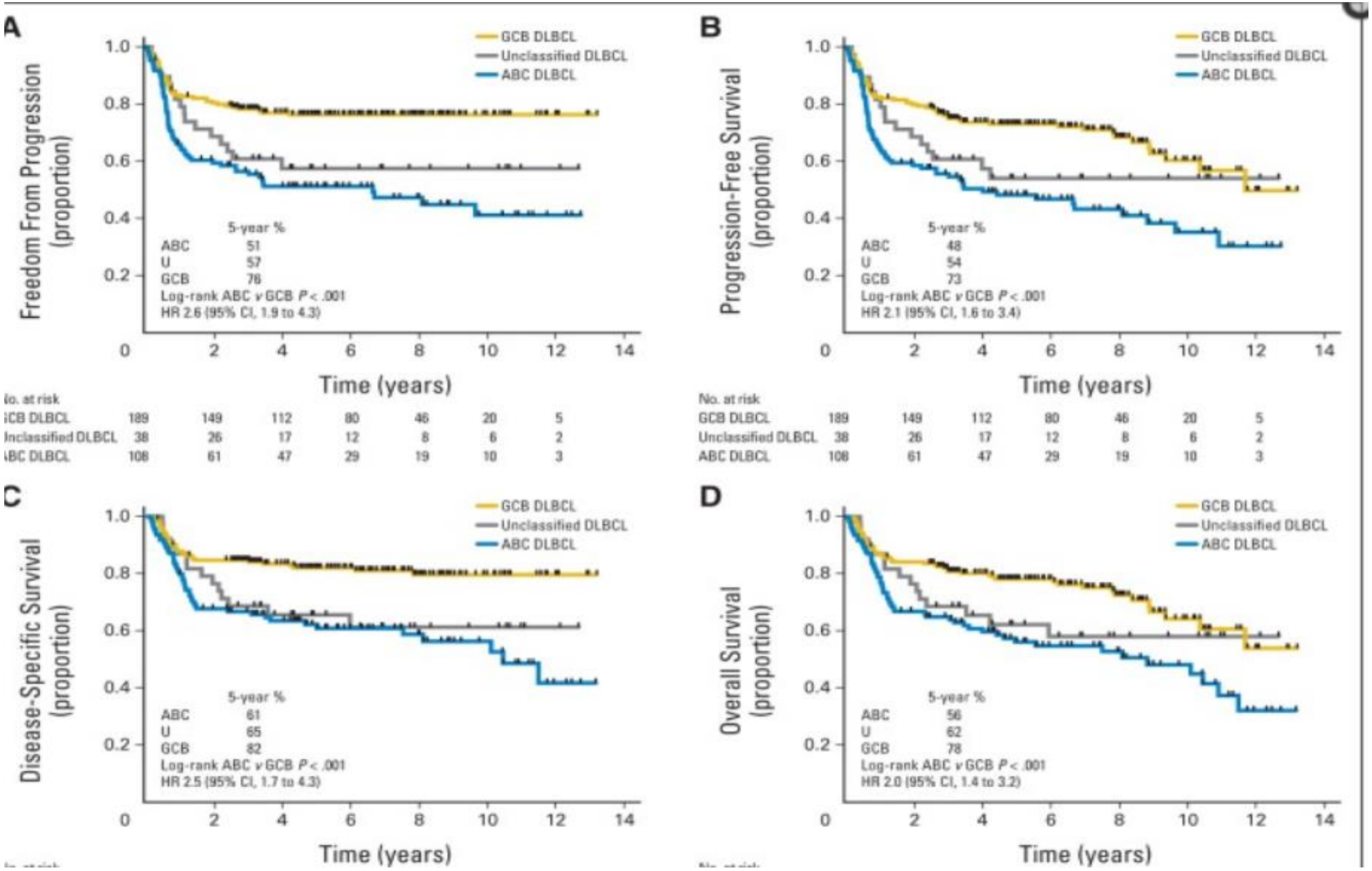
MYC ≥ 40% tumor cells staining

BCL2 ≥ 50% tumor cells staining

Johnson et al. *J Clin Oncol* 2012


Metabolic Signatures
COO
Genetic subtype
Sample genetic determinants
Stromal Signatures
KRONİK BCR uyarısı
NF-κB bağımlı
Non- OxPhos
OxPhos
ABC
Unclassified
GCB
MCD
Cluster 5
N1
A53
Cluster 2
BN2
Cluster 1
Cluster 0
EZB
Cluster 3
ST2
Cluster 4
MYD88, CD798, BCL12
NOTCH1
TP53
BCL6, NOTCH2
EZH2, MYC, BCL2, KMT2D
TET2, SGK1
SOCS1, SYK1
Stromal - 1
Stromal - 2

Kökenine göre RCHOP yanıtları



Scott, D.W et al. J Clin Oncol. 2015;33:2848–2856

Non-Germinal Tedavi

R-CHOP STANDART

Table 1. Phase 3 studies aimed at improving DLBCL outcomes with first-line R-CHOP.

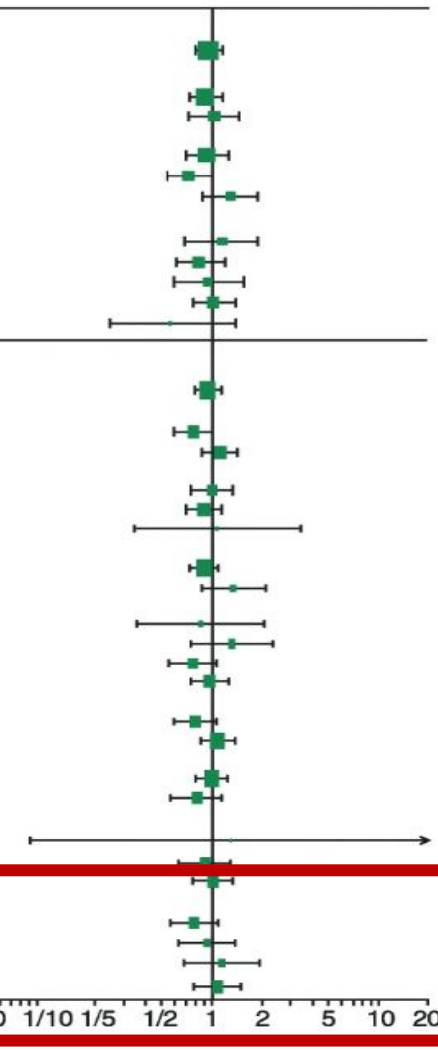
Study	Patients (no. randomized)	Regimen	Endpoints/Response
R-CHOP combinations			
PHOENIX[44] NCT01855750	Previously untreated non-GCB-DLBCL (N = 838). Initially selected by IHC; retrospective GEP analysis	R-CHOP +/– ibrutinib (RI-CHOP)	EFS: Not met in overall ITT or ABC population but significant interaction for RI-CHOP in patients <60 years (EFS [HR, 0.579], PFS [HR, 0.556], and OS [HR, 0.330]); ORR and CR were similar in overall ITT or ABC
ROBUST[45] NCT02285062	Previously untreated, CD20+, ABC DLBCL (Lymph2Cx GEP) with Ann Arbor stage II-IV (N = 570)	R-CHOP +/– lenalidomide (R2-CHOP)	PFS: Not reached in either arm At median follow up of 27.1 months OS was 79% for R2-CHOP and 80% for R-CHOP; ORR 91% for both arms, CRs 69% for R2-CHOP and 65% for R-CHOP
REMoDL-B[46] NCT01324596	Newly diagnosed DLBCL patients – stratified using GEP (N = 244 ABC, N = 475 non-GCB, N = 199 unclassified)	R-CHOP +/– bortezomib (RB-CHOP)	PFS: No difference between R-CHOP and RB-CHOP in GCB vs ABC DLBCL; 30-month PFS 70.1% (95% CI 65.0-74.7) vs 74.3% (69.3-78.7), respectively; HR 0.86 (0.65-1.13); P = .28
ECOG-ACRIN E1412[47] NCT01856192	Newly diagnosed DLBCL patients (Lymph2Cx GEP: N = 49 ABC, N = 122 GCB, N = 64 unclassified)	R-CHOP +/– lenalidomide (R2-CHOP)	PFS: At median follow up of 3.0 years, R2CHOP vs R-CHOP showed a HR 0.66 (95% CI, 0.43 to 1.01). 3-year PFS was 73% vs 61% (P = .03) The PFS HR for R2CHOP was 0.67 for ABC-DLBCL (P = .1)
Maintenance therapy			
PRELUDE[48] NCT01122472	Patients in complete remission after 6 or 8 cycles of R-CHOP and at high risk of relapse (N = 650)	Maintenance therapy with lenalidomide vs placebo	Significant difference in median PFS in favor of lenalidomide vs placebo in overall population (HR 0.708 [0.537-0.933]; P = .01) and in GCB patients (HR 0.491 [0.245-0.985]; P = .04) but not in ABC patients
REMARC[49] NCT00332202	Patients in complete remission after 6 cycles of R-CHOP and at high risk of relapse (N = 215 with evaluable COO by Hans)	Maintenance therapy with enzastaurin vs placebo	DFS: No significant differences in DFS and OS between GCB (n = 109) and non-GCB (n = 106) subgroups (DFS, HR, 0.92 [0.56-1.52]; P = .742; OS HR, 0.72 [0.39-1.35]; P = .307) for enzastaurin vs placebo
PILLAR-2[50] NCT00790036	Poor-risk patients who had achieved a CR with R-chemo (N = 742: n = 349 ABC, n = 264 non-GCB)	"Adjuvant" everolimus vs placebo for 1 year	DFS: No significant difference vs placebo in overall population (HR 0.92 (0.69-1.22); P = .276. Two-year DFS rate: 77.8% (72.7-82.1) with everolimus; 77.0% (72.1-81.1) with placebo DFS No significant differences in DFS or OS between GCB and non-GCB subgroups

J Clin Oncol. 2019;37(15):1285-1295, *Hematol Oncol*. 2019;37:36-37,*Lancet Oncol*. 2019;20(5):649-662
J Clin Oncol. 2021;39(12):1329-1338, *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2473-2481, *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2484-2492.
Ann Oncol. 2018;29(3):707-714

OBİNOTUZUMAB

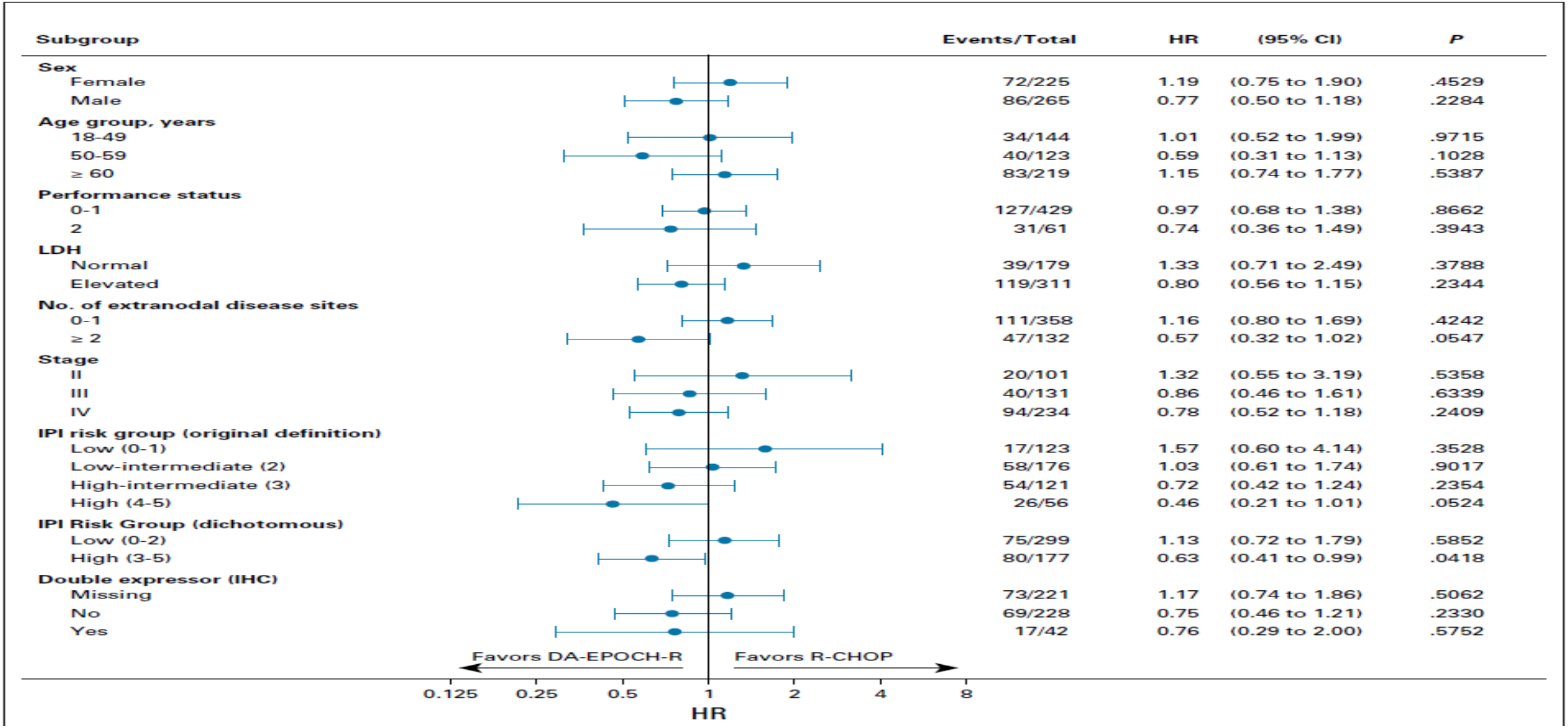
large B-cell lymphoma: final analysis of GOYA

	Total n	R-CHOP (N=710) n	Events	5-year KM Rate	G-CHOP (N=704) n	Events	5-year KM Rate	Hazard Ratio	95% Wald CI
Stratification Factors									
All Patients	1414	710	233	62.62	704	224	63.84	0.94	(0.78, 1.13)
Number of planned CHOP cycles									
6	1045	524	168	63.66	521	159	64.48	0.91	(0.73, 1.13)
8	369	186	65	60.44	183	65	62.02	1.02	(0.72, 1.44)
IPI									
Low-Intermediate	782	408	106	70.86	374	93	71.52	0.93	(0.71, 1.23)
High-Intermediate	412	192	77	55.96	220	73	62.54	0.73	(0.53, 1.01)
High	220	110	50	47.46	110	58	41.78	1.27	(0.87, 1.86)
Geographical Region									
Eastern Europe	196	99	29	67.90	97	33	63.77	1.14	(0.69, 1.87)
Western Europe	426	215	67	65.32	211	61	68.04	0.83	(0.59, 1.18)
North America	216	107	32	53.02	109	30	65.97	0.94	(0.57, 1.55)
Asia	514	256	92	61.22	258	92	60.86	1.01	(0.76, 1.35)
Other	62	33	13	60.97	29	8	60.56	0.56	(0.23, 1.36)
Baseline Characteristics									
All Patients	1414	710	233	62.62	704	224	63.84	0.94	(0.78, 1.13)
Sex									
Female	664	328	112	61.39	336	96	67.55	0.77	(0.59, 1.01)
Male	750	382	121	63.81	368	128	60.51	1.11	(0.87, 1.43)
Race									
Asian	518	256	92	61.17	262	93	61.14	1.00	(0.75, 1.34)
White	856	430	134	63.45	426	126	66.02	0.89	(0.70, 1.14)
Other	40	24	7	69.05	16	5	66.67	1.07	(0.34, 3.38)
ECOG									
0-1	1228	611	193	65.18	617	183	66.53	0.90	(0.73, 1.10)
2-3	185	99	40	46.37	86	41	41.35	1.34	(0.86, 2.08)
Ann Arbor Stage									
I	103	48	10	68.24	55	10	77.19	0.85	(0.36, 2.05)
II	237	123	23	80.44	114	27	74.58	1.31	(0.75, 2.29)
III	464	254	87	60.82	210	59	64.25	0.76	(0.55, 1.06)
IV	609	284	113	55.02	325	128	57.29	0.96	(0.75, 1.24)
Bulky Disease									
Yes	523	262	99	57.41	261	85	63.54	0.79	(0.59, 1.06)
No	886	446	133	65.86	440	139	63.80	1.07	(0.84, 1.36)
Extranodal Involvement									
Yes	950	466	161	61.43	484	168	61.70	0.99	(0.80, 1.23)
No	464	244	72	64.90	220	56	68.95	0.81	(0.57, 1.14)
No of Extranodal Sites									
0	12	7	1	85.71	5	1	80.00	1.30	(0.08, 20.76)
1	435	220	64	67.96	215	58	69.51	0.91	(0.64, 1.30)
>1	505	240	96	55.35	265	109	55.70	1.01	(0.77, 1.33)
Cell of Origin									
GCB	540	269	81	65.54	271	67	71.00	0.78	(0.57, 1.08)
ABC	243	118	50	55.68	125	51	54.28	0.93	(0.63, 1.38)
Unclasified	150	75	27	62.74	75	30	57.91	1.14	(0.68, 1.92)
Missing	481	248	75	62.13	233	76	63.69	1.08	(0.78, 1.48)



J Hematol Oncol. 2020;13(1):71

DA-REPOCH



J Clin Oncol. 2019;37(21):1790–9

A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP in Subjects With Previously Untreated Non-GCB DLBCL (ACE-LY-312) (ESCALADE)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Know the risks and potential benefits of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our disclaimer for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04529772

Recruitment Status : Recruiting
First Posted : August 28, 2020
Last Update Posted : July 7, 2022

See Contacts and Locations

Sponsor:
Acerta Pharma BV

Study Type :	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment :	600 participants
Allocation:	Randomized
Intervention Model:	Parallel Assignment
Intervention Model Description:	Double-blind Randomised Placebo-controlled Study
Masking:	Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)
Masking Description:	Participant Care provider Investigator Outcomes assessor
Primary Purpose:	Treatment
Official Title:	Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Subjects ≤70 Years With Previously Untreated Non-GCB DLBCL
Actual Study Start Date :	October 8, 2020
Estimated Primary Completion Date :	August 31, 2026
Estimated Study Completion Date :	August 31, 2026

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma

H. Tilly, F. Morschhauser, L.H. Sehn, J.W. Friedberg, M. Trněný, J.P. Sharman, C. Herbaux, J.M. Burke, M. Matasar, S. Rai, K. Izutsu, N. Mehta-Shah, L. Oberic, A. Chauchet, W. Jurczak, Y. Song, R. Greil, L. Mykhalska, J.M. Bergua-Burgués, M.C. Cheung, A. Pinto, H.-J. Shin, G. Hapgood, E. Munhoz, P. Abrisqueta, J.-P. Gau, J. Hirata, Y. Jiang, M. Yan, C. Lee, C.R. Flowers, and G. Salles

ABSTRACT

N Engl J Med 2022;386:351-63.

Characteristic	Pola-R-CHP (N=440)	R-CHOP (N=439)
Median age (range) — yr	65 (19–80)	66 (19–80)
Age category — no. (%)		
≤60 yr	140 (31.8)	131 (29.8)
>60 yr	300 (68.2)	308 (70.2)
Female sex — no. (%)	201 (45.7)	205 (46.7)
Geographic region — no. (%)†		
Western Europe, United States, Canada, and Australia	302 (68.6)	301 (68.6)
Asia	81 (18.4)	79 (18.0)
Rest of world	57 (13.0)	59 (13.4)
Ann Arbor stage — no. (%)‡		
I or II	47 (10.7)	52 (11.8)
III or IV	393 (89.3)	387 (88.2)
No. of extranodal sites — no. (%)		
0 or 1	227 (51.6)	226 (51.5)
≥2	213 (48.4)	213 (48.5)
Bulky disease — no. (%)†§	193 (43.9)	192 (43.7)
ECOG performance status score — no. (%)¶		
0 or 1	374 (85.0)	363 (82.7)
2	66 (15.0)	75 (17.1)
Lactate dehydrogenase level — no. (%)‖		
Normal	146 (33.2)	154 (35.1)
Elevated	291 (66.1)	284 (64.7)
IPI score — no. (%)†**		
2	167 (38.0)	167 (38.0)
3 to 5	273 (62.0)	272 (62.0)
Median time from initial diagnosis to treatment initiation (IQR) — days	26 (16.0–37.5)	27 (19.0–41.0)
Cell of origin — no./total no. (%)††		
Germinal-center B-cell–like subtype	184/330 (55.8)	168/338 (49.7)
Activated B-cell–like subtype	102/330 (30.9)	119/338 (35.2)
Unclassified	44/330 (13.3)	51/338 (15.1)
Double-expressor lymphoma — no./total no. (%)††	139/362 (38.4)	151/366 (41.3)
Double-hit or triple-hit lymphoma — no./total no. (%)††	26/331 (7.9)	19/334 (5.7)

N Engl J Med 2022;386:351-63.

Variable	Pola-R-CHP (N=440)	R-CHOP (N=439)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Progression-free survival*				
Patients who died or had progression or relapse — no. (%)	107 (24.3)	134 (30.5)	0.73 (0.57–0.95)	0.02
Earliest event — no.				
Death	19	20		
Progression or relapse	88	114		
Estimate at 1 year (95% CI) — %	83.9 (80.4–87.4)	79.8 (75.9–83.6)		
Estimate at 2 years (95% CI) — %	76.7 (72.7–80.8)	70.2 (65.8–74.6)		
Event-free survival*				
Patients who died, had progression or relapse, or had other events — no. (%)†	112 (25.5)	138 (31.4)	0.75 (0.58–0.96)	0.02
Earliest event — no.				
Death	18	20		
Progression or relapse	86	106		
Other†	8	12		
Estimate at 2 years (95% CI) — %	75.6 (71.5–79.7)	69.4 (65.0–73.8)		
Response status at treatment completion‡				
Overall response — no. (%)	376 (85.5)	368 (83.8)		
Complete response	343 (78.0)	325 (74.0)		
Partial response	33 (7.5)	43 (9.8)		
Stable disease — no. (%)	8 (1.8)	6 (1.4)		
Progressive disease — no. (%)	22 (5.0)	28 (6.4)		
Not evaluated or data missing — no. (%)	34 (7.7)	37 (8.4)		
Overall survival				
Patients who died — no. (%)	53 (12.0)	57 (13.0)	0.94 (0.65–1.37)	0.75
Estimate at 2 years (95% CI) — %	88.7 (85.7–91.6)	88.6 (85.6–91.6)		
Disease-free survival§				
No. of patients who could be evaluated¶	381	363		
Patients who died or had relapse — no. (%)	62 (16.3)	79 (21.8)	0.70 (0.50–0.98)	
Earliest event — no.				
Death	8	13		
Relapse	54	66		

N Engl J Med 2022;386:351-63.

DHT, THL

TANIM

- ***DHL veya THL➔YDBHL***

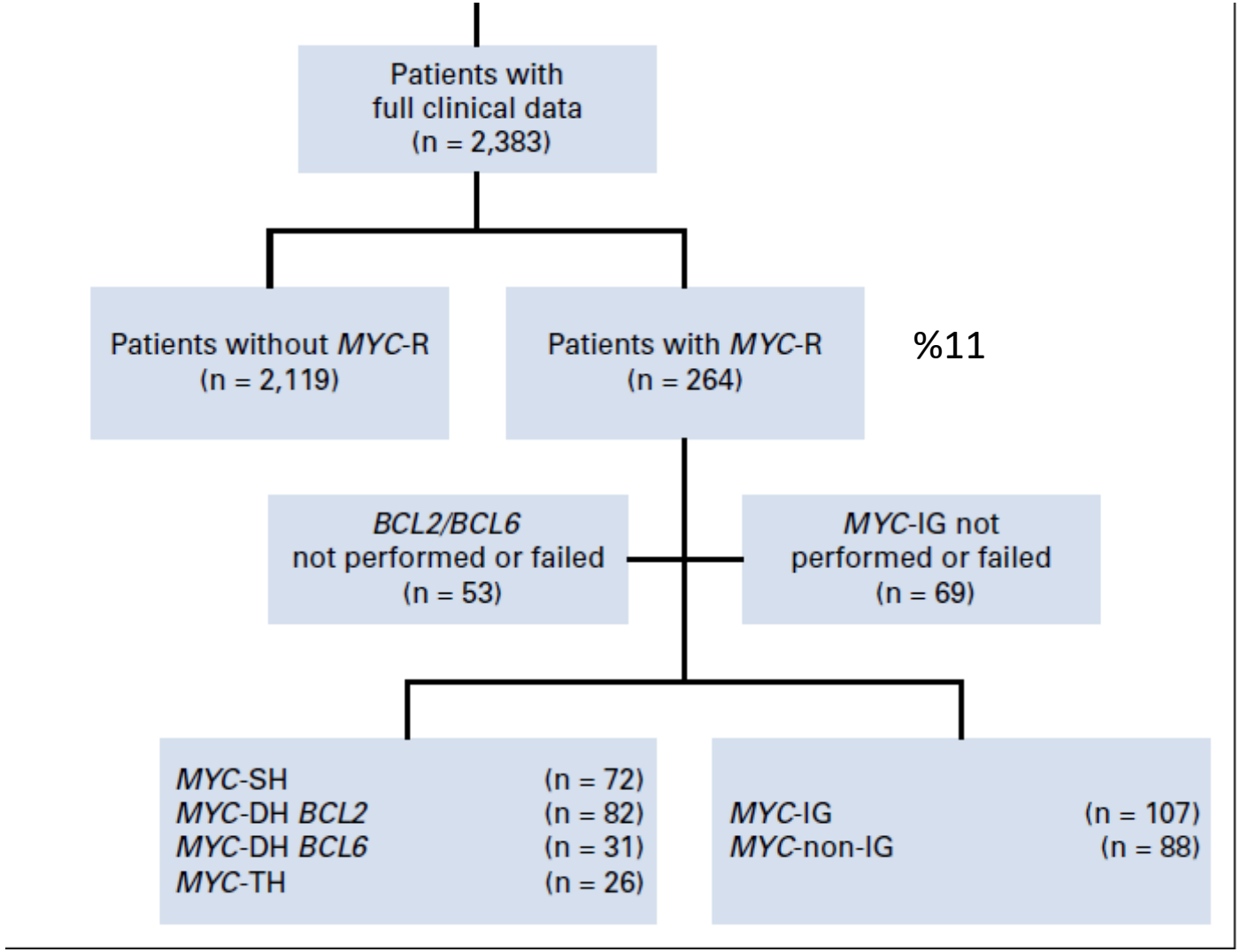
MYC + BCL 2 /BCL 6 translokasyon=DHL
MYC + BCL 2 +BCL 6 translokasyon=THL

- ***DEL= İHK tanı ➔ DLBCL NOS***

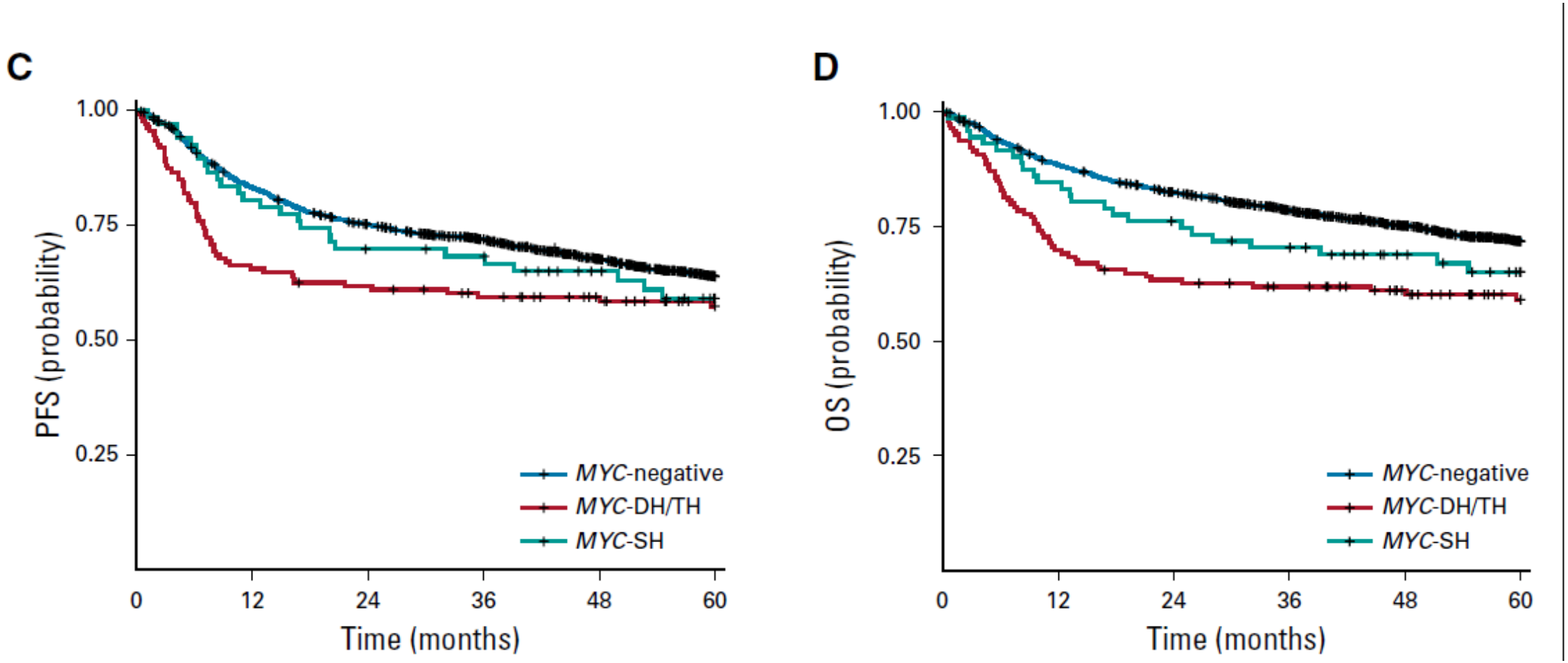
Çoğunda *MYC*/*BCL2* kromozomal değişikliği yok, ancak birlikte ekspresyon

original report

Prognostic Significance of *MYC* Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium



J Clin Oncol 37:3359-3368. © 2019

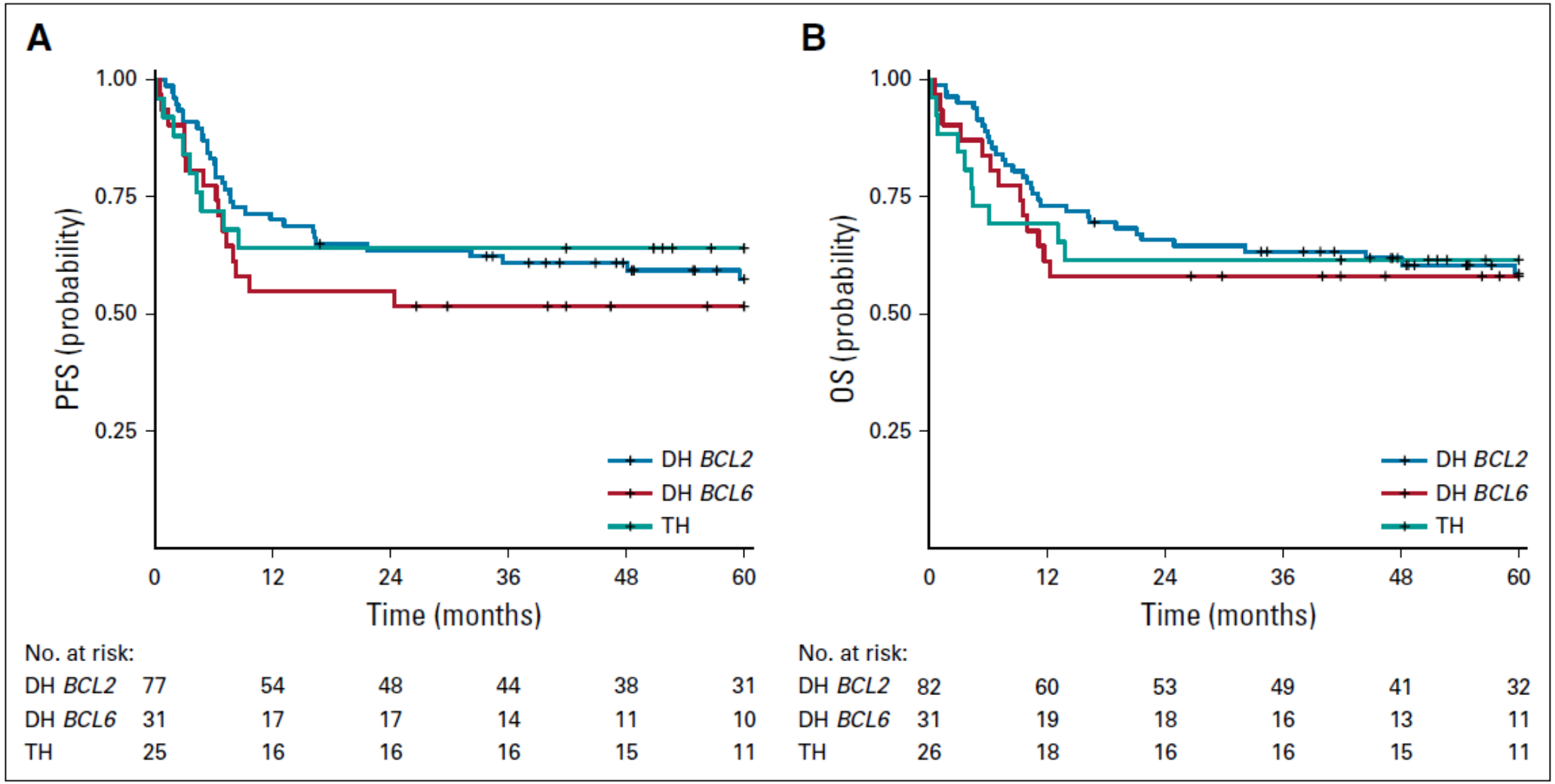


J Clin Oncol 37:3359-3368. © 2019

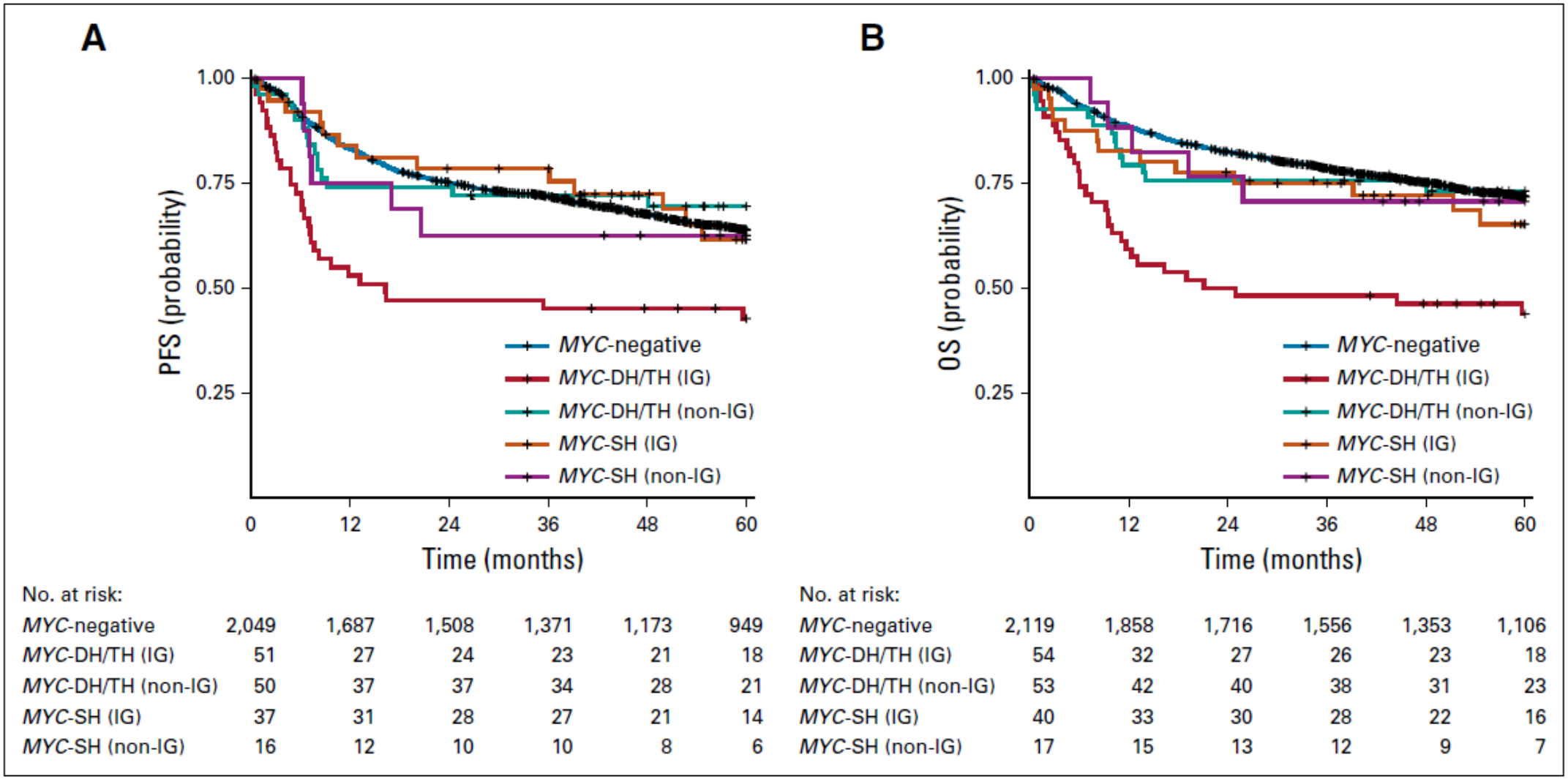
Including IG/Non-IG Partners (Model 2)

	PFS		OS	
Model	**HR (95% CI)**	***P***	**HR (95% CI)**	***P***
Model 1				
MYC-negative	1		1	
MYC-DH/TH before 24 months	1.67 (1.25 to 2.23)	**< .001**	2.20 (1.64 to 2.96)	**< .001**
MYC-DH/TH after 24 months	0.42 (0.17 to 1.02)	.055	0.44 (0.18 to 1.08)	.073
MYC-SH	1.22 (0.82 to 1.80)	.25	1.45 (0.96 to 2.18)	.077
IPI low	1		1	
IPI high	2.51 (2.18 to 2.90)	**< .001**	2.83 (2.41 to 3.32)	**< .001**
Model 2				
MYC-negative	1		1	
MYC-DH/TH (IG) before 24 months	2.43 (1.65 to 3.58)	**< .001**	3.04 (2.05 to 4.60)	**< .001**
MYC-DH/TH (IG) after 24 months	0.45 (0.11 to 1.81)	.26	0.71 (0.23 to 2.21)	.55
Other*	1.04 (0.74 to 1.48)	.91	1.24 (0.87 to 1.77)	.24
IPI low	1		1	
IPI high	2.52 (2.18 to 2.91)	**< .001**	2.82 (2.40 to 3.32)	**< .001**

J Clin Oncol 37:3359-3368. © 2019



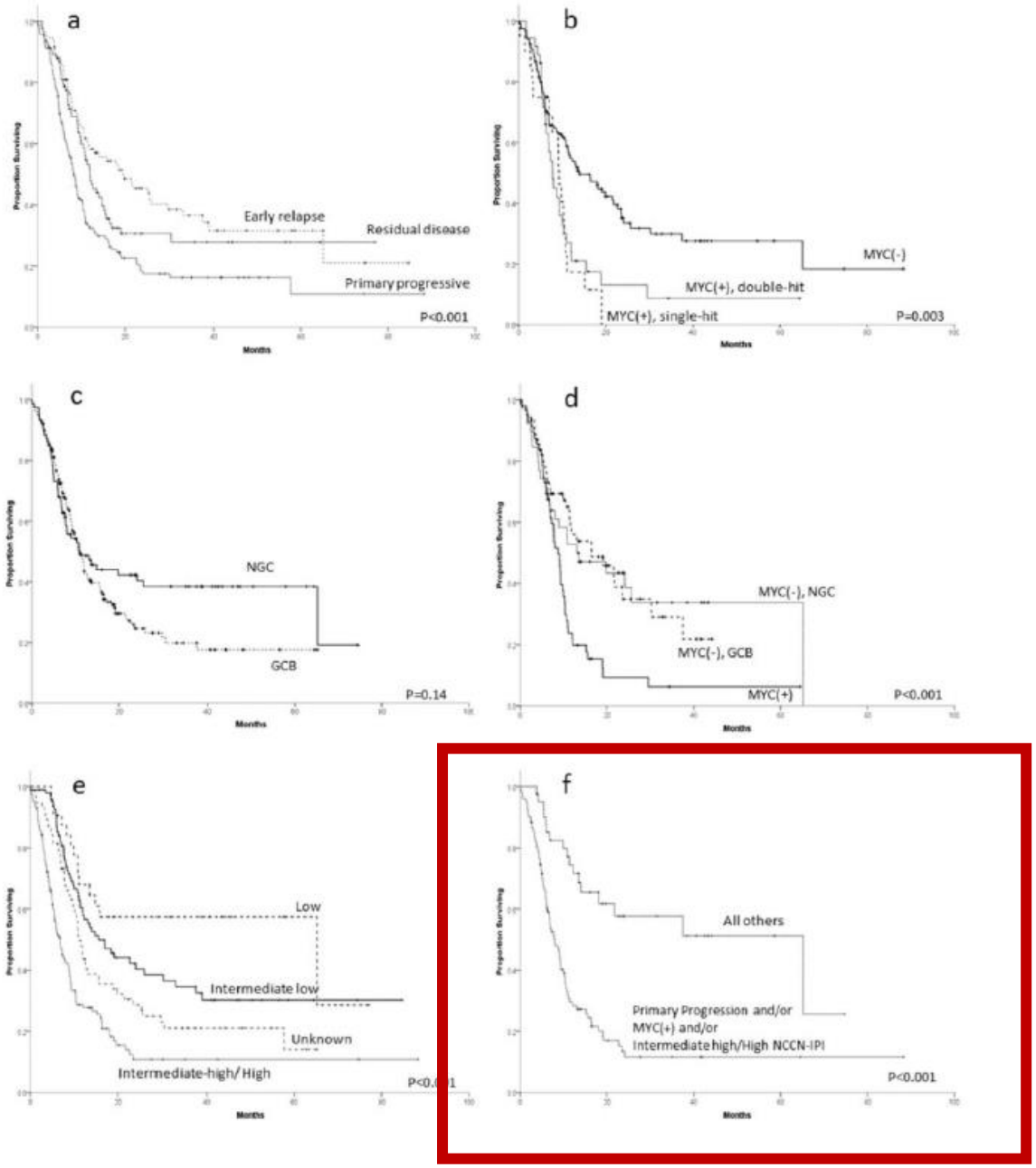
J Clin Oncol 37:3359-3368. © 2019



No. at risk:						
MYC-negative	2,049	1,687	1,508	1,371	1,173	949
MYC-DH/TH (IG)	51	27	24	23	21	18
MYC-DH/TH (non-IG)	50	37	37	34	28	21
MYC-SH (IG)	37	31	28	27	21	14
MYC-SH (non-IG)	16	12	10	10	8	6

No. at risk:						
MYC-negative	2,119	1,858	1,716	1,556	1,353	1,106
MYC-DH/TH (IG)	54	32	27	26	23	18
MYC-DH/TH (non-IG)	53	42	40	38	31	23
MYC-SH (IG)	40	33	30	28	22	16
MYC-SH (non-IG)	17	15	13	12	9	7

J Clin Oncol 37:3359-3368. © 2019



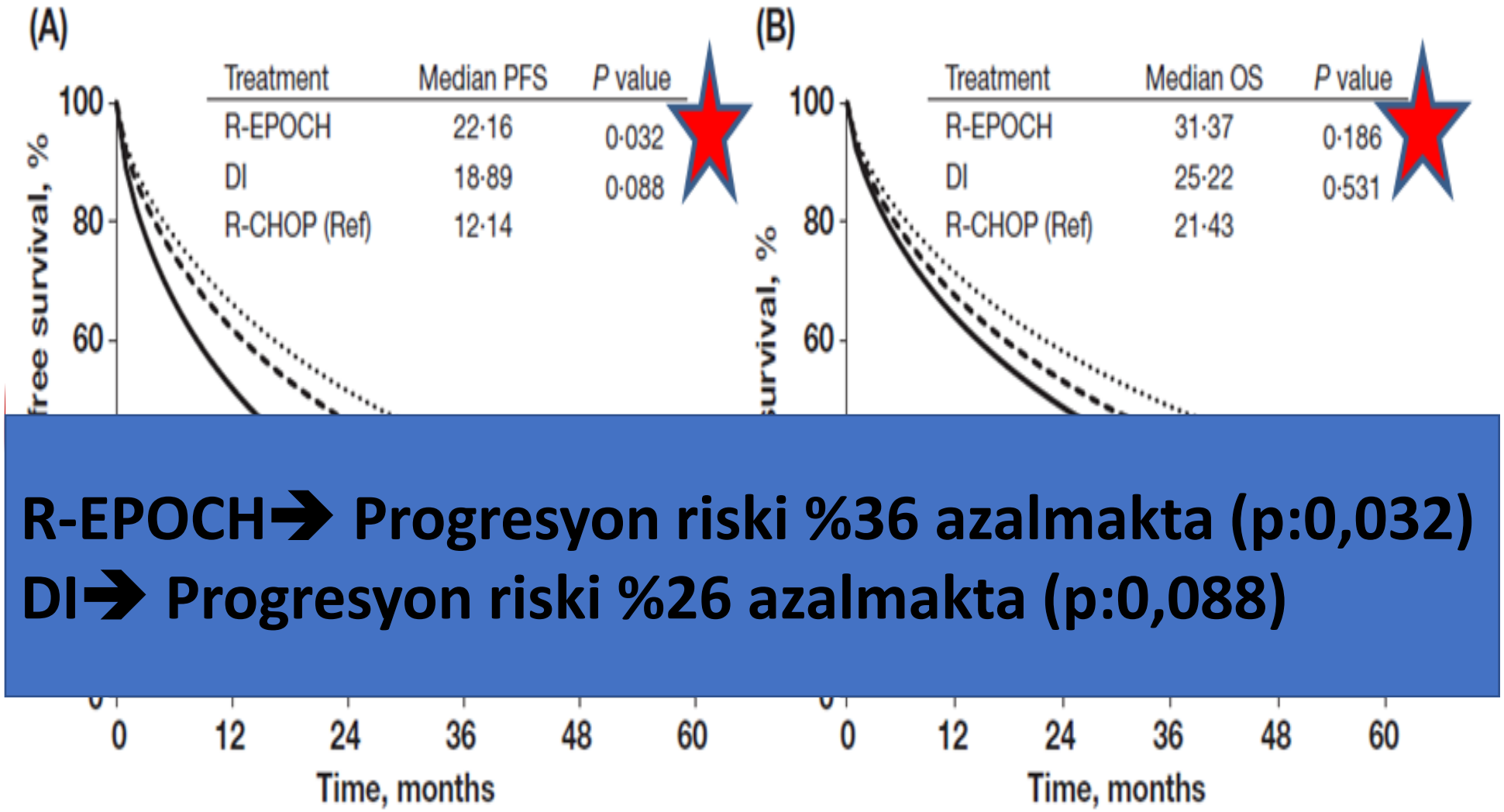
ULTRA Yüksek riskli hastalar

Am J Hematol. 2017 February ; 92(2): 161–170

DA-REPOCH STANDART ?
Retrospektif

bjh research paper

Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis



R-EPOCH➔ Progresyon riski %36 azalmakta (p:0,032)

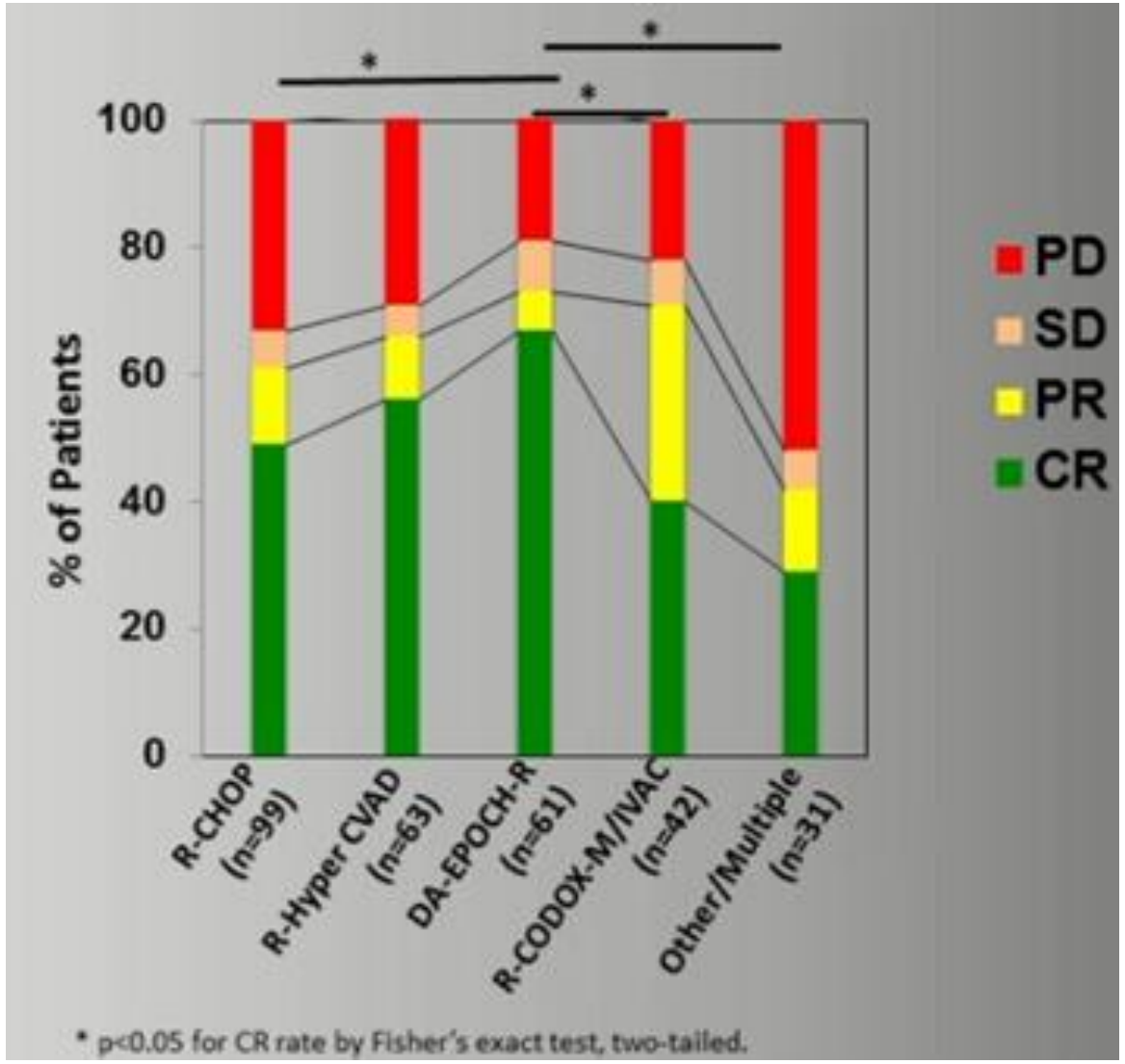
DI➔ Progresyon riski %26 azalmakta (p:0,088)

British Journal of Haematology, 2015, 170, 504–514

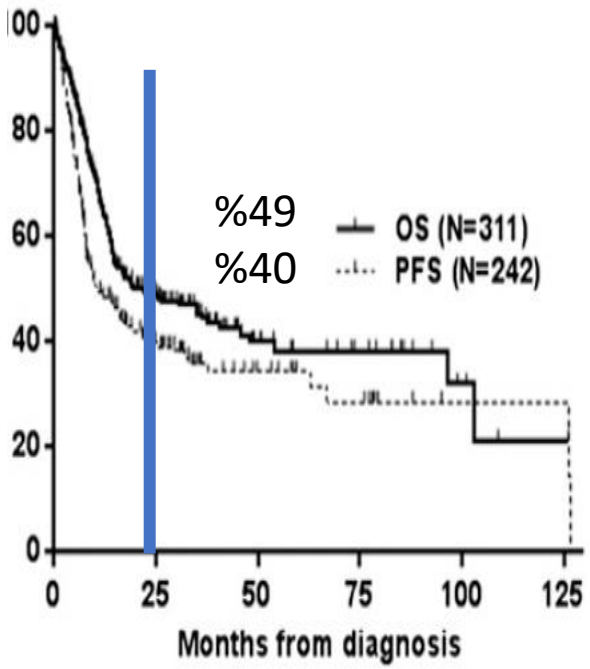
Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis

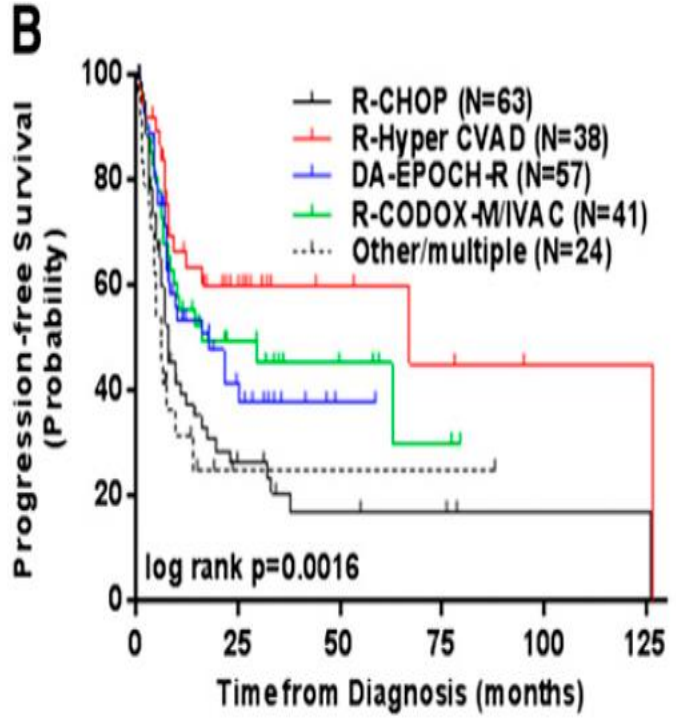
- 311 Hasta
- Retrospektif
- MSS tutulumu %10

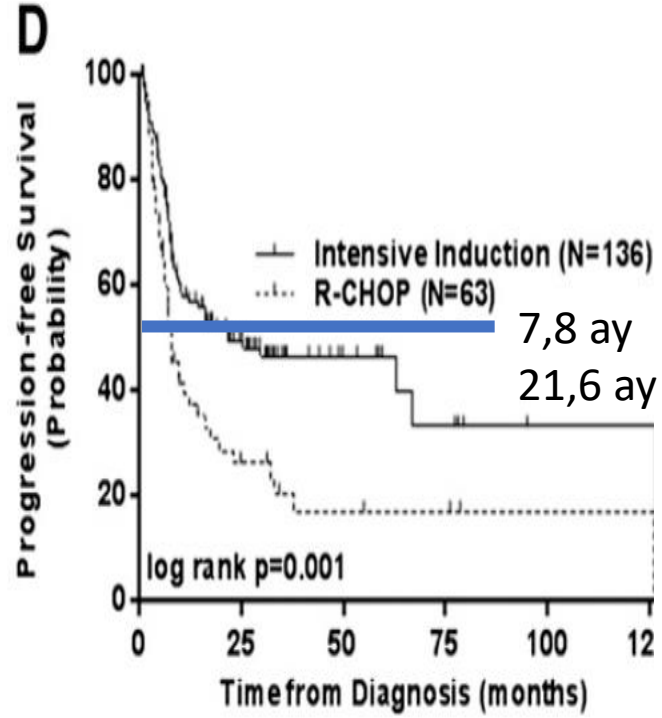
R-CHOP: %32
R-Hyper CVAD: %21
DA-EPOCH-R: %21
R-CODOX-M/IVAC: %14
R-ICE:%3
Diğer: %10

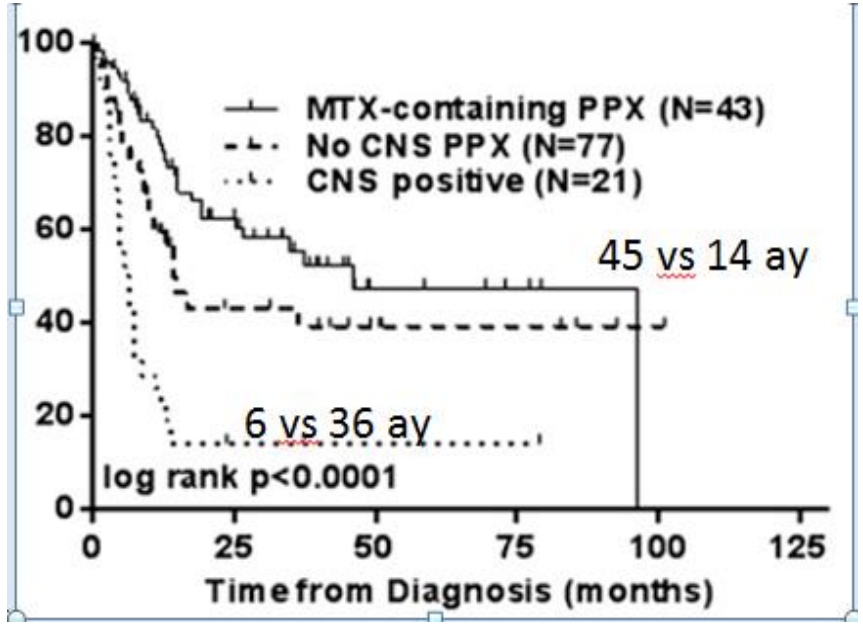


Blood. 2014;124(15):2354-2361



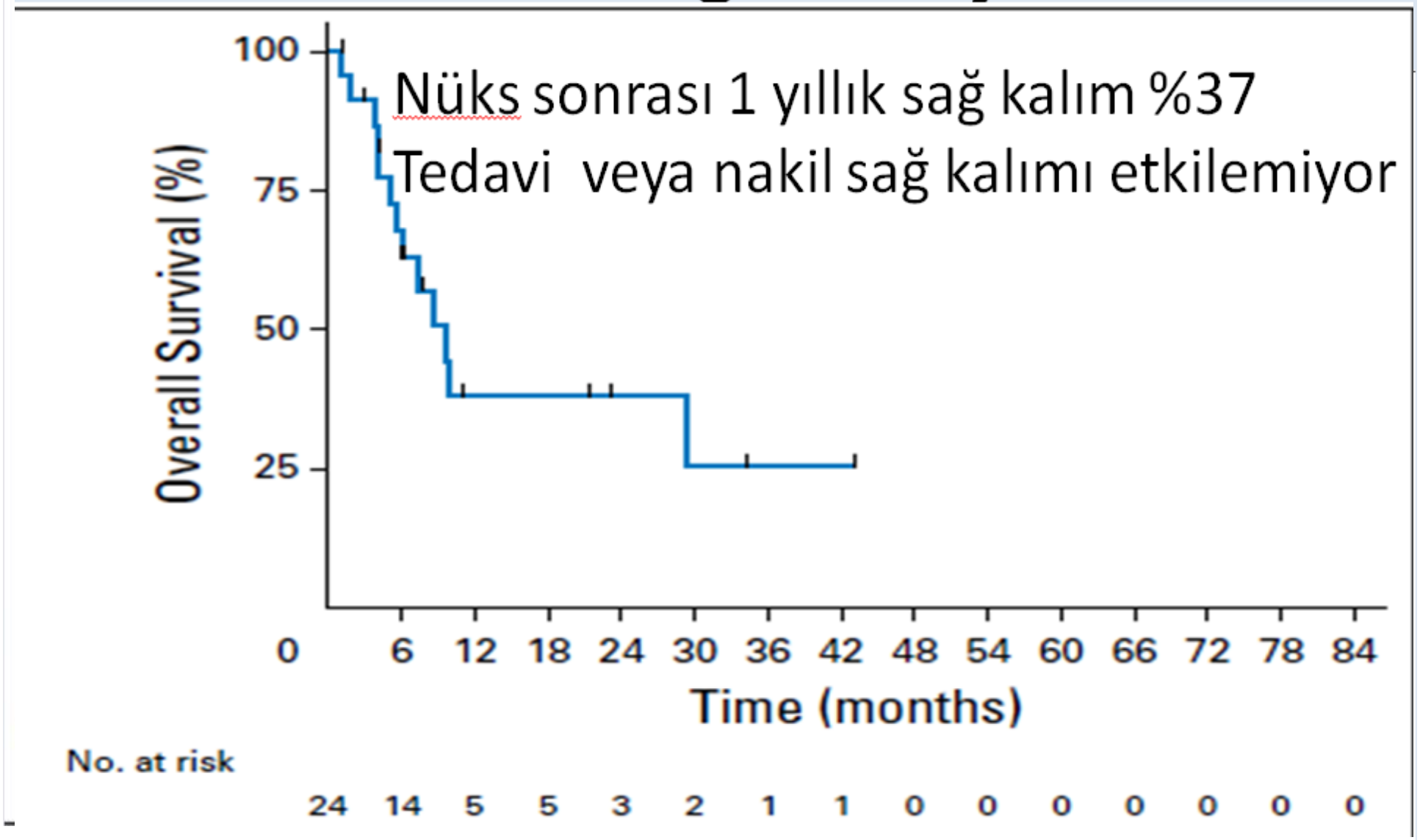




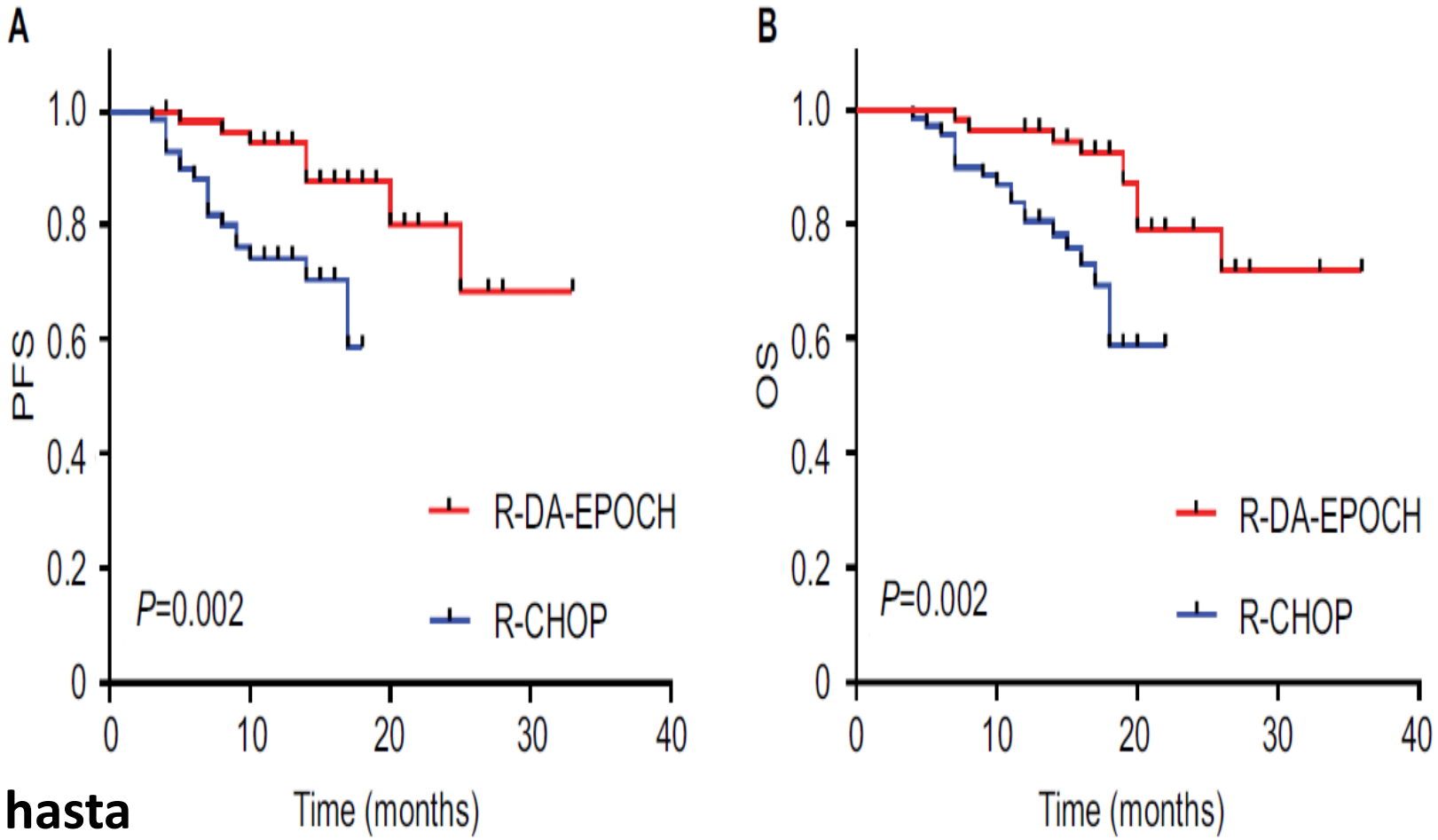


Blood. 2014;124(15):2354-2361

Nüks sonrası sağ kalım çok kötü



Clin Oncol 35:2260-2267. 2017 by American Society of Clinical Oncology



127 hasta

Retrospektif

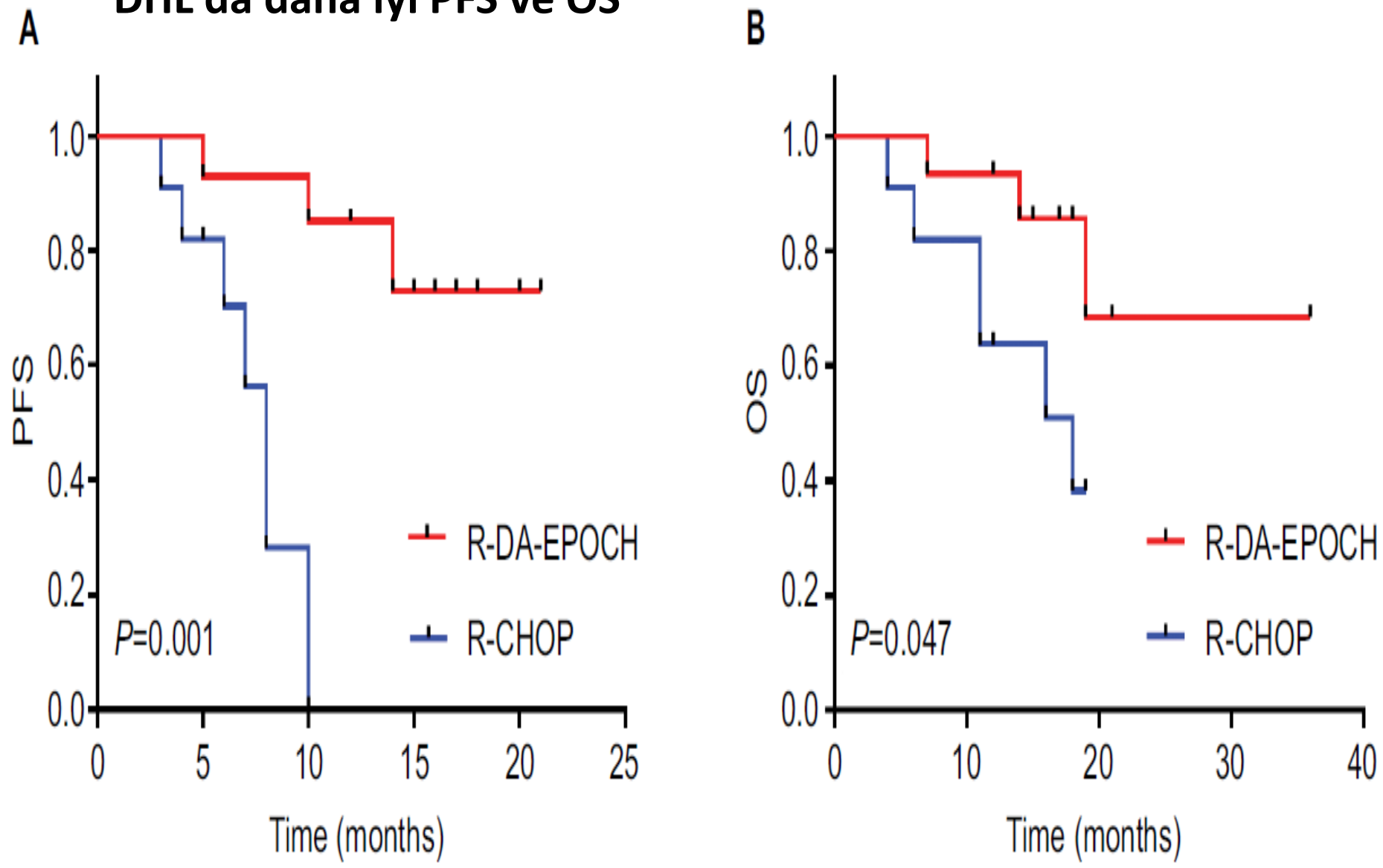
101 *MYC, BCL2/BCL6 gene copy number* gain lymphoma

26 DHL

ORR (85.7% vs 63.4%, *P=0.005)*

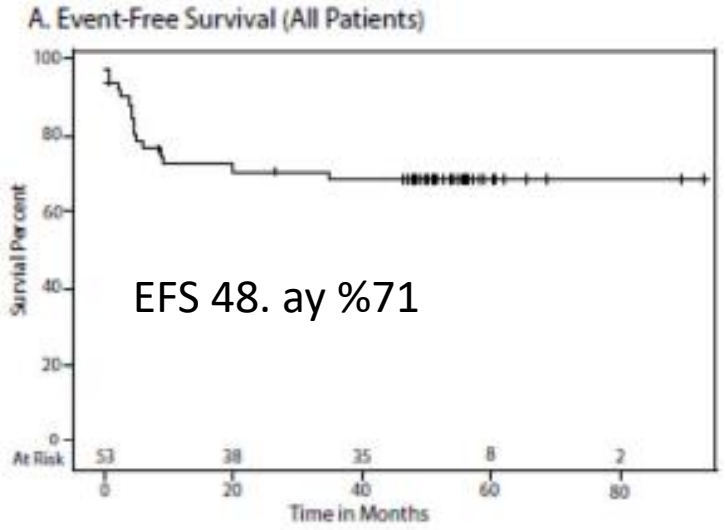
Cancer Management and Research 2019:11 1363–1372

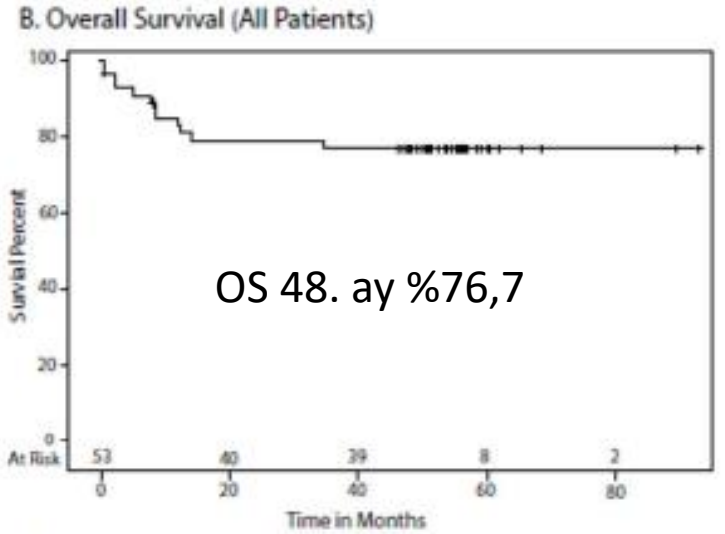
DHL da daha iyi PFS ve OS

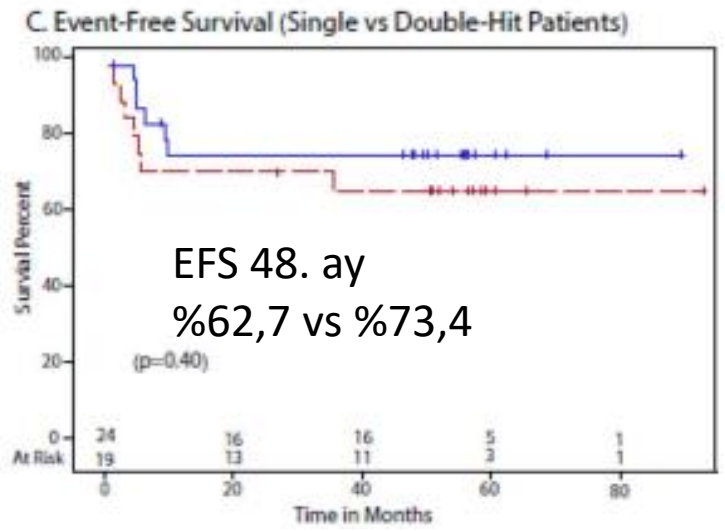


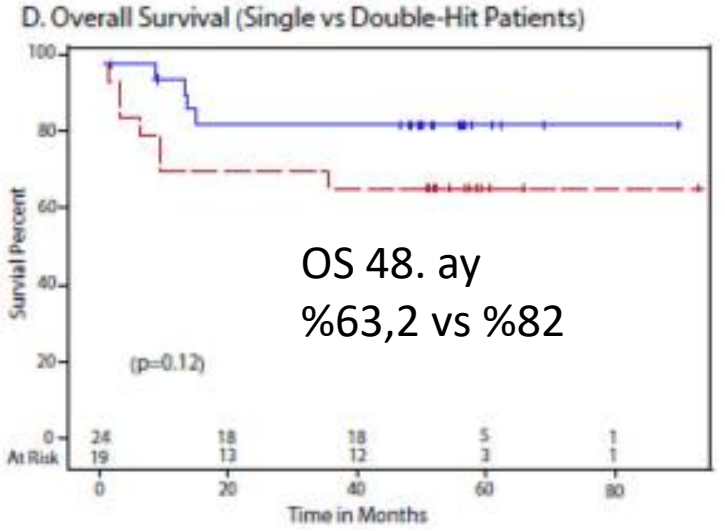
Cancer Management and Research 2019:11 1363–1372

A Prospective Multicenter Phase 2 Study of Dose-Adjusted-EPOCH-R in Untreated *MYC*-Rearranged Aggressive B-cell Lymphoma









Lancet Haematol. 2018 December ; 5(12): e609–e617

Birinci basamakta yanıt arttırma çabaları Venetoclax

Table S6. Investigator-assessed PFS and OS in the subgroup populations (safety-evaluable population)

Population	CAVALLI Phase II			GOYA IPI 2-5			PFS HR (95% CI) adjusted*	OS HR (95% CI) adjusted*
	N	PFS (24 months)	OS (24 months)	N	PFS (24 months)	OS (24 months)		
DHL	7	71.4	85.7	8	50.0	50.0	NE	NE
BCL-2 FISH-positive	40	78.9	81.6	59	59.8	70.9	0.46 (0.21-1.00)	0.51 (0.21-1.27)
Bcl-2 IHC-positive ABC	44	73.9	81.0	61	55.8	73.7	0.52 (0.26-1.05)	0.55 (0.24-1.28)
Bcl-2 IHC-positive GCB	46	79.1	83.9	65	65.1	73.7	0.44 (0.21-0.91)	0.48 (0.20-1.16)
Bcl-2 IHC-negative GCB	46	83.8	88.4	93	79.5	86.9	0.86 (0.33-2.25)	1.34 (0.47-3.85)

Blood. 2021;137(5):600-609

Venetoclax with dose-adjusted EPOCH-R as initial therapy for patients with aggressive B-cell lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 1 study

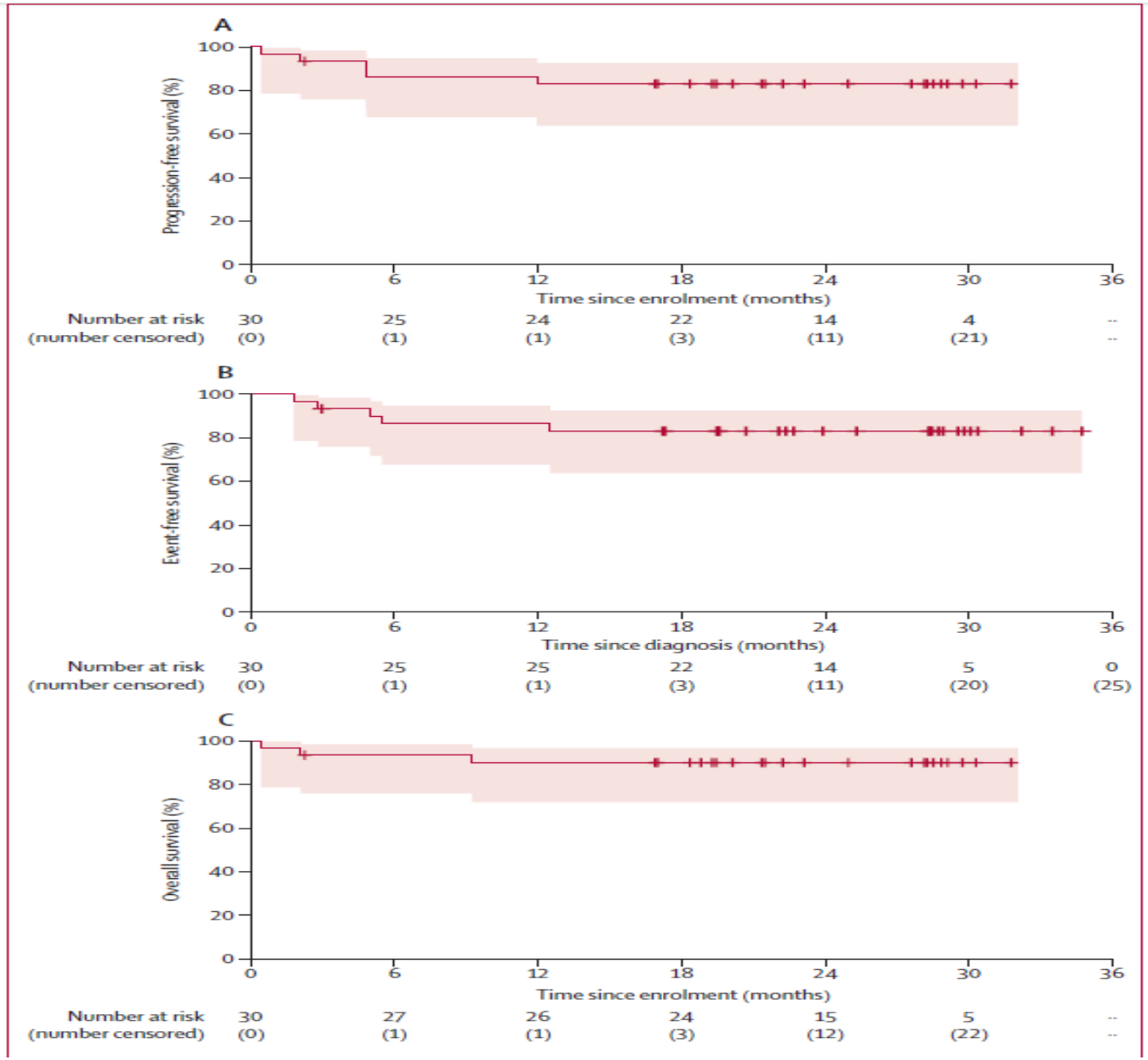
Sarah C Rutherford, Jeremy S Abramson*, Nancy L Bartlett, Stefan K Barta, Nadia Khan, Robin Joyce, Kami Maddocks, Trisha Ali-Shaw, Silvia Senese, Ying Yuan, Jason Westin, John P Leonard*

Ann Arbor stage	
II	7 (23%)
III	6 (20%)
IV	17 (57%)
Lactate dehydrogenase elevated	21 (70%)
1 extranodal sites	16 (53%)
International Prognostic Index	
Low or low-intermediate	13 (43%)
High-intermediate or high	17 (57%)
Diagnosis	
Double-hit lymphoma	15 (50%)
Diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified	9 (30%)
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	2 (7%)
High-grade B-cell lymphoma not otherwise specified	2 (7%)
Transformed indolent non-Hodgkin lymphoma	2 (7%)
Rearrangement	
MYC	18 (60%)
BCL2	14 (47%)
MYC and *BCL2*	5 (17%)
MYC and *BCL6*	5 (17%)
MYC, *BCL2*, and *BCL6*	5 (17%)
Immunohistochemistry expression	
MYC	17 (57%)
BCL2	22 (73%)
MYC and *BCL2*	12 (40%)
MYC and *BCL6*	NA
MYC, *BCL2*, and *BCL6*	NA

***Lancet Haematol* 2021; 8: e818–27**

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anaemia	37 (7%)	78 (20%)	67 (60%)	0	0
Lymphocyte count decreased	10 (40%)	30 (20%)	62 (7%)	69 (3%)	0
Platelet count decreased	60 (3%)	33 (3%)	41 (17%)	27 (53%)	0
White blood cell count decreased	35 (0%)	20 (3%)	19 (0%)	61 (67%)	0
Neutrophil count decreased	7 (0%)	8 (0%)	28 (3%)	76 (80%)	0
Hypokalaemia	38 (23%)	11 (10%)	9 (17%)	2 (7%)	0
Hypophosphataemia	15 (3%)	22 (7%)	19 (23%)	3 (10%)	0
Hypocalcaemia	40 (20%)	13 (23%)	0	0	0
Hypoalbuminaemia	32 (17%)	15 (13%)	6 (13%)	0	0
Nausea	38 (40%)	9 (23%)	2 (7%)	1 (3%)	0
Hyperglycaemia	20 (17%)	17 (10%)	12 (10%)	0	0

***Lancet Haematol* 2021; 8: e818–27**



28/30 CR
1 PR
1 Ölüm

2 yıl PFS ve EFS %83
2 yıl OS %89,9

15 hasta DHL
13 hasta CR 1
10/13 hasta 28,1 ay takip halen remisyon
2 yıl PFS ve EFS %65
2 yıl OS %79,4

***Lancet Haematol* 2021; 8: e818–27**

Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to Usual Chemotherapy for High Grade B-cell Lymphomas

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our disclaimer for details.

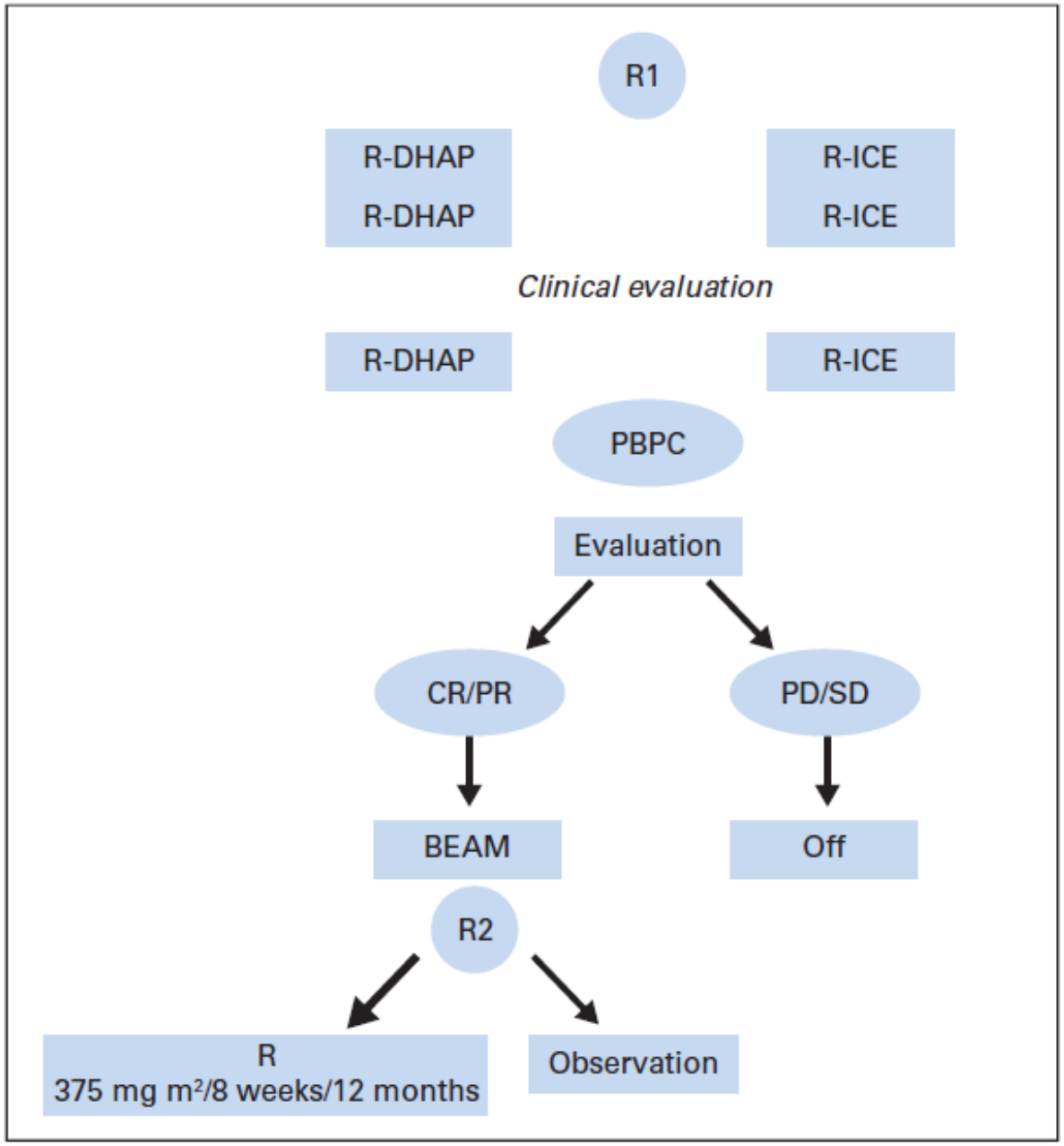
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03984448

Recruitment Status : Suspended (End of Initial Phase of Multi-phase protocol)
First Posted : June 13, 2019
Last Update Posted : July 20, 2022

Sponsor:
National Cancer Institute (NCI)

Study Type :	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment :	374 participants
Allocation:	Randomized
Intervention Model:	Parallel Assignment
Masking:	None (Open Label)
Primary Purpose:	Treatment
Official Title:	Randomized Phase II/III Study of Venetoclax (ABT199) Plus Chemoimmunotherapy for MYC/BCL2 Double-Hit and Double Expressing Lymphomas
Actual Study Start Date :	August 7, 2019
Estimated Primary Completion Date :	April 1, 2028
Estimated Study Completion Date :	April 1, 2028

OTOLOG NAKİL



OS ve PFS etkileyen riskler

Erken relaps

Öncesinde R kullanımı

İkincil aaIPI

GCB vs ABC

3-yıl OS 74% vs 40%

3-yıl PFS 70% vs 28%.

GCB için R DHAP

3-year PFS 100% vs %27

MYC+ vs MYC -

4-yıl PFS 18% vs 42%

4-yıl OS 29% vs 62%

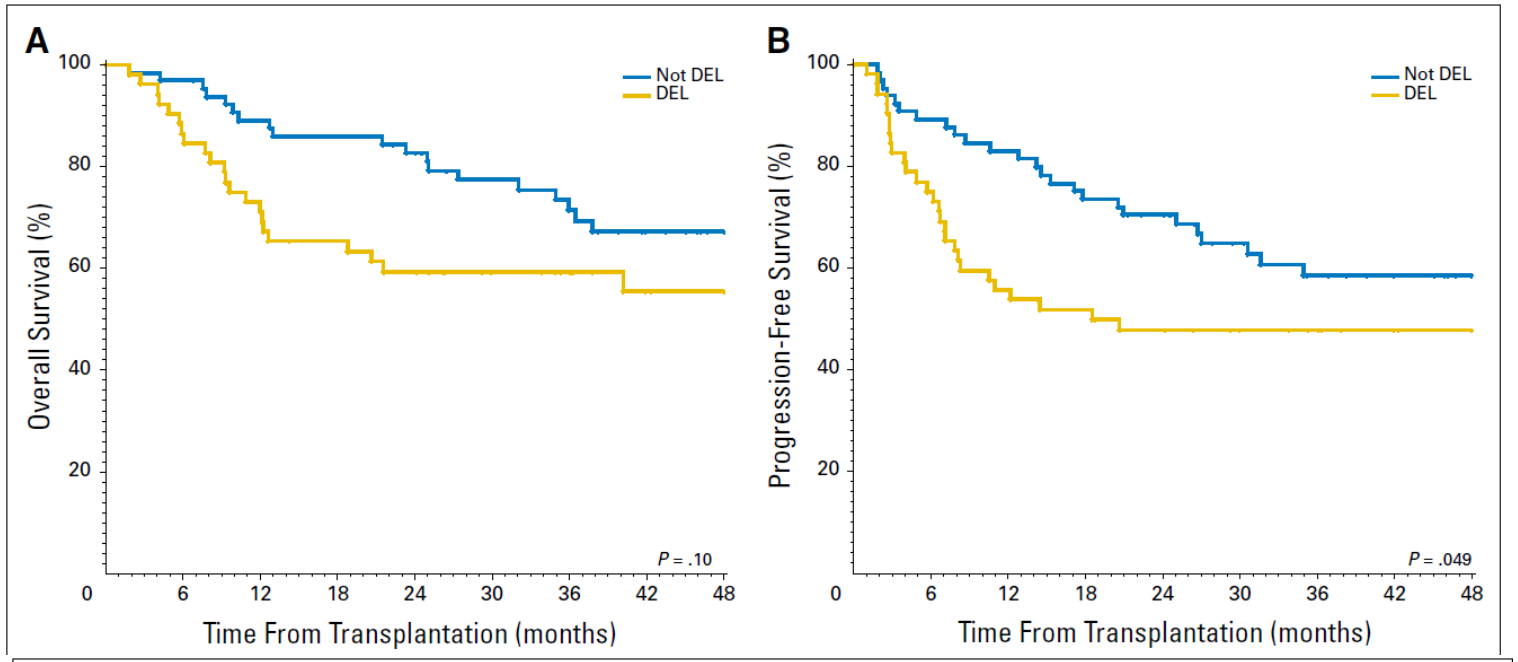
Blood. 2012;119(20):4619-4624, *J Clin Oncol 2011 29:4079-4087, J Clin Oncol 2012 30:4462-4469.*

Relapsed or Refractory Double-Expressor and Double-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival After Autologous Stem-Cell Transplantation

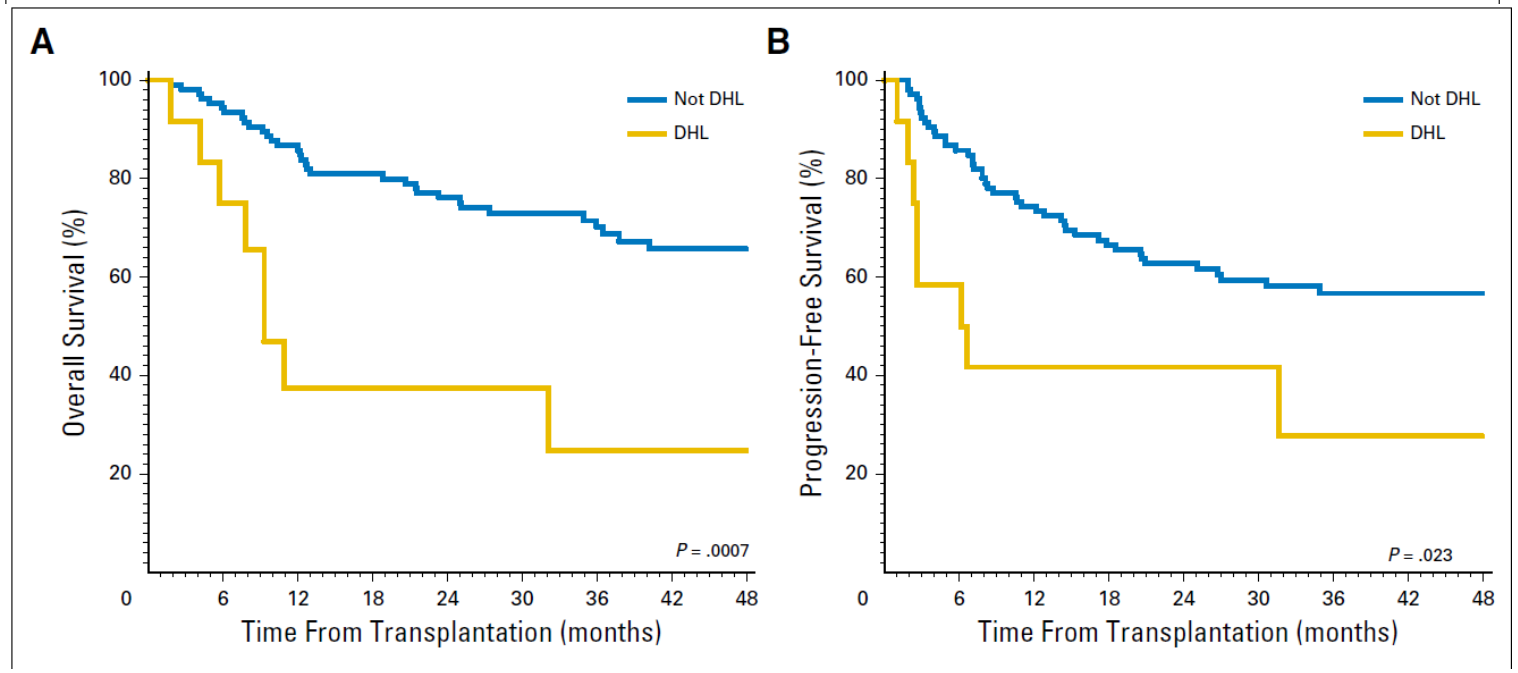
Table 2. Comparison of Clinical Characteristics Between Patients With DEL, DHL, and Neither DEL nor DHL

Characteristic	Non-DHL/Non-DEL No. (%)*	DEL (non-DHL) No. (%)*	DHL No. (%)*	*P*
Total	58 (100)	47 (100)	12 (100)	
Median age, years (range)	58 (30-73)	61 (36-76)	62 (39-72)	.15
Sex				.6
Male	36 (62)	27 (57)	9 (75)	
Female	22 (38)	20 (43)	3 (25)	
No. of prior lines of therapy, median (range)	2 (2-5)	2 (2-4)	2 (2-3)	.7
Response to frontline treatment				.18
Primary refractory disease or early relapse (< 12 months)	35 (60)	35 (74)	10 (83)	
Late relapse	23 (40)	12 (26)	2 (17)	
saaIPI				.2
0-1	15 (88)	15 (79)	2 (50)	
2-3	2 (12)	4 (21)	2 (50)	
Median duration of last response (excluding PIF), No. of months (range)	19 (3-164)	7 (1-72)	9 (2-36)	.011
Disease status at transplant				.006
CR	43 (74)	30 (64)	3 (25)	
PR	15 (26)	17 (36)	9 (75)	
Conditioning				.15
CBV	35 (60)	37 (79)	9 (75)	
R/Z-BEAM	18 (31)	10 (21)	3 (25)	
Other	5 (9)	0 (0)	0 (0)	
Pre- or post-transplant RT				.6
No	50 (86)	43 (91)	10 (83)	
Yes	8 (14)	4 (9)	2 (17)	
Median follow-up for survivors, No. of months (range)	46 (21-115)	40 (14-108)	48 (7-90)	.8

J Clin Oncol 35:24-31. © 2016



DEL vs non DEL
4 yıl PFS %48 vs %59
4 Yıl OS %56 vs %67



DHL vs non DHL
4 yıl PFS %28 vs %57
4 Yıl OS %25 vs %61

DEL+DHL
4 yıl PFS %0

J Clin Oncol 35:24-31. © 2016

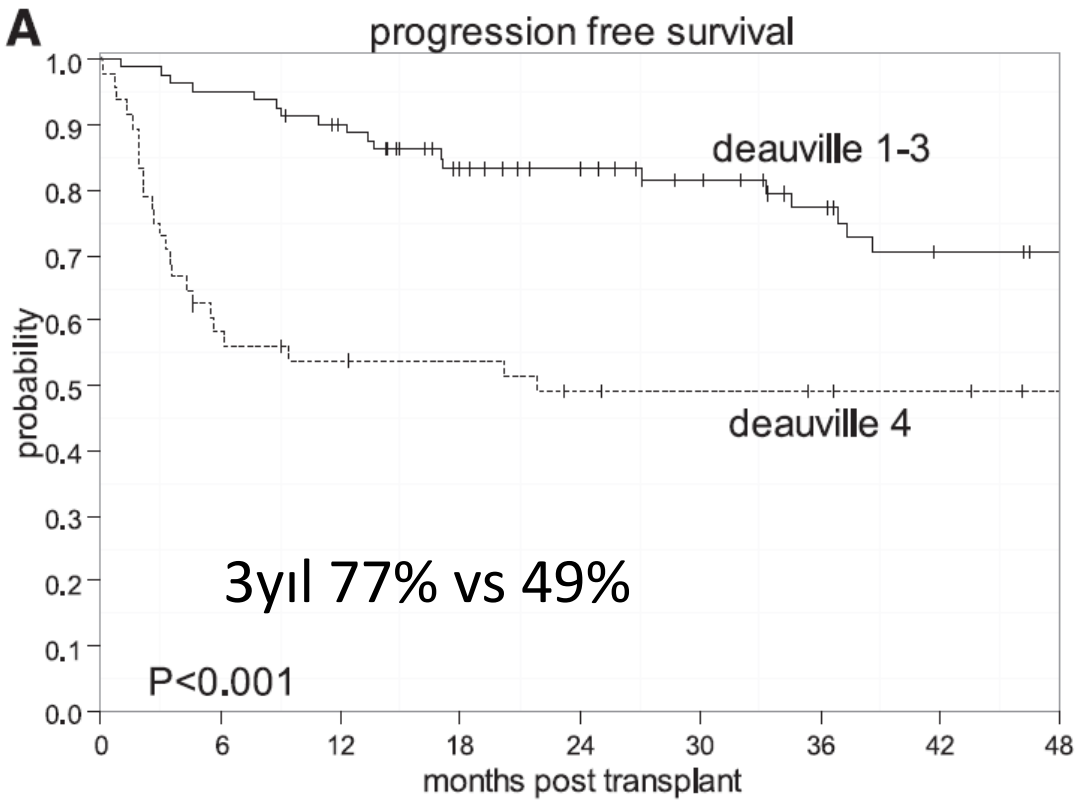
Table 3. Multivariable Analysis of Clinical Characteristics, DEL, and DHL Status With PFS and OS in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With ASCT

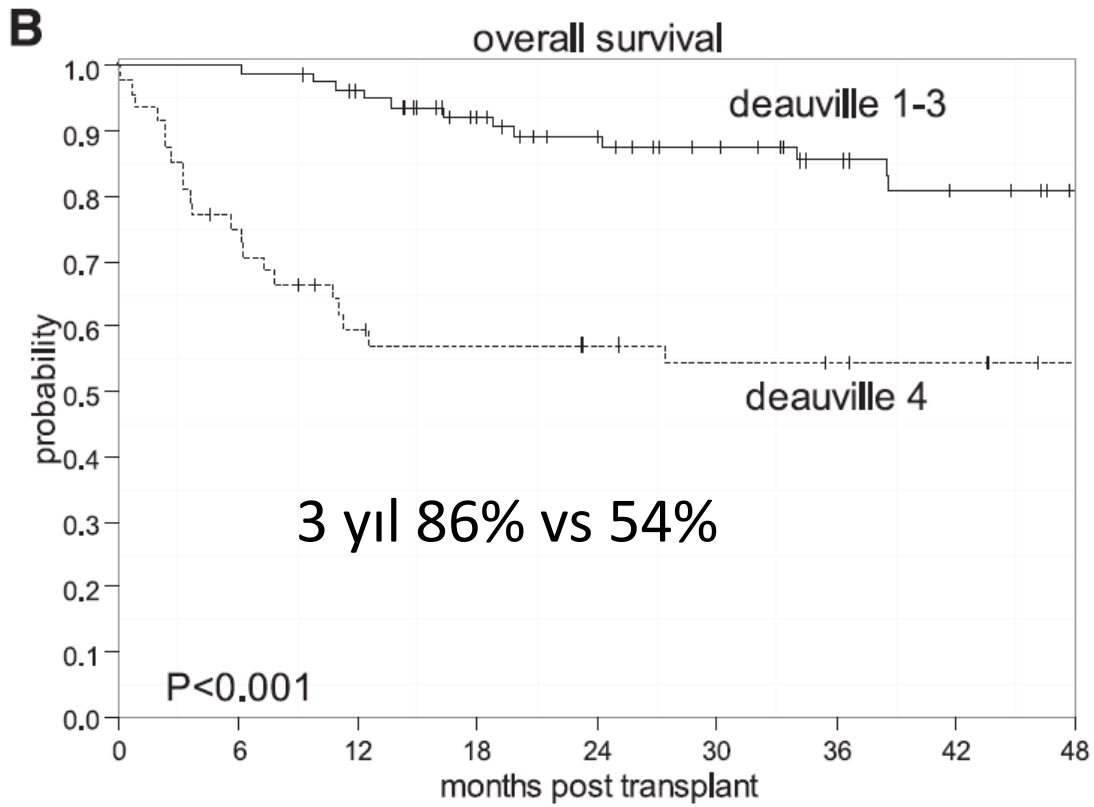
Variable	OS		PFS	
	HR (95% CI)	*P*	HR (95% CI)	*P*
Neither DEL nor DHL	Ref		Ref	
DEL	1.8 (0.9 to 3.2)	.075	1.8 (1.05 to 3.2)	.035
DHL	3.4 (1.5 to 7.6)	.004	2.9 (1.3 to 6.3)	.009
Disease status at ASCT				
CR	Ref		Ref	
PR	2.4 (1.3 to 4.4)	.007	1.7 (1.0 to 2.9)	.075

Abbreviations: ASCT, autologous stem-cell transplantation; CR, complete remission; DEL, double-expressor lymphoma; DHL, double-hit lymphoma; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

J Clin Oncol 35:24-31. © 2016

Nakil öncesi PET-CT öngörüsü





129 hasta
ABC tip: 47 hasta
GCB tip: 39 hasta

aaIPI,Erken nüks, COO arasında ilişki yok

Blood. 2015;125(16):2579-2581

CR sonrası nakil yapalım mı

Bone Marrow Transplantation
https://doi.org/10.1038/s41409-020-0789-5

CORRESPONDENCE

Intensive chemotherapy and up-front stem cell transplant for double hit lymphoma

Jad Othman[1] · Tasman Armytage[2] · Kelly Wong[1] · Christopher Arthur[1] · Keith Fay[1] · William Stevenson[1] · Naomi MacKinlay[1] · Christopher Ward[1] · Victoria Pechey[1] · Luke Coyle[1] · Ian Kerridge[1] · Matthew Greenwood[1]

Received: 18 December 2019 / Revised: 23 December 2019 / Accepted: 13 January 2020
© Springer Nature Limited 2020

Received: 3 March 2022 | Accepted: 12 May 2022
DOI: 10.1111/bjh.18280

LETTER TO THE EDITOR

Favourable outcomes of double-hit/double-expressor lymphoma and high-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified after early dose-intensive treatment and up-front autologous stem cell transplantation: a single-centre retrospective experience

Bone Marrow Transplantation
https://doi.org/10.1038/s41409-020-0789-5

CORRESPONDENCE

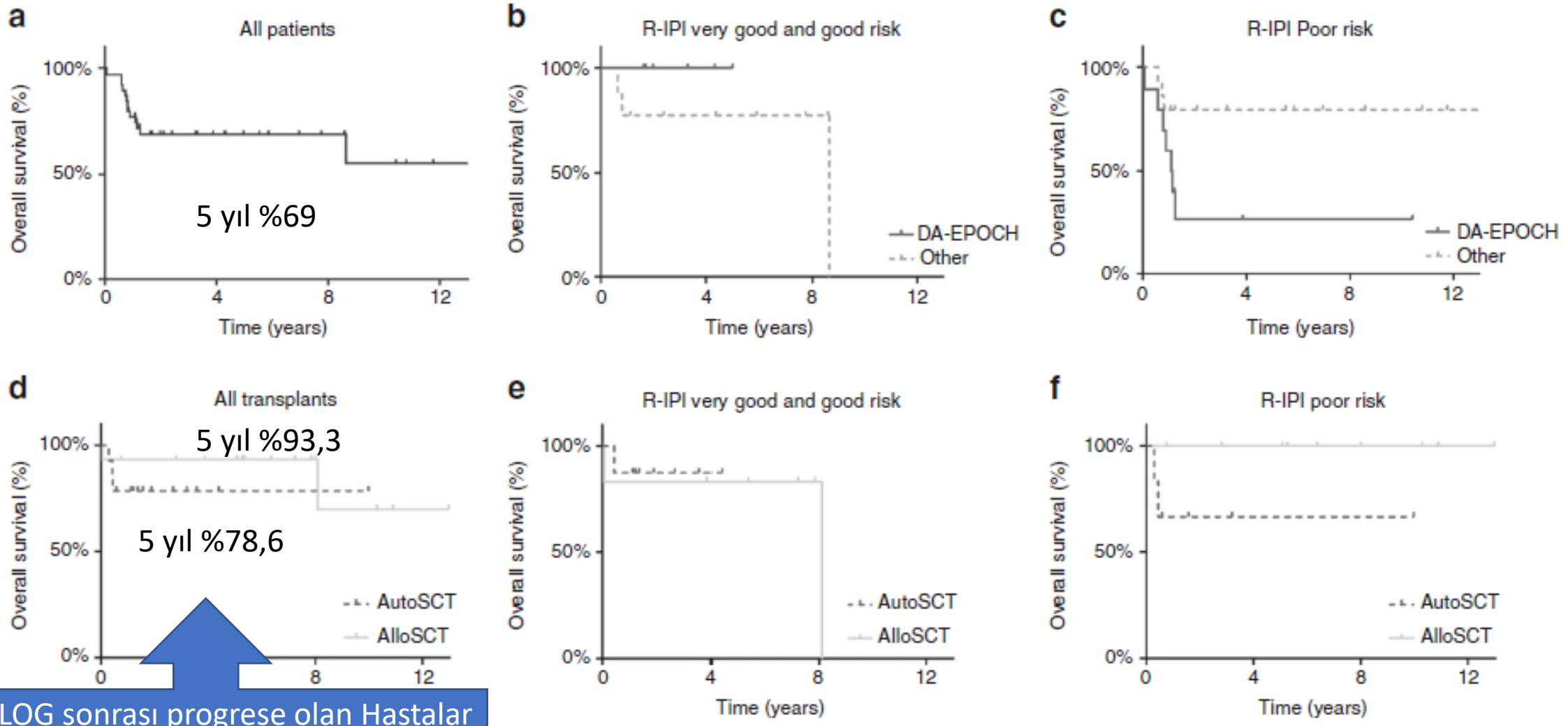
Intensive chemotherapy and up-front stem cell transplant for double hit lymphoma

Jad Othman[1] · Tasman Armytage[2] · Kelly Wong[1] · Christopher Arthur[1] · Keith Fay[1] · William Stevenson[1] · Naomi MacKinlay[1] · Christopher Ward[1] · Victoria Pechey[1] · Luke Coyle[1] · Ian Kerridge[1] · Matthew Greenwood[1]

Received: 18 December 2019 / Revised: 23 December 2019 / Accepted: 13 January 2020
© Springer Nature Limited 2020

CR /PR olan hastalara
40 hasta
14 OKİT
15 AKİT

					OKİT	AKİT	
LDH							
Normal	8 (20%)	0 (0.0%)	8 (25.0%)	0.152	6 (42.9%)	2 (13.3%)	0.181
High, 1–3 times ULN	19 (47.5%)	6 (75.0%)	13 (40.6%)		4 (28.6%)	8 (53.3%)	
High, >3 times ULN	13 (32.5%)	2 (25.0%)	11 (34.4%)		4 (28.6%)	5 (33.3%)	
Stage							
2	9 (22.5%)	0 (0.0%)	9 (28.1%)	0.162	5 (35.7%)	4 (26.7%)	0.700
3–4	31 (77.5%)	8 (100.0%)	23 (71.9%)		9 (64.3%)	11 (73.3%)	
CNS disease at diagnosis[a]							
No	29 (87.9%)	7 (87.5%)	22 (88%)	1.000	8 (88.9%)	11 (84.6%)	1.000
Yes	4 (12.1%)	1 (12.5%)	3 (12%)		1 (11.1%)	2 (15.4%)	
BM involvement							
No	18 (45%)	3 (37.5%)	15 (46.9%)	0.709	8 (57.1%)	6 (40.0%)	0.356
Yes	22 (55%)	5 (62.5%)	17 (53.1%)		6 (42.9%)	9 (60.0%)	
Leukaemic disease							
No	29 (72.5%)	5 (62.5%)	24 (75.0%)	0.660	11 (78.6%)	11 (73.3%)	1.000
Yes	11 (27.5%)	3 (37.5%)	8 (25.0%)		3 (21.4%)	4 (26.7%)	
R-IPI							
Very good	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	**0.050**	1 (7.1%)	0	0.439
Good	14 (35%)	0 (0.0%)	14 (43.8%)		7 (50%)	6 (40%)	
Poor	25 (62.5%)	8 (100.0%)	17 (53.1%)		6 (42.9%)	9 (60%)	
NCCN-IPI							
Low	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0.177	1 (7.1%)	0	0.451
Low-intermediate	12 (30%)	0 (0.0%)	12 (37.5%)		5 (35.7%)	7 (46.7%)	
High-intermediate	18 (44%)	5 (62.5%)	13 (40.6%)		5 (35.7%)	7 (46.7%)	
High	9 (22.5%)	3 (37.5%)	6 (18.8%)		3 (21.4%)	1 (6.7%)	
Chemotherapy regimen							
DA-R-EPOCH	17 (42.5%)	6 (75.0%)	11 (34.4%)	0.181	10 (71.4%)	0	<0.001
GMALL	16 (40%)	1 (12.5%)	15 (46.9%)		4 (28.6%)	9 (60%)	
Hyper-CVAD	5 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (12.5%)		0	4 (26.7%)	
R-ICE	2 (5%)	0 (0.0%)	2 (6.2%)		0	2 (13.3%)	



OTOLOG sonrası progrese olan Hastalar
PR plan hastalar
PR olan hastaların tamamı ALLO ile CR Oluyor

Bone Marrow Transplantation **volume 55**, pages1460–1463 (2020)

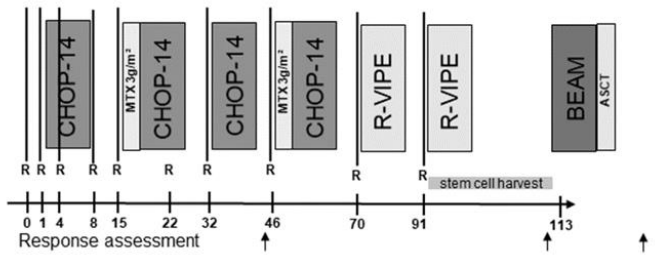
Received: 3 March 2022 | Accepted: 12 May 2022
DOI: 10.1111/bjh.18280

LETTER TO THE EDITOR

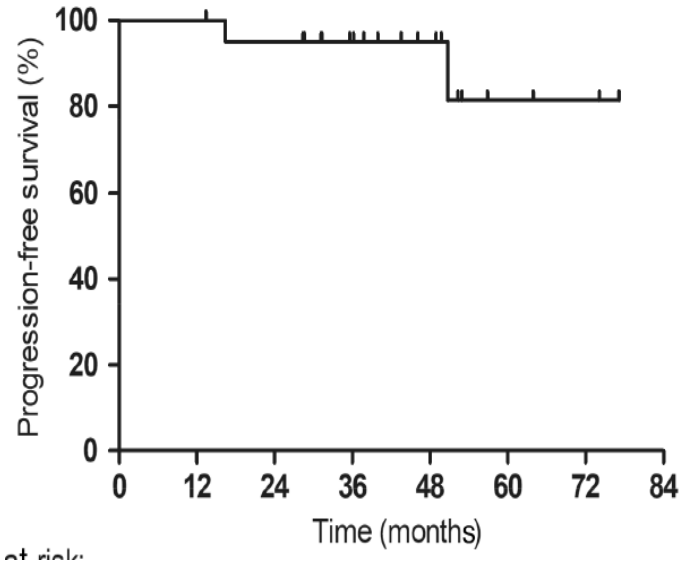
BJHaem
BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY

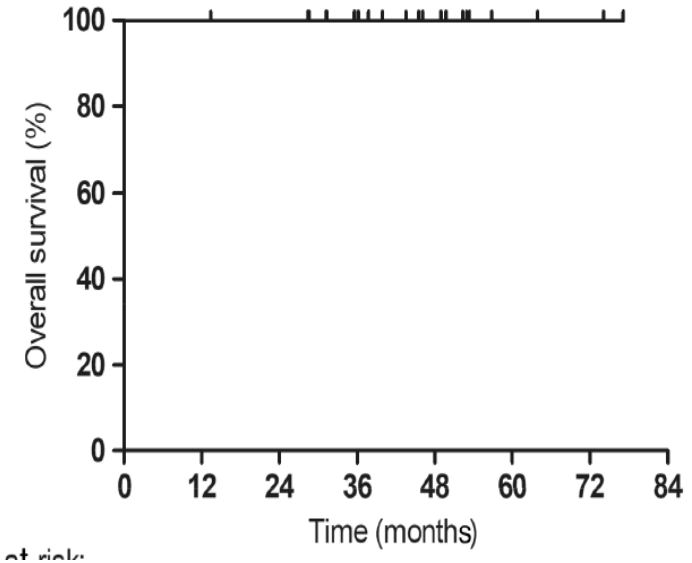
Favourable outcomes of double-hit/double-expressor lymphoma and high-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified after early dose-intensive treatment and up-front autologous stem cell transplantation: a single-centre retrospective experience

Supplementary Figure 1



Supplementary Figure 1 HDCT/ASCT protocol. X-axis: Day of treatment. Abbr.: R-: Rituximab; MTX: Methotrexate; CHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; R-VIPE: rituximab epirubicin etoposide cisplatin, ifosfamid or cyclophosphamide; BEAM: carmustin (BCNU), etoposide, cytarabine, melphalan; ASCT: Autologous stem cell transplantation.





3 YIL PFS %95
3 YIL OS %100

21 HASTA
ORR %100 CR %90,5

Br J Haematol. 2022;198:776–779.

DBBHL ALLOTx sonuçları

Table 2. Transplant outcomes for DLBCL patients after allo-HCT in recent studies

Reference	N	*Median age, years (range)*	*Prior auto-HCT (%)*	*Rituximab prior to allo-HCT (%)*	*Resistant disease at allo-HCT (%)*	*Donor type*	*Conditioning*	*NRM/ TRM (%) (years)*	*Relapse (%) (years)*	*OS (%)*	*PFS (%)*
Rezvani *et al.*[1]	32	52 (18–67)	75	NA	72	MRD, 66%/URD, 34%	**NMAC**: Flu+TBI 2 Gy (91%)	25 (3)	41 (3)	45 (3)	35 (3)
Thomson *et al.*[2]	48	46 (23–64)	71	56	17	MRD, 62%/URD, 38%	**RIC**: Flu+MEL+Alemtuzumab	32 (4)	33 (4)	47 (4)	48 (4)
Sirvent *et al.*[3]	68	48 (17–66)	79 (incl. allo-HCT)	40	19	MRD, 82%/URD, 18%	**RIC**: Flu+BU/+CY/+MEL (74%) **NMAC**: Flu+TBI 2 Gy (24%)	23 (1)	41 (2)	49 (2)	44 (2)
Lazarus *et al.*[7]	79	46 (21–59)	0	NA	42	MRD, 100%	**MAC**: CY+TBI (12 Gy)/+BU (82%)	45 (5)	33 (5)	22 (5)	22 (5)
van Kampen *et al.*[4]	101	46 (18–66)	100	19	26	MRD, 71%/URD, 29%	**MAC**: CY+TBI (12 Gy) ± Eto/+BU (67%) **RIC**: Flu+MEL/+BU/ +CY+Thio (71%)	28 (3) MAC: 41\ RIC: 20	30 (3)	52 (3)	42 (3)
Rigacci *et al.*[8]	165	43 (16–65)	100	NA	33	MRD, 65%/URD, 35%	**MAC** (30%): TBI-based **RIC** (70%): Flu-based	28	25	39 (5)	31 (5)
Bacher *et al.*[5]	396	48 (18–69)	32	67	36	MRD, 33%/URD, 67%	**MAC**: CY+TBI (12 Gy)/+BU (77%) **RIC**: Flu+MEL/+BU (83%) **NMAC**: Flu+TBI 2 Gy/+CY (81%)	56 (5) 47 (5) 36 (5)	26 (5) 38 (5) 40 (5)	18 20 26	18 (5) 15 (5) 25 (5)

Abbreviations: allo-HCT = allogeneic cell transplantation; auto-HCT = autologous hematopoietic cell transplantation; Eto = etoposide; Flu = fludarabine; MAC = myeloablative conditioning; MEL = melphalan; MRD = matched related donor; N = number of patients; NA = not available; NMAC = non-myeloablative conditioning; NRM = non-relapsed mortality; PD = progressive disease; RIC = reduced-intensity conditioning; SD = stable disease; Thio = thiotepa; TRM = treatment-related mortality; URD = unrelated donor.

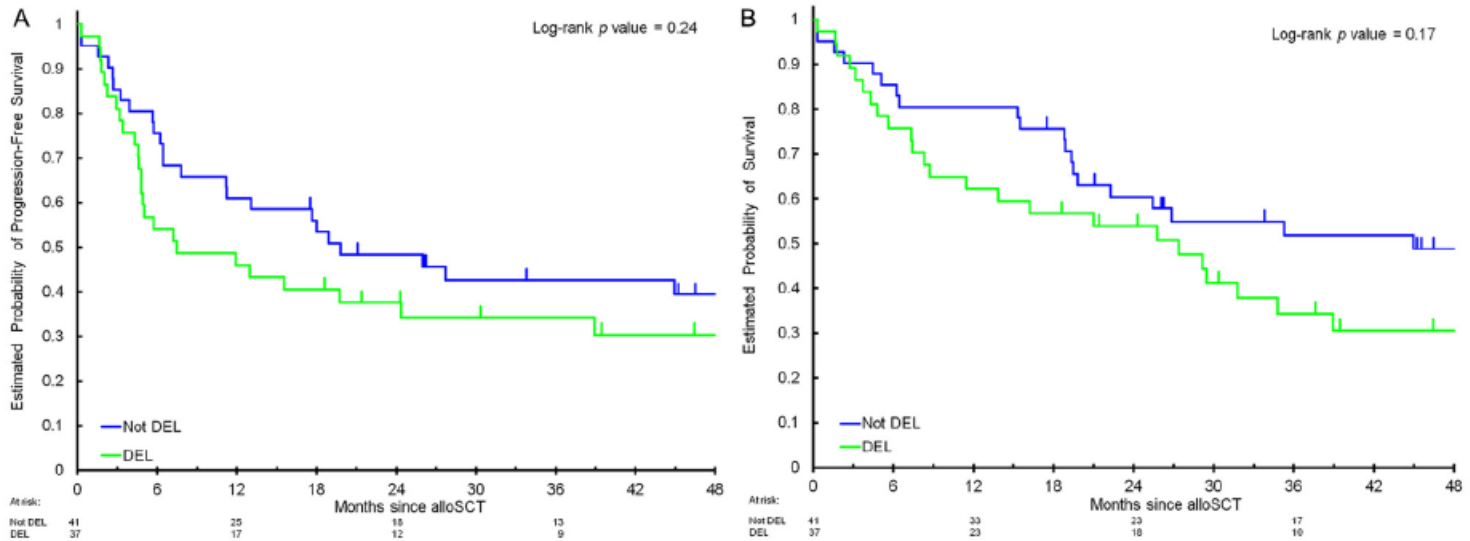
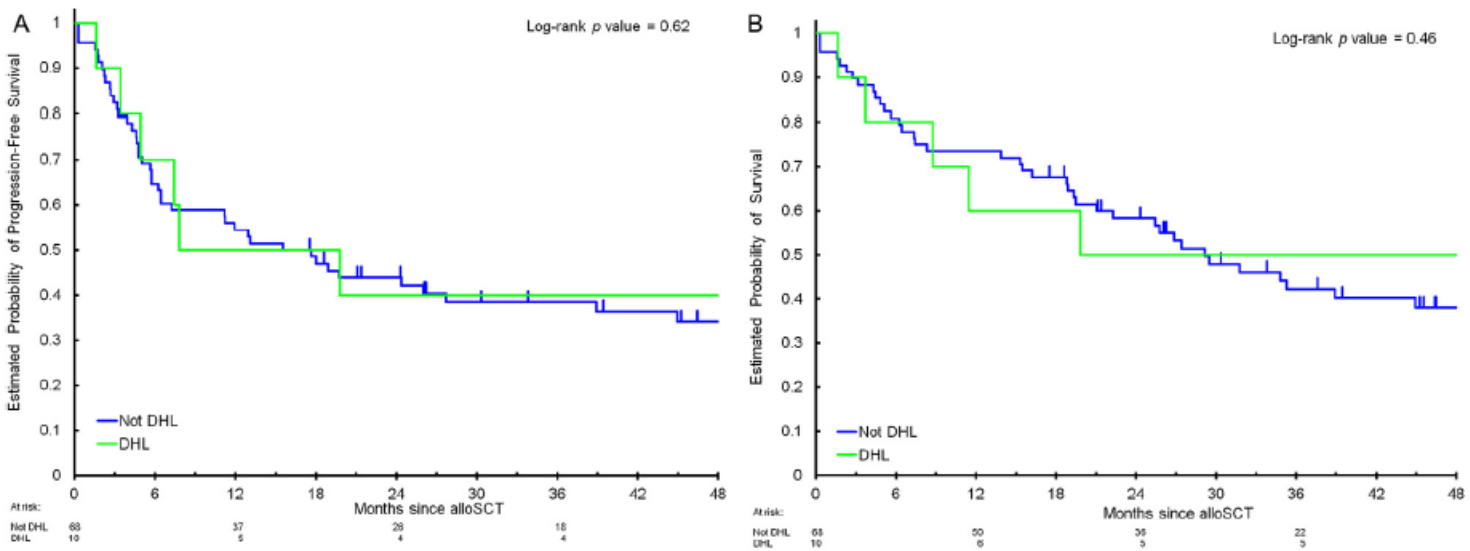


Figure 1. PFS (A) and OS (B) after alloSCT in patients with DEL compared with non-DEL patients.

DEL vs non DEL
4 yıl PFS %30 vs %39
4 Yıl OS %31 vs %49



DHL vs non DHL
4 yıl PFS %40 vs %34
4 Yıl OS %50 vs %38

Biol Blood Marrow Transplant 24 (2018) 514–520

Table 2
Multivariable Cox Regression Model for PFS and OS

Variable	No. of Patients	PFS		OS	
		HR (95% CI)	Wald test *P**	HR (95% CI)	Wald test *P**
Age, yr					
≤ 55	41	Reference		Reference	
> 55	37	.43 (.24-.78)*	.005*	.46 (.25-.85)*	.013*
Disease status at transplant					
Remission (CR or PR)	58	Reference		Reference	
Not in remission or unknown	20	2.46 (1.28-4.70)*	.007*	2.52 (1.28-4.97)*	.007*
Histology					
DLBCL/BCLU	53	Reference		Reference	
Transformed indolent B-NHL	25	.48 (.25-.91)*	.024*	.48 (.24-.93)*	.030*
DEL					
No	41	Reference		Reference	
Yes	37	1.24 (.71-2.17)†	.45†	1.52 (.85-2.73)†	.16†
DHL					
No	68	Reference		Reference	
Yes	10	.88 (.37-2.11)†	.78†	.86 (.32-2.27)†	.76†

* Based on the Cox proportional hazards regression model including only 3 top variables in the table and stratified by conditioning regimen.
† Based on the Cox proportional hazards regression model adjusting 3 top variables in the table and stratified by conditioning regimen.

Table 3
Multivariable Cox Regression Model with Competing Risks for Relapse and NRM

Variable	Relapse		NRM	
	HR (95% CI)	Wald test *P**	HR (95% CI)	Wald test *P**
Age, yr				
≤55	Reference			
>55	.37 (.18-.78)	.008	.87 (.33-2.25)	.77
Disease status at transplant				
Remission (CR or PR)				
Not in remission or unknown	3.99 (1.83-8.71)	<.001	.41 (.13-1.34)	.14
Histology				
DLBCL/BCLU	Reference			
Transformed indolent B-NHL	.34 (.15-.80)	.013	1.51 (.68-3.37)	.32
DEL				
No	Reference			
Yes	1.28 (.63-2.61)	.50	.75 (.31-1.84)	.53
DHL				
No	Reference			
Yes	1.17 (.39-3.50)	.79	.85 (.27-2.65)	.77

* Based on the proportional subdistribution hazards model for competing risks including only 3 top variables in the table and stratified by conditioning regimen.

Ven + R-ICE
3 kür Ven 1-10. gün (400-600-800)

Table 1. Patient baseline characteristics	
Patient Characteristic	
Gender, n (%)	
Female	4 (22)
Male	14 (78)
Age, years, median (range)	55.5 (27 – 78)
Disease refractory to prior chemotherapy, n (%)	61 (46)
Bulky disease at enrollment	6 (33)
Involvement of > 1 extranodal site	2 (15)
Secondary IPI	
Low (0 – 1)	12 (67)
High (≥ 2)	6 (33)
Cell of origin, n (%)	
GCB	10 (42)
Non – GCB	8 (58)
Molecular abnormalities, n (%)	
Double / triple hit lymphoma	4 (22)
Double expressor lymphoma*	4 (22)
GCB: germinal center B cell; IPI: International Prognostic Index * Does not include double / triple hit subjects (all had positive IHC for MYC and BCL2)	

Table 2. Patient responses by intention to treat.	
Response	**ITT Population (n = 13), n (%)**
Overall response rate	11 (84.6)
Complete remission	9 (69.2)
Partial remission	2 (15.3)
Progressive disease	2 (15.3)

1 veya 2 basamak sonrası

Table 3. Patient responses by cell of origin and molecular abnormalities (n = 13)[1]									
Response	**Cell of origin**		**Molecular markers by immunohistochemistry**					**Molecular markers by FISH**	
	GCB (n = 6)	**Non-GCB (n = 7)**	**MYC+/ BCL2+ (n = 6)**	**MYC-/ BCL2+ (n = 4)**	**MYC+/ BCL2- (n =1)**	**MYC-/ BCL2- (n = 1)**	**Data unavailable (n = 1)**	**Double hit / triple hit (n = 3)**	**FISH BCL2+[2] (n = 4)**
CR	5	4	4	3	1	1	0	2	3
PR	0	2	1	0	0	0	1	0	0
PD	1	1	1	1	0	0	0	1	1
CR: Complete response; PD: Progressive disease; PR: Partial response; [1] Five remaining subjects have not undergone end of treatment response assessment; [2] Includes subjects with double / triple hit lymphoma.									

Blood (2018) 132 (Supplement 1): 397.

İLAÇ	FAZ/n	Yorum
İbr+Len+DAREPOCH	I/26	ABC tipi için ortanca OS 15,8 ay Tüm hastalar için OS 15,8 ay ABC için CR %29
İbr+Len+R	I/45	Non GCB için CR %41 ve DOR ortanca 15,9 ay, OS 10,7 ay

LEUKEMIA & LYMPHOMA 2021, VOL. 62, NO. 9, 2094–2106
Blood. 2019;134(13):1024-1036

SONUÇ

- Non Germinal hastalıkta halen R-CHOP
- DHL/THL DI tedaviler
- OKİT öncesi PET negatif ise COO etkilemiyor
- DHL OKHN ?
- Yüksek riskli DHL AKHN seçenek
- AKHN sonrası DHL negatif etki ortadan kalkmakta
- Venetoklax kombinasyonları umut verici

Agresif Lenfomalar: Güncel çalışmaların kliniğe yansıması

Dr. Gülşah Akyol
Erciyes Üniversitesi Hematoloji BD

Deneysel hematoloji kongresi 9-11 Eylül 2022
GAZİANTEP

Agresif lenfoma hangisi?

- RR DBBHL
- AGRESİF Mantle hc lenfoma
- BURKİTT lenfoma
- Ki 67 yüksek olması
- Double- triple hit lenfoma
- Richter lenfoma

TABLE 1 Small B-cell neoplasms within the 2008 and the revised 2016 WHO classification

2008 WHO classification	2016 revision	Comments
Chronic lymphocytic leukemia/ Small lymphocytic lymphoma	Chronic lymphocytic leukemia/ Small lymphocytic lymphoma	- defined as >5 × 10^9/L PB CLL cells - *TP53*, *NOTCH1*, *SF3B1*, and *BIRC3* mutations of potential clinical relevance
Monoclonal B-cell lymphocytosis	Monoclonal B-cell lymphocytosis[a] "low count" and "high count"	-low count MBL <0.5 × 10^9/L PB CLL cells -high count MBL >0.5 but <5 × 10^9/L PB CLL cells
B-cell prolymphocytic leukemia	B-cell prolymphocytic leukemia	- no major changes
Splenic marginal zone lymphoma	Splenic marginal zone lymphoma	- no major changes
Hairy cell leukemia	Hairy cell leukemia	- disease-defining mutation, *BRAF* V600E
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma	*Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*	- no major changes - remains a provisional entity
Hairy cell leukemia-variant	*Hairy cell leukemia-variant*	- *MAP2K1* mutations in 50% the cases
Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia	Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia	- disease-defining mutation, *MYD88* L265P - this mutation is not specific for LPL - ~50% of MGUS IgM carry this mutation
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)	Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)	- no major changes
Nodal marginal zone lymphoma *-Pediatric marginal zone lymphoma*	Nodal marginal zone lymphoma *-Pediatric marginal zone lymphoma*	- no major changes
Follicular lymphoma (FL)	Follicular lymphoma (FL)	- molecular landscape better understood, *CREBBP*, *EZH2* and *KMT2D* (*MLL2*) possible early driver mutations.
-*in situ* follicular lymphoma	- *in situ* follicular neoplasia[a]	- change in nomenclature. - considered a precursor lesion with low risk of progression.
	- duodenal-type FL[a]	- localized variant with low risk of dissemination
	- predominantly diffuse FL with 1p36 deletion[a]	- new recognized variant, often localized inguinal mass, lacks *BCL2* rearrangement
- *Pediatric FL (variant of FL)*	Pediatric-type FL[a]	- change in nomenclature. - usually occurs in children and young adults, rarely in older individuals. - excellent prognosis even with conservative approach. - recognized as a definite disease entity - frequent *TNFRSF14* and *MAP2K1* mutations
	Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement[a]	- new provisional entity to distinguish from PTFL and DLBCL - usually occurs in children and young adults - involves mainly Waldeyer ring and cervical lymph nodes
Mantle cell lymphoma	Mantle cell lymphoma	- two MCL subtypes are recognized
- classical MCL	- classical MCL	- mostly unmutated IGHV, mostly SOX11$^+$
	- leukemic non-nodal MCL[a]	- mutated IGHV, SOX11$^-$, PB, BM, and spleen - *TP53* may occur and result in aggressive disease
	- cyclin D1-	- ~ 50% *CCND2* rearrangements

TABLE 2 Diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphomas within the 2008 and the revised 2016 WHO classification

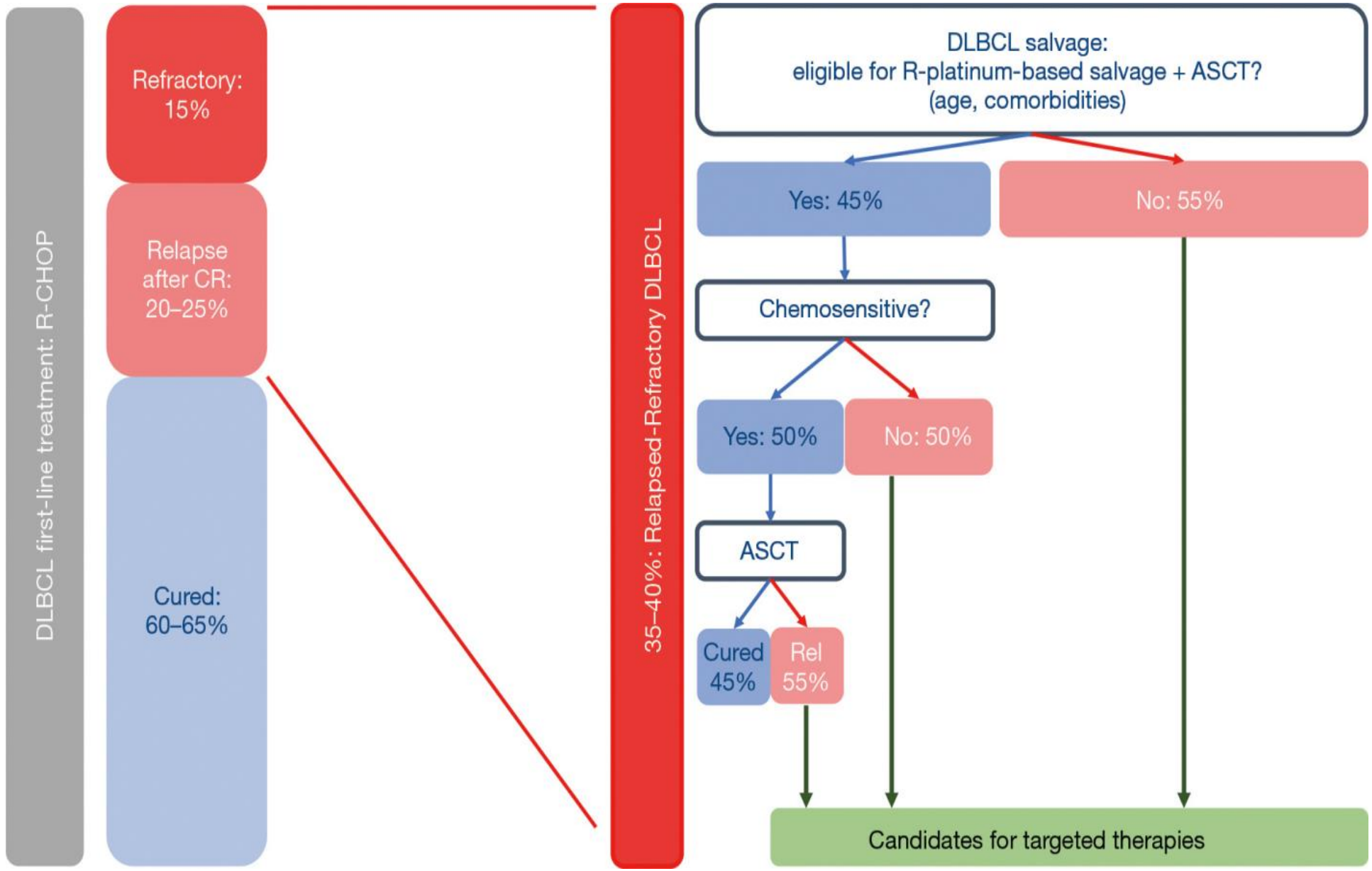
2008 WHO classification	2016 revision	Comments
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS	Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	- cell of origin is required. Use of IHC algorithm is acceptable
	- germinal center B-cell type[a] - activated B-cell type[a]	- coexpression of MYC and BCL2 (DE) is prognostically relevant.
T-cell/histocytic rich large B-cell lymphoma	T-cell/histocytic rich large B-cell lymphoma	- no major changes
Primary CNS lymphoma	Primary CNS lymphoma	- frequent *MYD88* L265P mutations
Primary cutaneous DLBCL, leg type	Primary cutaneous DLBCL, leg type	- *MYD88* L265P mutations in ~50% of cases
EBV$^+$ DLBCL of the elderly	EBV$^+$ DLBCL, NOS[a]	- change in nomenclature because it occurs also in younger patients - should be distinguished from other well characterized EBV-associated lymphomas
	EBV$^+$ mucocutaneous ulcer[a]	- new entity associated with iatrogenic immunosuppression and age-related immunosenescence
DLBCL associated with chronic inflammation	DLBCL associated with chronic inflammation	- no major changes
Lymphomatoid granulomatosis	Lymphomatoid granulomatosis	- no major changes
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	Primary mediastinal large B-cell lymphoma	- no major changes
Intravascular large B-cell lymphoma	Intravascular large B-cell lymphoma	- no major changes
ALK+ large B-cell lymphoma	ALK+ large B-cell lymphoma	- no major changes
Plasmablastic lymphoma	Plasmablastic lymphoma	- MYC rearrangement in ~50% of cases - 70% EBV$^+$ with latency I or II
Primary effusion lymphoma	Primary effusion lymphoma	- no major changes
Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease	HHV8+ DLBCL, NOS[a]	- change in nomenclature
Burkitt lymphoma	Burkitt lymphoma	*TCF3* or *ID3* mutations in up to 70% of cases
	Burkitt-like lymphoma with 11q aberration[a]	-new provisional entity - resembles Burkitt lymphoma but lacks *MYC* translocation
B-cell lymphoma unclassifiable with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma (BCLU)	High grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements[a]	- new category for all double or triple hit lymphomas excluding transformed FL, lymphoblastic lymphoma and MCL
	High grade B-cell lymphoma, NOS[a]	- include cases with BCLU and blastoid morphology without gene rearrangements

Provisional entities are written in italics.

[a]Changes in nomenclature or new provisional or definite entities

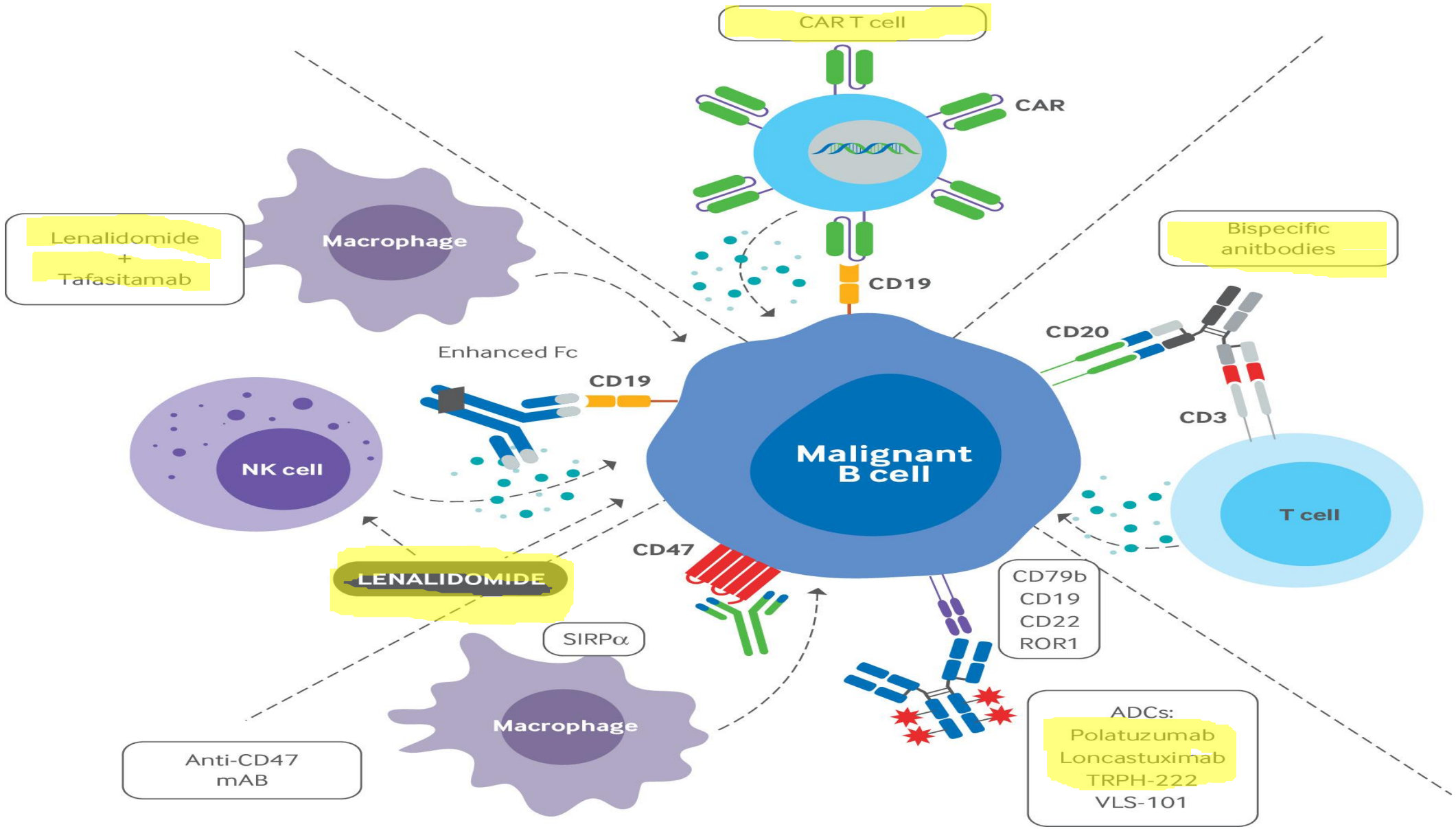
GENEL BİLGİ

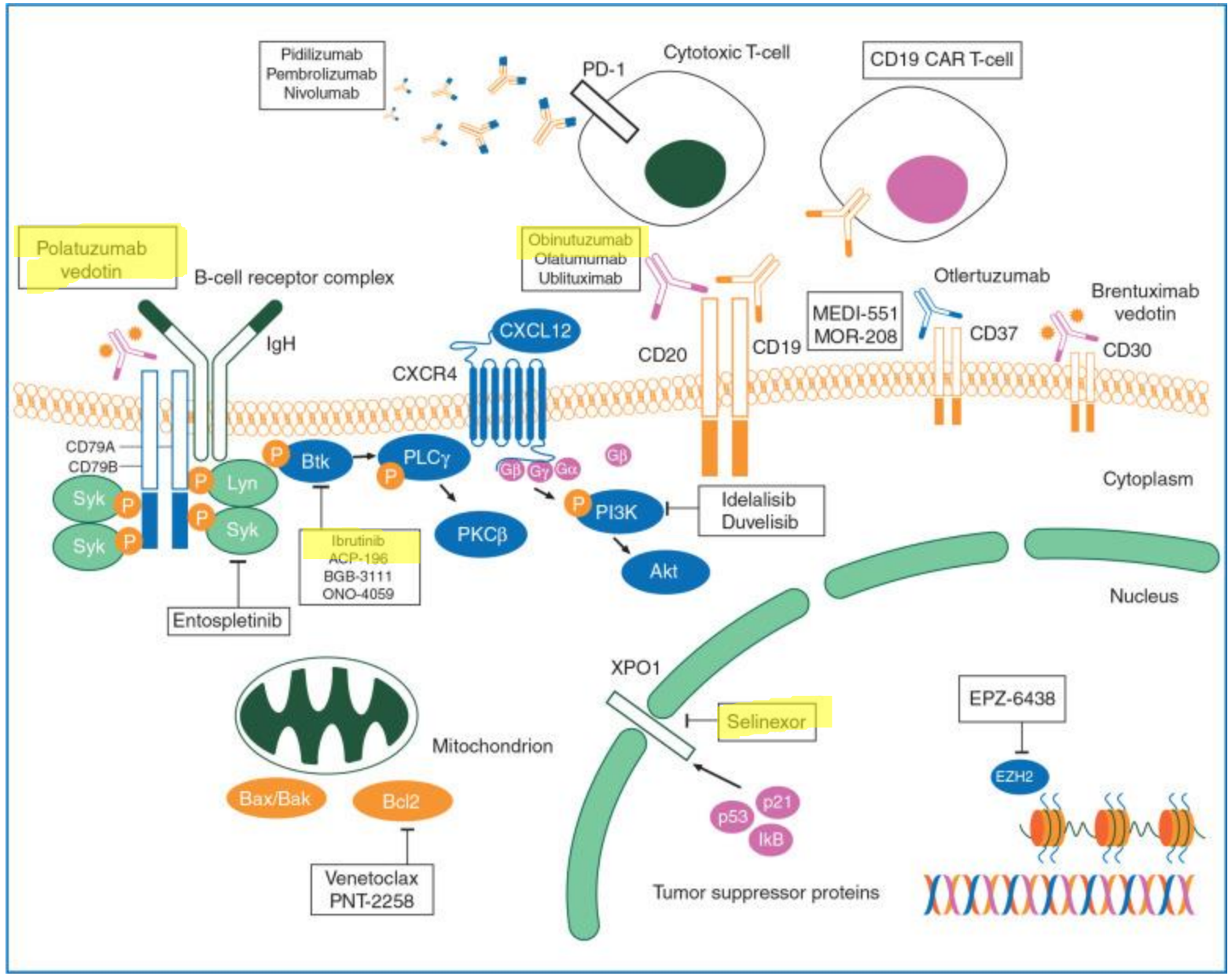
- DBBHL standart tedavi rejimi R−CHOP *(Tilly et al., 2015; Zelenetz et al., 2019)*
- 6-8 siklus sonrası %50 -70 hasta hayatta
- %15–%25 R-CHOP cevapsız =refrakter hastalık,
- %20–%30 tedavi sonrası relaps olmakta (*Coiffier and Sarkozy, 2016*)
- fda Ocak 2017 marginal zone lenfoma İBRUTİNİB.


DLBCL first-line treatment: R-CHOP
Refractory: 15%
Relapse after CR: 20–25%
Cured: 60–65%
35–40%: Relapsed-Refractory DLBCL
DLBCL salvage: eligible for R-platinum-based salvage + ASCT? (age, comorbidities)
Yes: 45%
No: 55%
Chemosensitive?
Yes: 50%
No: 50%
ASCT
Cured 45%
Rel 55%
Candidates for targeted therapies

2019 sonrası rituksimab sonrası yeni ataklar

- CAR T hücre
- Hücre yüzey marker hedefleyiciler? CD19, CD22,CD79,BİTE
- Veya Çekirdek mi?
- Veya Mitekondri mi?


CAR T cell
CAR
CD19
Lenalidomide
+
Tafasitamab
Macrophage
Bispecific
anitbodies
CD20
CD3
Enhanced Fc
CD19
NK cell
Malignant
B cell
T cell
CD47
LENALIDOMIDE
SIRPα
CD79b
CD19
CD22
ROR1
Macrophage
Anti-CD47
mAB
ADCs:
Polatuzumab
Loncastuximab
TRPH-222
VLS-101


Pidilizumab
Pembrolizumab
Nivolumab
PD-1
Cytotoxic T-cell
CD19 CAR T-cell
Polatuzumab vedotin
B-cell receptor complex
Obinutuzumab
Ofatumumab
Ublituximab
Otlertuzumab
Brentuximab vedotin
MEDI-551
MOR-208
IgH
CXCL12
CXCR4
CD20
CD19
CD37
CD30
CD79A
CD79B
Syk
Lyn
Btk
PLCγ
PKCβ
PI3K
Akt
Idelalisib
Duvelisib
Ibrutinib
ACP-196
BGB-3111
ONO-4059
Entospletinib
Cytoplasm
Nucleus
XPO1
Selinexor
Mitochondrion
Bax/Bak
Bcl2
Venetoclax
PNT-2258
p53
p21
IkB
Tumor suppressor proteins
EPZ-6438
EZH2

FDA onaylı ilaçlar

- lenalidomide follicular and marginal zone lymphoma. **May 28, 2019**
- POLİVY Polatuzumab FDA onay**…10 Haz 2019 (+) BR** accelerated RR dbbbhl
- XPOVIO selinexor, **22 Haz 2020 RR dbbhl**
- MONJUVI tafasitamab-cxix **31 Temmuz 2020** (+) len
- ZYNLONTA loncastuximab tesirine…**22 Haz 2021** accelerated RR dbbhl

WHO SINIFLAMASI MAYIS 2022

REVIEW ARTICLE OPEN

LYMPHOMA

The 5th edition of the World Health Organization Classificatio of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms

Rita Alaggio[1], Catalina Amador[2], Ioannis Anagnostopoulos[3], Ayoma D. Attygalle[4], Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo[5], Emilio Berti[6], Govind Bhagat[7], Anita Maria Borges[8], Daniel Boyer[9], Mariarita Calaminici[10], Amy Chadburn[11], John K. C. Chan[12], Wah Cheuk[12], Wee-Joo Chng[13], John K. Choi[14], Shih-Sung Chuang[15], Sarah E. Coupland[16], Magdalena Czader[17], Sandeep S. Dave[18], Daphne de Jong[19], Ming-Qing Du[20]✉, Kojo S. Elenitoba-Johnson[21], Judith Ferry[22]✉, Julia Geyer[11], Dita Gratzinger[23], Joan Guitart[24], Sumeet Gujral[25], Marian Harris[26], Christine J. Harrison[27], Sylvia Hartmann[28], Andreas Hochhaus[29], Patty M. Jansen[30], Kennosuke Karube[31], Werner Kempf[32], Joseph Khoury[33], Hiroshi Kimura[34], Wolfram Klapper[35], Alexandra E. Kovach[36], Shaji Kumar[37], Alexander J. Lazar[38], Stefano Lazzi[39], Lorenzo Leoncini[39], Nelson Leung[40], Vasiliki Leventaki[41], Xiao-Qiu Li[42], Megan S. Lim[21], Wei-Ping Liu[43], Abner Louissaint Jr.[22], Andrea Marcogliese[44], L. Jeffrey Medeiros[33], Michael Michal[45], Roberto N. Miranda[33], Christina Mitteldorf[46], Santiago Montes-Moreno[47], William Morice[48], Valentina Nardi[22], Kikkeri N. Naresh[49], Yasodha Natkunam[23], Siok-Bian Ng[50], Ilske Oschlies[35], German Ott[51]✉, Marie Parrens[52], Melissa Pulitzer[53], S. Vincent Rajkumar[54], Andrew C. Rawstron[55], Karen Rech[48], Andreas Rosenwald[3], Jonathan Said[56], Clémentine Sarkozy[57], Shahin Sayed[58], Caner Saygin[59], Anna Schuh[60], William Sewell[61], Reiner Siebert[62]✉, Aliyah R. Sohani[22], Reuben Tooze[63], Alexandra Traverse-Glehen[64], Francisco Vega[33], Beatrice Vergier[65], Ashutosh D. Wechalekar[66], Brent Wood[36], Luc Xerri[67] and Wenbin Xiao[53]

© The Author(s) 2022

WHO Classification, 5th edition	WHO Classification, revised 4th edition
Tumour-like lesions with B-cell predominance	
Reactive B-cell-rich lymphoid proliferations that can mimic lymphoma	*Not previously included*
IgG4-related disease	*Not previously included*
Unicentric Castleman disease	*Not previously included*
Idiopathic multicentric Castleman disease	*Not previously included*
KSHV/HHV8-associated multicentric Castleman disease	Multicentric Castleman disease
Precursor B-cell neoplasms	
B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas	
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with high hyperdiploidy	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with *BCR::ABL1* fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with *BCR::ABL1*-like features	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, *BCR-ABL1*-like
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with *KMT2A* rearrangement	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23.3); *KMT2A*-rearranged
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with *ETV6::RUNX1* fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with *ETV6::RUNX1*-like features	*Not previously included*
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with *TCF3::PBX1* fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with *IGH::IL3 fusion*	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.1); *IGH/IL3*
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with *TCF3::HLF* fusion	*Not previously included*
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities	(Same)
Mature B-cell neoplasms	
Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations	
Monoclonal B-cell lymphocytosis	(Same)
Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma	(Same)
(Entity deleted)	B-cell prolymphocytic leukaemia
Splenic B-cell lymphomas and leukaemias	
Hairy cell leukaemia	(Same)
Splenic marginal zone lymphoma	(Same)
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma	(Same)
Splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli	*Not previously included* (encompassing hairy cell leukaemia variant and some cases of B-cell prolymphocytic leukaemia)
Lymphoplasmacytic lymphoma	
Lymphoplasmacytic lymphoma	(Same)
Marginal zone lymphoma	
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue	(Same)
Primary cutaneous marginal zone lymphoma	*Not previously included* (originally included under "extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue")

In situ mantle cell neoplasm	In situ mantle cell neoplasia
Mantle cell lymphoma	(Same)
Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma	(Same)
Transformations of indolent B-cell lymphomas	
Transformations of indolent B-cell lymphomas	*Not previously included*
Large B-cell lymphomas	
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	(Same)
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	(Same)
Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* rearrangements	High-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements
ALK-positive large B-cell lymphoma	(Same)
Large B-cell lymphoma with *IRF4* rearrangement	(Same)
High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations	Burkitt-like lymphoma with 11q aberration
Lymphomatoid granulomatosis	(Same)
EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	(Same)
Fibrin-associated large B-cell lymphoma	*Not previously included* (Previously considered a subtype of diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation)
Fluid overload-associated large B-cell lymphoma	*Not previously included*
Plasmablastic lymphoma	(Same)
Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites	*Not previously included*, encompassing primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS in revised 4th edition (*plus primary large B-cell lymphoma of the vitreoretina and primary large B-cell lymphoma of the testis)*
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	(Same)
Intravascular large B-cell lymphoma	(Same)
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	(Same)
Mediastinal grey zone lymphoma	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma
High-grade B-cell lymphoma, NOS	(Same)
Burkitt lymphoma	
Burkitt lymphoma	(Same)
KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas	
Primary effusion lymphoma	(Same)
KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma	HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder	HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation	
Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation	*Not previously included*, encompassing non-destructive post-transplant lymphoproliferative disorders, among others
Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation	*Not previously included*, encompassing polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, among others
EBV-positive mucocutaneous ulcer	(Same)
Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation	*Not previously included*, encompassing monomorphic posttransplant

Hodgkin lymphoma	
Classic Hodgkin lymphoma	(Same)
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	(Same)
Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins	
Monoclonal gammopathies	
Cold agglutinin disease	*Not previously included*
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Monoclonal gammopathy of renal significance	*Not previously included*
Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition	
Immunoglobulin-related (AL) amyloidosis	Primary amyloidosis
Monoclonal immunoglobulin deposition disease	Light chain and heavy chain deposition disease
Heavy chain diseases	
Mu heavy chain disease	(Same)
Gamma heavy chain disease	(Same)
Alpha heavy chain disease	(Same)
Plasma cell neoplasms	
Plasmacytoma	(Same)
Plasma cell myeloma	(Same)
Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome -POEMS syndrome -TEMPI syndrome -AESOP syndrome	(Same) Except AESOP syndrome *not previously included*

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a]
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.[b]

SECOND-LINE THERAPY[d,i,j] (intention to proceed to transplant)

Preferred regimens (in alphabetical order)
- DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab
- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab
- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab

Other recommended regimens (in alphabetical order)
- ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab
- GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab
- MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab

SECOND-LINE THERAPY (relapsed disease <12 mo or primary refractory disease)

- Anti-CD19 CAR T-cell therapy[r]
  - Axicabtagene ciloleucel (category 1)
  - Lisocabtagene maraleucel

ANTI-CD19 CAR T-CELL THERAPY BRIDGING OPTIONS (Typically 1 or more cycles as necessary until CAR T-Cell product is available)

- DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab
- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab
- GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab
- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab
- Polatuzumab vedotin-piiq ± rituximab ± bendamustine (bendamustine should be considered/added only after leukapheresis)

SECOND-LINE THERAPY[d,i,j] (non-candidates for transplant)

Preferred regimens (in alphabetical order)
- GemOx ± rituximab
- Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine ± rituximab[k,l]
- Tafasitamab-cxix[m] + lenalidomide

Other recommended regimens (in alphabetical order)
- CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab
- DA-EPOCH ± rituximab
- GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab
- Gemcitabine, vinorelbine ± rituximab (category 3)
- Rituximab

Useful in certain circumstances
- Brentuximab vedotin for CD30+ disease[n]
- Bendamustine[k] ± rituximab (category 2B)
- Ibrutinib[n,o] (non-GCB DLBCL)
- Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL)

Anti-CD19 CAR T-cell Therapy[r]
- Lisocabtagene maraleucel (category 2B)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)
See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

See First-line Therapy on BCEL-C 1 of 6.

See Third-Line and Subsequent Therapy on BCEL-C 3 of 6.

See Footnotes on BCEL-C 4 of 6.

SHOLAR 1 RR DBBHL TEDAVİ CEVAP ORANLARI 636 hasta(2 faz3, 2 cohort)

blood
Leading the world in reporting basic and applied hematology research
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY
Original Article | Current Issue | About Blood | Submissions | Subscriptions | Contact Us

Blood. 2017 Oct 19; 130(16): 1800–1808.
Prepublished online 2017 Aug 3. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620
PMCID: PMC5649550
PMID: 28774879

Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study

Michael Crump,[1] Sattva S. Neelapu,[2] Umar Farooq,[3] Eric Van Den Neste,[4] John Kuruvilla,[1] Jason Westin,[2] Brian K. Link,[3] Annette Hay,[1] James R. Cerhan,[5] Liting Zhu,[1] Sami Boussetta,[4] Lei Feng,[2] Matthew J. Maurer,[5] Lynn Navale,[6] Jeff Wiezorek,[6] William Y. Go,[6] and Christian Gisselbrecht[4]

▸ Author information ▸ Article notes ▸ Copyright and License information Disclaimer

Rate of response to chemotherapy after refractory disease

	MDACC (n = 165)	IA/MC (n = 82)	LY.12 (CCTG) (n = 219)	CORAL (LYSARC) (n = 170)	Pooled* (N = 63
Patients evaluated for response, n‡	165	82	106	170	523
Response rate, % (95% CI)	20	26	26	31	26 (21-31)
CR rate	7	7	2	15	7 (3-15)
PR rate	13	18	25	16	18 (13-23)
Response rate by refractory category, % (95% CI)					
Primary refractory					
RR	—	25	27	10	20 (11-34)
CR rate	—	10	1	2	3 (1-11)
Refractory to second-line or later-line therapy					
RR	20	21	20	40	26 (17-39)
CR rate	7	5	20	18	10 (5-20)
Relapse ≤12 mo post-ASCT					
RR	19	35	—	39	34 (24-45)
CR rate	6	10	—	25	15 (6-31)

Response rate to the line of therapy was given after determination of refractory status.

YENİ İLAÇLAR NELER

- LENALİDOMİDE
- TAFASİTAMAB
- İBRUTİNİB
- POLATUZUMAB
- LONCASTUZUMAB
- EPCORİTAMAB

Lenalidomide tek ajan toplu sonuçlar

Study	Patients/subset	n	Median age, years/prior therapies, *n*	ORR (%)	CR/CRu (%)	Median DOR, months (95% CI)	Median PFS, months (95% CI)
NHL-001 [24]	All patients	43	63/3	23	7	>16.5 (15.5–NR)	4.4 (2.5–10.4)
	FL grade 1/2	22	–	27	9		
	SLL	18	–	22	6		
NHL-002 [25, 26]	All patients	49	65/4	35	12	6.2 (range, 0–12.8)	4.0 (range, 0–14.5)
	DLBCL	26	–	19	12	–	–
	MCL	15	66/4	53	20	13.7 (4.0-NR)	5.6 (2.6–18.2)
	FL grade 3	5	–	60	20	–	–
NHL-003 [27, 28]	All patients	217	66/3	35	13	10.6 (7.0–NR)	3.7 (2.7–5.1)
	DLBCL	108	–	28	7	4.6	2.7
	MCL	57	68/3	35	12	16.3 (7.1–NR)	8.8 (5.5–23.0)
	TL	33	–	45	21	12.8	5.4
	FL grade 3	19	–	42	11	NR	8.9
MCL-001 [29]	MCL	134	67/4	28	7.5	16.6 (7.7–26.7)	4.0 (3.6–5.6)
Pooled analyses [30., 31., 32.]	MCL	206	67/4	32	10	16.6 (9.2–32.4)	5.4 (3.7–6.7)
	DLBCL	134	66/3	26	9	6.0	–
Lenalidomide lower dose [33]	MCL	26	66/3	31	8	22.2 (0–53.6)	3.9 (0–11.1)

Lenalidomide in relapsed RR DLBCL; Is ıt a valid option?

Mondello P et al Oncologyst 2016

	Lenalidomide dose		IHC lymphoma subtype		
Best overall response	**15 mg/day**	**25 mg/day**	**GCB**	**Non-GCB**	**Overall**
n	24	99	57	66	123
Overall response	2 (8)	44 (44)	2 (3)	44 (65)	46 (37)
Complete response	0 (0)	21 (21)	0 (0)	21 (32)	21 (17)
Partial response	2 (8)	22 (23)	2 (3)	22 (33)	24 (20)
Stable disease	3 (13)	7 (7)	4 (7)	6 (9)	10 (8)
Progression of disease	19 (79)	44 (49)	51 (90)	17 (26)	68 (55)
Previous therapeutic line(s)	1 (1–2)	2 (2–5)	2 (1–5)	2 (0–3)	2 (0–5)
Time to response, months	4 (3–7)	3 (2–6)	5 (4–7)	2 (2–3)	4 (2–7)
Duration of response, months	4 (1–9)	10 (2–23)	5 (1–10)	15 (5–23)	9 (1–23)
Disease-free survival, months	0 (0)	14 (5–23)	0 (0)	14 (5–23)	14 (5–23)
Progression-free survival, months	24 (2–54)	34 (5–108)	30 (2–74)	37 (9–108)	34 (2–108)
Overall survival, months	38 (7–81)	42 (10–127)	41 (18–68)	38 (7–127)	37 (7–127)

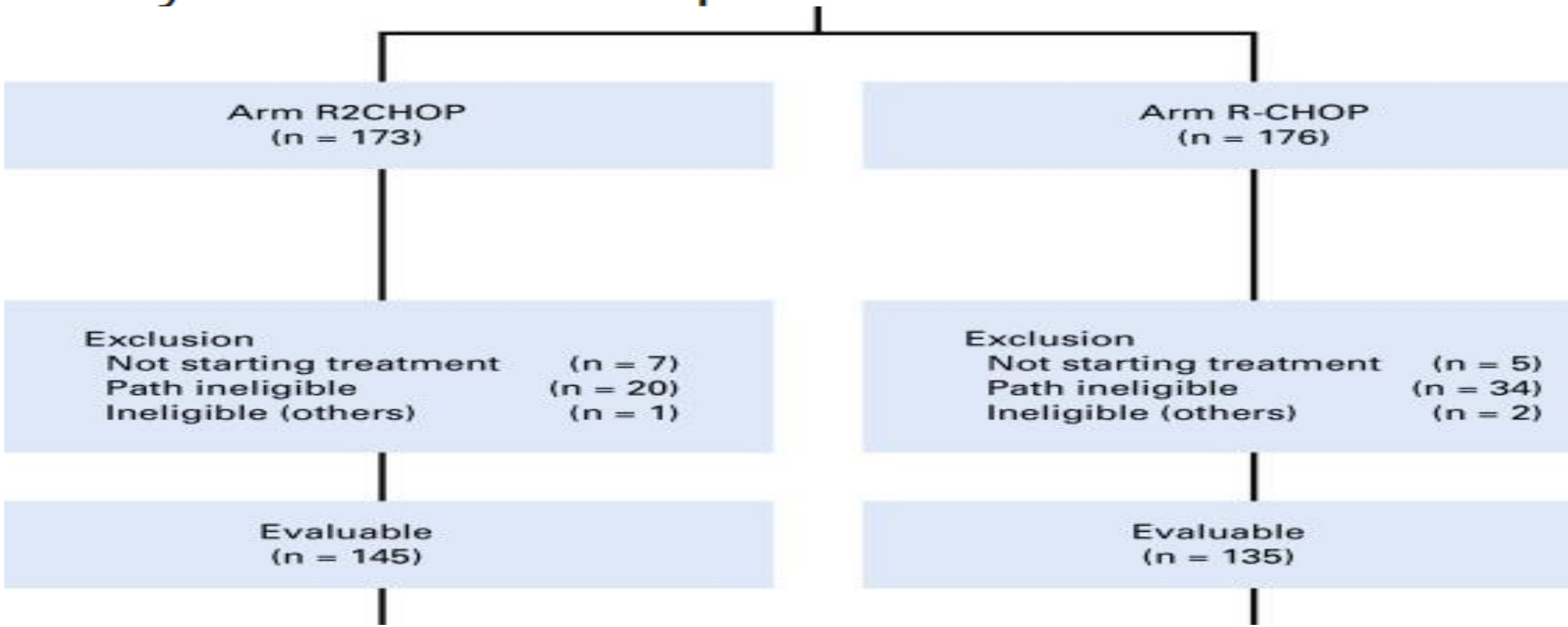
Data are presented as n (%) or mean (range).
Abbreviations: GCB, germinal center B cell; IHC, immunohistochemical.

Lenalidomidin NHL'de kombinasyonları

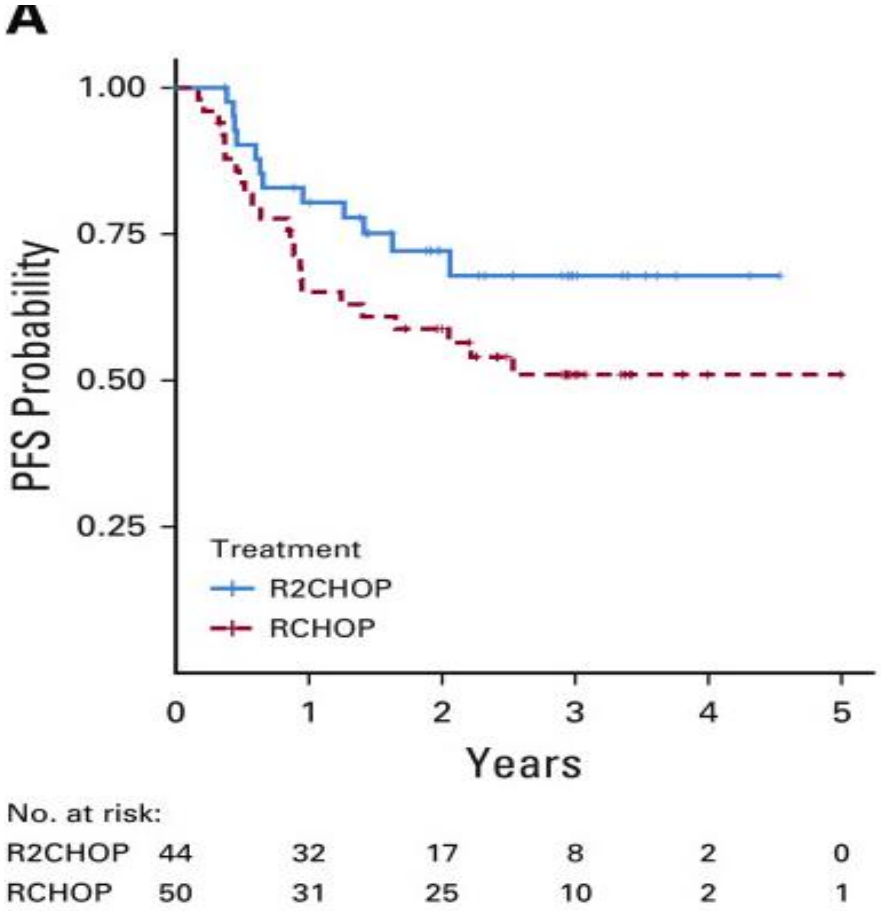
Study	Patients	n	Median age, years/prior treatments, *n*	ORR (%)	CR/CRu (%)	DOR, months (95% CI)	PFS, months (95% CI)
R2 in MCL							
R2 [41]	R/R MCL	44	66/2	57	36	18.9 (17.0–NR)	11.1 (8.3–24.9)
R2 [42]	First-line MCL	31	65/0	77	40	NR	NR
R2 in DLBCL							
R2 [43]	R/R DLBCL, grade 3 FL, or TL	45	–/3	33	20	10.2	3.7
R2 [44, 45]	Elderly R/R DLBCL	23	74/3	35	30	32 (range, 18–34)	1-year DFS: 35%
R2 in indolent NHL							
R2 [46]	R/R indolent NHL	27	60.5/3	74	44	15.4	12.4
CALGB 50401 [47]	Recurrent FL		63/–				EFS: $P = 0.0063$
	R2	44		75	32	–	2.0 years
	Lenalidomide	45		49	13		1.2 years

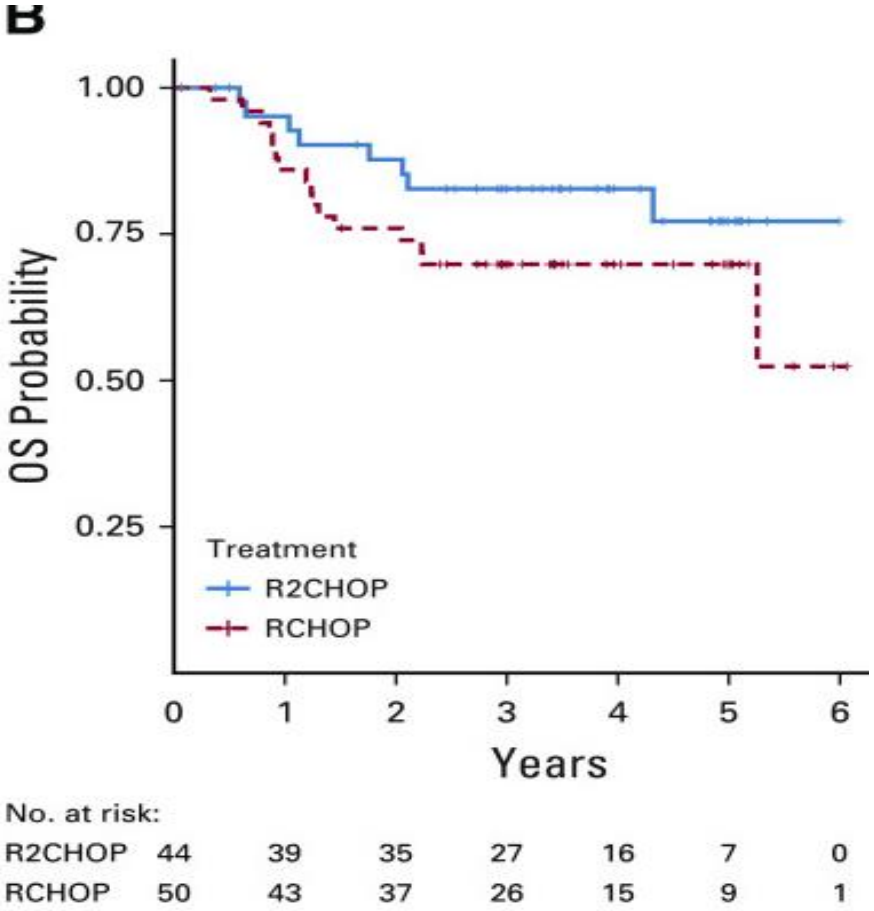
Clinical Trial > J Clin Oncol. 2021 Apr 20;39(12):1329-1338. doi: 10.1200/JCO.20.01375. Epub 2021 Feb 8.

Addition of Lenalidomide to R-CHOP Improves Outcomes in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a Randomized Phase II US Intergroup Study ECOG-ACRIN E1412



ECOG-ACRİN 1412 PFS ve OS

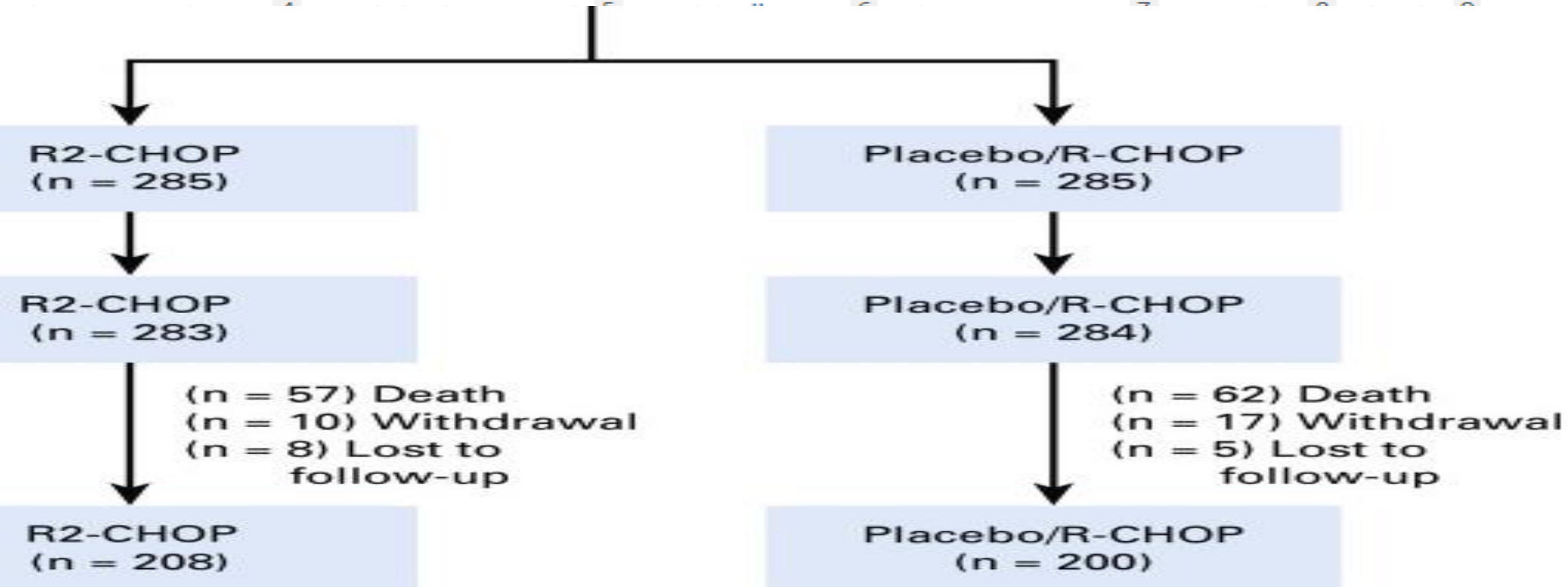


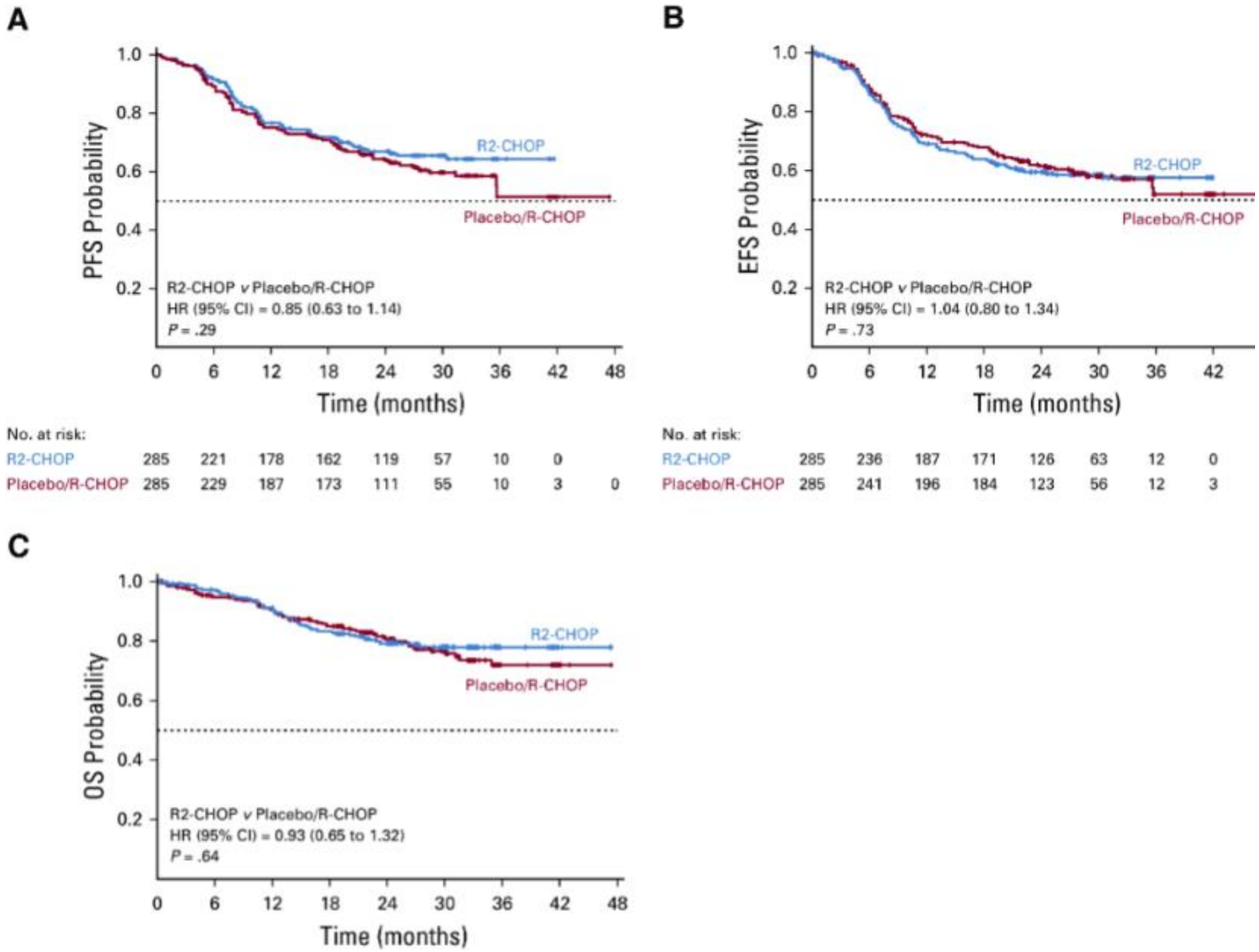


Clinical Trial > J Clin Oncol. 2021 Apr 20;39(12):1317-1328. doi: 10.1200/JCO.20.01366. Epub 2021 Feb 23.

ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Grzegorz S Nowakowski [1], Annalisa Chiappella [2], Randy D Gascoyne [3], David W Scott [3],




A
PFS Probability
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
R2-CHOP
Placebo/R-CHOP
R2-CHOP v Placebo/R-CHOP
HR (95% CI) = 0.85 (0.63 to 1.14)
P = .29
0 6 12 18 24 30 36 42 48
Time (months)
No. at risk:
R2-CHOP 285 221 178 162 119 57 10 0
Placebo/R-CHOP 285 229 187 173 111 55 10 3 0
B
EFS Probability
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
R2-CHOP
Placebo/R-CHOP
R2-CHOP v Placebo/R-CHOP
HR (95% CI) = 1.04 (0.80 to 1.34)
P = .73
0 6 12 18 24 30 36 42
Time (months)
No. at risk:
R2-CHOP 285 236 187 171 126 63 12 0
Placebo/R-CHOP 285 241 196 184 123 56 12 3
C
OS Probability
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
R2-CHOP
Placebo/R-CHOP
R2-CHOP v Placebo/R-CHOP
HR (95% CI) = 0.93 (0.65 to 1.32)
P = .64
0 6 12 18 24 30 36 42 48
Time (months)

TAFASİTAMAB (MOR208),anti CD19

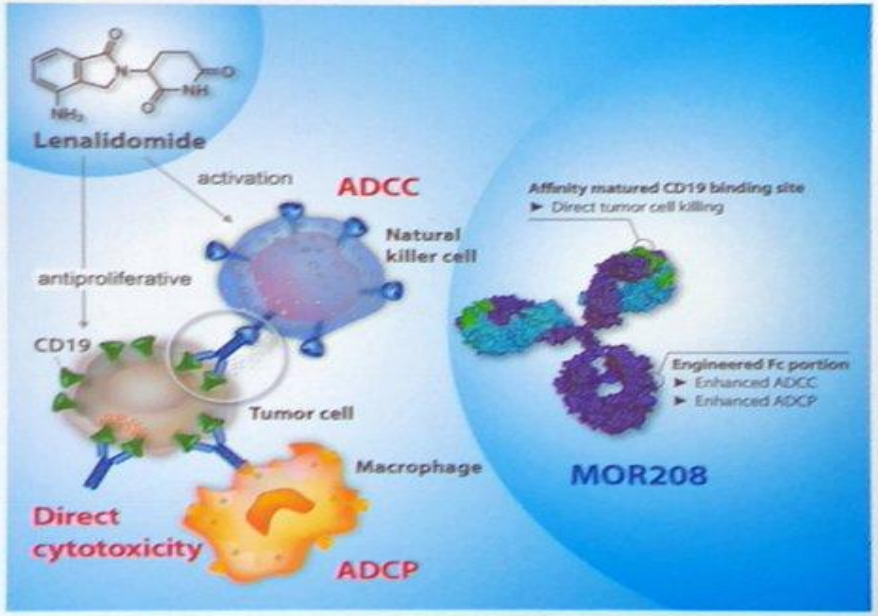
- L-MIND (NCT02399085), open label, multicenter tek kollu çalışma 81 hasta. ORR %55. CR % 37, PR % 18
- Mayıs 2021 uzun dönem sonuçları. CR%40, PR %17.5 ORR %57.5

L MIND ile immuntedavi

MOR208 and Lenalidomide: A Novel Immunological Combination

MOR208 (Fc-engineered, anti-CD19 mAb)

- ADCC ↑
- ADCP ↑
- Direct Cell Death
- Encouraging single agent activity in R/R DLBCL & iNHL patients



Lenalidomide

- T and NK Cell Activation/Expansion
- Direct Cell Death
- Has been well studied as an anti-lymphoma agent, alone or in combination

Horton et al., 2008; Awan et al., 2010; Richter et al., 2013; MorphoSys data on file; Wu et al., 2008; Lapalombella et al., 2008; Zhang et al., 2013, Wiernik et al., 2008; Witzig et al., 2011; Czuczman et al., 2017; Jurczak et al, 2018

L-MIND primary completion

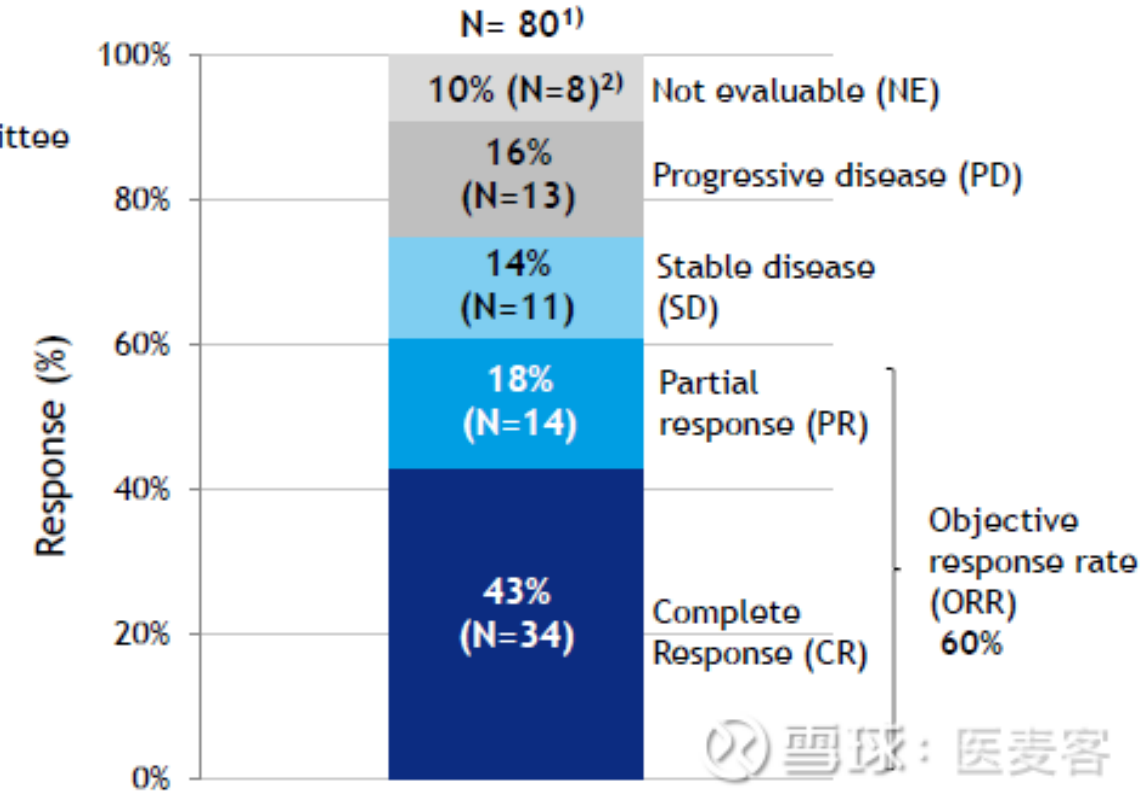
- Data cut-off November 30, 2018
- Assessment by independent review committee
- Minimum follow up 12 months

Patient baseline characteristics

- Median age: 72 years
- Median prior lines of therapy: 2

Response rates

- ORR of 60% (95%CI: 48.4% - 70.8%)
- CR-rate 43%
  - 82% of CRs PET-confirmed
  - 18% of CRs based on CT only
- For additional data please see appendix



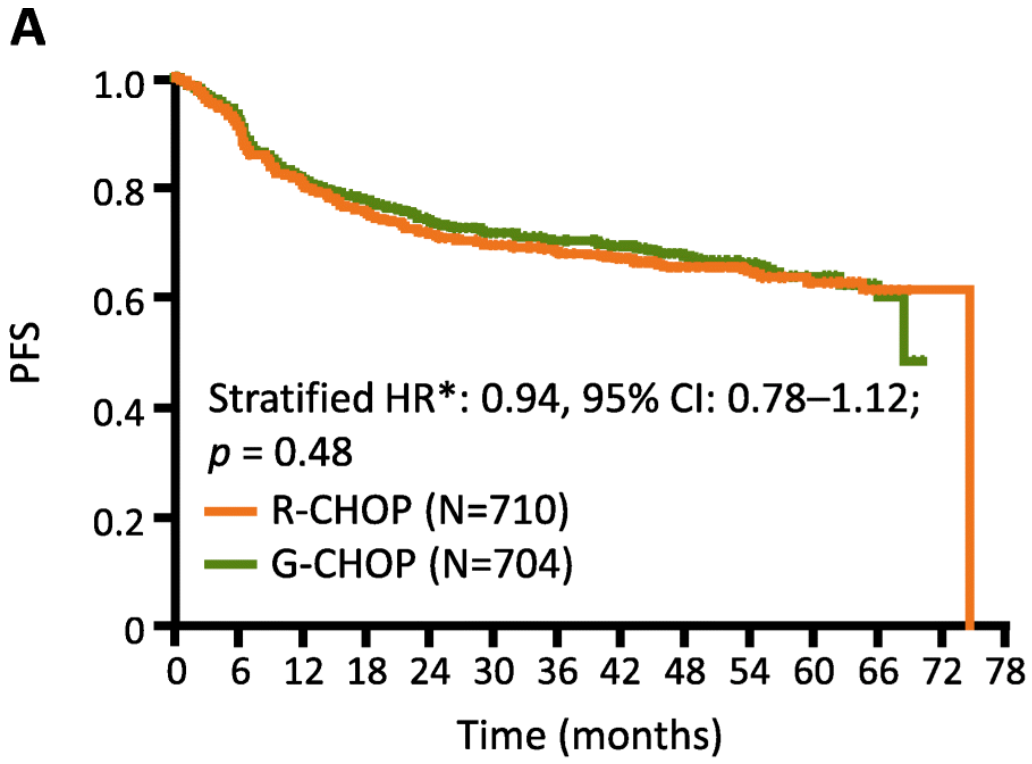
雪球：医麦客

80 hasta tafasitamab almış. CR oranı %43. ORR % 60

OBİNİTUZUMAB -CHOP vs R-CHOP, tedavisiz DBBHL *Faz 3 GOYA çalışması June 2020(NCT01287741)*

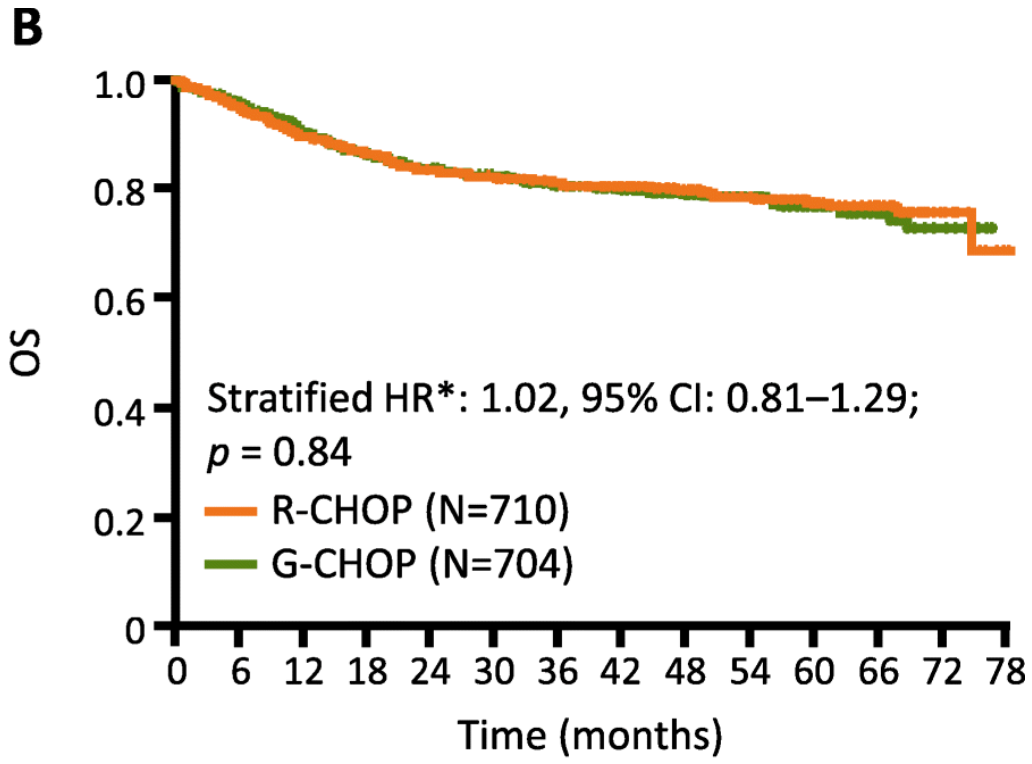
- 1418 hasta (G-CHOP 704 / R-CHOP 710 hasta analiz)
- Ort 29 ay
- PFS farkı yok(70% G-CHOP vs 67% R-CHOP; *P* = .39)
- Ciddi ağır yan etkiler (%44 vs %38)
- En fazla enfeksiyöz ölümcül yan etkiler
- Geç başlangıçlı nötropeni fazla(%8.7 vs %4.9)

Goya PFS ve OS



No. of patients at risk:

R-CHOP	710	613	531	495	462	434	408	379	240	124	71	27	1	–
G-CHOP	704	621	542	508	475	449	430	389	263	137	85	34	–	–



No. of patients at risk:

R-CHOP	710	656	612	582	553	540	522	493	342	212	136	89	26	1
G-CHOP	704	655	614	582	564	546	529	499	354	217	141	81	26	–

İBRUTİNİB

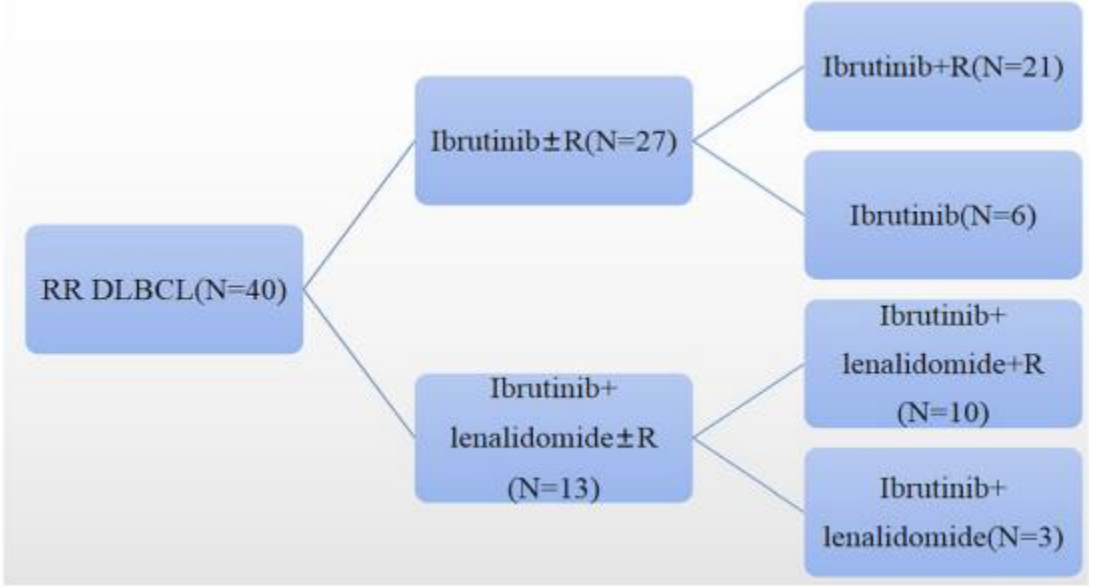
Indian J Hematol Blood Transfus (Jan-Mar 2022) 38(1):42–50
https://doi.org/10.1007/s12288-021-01433-w

ORIGINAL ARTICLE

Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Retrospective Study

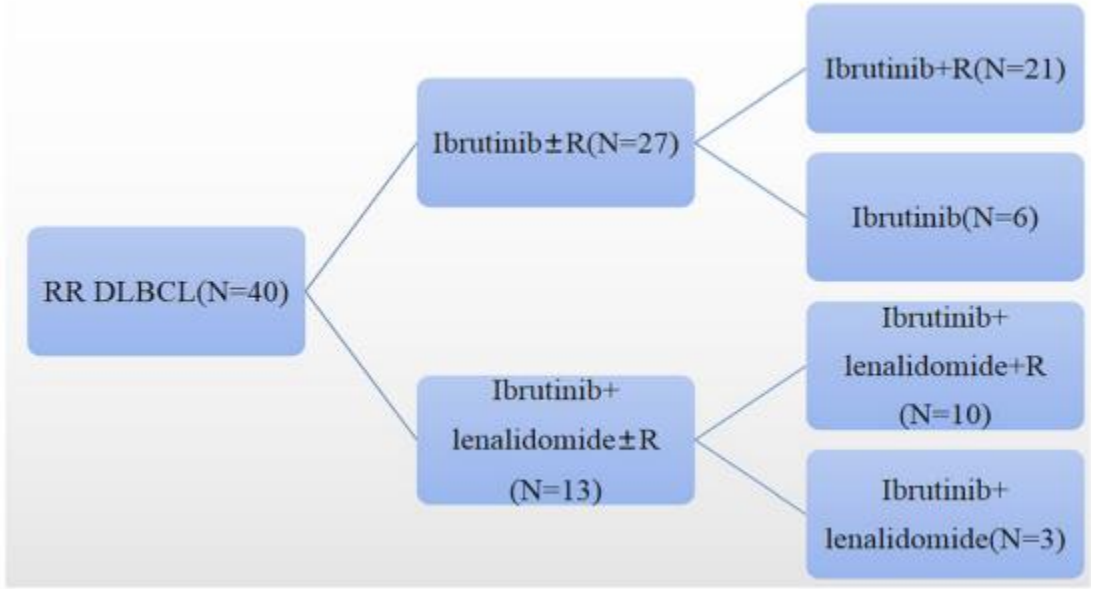
Liangliang Ren[1] · Ling Li[1] · Lei Zhang[1] · Xin Li[1] · Xiaorui Fu[1] · Xinhua Wang[1] · Jingjing Wu[1] · Zhenchang Sun[1] · Xiaoyan Feng[1] · Yu Chang[1] · Zhiyuan Zhou[1] · Feifei Nan[1] · Jiaqin Yan[1] · Fei Kong[1] · Mingzhi Zhang[1]

- Non-GCB DBBBHL
- RR retrospektif 40 hasta



2.İbrutinib

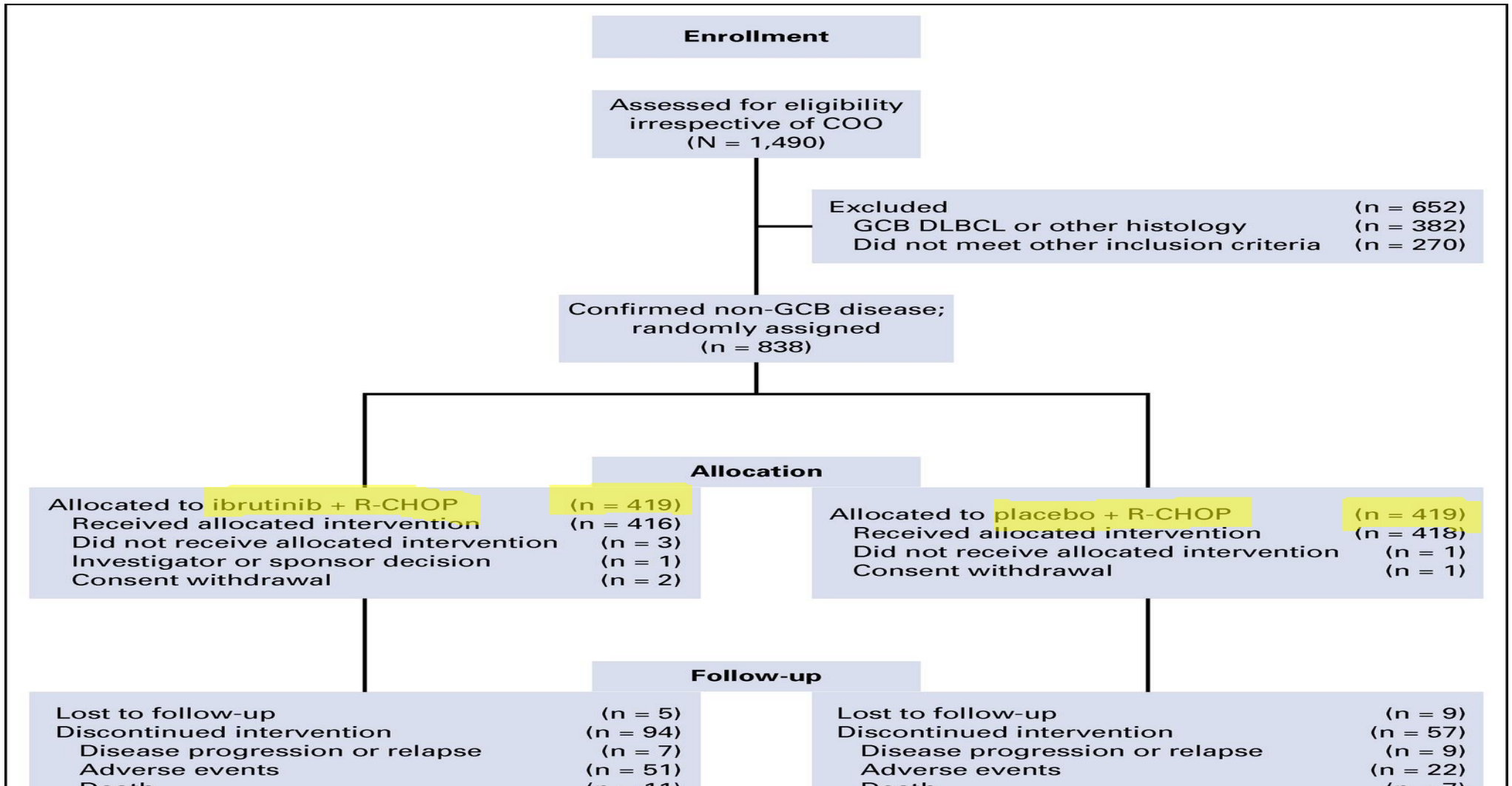
- Non-GCB DBBBHL 40 RR hasta
- 6 hastada CR (%15.0), 3 hastada PR (%7.5) and 10 hastada SH (%25.0) of. ORR 9 hastada (22.5%).
- 10 hasta Ibrutinib + lenalidomide + R grubunda, CR %40, PR % 20. ORR %60.



original report

Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non–Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma

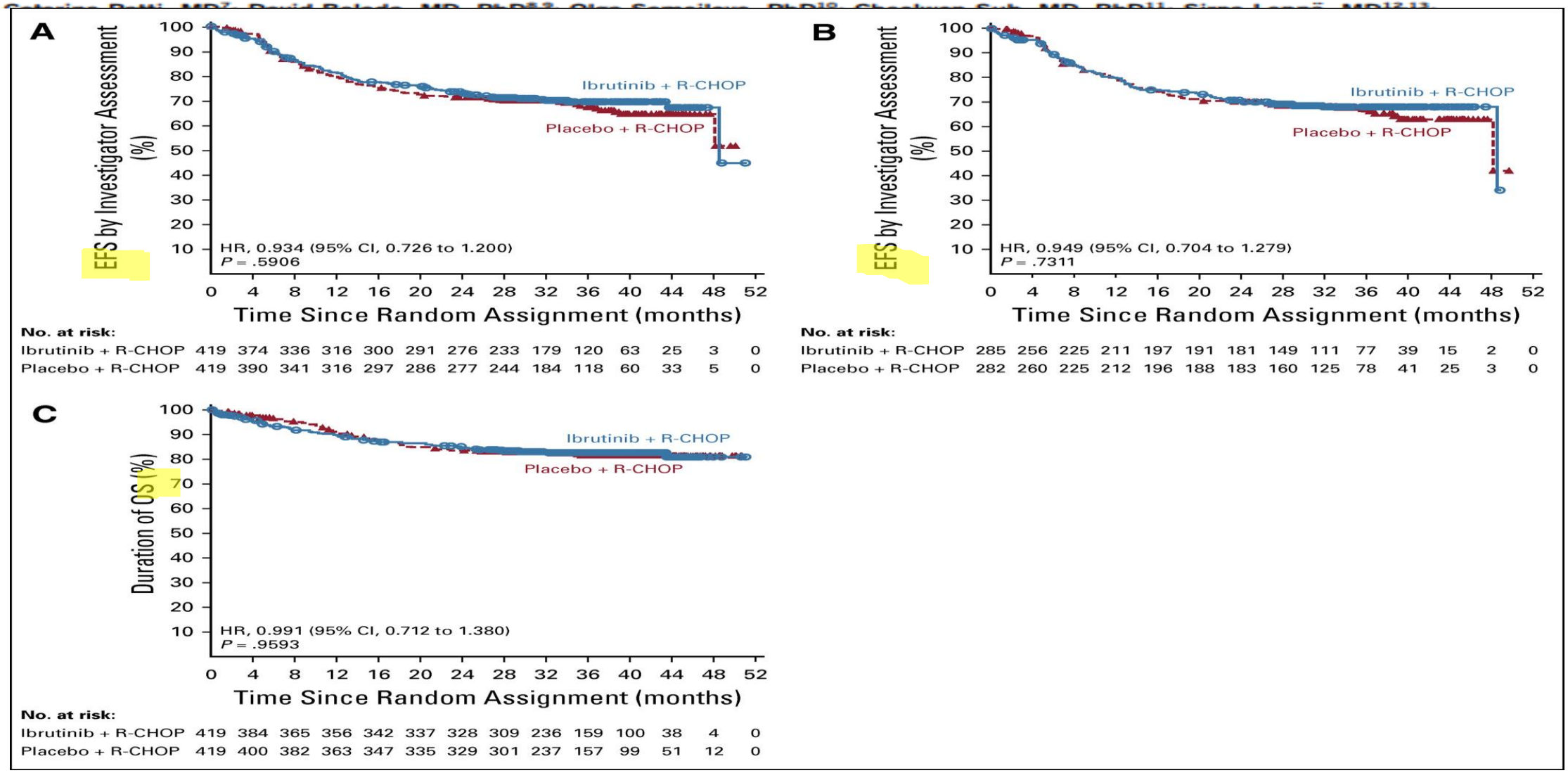
Anas Younes, MD[1]; Laurie H. Sehn, MD[2]; Peter Johnson, MD[3]; Pier Luigi Zinzani, MD, PhD[4]; Xiaonan Hong, MD[5]; Jun Zhu, MD[6];



original report

Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non–Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Anas Younes, MD[1]; Laurie H. Sehn, MD[2]; Peter Johnson, MD[3]; Pier Luigi Zinzani, MD, PhD[4]; Xiaonan Hong, MD[5]; Jun Zhu, MD[6];



original report

Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non–Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Anas Younes, MD[1]; Laurie H. Sehn, MD[2]; Peter Johnson, MD[3]; Pier Luigi Zinzani, MD, PhD[4]; Xiaonan Hong, MD[5]; Jun Zhu, MD[6];

TABLE 3. Treatment-Emergent SAEs Occurring in 2% or More of Patients in the Safety Population and by Cutoff of Age 60 Years

	No. (%)					
	Safety Population		< 60 Years		≥ 60 Years	
SAE	Ibrutinib + R-CHOP (n = 416)	Placebo + R-CHOP (n = 418)	Ibrutinib + R-CHOP (n = 154)	Placebo + R-CHOP (n = 185)	Ibrutinib + R-CHOP (n = 262)	Placebo + R-CHOP (n = 233)
Overall	221 (53.1)	142 (34.0)	55 (35.7)	53 (28.6)	166 (63.4)	89 (38.2)
Febrile neutropenia	78 (18.8)	44 (10.5)	22 (14.3)	17 (9.2)	56 (21.4)	27 (11.6)
Diarrhea	15 (3.6)	4 (1.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	14 (5.3)	2 (0.9)
Neutropenia	17 (4.1)	13 (3.1)	2 (1.3)	4 (2.2)	15 (5.7)	9 (3.9)
Pneumonia*	28 (6.7)	14 (3.3)	6 (3.9)	4 (2.2)	22 (8.4)	10 (4.3)
Anemia	15 (3.6)	5 (1.2)	3 (1.9)	2 (1.1)	12 (4.6)	3 (1.3)
Atrial fibrillation	13 (3.1)	1 (0.2)	2 (1.3)	1 (0.5)	11 (4.2)	0
Lung infection*	14 (3.4)	7 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.1)	13 (5.0)	5 (2.1)
Pyrexia	12 (2.9)	11 (2.6)	3 (1.9)	4 (2.2)	9 (3.4)	7 (3.0)
Dehydration	8 (1.9)	2 (0.5)	1 (0.6)	0	7 (2.7)	2 (0.9)
Sepsis	7 (1.7)	3 (0.7)	0	0	7 (2.7)	3 (1.3)
Pneumonitis*	6 (1.4)	3 (0.7)	4 (2.6)	2 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.9)
Thrombocytopenia	9 (2.2)	1 (0.2)	0	0	9 (3.4)	1 (0.4)
Interstitial lung disease*	7 (1.7)	4 (1.0)	4 (2.6)	2 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.9)

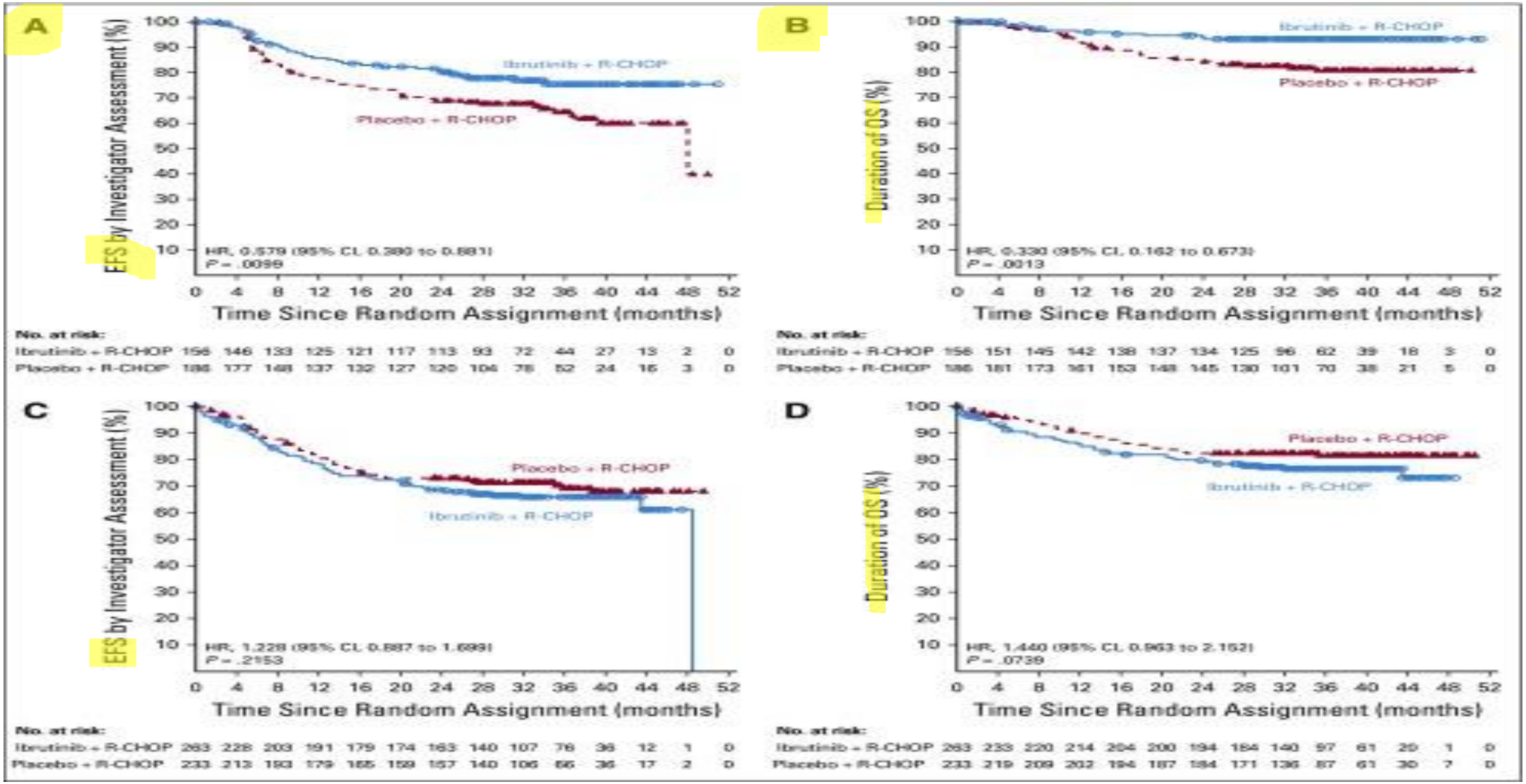
original report

Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non–Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Drag image to reposition. Double click to magnify further.

Survival	Age < 60 Years		Age ≥ 60 Years	
	Ibrutinib + R-CHOP (n = 156)	Placebo + R-CHOP (n = 186)	Ibrutinib + R-CHOP (n = 263)	Placebo + R-CHOP (n = 233)
EFS				
HR	0.579		1.228	
95% CI	0.380 to 0.881		0.887 to 1.699	
P	.0099		.2153	
No. of events	34	64	84	65
36-month EFS rate, %	75.4	64.6	66.0	69.6
95% CI, %	67.0 to 81.9	56.6 to 71.6	59.6 to 71.6	62.7 to 75.6
PFS				
HR	0.556		1.200	
95% CI	0.359 to 0.860		0.866 to 1.664	
P	.0075		.2731	
No. of events	31	61	82	65
36-month PFS rate, %	77.4	66.3	66.8	69.6
95% CI, %	69.1 to 83.7	58.3 to 73.1	60.5 to 72.4	62.6 to 75.5
OS				
HR	0.330		1.440	

YounesA Cevap oranları non GCB 60 yaş altı(A;B)



Critical Reviews in Oncology/Hematology
Volume 152, August 2020, 103010

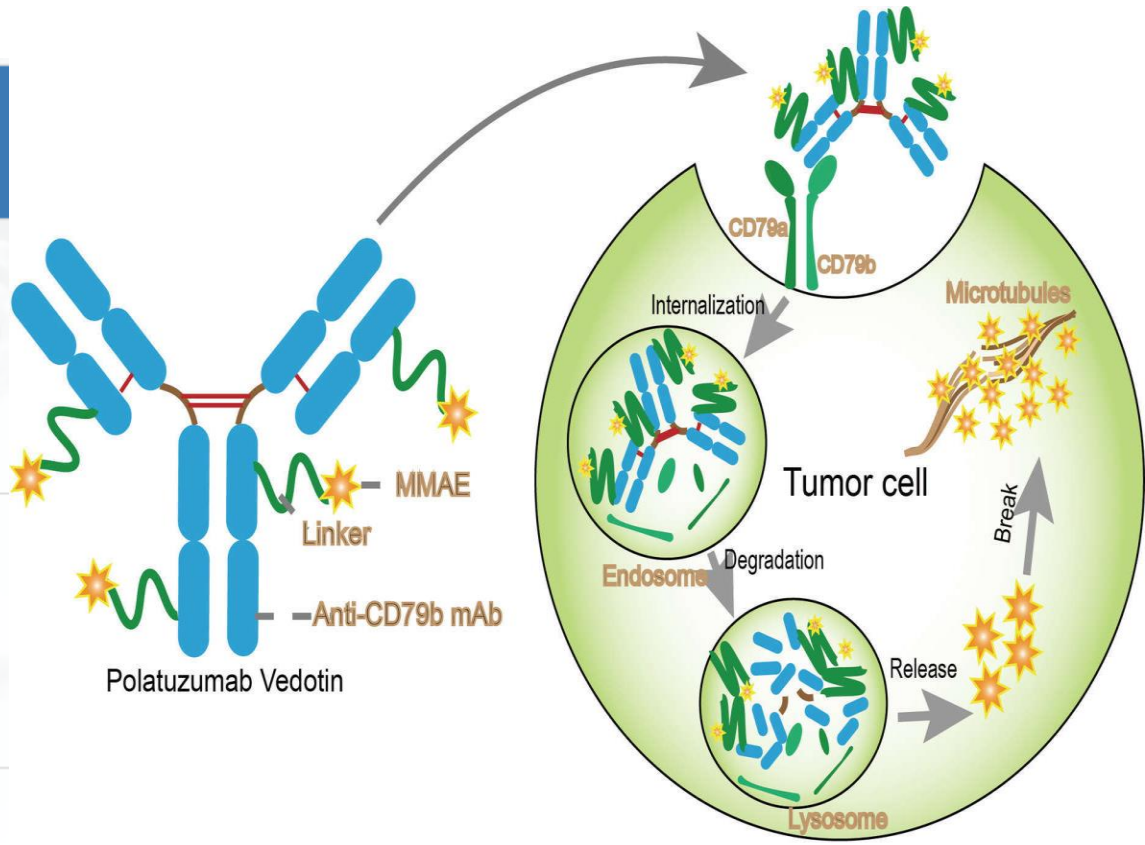
Efficacy and safety of ibrutinib in diffuse large B-cell lymphoma: A single-arm meta-analysis

Kelu Hou [a], Zhiying Yu [a], Yueping Jia [b], Huihui Fang [c], Shuai Shao [d], Lin Huang [a], Yufei Feng [a]

- 13 çalişma (9 prospektif)
- ibrutinib + rituximab-bazlı tedavi ile OR ve CR; % 72.0 ve % 47.5
- ibrutinib monoterapisi ile OR ve CR oranları; %41.6 ve %15.2
- (non-GCB) DLBCL grupta OR ve CR oranları %64.2 and %56.9
- Relaps/Refrakter central nervous system lymphoma (CNSL) % 68.3 ve %36.0
- KELU HOU ET AL.2020 metanaliz, 973 hasta

POLATUZUMAB VEDOTİN

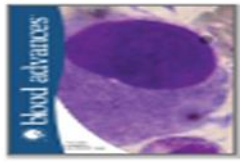
INN (trade name)	Therapeutic area	Dose	Strength	Route	Company	Marketing start	Market
Polivy	Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma	Powder for injection	140 mg/vial	Injection	Genentech, Inc	June 10, 2019	
Polivy	Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma	Powder for injection	140 mg/vial	Infusion	Roche Registration GmbH	January 16,2020	
Polivy	Relapsed	Powder f	140 mg/v	Intraveno	Roche Pr	October 1	



Pola+BR FDA onay aldığı çalışma GO29365 (NCT02257567)

- Faz 1b/2 çalışma çok merkezli open label
- En az bir sıra tedavi almış RR DBBHL
- Türkiye dahil

blood advances
Volume 6, Issue 2, 25 January 2022, Pages 533-543



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data

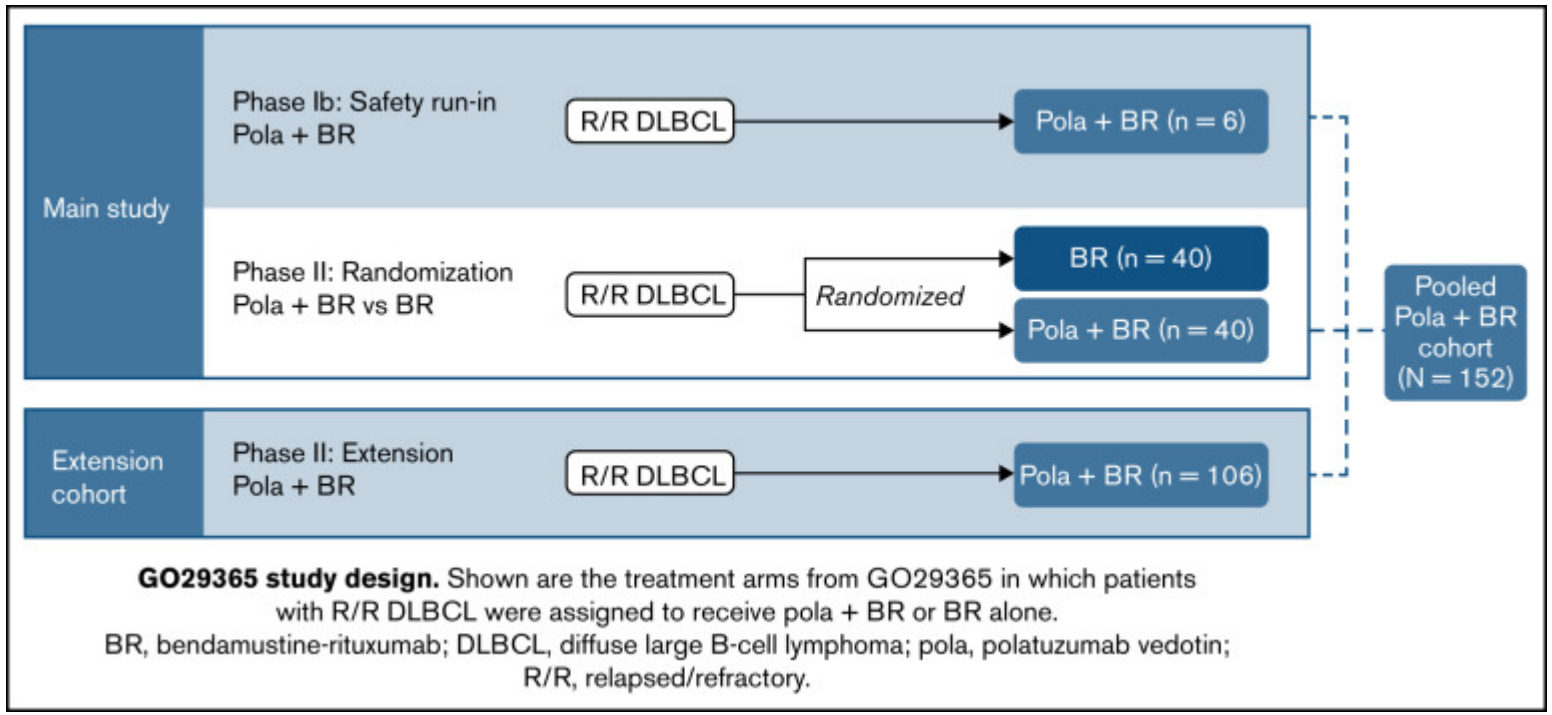
Laurie H. Sehn [1], Mark Hertzberg [2], Stephen Opat [3], Alex F. Herrera [4], Sarit Assouline [5], Christopher R. Flowers [6], Tae Min Kim [7], Andrew McMillan [8], Muhit Ozcan [9], Violaine Safar [10], Gilles Salles [10], Grace Ku [11], Jamie Hirata [11], Yi Meng Chang [12], Lisa Musick [11], Matthew J. Matasar [13]

blood advances
Volume 6, Issue 2, 25 January 2022, Pages 533-543

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data

Laurie H. Sehn [1], Mark Hertzberg [2], Stephen Opat [3], Alex F. Herrera [4], Sarit Assouline [5], Christopher R. Flowers [6], Tae Min Kim [7], Andrew McMillan [8], Muhit Ozcan [9], Violaine Safar [10], Gilles Salles [10], Grace Ku [11], Jamie Hirata [11], Yi Meng Chang [12], Lisa Musick [11], Matthew J. Matasar [13]



GO29365 study design. Shown are the treatment arms from GO29365 in which patients with R/R DLBCL were assigned to receive pola + BR or BR alone.
BR, bendamustine-rituximab; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; pola, polatuzumab vedotin; R/R, relapsed/refractory.

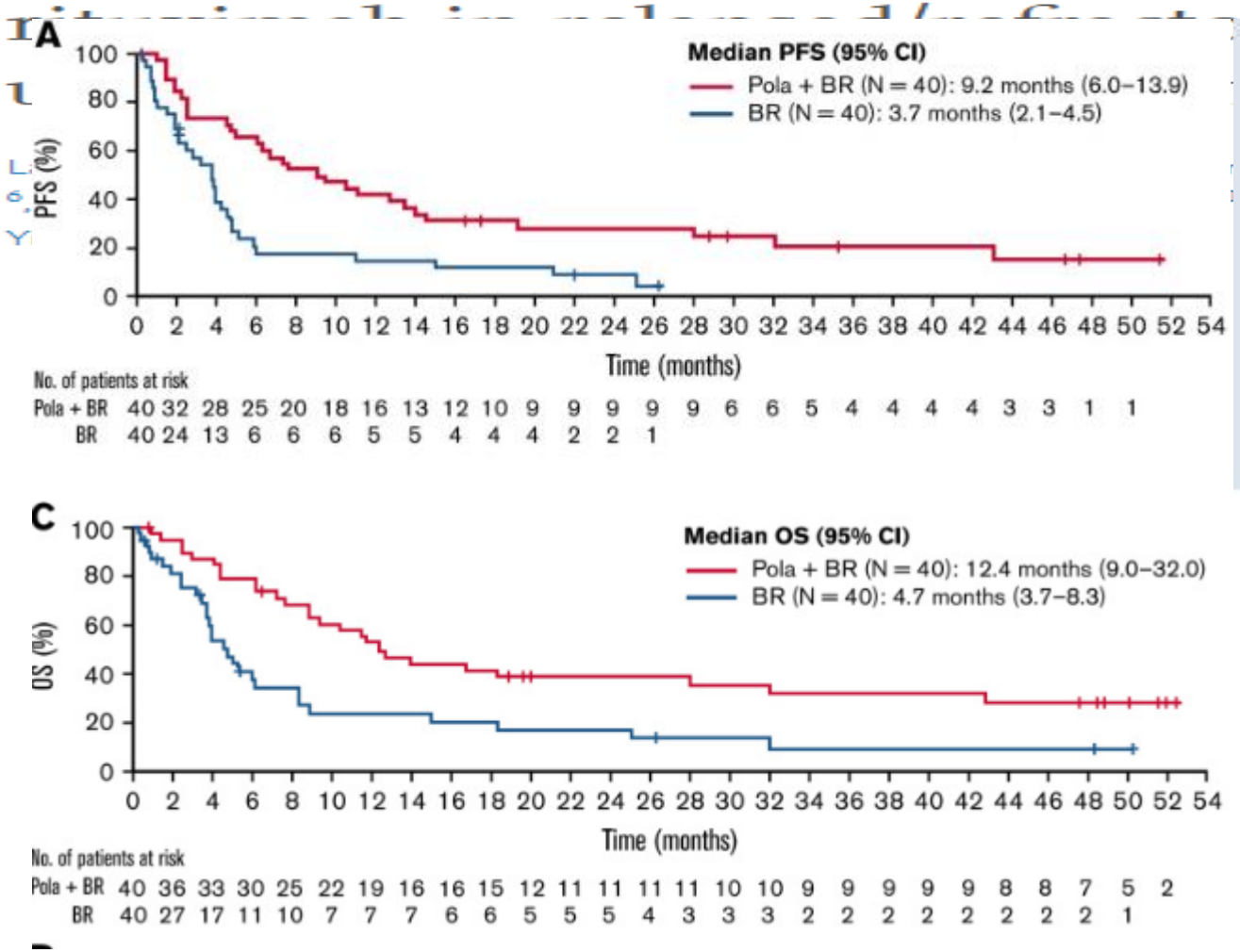
TABLE 2. Summary of Efficacy Outcomes

Outcome	Phase Ib Safety Run-In	Phase Ib/II Expansion	Phase II Randomized	
	Pola-BR (n = 6)	Pola-BG (n = 27)*	Pola-BR (n = 40)	BR (n = 40)
End of treatment				
IRC, objective response	3 (50.0)	11 (40.7)	18 (45.0)	7 (17.5)
Complete response	3 (50.0)	8 (29.6)	16 (40.0)	7 (17.5)
Partial response	0	3 (11.1)	2 (5.0)	0
Stable disease	0	2 (7.4)	6 (15.0)	1 (2.5)
Progressive disease	1 (16.7)	6 (22.2)	8 (20.0)	10 (25.0)
Missing or unevaluable†	2 (33.3)	8 (29.6)	8 (20.0)	22 (55.0)
INV-assessed objective response	3 (50.0)	10 (37.0)	19 (47.5)	7 (17.5)
Complete response	2 (33.3)	9 (33.3)	17 (42.5)	6 (15.0)
Partial response	1 (16.7)	1 (3.7)	2 (5.0)	1 (2.5)
Stable disease	0	0	1 (2.5)	0
Progressive disease	3 (50.0)	10 (37.0)	12 (30.0)	26 (65.0)
Missing or unevaluable	0	7 (25.9)	8 (20.0)	7 (17.5)
Best responses (INV)				
Objective response	3 (50.0)	16 (59.3)	28 (70.0)	13 (32.5)
Complete response	2 (33.3)	11 (40.7)	23 (57.5)	8 (20.0)
Partial response	1 (16.7)	5 (18.5)	5 (12.5)	5 (12.5)
Stable disease	0	2 (7.4)	1 (2.5)	2 (5.0)
Progressive disease	3 (50.0)	6 (22.2)	7 (17.5)	22 (55.0)
Missing or unevaluable	0	3 (11.1)	4 (10.0)	3 (7.5)
Best responses (IRC)				
Objective response	3 (50.0)	13 (48.1)	25 (62.5)	10 (25.0)
Complete response	3 (50.0)	10 (37.0)	20 (50.0)	9 (22.5)
Partial response	0	3 (11.1)	5 (12.5)	1 (2.5)
Stable disease	2 (33.3)	5 (18.5)	5 (12.5)	9 (22.5)
Progressive disease	1 (16.7)	4 (14.8)	6 (15.0)	8 (20.0)
Missing or unevaluable	0	5 (18.5)	4 (10.0)	13 (32.5)
Median duration of response, months (95% CI)				
IRC	NE (NE)	28.4 (15.0 to 31.9)	12.6 (7.2 to NE)	7.7 (4.0 to 18.9)
INV assessed	NE (NE)	28.4 (3.0 to 31.9)	10.3 (5.6 to NE)	4.1 (2.6 to 12.7)
Median progression-free survival, months (95% CI)				
IRC	NE (5.6 to NE)	6.3 (3.5 to 30.4)	9.5 (6.2 to 13.9)	3.7 (2.1 to 4.5)
INV assessed	NE (1.8 to NE)	5.4 (2.8 to 30.4)	7.6 (6.0 to 17.0)	2.0 (1.5 to 3.7)
Median overall survival, months (95% CI)	NE (5.6 to NE)	10.8 (5.8 to 33.8)	12.4 (9.0 to NE)	4.7 (3.7 to 8.3)

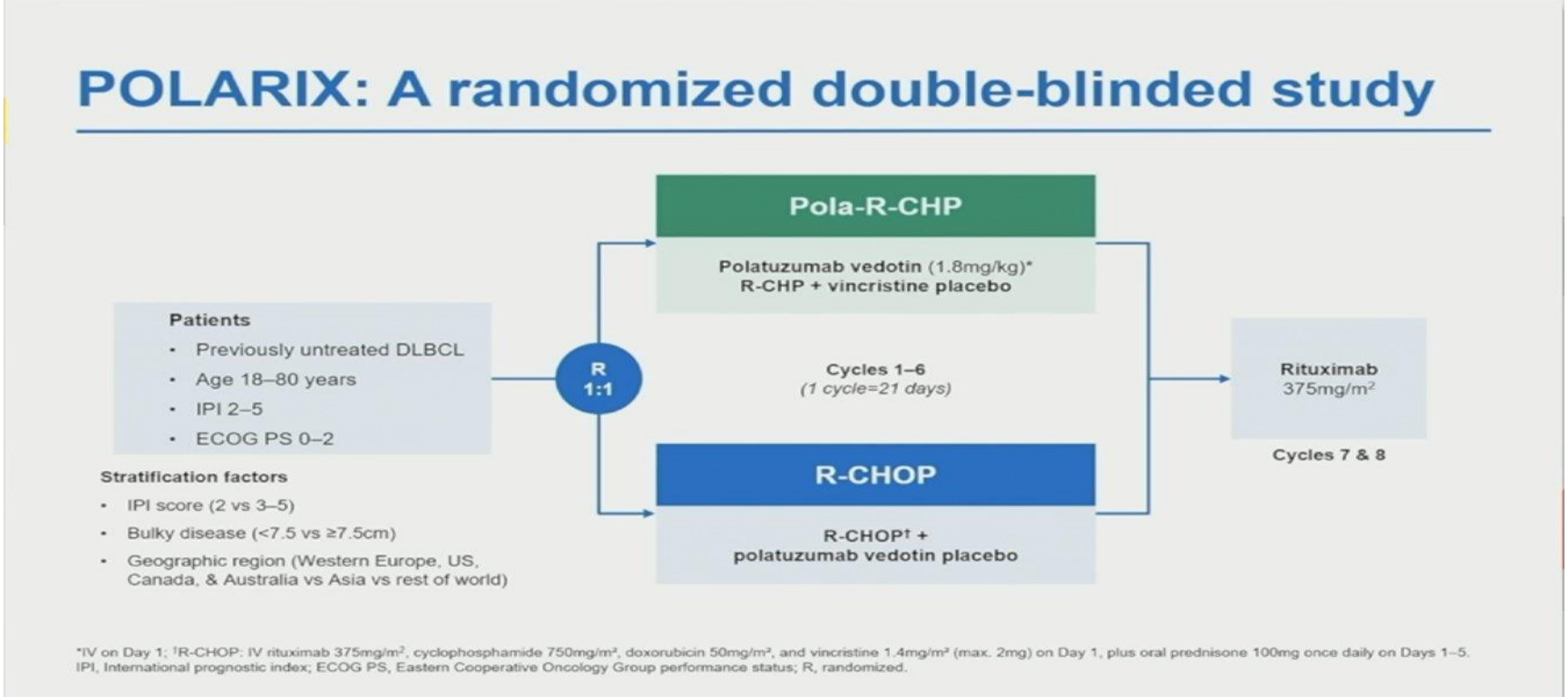
blood advances
Volume 6, Issue 2, 25 January 2022, Pages 533-543

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Polatuzumab vedotin plus bendamustine and

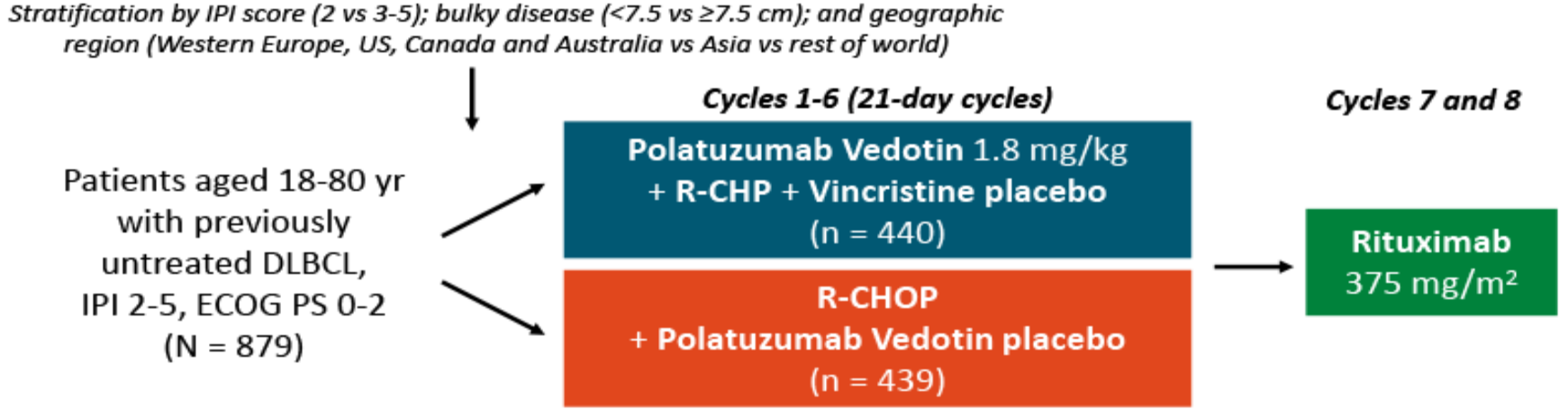


POLARİX daha önce tedavi almamış DBBHL



POLARIX: Study Design

- Multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III trial



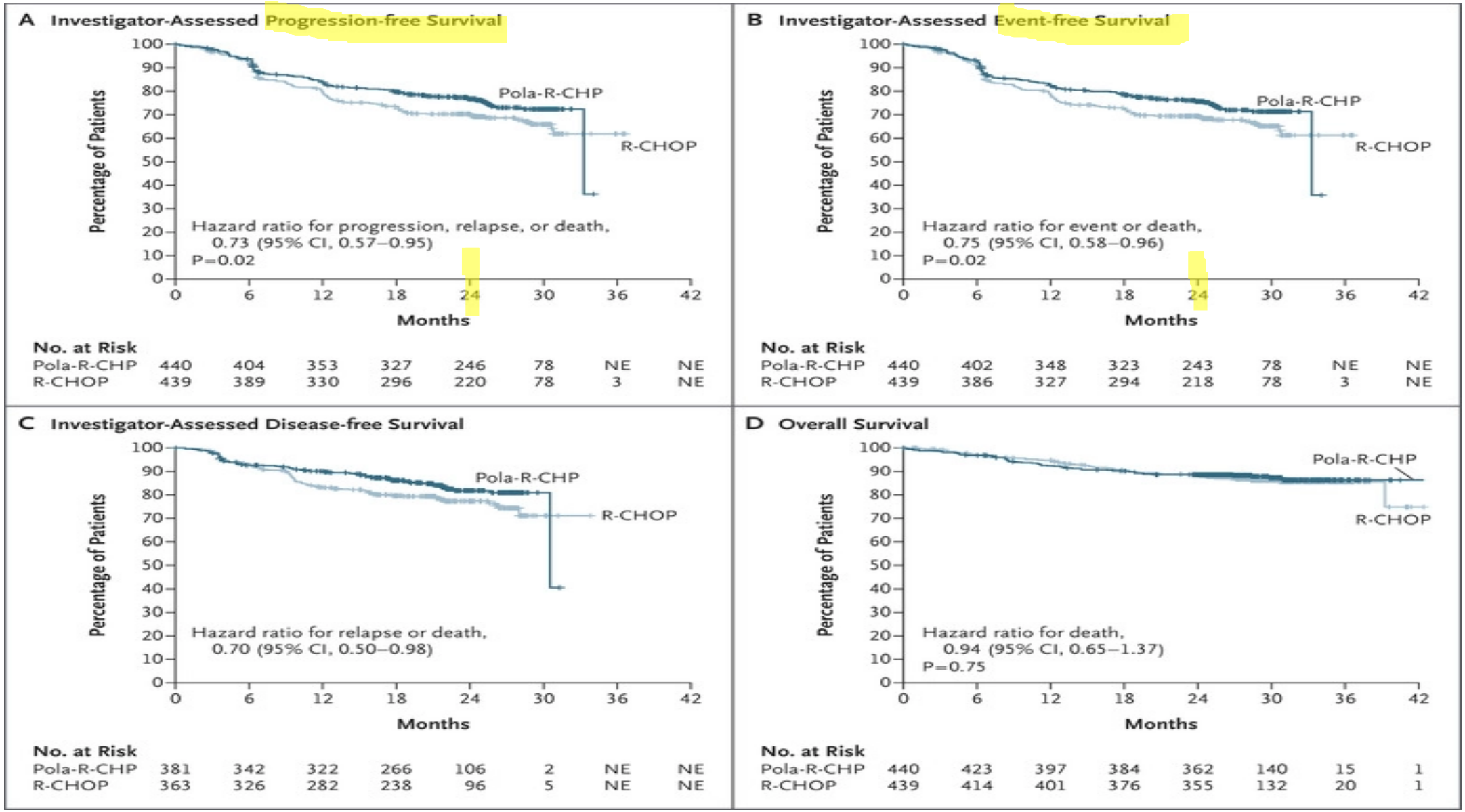
R-CHOP: IV rituximab 375 mg/m², cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², and vincristine 1.4 mg/m² administered on Day 1 + oral prednisone 100 mg QD Days 1-5.

- **Primary endpoint:** investigator-assessed PFS
- **Secondary endpoints:** EFS, CRR at end of treatment, DFS, OS, safety

Tilly. ASH 2021. Abstr LBA1. Tilly. NEJM. 2022;386:351.

Slide credit: clinicaloptions.com

POLARİX ETKİ



POLARİX YAN ETKİLER

Table 3. Adverse Events during the Treatment Period (Safety Population).*

Adverse Event	Pola-R-CHP (N=435)		R-CHOP (N=438)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number of patients (percent)			
Peripheral neuropathy†	230 (52.9)	7 (1.6)	236 (53.9)	5 (1.1)
Nausea	181 (41.6)	5 (1.1)	161 (36.8)	2 (0.5)
Neutropenia	134 (30.8)	123 (28.3)	143 (32.6)	135 (30.8)
Diarrhea	134 (30.8)	17 (3.9)	88 (20.1)	8 (1.8)
Anemia	125 (28.7)	52 (12.0)	114 (26.0)	37 (8.4)
Constipation	125 (28.7)	5 (1.1)	127 (29.0)	1 (0.2)
Fatigue	112 (25.7)	4 (0.9)	116 (26.5)	11 (2.5)
Alopecia	106 (24.4)	0	105 (24.0)	1 (0.2)
Decreased appetite	71 (16.3)	5 (1.1)	62 (14.2)	3 (0.7)
Pyrexia	68 (15.6)	6 (1.4)	55 (12.6)	0
Vomiting	65 (14.9)	5 (1.1)	63 (14.4)	3 (0.7)
Febrile neutropenia	62 (14.3)	60 (13.8)	35 (8.0)	35 (8.0)
Headache	56 (12.9)	1 (0.2)	57 (13.0)	4 (0.9)
Cough	56 (12.9)	0	53 (12.1)	0
Decreased weight	55 (12.6)	4 (0.9)	52 (11.9)	1 (0.2)
Asthenia	53 (12.2)	7 (1.6)	53 (12.1)	2 (0.5)
Dysgeusia	49 (11.3)	0	57 (13.0)	0

* Shown are the most common adverse events, which were defined as adverse events of any grade that occurred in at least 12% of the patients in either treatment group. These adverse events are *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 24.0, preferred terms. Adverse events of any grade were reported in 426 patients (97.9%) in the pola-R-CHP group and in 431 patients (98.4%) in the R-CHOP group; adverse events of grade 3 or higher in 264 (60.7%) and 262 (59.8%), respectively; serious adverse events in 148 (34.0%) and 134 (30.6%), respectively; and adverse events of grade 5 in 13 (3.0%) and 10 (2.3%), respectively.

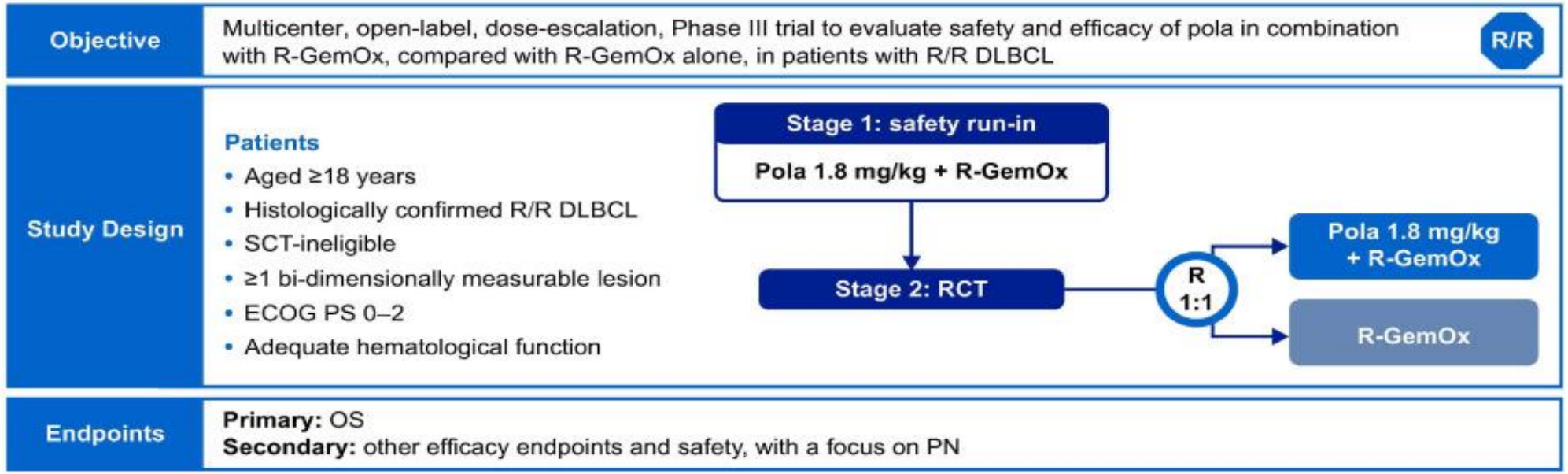
† Peripheral neuropathy includes the following preferred terms from the system organ class of peripheral neuropathy: peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, paresthesia, hypoesthesia, polyneuropathy, peripheral motor neuropathy, dysesthesia, neuralgia, peripheral sensorimotor neuropathy, hypotonia, hyporeflexia, neuromyopathy, ear

POLARİX SONUÇ

- POLİVY & Vincristin ile değiştirilmesi yan etki artışı olmadan 2 yıllık PFS artışı sağlamıştır.(**pola-R-CHP %76.7 vs R-CHOP % 70.2)**
- OS 2 yıl %88.7 vs %88.6 fark yok.

POLARGO

Figure 1.

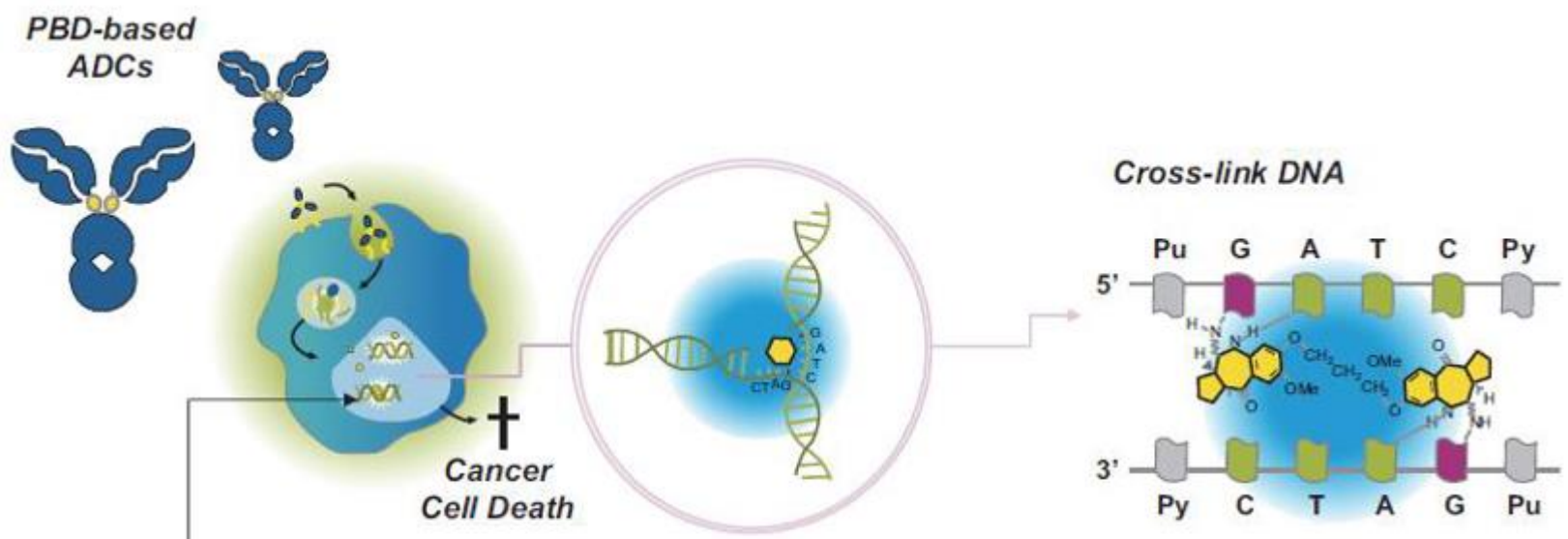


DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; OS, overall survival; PN, peripheral neuropathy; pola, polatuzumab vedotin; R, randomization; RCT, randomized controlled trial; R-GemOx, rituximab + gemcitabine + oxaliplatin; R/R, relapsed/refractory; SCT, stem-cell transplant.

Polargo Çalışmaya hasta alımı başlama Kasım 2021.

LONCASTUXİMAB TESİRİNE= İlk AntiCD19 ADC ilaç

- Antibody drug conjugate (pyrlobenzodiazepine)



Warhead released after internalization, and binds in minor groove of DNA

- PBD dimer creates interstrand cross-links
- No DNA distortion
- Avoids DNA repair mechanism

LOTİS 2 çalışması

22 Haz 2021 hızlandırılmış FDA onay aldığı çalışma

- Açık uçlu, çok merkezli, tek kollu, faz 2,
- **145** erişkin RR-DLBCL or high-grade B-cell lymphoma
- PLAN ilk 2 siklus 0.15 mg/kg 3 haftada bir, sonraki sikluslarda 0.075 mg/kg her 3 haftada bir, IV yolla
- ORR oran; % 48.3(70 hasta)
- CR oran; % 24.1(35 hasta)
- median response duration 10.3 months

Caimi PF et al. lancet oncol, May 2021

LOTİS 2 sonuç

	As-treated population (n=145)
Overall response rate (complete or partial response)	70 (48·3% [39·9–56·7])
Complete response rate	35 (24·1% [17·4–31·9])
Complete response	35 (24%)
Partial response	35 (24%)
Stable disease	22 (15%)
Progressive disease	30 (21%)
Not evaluable*	23 (16%)

Data are n (% [95% CI]) or n (%). Response was assessed by central independent review. A best overall response of stable disease could only be achieved after the patient was on the study for a minimum of 35 days following the first dose of loncastuximab tesirine. Any disease assessment indicating stable disease before this timepoint was considered not evaluable for response if no assessment after this timepoint was available. *Patients without any scan available to the independent reviewer or patients whose scan was determined to be not evaluable by the independent reviewer.

Table 2: **Best overall responses and overall response rate**

Loncastuzumab ilişkili yan etkiler

- **Grade 3 ve üzeri olan tedavi ilişkilendirilenler(sık görülenler)**

Nötropeni (% 26)

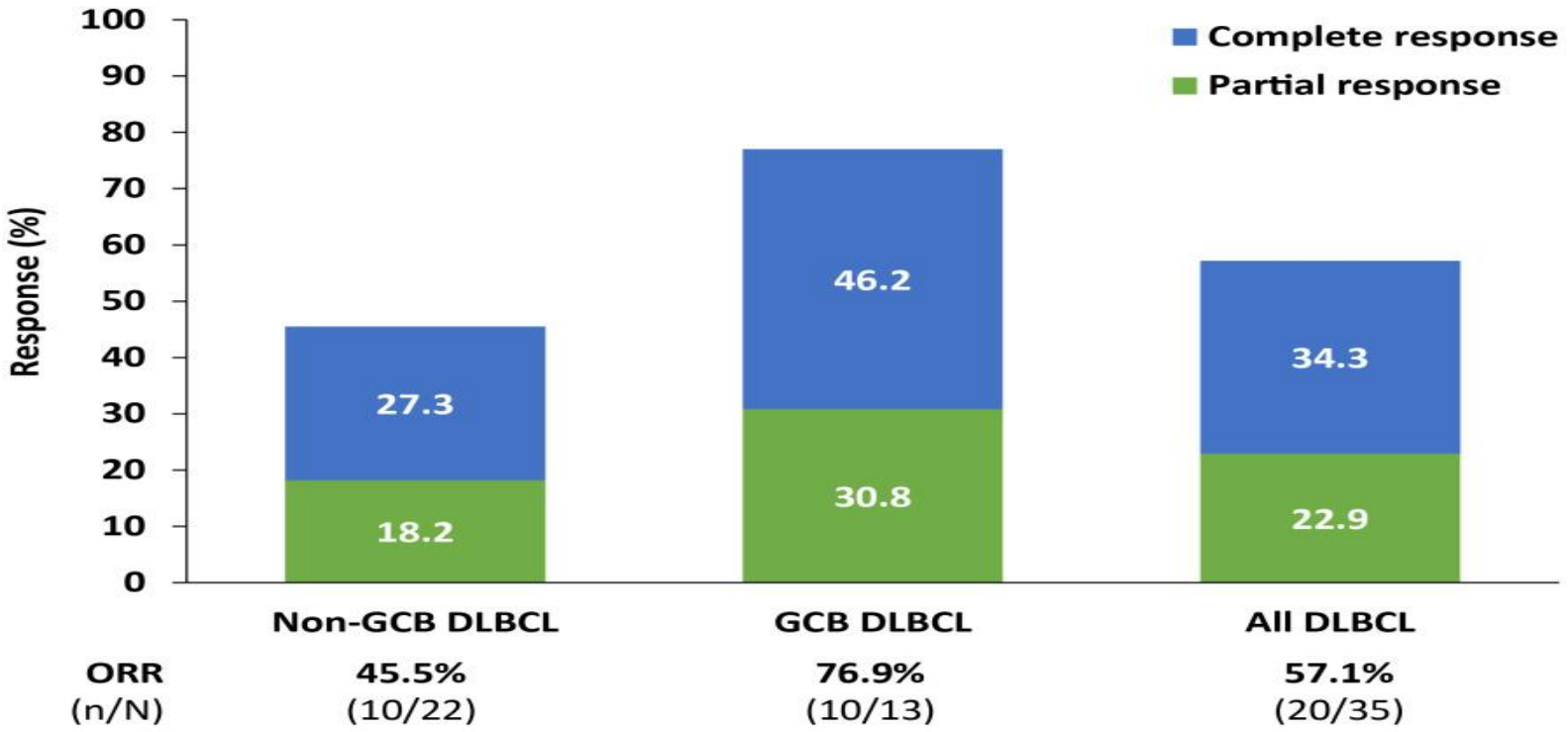
Trombositopeni (% 18)

GGT artışı (% 17)

- **Ciddi yan etkiler** % 39 hastada bildirilmiş.
- **Ölümcül seyredenler** % 6 (8 hasta kaybedilmiş.)

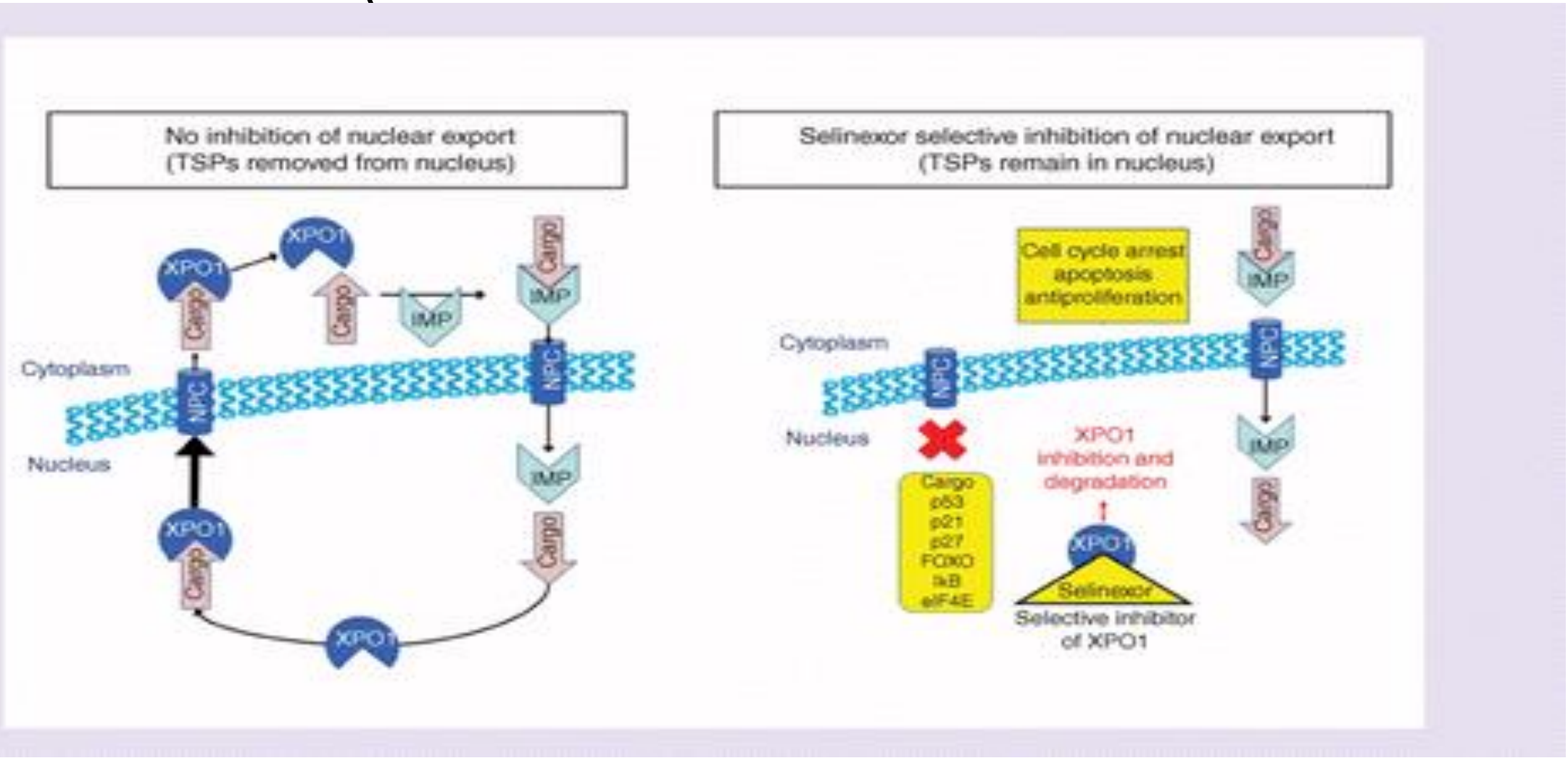
LOTİS 3(lonca plus ibrutinib faz 2)

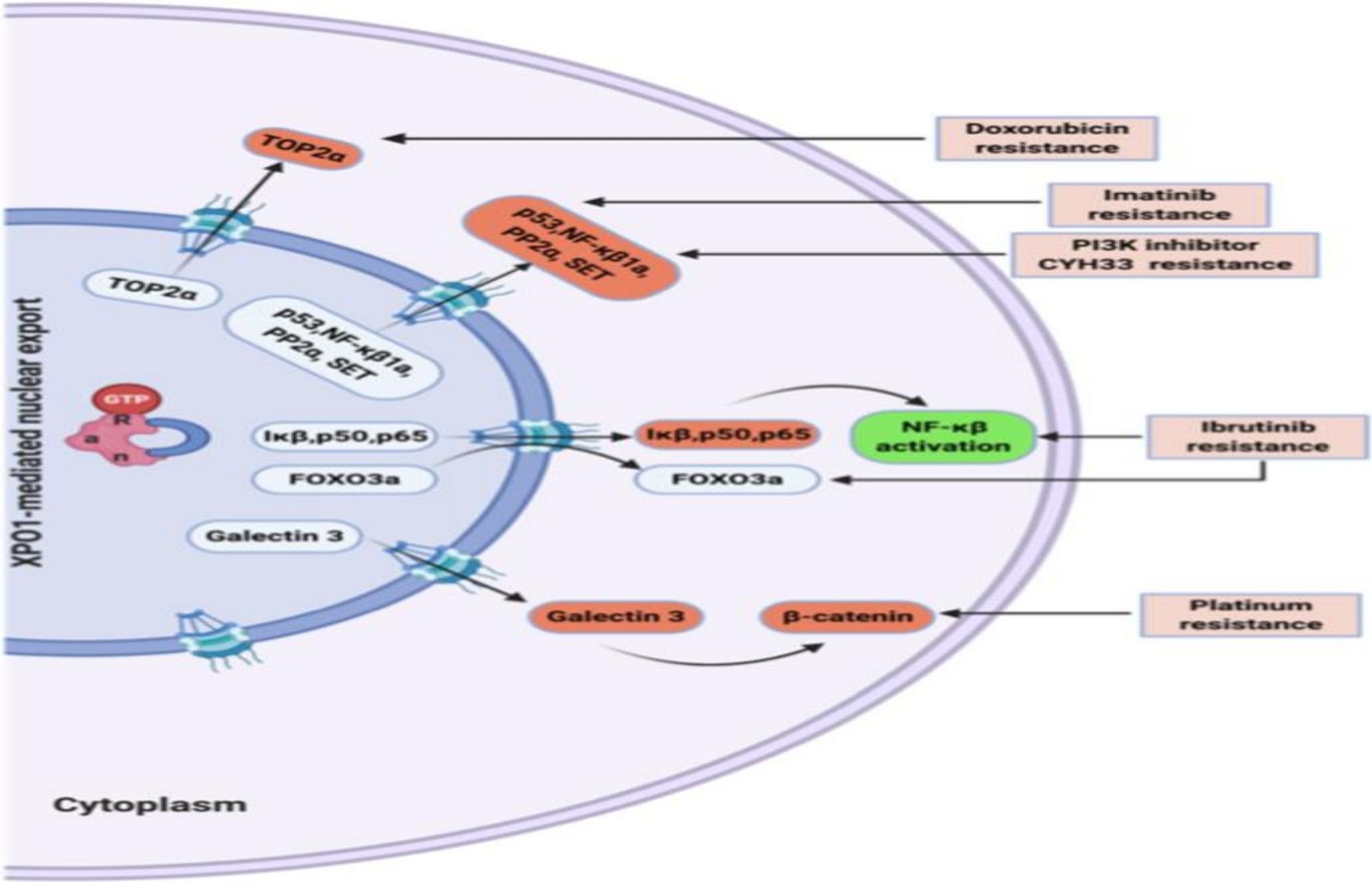
Figure 1. ORR in the overall DLBCL cohort and by cell of origin (planned interim analysis set)



DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; GCB, germinal center B-cell like; ORR, overall response rate

SELİNEXOR (XPOVIO) 22 Haziran2020 , FDA hızlandırılmış onam aldı




TOP2α
Doxorubicin resistance
p53,NF-κβ1α, PP2α, SET
Imatinib resistance
PI3K inhibitor CYH33 resistance
TOP2α
p53,NF-κβ1α, PP2α, SET
XPO1-mediated nuclear export
GTP
R
a
n
Iκβ,p50,p65
FOXO3a
Galectin 3
Iκβ,p50,p65
NF-κβ activation
Ibrutinib resistance
FOXO3a
Galectin 3
β-catenin
Platinum resistance
Cytoplasm

Selinexor NHL dışı başka kullanılması planlanan hastalıklar

- Myelomda onam daha önce
- ibrutinib dirençli KLL'de
- Pankres Ca'da gemsitabine ile kombine
- Beyin tümörlerinde?
- AML hücrelerinde etkili olabilir??

Selinexor yan etkiler

- **Sık görülen yan etkiler (%20 ve üzeri)** ;

yorgunluk, bulantı, ishal, iştah kaybı, kilo kaybı, kabızlık, kusma, ateş

- **Grade 3-4 Laboratuar bozuklukları**; trombositopeni, lenfopeni, nötropeni, anemi, hiponatremi (muhtemel kusma?)

Selinexor oral basamaklı tedavi ayarlaması

Table 1: XPOVIO Dosage Reduction Steps for Adverse Reactions

	Multiple Myeloma	**Diffuse Large B-Cell Lymphoma**
Recommended Starting Dosage	80 mg Days 1 and 3 of each week (160 mg total per week)	60 mg Days 1 and 3 of each week (120 mg total per week)
First Reduction	100 mg once weekly	40 mg Days 1 and 3 of each week (80 mg total per week)
Second Reduction	80 mg once weekly	60 mg once weekly
Third Reduction	60 mg once weekly	40 mg once weekly
Fourth Reduction	Permanently discontinue	Permanently discontinue

Selinexor **hematolojik yan etkilerde** doz ayarlama

Table 3: XPOVIO Dosage Modification Guidelines for Hematologic Adverse Reactions in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Adverse Reaction	Occurrence	Action
Thrombocytopenia *[see Warning and Precautions (5.1)]*		
Platelet count 50,000 to less than 75,000/mcL	Any	• Interrupt one dose of XPOVIO. • Restart XPOVIO at the same dose level.
Platelet count 25,000 to less than 50,000/mcL *without* bleeding	1st	• Interrupt XPOVIO. • Monitor until platelet count returns to at least 50,000/mcL. • Reduce XPOVIO by 1 dose level (see Table 1).
Platelet count 25,000 to less than 50,000/mcL *with* concurrent bleeding	Any	• Interrupt XPOVIO. • Monitor until platelet count returns to at least 50,000/mcL. • Restart XPOVIO at 1 dose level lower (see Table 1), after bleeding has resolved. • Administer platelet transfusions per clinical guidelines.
Platelet count less than 25,000/mcL	Any	• Interrupt XPOVIO. • Monitor until platelet count returns to at least 50,000/mcL. • Restart XPOVIO at 1 dose level lower (see Table 1). • Administer platelet transfusions per clinical guidelines.
Neutropenia *[see Warning and Precautions (5.2)]*		
Absolute neutrophil count of 0.5 to less than 1 x 10^9/L without fever	1st occurrence	• Interrupt XPOVIO. • Monitor until neutrophil counts return to 1 x 10^9/L or higher. • Restart XPOVIO at the same dose level.
	Recurrence	• Interrupt XPOVIO. • Monitor until neutrophil counts return to 1 x 10^9/L or higher. • Administer growth factors per clinical guidelines. • Restart XPOVIO at 1 dose level lower (see Table 1).
Absolute neutrophil count less than 0.5 x 10^9/L *OR* Febrile neutropenia	Any	• Interrupt XPOVIO. • Monitor until neutrophil counts return to 1 x 10^9/L or higher. • Administer growth factors per clinical guidelines. • Restart XPOVIO at 1 dose level lower (see Table 1).
Anemia		
Hemoglobin less than 8 g/dL	Any	• Reduce XPOVIO by 1 dose level (see Table 1). • Administer blood transfusions per clinical guidelines.
Life-threatening consequences	Any	• Interrupt XPOVIO. • Monitor hemoglobin until levels return to 8 g/dL or higher. • Restart XPOVIO at 1 dose level lower (see Table 1). • Administer blood transfusions per clinical guidelines.

SADAL (KCP-330-009; NCT02227251)

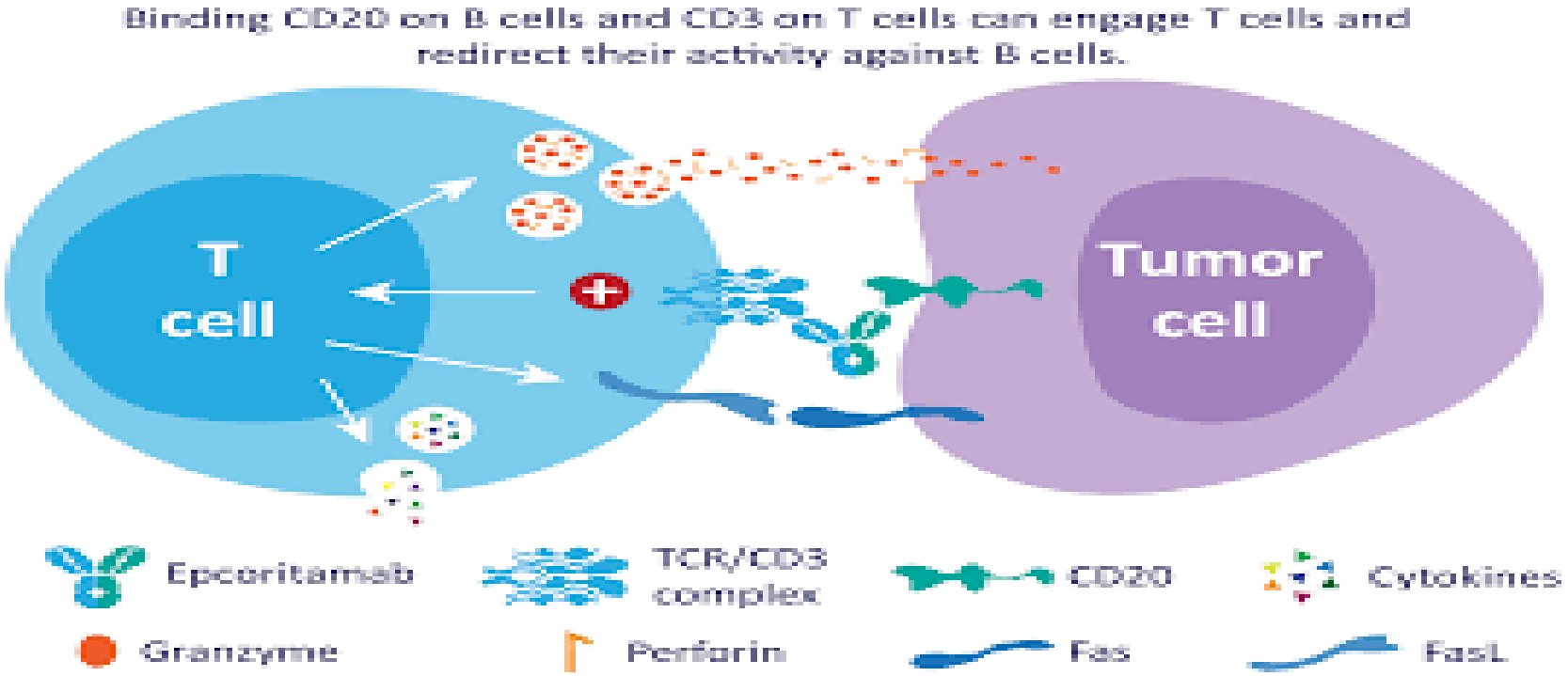
- B hc lenfomada FDA onayı alan nadir oral ajanlardan
- Çok merkezli, tek kollu, açık uçlu
- 134 hastada, ORR oranı 29% (95% CI: 22, 38), CR oranı % 13.
- CR+PR olan 39 hastanın % 38 ‘i 6 ay sonunda yanıtlarını korumakta idi
- 12 ay sonunda %15 seviyesine düştü.

selinexor

- Phase 2b study of selinexor (KPT-330) in participants with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL
- Multicenter open label
- August 2022 patient last recruitment

Epcoritamab

- IgG1-bispecific antibody
- binds CD3 on T cells to CD20 on B-cells, resulting in the T-cell–mediated death of CD20-positive cells.



phase 1/2 EPCORE NHL-1 trial (NCT03625037)

- Faz 2 (DuoBody-CD3xCD20) Relaps/refrakter large B-cell lymphoma (LBCL)
- Epco mono
- Overall RR % 63
- CR oranı %39
- %38.9 daha önce CAR-T cell tedavisi almış hastalar

phase 3??

Diğer ilaçlar

Glofitamab, Mosunetuzumab(NCT05207670)

- CD3 ve CD20 bağlanan bispecific diğer antibody
- clinicaltrials.gov.tr

zanubrutinib (Brukinsa)

FDA onayları

- Waldenstrom
- KLL
- Marjinal zone lenfoma

Indolent B Hücreli Lenfoma Tedavisi FL, MZL, WM

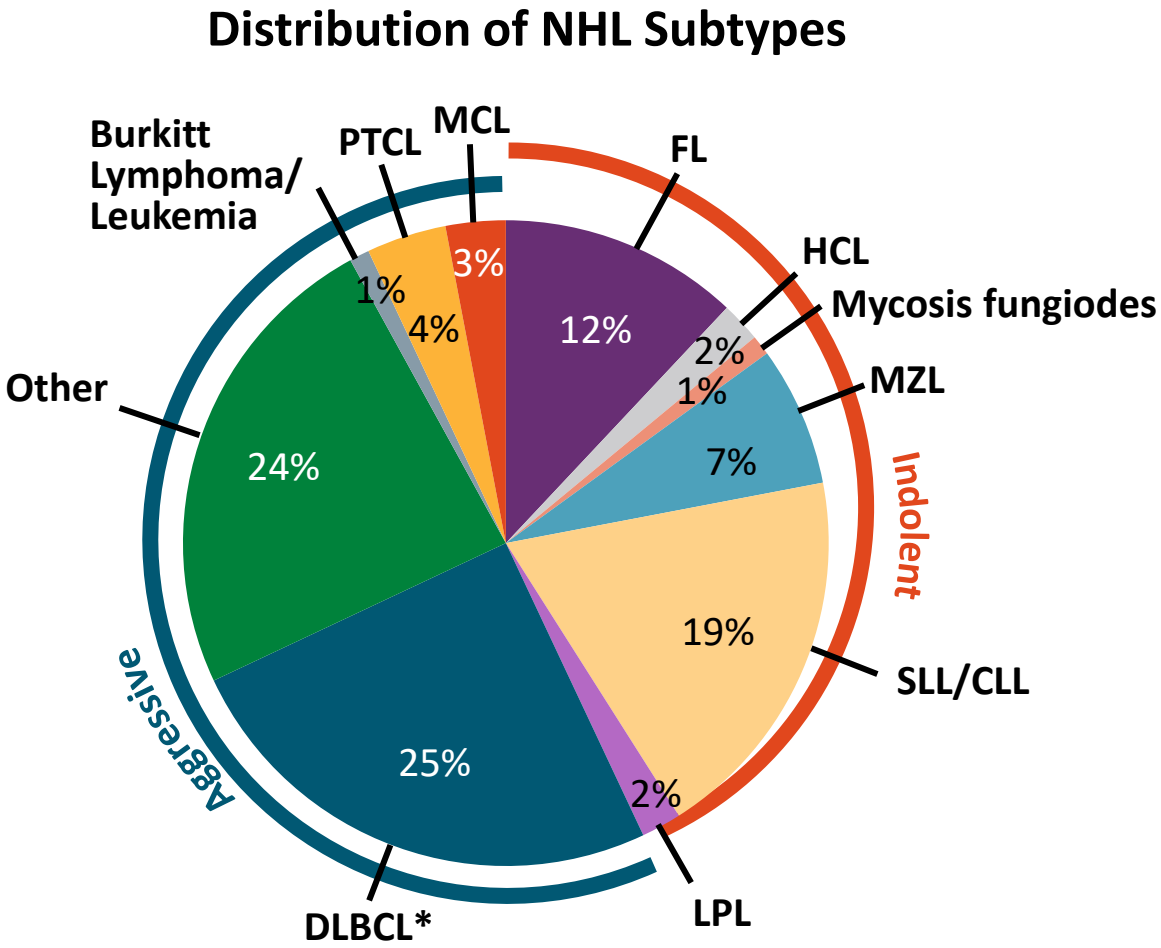
Dr. Nevin Alayvaz Aslan

VIII. Deneysel Hematoloji Kongresi

9-11 Eylül 2022

Indolent Lenfomalar

- Tüm NHL'ların 1/3'ü
- Indolent olmasına rağmen, tekrarlayan relaps ve agresif lenfomaya transformasyon potansiyeli vardır.
- Hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir.
- Tedavide umut verici yeni ajanlar ve kombinasyonlar yer almakta.



*Includes PMLBCL.

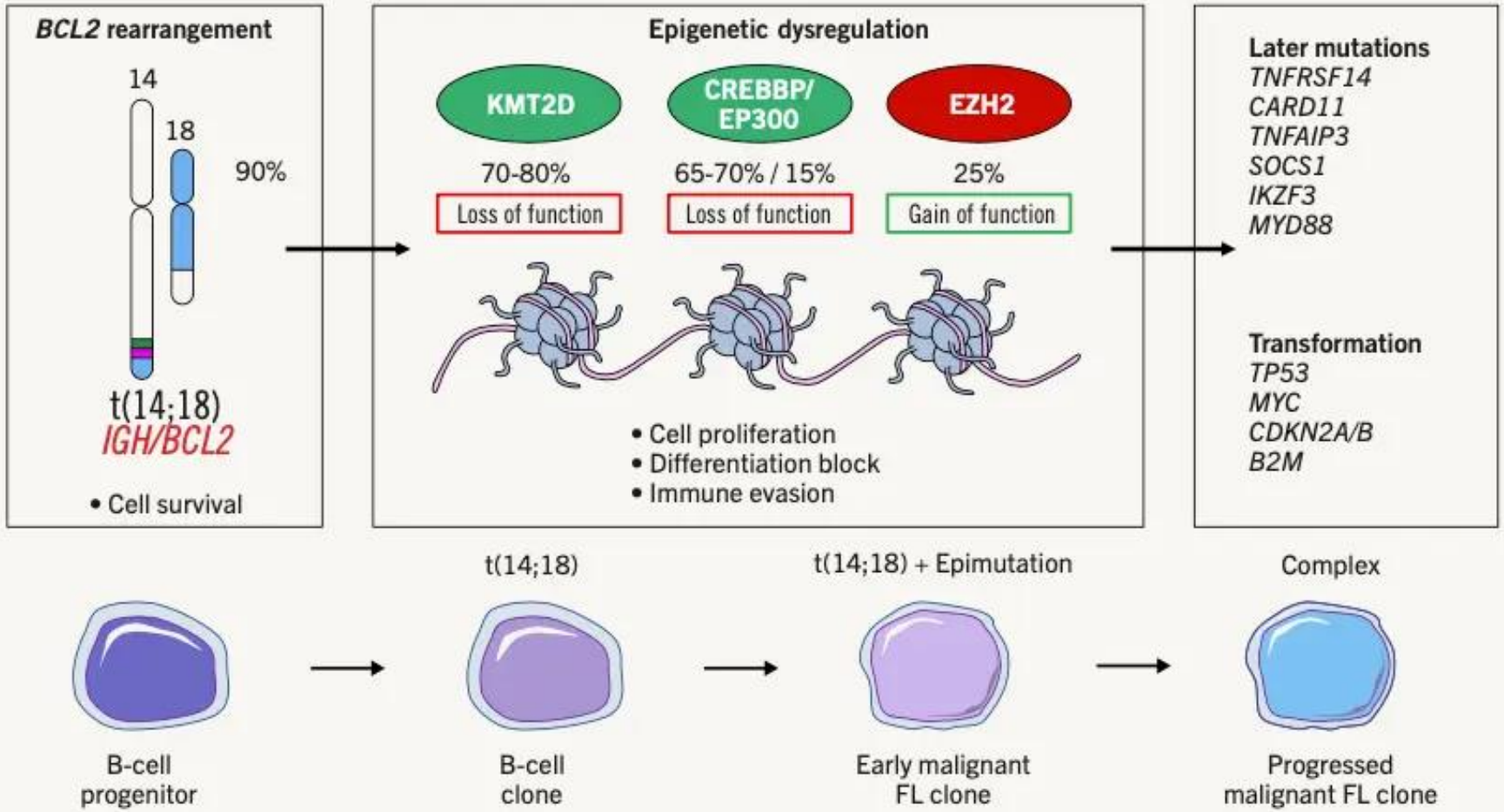
Smith. Haematologica. 2022;107:4. Teras. CA Cancer J Clin. 2016;66:443.

Indolent Lenfomaların Tedavisi

- Foliküler Lenfoma
- Marginal Zon Lenfoma
- Waldenström Makroglobulinemisi

FOLİKÜLER LENFOMA

FIGURE 1. **Genomic Hallmarks of FL**



BCL2 rearrangement with t(14;18) and mutations in epigenetic regulators are key molecular features in FL. *BCL2* rearrangement is necessary, but not sufficient for lymphomagenesis. Founder mutations in FL often involve chromatin modifying proteins such as histone methyltransferases and acetyltransferases. Abnormal DNA methylation programming cooperates with somatic mutations to drive lymphomagenesis, while the acquisition of additional mutations contribute to disease progression and the risk of transformation to diffuse large B-cell lymphoma.

FL, follicular lymphoma.

K. E. Cahill et al. Oncology 2022.

TABLE 1 Prognostic models for follicular lymphoma

Follicular lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)[19]
Age > 60
Serum LDH > ULN
Hgb < 12 g/dL
Stage III or IV
Number of nodal sites >4
FLIPI2[20]
Age > 60 years
Bone marrow involvement
Hemoglobin level < 12.0 g/dL
Greatest diameter of the largest involved node more than 6 cm
Serum beta-2 microglobulin level greater than the upper limit of normal
GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) criteria for high tumor burden[21]
Any site >7 cm
Three or more sites greater than 3 cm
B symptoms
Spleen below umbilical line
Compressive symptoms
Pleural or peritoneal effusions
➢5000 tumor cells/mm^3
Absolute neutrophil count <1000/mm^3
Platelet count <100 000/mm^3

TABLE 2 Follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI)[22]

Risk group	Number risk factors	2 year OS	2 year PFS
Low risk	0–1	98%	84%
Intermediate risk	2	94%	70%
High risk	3 or more	87%	42

m7 FLIPI

FLIPI *plus*

- Mutation status of 7 genes (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, and CARD11)
- ECOG PS

Tedavi Seçimini Belirleyen Faktörler

- Tedavi endikasyonu var mı?
- Hastalık yükü?
- Komorbiditeler
- Toksisite
- Klinik çalışmaya uygunluk? Ulaşılabilirlik?
- Transformasyon riski
- Grade (FL grade 1, 2, ve 3A’da benzer şekilde tedavi)

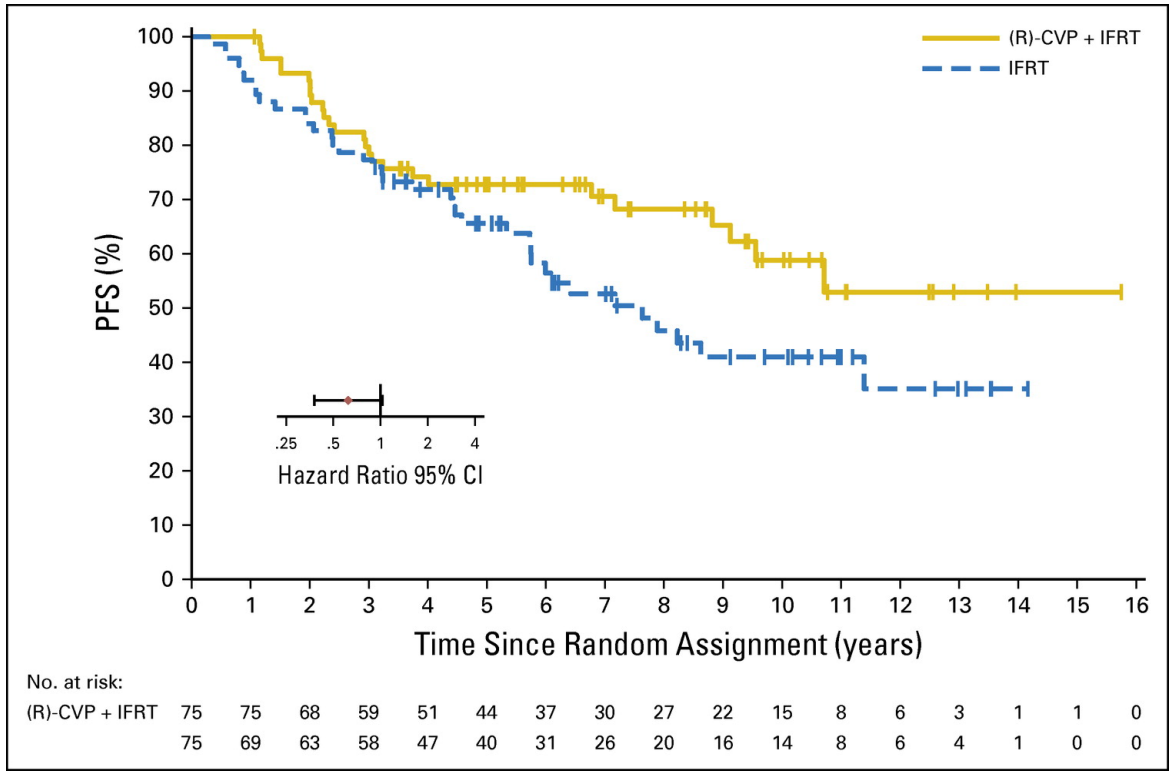
Evre I-II FL Tedavisi

- <%10 hasta erken evrede tanı alır
- 24 Gy RTx—İlk Seçenek
  - 10 yıllık OS %60-80, ort OS 19 yıl
- RTx vs RTx+R-CVP→OS farkı yok,
  - 10 yıllık PFS %41 vs %59
- Tek ajan R, veya R-Kemo

Yüksek tm yükü, kötü prognostik özellik varlığı, ISRT'ye uygun olmayan hastalarda sistemik tedavi

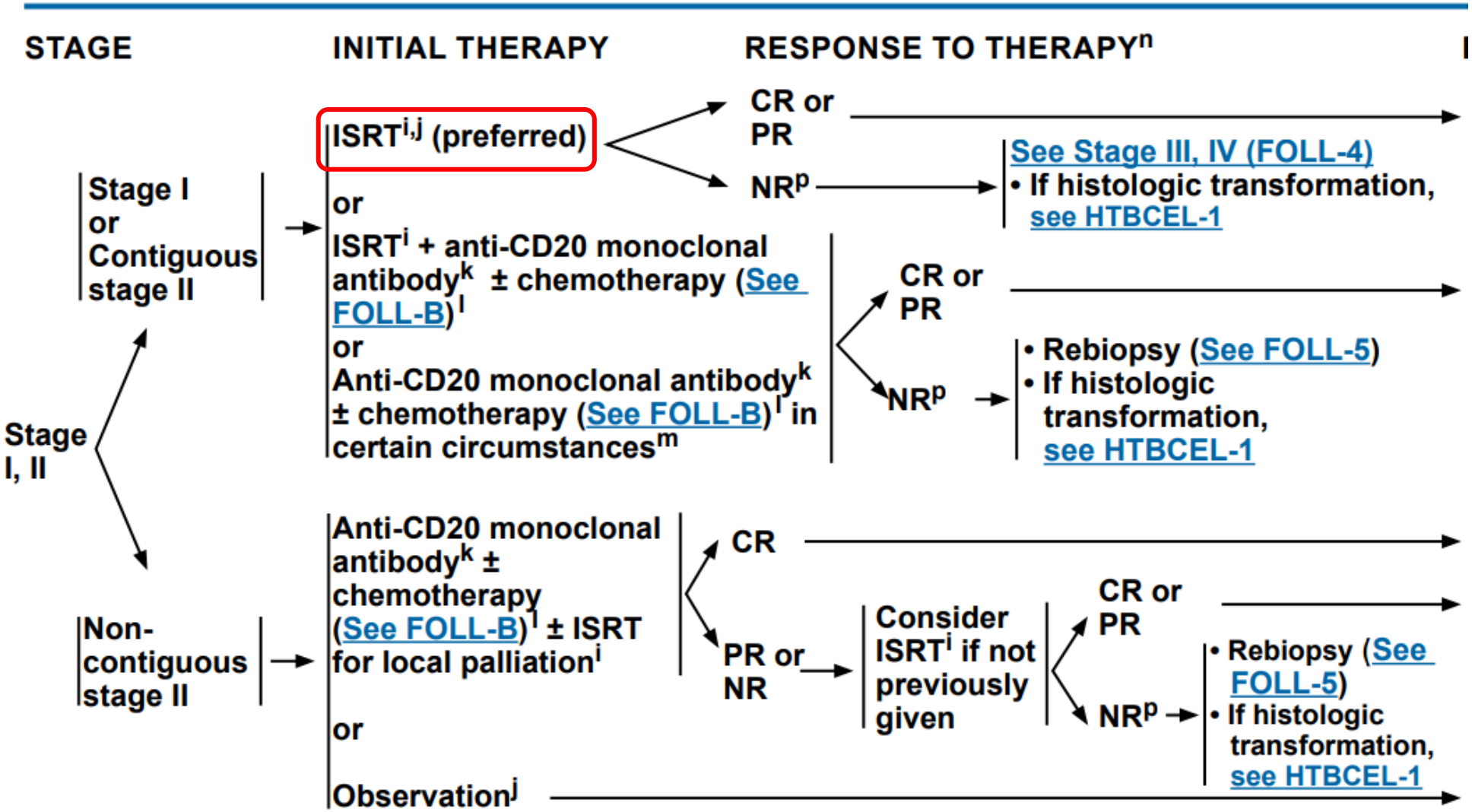
- Tedavisiz izlem—7 yıllık takipte Advani R et al. J Clin Oncol, 2004

hastaların %63'ünde tedavi ihtiyacı olmamış.



MacManus M et al. J Clin Onccol, 2018

NCCN v5.2022


STAGE
INITIAL THERAPY
RESPONSE TO THERAPY[n]
Stage I, II
Stage I or Contiguous stage II
ISRT[i,j] (preferred)
CR or PR
NR[p]
See Stage III, IV (FOLL-4)
• If histologic transformation, see HTBCEL-1
or
ISRT[i] + anti-CD20 monoclonal antibody[k] ± chemotherapy (See FOLL-B)[l]
or
Anti-CD20 monoclonal antibody[k] ± chemotherapy (See FOLL-B)[l] in certain circumstances[m]
CR or PR
NR[p]
• Rebiopsy (See FOLL-5)
• If histologic transformation, see HTBCEL-1
Non-contiguous stage II
Anti-CD20 monoclonal antibody[k] ± chemotherapy (See FOLL-B)[l] ± ISRT for local palliation[i]
CR
PR or NR
Consider ISRT[i] if not previously given
CR or PR
NR[p]
• Rebiopsy (See FOLL-5)
• If histologic transformation, see HTBCEL-1
or
Observation[j]

İLERİ EVRE-III-IV FL

- Hastaların %10-20'sinde spontan regresyon gelişebilir.
- Tedavi endikasyonları
- Rituximab bekle-gör yakalaşımına göre ileri evre asemptomatik hastalarda PFS avantajı sağlıyor ancak OS avantajı yok

RESORT Çalışması

  - 3 yıllık PFS %82 vs %36
  - Hasta tercihi ve beklentisi önemli!!!

Table 5. High tumour burden criteria in FL [modified from Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)[59] and British National Lymphoma Investigation (BNLI)][60]

Parameter	High tumour burden criteria
LNs	Bulk (>7 cm) or 3 LNs in distinct areas >3 cm
Spleen	Symptomatic splenic enlargement
(Potential) complication	Organ compression by tumour, pleural or peritoneal effusion
Serum markers	Elevated LDH or elevated B2M
Blood count	Leukaemic phase (>5 × 10^9/l) Cytopaenia (neutrophils <1 × 10^9/l, platelets <100 × 10^9/l)
Clinical presentation	B symptoms (see Table 2)

Ardeshna. Lancet Oncol. 2014;15:424.

Evre III-IV Yüksek Tm Yüklü FL

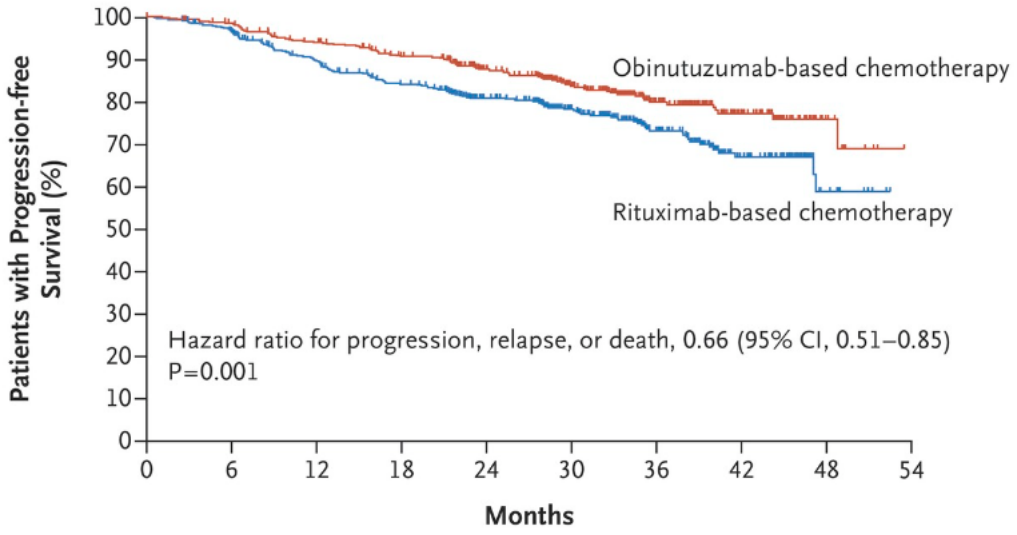
- BR vs R-CHOP/R-CVP→**BRIGHT çalışması**
  - 5 yıllık PFS %65.5 vs %55.8, EFS ve yanıt süresi BR ile daha uzun
  - OS farkı yok, BR ile sekonder maligniteler gözlenmiş.
- BR vs RCHOP-indolent NHL→ **Stil NHL1 çalışması**
  - FL için 45 aylık takipte PFS NR vs 40.9 ay
  - OS farkı izlenmemiş
- R-Kemo+R idamesi vs R-Kemo+Takip→**PRIMA çalışması**
  - R 375mg/m² 8 haftada bir 2 yıl→ Ort PFS 10.5 vs 4.1 yıl
  - OS farkı yok 10 yılda %80 vs %79

1. I. W. Flin et al. J Clin Oncol. 2019. 2. Rummel et al. Lancet. 2013. 3. E. Bachy et al. J Clin Oncol.2019

- GALLIUM Çalışması→ Obinituzumab+B/CVP/CHOP+İdame

  R+B/CVP/CHOP+İdame

  – OS farkı yok; %94 vs %92
  – 3 yıllık PFS %80 vs %73 (P=0.001),
  – %34 daha düşük progresyon, relaps ve ölüm riski
  – Derece 3-5 Yan etki Obinituzumab ile daha sık; %74.6 vs %67.8



R. Marcus et al. NEJM,2017.

EZH2 + olanlarda CVP/CHOP ile kombinasyon daha etkili

Passerini. ASH 2021. Abstr 39.

RELEVANCE Çalışması—Lenalidomid+R vs R+Kemo

- 120 Hafta takipte CR: %48 vs %53

  ORR: %84 vs %89

  3 yıllık Yanıt süresi: %77 vs %78

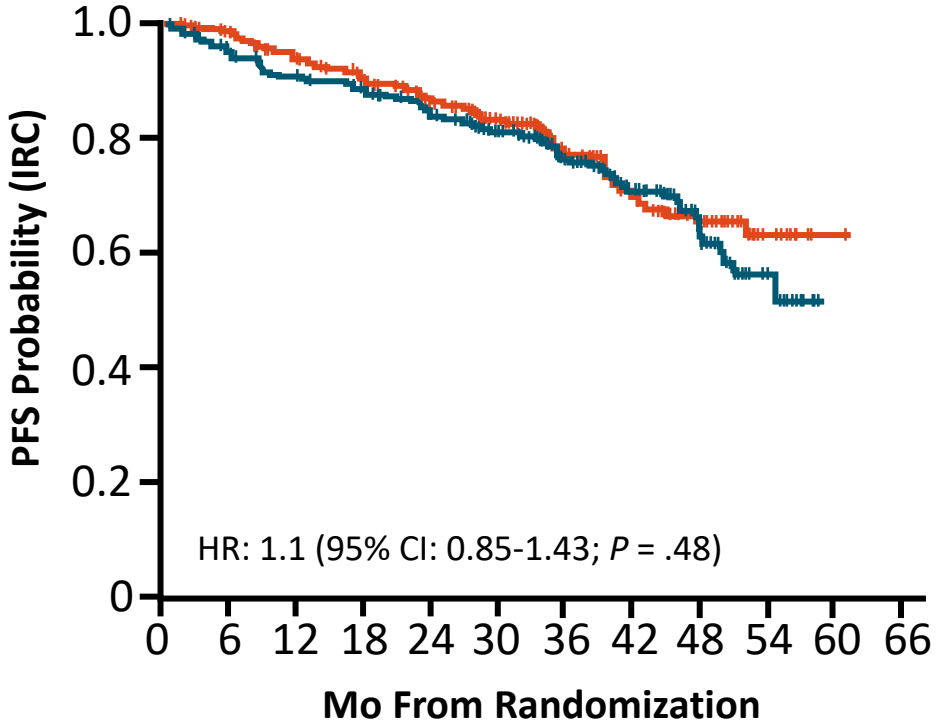
  3 yıllık PFS %77 vs %74

  3 yıllık OS %94 her iki kolda

- 6 yıllık takip sonunda (ASH 2021);

  PFS %60 vs %59

  OS %89



Patients at risk, n

R^2	513	435	409	393	364	282	174	107	49	13	0
R-CT	517	474	446	417	387	287	175	109	51	14	1	0

F. Morschhauser et al. N Engl J Med, 2018
Morschhauser. ASH 2021. Abstr 2417.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a]
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.[c]

FIRST-LINE THERAPY[b]

Preferred regimens (in alphabetical order)
- Bendamustine[d] + obinutuzumab[e] or rituximab
- CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + obinutuzumab[e] or rituximab
- CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + obinutuzumab[e] or rituximab
- Lenalidomide + rituximab

Other recommended regimens
- Lenalidomide + obinutuzumab (category 2B)
- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) (consider for low tumor burden)[f]

FIRST-LINE THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM[b]
(if none of the above are expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

Preferred regimen
- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)

Other recommended regimens
- Chlorambucil ± rituximab
- Cyclophosphamide ± rituximab

FIRST-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional)

Preferred regimens following chemoimmunotherapy
- Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 8–12 weeks for 2 years for patients initially presenting with high tumor burden (category 1)[h]
- Obinutuzumab maintenance (1000 mg every 8 weeks for 12 doses)

Other recommended regimens
- If initially treated with single-agent rituximab, consolidation with rituximab 375 mg/m² one dose every 8 weeks for 4 doses
- Ibritumomab tiuxetan[g,i] (category 2B)

See Second-line Therapy on FOLL-B 2 of 5

See Third-line and Subsequent Therapy on FOLL-B 3 of 5

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)
See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

[f] Rituximab may be appropriate in patients initially observed and with progression of low tumor burden disease not meeting GELF criteria (FOLL-A). Immediate initial therapy with rituximab in patients not meeting GELF criteria has not improved OS (Ardeshna K,

R/R FL

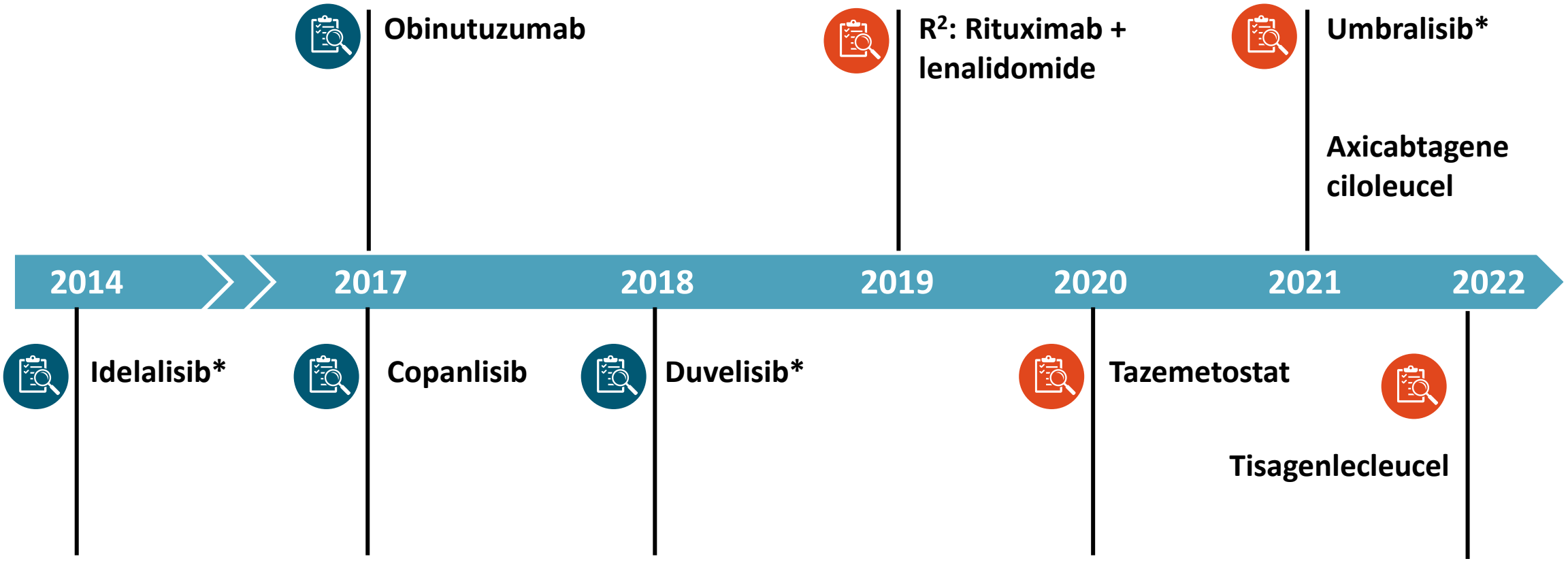
- Relaps Zamanı?
- Transformasyon?—10 yılda %30
- Önceki tedavi?
- Erişilebilen tedaviler? Tedavi sıralaması?
- Hastanın yaşam kalitesi?
  - Kümülatif toksisite?
  - Sekonder Malignite?
  - Süresiz tedavi?

R/R FL

Erken Relaps / Tedavi Başarısızlığı– EFS12 veya EFS24/POD24

- Tek ajan Rituximab tedavisi sonrası ilk 1 yılda veya kemoimmünoterapi sonrası (RB, R-CVP, R-CHOP) ilk 2 yılda progresyon-relaps
- Daha agresif tedavi stratejileri uygulanmalı
  - Kemoimmünoterapi ardından otolog/allogenik KİT
  - Yeni ajanlar veya radyoimmünoterapi
  - Klinik çalışma—CAR-T hücre tedavisi
- Erken relaps-progresyon olan hastalarda transformasyon mutlaka ekarte edilmeli!!!
  - R-CVP/R-CHOP sonrası POD24+ ise transformasyon oranı %20-40
  - R-B sonrası %20-75

R/R FL’da Yeni Tedavi Seçenekleri



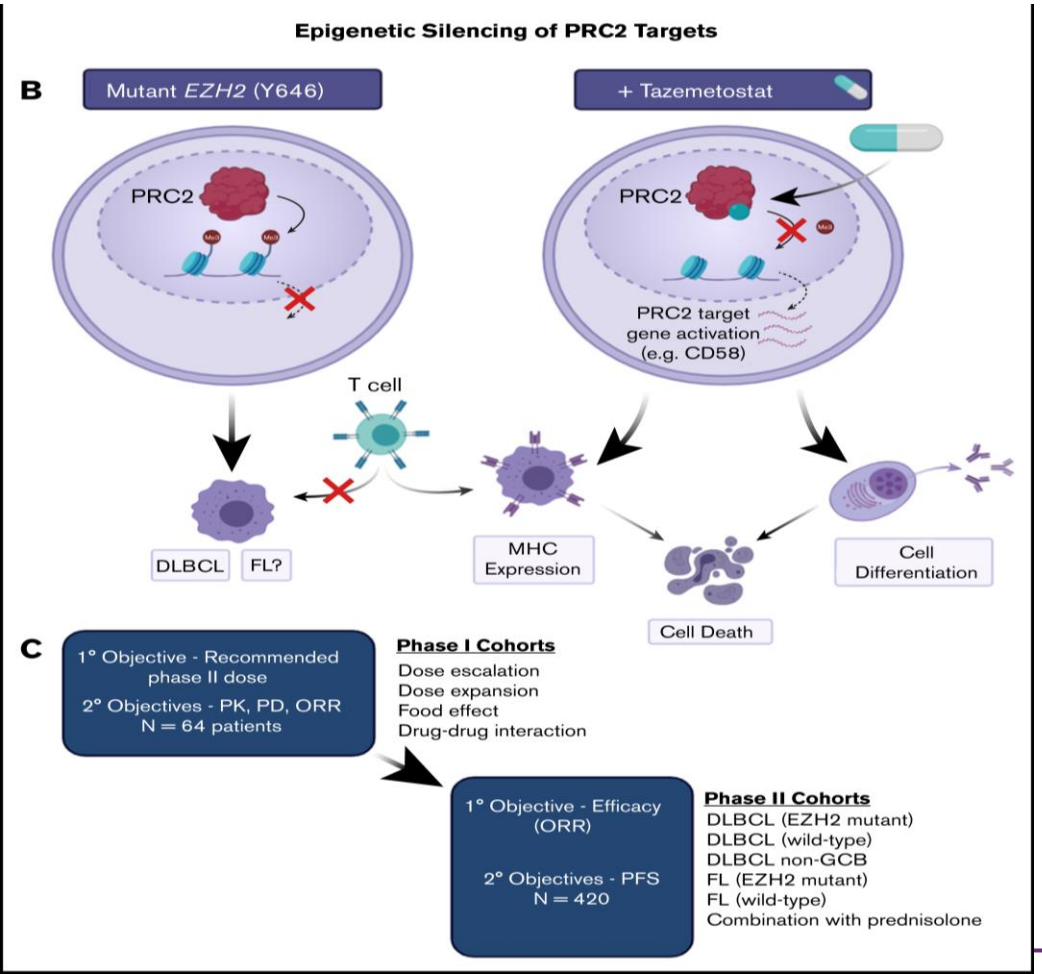
*İdelalisib, Duvelisib ve Umbralisib FDA onayları geri çekildi (2022)

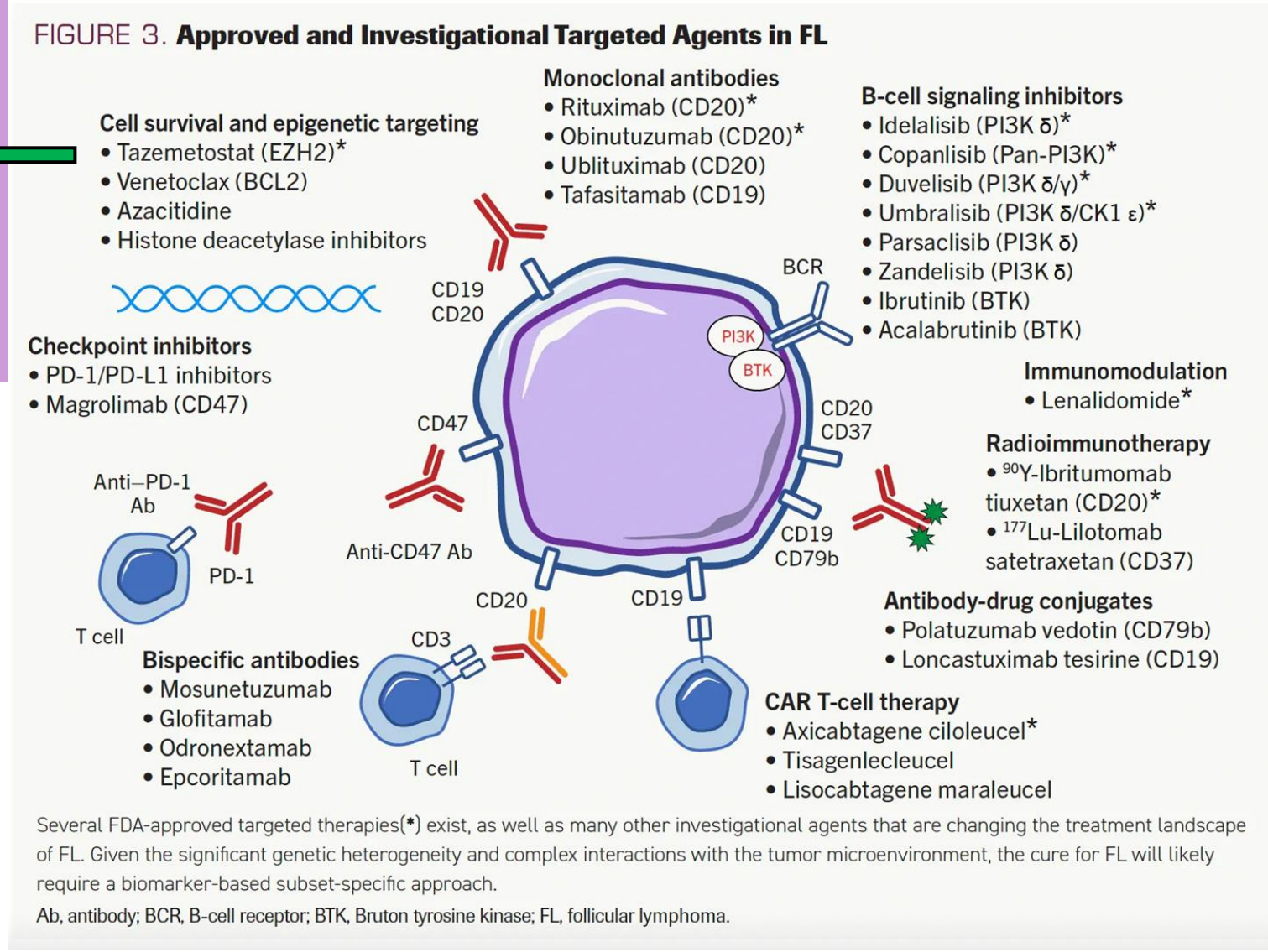
Selektif, oral EZH2 (Histone Methyltransferase) İnhibitörü

EZH2 aktive edici mutasyonu

B hücre terminal farklılaşmasını bozuyor

EZH2 aktive edici mutasyonu FL hastaların %20'sinde saptanıyor.





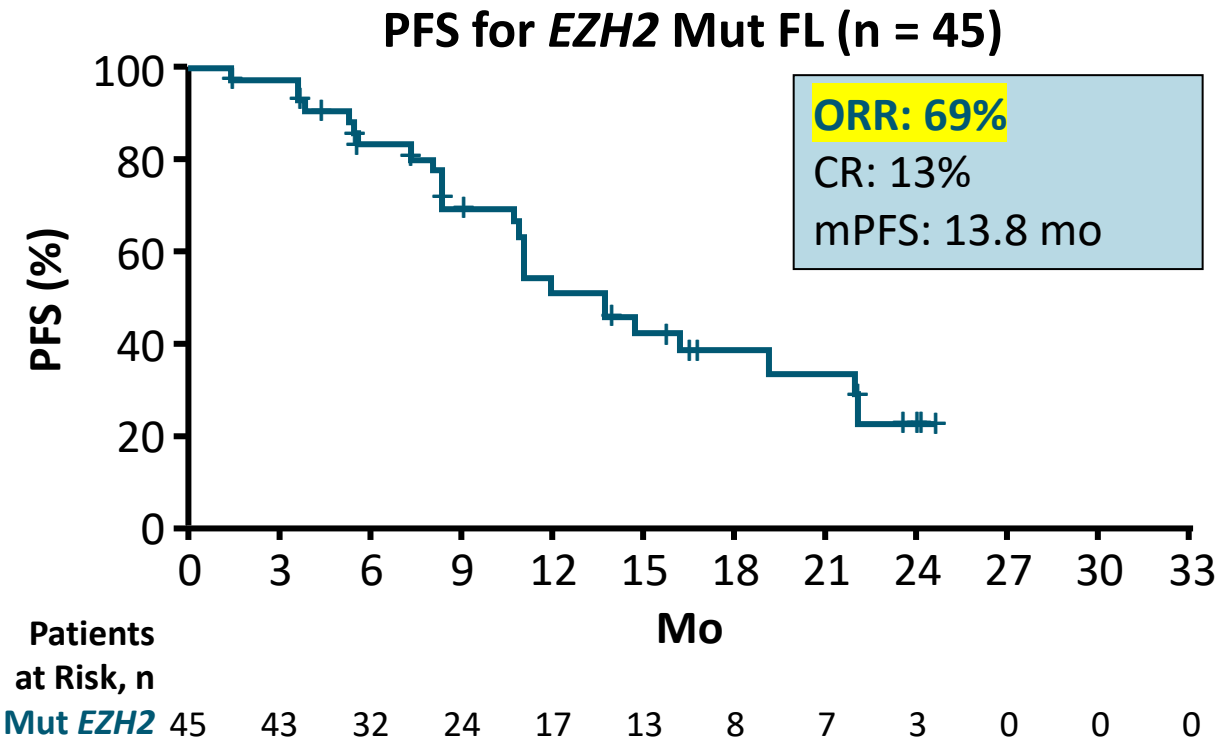
Several FDA-approved targeted therapies(*) exist, as well as many other investigational agents that are changing the treatment landscape of FL. Given the significant genetic heterogeneity and complex interactions with the tumor microenvironment, the cure for FL will likely require a biomarker-based subset-specific approach.

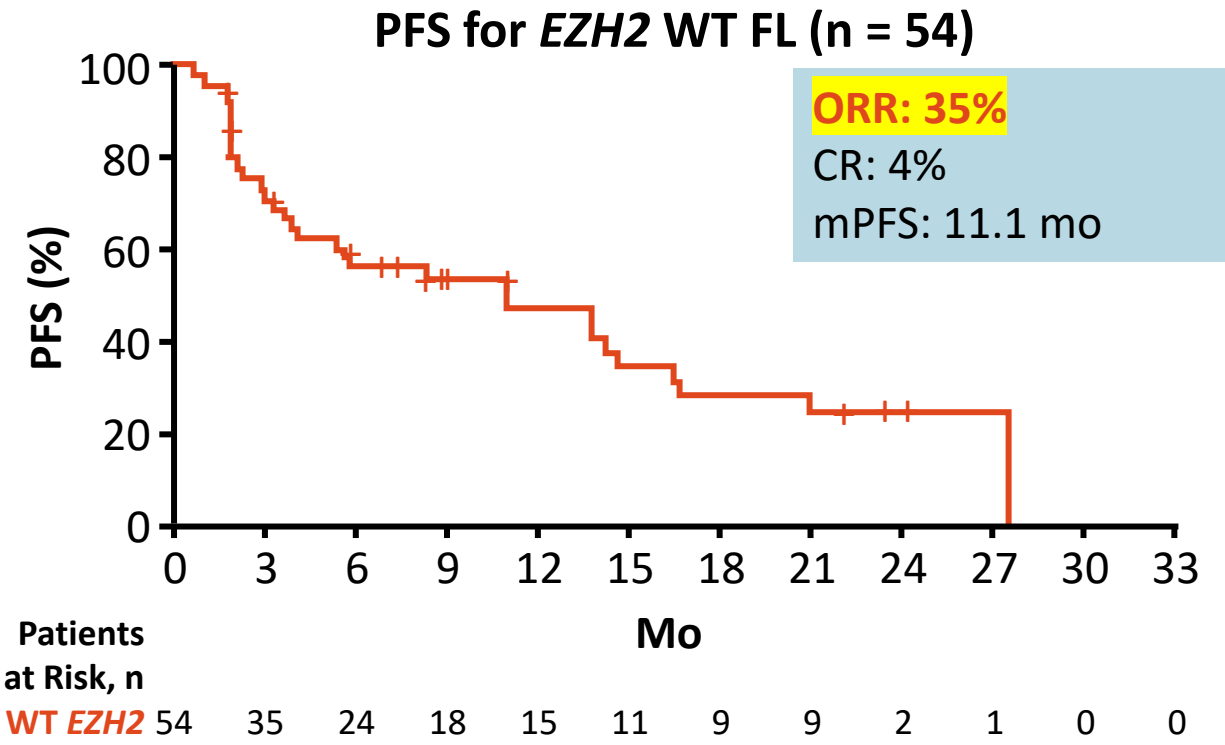
Ab, antibody; BCR, B-cell receptor; BTK, Bruton tyrosine kinase; FL, follicular lymphoma.

David Qualls. Haematologica,2022

EZH2 mut veya WT R/R FL'da Tazemetostat-Faz II Çalışma

- Tazemetostat 800 mg oral BID-- 45 *EZH2* Mut, 54 *EZH2* WT hasta
  - *EZH2* Mut: ort 2 sıra tedavi almış, %49'u R bazlı rejimlere dirençli , %49'u son aldığı tedaviye dirençli
  - *EZH2* WT: ort 3 sıra tedavi almış, %59'u R bazlı rejimlere dirençli, %41'i son aldığı tedaviye dirençli





Morschhauser. ASH 2019. Abstr 123.

R/R FL Tedavi Seçenekleri

Tazemetostat Çalışması

Daha önce 2 sıra tedavi almış EZH2 mut+ hastalarda FDA onayı+

Patient cohort	Number of patients	ORR (by IRC)	CRR	PFS, median (mo)	DOR, median (mo)	Treatment-related adverse events (any grade) in ≥10% of patients	Treatment-related adverse events (grade 3-4) in ≥2% of patients
EZH2 mutated	45	69%	13%	14	11	Nausea (19%)	Anemia (2%)
EZH2 wild-type	54	35%	4%	11	13	Diarrhea (12%) Alopecia (14%) Asthenia (14%) Fatigue (12%)	Thrombocytopenia (3%) Leukopenia (3%)

AUGMENT Çalışması

Treatment arm	Number of patients*	ORR	CRR	PFS, median (mo)	DOR, median (mo)	2-y OS
Rituximab single agent	148	55%	29%	14	22	87%
Lenalidomide–rituximab (R2)	147	80%	51%	39	37	93%
P		<.0001	.004	<.0001	<.0001	.02

Leonard JP et al. J of Clin Oncol.,2019.

Morschhauser F et al. Lancet Oncol.,2020.

R/R FL

- **GADOLIN çalışması-Rituximab Refrakter FL, 57.5 aylık takip**

Obinituzumab+Bendamustin+O idamesi vs Bendamustin

- PFS; 24.1 ay vs 13.7 ay
- OS; NR vs 60.3
- TTNT; 33,6 ay vs 18,1 ay

POD24+ hastalarda PFS farkı yok!!

FL hastalarda G-B ile ölüm veya progresyonda %49 azalma!!

GALEN çalışması- R/R FL, En az 1 sıra R içeren tedavi almış hastalar

Obinutuzumab+Lenalidomid (1 yıl)+ O idamesi (2 yıl)

- 2 yıllık PFS %65, OS %87, DOR %70
- CR %27

Sehn. Lancet Oncol. 2016;17:1081. Cheson. JCO. 2018;36:2259. Sehn. ASH 2019. Abstr 2822.
Morschhauser et al, Lancet, 2019.

Table 1. **Selected trials and outcomes with targeted therapies in relapsed or refractory follicular lymphoma.**

PI3K inhibitors (approved)	Phase	Prior lines of therapy	N. of patients with FL	ORR	CRR	PFS, median (months)	DoR, median (months)	OS
Idelalisib[46]	II	≥2	72	66	14	11	11	2y: 70%
Duvelisib[47]	II	≥2	83	42	1	10	10	2y: 60%
Umbralisib[48]	II	≥2	117	45	5	11	11	N/A
Copanlisib[49]	II	≥2	104	59	20	13	14	2y: 69%
Copanlisib + rituximab[53]	III	≥ I	184	85	37	22	20.4*	3y: 83%
Rituximab control arm	III	≥1	91	54	21	19	17.3*	3y: 81%
PI3K inhibitors (ongoing studies)								
Parsaclisib (daily dosing)[51]	II	≥2	74	72	13.5	15.8	NR	N/A
Parsaclisib (weekly dosing)[51]	II	≥2	22	64	13.6	N/A	N/A	N/A
Zandelisib + rituximab[52]	Ib	≥1	9	78	N/A	N/A	N/A	N/A
Zandelisib	Ib	≥1	39	79	N/A	N/A	N/A	N/A
BTK inhibitors								
Ibrutinib[54]	II	≥2	110	21	11	4.6	19.4	1y 78%
Acalabrutinib[56]	Ib	≥1	12	33	8	N/A	NR	N/A
Acalabrutinib + rituximab[56]	Ib	≥1	13	39	8	N/A	NR	N/A
Zanubrutinib + obinutuzumab[57]	Ib	≥1	36	72	39	25	NR	N/A
mTOR inhibitors								
Everolimus[58]	II	≥1	23	61	N/A	7.2*	N/A	median: 29.4 mo
Temsirolimus[59]	II	≥1	39	54	26	12.7	13.3	3y: 73%
BCL2 inhibitors								
Venetoclax[60]	I	≥1	29	38	17	11	27	N/A
Venetoclax - BR[61]	II	≥1	51	84	75	N/A	N/A	N/A
BR control arm	II	≥1	51	84	69	N/A	N/A	N/A
Venetoclax - rituximab[61]	II	≥1	52	35	17	6.6	N/A	N/A

David Qualls. Haematologica,2022

R/R FL

Table 2. **Selected chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody trials and outcomes.**

CAR T-cell product	Phase	Prior lines of treatment	N. of patients with FL	ORR (%)	CRR (%)	PFS (time point, %)	DoR (time point, %)	CRS, % (grade III-IV)	ICANS, % (grade III-V)
Axicabtagene ciloleucel[82]	II	≥2	84	94	79	18 mo, 69%	18 mo, 69%	78 (6)	56 (15)
Tisagenlecleucel[85]	II	≥2	94	86	66	6 mo, 76%	N/A	48.5 (0)	9.3 (1.0)
Bispecific antibody	**Phase**	**Prior lines of treatment**	**N. of patients with FL**	**ORR (%)**	**CRR (%)**	**PFS, median (mo)**	**DoR, median (mo)**	**CRS, % (grade III-IV)**	**ICANS, % (grade III-V)**
Mosunetuzumab[92]	I	≥2	62	68	50	11.8	20.4	23 (1.6)	45 (0)
Glofitamab[93]	I	≥1	44	71	48	11.8	10.8	50.3 (3.5)*	3.5 (1.2)*
Epcoritamab[94]	I	≥1	12	90	50	N/A	N/A	59 (0)*	8 (4)*
Odronextamab[95]	I	≥1	28	93	75	12.8	7.7	62.2 (7.1)*	(3.9)*
Anti-CD47 antibody	**Phase**	**Prior lines of treatment**	**N. of patients with FL**	**ORR (%)**	**CRR (%)**	**PFS, median (mo)**	**DoR, median (mo)**	**Anemia, % (grade III-IV)**	
Magrolimab[97]	Ib/II	≥1	28	66*	24*	N/A	N/A	27 (15)	
Tafasitamab	IIa	≥1	34	29.4	5.9	12 mo, 39.2%	24		

Pembrolizumab+Rituximab (FII): ORR %67, CR %50, ort PFS 12.6 ay, 3 yıllık OS %97

Atezolizumab+Obinutuzumab+Lenalidomid (FIb/II): CR %71.9, 3 yıllık PFS %68.4, OS %90

David Qualls. Haematologica,2022

L. J. Nastoupil et al. Blood Advances, 2022

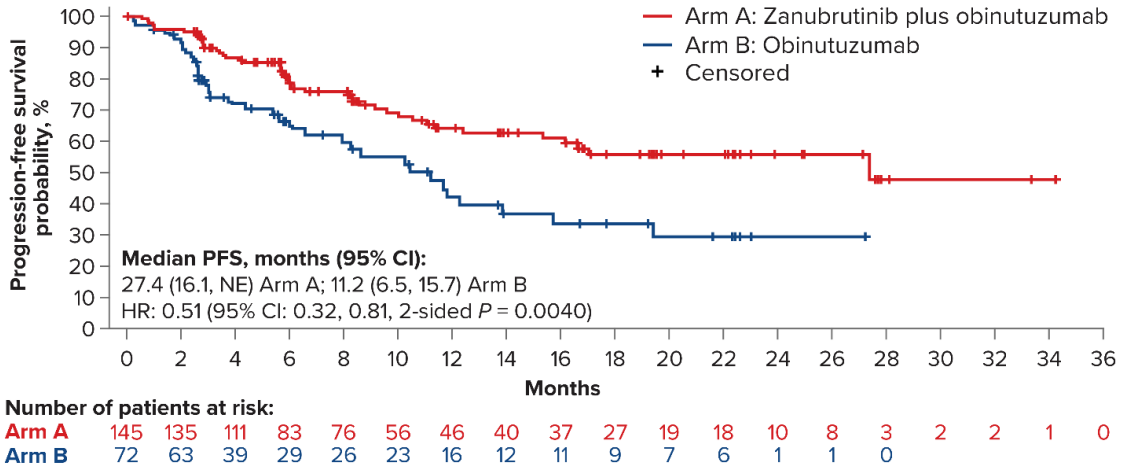
F. Morschhauser et al. Blood Cancer Journal. 2021

Table 3. **Selected pivotal trials in relapsed or refractory follicular lymphoma.**

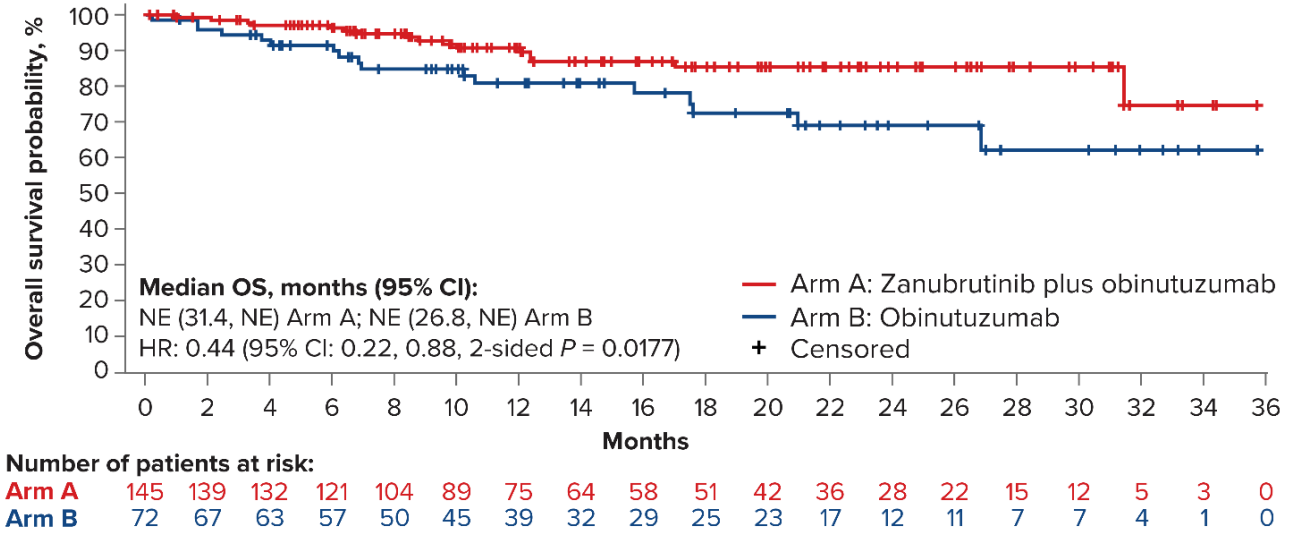
Targeted agents	Mechanism	Phase	Drugs	Prior lines of therapy	N. of planned participants	Status	NCT #
Parsaclisib	PI3K δ inhibitor	III	Parsaclisib + anti-CD20 *vs.* Anti-CD20 monotherapy	≥1	416	Not yet recruiting	NCT04796922
Zandelisib	PI3K δ inhibitor	II	Zandelisib monotherapy	≥2	180	Recruiting	NCT03768505
Ibrutinib	BTK inhibitor	III	Ibrutinib + R-CHOP or BR *vs.* R-CHOP or BR	≥1	403	Active, not recruiting	NCT01974440
Zanubrutinib	BTK inhibitor	III	Zandelisib – rituximab *vs.* R-CHOP or BR	≥1	534	Recruiting	NCT04745832
		II (randomized)	Zanubrutinib + obinutuzumab *vs.* Obinutuzumab	≥2	210	Recruiting	NCT03332017
Tazemetostat	EZH2 inhibitor	III	Tazemetostat + R2 *vs.* R2	≥1	518	Recruiting	NCT04224493
Abexinostat	pan-HDAC inhibitor	II	Abexinostat monotherapy	≥3	139	Active, not recruiting	NCT03600441
Immunotherapies							
Magrolimab	Anti-CD47 MoAb	II	Magrolimab + rituximab	≥1	422	Recruiting	NCT02953509
Mosunetuzumab	Anti-CD20 x anti-CD3 bispecific antibody	III	Mosunetuzumab + lenalidomide *vs.* Rituximab + lenalidomide	≥1	400	Not yet recruiting	NCT04712097
Tafasitamab	Anti-CD19 MoAb	III	Tafasitamab + R2 *vs.* R2	≥1	618	Recruiting	NCT04680052
Tisagenlecleucel	Anti-CD19 CAR T	II	Phase II study (ELARA)	≥2	97	Active, not recruiting	NCT03568461
Other							
(177Lu)-Lilotomab satetraxetan	Radiolabeled (177 Lutetium) Anti-CD37 MoAb	IIb	(177Lu)-Lilotomab satetraxetan	≥2	204	Recruiting	NCT01796171
Loncastuximab tesirine	Anti-CD19 antibody drug conjugate	II	Loncastuximab tesirine *vs.* Idelalisib	≥2	150	Recruiting	NCT04699461

Faz II ROSEWOOD: Zanubritinib-Obinutuzumab vs Obinituzumab 12.5 aylık takip sonuçları

- PFS — 27.4 ay vs 11.2 ay



- OS — 18 aylık OS %85.4 vs %72.6



Zanubritinib 160 mg po 2x1 progresyona kadar

Obinutuzumab 6 kür sonrası, 8 haftada bir idame-max 20 doz

ORR: %68.3 vs %45.8,

CRR: %37.2 vs %19.4

18 aylık DOR: %70.9 vs %54.6

Zinzani. ASCO 2022. Abstr 7510.

Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org

Temmuz 2018

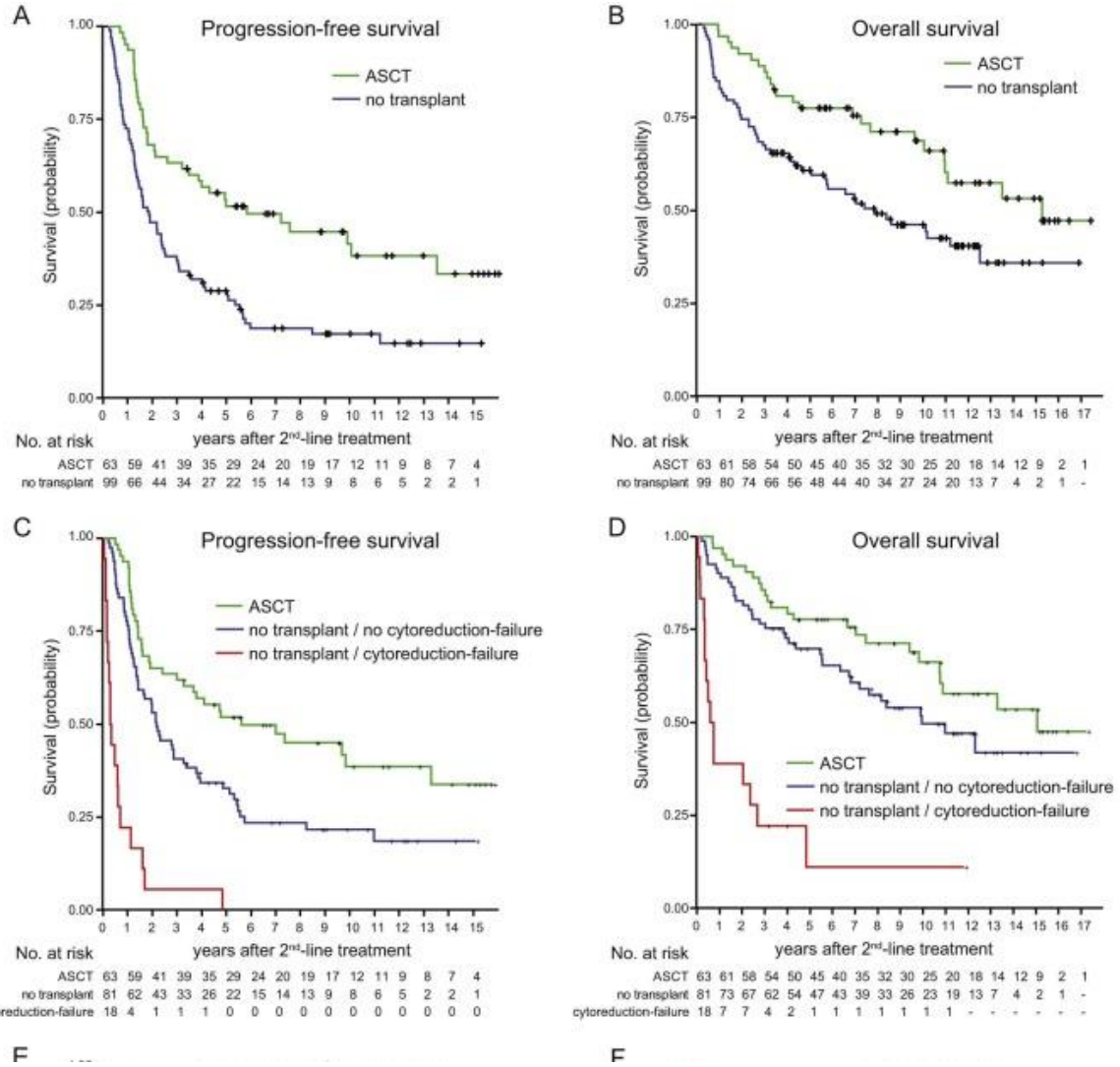
Autologous

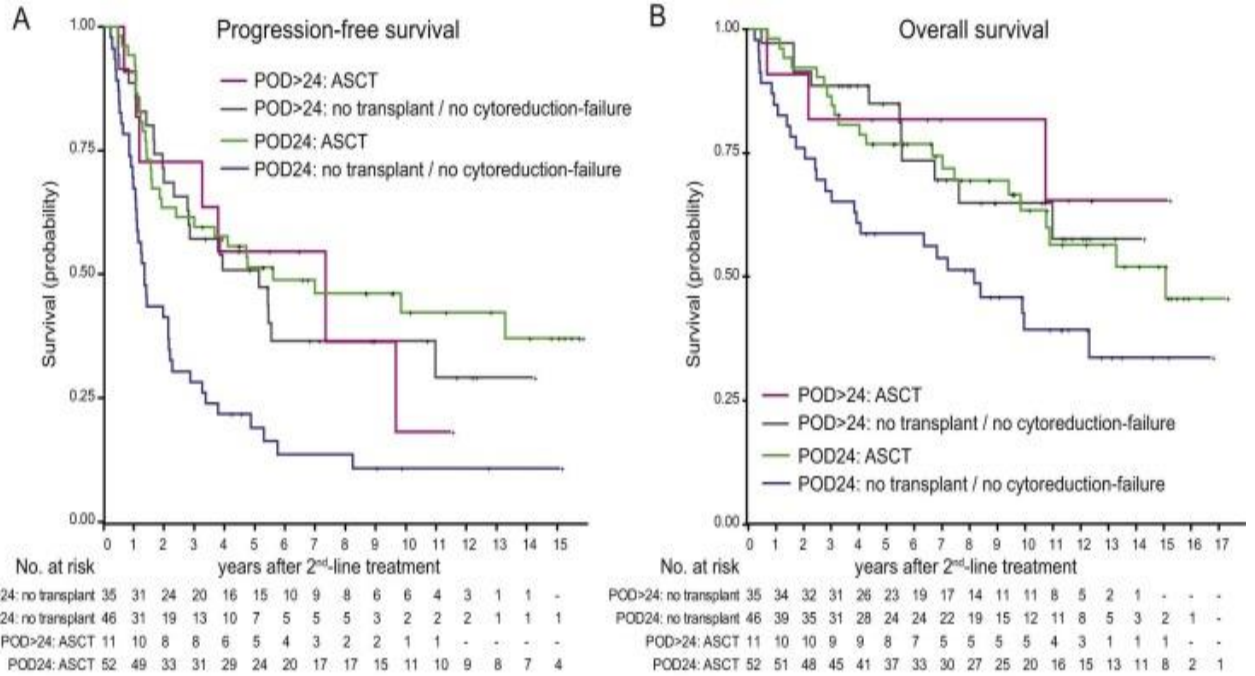
Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis

Carla Casulo [1], Jonathan W. Friedberg [1], Kwang W. Ahn [2,3], Christopher Flowers [4],

Table 4
Univariate Comparison of OS between Non-Hct and Auto-HCT Cohort Patients Receiving Transplantation within 1 Year of ETF

Outcomes	Non-HCT Cohort (NLCS Dataset) (n = 174)		Auto-HCT within 1 Year of ETF Cohort (CIBMTR Dataset) (n = 123)		False Discovery Rate Adjusted *P* value
	No. Assessable	Probability (95% CI)	No. Assessable	Probability (95% CI)	
OS					
1-yr		84 (78-89)		90 (85-94)	.12
2-yr		76 (69-82)		84 (79-90)	.011
3-yr		70 (63-77)		80 (74-87)	.08
5-yr		60 (52-67)		73 (66-81)	.05





24 ay içinde progrese olan sitoredüksiyon başarısızlığı olmayan hastalarda 5 yıllık PFS nakil ile %60, nakilsiz %18.
5 yıllık OS %77 vs %59.

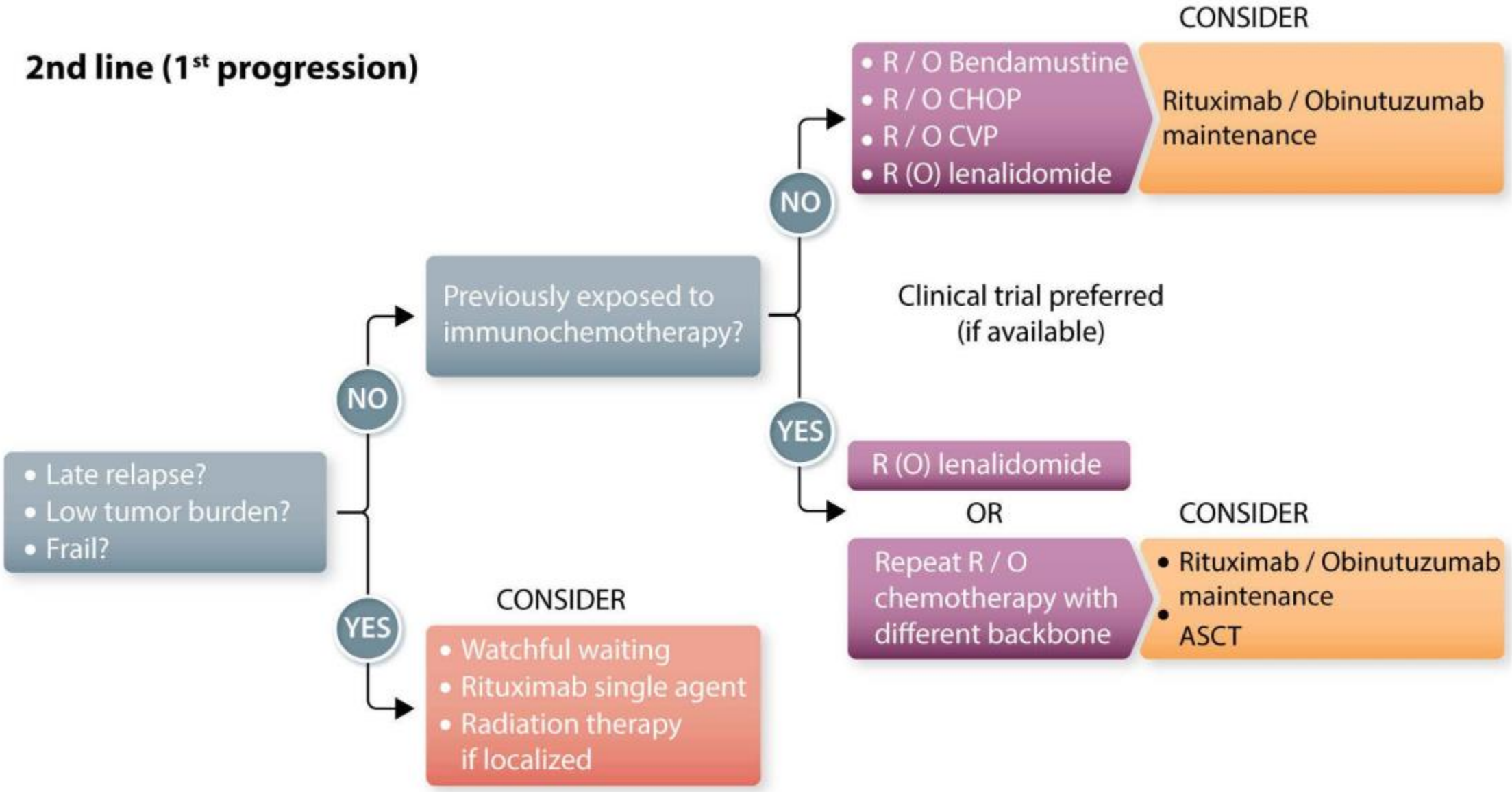
5 yıllık PFS: ASCT %52, transplant yapılmayanlarda %27
5 yıllık OS: %78 vs %60

Jurinovic V. et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Jun;24(6):1172-1179.

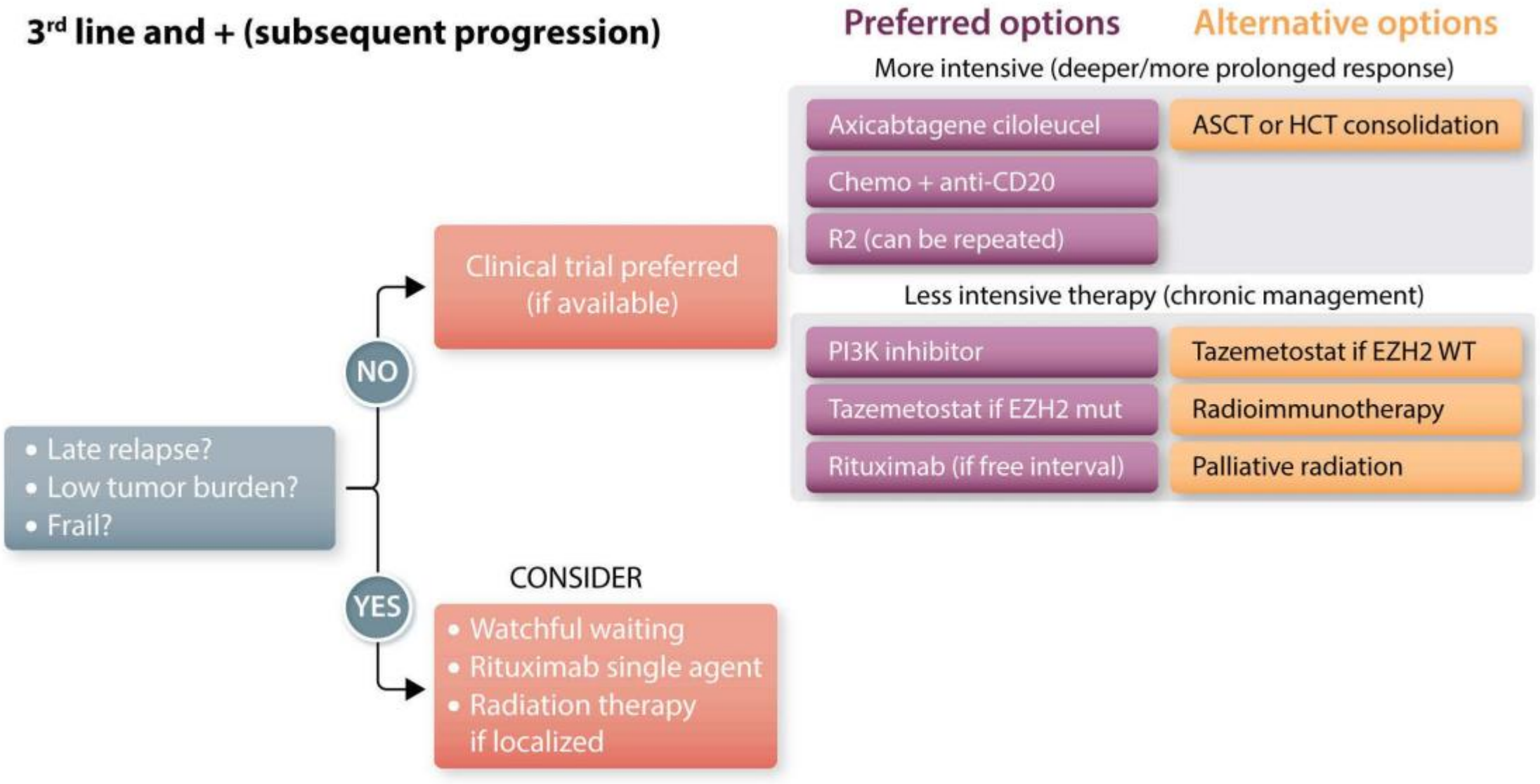
TABLE 2. Adjusted Probabilities: Follicular Lymphoma Patients With Early Treatment Failure Undergoing Transplantation

Outcome	Auto-HCT		MSD		MUD		Overall *P*	Auto-HCT vs MSD	Auto-HCT vs MUD	MSD vs MUD
	No. Evaluable	Probability, % (95% CI)	No. Evaluable	Probability, % (95% CI)	No. Evaluable	Probability, % (95% CI)				
Nonrelapse mortality	239		104		95					
1 y		2 (0-4)		12 (6-19)		22 (14-23)	<.0001	.002	<.0001	.07
3 y		4 (1-6)		15 (8-22)		29 (19-38)	<.0001	.004	<.0001	.02
5 y		5 (2-8)		17 (10-25)		33 (23-43)	<.0001	.003	<.0001	.01
Relapse/progression	239		104		95					
1 y		29 (23-34)		18 (11-25)		22 (13-30)	.07	.03	.21	.48
3 y		52 (46-59)		27 (18-35)		23 (14-32)	<.0001	<.0001	<.0001	.58
5 y		58 (52-65)		31 (21-40)		23 (14-32)	<.0001	<.0001	<.0001	.25
Progression-free survival	239		104		95					
1 y		70 (64-76)		70 (61-79)		55 (44-65)	.04	.94	.01	.03
3 y		45 (38-52)		59 (49-68)		47 (37-58)	.08	.02	.70	.13
5 y		38 (32-45)		52 (41-62)		43 (32-54)	.10	.03	.47	.24
Overall survival	240		105		95					
1 y		89 (85-93)		83 (76-90)		67 (58-76)	<.0001	.15	<.0001	.006
3 y		79 (74-85)		75 (67-83)		55 (45-65)	.0001	.38	.0002	.002
5 y		70 (64-76)		73 (64-81)		49 (39-60)	.0008	.60	.0007	.0005

S. M. Smith et al. Cancer. 2018



David Qualls. Haematologica,2022



David Qualls. Haematologica,2022

NCCN v5 2022

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a]
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.[c]

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a]
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.[c]

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY[p]

- PI3K inhibitors (in alphabetical order)
  - Copanlisib[q]
- EZH2 inhibitor
  - Tazemetostat
    - *EZH2* mutation positive
    - *EZH2* wild type or unknown relapsed/refractory disease in patients who have no satisfactory alternative treatment options
- Anti CD-19 CAR T-cell Therapy[r]
  - Axicabtagene ciloleucel
  - Tisagenlecleucel

SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional)

Preferred regimens
- Rituximab maintenance 375 mg/m^2 one dose every 12 weeks for 2 years (category 1)
- Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)

Other recommended regimens
- High-dose therapy with autologous stem cell rescue
- Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases[o]

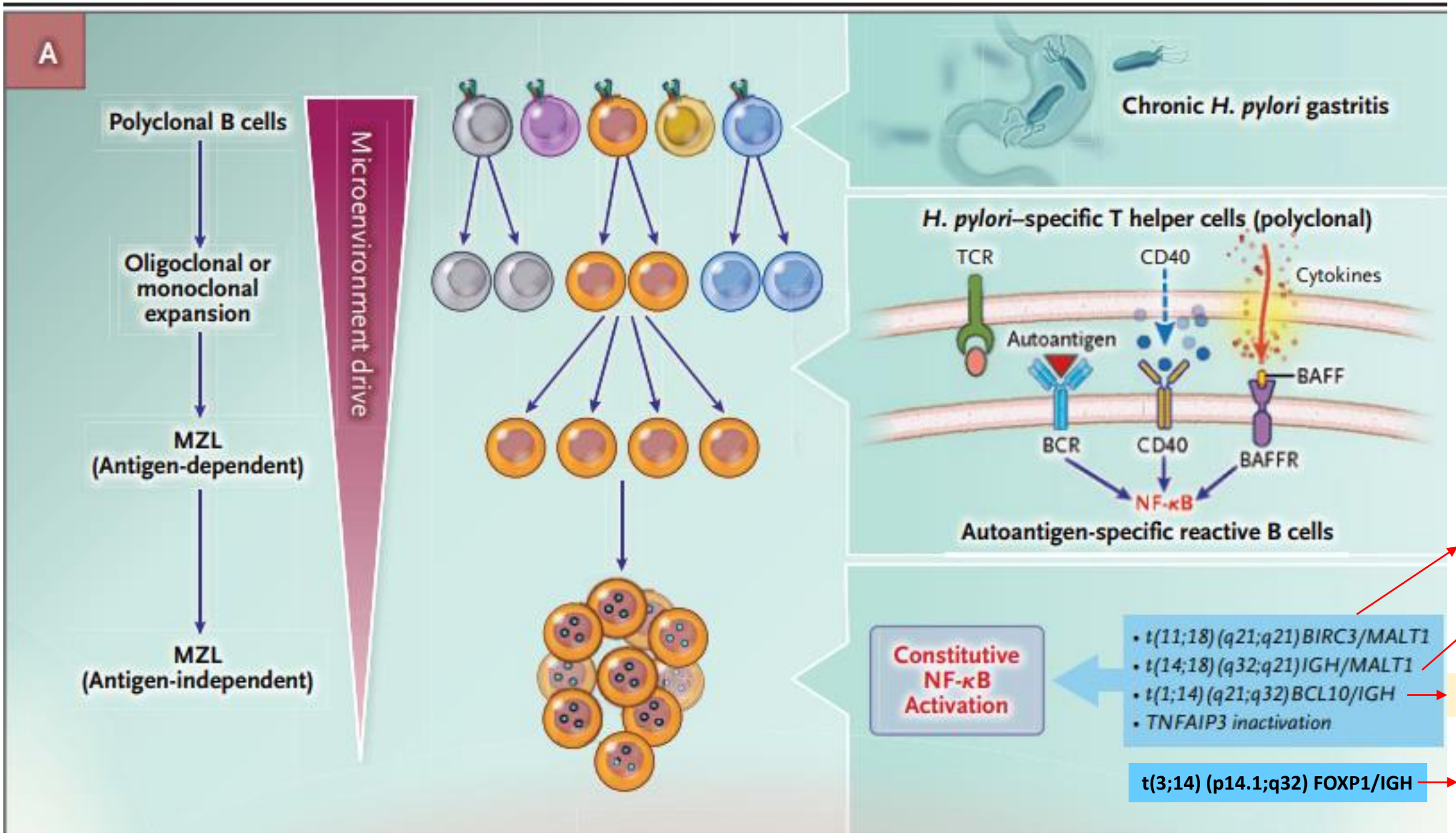
MARJİNAL ZON LENFOMA

MZL Genel Bilgiler

- Üçüncü en sık B-NHL-%7,
- İkinci en sık indolent lenfoma
- Erkeklerde daha sık, ancak otoimmünite ile ilişkili ENMZL kadınlarda daha sık

	MALT	NMZL	SMZL
MZL, görülme sıklığı %	61	30	9
İlişkili Enfeksiyöz Patojenler	*Helikobakter pylori* (mide), *Chlamydia psittaci* (göz), *Achromobacter xylosoxidans* (akciğer), *Campylobacter jejuni* (barsak), *Borrelia burgdorferi* (deri)	Hepatitis C virus	Hepatitis C virus
İlişkili Otoimmün durumlar	Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditis, interstisyel pnömoni	--	--
Biyopsi bölgesi	Ekstranodal	Lenf nodu	Kemik iliği

Cerhan. Ann Lymphoma. 2021;5:1. Rossi. NEJM. 2022;386:568.



%15-50, akc, mide

%15-20, non-GI

%1-2, akc, mide, deri

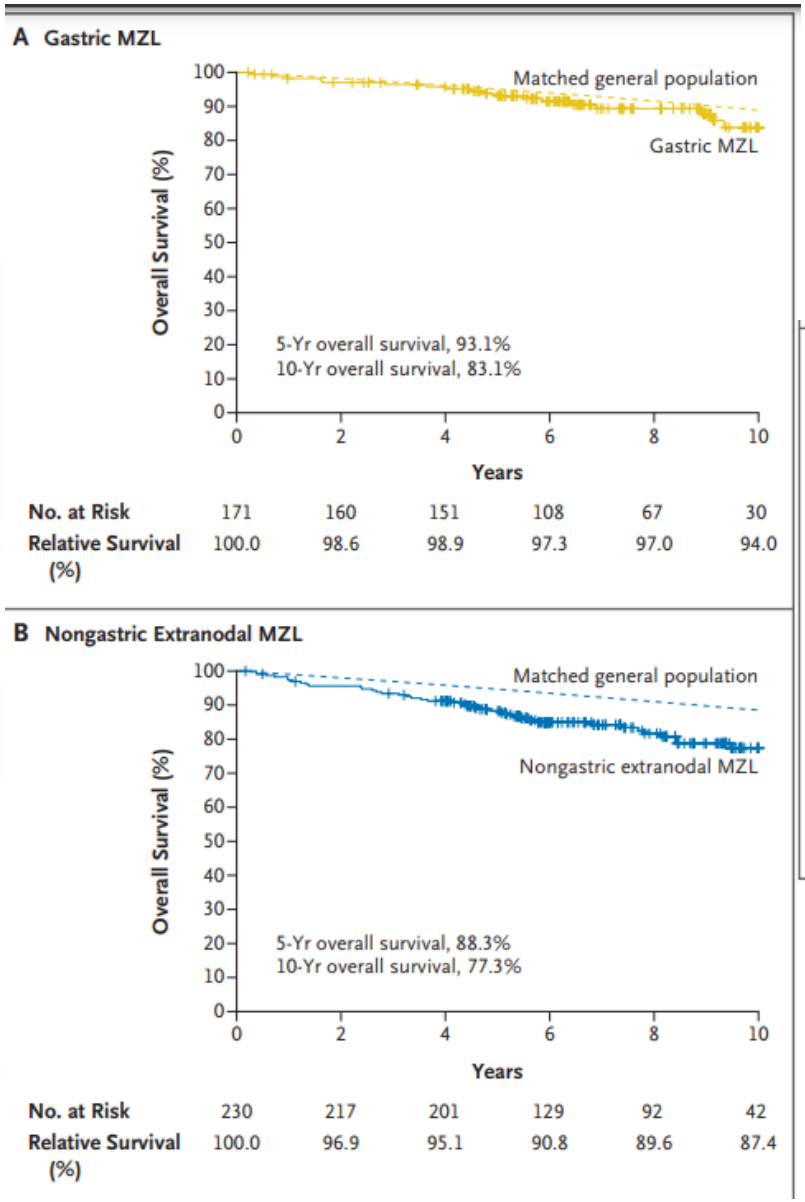
%10, göz, tiroid, deri

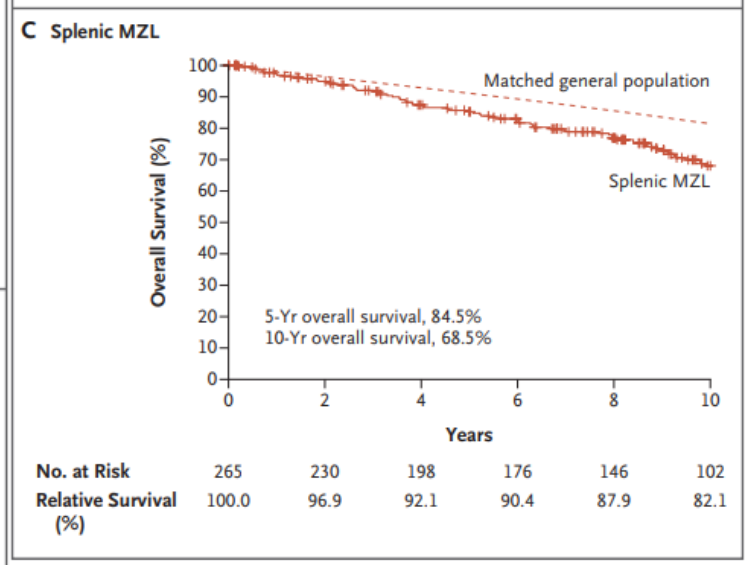
D.Rossi et al. NEJM,2022

TABLE 1. **Established Prognostic Factors in MZL**

Risk factors	Risk group	Number of factors	Survival rate
Extranodal marginal zone lymphoma			
MALT-IPI[117]	**5-year EFS**		
Age ≥70 years	Low	0	70%
Stage III/IV	Intermediate	1	56%
Elevated LDH	High	≥2	29%
POD within 24 months[118]	**10-year OS**		
	Early POD	–	64%
	No early POD	–	85%
Splenic marginal zone lymphoma			
HPLL[119,120]	**5-year LSS**		
Hemoglobin <9.5 g/dL	A	0	95%
Platelets <80,000/mm³	B	1-2	87%
Elevated LDH	C	3-4	68%
Extrahilar lymphadenopathy	–	–	–

EFS, event free-survival; HPLL, hemoglobin, platelet count, lactate dehydrogenase, and extrahilar lymphadenopathy; LDH, lactate dehydrogenase; LSS, lymphoma-specific survival; MALT-IPI, Mucosa-Associated Lymphoid Tissue International Prognostic Index; MZL, marginal zone lymphoma; OS, overall survival, POD, progression of disease.





J.P. Alderuccio et al. Oncology, 2022.

D.Rossi et al. NEJM,2022

EMZL-Mukoza İlişkili-MALT Lenfoma

- Lokalize Gastrik MALT Lenfoma: H. Pylori Eradikasyon tedavisi
  - PPI+ 2'li veya 3'Lü tedavi: PPI kesildikten en erken 1 ay sonra H. Pylori için kontrol (üre-nefes veya antijen testi)
  - **Eradikasyondan 3 ay sonra kontrol endoskopi**
  - t(11;18) pozitif hastalarda eradikasyona yanıt düşük– RTx, RB, R-kemo, R
  - H. Pylori negatif olanlarda da klaritromisinli eradikasyon rejimi denenebilir.
  - **Eradikasyonla yanıt alınamayanlarda (%20-30):**
    - ISRTx (24-30 Gy, 3-4 hafta); 10 yıllık DFS %68, OS %87 (non-gastrik dahil)
    - Rituximab monoterapi, R-CVP veya R-CHOP, R-Bendamustin

C. Y. Chieh et al. Haematologica, 2022

- Lokalize Non-Gastrik MALT Lenfoma:
  - Etkene yönelik eradikasyon—Başarı %45-65
  - IFRTx: 5 yıllık PFS %79 ve OS %95
  - Tiroid, ince barsak, kolon, rektum: Gözlem, cerrahi, RTx, Rituximab
- İleri evre EMZL-MALT
  - Kür sağlanamayan-indolent seyir-- Bekle – gör
  - Semptomatik ise tedavi– R-Klorambusil, R-CVP?
    - R-Bendamustin: 5 yıllık PFS %72.3, OS %85.6

      t(11;18)pozitif hastalarda etkili (4 kür)
    - R-Lenalidomid: PFS 58.9 ay, 5 yıllık OS %96, ORR %93, CR/CRu %70

1) C. Y. Chieh et al. Haematologica, 2022

2) Alderuccio JP et al. Blood 2020. 3) A. Salar et al. Blood 2017 4) M.R. Recnel et al. Br J Haematol. 2019

Splenik Marjinal Zon Lenfoma

- Ort. sağkalım 8-10 yıl, DLCBL'ye transformasyon %5-10
- NOTCH yolağında mutasyonlar—hastaların %60'ında
- Asemptomatik hastalarda– Bekle-Gör yaklaşımı
- HCV pozitif hastalarda antiviral tedavi ile regresyon

- **Tedavi Endikasyonları:**
  - Progresif veya semptomatik splenomegali
  - Sitopeniler (hb <10 g/dl, trb <80 000/mcl, nötrofil <1000/mcl).
  - Progresif nodal hastalık
  - Sistemik semptomlar
  - Otoimmün bozukluklar (OIHA, ITP)

C. Y. Chieh et al. Haematologica, 2022

SMZL-Tedavi Seçenekleri

- Splenektomi: Günümüzde 2. sırada tercih edilebilir
  - Hem kesin tanı koydurucu, hem uzun süreli hastalık kontrolü
  - Semptomlarda belirgin düzelme, sitopenide gerileme
  - 5 yıllık PFS %50-60, OS %70-80
  - Komplikasyonlar! Günümüzde daha iyi yönetilebilir halde?
- Rituximab: İlk Seçenek!!!
  - Haftada bir 4-8 hafta 375mg/m2
  - ORR %92, 10 yıllık PFS %64
  - RESORT çalışması: 4xR ardından idame

PFS avantajı var ancak OS farkı yok.

C. Kalpadakis et al. Oncologist 2013.
C. Kalpadakis et al.Blood 2018.
M. E. Williams et al. Br J Heamtol 2016.

SMZL-Tedavi Seçenekleri

- R+ Kemoterapi: Rituximab yanıtsız hastalarda
  - Semptomatik, yaygın hastalığı olan ve fit;
  - Yüksek dereceli lenfomaya dönüşüm bulguları olan
  - R-COMP(siklofosfamid, vincristin, non-peg liposomal doxorubicin, prednisolon)
    - ORR %84, 6 yıllık PFS %54
  - StiL NHL7-2008 MAINTAIN çalışması: RB-R idamesi vs RB-gözlem
    - PFS NR vs 92.2 ay, 6 yıllık OS %92 vs %86

C. Y. Chieh et al. Haematologica, 2022 M. J. Rummel et al. J Clin Oncol 2018

Nodal MZL

- Tedavi önerileri çoğunlukla FL hastalarının dahil edildiği çalışmalara dayanıyor.
- Prognoz için—FLIPI kullanılmakta
- İleri yaş ve ileri evre kötü prognoz
- İleri evre düşük tm yükü olan asemptomatik hastalarda—İzlem?

Tedavi endikasyonları:

– B semptomları, lenfoma infiltrasyonuna bağlı sitopeni, lenf nodlarında hızlı büyüme, bulky hastalık nedeni ile hayati organlara bası

E. Zucca et al. Annals of Oncology 2020.

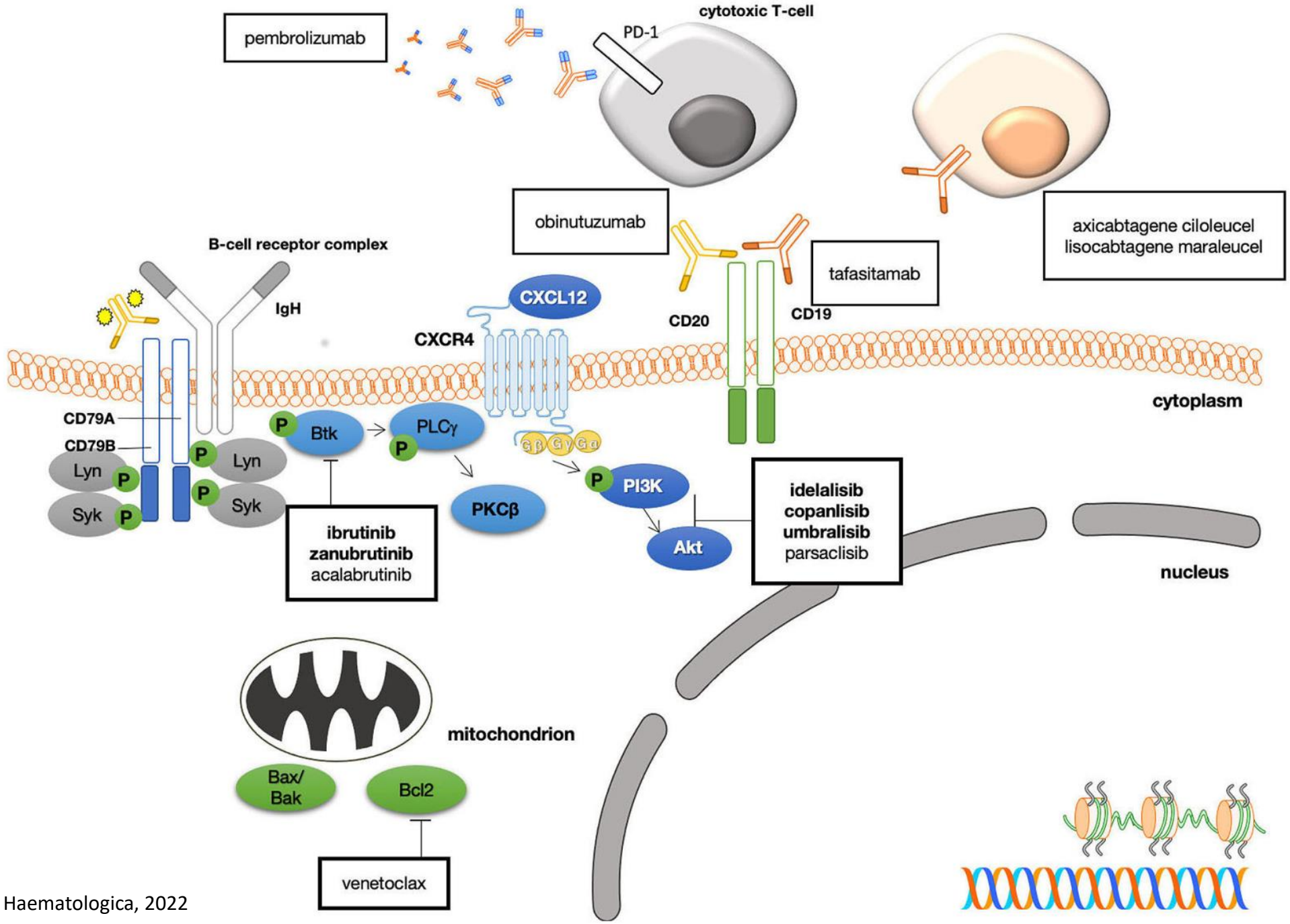
NMZL Tedavi Seçenekleri

- Lokalize hastalık—Radyoterapi
- HCV pozitif hastalarda—Antiviral tedavi ile regresyon+
  - Acil tedavi endikasyonu olmayan HCV+ hastalarda—Önce antiviral tedavi
- Rituximab+Kemoterapi: R-CVP, R-CHOP, R-Benda, R-Fludarabin
  - R-B/R idamesi R-CHOP'a kıyasla toksisite daha fazla.
  - Rituximaba eşlik edecek kemoterapi rejimi için hasta bazlı karar verilmeli

E. Zucca et al. Annals of Oncology 2020.

R/R Marjinal Zon Lenfoma

- Asemptomatik hastalarda—Takip
- Lokalize hastalığı olanlarda—Radyoterapi
- Kemoimmünoterapi—Geç nükste≥24 ay, aynı rejim denenebilir
- Erken nükste—alternatif kemoimmünoterapi, ibrutinib, zanubritinib, copanlisib
- Agresif nüks ve fit hastada—Otolog KİT



C. Y. Chieh et al. Haematologica, 2022

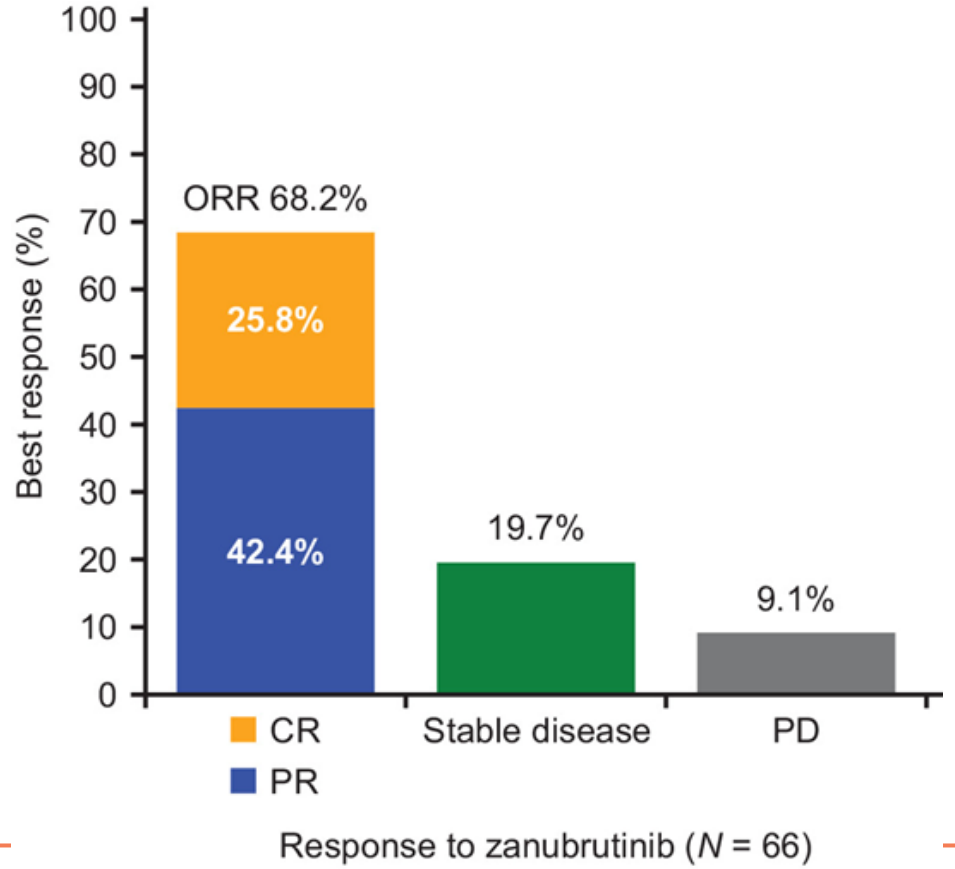
R/R MZL

- AUGMENT çalışması: R-Lenalidomid vs Rituximab
- Daha önce ≥1 sıra kemo/immünoterapi almış 63 MZL hastası
  - Rituximab D1,8,15,22 ilk kür, 2-6. kürler D1
  - Lenalidomid 20mg/gün veya 10mg/gün, 12 ay veya progresyona kadar
- Ort. PFS 20.2 ay vs 25.2 ay, DOR 17.4 ay vs NR
- Ort TTNT 25.8 ay vs NR
- 2 yıllık OS %82 vs %94

J.P.Leonard et al. J Clin Oncol 2019

R/R MZL

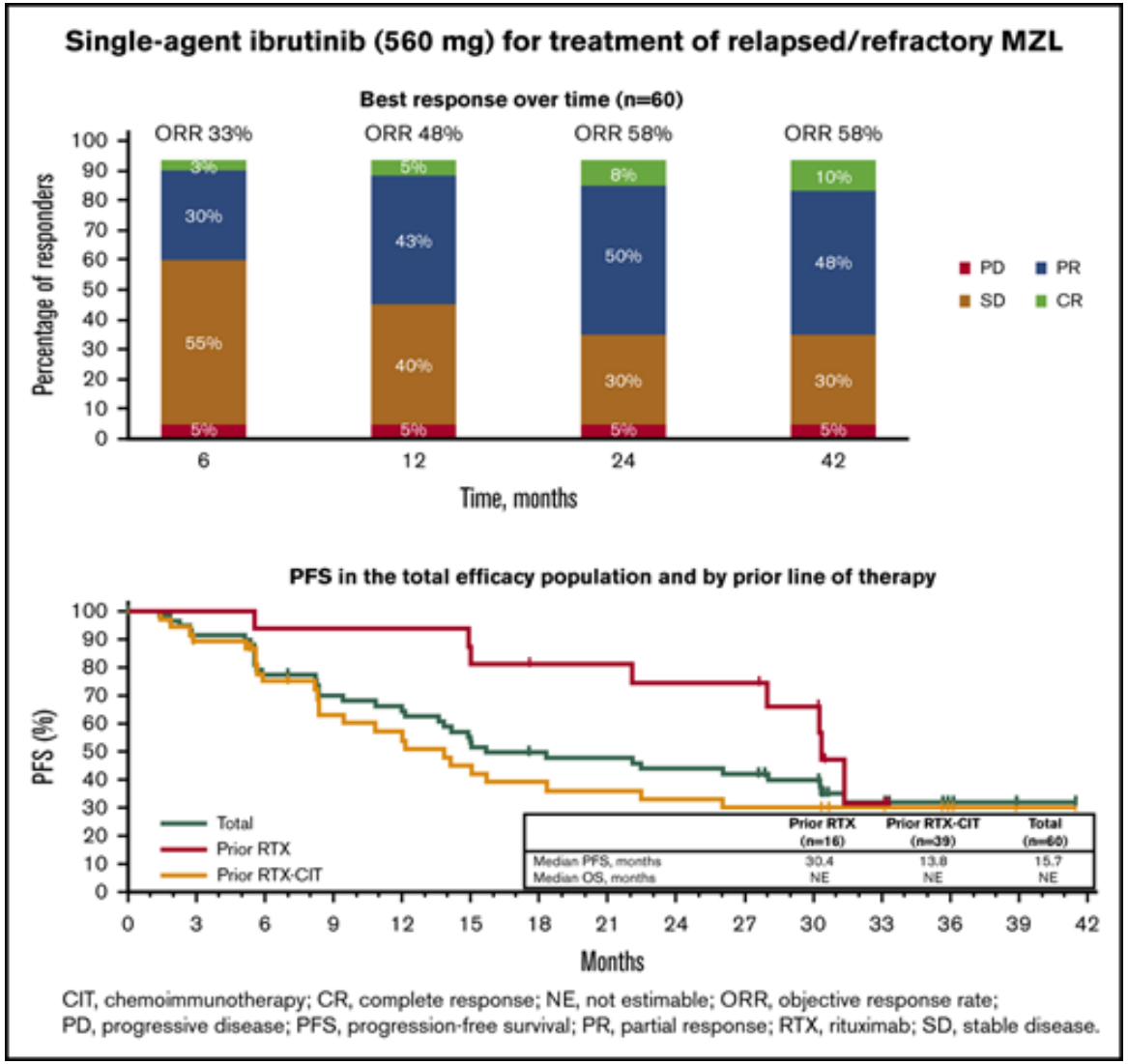
- MAGNOLIA Çalışması-Faz II—R/R MZL'de Zanubritinib
  - 68 hasta – EMZL (26), NMZL(26), SMZL(12), bilinmeyen (4)
  - 160 mg günde iki kez p.o
  - CR oranları %40, %20, %8.3, % 25, ORR %68.2
  - 12 aylık DOR %93
  - 15 aylık PFS %82.5, OS %92.9
  - Gr ≥3 AE: %39.7 (diare, kontüzyon, konstipasyon, ateş, karın ağrısı, ÜSYE)



S. Opat et al. Clin Cancer Res. 2021

R/R MZL

- R/R MZL'de Ibrutinib-Faz II Çalışma
  - 63 hasta, EMZL, NMZL, SMZL,
  - 560 mg/gün p.o
  - 42. ay--ORR %58 (%63-47-62),CR %10
  - PFS 15.7 ay
  - Daha önce tek ajan Rituximab alanlarda PFS 30.4 ay
  - OS NR
  - Gr >3 AE: %71 (anemi, yorgunluk, diare, bulantı, enfeksiyon)



A. Noy et al. Blood Adv 2020.

R/R MZL

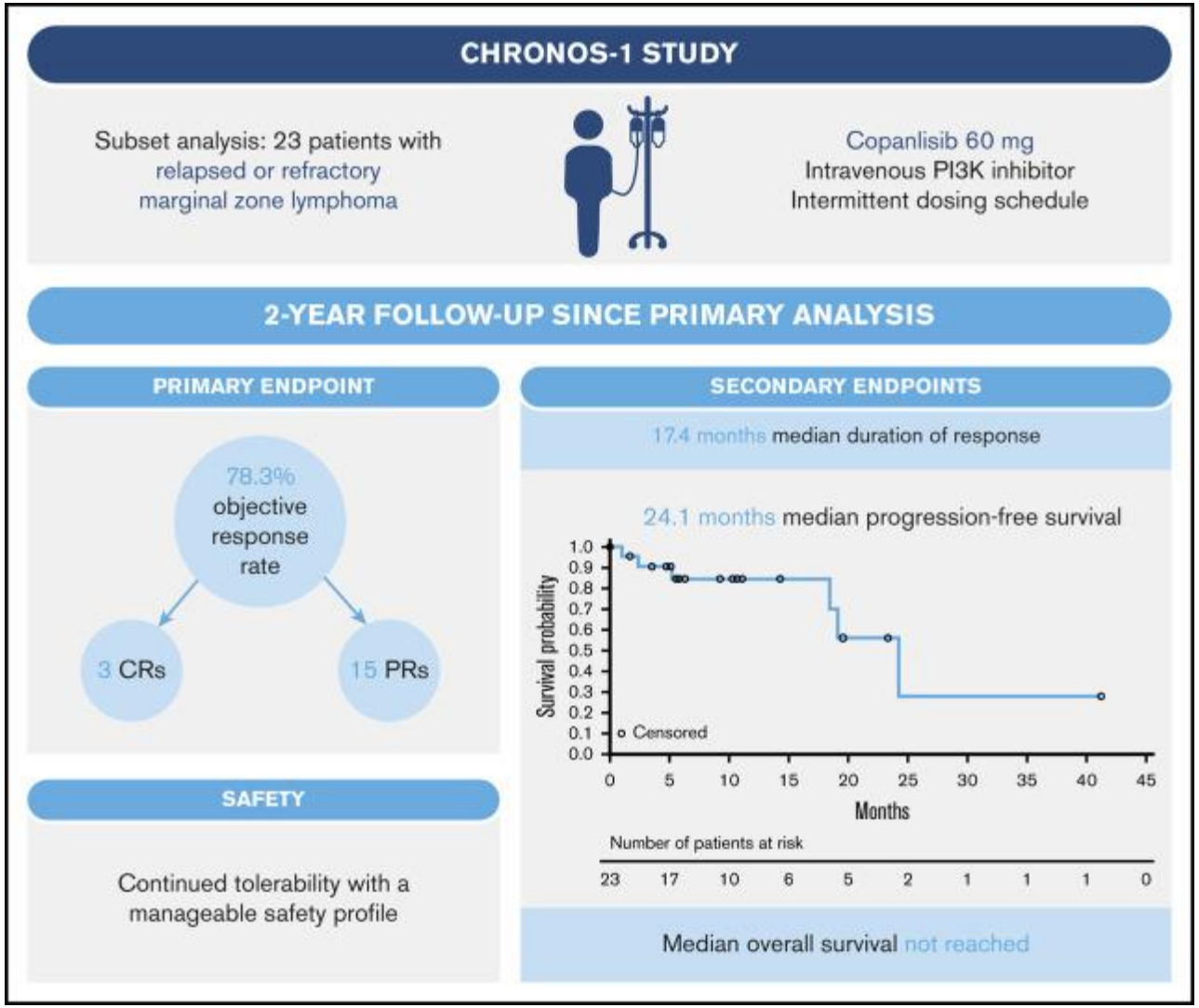
- CHRONOS-1 Çalışması

R/R MZL'de Copanlisib tek ajan

  - Sınıf 1 PI3K inh
  - PI3Kα ve PI3Kδ potent inh.
  - Copanlisib 1,8,15. günler i.v

- CHRONOS-III—R ile kombine
  - C-R vs P-R, 66 hasta
  - PFS 21.1 ay vs 11.5 ay
  - ORR %75.8 vs %41.4
  - Ort DOR 25.4 ay vs 9.3 ay
  - Gr ≥3 YE: hiperglisemi, hipertansiyon, diare

M. J. Matasar et al. Lancet Oncol, 2021.



P. Panayiotidis et al. Blood Adv 2021.

R/R MZL'da Tedavi Seçenekleri

Agent	N	ORR, %	CR, %	mPFS, Mo
Rituximab*	29	41	10	12-25
Lenalidomide-rituximab*	31	65	29	20
Ibrutinib*	63	48	3	14
Zanubrutinib*	66	68	17	NR
Umbralisib†	69	49	16	~24
Parsaclisib	94	57	6	14
Copanlisib-rituximab	66	76	39	22
Venetoclax	3	67	0	NR

*FDA approved. † Withdrawn (2022).

Leonard. JCO. 2019;37:1188. Noy. Blood. 2017;129:2224. Opat. Clin Cancer Res. 2021;27:6323. Fowler. JCO. 2021;39:1609.
Phillips. ASH 2020. Abstr 338. Matasar. Lancet Oncol. 2021;22:678. Davids. JCO. 2017;35:826.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a]
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.[c]

FIRST-LINE THERAPY[b]

Preferred regimens (in alphabetical order)
- Bendamustine + rituximab
- CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab
- CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + rituximab
- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) for SMZL[b]

Other recommended regimens
- Lenalidomide + rituximab (category 2B)
- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) for extranodal (MALT) and nodal MZL

FIRST-LINE THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM[b]
(if none of the above are expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

Preferred regimen
- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)

Other recommended regimens
- Chlorambucil ± rituximab
- Cyclophosphamide ± rituximab

FIRST-LINE EXTENDED THERAPY (optional)
- Consolidation with rituximab 375 mg/m² one dose every 8–12 weeks for up to 2 years

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY

Preferred regimens (in alphabetical order)
- Bendamustine + obinutuzumab (not recommended if treated with prior bendamustine)
- Bendamustine + rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine)
- BTK inhibitors
  - Ibrutinib[d,e]
  - Zanubrutinib[d,e] (relapsed/refractory after at least one prior anti-CD20 mAB-based regimen)
- CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab
- CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + rituximab
- Lenalidomide + rituximab

Other recommended regimens (in alphabetical order by category)
- PI3K inhibitor
  - Relapsed/refractory after 2 prior therapies[d]
    - ◊ Copanlisib
- Rituximab (if longer duration of remission)
- Ibritumomab tiuxetan[f] (category 2B)
- CHOP + obinutuzumab (category 2B)
- CVP + obinutuzumab
- Lenalidomide + obinutuzumab

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM
(if combination chemoimmunotherapy is not expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

Preferred regimen (in alphabetical order)
- BTK inhibitors
  - Ibrutinib[d,e]
  - Zanubrutinib[d,e] (relapsed/refractory after at least one prior anti-CD20 mAB-based regimen)
- Lenalidomide + rituximab
- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)

Other recommended regimens (in alphabetical order)
- Chlorambucil ± rituximab
- Cyclophosphamide ± rituximab

SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional)

Preferred regimen
- If treated with bendamustine + obinutuzumab for recurrent disease then obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)

Other recommended regimens
- High-dose therapy with autologous stem cell rescue
- Allogeneic hematopoietic cell transplant in highly selected cases)[i]

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY
- Anti CD-19 CAR T-cell Therapy
  - Axicabtagene ciloleucel[g,h] (if not previously given)

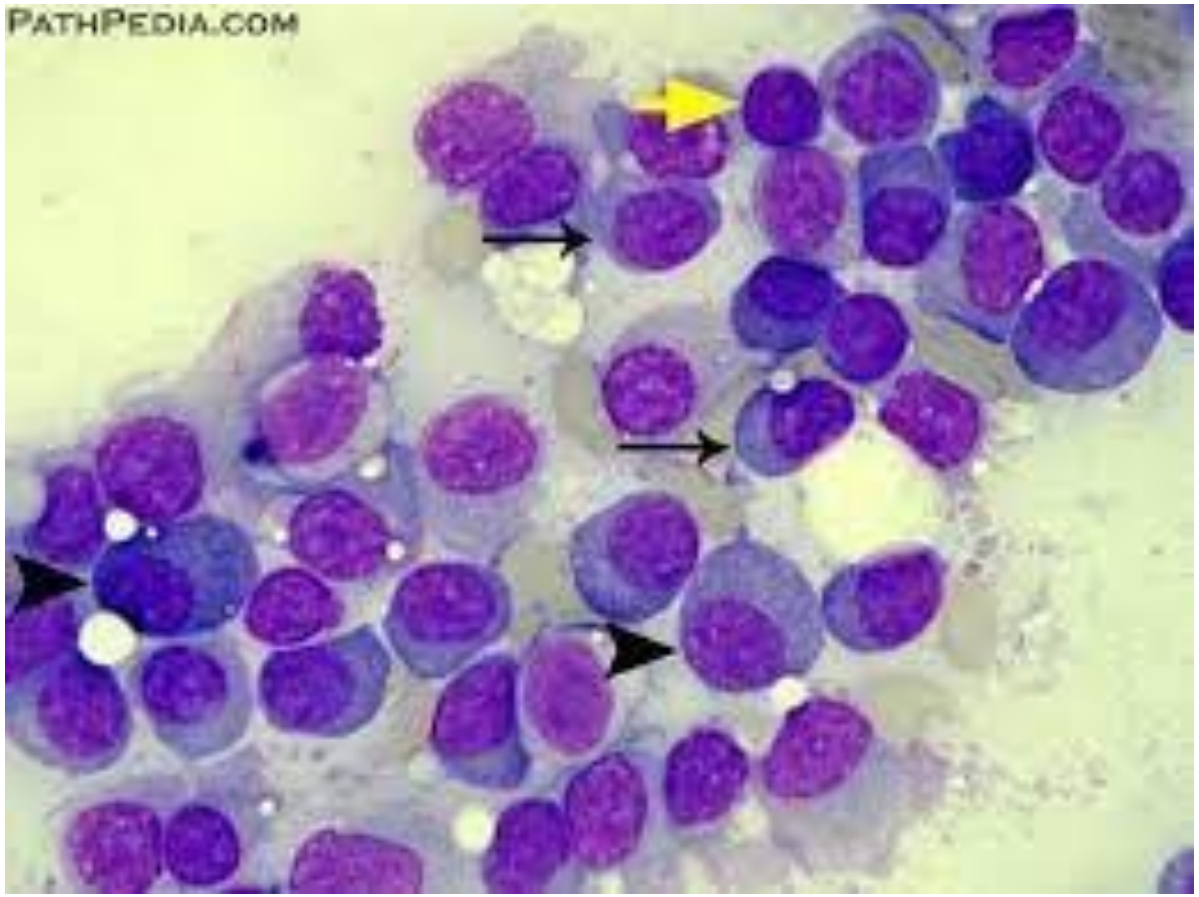
MZL'da Yürüyen Çalışmalar

Study	Phase	Population	Regimen	Place in Therapy	Status	Primary Endpoint(s)
MALIBU (IELSG47) NCT03697512	II	EMZL with MALT-IPI 1-2; SMZL, NMZL in need of therapy	Rituximab/ibrutinib	Frontline	Recruiting	CR at 12 mo PFS at 5 yr
NCT02532257	II	Stage II-IV MZL	Ibrutinib/rituximab/ lenalidomide	Frontline	Active, not recruiting	PFS
NCT04416451	II	MZL with measurable disease	Rituximab/ venetoclax	Frontline	Recruiting	CRR at 2 yr
InMIND NCT04680052	III	R/R MZL or FL	Tafasitamab/ rituximab/ lenalidomide	R/R	Recruiting	PFS
IELSG49 NCT04646395	II	R/R MZL	Tafasitamab/ acalabrutinb	R/R	Recruiting	CRR

Clinicaltrials.gov.

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ

Waldenström Makroglubulinemia Tanı Kriterleri



5 yıllık sağkalım 2000-2010 arası tanı alanlarda %78

- Herhangi bir konsantrasyonda IgM monoklonal gammopati
- En az %10 oranında küçük lenfositler, plazmositoid hücreler ve plazma hücreleri ile kemik iliği infiltrasyonu
- Diffüz, interstisyel veya nodüler paternde Kİ infiltrasyonu
- CD19+, CD20+, sIgM+; CD5, CD10, CD23 ekspresyonu olabilir

Kapoor P et al. Jama Oncol, 2017

Risk Sınıflandırması

IPSS-WM

Factor Associated With Prognosis		Value
Age, y		>65
Hemoglobin, g/dL		≤11.5
Platelet count, No./mcL		≤100 000
β_2-Microglobulin, mg/L		>3
Monoclonal IgM, g/dL		>7
Risk Stratum and Survival		
Risk Category	**Score[a]**	**Median Survival, mo**
Low	0 or 1 (except age)	142.5
Intermediate	2 or age > 65 y	98.6
High	>2	43.5

Mayo Klinik Modeli

- Yaş>65
- LDH>normalin üst sınırı
- Albumin<3.5 g/dl

Puan	Risk Grubu	Ort OS/yıl
0	Düşük	14.6
1	Orta	11
≥2	Yüksek	7.2

Smoldering WM: Asemptomatik IgM monoklonal proteini >3 g/dL ve/veya WM ilişkili uç organ hasarı olmaksızın kemik iliğinin ≥10% lenfoplazmositik hücreler ile infiltrasyonu

10 yıllık WM'ye dönüşüm %68

Zanwar S et al. Blood 2018. Kyle R. A et al. Blood 2012.

Tedavi Endikasyonları

- Tanıda hastaların %15-25'inin tedavi endikasyonu yoktur

1. Konstitüsyonel semptomların varlığı,
2. Belirgin sitopeni (Hb < 10 g/dl, PLT <100,000/µL,
3. Bulky Lenf nodu/organomegali
4. Semptomatik hiperviskosite
5. Kriyoglobulinemi
6. Semptomatik soğuk aglütinin hastalığı
7. Orta-Ağır nöropati (Bign Neel Sendromu)
8. AL/AH amiloidozu

Kyle R.A et al. Semin. Oncol. 2003

- MYD88 mutasyonu: >%90
  - En sık L265P mutasyonu
- CXCR4 mutasyonu: %40→İbrutinib direnci ile ilişkili
- MYD88 mutasyonu ϕ: MYD88wt→İbrutinibe yanıt daha kötü
  - İleri yaş
  - Daha az Kİ infiltrasyonu
  - Daha yüksek b2mikrog.
  - Daha düşük IgM
  - Histolojik transformasyon riski yüksek
  - Daha çok ekstramedüller tutulum

Abeykoon JP et al. Am J Hematol, 2021. Cao Y et al. Leukemia, 2015.

Tedavi-Hiperviskosite?

- Ig M > 4000 mg/dl→Risk artar
- Epistaxis, dişeti kanaması, görme değişiklikleri-retinal kanama, bilinç değişikliği, baş dönmesi, ciddi halsizlik
- Serum viskosite: Referans değeri 1.8
- Serum viskositesi>4→Hiperviskosite açısından anlamlı
- Plazmaferez→Sistemik tedavi ile IgM düzeyinde düşüş yaratana kadar tamponize edici etki
  - Ağır kriyoglobulinemi ve soğuk aglütinin hastalığı
  - Genellikle tek seans yeterli

Tedavi-Anti-CD20

- Tek Ajan Anti-CD20
  - Diğer tedavilere uygun olmayan yaşlı, kırılgan hastalarda seçenek
  - IgM seviyesinde alevlenme (Flare) etkisi: Rituximab ile %50, Ofatumumab %9→ Öncesinde Plazmaferez gerekebilir
  - Rituximab monoterapi: Haftada bir 4 hafta (ECOG çalışması) : ORR %52
    - İnfüzyon rxn, uzamış tedavide (1-4, 12-16. haftalar) enfeksiyon riski↑
    - IgM ilişkili nöropatisi olanlarda semptomları artırabilir

Efficacy and Toxicity of AntiCD20 antibodies as monotherapy

Trial Phase	Agent	Treatment setting	No of patients	ORR (%)	MRR (%)	PFS	Common and Unique Toxicities
2 [47, 101]	Rituximab		69				IgM flare
		R/R	35	51	20	46% at 2 yrs	Infusion reactions
		TN	34	53	35	51% at 2 yrs	Prolonged neutropenia
2[102]	Rituximab	TN, R/R	27	NR	44	16 m*	
2[103]	Rituximab (extended dose schedule)	R/R	29	66	48	14 m*	
2[49]	Ofatumumab	TN, R/R	37	59	41	18 m	IgM Flare

Ravi G., Kapoor P. Cancer Treatment and Research, 2022

Tedavi-Kemoimmünoterapi

- STiLNHL1–2003 faz 3: BR vs R-CHOP
  - ORR %93 vs %91
  - **PFS 70 ay vs 28 ay**
  - BR ile daha az toksisite
- STiL NHL-MAINTAIN : BR+R idame vs BR+gözlem, 7 yıllık takip sonu
  - Ort PFS 118.4 ay vs 106.3 ay
  - OS avantajı yok

Rummel M. J et al. Lancet 2013

Rummel M.J et al. Blood 2019

Major Chemo-immunotherapies for WM

Trial Phase	Agent	Setting	Size	ORR (%)	MRR (%)	PFS (median)	Major Toxicities
3 [104, 105]	Bendamustine, Rituximab (BR) vs Rituximab,Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone (RCHOP)	TN	22 19	93 91	NA	70 28	BR rash, cytopenias R CHOP: infections, cytopenias, PN, stomatitis
2[106]	Dexamethasone, Rituximab, Cyclophosphamide (DRC)	TN	72	83	74	67% at 2y	Neutropenia, infusion reactions, infections
2[107]	Bortezomib-DRC vs DRC	TN	101 101	91 87	79 69	81% at 2y 73% at 2y	PNwith bortezomib
3[55]	Chlorambucil vs Fludarabine	TN	169 170	36 46	NA	27 mo 38 mo	Chlorambucil: Risk of SPM Fludarabine: neutropenia,SPM
2[108]	Cladribine +Rituximab	TN R/R	29	90	79	NR*	Mild hematologic toxicity
2[109]	Fludarabine+Rituximab	TN R/R	27 16	96 94	89 81	67% at 2y 28% at 2y	Cytopenia, PJP, transformation to aggressive lymphomas.
2[110]	Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR)	TN, R/R	43	79	74	NR	neutropenia

Kemoimmünoterapi ile alınan yanıtlar MYD88 mutasyon durumunda bağımsız

Retrospektif bir çalışma, 220 yeni tanı hasta;

*BR ile DRC'ye göre (%98 vs %78) ve BDR'ye göre (%98 vs %84) daha iyi ORR.

*Ort PFS 5.2 yıl vs 4.3 yıl vs 1.8 yıl

Tümör yükü fazla olmayan hastalarda DRC tercih edilebilir.

Relaps WM'de <Grade 2 nöropatisi olan hastalarda BRD tercih edilebilir.

Abeykoon JP et al. Am J Hematol, 2021.

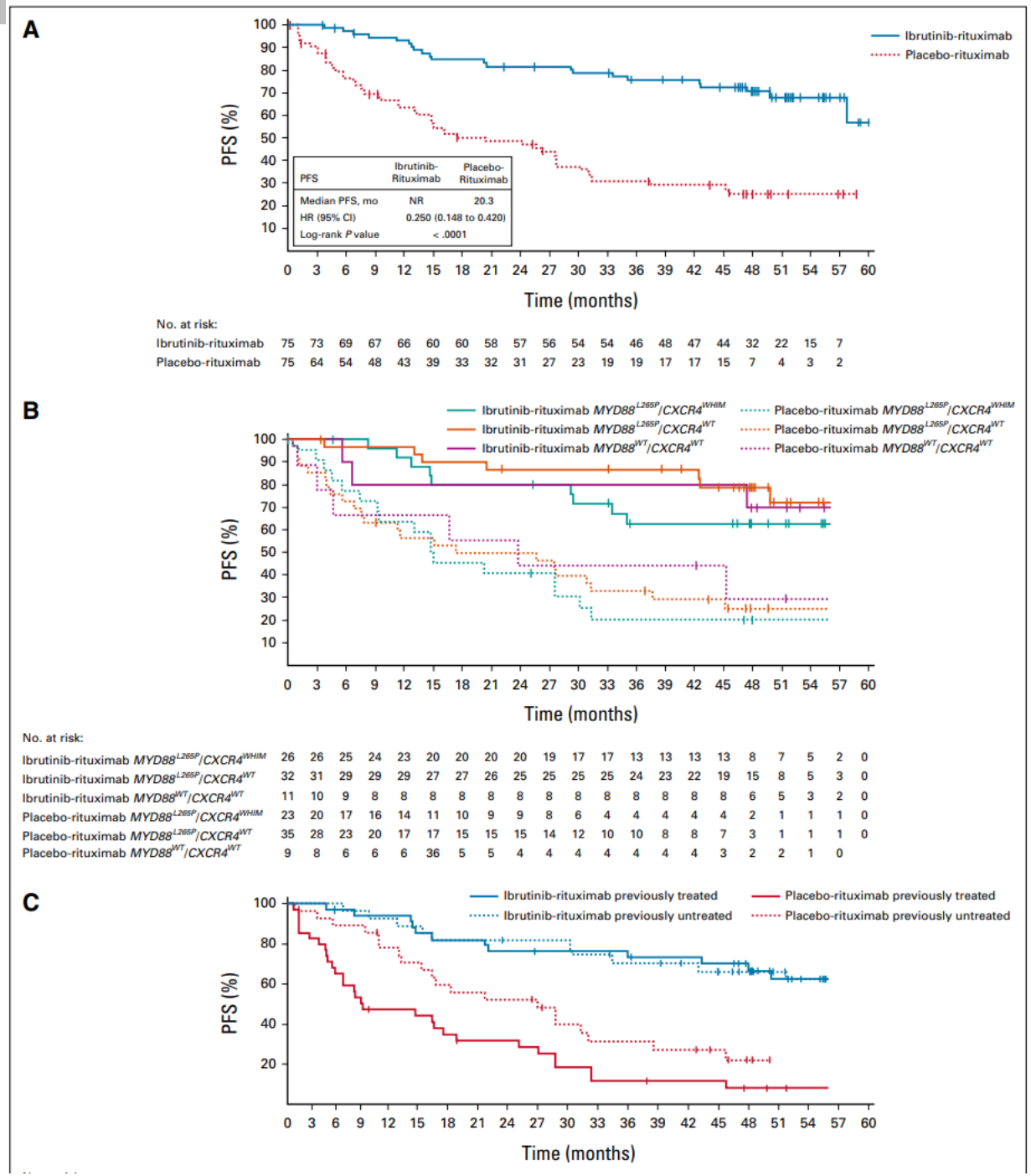
BTK İnhibitörleri

- **Ibrutinib:** Hem yeni tanı hem R/R WM tedavisinde onaylı (2015)
  - 63 R/R WM hastası—Ibrutinib 420 mg progresyona kadar
    - $MYD88_{L265P}/CXCR4_{WT}$ hastalarda-ORR %100
  - İlk sıra tedavide 30 hasta, ORR %100, MMR%83
    - MRR: $MYD88_{MUT}/CXCR4_{WT}$ %94, $MYD88_{MUT}/CXCR4_{WHIM}$ %71
- Daha önce tedavi almış RR WM hastalarında Ibrutinib monoterapisi 5 yıllık takip;
  - MYD88 mut+ PFS%75
  - $MYD88_{WT}$ ort PFS 5 ay, çift mutasyonda (MYD88/CXCR4) ort PFS 3.5 yıl

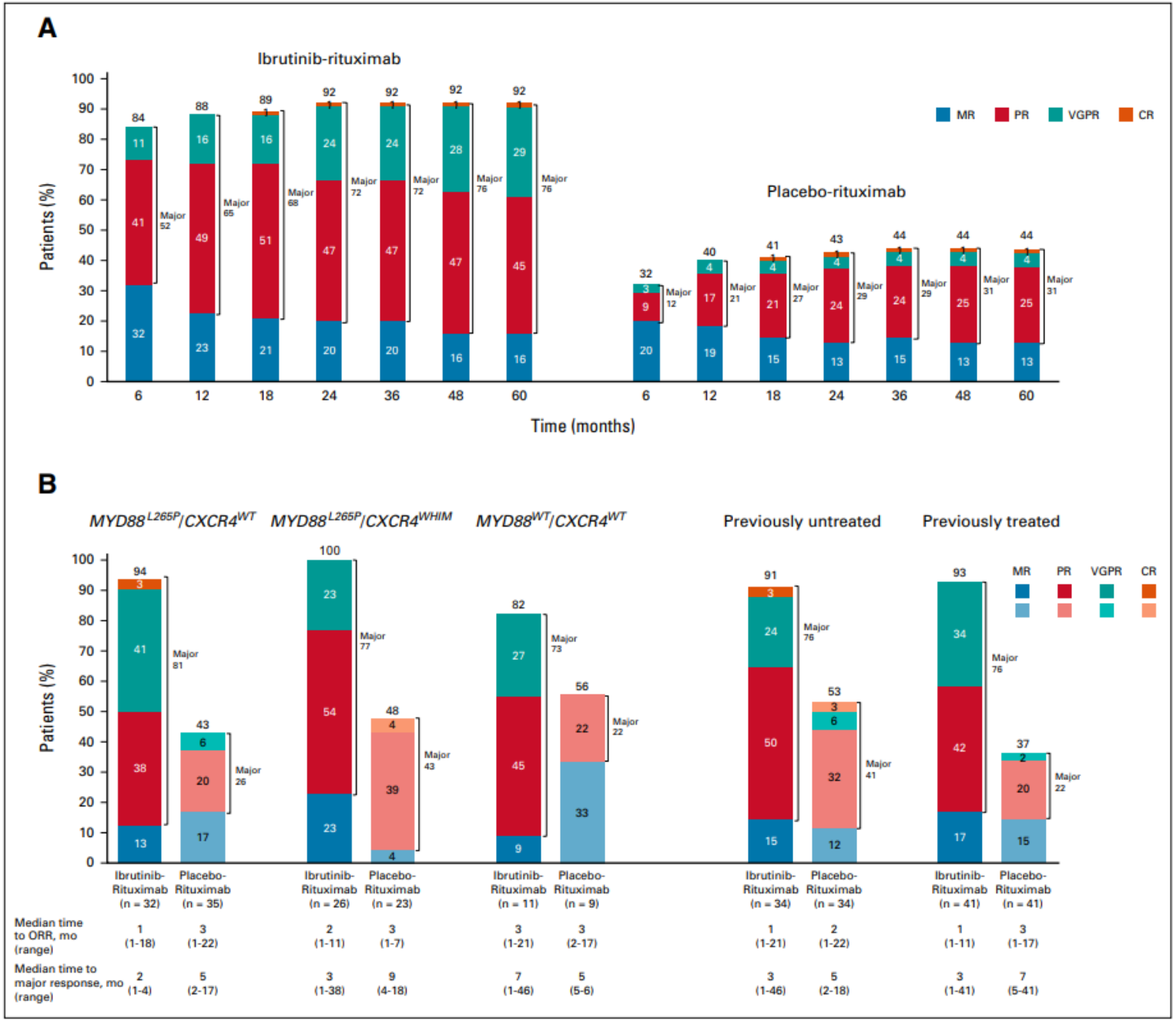
Treon S.P et al. J Clin Oncol, 2018. Treon S. P et al. J Clin Oncol, 2021.

Faz III INNOVATE Çalışması: WM'de IR vs R

- Yeni tanı veya relaps 150 WM hastası
  - R ile en az minimal yanıt elde etmiş hastalar
- İbrutinib 420mg/gün
- Rituximab 375mg/m2 1-4, 17-20. haftalar haftada bir
- Yeni tanı WM: 48 aylık PFS %70 vs %32
- Relaps WM: 54 aylık PFS %68 vs %20
- OS farkı yok



Buske C et al. J Clin Oncol, 2022.



- ORR %92 vs %44
- MRR (≥PR) %76 vs %31

Zamanla yanıt artıyor

- 24. ayda MRR %72 iken 60. ayda %76

Buske C et al. J Clin Oncol, 2022.

ÖNEMLİ NOKTALAR;

- İbrutinibe Rituximab eklenmesinin ek faydası net değil
- İlk sıra tedavide Ibrutinib ile Kemoimmünoterapiyi karşılaştıran çalışma henüz yok.
- İbrutinibin SSS geçişi iyi→Bing Neel sendromunda kullanılabilir.
- Kardiak amiloidozu olanlarda AF'yi tetikleyebilir!!!
- Tedavinin sonlandırılması ile IgM'de rebound artış!!!
- Tedavinin sonlandırılması ile Ibrutinib çekilme semptomları (ateş, artralji, baş ağrısı)
- CXCR4 mut olanlarda kazanılmış İbrutinib direnci sık.
- MYD88 mutasyonu saptanmayanlarda etkinliği düşük, PFS kısa!!

Ravi G., Kapoor P. Cancer Treatment and Research, 2022

BTK inhibitörleri

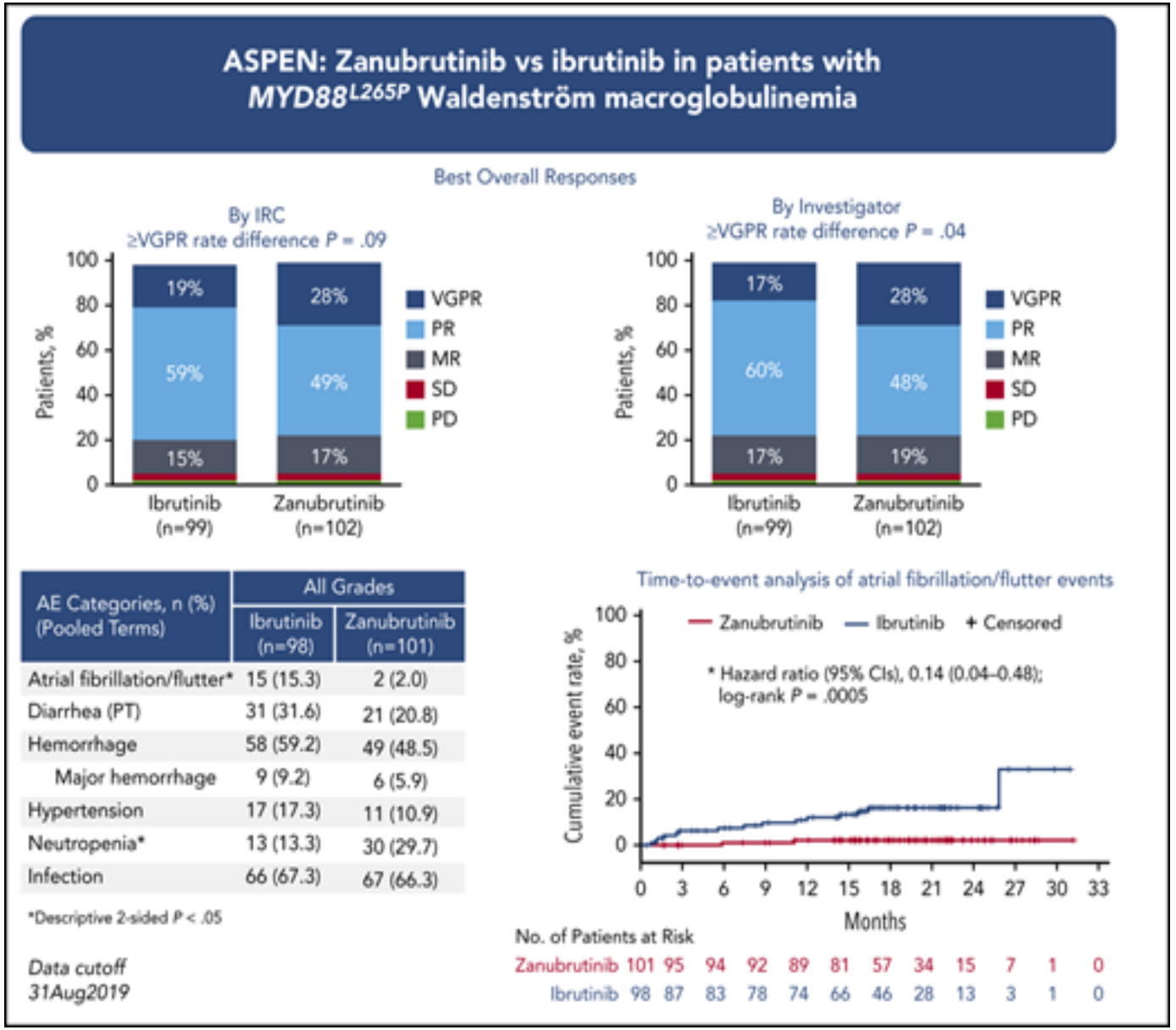
- Zanubritinib: 160mg günde 2 kez
  - Nötropeni daha sık, AF daha nadir
  - Ibrutinibe kıyasla PFS farkı yok
  - Ağustos 2021'de WM'de onay aldı.
  - ASPEN 2. kohort: 26 MYD88WT

    23'ü R/R WM

    17.9 aylık takip PFS %68, OS%88

    VGPR %27, %50 MMR

Dimopoulos M et al. Blood Advances, 2020.



Tam C.S et al. Blood 2020.

Efficacy and toxicity of BTK inhibitors

Trial Phase	Agent	Setting	Size	ORR (%)	MRR	PFS	Major Toxicities
2[58]	Ibrutinib	R/R	63	91	79.4	69% at 2y	Cytopenias, Atrial arrythmia
3[59]	Ibrutinib	R/R	31	90	71	86% at 18m	Cytopenia, infection Hypertension
3 [66, 111]	Zanubrutinib vs. Ibrutinib Zanubrutinib vs. Ibrutinib	TN R/R	37 164	95 89 94 94	74 67 78 80	78% at 18 m 94% at 18 m 86% at 18 m 82% at 18 m	Zanubrutinib: Diarrhea, neutropenia, infection Ibrutinib: Atrial fibrillation, diarrhea, contusion, hypertension, peripheral edema, muscle spasms, neutropenia, infection
2[112]	Acalabrutinib	TN R/R MYD88+ vs WT	14 92	93 93 94 79	79 80 81 64	90% at 2 y 82% at 2 y	Neutropenia, Infection, headache
2 [113]	Tirabrutinib	TN R/R	18 9	94.4 100	89 in both cohorts	NR*	Rash Neutropenia Lymphopenia
1/2[99]	Pirtobrutinib	R/R	26 (19-efficacy analysis)	68	47	NR*	Fatigue, diarrhea, contusion, bruising, rash

Proteozom İnhibitörleri

Bortezomib;

- Tek ajan olarak ilk sıra veya R/R WM'de ORR %78-85
- Rituximab ile kombinasyonunda ORR %81-90
- İlk sıra tedavide BRD rejimi ile ORR %85,
  - 6 yıllık takipte ort PFS 43 ay
  - 7 yıllık OS %66
  - Nörotoksisite en önemli yan etki—Geri dönüşümlü

E. Kastritis, M.A. Dimopoulos. Hematol. Oncol. Clin. North Am.,2018. M. Gavriatopoulou et al.Blood 2017.

Proteozom İnhibitörleri

Carfilzomib

- Daha önce Rituximab veya Bortezomib almamış 31 WM hastası
  - CaRD: Carfilzomib+dex 1,2,8,9. günler Rituximab 2,9. günler 21 günde bir 6 siklus→İdame 8 haftada bir CaRD 8 siklus
  - ORR %80.64, MRR %71, Yanıta kadar geçen süre ort 2.1 ay
  - PFS 46 ay, 60 aylık takip sonunda tüm hastalar hayatta.
- İxazomib
  - R/R WM tanılı 59 hasta– IRD 6 kür ardından 2 yıl Rituximab idame
  - ORR %71, 24 aylık PFS %56, OS %88

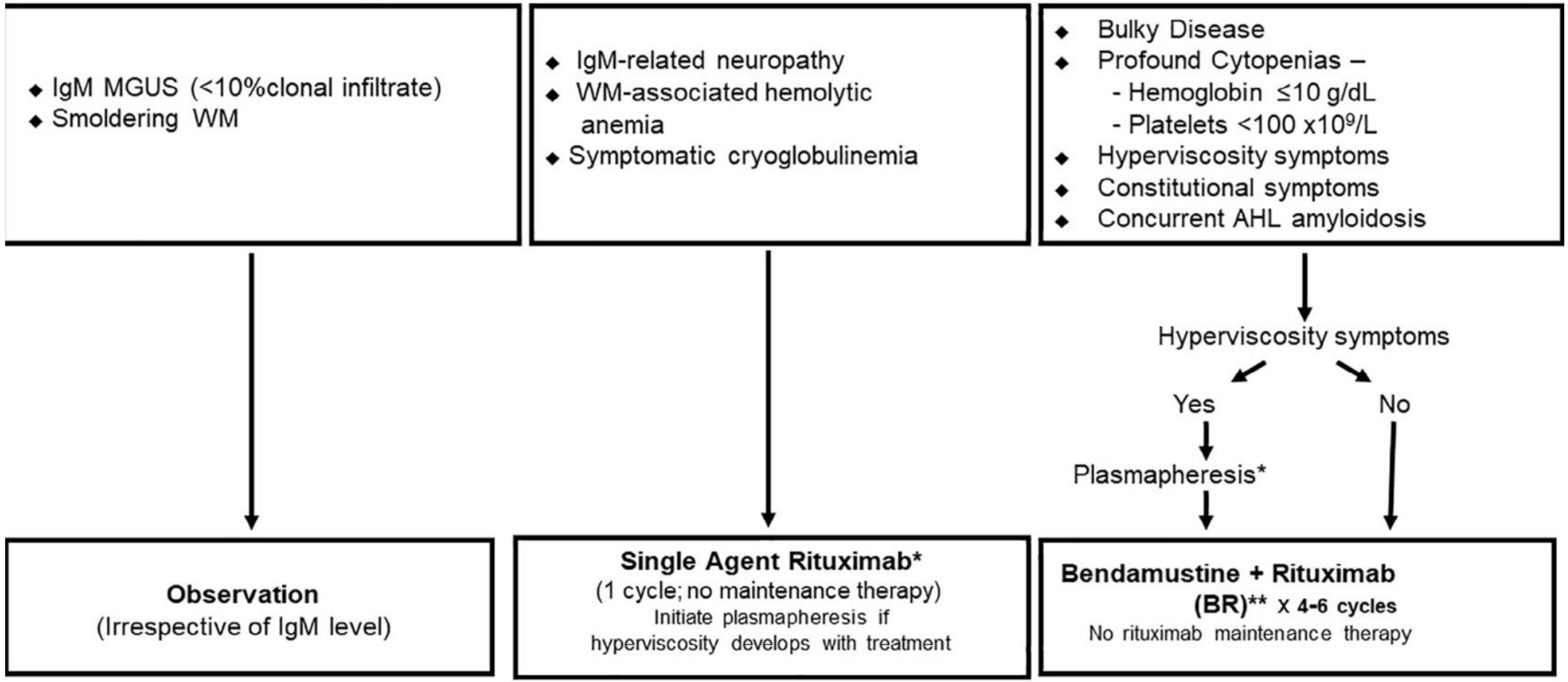
M. Kristen et al. Blood supp, 2017. M.J. Kersten et al. J Clin Oncol. 2022

Table 2. Summary of select treatment regimens for patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia.

Regimen, study, and number of patients	Study type	ORR (%)	MRR (%)	PFS, EFS or TTP (months)
Bendamustine and rituximab Paludo *et al.*[43] (*n* = 43) Tedeschi *et al.*[44] (*n* = 53)	Retrospective Retrospective	95 80	81 75	58 30-month PFS: 60%
Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide Paludo *et al.*[69] (*n* = 50)	Retrospective	87	68	32
Cladribine and rituximab Laszlo *et al.*[70] (*n* = 13)	Prospective	85	-	-
Fludarabine and rituximab Treon *et al.*[71] (*n* = 16)	Prospective	94	81	38.4
Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab Tedeschi *et al.*[81] (*n* = 15)	Retrospective	79	77	50*
Carfilzomib, rituximab, dexamethasone Treon *et al.*[73] (*n* = 30)	Prospective	87	68	15-month PFS 64.5
Thalidomide and rituximab Treon *et al.*[82] (*n* = 25)	Prospective	72	64	15.25
Lenalidomide with rituximab# Treon *et al.*[83] (*n* = 16, 12 previously untreated)	Prospective	50	25	17
Idelalisib with obinutuzumab Tomowiak *et al.*[74] (*n* = 48)	Prospective	71	65	25
Venetoclax Castillo *et al.*[75] (*n* = 32)	Prospective	84	81	30
Daratumumab Castillo *et al.*[76] (*n* = 13)	Prospective	23	15	2
Ibrutinib Abeykoon *et al.*,[20] Treon *et al.*[84] (*n* = 63) Dimopoulos *et al.*,[57] Trotman *et al.*[77] (*n* = 31)	Prospective Prospective	90.5 91	79 71	5-year PFS 54% Median PFS 39 months
Ibrutinib plus rituximab (IR) Dimopoulos *et al.*,[57] Buske *et al.*[85] (*n* = 150; 75 in IR arm)	Prospective phase 3	92	76	48-month PFS: 71%
Acalabrutinib Owen *et al.*[78] (*n* = ; 92 had relapsed or refractory disease)	Prospective	93	78	24-month PFS: 90%
Zanubrutinib Tam *et al.*[28] (*n* = 164)	Prospective	94	78	18-month PFS: 85%
ASCT Parrondo *et al.*[86] (*n* = 278) **Allogenic SCT** Parrondo *et al.*[86] (*n* = 311)	Meta-analysis Meta-analysis	85 81	80 76	55 49

OKİT: Diğer seçenekleri tüketmiş, kemosensitive fit hastalarda düşünülebilir. AHL amiloidozu olan seçili fit genç hastalarda ilk remisyonda düşünülmeli.

Newly Diagnosed Waldenström Macroglobulinemia



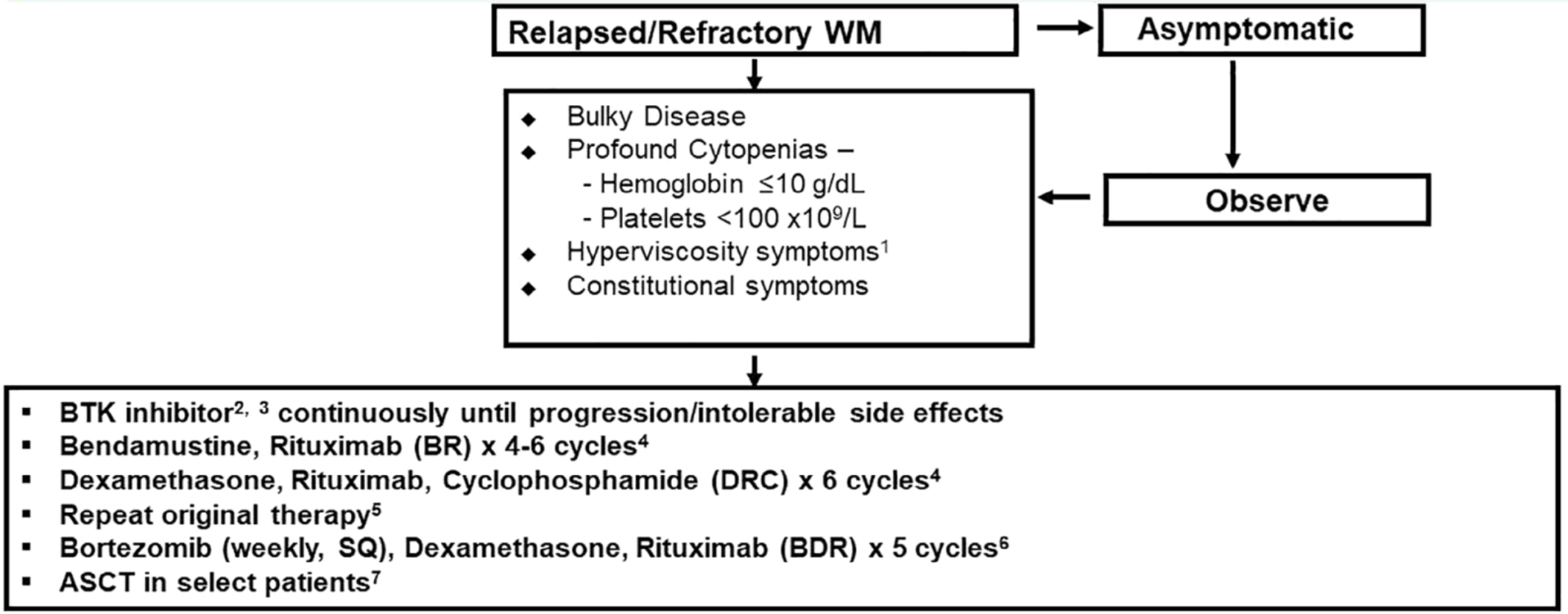
* May directly proceed to cytoreductive therapy, but omit rituximab for 1-2 cycles to avoid IgM flare induced worsening of symptoms
****Dexamethasone + Rituximab +Cyclophosphamide (DRC)** x 6 cycles is an alternative in elderly if the disease burden is low; consider ASCT in select young patients in first remission if concurrent AHL amyloidosis with adequate cardio-renal function.

Hiperviskosite gelişme riski yüksek hastalarda (IgM>40g/L) İlk 1-2 siklus Rituximab verme! Tek Ajan Rituximab verilecekse öncesinde Plazmaferez!!!

Amiloidozda RB veya PI içeren rejimler tercih edilmeli

Abeykoon JP et al. Am J Hematol, 2021.

Waldenström Macroglobulinemia: Salvage Therapy



[1]Measure baseline serum viscosity and initiate plasmapharesis followed by cytoreductive therapy ; alternatively may directly proceed to cytoreductive therapy, but omit rituximab for 1-2 cycles to avoid IgM flare induced worsening of symptoms
[2]If a BTK inhibitor has not been used previously
[3]Use ibrutinib only if patient has $MYD88^{L265P}$ genotypic signature
[4]If chemoimmunotherapy not used previously and if fixed-duration therapy desired by patient
[5]May consider if durable response (time-to-next therapy >4 years) from previous fixed-duration therapy
[6]If preexisting peripheral neuropathy < Grade 2
[7]May consider in a fit patient with chemosensitive disease or concurrent AHL amyloidosis

Abeykoon JP et al. Am J Hematol, 2021.

PRIMARY THERAPY FOR WM/LPL[a] (Order of regimens is alphabetical and does not indicate preference)	
Preferred Regimens	
• Bendamustine/rituximab • Bortezomib/dexamethasone/rituximab[b] • Ibrutinib ± rituximab (category 1)	• Zanubrutinib (category 1)
Other Recommended Regimens	
• Bendamustine • Carfilzomib/rituximab/dexamethasone • Ixazomib/rituximab/dexamethasone	• Rituximab • Rituximab/cyclophosphamide/dexamethasone • Rituximab/cyclophosphamide/prednisone

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED WM/LPL[a] (Order of regimens is alphabetical and does not indicate preference)	
Preferred Regimens	
• Bendamustine/rituximab • Bortezomib/dexamethasone/rituximab[b] • Ibrutinib ± rituximab (category 1)	• Rituximab/cyclophosphamide/dexamethasone • Zanubrutinib (category 1)
Other Recommended Regimens	
• Acalabrutinib • Bendamustine • Ixazomib/rituximab/dexamethasone • RCHOP (rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/ vincristine/prednisone)	• Rituximab • Rituximab/cyclophosphamide/prednisone • Venetoclax
Useful in Certain Circumstances	
• Cladribine ± rituximab[c] • Everolimus • Fludarabine ± rituximab[c] • Fludarabine/cyclophosphamide/rituximab[c] • Ofatumumab (for rituximab-intolerant individuals)[d]	
Hematopoietic Cell Transplant	
• In selected cases hematopoietic cell transplantation may be appropriate with either: ▸ Allogeneic HCT(ablative or nonablative)[e] ▸ Autologous HCT	

NCCN Guideline v1.2023, Waldenström Macroglobulinemia

T Hücreli Lenfomalarda

Güncel Tedaviler, Yeni Ajanlar

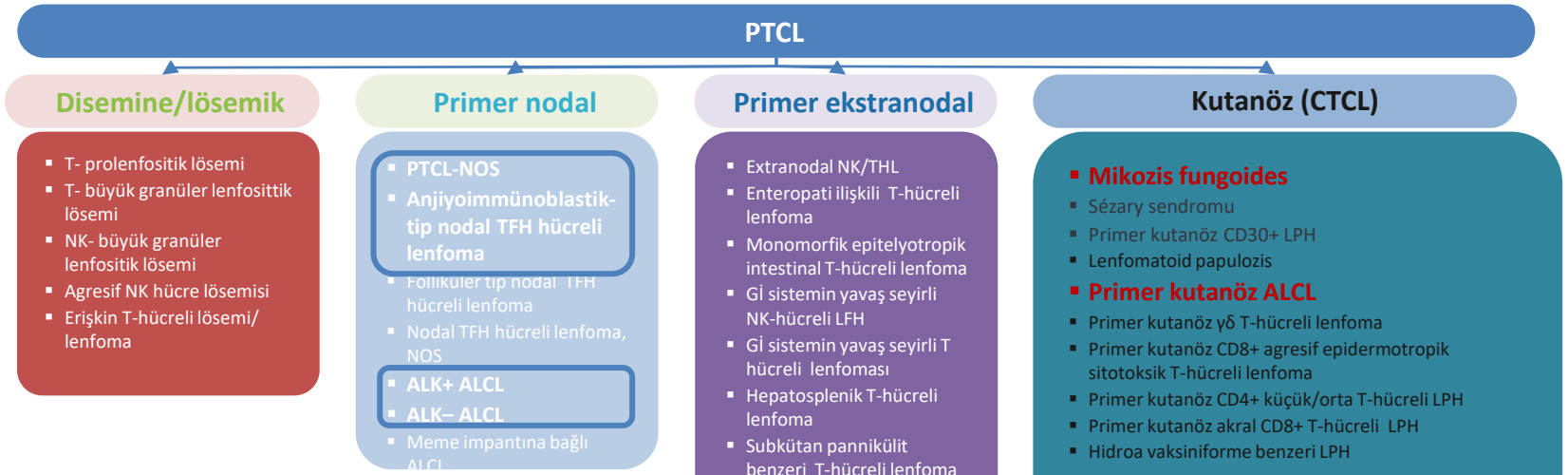
Dr. O. Meltem AKAY

8. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi
09-11 Eylül 2022, Gaziantep

KOÇ ÜNİVERSİTESİ
SCHOOL OF MEDICINE

Periferik T- Hücreli Lenfoma (PTHL)

- Batı ülkelerinde tüm NHL'ların %5-10'u
- Asya'da daha sık, tüm NHL'ların %15-20'i

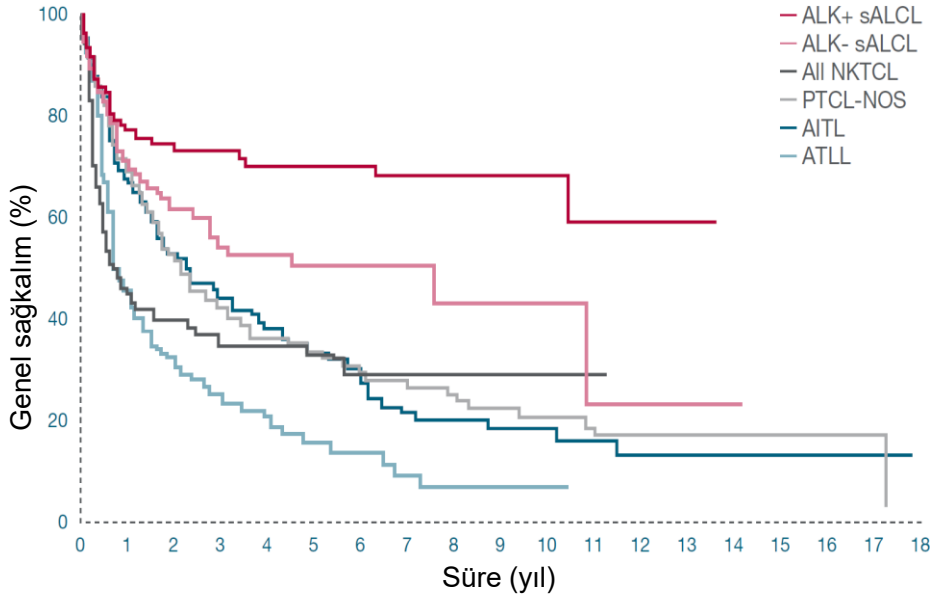


ALK, anaplastik lenfoma kinaz; CD(4/8/30)+, farklılaşma yığılım molekülleri (4/8/30) pozitif; CTCL, kutanöz T-hücreli lenfoma; EBV+, Epstein–Barr virüs pozitif; Gİ, gastrointestinal; LPH, lenfoproliferatif hastalık; NK, doğal öldürücü; PTCL (NOS), periferik T-hücreli lenfoma (başka türlü sınıflandırılmayan); (s)ABHL, (sistemik) anaplastik büyük hücreli lenfoma; THL, T-hücreli lenfoma; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü

Vose J. J Clin Oncol 2008;26:4124.
Swerdlow SH. Blood 2016;127:2375.
Dearden CE. Br J Haematol 2011;153:451.

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

PTHL: Prognoz



PTCL alt-tipi	5-Yıllık FFS (Hastalıksız sağkalım)	5-Yıllık OS (Genel sağkalım)
PTCL-NOS	20%	32%
AITL	18%	32%
Nasal NKTCL	29%	42%
Ekstra-nazal NKTCL	6%	9%
ATLL	12%	14%
sALCL, ALK+	60%	70%
sALCL, ALK-	36%	49%
EATL	4%	20%
SPTCL	24%	64%
HSTCL	0%	7%

Foss FM. Blood. 2011;117(25):6756.
Vose JM. J Clin Oncol. 2008;26(25):4124.

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

PTHL: Moleküler ve Genetik Özellikler

- PTHL-NOS
  - GEP analizi ile TBX-21 ve GATA3* alt grup
- ALK+ ALCL
  - t (2;5), GEP analizi ile STAT3 hiperaktivasyonu
- ALK- ALCL
  - DUSP22** +, TP63 +, triple negatif grup (ALK-, DUSP22-,TP63-)
- DNA metilasyonu ile ilgili genlerde mutasyon
  - TET2, IDH2, DNMT3
- TCR-ilişkili genlerde mutasyon
  - PLCG1, CD28, PI3K, CTNNB1, GTF2I

* *Kötü prognoz*
** *İyi prognoz*

Saleh K. Journal of Experimental Pharmacology 2021; 13:577

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

Olgu: 35 yaş, kadın

- 2 aydır devam eden sağ aksilla ve sağ supraklavikular bölgede şişlik
- Konstitusyonel semptomları yok
- ECOG: 0
- Fizik muayene:: Sağ axilla 5x4cm, sağ supraklavikular 3x2 cm lenf nodları
- Tam kan sayımı: normal
- Metabolik panel: normal
- PET/BT :
    - Sağ supraklaviküler alanda izlenen büyüğü 26x21 mm olarak ölçülen lenf nodlarında SUVmax değerinin 36.5 olarak ölçüldüğü artmış FDG tutulumu
    - Sağ aksiller ve pektoral bölgede izlenen büyüğü 47x34 mm olarak ölçülen konglemerasyon gösteren lenf nodlarında SUVmax değerinin 31.9 olarak ölçüldüğü artmış FDG tutulumu

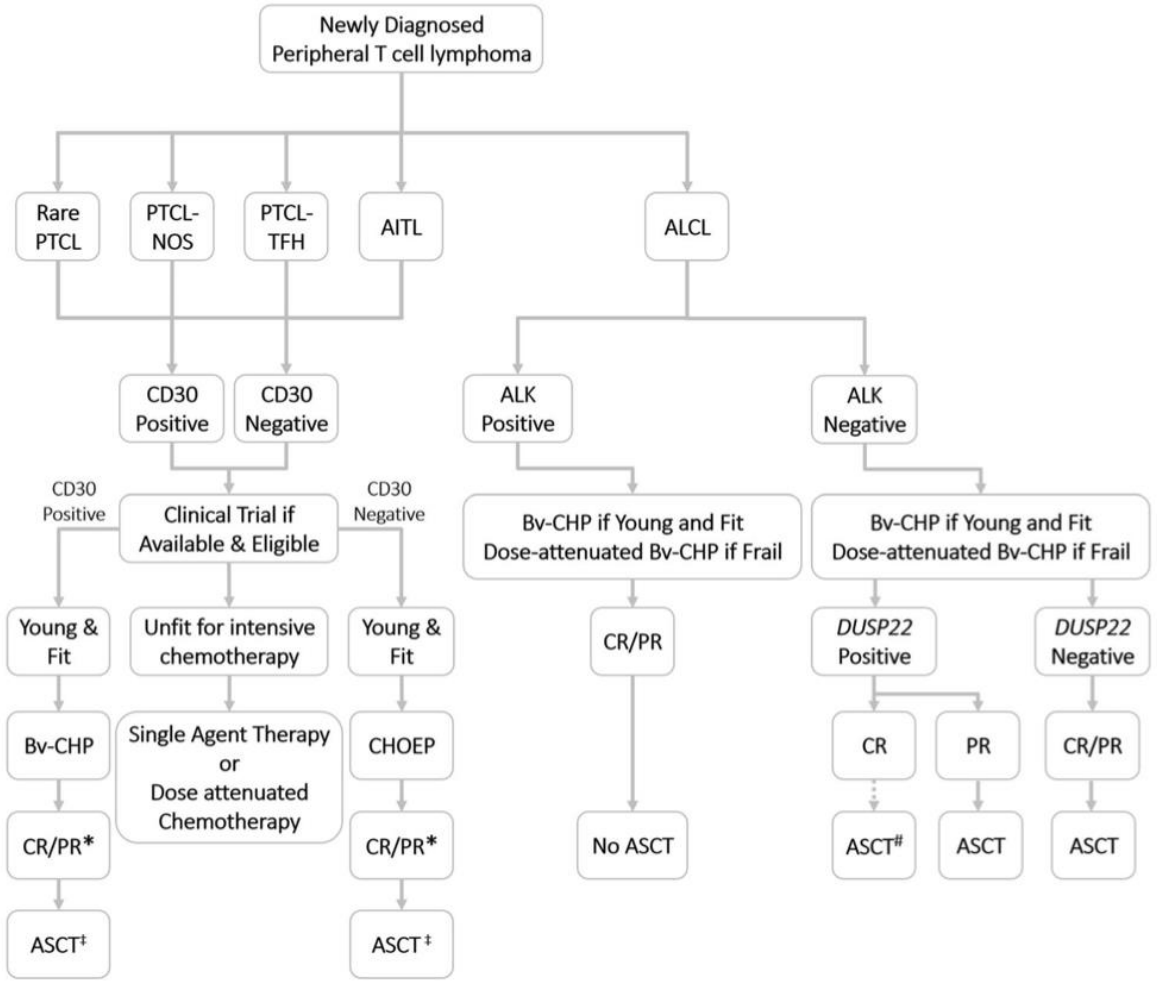
- Sağ supraklavikuler lenf nodu eksizyonel biyopsi:
    - Foliküler ve sinüzoidal çatıyı ortadan kaldıran, neoplastik orta boy lenfoid hücrelerin difüz infiltrasyonu
    - CD10(+), CD3 (-), CD5 soluk (+) CD7 (+)
    - CD30 yaygın ve kuvvetli(+)
    - Ki67 %90
    - HHV8 (-)
    - EBER (-)
    - ALK1 (+)
    - CD4 nadir (+) CD43 kuvvetli(+)
    - TIA-1 (-) EMA kısmen (+)
    - Granzim B kuvvetli (+),Perforin kuvvetli(+)
- **TANI: *ALK (+) anaplastik büyük hücreli lenfoma, küçük hücreli varyant***

Olgu: Soru 1

Bu olgu için ilk basamakta hangi tedavi seçeneğini önerirsiniz ?

- Brentuksimab vedotin + CHP
- CHOP
- CHOEP
- DA- EPOCH
- Diğer

PTHL: İlk Basamak Tedavi



*A complete response pre-transplant is associated with better outcomes post-transplant. Some physicians may consider additional treatments in an attempt to attain CR prior to ASCT. #ASCT in DUSP22-rearranged ALK-negative ALCL in CR1 may be omitted due to its favorable prognosis. However, currently, there are no data from prospective studies. Risk and benefit should be discussed with patients. ‡In certain histologic subtypes with a very high risk of relapse, i.e., hepatosplenic gamma delta T cell lymphoma, alloHSCT may be considered as a consolidation in CR1.

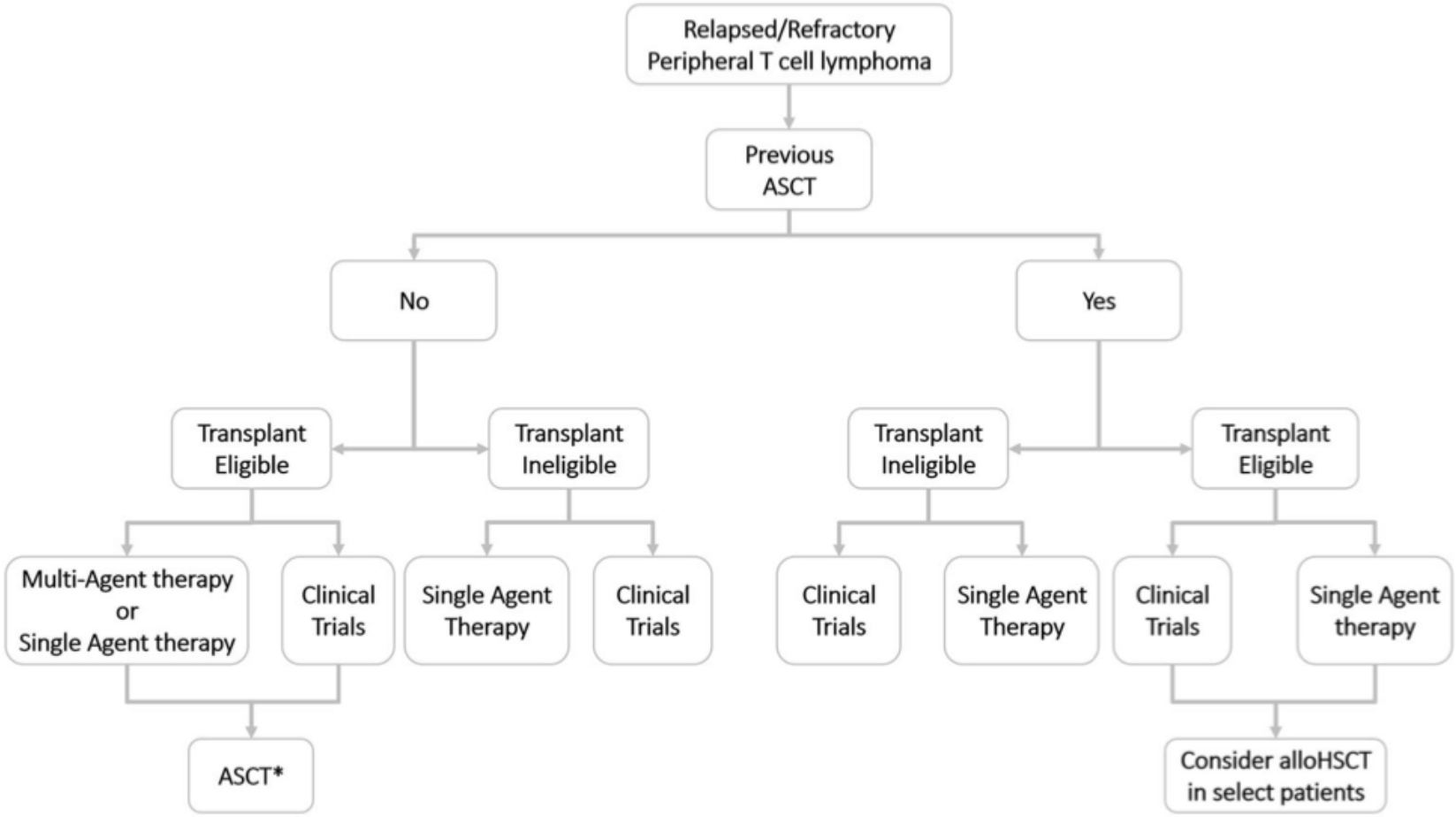
Wudhikarn K. Curr Treat Options in Oncol 2021; 22:74.

Olgu: Soru 2

Nüks saptanan olguda hangi ikinci basamakta hangi tedavi seçeneğini önerirsiniz ?

- Belinostat
- Brentuksimab vedotin
- Pralatreksat
- Romidepsin
- Klinik çalışma

PTHL: İkinci Basamak Tedavi



*AlloHSCT may be considered in selected histologic subtypes with high risk of relapse, i.e., hepatosplenic gamma delta T cell lymphoma.

Wudhikarn K. Curr Treat Options in Oncol 2021; 22:74.

R/R PTHL'de Kullanılan Konvansiyonel Kombinasyon Kemoterapileri

Kemoterapi Rejimi	Kemoterapi Ajanları	Kaynak
ICE	ifosfamit, karboplatin, etoposit	*Zelenetz et al., 2003*
DHAP	deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin	*Velasquez et al., 1988*
ESHAP	etoposit, metil-prednizolon, sitarabin ve sisplatin	*Velasquez et al., 1994*
GDP	gemsitabin, sisplatin ve deksametazon	*Crump et al., 2004*
GEMOX	gemsitabin ve oksaliplatin	*López A, Gutiérrez et al., 2008*

KOÇ ÜNİVERSİTESİ
SCHOOL OF MEDICINE

PTHL'da Kullanılan Tek Ajan Tedaviler

FDA tarafından R/R PTHL tedavisinde kullanımı onaylanmış 4 tek ajan tedavisi bulunmaktadır:

Antifolat İlaçlar

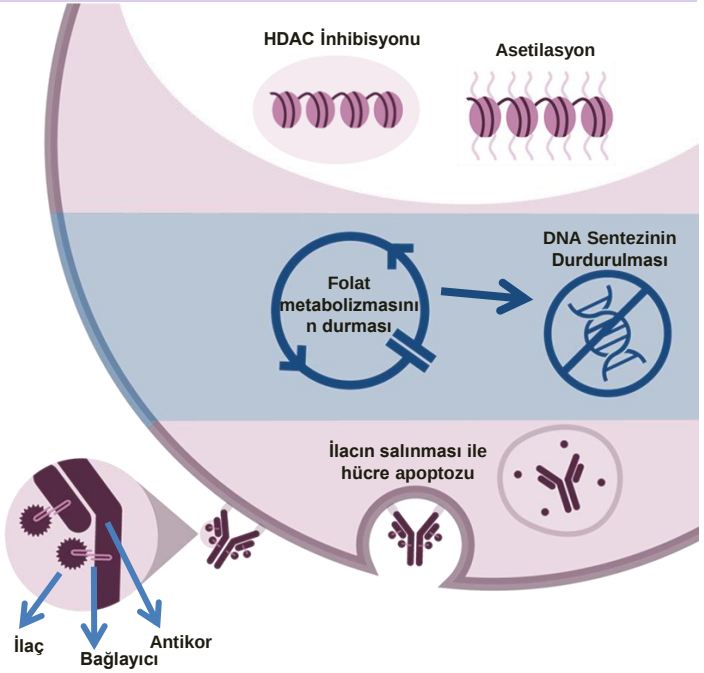
- **Pralatreksat (2009)**

HDAC İnhibitörü

- **Romidepsin (2011)**
- **Belinostat (2014)**

Monoklonal Antikorlar

- **Brentuksimab Vedotin (2011, sALCL)**



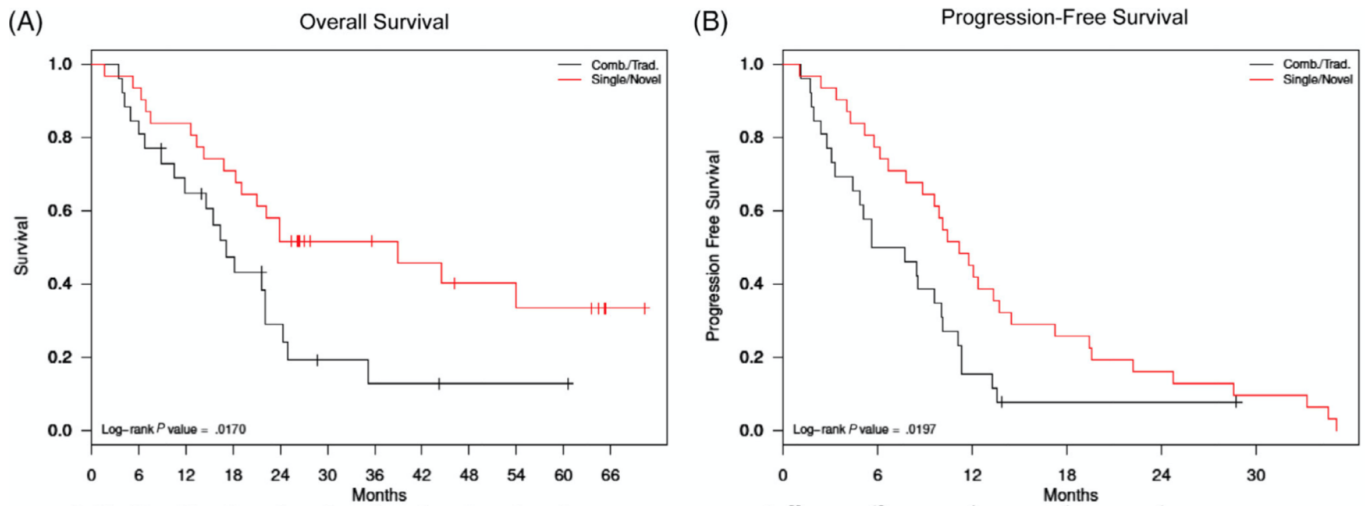
1. *Foss F. Ther Adv Hematol. 2011;2(3):161.*
2. *Savage KJ. Hematol. 2011;1:515.*
3. *Lunning MA, Moskowitz AJ, Horwitz S. J Clin Oncol. 2013;31(16):1922.*

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

COMPLETE Çalışması:
Tek Ajan vs Kombinasyon Kemoterapisi

Single agents vs combination chemotherapy in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the comprehensive oncology measures for peripheral T-cell lymphoma treatment (COMPLETE) registry

Kombinasyon rejimleri: Gemsitabin (%38.5), ifosfamid (%26.9), platinum-bazlı (%15.54)
Tek ajanlar: Brentuksimab vedotin (%38.7), romidepsin (%22.6), pralatreksat (%16.1)



Tek ajan kullanan hastalar kombinasyon kemoterapisi alanlara göre daha fazla nakile gidebilmiştir (%25.8 vs %7.7, P = .07)

Stuver RN. Am J Hematol 2019;94:641.

Relaps Refrakter PTHL'de

Onaylanmış Tedaviler

R/R PTHL'de Kullanılan Onaylanmış Tedaviler

Tedavi	Hasta Sayısı	ORR	CR	PFS (ay)	OS (ay)	Kaynak
Romidepsin	130	25%	15%	4	11.3	*Coiffier et al., 2012*
Belinostat	129	26%	11%	1.6	7.9	*O'Connor et al., 2015*
Pralatreksat	111	29%	13%	3.5	14.5	*O'Connor et al., 2011*
Brentuksimab (ALCL)	58	86%	57%	13.3	NR	*Pro et al., 2012*
Crizotinib	26	88%	81%			*Mosse et al., 2017*
Chidamide	79	28%	14%	2.1	21.4	*Shi et al., 2015*
Mogamulizumab	37	35%	14%	3.0	NR	*Ishida et al., 2012*

KOÇ ÜNİVERSİTESİ
SCHOOL OF MEDICINE

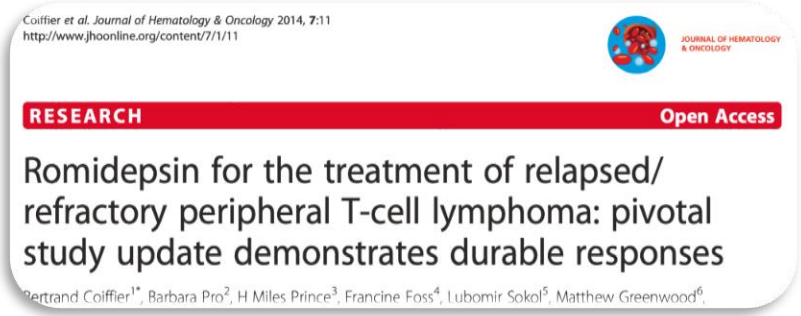
R/R PTHL'da Romidepsin

VOLUME 30 · NUMBER 6 · FEBRUARY 20 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | ORIGINAL REPORT

Results From a Pivotal, Open-Label, Phase II Study of Romidepsin in Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma After Prior Systemic Therapy

Bertrand Coiffier, Barbara Pro, H. Miles Prince, Francine Foss, Lubomir Sokol, Matthew Greenwood,


Coiffier *et al. Journal of Hematology & Oncology* 2014, **7**:11
http://www.jhoonline.org/content/7/1/11

JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY

RESEARCH | Open Access

Romidepsin for the treatment of relapsed/ refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses

Bertrand Coiffier[1*], Barbara Pro[2], H Miles Prince[3], Francine Foss[4], Lubomir Sokol[5], Matthew Greenwood[6],

- N: 130
- Daha önce ≥1 sistemik tedaviye yanıtsız
- Romidepsin 14 mg/m2, D1, 8, ve 15
  28 günde bir

- ORR: **%25**
- CR**: %14.6** (19/130 hasta)
- 17/19 hastada uzun süreli yanıt

- Grade 3/4 yan etki (> %10); nötropeni, trombositopeni, infeksiyonlar

- CR elde edilen %53 (10/19) hastada uzun süreli yanıt (≥12 ay) elde edildi.

- Medyan PFS 29 ay

KOÇ ÜNİVERSİTESİ
SCHOOL OF MEDICINE

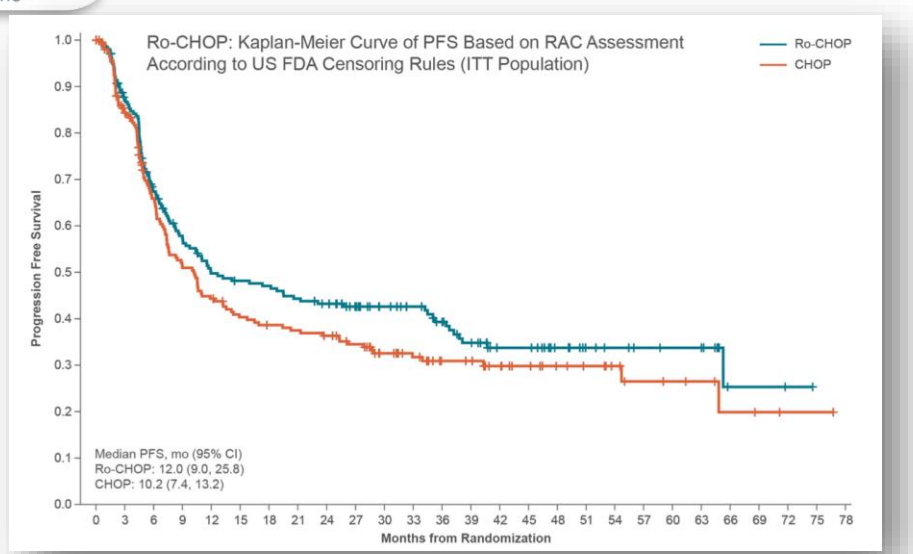
Romidepsin + CHOP

blood

624.HODGKIN LYMPHOMA AND T/NK CELL LYMPHOMA-CLINICAL STUDIES | NOVEMBER 5, 2020

Final Analysis of the Ro-CHOP Phase III Study (Conducted by LYSA): Romidepsin Plus CHOP in Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma

Emmanuel Bachy, MD PhD,[*,1] Vincent Camus,[*,2] Catherine Thieblemont, MD PhD,[3] Rene-



- N: 421
- CHOP, 21 günde bir, 6 kür
- Romidepsin 12 mg/m2, D1 ve 8, 21 günde bir

- Ro-CHOP (n= 211) vs CHOP (n=210)
- OS: 51.8 ay vs 42.9 ay
- ORR: %63 vs %60
- CR: %41 vs %37

- Grade 3/4 yan etki (≥%30); trombositopeni (**%50** vs %10), nötropeni (**%49** vs %33), anemi (**%47** vs %17), lökopeni (**%32** vs %20)

- Ro-CHOP kolunda, yan etki nedeniyle tedaviye ara verme oranı **%63** ve kesme **%8**

Romidepsin + Gemsitabin

Pellegrini *et al. Journal of Hematology & Oncology* (2016) 9:38
DOI 10.1186/s13045-016-0266-1

Journal of Hematology & Oncology

RESEARCH Open Access

A phase II study on the role of gemcitabine plus romidepsin (GEMRO regimen) in the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma patients

Cinzia Pellegrini[1], Anna Dodero[2], Annalisa Chiappella[3], Federico Monaco[4], Debora Degl'Innocenti[2], Flavia Salvi[4],

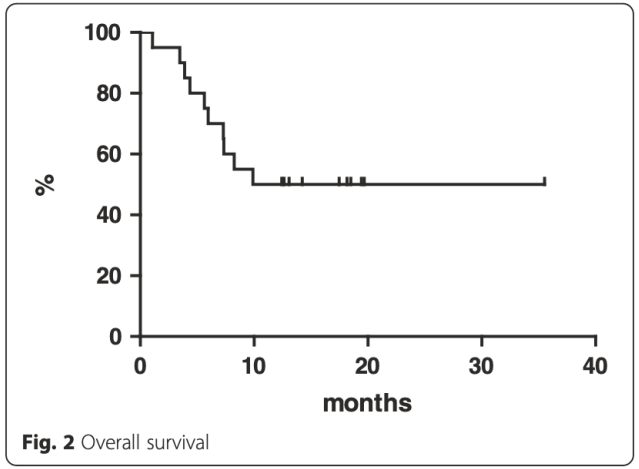


Fig. 2 Overall survival

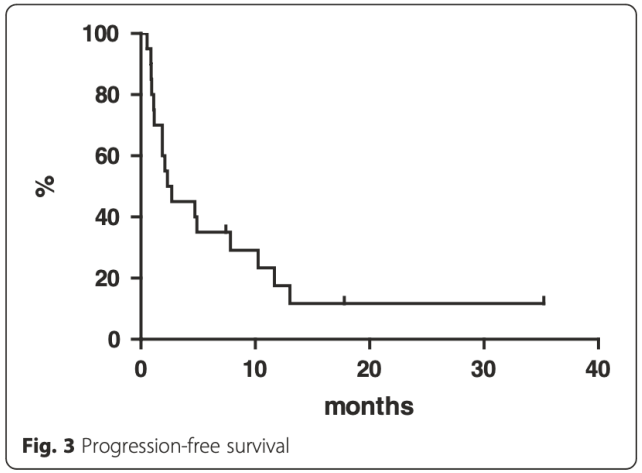


Fig. 3 Progression-free survival

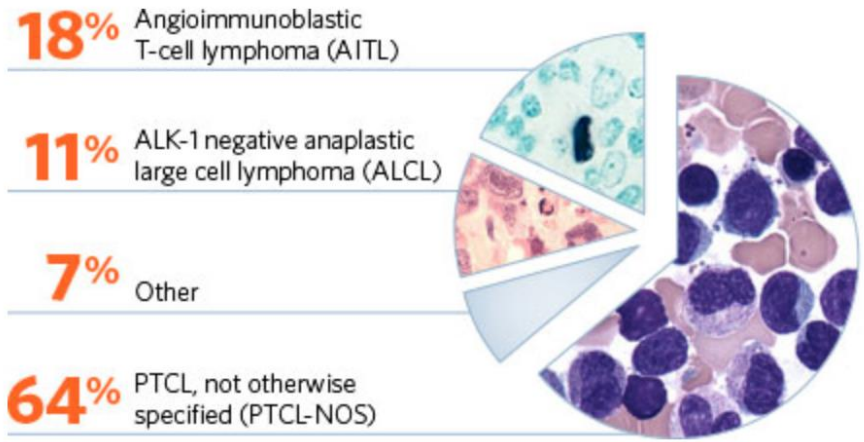
- N: 20
- Romidepsin 12 mg/m2, D1, 8, ve 15, 28 günde bir
  Gemsitabin 800 mg/m2, D1 ve D15, 28 günde bir, 6 kür
  Romidepsin ile idame 14 mg/m2 (PR elde edilenlerde, progresyona kadar)

- ORR: **%30** (6/20)
- CR: **%15** (3)
- 2y OS: %50, 2y PFS: %11.2
- Grade 3/4 yan etki (> %10); trombositopeni **(%60)** nötropeni **(%50),** anemi **(%20)**

R/R PTHL'da Belinostat: BELIEF Çalışması

N=129
- PTHL
- Daha önce ≥1 sistemik tedaviye yanıtsız
- Trombosit ≥ 50.000/μL
- Daha önce HDACI kullanımı (-)

Belinostat
1000 mg/m2
D1-5 x 21 gün siklüs



Yanıt	Etkinlik Analiz Seti n=120; n(%)
CR+PR	31 (26)
CR	13 (11)
PR	18 (15)
SD	18 (15)
PD	47 (39)
NE	24 (20)

- Medyan OS (n=120): 7.9 ay
- Grade 3-4 yan etki (≥ %5): anemi (%10.9), trombositopeni (%7), dispne (%6.2), nötropeni (%6.2), halsizlik(%5.4) ve pnömoni (%5.4)

O'Connor O. J Clin Oncol 2015;33:2492.

Belinostat + CHOP

blood

623. LYMPHOMA: CHEMOTHERAPY, EXCLUDING PRE-CLINICAL MODELS: NHL - NEW DRUGS | DECEMBER 03, 2015

Safe and Effective Treatment of Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) with the Novel HDAC Inhibitor, Belinostat, in Combination with CHOP: Results of the Bel-CHOP Phase 1 Trial

Patrick B. Johnston , MD PhD,[*,1] Amanda F. Cashen , MD,[2] Petros G. Nikolinakos , MD,[*,3]

	Total (N=18)
Objektif Yanıt	%89
Tam Yanıt	%72
Kısmi Yanıt	%17

- N: 23
- Belinostat 1000 mg/m^2 dozunda 1-5. günlerde (standart kullanım) kullanıldığında Doz Limitleyici Toksisite görülmemiştir.
- Grade 3-4 yan etki: anemi (%22), nötropeni (%17)

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

Belinostat: Türkiye Gerçek Yaşam Verisi

Araştırma Makalesi / Research Article

Periferik T cell Lenfomalı Hastalarda Belinostat Deneyimi; Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verisi, Türkiye

Outcome of Belinostat in Patients with Peripheral T Cell Lymphoma, Multicenter Real-Life Data, Turkey

[1]Aydan Akdeniz, [2]Fatma Keklik Karadağ, [3]Figen Atalay, [4]Mine Miskioğlu, [5]Burak Deveci, [1]Pelin Aytan, [2]Güray Saydam

[1]Mersin Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Başkent Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]Celal Bayar Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Manisa
[5]Medstar Antalya Hastanesi, Antalya, Türkiye

BELİNOSTAT TR Verisi: Çok merkezli, retrospektif, tek kollu, gerçek yaşam verisi

- N:10 (5 merkez)
- Monoterapi (n:9) , GDP ile kombine (n:1)
- Medyan yaş: 49
- Medyan sistemik tedavi: 5
- Tanıdan tedaviye kadar geçen medyan süre: 32 ay
- ORR: **%55** (CR:2, PR:3). Dahil edilen 2 AITL hastası da tedaviye yanıt vermişdir.
- Sadece 1 hastada grade 3 nötropeni görülmüştür.

Osmangazi Tıp Dergisi (2021)

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

R/R PTHL'da Pralatreksat: PROPEL Çalışması

VOLUME 29 · NUMBER 9 · MARCH 20 2011
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
ORIGINAL REPORT

Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study

Owen A. O'Connor, Barbara Pro, Lauren Pinter-Brown, Nancy Bartlett, Leslie Popplewell, Bertrand Coiffier, Mary Jo Lechowicz, Kerry J. Savage, Andrei R. Shustov, Christian Gisselbrecht, Eric Jacobsen, Pier Luigi Zinzani, Richard Furman, Andre Goy, Corinne Haioun, Michael Crump, Jasmine M. Zain, Eric Hsi, Adam Boyd, and Steven Horwitz

- **PROPEL Çalışması:** İlk geniş, uluslararası, çok merkezli, prospektif, tek kollu ve açık etiketli Faz-2 çalışma
- En az bir basamak sistemik tedavi uygulanan relaps/refrakter PTHL tanısı almış toplam 111 hastada **PRALATREKSAT'**ın etkinliği değerlendirilmiştir.
  - PTHL-NOS %53, ABHL %15, AITL %12, Transforme MF %11
- PRALATREKSAT, 7 haftalık sikluslarla ve 6 hafta boyunca 30 mg/m^2/hafta dozuyla uygulanmıştır.

KOÇ ÜNİVERSİTESİ
SCHOOL OF MEDICINE

R/R PTHL'da Pralatreksat: PROPEL Çalışması

Yanıt	N = 109
Genel Yanıt Oranı	% 29
Tam Yanıt (CR)	% 11
Kısmi Yanıt (PR)	% 18
Medyan Yanıt Süresi (DoR)	10.1 ay
Medyan Progresyonsuz Sağkalım (PFS)	3.5 ay
Medyan Genel Sağkalım (OS)	14.5 ay

J Clin Oncol 2011; 20;29(9):1182.

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

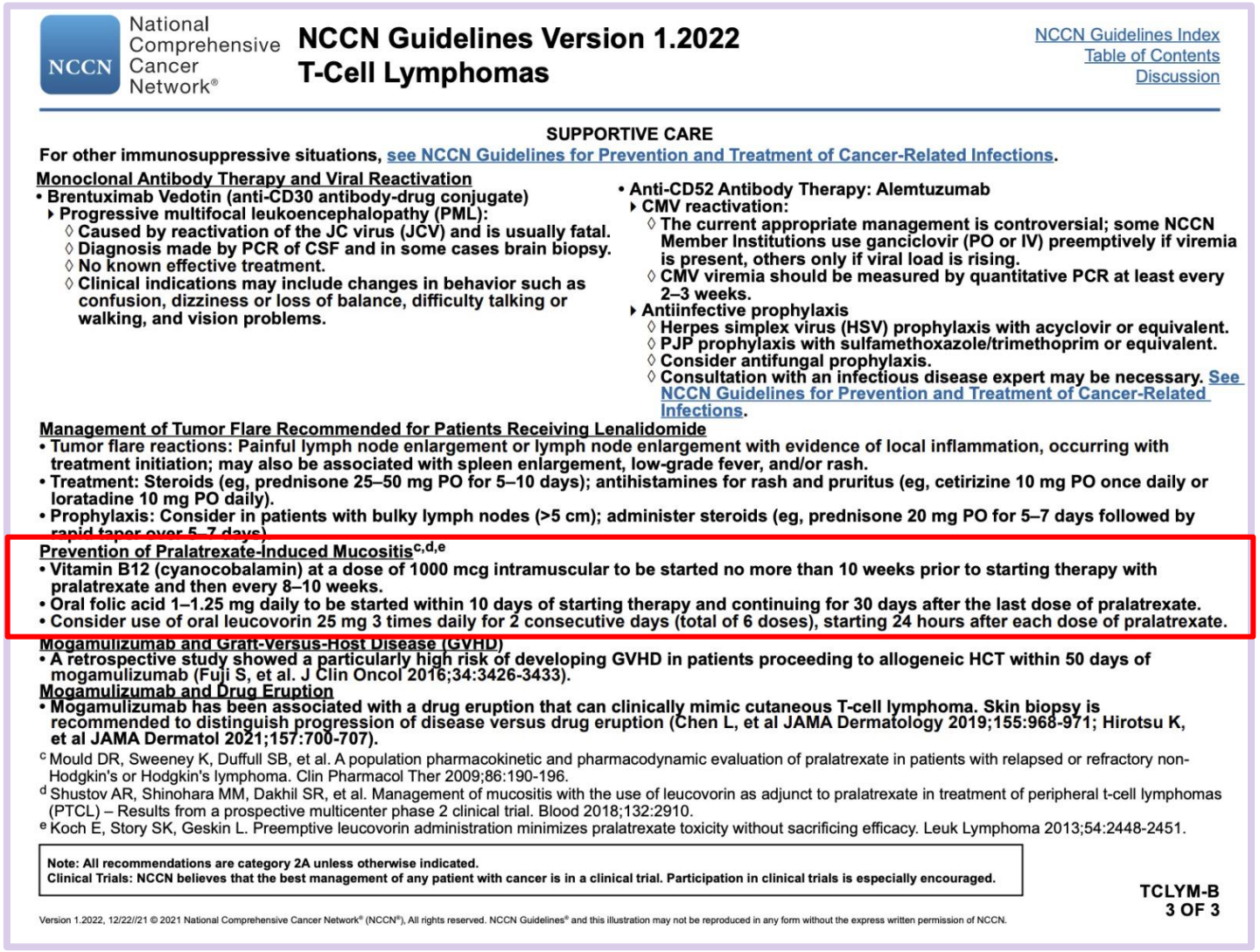
R/R PTHL'da Pralatreksat: PROPEL Çalışması

Advers Olaylar	Total		Grade 3		Grade 4	
	n	%	n	%	n	%
Advers Olaylar	111	100	47	42	35	32
Genel Olaylar						
Mukozit*	79	71	20	18	4	4
Yorgunluk*	40	36	6	5	2	2
Ateş	38	34	1	1	1	1
Ödem	34	31	1	1	0	0
Hematolojik Olaylar						
Trombositopeni*	45	41	15	14	21	19
Anemi	38	34	18	16	2	2
Nötropeni	28	25	15	14	9	8
Lökopeni	12	11	4	4	4	4

- En sık gözlemlenen yan etkiler(> %35): **oral mukozit (%71) , trombositopeni (%41)**, bulantı (%40) ve yorgunluk (%36)' tur.
- Şiddetli en sık gözlemlenen yan etkiler; pireksi, mukozit, febril nötropeni, sepsis, dehidrasyon ve dispnedir.

J Clin Oncol 2011; 20;29(9):1182.

Pralatreksat-ilişkili Mukozit: Koruma



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2022
T-Cell Lymphomas

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

SUPPORTIVE CARE

For other immunosuppressive situations, see NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections.

Monoclonal Antibody Therapy and Viral Reactivation

- Brentuximab Vedotin (anti-CD30 antibody-drug conjugate)
  - Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML):
    - ◊ Caused by reactivation of the JC virus (JCV) and is usually fatal.
    - ◊ Diagnosis made by PCR of CSF and in some cases brain biopsy.
    - ◊ No known effective treatment.
    - ◊ Clinical indications may include changes in behavior such as confusion, dizziness or loss of balance, difficulty talking or walking, and vision problems.
- Anti-CD52 Antibody Therapy: Alemtuzumab
  - CMV reactivation:
    - ◊ The current appropriate management is controversial; some NCCN Member Institutions use ganciclovir (PO or IV) preemptively if viremia is present, others only if viral load is rising.
    - ◊ CMV viremia should be measured by quantitative PCR at least every 2–3 weeks.
  - Antiinfective prophylaxis
    - ◊ Herpes simplex virus (HSV) prophylaxis with acyclovir or equivalent.
    - ◊ PJP prophylaxis with sulfamethoxazole/trimethoprim or equivalent.
    - ◊ Consider antifungal prophylaxis.
    - ◊ Consultation with an infectious disease expert may be necessary. See NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections.

Management of Tumor Flare Recommended for Patients Receiving Lenalidomide

- Tumor flare reactions: Painful lymph node enlargement or lymph node enlargement with evidence of local inflammation, occurring with treatment initiation; may also be associated with spleen enlargement, low-grade fever, and/or rash.
- Treatment: Steroids (eg, prednisone 25–50 mg PO for 5–10 days); antihistamines for rash and pruritus (eg, cetirizine 10 mg PO once daily or loratadine 10 mg PO daily).
- Prophylaxis: Consider in patients with bulky lymph nodes (>5 cm); administer steroids (eg, prednisone 20 mg PO for 5–7 days followed by rapid taper over 5–7 days).

Prevention of Pralatrexate-Induced Mucositis[c,d,e]

- Vitamin B12 (cyanocobalamin) at a dose of 1000 mcg intramuscular to be started no more than 10 weeks prior to starting therapy with pralatrexate and then every 8–10 weeks.
- Oral folic acid 1–1.25 mg daily to be started within 10 days of starting therapy and continuing for 30 days after the last dose of pralatrexate.
- Consider use of oral leucovorin 25 mg 3 times daily for 2 consecutive days (total of 6 doses), starting 24 hours after each dose of pralatrexate.

Mogamulizumab and Graft-Versus-Host Disease (GVHD)

- A retrospective study showed a particularly high risk of developing GVHD in patients proceeding to allogeneic HCT within 50 days of mogamulizumab (Fuji S, et al. J Clin Oncol 2016;34:3426-3433).

Mogamulizumab and Drug Eruption

- Mogamulizumab has been associated with a drug eruption that can clinically mimic cutaneous T-cell lymphoma. Skin biopsy is recommended to distinguish progression of disease versus drug eruption (Chen L, et al JAMA Dermatology 2019;155:968-971; Hirotsu K, et al JAMA Dermatol 2021;157:700-707).

[c] Mould DR, Sweeney K, Duffull SB, et al. A population pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of pralatrexate in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's or Hodgkin's lymphoma. Clin Pharmacol Ther 2009;86:190-196.
[d] Shustov AR, Shinohara MM, Dakhil SR, et al. Management of mucositis with the use of leucovorin as adjunct to pralatrexate in treatment of peripheral t-cell lymphomas (PTCL) – Results from a prospective multicenter phase 2 clinical trial. Blood 2018;132:2910.
[e] Koch E, Story SK, Geskin L. Preemptive leucovorin administration minimizes pralatrexate toxicity without sacrificing efficacy. Leuk Lymphoma 2013;54:2448-2451.

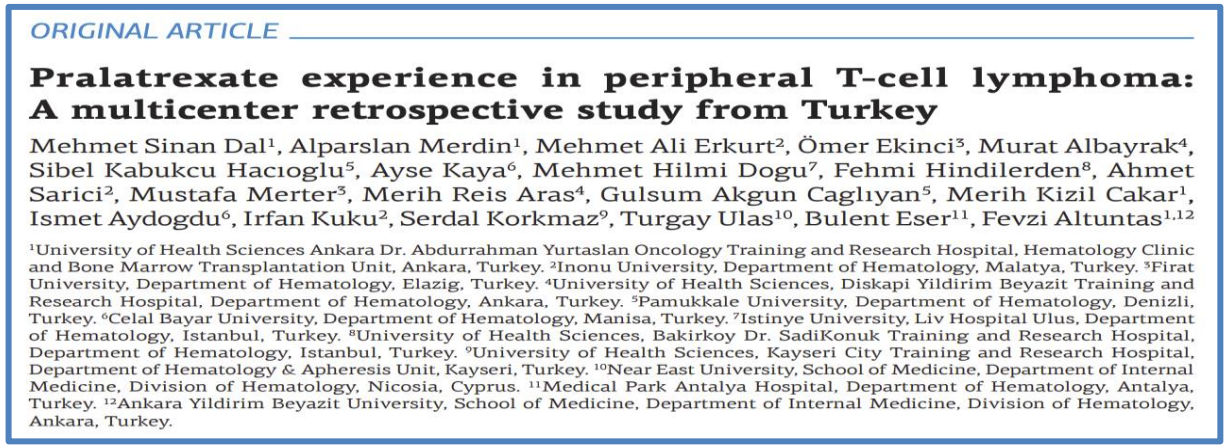
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

TCLYM-B
3 OF 3

Version 1.2022, 12/22//21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for T-Cell Lymphomas V.2.2022.

Pralatreksat: Türkiye Gerçek Yaşam Verisi



ORIGINAL ARTICLE

Pralatrexate experience in peripheral T-cell lymphoma: A multicenter retrospective study from Turkey

Mehmet Sinan Dal[1], Alparslan Merdin[1], Mehmet Ali Erkurt[2], Ömer Ekinci[3], Murat Albayrak[4], Sibel Kabukcu Hacıoglu[5], Ayse Kaya[6], Mehmet Hilmi Dogu[7], Fehmi Hindilerden[8], Ahmet Sarici[2], Mustafa Merter[3], Merih Reis Aras[4], Gulsum Akgun Caglıyan[5], Merih Kizil Cakar[1], Ismet Aydogdu[6], Irfan Kuku[2], Serdal Korkmaz[9], Turgay Ulas[10], Bulent Eser[11], Fevzi Altuntas[1,12]

[1]University of Health Sciences Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Hematology Clinic and Bone Marrow Transplantation Unit, Ankara, Turkey. [2]Inonu University, Department of Hematology, Malatya, Turkey. [3]Firat University, Department of Hematology, Elazig, Turkey. [4]University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara, Turkey. [5]Pamukkale University, Department of Hematology, Denizli, Turkey. [6]Celal Bayar University, Department of Hematology, Manisa, Turkey. [7]Istinye University, Liv Hospital Ulus, Department of Hematology, Istanbul, Turkey. [8]University of Health Sciences, Bakirkoy Dr. SadiKonuk Training and Research Hospital, Department of Hematology, Istanbul, Turkey. [9]University of Health Sciences, Kayseri City Training and Research Hospital, Department of Hematology & Apheresis Unit, Kayseri, Turkey. [10]Near East University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Nicosia, Cyprus. [11]Medical Park Antalya Hospital, Department of Hematology, Antalya, Turkey. [12]Ankara Yildirim Beyazit University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Ankara, Turkey.

PRALATREKSAT TR Verisi: Çok merkezli, retrospektif, tek kollu, gerçek yaşam verisi

- N: 20 (12 merkez)
- PTHL-NOS %40, MF %20
- Medyan yaş: 58.5
- Medyan sistemik tedavi: 3,5
- %65'ine tedavi öncesi otolog nakil uygulandı.
- ORR: **%55** (CR:%5 PR:%50)
- En sık yan etki: oral mukozit, trombositopeni

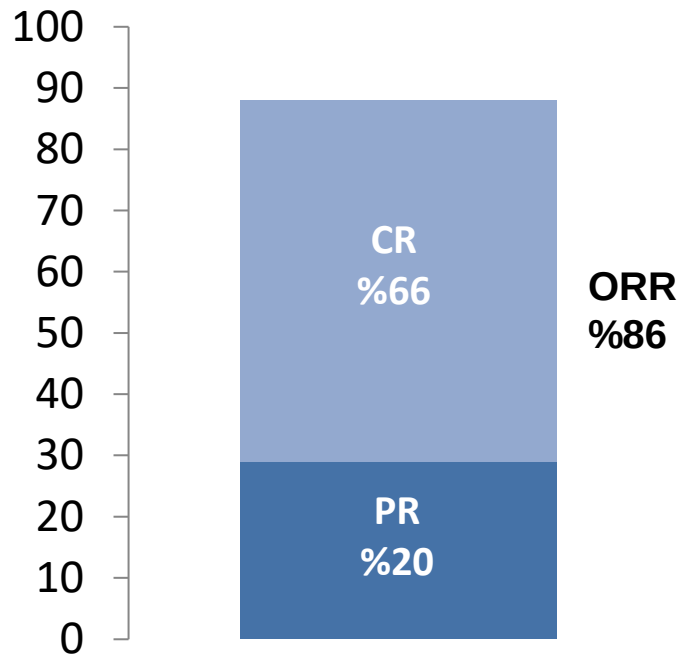
KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

J BUON 2021;26(4):1536.

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma

Barbara Pro,[1] Ranjana Advani,[2] Pauline Brice,[3] Nancy L. Bartlett,[4] Joseph D. Rosenblatt,[5] Tim Illidge,[6] Jeffrey Matous,[7] Radhakrishnan Ramchandren,[8] Michelle Fanale,[9] Joseph M. Connors,[10] Keenan Fenton,[11] Dirk Huebner,[12] Juan M. Pinelli,[11] Dana A. Kennedy,[11] and Andrei Shustov[13]



Çalışmanın 5-yıllık sonuçları:

- N: 58
- Hastaların **%86'sı** objektif yanıt (ORR: PR+CR) vermiştir, **%66'sı** tam remisyona (CR) ulaşmıştır.
- Hastaların **%97**'sinde tümör küçülmesi sağlanmıştır.
- Tam yanıtlı hastalarda 5-yıllık OS **%79,** PFS **%57** olup medyan OS ve medyan PFS'ye ulaşılamamıştır.
- 5-yıllık gözlem süresinin sonunda **16 hasta** halen remisyondadır.
- Halen remisyonda olan 16 hastanın 8'ine konsolidatif KHN uygulanmış, 8 hastaya BV sonrası başka hiçbir tedavi uygulanmamıştır.
- ALK pozitif ve negatif hastalarda benzer etkinlik gözlenmiştir.
- Periferik nöropati gelişen 30/33 (%91) hastada düzelme oldu.

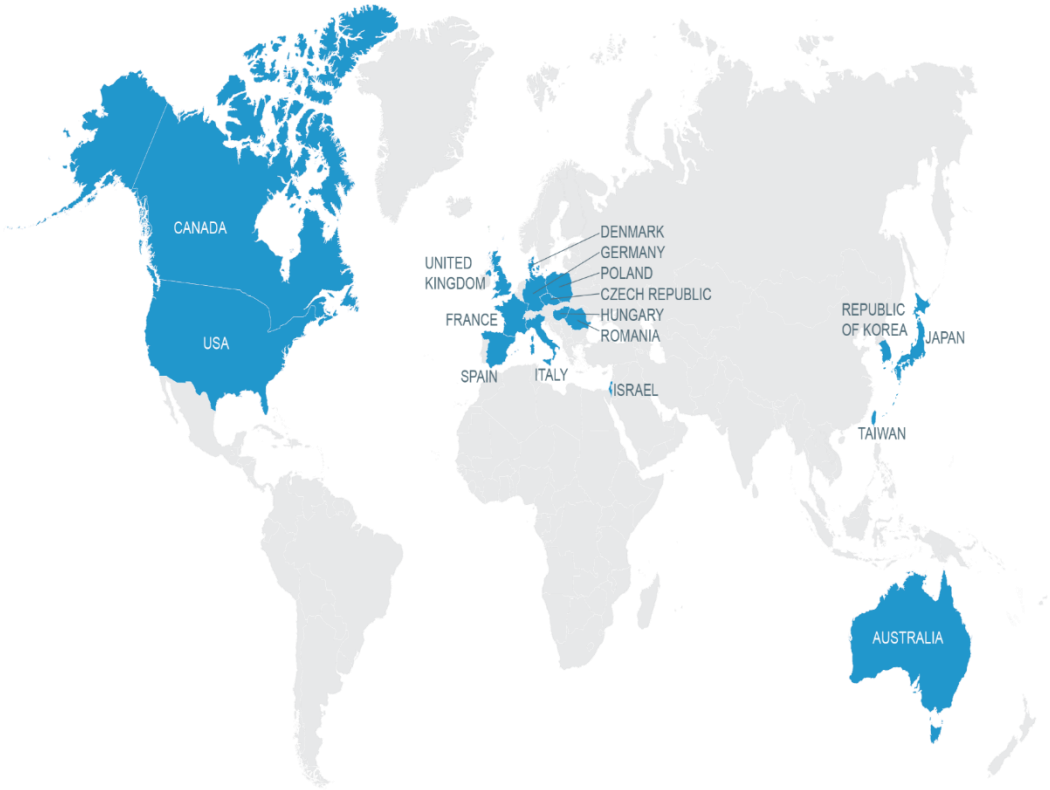
Pro B, et al. Blood 2017; 130: 2709.

Faz 3 ECHELON-2 Çalışması: CD30 Eksprese Eden Periferik T-Hücreli Lenfomalı (PTCL) Önceden Tedavi Edilmemiş Hastalarda Brentuximab Vedotin ve CHP (A + CHP) ile CHOP'un Karşılaştırıldığı Randomize, Çift-kör, Aktif-Kontrollü Çalışmasının Sonuçları

Steven Horwitz, Owen A O'Connor, Barbara Pro, Tim Illidge, Michelle Fanale, Ranjana Advani, Nancy L Bartlett, Jacob Haaber Christensen, Franck Morschhauser, Eva Domingo-Domenech, Giuseppe Rossi, Won Seog Kim, Tatyana Feldman, Anne Lennard, David Belada, Árpád Illés, Kensei Tobinai, Kunihiro Tsukasaki, Su-Peng Yeh, Andrei Shustov, Andreas Hüttmann, Kerry J Savage, Sam Yuen, Swaminathan Iyer, Pier Luigi Zinzani, Zhaowei Hua, Meredith Little, Shangbang Rao, Joseph Woolery, Thomas Manley, Lorenz Trümper

Horwitz S. Lancet 2019; 393:229.

ECHELON-2: çift kör, aktif kontrollü, randomize, global faz III çalışma



17 ülke

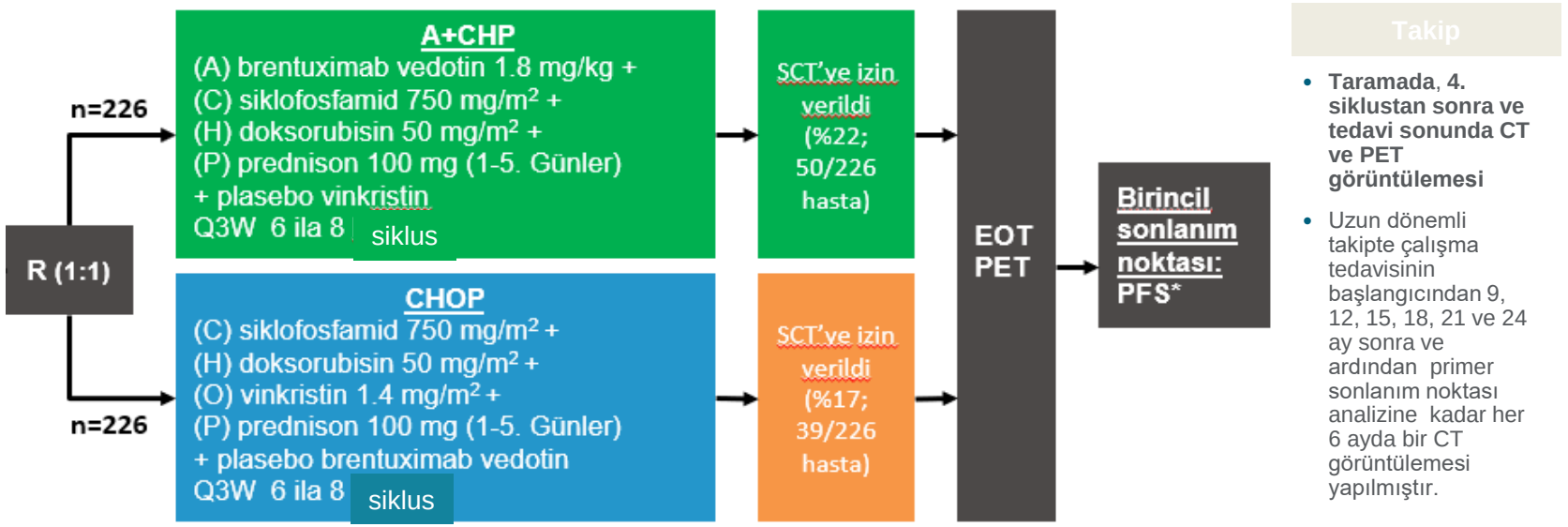
132 merkez

452 PTHL hastası

Horwitz S. Lancet 2019; 393:229.

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

ECHELON-2: Çalışma Tasarımı ve Sonlanım Noktaları



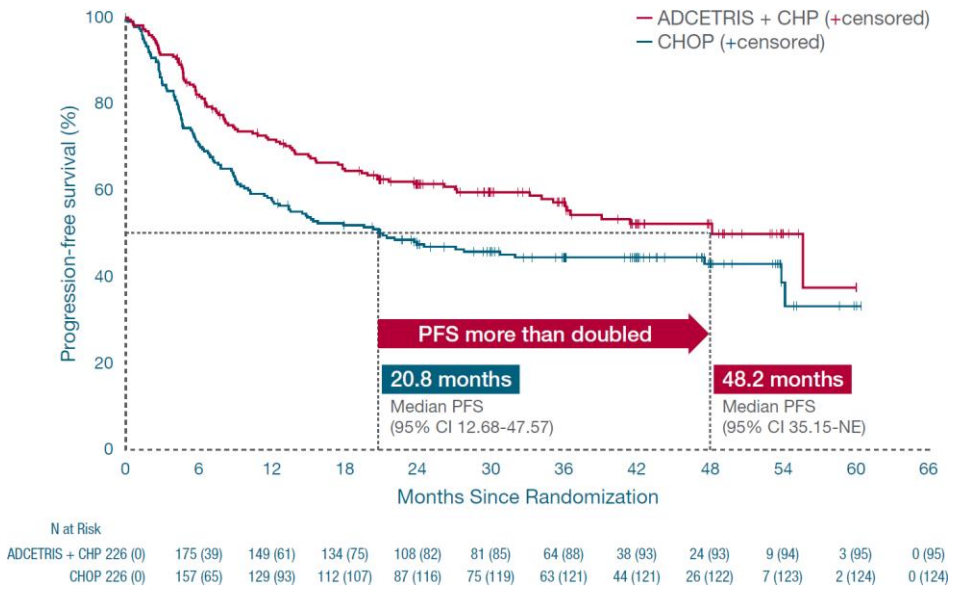
- Primer sonlanım noktası BICR (körlemeli bağımsız merkezi değerlendirme)'ye göre PFS'dir
- Başlıca sekonder sonlanım noktaları: OS, ORR/CR oranı, sALCL'de PFS (BICR'a göre), güvenlilik

Horwitz S, et al. *Lancet.* 2019;19;393(10168):229.

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

CHOP ile kıyaslandığında BV + CHP medyan PFS'yi iki katından daha fazla arttırmıştır

PFS (ITT popülasyonu)



Medyan 36.2 ay takipte

- 3-yıllık PFS
  - BV + CHP: **%57.1**
  - CHOP: **%44.4**

- BV+ CHP, PFS riskinde % 29 azalma sağlamıştır (HR: 0.71; *P*=0.0110)

Horwitz S, et al. Lancet. 2019;19;393(10168):229.

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

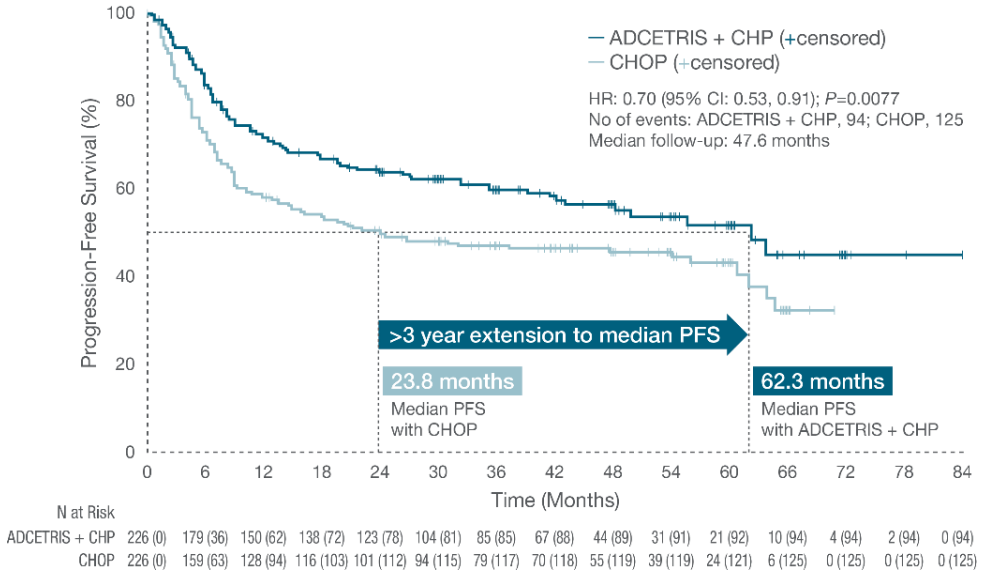
ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ANNALS OF ONCOLOGY driving innovation in oncology

ORIGINAL ARTICLE

The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma☆

Araştırıcıya göre PFS (ITT populasyonu)



Medyan 47.6 aylık takipte

- Medyan PFS
  - BV+ CHP: **62.3 ay**
  - CHOP: **23.8 ay**

- BV + CHP , PFS riskinde %30 azalma sağlamıştır (HR: 0.70; *P*=0.0077)

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

Horwitz S. Ann Oncol 2022; 33(3):288.

ECHELON-2’nin 5- Yıllık Güncellemesi:Tekrar BV Tedavisi

A+CHP kolunda tekrar BV tedavisi

	Genel n=29	sALCL n=19	PTCL-NOS n=5	AITL n=5
Yanıt oranı, n (%)	**17 (59)**	**12 (63)**	**3 (60)**	**2 (40)**
CR	11 (38)	8 (42)	2 (40)	1 (20)
PR	6 (21)	4 (21)	1 (20)	1 (20)

*BV ile yeniden tedavi veya 1. basamak tedaviden sonraki ilk BV tedavisi süresi 12 hasta için hesaplanmamıştır (A + CHP kolunda 2 ve CHOP kolunda 10 hasta). Bu hastalardan 2'si tedaviye devam ediyordu ve kalan 10 hasta için tedavinin bitiş tarihi eksikti.

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

. *Horwitz S. Ann Oncol 2022; 33(3):288.*

5-Yıllık Veriler : Periferik nöropati

BV + CHP uzatılmış izlemde de yönetilebilir bir güvenlilik profili sergilemeye devam etmiştir:

	Brentuksimab vedotin+CHP N=223	CHOP N=226
Tedaviyle gelişen PN, n	**117 (%52)**	**124 (%55)**
Tüm PN olaylarında tam iyileşme veya düzelme	**84 (%72)**	**97 (%78)**
Son vizitte PN'nin **devam ettiği hastalar**	47 (%21)	42 (%19)
Grade 1	**33**	30
Grade 2	**13**	11
Grade 3	1	1

aTam iyileşme, sekelli veya sekelsiz geçen/iyileşen; veya önceden var olan olaylar için en son değerlendirmeden itibaren başlangıç düzeyine veya daha düşük önem derecesine geri dönme olarak tanımlanmıştır. bDüzelme, en kötü dereceden en az 1 derece iyileşme olması ve daha sonra kötüleşme olmaması şeklinde tanımlanmıştır.

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

. *Horwitz S. Ann Oncol 2022; 33(3):288.*

Chidamide

Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma

Y. Shi[1*], M. Dong[1], X. Hong[2], W. Zhang[3], J. Feng[4], J. Zhu[5], L. Yu[6], X. Ke[7], H. Huang[8], Z. Shen[9], Y. Fan[10], W. Li[11], X. Zhao[12], J. Qi[13], H. Huang[14], D. Zhou[15], Z. Ning[16] & X. Lu[16]

- N: 79
- PTCL NOS %22, ENKL %22, AITL %13%
- Chidamide 30 mg oral (2/7)

- ORR: %28 CR: %14
- Medyan PFS: 2.1 ay, OS: 21.4 ay
- **AITL'de** ORR: **%50** CR: **%40**

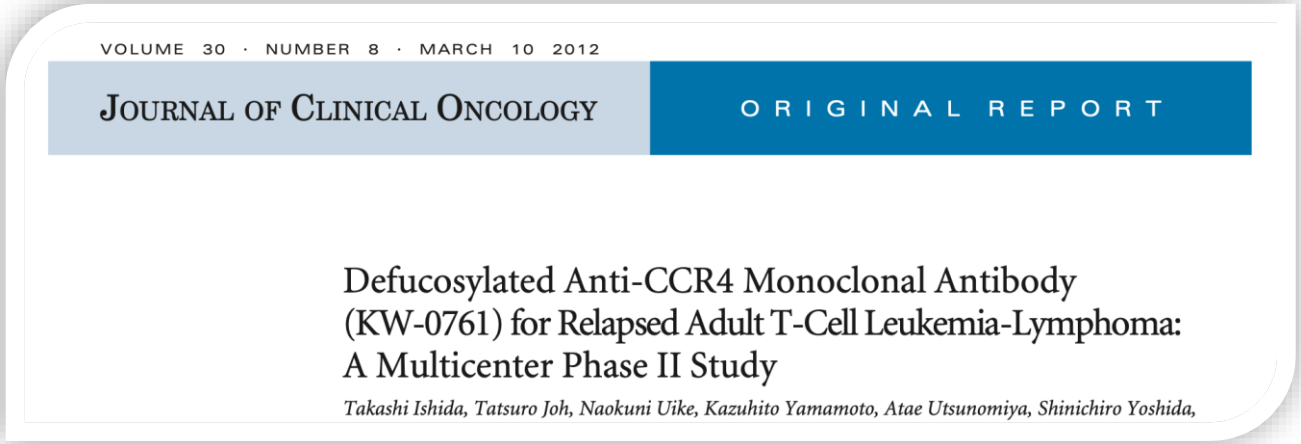
- Yan etki (≥ grade 3): trombositopeni %22, lökopeni %13, nötropeni %11

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

Ann. Oncol 2015;26:1766.

Mogamulizumab

- Mogamulizumab: CCR4 (CC chemokine receptor 4) monoklonal antikor
- CCR4: PTCL-NOS %38+, AITL %35+, ALK-pozitif ALCL %100+, ALK-negatif ALCL %50+


VOLUME 30 · NUMBER 8 · MARCH 10 2012
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
ORIGINAL REPORT

Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study

Takashi Ishida, Tatsuro Joh, Naokuni Uike, Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Shinichiro Yoshida,

- N: 28
- Mogamulizumab 1 mg/kg/hf, 8 hf
- ORR:**%50** CR:**%30**
- PFS (medyan): 5.2 ay, OS (medyan): 13.7 ay

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

VOLUME 35 · NUMBER 28 · OCTOBER 1, 2017

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study

- Çok merkezli, tek kollu, açık etiketli çalışma
- En az bir basamak sistemik tedavi uygulanan R/R ALK+ ALCL tanısı almış toplam 26 hastada (1 ile ≤21 yaş) Crizotinib'in etkinliği değerlendirilmiştir.
- CRİZOTİNİB, 280 mg/m^2 (n: 20) veya 165 mg/m2 (n: 6) oral, günde 2 defa uygulanmıştır.
- ORR (n: 26): **%88** CR: **%81**
- Yanıt elde edilen 23 hastanın %39'unda en az 6 ay, %22'inde en az 12 ay yanıt devam etti.
- En sık yan etki: nötropeni (ALCL165 ve ALCL280 gruplarında sırasıyla %33 ve %70)

ALK-pozitif R/R sistemik ALCL tedavisinde 2021 yılında FDA onayı almıştır.

KOÇ ÜNİVERSİTESİ SCHOOL OF MEDICINE

Mosse YP. J Clin Oncol 2017; 35:3215.

BRIEF COMMUNICATION

Crizotinib in Advanced, Chemoresistant Anaplastic Lymphoma Kinase–Positive Lymphoma Patients

Carlo Gambacorti Passerini, Francesca Farina, Alessandra Stasia,

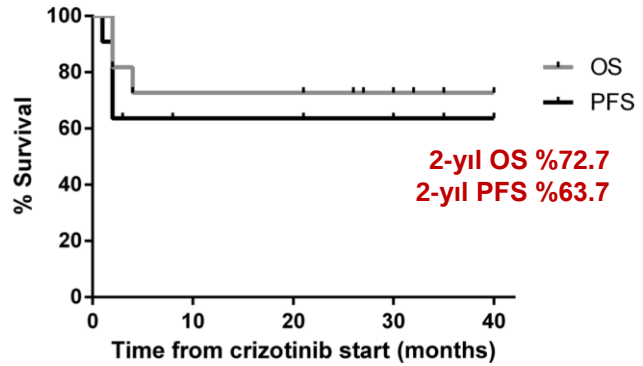


Table 1. Patient characteristics at the time of crizotinib treatment and response rates*

Patient No.	Age, y	Diagnosis	Stage (Ann Arbor)	ECOG	BM involvement, %†	Previous therapy lines	TTN LDH, days	TTN fever, days	Previous BMT	Response, duration, months
1	26	ALCL	IIIB	2	3–>0	CHOP, DHAP, HD-VP16	29	2	No	CR, >40
2	19	ALCL	IVB	3	8–>0	CHOP, DHAP, BEAM	22	10	ABMT	CR, 2 ‡
3	22	DLBCL	IVB	3	65–>0	BFM, HD-CTX, HD-AraC, Bortezomib	21	Na	ABMT	PR, 2 ‡
4	22	ALCL	IIB	1	0	CHOP, VAD, H-CyVAD	30	30	No	CR, >35
5	39	DLBCL	IVB	3	NA	BEP, CHOP, ICE, H-CyVAD	19	Na	No	SD ‡
6	20	ALCL	IIB	2	15–>0	CHOP, DHAP, BEAM	30	10	ABMT	CR, 2
7	47	ALCL	IIIBe	2	0	IEV, DHAP, CHOP	30	14	No	CR, >30
8	28	ALCL	IIIB	2	0	CHOP, DHAP, mini-BEAM	Na	Na	No	CR, 2
9	34	ALCL	IVBe	2	0	CHOP, ESHAP	Na	30	No*	CR, 3
10	38	ALCL	IVB	4	0	CHOP, DHAP, VIM	28	15	allogeneic	CR, 8
11	55	ALCL	IIIB	1	0	CHOP	30	30	No	CR, >21

Passerini CG. J Natl Cancer Inst 2014;106(2):djt378.

Yeni ajanlara ihtiyaç var…

Semptom yönetimi ve yaşam kalitesini iyileştirme

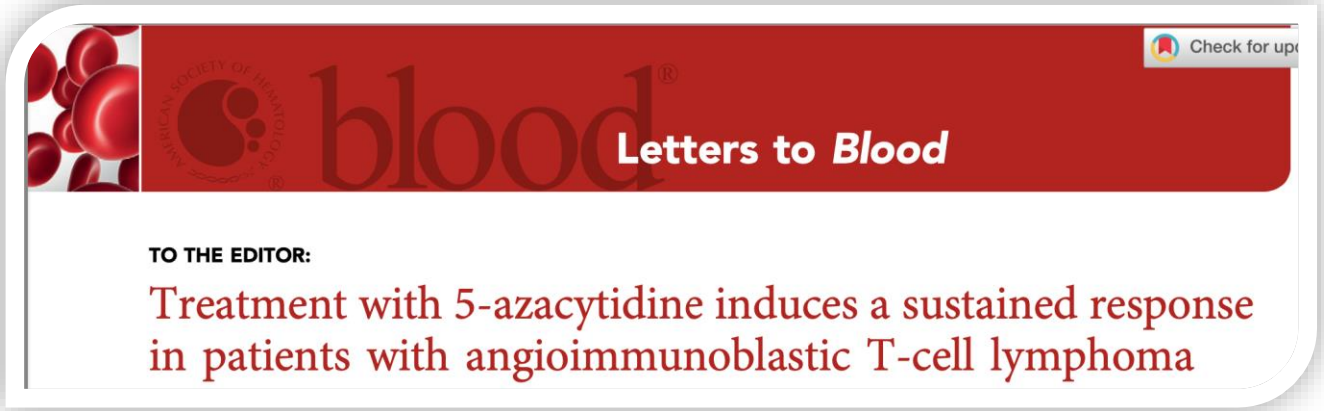
Nakile köprü sağlama

Relaps Refrakter PTHL'de Deneysel Tedaviler

- Hipometile edici ajanlar: 5-AZA
- PI3K/Akt/mTOR yolak inhibitörleri: Duvelisib, Everolimus
- İmmün kontrol noktası inhibitörleri : anti-PD1 ve diğer
- EZH2 inhibitörleri: Valemetostat
- IDH1, IDH2 inhibitörleri
- İmmünomodülatör ajanlar: Lenalidomid
- JAK inhibitörleri: Ruksolitinib, Cerdulatinib
- Apoptotik inhibitörler: Venetoklaks, ASTX660
- Anti-CD38 monoclonal antikorlar: Daratumomab
- Bi-spesifik CD30 bazlı immünoterapi: AFM-13

Hipometile Edici Ajanlar

- AITL'de TET2 mutasyonu %83, DNMT3A mutasyonu %30 ve IDH 1/2 mutasyonu %45 görülür (1,2).



  - N: 12
  - 5-AZA, 75 mg/ m2, SC, 7 gün, 28 günde bir
  - ORR: **%75** (9/12) CR: **%50** (6/12) (5 hastada >23 ay tam yanıt devam etti)
  - PFS (medyan): 15 ay, OS (medyan): 21 ay

ORACLE: Randomized Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and the Safety of Oral Azacitidine (CC-486) Compared to Investigator's Choice Therapy in Patient With Relapsed or Refractory Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma

1.Fukumoto K. Cancer Sci 2018;109:490–6. 2.Gaulard P. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019;19:S106–8. 3. Lemonnier F. Blood 2018;132:2305–9.

PI3K/Akt/mTOR Yolak İnhibitörleri

Duvelisib (oral PI3K-delta-gamma inhibitör)

- N: 16 (R/R PTCL)
- ORR: **%50,** CR: **%19,** PFS (medyan): 8.3 ay

Everolimus (oral mTOR inhibitör)

- N: 16 (R/R PTCL)
- ORR: **%44**, CR: **%19,** PFS (medyan): 4.1ay, OS (medyan): 10.2 ay

Horwitz SM. Blood. 2018;131(8):888–898.
Witzig TE. Blood. 2015;126 (3):328–335.

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Nivolumab

- N: 5 (R/R PTCL)
- ORR: **%40**, CR: 0,
- PFS (medyan):14 hafta

Table 3. Efficacy Results

Tumor	OR, No. (%)	CR, No. (%)	PR, No. (%)	SD, No. (%)	Median PFS, Weeks (95% CI)
B-cell lymphoma (n = 31)	8 (26)	3 (10)	5 (16)	16 (52)	23 (7 to 44)
DLBCL (n = 11)	4 (36)	2 (18)	2 (18)	3 (27)	7 (6 to 29)
FL (n = 10)	4 (40)	1 (10)	3 (30)	6 (60)	NR (7 to NR)
Other B-cell lymphoma (n = 10)	0	0	0	7 (70)	11 (3 to 39)
T-cell lymphoma (n = 23)	4 (17)	0	4 (17)	10 (43)	10 (7 to 33)
MF (n = 13)	2 (15)	0	2 (15)	9 (69)	10 (7 to 35)
PTCL (n = 5)	2 (40)	0	2 (40)	0	14 (3 to NR)
Other CTCL (n = 3)	0	0	0	0	7 (6 to NR)
Other non-CTCL (n = 2)	0	0	0	1 (50)	10 (2 to 18)
Multiple myeloma (n = 27)	1 (4)	1 (4)*	0	17 (63)	10 (5 to 15)

Abbreviations: CR, complete response; CTCL, cutaneous T-cell lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; MF, mycosis fungoides; NR, not reported; OR, objective response; PFS, progression-free survival; PR, partial response; PTCL, peripheral T-cell lymphoma; SD, stable disease.
*CR was obtained after radiotherapy. SD was the best response to nivolumab.

Pembrolizumab

- N: 18 (R/R PTCL)
- ORR: **%33**, CR: **%27**
- PFS (medyan): 3.2 ay
- %88'i tedaviye ara verdi: progresyon (n:11), ölüm (n:1), toksisite (n:2), hasta tercihi (n:1), hekim tercihi (n:1) ve 1 kök hücre nakli (n:1)

Lesokhin AM. J Clin Oncol 2016; 34:2698.
Witzig TE. Blood. 2015;126 (3):328–335.

Relaps Refrakter PTHL'de

Deneysel Kombinasyon Tedavileri

R/R PTHL'de Deneysel Kombinasyon Tedavileri

Table 5 Experimental Combinations of Approved Agents in R/R PTCLs

Agent	Trial	N of PTCLs	ORR (%) CR (%)	Median DOR (Months)	PFS (Months) 95% CI	OS (Months) 95% CI	Grade ≥3 AEs
Romidepsin + pralatrexate[61]	I/II	14	71 40	4.29	4.4 (1.2-NR)	12.4 (8.1-NR)	Anemia (29%), Thrombocytopenia (28%), Febrile neutropenia (14%), Mucositis oral (14%), Sepsis (7%)
Romidepsin + oral Azacitidine[63]	I	11	73 55	Not reached	Not reached	Not reported	Neutropenia (42%), lymphopenia (42%), thrombocytopenia (27%), hypotension (12%), hyponatremia (8%)
Romidepsin + duvelisib[64]	I/II	35	51 17	9.1	8.8 (NA)	Not reported	Neutropenia (18%), increased ALT/AST (15%), hyponatremia (12%)
Duvelisib + bortezomib[64]	I/II	28	32 11	9.3	3.5 (NA)	Not reported	Neutropenia (18%), 1 pt with grade 5 Stevens-Johnson syndrome
Romidepsin + lenalidomide[79] (NCT02232516)	I/II	21	53 10.5	Not reported	15.3 weeks	Not reached	Neutropenia (48%), thrombocytopenia (38%), anemia (33%)
Romidepsin + carfilzomib + lenalidomide[79]	I/II	17	50 31	9.6 weeks	9.7 weeks	Not reported	Neutropenia and thrombocytopenia in more than 10% of pts
Bortezomib + panobinostat[65]	II	25	43 22	5.6	2.6	9.9	Thrombocytopenia (68%), neutropenia (40%), diarrhea (20%), asthenia (8%)

Saleh K. J Exp Pharmacol 2021; 13: 577.

R/R PTHL'de Deneysel Kombinasyon Tedavileri

Table 5 Experimental Combinations of Approved Agents in R/R PTCLs

Agent	Trial	N of PTCLs	ORR (%) CR (%)	Median DOR (Months)	PFS (Months) 95% CI	OS (Months) 95% CI	Grade ≥3 AEs
Romidepsin + pralatrexate[61]	I/II	14	71 40	4.29	4.4 (1.2-NR)	12.4 (8.1-NR)	Anemia (29%), Thrombocytopenia (28%), Febrile neutropenia (14%), Mucositis oral (14%), Sepsis (7%)
Romidepsin + oral Azacitidine[63]	I	11	73 55	Not reached	Not reached	Not reported	Neutropenia (42%), lymphopenia (42%), thrombocytopenia (27%), hypotension (12%), hyponatremia (8%)
Romidepsin + duvelisib[64]	I/II	35	51 17	9.1	8.8 (NA)	Not reported	Neutropenia (18%), increased ALT/AST (15%), hyponatremia (12%)
Duvelisib + bortezomib[64]	I/II	28	32 11	9.3	3.5 (NA)	Not reported	Neutropenia (18%), 1 pt with grade 5 Stevens-Johnson syndrome
Romidepsin + lenalidomide[79] (NCT02232516)	I/II	21	53 10.5	Not reported	15.3 weeks	Not reached	Neutropenia (48%), thrombocytopenia (38%), anemia (33%)
Romidepsin + carfilzomib + lenalidomide[79]	I/II	17	50 31	9.6 weeks	9.7 weeks	Not reported	Neutropenia and thrombocytopenia in more than 10% of pts
Bortezomib + panobinostat[65]	II	25	43 22	5.6	2.6	9.9	Thrombocytopenia (68%), neutropenia (40%), diarrhea (20%), asthenia (8%)

Saleh K. J Exp Pharmacol 2021; 13: 577.

R/R PTHL'de Deneysel Kombinasyon Tedavileri

Table 5 Experimental Combinations of Approved Agents in R/R PTCLs

Agent	Trial	N of PTCLs	ORR (%) CR (%)	Median DOR (Months)	PFS (Months) 95% CI	OS (Months) 95% CI	Grade ≥3 AEs
Romidepsin + pralatrexate[61]	I/II	14	71 40	4.29	4.4 (1.2-NR)	12.4 (8.1-NR)	Anemia (29%), Thrombocytopenia (28%), Febrile neutropenia (14%), Mucositis oral (14%), Sepsis (7%)
Romidepsin + oral Azacitidine[63]	I	11	73 55	Not reached	Not reached	Not reported	Neutropenia (42%), lymphopenia (42%), thrombocytopenia (27%), hypotension (12%), hyponatremia (8%)
Romidepsin + duvelisib[64]	I/II	35	51 17	9.1	8.8 (NA)	Not reported	Neutropenia (18%), increased ALT/AST (15%), hyponatremia (12%)
Duvelisib + bortezomib[64]	I/II	28	32 11	9.3	3.5 (NA)	Not reported	Neutropenia (18%), 1 pt with grade 5 Stevens-Johnson syndrome
Romidepsin + lenalidomide[79] (NCT02232516)	I/II	21	53 10.5	Not reported	15.3 weeks	Not reached	Neutropenia (48%), thrombocytopenia (38%), anemia (33%)
Romidepsin + carfilzomib + lenalidomide[79]	I/II	17	50 31	9.6 weeks	9.7 weeks	Not reported	Neutropenia and thrombocytopenia in more than 10% of pts
Bortezomib + panobinostat[65]	II	25	43 22	5.6	2.6	9.9	Thrombocytopenia (68%), neutropenia (40%), diarrhea (20%), asthenia (8%)

Saleh K. J Exp Pharmacol 2021; 13: 577.

R/R PTHL'de Deneysel Kombinasyon Tedavileri

Table 5 Experimental Combinations of Approved Agents in R/R PTCLs

Agent	Trial	N of PTCLs	ORR (%) CR (%)	Median DOR (Months)	PFS (Months) 95% CI	OS (Months) 95% CI	Grade ≥3 AEs
Romidepsin + pralatrexate[61]	I/II	14	71 40	4.29	4.4 (1.2-NR)	12.4 (8.1-NR)	Anemia (29%), Thrombocytopenia (28%), Febrile neutropenia (14%), Mucositis oral (14%), Sepsis (7%)
Romidepsin + oral Azacitidine[63]	I	11	73 55	Not reached	Not reached	Not reported	Neutropenia (42%), lymphopenia (42%), thrombocytopenia (27%), hypotension (12%), hyponatremia (8%)
Romidepsin + duvelisib[64]	I/II	35	51 17	9.1	8.8 (NA)	Not reported	Neutropenia (18%), increased ALT/AST (15%), hyponatremia (12%)
Duvelisib + bortezomib[64]	I/II	28	32 11	9.3	3.5 (NA)	Not reported	Neutropenia (18%), 1 pt with grade 5 Stevens-Johnson syndrome
Romidepsin + lenalidomide[79] (NCT02232516)	I/II	21	53 10.5	Not reported	15.3 weeks	Not reached	Neutropenia (48%), thrombocytopenia (38%), anemia (33%)
Romidepsin + carfilzomib + lenalidomide[79]	I/II	17	50 31	9.6 weeks	9.7 weeks	Not reported	Neutropenia and thrombocytopenia in more than 10% of pts
Bortezomib + panobinostat[65]	II	25	43 22	5.6	2.6	9.9	Thrombocytopenia (68%), neutropenia (40%), diarrhea (20%), asthenia (8%)

Saleh K. J Exp Pharmacol 2021; 13: 577.

R/R PTHL'de Deneysel Kombinasyon Tedavileri

Table 5 Experimental Combinations of Approved Agents in R/R PTCLs

Agent	Trial	N of PTCLs	ORR (%) CR (%)	Median DOR (Months)	PFS (Months) 95% CI	OS (Months) 95% CI	Grade ≥3 AEs
Romidepsin + pralatrexate[61]	I/II	14	71 40	4.29	4.4 (1.2-NR)	12.4 (8.1-NR)	Anemia (29%), Thrombocytopenia (28%), Febrile neutropenia (14%), Mucositis oral (14%), Sepsis (7%)
Romidepsin + oral Azacitidine[63]	I	11	73 55	Not reached	Not reached	Not reported	Neutropenia (42%), lymphopenia (42%), thrombocytopenia (27%), hypotension (12%), hyponatremia (8%)
Romidepsin + duvelisib[64]	I/II	35	51 17	9.1	8.8 (NA)	Not reported	Neutropenia (18%), increased ALT/AST (15%), hyponatremia (12%)
Duvelisib + bortezomib[64]	I/II	28	32 11	9.3	3.5 (NA)	Not reported	Neutropenia (18%), 1 pt with grade 5 Stevens-Johnson syndrome
Romidepsin + lenalidomide[79] (NCT02232516)	I/II	21	53 10.5	Not reported	15.3 weeks	Not reached	Neutropenia (48%), thrombocytopenia (38%), anemia (33%)
Romidepsin + carfilzomib + lenalidomide[79]	I/II	17	50 31	9.6 weeks	9.7 weeks	Not reported	Neutropenia and thrombocytopenia in more than 10% of pts
Bortezomib + panobinostat[65]	II	25	43 22	5.6	2.6	9.9	Thrombocytopenia (68%), neutropenia (40%), diarrhea (20%), asthenia (8%)

Saleh K. J Exp Pharmacol 2021; 13: 577.

CAR-T Hücre Tedavisi

CLINICAL MEDICINE

The Journal of Clinical Investigation

Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor–redirected lymphocytes

Carlos A. Ramos,[1,2] Brandon Ballard,[1] Huimin Zhang,[1] Olga Dakhova,[1] Adrian P. Gee,[1] Zhuyong Mei,[1] Mrinalini Bilgi,[1]

Table 1. Patient characteristics

UPIN	Age	Sex	Diagnosis	Previous therapies	Time from last chemotherapy treatment	DL	CAR$^+$ cells in product (%)	CAR$^+$ T cells/ m^2 infused	Number of infusions	Best response	Current outcome
1	31	M	NS HL	ABVD, ICE, GDP, XRT, HDT/ASCT, EBV-CTL, brentuximab, ^{90}Y-anti-Tac, IC/ methylprednisolone	3 mo	1	90	2×10^7	2	SD × 8 wk	Alive with disease
2	48	M	Cutaneous ALK$^-$ ALCL	Methotrexate, pralatrexate, bortezomib, everolimus, brentuximab	9 mo	1	90	2×10^7	1	NR	Alive with disease
3	37	M	NS HL	ABVD, ESHAP, IGEV, HDT/ASCT	15 mo	2	90	1×10^8	2	SD × 6 wk	Dead from heart disease
4	23	M	NS HL	ABVD, ESHAP, IGEV, rituximab, C-MOPP, brentuximab	6 mo	2	89	1×10^8	2	SD × 6 wk	Alive with disease
5	20	M	NS HL	ABVE-PC, XRT, IGEV, gemcitabine/ brentuximab, HDT/ASCT, rituximab, prednisone	8 mo	3	90	2×10^8	1	NR	Dead from disease
6	36	M	NS HL	ABVD, IE-brentuximab, R-DHAP, GND, vorinostat, sirolimus, bendamustine, HDT/ASCT	1 mo	3	90	2×10^8	2	CR × 36+ mo	Alive, NED
7	65	F	DLBCL/MC HL	R-CHOP, ICE, HDT/ASCT, ABVD	1 mo	3	89	2×10^8	1	CCR × 24+ mo	Alive, NED
8	22	F	NS HL	ABVD, ICE, HDT/ASCT, brentuximab, GND, bendamustine	2 mo	3	85	2×10^8	1	NR	Alive with disease
9	30	F	Systemic ALK$^+$ ALCL	CHOP, brentuximab, crizotinib	8 mo	3	90	2×10^8	4	CR × 9 mo	Alive with disease

Ramos C. J Clin Invest 2017; 127(9):3462.

CAR-T Hücre Tedavisi

CLINICAL MEDICINE

The Journal of Clinical Investigation

Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor–redirected lymphocytes

Carlos A. Ramos,[1,2] Brandon Ballard,[1] Huimin Zhang,[1] Olga Dakhova,[1] Adrian P. Gee,[1] Zhuyong Mei,[1] Mrinalini Bilgi,[1]

Table 1. Patient characteristics

UPIN	Age	Sex	Diagnosis	Previous therapies	Time from last chemotherapy treatment	DL	CAR+ cells in product (%)	CAR+ T cells/ m^2 infused	Number of infusions	Best response	Current outcome
1	31	M	NS HL	ABVD, ICE, GDP, XRT, HDT/ASCT, EBV-CTL, brentuximab, ^{90}Y-anti-Tac, IC/ methylprednisolone	3 mo	1	90	2×10^7	2	SD × 8 wk	Alive with disease
2	48	M	Cutaneous ALK$^-$ ALCL	Methotrexate, pralatrexate, bortezomib, everolimus, brentuximab	9 mo	1	90	2×10^7	1	NR	Alive with disease
3	37	M	NS HL	ABVD, ESHAP, IGEV, HDT/ASCT	15 mo	2	90	1×10^8	2	SD × 6 wk	Dead from heart disease
4	23	M	NS HL	ABVD, ESHAP, IGEV, rituximab, C-MOPP, brentuximab	6 mo	2	89	1×10^8	2	SD × 6 wk	Alive with disease
5	20	M	NS HL	ABVE-PC, XRT, IGEV, gemcitabine/ brentuximab, HDT/ASCT, rituximab, prednisone	8 mo	3	90	2×10^8	1	NR	Dead from disease
6	36	M	NS HL	ABVD, IE-brentuximab, R-DHAP, GND, vorinostat, sirolimus, bendamustine, HDT/ASCT	1 mo	3	90	2×10^8	2	CR × 36+ mo	Alive, NED
7	65	F	DLBCL/MC HL	R-CHOP, ICE, HDT/ASCT, ABVD	1 mo	3	89	2×10^8	1	CCR × 24+ mo	Alive, NED
8	22	F	NS HL	ABVD, ICE, HDT/ASCT, brentuximab, GND, bendamustine	2 mo	3	85	2×10^8	1	NR	Alive with disease
9	30	F	Systemic ALK+ ALCL	CHOP, brentuximab, crizotinib	8 mo	3	90	2×10^8	4	CR × 9 mo	Alive with disease

Ramos C. J Clin Invest 2017; 127(9):3462.

CAR-T Hücre Tedavisi

CLINICAL MEDICINE

The Journal of Clinical Investigation

Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor–redirected lymphocytes

Carlos A. Ramos,[1,2] Brandon Ballard,[1] Huimin Zhang,[1] Olga Dakhova,[1] Adrian P. Gee,[1] Zhuyong Mei,[1] Mrinalini Bilgi,[1]

Table 1. Patient characteristics

UPIN	Age	Sex	Diagnosis	Previous therapies	Time from last chemotherapy treatment	DL	CAR⁺ cells in product (%)	CAR⁺ T cells/ m^2 infused	Number of infusions	Best response	Current outcome
1	31	M	NS HL	ABVD, ICE, GDP, XRT, HDT/ASCT, EBV-CTL, brentuximab, ^{90}Y-anti-Tac, IC/methylprednisolone	3 mo	1	90	2×10^7	2	SD × 8 wk	Alive with disease
2	48	M	Cutaneous ALK⁻ ALCL	Methotrexate, pralatrexate, bortezomib, everolimus, brentuximab	9 mo	1	90	2×10^7	1	NR	Alive with disease
3	37	M	NS HL	ABVD, ESHAP, IGEV, HDT/ASCT	15 mo	2	90	1×10^8	2	SD × 6 wk	Dead from heart disease
4	23	M	NS HL	ABVD, ESHAP, IGEV, rituximab, C-MOPP, brentuximab	6 mo	2	89	1×10^8	2	SD × 6 wk	Alive with disease
5	20	M	NS HL	ABVE-PC, XRT, IGEV, gemcitabine/brentuximab, HDT/ASCT, rituximab, prednisone	8 mo	3	90	2×10^8	1	NR	Dead from disease
6	36	M	NS HL	ABVD, IE-brentuximab, R-DHAP, GND, vorinostat, sirolimus, bendamustine, HDT/ASCT	1 mo	3	90	2×10^8	2	CR × 36+ mo	Alive, NED
7	65	F	DLBCL/MC HL	R-CHOP, ICE, HDT/ASCT, ABVD	1 mo	3	89	2×10^8	1	CCR × 24+ mo	Alive, NED
8	22	F	NS HL	ABVD, ICE, HDT/ASCT, brentuximab, GND, bendamustine	2 mo	3	85	2×10^8	1	NR	Alive with disease
9	30	F	Systemic ALK⁺ ALCL	CHOP, brentuximab, crizotinib	8 mo	3	90	2×10^8	4	CR × 9 mo	Alive with disease

Ramos C. J Clin Invest 2017; 127(9):3462.

Sonuç olarak, PTHL'lar …

- Klinik olarak agresif seyirli, kötü prognozlu heterojen bir lenfoma grubudur.
- CHOP-bazlı kombinasyon tedavileri en sık kullanılan stratejiler olup etkinliği sınırlıdır.
- Hastalık biyolojisi ve sürücü yolaklarının daha iyi anlaşılması ile hedefe yönelik tedaviler ivme kazanmaktadır.
- Yeni ajanların kombinasyon tedavileri ile sitotoksik ajanlara dirençli hastalıkta etkinlik artabilecek ve birinci basamak ve kurtarma tedavilerinde daha iyi sonuçlar sağlanabilecektir.
- Klinik çalışmalar, tedavi strateji basamaklarında ön planda düşünülmeli ve hastalar uygun koşullarda yönlendirilmelidir.

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

1 . KEMİK İLİĞİ NAKLİ HEMŞİRELİĞİ KURSU

10 EYLÜL 2022

SALON B

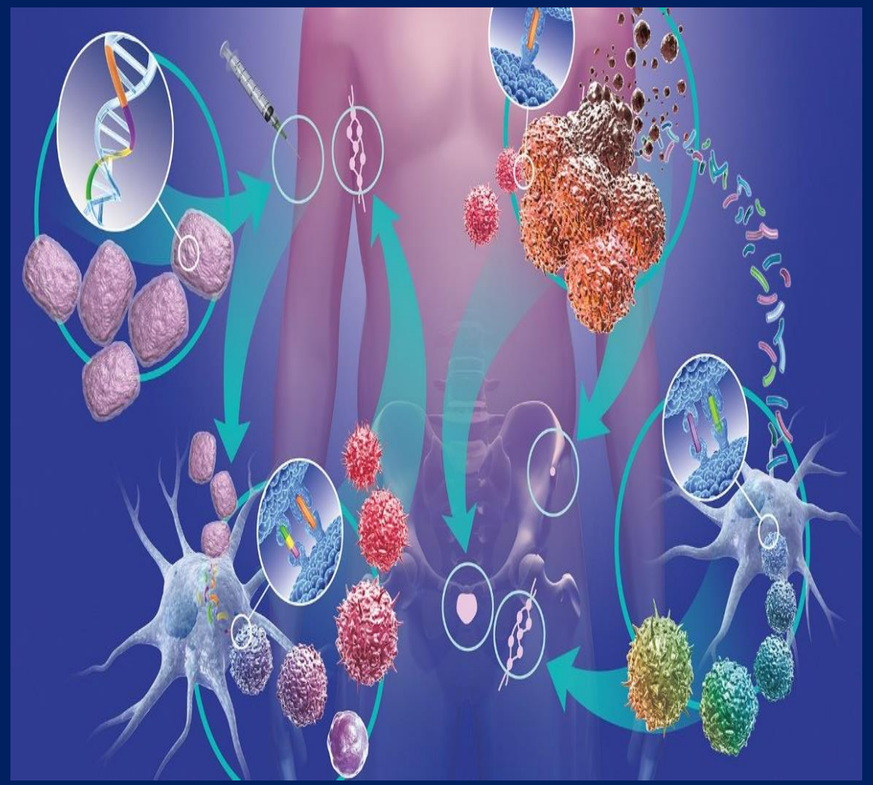
bistur Turizm & Organizasyon

09-11 Eylül 2022

En Sık Kullanılan Kemoterapik İlaçlar, Yan Etkileri ve Hemşirelik Yönetimi

Süheyla Uğurlu
Hemşire

Kemoterapi ve Amacı



Kemoterapi:

Kanser hücrelerinin yok edilmesinde kimyasal maddelerin kullanılmasıdır.

Kemoterapinin Amacı:

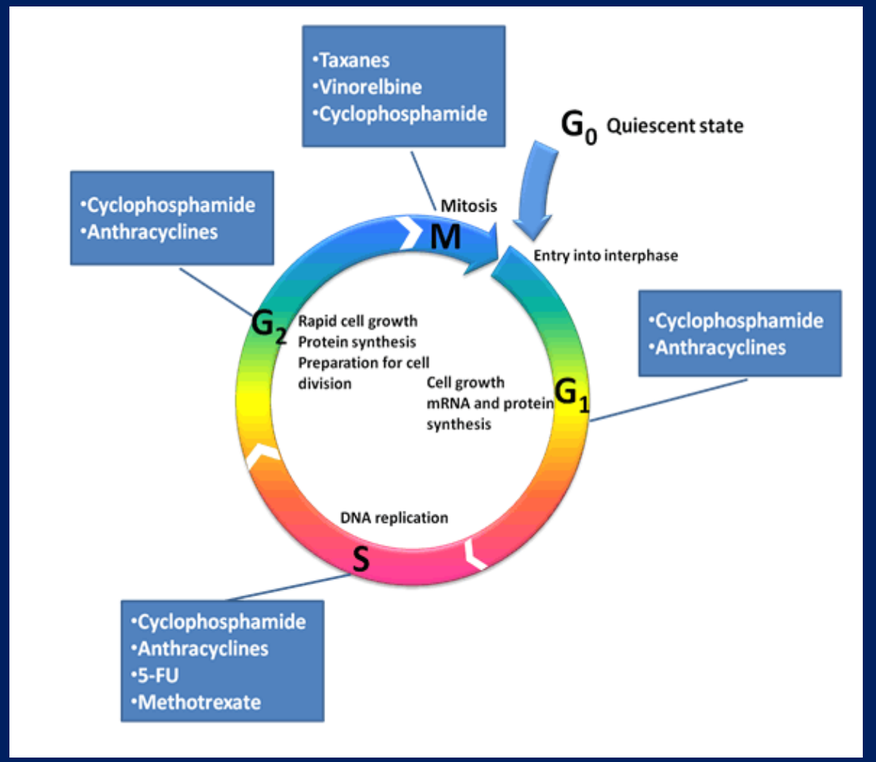
- Hastalığı iyileştirmek (kür)
- Hastalık belirtisi olmadan tümörün tamamen yok edilmesi.

- Kontrol altına almak
- İyileşme mümkün değil, ancak yaşamı uzatmak için uygulanması.

- Palyasyon sağlamak
- İyileşme ya da kontrol şansı mümkün değilse, hastanın yaşamını daha rahat hale getirebilmek için.

Kemoterapi İlacına Yönelik Bilinmesi Gereken Özellikler

- Etki şekli ve sınıfı
- Endikasyonları
- Farmokokinetiği
- Mevcut durumu
- Doz miktarı
- Hazırlanması
- Uygulanması
- İlaç etkileşimleri
- Kontrendikasyonları
- Yan etkileri ve yan etki yönetimi
- Uygulama öncesi yapılacak test ve değerlendirmeler



Antineoplastik İlaç Gruparı

Sitotoksik Antibiyotikler:

Antrasiklin Türevleri, (Doksorubisin Hidroklorid , Daunorubisin)

Vinka Alkoloidler ve diğer Bitkisel Alkoidler:

Vinciristin, Vinblastin

Alkilleyici İlaçlar;
Siklofosfamid, İfosfamid

Antimetabolikler

Antrasiklin Türevleri - Daunorubisin

- **Etki şekli:** DNA ve DNA ya bağlı RNA sentezini inhibe eder

- **Endikasyonları:** ALL, AML, APL ...

- **Metebolizması:** Karaciğerde metobolize olur.
  feces (%40*[ilaç değişmeden]), idrar (%5-12*) atılır.

- **Yarılanma ömrü:** **14-20saat (daunorubicinol;24-48 saat)**

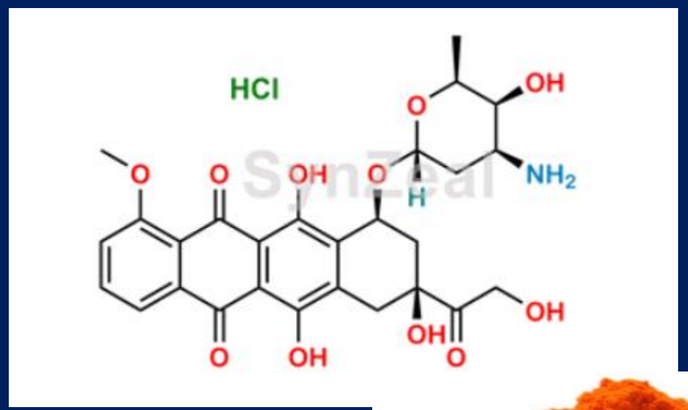
- **Doz ayarlama:** Scr > 3mg/dl ; %50, serum biluribin 1.2-3mg/dl; %75
  3-5 mg/dl;%50

- **Uygulama:** IV olarak İzotonik, % 5dex 3-45 dk inf
  infüzyon sonrası 150 ml İzotonik ile damar yolu yıkanmalı.

- **Takip paramereleri:** CBC, BFT, KCFT, EKG, **EKO**
  (sol ventrikül enjeksiyon fraksiyonu > %50-55)

uptodate

Antrasiklin Türevleri - Doksorubicin Hidroklorid



anti-tumor antibiotic

济南海航科技有限公司
Haihang Industry Co.,Ltd.

- **Endikasyonları:** ALL, AML, MM, HL, NHL…
- **Yarılanma ömrü:** **1-3 saat** -
- **Doz ayarlama:**

  Hemodiyadiz ; %75,
  Serum biluribin 1.2-3mg/dl; %50
  3-5 mg/dl; %25 -
- **Uygulama:**

  IV İzotonik, % 5 Dex
  Bolus
  24 saalik (SVK) infüzyon,

uptodate

Doksorubisin Hidroklorid / Daunorubisin

İlaç etkileşimleri:

X	DOXOrubicin (Conventional) DilTIAZem (CYP3A4 Inhibitors (Moderate))
X	DOXOrubicin (Conventional) Fluconazole (CYP3A4 Inhibitors (Moderate))
X	DOXOrubicin (Conventional) Voriconazole (CYP3A4 Inhibitors (Strong))

CYP3A4 ler Doxorubisinin serum konsantrasyonunu arttırır;
Doxorubicinin yan etkilerini artırır.

C	DAUNOrubicin (Conventional) (Anthracyclines) Cyclophosphamide
C	DOXOrubicin (Conventional) (Anthracyclines) Cyclophosphamide

Siklofosfamidin infüzyon yoluyla veya günde iki kez uygulanması veya lipozomal antrasiklin formülasyonlarının kullanılması kardiyotoksite riski azaltabilir.

Lexicomp®

Doksorubisin Hidroklorid / Daunorubisin

Yan etkileri:

- Kemik iliği baskılanması.
- Dermatolojik: Alopesi, **vezikan** özelliğe sahip…
- Gastrointestinal: Bulantı ve kusma, anoreksi, diyare, mukozit…
- Kardivasküler.: Aritmiler, EKG değişiklikleri...
- İdrar renginde değişiklik.

Lexicomp®

Doksorubisin Hidroklorid / Daunorubisin

İlaç	Maksimum kümülatif doz	Doz azaltma
Daunorubicin	550 mg/m^2 veya 20 mg/kg	***400-450 mg/m^2
Doxorubicin	450-500 mg/m^2	***400-450 mg/m^2
Lipozomal doxorubicin	>700 mg/m^2 tekrar kardiyak fonksiyon değerlendirme yapılabilir	
İdarubicin	IV = 160 mg/m^{2}PO = 400 mg/m^2	

***yaşlılar, mediastinal radyasyon, hipertansif kardiyomegali,

yüksek doz siklofosfamid ve diğer bazı sitotoksik ilaçlarla eşzamanlı tedavi birlikteliğinde (dakarbazin, daktinomisin, etoposid, mitomisin, melfalan, vinkristin ve bleomisin)

uptodate medscape

Doksorubisin Hidroklorid / Daunorubisin

Risk faktör	KV risk faktörleri ve kontrol için tedavi hedefi
Hipertansiyon	TA >130/80 mmHg olmalı TA >140/90mmHg veya hasta >80 yaş ise TA >160/90mmHg tedavi edilmeli
Diabet	HbA1c <7.5%
Dislipidemi	LDL kolesterol <1.8 mmol/L
Sigara kullanımı	Olmamalı
Obezite	BMI <25 kg/m^2
Yaşam tarzı	>haftada 2,5 saat orta-yoğun fiziksel aktivite

ACE inhibisyonu, anjiyotensin inhibisyonu ve β-blokajı da koruyucudur ve erken kardiyotoksisite belirtileri gösteren hastalarda kemoterapiden önce veya kemoterapi sırasında verildiğinde sol ventrikül disfonksiyonu gelişimini engellediği görülmektedir.

uptodate medscape

Doksorubisin Hidroklorid / Daunorubisin

- **Antrasiklin Kaynaklı Kardiyotoksisite,**
- **Akut:** Tek bir antrasiklin dozu sırasında veya hemen sonrasında ortaya çıkar ve hastaların <%1'inde görülür. Ventriküler disfonksiyon, EKG anormallikleri, aritmiler ve perikardit-miyokardit sendromu olarak kendini gösterebilir. Bu olayların çoğu geçicidir ve normalde bir hafta içinde düzelir ve dozla ilişkili değildir.

- **Erken başlangıçlı kronik ilerleyici:** Tipik olarak erken ortaya çıkar, ya tedavi sırasında ya da tedavinin kesilmesinden sonraki bir yıl içinde tipik olarak ilerleyici olabilen kardiyomiyopati olarak başvuran hastaların %1.6-2.1'inde meydana gelir.

- **Geç başlangıçlı kronik ilerleyici:** Tedavinin tamamlanmasından en az bir yıl sonra ilk dozdan itibaren 20 yıla kadar ortaya çıkar. Hastaların %1,6-5'inde ortaya çıkan belirtiler arasında düşük LVEF, kardiyomiyopati bulunur.

- **Kronik kardiyotoksisite:** Doza bağlıdır ve bir hastaya uygulanan toplam yaşam boyu kümülatif antrasiklinin dozunun aşılmaması sağlanarak risk en aza indirilebilir.

uptodate medscape

Doksorubisin Hidroklorid / Daunorubisin

- Nefes darlığı veya göğüs ağrısı gibi akut kardiyak semptomların başlaması tıbbi bir acil durumdur.
- Herhangi bir antrasiklin infüzyonunu durdurlur ve acil müdaheleye başvurlur.

➢ **Hasta eğitimi;**

- Solunum düzeninde herhangi bir değişiklik,
- Ekstremitelerde ödem,
- Çarpıntı,
- Göğüs ağrısı,
- Nefes darlığı gelişirse

en yakın hastanenin acil servisine gitmek veya ambulans çağırmak gereklidir.

İfosfamid

- **Etki şekli:** DNA zincirlerini çapraz bağlayarak DNA sentezini ve bölünmesini engeller

- **Endikasyonları:** HL ,NHL, ALL,

- **Metebolizması:** Karaciğer, CYP2B6(major), CYP3A4(minor), 2-3saat *prodrug*
  feces (% 4), idrar (% 10-20*) atılır.

- **Yarılanma ömrü:** 7-15 saat (doz ilişkili)

- **Doz ayarlama:** CrCl <10 ml/dk % 75 serum biluribin 3.1-5mg/dl de % 75
  > 5 kontrendike

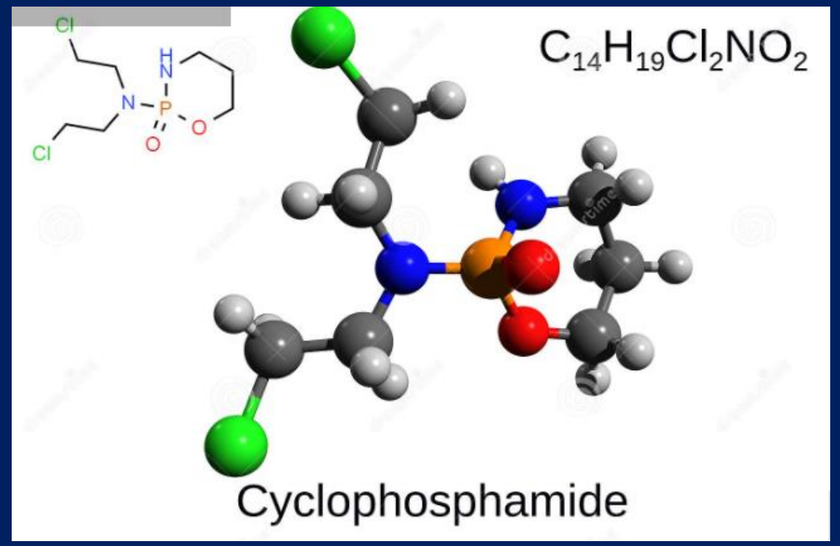
- **Uygulama:** IV İzotonik, %5 Dex
  30dk- sürekli infüzyon

- **Takip paramereleri:**

CBC, BFT, KCFT, viral markerlar (hepatit B), AÇT, idrar tahlil ve kültürü, EKG

uptodate

Siklofosfamid



- **Endikasyonları:**
  HL, NHL, MM, ALL, Otoimmun Hemolitik Anemi……
- **Metebolizması:**
- Karaciğer, CYP2B6(major), CYP3A4(minor), p*rodrug*

- **Yarılanma ömrü:** 3-12 saat

- **Uygulama:**
- **IM, İntraperitonal, intraplevral, oral,** IV
- puşe; **ilaç izotonik ile sulandırılır**
- İzotonik, %5Dex (max 20mg/ml) dilue edilir
  ıntravenöz doz; 500-1000mg; 20-30 dk,
  >1000mg 1-2 saatlik inf

uptodate

İfosfamid - Siklofosfamid

C	Ifosfamide DilTIAZem (CYP3A4 Inhibitors (Moderate))
C	Ifosfamide Fluconazole (CYP3A4 Inhibitors (Moderate))
C	Ifosfamide Voriconazole (CYP3A4 Inhibitors (Strong))

C	Ifosfamide Voriconazole (CYP3A4 Inhibitors (Strong))

C	Cyclophosphamide Allopurinol

İlaç etkileşimleri:

- Bir CYP3A4 inhibitörünün kullanımı, ifosfamidin metabolizmasını azaltabilir,
- İfosfamidin terapötik etkilerini azaltabilir
- Bazı toksisitelerin (örn., nefrotoksisite, nörotoksisite) riskini değiştirebilir.

- Allopurinol, Siklofosfamidin serum konsantrasyonunu artırabilir.

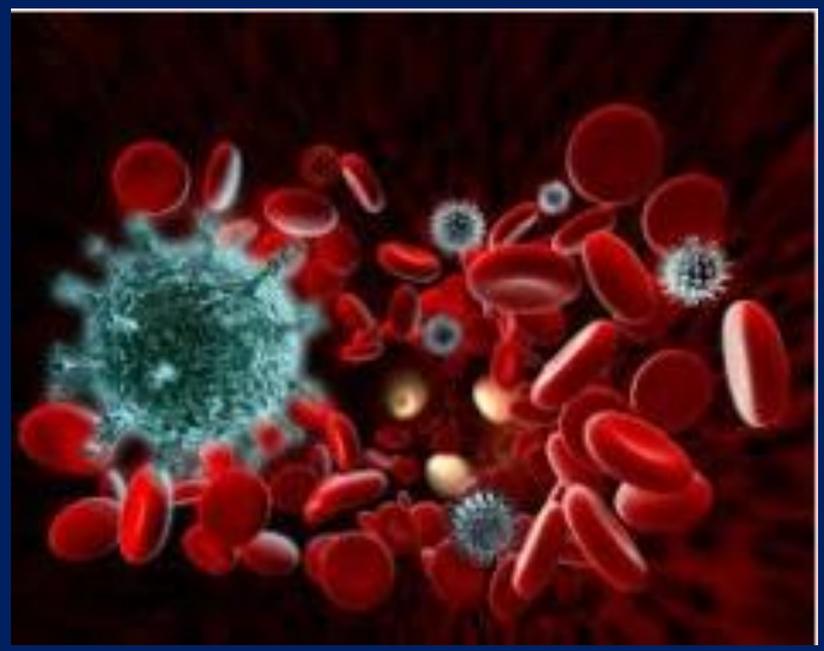
uptodate

İfosfamid - Siklofosfamid

- **Yan etkileri:**
- Kemik İliği Baskılanması.
- Dermatolojik: Alopesi, döküntü, ürtiker.
- Gastrointestinal: Bulantı- kusma (%60-90), anorexia, konstüpasyon, diare, tükrük salgısında artma, stomatit…
- Nörolojik:Yarı uyku hali, laterji, oryantasyonda bozukluk, konfüzyon, baş dönmesi, keyifsizlik…
- Genitroüriner: Hemorojik sistit, kreatinin yükselir...
- Diğer: Hiponatremi, hipokalemi, flebit, ateş, hipo veya hipertansiyon…

Hemorajik sistit - İfosfamid - Siklofosfamid

- Hemorajik sistit (HC), tüm mesaneyi tutan hemoraji ile birlikte yaygın mesane mukozal inflamasyonu ile karakterize inflamatuar bir süreçtir.



- Busulfan, siklofosfamid ve ifosfamid Mesane hasarına neden olabilen **akrolein** adı verilen bir karaciğer metaboliti üretir.

uptodate medscape

Hemorajik Sistit - İfosfamid - Siklofosfamid

Risk faktörleri:

- İlacın infüzyon hızı,
- İlacın metabolik hızı,
- Hastanın hidrasyon durumu,
- Hastanın idrar sıklığı ve çıkışı,
- Eşzamanlı ürotoksik ilaçlar.
- İntravezikal tedavi,
- Pelvik bölgeye radyoterapi (toplam radyasyon dozu, ışınlanan hacim, fraksiyonlama programı ve tekniği),
- Allojenik transplant ile ilişkili immünosupresyonu takiben enfeksiyon (BK virüsü, adenovirüs, CMV)

uptodate

Hemorajik Sistit - İfosfamid - Siklofosfamid

- **Erken Başlangıçlı Hemorajik Sistit,**
- Genellikle yüksek dozlarda çoklu kemoterapilerinin tamamlanmasından sonraki 72 saat içinde oluşabilir.

- **Geç Başlangıçlı Hemorajik Sistit,**
- Çoğunlukla allojenik hastalarının nakil sonrası gün + 30.den sonra oluşabilir.
- Polyomavirüsleri ile viral bir enfeksiyonla ilgilidir; BK virüsü, adenovirüs veya sitomegalovirüs (CMV). Viral aracılı HC, nakil sonrası dönemde virüsün gizli bir formunun yeniden aktivasyonunu temsil eder. Virüsün yeniden aktivasyonu ve atılımı, makroskopik hematüriyi takip eden orta ila şiddetli vezikal mukozal hasar ile ilişkilidir.
- Yaklaşık %30'unda farklı şiddette HC görülür.

uptodate medscape

Hemorajik Sistit - İfosfamid - Siklofosfamid

Belirti ve bulgular:

- Hematüri,
- Dizüri,
- Pollaküri,
- Üriner intontinans,
- Noktüri,
- Suprapubik / abdominal rahatsızlık ve/veya ağrı.

Mesane semptomlarının klinik değerlendirmesi:

- İdrarın sıklığı ve miktarı,
- Glob muayenesi (eksik boşaltım hissi, zayıf idrar akımı, aralıklı akış)
- İlaç geçmişi,
- Dipstick idrar tahlili ve idrar kültürü, (enfeksiyonu dışlamak için)
- Sistoskopi ve/veya idrar sitolojisi, (Maligniteyi dışlamak için)
- Tam kan sayımı.

uptodate medscape

Hemorajik Sistit - İfosfamid - Siklofosfamid

Hasta yönetimi:

Düşük doz kemoterapide:

- Oral siklofosfamid sabah uygulamak,
- Hastaları iyi hidrate etmek,
- Mesanenin düzenli olarak boşaltılmasını sağlamak için sık sık idrara çıkmasını teşvik etmek,
- Belirti ve semptomlar takip etmek.

Yüksek dozlarda ifosfamid ve siklofosfamid içeren rejimler,

- Mesna'nın profilaktik uygulaması,
- >100 mL/saat minimum idrar çıkışı idamesi.
- Furosemid (LH) uygulaması

uptodate

Hemorajik Sistit - İfosfamid - Siklofosfamid

Mesna terapisi

- Ürotoksik metabolit akrolein ile etkileşime girer.
- Böbrekler tarafından hızla atılır ve siklofosfamid veya ifosfamidin anti-tümör etkisini azaltmaz.
- Etkili olabilmesi için yüksek doz kemoterapi uygulaması sırasında mesanede mesna bulunması önemlidir.

- Oral mesna aldıktan sonraki 2 saat içinde kusan hastalar dozu tekrarlamalı veya IV mesna almalıdır.
- Oral mesna dozu, IV mesna dozunun iki katıdır.
- Başlangıç dozu olarak oral mesna verilmesi önerilmez.

uptodate medscape

Hemorajik Sistit - İfosfamid - Siklofosfamid

Siklofosfamid/ İfosfamid ile mesna kullanımı ;

- Mesna'nın günlük dozu, **günlük Siklofosfamid/ İfosfamid dozunun 1.0-1.5 katı olmalıdır ve intravenöz** olarak uygulanır.
- **Yüksek doz Siklofosfamid/ İfosfamid ile** ilişkili ürotelyal toksisite insidansını azaltmak için **hiper-hidrasyonlu mesna** kullanılması tavsiye edilir.
- Hiperhidrasyon için önerilen günlük doz, **24 saatlik periyotta 3 L/m2'dir**.
- Hastanın klınik ihtiyaçları dikkate alınmalıdır.

uptodate medscape

Hemorajik Sistit - İfosfamid - Siklofosfamid

- **Hasta eğitimi ve dikkat edilmesi gerekenler;**

- Hemorajik Sistitin sebepleri ve semptomlarını tanıması için gerekli bilgiler verilmeli,
- Alkol ve kafein gibi mesane tahriş edici maddeler tüketmemeli,
- Gece idrara çıkmak için uyanmalı.

Vinka Alkoidler - Vinblastin

- **Etki şekli:** Tübilin inhibütörü, nükleikasit ve protein sentezini inhibe eder --

- **Endikasyonları:** HL (6 mg/ m^2), *Langerhans hücreli histosiyosis*, ALL .....

- **Metebolizması:** Karaciğerde metobolize olur, **CYP3A4(major)**
  feces (% 10), idrar (% 14) atılır.

- **Yarılanma ömrü:** 25 saat

- **Doz ayarlama:** serum biluribin 1.5-3mg/dl; %50
  basal x 3 (kat) kontrendike

- **Uygulama:** IV İzotonik, ,6-10dk (max 30-60dk) inf.
  infüzyon sonrası 75-125 ml İzotonik ile damar yolu yıkanmalı

Takip paramereleri: CBC, BFT, KCFT, viral markerlar (hepatit B)

uptodate

Vinka Alkoidler - Vinciristin

Madagaskar

Catharanthus roseus

Endikasyonları:

ALL, HL, NHL, MM, KLL, CNS lenfoma, TTP, Otoimmün H. ..

2 mg/m²/hafta

- **Yarılanma ömrü:** 10.5-155 saat
- **Doz ayarlama:** serum biluribin 1.5-3mg/dl; %50
  3-5 mg/dl kontrendike
- **Uygulama:**
- IV İzotonik, % 5dex
- 24 saalik (santral venöz kateterden) infüzyon.

Takip paramereleri:

CBC, BFT, KCFT,
Hepatik sinüzodidal obstürüksiyon sendromu,
Kilo takibi, hepatomegali, sağ üst katran karın ağrısı,
hepatic sinüzodidal obstürüksiyon sendromu.

uptodate

Vinka Alkoidler

X	VinCRIStine (Liposomal) Voriconazole (CYP3A4 Inhibitors (Strong))
D	VinCRIStine Voriconazole (CYP3A4 Inhibitors (Strong))

C	VinCRIStine DilTIAZem (CYP3A4 Inhibitors (Moderate))
C	VinCRIStine Fluconazole
C	VinCRIStine (Liposomal) DilTIAZem (CYP3A4 Inhibitors (Moderate))
C	VinCRIStine (Liposomal) Fluconazole (CYP3A4 Inhibitors (Moderate))

C	VinBLAStine Fluconazole (CYP3A4 Inhibitors (Moderate))
C	VinBLAStine Voriconazole (CYP3A4 Inhibitors (Strong))

İlaç etkileşimleri:

- CYP3A4 Inhibitörler (Strong)

  vinkiristinin konsantrasyonunu–toksitesini artırır (Gastrointestinal toksite, nöro toksite, myelosüpresyonu).

- CYP3A4 Inhibitörler (moderate)
- Vinkiristin/vinblastin toksitesini artırır. (Gastrointestinal toksite, nöro toksite, myelosüpresyonu).

uptodate

Vinka Alkoidler

- **Yan etkiler;**
- **Kardiyovasküler:** Hipo ya da hipertansiyon,
- **Dermatolojik:** Alopesi, flebit ya da döküntü,
- **Üreme sistemi**: Azospermi ve amenore,
- **Gastrointestinal**: Konstüpasyon, stomatit, abdominal kramplar, iştahsızlık, metalik tat, ishal ve hafif derecede bulantı-kusma,
- **Genitoüriner**: Üriner Retansiyon, disüri, ürik asit nefropatisi,
- **Hematolojik**:Nadir olarak hafif derecede lökopeni,
- **Nörolojik:** Başağrısı, kranial sinir paralizisi, ateş, depresyon, vokal kord paralizisi
- **Sinir sistemi:** Periferik motor-duyusal nöropati,
- ***Vezikan özelliğe sahip.***

Lexicomp®

Vinka Alkoidler

Periferik motor-duyusal Nöropati

vinCRIStine > vinBLAStine > vinORELbine.

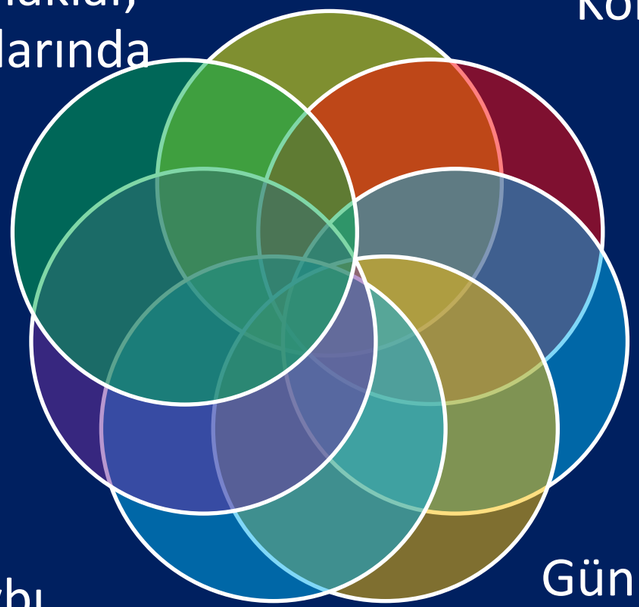
Kümülatif dozla ilgili; ancak ilk dozdan sonra ortaya çıkabilir.

Kemoterapi İlişkili Nöropati Değerlendirme Ölçeği

Ellerde / ayaklarda uyuşma, karıncalanma, Ağrı veya rahatsızlık

Ağız, çene, eller, parmaklar, Ayaklar/ ayak parmaklarında kas spazmı

Kollarda veya bacaklarda güç kaybı, Yürüme sırasında problem



Nefes alma, yutkunma, Yeme – içmede zorluk

Dışkılama sıklığı (konstipasyon)

İşitme kaybı, kulaklarda çınlama veya uğultu, Baş dönmesi

Günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak üstlenebilme (yani düğmeler yapmak, yazmak vb.

uptodate medscape

Periferik Motor - Duyusal Nöropati

Vinka Alkoidler

Dereceleri:

1.
Asemtomatik: sadece klinik /tanısal gözlemler,
***hafif ağrı**

2.
Objektif duyusal kayıp/ parastezi, günlük aktiviteleri etkilemeyen fonksiyon kaybı,
*** orta derecede ağrı**

3.
Duyusal kayıp/ parastezi, günlük aktivietleri etkiler
***şiddetli ağrı**

4.
Kalıcı duyusal kayıp,
***sakatlık**

uptodate medscape

Periferik Motor - Duyusal Nöropati

Vinka Alkoidler

Risk faktörleri

- Önceki tedaviler,
- Alkol / Sigara kullanımı,
- Diabet hastalığı,
- Vitamin eksiklikleri,
- İlerleyen yaş,
- Ailede kalıtsal nöropati öyküsü,
- Multipl miyelom ve Waldenstrom hastalığı

Koruma Yolları

- Erken tanı,
- Egzersiz,

Tedavi Yolları

- Masaj,
- Duloksetin,
- Ağrı kesici,
- Laksatifler.

Periferik Motor - Duyusal Nöropati

Vinka Alkoidler

Hasta eğitimi ve dikkat edilmesi gerekenler;

- Nöropatidinin sebepleri ve semptomlarını tanıması için gerekli bilgiler verilmeli.

Hasta öz bakım stratejileri konularında eğitilmeli:

- Düşme önlemleri,
- Yaralanma önlemleri,
- Yaralanmalara dikkat etmesi,
- Yardım istemekten korkmaması,
- Düzenli hafif egzersizin önemi,
- Aşırı alkol tüketiminden kaçınması...

medscape

Vinka Alkoidler

Periferik motor-duyusal Nöropati

vinCRIStine > vinBLAStine > vinORELbine.

Kümülatif dozla ilgili; ancak ilk dozdan sonra ortaya çıkabilir.

Canser instutite NSW

Kemoterapi İlişkili Nöropati Değerlendirme Ölçeği

- Ellerde / ayaklarda uyuşma veya karıncalanma
- Ellerde / ayaklarda ağrı veya rahatsızlık
- Kollarda veya bacaklarda güç kaybı
- Yürüme sırasında problem
- Günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak üstlenebilir (yani düğmeler yapmak, yazmak vb.)
- Dışkılama sıklığı (konstipasyon)
- İşitme kaybı
- Kulaklarda çınlama veya uğultu
- Baş dönmesi
- Nefes alma, yutkunma, yeme veya içmede zorluk
- Ağız, çene, eller, parmaklar, ayaklar veya ayak parmaklarında kas spazmı

uptodate medscape

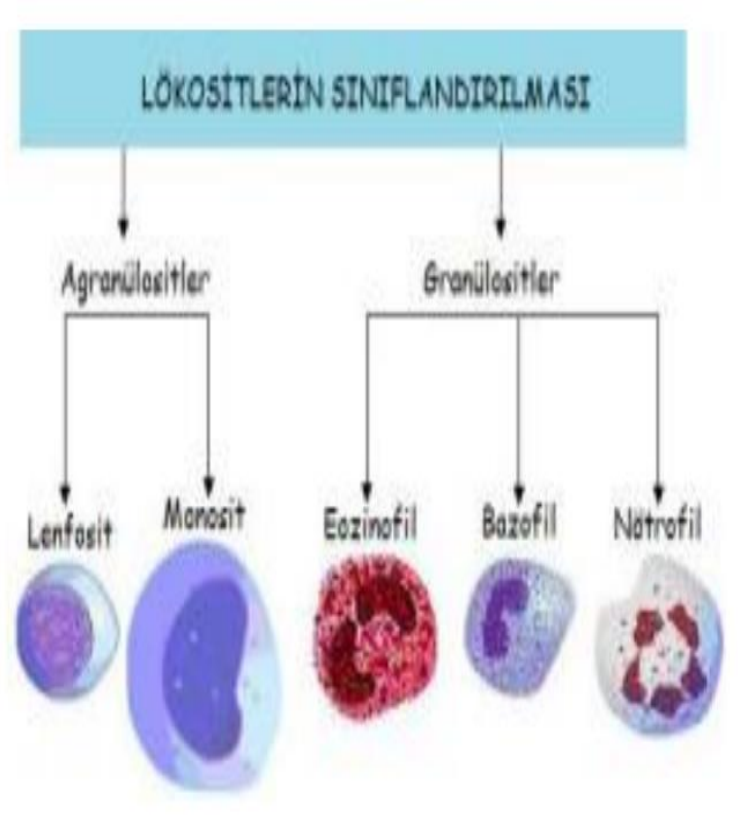
NÖTROPENİK HASTADA BAKIM YÖNETİMİ

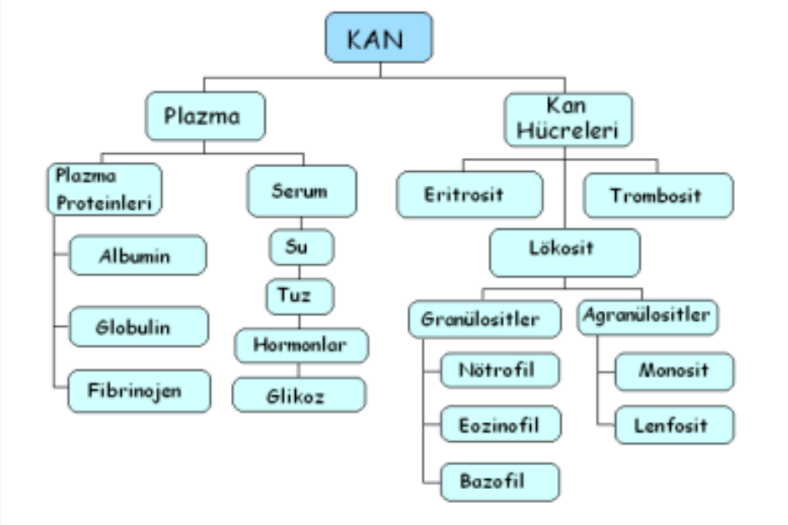
Hemşire Seda Özdemir

Liv Hospital Gaziantep

LÖKOSİTLER

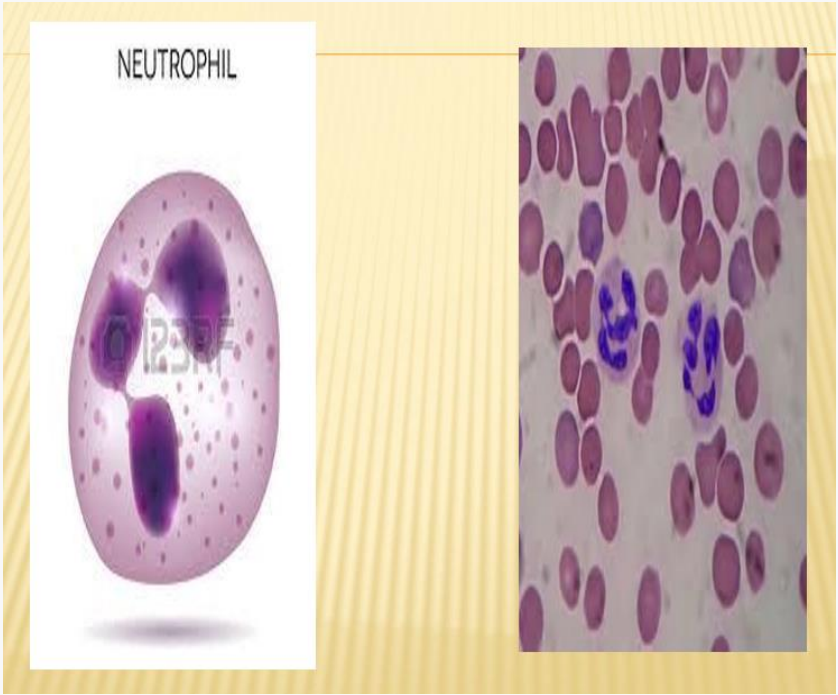
- Organizmanın savunma sisteminde olan lökositler, organizmayı bakterilere,virüslere, parazitlere ve tümörlere karşı savunurlar.





NÖTROFİL

- Nötrofil; lökositlerin %40-60'ını oluşturur.
- Bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde görevlidir.
- Fagositoz yetenekleri vardır.
- Yaşam süreleri 6-8 saattir
- Normal değeri 5000-10000 mm^3 arasındadır



Nötropeni nedir?

- **Nötropeni** genel olarak periferik kanda mutlak nötrofil sayısının azalması olarak tanımlanır.
- **Nötropeni,** Dünya Sağlık Örgütü'ne göre mutlak nötrofil sayısının 2.000/mm3'ün altında olmasıdır.
- Başka bir tanıma göre **nötropeni** mutlak nötrofil sayısının 500/ mm3'ün altında olması
- Veya mutlak nötrofil sayısının 500–1000/mm3'ün arasında olup takip eden 24–48 saat içinde 500/mm3'ün altına düşmesi ihtimali olmasıdır.

Febril nötropeni nedir?

- Febril nötropeni nötropeniye ateşin eşlik etmesi durumudur.
- Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) febril nötropeniyi hastada nötropeni olmasının yanı sıra, hastanın vücut sıcaklığının oral yoldan 38.3 °C'nin üstünde ölçülmesi
- Veya hastanın 38 °C olan ateşinin bir saatten uzun sürmesi olarak tanımlamaktadır.

Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Tanımlar ve tanı yöntemleri. Flora 2004; 9(1):1–6.

Febril nötropeni nedir?

- Ülkemiz koşullarında vücut sıcaklığının daha yaygın olarak aksiler yolla ölçüldüğü göz önüne alınırsa;

-Vücut sıcaklığının aksiler yolla bir kez 38 °C ve üstü veya en az bir saat süreyle 37.5 °C olması olarak tanımlanmaktadır.

Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Tanımlar ve tanı yöntemleri. Flora 2004; 9(1):1–6.

Nötropeni Nedenleri

- Konjenital hastalıklar
- Aplastik anemi
- Myelodisplastik sendrom
- B12 yada folik asit eksikliği
- Kemoterapi
- Radyoterapi

Nötropenik Hastada Değerlendirme Kriterleri

- Kanser tedavisinde sekonder enfeksiyonlardan korunmada hemşirenin nötropeniyi bazı kriterlere göre değerlendirip hastanın bakımını planlaması önemlidir.
- **Nötrofil Sayısı:** Enfeksiyon gelişme riskini artıran en önemli faktörlerden biri nötropeni şiddetidir.

  -Hafif Nötropeni: MNS= 1.000–1.500

  -Orta Nötropeni: MNS= 500–1.000

  -Şiddetli(Ağır) Nötropeni: MNS<500

İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel iç hastalıkları. Cilt 1. Güneş Kitabevi. Ankara;1996

Nötropenik Hastada Değerlendirme Kriterleri

- Nötropeninin şiddetinin yanı sıra süresi de enfeksiyon riskini belirlemede önemlidir.
- Nötropeni süresinin uzaması ile hastalarda

  - ilk 4 gün sadece bakteriyel enfeksiyon

  - 7. güne doğru atipik bakteri enfeksiyonu,

  - 10.günde fungal enfeksiyon gelişme riski,

  - 10-14 günlerde viral enfeksiyon

  - ve daha da uzaması halinde fırsatçı enfeksiyon gelişme riski olur

Demirkazık A. Febril nötropenide risk değerlendirmesi. 3. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. Erişim Adresi: http://www.febrilnötropeni.net. Erişim Tarihi:24/10/2007

Enfeksiyon Etkeni

- Nötropenik hastada ölümcül enfeksiyonların çoğu bakteriyel kökenlidir. 1960–1980 yıllarında aerobik gram negatif bakteriler enfeksiyon etkenleri iken
- 1980 den sonra gram pozitif bakteriler daha çok etken olmuş, enfeksiyon görülen vakaların %60-70'ini gram pozitif bakteriler oluşturmaya başlamıştır.*

** Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. The Lancet Oncology 2003; 4:595-601*

Enfeksiyon Etkeni

- Febril nötropenide hastalarda görülen gram pozitif bakterilerin artmasından değişik faktörler sorumludur. Bunlar;

- sitozin arabinozid gibi güçlü kemoterapik ilaçların kullanılması sonucu oral mukozit gelişmesi,

- uzun süreli nötropeni,

- intravenöz (IV) kateterin uzun süre damar içinde kalması,

Enfeksiyon Etkeni

- Bu etkenlere bağlı enfeksiyonların en sık görüldüğü vücut alanları ise sırasıyla;
  - Orofarenks %25,
  - solunum sistemi %25,
  - deri-yumuşak doku
  - IV katater %15,
  - perianal bölge %10,
  - idrar yolu %5–10,
  - burun ve paranazal sinüsler %5
  - gastrointestinal sistem %15'dir.

Enfeksiyon Etkeni

- Son yıllarda mantar, viral ve mycobakteriyel enfeksiyonların sayısında da artış görülmektedir.
- Nötropeninin şiddeti ve süresi artıkça bu enfeksiyonların görülme olasılığı artmaktadır.

Enfeksiyon Etkeni

- Fungal enfeksiyonların epidemiyolojisindeki artışın iki nedeni vardır.
- Birincisi kemoterapi, kemik iliği nakli ve immonusupresif tedavi alınmasına bağlı invaziv mikotik enfeksiyon için risk altındaki hasta sayısının artması,
- ikincisi ise intravasküler kateter uygulanması ve konakçının savunma sistemini baskılayan ilaçların kullanımıdır.*

** İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel iç hastalıkları. Cilt 1. Güneş Kitabevi. Ankara;1996*

Enfeksiyon Etkeni

- Ağır ve uzamış nötropenide fungal enfeksiyonu önlemek için;

steril besin ve su sağlanması,

HEPA filitreli oda kullanımı,

çalışanların odaya maske, galoş ve steril önlük ile girmeleri gibi önerilerde bulunulabilir.*

Nötropenik Hastada Hemşirelik Bakımı

- Nötropenik hastada enfeksiyonların önlenmesinde, hasta ile 24 saat bir arada olan, bakım veren ve elde ettiği verilerle tüm sağlık ekibini yönlendirecek olan kişi hemşiredir.
- Nötropenik hastaların hemşirelik bakımı, son derece dikkatli ve özenli çalışmayı gerektirir.

Nötropenik Hastada Hemşirelik Bakımı

Hemşire nötropenik hastanın ;

- yaşadığı çevrenin düzenlenmesi,
- deri bütünlüğünün sağlanması,
- ağız bakımı ve beslenmesi
- Venöz giriş yerlerinin özenli bakımını sağlama
- Basınç yarası ve konstipasyonun önlenmesi
- Yara bakımı
- Kullanılan cihazların günlük bakımı ve sıvıların günlük değişimi
- İnvaziv işlemlerin en aza indirilmesi
- EĞİTİM

gibi konularda bakım verir, ayrıca hasta ve yakınlarına rehberlik ve danışmanlık yapar.

Hemşirelik bakımı/Çevre düzenlemesi

- Nötropenik hastaların tek kişilik odalarda veya aktif enfeksiyonu olmayan hastalarla en fazla iki kişilik odalarda kalması gerekmektedir.
- Hastanın odasında, tuvalet ve banyo bulunmalı ayrıca hasta odasının kapısı koridordan oda içine hava akımını engellemek için kapalı tutulmalıdır.
- Mantar enfeksiyonu riski nedeniyle ortamda vazo, saksı çiçeği, sabunluk gibi su kaynakları olmamalıdır.
- Ayrıca banyo küveti ve lavaboda su birikmemesine dikkat edilmelidir.

Hemşirelik bakımı/Çevre düzenlemesi

- Hastada kullanılan nebülizanların suları günlük değiştirilmeli ve odadaki gereksiz eşyalar, tıbbi malzemeler ortamdan uzaklaştırılmalıdır.
- Hasta odalarının kapılarına uyarı kartları asılmalı ve oda girişinde el dezenfektanı bulundurulmalıdır.
- Viral enfeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle çocuk ziyaretçilere, aynı anda iki kişiden fazla ziyaretçiye ve aktif enfeksiyonu olan ziyaretçilere izin verilmemelidir.

Hemşirelik bakımı/Deri Bütünlüğünün Sağlanması

- Hastanın bakımı sırasında aksiller, kasık bölgesi gibi deri kıvrım yerleri günde iki defa sabun ve su ile temizlenmeli ve iyice kurulanmalıdır.
- Nötropenik hastada kemik iliği biyopsisi, lomber ponksiyon gibi invaziv işlemlerden sonra işlem yeri gözlenmeli, pansumanı cerrahi asepsi ilkelerine göre ve uygun antibakteriyel solüsyonla yapılmalıdır.

Hemşirelik bakımı/Deri Bütünlüğünün Sağlanması

- Nötropenik hastalarda IV enjeksiyonlar, subkutan ve intramüsküler enjeksiyonlara tercih edilmelidir.

Çünkü subkutan ve intramüsküler enjeksiyonlar abse gelişimine yol açabilir.

- Erkek hastalara traş olurken deride kesik oluşmasını önlemek için jilet yerine traş makinesi önerilmelidir.

Hemşirelik bakımı/Ağız bakımı

- İyi bir ağız bakımı için oral kavite günlük değerlendirilmelidir.
- Özellikle kemoterapi başlamadan önce ve tedavi süresince dilin, mükoz memranın, dişetlerinin renk ve nem durumunun, dişetleri temizliğinin, tükürük miktarının, yutma ve ses durumunun değerlendirilmesi yapılmalıdır.
- Ağız bakımı hastane protokolüne göre uygun solüsyonlarla her yemekten sonra yapılmalıdır.

Hemşirelik bakımı/Ağız bakımı

- Genellikle ağız temizliği için mekanik temizleyici özelliği ve alkalen doğasından dolayı sodyum bikarbonatla ağız bakımı önerilmektedir.
- Hastanın diş protezi varsa hastaya tam uygunluğu sağlanmalı, protezler günde en az iki kez yumuşak fırça ile fırçalanmalı, iyice durulanmalı ve günde 3–4 kez çıkarılarak rutin ağız içi bakımı yapılmalıdır.
- Nötropeni döneminde protezler sadece yemek yerken takılmalıdır.

Hemşirelik bakımı/Beslenme

- Kemoterapi alan hastaların beslenmeleri; kemoterapinin yan etkisi olan bulantı-kusma, tat değişikliği, gastrointestinal mukoza irritasyonu, çevre koşulları vb. nedenlerden dolayı olumsuz etkilenmektedir.
- Bunun yanında nötropenik hastaların enfeksiyonlardan korunması için beslenme desteğine ihtiyaçları vardır.

Hemşirelik bakımı/Beslenme

- Hastanın diyeti yumuşak, dengeli, asitsiz, yüksek kalorili ve bol proteinli olmalıdır.
- Sıcak, sert, baharatlı ve asitli yiyecekler ağzı tahriş edip stomatit insidansını ve şiddetini artıracağından kemoterapi öncesinde, kemoterapi boyunca ve kemoterapi sonrasında tüketilmemelidir.
- Kemoterapide sıvı alımının artırılması ve günlük olarak yaklaşık 3 litre sıvı alınması genellikle komplikasyonların sıklığı ve şiddetini azaltacağından dolayı önerilmektedir.
- Ağızdaki kötü tatlarının giderilmesi için yemek öncesi ağız bakımı verilmelidir.

Hemşirelik bakımı/Beslenme

- Nötropenik hastalara çiğ yiyecekler içermeyen nötropeni diyeti verilmelidir.
- Pişmiş yiyecekler ise hazırlanıp hemen tüketilmeli ya da buzdolabında hava ile kontamine olmadan saklanmalıdır.
- Bulantı kusması olan hastalarda bulantı kusma şekli, sıklığı, miktarı ve süresi kaydedilmelidir.
- Bulantıyı azaltmak için hastanın azar azar ve sık beslenmesi, sıvı ve yumuşak bir diyet uygulaması önerilmelidir.

Hemşirelik bakımı/Beslenme

- Hastaya tatlı, yağlı, çok tuzlu, baharatlı ve ağır kokulu yiyeceklerden kaçınılması önerilmelidir.
- Bulantı, kusma kontrolünde dikkati başka yöne çekme, gevşeme teknikleri, biofeetback, sistemik duyarsızlaştırma ve masaj gibi non-farmakolojik yöntemler kullanılabilir.

Hasta vital bulguları takibi

- Nötropenik hastanın hipotermi, hipertermi ve hipotansiyonu yoksa 2 saatlik ateş takibi yapılmalıdır.
- Hipertermi (38,3 °C ve üstü) , hipotermi ve hipotansiyonu (90/60 mmHg'nın altı) olan hastalarda 2 saatlik genel yaşam bulguları takibi yapılmalı ve kayıtedilmelidir. (ateş, kan basıncı, nabız, solunum hızı)

Hasta vital bulguları takibi

- Bu ölçümler sırasında , enfeksiyon erken belirtilerini/ semptomlarını
  - Üşüme, Titreme, Ateş,
  - Hipotermi,
  - İdrar çıkışında azalma,
  - Ağrılı/yanmalı idrar,
  - Olağan dışı akıntı,
  - Bilinç düzeyinde değişiklik

belirlemek için tetikte olunmalıdır

Hasta vital bulguları takibi

- Ateş durumunda (bir saatten uzun süren 38 °C sıcaklık veya tek 38,3 °C sıcaklık)

veya (hipotermi yani sıcaklık <36 °C) derhal sorumlu hekime bildirilmelidir.

- Buna ek olarak kan kültürü alınmalıdır
- Optimal kan kültürü kataterin her lümeninden ve eş zamanlı olarak periferik kan örneğininde alınması gerekmektedir
- İlk kan kültürleri order edilen intravenöz antibiyotikler uygulanmadan önce alınmalıdır

Kan kültürü alınması

- Kan kültürüne eş zamanlı olarak;

  - İdrar kültürü

  - Balgam kültürü

  - Gaita kültürü

  -Akıntılı yara ya da katater girişi var ise o bölgelerden de kültür alınmalıdır

Hasta Bakımı

- Doktor, hastayı ateş bildiriminden sonraki ilk 1 saat içinde hastayı değerlendirmelidir.(Bir saatten uzun süren 38ºC sıcaklık veya tek 38,3ºC sıcaklık veya hipotermi yani sıcaklık <36ºC)
- Yeterli hidrasyon sağlanmalı ve idrar miktarı izlenmeli
- Klinik olarak endike durumlarda yaşamsal belirtileri izlemeye ve raporlamaya devam edilmelidir

Hasta Bakımı

- Hekim tarafından değerlendirilen hastadan kan kültürü alındıktan sonra ateşi düşürülmeli
- Trombositopenisi olan hastalar kanama yönünden değerlendirilmeli
- Üşüme/ titreme dönemlerinde sıcaklık battaniye kullanılması ve ıslak çamaşırların değiştirilmesi hastayı rahatlatabilir.
- Ateş düşmez ise günlük olarak kan kültürü alınmalıdır.

Hasta bakımı

- Hastanın kültür sonuçları çıkana kadar profilaksi olarak;
- Piperisilin-tazobaktam 4x4,5 gr IV
- Meropenem 3x 1 gr
- Amikasin sülfat 1x1 gr IV başlanır

Hasta bakımı

- Antibiyotik tedavisi ile hastanın agresif giden ateşlerde;

-Antibiyotik tedavisinin 72. saatinde Toraks CT

- Ateşe eşlik eden karın ağrısı ve ishal durumunda Batın USG yapılır (nötropenik kolit ?)

- Antibiyotik değişikliği ya da kombine tedavi uygulanır.

Hasta Bakımı

- Çoğu durumda nötropeni, granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF) denilen, kemik iliğinde nötrofil artmasını uyaran hormonun, sentetik kopyası madde ile tedavi edilebilir.
- GCSF günlük deri altına enjekte edilir ve nötrofil sayısının artmasını sağlar.

NÖTROPENİK HASTALARDA KORUYUCU ÖNLEMLER

- Eller sık sık su ve sabunla ya da antiseptik solüsyonla ovularak yıkanmalıdır. Yıkandıktan sonra uygun şekilde kurulanmalıdır
- Günlük banyo
- Cildin kesme ve yaralanmalardan korunması, herhangi bir yaralanma durumunda temizlenip tedavi edilmesi
- Günde en az 3-4 kez ağız bakımı yapma

NÖTROPENİK HASTALARDA KORUYUCU ÖNLEMLER

- Her idrar yapma ya da defekasyondan sonra perinenin temizlenmesi
- İstenmeyen tüylerin temizlenmesinde elektirikli tıraş makinesi kullanımı
- Hayvanlara bakım vermeme ve gaita, tükrük, idrar ve ahırdan uzak durma
- Kuş ve balık gibi hayvanların doğrudan ya da dolaylı bakımından uzak durma

NÖTROPENİK HASTALARDA KORUYUCU ÖNLEMLER

- Patojenlere maruziyetin önlenmesi (örn; cerrahi maske)
- Bulaşıcı hastalığı olan kişilerden ve kalabalık yerlerden uzak durma
- 30 gün içinde canlı aşı ile aşılanmış kişilerden uzak durma
- Yemek kaplarını paylaşmama ve özel diyet

NÖTROPENİK HASTALARDA KORUYUCU ÖNLEMLER

- Canlı aşı olmama
- Güvenli olmayan yerlerden besin tüketmeme
- İnşaat alanlarından ve sürülen yerlerden uzak durma

KAYNAKÇA

- Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi (2009) 69–75, Hemş. Huri Seval GÖNDEREN, Sevgisun KAPUCU
- İç hastalıkları ve hemşirelik bakım-Prof. Dr Akdemir N. Ve Prof. Dr. Birol L.
- Onkoloji hemşireleri derneği kt hemşireliği kusr kitabı-2013
- FEBRİL NÖTROPENİ 2011, Zahit Bolaman, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi , Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Kök Hücre Nakli Sonrası Kan Transfüzyonları

SEVDA SOYAK
Gaziantep Üniversitesi
Çocuk Hastanesi
Pediatrik Kemik İliği ve Kök Hücre Nakil Ünitesi

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonunda Transfüzyon Desteği

- Başarılı bir hematopoietik kök hücre programı için iyi organize olmuş ve etkin olarak çalışan bir kan bankası desteği şarttır.

- Günümüzde onkoloji hastaları için kabul edilen genel transfüzyon ilkeleri nakil hastaları içinde geçerli olmakla birlikte, bu grup hastalarda özellikle alloimmünizasyon ve CMV bulaşının önlenmesi, transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı (GVHD) gibi konular ön plana çıkmaktadır

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonunda Transfüzyon Desteği

- Uzun süreli immünsüpresyon,
- Alıcının kan grubunun nakil sonrasında değişebilmesi
- Hatta alıcının faklı kan gruplarını aynı anda bulundurabilmesi,
- Transfüzyon ihtiyacının nakil için uygulanan hazırlayıcı rejim ve nakil tipine göre farklılıklar göstermesi bu grup hastalara özgü niteliklerdir.

Kök Hücre Nakli Hayat Kurtarıcı

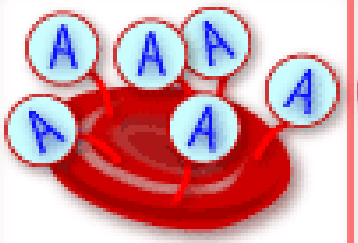
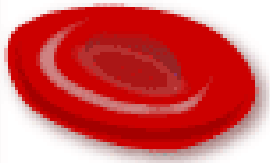
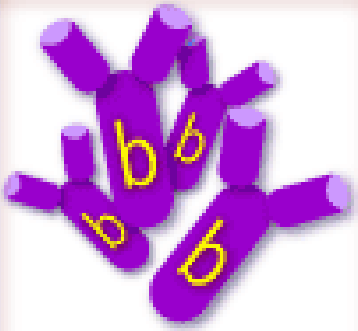
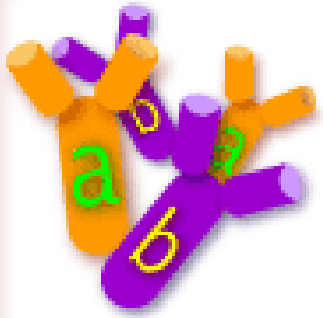
- HLA uygun nakillerin akraba dışı nakillerde %50 den fazlası,kardeş nakillerde %30 dan fazlası ABO kan grubu uyumsuz nakillerdir.
- HLA uygunsuzluğu aksine ABO uygunsuzluğu kök hücre nakline engel değildir.
- Daha fazla transfüzyon desteğine ihtiyaç duyulur
- Kök hücre işleme laboratuvarı, transfüzyon merkezi ve klinik arasında iyi bir iletişim gerekir.

ABO Kan Grup Sistemi

- İlk bulunan ABO Kan grup sistemi transfüzyonda ve doku naklinde en büyük öneme sahip sistemdir.
- Doğumdan itibaren kendisinde bulunmayan antijene karşı serumunda doğal antikor bulunduran **TEK** sistemdir.
- **Landsteiner Kuralı:** Eğer eritrosit yüzeyinde bir antijen mevcutsa o antijene karşı antikor aynı kişinin serumunda normal koşullarda **BULUNMAZ.**

Major ABO Kan Grupları

The ABO Blood System

Blood Type (genotype)	Type A (AA, AO)	Type B (BB, BO)	Type AB (AB)	Type O (OO)
Red Blood Cell Surface Proteins (phenotype)	 A agglutinogens only	B agglutinogens only	A and B agglutinogens	 No agglutinogens
Plasma Antibodies (phenotype)	 b agglutinin only	a agglutinin only	NONE. No agglutinin	 a and b agglutinin

ABO Uyumsuz Hematopoietik Kök Hücre Nakli

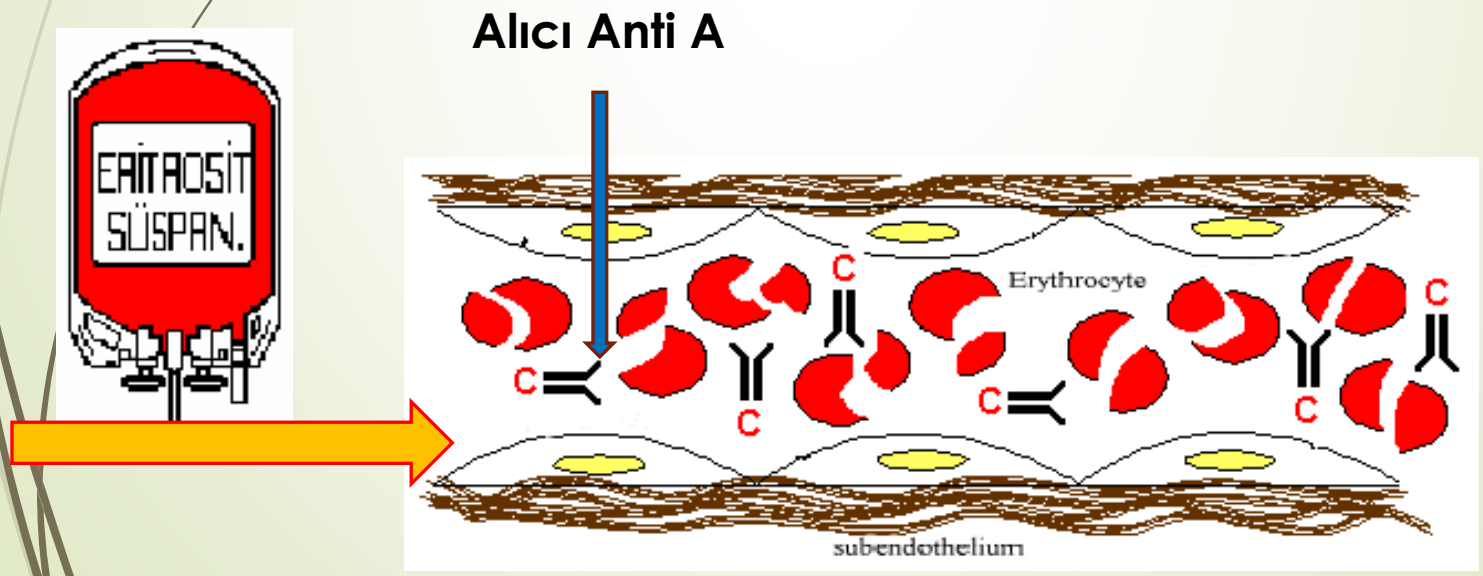
Kök hücre nakillerinin:%50-60'ında ABO uyumsuzluğu vardır.

- Major uyumsuzluk
- Minör uyumsuzluk
- Major+minör uyumsuzluk olarak sınıflandırılır.

Major uyumsuzluk

Alıcının plazmasında verici eritrositlerine karşı anti-A, anti-B veya anti AB reaktif alloaglutininleri bulunur.

Örneğin ; Alıcı O grubu, Verici A grubu



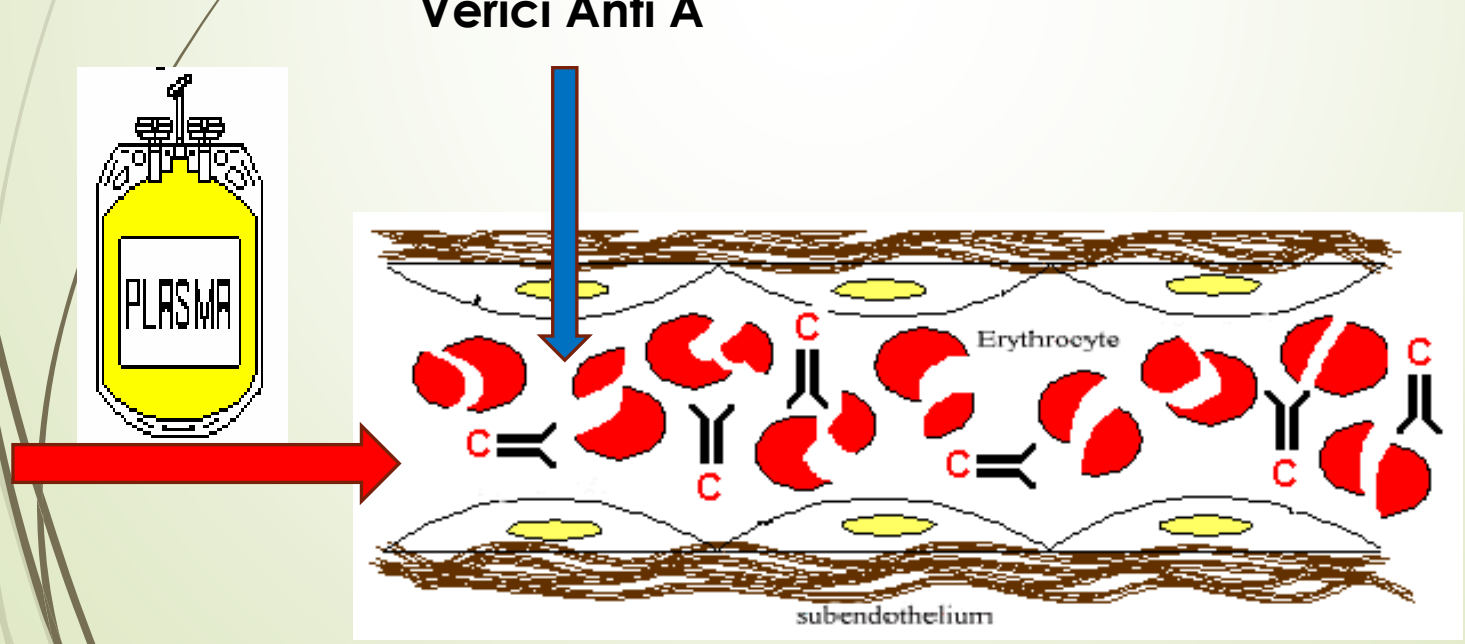
Major Uyumsuzluk

- Kök hücre ürününde eritrosit deplesyonu
- Tedavi edici plazma değişimi
- Eritropoetin uygulaması

Minor uyumsuzluk

Vericinin plazmasında alıcının eritrositleri ile reaksiyona giren anti-A, anti-B veya anti-AB alloaglutininleri bulunur.

Örneğin ; Alıcı A grubu, verici O grubudur.

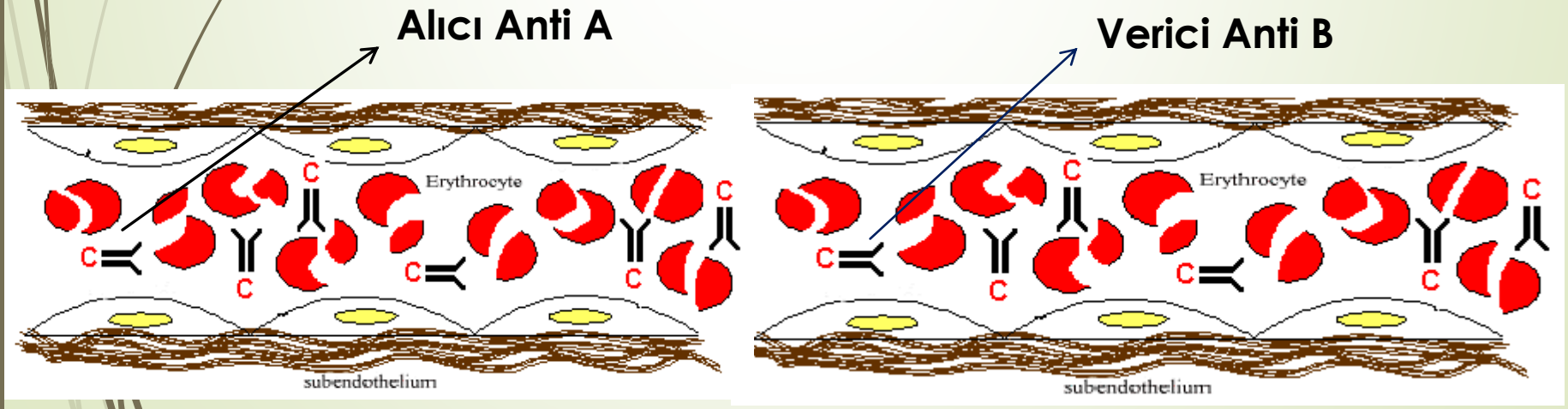


Minör uyumsuzluk

- Kök hücre ürününde plazma uzaklaştırma
- Transplantasyon öncesinde alıcının eritrositlerinin 0 grubu eritrositler ile dilüe edilmesi
- Nakil sonrası 5-10 günlerde hemoliz takibi (LDH;TKS;bil,DAT)

Çift yönlü uyumsuzluk

Hem alıcı, hem verici plazmasında alloaglutininler bulunur.
Örneğin ;Alıcı B grubu, Verici A grubudur.



Major + Minör Uyumsuzluk

- Her iki uyumsuzluktaki işlemlerin kombinasyonu
- Hem majör hem minör uyumsuzluk birlikte bulunur.
- Eritrosit süspansiyonları Direk Antiglobulin Test(DAT(-)) gelene kadar 0 grubundan verilmelidir, sonra verici kan grubundan verilmelidir

RH (D) GRUBU

RH(-) kan ürünü verilmesi gereken durumlar

- Donör ve alıcının RH(-) olduğu yetişkin hastalar
- Donör ve alıcının RH(-) olduğu tüm hastalar.Bu hastalar engrafman sonrası verici RH(+) ise RH(+) ürünler kullanılmalıdır.
- Anti-D antikorlu tüm alıcılar.

RH(+) kan ürünü verilmesi gereken durumlar

- Donör ve alıcı RH(+) ise yaşa ve cinsiyete bakmaksızın RH(+)ürünler kullanılmalıdır

RH (D) GRUBU

- Eğer alıcı veya vericiden biri Rh D negatif ise kök hücre infüzyonu sonrası Rh D negatif eritrosit ve trombosit süspansiyonu tercih edilir.
- Trombosit transfüzyonunda anti-Rh D antikoru gelişme riski düşük olduğundan stoklar uygun değilse Rh D pozitif ürün de kullanılabilir.
- Alıcı ve /veya vericinin negatif olduğu antijenik yapıları içermeyen eritrosit süspansiyonu tercih edilir.
- Bu mümkün değilse engrafmana kadar antijenik yapısı alıcı ile uyumlu eritrosit süspansiyonu verilmesi tavsiye edilir.

ABO Uyumsuzluk Sonuçları

- Nakilde başarısızlık olasılığı
- Antikorlar nakilden sonra 3-4 hafta kalabilir
- Zarar görmüş eritrosit ve prekürsörler.
- Gecikmiş eritrosit engraftmanı
- Artmış eritrosit transfüzyon ihtiyacı
- Saf eritrosit aplazisi
- Post-transplant hemoliz

ABO uyumsuzluğunun Sağkalım ve GVHH üzerine etkisi yok

Ciddi hemolitik reaksiyonlar!!

Nakil Sonrası Hemoliz

- Akut Hemoliz
- Geçikmiş Hemoliz

Akut Hemoliz

- Majör uyumsuz kök hücre naklinden itibaren birkaç gün içinde alıcı plazmasındaki verici karşıtı A/B antikorların varlığına bağlı olarak gelişir
- Kemik iliği > PKHN
- İmmün ilişkili hemoliz görülen vakaların çoğunda DAT(+).
- Majör AB0 uyumsuzluk tüm HLA uygun nakillerin %10-15'inin oluşturur.
- Akut hemoliz alıcının plazmasından izoaglütininlerin uzaklaştırılması veya greftteki eritrositlerin deplesyonuyla önlenebilir.

Gecikmiş Hemoliz

- Minör AB0 uyumsuz kök hücre naklini takiben ilk iki hafta içinde görülür.
- Risk faktörleri ve görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir.

ABO Uyumsuz Hematopoetik Kök Hücre Nakli Transfüzyon politikası

Kök hücre nakli öncesi

Transfüzyon alıcı kan grubuna göre yapılır!

GRUP UYUMSUZ ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE TRANSFÜZYON ÖNERİLERİ

	ALICI	VERİCİ	ERİTROSİT*	PLAZMA	TROMBOSİT*	
					1. Tercih	2. Tercih
Majör uyumsuz nakil	O	A	O	A	A	AB,B,O
	O	B	O	B	B	AB,A,O
	O	AB	O	AB	AB	A,B,O
	A	AB	A,O	AB	AB	A,B,O
	B	AB	B,O	AB	AB	B,A,O
Minör uyumsuz nakil	A	O	O	A	A	AB,B,O
	B	O	O	B	B	AB,A,O
	AB	O	O	AB	AB	A,B,O
	AB	A	A,O	AB	AB	A,B,O
	AB	B	B,O	AB	AB	B,A,O
Karşılıklı uyumsuz nakil	A	B	O	AB	AB	B,A,O
	B	A	O	AB	AB	A,B,O

**Tercih sırasına göre virgülle ayrılmıştır. Transfüzyon önerileri, hematopoietik kök hücre nakli sonrası dönem içindir. Alıcıda verici eritrositlerine karşı antikorlar (anti-A, anti-B) kaybolduktan, ve verici kan grubunu taşıyan eritrositler alıcıda belirmeye başladıktan sonra alıcının kan grubu değişikliği gerçekleşmiş kabul edilir.*

Türk Hematoloji Derneği
53. Yıl
www.thd.org.tr

Nakil Sonrası Transfüzyon Desteği

- Genelde, eritrosit desteği majör uyumsuzlukta alıcı tipinde ve minor uyumsuzlukta verici tipinde olması önerilir.
- Plazma ürünleri majör uyumsuzlukta verici tipinde, minör uyumsuzlukta alıcı tipinde olmalıdır.
- ABO uygun alıcılarda majör uygunsuzluğu olan alıcılara göre transfüzyon ihtiyacı daha azdır.
- Majör AB0 uygunsuzluğu olan nakillerde plazmadaki verici antijenine karşı olan antikorlar kaybolana ve direk coombs testi negatif olana kadar alıcı tipi eritrosit verilmelidir.

Nakil Sonrası Transfüzyon Desteği

- A veya B antikorlarının pasif transferini önlemek için plazma içeren ürünler verici tipinde olmalıdır.
- Minör ABO uygunsuz nakillerde alıcı tipi eritrositler kaybolana kadar eritrositler vericinin kan grubundan , plazma ürünleri ise alıcı tipinde olmalıdır.
- Hem majör hem minör uygunsuzluğu olanlarda tüm eritrosit transfüzyonları 0 grubundan, plazma ürünleri ise AB grubundan olmalıdır.

Eritrosit Süspansiyonları

- Eritrosit süspansiyonları anemi tablosunda tercih edilen kan komponenti olup, transfüzyon yapılması için geçerli sabit bir hemoglobin değeri yoktur.
- Hemoglobin değeri 10 gr/dl üzerinde olan çoğu hastanın transfüzyon ihtiyacı mevcut değilken bu değerin 7 gr/dl'nin altında olduğu hastaların büyük kısmı transfüzyondan fayda görür.
- Hastalardaki ve klinik tablolardaki heterojenite nedeniyle aradaki değerlerde transfüzyon hastanın durumu değerlendirilerek yapılır.

Trombosit Süspansiyonları

Trombosit süspansiyonlarının transfüzyonunda belirleyici özellikler;

- Hastanın trombosit sayısı
- Klinik tablosu
- Kanama varlığı
- Hastanın kendi trombositlerinin fonksiyonel durumudur.

Transfüzyon; kanama varlığında terapötik amaçla veya profilaksi amacı ile yapılabilir.

Trombosit Süspansiyonları

- Trombosit sayısının 20,000 /µl nin üstünde olduğu durumlarda ciddi derecede spontan kanama riski düşüktür.
- Ciddi düzeyde kanamalar genellikle trombosit sayısı10,000/µl'nin altında, fatal kanamalar ise trombositler 5,000/µl'nin altında ise görülmektedir.
- Risk faktörleri (ateş, infeksiyon, sepsis, amfoterisin B veya diğer antibiotik kullanımı, hemostatik başka bir problem, mukozit) bulunmayan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu için eşlik değer 10,000/µl olarak kabul edilebilir.

Trombosit Süspansiyonları

- Ancak hematopoietik kök hücre nakli yapılan çoğu hastada mukozit ve ateş gibi risk faktörlerinin sıklıkla bulunması nedeni ile çoğu transplantasyon protokolünde bu değer 20,000/µl düzeyine çıkarılmıştır.
- Bununla birlikte 10,000/µl düzeyini savunan gruplar da mevcuttur.
- Aktif kanama varlığında ise trombosit sayısı 50,000/µl'nin üzerine, eğer intrakraniyal girişim veya göz gibi hassas bölgelere müdahale düşünülüyorsa 100,000/µl'nin üzerine çıkarılmalıdır.

Sonuç

- Klinikte görülen(hemoliz, gecikmiş yamanma, saf eritrosit aplazisi), nedeniyle alıcı/ verici uygun kan transfüzyonu önemlidir.
- Transfüzyon Merkezi ile iyi bir işbirliği gerekir.
- Kayıtlara Elektronik uyarı konulmalıdır.
- Hastanın poliklinik takibinde kan grubu değişimi izlenmelidir.
- Kan transfüzyonu için mümkün olduğu kadar akrabalar verici olarak kabul edilmemelidir.

KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTADA BESLENME

VIII.Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi
1.Kemik İliği Nakil Hemşireliği Kursu

Hatice KOCA

9-11 Eylül 2022 GAZİANTEP

BESİN

Yenebilen ve yenildiğinde yaşam için gerekli besin öğelerini taşıyan bitki ve hayvan dokularıdır

BESİN ÖĞELERİ

Besinlerin içinde bulunan karbonhidrat, protein,yağ,vitamin ve minerallere besin öğeleri denir

BESİN ÖĞELERİ

- Karbonhidratlar
- Proteinler
- Yağlar
- Vitaminler
- Minareller
- Su

İMMÜN SİSTEM

- Vücudu; bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi işgalci migroorganizmalardan, hatta bazı kanserlerin gelişmesinden korumak üzere, karmaşık ve özenli bir şekilde planlanmıştır
- Bu koruma görevi esas olarak dalak ,lenf düğümleri,kemik iliği ve timüs bezinde yoğunlaşan bir grup hücre tarafından yerine getirilir
- Tüm bu hücreler kemik iliğinde bulunan kök hücreden kaynağını alır

KANSER VE BESLENME ARASINDA NASIL BİR İLİŞKİ VAR?

Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde Yatan Hastalar

- Yüksek doz kemoterapi
- Radyoterapi
- Kemoterapi
- İmmünsüpresif ilaçlar almaktadır

Bu tedaviler taburculuktan sonrada devam etmekte olup ortalama 6-12 ay sürmektedir

Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Yatan Hastalar

- Hatalar bağışıklık sistemleri baskılandığı için enfeksiyona oldukça yatkındır
- İyi bir bakım verilmediği taktirde enfeksiyon ve sepsis nedeniyle hastalar kaybedilmektedir
- Ayrıca hastalık süresi uzadıkça hastanın yaşam kalitesi düşmektedir

KANSERLİ HASTADA SEMPTOMLAR

- Anoreksi
- Bulantı-kusma
- Diyare
- Konstipasyon
- Disfaji
- Mukozit

- Ağrı
- Tat almada azalma
- Tat almada değişiklik
- Yetersiz sıvı alımı
- Beslenme bozukluğu
- Kas ve kilo kaybı

BESLENME DESTEĞİNDE AMAÇ

- Hastanın olan kilosunu korumak
- Genel durumun bozulmasını önlemek
- Malnütrisyon gelişmesini önlemek

KANSERLİ HASTALARDA BESLENME BOZUKLUĞU

- Antikor yapımında azalmaya
- Enfeksiyonlara
- Yara iyileşmesinde gecikmeye
- Hastanede kalış süresinde uzamaya
- Prognozun kötüleşmesine neden olur

KANSERLİ HASTALARDA BESLENME BOZUKLUĞU

- Kanser hastalarının %20 ‘den fazlası primer hastalıklardan daha çok nütrisyonel komplikasyonlardan ölmektedir

- Kanser ve kanser tedavilerinin; besin öğelerinin tüketimi,sindirimi,emilimi,metabolize edilme süreçlerinin tümünde olumsuz etkilere neden olduğu bilinmektedir

BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE

-Kemoterapi
-Radyoterapi
-Kişinin psikolojik durumu
-Kültürel faktörler
-Sosyoekonomik düzeyi
-Eşlik eden hastalıklar (örn:diyabet)
-İlaçlar(antibiyotik,antidepresan,analjezik)
-Alkol tüketimi gözönüne alınmalıdır

BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE

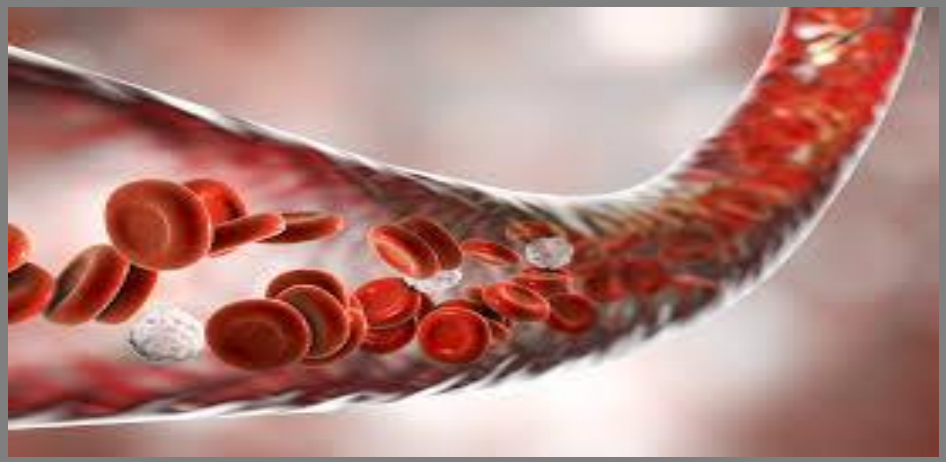
- Anamnez alma
  - Hastanın yeme şekli ve alışkanlıkları
  - Erken doyma hissi gibi şikayetleri
  - Çeşitli vitamin ve bitkilerin uygunsuz kullanımı
- Fizik muayene
- Antropometrik ölçüm ve
- Laboratuar bulguları

BESLENME DEĞERLENDİRLMESİNDE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

- Boy
- Kilo
- Yaşa göre boy uzunluğu
- Yaşa göre vücut ağırlığı
- Boya göre ağırlık(rölatif tartı)
- Orta kol çevresi
- Deri altıkalınlığı ve
- Vücut kitle indeksi

LABORATUVAR BULGULARI

- Albümin
- Transferin
- Prealbümin hastanın beslenme durumu hakkında bilgi verir



LABORATUVAR BULGULARI

- Albümin; karaciğerde sentezlenen önemli bir proteindir
- Plazma onkotik basıncı sağlar
- Strese,enfeksiyona,kemoterapi ajanlarına protein kaybettirici enteropatiye ve karaciğer disfonksiyonuna bağlı olarak değişir
- Albümin değerinin 3 g/dl altında olması malnütrisyonu yansıtır

LABORATUVAR BULGULARI

- Transferin; karaciğerde sentezlenen bir beta-globulindir.Plazmada demirin transportunu sağlar
- Prealbumin; plazmada tiroksinin transportunda görev alan önemli proteindir

LABORATUVAR BULGULARI

- Kanser ve kansere bağlı kilo kaybı ilerledikçe tüm vücut protein turnover'i ve kas yıkımı artar
- Kanserli hastalarda yağ daha hızlı okside olur
- Febril hastalar normal kişilere göre %30 daha fazla kalori harcar

KANSER KAŞEKSİSİ

- Anoreksi
- Erken doygunluk hissi
- İlerleyici kilo kaybı
- Osteni

- Bunlara eşlik eden yağ dokusu, iskelet kası ve son aşamada visseral organ atrofisiyle sonuçlanan sendromdur
- Kaşektin(TNF) kanser hücreleri tarafından salınan biyolojik tepki değiştirici maddedir

KANSER KAŞEKSİSİ OLAN HASTALARDA

- %15 kilo kaybı tüm vücut protein katabolizması artar
- Buna yanıt olarak kas,karaciğerde protein sentezi artar
- Aminoasit gereksinimini karşılayamaz
- Metastazı olan hastalarda bu kısır döngü daha belirgindir

KANSER KAŞEKSİSİ OLAN HASTALARDA

- Kilo kaybı olan kanserli hastalarda kanserli olmayan hastalara göre REE(dinlenme metabolizma hızı,Dmh=Resting Energy Expenditure) arttığını göstermiştir
- Hücresel immünite ile beslenme arasında yakın bir ilişki vardır

KÖK HÜCRE NAKLİNDE;

- Hastaların beslenmelerinin yakından değerlendirilmesi yapılmalıdır.Eğer hasta normal beslenip kilo kaybı yaşamıyorsa oral beslenmeye devam etmesi önerilir

- Kilo kaybı var ve oral alabiliyorsa doktor ve diyetisyenlerin önerdiği beslenme ürünlerinden verilir.Hasta ağızdan alamıyorsa paranteral beslenmeye geçilir

İMMÜMSÜPRESİF HASTALARDA

- Beslenmeye dikkat edilmeli
- Kullanılan malzemeler iyi temizlenmeli
- Yiyecekler hazırlanırken eller bol su ve sabunla yıkanmalı, tırnaklar kısa olmalıdır
- Ev dışında yemek yenmemeli
- Öğün atlanmamalı
- Sadece yıkanan ,kabukları olmayan veya soyulamayan çiğ yiyecekler(marul,çilek,üzüm gibi) tüketilmemelidir

İMMÜMSÜPRESİF HASTALARDA

- Soyulabilen meyve ve sebzeler sirkeli suda bekletilip iyi bir şekilde yıkadıktan sonra kabukları mümkün ise kalın şekilde soyularak yenilebilir (elma, armut, portakal, muz gibi)
- Yemekten önce ve sonra eller mutlaka bol su ve sabunla en az 1 dk yıkanmalıdır

SIVI TÜKETİMİ

- Nakilden sonra ilk 3 ay susama ,tat alma değişiklikler olabilmektedir.Hastaların 1 yıl boyunca 2,5- 3 litre sıvı almaları önemlidir

- Aksi halde elektrolit bozukluğu meydana gelmektedir.Sadece su olmamakla beraber süt,ayran,açık çay,çorba da gerekli sıvı ihtiyacını karşılayabilmektedir

SIVI TÜKETİMİ

- 1 yıl boyunca hazır su içilmeli,herhangi bir yerden kaynak suyu veya direk çeşme suyu içilmemelidir
- Elektrolit bozukluğu vücudunuzdaki;Kalsiyum,magnezyum,fosfor,potasyum vb. minerallerin dengesizliği demektir

KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARDA

- Otolog nakil(kendisinden alınan hücreler ile yapılan kemik iliği veya kök hücre nakli) hastaları için 3 ay
- Allojenik nakil(kendisi dışında uygun vericiden yapılan kemik iliği veya kök hücre nakli yapılan)hastalar için immünsüpresif ilaçlar(siklosporin,prednizolon,mikofelonat mofetil,takrolimus vb.)kesilene kadar en az 6 ay uygulanmalıdır

NAKİL HASTALARI İÇİN BESİN GRUPLANDIRILMASI

ET VE ET YERİNE GEÇEN BESİNLER

SERBEST YİYECEKLER

- ✓ Bütün iyi pişmiş etler,(160-180 derecede haşlanmış veya fırında)
- ✓ Pişmiş konserve veya dondurulmuş ürünler,
- ✓ Dondurulmuş ürünler;tek kullanımlık paketlerde kapalı kaplarda,buzdolabının içerisinde kapalı haldde çözdürülerek düdüklü tencerede pişirilmelidir

YASAKLI YİYECEKLER

- ✓ Az pişmiş veya iç kısmı pişmemiş etler,
- ✓ Sakatatlar,salam,sosis,sucuk ,pastırma,kuru et,salamura ve tütsülenmiş et ve balık **TÜKETİLMEMELİDİR**

YUMURTA

SERBEST YİYECEKLER

- Sarısı ve beyazı iyi pişmiş olmalı ve çatlak olmamalı
- Haşlama için en az 8 dk pişirilmeli

YASAK YİYECEKLER

- Az pişmiş veya çiğ yumurta

TÜKETİLMEMELİDİR!!!

SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİ

SERBEST YİYECEKLER

-Pastörize süt

-Pastörize peynir

-Pastörize kaşar

-Pişmiş peynir

-Tek kullanımlık pastörize krem peynir,yoğurt,ayran

-Paketli pastörize dondurma

-Sütlü tatlılar(buzdolabında ağzı kapalı kaplarda saklanıp 24 saat içerisinde tüketilmelidir

YASAK YİYECEKLER

-Açık dondurma

-Pastörize olmayan süt

-Pastörize olmayan yoğurt

-Pastörize olmayan ayran

-Çiğ yumurtalı yiyecekler

-Açık peynirler(köy,tulum,eski kaşar,rokfor,küflü,peynirler,otlu peynir)kesinlikle **TÜKETİLMEMELİDİR!!!**

EKMEK VE TAHILLAR

SERBEST YİYECEKLER

- Paketlenmiş ekmekler
- Paketlenmiş bisküviler
- Kahvaltılık gevreklerler ve tahıllar
- Evde yapılmış hamur işleri (1 gün içinde tüketilmeli)
- Evde yapılmış çorbalar
- İyi pişmiş kurubaklagil
- Fırında patates

YASAKLI YİYECEKLER

- Hazır çorbalar
- Açıkta satılan ekmek,puaça,simit,börek vs
- Krema,kremalı pasta ve kremalı ürünler
- Yağda kızartılmış çörek,börek,tatlılar
- Patates kızartması(yağlar tek kullanımlık olmalıdır

SEBZELER

SERBEST YİYECEKLER

-İyi pişmiş sebze yemekleri

-Kalın kabuklu sebzeler

-Kabuğu soyulabilen sebzeler

-Dondurulmuş sebzelerin ve konservelerin iyi pişmiş olanları

YASAKLI YİYECEKLER

-Isırgan otu yemeği

-Çiğ ve kurutulmuş sebzeler(pişirilerek tüketilebilir.)

-Az pişmiş sebzeler **TÜKETİLMEMELİDİR !!!**

MEYVE VE MEYVE SULARI

SERBEST YİYECEKLER

-Konserve meyveler

-Tek kullanımlık karton kutudaki meyve suları(şekersiz)

-Kalın kabuklu meyveler(muz,mandalina,portakal,kavun,karpuz,sirkeli suda bekletilip kalın soyularak tüketilmeli

-Elma ,armut ,kivi sıkılıp içilecekse anında tüketilmelidir

-Dondurulmuş pastörize meyveler

YASAKLI YİYECEKLER

-Kabuksuz meyveler

-Çilek,üzüm,kiraz, dut vb.

-Evde dondurulmuş meyve ve meyve suları(komposto olarak tüketilebilir.)

-Kurutulmuş meyveler(hoşaf olarak tüketilebilir.)

-Greyfurt(ilaçlarla etkileşebileceği için **TÜKETİLMEMELİDİR!!!**

YAĞLAR

SERBEST YİYECEKLER

-Sıvı yağ(soya yağı hariç)

-Pastörize tereyağ

-Pastörize zeytin(tek kullanımlık küçük boy)

YASAKLI YİYECEKLER

-Açıkta satılan tüm yağ ve margarinler

-Kuruyemişler(kaynatılıp fırınlanarak tüketilebilir.)

-Açıkta satılan zeytinler

TÜKETİLMEMELİDİR!!!

ÇEŞNİ VERİCİLER

SERBEST YİYECEKLER

-Usulune uygun pişme öncesinde konulan tuz,şeker,baharat,nane, salça,et suyu,tatlı üzerine fındık, ceviz vb.

YASAKLI YİYECEKLER

-Turşu

-Pişme sonrasında konulan tüm çeşni ve lezzet vericiler **KULLANILMAMALIDIR.**

İÇECEKLER

SERBEST YİYECEKLER

-Çay(demlenmeden önce yıkanıp üzerine kaynatılmış su ilave edilerek 1-2 dk ateşte kaynatılmalıdır

-Kahve ve kakao (tek kullanımlık ambalajlarda kaynatılmış su ile hazırlanıp hemen tüketilmelidir

YASAKLI YİYECEKLER

-Asitli içecekler

-Mayalı içecekler(boza)

-Şalgam suyu, turşu suyu,

-Kefir

-Alkol

Kesinlikle **İÇİLMEMELİDİR!!!**

SU

SERBEST YİYECEKLER

-Kapalı ve tek kullanımlık su

-Musluk suyu kullanılacaksa en az 10 dk. Kaynatılacak.

-Cam kaplarda ağzı kapalı olarak saklanmalıdır

-24 saat içinde tüketilecek

YASAKLI YİYECEKLER

-Kaynatılmış su

TÜKETİLMEMELİDİR!!!

TUZ

SERBEST YİYECEKLER

-Tek kullanımlık poşette veya kapalı ,bireye ait tuzluk

YASAKLI YİYECEKLER

-Açık tuz **kullanılmamalıdır!!!**

ŞEKER,TATLI,ÇİKOLATA

SERBEST YİYECEKLER

-Tek kullanımlık paket şeker

-Ev yapımı pişirilerek hazırlanılan tatlılar

-Tek kullanımlık ambalajlı çikolata ve gofret

YASAKLI YİYECEKLER

-Çiğ meyve ilaveli tatlılar

-Ambalajsız çikolata

-Kremalı tatlılar

-Pastörize edilmemiş bal,reçel,pekmez

tüketilmemelidir!!!

PASTÖRİZE NE DEMEK?

Zararlı bakterilerden arındırılmak istenilen yiyecek yada içeceklerin belli sıcaklığa kadar ısıtılarak temizlenmesidir.Bu sıcaklık besinlerin proteinlerini bozmayacak derecede seçilir

SARIMSAK

- Antikarsinojeniktir
- Sarımsak özellikle mide ve kolorektal kanserlere karşı koruyucudur
- Antikoagülan etkisinden dolayı radyoterapi ve kemoterapi alırken;kanama ile ilgili problemleri arttırabilir,dikkatli kullanılmalıdır (**Pişmiş tüketilebilir**)

KETEN TOHUMU

- Hipertansiyon,yüksek kolestrol şeker hastalığı gibi birçok hastalıkta kullanımıyla ilgili araştırmalar mevcuttur
- Meme kanseri tedavisinde ve korunmada etkili olabileceği düşünülmektedir
- İlaçlar kullanıldığı sürece kullanılmamalıdır

ISIRGAN OTU

- İçerisinde potasyum tuzları ,histamin,asetil kolin, c vitamini ve formik asit bulunmaktadır
- Nötrofillerin ölümüne (antiproliferatif etki ile)neden olduğu kanıtlanmıştır
- Bazı ilaçlarla etkileşime girerek allerjik reaksiyonlara ,karaciğer testlerinde bozulmaya ve zehirlenmelere neden olduğu unutulmamalıdır

KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARIN BESLENMESİNDE

- Yemek hazırlamada saçlar toplanmalı,gribal enfeksiyon durumunda ağıza maske takılmalı.
- Yemek pişirmede ve serviste;çelik ,porselen ve cam ürünler tercih edilmelidir
- Yemekler düdüklü tencerede veya fırınlama yöntemiyle cam, ve çelik kaplarda pişirilmeli,
- Gıdaların temizlenmesi **1 ölçek sirke,9 ölçek su içinde yarım saat bekletilerek yapılmalı,sonra akan suda durulanmalıdır**

KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARDA BESLENME

- Güveçte,kiremitte,taş fırında ,odun ve kömür ateşinde pişmiş gıdalar tüketilmemelidir
- Yemekler iyi pişmeli ve taze tüketilmelidir
- Besinler çok sıcak veya soğuk tüketilmemelidir
- Yemekten sonra dinlenmeli,hemen yatılmamalı
- Tükürük salgısını artırmak için şekersiz sakız çiğnenebilir
- **Siklosporin/takrolimus** kullanılırken greyfurt tüketilmemelidir

KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARDA BESLENME

- Çiğ et kesilen tabaklar 1/9 oranında sulandırılmış çamaşır suyunda 30 dk bekletilmeli(Tahtadan yapılmış olanlar kullanılmamalıdır)

- Tercihen yemek kapları(çatal,kaşık,bıçak,tabak,tencere vb. bulaşık makinasında yıkanmalıdır)

KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARDA BESLENME

- Pişmiş yemekler 24 saatten fazla saklanmamalıdır

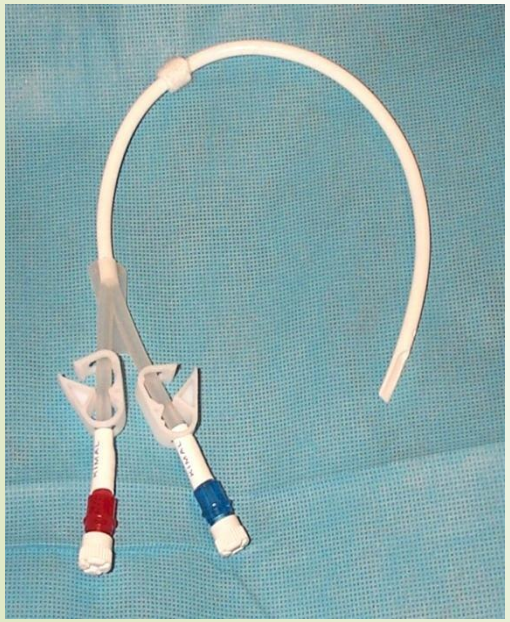
- Renkli masa örtüsü, hafif müzik gibi iştah artırıcı uyaranların kullanılması yemeği zevkli hale getirecektir

SANTRAL VENÖZ KATATER UYGULAMALARI VE HEMŞİRELİK YÖNETİMİ

ERCİYES ÜNİVERSTESİ KANKA HEMATOLOJİ/ONKOLOJİ VE KEMİK İLİĞİ NAKLİ HASTANESİ HAZIRLAYAN:HEMŞİRE SÜMEYYE YÜKSEL

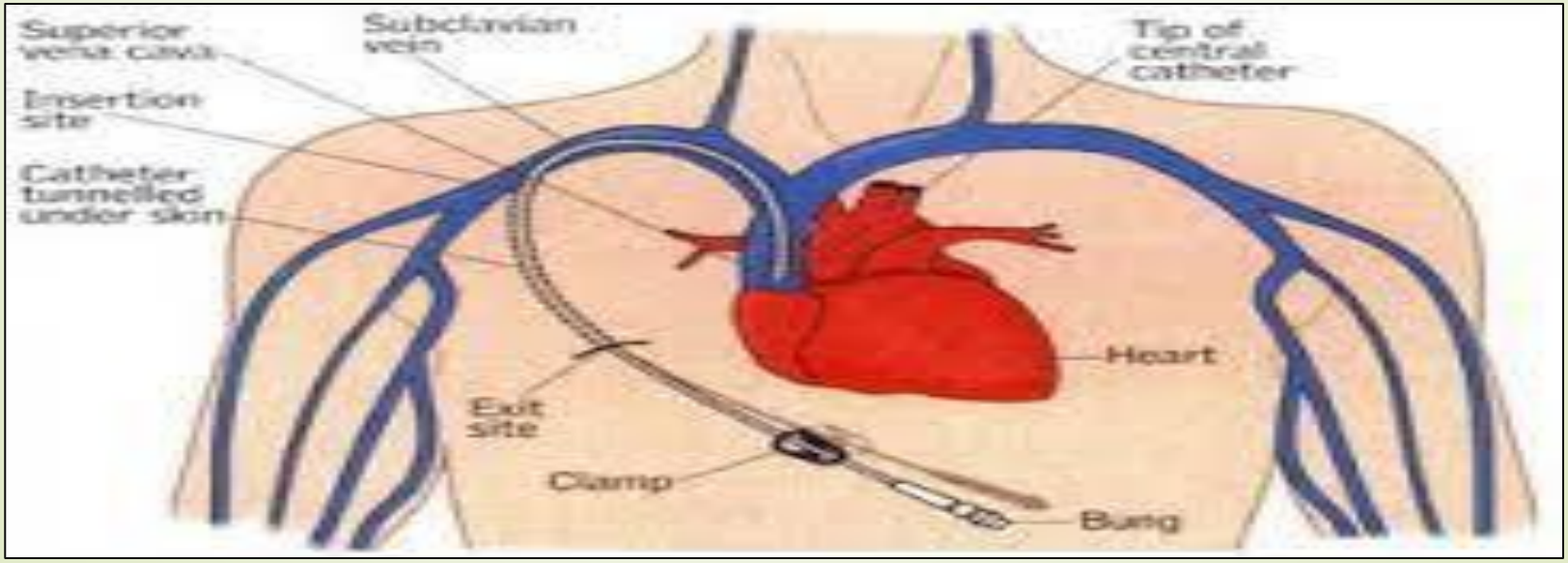
SANTRAL VENÖZ KATETERLER

Katater uygulaması,kemik iliği nakil ünitelerinde oldukça yaygın kullanım alanına sahiptir.



SANTRAL VENÖZ KATETER UYGULAMASI

Büyük venöz damarlara, genellikle vena kava süperior ya da vena kava inferiyor ile sağ atrium bileşkesine cihaz yerleştirilmesi işlemidir.



KULLANIM ALANLARI

- Yüksek doz kemoterapi infüzyonu
- Sık kan alımı
- Kan ve kan ürünleri transfüzyonu
- Yoğun transfüzyon ihtiyacı
- Yüksek konsantrasyonlu,birbiri ile etkileşimi olan ilaçların aynı anda infüzyonu
- Kök hücre toplanması ve infüzyonu nedeniyle iyi damar yolu ihtiyacı

KULLANIM ALANLARI

- Hemodiyaliz, plazmaferez
- Total parenteral nütrisyon ve siklosporin infüzyonu için ayrı lümenlere ihtiyaç duyulması
- Uzun süreli takip ve sürekli damar yolu açıklığının sağlanması
- Daha önce uygulanan tedavilere bağlı periferal erişimin sağlanamaması
- Santral venöz basınç ölçülmesi
- Hastanın tedavi sürecini daha az invaziv girişimle geçirmesi

SANTRAL VENÖZ KATETER ÇEŞİTLERİ

Üretilen materyal çeşidi	• Silikon, poliüretan,teflon , polivinilklorid, polipropilen
Takılan bölge Perifer-santral	• Juguler , subklaviyen femoral , brakial ven
Kalış süresi	• Geçici (<30 gün) , yarı kalıcı (tünelli)(> 30 gün) , Kalıcı (implant) (>30 gün)

SVK MATERYAL ÇEŞİDİ VE RİSKLER

Teflon , silikon ve poliüretan → Daha az Enfeksiyon riski

Teflon ve poliüretan → Daha az trombojenik

SVK UYGULAMA BÖLGELERİNE GÖRE RİSKLER

Enfeksiyon riski	femoral >juguler > subklavian > brakial
Pnömotoraks ve hemotoraks riski	Juguler<subklaviyen ven
Stenoz ve tromboz riski	Subklaviyen ven yüksek riskli

PERİFERİK SANTRAL VENÖZ KATETER (PİCC- LİNE)

<Altı aydan kısa süreli kullanım

- Kolda antekübital fossa üzerinde **sefalik** vene uygulanır,
- İşlem sonrası akciğer grafisi ile yeri kontrol edilmelidir.

TÜNELSİZ KATETER

Avantajları:

- Tek veya çok lümenli olabilir
- Akım ebat ve iç çapa bağlı olarak değişkendir
- Kolay yerleştirme, çıkarılma ve değişim yapılabilir
- Perkütan olarak yerleştirilir.

Dezavantajları:

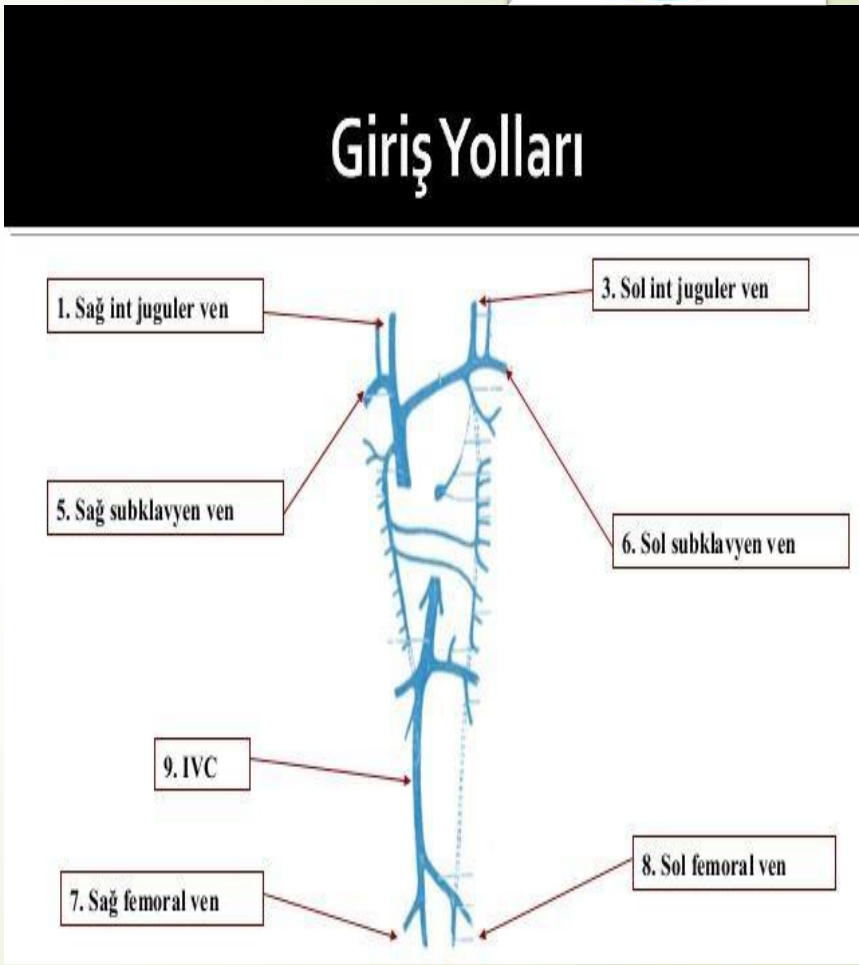
Sık değişim gerektirir, enfeksiyon riski yüksektir.

SANTRAL VENÖZ KATETERLER(SVK)

Subklavian ven , vena jugülaris interna seyrek olarak da femoral venlere yerleştirilir

Bu venlerin tercih edilme nedeni fazla hacimli sıvıların verilebilmesidir

Tünelli, tünelsiz ve implante olmak üzere 3 şekilde uygulanır



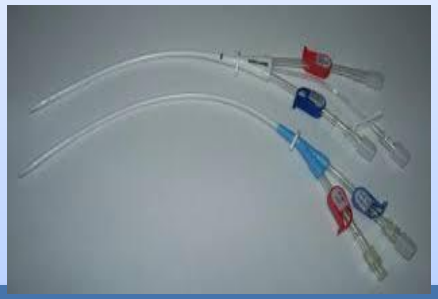
TÜNELLİ/KALICI SVK

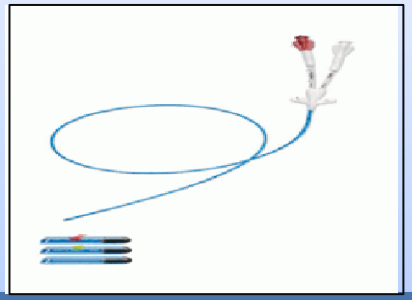
Açık uçlu hicman ve broviak

Aferez kateteri

Kapalı uçlu groshong

Port



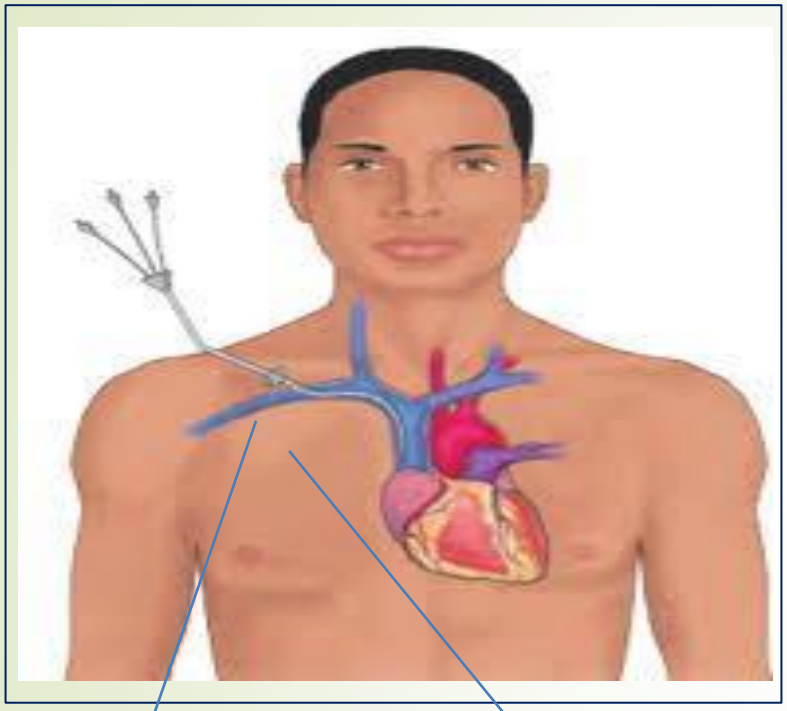


SVK TAKILMASI ÖNCESİ UYGULAMALAR

SVK KOMPLİKASYONLARI

Erken komplikasyonlar:Yerleştirme ve ilk kullanım arası	Geç komplikasyonlar: Sonraki kullanım dönemi
Kanama, hematom	Enfeksiyon
Hemotorax, pnömotorax	Tromboz
Kateter ucunun yanlış yerleşimi	Tıkanıklık
Venöz perforasyon	Mekanik komplikasyonlar
Enfeksiyon	
Arteriyel ponksiyon	
Hava embolisi ve Sinir yaralanması	

KATETERİN İLK KULLANIMI



Şekil 2. Kateter ucunun sol innominat vene oradan da sol internal juguler vene geçişi.

Juguler ve subklaviyen ven yerleşimli kateterlerde akciğer grafisi ile yerleşimin doğruluğu teyit edilmelidir -

Vital bulguları değerlendirilmeli, solunum sıkıntısı ve ağrı sorgulanarak kayıt altına alınmalı

Giriş yeri kanama ve hematom kontrolü

Pansuman kontrolü yapılıp, açılma, ıslaklık, kanama yoksa ve bütünlük bozulmamışsa 24 saat sonra değiştirilmeli

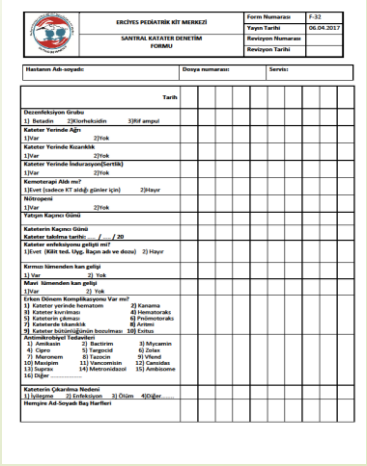
KATETERİN İLK KULLANIMI

Lumenlerden kan aspire edilmeli ve serum fizyolojik ile yıkanmalı

Aspirasyonda veya yıkamada sıkıntı var= Ekip bilgilendirilmeli kateterin kontrolünü sağlanmalı

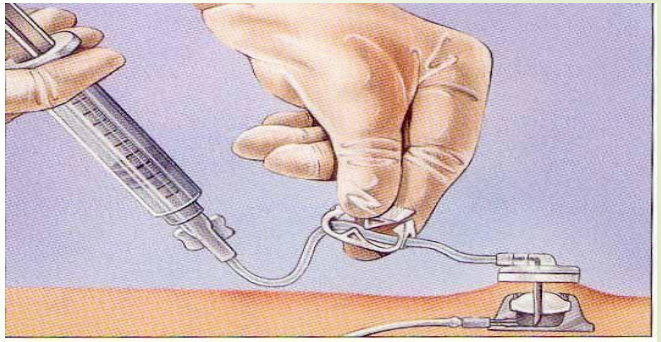
Aspirasyon normal: Geri kaçışı ve enfeksiyonu önlemek için lumen uçlarına slikon valf kapak takılmalı

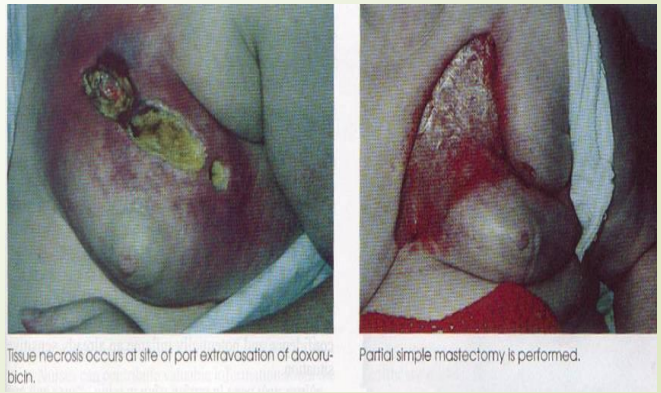
Takılma tarihi, çeşidi, yerleştirildiği bölge, komplikasyonlar, kullanılan dezenfektan türü, pansuman tarihi, nötropeni vb bilgileri içeren bir form doldurularak günlük takip sağlanmalı



KATETERİN İLK KULLANIMI

- Port kateterler takıldıktan sonra yara yeri iyileşmesi sonrası 5. günde kullanılmalı acil durumlarda steril tekniğe uyularak 2. günde kullanılabilir.
- İğne takılması sonrası kan aspire edilerek ve serum fizyolojik ile yıkama yapılarak iğnenin yerinde olduğundan emin olunur, böylece extravazasyon riskine karşı önlem alınmış olur.



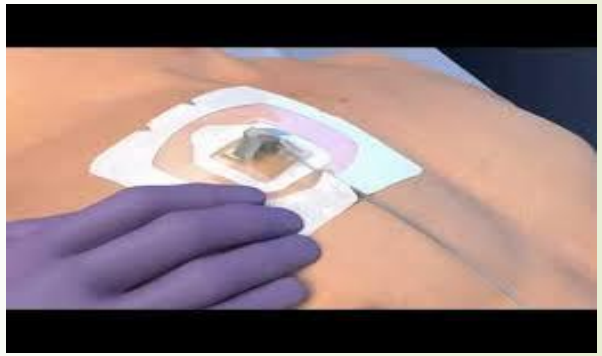


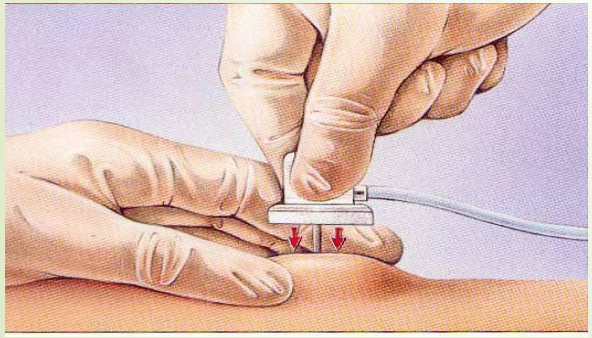
Tissue necrosis occurs at site of port extravasation of doxorubicin.

Partial simple mastectomy is performed.

KATETERİN İLK KULLANIMI

İğne takılması öncesi port septum üzeri içten dışa doğru klorhexidin, povidon iyot veya %70 lik alkol ile temizlendikten sonra kuruması beklenmelidir(klorhexidin ve %70 lik alkolde 30 saniye , povidon iyotta ise en az 2 dakika)





- Port üzerindeki iğne sabitlenerek pansumanla kapatılmalı
- Port iğneleri 7 günde bir değiştirilmelidir.

KATETER HEPARİNİZASYONU

Tablo 1. Yetişkin kanser hastalarında santral venöz kateterleri yıkamak için önerilen protokol

SVK	Solüsyon	Miktarı	Konsantrasyon	Sıklığı
İmplante Port (Port-A-Cath™)	Heparin	5 ml	100 Unite/ml	Her kullanımdan sonra veya Kullanılmıyorsa 4 haftada bir
Kapalı Uçlu Tunelli Kateter (Groshong™)	Steril Salin	10 ml	% 0.9	Her kullanımdan sonra veya Kullanılmıyorsa haftada bir
Açık Uçlu Tunelli Kateter Hickman™	Heparin	3 ml	100 Unite/ml	Her kullanımdan sonra veya Kullanılmıyorsa haftada bir
Kapalı Uçlu Periferik Kateter (Groshong™)	Steril Salin	10 ml	% 0.9	Her kullanımdan sonra veya Kullanılmıyorsa haftada bir
Açık Uçlu Periferik Kateter (Cook™ ve Vaxcel™)	Heparin	3 ml	100 Unite/ml	Her kullanımdan sonra veya Kullanılmıyorsa haftada bir

Managing central venous access devices in cancer patients: A clinical practice guideline cancer care ontorio-2006.

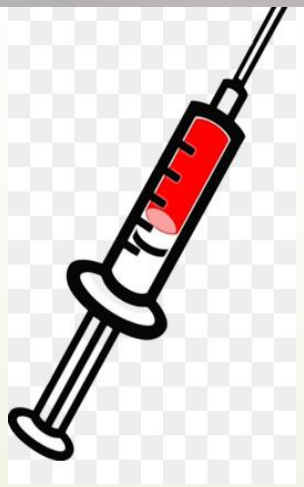
*Verilmesi gereken solüsyon miktarlarının gerekçesi pozitif basıncı sağlamak için yeterli olan kateterdeki ölü boşluklara dayandırılmıştır. Eğer kullanılan kateter standart değilse, verilen solüsyon miktarı değişebilir. Solüsyon miktarını belirlemede hastanın kilosu göz önünde bulundurulmaz, önemli olan parametre kateter volümüdür.

- Heparine bağlı trombositopenili hastalarda heparin kullanımı kontrendikedir.
- Solüsyon uyumsuzluğunu önlemek için yıkama yapılmadan önce bütün kateterler en az 10 ml normal salinle yıkanmalı (27).

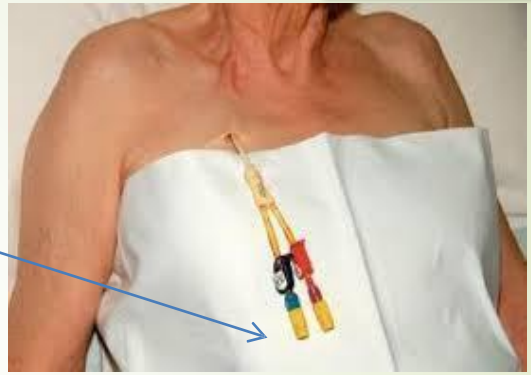
- **Kemik iliği nakli hastalarında trombositopeninin sık görülmesi nedeni ile kanama yönünden takip önemlidir,**
- **heparine bağlı trombositopeni varlığında yıkamada heparin dikkatli kullanılmalıdır.**
- **Solüsyon uyumsuzluğunu önlemek için heparinleme öncesi 10 ml serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.**

KATETERDEN ÖRNEK ALMA

Girişimler öncesi el hijyeni sağlanmalı



Tetkiklerin doğruluğu için kateter lumeninden 3-5 ml kan alınarak atılmalı ve lumenden tekrar kan aspire edilerek tetkikler için kullanılmalı



Non touch teknikle kapak uçları klorhexidin, povidon iyot veya %70 lik alkol ile en az 30 saniye ovulduktan sonra kuruması beklenmeli(klorhexidin ve %70 lik alkolde 30 saniye , povidon iyotta ise en az 2 dakika)

KATETER ENFEKSİYONU

- Kemik iliği nakli hastalarının immun sistemleri baskılanmış olduğu için, deri bütünlüğünü bozan SVK'ler, bu hastalar için ciddi bir enfeksiyon kaynağıdır,

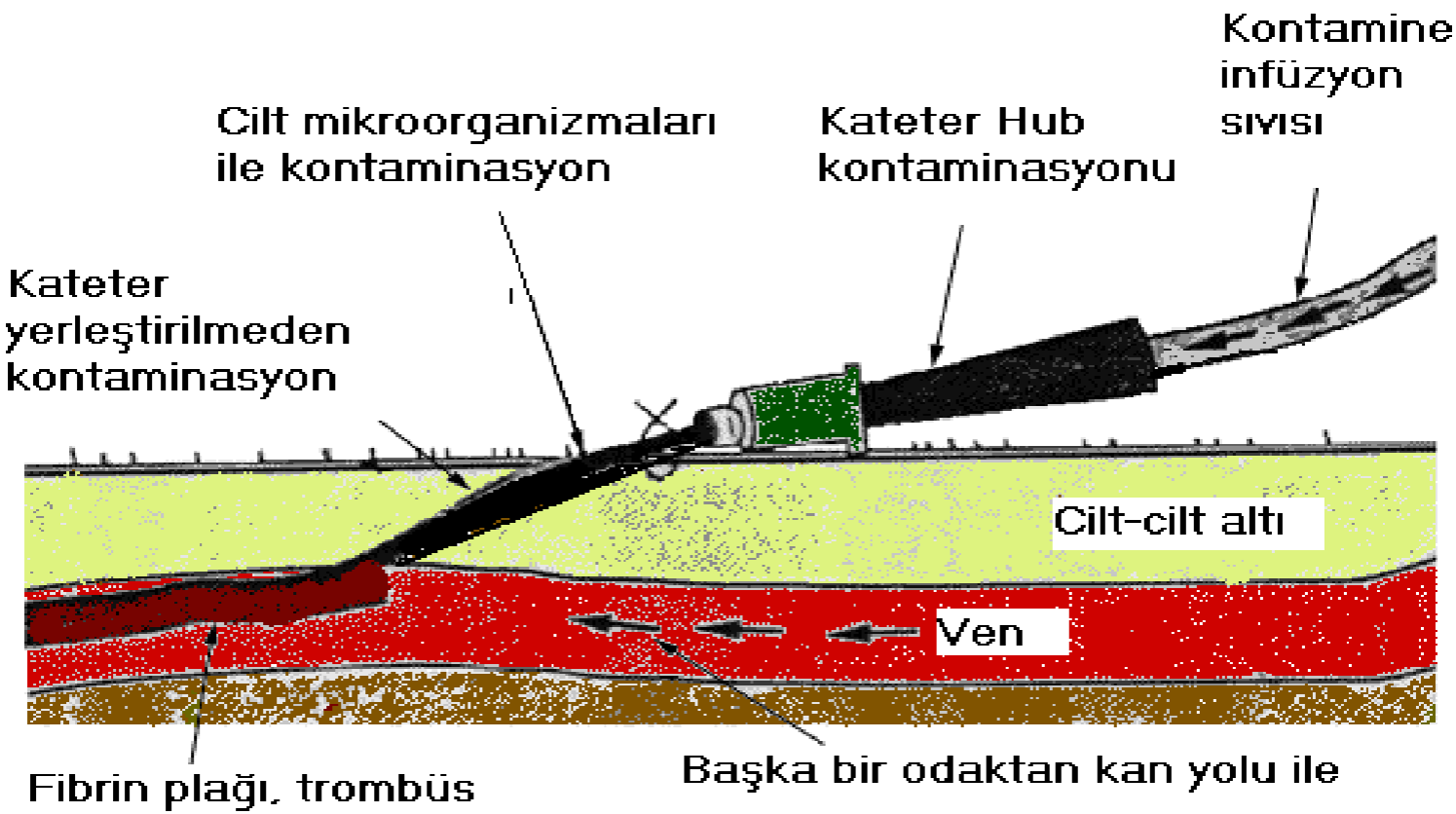
Kateter enfeksiyonları üç gruba ayrılır:

1 **Kateter kolonizasyonu** (kantitatif ya da semikantitatif kültür teknikleriyle kateterden bir organizmanın izolasyonu)

2 **Kateter ile ilişkili kan enfeksiyonu** (aynı organizmanın başka bir kaynak olmaksızın hem kandan hem de kateterden izolasyonu

3-**Çıkış yeri enfeksiyonu**

KATETER ENFEKSİYONU BULAŞ YOLLARI

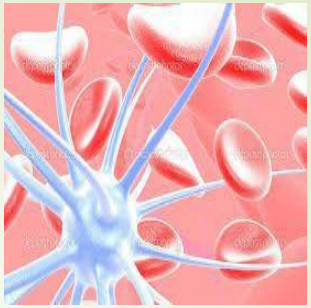


KATETER ÇIKIŞ YERİ ENFEKSİYONU

Kateter giriş yerinin 2 cm etrafında

- Isı artışı
- Kızarıklık
- Ödem
- Hassasiyet
- Pürülan akıntı
- Ağrı
- Kateter çıkış yeri eksudasında mikroorganizma üremesi
- Akıntıdan mutlaka kültür gönderilmeli, etken genellikle staphylococcus epidermidistir.

KATETER İLE İLİŞKİLİ KAN ENFEKSİYONU



- Kateter yerleştirilmesinden sonraki birkaç günde ortaya çıkar,
- Sık olarak kateterin hub kontaminasyonu nedeniyledir,
- Enterekok ve metisilin dirençli streptokokus aureus kateter ile ilişkili kan enfeksiyonunda en sık görülen bakterilerdir.
- Katetere yapılan manüplasyonlardan hemen sonra enfeksiyon bulgularının ortaya çıkması bakteriyemi düşündürmelidir.

KATETER İLE İLİŞKİLİ KAN ENFEKSİYONU

- Ateş, üşüme, titreme
- Hipotansiyon
- Taşikardi
- Başka bir enfeksiyon odağının olmaması ve kateterden ve periferden alınan kültürlerde aynı mikroorganizmanın üremesi
- Geniş spektrumlu antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyon
- Kateterin çekilmesi ile sistemik semptomların kaybolması
- Sepsis bulguları

TÜNEL ENFEKSİYONU

- Çıkış yerinin 2 cm'den fazlasında ve tünel boyunca eritem, endürasyon, şişlik ve hassasiyetin bulunmasıdır.
- Genellikle kateterin çıkarılması gerekir.
- Port cebi üzerinde ağrı, şişlik kızarıklık, içerisinde enfekte sıvının görülmesi port cebi enfeksiyonu olarak adlandırılır.

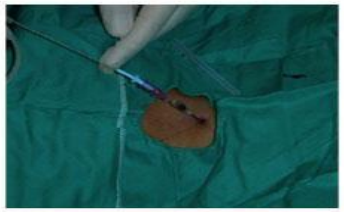
ENFEKSİYON ÖNLEMLERİ

Kateter takılması sırasında:

- Maksimum bariyer önlemlerinin alınması (maske, bone, önlük, steril eldiven vb),
- Uygulama bölgesinin %2 klorhexidin ,%10 povidon iyot ile cilt temizliği ,
- Optimal kateter yerinin seçimi alınması gereken ilk önlemlerdir.

Resim2. İnternal Juguler Ven'in Lokalizasyonu

Resim3. İnternal Juguler Ven'e iğne girişi



Resim4. İnternal Juguler Ven'e kılavuz tel yerleştirilmesi

Resim5. Kateterin takılmış hali

ENFEKSİYON ÖNLEMLERİ

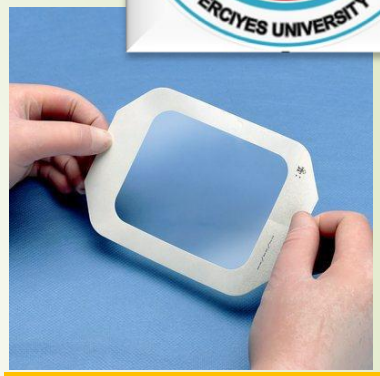
Kateterin kullanımı sırasında :

- Personel kateter kullanımı konusunda eğitilmeli,
- Her uygulama öncesi el hijyeninin sağlanmalı,
- Kateter kapaklarının girişim öncesi %70 lik alkollü swablarla 30 saniye ovularak temizlenmeli ve kuruması beklenmeli,
- Kateter giriş yeri her şiftte kontrol edilmeli ve hastada ağrı vb sorgulama yaparak kayıt edilmelidir.

KATETER PANSUMAN

- Pansumanda bölgenin ıslak ve nemli kalmamasına dikkat edilmeli,
- Klorhexidin içeren şeffaf ürünler kullanıldıysa haftada bir ya da bütünlük bozulduysa hemen değişim
- Spançla yapıldı ise günde bir yada bütünlük bozulduysa hemen değişim

Klorhexidin allerjisi



Yara bölgesinde nemlenme=mikro organizma

Islaklık = mikroorganizma geçişi, giriş alanının gözlenememesi

KATETER VE BANYO

- Banyo sırasında kateterin uçlarıda dahil su geçirmez bantla kapatılmalı
- Banyo sonrası ıslaklık varsa pansuman ve kapak uçları mutlaka değiştirilmelidir.

KATETER KAPAK DEĞİŞİMİ

•Kateter uçlarında silikon valf kapak kullanımı kateterden sisteme geri kaçış, hava embolisi ve enfeksiyonları önleme için önemlidir,
•72 saatte bir ve kapakta çatlak veya kırık olduğunda ve kan, kirlenme varlığında hemen değiştirilmeli ve kayıt edilmelidir.

ENFEKSİYON ÖNLEMLERİ

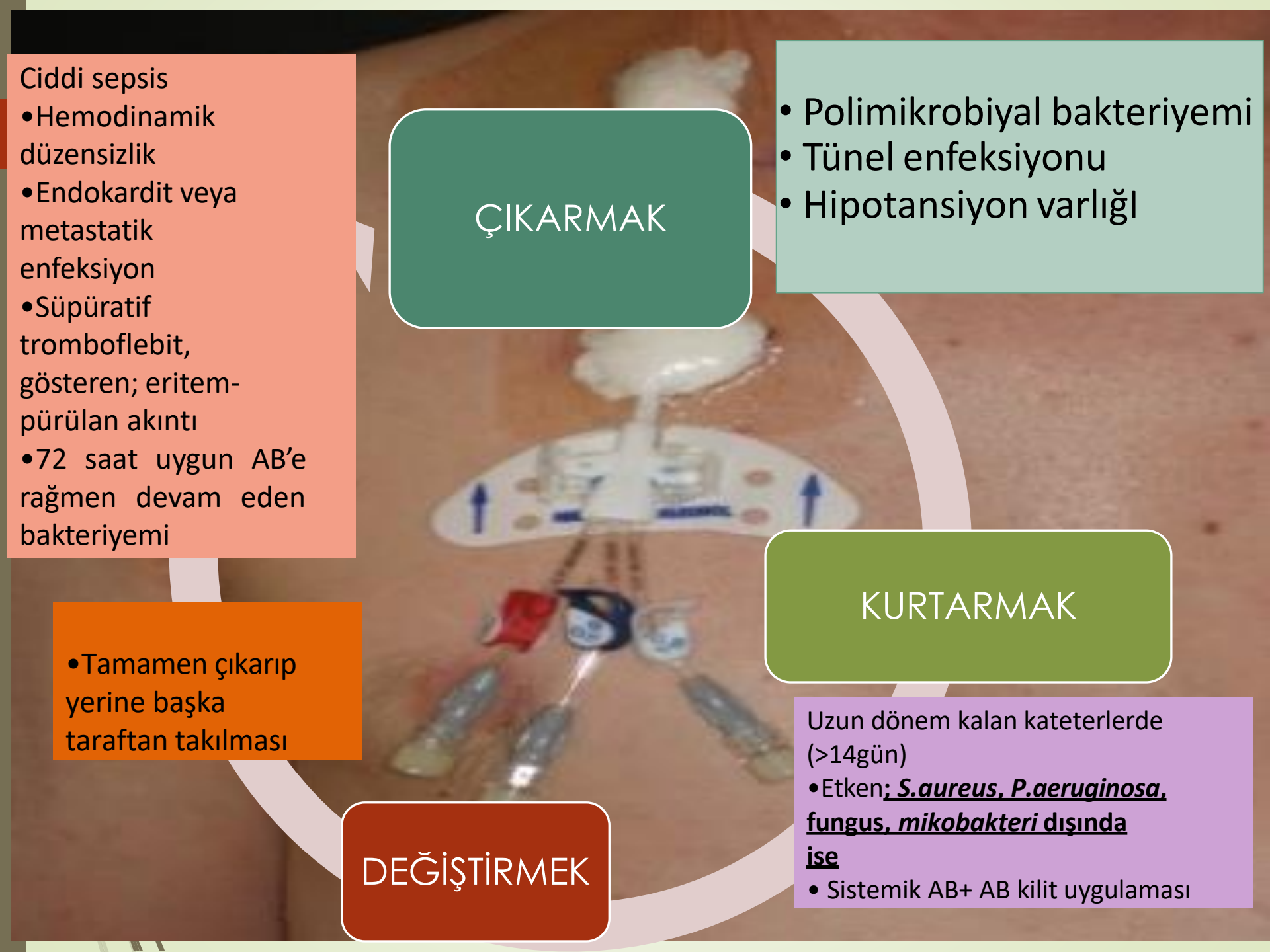
- İlaçların hazırlanması ve uygulanması sırasında asepsi kurallarına uyulmalı
- Paranteral ilaç uygulamasında tek kullanımlık flakonlar kullanılmalı ya da fazla kullanımda aseptik tekniğe dikkat edilmeli
- Kateter mümkün olduğunca az manüple edilmeli,
- İyi irrigasyonla tromboz önlenmeli, tromboz oluşumu enfeksiyon riskini arttıran bir faktördür,
- Kullanılmadığı sürece tüm musluk sistemleri kapalı tutulmalı.

ENFEKSİYON ÖNLEMLERİ

- Lipid emülsiyonların uygulama setleri her 24 saatte
- Sadece lipit içeren solüsyonlar 12 saatte
- Kan kan ürünleri bittikten sonra
- Propofol infüzyon setleri 6-12 saatte bir değişitirilmeli
- Her ilaç uygulaması için yeni set kullanılmalı,
- Setleme işlemi kullanım anında yapılmalı daha önceden setlenmemelidir.

ENFEKSİYON ÖNLEMLERİ

- Kateter çıkış yerine antibiyotikli kremlerin sürülmesi fungal enfeksiyonları arttırması nedeniyle önerilmez
- Kateter takılması öncesi profilaktik antibiyotiklerin kullanımıda önerilmemekte
- Günlük olarak kateter gereksinimi değerlendirilmeli
- Yeterli sayıda hemşire ile bakım sağlanmalı
- Taburculuk döneminde hastalara kateter konusunda eğitim verilmesi, kateterin uzun süre kullanımı ve enfeksiyonun önlenmesinde önemli noktalardır.



Ciddi sepsis
•Hemodinamik düzensizlik
•Endokardit veya metastatik enfeksiyon
•Süpüratif tromboflebit, gösteren; eritem-pürülan akıntı
•72 saat uygun AB'e rağmen devam eden bakteriyemi

ÇIKARMAK

- Polimikrobiyal bakteriyemi
- Tünel enfeksiyonu
- Hipotansiyon varlığl

KURTARMAK

Uzun dönem kalan kateterlerde (>14gün)
•Etken; ***S.aureus, P.aeruginosa,*** **fungus, *mikobakteri* dışında ise**
• Sistemik AB+ AB kilit uygulaması

DEĞİŞTİRMEK

•Tamamen çıkarıp yerine başka taraftan takılması

Antibiyotik Kilit Tedavisi

Yüksek konsantrasyondaki uygun antibiyotiğin

Durumla ilişkili komplikasyonları azaltmak ve kateteri korumak amacıyla

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunu tedavi etmek / kateter lümenini sterilize etmek için belli bir süre için lümen içine uygulanması

Özetle.....

- Klinik olarak stabil durumda olan erişkin ve çocuklarda kalıcı ,tünelli kateter/port ve KİKDE varlığında KNS, gram negatif basiller ve vankomisin duyarlı enterokok
- üremesi mevcut ise **sistemik antibiyotiğe ek olarak** AKT uygulanabilir.

•Komplike KİKDE
•Ciddi sepsis/hemodinamik instabilite
•72 saat süre ile uygun antibiyoterapiye rağmen süren bakteriyemi
•S.aureus, P.aeruginosa, mantar ile gelişen enfeksiyonlarda
•Tünel enfeksiyonu,port absesi veya çıkış yeri enfeksiyonları

•Bu durumlar mevcut ise kateter kurtarma seçeneği uygun değildir!!!

KAYNAKLAR

- 1. Hocking G. Central venous access and monitoring. Update in anaesthesia. Issue 12. 2000. http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/u12/u1213
- 2. Galloway S, Bodenham A. Long-term central venous access. Br J Anaesth 2004;92:722-734.
- 3. Frankel A. Temporary access and central venous catheters. Eur J Vsc Endovasc Surg 2006;31:417-422.
- 4. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med 2003;348:1123-1133.
- 5. Gorski LA, Czaplewski LM. Peripherally inserted central catheters and midline catheters for the homecare nurse. J İnfusion Nursing 2004;24: 399-409.
- O'Grady NP, et al. Clin Infect Dis 2011; 52:e162 ANKEM Derg 2011;25(Ek 2):25-27

KEMİK İLİĞİ NAKLİ SONRASI ERKEN KOMPLİKASYONLARDA HEMŞİRENİN ROLÜ

Şükran Şahinkaya

Erciyes Üniversitesi

Ş.D Kemik iliği ve Kök hücre Tedavi Merkezi

VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi, 10 Eylül- Gaziantep

Sunum Planı

- Bulantı-kusma
- Mukozit-ağrı
- Hemorajik sistit
- Engraftman sendromu
- Nakil ilişkili trombotik mikroanjiopati

BULANTI-KUSMA

Transplantasyon süreci boyunca bulantı ve kusmanın en iyi şekilde önlenmesi için antiemetik tedavi uygulanır

Kemoterapiye(KT) bağlı kusmanın sınıflandırılması		
Akut kusma	**Gecikmiş kusma**	**Beklentisel kusma**
KT sonrası ilk 24 saat sonrası içinde	24 saatten sonra	Önceki KT sırasında bulantı kusması olan hastaların şartlı yanıtı

Profilaksi ve Tedavi-I

- Bulantı ve kusmayı önlemek tedavi etmekten çok daha kolaydır
- Antiemetik tedavi kusma oluşturma riski en yüksek ilaca göre ayarlanmalıdır
- Yüksek derecede kusma oluşturan KT den sonra risk yaklaşık 4 gün sürer
- Oral ve IV formülasyonların etkisi eşittir

Profilaksi ve Tedavi-II

- Bulantı - kusmanın nedeni ve süresi hastaya açıklanmalıdır
- Dehidratasyon belirtileri takip edilmeli
- Sıvı kaybını en aza indirgemek için sık ancak az az su verilmelidir
- Yeterli oral alım sağlanmalı ve teşvik edilmelidir
- Doktorla işbirliği içinde elektrolit takibi yapılmalı
- Tuzlu ve kuru gıdalar hastaya iyi gelir bunları yavaş şekilde yemesi teşvik edilmelidir

Profilaksi ve Tedavi-III

- Hastanın yüzünün serin kalması hastayı rahatlatacaktır
- Antiemetik ilaçlar düzenli uygulanmalıdır
- Aşırı soğuk ve sıcak gıdalar, yağlı, baharatlı yiyecekler ve kafein tüketilmemelidir
- Ortamda hoşa gitmeyen gıda ve kokulardan hasta uzak tutulmalıdır

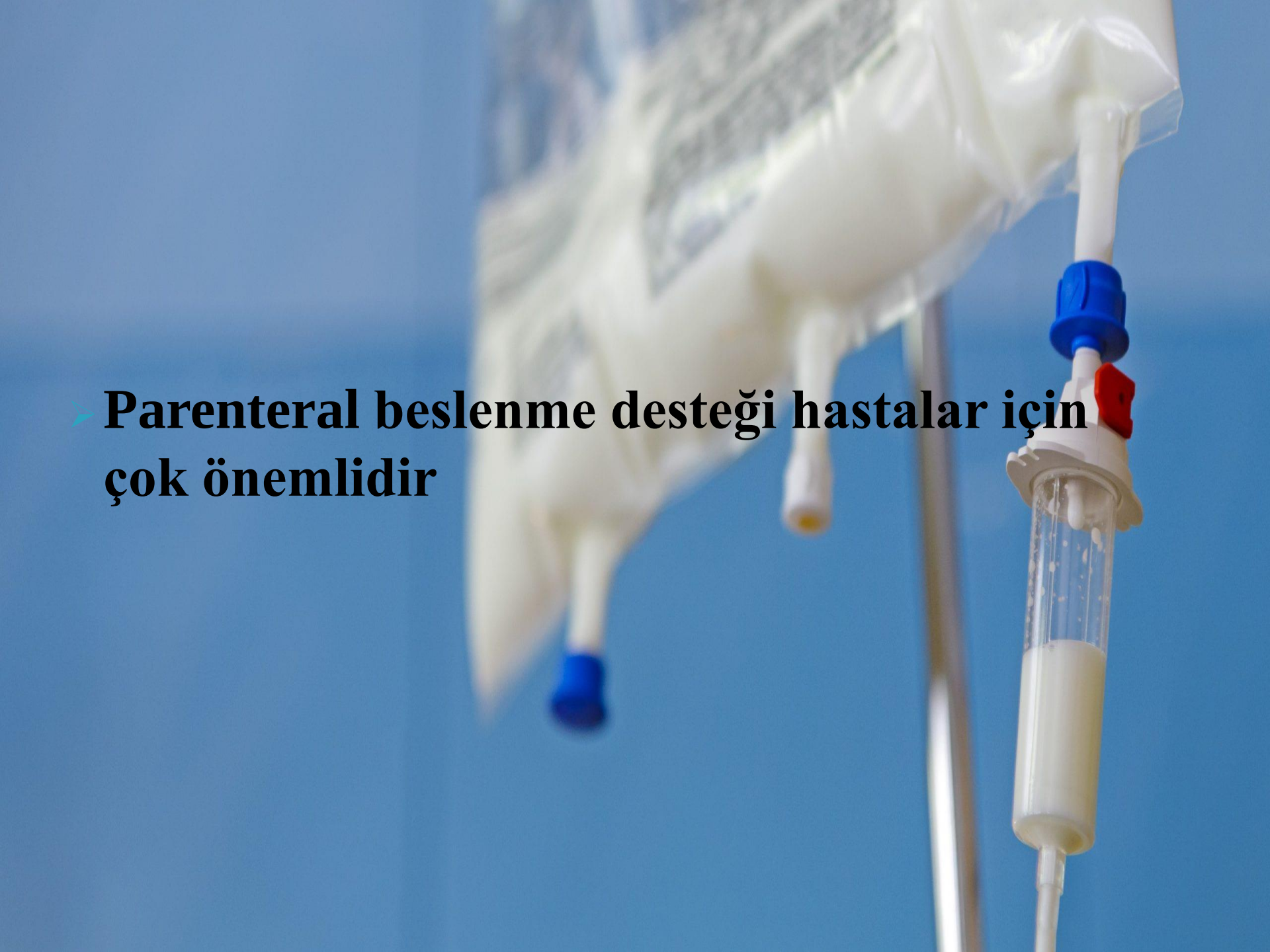
Mukozit – Ağrı

- Oral mukozanın ülserasyonu ve inflamasyonu ile karakterize ve enfeksiyonun eklenmesiyle hayatı tehdit edebilen patolojik inflamatuar bir süreçtir
- Oral mukozit nakil sırasında yüksek doz terapi alan çoğu hastada görülür
- Mukoza hasarı, hafif inflamasyondan, geniş ülserasyona kadar değişkenlik gösterir

DSÖ Oral Toksisite Ölçeği

GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4
Ağızda eritem, inflamasyon	Ağızda eritem, ödem, inflamasyon ya da ülser (katı ve sıvı gıdaları yiyebilir)	Ağızda ülserasyonlar (sadece sıvı gıdalar)	Yaygın mukozit (oral beslenme yok)

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı
Erciyes Transplant Merkezi



- **Parenteral beslenme desteği hastalar için çok önemlidir**

Tedbirler

- Tedavi öncesi hasta eğitimi
- Tedavi öncesi diş hekimi muayenesi
- Ağız mukozasının günlük olarak değerlendirilmesi
- Gargara (su, serum fizyolojik, sodyum bikarbonat, klorheksidin glukonat solüsyonları)
- Ağızda travmaya yol açan faktörler elimine edilmeli (iyi oturmayan protez, kırık diş)
- Dudakların nemlendirilmesi sağlanmalı
- Sıvı tüketimi sağlanmalı/tahriş edici gıdaların tüketilmesi önlenmeli
- Sigara ve alkol kullanılmamalı

Tedavi

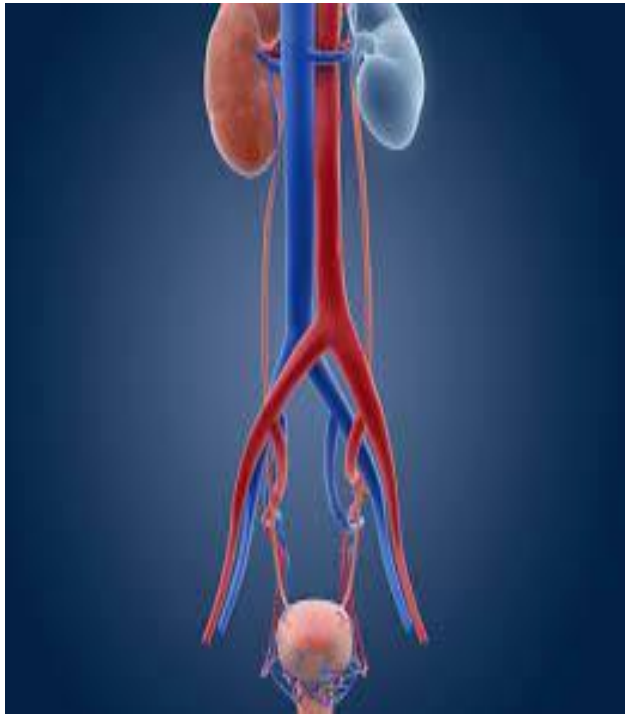
- Ağrı kesiciler (narkotik analjezikler)
- Topikal ajanlar (steroid, difenhidramin, antasit, sodyum hiyaluronat)
- Krioterapi
- Karadut Şurubu
- L-glutamin
- Pilokarbin/suni tükürük
- Düşük doz lazer tedavisi
- Serum fizyolojik, Sodyum bikarbonat
- Benzidamin Hidroklorid, Nistatin
- Anestezikler (lidocain, novacaine+gliserin

Hemorajik Sistit

Yüksek doz kemoterapi ve hematopoietik kök hücre desteği uygulaması sonrasında gelişen ve ciddi sorunlara yol açabilen bir komplikasyondur

Başta mesane olmak üzere üriner sistem mukozasını ilgilendiren, kanama ile seyreden bir tablodur

- Hematüri
- Pollaküri
- Dizüri
- Suprapubik ağrı gibi semptom ve bulgularla ortaya çıkar



Hemorajik Sistit/ Profilaksi

- **I-HİDRASYON:** Önerilen günlük dozu 3L/m2 dir. Tedaviden 12 saat önce başlayıp 24 saat sonrasını kapsayacak şekilde devam edilir
- **II-MESNA** (2-merkaptoethan sodyum sulfonat):

  Bir sülfidril bileşiğidir. Akrolein toksisitesine karşı çok iyi bir koruyucudur, yarı ömrü 20 dakikadır .Eğer kullanılacaksa, günlük Mesna dozu günlük Endoxan dozunun 1.0-1.5 katı olmalıdır
- **III-MESANE İRRİGASYONU:** 3 lümenli idrar sondası aracılığı ile 300- 1000 mL/saat %0,9'luk SF

Hemorajik Sitit/ Tedavi-I

- **Forse hidrasyon ve yoğun trombosit desteği sağlanmalı**
- **Kanama eğilimini arttıran faktörler ortadan kaldırılmalıdır**
- **Mesane irrigasyonu (makroskopik hematüri varlığında)**
- **Sistoskopi, pıhtıların temizlenmesi veya kanayan odakların koterizasyonu için gerekebilir**
- **Mesanede pıhtı yok veya hasta pıhtıyı atabiliyorsa klinik izlem, aralıklı kan sayımı ve USG izlemi yapılmalıdır**

Hemorajik Sistit/-Tedavi-II

- **Hastanın hemodinamik dengesi değerlendirilmeli, kan sayımı aralıklı olarak takip edilmelidir**
- **Hemoglobin 7g/dl üzerinde trombosit sayısı 20 000-50 000mm³ üzerinde tutulmalıdır**
- **Kan ürünleri ışınlanmış-lökosit filtre edilmiş olmalıdır**
- **Trombosit süspansiyonu transfüzyonlarının tek vericiden hazırlanması tercih edilmelidir**

Hemorajik Sistit/ Tedavi-III

- Hastalar sıvı yüklenmesi, konjestif kalp yetmezliği ve elektrolit dengesizliği açısından izlenmelidir
- A/Ç ve kilo takibi yapılmalıdır
- Sık miksiyon sağlanmalı, idrar miktarı 1,5 ml/kg/saat altında ise ve hasta kilosunda 2 kg dan fazla artış varsa diüretik yapılır
- Hiperhidratasyon kolik ağrıyı arttırabileceğinden ağrı takibi yapılmalıdır

Engraftman Sendromu

Nötrofil engrafmanının başladığı ilk 72-96 saat içerisinde proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi nedeniyle ;

- **Enfeksiyonla ilişkisiz ateş**
- **Alerjik olmayan deri döküntüsü**
- **Non kardiyojenik pulmoner ödem**
- **Nadiren böbrek yetmezliği ve konvülziyonla seyredebilen ağır seyirli tablodur**

Risk Faktörleri

- OKİT öncesi intensif kemoterapi almayanlar
- Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi alanlar
- (OKİT sonrası) İnsidans %5-25
- Nadiren AKİT sonrası da görülebilir

Engraftman Sendromu-Tanı

Major kriterler:	**Minör kriterler:**
Nonenfeksiyöz ateş **Ciltte raş** **Pulmoner ödem** **Hipoksemi**	**Kilo artışı** **Hepatik/ renal disfonksiyon** **Geçici ensefalopati**
Spitzer kriterleri: 3 major 2 major+1 minör (Engraftmanın 96 saati içinde)	**Maiolino kriterleri:** Ateş+ciltte raş Pulmoner infiltrat Diyare (Engraftmandan 24 saat önce veya sonra)

TANI: Major ve minör kriterlere ek olarak ani ve önemli CRP artışı tanıya katkı sağlayabilir

Takip-I

- Ateş takibi (klinik ve mikrobiyolojik olarak belgelenemeyen ve antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen >38 derece)
- Döküntü takibi (VYA>%25 ini kaplayan makülopapüler döküntü)
- Kilo takibi (bazal değerin %2,5'inden fazla) / A /Ç takibi
- İshal takibi (mikrobiyolojik enfeksiyon kanıtı olmaksızın günde 2 kez)
- Oksijen satürasyonu ve solunum fonksiyon takibi

Takip-II

- Akciğer ödemi (enfeksiyon belirtileri , kalp yetmezliği veya pulmoner emboli belirtileri olmaksızın röntgen veya BT ile belgelenmiş)
- Tam kan sayımı ve periferik yayma (beyaz kürelerde ani yükselme)
- Karaciğer fonksiyon testleri (bilirubin ≥ 2mg/dl veya AST/ALT normalin ≥2 katı)
- Böbrek fonksiyon testleri (kreatinin normalin ≥ 2 katı)

TEDAVİ–I

- Diürez ve steroidler temel tedavi stratejilerindendir
- Pulmoner semptomları ön planda olan, diffüz alveoler hemoraji gelişmiş hastalarda kortikosteroidler kullanılabilir
- Entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği ölümcül seyredebilir

TEDAVİ –II

- WBC ve NEU değerlerinin takibi
- Ateşin nedeninin dışlanmasına yönelik enfeksiyon odaklarının değerlendirilmesi
- Cilt döküntüsü yönetimi
- Pulmoner semptomların yönetimi
- AÇT
- Sıvı-elektrolit dengesi izlemi
- Steroid kullanımına yönelik semptom yönetimi

Nakil İlişkili Trombotik Mikroanjiopati

Patogenez

Hazırlama rejimleri ile diğer az bilinen tetikleyici faktörler, generalize endotelyal işlev bozukluğuna yol açarak

- Mikroanjiopatik hemolitik anemi
- Platelet tüketimine neden olurlar

Bu durum;

- Mikrosirkülasyonda tromboz
- Fibrin birikimine yol açabilir

Nakil İlişkili Trombotik Mikroanjiopati

İnsidans

- OKİT: % 4’ ten az
- AKİT: %15’ in üzerinde görülür

Klinik

- Mikroanjiopatik hemolitik anemi
- Trombositopeni
- Renal disfonksiyon ve/veya nörolojik anormallikler
- Diğer(tansiyon yüksekliği, diyare, proteinüri)

Nakil İlişkili Trombotik Mikroanjiopati

Risk Faktörleri

- TBI
- Kalsinörin inhibitörleri
- Sirolimus
- Unrelated ya da HLA mismatch donör
- GVHD
- Aspergillus
- CMV
- Adenovirus

Nakil İlişkili Trombotik Mikroanjiopati

TEDAVİ

- Sorumlu ilacın kesilmesi
- Plazma değişimi
- Defibrotid
- Rituximab
- Daclizumab
- Basiliximab

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA HEMŞİRELİK YÖNETİMİ

Hemşire: AYŞE YANAR

Erciyes Üniversitesi

Şahinur Dedeman Kemik İliği Nakli ve Kök Hücre Tedavi Merkezi

EYLÜL 2022

Graft versus Host Hastalığı Nedir(GvHD)?

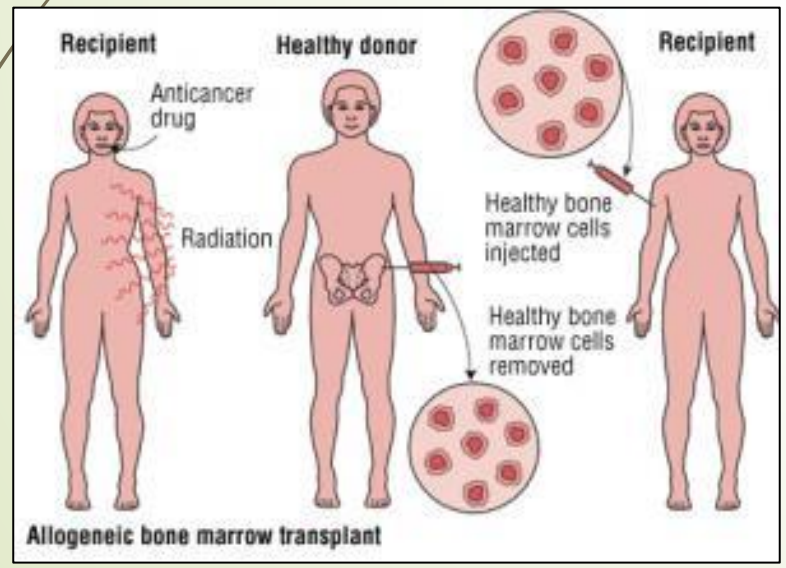
Donörden alınıp

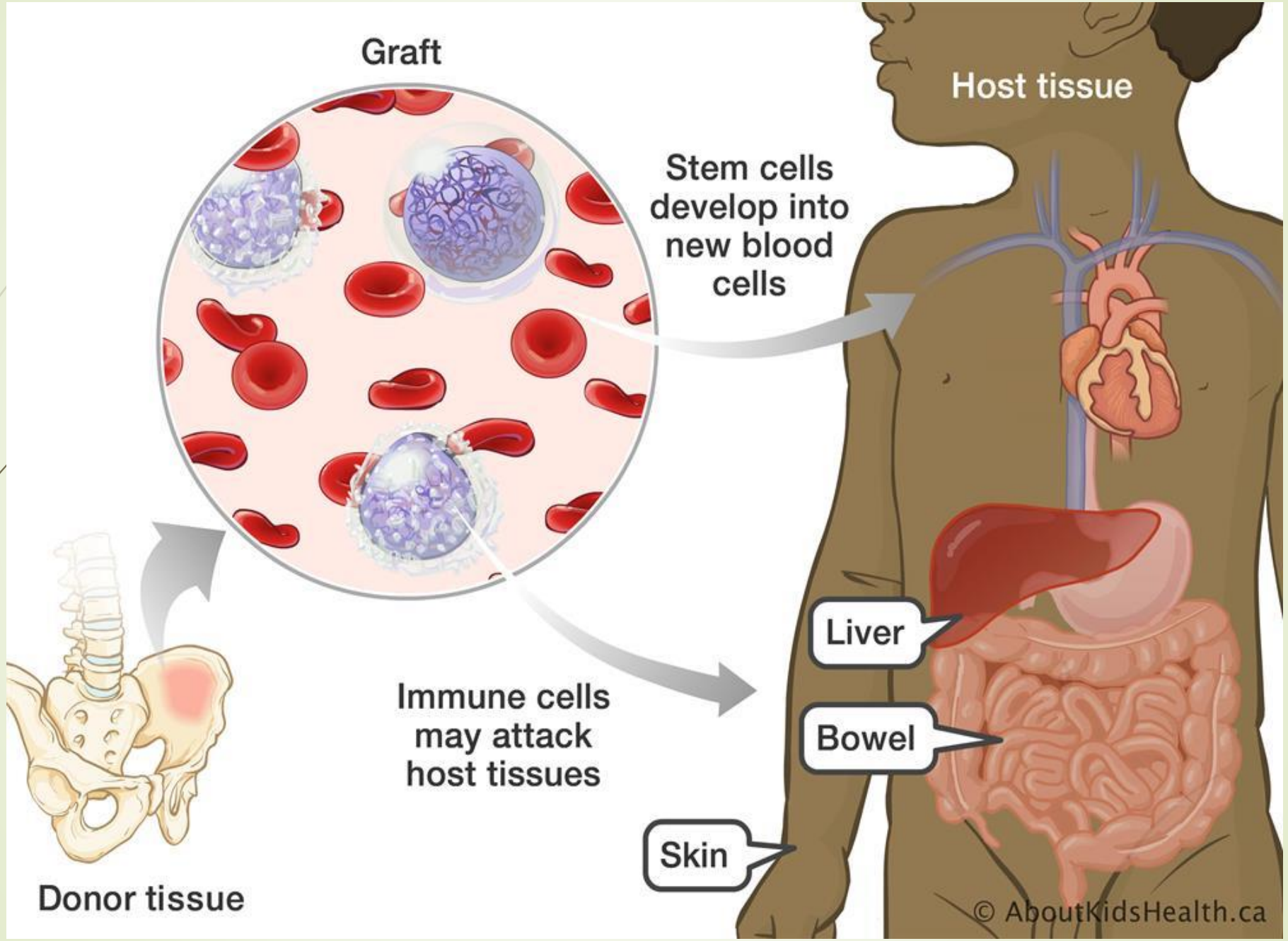
Hastaya kök hücrelerle birlikte verilen

Sağlıklı T-lenfositlerin aracılık ettiği

Şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu organ fonksiyon bozukluğu

Kompleks bir klinik sendromdur




Graft
Host tissue
Stem cells develop into new blood cells
Liver
Bowel
Skin
Immune cells may attack host tissues
Donor tissue
© AboutKidsHealth.ca

GvHD İstenen Bir Durum Mu?

- GvHD‘ a neden olan hücreler aynı zamanda anti tümör etki yaparak koruma sağlar(Graft versus tümör etkisi)
- Nüks oranları, GvHD gelişenlerde GvHD gelişmeyenlere göre daha düşüktür
- GvHD’ da yüksek morbidite ve mortalite mevcuttur hassas denge gerekir

GvHD Gelişimini Etkileyen Faktörler

DONÖR VE ALICININ ÖZELLİKLERİ	TRANSPLANT PROTOKOLÜ ÖZELLİKLERİ
• HLA uygunsuzluğu • Minör doku uygunluk antijenlerindeki uygunsuzluk • Kadın verici erkek alıcı • Alıcının yaşında artış • Akut GVHH geçirmiş olmak • Doğum sayısı • Kan ürünlerinin ışınlanmadan transfüzyonu	• Yoğun hazırlık rejimleri • CD 34+ hücrelerden zengin periferal kök hücre • Kök hücre dozunun yüksek olması • T lenfosit deplesyonu yapılmamış hücre • Agresif olmayan immünsüpresif ajanlarla profilaksi • İmmünsüpresif tedavinin kesilmesi • Donör lökosit infüzyonu

GvHD

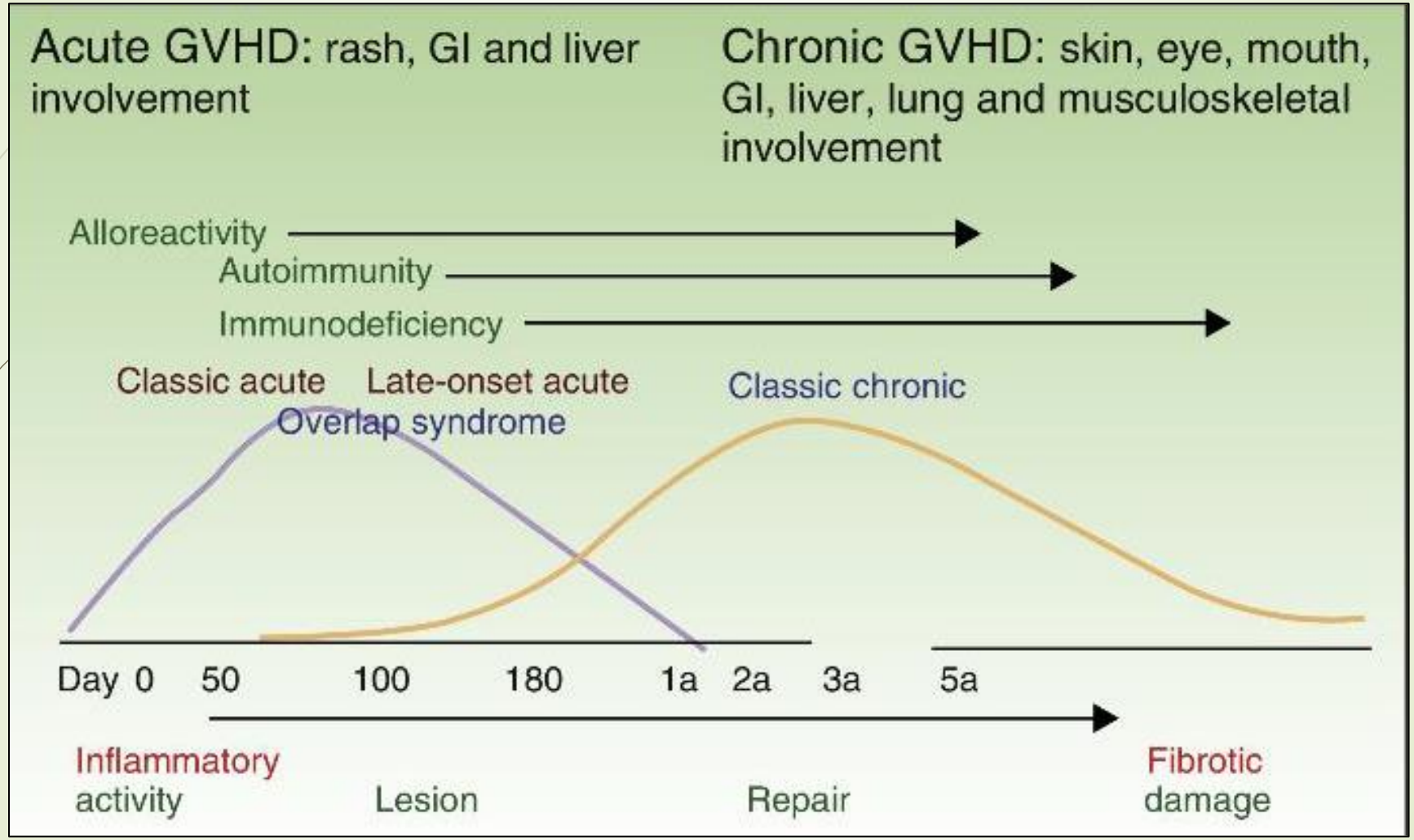
- Allojeneik kök hücre naklinden sonra gelişen graft versus host hastalığı (GVHD), klinikte bulguların belirme zamanı, özellikleri ve seyri ile iki ayrı türde görülmektedir
- 1. Akut Graft-versus-Host Hastalığı (aGVHD)
- 2. Kronik Graft-versus-Host Hastalığı (kGVHD)

GvHD Sınıflandırması

- Eski tanım: Akut veya kronik tanımı nakilden sonra oluşma zamanına göre yapılmaktaydı
- Başlama zamanına göre

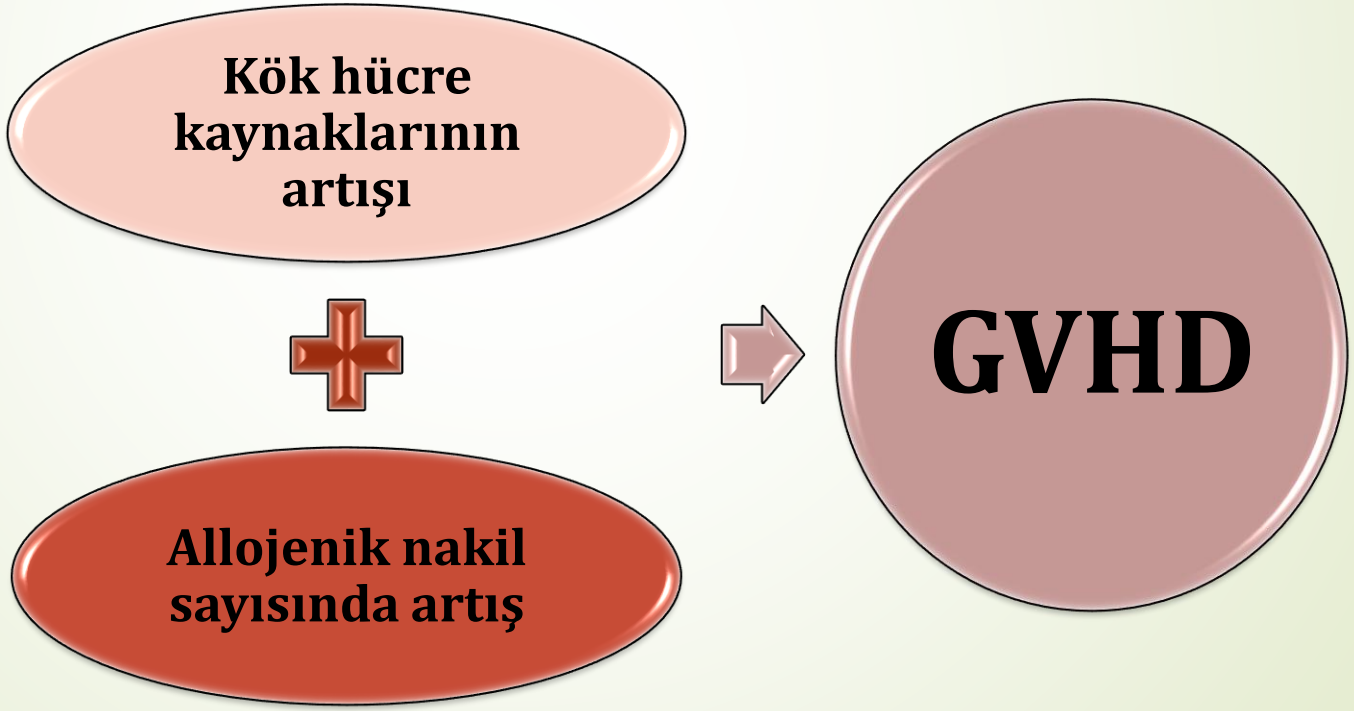
  ≤100------aGvHD

  >100------kGvHD
- Artık bu sınıflandırma çok kabul görmemektedir
- **RIC tedavi rejimi alan hastalarda akut GvHD 3 aydan sonrada ortaya çıkabilir ve kronik GvHD semptomları 100 gün öncesinde de oluşabilir**


Acute GVHD: rash, GI and liver involvement
Chronic GVHD: skin, eye, mouth, GI, liver, lung and musculoskeletal involvement
Alloreactivity
Autoimmunity
Immunodeficiency
Classic acute
Late-onset acute
Overlap syndrome
Classic chronic
Day 0
50
100
180
1a
2a
3a
5a
Inflammatory activity
Lesion
Repair
Fibrotic damage

AKUT GVHD

- **aGVHD allojenik hematopoetik kök hücre naklinde (aHKHN) sık görülen ve ölümcül olabilen enflamatuar bir reaksiyondur**



AKUT GVHD

- Tam uyumlu akraba donörle yapılan nakillerde ilk 100 günde ciddi akut gvhd insidansi %39
- Akraba dışı nakillerde %59

AKUT GVHD TANI

- **Özellikle 3 organda ortaya çıkan allojenik enflamatuar yanıt ile birliktedir**

- **Deri**
- **Karaciğer**
- **Gastrointestinal sistem**

- **Tanı için kronik GVHD , ilaca , radyoterapiye ve enfeksiyonlara bağlı semptomlar dışlanmalıdır ve mümkünse histopatolojik olarak kanıtlanmalıdır**

SINIFLANDIRMA

KLASİK:Nakil yada donör lökosit infüzyonunun 100. gününde ortaya çıkan gvhd

GEÇ:Nakil yada donör lökosit infüzyonunun 100. gününden sonra ortaya çıkan gvhd

REKÜRREN:Akut gvhd'nin ilk atağının kontrolü veya iyileşmesi sonrası 100. gün sonrası tekrarlaması

PERSİSTAN:Klasik akut gvhd bulgularının 100. günden sonra devam etmesi

Tablo 3. Graft versus host hastalığı derecelendirme.

Akut GVHH derecesi	Orjinal Glucksberg	Modifiye Glucksberg	IBMTR	Akut GVHH derecesi
0		Organ tutulumu yok Deri, karaciğer ve GI evre 0		**0**
1	GI veya karaciğer tutulumu yok iken evre 1 veya 2 deri tutulumu veya performans statüsünde bozulma	Deri evre 1 veya 2, karaciğer ve GI tutulum yok	Deri evre 1, karaciğer ve GI tutulum yok	**A**
2	Deri evre 1 veya 2 + GI ve/veya karaciğer evre 1-2 tutulum ve performans statüsünde bozulma	Deri evre 3; ve/veya karaciğer evre 1; ve/veya GI evre 1	Deri evre 2, ve/veya karaciğer evre 1 veya 2, ve/veya GI evre 1 veya 2	**B**
3	Deri ve/veya karaciğer ve/veya GI tutulum evre 1,2 veya 3 ile performans statüsünde belirgin bozulma	Karaciğer evre 2 veya 3; ve/veya GI evre 2, 3 veya 4	Deri evre 3, ve/veya karaciğer evre 3, ve/veya GI evre 3	**C**
4	Deri ve/veya karaciğer ve/veya GI tutulum evre 1,2 veya 3 ile Karnofsky PS <%30	Deri evre 4; ve/veya karaciğer evre 4	Deri evre 4, ve/veya karaciğer evre 4, ve/veya GI evre 4	**D**

GVHH: Graft versus host hastalığı, IBMTR: International Blood and Marrow Transplant Research.

KLİNİK BULGULAR

- **DERİ: El ayaları ve ayak tabanlarında makülopapüler döküntü şeklinde başlar.Kaşıntı ve ağrıyla birlikte olabilir, tüm vücuda yayılabilir.Ağır olgularda bül oluşumu ve soyulma olabilir**
- **GASTROİNTESTİNAL SİSTEM:İshal ve karın ağrısı**
  - **Üst gastrointestinal sistem tutulum ise kendini iştahsızlık,bulantı ve kusma ile gösterebilir**
  - **Alt gastrointestinal sistem tutulumda ise ishal, hematokezya ve karın ağrısı eşlik edebilir**
- **KARACİĞER :Sarılık ile birlikte olan veya izole kolestaz şeklindedir.Total bilirubin düzeyi ile derecelendirilmektedir**

Resim 1. Akut deri graft versus host hastalığı: Ayak tabanlarından başlayan makülopapüler döküntü
yer yer bül oluşumu.

Resim 2. Akut deri graft versus host hastalığı: Kolda eritematöz zeminde, bül oluşumu.

Resim 3. Akut deri graft versus host hastalığı: Bül oluşumu sonrası deride soyulma.

TANIDA DIŞLANMASI GEREKEN KRİTERLER

- **DERİ**:İlaç erüpsiyonu
- ✓ Enfeksiyonlar
- **GİS**:İlaç yan etkisine bağlı bulantı kusma
- ✓ Hazırlık rejimi
- ✓ Mukozit
- ✓ Cmv koliti
- **KARACİGER**:Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
- ✓ İlaçlar
- ✓ Enfeksiyonlar

TEDAVİ

PROFİLAKSİ

- T hücre deplesyonu
- Farmakollojik yöntemler ile immünosüpresyon (kalsinörin inhibitörü ve metotreksat)
- Anti-timosit globülin(ATG)
- Post transplant siklofosfamid

TEDAVİ

- Evre1:Steroidli pomadlar, nemlendiriciler, antihistaminikler, topikal kalsinörin inhibitörleri
- Evre 2:Standart tedavi 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon
  - Kalsinörin inhibitörü
  - Budesonid

TEDAVİ

- Steroid tedavisine refrakter bulgular ,ikinci sıra tedavi endikasyonu doğurmaktadır.Ancak standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Bu tedavi merkezin deneyimi ve hekimin kararı ile önem kazanmaktadır

İKİNCİ SIRA TEDAVİ

ATG	**Anti-TFN ilaçlar(ertanersept, infliksimab)**
Ekstrakorporel fotoferez	Proteozom inhibitörleri (bortezomib)
Mezenkimal kök hücre nakli	Bruton kinaz inhibitörleri (İbrutinib)
Mikofenolat mofetil	Rituksimab (cd20 inhibitörü)
mTOR inhibitörleri (sirolimus)	İL-2 reseptör inhibitörleri (daclizumab)
Jak-2 inhibitörleri (jakavi)	

SONUÇ

- Steroid dirençli **gvhd** tedavisi için standart bir yaklaşım olmayıp hastalar olanak var ise klinik çalışmalara yönlendirilmeli , merkezler kendilerine ait rehberleri oluşturmalı ve hasta yönetimleri buna uygun olmalı

KRONİK GVHD

- Kronik Graft Versus Host Hastalığı günümüzde allojenik kök hücre naklinin en önemli komplikasyonu olup çok sayıda organ sistemini etkilemektedir
- Gvhd'de yoğun tedavi uygulanmasına rağmen mortalite oranı % 20-40
- Kronik gvhd önceleri naklin 100. gününden sonra olarak tanımlansa da zamanla bu tanımlama yetersiz görülmüş
- Geç başlangıçlı akut gvhd
- Akut ve kronik gvhd'nin özelliklerinin örtüştüğü overlap sendromu tanımı gündeme gelmiştir

KRONİK GVHD

- **GÜNCEL DURUM**:Sağ kalım oranlarında son 30 yılda değişiklik gözlenmemiştir
- 5 yıllık sağ kalım oranı %70
- Yüksek risk grubunda bu oran % 40-50
- Özellikle nonmyeloablatif rejimlerde tam kimerizm sağlamak ve relapsı tedavi etmek amacıyla uygulanan **donör lökosit infüzyonu** GVHD görülme sıklığını arttırmaktadır

KLİNİK BULGULAR VE TANI

- **Mukokütonoz bulgular**
- **Oral mukozada kuruluk**
- **Gastrointestinal sistemde skleroz ve ülserasyonlar**
- **Skleroderma**
- **Sjöğren sendromu**
- **Primer bilier siroz**
- **Bronşiolitis obliterans**

A
B
C
D
E

KRONİK GVHD

- 2014'te revize edilen ulusal sağlık enstitüsünün kriterlerine göre kronik GVHD tanısı için ya hastalığa özgü tanısal semptom ve bulgu olması ya da tetkiklerle desteklenmiş ayırıcı tanı semptom ve bulgu olması gerekir
- Bu tanımlamaya göre en az bir tanısal klinik tablo bulunması veya biyopsi , laboratuvar tetkiki ya da görüntülüme ile doğrulanarak diğer sebeplerin ekarte edildiği en az bir ayırıcı klinik tablo varlığında **kronik gvhd** tanısı konulabilir

KRONİK GVHD

- Ulusal sağlık enstitüsü (NIH) tarafından önerilen skorlama sisteminde 8 alan belirlenmiştir
- Deri
- Ağız
- Gözler
- Gastrointestinal sistem
- Karaciğer
- Akciğerler
- Eklem/fasiya
- Genital sistem

TEDAVİ

- **AMAÇ**
  - **Semptomları hafifletmek**
  - **Hastalık aktivitesini kontrol altına almak**
  - **Kalıcı hasar ve sakatlığı önlemek**
  - **Tedaviye bağlı toksisitelerden korumak**

Olgu Sunumu

- Öykü
- F.H.
- 31 yaş kadın hasta
- Bekar
- Doğum yeri: Bahreyn

Olgu Sunumu

- 2018 tarihinde hasta acil servise baş ağrısı ile başvuruyor

- Yapılan tetkiklerde WBC: 132000 $10^3/\mu l$

  PLT: 65000 $10^3/\mu L$

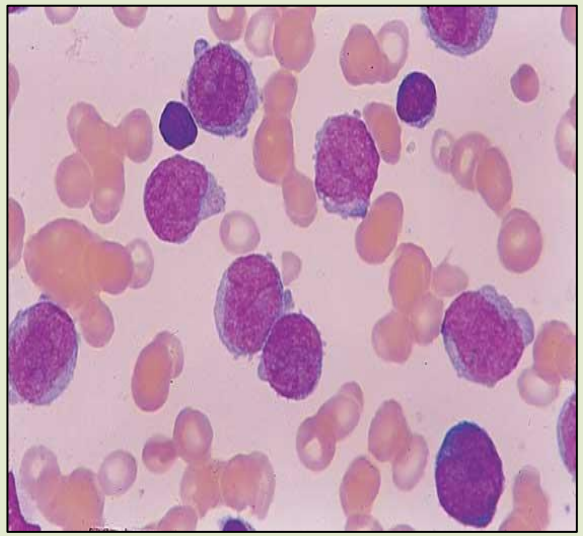
- Periferik yayma blast (+)

  Ki bx: %82 blast ve flow: AML M0

Tedavi Akışı

İNDÜKSİYON TEDAVİSİ: (7/3 Daunorubicin + ARA-C)

- Flow: %10 blast
- FLAG kemoterapisi
- Flow: %1 blast



KONSALİDASYON TEDAVİSİ: 1 kür HIDAC

- Flow: %1 blast
- Fullmatch vericisi olan hastaya AKİT planlanıyor

Akit Hazırlık

- Akit hazırlıkları başlandı
- Ki Bx, Diş, KBB, Göğüs Hastalıkları, Dermatoloji, Psikiyatri, Kardiyoloji ve Göz Hastalıklarına konsülte edildi
- Ayrıntılı kan değerlerinin kontrolü yapıldı(VİRAL MARKER, HEPATİT, VDRL, HLA vb.)
- Donör aferez ekibi tarafından değerlendirildi
- Nakil onamı alındı
- Hastaya spesifik hazırlama rejimi belirlendi (Busulfan/Siklofosfamid)

Klinik seyir-I

- 13 Mart 2019 'da hazırlama rejimi başlandı
- VOD proflaksisi: Defibrotid 4*6,25 mg /kg (21 gün)

  AST/ALT yüksekliği ve hazırlama rejiminde Busulfan kullanılacak olması
- GVHD proflaxisi: MTX-Siklosporin
- 21 Mart 2019 'da AKİT yapıldı 7,02* 10^6/kg hücre verildi

Klinik Seyir-II

- Akit 0. gün neutrofil: 0,15 10^3/µL
- Akit +6. gün neutrofil: 0 10^3/µl WBC: 0,07 10^3/µl

- Karın ağrısı ve ishali olan hastaya meropenem başlandı
- Nötropenik kolit şüphesiyle görüntüleme yapıldı ➡ patoloji Ø

Klinik Seyir-III

Akit +7. günde bulantı ve kusma sonrası hematokezya (+) ve melena (+)

Hgb :10,5 g/dl ➡ 8,3 g/dl geriledi

Oral kapatılıp, Omeprazol infüzyonu başlandı (8 mg/h)

Hasta parenteral beslendi

Klinik Seyir-IV

- Akit +10 . günde oral kavitede hassasiyet ,dil altında seröz vasıfta büller ve hemorajik alanlar oluştu
- Glutamine 3*10 gr order edildi
- Sodyumbikarbonat ve Klorheksidin glukonat gargara ile ağız bakım yapıldı
- Akit +11. günde ishali olmaması ve şikayetleri gerilemesi üzerine oral beslenmeye başladı

Klinik Seyir-V

- Akit +13 . günde ateş gözlenmemesi ,enfeksiyon açısından klinik bulgu olması nedeni ile meropenem stoplandı
- Akit +15. günde yutma güçlüğü ve ağrısı devam etmesi nedeniyle caspafungin başlandı
- Ağız içi kx sonucu : Normal

Klinik Seyir-VI

- Akit +18. günde hastanın yutma güçlüğü geriledi
- Caspafungin stoplandı ve tedavisine Pasokanazol eklendi

Neutrofil engraftmanı
Akit +13

→

Platelet engraftmanı
Akit +15

→

Taburculuk
Akit +19

Klinik Seyir-VII

- Akit +24. günde ateş , gözlerde kızarıklık , el üstünde makulopapüler döküntü , oral mukozada kanamalı alanlar şikayetleri ile acile başvuran hastada GvHD ve ilaç erupsiyonu ön tanısı düşünülüyor. Fizik muayenede perianal apse saptanması üzerine takip ve tedavi amaçlı servise yatırıldı
- Teikoplanin ve Meropenem başlandı

Hastadan resimlerini kullanabilmemiz için İngilizce yazılı, imzalı onamı alındı

Klinik Seyir-VIII

Dermatoloji konsültasyon istendi

Punch biyopsi alındı

Patoloji sonucu grade 3 GVHD geldi

Klinik Seyir-IX

- **Tüm vücutta kırmızı papüler liken planus şeklinde döküntü , yaygın eritem**
- **2mg/kg metilprednizolon başlandı (2*50 mg)**
- **Göz-KBB konsülte edildi**
- **GÖZ: (Visuxl, Siklosporin, Loteprednol etabonat , Polivinil alkol povidon , Otolog göz damlası)**
- **KBB: RII yumuşak diyet ve triamsinolon asetonid pomad)**

Hastadan resimlerini kullanabilmemiz için İngilizce yazılı, imzalı onamı alındı

Klinik Seyir-X

- Akit 25. günde Siklosporin 3 mg/kg IV
- Mikofenolat mofetil 2*1,5 Gr tb
- Cilt lezyonları artan hasta dermatolojiye rekonsülte edildi

Hastadan resimlerini kullanabilmemiz için İngilizce yazılı, imzalı onamı alındı

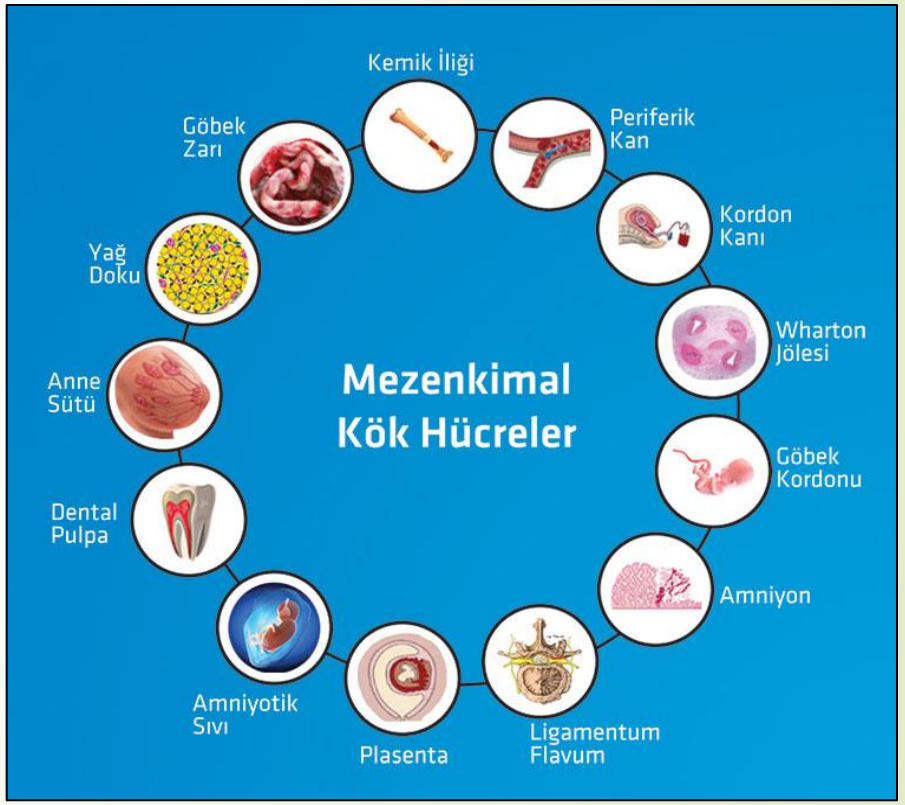
Klinik Seyir-XI

- Akit+26. günde dermatoliye konsülte edilen hastaya IVIG 2gr/kg total doz 5 güne bölünecek şekilde önerildi
- Dermatoloji dudaklara stilex jel , isokeilit krem, vücuda Dexeryl krem, çatlaklara Fusidik asit betametazon valerat krem, yüz için Sensylia krem önerdi
- Ağrısı için hastaya Fentanyl 1*25 mcg TTS (1/3 gün) başlandı

Klinik Seyir-XII

- Mezenkimal kök hücre için başvurusu yapıldı
- Akit +27. gün ve +34. günlerde

mezenkimal kök hücre infüzyonu yapıldı



Klinik Seyir-XIII

- JAKAVİ (ruksolitinib) 2*5 mg başlandı
- Oral GvHD için Gliserin+ Novacainli gargara
- Ciltteki lezyonlar için Eau-borique pansuman ve fusidik asit betametazon valerat krem önerildi

Klinik Seyir-XIV

- Akit +31 gününde lezyonlarında gerileme olan hasta Metilprednisolon dozu 80 mg düşüldü
- Tedavi yanıtı gözlenen hastanın Metilprednisolon dozu her hafta %25 oranında kademeli olarak azaltıldı

Klinik Seyir-XV

Akit +33

Göz kapaklarındaki lezyon için dermatolojiye konsülte edildi

→ Serum fizyolojik pansuman

→ Fucithalmic krem ve Terramycin pomad önerildi

Hastadan resimlerini kullanabilmemiz için İngilizce yazılı, imzalı onamı alındı

Klinik Seyir-XVI

Akit 42. günde meropenem stoplandı

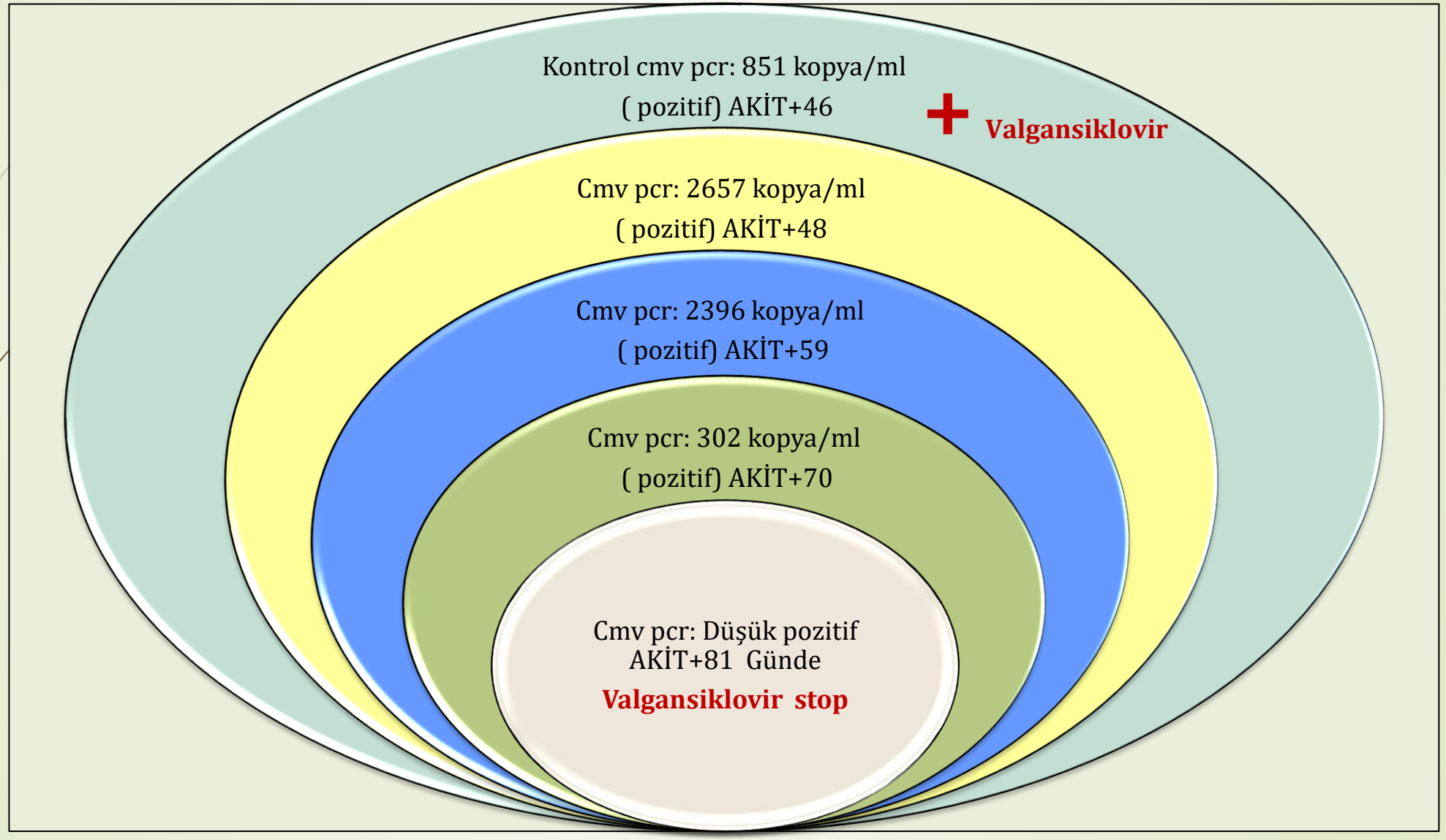
Akit 44. günde cilt lezyonları gerilemeye başladı

Akit 46 .günde kontrol perianel apse USG yapıldı

Apse görülmemesi üzerine Teikoplanin stoplandı

Hastadan resimlerini kullanabilmemiz için İngilizce yazılı, imzalı onamı alındı

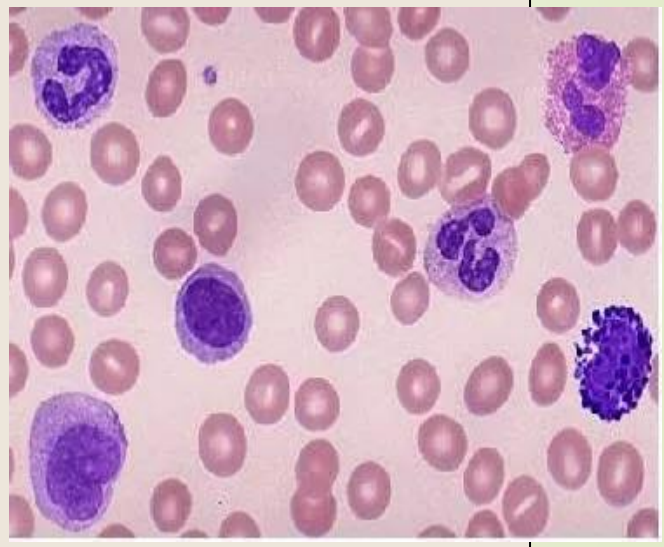
Klinik Seyir-XVII



Klinik Seyir-XVIII

- Hastanın haftada 2 kez siklosporin ilaç düzeyi takip edilerek doz ayarlaması yapıldı
- Akit +89. günde kemik iliği bx yapıldı

Patoloji sonucu: Blastik hücre grubuna rastlanmadı



Klinik Seyir-XIX

Akit +81. günde metilprednisolon stoplandı

Akit +97. günde hasta önerilerle taburcu edildi

Poliklinik kontrollerinde Siklosporin dozu azaltıldı

Mikofenolat mofetil 2*1 gr olarak devam edildi

Akit +125. günde Ruxolitinib stoplandı

Göz kuruluğu gelişen hasta opere edilip göz kanalı açıldı

Kimerizm Sonuçları

1. AY: % 99

2. AY: % 99

3. AY: % 100

Bir yerde yaşam varsa, orada umut da vardır
M.T. Cicero

Hastadan resimlerini kullanabilmemiz için İngilizce yazılı, imzalı onamı alındı

HEMŞİRELİK BAKIMI-I

Her shift hastanın avuç içi , göğsü , sırtı , ayak tabanı kızarıklık ve döküntü yönünden izlenir

Hastalara günlük ılık duş aldırılır

Duş sonrası nemlendirici krem uygulaması sağlanır

Pamuklu giysi, yatak örtüsü ve havalı yatak kullanılması sağlanır

Oda ısısının düzenlenir (18-22 derece)

HEMŞİRELİK BAKIMI-II

- **Kişisel hijyen kurallarına uyumun takibi (El, ağız, vücut hijyeni)**
- **Aldığı-çıkardığı ve kilo takibi**
- **Oral alımın desteklenmesi**
- **Günlük oral kavite muayenesi**
- **Bulantı-kusmayı azaltma yaklaşımları ve antiemetiklerin uygun şekilde uygulanması**
- **Laboratuvar sonuçlarının yakın takibi**

HEMŞİRELİK BAKIMI-III

HEMŞİRELİK BAKIMI-IV

- **Cildi sıkmayan kıyafetlerin giyilmesi**
- **Ödem oluşumunu engelleme**
- **Hareket kısıtlılığı olan hastalarda 2 saatte bir pozisyon değişimi**
- **Gözlerde kaşıntı ve kuruluk tarifleyen hastalarda hekim istemine göre göz damlalarının uygulanması**
- **Hastaya rahat ve güvenli bir ortam sağlanmalı**

HEMŞİRELİK BAKIMI-V

- Ciltte herhangi bir anormal lezyon gelişmişse, bakteriyolojik inceleme için kültür örneği almak
- Yaşam bulgularını düzenli aralıklarla takip etmek
- Koruyucu izolasyon kurallarına uymak
- Aile ve hastaya enfeksiyon belirtileri, önlenmesi ve izolasyon kuralları konusunda bilgi vermek
- Taburculuktan sonra cildinin güneş ışığından korunması hakkında bilgi vermek
- En az bir yıl süreyle güneş ışığından korunmak için, yüksek koruma faktörlü cilt losyonları kullanmasını sağlamak

HEMŞİRELİK BAKIMI-VI

HEMŞİRELİK BAKIMI-VII

- **Hastalığın gidişi, oluşabilecek komplikasyonlar ve ilaç yan etkileri konusunda hasta ve ailesini bilgilendirmek**
- **Hasta ve ailenin baş etme mekanizmalarını belirlemek**
- **Anksiyete ile ilgili sözel ve davranışsal ifadeleri kaydetmek**
- **Hasta ve aileyi bakıma katılması konusunda cesaretlendirmek**
- **Hastanın anksiyetesini arttırabilecek çevresel uyaranları azaltmak (ses, ısı, ışık ve eşyalar vb.)**
- **Hasta ve ailesine psikolojik destek sağlamak sorunların çözümünde psikolog ile işbirliği yapmak**

HEMŞİRELİK BAKIMI-VIII

- Ağrının yeri ve ne zaman başladığını saptamak
- Ağrıyı azaltan ve arttıran faktörleri değerlendirmek ve izlemek
- Hekim istemine uygun analjezikleri uygulamak
- Ağrıyı azaltmak için kullanılan non-farmakolojik yöntemlerin ve verilen ilaçların hastadaki etkilerini değerlendirmek

HEMŞİRELİK BAKIMI-V

YÜKSEK DOZ STEROİD KULLANIMINA BAĞLI

- Hastalara kontrol kan şekeri takibi başlanmalı
- Steroid kullanımına bağlı deride incelme olacağından cildi kanama riski açısından takip edilmeli
- Steroid alan hastaların diyetini tuzsuz ve diyabetik olarak düzenlenmeli
- Yüksek doz steroid kaslarda atrofiye neden olacağından hastalara yatak içi egzersiz veya oda içinde yürüyüş önerilmeli

POST TRANSPLANT HASTALARDA POLİKLİNİK TAKİBİ VE AŞILAMA

Erciyes Üniversitesi
Kemik İliği Nakli Ünitesi
Yasemin Öztürk

POST TRANPLANT HASTALARDA POLİKLİNİK TAKİBİ

Otolog ve allogeneik kök hücre nakli yapılan hastaların takibi, yalnızca hastanın engraftmana kadar hastanede geçirdiği süreyi kapsamaz.

Nakil sürecinin en önemli parçalarından biride nakil sonrası taburcu olan hastanın yakın takibidir.

Nakil sonrası takip multidisipliner bir yaklaşım olup, hekimin yakın takibinin yanında, hastanın bedensel, ruhsal ve sosyal yönden ihtiyaçlarına cevap verebilecek bir ekibin takibi ile planlanmalıdır. (psikolog, diyetisyen, komplikasyon spesifik branşlar-göz-romatoloji-ortopedi-gastroenteroloji..)

Nakil sonrası hastaların yaşam kalitesinin korunabilmesi ve hastalıksız sağkalımın devamının sağlanabilmesi için düzenli poliklinik kontrolleri sağlanmalıdır.

POST TRANPLANT HASTALARDA POLİKLİNİK TAKİBİ

- Hasta Kabul
- Anamnez
- Lab. İstemleri
- Fizik Muayene
- Katater Bakımı
- Lab. sonuç değerlendirme, ilgili konsültasyonlar
- Gerekli bilgilendirme ve hasta eğitimi
- İlaçların yeniden düzenlemesi ve reçetelenmesi
- Bir sonraki visit randevu oluşturma/servis yatışı

POST TRANPLANT HASTALARDA POLİKLİNİK TAKİBİ

NAKİL SONRASI POLİKLİNİK TAKİPLERINDE

Hastaların rutin takip aralıklarında değerlendirilmesi,

Takip sırasında yapılması gereken (rutin/şüphe halinde) tahlillerin değerlendirilmesi

Erken dönem nakil ilişkili komplikasyonların(akut gvhd) ve muhtemel enfekisyonların (bakteriel, viral - Cmv, Bk ,Ebv,Herpetik,Hep- ,fungal enfeksiyonlar) tespit edilmesi

Engraftman kayıplarının tespit edilmesi (kimerizm)

Primer hastalığın izlenmesi ,nükslerin erken dönemde tespit edilmesi

Uzun dönem nakil ilişklili komplikasyonların tespiti ve yönetimi (kronik gvhd)

Seconder malignitelerin tespiti

Nakil sonrası aşılama programı ve yönetimi sağlanır.

Rutin takip aralığının belirlenmesi

- Akit/Okit hastalarının poliklinik takip süreleri önceden belirlenmiş aralıklarla düzenli olarak yapılır.
- Klinik ihtiyaç halinde randevu sıklığı artırılabilir,azaltılabilir. (enfeksiyon takibi,nötropeni..)

AKİT HASTALARINDA POLİKLİNİK TAKİBİ	
İLK 3 AY	HAFTADA 1
3-6 AY	15 GÜN
6-12 AY	AYLIK
1 YILDAN SONRA	1-2 AYLIK
2 YILDAN SONRA	3-6 AYLIK
5 YILDAN SONRA	YILLIK

OKİT HASTALARINDA POLİKLİNİK TAKİBİ	
İLK 3 AY	2 HAFTADA 1
3-6 AY	AYLIK
6-12 AY	1-3 AYLIK
1 YILDAN SONRA	1-3 AYLIK

AKİT Hastalarında İstenen Tahliller

RUTİN TETKİKLER;

CBC, Periferik yayma,CRP

Total biyokimya

Tam idrar tetkiki

İlaç düzeyi (Siklosporin, takrolimus)

CMV ,BK virus,EBV takibi (PCR) ,galaktomannan takibi

Kimerizm* takibi

KLİNİK İHTİYAÇ HALİNDE DAHA SPESİFİK EK TETKİKLER;

genetik tetkikler Ph(p190-210)

kanama bozukluğu?

hemoliz?

VOD?

Ac grafisi,ct,mr,pet ct?

AKİT Hastalarında İstenen Tahliller

KİMERİZM

- Nakil yapılan hastada verici hücre miktarının belirlenmesidir. Genellikle yüzde olarak ifade edilir.hastalardan periferik kan veya kemik iliğinden alınan örneklerden bakılır.
- Kimerizm kaybı greft kaybının yada nüksün erken göstergesidir, tedaviyi şekillendirme açısından çok önemlidir.
- AKİT hastalarında nakil sonrası düzenli aralıklarda *kimerizm* takibi yapılır.

Kimerizm Takip Aralığı

1.AY 2.AY 3.AY 6.AY 1.YIL 2.YIL

OKİT Hastalarında İstenen Tahliller

RUTİN TETKİKLER;

CBC, Periferik yayma ,CRP

Total biyokimya

Tam idrar tetkiki

CMV ,BK virus, EBV takibi (PCR) ,galaktomannan takibi

LENFOMA HASTALARINDA

2. ayda PET-CT

Rutin 3 ayda 1 boyun,axillar,inguinal,tüm abdomen US veAC grafisi

Yılda 1 Toraks CT

MM HASTALARINDA İSE

3. ayda PET-CT ve ki-asp-bx-flow

IG ler B2 Mikroglobulin,flc ,SIE *,protein elektroforez

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Erciyes Transplant Merkezi	ERCIYES TRANSPLANT MERKEZİ	Form Numarası:	F-329
		Revizyon No:	
		Revizyon Tarihi:	
	ERCİYES TRANSPLANT MERKEZİ ALLOJENİK NAKİL HASTASI TAKİP FORMU	Yayın Tarihi:	28.01.2019

Adı Soyadı								**Tarih**		
Kimlik nu								Dosya nu		
Tanı								Doğum tarihi		
Hastalığın hikayesi	1-									
Nakil tipi Allojenik	Verici: Kardeş Akraba dışı (.....)Akraba (.....)Kordon kanı									
	HLA uyumu Tam uyumlu (/)1 uyumsuz(/) 2 uyumsuz (haploidentik)(/)									
Nakil öncesi		**Cinsiyet**	**Yaş**	**CMV Ig G**	**HBsAg**	**AntiHBc İgG**	**AntiHBs**	**EBV**	**VZV Ig G**	**Kan grubu**
	Hasta									
	Verici									
Allojenik kök hücre nakli	☐ Myeloablatif ☐ Nonmyeloablatif☐Düşük yoğunluklu									
	Kullanılan protokol: ☐ Busulfan – siklofosfamid ☐TBI- siklofosf☐ Fludara-busulfan☐Fludara- siklofosfamid ☐ ATG- TBI-melfalan- fludara									
	GVHD profilaksisi: ☐ MTX- Siklosporin ☐ Nakil sonrası siklofosfamid☐ Alfa beta T seleksiyonu									
	Verilen hücre dozu: x 10^6/kg							**Nötrofil engrafmanı: . gün**		
	Nakil tarihi:				Nakil günü: . gün			**Platelet engrafmanı: .gün**		
Kimerizim	1. ay:		2. ay:		3. ay:		6. ay:		1. yıl:	
Nakil geçmişi	1-									
Diğer hastalıklar ve kul. ilaçlar										
Şikayet										
FİZİK MUAYENE										
	Boy:cm		Vücut ağırlığı:kg						PS: 2	
Vital bulgular	TA: mmHg		Nb:/dk		Ateş:°C			Sol: /dk	O_2 saturasyonu: %	
Laboratuvar Klinik Sonuç Öneriler										

Konsultan öğretim üyesi: ☐ **Prof.dr. Leylagül Kaynar**	Sorumlu Uz Dr: Doç.dr.M.KEKLİK	Sorumlu doktor Dr :ESEN	Sorumlu hemşire Yasemin

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Erciyes Transplant Merkezi	ERCIYES TRANSPLANT MERKEZİ	Form Numarası:	F-329
		Revizyon No:	
		Revizyon Tarihi:	
	ERCİYES TRANSPLANT MERKEZİ ALLOJENİK NAKİL HASTASI TAKİP FORMU	Yayın Tarihi:	28.01.2019

Adı soyadı:					Dosya nu			
Tarih / İlaçlar								
Siklosiporin (.....)								
Magnezyum								
Takrolimus								
Cellcept(Mikofenolat mofetil)								
Myfortic(Sodium mikofenolat)								
Prt pompa inh. (.....)								
Metil prednizolon								
Cal-D vit (.....)								
Baktrim fort								
Ursofalk								
Flukonazol								
Posakonazol								
Vorikonazol								
Asiklovir								
Valasiklovir								
Valgansiklovir								
Moksifloksasin								
Levofloksasin								
Sidafovir								
Deksametazon								

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Erciyes Transplant Merkezi	ERCIYES TRANSPLANT MERKEZİ	Form Numarası:	F-330
		Revizyon No:	
		Revizyon Tarihi:	
	ERCİYES TRANSPLANT MERKEZİ OTOLOG NAKİL HASTASI TAKİP FORMU	Yayın Tarihi:	28.01.2019

Adı soyadı			**Tarih**	
Kimlik no			Dosya no	
Tanı			Doğum tarihi	
Hastalığın hikayesi				
Nakil tipi	*Otolog	Sayısı: ☐1 ☐2 ☐3		
Nakil tarihi		Nakil günü		
Nakil geçmişi				
Şikayet				
SGG				
Fizik muayene	GD:orta	Vücut ağırlığı		PS:
Vital bulgular	Ateş:	TA:	SS:	Nbz:
Cilt **Baş-boyun** **Toraks** **KVS** **Batın** **Ekstremite** **Nörolojik sistem**				
KANAAT ve YORUM				
Öneriler ve takipte dikkat edilecek hususlar	1-Rejim 2- 3- 4- kontrol tarihi:			
Hastayı değerlendiren	Sorumlu hemşire	Sorumlu doktor	Danışılan öğretim üyesi	

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Erciyes Transplant Merkezi	ERCIYES TRANSPLANT MERKEZİ	Form Numarası:	F-330
		Revizyon No:	
		Revizyon Tarihi:	
	ERCİYES TRANSPLANT MERKEZİ OTOLOG NAKİL HASTASI TAKİP FORMU	Yayın Tarihi:	28.01.2019

Adı soyadı:					**Dosya no**	
	Tarih:					
Kullanılan ilaçlar						
Baktrim fort						
Asiklovir						
Valasiklovir						
PPI (.....)						
Cal-D vit (.....)						
Bortezomib						
Siklofosfamid						
Deksametazon						
Lenalidomid						
Aspirin						
LMWH (.....)						
Levofloksasin						

HASTA ADI-SOYADI : DOSYA NO : TANI:

TARİH	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....
Gün							
TAM KAN							
WBC							
HB							
PLT							
NE#							
DİĞER							
Periferik yayma							
KOAGÜLASYON TESTLERİ							
INR							
PT							
PTT							
Fibrinojen							
Trombin zamanı							
D-dimer							
AT-III							
Diğer							
BİYOKİMYA							
Glukoz							
BUN							
Kreatin							
Ürikasit							
Kalsiyum							
Fosfor							
Magnezyum							
Sodyum							
Potasyum							
T.Bilirubin							
D. Bilirubin							
Amilaz							
Lipaz							
GGT							
LDH							
AST							
ALT							
A. fosfataz							
T.Protein							
Albumin							
Fe							
FeBK							
Ferritin							
Vitamin B12							
Folik asit							
Siklosporin							

HASTA ADI-SOYADI : DOSYA NO: TANI:

	TARİH	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....
	Gün							
MİKROBİYOLOJİ (KAN)	B D Glukan							
	Galaktomannan							
	CMV PCR							
	CMV İFAT							
MİKROBİYOLOJİ(DİĞER)								
KÜLTÜR								
Diğer								
İDRAR TETKİKLERİ	Eritrosit							
	Lökosit							
	Bakteri							
	Biluribin							
	Glukoz							
	Keton							
	Dansite							
	Ph							
	Protein							
	Nitrit							
	Gram							
	Kültür							
	Mikroprotein, Kreatinin ve oranı							
	Diğer							

Nakil ilişkili komplikasyonların tespit edilmesi

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulaması sırasında ve sonrasında yaşamı tehdit edici komplikasyonlar gelişebilir.

Komplikasyonların gelişiminde hem kullanılan hazırlık rejimlerinin, hem de immünsupresif ajanların büyük rolü bulunmaktadır.

- **Graft Versus Host Dısease (GVHD)****
- **Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (HSOS),**
- **Engrafman yetmezliği/sendromu,**
- **Nakile bağlı trombotik mikroanjiyopati,**
- **Diffüz alveolar hemoraji**

bu komplikasyonlar arasında sayılabilir.

Nakil ilişkili komplikasyonların tespit edilmesi

GVHD(graft versus host disease)

- **Allogeneik kök hücre nakli yapılmış hastalarında GVHD semptomlarının erken dönemde tespit edilmesi ve zamanında tedavi planlanması, hastalar için hayati önem arzeder.**

- **Bu nedenle poliklinik kontrollerinde erken ve geç dönem nakil hastalarında iyi anamnez ve gvhd bulgularına yönelik ayrıntılı fizik muayane mutlaka yapılmalıdır.**

GVHD
(graft versus host disease)

Akut GVHD

Poliklinik kontrollerinde Akut GVHD tespit edilen hastada ,NIH skorlama sistemi kullanılarak hastanın evresi belirlenir.

Ağır gvhd bulguları varsa (grade 3-4); hastanın servise yatışı sağlanır,tedavisi yatarak takip edilir.

Hafif-orta gvhd bulguları varsa (grade1-2); tanı doğrulamak için (bx) ilgili bölümlerle konsülte edilir ve ghvd tedavisi ayaktan başlanır. (topikal/sistemik metilprednizolon 1-2 mg/kg +csa,mmf? + proflaktik tedaviyi güçlendirme..)

Takiplerde hastanın randevuları sıklaştılır.

Muhtemel enfekisyonların tespit edilmesi

Enfeksiyonlar

Nakil sonrası hastalarda enfeksiyonlar, diğer önemli bir sorundur. Hastalar nakil öncesi ve sonrası hem profilaksi, hem de tedavi amaçlı bakteriyel, viral ve fungal kökenli infeksiyonlara karşı yoğun anti-enfektif ajanlar kullanırlar.

Bunların dışında mukozit, bulantı-kusma, sıvı-elektrolit dengesizliği veya beslenme bozuklukları gibi çoğunlukla destek ve bakımı ilgilendiren, kalıcı olmayan ve mortalite olasılığı düşük komplikasyonlar da nakilin erken ileridönemlerinde karşımıza çıkabilir.

Muhtemel enfekisyonların tespit edilmesi

Ek olarak;

BK VİRUS-HEMORAJİK SİSTİT

ZİGOMYCES-MUCOR

sayılabilir

Tablo 6 ▪ Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Erken Dönemde Görülen İnfeksiyonlar

Patojen	KHN Sonrası Risk Periyodu	Risk Faktörleri	Klinik Sendrom	Tedavi
Gram pozitif kok	1-4 hafta	Nötropeni Mukozit Santral venöz kateter Deri bütünlüğünün bozulması	Bakteriyemi	Duyarlılık testlerine göre antibiyotikler
Enterobakter spp.	1-4 hafta	Nötropeni Deri bütünlüğünün bozulması GIS mukoza harabiyeti	Bakteriyemi	Duyarlılık testlerine göre antibiyotikler
Clostridium difficile	1-8 hafta	Antibiyotikler	Kolit	Metranidazol Oral vankomisin
Candida spp.	1-4 hafta	Nötropeni Deri bütünlüğünün bozulması GIS mukoza harabiyeti	Kandidedimi Mukokutanöz Hepatosplenik	Azoller Ekinokandinler Amfoterisin
Aspergillus	1-4 hafta	HLA uyumsuzluğu	Sinüzit Pulmoner nodül veya infiltrasyonlar	Küf spesifik azoller Ekinokandinler Amfoterisin
Herpes simplex virüs	1-4 hafta	Alıcı seropozitivitesi	Orofaringeal Özefajit Viremi	Asiklovir Valasiklovir Foskarnet
CMV	>4 hafta	Alıcı veya donör seropozitivitesi HLA uygunsuzluğu Akut veya kronik GVHD	Enterit İnterstisyel pnömoni	Gansiklovir Foskarnet Valgansiklovir
VZV	>4 hafta	Alıcı seropozitivitesi Suçiçeği öyküsü HLA uygunsuzluğu Akut veya kronik GVHD Kronik immunsupresyon	Kutanöz İnterstisyel pnömoni Hepatit	Asiklovir Valasiklovir Foskarnet
EBV	>4 hafta	HLA uygunsuzluğu T hücre deplesyonu	Viremi Posttransplant lenfoprolife-ratif hastalık	Rituximab İmmün-supresyonun azaltılması Sitotoksik kemoterapi

Head Physician

Researcher

Researcher

Muhtemel enfekisyonların tespit edilmesi

Nakil sonrası poliklinik takiplerde

Hem proflaksi amaçlı kullanılan anti-enfektif ajanların takibi

Hem de yeni tespit edilen enfeksiyonların tanısı-tedavisi ve takibi yapılır.

Ağır enfeksiyonrda hasta yatışı sağlanır.

Hasta Adı-Soyadı:	**Servis:**
Dosya No:	**Kemoterapi başlama tarihi:**
Boy(cm):	
Kilo(kg):	
Vücut Yüzey Alanı(m^2):	

	Busulfan T:	Siklofosfamid T:	Mesna T:	Fenitoin sodyum	MTX	Siklosporin	Trimetoprim/ sulfometoksazol	Valasiklovir ###	Moksifloksasin 1x400 mg tb veya Levofloksasin 1x500 mg tb veya Rifaksimin 2x200 mg tb	Flukonazol	Ursodeok Sikolik asit	Metronidazol
Doz	3,2 mg/kg/gün I.V.	60 mg/kg/gün I.V.	60 mg/kg/gün I.V. (Toplam doz 6 eşit parçaya bölünerek verilir.)	2x200 mg tb	+1. gün 15mg/m^2/gün I.V. T: +3 ve +6 da 10mg/m^2/gün T: I.V.	5mg/kg/gün (oral) 3mg/kg/gün (IV)	1x1/gün fort tb. (haftada 3 gün)	1x500mg tb. Veya 4x500 mg tb		2x200 mg Kap.	3x250 mg Kap.	3x500 mg Tb.
Gün												
-8		*	*				*	*		*	*	
-7		*	*				*	*		*	*	
-6				*			*	*		*	*	
-5	*			*			*	*		*	*	
-4	*			*			*	*		*	*	
-3	*			*			*	*		*	*	
-2	*			*			*	*		*	*	
-1				*		*	*	*		*	*	
0						*		*		*	*	*
+1					*	*		*	*	*	*	*
+2						*		*	*	*	*	*
+3					*	*		*	*	*	*	*
+4						*		*	*	*	*	*
+5						*		*	*	*	*	*
+6					*	*		*	*	*	*	*
+7						*		*	*	*	*	*
						+ 180. güne kadar	Engraftmandan sonra tekrar başlanacak +180.güne kadar	+30. Güne kadar	+30. Güne kadar	+75. Güne kadar	+100. Güne kadar	+30. Güne kadar

- **TMP/SMX 1x1tb/ gün fort şeklinde haftada 3 gün olarak verilir.**
- **Valasiklovir dozu 4x500 mg olarak uygulanır. CMV-PCR haftada 2 gün çalışılır. Değerlerde yükselme olursa antiviral tedavi yeniden değerlendirilir. Hastada CMV gelişmesi halinde; engraftman gerçekleşene kadar Foscarnet'e, engraftman gerçekleştikten en az 5 gün sonra Gansiklovir'e geçilebilir.**
- **###VZV IgG(+) olan hastalara 1 yıl boyunca Valasiklovir 1x500 mg tb veya Asiklovir 2x200 mg tb. profilaksisi uygulanır.**
- **Busulfan infüzyon günlerinde asetaminofen verilmez. (Gerekli ise Busulfan infüzyonu başlamadan 72 saat önce, Busulfan infüzyon günlerinin bitiminden 72 saat sonra hastaya asetaminofen verilmesi uygundur).**
- **Hastaya Rifaksimin verildiği günler Metronidazol verilmez.**

Sorumlu Öğretim Görevlisi Sorumlu Doktor Sorumlu Hemşire Sorumlu Eczacı

© Her hakkı saklıdır. Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Merkezinin izni olmaksızın yayımlanamaz, alıntı yapılamaz, basılamaz ve kullanılamaz. Aksi halde Kayseri mahkemeleri yetkilidir.

NAKİL PROTOKOLÜ UYGULAMA PROSEDÜRÜ	
Busulfan	Günlük toplam ilaç dozu 4 eşit parçaya bölünerek,% 5 Dekstroz veya % 0.9 NaCl çözeltisi içerisinde son konsantrasyon 0.5 mg/ml olacak şekilde dilüe edilerek 2 saatlik I.V. infüzyon şeklinde uygulanır.
Siklofosfamid	1000 mg'dan düşük dozlar için 100 ml %0.9 NaCl veya % 5 Dekstroz içerisinde seyreltilir,1 saatlik I.V. infüzyon şeklinde uygulanır. 1000-2000mg arasındaki dozlar için 250 ml % 0.9 NaCl veya % 5 Dekstroz içerisinde seyreltilir, 2 saatlik I.V. infüzyon şeklinde uygulanır. Daha yüksek dozlar 1000 ml % 0.9 NaCl veya % 5 Dekstroz içerisinde seyreltilir, 6-10 saatlik I.V. infüzyon şeklinde uygulanır.
Mesna	Günlük toplam ilaç dozu 6 eşit parçaya bölünerek verilir.20 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde (Ortalama 100ml seyreltici) % 0.9 NaCl veya % 5 Dekstroz içerisinde seyreltilerek 15 dakikalık I.V. infüzyon olarak uygulanır.
Fenitoin sodyum	2x200mg/gün tablet/kapsül. İlk Busulfan dozundan 12 saat önce başlar, son Busulfan dozundan 24 saat sonrasına kadar verilir.
Methotreksat	+1.gün 15 mg/m^2/gün,+3. Ve +6.günler 10 mg/m^2/gün dozdan uygulanır.100 ml % 0.9 NaCl veya % 5 Dekstroz içerisinde seyreltilir ve 15 dk. I.V. infüzyon şeklinde uygulanır.
Siklosporin	3 mg/kg/gün I.V. veya 5 mg/kg/gün oral dozdan uygulanır. I.V. uygulama tek doz şeklinde, oral uygulamada total doz ikiye bölünerek uygulanır. Hastanın ilaç alım durumu ve klinik seyrine göre I.V. veya oral yollardan biri tercih edilir. Parenteral (I.V.) uygulama için infüzyon solüsyonu 1:20-1:100 (hacmen) oran aralığında % 0.9 NaCl veya % 5 Dekstroz çözeltisinde, cam şişe içerisinde dilüe edilerek 2-6 saat aralığında infüze edilmelidir. Yani 1 ml'lik Siklosporin ampul(50 mg) en az 20 ml en fazla 100 ml infüzyon çözeltisi içinde dilüe edilmelidir.
Trimetoprim/ Sulfometoksazol	1x800/160 mg/gün/haftada 3 gün (T-Hücre seleksiyonlu) veya (T-Hücre seleksiyonsuz). Nakil protokolüyle birlikte başlar, kök hücre nakline kadar verilir, nakilden sonra engraftman gerçekleşene kadar ilaca ara verilir, Engraftmandan sonra yeniden başlanır +180. Güne kadar aynı dozdan devam edilir.
Valasiklovir	1x500 mg/gün (T-hücre seleksiyonsuz) veya 4x500 mg/gün tablet (T-hücre seleksiyonlu). Nakil protokolünün başlangıcıyla birlikte başlar,+30.güne kadar devam edilir.
Moksifloksasin Veya Levofloksasin Veya Rifaksimin	Moksifloksasin 1x400 mg/gün tablet veya Levofloksasin 1x500 mg/gün tablet veya Rifaksimin 2x200 tablet. +1.gün başlar,+30.güne kadar devam edilir. Hastaya Rifaksimin verildiği günler Metronidazol verilmez.
Flukonazol	2x200 mg/gün tablet. Nakil protokolünün başlangıcıyla birlikte başlar,+75.güne kadar devam edilir.
Ursodeoksikolik asit	3x250 mg/gün kapsül. Nakil protokolünün başlangıcıyla birlikte başlar,+100.güne kadar devam edilir.
Metronidazol	3x500 mg/gün tablet. 0.gün başlar +30.güne kadar devam edilir. Hastaya Rifaksimin verildiği günler Metronidazol verilmez.

Sorumlu Öğretim Görevlisi Sorumlu Doktor Sorumlu Hemşire Sorumlu Eczacı

© Her hakkı saklıdır. Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Merkezinin izni olmaksızın yayımlanamaz, alıntı yapılamaz, basılamaz ve kullanılamaz. Aksi halde Kayseri mahkemeleri yetkilidir.

Hasta Adı-Soyadı:		**Servis:**	
Dosya No:		**Kemoterapi başlama tarihi:**	
Boy(cm):	**Kilo(kg):**		
Vücut Yüzey Alanı(m^2):			

	Fludarabin T: mg	ATG * T: mg	Busulfan T: mg	Siklofosfamid T: mg	Mesna T: mg	Mikofenolat Mofetil T: mg	Takrolimus T:	Trimetoprim / Sulfometoksazol	Valasiklovir	Moksifloksasin 1x400 mg tb veya Levofloksasin 1x500 mg tb	Flukonazol	Ursodeok Sikolik asit	Metronidazol
Doz	**50 mg/m^2/gün I.V.**	**Total 10 mg/kg I.V.**	**3,2 mg/kg/gün I.V.**	**50 mg/kg/gün I.V.**	**50 mg/kg/gün I.V.**	**2x15 mg/kg/gün tb.**	**1 mg I.V. (+4.günden +50.güne kadar)**	**1x1/gün fort tb. (haftada 3 gün)**	**1x500 mg tb. Veya 4x500 mg tb**	**veya Rifaksimin 2x200 mg tb**	**2*200 mg Kap.**	**3x1 kap.**	**3x500 mg tb**
Gün													
-7	*							*	*		*	*	
-6	*							*	*		*	*	
-5	*							*	*		*	*	
-4	*		*					*	*		*	*	
-3	*		*					*	*		*	*	
-2		*						*	*		*	*	
-1		*						*	*		*	*	
0									*		*	*	*
+1									*	*	*	*	*
+2									*	*	*	*	*
+3				*	*				*	*	*	*	*
+4						*	*		*	*	*	*	*
						+4.günden +35.güne kadar	**+4.günden +50.güne kadar**	**Engraftmandan sonra tekrar başlanacak +180. güne kadar**	**+30.güne kadar devam edilir.**	**+30. Güne kadar devam edilir.**	**+75. Güne kadar devam edilir.**	**+100.güne kadar devam edilir.**	**+30. Güne kadar devam edilir.**

- **Total doz sorumlu öğretim üyesi tarafından belirlenecektir.**
- **Her ATG infüzyonundan 1 saat önce premedikasyon olarak 2 mg/kg/gün Metilprednizolon (oral veya I.V.) +45.5 mg Feniramin Hidrojen Maleat (I.V.) + 1000 mg Parasetamol oral olarak uygulanır.**
- **T-Hücre seleksiyonu yapılacak ise Metotreksat ve Siklosporin verilmez.**
- **Trimetoprim/ Sulfometoksazol 1x1tb/ gün fort şeklinde haftada 3 gün olarak verilir.**
- **Valasiklovir dozu 4x500 mg olarak uygulanır. CMV-PCR haftada 2 gün çalışılır. Değerlerde yükselme olursa antiviral tedavi yeniden değerlendirilir. Hastada CMV gelişmesi halinde; engraftman gerçekleşene kadar Foscarnet'e, engraftman gerçekleştikten en az 5 gün sonra Gansiklovir'e geçilebilir.**
- **T-hücre seleksiyonundan sonra αβ T-hücre sayısı 25.000'in üzerindeyse Mikofenolat Mofetil verilir.**
- **VZV IgG (+) olan hastalara 1 yıl boyunca Valasiklovir 1x500 mg tb veya Asiklovir 2x200 mg tb. profilaksisi uygulanır.**
- **Hastaya Rifaksimin verildiği günler Metronidazol verilmez.**

NAKİL PROTOKOLÜ UYGULAMA PROSEDÜRÜ	
ATG	250-500 ml % 0.9 NaCl çözeltisi içerisinde seyreltilerek 4-12 saat arasında bir sürede I.V. infüzyon yoluyla uygulanır. İlk dozun uygulanması sırasında ilk 30 dakikada düşük bir infüzyon hızıyla uygulanır, herhangi bir intolerans semptomu görülmezse infüzyon hızı artırılabilir.
Fludarabin	100 ml % 0.9 NaCl içinde seyreltilir, en az 30 dakikalık I.V. infüzyon şeklinde uygulanır.
Busulfan	Günlük total ilaç dozu 500 ml % 5 Dekstroz veya % 0.9 NaCl çözeltisi içerisinde son konsantrasyon 0.5 mg/ml olacak şekilde dilüe edilerek 4 saatlik I.V. infüzyon şeklinde uygulanır.
Siklofosfamid	1000 mg'dan düşük dozlar için 100 ml % 0.9 NaCl veya % 5 Dekstroz içerisinde seyreltilir,1 saatlik I.V. infüzyon şeklinde uygulanır. 1000-2000 mg arasındaki dozlar için 250 ml % 0.9 NaCl veya % 5 Dekstroz içerisinde seyreltilir, 2 saatlik I.V. infüzyon şeklinde uygulanır. Daha yüksek dozlar 1000 ml % 0.9 NaCl veya % 5 Dekstroz içerisinde seyreltilir, 6-10 saatlik I.V. infüzyon şeklinde uygulanır.
Mesna	Günlük toplam ilaç dozu 6 eşit parçaya bölünerek verilir.20 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde(Ortalama 100ml seyreltici) % 0.9 NaCl veya % 5 Dekstroz içerisinde seyreltilerek 15 dakikalık I.V. infüzyon olarak uygulanır.
Mikofenolat Mofetil	2x15 mg/kg/gün dozdan oral yolla uygulanır.
Takrolimus	1mg / gün I.V. başlanır. Hastanın klinik durumuna göre oral tedaviye geçilir.
Trimetoprim/ Sulfometoksazol	1x800/160 mg/gün/haftada 3 gün(T-Hücre seleksiyonlu)veya (T-Hücre seleksiyonsuz). Nakil protokolüyle birlikte başlar, kök hücre nakline kadar verilir, nakilden sonra engraftman gerçekleşene kadar ilaca ara verilir, Engraftmandan sonra yeniden başlanır +180. Güne kadar aynı dozdan devam edilir.
Valasiklovir	1x500 mg/gün(T-hücre seleksiyonsuz) veya 4x500 mg/gün tablet(T-hücre seleksiyonlu). Nakil protokolünün başlangıcıyla birlikte başlar,+30.güne kadar devam edilir.
Moksifloksasin Veya Levofloksasin Veya Rifaksimin	Moksifloksasin 1x400 mg/gün tablet veya Levofloksasin 1x500 mg/gün tablet veya Rifaksimin 2x200 tablet. +1.gün başlar,+30.güne kadar devam edilir. Hastaya Rifaksimin verildiği günler Metronidazol verilmez.
Flukonazol	2x200 mg/gün tablet. Nakil protokolünün başlangıcıyla birlikte başlar,+75.güne kadar devam edilir.
Ursodeoksikolik asit	3x250 mg/gün kapsül. Nakil protokolünün başlangıcıyla birlikte başlar,+100.güne kadar devam edilir.
Metronidazol	3x500 mg/gün tablet. 0.gün başlar +30.güne kadar devam edilir.

Sorumlu Öğretim Görevlisi Sorumlu Doktor Sorumlu Hemşire Sorumlu Eczacı

© Her hakkı saklıdır. Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Merkezinin izni olmaksızın yayımlanamaz, alıntı yapılamaz, basılamaz ve kullanılamaz. Aksi halde Kayseri mahkemeleri yetkilidir.

Hasta Adı-Soyadı:	**Servis:**
Dosya No:	**Kemoterapi başlama tarihi:**
Boy (cm):	
Kilo (kg):	
Vücut Yüzey Alanı(m^2):	

İlacın adı	**Doz**	**Günler**		
		-1 veya -3. gün	**0**	**+1**
Melfalan **T: mg**	**140-200 mg/m^2/gün** **Belirlenen doz:……..mg/m^2/gün**	*		
Periferik kök hücre nakli			*	
G-CSF	**5-10 µg/kg/gün** **+1 - +5. günler arasında başlanır, engraftman olana kadar devam edilir.**			*

Melfalan dozu vakaya göre değerlendirilecek ve sorumlu öğretim üyesi tarafından kesin doza karar verilecektir.

VZV IgG(+) olan hastalara 1 yıl boyunca Valasiklovir 1x500 mg tb veya Asiklovir 2x200 mg tb. profilaksisi uygulanır.

Melfalan infüzyon günü vakaya göre değerlendirilecek ve sorumlu öğretim üyesi tarafından -3 yada -2 yada -1. Gün verileceğine karar verilecektir.

Profilaktik tedavinin ne zaman başlayacağına, profilakside kullanılacak ilaçlara sorumlu öğretim üyesi karar verecektir.

NAKİL PROTOKOLÜ UYGULAMA PROSEDÜRÜ	
Melfalan	Maksimum konsantrasyon 0.45 mg/ml olacak şekilde sadece %0.9 NaCl içerisinde seyreltilir, seyreltme sonrası infüzyona hemen başlanır,15-30 dakika içerisinde I.V. infüzyonla verilir.(100 ml içinde en fazla 45 mg, 250 ml içinde en fazla 110 mg,500 ml içinde en fazla 225 mg ilaç dilüe edilir.)
G-CSF (Filgrastim)	5-10 µg/kg/gün. S.C. olarak uygulanır. +1 - +5.günler arasında başlanır, engraftman olana kadar devam edilir.
Valasiklovir	1x500 mg/gün tablet. Nakilden sonra +1.gün veya hastanın nötropeniye girdiği gün başlar, nakilin 1. Yılına kadar devam edilir.
Trimetoprim/ Sulfometoksazol	1x800/160 mg/gün/haftada 3 gün. Engraftmandan sonra başlanır, +180. Güne kadar aynı dozdan devam edilir.
Moksifloksasin Veya Levofloksasin Veya Rifaksimin	Moksifloksasin 1x400 mg/gün tablet veya Levofloksasin 1x500 mg/gün tablet veya Rifaksimin 2x200 tablet. +1.gün veya hastanın nötropeniye girdiği gün başlar, engraftman olana kadar devam edilir. Rifaksimin verildiği günler Metronidazol verilmez.
Flukonazol	2x200 mg/gün tablet. +1.gün veya hastanın nötropeniye girdiği gün başlar, engraftman olana kadar devam edilir.

PREMEDİKASYON ve HİDRASYON

1)Her kemoterapiden 15-30 dk önce;
- A) 3 mg Granisetron (I.V.) veya 8 mg Ondansetron (I.V.) veya 5 mg Tropisetron (I.V.) veya 250 µg Palonosetron (I.V.)
- B) 45.5 mg Feniramin maleat (I.V.)
- C) 8 mg Deksametazon (I.V.)
- D) 250 mg Asetazolamid (oral)

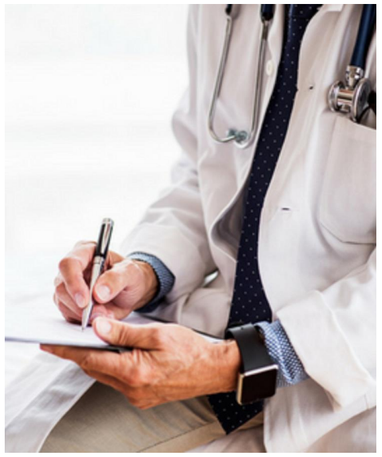
2) Oral + I.V. toplam 3000 ml hidrasyon desteği sağlanır.

REFERANS:

- Rifaximin preserves intestinal microbiota balance in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: D Weber, P J Oefner, K Dettmer, A Hiergeist, J Koestler, A Gessner, M Weber, F Stämmler, J Hahn, D Wolff, W Herr & E Holler. Bone Marrow Transplantation volume51, pages1087–1092 (2016)
- ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. Johan Maertens Simone Cesaro Georg Maschmeyer Hermann EinseleJ. Peter Donnelly Alexandre Alanio Philippe M. Hauser Katrien LagrouWillem J. G. Melchers Jannik Helweg-Larsen... Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 71, Issue 9, 1 September 2016, Pages 2397–2404, https://doi.org/10.1093/jac/dkw157

Primer hastalığın izlenmesi, nükslerin erken dönemde tespit edilmesi

AKİT hastalarında nakil sonrası erken ya da geç dönemde primer hastalığın nüksü yada sekonder malignensiler görülebilir.



- Nakil öncesi hastanın remisyon durumu,
- Nakil tipi (haplo,tam uyumlu),
- Primer hastalığın yüksek risk grubu oluşu,
- İmmunsupresif tedavi yönetimi,
- Kimerizm kaybı

nükslerin sebepleri olarak sayılabilir.

Primer hastalığın izlenmesi, nükslerin erken dönemde tespit edilmesi

AKİT HASTALARINDA

RUTİNDE;

- Cbc,periferik yayma ve görüntüleme,total biyokimya
- Dikkatli fizik muayane

ŞÜPHE HALİNDE;

- periferik kan örneğinden flowsitometri
- CT/MR görüntüleme
- LP
- Kemik iliği asp/bx. yapılır.

Primer hastalığın izlenmesi, nükslerin erken dönemde tespit edilmesi

OKİT HASTALARINDA

RUTİNDE;

- CBC,PERIFERIK YAYMA VE GÖRÜNTÜLEME,TOTAL BIYOKIMYA
- DIKKATLI FIZIK MUAYENE (KITLE,LAP,HSM?)
- SPESIFIK LABORATUVAR TETKIKLER (B2MIKROGLOBULIN,IG ,SIE,P.ELEKTROFOREZ..)
- US VE CT/MR - PET CT
- KEMIK ILIĞI ASP/BX.

ŞÜPHE HALİNDE;

- PERIFERIK KAN ÖRNEĞINDEN FLOWSITOMETRI
- CT/MR GÖRÜNTÜLEME
- PET CT
- KEMIK ILIĞI ASP/BX .

Primer hastalığın izlenmesi, nükslerin erken dönemde tespit edilmesi

Nakil sonrası takiplerde primer hastalığın nüksü tespit edilen hastanın ;

- **SERVİSE YATIŞI SAĞLANIR**
- **İMMUNSUPRESIF TEDAVİSİ KESİLİR**
- **YENİ SİSTEMİK TEDAVİSİ PLANLANIR.**

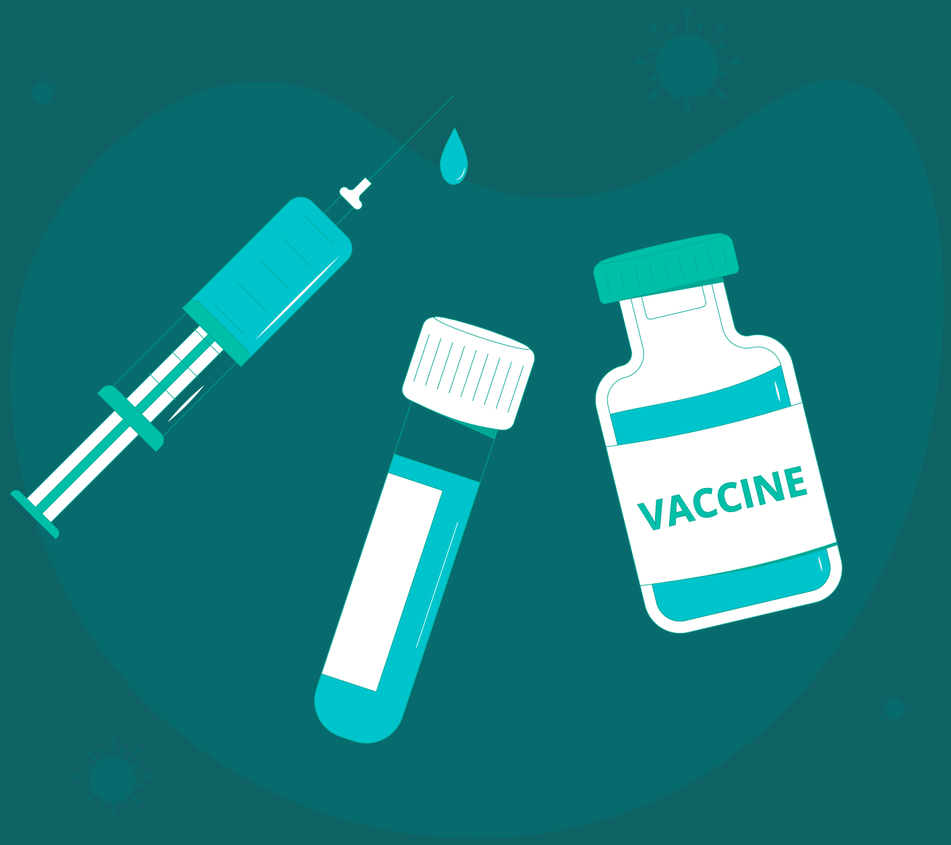
Uzun dönem nakil ilişklili komplikasyonların tespiti ve yönetimi

Kronik graft versus host hastalığı (GVHD)*
Enfeksiyonlar
Akciğer komplikasyonları (BOOP)
Katarakt
Gonadal fonksiyon bozukluğu (erken menapoz, infertilite)
Steroid ilişkili avasküler nekroz , kas-iskelet sistemi ilişkili bozukluklar görülebilir

Primer hastalığın izlenmesi ve seconder malignitelerin tespiti

Primer hastalık hastalık takibi erken dönem takiplerle aynı olmakla beraber;

Seconder malignitenin erken tespiti açısından; kadınlarda yıllık kadın doğum-meme muayenesi önerilir.



KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI AŞILAMA

Her yıl tüm dünyada ve Türkiye'de kök hücre nakli yapılan hasta sayısı artmaktadır. Bu hastalarda nakil sırasında ve sonrası uygulanan tedavi rejimi ve kullanılan immünosüpresif tedaviler nedeniyle kişilerde bağışıklık yetmezliği meydana gelmektedir. Nakil sonrasında kişilerin büyük çoğunluğunda aşı ile oluşan yanıt kaybolmaktadır. Bu nedenle bu hasta grubunun enfeksiyondan korunma amacıyla aşılama programı uygulanmalıdır.

Allojenik kök hücre nakli sonrası alıcının immün sistemi vericinin immün sistemi ile değişeceğinden immünosüpresyon durumu, kullanılan hazırlama rejimi, immünosüpresif ajanlar ve graft versus host hastalığının olup olmaması ile de değişecektir.

Otolog nakil yapılan hastalarda ise immün sistem kendi hücrelerinden oluşacağından immünosüpresyon durumunu hastalığın ağırlığı ve nak,l öncesi ve sonrası kullanılan kemoterapiler belirleyecektir.

HKHN’den sonra matür immün fonksiyonların yeniden kazanılması zamanla olur;

Sitotoksik ve fagositikfonksiyonlar

100 günü

T ve B lenfositlerin fonksiyonlarını kazanması

1 yıl

İmmün Sistemin Geri Dönüşümü

İmmünite kaybı Allogeneik HKHN' de Otolog HKHN'e oranla dahafazladır.

İmmün yapılanma otolog HKHN sonrası birkaç ay içerisinde tamamlanırken, allogeneik HKHN'de bu süreç 1 yıldan uzunsürebilmektedir.

Nakil sonrası aşılama programı ve yönetimi

- Hemopoetik kök hücre nakli yapılan tüm hastalar (AKİT-OKİT) aşılama programına alınır.
- Aşılama ile ilgili uluslar arası klavuzlar mevcuttur, aşı rehberi oluşturulurken bu klavuzlar dikkate alınır.
- Nakil öncesi aşılanma öykülerinden bağımsız olarak (donör aşılanma öyküsü de dahil) nakil sonrası hastalar hiç aşılanmamış kabul edilir ve nakil sonrası 3. aydan itibaren aşılama programına alınırlar.
- Aşı kartları oluşturulan hastalar sağlık ocaklarına yönlendirilir.

AŞI TAKVİMİ

AŞILAR Nakilden sonra	3.ay	5.ay	6.ay	7.ay	8.ay	9.ay	10.ay	12. ay	14 -18. Aylar arası	24.ay	26.ay	NOT
Hepatit B												
Td												
IPV												
Tdap+IPV												
H.Influenza												
KPA												
PPA												
Hepatit A												
Influenza*												Nakilden 4 ay sonra yılda 1 kez
Meningokok												
Human Papiiloma Virüs												11-26 yaş arası kadın hastalar için

CANLI AŞILAR

MMR												
Suçiçeği												
BCG	KONTRENDİKE											

NOT:Lütfen aşı kartınızı kaybetmeyiniz ve her kontrolde yanınızda bulundurunuz.

HAEMOPHİLUS İNFLUENZA AŞILAMASI

Kök hücre alıcılarında 3. ayda başlanarak toplam 3 doz konjuge HIB aşısı yapılmalıdır.

Ardışık dozların 1-3 ay aralıklarla yapılması önerilmektedir.

DİFTERİ-TETANOZ-ASELÜLER BOĞMACA AŞISI-İNAKTİF POLİO AŞISI

Tüm HKHN alıcılarına Tdap-İPV aşısı (Boostrix polio ya da Adacell polio) 6. ayda başlanarak toplam 3 doz yapılmalıdır.

Ardışık dozların 2 ay aralıklarla yapılması önerilmektedir.

PNÖMOKOK AŞISI

Konjuge pnömokok aşısı PCV (Prevenar 13) kök hücre nakli sonrası 3. ayda başlanarak toplam 3 doz yapılır.

Ardışık dozların 1 ay aralıklarla yapılması önerilmektedir.

Polisakkarit pnömokok aşısı PPV (Pneumovax 23 ya da pneumo 23) aşısı nakil sonrası 12. ayda tek doz olarak uygulanır.

HEPATİT A AŞISI

HKHN sonrası antikor kaybı bildirilmiştir.

HKHN’den 6-12 ay sonra, (havrix) 2 doz 6 ay ara ile önerilmektedir.

HEPATİT B AŞISI

Hepatit B markerları negatif tüm hastalara HKHN'den 6 ay sonra başlanarak (engerixB, euvaxB) 3 doz 0-1-6. aylarda önerilmektedir.

KIZAMIK, KABAKULAK VE KIZAMIKÇIK AŞILARI (MMR)

HKHN’den sonra MMR aşısının üç antijenine karşı da immünitenin kaybolduğu veya oldukça azaldığı gösterilmiştir.

HKHN alıcılarına 24. aydan sonra 2 doz MMR aşısı önerilmektedir. Aktif GVHD varlığında ve immünsüpresif tedavi alanlarda kontrendikedir.

SU ÇİÇEĞİ AŞISI

HKHN alıcılarına 24. aydan sonra 2 doz su çiçeği aşısı (varilrix, varivax) önerilmektedir. Aktif GVHD varlığında ve immünsüpresif tedavi alanlarda kontrendikedir.

HUMANPAPİLLOMA VİRÜS AŞISI

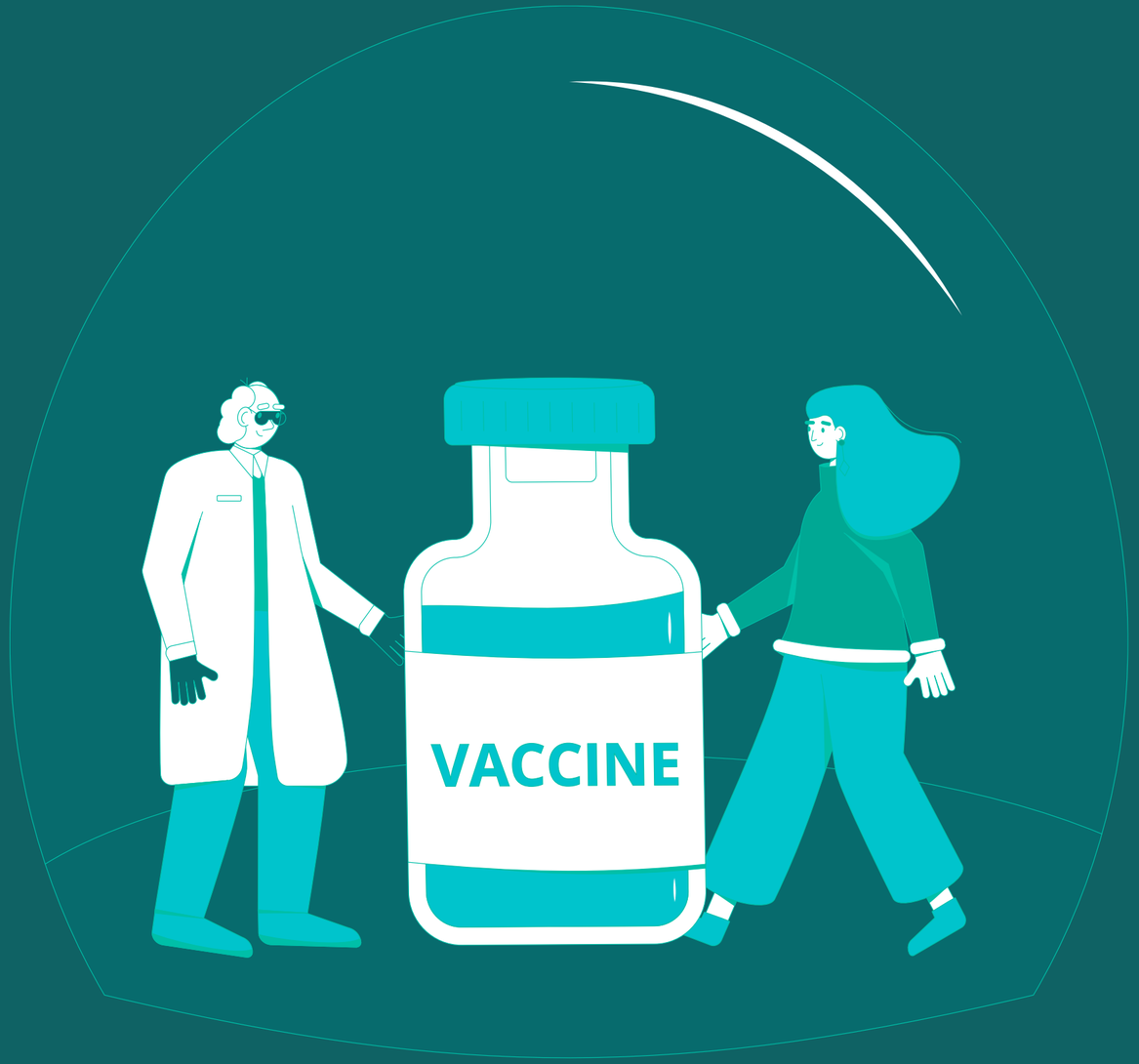
Nakilden 6-12 ay sonra HPV aşısı 3 doz önerilir.

İNFLUENZA AŞISI

HKHN’den 4-6 ay sonra uygulanır. Her yaştaki HKHN alıcılarına hayat boyu mevsimsel inaktif influenza aşısı önerilir.

COVİD AŞISI

HKHN’den sonra 3. aydan itibaren biontech aşısı önerilir.



Nakil sonrası aşılama programı ve yönetimi

Aşılama programında dikkat edilecek hususlar:

- **Aktif enfeksiyonu olan hastalarda aşılama enfeksiyon kontrol edilene kadar ertelenmelidir. Enfeksiyon düzeldikten sonra program kaldığı yerden devam eder.**
- **Aşı programında aynı gün 2 den fazla aşı yapılmamasına dikkat edilir.**
- **MMR ve su çiçeği aşıları canlı aşılardır. Bu aşılar için hastalar nakil sonrası 24.ayını doldurmuş olmalıdır. İmmunsupresif tedavisi devam eden hastalarda, tedavi kesildikten 6 ay sonra canlı aşı yapılmalıdır. Aşı öncesi hastadan viral seroloji bakılır, seronegatif hastalar aşılanır.**
- **Oral polio,intranazal canlı influenza ve bcg aşısı nakil hastalarında kontrendikedir. Aynı evi paylaşan aile yakınlarına oral polio aşısı uygulanmış ise aşılanan breyin 4-6 hafta hasta ile aynı evde kalmaması önerilir.**

KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI EVDE YAŞAM

BURAK YALÇIN
MEDİCALPOİNT HASTANESİ GAZİANTEP
ERİŞKİN KEMİK İLİĞİ NAKİL MERKEZİ SORUMLU HEMŞİRESİ
Eylül 2022

MEDICALPOINT

sentez

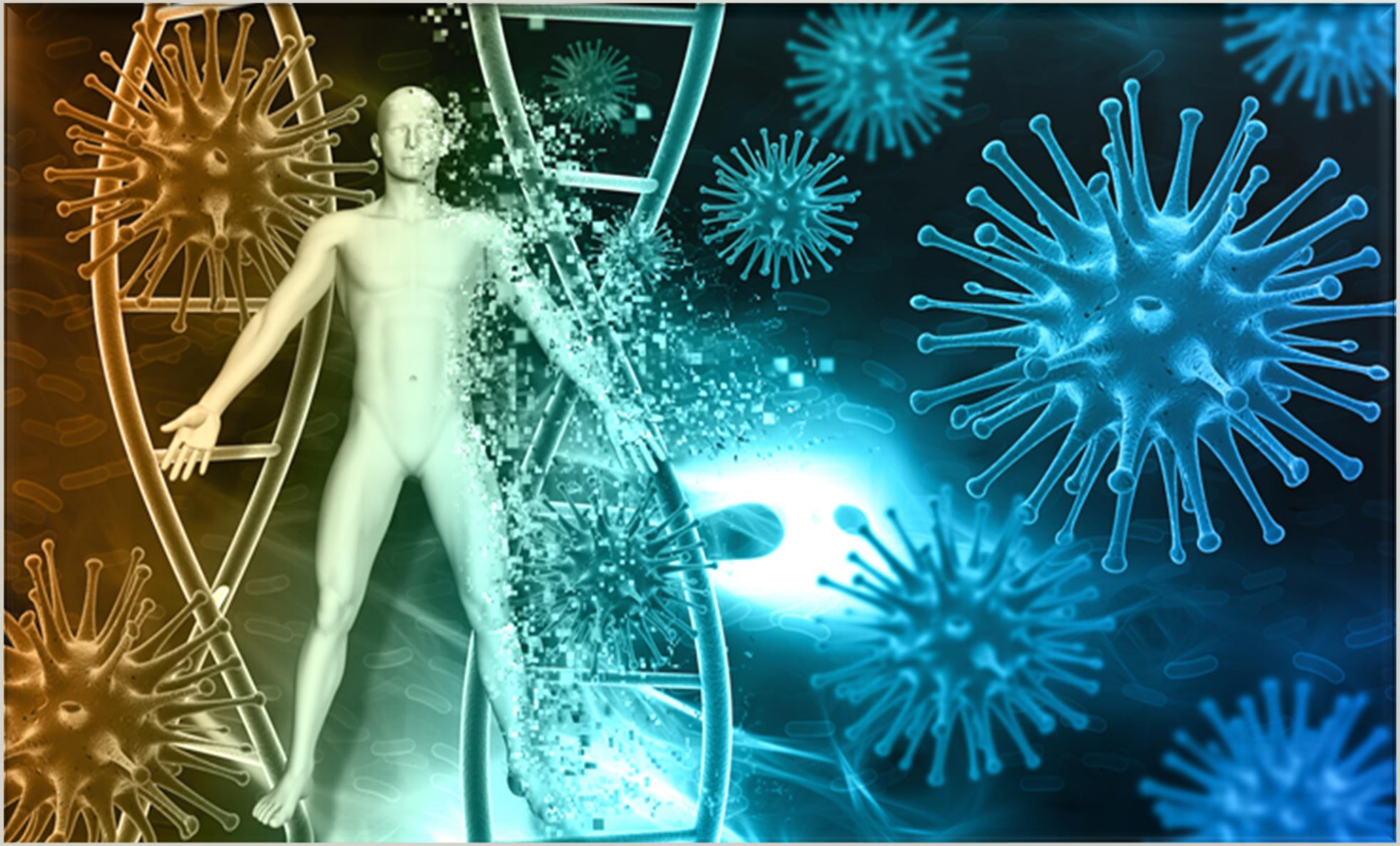
- Evde Yaşam ve Dikkat Etmeniz Gerekenler
- Günlük Hayatta Bakım ve Aktivite
- Günlük Temizlik
- Günlük Egzersiz
- Sosyal Yaşam
- Cinsel Yaşam
- Beslenme ve Besinlerin Temizliği

EVDE YAŞAM VE DİKKAT ETMENİZ GEREKENLER

- Nakil öncesi ve sonrasında kullandığınız ilaçlar vücudunuzun savunma sistemini zayıflatır. Bunu önlemek amacıyla hastane ortamındaki odanız sizi her türlü enfeksiyondan koruyacak şekilde hazırlanmıştır. Nakil sonrası süreci de sağlıkla geçirebilmeniz için hastane koşullarına benzer bir ortamı evde de sağlamanız gerekecektir.
- Odanızın temizliği siz odadan çıktıktan sonra yapılmalıdır.
- Hasta eve gelmeden önce mümkünse ona özel ve çok az eşya içeren bir oda hazırlayın.
- Mantar ve bakteri üreme riskini engellemek için odanın duvarlarını boyatın. Oda yeni boyanmış bir odaysa duvarları silin.
- Hasta odasındaki perdele ve diğer örtüleri iki hafta arayla yıkayın.

- Hastaya özel bir yastık, havlu, giyecek ve nevresim takımları hazırlayın ve bunları ilk kullanımdan önce mutlaka yıkayın ve ütüleyin.
- Hastanın enfeksiyondan korunmasını sağlamak için yatak takımlarını en az haftada iki kez değiştirin. Yastık ve yorganların yün, pamuk değil; yıkanabilir elyaf ve benzeri ürünlerden seçin.
- Giysileri sıcak su ile çamaşır makinesinde yıkayarak iyice kurutun ve kullanım öncesi mutlaka ütüleyin. Yeni satın alınan giysiler kullanılmadan önce yıkanmalıdır.

- Bütün evin tavan, kalorifer petekleri, döşemeler ve pencerelerini iyice temizleyin. Yer döşemelerinin toz tutmayan, silinebilir özellikte olmasına dikkat edin.
- Toz tutmaya müsait halı ve benzeri örtüler kullanmayın. Kaldırmanızın mümkün olmadığı halı ve koltukların üzerine toz tutmayan ve yıkanabilir örtülerle kapatın.
- Ortamda küf ve mantar oluşturacak ıslak veya nemli yerler olmaması gerekir.
- Ev temizliğinde kağıt torbalı elektrikli süpürgeler ya da el çalı süpürgeleri yerine özel hepa filtreli veya su hazneli elektrikli süpürgeleri kullanın



- Banyo, banyo küveti, duş, lavabo ve klozetteki küflü alanları kontrol ederek iyice temizleyin.
- Evde birden fazla tuvalet ve banyo varsa birini sadece hastanın kullanımına ayırın.
- Lavabo, küvet, duş ve klozetin temizliğinde mutlaka çamaşır suyu kullanın ve her kullanımdan sonra klozeti çamaşır suyu ile yıkayın.
- Kapı kolları ve elektrik düğmelerini çamaşır suyu ile günlük temizleyin.
- Hastanın bulunduğu ortamda ahşap kesme, çivi çakma ve bunun gibi toz çıkaran işlemler yapmayın. Mutfak temizliğini sık aralıklarla yapın; bulaşıkları yüksek ısıda yıkayın, iyice durulayarak kurulayın.

Günlük Temizlik

- Ellerinizi her yemekten ve tuvaletten önce ve sonra yıkamak sizi oluşabilecek enfeksiyonlardan korur.
- Size özel sabun ve havlu kullanın.
- Vücut temizliğinizi yumuşak bir sabun kullanılarak günlük banyo ve duş şeklinde yapın. Ancak trombosit sayınız düşükse oturarak ılık duş şeklinde keselenmeden banyo yapabilirsiniz.
- Banyo sonrası iyice kurulanın ve vücudunuzda nemli bölge bırakmayın.
- Tırnaklarınızı banyodan sonra düz ve etlere zarar vermeden kesin..
- Diş ve diş etlerinizi yumuşak bir diş fırçası ve florlu diş macunuyla günde en az iki kez diş etlerine zarar vermeden fırçalayın. Trombositleri 50 binin altında olan hastalarda kanama oluyorsa her yemekten sonra temiz su ve antiseptik gargara solüsyonu veya bikarbonatlı su ile ağız iyice çalkalanmalıdır. Trombosit sayısının düşük olduğu durumlarda diş fırçalamak sakıncalı olabileceğinden taburculuk öncesi danışılmalıdır.

- Takma diş kullanıyorsanız mutlaka temiz tutun. Diş hekimleri takma dişlerin her gün uygun bir temizleyicinin içinde yarım saat bekletildikten sonra suyla en az beş dakika iyice yıkanmasını önerirler.
- Size özel ve cilde temas eden bölümleri her kullanımda temizlenebilen makyaj malzemeleri kullanın. Gözler enfeksiyona açık ve daha hassas olduğu için göz makyajından uzak durun.
- Banyo sonrası iyice kurulanın ve vücudunuzda nemli bölge bırakmayın.
- Koltuk altı ve kasık bölgenizin temizliğine özen gösterin.
- Cildi kurutabilen deodorantlı sabunları ve alkol içeren losyonları kullanmayın. Cildiniz kuruysa, banyodan sonra bebe yağı ve nemlendirici kullanın.

Günlük egzersiz

- Düzenli egzersiz iyileşme sürecinin önemli bir parçasıdır. Egzersiz yaparak kas gücünüzü ve hareketini yeniden kazanmak yalnızca fiziksel değil duygusal olarak da kendinizi iyi hissetmenizi sağlar. Taburcu olduktan sonra aktivite veya egzersiz için dayanma gücünüzün azaldığını hissedeceksiniz. Başlangıçta enerji düzeyiniz düşük ve kendinizi yeterince iyi hissetmediğiniz için günlük rutin egzersizler zor olabilir. Gün içerisinde dinlenme ve egzersiz dönemlerinin her ikisini birlikte planlamanız yardımcı olabilir. Özellikle naklin ilk aylarında aşırı yorucu olmayan egzersizler tercih edilmelidir.
- Trombositleriniz 10 binin altında ise egzersiziniz kıyafetinizi giyip-çıkarma ve tuvalete gitme ile sınırlıdır. Trombositleriniz 20 binin üzerine çıktığında ise en iyi ve kolay egzersiz yürümedir. Hastaneden ayrılmadan önce, oda içinde yürüyerek egzersiz programına başlayabilirsiniz. Egzersiz zamanlamasına 3-5 dakika ile başlayın ve zamanla 20-30 dakikaya çıkarın. Bundan sonra ise günlük egzersize 20-30 dakika devam edebilirsiniz.

Sosyal Yaşam

- Kişilerle sarılma, el sıkışma gibi yakın temastan kaçının.
- Toplu alanlarda hastaların maske kullanması gerekir.
- Üst solunum yolu enfeksiyonu olan kişilerle aynı ortamda bulunmayın.
- Kişiler arasında yakın temaslardan kaçının
- Sağlıklı kişiler temizlik kurallarına uyarak ziyaretinize gelebilirler ancak ziyaretçi sayısı 1-2 kişiyi aşmamalı ve aranızda en az 1 metre mesafe olmalıdır.
- Nakilden sonra 6 ay boyunca canlı aşı yaptırmayın. Ev içerisindeki bireylerin de suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak gibi canlı aşıları yaptırmaması; yaptırmış olanların da en az 3 hafta uzak durması gerekir.
- Akciğer hasarına neden olmasından dolayı sigara içilen ortamlardan uzak durun ve kesinlikle sigara kullanmayın

Cinsel Yaşam

- Hastalık ve tedavi süreci; vücut direncinizi düşürdüğü için cinsel hayatınızı da olumsuz yönde etkileyebilir. Nakilin ilk 4 ayında mümkünse cinsel ilişkiden uzak durun.
- Cinsel ilişki öncesi sıhhi kurallara kesinlikle uyun ve korunma yöntemi olarak prezervatif kullanın.
- Eğer trombositleriniz 50.000/mm^3'ün altında ise özellikle kadınlarda kanama riskini artırabileceği için bu dönemde cinsel ilişkiden kaçının.

Beslenme ve Besinlerin Temizliği

- Besinler savunma sistemi baskılanmış kişileri etkileyerek enfeksiyona neden olabilir. Özellikle acı, ekşi ve asitli besinler midenizdeki asit oranını artırabilir.
- Yiyeceklerinizi hazırlayan kişiler mutlaka hazırlamadan önce ve sonra ellerini yıkanmalıdır. Yemek pişirmede ve yemede kullanılan tabak, çatal, kaşık, bardak, tencere gibi araç ve gereçleri bulaşık makinesinde en yüksek ısıda yıkayın.
- İyi pişmiş ve bakteri üremesini engellemek için bekletilmemiş taze yemekler yiyin.
- Bol su ile yıkanmış sağlam ve kalın kabuklu meyveler ve sebzeleri kalınca soyarak bekletmeden tüketin.
- Katı ve iyi pişirilmiş yumurta ve yumurtalı gıdaları tüketin; pişmemiş ve az pişmiş yumurta içeren gıdalardan uzak durun

- Günlük su tüketiminiz 2-3 litre olmalıdır. Tek kullanımlık, açıldığında bitirilebilecek en fazla 500 mililitrelik şişe su kullanın.
- Turşu, peynir, salamura yaprak gibi ürünler tüketmeyin.
- Kola ve benzeri asitli gıdalardan kaçının.
- Kabuklu kuruyemişler ağız içinde tahrişe yol açabileceği için yememeyi tercih edin

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR OTURUMU

10 EYLÜL 2022

SALON B

bistur Turizm & Organizasyon

09-11 Eylül 2022

Klinik Araştırmalar

Klinik Araştırmalar

İLAÇ

TIBBİ CİHAZ

İLERİ TEDAVİ ÜRÜNLERİ

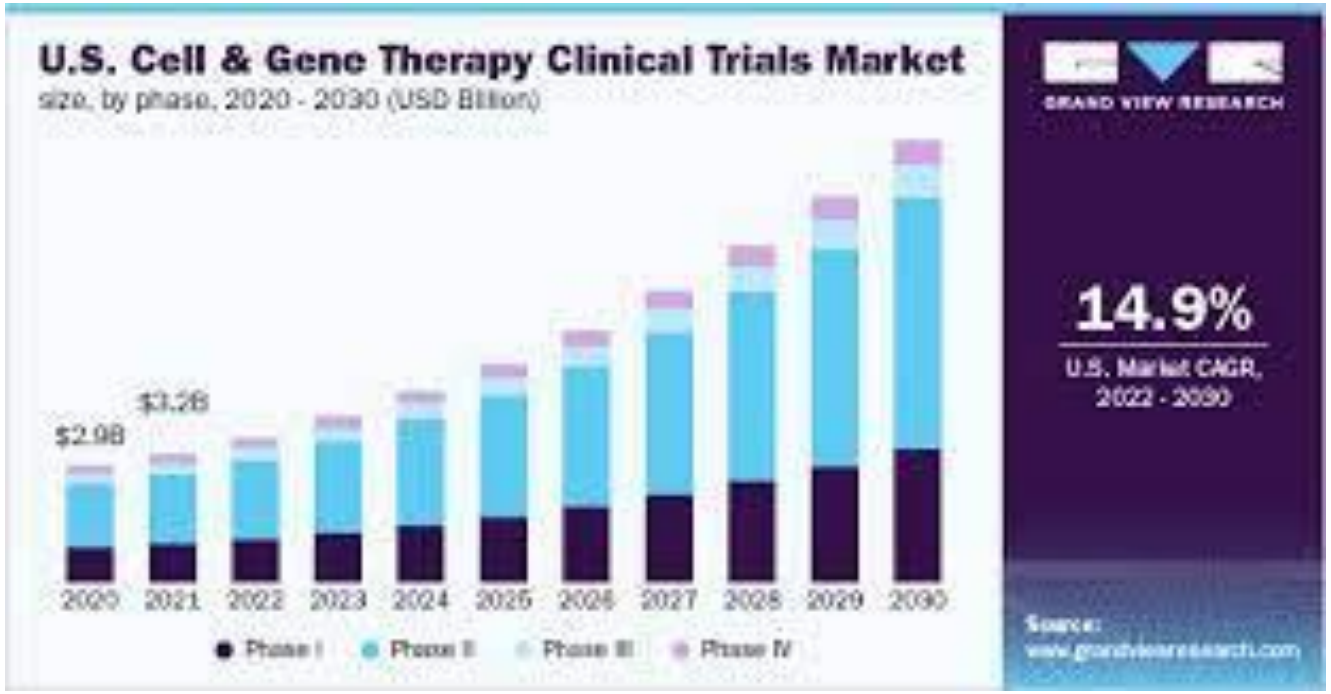
Klinik Çalışmalar

Temel Tartışma Konuları

- Pazar Büyüklüğü
- Hipotez sahibi
- Araştırmacılar
- Monitör / Uygulayıcı / Saha Ekibi
- ETİK

GÖNÜLLÜ

OTORİTE
Geri Ödeme Kurumu


U.S. Cell & Gene Therapy Clinical Trials Market
size, by phase, 2020 - 2030 (USD Billion)
$2.9B
$3.2B
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
Phase I
Phase II
Phase III
Phase IV
GRAND VIEW RESEARCH
14.9%
U.S. Market CAGR, 2022 - 2030
Source:

SÖZLEŞMELİ ARAŞTIRMA KURULUŞLARI VE MERKEZ YÖNETİM ORGANİZASYONU

Ertan KÖSEOĞLU
10.09.2022

CRM CRO
Contract Research Organization

İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

2.19. Destekleyici: Klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluştur

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK) Nedir?

Destekleyicinin klinik araştırma ile ilgili görev ve yetkilerinin tümünü veya bir kısmını yazılı bir sözleşmeyle devrettiği, iyi klinik uygulamaları ilkelerine uygun çalışan bağımsız kuruluştur.

CRM CRO
Contract Research Organization

Araştırmaya Ait Başvurular (Madde 12) 13.4.2013

6 Temmuz 2022/31888

(2) Araştırmaya ait başvurular, ~~**gerçek veya tüzel kişilerden oluşacak**~~ destekleyici tarafından ya da destekleyicinin görevlendireceği Türkiye'de ikamet eden sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından etik kurula ve Kuruma yapılır. Destekleyicinin, Türkiye'de yerleşik temsilcisi bulunmuyor ise destekleyici araştırmaya ait başvuruları Türkiye'de ikamet eden bir sözleşmeli araştırma kuruluşu aracılığı ile yapmak zorundadır.

CRM CRO
Contract Research Organization

Klinik Araştırmanın Başlatılması ve Yürütülmesi (Madde 13) 13.4.2013

6 Temmuz 2022/31888

“e) Destekleyici, sözleşmeli araştırma kuruluşları, sorumlu araştırmacı, araştırma ekibi üyeleri ve klinik araştırmada yer alan diğer tüm taraflar araştırmaları iyi klinik uygulamalarına ve ilgili mevzuat hükümlerine uygun yürütmekle sorumludur.

CRM CRO
Contract Research Organization

Araştırmaya Ait Başvurular (Madde 23) 13.4.2013

6 Temmuz 2022/31888

“(1) Araştırmanın her türlü hukukî ve mâli sorumluluğu destekleyici ve sözleşmeli araştırma kuruluşu ile araştırma ekibine aittir.

CRM CRO
Contract Research Organization

Klinik Araştırmanın Başlatılması ve Yürütülmesi (Madde 13/d) 13.4.2013

d) Destekleyici, yazılı sözleşme yapmak ve Kuruma bilgi vermek şartıyla, kendi görevlerinin bir kısmını bilimsel esaslara ve iyi klinik uygulamalarına uygun şekilde çalışan sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredebilir. Görevlerin sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredilmesi, destekleyicinin devredilen hususlara dair muhtemel hukukî ve cezaî sorumluluğunu ortadan kaldırmaz. Destekleyici ve sözleşmeli araştırma kuruluşu, sözleşme konusu işlerin ve işlemlerin sonuçlarından birlikte sorumludurlar.

CRM CRO
Contract Research Organization

Tarafların Sorumlulukları

CRM CRO
Contract Research Organization

Merkez Organizasyon Yönetimi

13Kasım 2015

Araştırma dosyalarının düzenlenmesi, gönüllülerin vizitelere hazırlanması gibi araştırma prosedürlerinin yürütülmesi işlerinin yerine getirilmesi için sorumlu araştırmacı talebi doğrultusunda **destekleyiciden bağımsız** olarak araştırma merkezlerine **sözleşmeli araştırma kuruluşu** tarafından verilen hizmetler bütünüdür.

CRM CRO
Contract Research Organization

Merkez Organizasyon Yönetimi

13Kasım 2015

Klinik Araştırmanın yürütüldüğü merkezdeki Sorumlu Araştırmacı, Merkez Organizasyon Yönetimi için destekleyiciden **bağımsız** bir şekilde bir Sözleşmeli Araştırma Kuruluşundan hizmet talebinde bulunabilir.

CRM CRO
Contract Research Organization

Merkez Organizasyon Yönetimi

13Kasım 2015

Çalışmanın yürütüldüğü merkezde Merkez Organizasyonu Yöneticisi olarak görevlendirilen çalışanlar Saha Görevlisi olarak adlandırılmaktadır.

CRM CRO
Contract Research Organization

Merkez Organizasyon Yönetimi

13Kasım 2015

- Tercihen sağlık/fen bilimleri mezunu olmalı,
- Çalışmakta olduğu Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu tarafından yetkilendirilmeli,
- En fazla 5 farklı sorumlu araştırmacıya destek vermeli,
- 6 ayda bir izleme faaliyet raporı TİTCK' ya sunulmalı,
- Proje güncel durum tablosu TİTCK' ya sunulmalı,
- Eğitim kayıtları tutulmalı.

CRM CRO
Contract Research Organization

Merkez Organizasyon Yönetimi

13Kasım 2015

Araştırmacı Sorumluluğu

4.1.3. Saha görevlisi olarak görevlendirilen kişinin, destekleyiciden bağımsız olarak görev yaptığını ve yetkilendirme listesinde belirtilen görev tanımlarına uyduğunu, klinik araştırma verilerini hiçbir şekilde değiştirme yetkisi olmadığını taahhüt etmelidir.

Merkez Organizasyon Yönetimi

13Kasım 2015

Destekleyici Sorumluluğu

4.3.1. Destekleyici bu kılavuz doğrultusunda alınacak olan hizmetlerin finansmanı için ilgili taraflarla gerekli ticari sözleşmeleri yapmalıdır.

4.3.2. Destekleyici finansman haricinde sadece araştırma ekibine verilen araştırmaya özgü eğitimlerde ve temel iyi klinik uygulamaları eğitiminde saha görevlisini eğitebilir, bunun dışında müdahil olamaz.

CRMCRO
Contract Research Organization

Merkez Organizasyon Yönetimi

13Kasım 2015

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu Sorumluluğu

4.4.2. Merkez organizasyon yönetimi hizmetinde görevlendirilecek olan personelin ilgili mevzuat gereğince yapılacak olan görevlendirme veya görev sonlanım bildirimleri sözleşmeli araştırma kuruluşu sorumluluğundadır

4.4.3. Saha görevlilerinin temel iyi klinik uygulamalar ve görev alacağı araştırma hakkındaki ilgili eğitimleri aldığından emin olunmalı ve kayıtları tutulmalıdır.

CRM CRO
Contract Research Organization

Merkez Organizasyon Yönetimi

13Kasım 2015

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu Sorumluluğu

4.4.4. Sözleşmeli araştırma kuruluşu saha görevlilerinin sorumluluklarını doğru bir şekilde yerine getirmesi için gerekli eğitimleri verdiğini garanti etmelidir.

4.4.5. Sözleşmeli araştırma kuruluşu saha görevlisi ile ilgili bildirimleri ilgili mevzuata uygun şekilde yapmalıdır.

Neler Yapılmalı?

Saha görevlilerinin uygulamadaki becerilerinin İleri İyi Klinik Uygulamaları eğitimleri ile desteklenmesi,

Araştırma Protokolü, Olgu Rapor Formu (CRF), Bilgilendirilmiş Olur Formu, Araştırma Ürünlerinin yönetimi vb. çalışmaya özgü eğitimlerin eksiksiz bir şekilde verilmesinin sağlanması,

Merkez Yönetiminden sorumlu saha görevlilerine endikasyon eğitimleri verilmesi,

Hizmet Kalitesi ziyaretlerinin daha sık yapılması,

Çalışmanın sorumlu araştırmacısına düzenli geri bildirim.

CRM CRO
Contract Research Organization

Klinik Araştırmalarda Saha Görevlisi Görev ve Sorumlukları,Sahada karşılaşılan Güçlükler

Sinem Özezmeci
Mervehatun Boyraz

Saha Koordinatörü Olarak Görevlendirilmenin Genel Şartları Nedir?

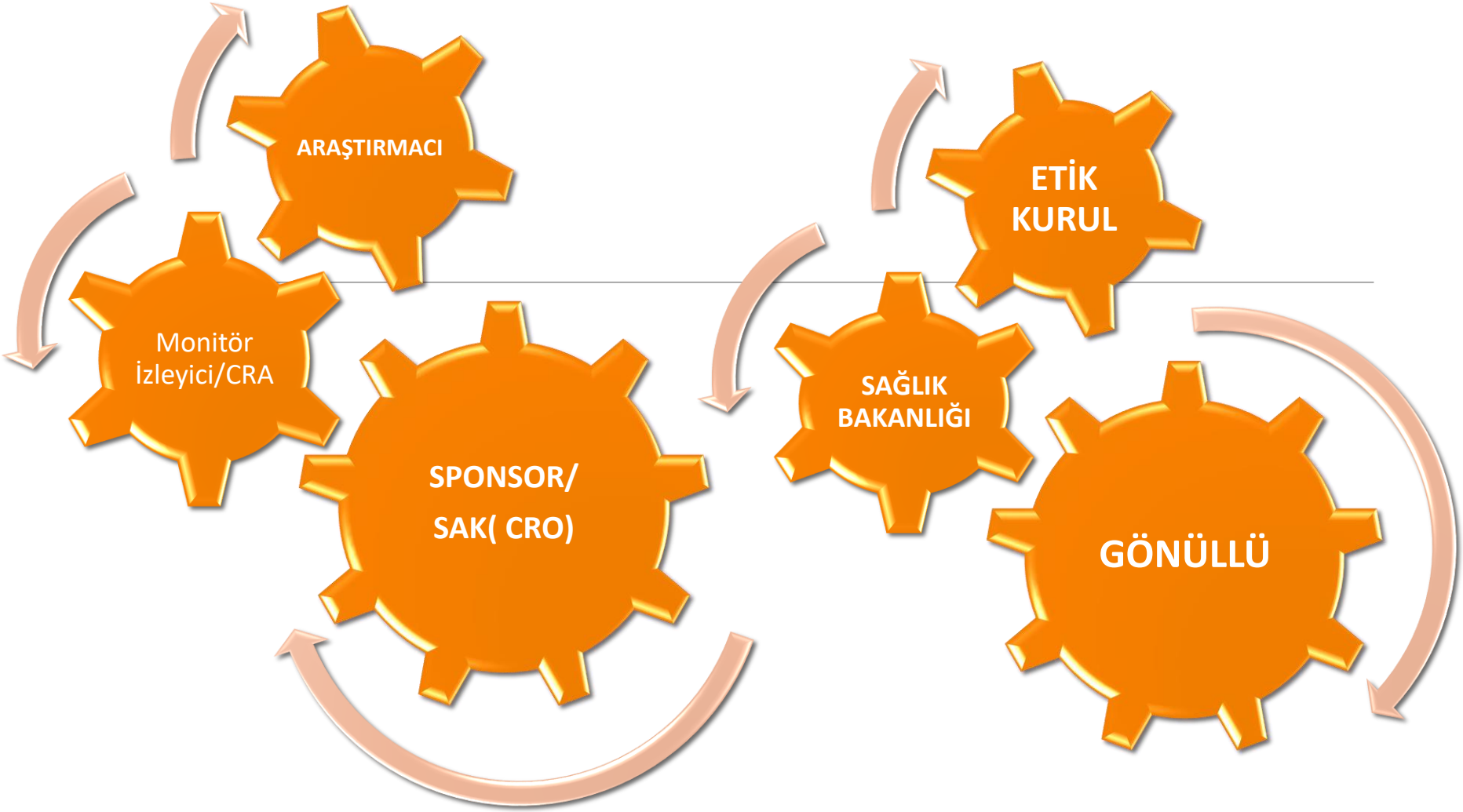
Saha Koordinatörü Görev ve Sorumlulukları Nelerdir?

Sahada karşılaşılan güçlükler nelerdir?

Saha Koordinatörü/ Görevlisi:

Araştırma dosyalarının düzenlenmesi, gönüllülerin vizitlere hazırlanması gibi araştırma prosedürlerinin yürütülmesi işlerinin yerine getirilmesi için araştırma merkezinde sorumlu araştırmacı talebi doğrultusunda destekleyiciden bağımsız olarak görevlendirilmiş nitelikli kişilerdir.

Biz Kimiz?



Klinik Araştırma Bir Ekip İşidir.

Türkiye'de Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları

CROTURK Klinik Araştırma

Trio Grup Klinik Araştırma

INC Research Klinik Araştırma Limited Şti.

Medex SMO

QUADRO CRO

KlinAR CRO

MediSMART CRO

MENE Research

CO RESEARCH

Atlas CRO

PPD GLOBAL CRO

ALTİS Tıbbi Araştırma

CRM Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu

QUINTILES-Türkiye

Saha Görevlisi Görev ve Sorumlulukları

Araştırma kriterlerini sağlayan hastaların araştırma gönüllü tarama koşullarını hekimlere hatırlatmak

Gönüllü ön tarama işlemlerine yardımcı olmak amacıyla gerekli izinlerin alınması koşulu ile sorumlu araştırmacının gözetiminde hastane dosyalarını gözden geçirmek ve uygun gönüllüleri bulmaya çalışmak

Gönüllülerden alınan bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarının dosyalanmasını sağlamak, gönüllüye bir kopyasının temini konusunda sorumlu araştırmacıya yardımcı olmak

Sorumlu araştırmacının protokole uygun olduğunu düşündüğü gönüllülerin taranmasında araştırma personeline yardımcı olmak

Gönüllü vizitlerinin zamanında yapılması için randevularının organizasyonu ve takibini sağlamak

- Vizitler sırasında sorumlu araştırmacının protokole uygun olarak işlemleri gerçekleştirmesi için gerekli hazırlığı yapmak

- Araştırmacı tarafından yapılan işlemlerin kayıtlarının eksiksiz tutulması ve belgelerin dosyalanmasına yardımcı olmak,

Laboratuvar raporlarının takibi, araştırmacı tarafından incelenmesinin sağlanması, dosyalanması,

Raporda dikkati çeken veya işaretlenmiş bir anormal bulgu varsa, hemen önlem alınması için araştırmacının bilgilendirilmesini sağlamak

Gönüllülerden alınan kan örneklerinin protokole uygun olarak merkezi veya lokal laboratuvara gönderilmesi

Kargo işlemlerinin organizasyonu ve takibi,

Gönüllülere ait bilgilerin hastane kaynak belgelerine (hasta dosyası, araştırma dosyası) eksiksiz olarak kaydını sağlamaya yardımcı olmak,

stuart
COVANCE

Araştırmacı tarafından yetki verildiği taktirde, gönüllülere ait verilerin kâğıt veya elektronik olgu rapor formuna (e-CRF), dosyasına, tarama kartlarına eksiksiz ve hiçbir şekilde değişiklik yapmadan girmek, yetki verilmediyse bunun araştırmacı tarafından yapılmasını sağlamak,

Araştırmaya özel olarak değişen, laboratuvar sonuçları, EKG değerlendirmeleri, IVRS konfirmasyon faksları, skalalar gibi belgelerin zamanında ve eksiksiz olarak araştırmacı tarafından değerlendirilerek imzalanmasını sağlamak ve bunların gerekli şekilde dosyalanmasını sağlamak

0572 1843
0572 1843
LEITZ
21 %

Gönüllülerin bildirdiği araştırma ilacına bağlı ya da bağımsız advers olayların gönüllü verilerine işlenmesini sağlamak, eğer bu olaylar ciddi advers olay tanımını karşılıyorsa, ilgili formun araştırmacı tarafından doldurularak destekleyiciye hemen bildirilmesini sağlamak ve bu olayların takibini yapmak (örneğin, hastalara ait epikriz, hastane yatış kaydı veya ölüm raporlarının teminini sağlamak),

Araştırma devam ederken yapılan ara analiz dönemlerinde veri analizini gerçekleştiren bölüm veya diğer değerlendirme komiteleri tarafından istenen gerekli gönüllü bilgilerini temin etmek

Merkezde kullanılmayan kit, gönderim materyali gibi malzemelerin kaydı yapıldıktan sonra imha edilmesi için gerekli işlemleri başlatmak,

Araştırmacı tarafından yetkilendirildiyse, gönüllülere ait ilaçların doğru ve zamanında dağıtılmasını sağlamak ve gönüllülerden dönen ilaçları sayarak kaydetmek

---

Çalışmanın merkezde protokole uygunluğunu sponsorun belirlediği aralıklarla CRA kontrol eder,bu merkez ziyaretleri sırasında koordinatör CRA e yardımcı olur

Araştırmanın sona erdiğine dair yazının etik kurula iletilmesini sağlamak

Destekleyiciden ve etik kuruldan gelen tüm yazı araştırmacı dosyasına yerleştirmek

Araştırma sırasında araştırma protokolü ile ilgili gelen araştırma broşürü değişikliği, protokol değişikliği, araştırmacı bildirisi gibi etik kurula ve Bakanlığa araştırma ile ilgili bildirilmesi gereken tüm belgelerin bildirilmesini sağlamak ve kararları takip etmek.

Sahada Karşılaşılan Zorluklar

SC zamanla yarışır.

Vizit planlamasını merkezin durumuna göre koordine etmek

Hastane personeli ile iyi geçinmek zorunludur

Aynı anda birçok yerden acil iş gelebilir.

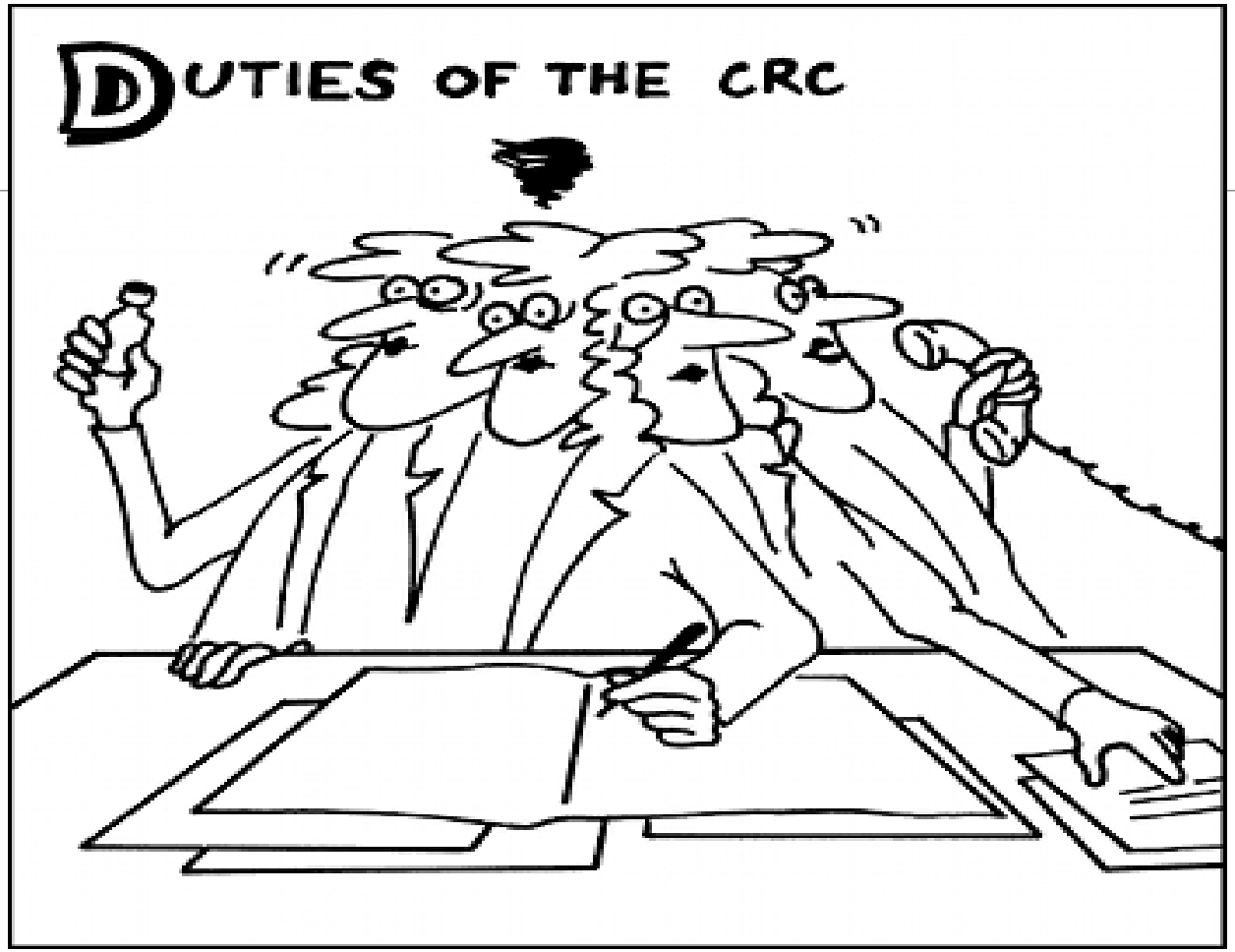
Aynı gün bir hasta vizitteyken diğer hasta SAE yaşayabilir.

Koordinatör değişiklikliğinde önce ki koordinatörün eksikliklerini tamamlamak zorunludur.

Hasta BGOF a imza atsa bile protokol gereksinimleri yerine getirmemekte ısrarcı olabilir.

PI lardan imza almak bazen çok zor olabilir.

Bazen çalışma yeri bile bulunamayabilir.


DUTIES OF THE CRC

http://www.klinikarastirmalar.org/

KAYNAKLAR

https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/klinik-arastirmalar

Klinik araştırmalarda merkez organizasyon yönetimi esaslarına ilişkin kılavuz

Guideline for good clinical practice E6(R2)

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

CAR T CELL OTURUMU

10 EYLÜL 2022

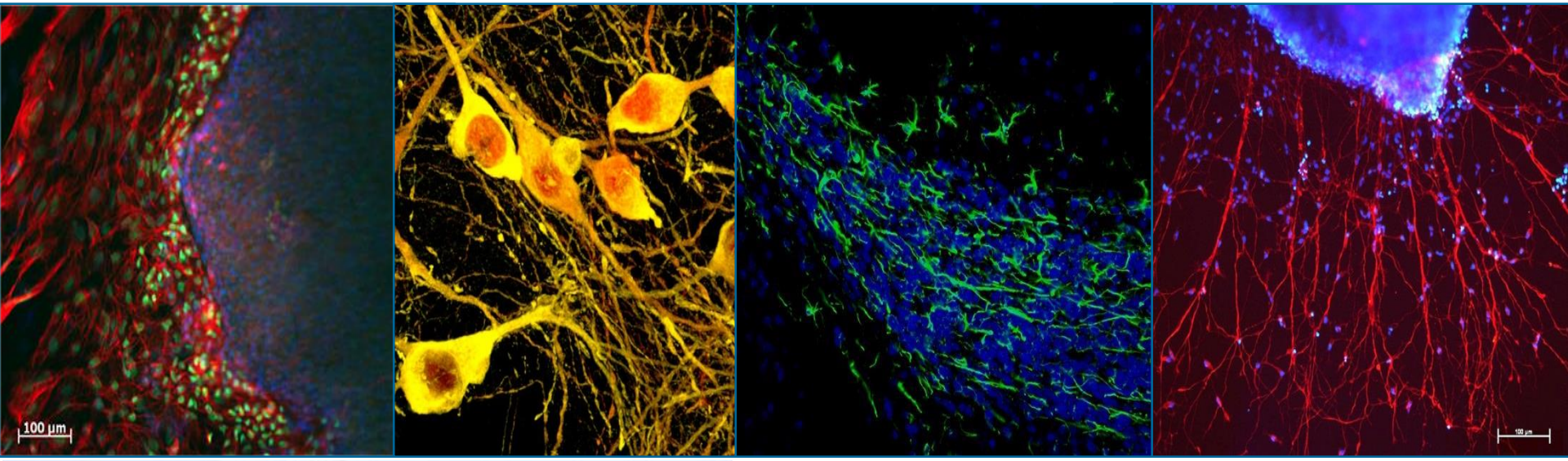
SALON B

bistur Turizm & Organizasyon

09-11 Eylül 2022

Kök Hücre ve Hücresel Tedavi; Dün, Bugün ve Yarın

25 Eylül 2021



Prof Dr Ali Ünal
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı

ompany name here
purpose Theme. All Rights Reserved.

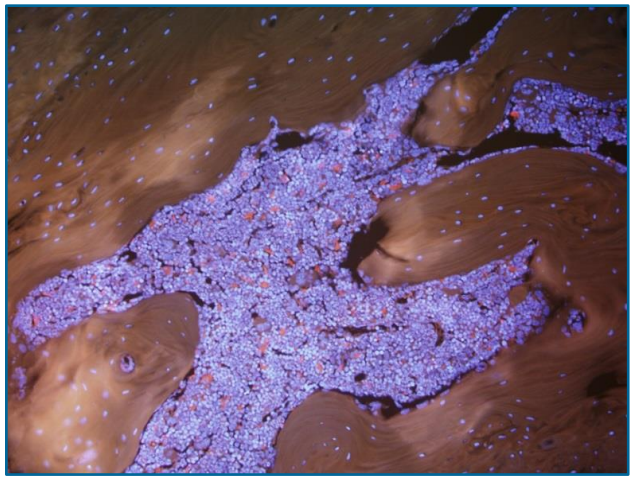
2021
START
shutterstock.com • 1827269300

2021
shutterstock.com • 1789238789

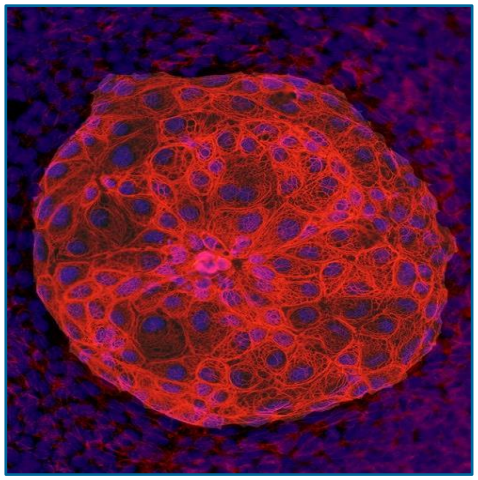
Kök Hücre Nedir?

Kök Hücreler:

- Kendini yenileyebilen
- Farklı hücrelere dönüşebilen
- Çoğalabilen
- Dokuların yenilenmesine katkıda bulunan ana hücrelerdir



Tissue stem cells



Pluripotent stem cells

EMBİRYONAL KÖK HÜCRE –STEM CELL

Glial Hücreler

Kan Hücreleri

Kas Hücresi

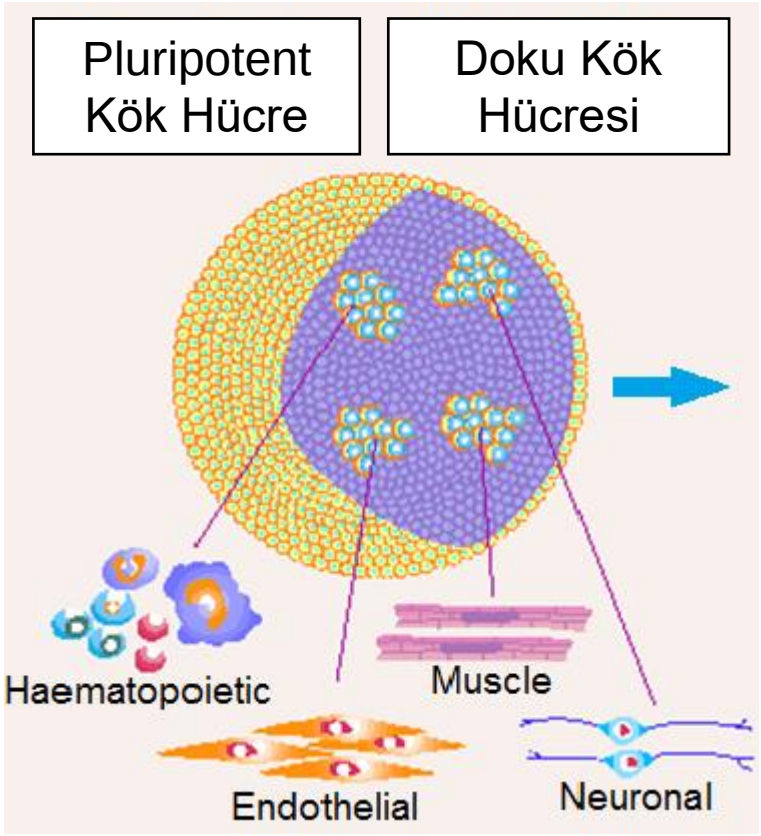
Hepatosit

Endotel

Osteoblast

Kök Hücrenin önemi ?

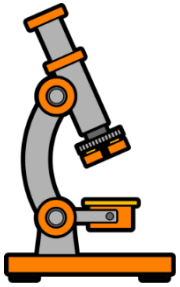
Biyolojisi



Uygulamalar

Hücresel Tedavi

Kök hücre Nakli



Araştırma

Doku gelişimi ve büyümesi sırasındaki genetik, moleküler ve biyolojik kontrol.
Gen ve proteinlerin *in vitro* ve *in vivo* sistem içerisinde anlaşılması.

Yeni ilaçlar

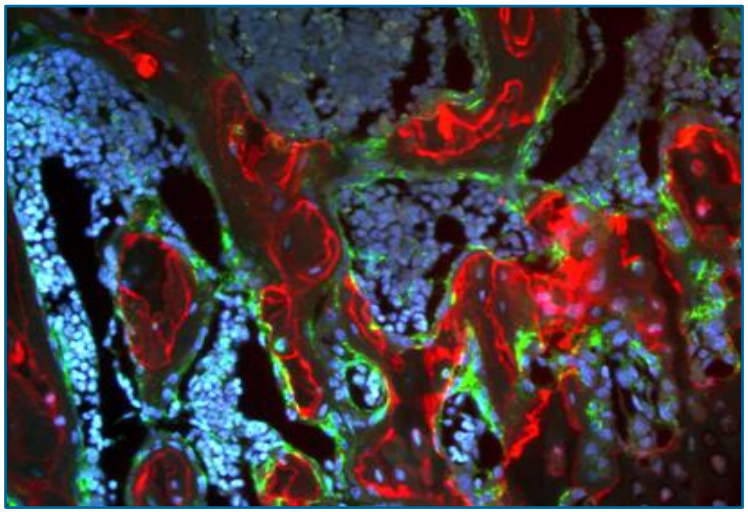
İlaç gelişiminde etkinlik ve toksisitenin daha erken tespiti.

Bir Kök Hücre tipi, tüm araştımalar için uygun olmayabilir
Araştırmalar, tüm kök hücre tipleri ile devam ettirilmelidir.

Image modified from Keller & Snodgrass, *Nat Med* 1999; 5(2): 151-152.

Dokuya Özgü Kök Hücreler

- Erişkin veya Somatik Kök hücrelerdir
- Fetüsün dokularından veya Göbek kordon kanından izole edilebilirler.
- Dokuların yapımında ve tamirinde rol alırlar
- Multipotent (Birden çok hücreye farklılaşabilir)
- İzole edilmesi ve laboratuar ortamında çoğaltılması zordur.



Kemik İliğindeki kök hücreler

Hematopoetik Kök Hücre: CD34 +

Mezenkimal Kök Hücre: CD34 -

MEZENKİMAL KÖK HÜCRE TEDAVİSİNİN, BURGER HASTALIĞINDA YENİ DAMAR OLUŞUMU VE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİ

(Kemik İliği kaynaklı Kök Hücre mi,
Mezenkimal kök hücre mi?)

Ali Ünal , 1Leylagül Kaynar , 2Naci Emiroğulları , 3Nevzat özcan , 3Ertuğrul Mavili ,1Fevzi Altıntaş , 1Bülent Eser , 1Mustafa çetin .

1Erciyes üniversitesi tıp fakültesi Kök Hücre Nakli Ünitesi, Kalb-Damar Cerrahisi, Radyoloji Anabilim Dalları .

Burger Hastalığı (Tromboangiitis obliterans)

- Küçük ve orta çaplı arter ve venleri tutan nonaterosklerotik, segmental, inflamatuar,

  obliteratif bir damar hastalığıdır.

OLGU
Mezenkimal Kök Hücre tedavisi

- Burger hastalığı tanısı ile takip edilen, cerrahi ve tıbbi tedavilere rağmen yara iyileşmesi sağlanamayan bir olguya, Mezenkimal Kök Hücre tedavisi uygulanarak, yeni damar oluşumu ve klinik düzelme üzerindeki etkisi incelendi.

SONUÇ

Mezenkimal kök hücre tedavisinden sonra;
Sol bacaktaki ülserasyonların kaybolduğu gözlendi.
Tedavi yapılmıyan sağ bacak ve ayakta, ülsere lezyonlar devam ediyordu.

SONUÇ

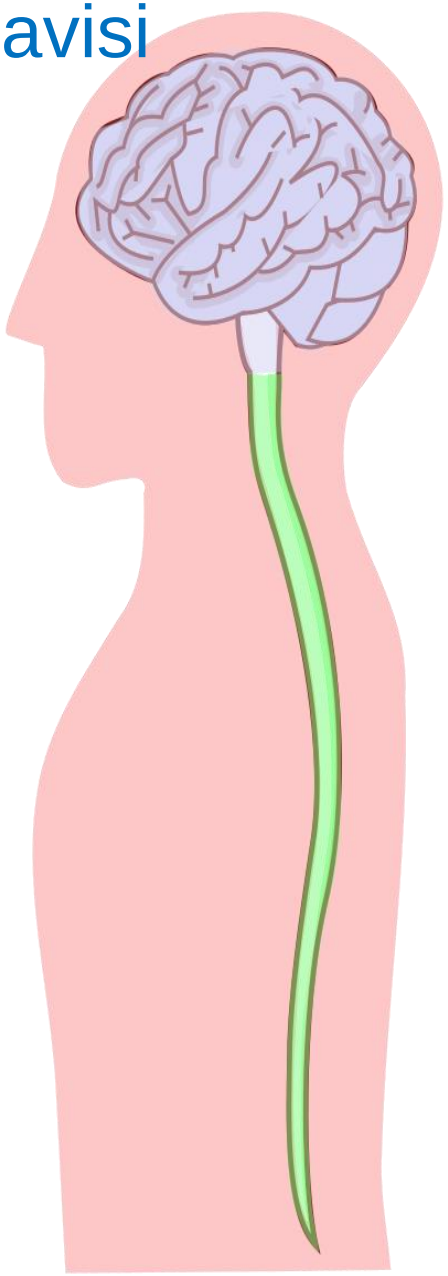
- Klinik olarak karşılaştırıldığında; Mezenkimal kök hücre tedavisi uygulanan sol bacakta, yürüme ile gelişen ağrı ve krampların azaldığı tesbit edildi.
- Sağ bacakta ağrı, kramp ve yürüme güçlüğü devam ediyordu.

ANJİOGRAFİ

- Kök hücre tedavisi sonrası çekilen anjiografi ile sol bacakta yeni damar oluşumları tesbit edildi.

ezenkimal kök hücre uhk 2007 ank

Omirilik Zedelenmesinde Kök Hücre Tedavisi



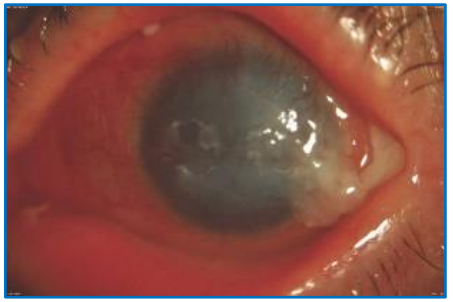
Akut spinal kord yaralanmaları

- İnsan ESC den elde edilen oligodendrosit progenitör hücreler ile ile tedavi yapılmış.
- FDA 2010 da izin vermiş, fakat 2011 de izni iptal etmiş.
- Doğrudan zedelenmiş bölgeye uygulanmış
- Ciddi yan etki yok.
- Klinik çalışmalar 2013 ten bu yana devam ediyor..

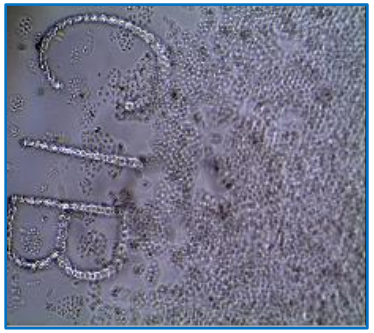
Kornea Hastalıklarında kök hücre tedavisi

Kornea hastalıkları

- Otolog limbal kök hücreler kullanılmış
- Hasarlı veya hasta korneaya uygulanmış.
  - Korneada geçici düzelmeler görülmüş.



- Bir çalışmada:
  - Otolog Limbal hücreler veya konjonktiva epitel hücreleri kontakt lensler aracılığı ile uygulanmış.
  - Hastaların bir kısmında görmede düzelmeler gözlenmiş.

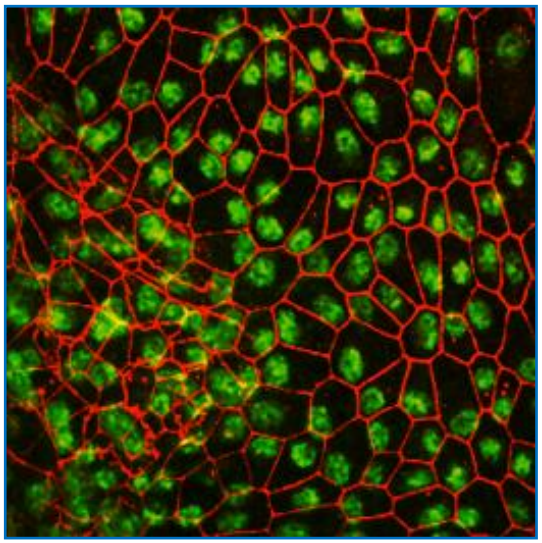


Gece Körlüğünde Kök Hücre Tedavisi (Retinitis Pigmentoza)

Makulada dejenerasyon

- Advanced Cell Technology (Ocata Therapeutics) 2011 yılında iki çalışma başlatmış.
  - İnsan ESC kaynaklı retinal pigment epiteli kullanılmış

- Allojenik nöral kök hücre kullanılarak yapılan çalışmalar var.
- London Project to Cure Blindness with Pfizer planning trial using sheets of RPE for acute macular degeneration
- Japonya'da iPSC kaynaklı RPE kullanılmış
- 2014



Kanser İmmünoterapisi

GEN KÖK
Genom ve Kök Hücre Merkezi

Yönlendirilmiş T Hücre Tedavileri

Hücresel Tedavinin Geleceği:
Car T-Cell

MAY 28, 2001
TIME
THERE IS NEW AMMUNITION IN THE WAR AGAINST CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.
Revolutionary new pills like GLIVEC combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?
www.timeeurope.com ADL Keyword: TIME

28 May 2001

BCR-ABL kinase is dead; long live the CML stem cell

Alexander Perl and Martin Carroll

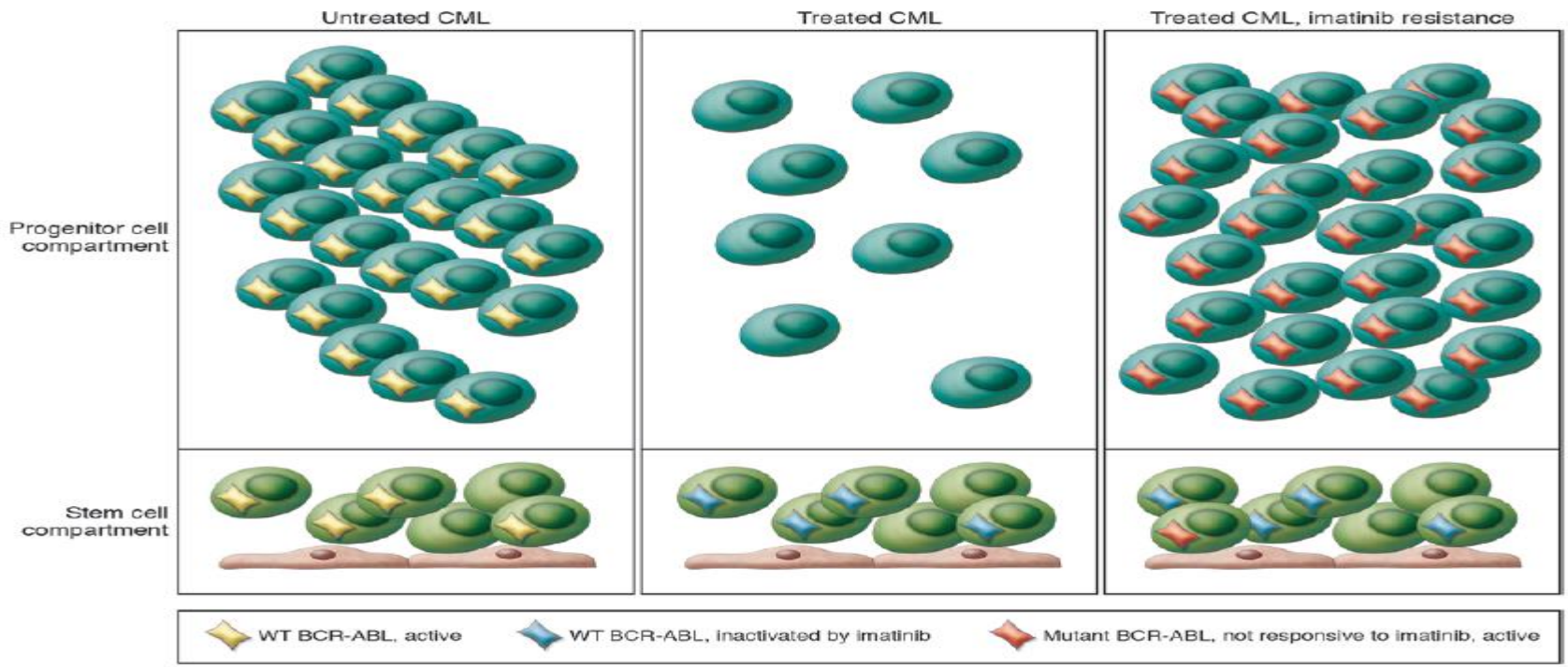
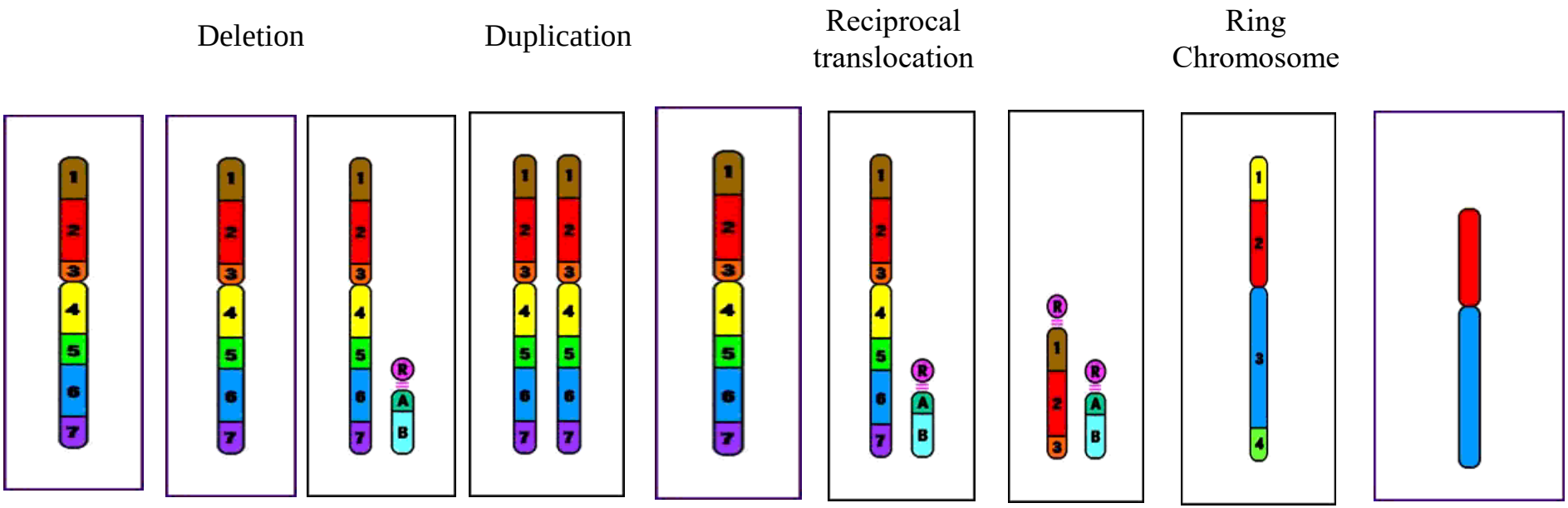


Figure 1

Summary of BCR-ABL effects in different classes of CML. In untreated patients with chronic phase CML, BCR-ABL is widely expressed and activated in both the stem and progenitor cell compartment. During effective treatment with imatinib or other TKIs, BCR-ABL is inactivated. This allows BCR-ABL– cells to repopulate the progenitor cell compartment while cells that express inactive BCR-ABL persist in the stem cell compartment. The relative level of expression is likely low; the figure is not meant to represent quantitative levels of BCR-ABL persistence. In patients demonstrating imatinib resistance, a mutant BCR-ABL is present in the stem cell compartment that gives rise to progenitor cells with mutant BCR-ABL. The figure represents a steady state, as some reports suggest mutant BCR-ABL may first develop in a progenitor cell and repopulate the stem cell compartment.

The Journal of Clinical Investigation http://www.jci.org Volume 121 Number 1 January 2011

Kanser hücrelerinde kromozomal değişiklikler



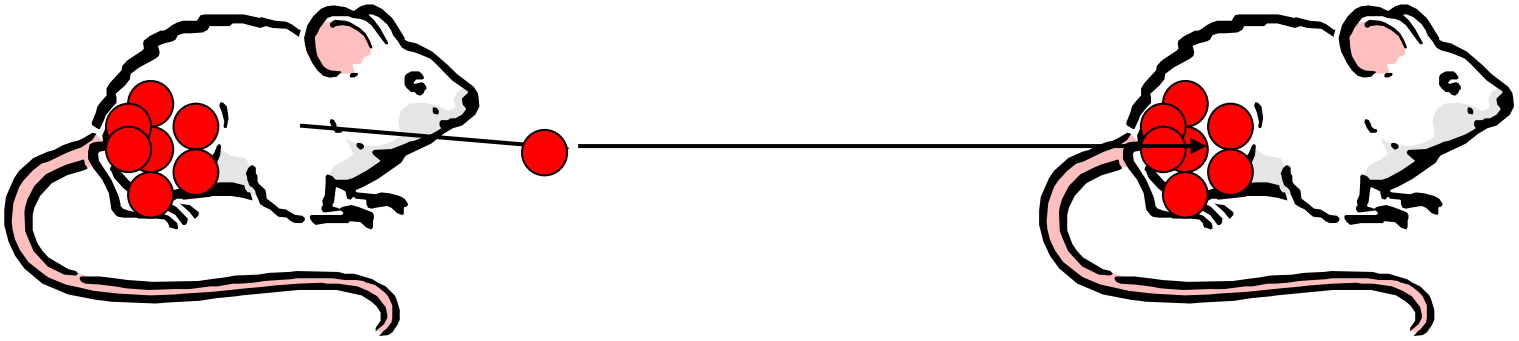
KANSER KÖK HÜCRESİ KAVRAMI

- ✓ Rudolph Virchow, 1855
  - Embriyonel gelişim esnasında yanlış olarak yerleşmiş olan kök hücreler, hayatın sonraki dönemlerinde kansere öncülük etmektedirler- Embriyonel kalıntı teorisi
- ✓ J. Furth & M. Kahn, 1937; R. Bruce & H. Van der Gaag, 1960
  - Kanser hücrelerini içinden bazı hücreler aşırı derecede prolifere olabilmekte ve hayvanda tümör oluşturmaktalar

Nature 1963;199:79–80
Virchow R. Arch Pathol Anat Physiol Klin Med, 1855;3:23

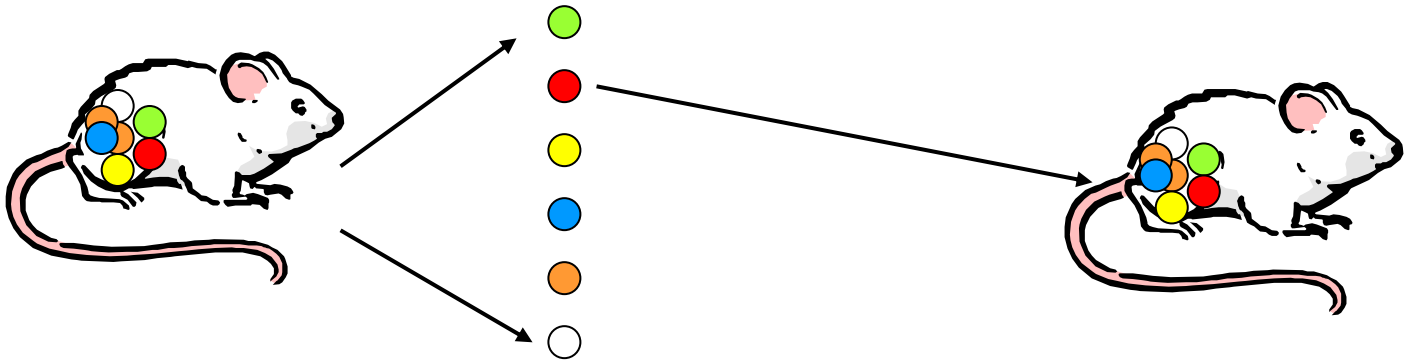
Non-stem kanser modeli (Skolastik Model):

Tümör içindeki her hücre yeni bir kanseri başlatır



Kök hücre modeli (Hiyerarşik Model):

Lösemi hücreleri hücresel olarak heterojen yapıya sahip olmasına rağmen, tümör oluşumu tek bir hücreden kaynaklanmakta ve klonal özellik göstermektedir.

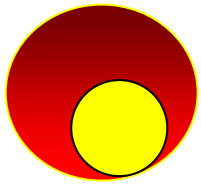


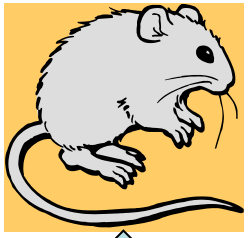
Kanser dokusu içindeki nadir hücreler kanseri başlatabilir

İnsan AML Hücrelerinden Lösemi Gelişmesi

John Dick and Dominique Bonnett

CD34+/ CD38-



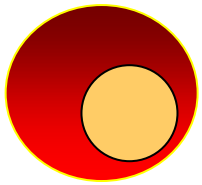


Lösemi Gelişmekte

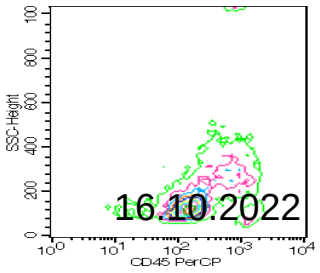
AML hastasından alınmış blastlar

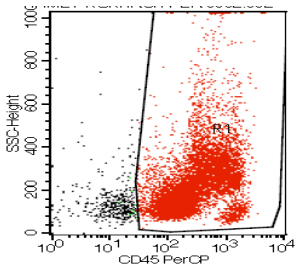
NOD/ SCID fare

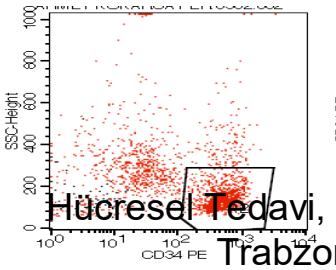
CD34+/ CD38+

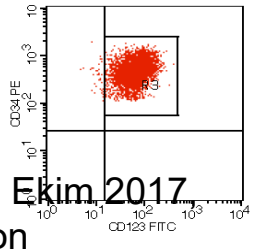


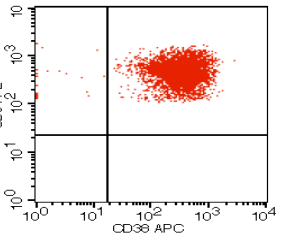
Lösemi yok









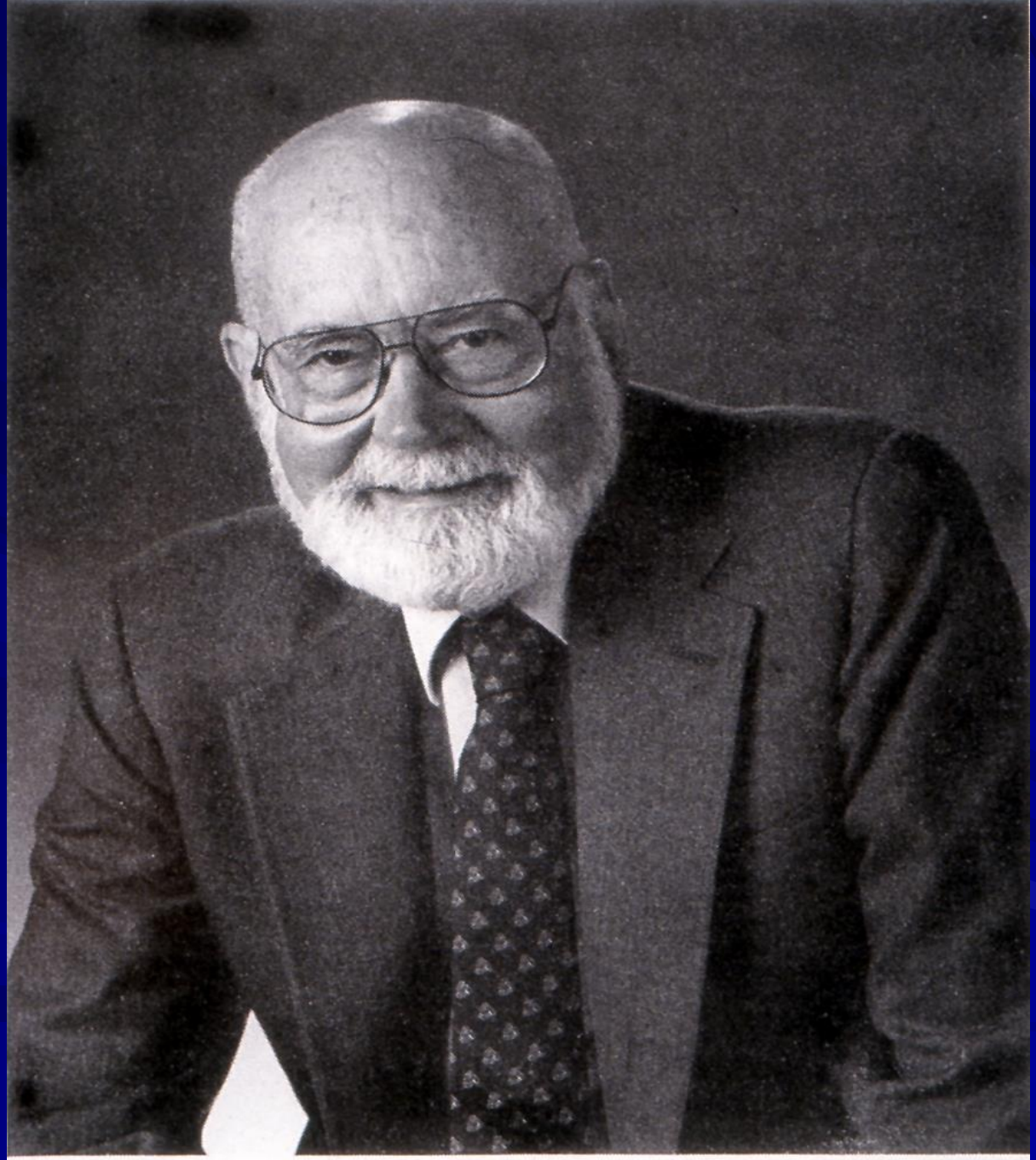


Tube: CD123/34/45/38
Gate: G5 =R1 n R2 n R3

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	21	0.41	0.21
UR	5068	99.59	50.68
LL	0	0.00	0.00
LR	0	0.00	0.00

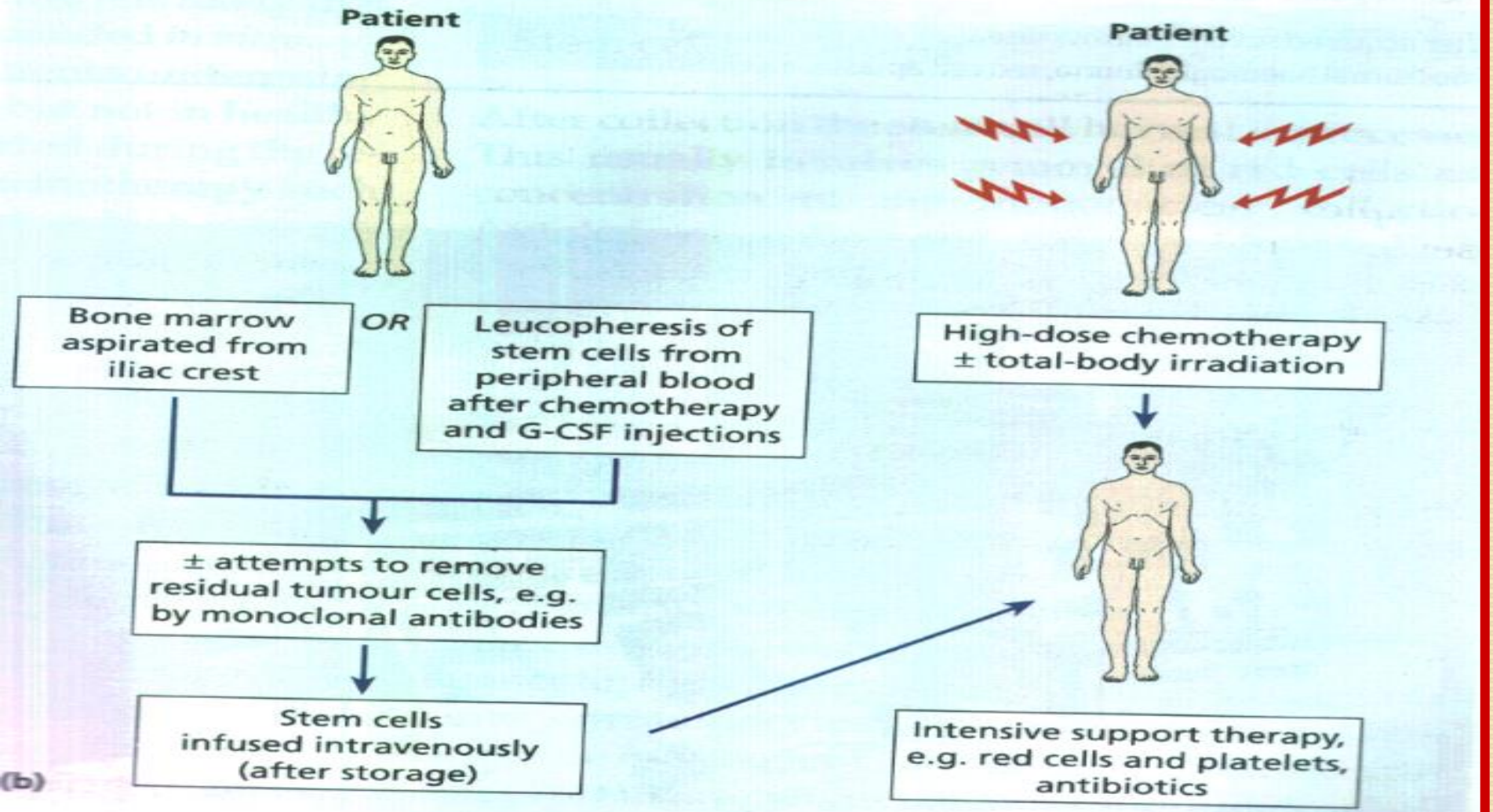
HEDEF
Kanser Kök Hücre

Prof. Dr. Ali Ünal
Erciyes Üniversitesi
Kemik İliği Nakli ve Kök
Hücre Araştırma Merkezi
GENKÖK Araştırma Merkezi



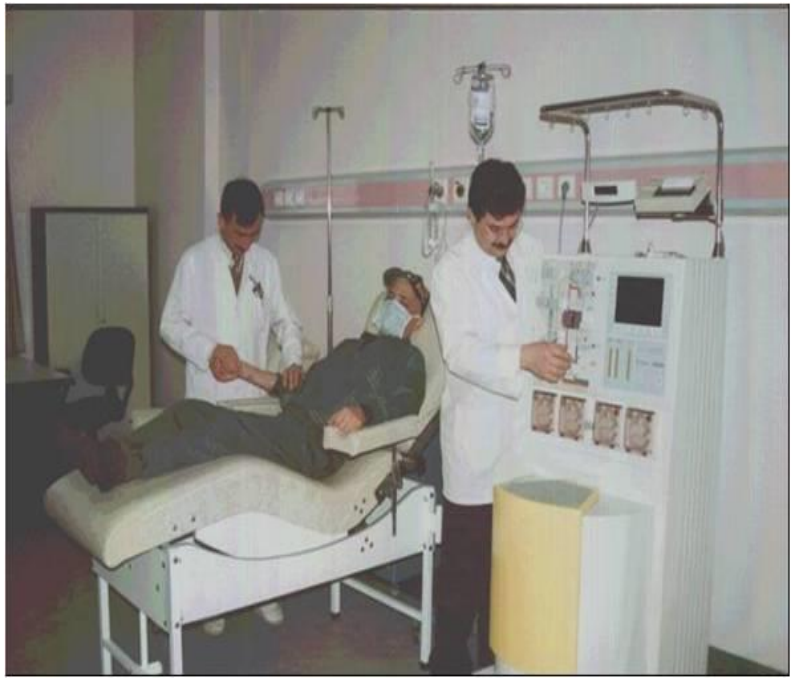
E. Donnall Thomas

Otolog Kemik İliği Nakli



CELLULAR THERAPY: 2000

- Ünal A, Çetin M, Eser B...
- Non-frozen autologous peripheral blood stem cell transplantation in relapsing and resistant lymphoma. 26th Annual meeting
-

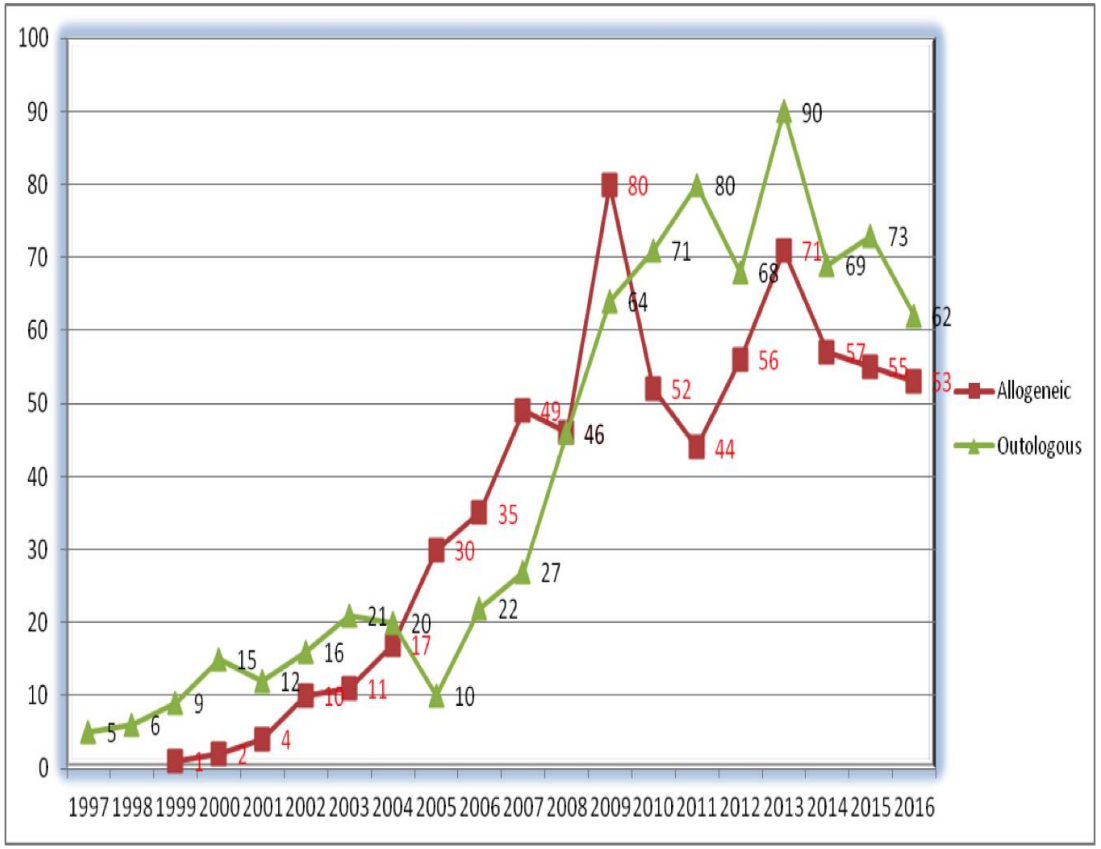


European Blood and Bone Marrow Transplantation

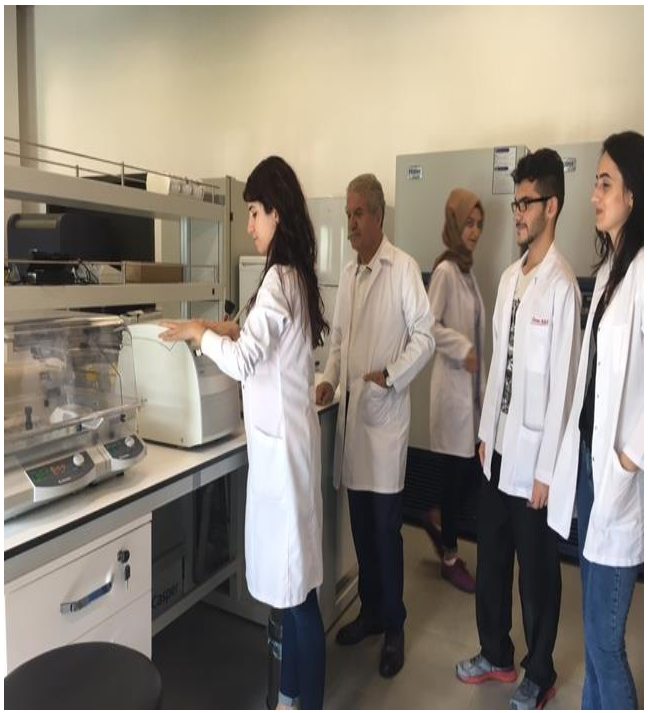
March 5-8, 2000

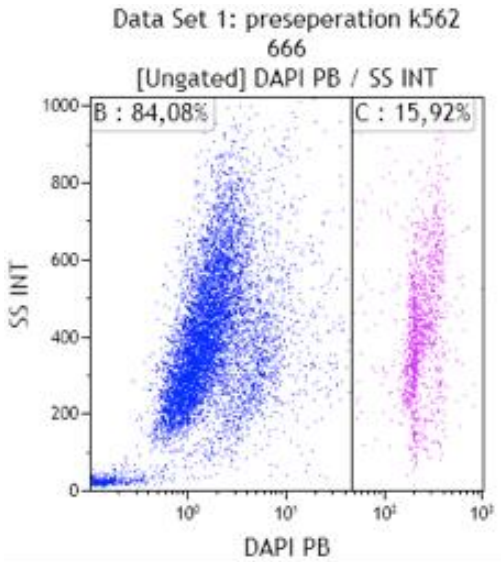
Innsbruck, Austria

Hematopoetik Kök Hücre Nakli (Türkiye – Kayseri)



Kronik Miyelositer Lösemi Kök Hücresi: Apigenin – Quercetin AGÜ – ERÜ Ortak Projesi





Kanser kök hücresi ve Apigenin

APİGENİNİN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ KÖK HÜCRELERİ ÜZERİNE TERAPÖTİK ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

Yağmur Kiraz[1,2], Nihan Aktaş[2], Ayşe Birekul[3], Ali Ünal[3], Yusuf Baran[1,2]

1. İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İzmir
2. Abdullah Gül Üniversitesi, Yaşam ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Kayseri
3. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

ybaran@gmail.com

AMAÇ

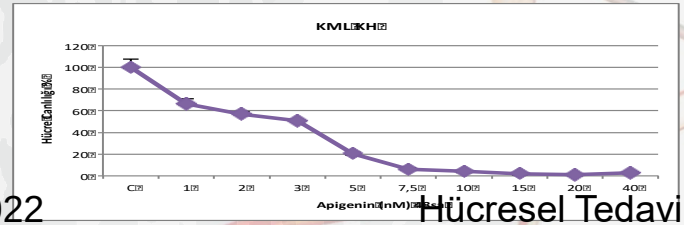
Kronik myeloid lösemi (KML), 210 kDa ağırlığındaki BCR-ABL (p210) füzyon proteinini kodlayan Philadelphia (Ph) kromozomu ile karakterize edilen bir lösemi türüdür. BCR-ABL proteinini hedefleyerek aktivitesini engelleyen tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) geliştirilmesi ve ilaçların KML hastalarında uygulanması ile önemli başarılar elde edilmesine karşın hastalarda bu ajanlara karşı geliştirilen direnç, KML tedavisinde mutlak başarıyı kısıtlamaktadır. Dirençlilik probleminin temel nedenlerinden biri de uygulanan ajanların KML kök hücreleri üzerine etkinlik göstermemesidir. Apigenin (4',5,7-trihidroksiflavon) farklı sebze ve meyvelerde bulunan ve farklı kanser türlerinde hücresel büyümeyi baskılama ve apoptozu tetikleme etkileri gösterilmiş bitkisel bir flavanoiddir. Bu çalışmamızda, apigeninin K562 KML kök hücreleri üzerine terapötik potansiyelini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

KML kök hücreleri K562 hücre popülasyonundan seçilim (sorting) yöntemiyle ayrıştırılarak elde edilmiştir. Ayrıştırılan hücrelerin kök hücre olup olmadığı ilgili belirteçlere akım sitometriyle bakılarak tespit edilmiştir. Apigeninin K562 KML kök hücrelerinin çoğalması üzerine etkileri XTT hücre proliferasyon testi ile belirlenmiştir. Apigeninin K562 KML kök hücreleri üzerine apoptotik etkileri mitokondri zar potansiyelinde (MZP) ve kaspaz-3 enzim aktivitesinde meydana gelen değişimler ve akım sitometri kullanılarak Annexin-V yöntemi ile tespit edilmiştir. Bu amaçla kaspaz-3 kolorimetrik enzim aktivitesi ölçüm kiti, JC-1 MZP belirleme kiti ve Annexin V-FITC kiti kullanılmıştır.

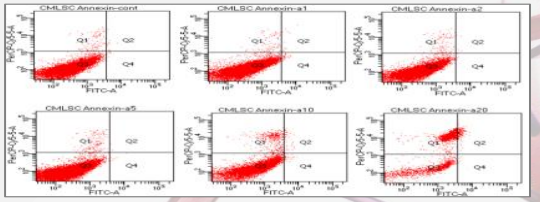
BULGULAR

İmmünofenotipik karakterizasyon sonucu, seçilen hücrelerin %99,58'inin CD38 negatif ve %94,21'inin CD34 pozitif olduğunu dolayısı ile bu hücrelerin KML kök hücresi olduğu gösterilmiştir. 48 saat boyunca artan dozlarda Apigenine (1-40 nM) maruz bırakılan K562 KML kök hücrelerinin proliferasyonu doza bağımlı olarak azalmış ve Apigeninin IC_{50} değeri 3 nM olarak hesaplanmıştır. 1-, 5- ve 10 nM Apigenin uygulanan K562 KML kök hücrelerinin çoğalma yüzdesinde kontrol grubuna göre sırasıyla %34, %80 ve %96 azalma tespit edilmiştir (Şekil 1).



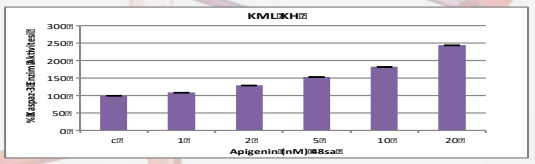
Şekil 1: KML kök hücrelerinde Apigenin uygulamasının hücre canlılığına etkisi

5- 10- ve 20 nM Apigenin uygulanan KML kök hücrelerinin apoptotik hücre populasyonlarında kontrol grubuna göre sırasıyla %220, -1265 ve -3045 artış tespit edilmiştir (Şekil 2).



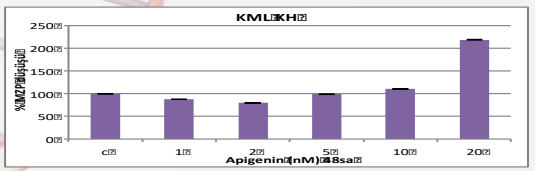
Şekil 2: Apigenin uygulaması yapılan KML kök hücrelerinde apoptotik hücre populasyonunun flow sitometri ile belirlenmesi. (Sırası ile Kontrol, 1nM, 2nM 5nM, 10nM, 20nM Apigenin uygulanmış veriler.)

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, aynı dozlarda Apigenin uygulanan kök hücrelerin kaspaz-3 enzim aktivitesinde ise %8, %53 ve %82 artışlar hesaplanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3: Artan dozlarda Apigenin uygulaması yapılan KML kök hücrelerinde kaspaz-3 enzim aktivitesi değişimleri.

Artan dozlarda Apigenin uygulanan KML kök hücrelerinin mitokondri membran potansiyelinde kontrol grubuna kıyasla 10 ve 20nM Apigenin uygulanan hücrelerde %10 ve -110 artış tespit edilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4: Apigenin uygulaması yapılan KML kök hücrelerinin mitokondri membran potansiyeli bozulumları.

TARTIŞMA

Apigeninin KML kök hücreleri üzerine terapötik etkilerinin olabileceği ilk defa bu çalışma ile gösterilmiştir. Apigeninin bu [illegible] kaspaz-3 enzim aktivitesini tetiklemesi ve mitokondri zarında tetiklediği bozulmalar ile sağlandığı belirlenmiştir.

Kanser İmmünoterapisinin Tarihçesi

Kanser İmmunoterapisinin Tarihçesi ve Adoptif Hücre Transferi

1900'ler
- Coley (1890)Kanser ve Bakteri ile Uyarılmış İmmün Sistem
- Dr Paul Erlich (1909) Kanser ve İmmün sistem İlişkisi

1960'lar
- BCG Uygulamaları ile Tümör Eradikasyonu
- IL-2 (RCC) ve IFN-a (HCL) Tedavisinde onaylandı

1990'lar
- (ATC) Tümör İlişkili Antijenler [MAGE-1] klonlandı (1991)
- (ATC) Tümöre Sızan Lenfositler (Adoptif Hücre Transferi)
- (ATC) Dendritik Hücre tedavileri ve Hücresel Aşılar (Vaccines)

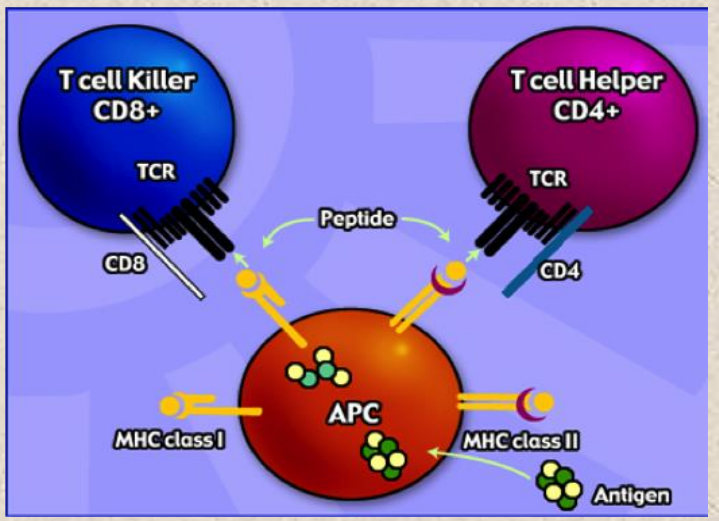
2000'ler
- (ATC) TCR ve CAR T Hücre Uygulamaları
- (ATC) Check Point İnh [CTLA-4 ve PDL-1/PD] 1 yolak Kontrolü

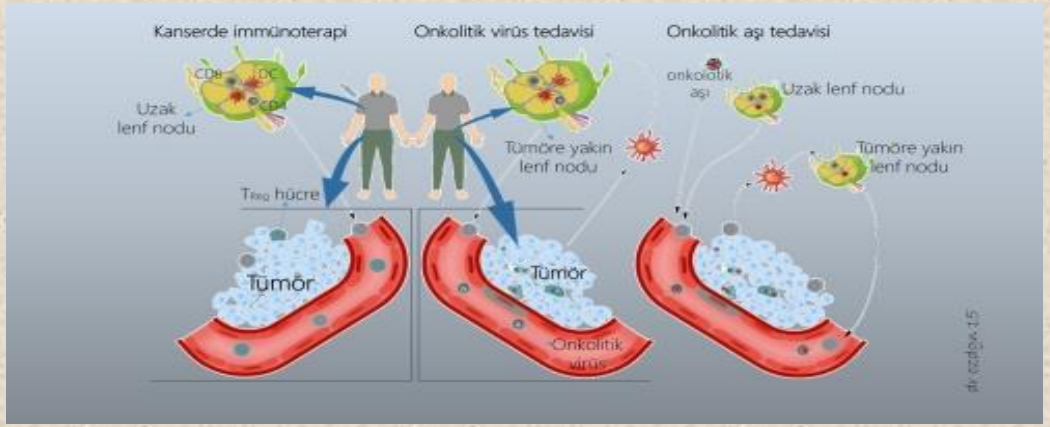
2010'lar
- (ATC)OX40 / CSR-1 aktivasyonu
- (ATC) IDO inhibisyonu

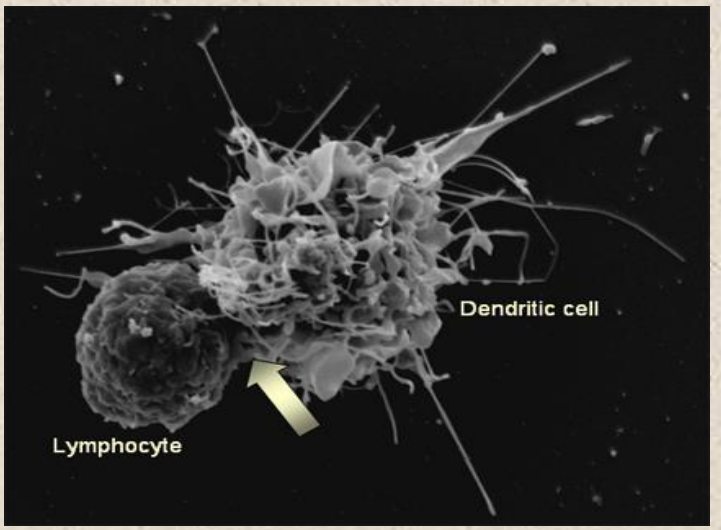
SCIENCE VOL 348, 2015

KANSER İMMÜNOTERAPİSİ

- Organizmanın kanser ile mücadelesinde en önemli görev alan iki hücre grubu, T Lenfositler ve Antijen Sunan hücrelerdir (Dendritik Hücreler)
- Kanser hücresinin, normal hücre yapısına çok benzer olması nedeniyle, T lenfositlerin uyarılması ve kanser hücreleri ile mücadelesi yeterli olmamaktadır.

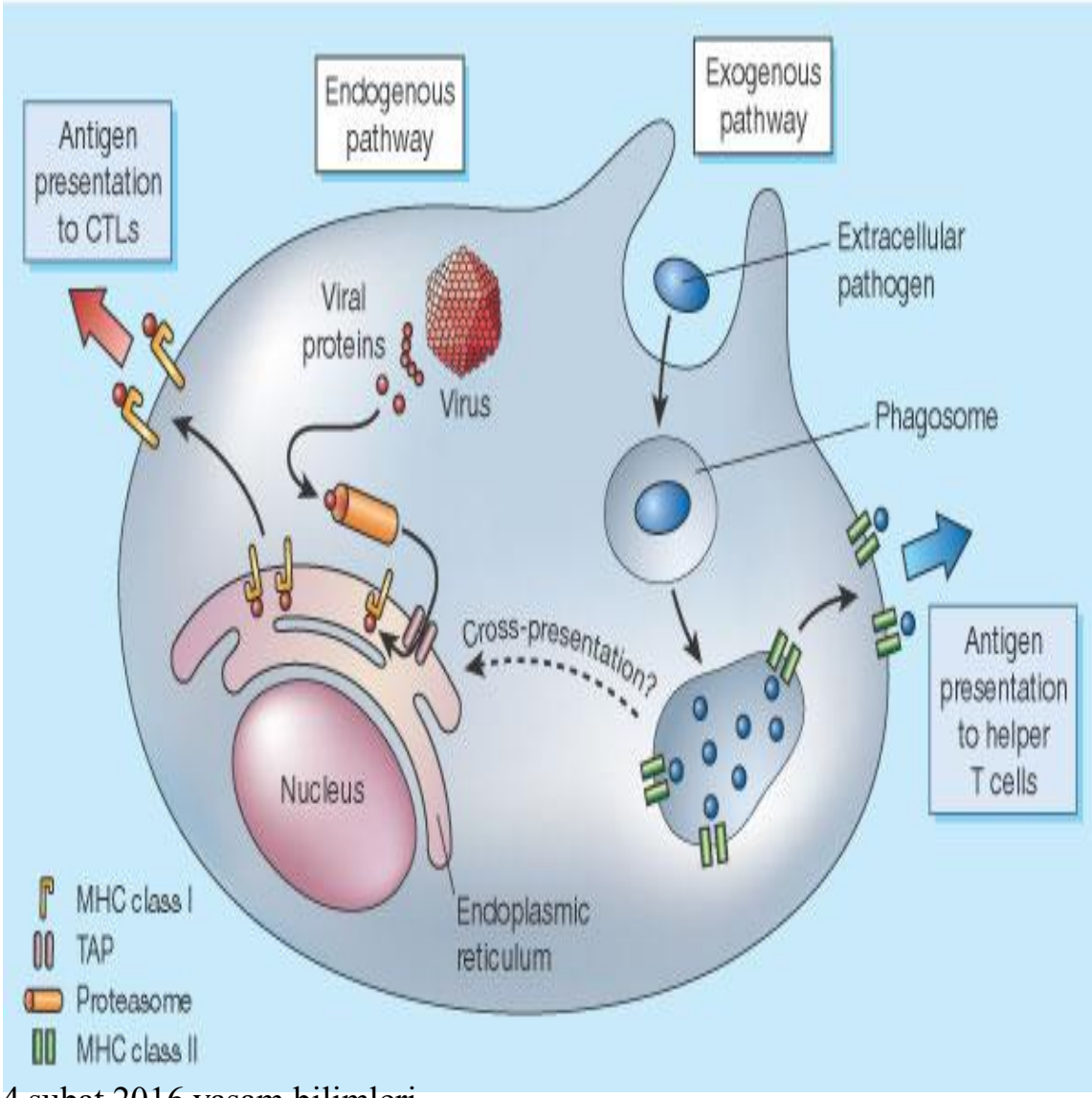






ANTIGEN PRESENTING CELL

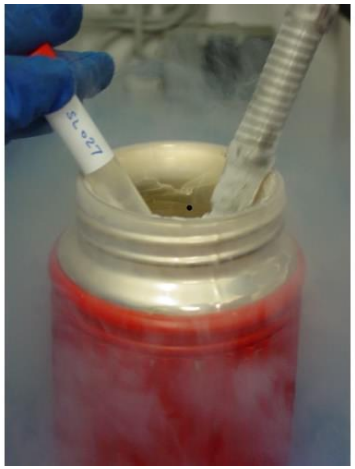
- **APCs, phagocyte the antigens**
- **Syntesize the new MHC Clas I and MHC Class II molecules against to antigens.**
- **APCs, present the antigens to T8 Supr. Lymphocyte with MHC class I molecules.**
- **APCs present the antigen to T4 Helper Lymphocyte with MHC Class II Molecules.**



Generation of dendritic cells

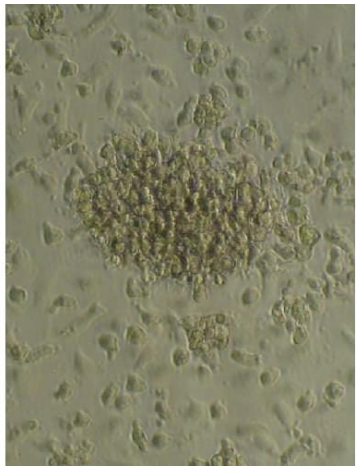
Leukocyte collection

Monocyte enrichment



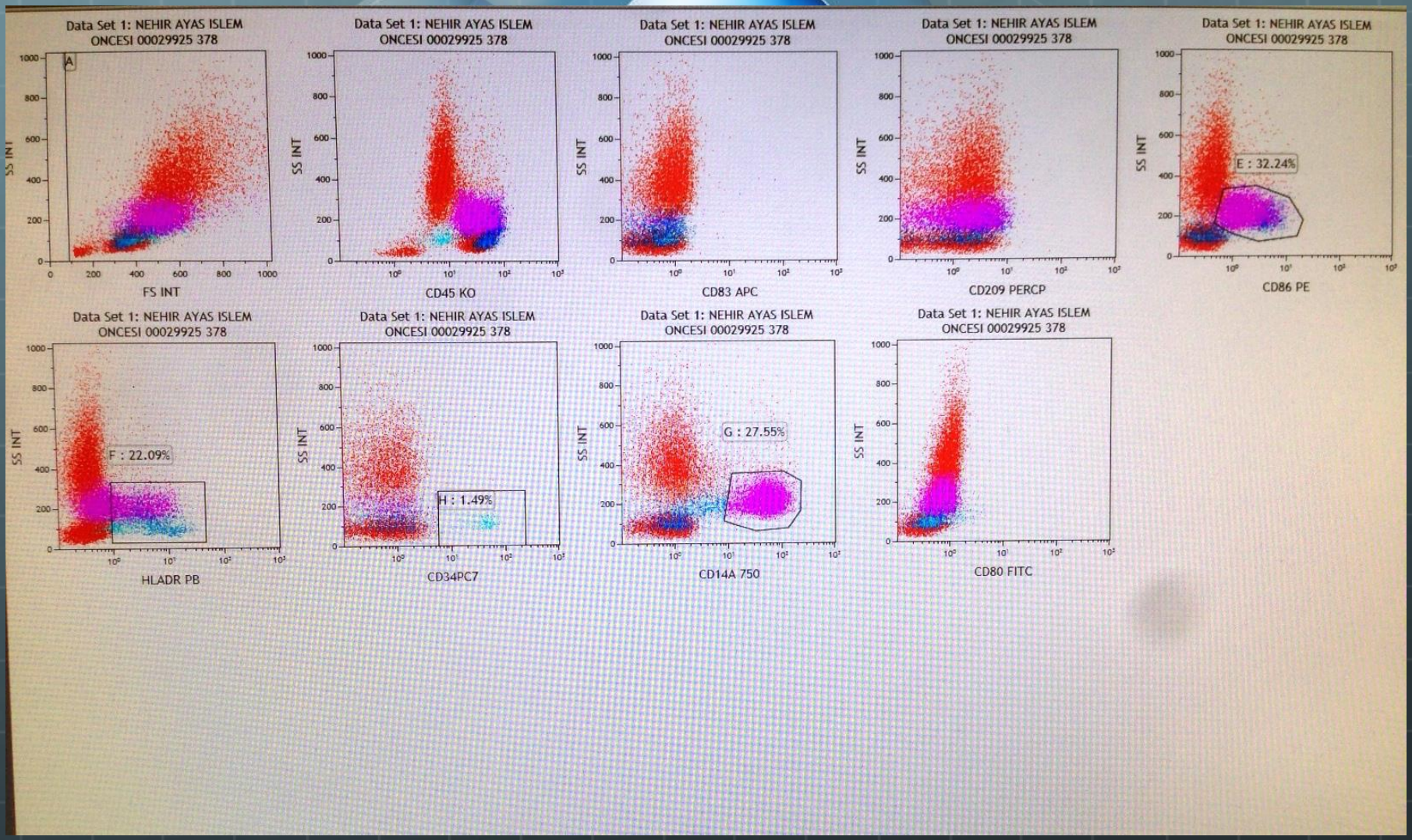
Tumor cell lysis

Handling and manipulation

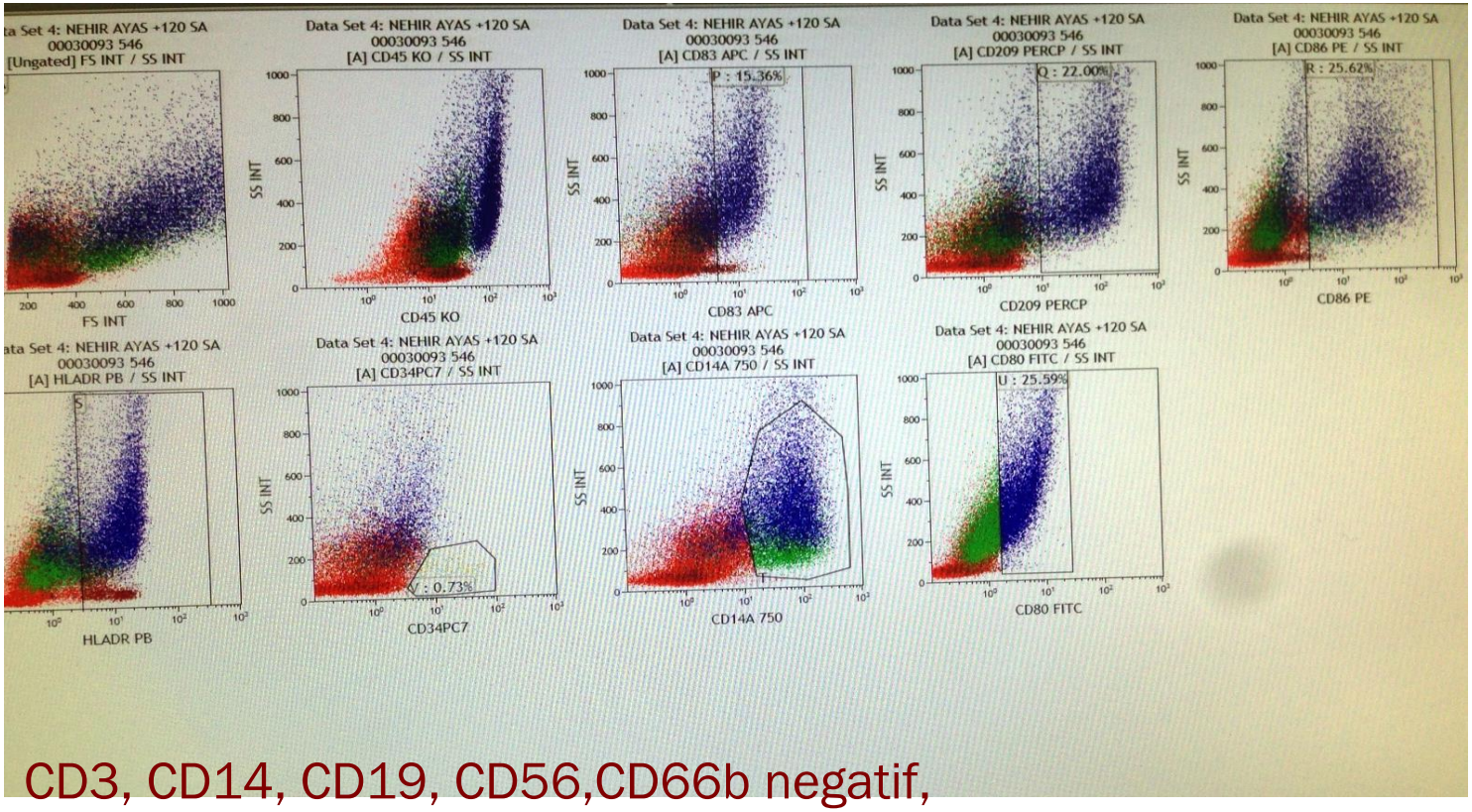


Dendritic cells

MONONÜKLEER HÜCRELER KÜLTÜR ÖNCESİ



MATÜR DENDRİTİK HÜCRELER
CD 80 + CD 83+

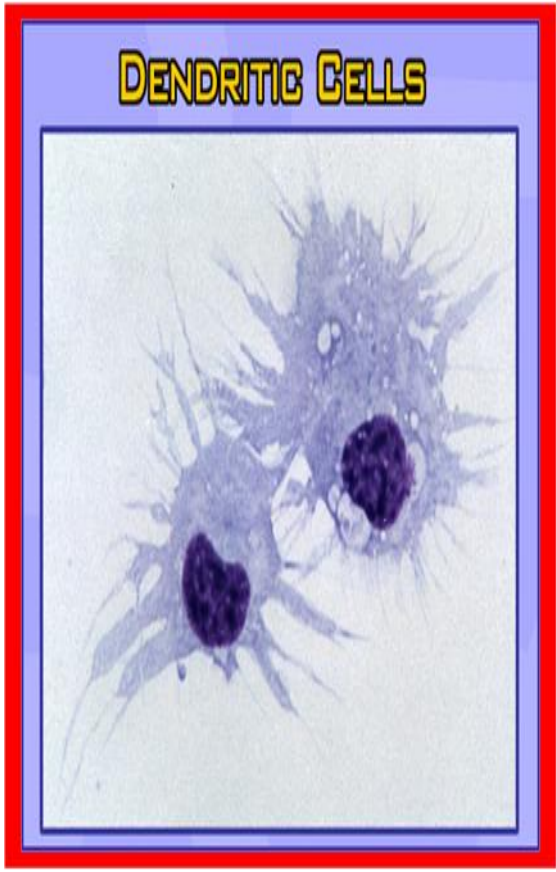


CD3, CD14, CD19, CD56,CD66b negatif,
HLA-DR, CD86 pozitifliği: İmmatür DH göstergesidir
HLA-DR, CD 80 veya CD83 pozitifliği: Matür DH.

CANCER VACCINE

- **Ali Unal, Bülent Eser, Mustafa Cetin, Fevzi Altuntas, Bünyamin Kaplan, Özlem Er, Ismail Sari, Yusuf Ozkul, Türkan Patıroglu**
- **-Abstract 4323-“dendritic Cell Immunotherapy Stimulated with Malign Mesothelioma (Preliminary Result).**

- **-BLOOD,Journal of The American Society of Hematology,Volume 102,Number 11,**
- **Nov 16,2003, New Orleans / USA**



ALLOJENİK DONÖRDEN KANSER AŞISI
CD34 ve Mononükleer Hücre Mobilizasyonu
BAP Projesi

Ödül
Allojenik Donörden Kanser Aşısı

EHOK

2. EGE HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KONGRESİ

TERAPÖTİK KANSER AŞISI:ALLOJENİK DONÖR KÖK HÜCRELERİNDEN DENDRİTİK HÜCRE ÜRETİLMESİ

Ayşe Birekul-Ali Ünal-Esen Karakuş-Mehmet Çağrı Ünal-Günsu Aydın-Mustafa Yavuz Köker

18 - 20 Mart 2016 tarihleri arasında Radisson Blu - Çeşme'de gerçekleştirilen 2. Ege Hematoloji Onkoloji Kongresi'nde " Hematoloji Kategorisinde " en iyi poster ödülünü almaya hak kazanmıştır.

Dr. Bülent Karabulut

Dr. Gürsu Soydan

blood®
Leading the way in experimental and clinical research in hematology

search
Advanced Search

Advertisement

About | Authors | Submit | Subscriptions | Classifieds | Blood Journals

Current Issue | First Edition | Collections | All Issues | Abstracts | Video Library

Dendritic Cell Production from Allogeneic Donor Cd34+ Stem Cells and Mononuclear Cells; Cancer Vaccine

Ali Unal, Ayse Birekul, Mehmet Cagri Unal, Esen Karakus, Yavuz Köker, Yusuf Ozkul and Faruk Metin Comu

Blood 2016 128:5723;

16.10.2022

Article | Figures & Data | Info & Metrics | e-Letters

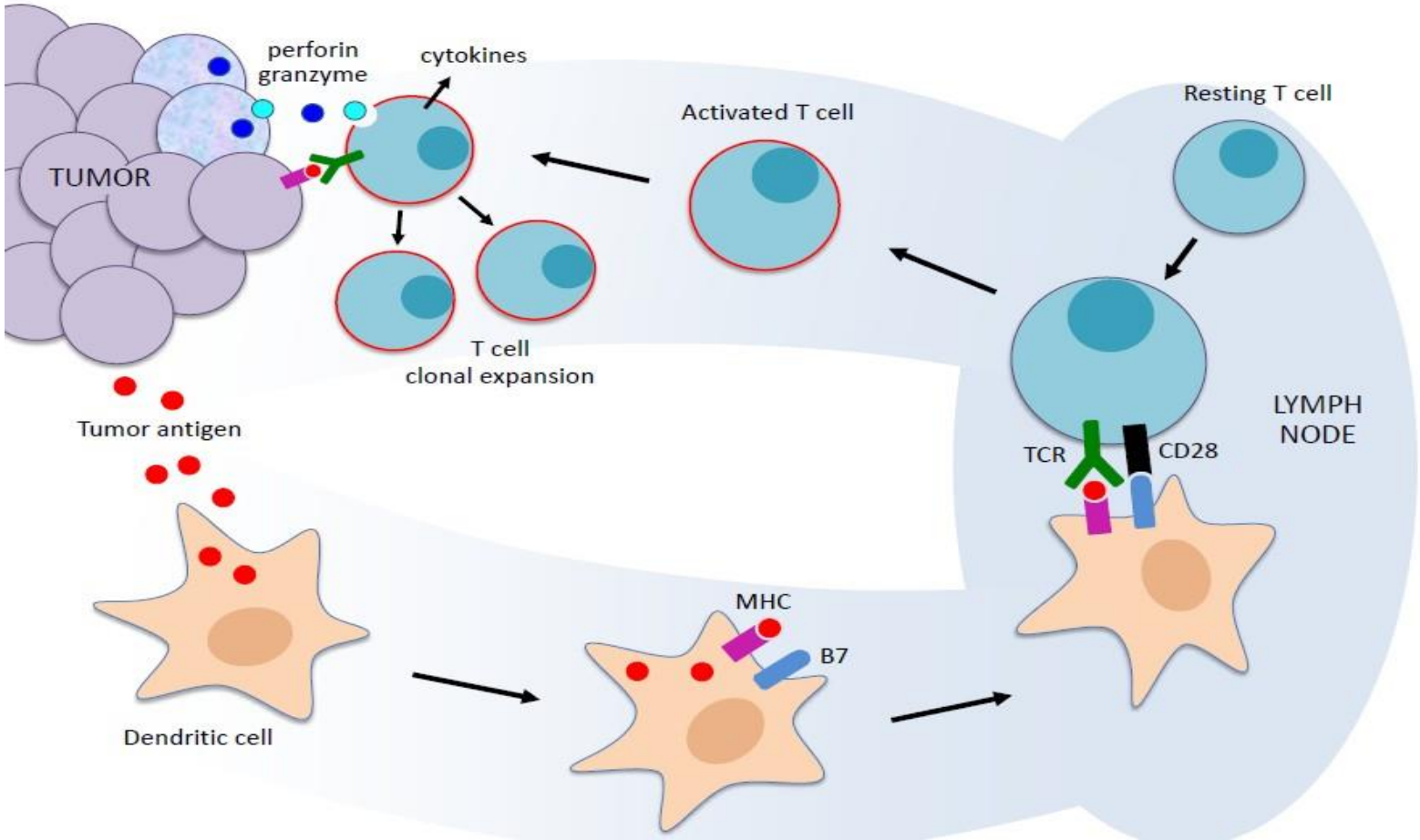
Advertisement

Yılın Doktoru 2018
Kanser Aşısı

© 2016 Jetfabrik Multipurpose Theme. All Rights Reserved.

Kanser İmmünoterapisi

Tümöre Yönelmiş T Hücre Cevabı

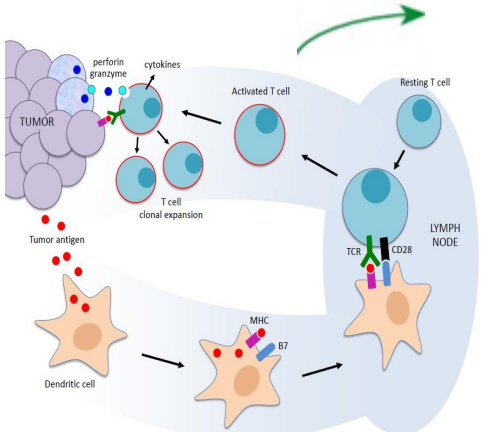


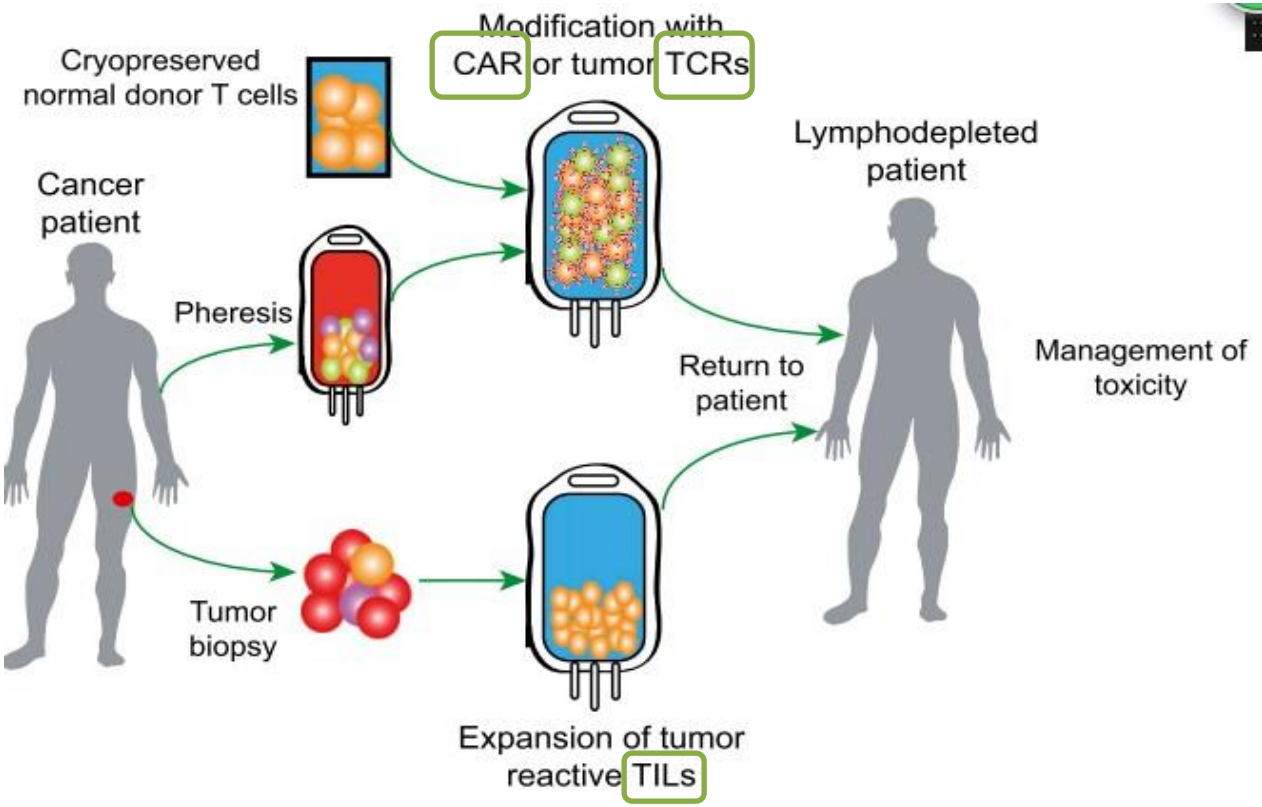
Hücresel Tedavinin Geleceği:
Car T-Cell

Courtesy of Scott Gettinger, MD – Yale

Kanser İmmünoterapisi

Yönlenmis T Hücre





Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 86, pp. 10024–10028, December 1989

İsrail'li bilim adamı **Zelig Eshhar** 1989 yılında T hücre reseptörlerinin invitro aktarılabileceğini gösterdi.

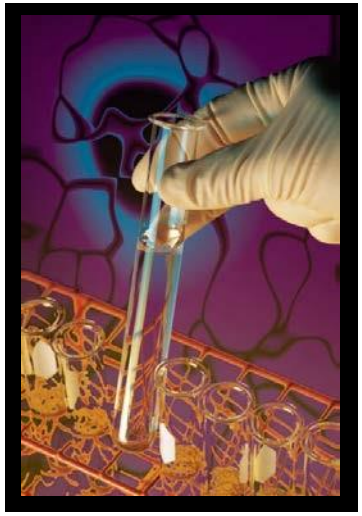
- Öte yandan bu hücreler invitro hücreler (x.10^{11}) kadar çoğaltılabiliyor , (IL-2,1976).
- Dahası bu otolog hücreler nakledilen alıcıda repopüle olup uzun süre yaşayabiliyor

Hücresel Tedavinin Geleceği:
Car T-Cell

David M, Chimeric Antigen Receptor– and TCR-Modified T Cells Enter Main Street and Wall Street. The journal of immunology,2015

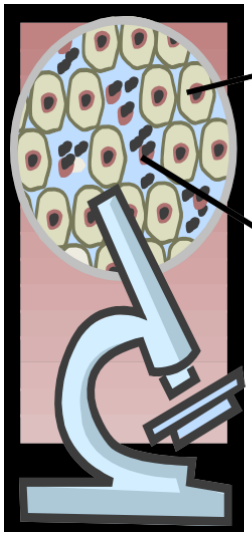
TIL : Adoptif T Hücre Tedavisi

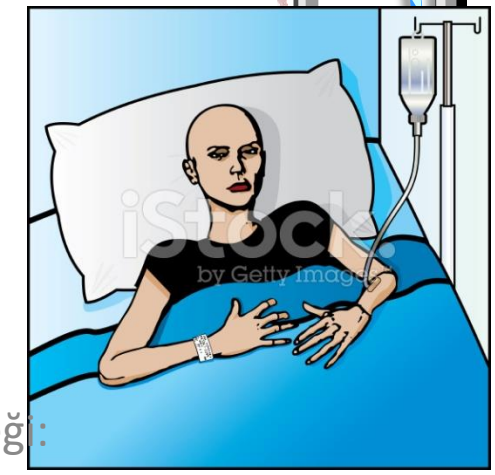
Single-Cell Suspension Incubated With IL-2



Tümöre Sızabilen Lenfositler 1985

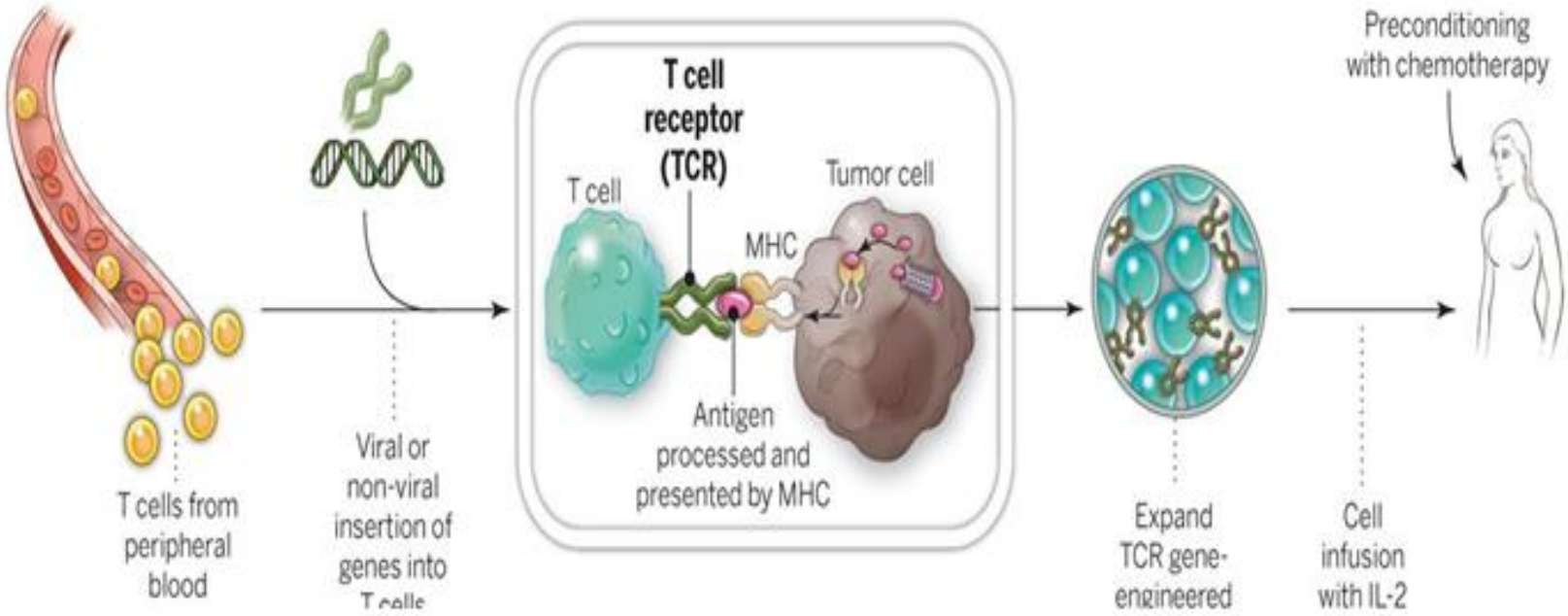
Kanser Spesifik T Hücreler





TCR : Adoptif T Hücre Tedavisi

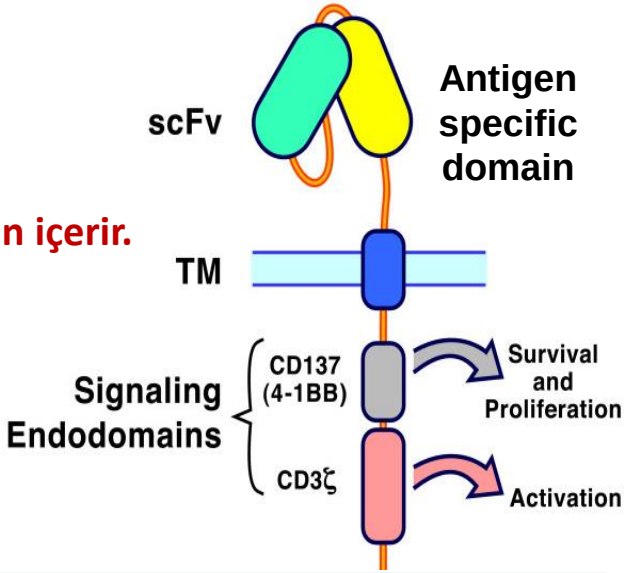
Genetiği Değiştirilmiş TCR Aracılığı ile Kanser Tedavileri



Steven A. Rosenberg, and Nicholas P. Restifo Science 2015;348:62-68

CAR-T: Adoptif T Hücre Tedavisi

- **Kimerik antijen reseptörleri – T Hücre**
  - T Hücrelere tümör spesisfik CAR aktarılır
  - CAR: Antijen spesifik füzyon molekülü ve sinyal domain içerir.
  - Şimdiye kadar 3 tip geliştirilmiştir: 1. /2./3. nesil
  - Ko-stümülatör molekülleri farklıdır.



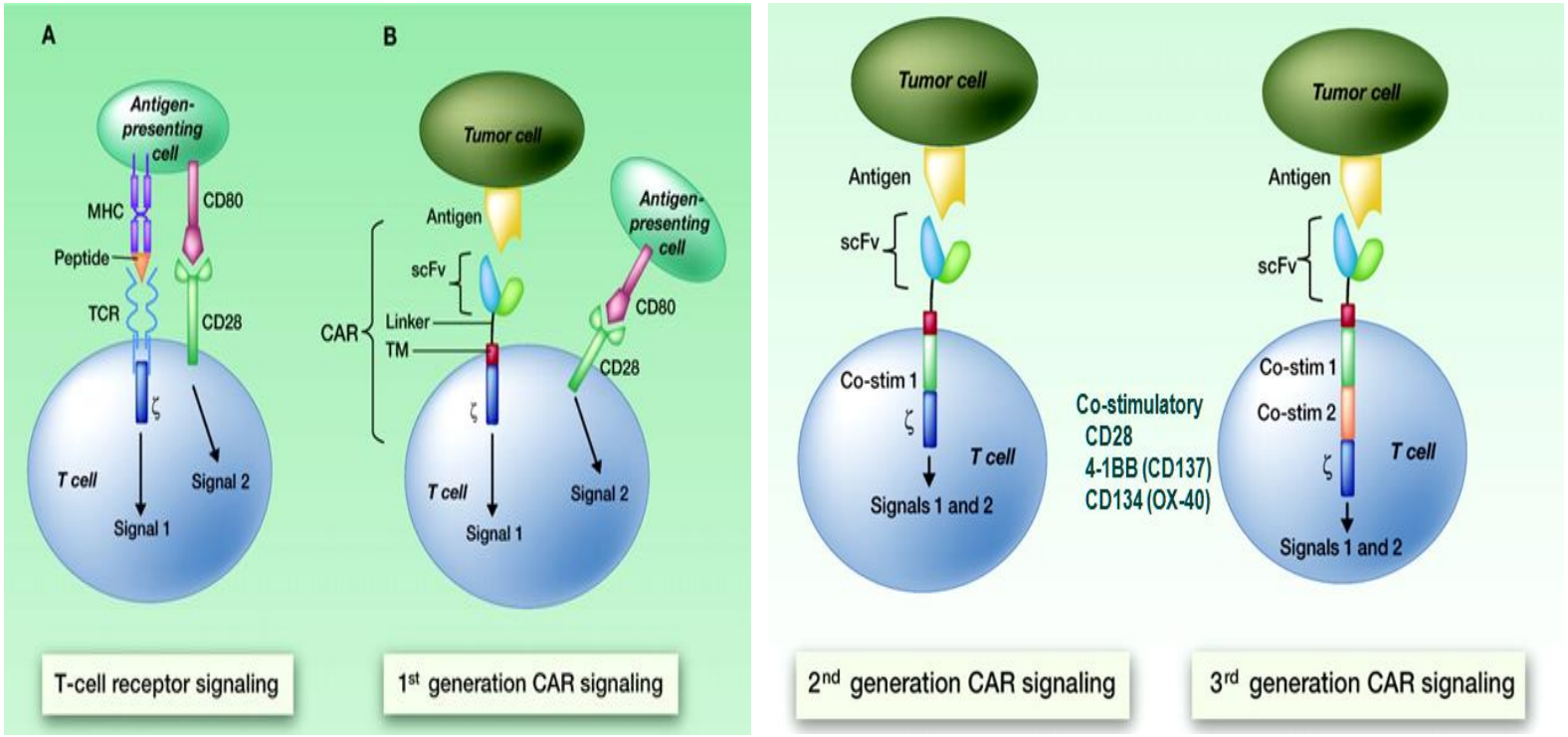
CAR T Hücre tedavisinin Avantajları

"Canlı İlaç"	HLA'dan Bağımsız Tümör Tanıma	Çoklu Anti-tümör antijenlerine karşı Hücreler yapılandırılabilir.	Çok Çeşitli Antijenik yapılar (protein, karbonhidrat, glikolipid) Hedeflenebilir

Maus M V et al. Blood 2014;123:2625-2635

CAR-T: Adoptif T Hücre Tedavisi

Yeni Nesil CAR dizaynı sayesinde bir taraftan infüze edilen hücrelerin etkinliği artırılırken, diğer taraftan toksik etkileri daha iyi kontrol edilebilmektedir..

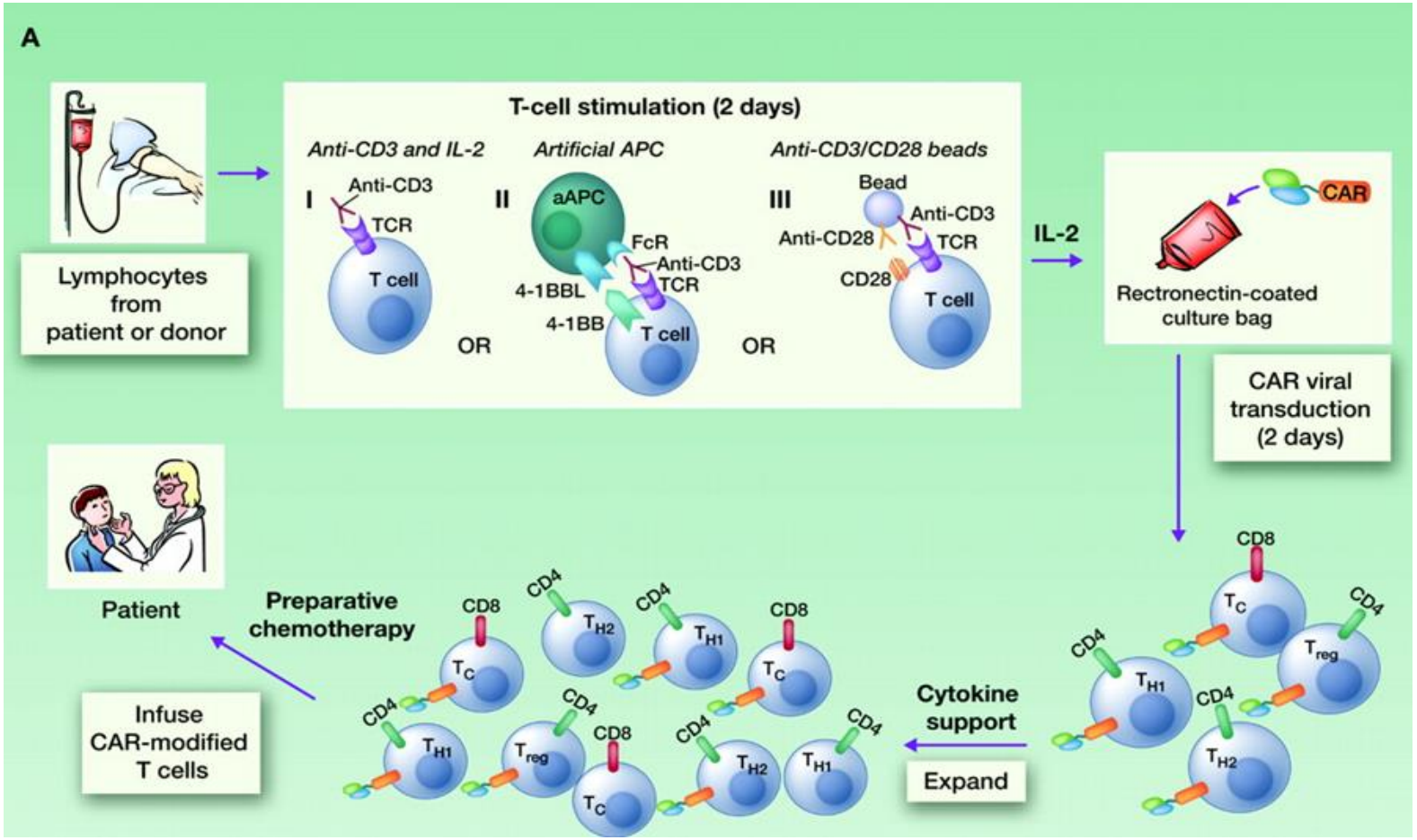


Lee D W et al. Clin Cancer Res 2012;18:2780-2790

Clinical Cancer Research

CAR-T: Adoptif T Hücre Tedavisi

Genetiği Değiştirilmiş CAR-T Hücre hazırlanması, aktarılması ve İnfüzyonu



Hücresel Tedavinin Geleceği: Car T-Cell

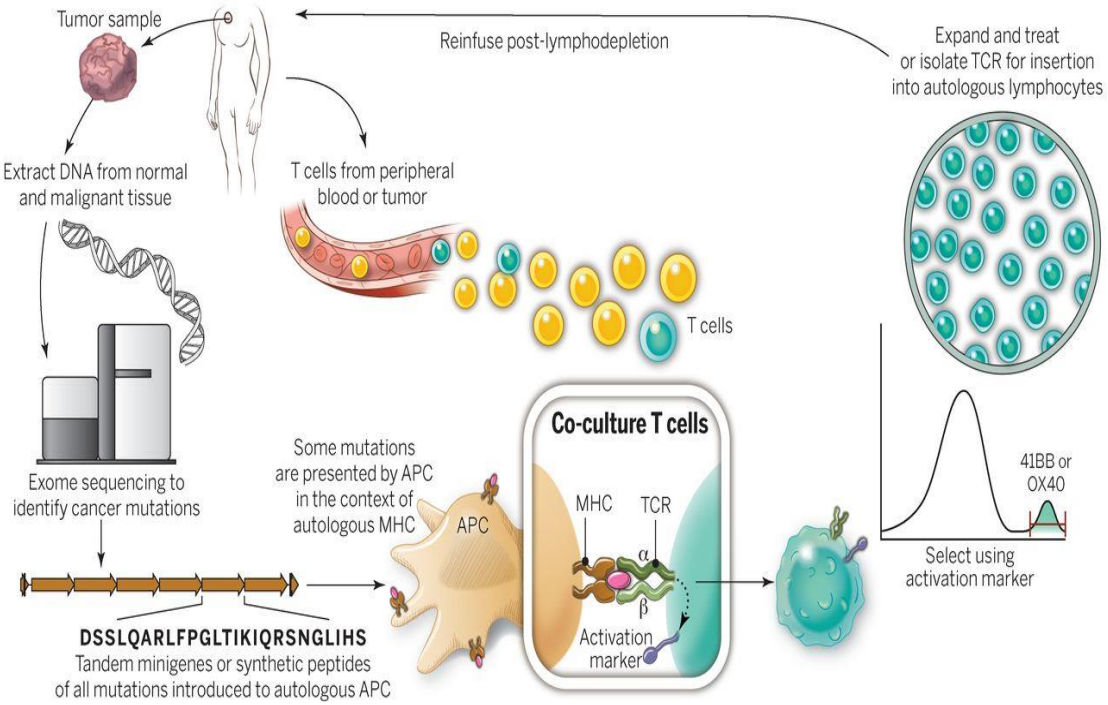
Lee D W et al. Clin Cancer Res 2012;18:2780-2790

Clinical Cancer Research

Kanser İmmünoterapisi

GEN KÖK
Genom ve Kök Hücre Merkezi

Hücresel İmmün tedavilerin Geleceği, Yeni hedefler



Tümör spesifik mutasyonların tanınması ile yeni T hücre hedefleri olabilir mi?.

Hücresel Tedavinin Geleceği:

Steven A. Rosenberg, and Nicholas P. Restifo Science 2015;348:62-68

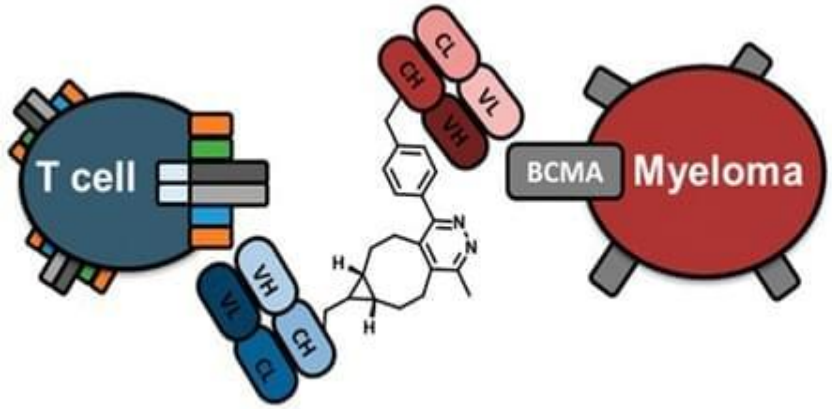
Science
AAAS

Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma

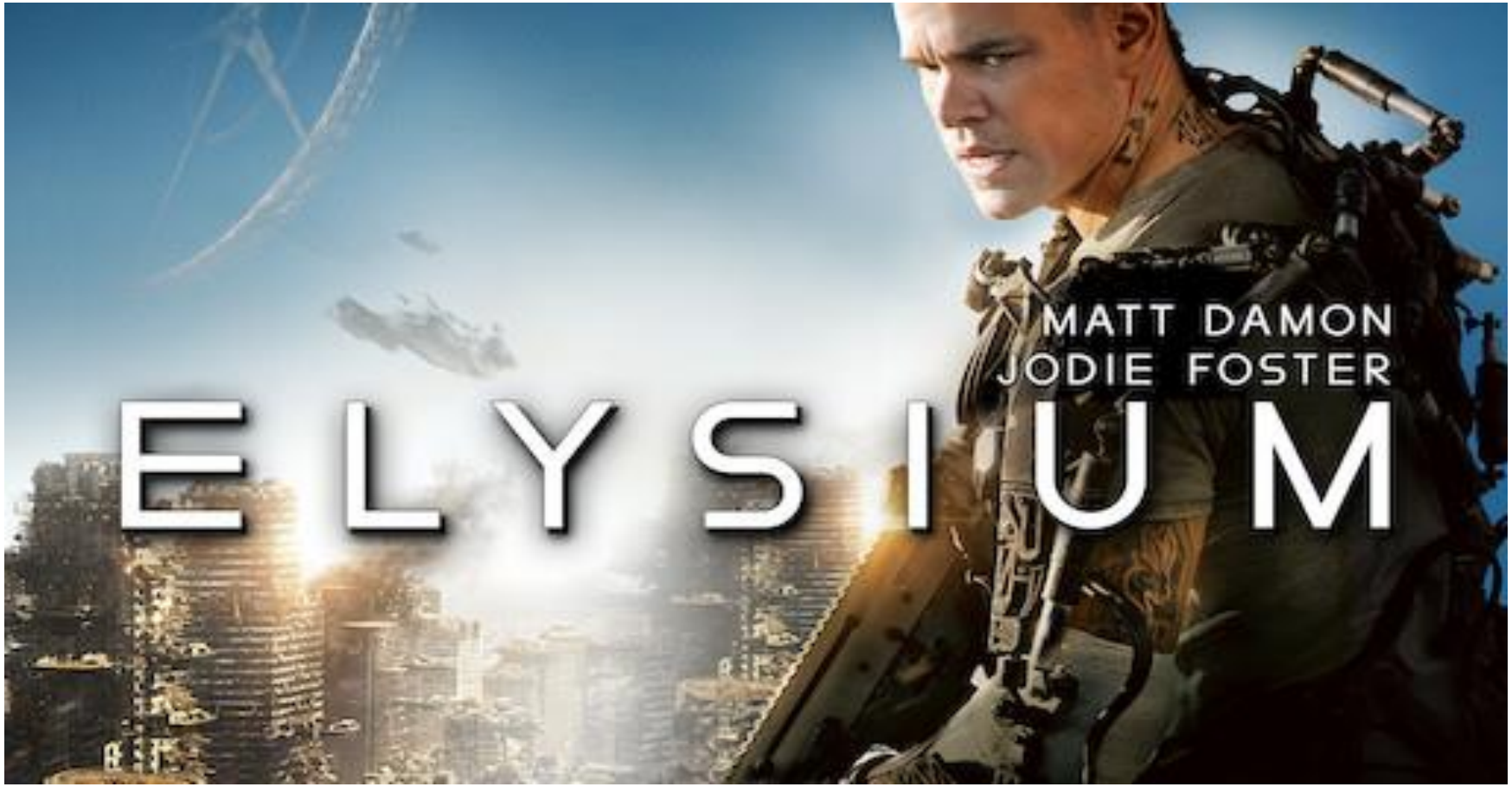
(TUSEB STUDY IN TURKEY)

Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma

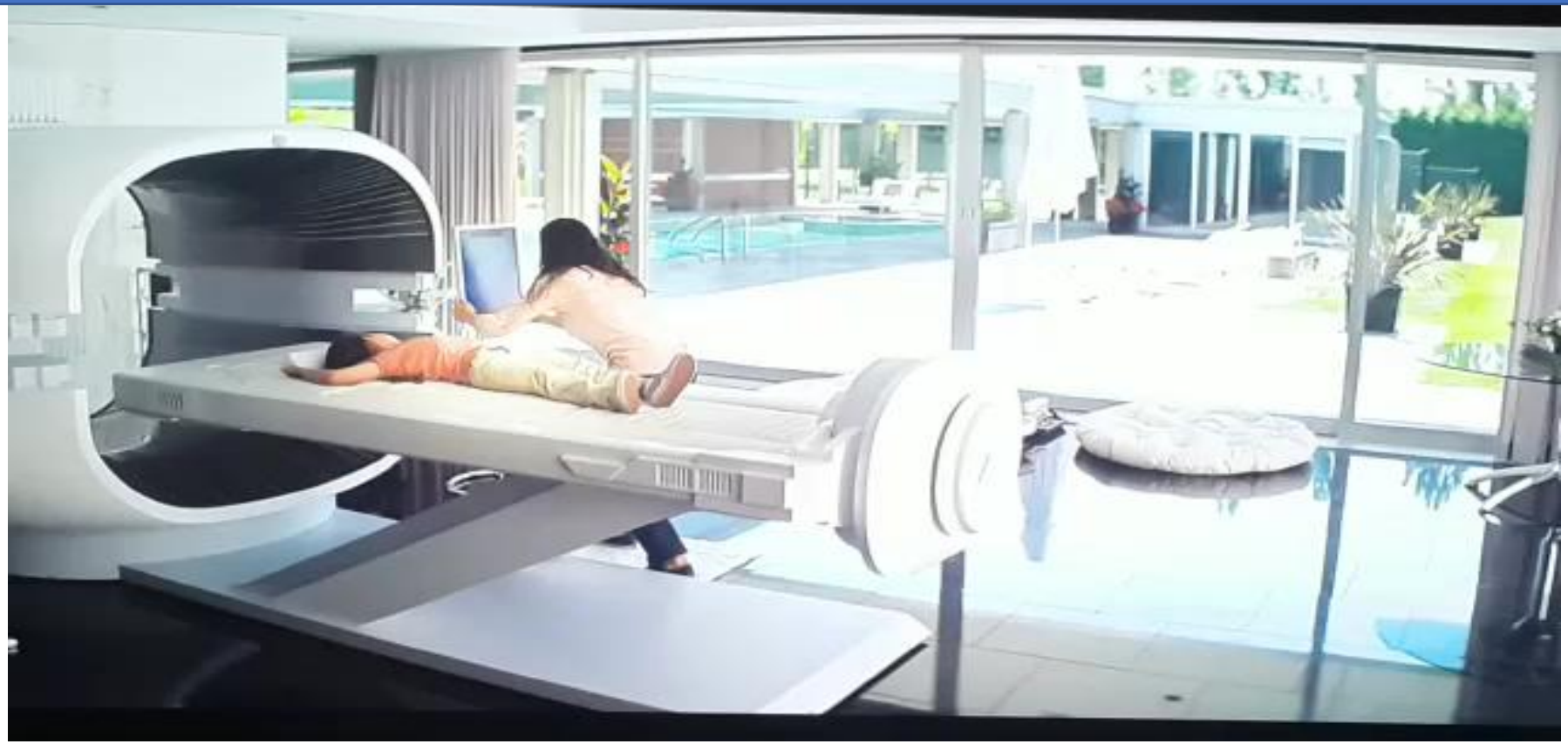
Erciyes University,
Department of Hematology,
Bone Marrow Transplant Center,
Genom and Stem Cell Research Center



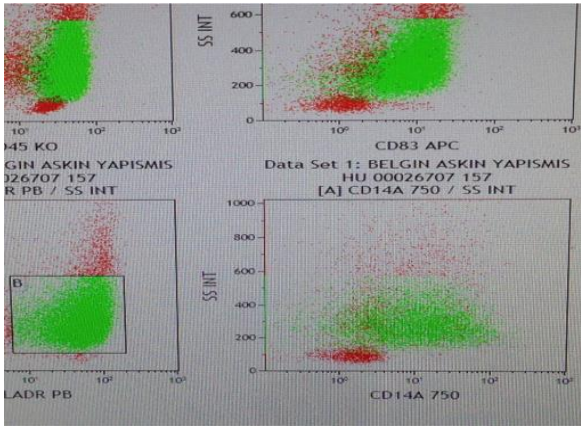
ALL : Diagnosis and Treatment in ELYSIUM (New Heaven)



DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALL IN ELYSIUM (HEAVEN)



GEN KÖK
Genom ve Kök Hücre Merkezi
Genome and Stem Cell Center
GEN KÖK


SS INT
CD83 APC
Data Set 1: BELGIN ASKIN YAPISMIS
HU 00026707 157
[A] CD14A 750 / SS INT
SS INT
CD14A 750

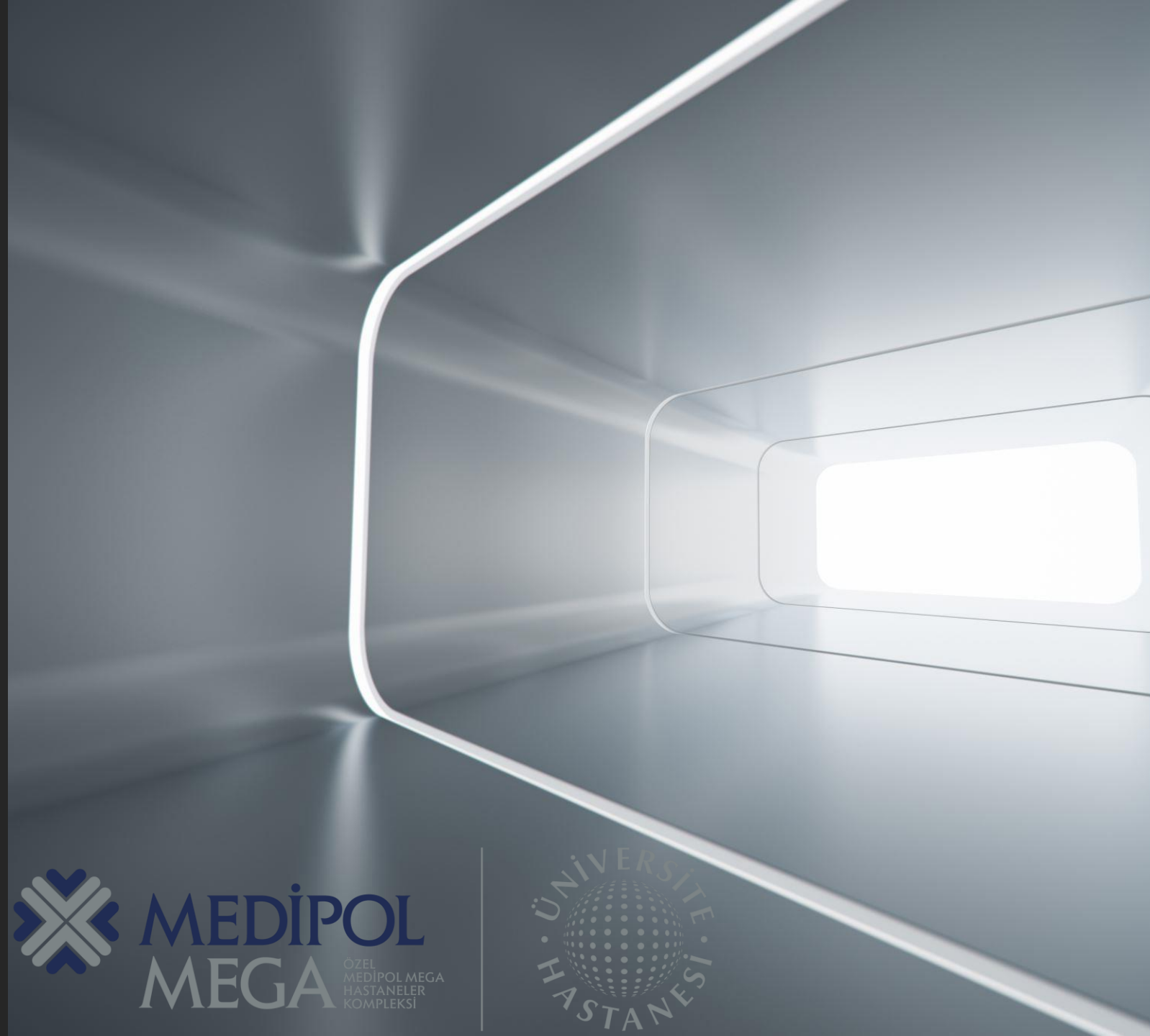
ERKÖK KULÜBÜ TANIŞMASI

Multipl Myelom'da CAR-T Hücre Tedavileri

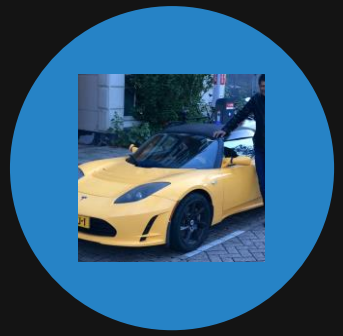
PROF. DR. ÖMÜR GÖKMEN SEVİNDİK

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ, ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ, HEMATOLOJİ BİLİM DALI

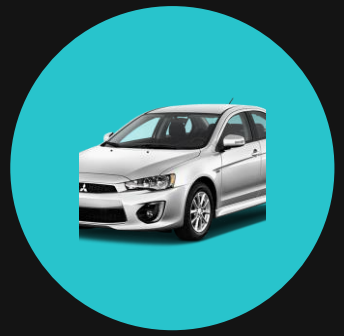
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ 2022 - GAZİANTEP



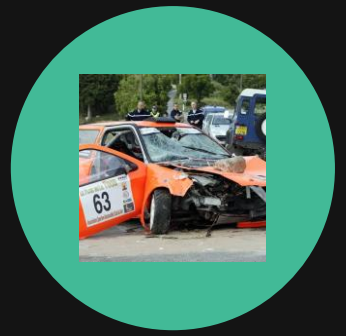
Erişim ve paha problemlerini göz ardı ettiğinizde multipl myelom tedavisinde CAR-T/NK hücre tedavilerini aşağıdaki tedavi aşamalarının hangisinde kullanmayı uygun görürsünüz?



A) İLK NÜKS

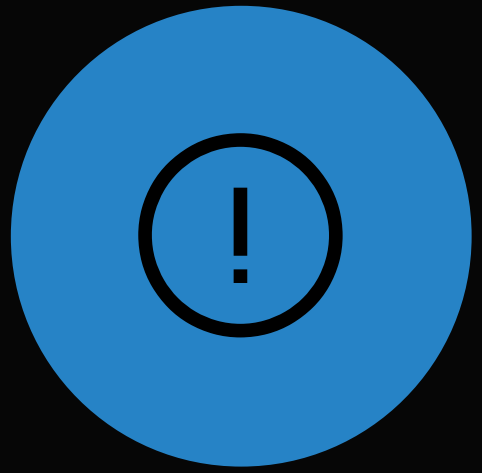


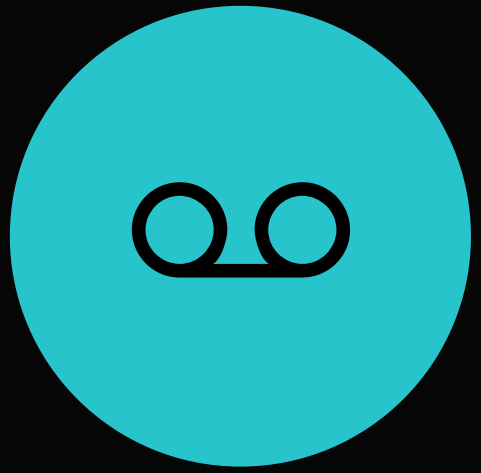
B) 2. VEYA 3. NÜKS



C) RUTİN TEDAVİ SEÇENEKLERİNİ TÜKETMİŞ İLERİ NÜKS

Erişim ve paha problemlerini göz ardı ettiğinizde multipl myelom tedavisinde CAR-T/NK hücre tedavilerinin gelecekte otolog kök hücre naklinin yerini alabileceğini düşünüyor musunuz?





A) EVET

B) HAYIR

Sunum Planı

- Myelom’da İmmünoterapi Dayanağı
- CAR-T Hücre Tedavisi Kavramsal Konsept Kanıtları
- CAR-T Hücre Tedavisi Klinik Faz Çalışmaları
- CAR Temelli Hücresel Tedavilerde Gelecek Konsepti
- Özet

Multiple Myeloma Pathophysiology
Complex Cellular, Cytokine and Bone Marrow Matrix

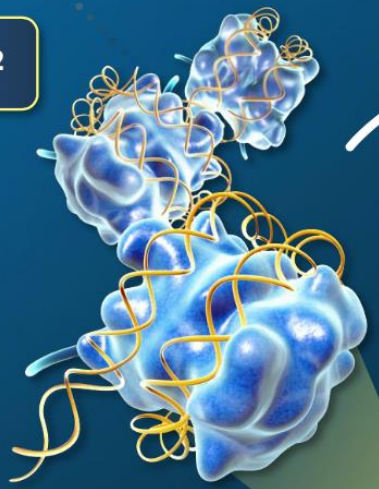
Myelom'da Hiçbir Şey Göründüğü Kadar Basit Değildir!!

Plasma Cell Transformation[1,2]

Myeloma Stem Cell
Clonal evolution
Inter-clonal relationship
Genomic instability
Dysregulation of cyclins, oncogenes, tumor suppressors

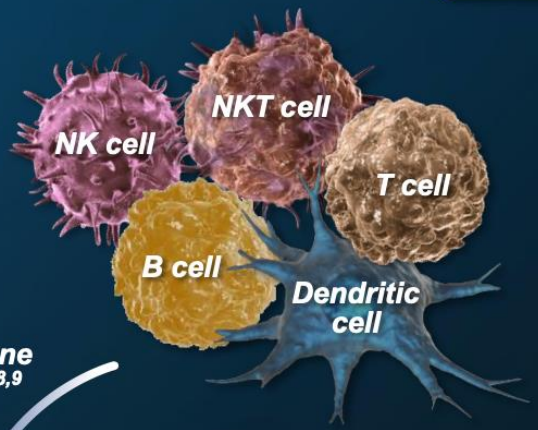
Skeletal

Plasmacytomas



Immune Dysregulation[3-6,8,9,12]

Abnormal Cellular numbers
Compromised immune function / immunosuppression
Myeloid-derived suppressor cells
Defective T cell activation
Defective NK cell functions



Failure of immune surveillance[3-6,8,9]

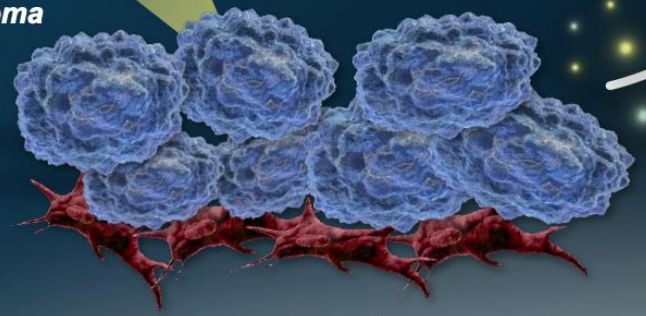
Infections

Disrupted Production of Cytokines and Growth Factors[5,8,10,11]

Abnormal cytokine proTNF-α production files

Blood Counts

Multiple myeloma tumor cells



Tumor Microenvironment

Macrophage, Osteoblast-Osteoclast Dysregulation[1,7,14]

Macrophage dysfunction
Increased osteoclastic activity
Osteoblast-osteoclast dissociation

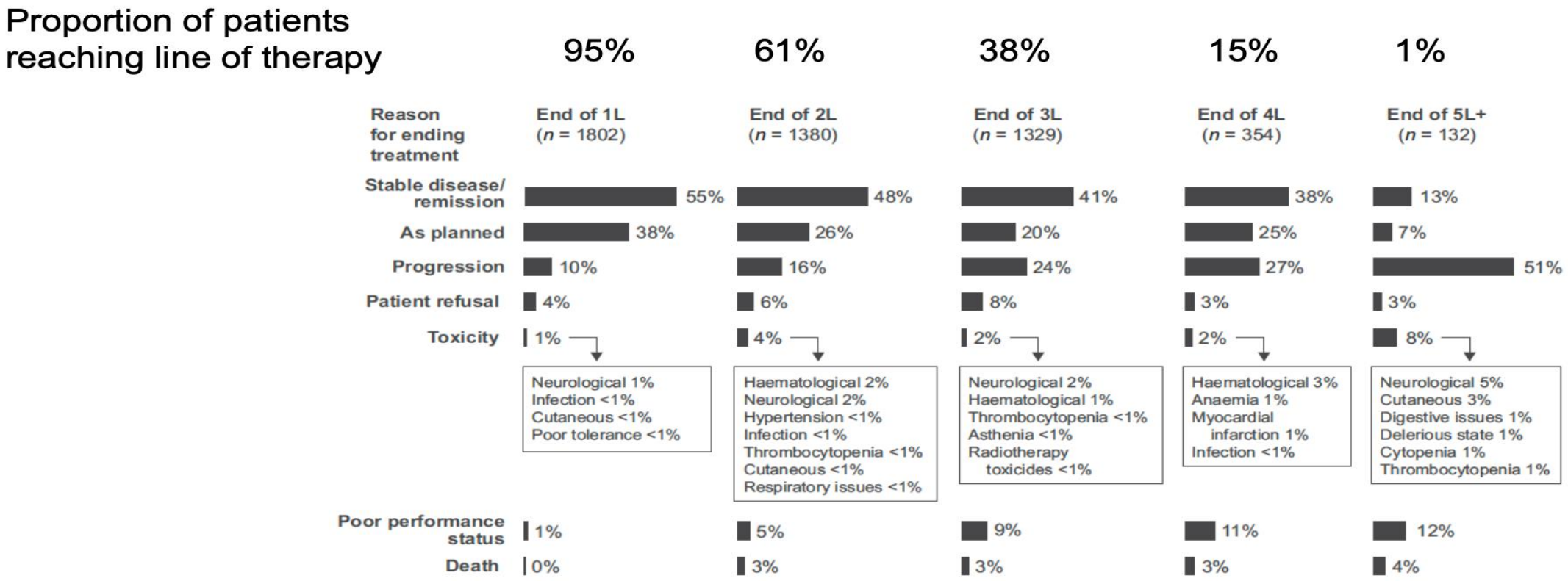
Aberrant Stromal Structure[1,5,13]

ICAM1/VCAM1 interactions[10,11,13]

ICAM1, intercellular adhesion molecule 1; NK, natural killer; NKT, natural killer T cell; PD-1, programmed death 1; TNF-α, tumor necrosis factor-α; VCAM1, vascular cell adhesion molecule 1.

1. Raab MS, et al. *Lancet*. 2009;374:324-339. **2.** Morgan GJ, et al. *Nat Rev Canc*. 2012;12:335-348. **3.** Katodritou E, et al. *Am J Hematol*. 2011;86:967-973. **4.** Braga WM, et al. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:293479. **5.** Pratt G, et al. *Br J Haematol*. 2007;138:563-579. **6.** Rosenblatt J, et al. *J Immunother*. 2011;34:409-418. **7.** Kyle RA, et al. *N Engl J Med*. 2004;351:1860-1873. **8.** Cook G, Campbell JD. *Blood Rev.1999;13:151-162*. **9.** Bernal M, et al. *Hum Immunol*. 2009;70:854-857. **10.** Gupta D, et al. *Leukemia*. 2001;15:1950-1961. **11.** Jourdan M, et al. *Eur Cytokine Netw*. 1999;10:65-70. **12.** Favaloro J, et al. *Leuk Lymphoma*. 2014;12:1-8. **13.** Damiano JS, et al. *Blood*. 1999;93:1658-1667. **14.** Oranger A. et al. *Clin and Dev Immunology*. 2013; 2013:289458

Gerçek Yaşam Pratiğinde Hasta Sonlanımı



YENİ PARADİGMAMIZ EN 'İYİ' TEDAVİ SEÇENEKLERİNİ İNDÜKSİYON VE İLK NÜKSTE KULLANMAK!

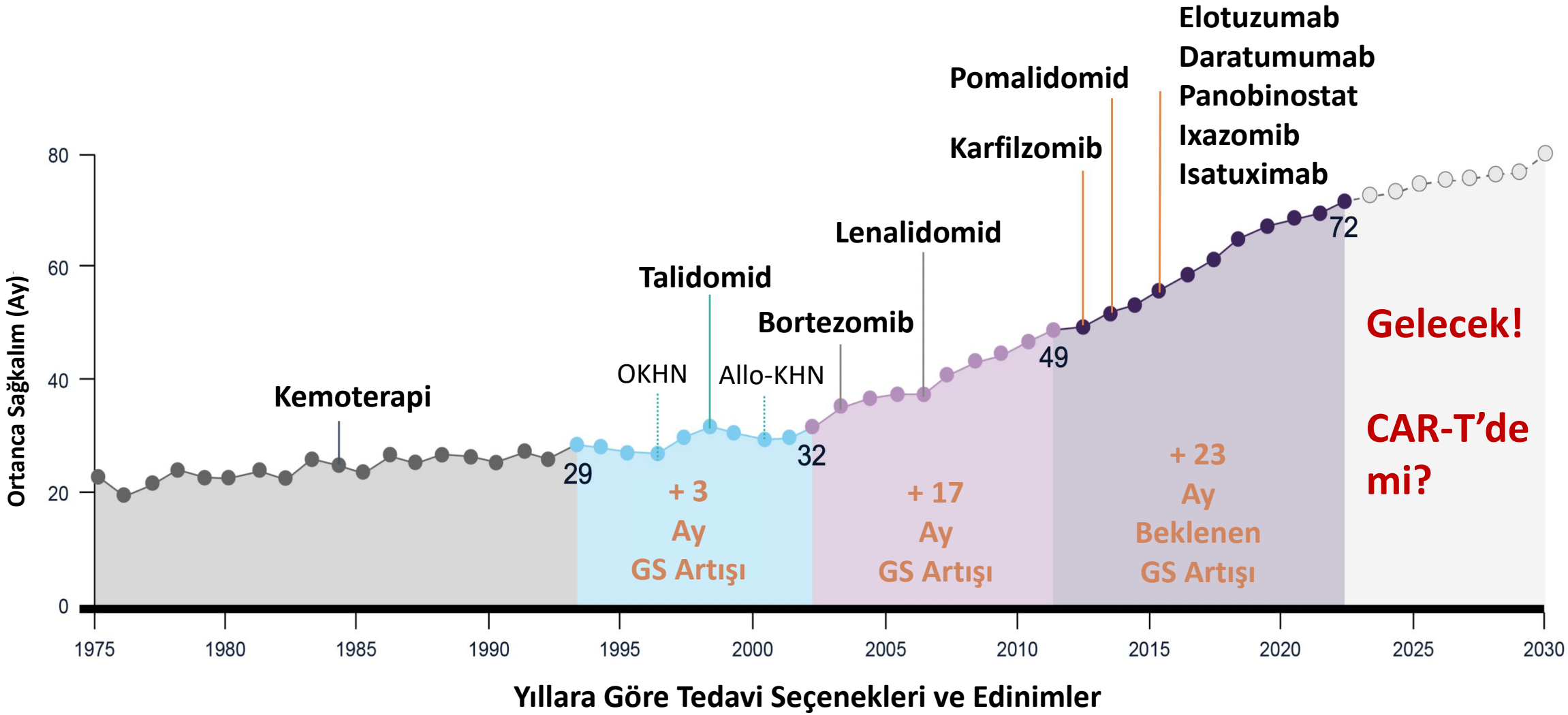
*Data from 4997 patient charts in Belgium, France, Germany, Italy, Spain, Switzerland, and the UK.

The proportion of patients who had received each line are from the cross-sectional review; data on durations of treatment and treatment-free intervals are from the retrospective review.

1L-5L = first line-fifth line treatment; CI = confidence interval; m = month.

Yong K, et al. Br J Haematol. 2016;175:252-264.

Multipl Myelom Tedavisinde Edinim ve Beklentiler



1. Drawid A, et al. European Hematology Association 2015. Özet E1233. 2. Kumar SK, et al. Leukemia. 2014;28:1122. 3. Shah UA, Mailankody S. *BMJ.* 2020;370:m3176

Curing Multiple Myeloma (MM) with Total Therapy (TT)

Bart Barlogie, Alan Mitchell, Frits van Rhee, Joshua Epstein, Shmuel Yaccoby, Maurizio Zangari, Christoph Heuck, Antje Hoering, Gareth J. Morgan, and John Crowley

Blood 2014 124:195

Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence

Bart Barlogie, Alan Mitchell, Frits van Rhee, Joshua Epstein, Gareth J. Morgan, and John Crowley

Blood 2014 124:3043-3051; doi: https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-552059

Kür Var!

Blood Cancer Journal

Altmetric: 97 More detail »

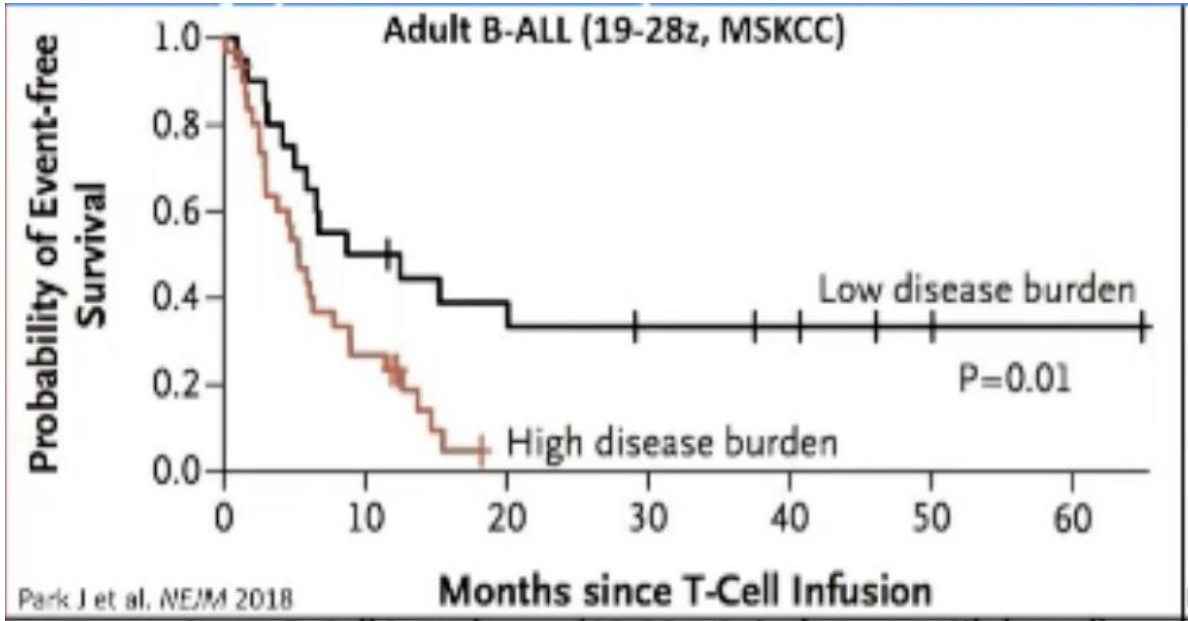
Article | OPEN

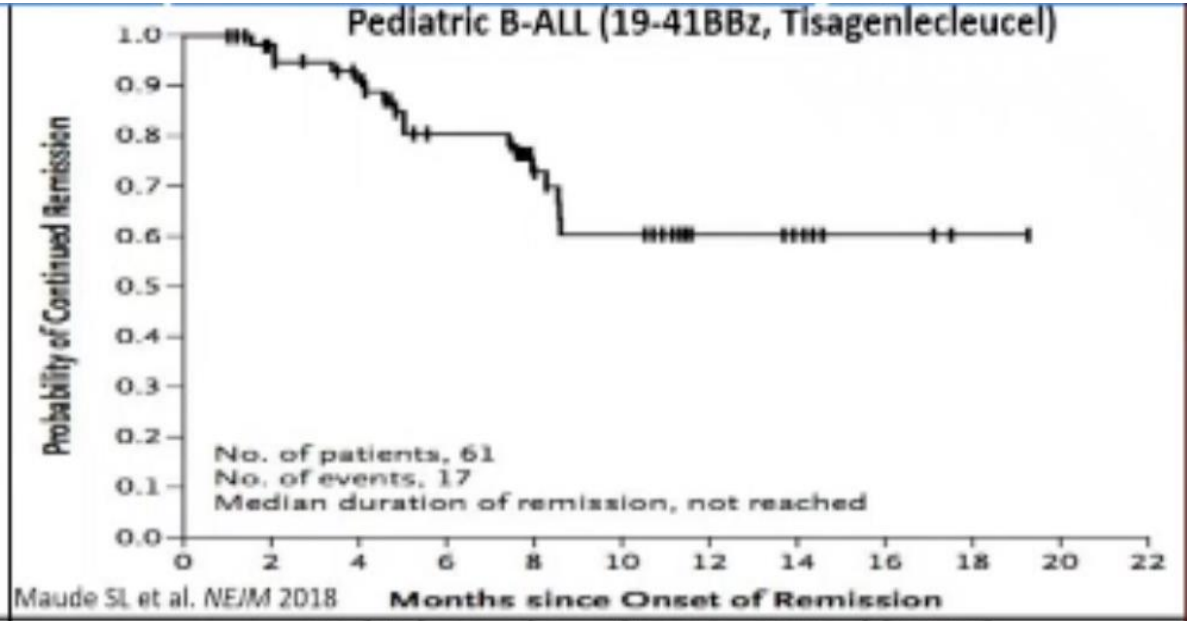
Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies

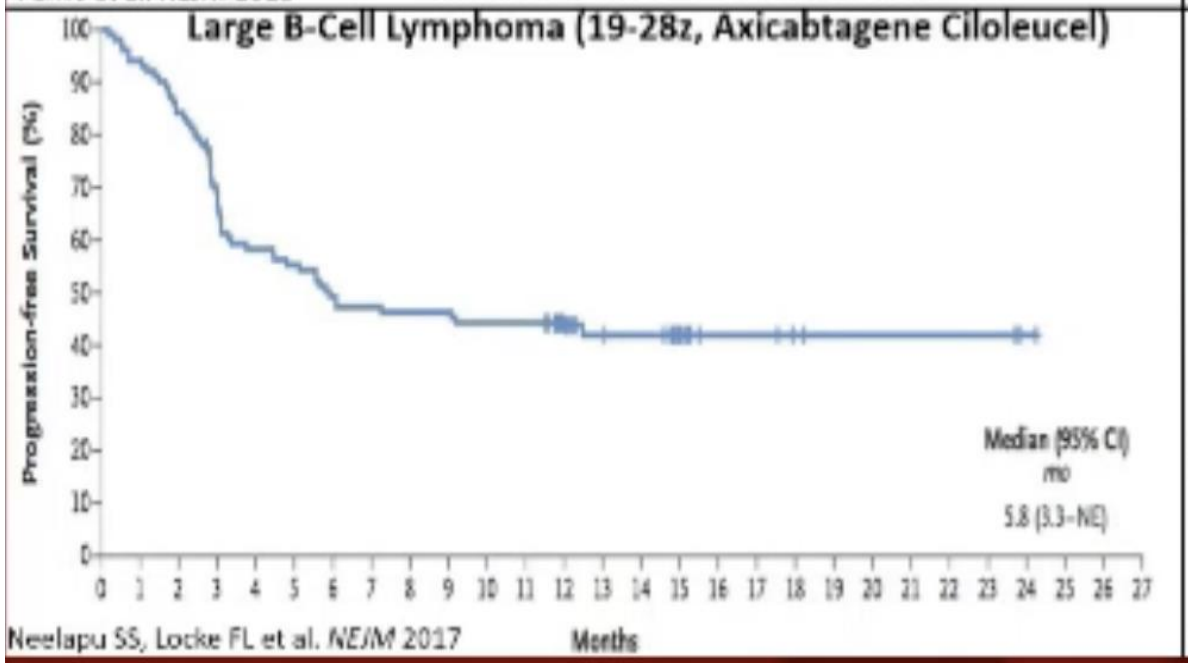
Praful Ravi, Shaji K. Kumar, James R. Cerhan, Matthew J. Maurer, David Dingli, Stephen M. Ansell & S. Vincent Rajkumar

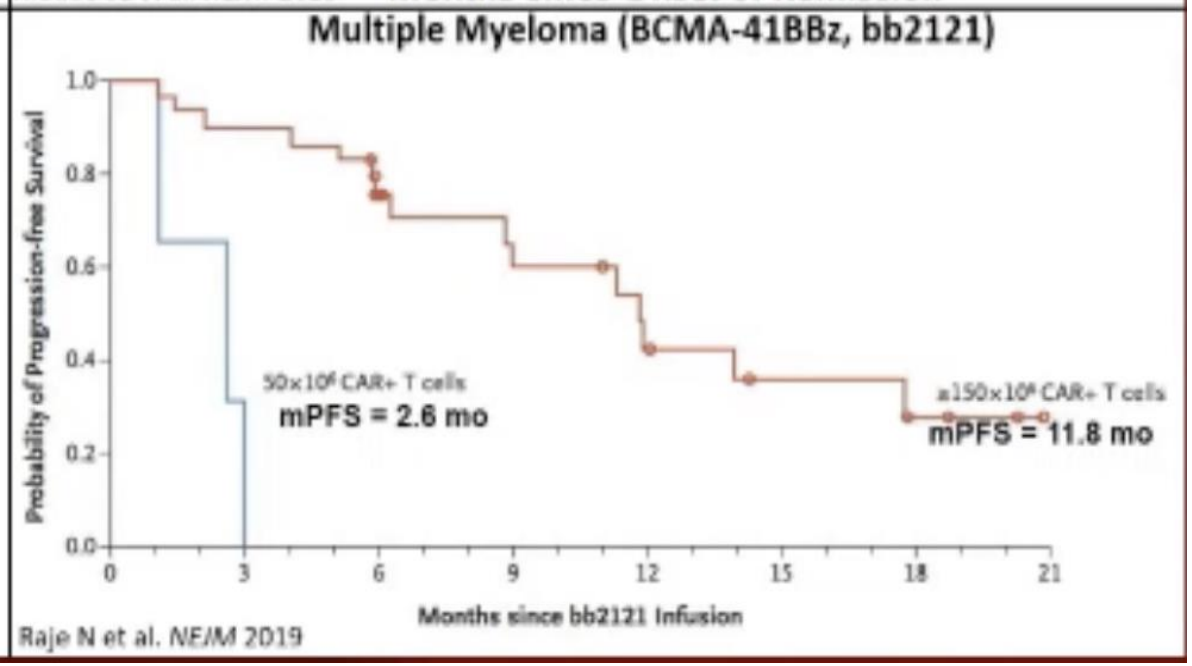
curable diseases. We are confident that when we see cure, we will know it.

Kür Yok. Olsa Bilirdik!

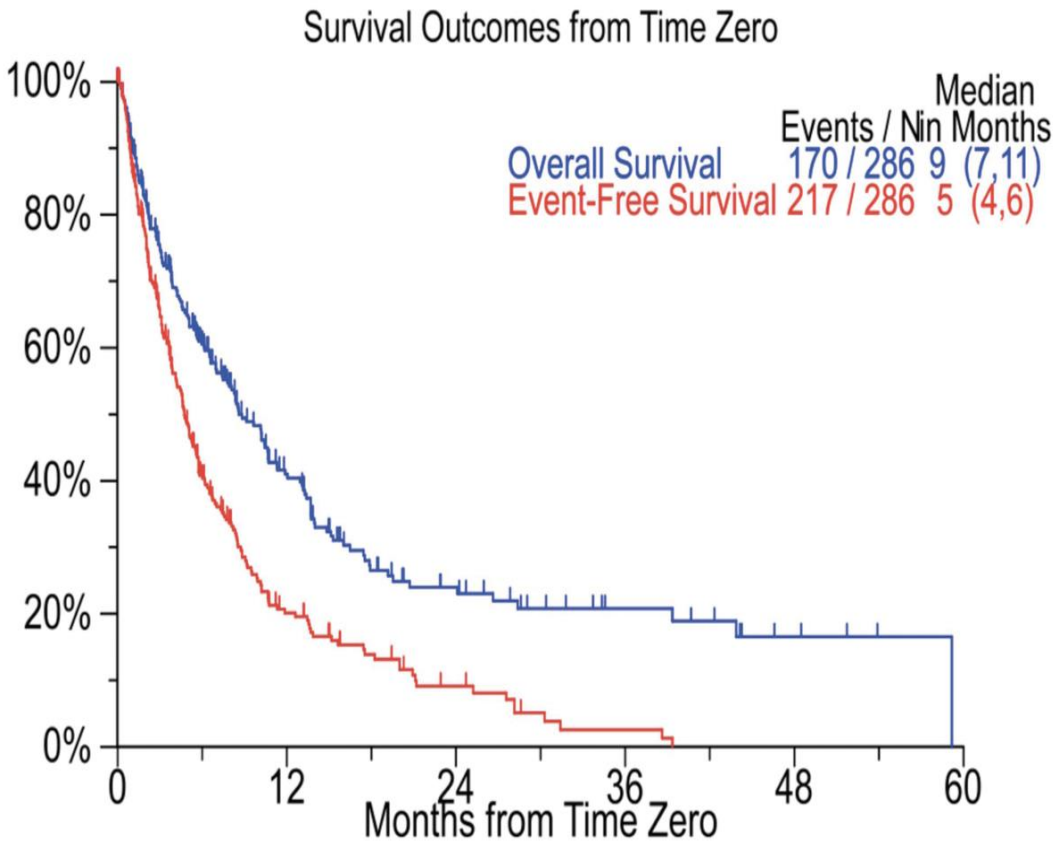

Adult B-ALL (19-28z, MSKCC)
Probability of Event-free Survival
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Low disease burden
P=0.01
High disease burden
0
10
20
30
40
50
60
Months since T-Cell Infusion
Park J et al. NEJM 2018

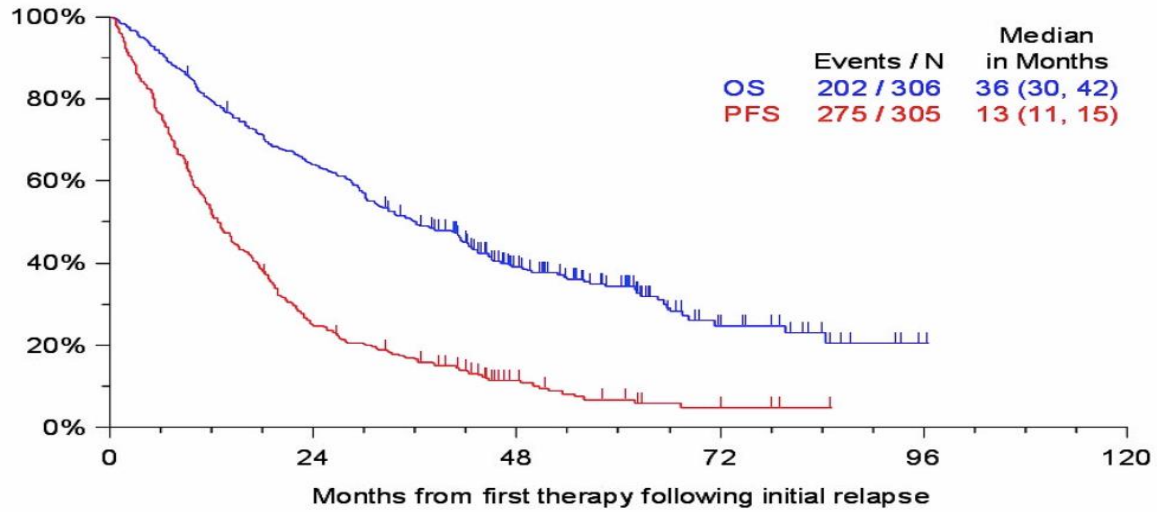

Pediatric B-ALL (19-41BBz, Tisagenlecleucel)
Probability of Continued Remission
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
No. of patients, 61
No. of events, 17
Median duration of remission, not reached
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
Months since Onset of Remission
Maude SL et al. NEJM 2018


Large B-Cell Lymphoma (19-28z, Axicabtagene Ciloleucel)
Progression-free Survival (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Median (95% CI)
mo
5.8 (3.3-NE)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
Months
Neelapu SS, Locke FL et al. NEJM 2017

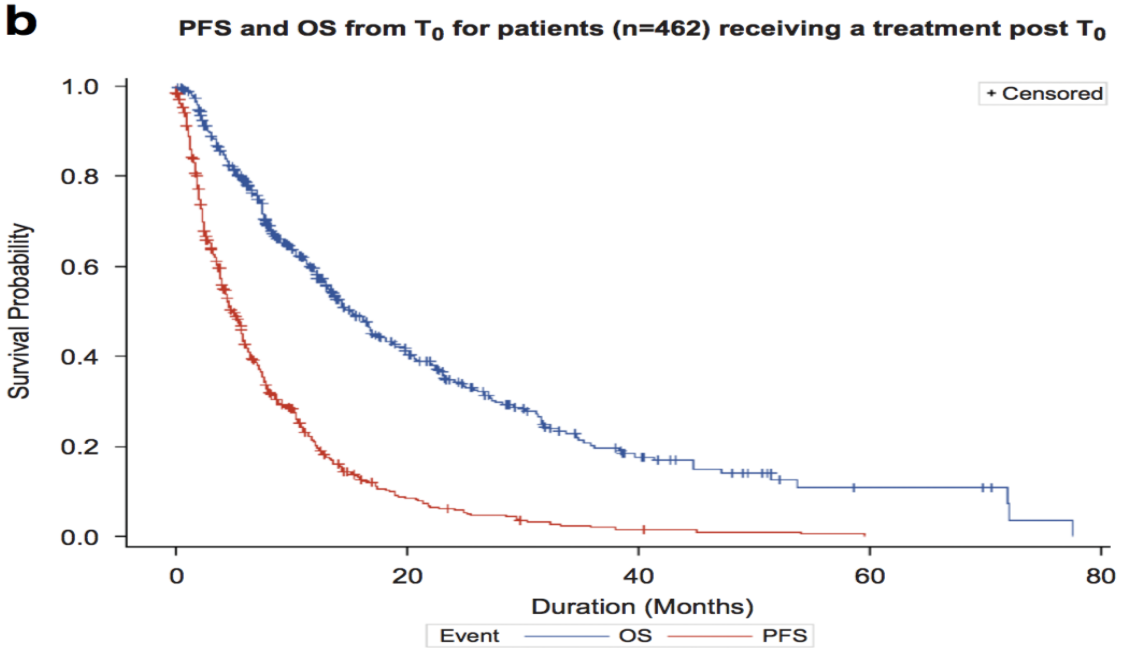

Multiple Myeloma (BCMA-41BBz, bb2121)
Probability of Progression-free Survival
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
50x10⁶ CAR+ T cells
mPFS = 2.6 mo
≥150x10⁶ CAR+ T cells
mPFS = 11.8 mo
0
3
6
9
12
15
18
21
Months since bb2121 Infusion
Raje N et al. NEJM 2019

Nüks Ne Kadar Kötü?





From 1st relapse



Kumar SK, Leukemia. 2012 26(1):149, Kumar SK, Leukemia. 2017 31: 2443

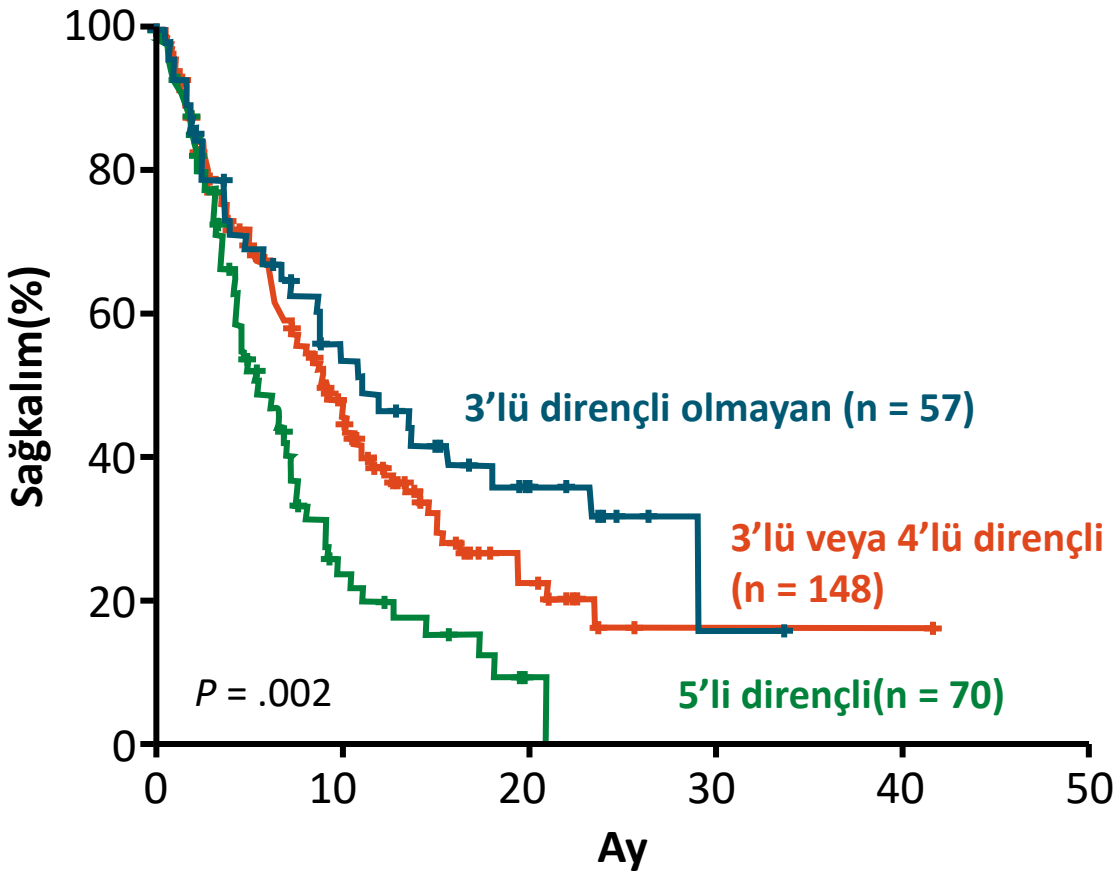
MAMMOTH: Anti CD38 Monoklonal Antikor Tedavisine Dirençli Hastalarda Olumsuz Sağkalım

- 14 Akademik merkezden 275 hasta

Direnç Durumu	Medyan OS, ay	Tanım
3'lü Dirençli Olmayan Hastalar	11.2	1 Anti-CD38'e dirençli ancak PI veya IMID dirençli değil
3'lü yada 4'lü Dirençli	**9.2**	1 Anti CD38'e dirençli ve 1 PI yanında 1 veya 2 IMID dirençli
5'li dirençli	**5.6**	1 Anti CD38 ve 2 PI ve 2 IMID'e dirençli
Tüm Hastalar	8.6	

249 hastada ileri tedavi ihtiyacı olmuş

- GYO: 31%
- mPFS: 3.4 ay
- mOS: 9.3 ay



Gandhi. Leukemia. 2019;33:2266.

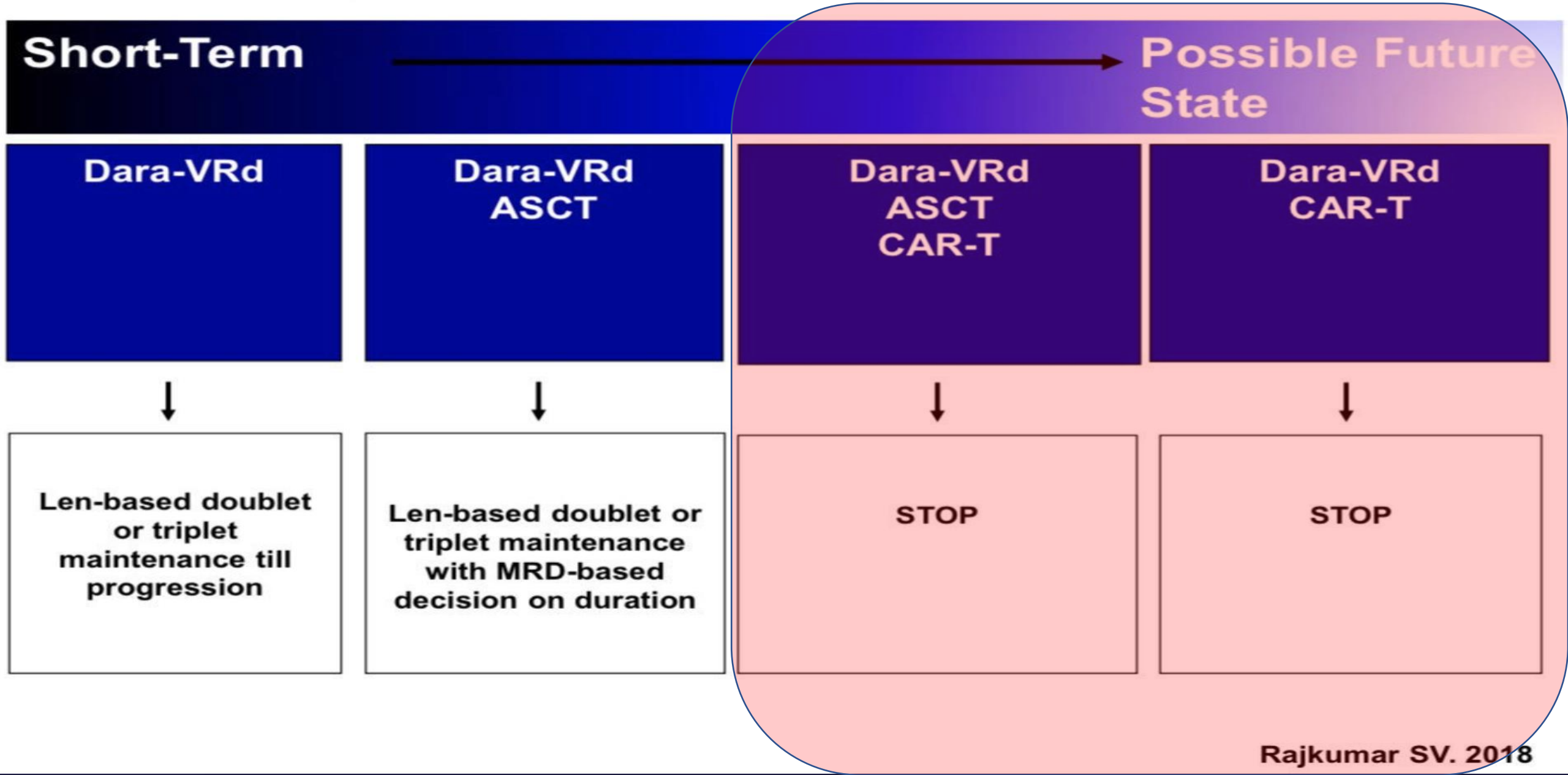
Mühim olan darphaneyi soymak değil, darphaneyi soyarken para basmak.

Nice İnnovatif ve Erişilebilir Miyelom Tedavilerine!

Şimdiye kadar tümörü statik immün hücrelerce yok etmeye çalışırken, artık dinamik, kendini çoğaltabilen immün hücreleri aracı olarak kullanıyoruz..

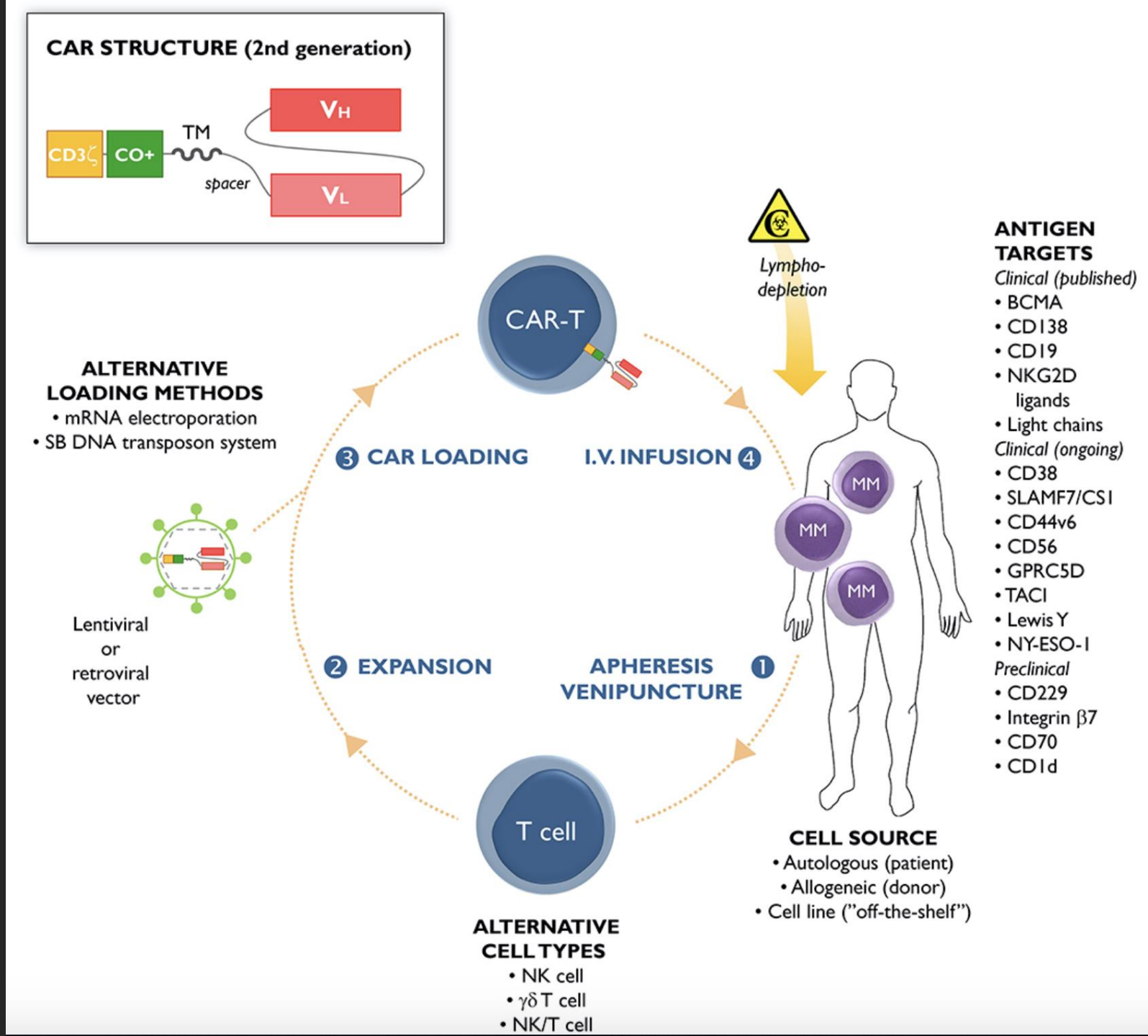
MAYO CLINIC

Myeloma Initial Therapy: Future State

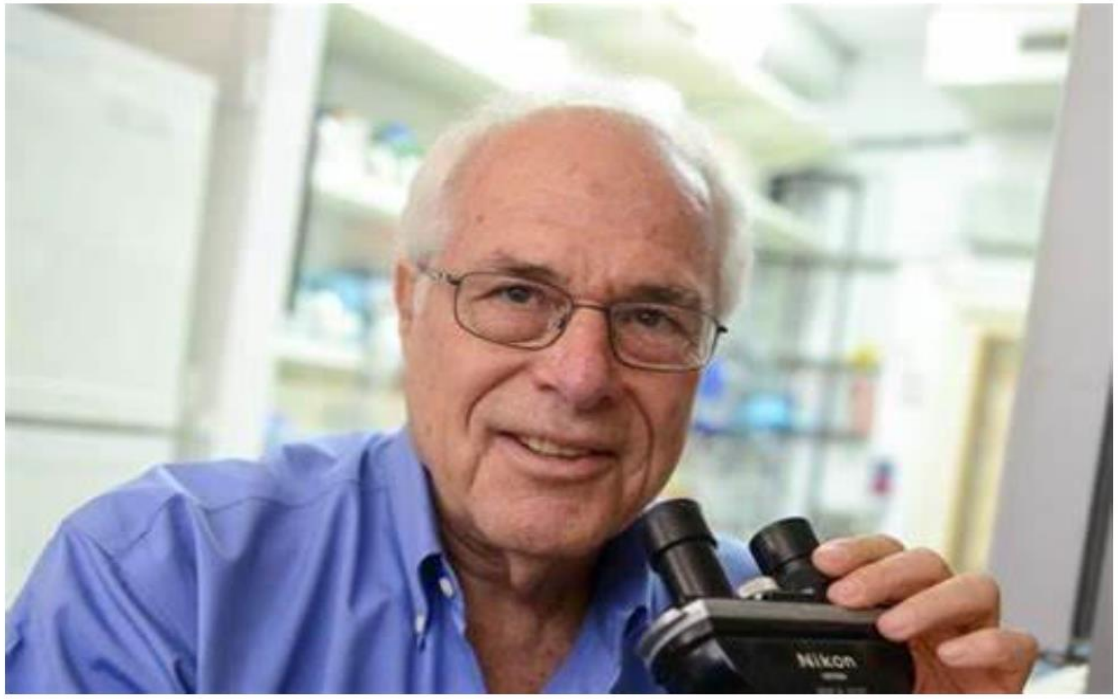


Rajkumar SV. 2018

CAR-T Hücre Tedavisi



◆ Zelig Eshhar



PNAS Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

Keyword, Author, or

Home | Articles | Front Matter | News | Podcasts | Authors

NEW RESEARCH IN Physical Sciences | Social Sciences

Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity

G Gross, T Waks and Z Eshhar

PNAS December 1, 1989, 86 (24) 10024-10028; https://doi.org/10.1073/pnas.86.24.10024

◆ Carl H. June

T Cells with Chimeric Antigen Receptors Have Potent Antitumor Effects and Can Establish Memory in Patients with Advanced Leukemia

Michael Kalos[1,2,*], Bruce L. Levine[1,2,*], David L. Porter[1,3], Sharyn Katz[4], Stephan A. Grupp[5,6], Adam Bagg[1,2] and Carl H. Jun...

+ See all authors and affiliations

Science Translational Medicine 10 Aug 2011:
Vol. 3, Issue 95, pp. 95ra73
DOI: 10.1126/scitranslmed.3002842

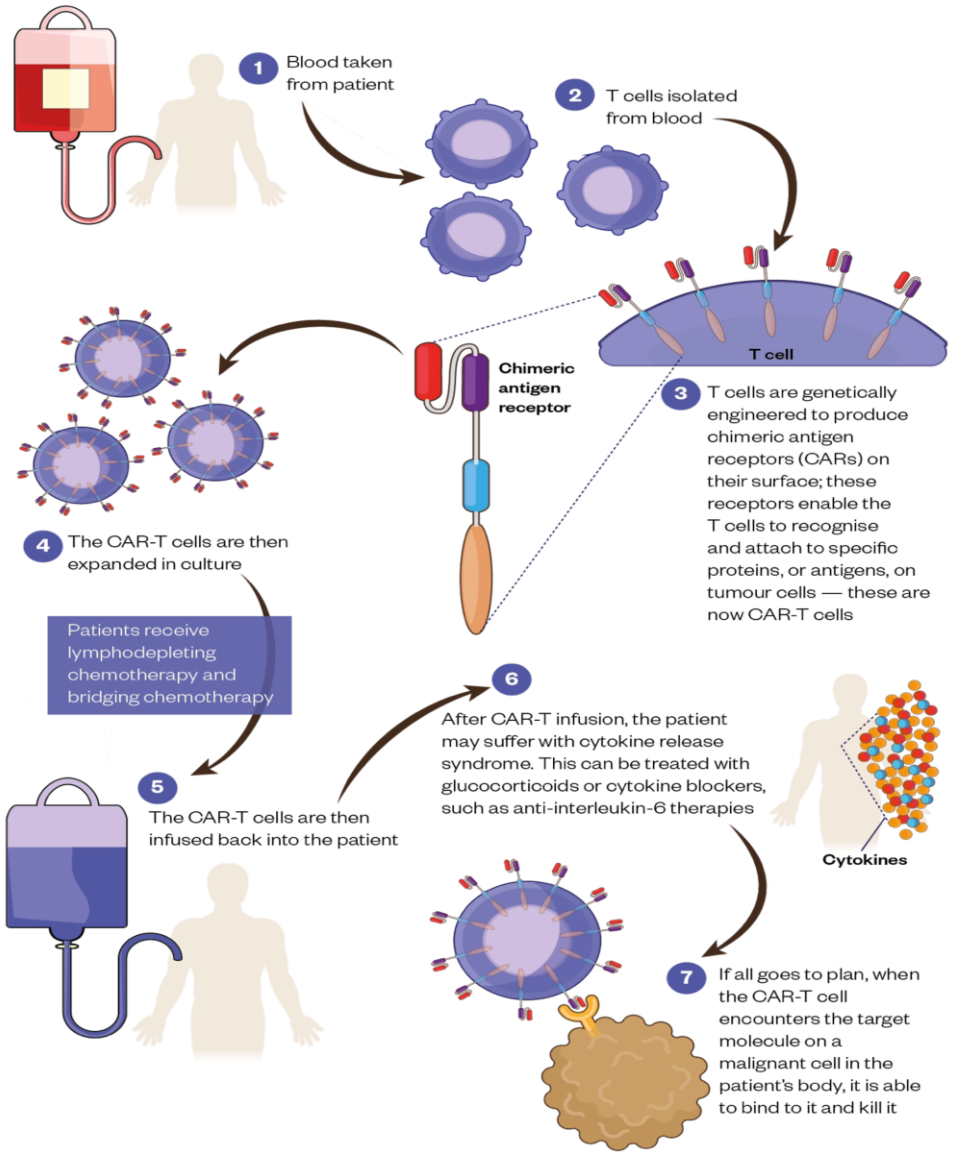


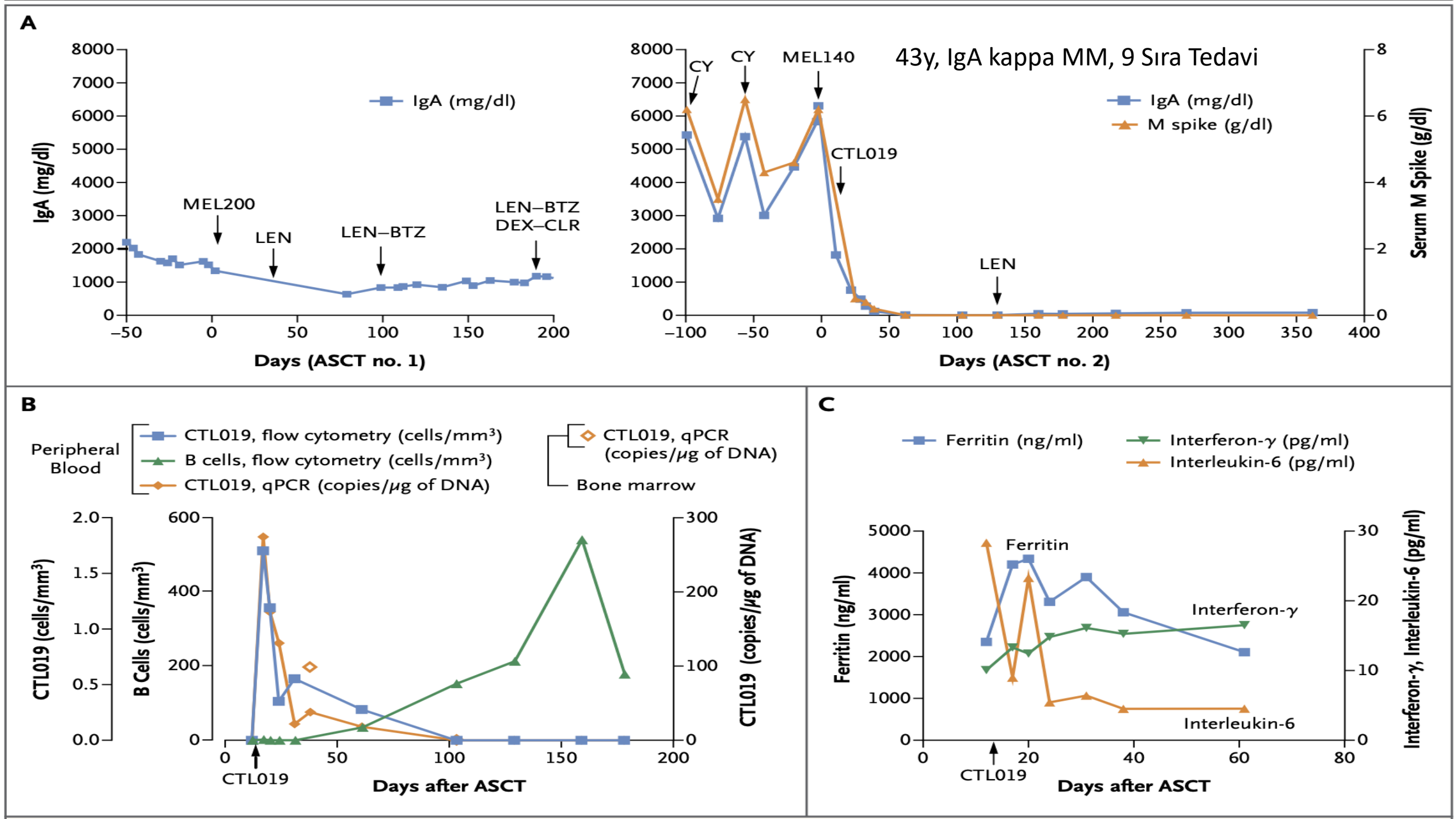
Figure: The process of CAR-T cell therapy

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma

Alfred L. Garfall, M.D., Marcela V. Maus, M.D., Ph.D., Wei-Ting Hwang, Ph.D., Simon F. Lacey, Ph.D., Yolanda D. Mahnke, Ph.D., J. Joseph Melenhorst, Ph.D., Zhaohui Zheng, M.S., Dan T. Vogl, M.D., Adam D. Cohen, M.D., Brendan M. Weiss, M.D., Karen Dengel, R.N., B.S.N., Naseem D.S. Kerr, M.P.H., Adam Bagg, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Carl H. June, M.D., and Edward A. Stadtmauer, M.D.


A
IgA (mg/dl)
MEL200
LEN
LEN–BTZ
LEN–BTZ
DEX–CLR
Days (ASCT no. 1)
43y, IgA kappa MM, 9 Sıra Tedavi
CY
CY
MEL140
CTL019
LEN
IgA (mg/dl)
M spike (g/dl)
Serum M Spike (g/dl)
Days (ASCT no. 2)
B
Peripheral Blood
CTL019, flow cytometry (cells/mm³)
B cells, flow cytometry (cells/mm³)
CTL019, qPCR (copies/μg of DNA)
CTL019, qPCR (copies/μg of DNA)
Bone marrow
CTL019 (cells/mm³)
B Cells (cells/mm³)
CTL019 (copies/μg of DNA)
CTL019
Days after ASCT
C
Ferritin (ng/ml)
Interferon-γ (pg/ml)
Interleukin-6 (pg/ml)
Ferritin
Interferon-γ
Interleukin-6
Ferritin (ng/ml)
Interferon-γ, Interleukin-6 (pg/ml)
CTL019
Days after ASCT

JCI insight

Anti-CD19 CAR T cells with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory multiple myeloma

Alfred L. Garfall, … , Marcela V. Maus, Carl H. June

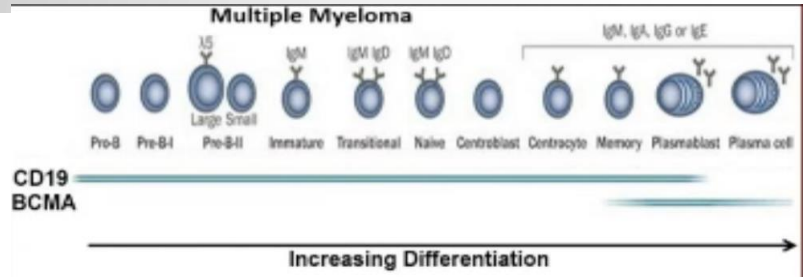
JCI Insight. 2019;3(8):e120505. https://doi.org/10.1172/jci.insight.120505.

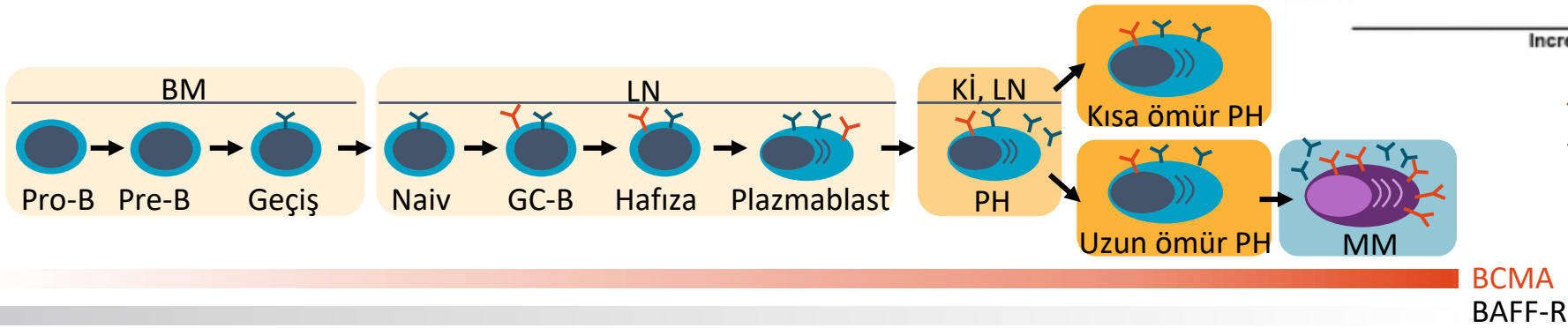
Table 1. Patient characteristics and clinical responses

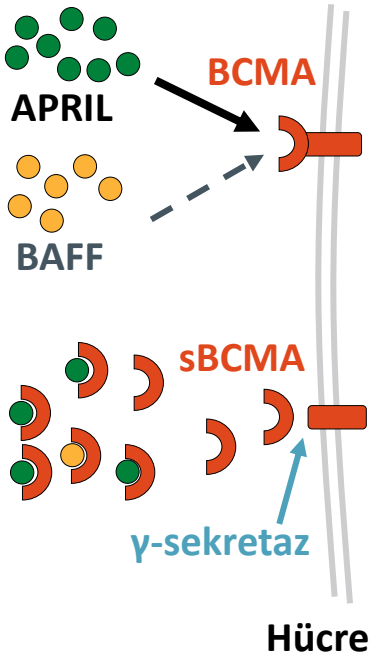
ID	Age/Sex	Poor-prognosis features	Prior lines of therapy	Mel. dose (mg/m^2)[A]	PFS, prior ASCT	PFS, ASCT + CTL019	Response, day 100 after ASCT[B]
1	48 F	Complex karyotype, t(4;14), del17p, +1q21	10	140	181	479	SCR
2	58 M	Complex karyotype, BRAFV600E	7	200	341	42	PD
3	65 F	Plasma cell leukemia	3	140	210	182	VGPR
5	64 F	t(4;14), +1q, <PR to induction	7	140	127	249	VGPR
6	53 M	BRAF V600E mutation	2	140	100	76	PD
7	62 F	N/A[C]	6	140	342	223	VGPR
8	57 F	t(4;14), +1q	4	200	334	187	PR
9	62 M	+1q, t(4;14)	4	140	266	92	PD
10	68 F	del(17p), +1q	10	140	249	155	PR
12	59 M	N/A[C]	6	200	325	323	VGPR

[A]Dose with ASCT + CTL019. All subjects received melphalan at 200 mg/m^2 dose with prior ASCT. [B]Responses are graded according to International Myeloma Working Group definitions. [C]Cytogenetic data not available. Mel., melphalan; PFS, progression-free survival; VGPR, very good partial response; PR, partial response; PD, progression of disease; SCR, stringent complete response.

Myelom Tedavisinde Yeni Hedef BCMA







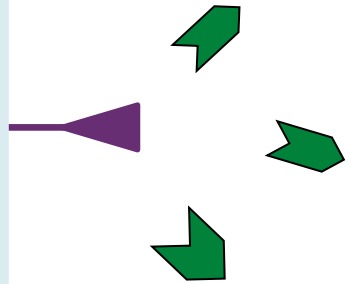
- BCMA: Spesifik olarak plazma hücrelerinde ve myelom hücrelerinde ifade edilmekte
- TNF süper ailesinin hücre yüzey reseptörü
- Myelom hücrelerinde normal plazma hücrelerinden daha fazla ifade edilmekte
- Diğer dokularda ifadesi yok
- B hücre olgunlaşmasında ve farklılaşmasında anahtar role sahip
- Myelom hücre büyümesini, sağkalımını, kemoterapi direncini ve kemik iliği mikroçevresinde immün baskılanmayı tetiklemekte
- BCMA ifadesi MGUS durumundan ileri myeloma doğru artmakta
- Ek ligandları arasında APRIL ve BAFF mevcut

Cho. Front Immunol. 2018;9:1821. Moreaux. Blood. 2004;103:3148. Sanchez. Br J Haematol. 2012;158:727.

BCMA'i Hedefleyen Tedaviler

Antikor-İlaç Konjugatları
Belantamab mafodotin
MEDI2228
CC-99712

BCMA

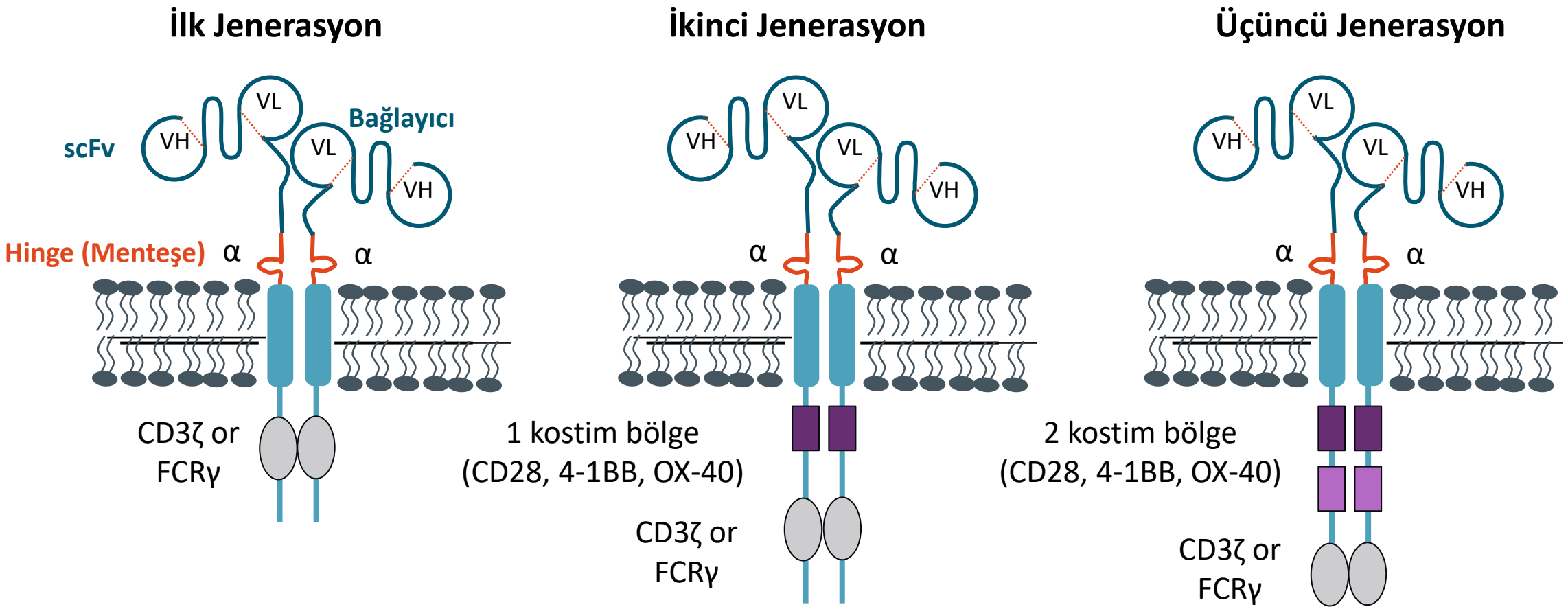


Bispesifik T Hücre Bağlayıcıları
AMG 420
AMG 701
CC-93269
REGN5458
JNJ-64007957
PF-06863135

CAR T-Hücre Tedavileri
Idecabtagene vicleucel
LCAR-B38M
P-BCMA-101
bb21217
ALLO-715

Myelom Hücresi

CAR-T Hücre Jenerasyonları



Park. JCO. 2015;33:651.

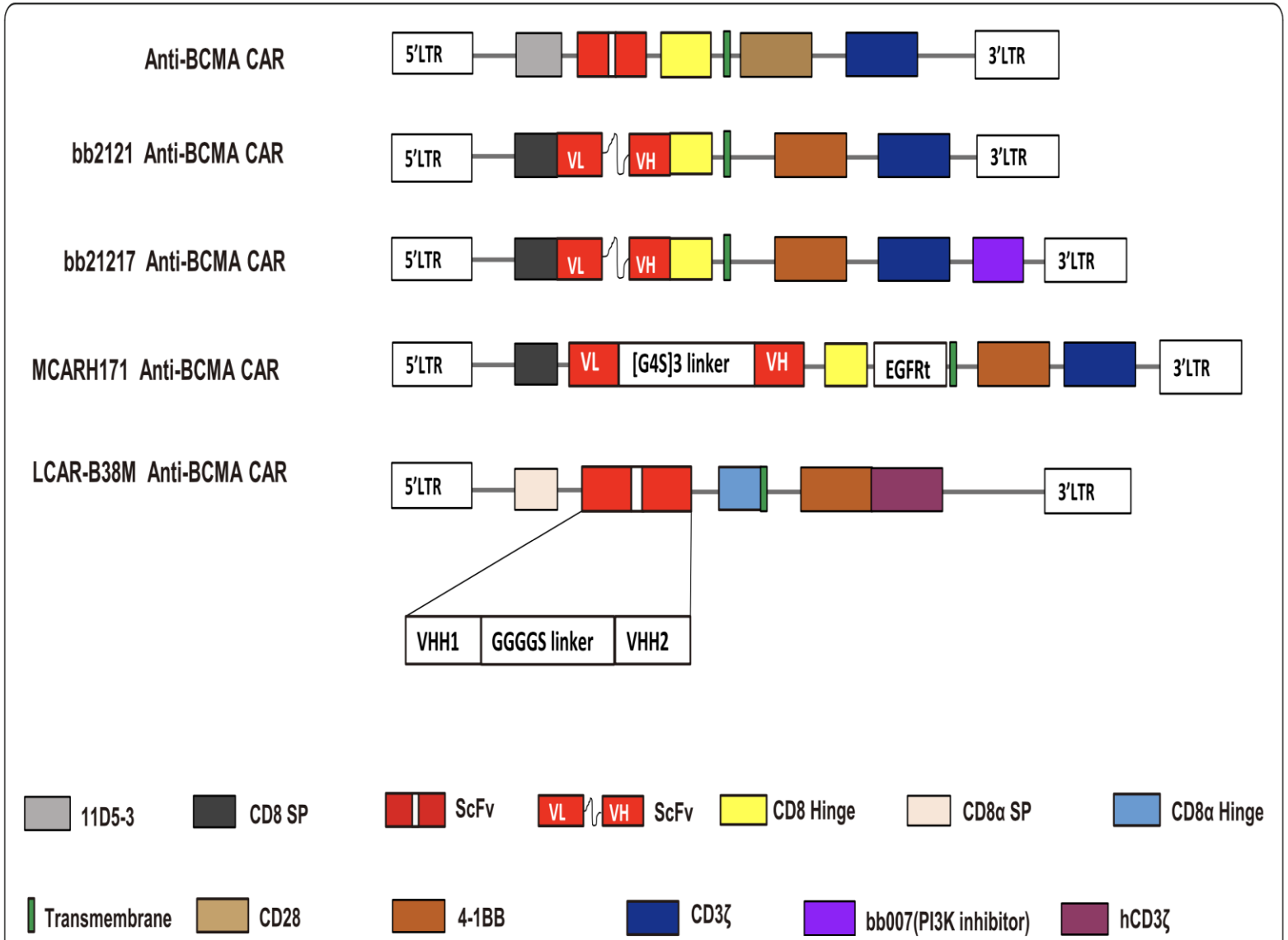
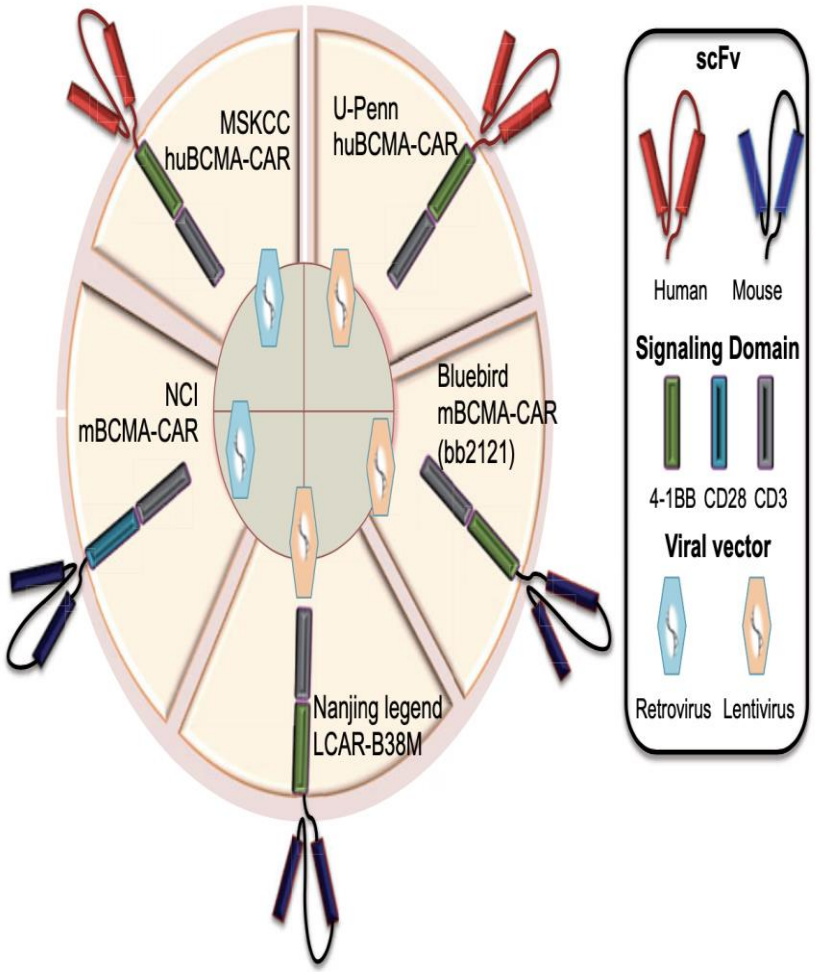


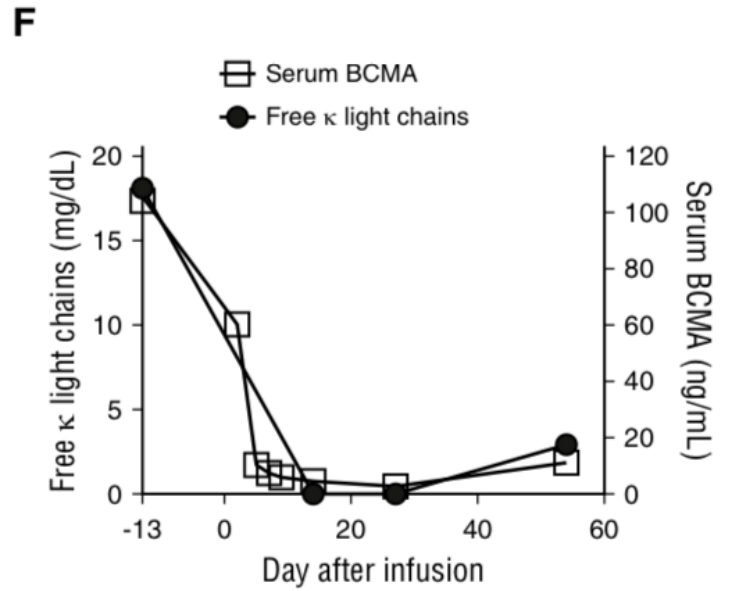
Fig. 1 The schematic diagram of representative structures of BCMA-targeted chimeric antigen receptors (CAR). The BCMA CARs contain a single-chain of BCMA antibody variable fragment (ScFv), a transmembrane domain, a hinge region, a co-stimulation domain (4-1BB, CD28 or OX40), and a CD3z domain. Additional sequences (such as PI3K inhibitor) are added to enhance identification of CAR+ T cells. LCAR-B38M CAR contains two epitopes of BCMA ScFv, VHH1 and VHH2. PI3K: phosphoinositol 3 kinase

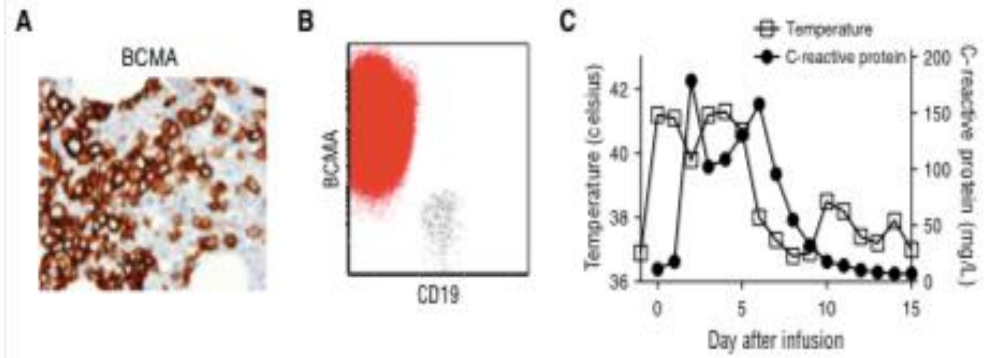


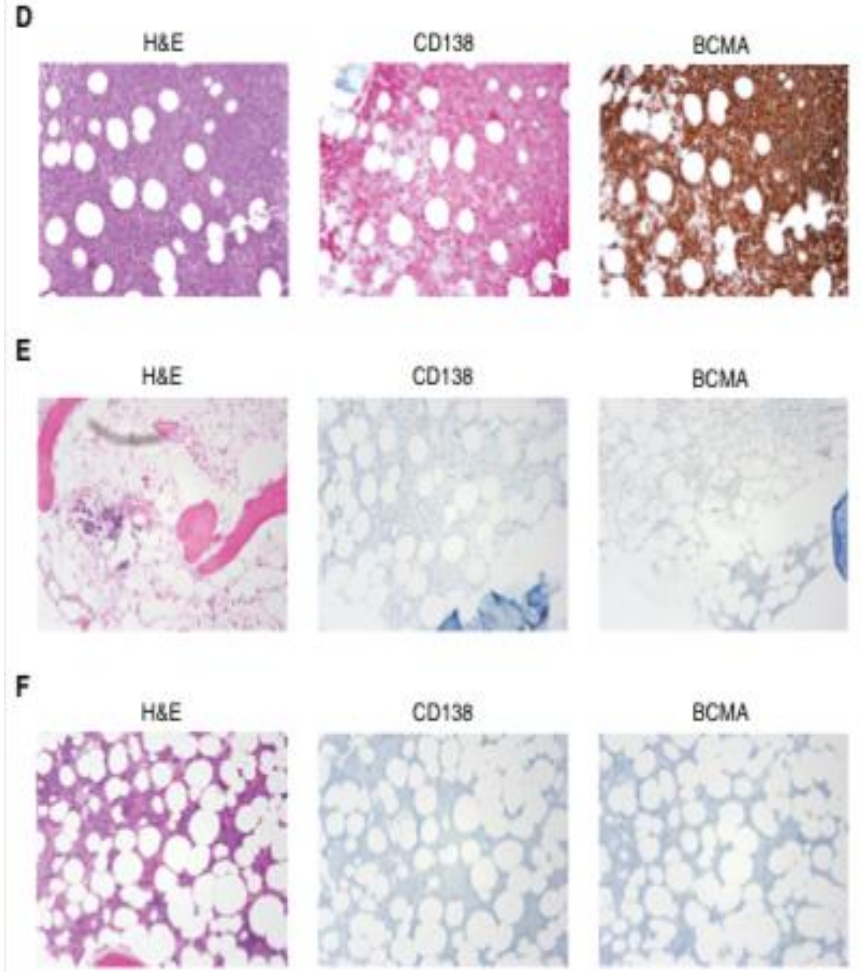
Lin et al. Molecular Cancer (2019) 18:154

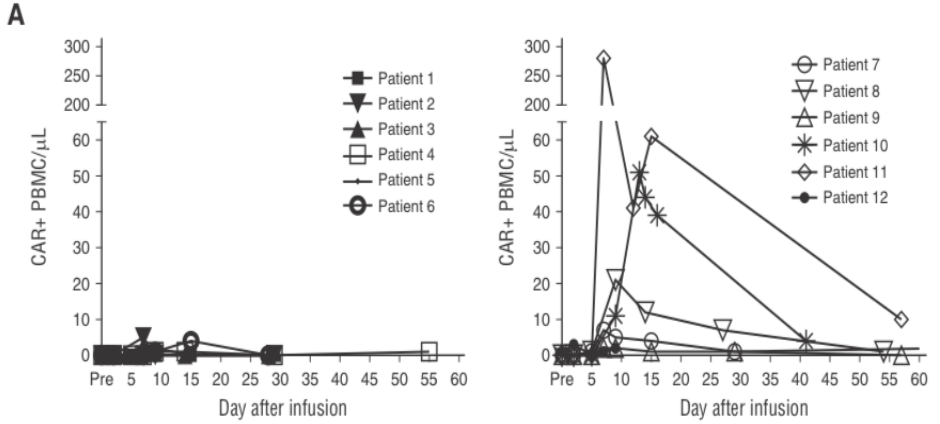
Cyclophosphamide 300 mg/m² · Fludarabine 30 mg/m² QD for 3 days → CAR-BCMA T cells Single infusion

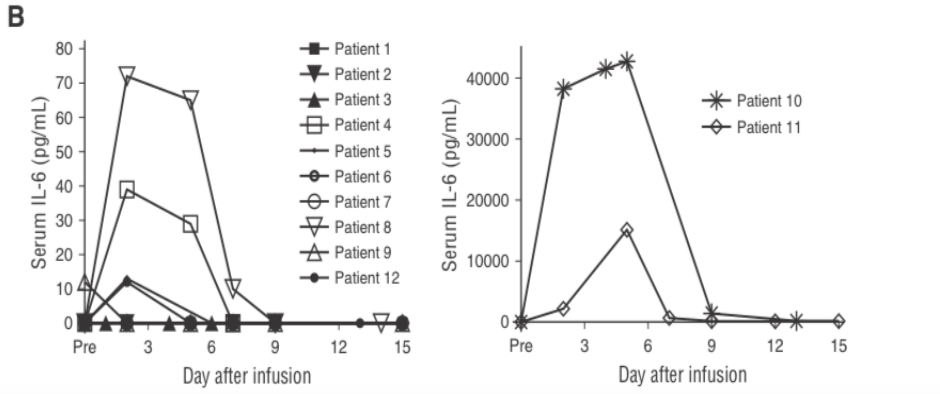
CART-BCMA







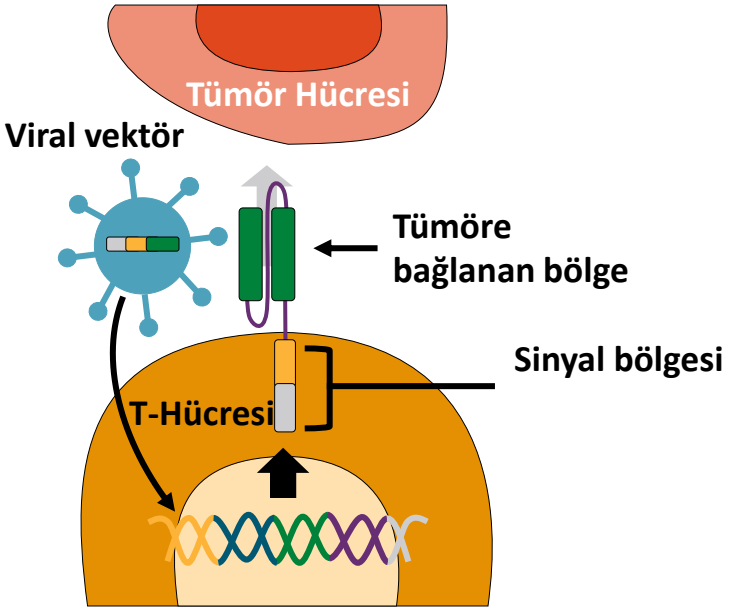




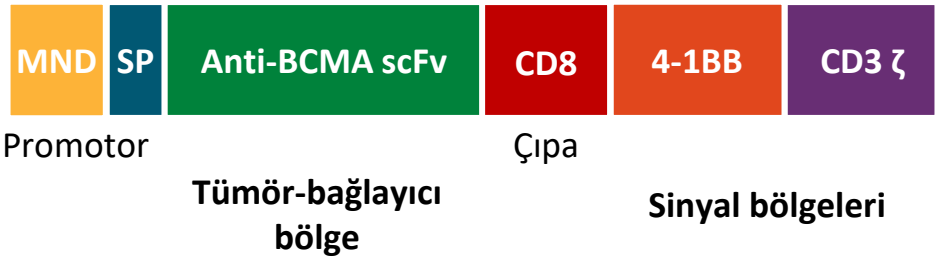
Ali SA, Blood. 2016(128)13:1688

IDECABTAGENE VICLEUCEL (IDA-CEL)

Idecabtagene Vicleucel: BCMA-Hedefli CAR T-Hücre



Idecabtagene CAR dizaynı



Hücre Dışı Bölge

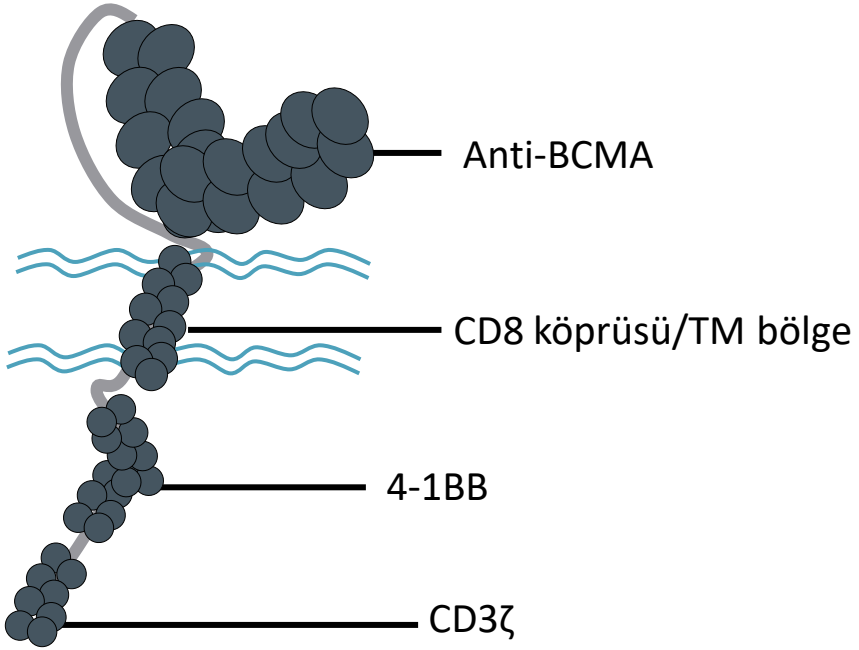
Hedefleyici bölge

Destek/TM Bölge

Hücre içi bölge

Ko-stimülatuar bölge

T-Hücre aktivasyon bölgesi



Idecabtagene: İkinci Jenerasyon CAR yapısı

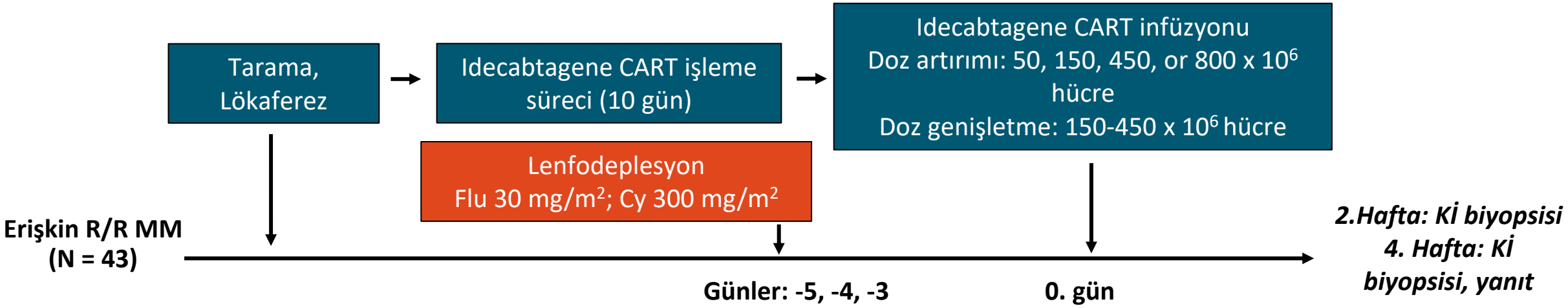
- Lentiviral vektör ile kodlanmış edilmiş BCMA hedefli otolog CAR T ürünü
- Hedefleyici bölge: **Anti-BCMA**
- Ko-stimülatuar bölge: **4-1BB**
- T-Hücre aktivasyon bölgesi: **CD3 ζ**

4-1BB, CD28 ile kıyaslandığında daha az toksisite ve daha süregen CAR-T varlığı sunmakta

Raje. ASCO 2018. Abstr 8007.

MM'da Faz I CRB-401 Idecabtagene Vicleucel Çalışması: Çalışma Dizaynı

- Çok merkezli, R/R MM'da açık etiketli faz I çalışma (N = 43; veri kesim tarihi: Mart 29, 2018)
  - Doz artırım (n = 21): ≥ 3 sıra tedavi (PI, IMiD içeren) veya çift refrakter, ≥ 50% BCMA+
  - Doz genişletme (n = 22): Daratumumab maruziyeti, son tedaviye direnç, BCMA ifadesinden bağımsız



- Birincil sonlanım: Güvenlilik ve tolerabilite
- İkincil sonlanım: IMWG kriterlerine göre yanıt durumu

Raje. ASCO 2018. Abstr 8007. Raje. NEJM. 2019;380:1726.

CRB-401: Temel Karakteristikler

Parametre	Doz Artırım (n = 21)	Doz Genişletme (n = 12)
Medyan yaş, yıl (aralık)	57 (37-74)	64 (46-75)
Erkek, n (%)	13 (62)	8 (67)
Tanıdan geçen medyan süre, yıl (aralık)	4 (1-16)	6 (1-36)
ECOG PS, n (%) ▪ 0 ▪ 1 ▪ 2	 8 (38) 11 (52) 2 (10)	 2 (17) 10 (83) 0
Yüksek risk SG,* n (%)	8 (38)	7 (58)
Medyan takip, ay (aralık)	15 (5.1-22.8)	7.0 (1.5-8.1)
Medyan önceki tx sayısı, n (range)	7 (3-14)	8 (3-23)
Önceki OKHN, n (%) ▪ 0 ▪ 1 ▪ > 1	21 (100) 0 15 (71) 6 (29)	11 (92) 1 (8) 8 (67) 3 (25)

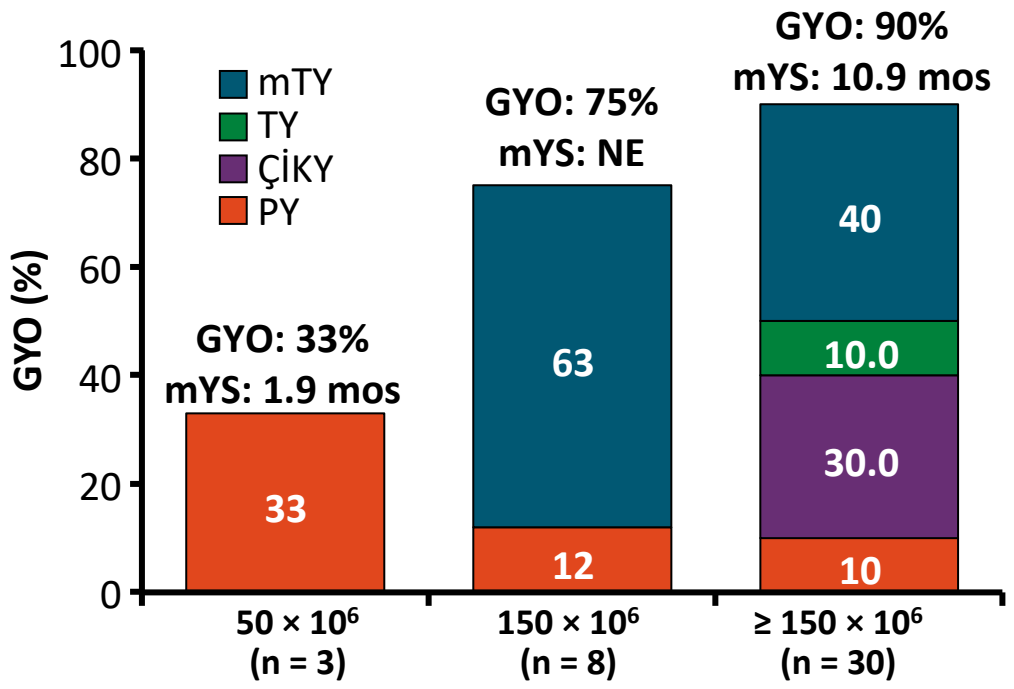
*del(17p), t(4;14), t(14;16).

Parametre, n (%)	Doz Artırım (n = 21)		Doz Genişletme (n = 12)	
	Maruz	Refrakter	Maruz	Refrakter
Önceki tedaviler				
▪ Bortezomib	21 (100)	13 (62)	12 (100)	7 (58)
▪ Karfilzomib	19 (90)	12 (57)	11 (92)	7 (58)
▪ Lenalidomid	21 (100)	17 (81)	12 (100)	7 (58)
▪ Pomalidomid	19 (90)	14 (67)	12 (100)	31 (94)
▪ Daratumumab	15 (71)	9 (43)	12 (100)	12 (100)
▪ Bort/Len	21 (100)	12 (57)	12 (100)	5 (42)
▪ Bort/Len/Car/ Pom/Dara	15 (71)	3 (14)	11 (92)	3 (25)

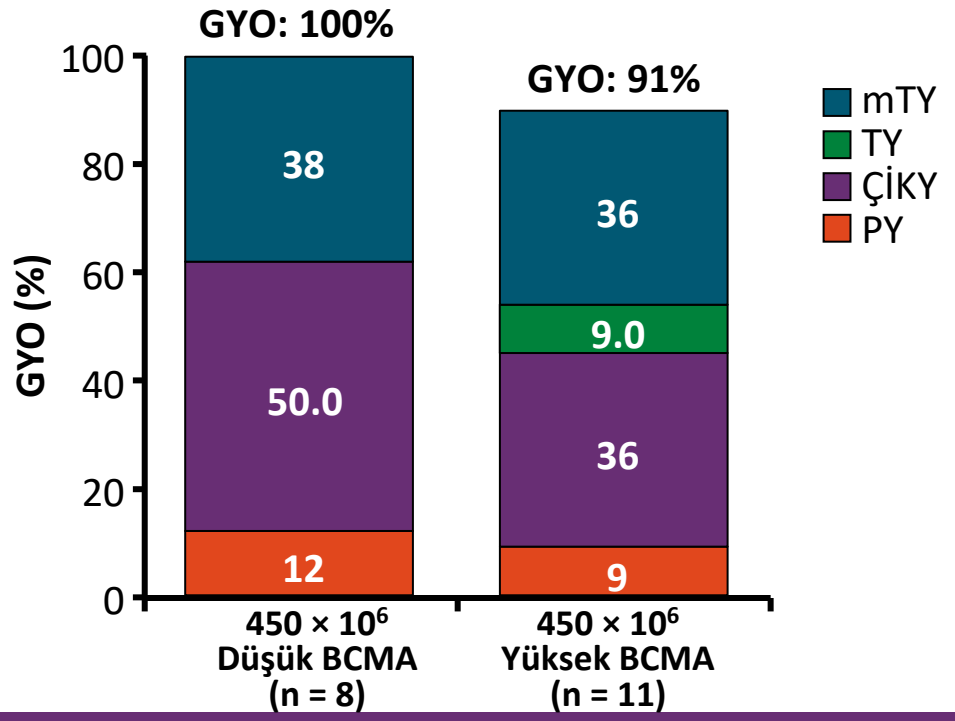
Raje. NEJM. 2019;380:1726.

CRB-401: Doz ve BCMA İfadesine Göre Yanıtlar

Doza Göre Tümör Yanıtı



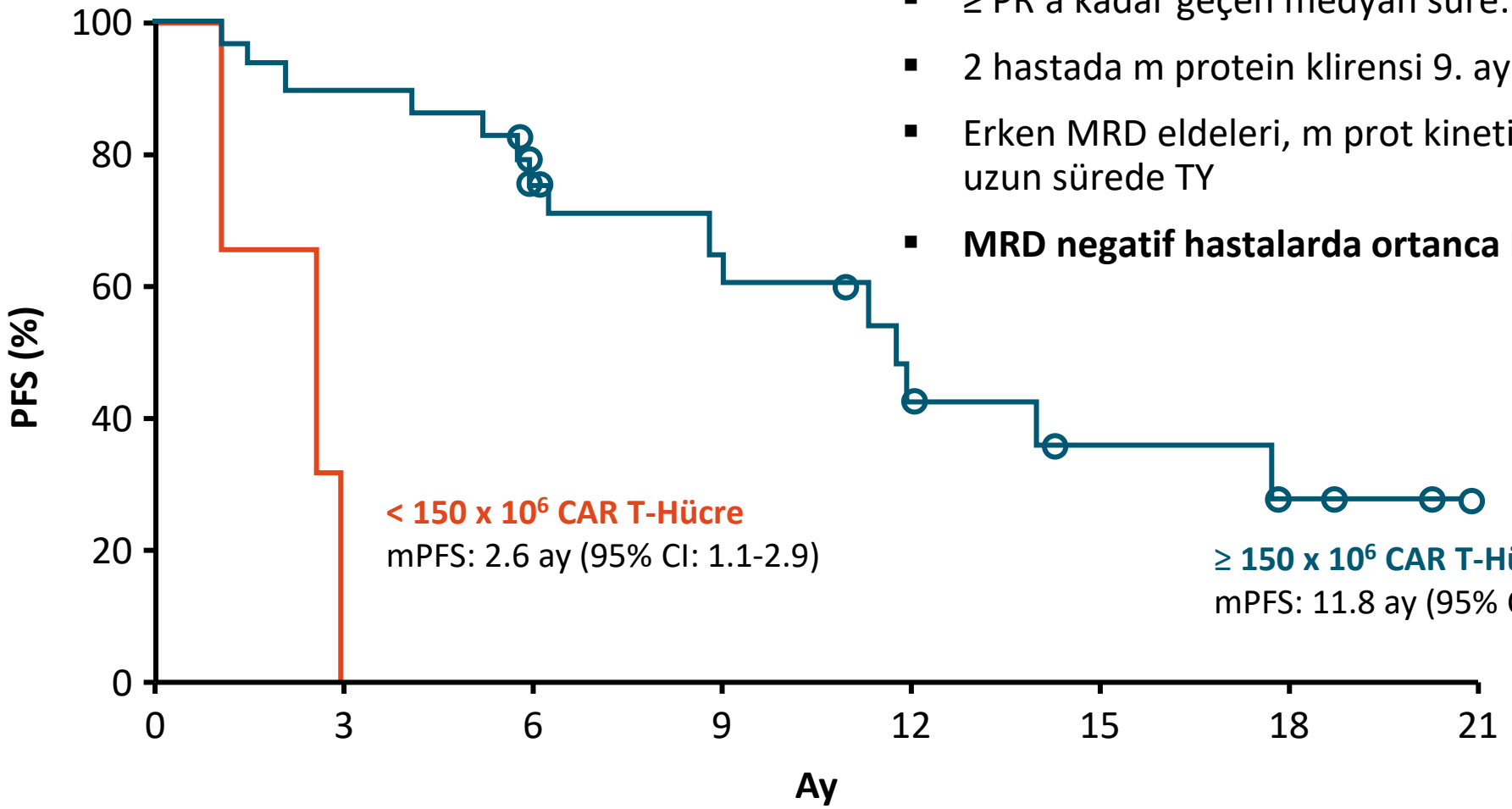
BCMA İfadesine Göre Yanıt



Yanıt	50 × 10^6	150 × 10^6	450 × 10^6	800 × 10^6	Total
MRD değerlendirilebilen yanıtlı hastalar	0	4	11	1	16
MRD neg -NGS (10^{-4})-	0	4 (100)	11 (100)	1 (100)	16 (100)

Raje. NEJM. 2019;380:1726.

CRB-401: PFS



- ≥ PR'a kadar geçen medyan süre: 1 ay (aralık: 0.5-3.0)
- 2 hastada m protein klirensi 9. ayda
- Erken MRD eldeleri, m prot kinetiği dolayısı ile daha uzun sürede TY
- **MRD negatif hastalarda ortanca PFS: 17.7 ay**

Raje. NEJM. 2019;380:1726.

CRB-401: YE'ler

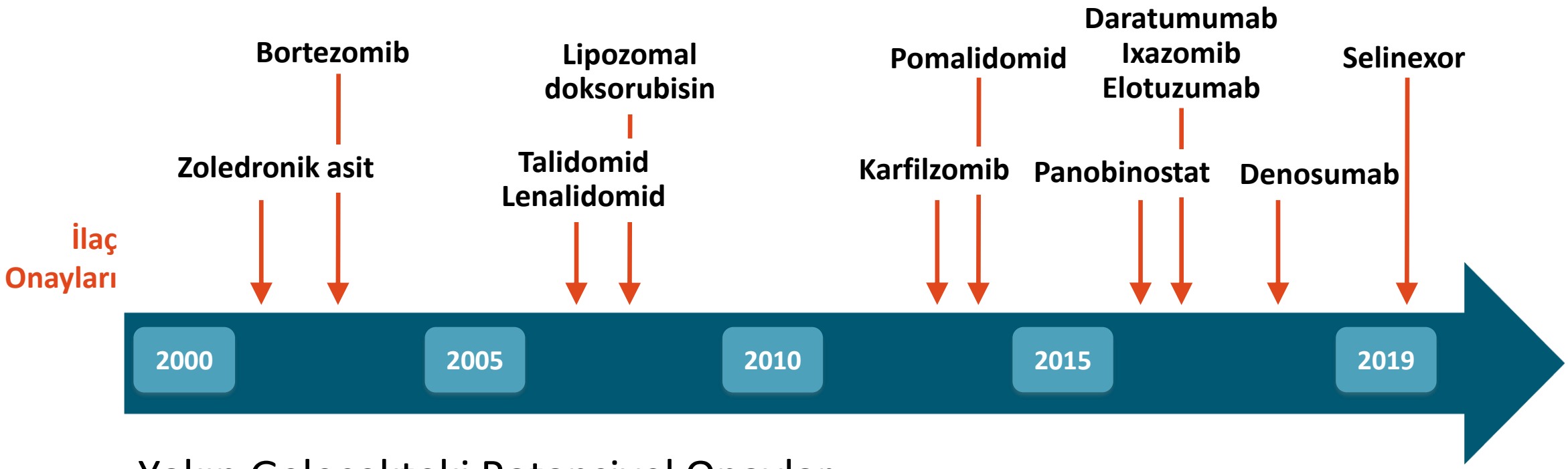
YE'ler, n (%)	Tüm Hastalar (N = 33)		
	Herhangi bir derece	Derece 3	Derece 4
SSS (Sit. Sal. Send)	25 (76)	2 (6)	0
Nörotoksisite	14 (42)	0	1 (3)
Nötropeni	28 (85)	2 (6)	26 (79)
Trombositopeni	19 (58)	5 (15)	10 (30)
Anemi	19 (58)	15 (45)	0
Enfeksiyon	12 (36)	2 (6)	0

SSS Parametreleri	N = 33
Medyan başlangıç zamanı, gün (min-maks)	
▪ Herhangi bir derece	2 (1-25)
▪ Derece ≥ 3	5 (4-6)
Medyan süre, gün (min-maks)	
▪ Herhangi bir derece	5 (1-32)
▪ Derece ≥ 3	2 (2-2)

- Tosilizumab kullanımı: n = 7 (21%)
- Kortikosteroid kullanımı: n = 4 (12%)

Raje. NEJM. 2019;380:1726.

2000'den İtibaren Onaylanan Myelom Tedavileri



Yakın Gelecekteki Potansiyel Onaylar:

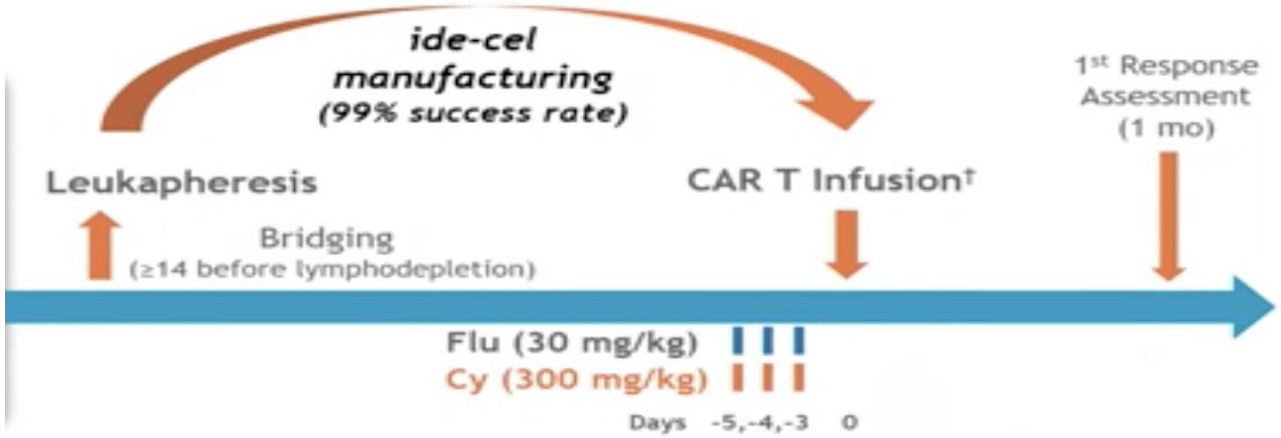
- Melflufen
- Belantamab mafodotin (GSK2857916)
- Idecabtagene vicleucel (bb2121)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

Nikhil C. Munshi, M.D., Larry D. Anderson, Jr., M.D., Ph.D., Nina Shah, M.D., Deepu Madduri, M.D., Jesús Berdeja, M.D., Sagar Lonial, M.D., Noopur Raje, M.D., Yi Lin, M.D., Ph.D., David Siegel, M.D., Ph.D., Albert Oriol, M.D., Philippe Moreau, M.D., Ibrahim Yakoub-Agha, M.D., Ph.D., Michel Delforge, M.D., Michele Cavo, M.D., Hermann Einsele, M.D., Hartmut Goldschmidt, M.D., Katja Weisel, M.D., Alessandro Rambaldi, M.D., Donna Reece, M.D., Fabio Petrocca, M.D., Monica Massaro, M.P.H., Jamie N. Connarn, Ph.D., Shari Kaiser, Ph.D., Payal Patel, Ph.D., Liping Huang, Ph.D., Timothy B. Campbell, M.D., Ph.D., Kristen Hege, M.D., and Jesús San-Miguel, M.D., Ph.D.



KARMMA Çalışması, faz 2, Ida-Cel etkililik ve güvenlilik analizi

Nüks/dirençli multipl myelom

En az 3 sıra tedavi

Daha önce PI, IMID ve anti CD38 maruziyeti

Son tedaviye IMWG kriterlerine göre dirençli

Taranan hasta: 158 Lökaferez: 140 Tedavi edilen: 128

%84 3'lü dirençli, %94'ü Anti CD38 dirençli

Önceki tedavi sıra sayısı: 6(3-16)

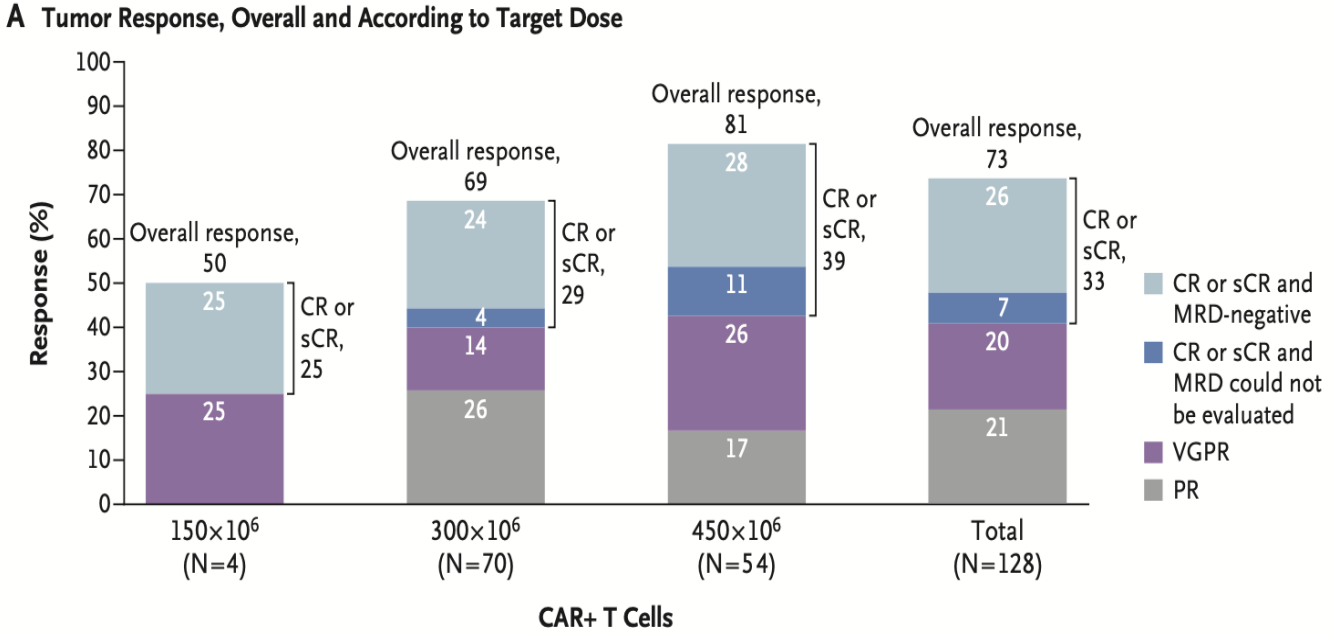
Önceki OKHN: %94 (>1 %34)

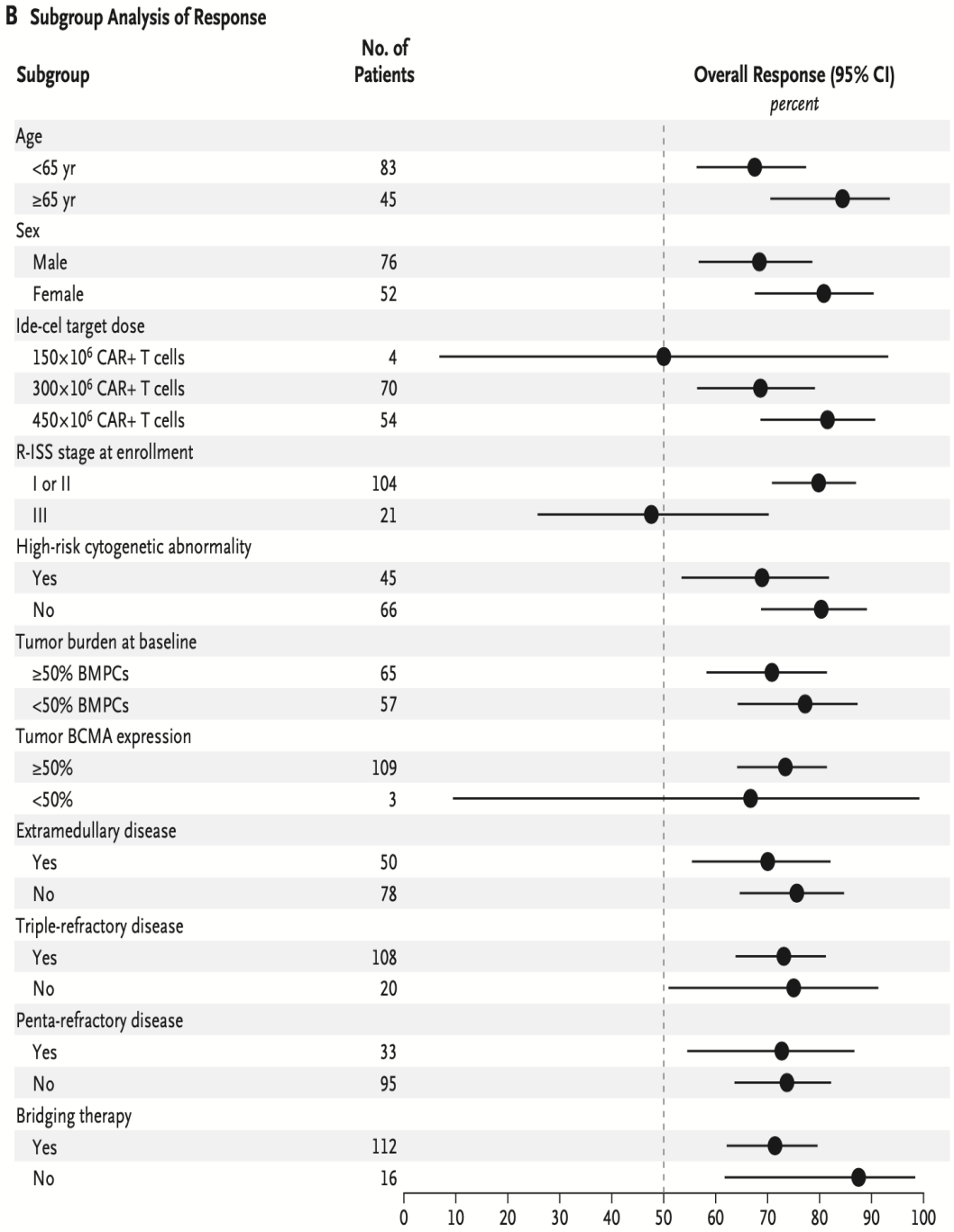
Köprü tedavisi ihtiyacı: %88

Doz Aralıkları: $150*10^6$ (n=4 ortTS: 18 ay) – $300*10^6$ (n=70 ortTS: 15.8 ay) – $450*10^6$ (n=54 ortTS: 12.4 ay)

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients Who Received Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel).*

Characteristic	Ide-cel Target Dose of CAR+ T Cells			Total (N=128)
	150×10^6 (N=4)	300×10^6 (N=70)	450×10^6 (N=54)	
Median age (range) — yr	54 (49–69)	61 (33–76)	62 (43–78)	61 (33–78)
Male sex — no. (%)	4 (100)	38 (54)	34 (63)	76 (59)
Median time from initial diagnosis to screening (range) — yr	10 (6–12)	7 (2–18)	6 (1–17)	6 (1–18)
Extramedullary disease — no. (%)†	0	34 (49)	16 (30)	50 (39)
High tumor burden — no. (%)‡	3 (75)	34 (49)	28 (52)	65 (51)
Tumor BCMA expression ≥50% at screening — no. (%)	4 (100)	60 (86)	45 (83)	109 (85)
ECOG performance-status score — no. (%)§				
0	3 (75)	31 (44)	23 (43)	57 (45)
1	1 (25)	38 (54)	29 (54)	68 (53)
2	0	1 (1)	2 (4)	3 (2)
R-ISS disease stage — no. (%)¶				
I	0	12 (17)	2 (4)	14 (11)
II	3 (75)	43 (61)	44 (81)	90 (70)
III	1 (25)	12 (17)	8 (15)	21 (16)
Unknown	0	3 (4)	0	3 (2)
Cytogenetic abnormality — no. (%)				
High-risk‖	1 (25)	20 (29)	24 (44)	45 (35)
del(17p)	1 (25)	10 (14)	12 (22)	23 (18)
t(4;14)	0	12 (17)	11 (20)	23 (18)
t(14;16)	0	2 (3)	4 (7)	6 (5)
Other				
1q amp	2 (50)	17 (24)	26 (48)	45 (35)
13q34 monosomy	2 (50)	16 (23)	16 (30)	34 (27)
13q14 del	2 (50)	6 (9)	10 (19)	18 (14)
1p del	0	4 (6)	4 (7)	8 (6)
Bridging therapy — no. (%)**	4 (100)	61 (87)	47 (87)	112 (88)
Median no. of previous antimyeloma regimens (range) — no. (%)	9 (4–12)	6 (3–16)	5 (3–13)	6 (3–16)
>1 Previous antimyeloma regimen per year — no. (%)	2 (50)	36 (51)	22 (41)	60 (47)
Previous autologous HSCT — no. (%)	4 (100)	67 (96)	49 (91)	120 (94)
>1 transplantation	3 (75)	23 (33)	18 (33)	44 (34)
Refractory status — no. (%)††				
Immunomodulatory agent	4 (100)	70 (100)	52 (96)	126 (98)
Proteasome inhibitor	4 (100)	63 (90)	49 (91)	116 (91)
Anti-CD38 monoclonal antibody	4 (100)	66 (94)	50 (93)	120 (94)
Daratumumab	3 (75)	61 (87)	45 (83)	109 (85)
Double-refractory disease‡‡	4 (100)	63 (90)	47 (87)	114 (89)
Triple-refractory disease§§	4 (100)	60 (86)	44 (81)	108 (84)
Penta-refractory disease¶¶	1 (25)	24 (34)	8 (15)	33 (26)



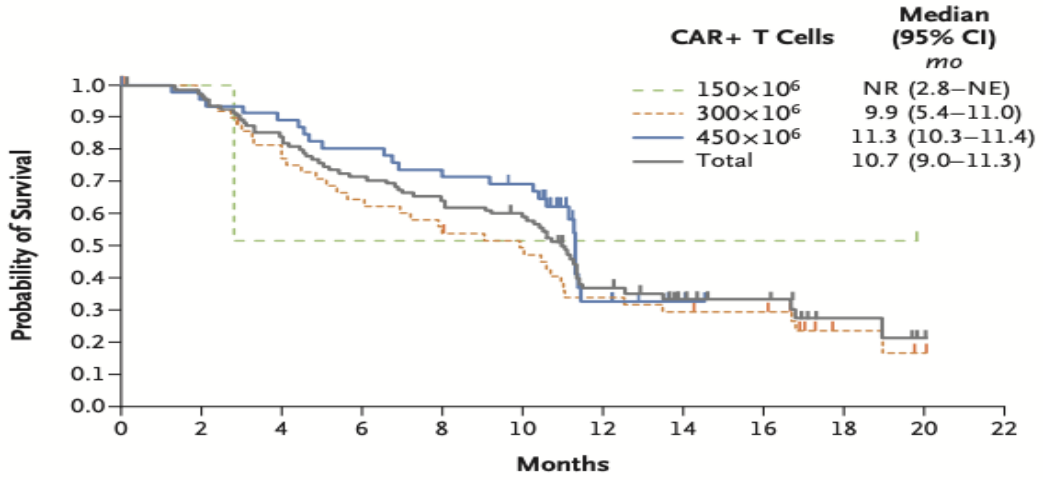


İlk yanıta kadar geçen medyan süre 1 ay (0,5-8,8)

TY'a kadar geçen medyan süre 2,8 ay (1,0-11)

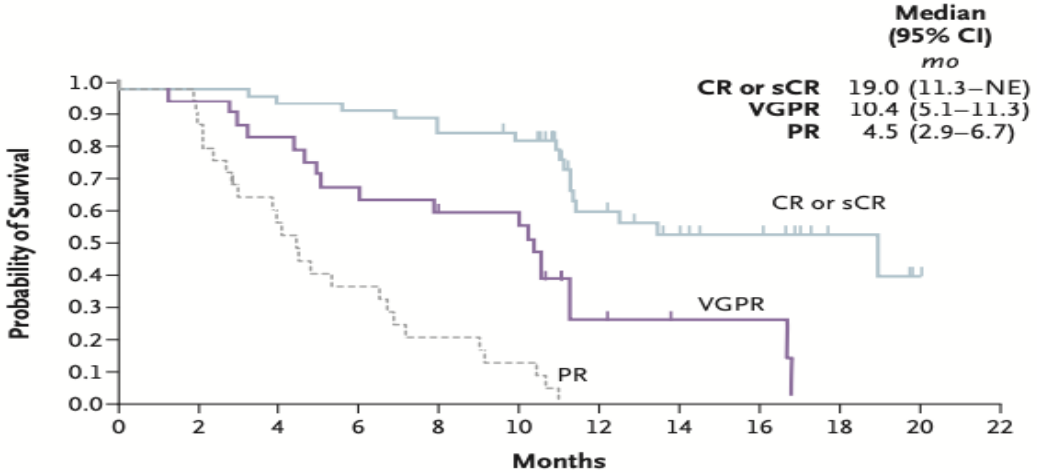
Hedef dozda GYO: %81 TYO:%39 (medyan TS:

A Duration of Response, Overall and According to Target Dose



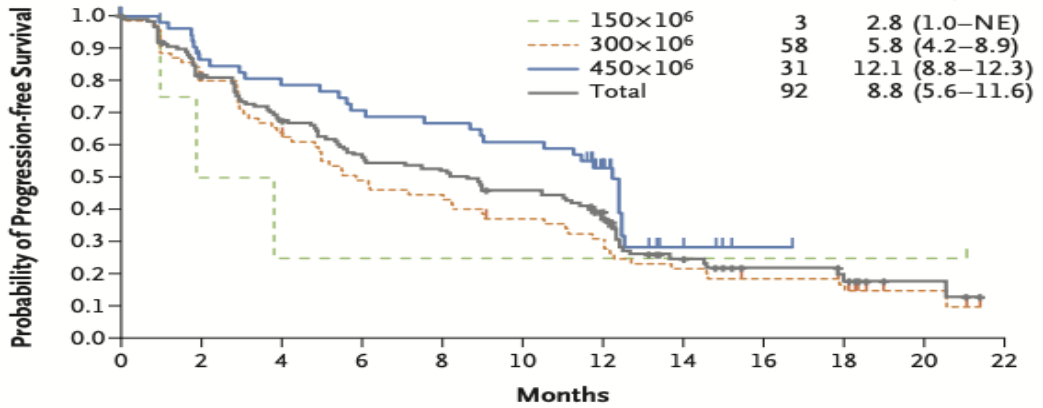
No. at Risk												
150×10⁶	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	
300×10⁶	48	45	35	29	24	21	14	12	11	3	1	0
450×10⁶	44	42	39	35	31	29	7	2	0	0	0	
Total	94	89	75	65	56	51	22	15	12	4	1	0

B Duration of Response According to Best Response



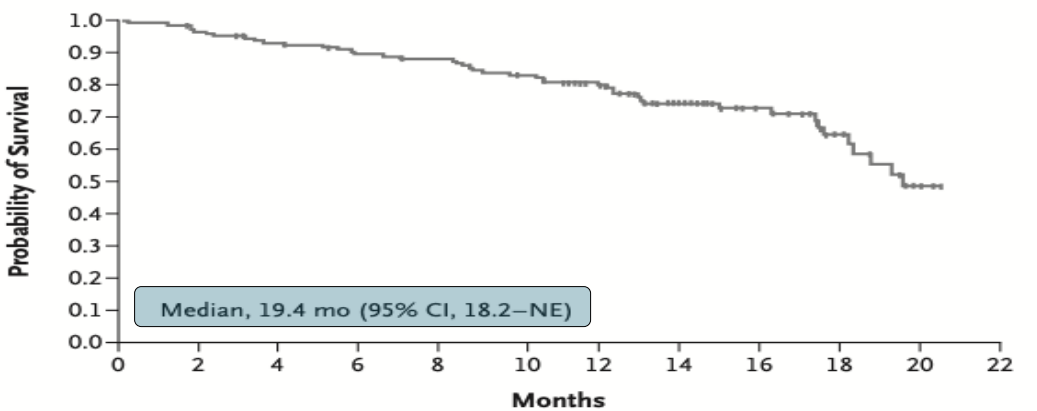
No. at Risk												
CR or sCR	42	42	40	39	36	34	18	13	10	4	1	0
VGPR	25	24	21	17	15	14	4	2	2	0	0	
PR	27	23	14	9	5	3	0	0	0	0	0	

C Progression-free Survival, Overall and According to Target Dose



No. at Risk												
150×10⁶	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
300×10⁶	70	56	42	33	29	24	17	14	11	7	3	0
450×10⁶	54	44	40	36	34	31	17	4	1	0	0	
Total	128	102	83	70	64	56	35	19	13	8	4	0

D Overall Survival



No. at Risk												
	128	122	114	108	104	97	82	55	38	27	12	0

Target Dose, × 10^6 CAR+ T cells	150 (n=4)	300 (n=70)	450 (n=54)	Ide-cel Treated (N=128)
≥1 CRS event, n (%)	2 (50)	53 (76)	52 (96)	107 (84)
Max. grade (Lee Criteria)*				
1/2	2 (50)	49 (70)	49 (91)	100 (78)
3	0	2 (3)	3 (6)	5 (4)
4	0	1 (1)	0	1 (<1)
5	0	1 (1)	0	1 (<1)
Median onset, d (range)	7 (2–12)	2 (1–12)	1 (1–10)	1 (1–12)
Median duration, d (range)	5 (3–7)	4 (2–28)	7 (1–63)	5 (1–63)
Tocilizumab, n (%)	1 (25)	30 (43)	36 (67)	67 (52)
Corticosteroids, n (%)	0	7 (10)	12 (22)	19 (15)

SSS sıklığı doz ile artmakta ancak genellikle düşük evreli

%5'I evre 3 veya 4, 1 hastada evre 5 ($300*10^6$ doz)

Kortikosteroid gereksinimi nadir (<22%)

Sadece 3 hastada evre 3 ve 4 Nörotoksisite (yine erken – ortanca 2 gün, ortanca süre 3 gün)

AE,* n (%)	Ide-cel Treated (N=128)	
	Any Grade	Grade ≥3
Hematologic		
Neutropenia	117 (91)	114 (89)
Anemia	89 (70)	77 (60)
Thrombocytopenia	81 (63)	67 (52)
Leukopenia	54 (42)	50 (39)
Lymphopenia	35 (27)	34 (27)
Gastrointestinal		
Diarrhea	45 (35)	2 (2)
Nausea	37 (29)	0
Other		
Hypokalemia	45 (35)	3 (2)
Fatigue	43 (34)	2 (2)
Hypophosphatemia	38 (30)	20 (16)
Hypocalcemia	34 (27)	10 (8)
Pyrexia	32 (25)	3 (2)
Hypomagnesemia	30 (23)	0
Decreased appetite	27 (21)	1 (<1)
Headache	27 (21)	1 (<1)
Hypogammaglobulinemia	27 (21)	1 (<1)
Cough	26 (20)	0
CRS†	107 (84)	7 (5)

FDA NEWS RELEASE

FDA Approves First Cell-Based Gene Therapy for Adult Patients with Multiple Myeloma

Share Tweet Linkedin Email Print

For Immediate Release: March 27, 2021

The U.S. Food and Drug Administration approved Abecma (idecabtagene vicleucel), a cell-based gene therapy to treat adult patients with multiple myeloma who have not responded to, or whose disease has returned after, at least four prior lines (different types) of therapy. Abecma is the first cell-based gene therapy approved by the FDA for the treatment of multiple myeloma.

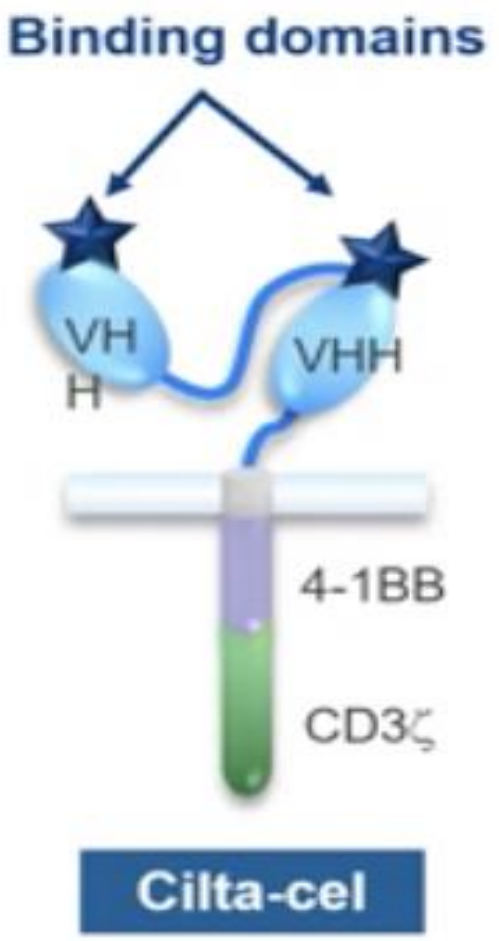
419000

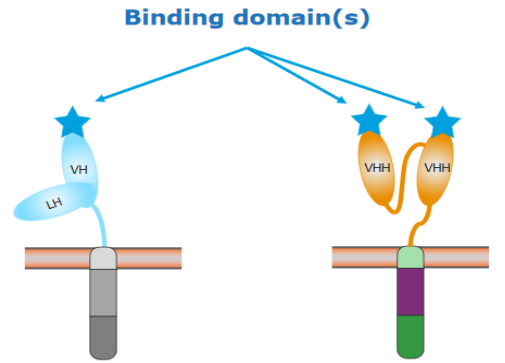
$

CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL (CILTA-CEL)

Ciltacabtagene Autoleucel (LCAR-B38M – JNJ-68284528)

- scFv bölgesi 2 BCMA epitopunu (VHH1 ve VHH2) birden hedefleyen CAR-T yapısı



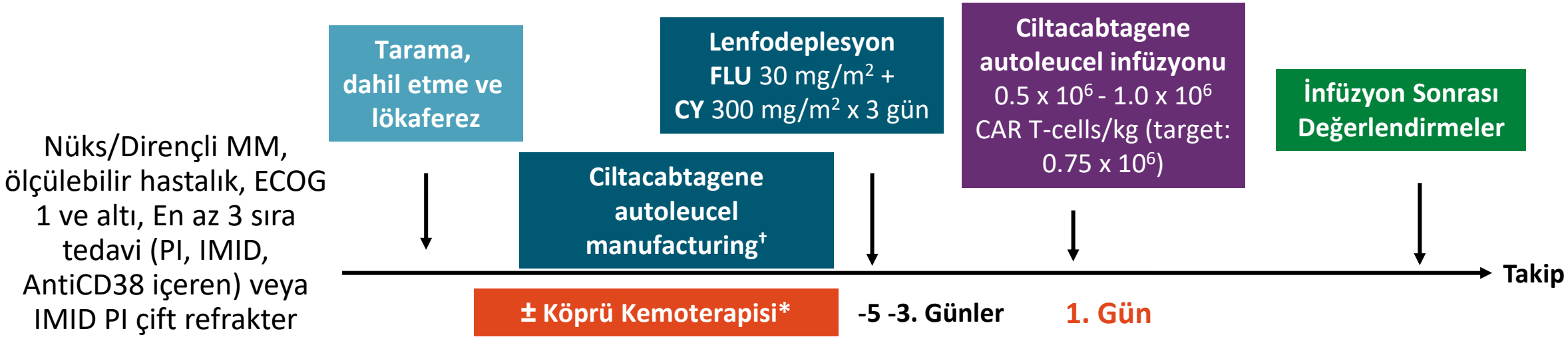


Diğer CAR-T'ler

Ciltacabtagene Autoleucel

CARTITUDE-1: Study Design

- Amerika'da gerçekleştirilmiş Faz 1b/2 Çalışma



* 73 hasta köprü tedavisi almış, hiçbir hasta üretim problem nedeni ile çıkarılmamış

- 113 dahil edilen hastadan 97'si tedaviyi alabilmiş faz Ib (n = 29); faz II (n = 68); ortanca uygulanan doz: 0.71 x 106 (0.51–0.95 x 106) CAR+ canlı T-hücresi/kg
- Birincil sonlanım: güvenlilik and F2ÇÖD (faz Ib), etkililik (phase II)

Madduri. ASH 2019. Abstr 577. Madduri. ASH 2020. Abstr 177.

CARTITUDE-1: Temel Karakteristikler

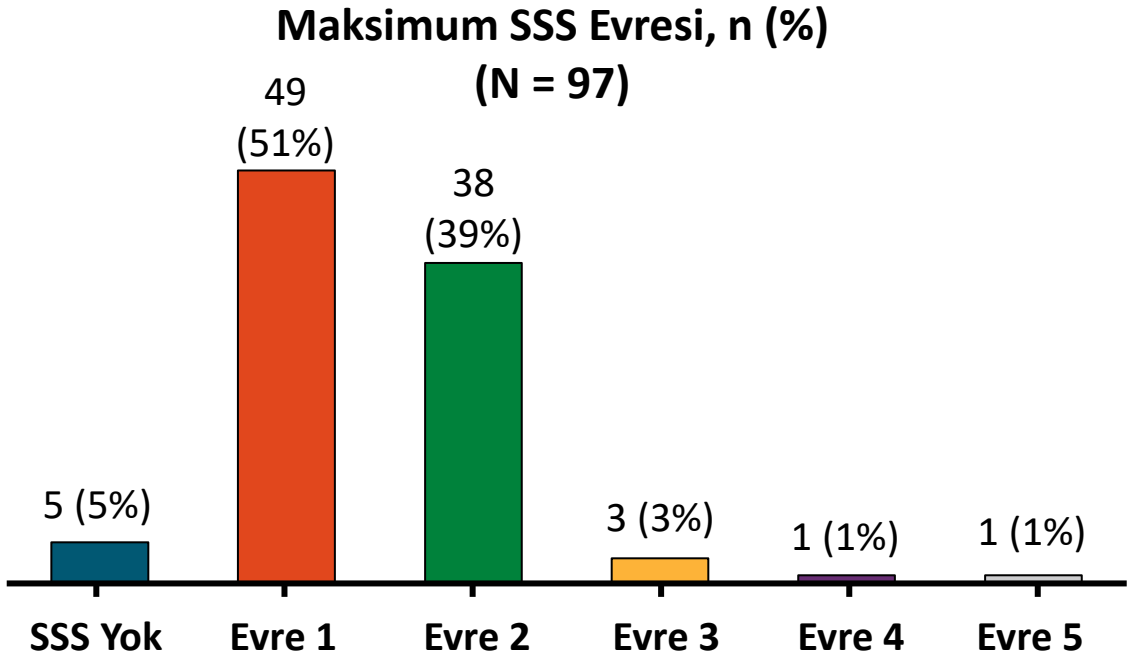
Parametre	Tüm Hastalar (N = 97)
Medyan yaş, yıl (aralık)	61 (43-78)
Erkek, n (%)	57 (58.8)
≥ 1 ekstramedüller plazmasitoma, n (%)	13 (13.4)*
≥ %60 kemik iliği plazma hücresi, n (%)	21 (21.9)
Tanıdan geçen medyan süre, yıl (aralık)	5.9 (1.6-18.2)
Herhangi bir yüksek sitogenetik risk, n (%) ▪ del(17p) ▪ t(14;16) ▪ t(4;14)	23 (23.7) 19 (19.6) 2 (2.1) 3 (3.1)
≥ %50'nin üzerinde tümör BCMA sunumu,n (%)	57 (91.9)†
Ortanca önceki tedavi sırası sayısı, n (aralık)	6 (3-18)

Parametre	Tüm Hastalar (N = 97)
Önceki nakil, n (%)	
▪ Otolog	87 (89.7)
▪ Allojeneik	8 (8.2)
3 sınıfa maruziyet, n (%)	97 (100)
5 ilaca maruziyet,§ n (%)	81 (83.5)
3 sınıfa direnç ‡	85 (87.6)
5 sınıfa direnç §	41 (42.3)
Direnç durumu n (%) ▪ Karfilzomib ▪ Pomalidomid ▪ Anti-CD38	 63 (64.9) 81 (83.5) 96 (99.0)
Son sıra tedaviye direnç, n (%)	96 (99.0)

Madduri. ASH 2020. Abstr 177.

CARTITUDE-1: Sitokin Salınım Sendromu

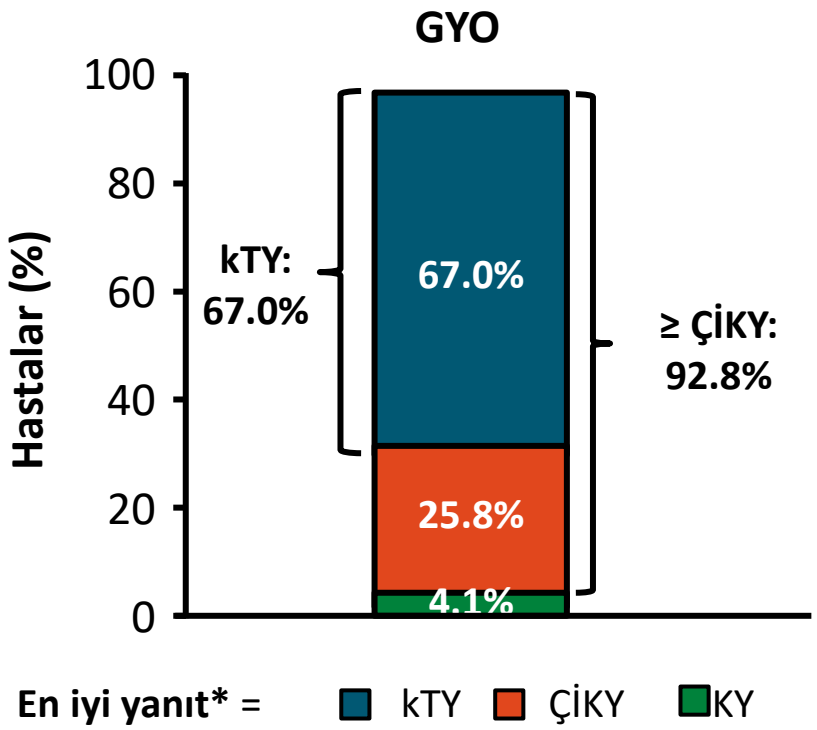
Sitokin Salınım Sendromu	Tüm Hastalar (N = 97)
SSS gelişen hastalar, n (%)	92 (94.8)
Ortanca başlangıç zamanı, gün (aralık)	7 (1-12)
Ortanca süre, gün (aralık)	4 (1-97)
Ek Tedaviler, n (%)	88 (90.7)
▪ Tocilizumab	67 (69.1)
▪ Kortikosteroidler	21 (21.6)
▪ Anakinra	18 (18.6)
▪ Vazopressör	4 (4.1)
▪ Entübasyon/Mekanik ventilasyon	1 (1.0)
▪ Diğer*	2 (2.0)



- 92 SSS gelişen hastanın, %94,6'sında evre 1/2
- Başlangıç zamanı:
  - 4. gün veya sonrası: 89.1% (n = 82)
  - 6. gün veya sonrası: 73.9% (n = 68)
- SSS 98.9% hastada başlangıcının ilk 14 gününde sonlanmış

Madduri. ASH 2020. Abstr 177. Reproduced with permission.

CARTITUDE-1: GYO ve MKH Değerlendirmesi



MKH Durumu	N	Değerlendirilebilen Hastalar* (%) (n = 57)	Tüm tedavi edilen hastalar (%) (N = 97)
Genel MKH neg	53	93.0	54.6
MKH neg ve kTY	33	57.9	34.0
MKH neg ve ≥ ÇİKY	49	86.0	50.5

- İlk yanıta kadar geçen ortanca süre: 1 ay (0.9-8.5)
  - 70 (72.2%) hastada takipte yanıt sürekliliği var
- 10^{-5} hassasiyette MKH negatifliği, değerlendirilen hastaların %93'ünde sağlanabilmiş
  - MKH negatifliğine dek geçen ortanca süre : 1 ay (0.8-7.7)

Madduri. ASH 2020. Abstr 177. Reproduced with permission.

ASANI

Updated Results From CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-cell Maturation Antigen–Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

Martin T, et al. ASH 2021. Oral Presentation 549.

CARTITUDE-1: Study Design

Ciltacabtagene Autoleucel

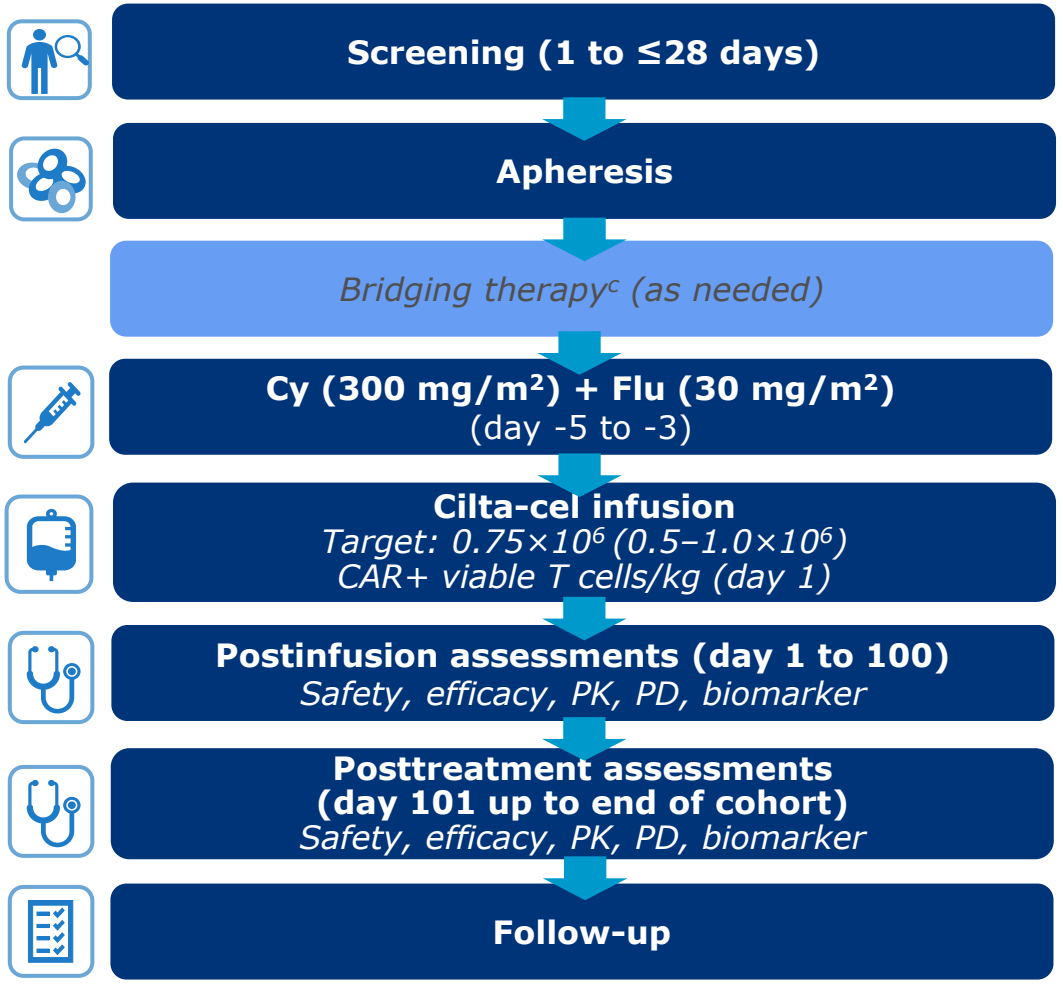
Aim: to report updated results from the CARTITUDE-1 study with a longer duration of follow-up (median ~2 years)[a]

Phase 1b/2, Open-Label, Multicenter Study[b]

Primary Objectives:
- Phase 1b: Characterize the safety of cilta-cel and confirm the recommended phase 2 dose
- Phase 2: Evaluate the efficacy of cilta-cel

Key eligibility criteria
- Progressive MM per IMWG criteria
- ECOG PS ≤1
- Measurable disease
- ≥3 prior therapies or double refractory
- Prior PI, IMiD, anti-CD38 antibody exposure

Median administered dose:
0.71×10^6 ($0.51 - 0.95 \times 10^6$) CAR+ viable T cells/kg



[a]Median 21.7 months, data cut-off July 22,2021 [b]NCT03548207; [c]Treatment with previously used agent resulting in at least stable disease.
CAR, chimeric antigen receptor; cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; Cy, cyclophosphamide; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Flu, fludarabine; IMiD, immunomodulatory drug; IMWG, International Myeloma Working Group; MM, multiple myeloma; PD, pharmacodynamics; PI, proteasome inhibitor; PK, pharmacokinetics

Martin T, et al. ASH 2021. Oral Presentation 549.

CARTITUDE-1: Demographics and Baseline Characteristics

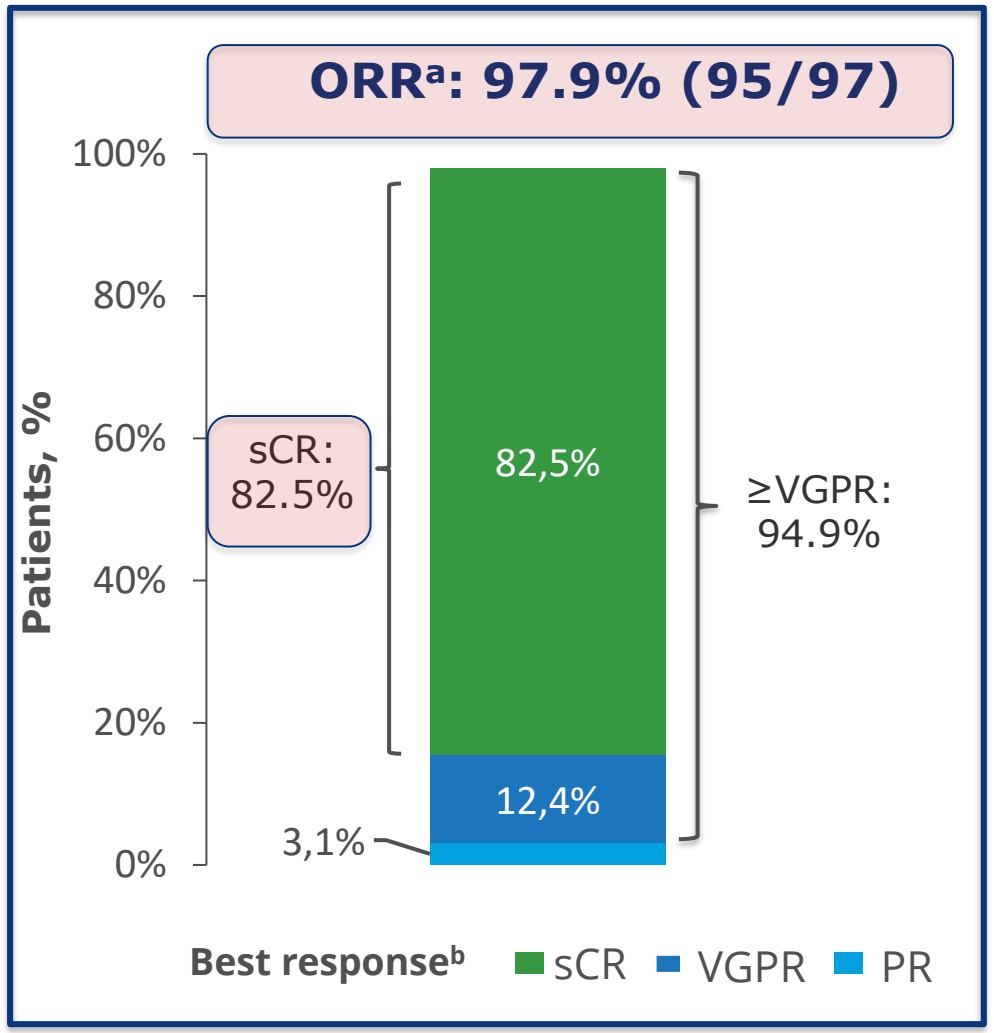
	(N=97)
Age, median (range) years	61.0 (43–78)
Male, n (%)	57 (58.8)
Black/African American, n (%)	17 (17.5)
All plasmacytomas,[a] n (%)	19 (19.6)
Extramedullary plasmacytomas ≥1, n (%)	13 (13.4)
Bone-based plasmacytomas, n (%)	6 (6.2)
Bone-marrow plasma cells ≥60%, n (%)	21 (21.9)
High-risk cytogenetic profile, n (%)	23 (23.7)
del17p	19 (19.6)
t(14;16)	2 (2.1)
t(4;14)	3 (3.1)
Tumor BCMA expression ≥50%, n (%)	57 (91.9)[b]

	(N=97)
Prior lines of therapy, median (range)	6.0 (3–18)
Prior lines of therapy, n (%)	
3	17 (17.5)
4	16 (16.5)
≥5	64 (66.0)
Previous stem-cell transplantation, n (%)	
Autologous	87 (89.7)
Allogenic	8 (8.2)
Triple-class exposed,[b] n (%)	97 (100)
Penta-drug exposed,[c] n (%)	81 (83.5)
Triple-class refractory	85 (87.6)
Penta-drug refractory[c]	41 (42.3)
Refractory status, n (%)	
Carfilzomib	63 (64.9)
Pomalidomide	81 (83.5)
Anti-CD38 antibody	96 (99.0)
Refractory to last line of therapy, n (%)	96 (99.0)
Years since diagnosis, median (range)	5.9 (1.6–18.2)

[a]The number of evaluable samples was 62; BCMA expression detected in all evaluable samples; [b]≥1 PI, ≥1 IMiD, and 1 anti-CD38 antibody; [c]≥2 PIs, ≥2 IMiDs, and 1 anti-CD38 antibody.
BCMA, B-cell maturation antigen; IMiD, immunomodulatory drug; PI, proteasome inhibitor

Martin T, et al. ASH 2021. Oral Presentation 549.

CARTITUDE-1: Efficacy Response



Responses deepened over time from the 1-year follow-up

Best response at any time	Median–1 year follow-up	Median–2 years follow-up
sCR, %	67	83

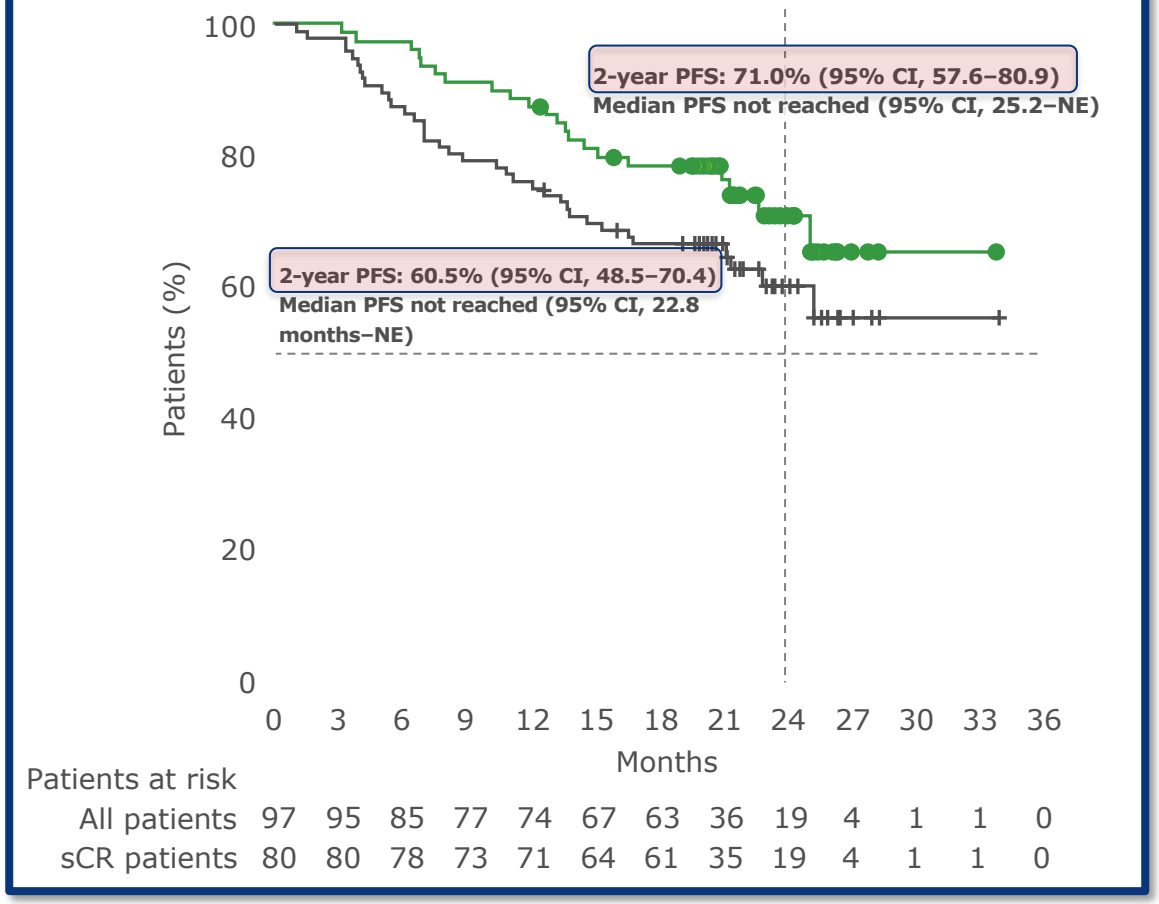
- Median time to first response was 1 month (range, 0.9–10.7)
- Median time to best response was 2.6 months (range, 0.9–17.8)
- Median time to CR or better was 2.9 months (range, 0.9–17.8)
- Median duration of response was not estimable (21.8 months–NE)
- 60.5% of patients are still progression-free at 2 years

CR, complete response; ORR, overall response rate; sCR, stringent complete response; VGPR, very good partial response.
[a]ORR assessed by independent review committee; [b]No patient had CR or stable disease as best response.

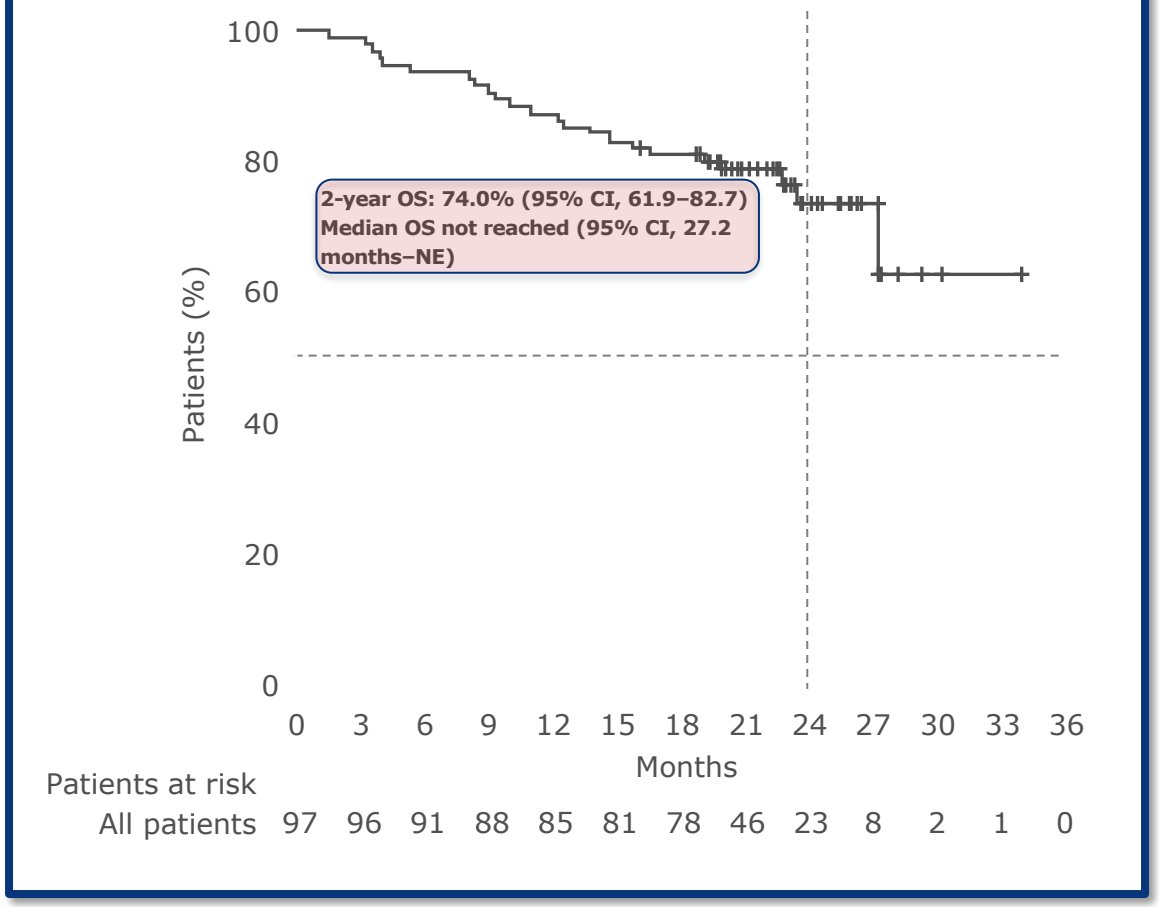
Martin T, et al. ASH 2021. Oral Presentation 549.

CARTITUDE-1: Progression-Free Survival and Overall Survival

Progression-Free Survival



Overall Survival



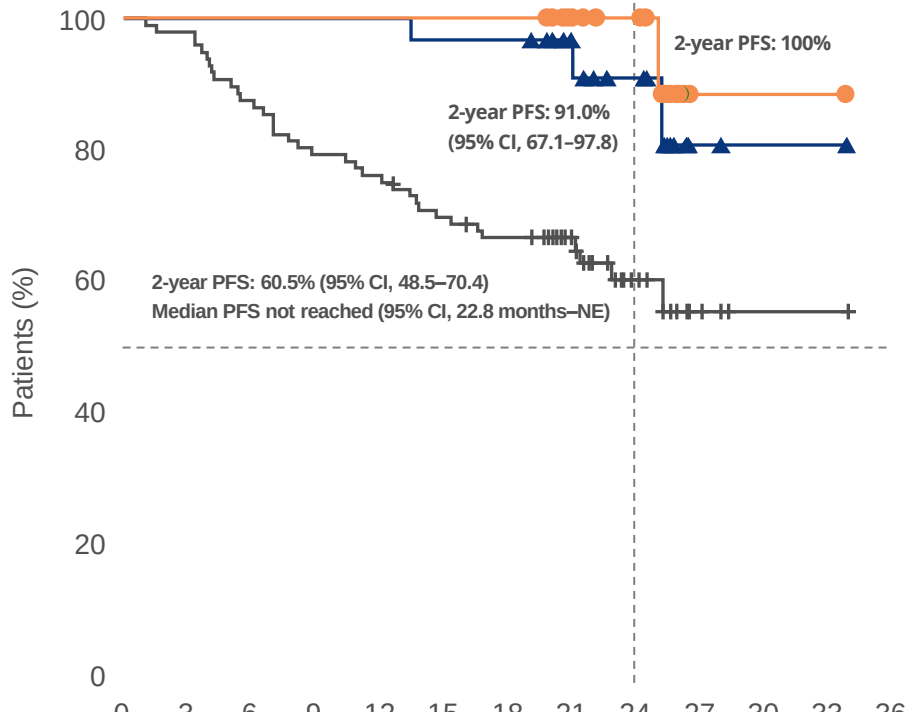
All patients sCR patients

MRD, minimal residual disease; NE, not estimable; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; sCR, stringent complete responsez

CARTITUDE-1: Progression-Free Survival and Overall Survival by MRD Negativity (10^{-5}) sustained for ≥ 6 and 12 months

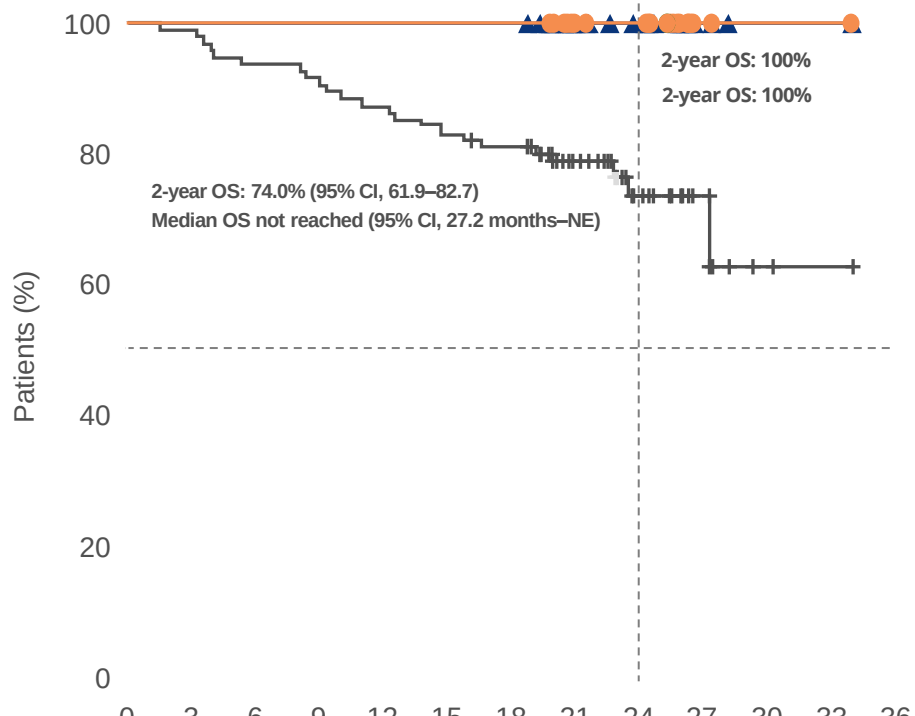
- Of the 61 patients evaluable for MRD, 92% were MRD-negative (at 10^{-5})

Progression-Free Survival



Patients at risk													
All patients	97	95	85	77	74	67	63	36	19	4	1	1	0
MRD negativity ≥6 months	30	30	30	30	30	29	29	17	12	2	1	1	0
MRD negativity ≥12 months	18	18	18	18	18	18	18	12	10	1	1	1	0

Overall Survival



Patients at risk													
All patients	97	96	91	88	85	81	78	46	23	8	2	1	0
MRD negativity ≥6 months	30	30	30	30	30	30	30	17	13	3	1	1	0
MRD negativity ≥12 months	18	18	18	18	18	18	18	12	11	2	1	1	0

All patients — MRD negativity sustained ≥6 months — MRD negativity sustained ≥12 months

MRD, minimal residual disease; OS, overall survival; PFS, progression-free survival

Martin T, et al. ASH 2021. Oral Presentation 549.

CARTITUDE-1: Safety Update

- No new safety signals were observed with a median of ~2 years of follow-up
  - No new events of neurotoxicity or movement and neurocognitive TEAEs (MNT) reported in CARTITUDE-1 since the median ~1 year follow-up[a]
    - After implementation of MNT patient management strategies, approximately 200 patients have been dosed with cilta-cel across the CARTITUDE clinical development program and MNT incidence has decreased to 0.5%
- No new treatment-related deaths occurred since the median ~1 year follow-up
- Over the median ~2 years of follow-up there were 15 secondary primary malignancies reported in 11 patients, all were assessed by the investigator as unrelated to cilta-cel
  - There were 6 new events of secondary primary malignancy since the median ~1 year follow-up
  - The rate of secondary primary malignancy is consistent with the literature for similar patient populations[1,2]

[a]Of the 2 patients with MNT who are alive (previously reported)[3] one has since recovered, and the other is recovering with grade 2 symptoms
Cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; TEAEs, treatment-emergent adverse events.
1. Stadtmauer EA, et al. *J Clin Oncol* 2019; 37:589-97. 2. Palumbo A, et al. *Lancet Oncol* 2014;15:333-42. *3*. Berdeja JG, et al. *Lancet* 2021; 398:314-24.

Martin T, et al. ASH 2021. Oral Presentation 549.

CARTITUDE-1: Conclusions

Authors' Conclusion

- At a median follow-up of ~2 years patients treated with cilta-cel showed durable and deepening responses
  - ORR remained at 98%, with sCR rates higher at a median of ~2 years than at median of ~1 year (83% vs 67%)
  - 2-year PFS and OS rates were 60.5% and 74.0%, respectively
  - MRD negativity (at 10-5) was achieved in 92% of evaluable patients
  - PFS and OS was improved in patients with MRD-negativity sustained for ≥6 and ≥12 months
- Cilta-cel has a manageable safety profile with no new safety signals observed with longer follow-up
- These encouraging data suggest cilta-cel will be an important treatment option for patients with MM
  - Cilta-cel is currently under further investigation in patients with MM in earlier-line settings, including patients with newly diagnosed MM (CARTITUDE-2[a], CARTITUDE-4[b], CARTITUDE-5[c])
  - Outpatient administration of cilta-cel is being explored in these studies

ClinicalTrials.gov [a]NCT04133636; [b]NCT04181827; [c]NCT04923893.
cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; MRD, minimal residual disease; MM, multiple myeloma; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma; sCR, stringent complete response

Martin T, et al. ASH 2021. Oral Presentation 549.

CAR T-Cell Therapy in Multiple Myeloma

FDA Approved

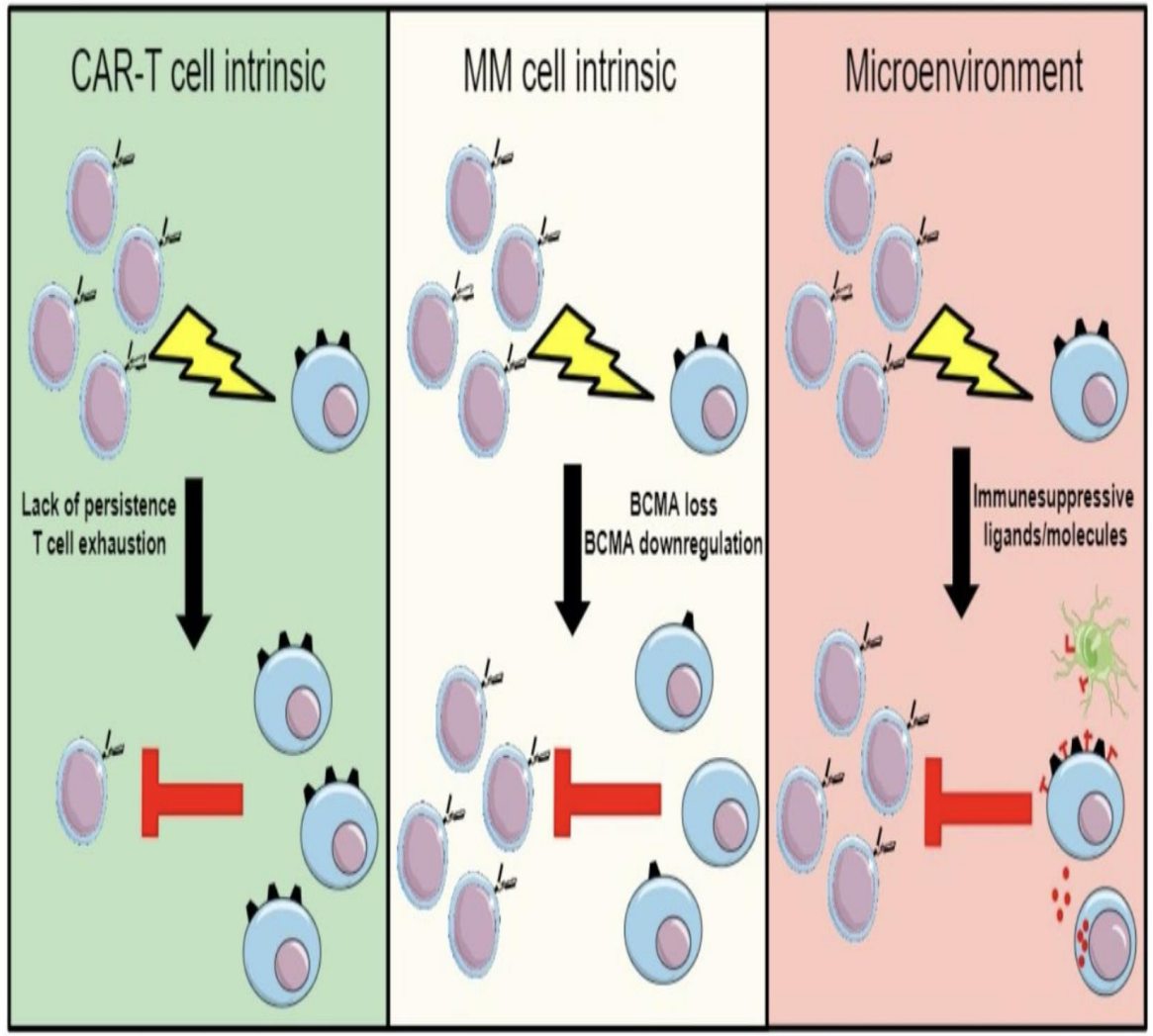
	Ide-cel Ph1 N=128	Cilta-cel Ph1b/2 N=97	Orva-cel Ph1b/2 N=62	bb21217 Ph1 N=72	CT053 Ph1b/2 N=20	P-BCMA-101 Ph1/2 N=55	GC012F Ph1 N=16	GPRC5D Ph1 N=18	ALLO-715 Ph1 N=31
CRS, % **All grades** **Grade ≥3**	84% 5%	9% 4%	89% 3%	70% 4%	77% / 83%[a] 0% / 0%	17% 0%	100% 13%	92% 5%	52% 3%
NT, % **All grade** **Grade ≥3**	18% 3%	21% 0.5%	13% 3%	16% 4%	15% / 17%[a] 8% / 0%	4% 4%	0 0	0 0	3% 0
ORR **CR**	73% ≥CR 33% (450: OR 81%, CR 39%)	97.9% ≥sCR 82.5%	92% CR 36%)	75% (≥CR 28%)	94% (≥CR 28%)	44% - 75%[b]	94% (≥CR 56%)	83%	61% in DL3 or DL 4 (n=26)
Median follow-up	13.3 mo	24.0 mo		5.8 mo	6 mo	120-508 days[b]	7.3 mo	13 wks	7.4 mo
Median DOR	10.7 mo (450: 11.3 mo)	21.8-NE mo	Not reported	17.0 mo	Not reported	Not reported	Not reached	Not reached	8.3 mo
Median PFS	8.6 mo 12.2 mo 20.2 CR/sCR	All : NR sCR: NR, 70% at 2 yrs	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported		Not reported
Median OS	24.8 mo	74% at 2 yrs Median NR	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported		Not reported

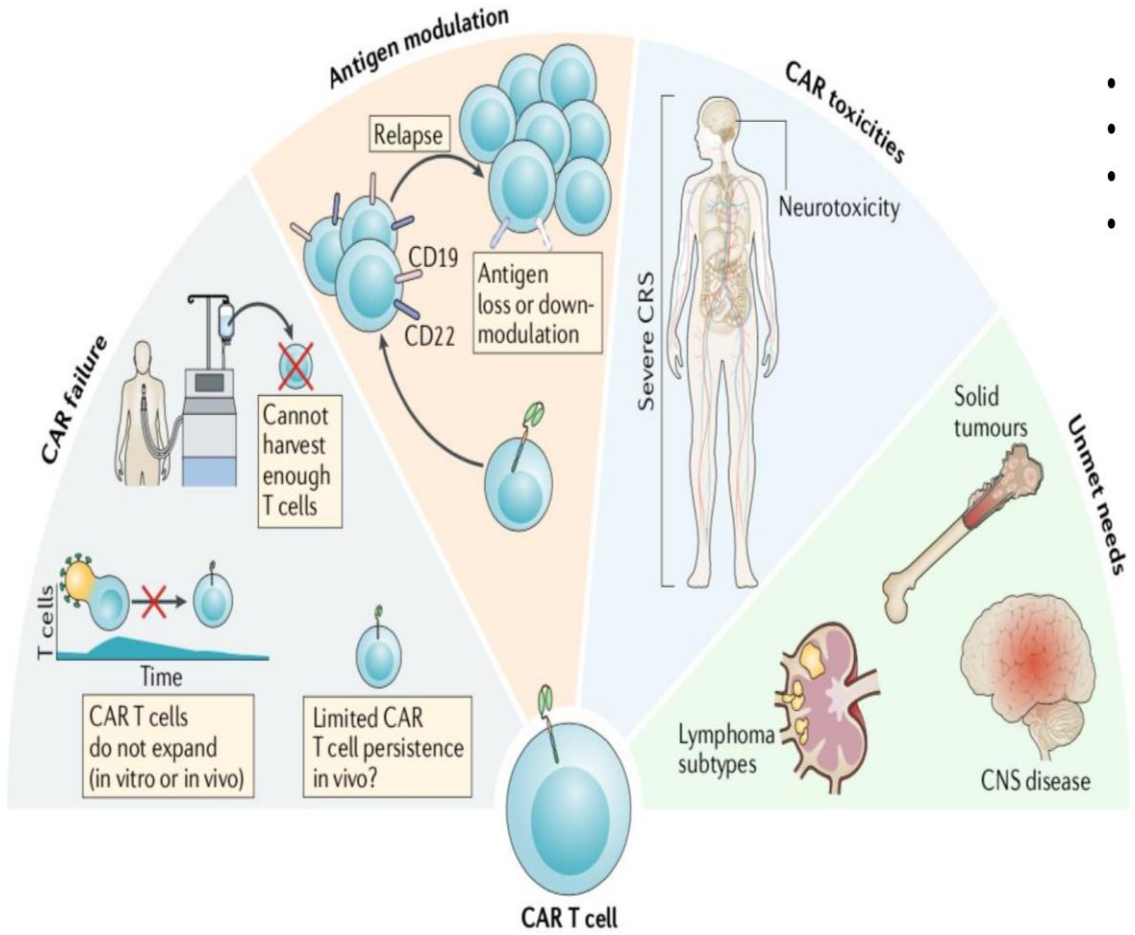
Munshi et al NEJM 2021; 705-16; Berjeda et al Lancet 2021; 398:314-24.; Lin et al; Alsina et al; Kumar et al; Costello et al; Jiang et al; Mailankody et al; Anderson et al; Usmani et al ASH/ASCO 2020,2021; Martin et al; Raje et al; Mailankody et al, ASH 2021

R/R MM'da BCMA Hedefli Çalışmalar

Çalışma	Faz	Planlanan N	Birincil Sonlanım(lar)	Tedavi
KarMMa-3 (NCT03651128)	III	381	PFS	Idecabtagene vicleucel vs standard triplet regimens (DPd, DVd, or IRd)
KarMMa-2 (NCT03601078)	II	181	ORR, CR Erken NÜKS!!!!	Idecabtagene vicleucel
KarMMa (NCT03361748)	II	150	ORR	Idecabtagene vicleucel
CARTIFAN-1 (NCT03758417)	II	60	ORR	LCAR-B38M (JNJ-4528)
CARTITUDE-1 (NCT03548207)	I/II	118	Safety, ORR	LCAR-B38M (JNJ-4528)
PRIME (NCT03288493)	I/II	180	Safety, ORR, DoR	P-BCMA-101
EVOLVE (NCT03430011)	I/II	200	Safety, ORR	JCARH125
CRB402 (NCT03274219)	I	74	Safety	bb21217
UNIVERSAL (NCT04093596)	I	90	Safety	ALLO-715

Kullanımı Kısıtlayan veya Etkiyi Azaltan Faktörler



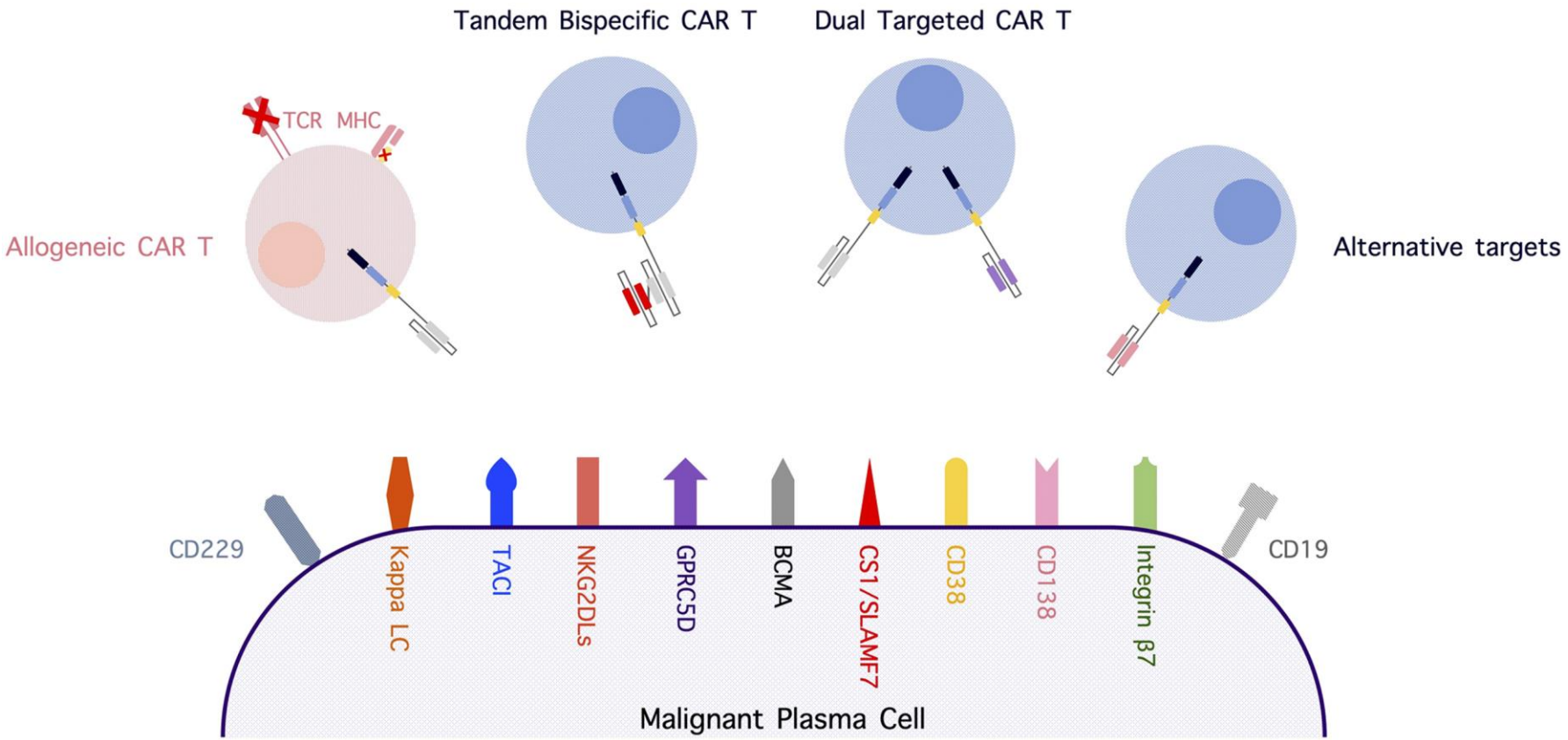


- No GVHD
- Allogeneic OTS
- Less risk of CRS
- Alternate killing mechanisms mitigate antigen escape

NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY

Nirali N. Shah and Terry J. Fry https://doi.org/10.1038/s41571-019-0184-6

Gelecek Perspektifi



Wudhikan K, ASH Education Book 2020

bb21217: R/R MM'da BCMA Hedefli CAR-T Hücre

- **bb21217**
  - Idecabtagene vicleucel (bb2121) ile aynı yapıyı kullanıyor
  - PI3K inhibitörü bb007 ile kültüre edilerek daha hafıza-benzeri fenotipte T hücresi zenginleştirilmesi sağlanıyor
  - Zenginleştirilmiş CAR-T hücrelerinin daha uzun süre fonksiyon göstereceği düşünülüyor
  - Fonksiyonel CAR-T'lerin süregenliği yanıt süresi açısından da önemli bir belirleyici.

927 Updated Results from an Ongoing Phase 1 Clinical Study of bb21217 Anti-Bcma CAR T Cell Therapy

Program: Oral and Poster Abstracts
Type: Oral
Session: 653. Myeloma: Therapy, excluding Transplantation: Novel Therapy for Relapsed Myeloma
Hematology Disease Topics & Pathways:
Biological, multiple myeloma, Diseases, Therapies, CAR-Ts, Plasma Cell Disorders, Lymphoid Malignancies

Monday, December 9, 2019: 6:45 PM
Valencia A (W415A), Level 4 (Orange County Convention Center)

Jesus G. Berdeja, MD[1], *Melissa Alsina, MD*[2], *Nina D. Shah, MD*[3], *David S. Siegel*[4], *Sundar Jagannath, MD*[5], *Deepu Madduri, MD*[5*], *Jonathan L. Kaufman, MD*[6], *Nikhil C Munshi, MD*[7], *Jacalyn Rosenblatt, MD*[8], *Jagoda K. Jasielec, MD*[9], *Yi Lin, MD, PhD*[10], *Ashley Turka*[11*], *Lyh Ping Lam, PharmD, RPh*[11*], *Monica Massaro, MPH*[11*], *Timothy B. Campbell, MD, PhD*[12*], *Kristen Hege*[12], *Fabio Petrocca, MD*[11*] *and Noopur S. Raje, MD*[13]

22 hasta, medyan 7 sıra tedavi (4-17), 19u dara, 13'ü bort/len/karf/pom/dara

Medyan 23 hafta takip, 13/22 sit. sal. Send, 5 nörotoksisite

%83 GYO, daha uzun erimli yanıtlar(?)

Sunumu bekliyor olacağız…

Friedman. Hum Gen Ther. 2018;29:585. Fraietta. Nat Med. 2018;24:563.

CAR-T Hücre Kokteyli

A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial

Zhiling Yan, Jiang Cao*, Hai Cheng, Jianlin Qiao, Huanxin Zhang, Ying Wang, Ming Shi, Jianping Lan, Xiaoming Fei, Lai Jin, Guangjun Jing, Wei Sang, Feng Zhu, Wei Chen, Qingyun Wu, Yao Yao, Gang Wang, Jing Zhao, Junnian Zheng†, Zhenyu Li†, Kailin Xu†*

Summary

Background Anti-B-cell maturation antigen (BCMA) chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy has been shown to have activity in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Reports have suggested that a small subgroup of less differentiated myeloma clones express CD19 and anti-CD19 CAR T-cell therapy has shown activity in some of these patients. We aimed to assess the activity and safety of a combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.

Lancet Haematol 2019

Published Online
August 1, 2019
http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30115-2

See Online/Comment
http://dx.doi.org/10.1016/

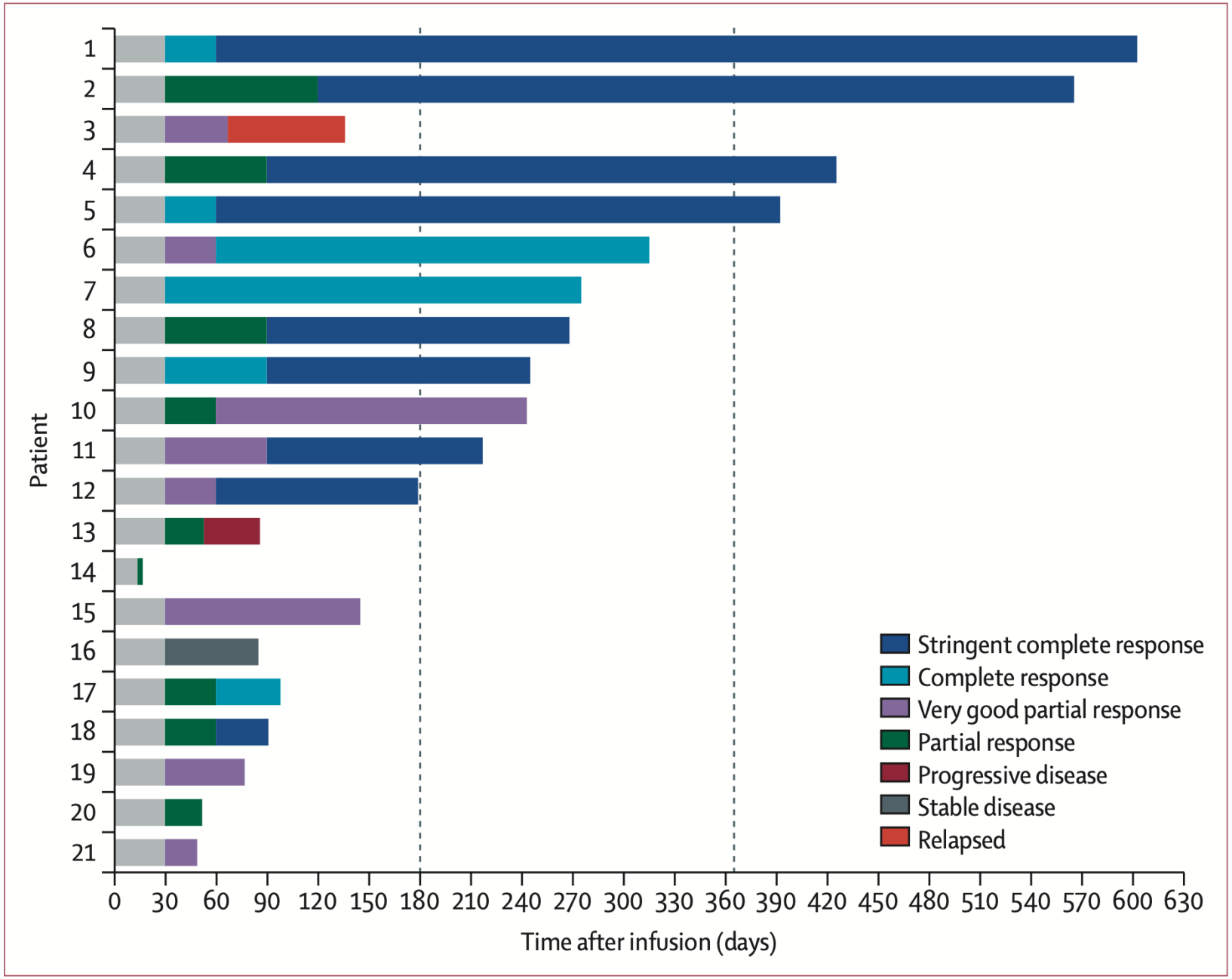


Figure 2: **Response assessment after infusion of CAR T cells**
Dotted lines mark 6 months and 12 months after infusion.

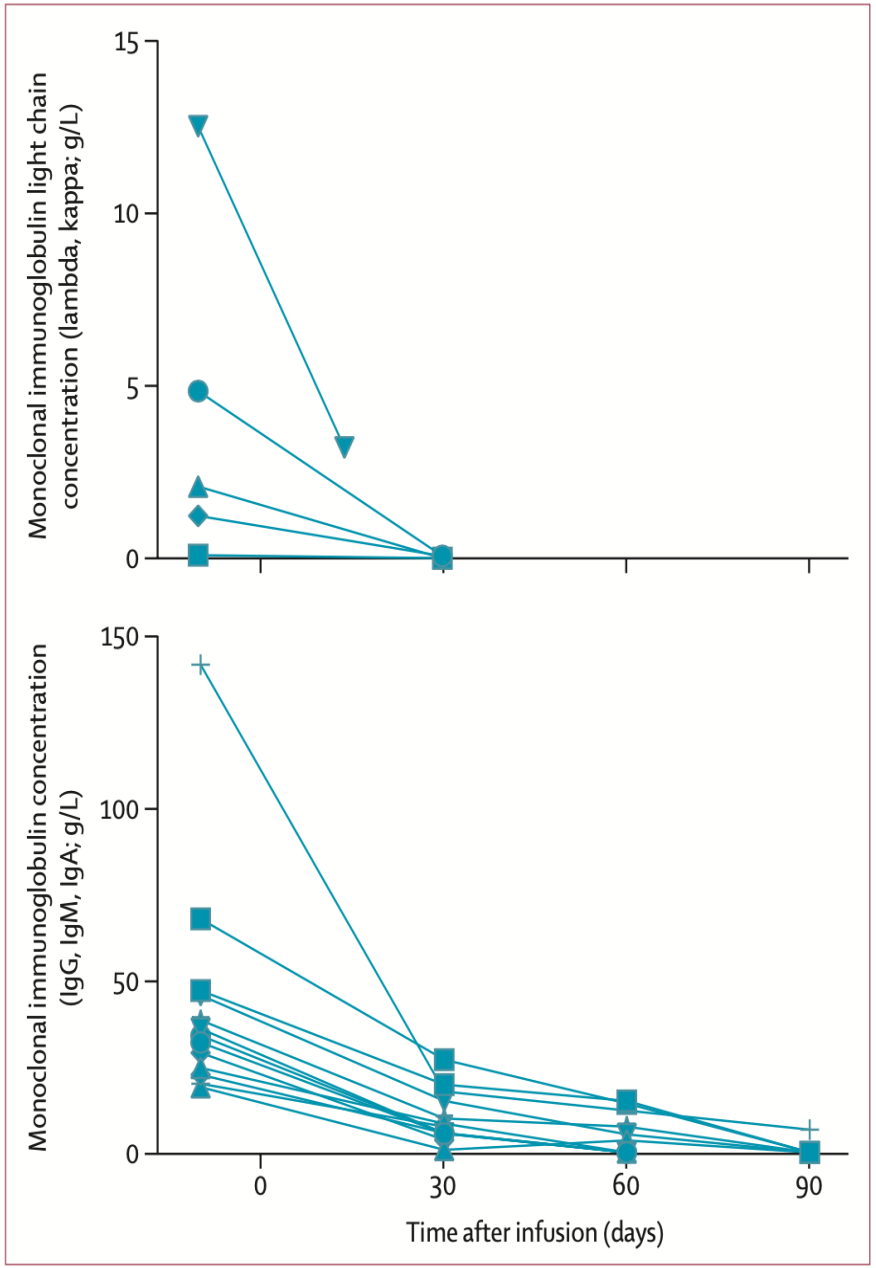


Figure 3: **Changes in monoclonal immunoglobulin concentration from baseline**
Each line represents a single patient.

MM’da CAR-T Hücre Tedavisinde Değişik Hedefler

Target	Agents
CD38	Daratumumab, Isatuximab, MOR202
CS1 (SLAMF7)	Elotuzumab Numerous CAR T cells
BCMA	GSK2857916 (ADC) Numerous BiTEs Numerous CAR T cells
CD138	BT-062 (ADC)
GPRC5D	CAR, BiTE
CD229	CAR

CARAMBA çalışması

Target	Agents
NKG2D Ligands	
Lewis Y Antigen	
Surface Ig	Baylor kappa light-chain CAR
ICAM1 (CD54)	BI-505 (mAb)
CD48A	SGN-CD48A (ADC)
CD46	ADC

CD44v6 EURECART Çalışması

→ = CAR T cells in clinical trials

930 A Bispecific CAR-T Cell Therapy Targeting Bcma and CD38 for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Results from a Phase 1 Dose-Climbing Trial

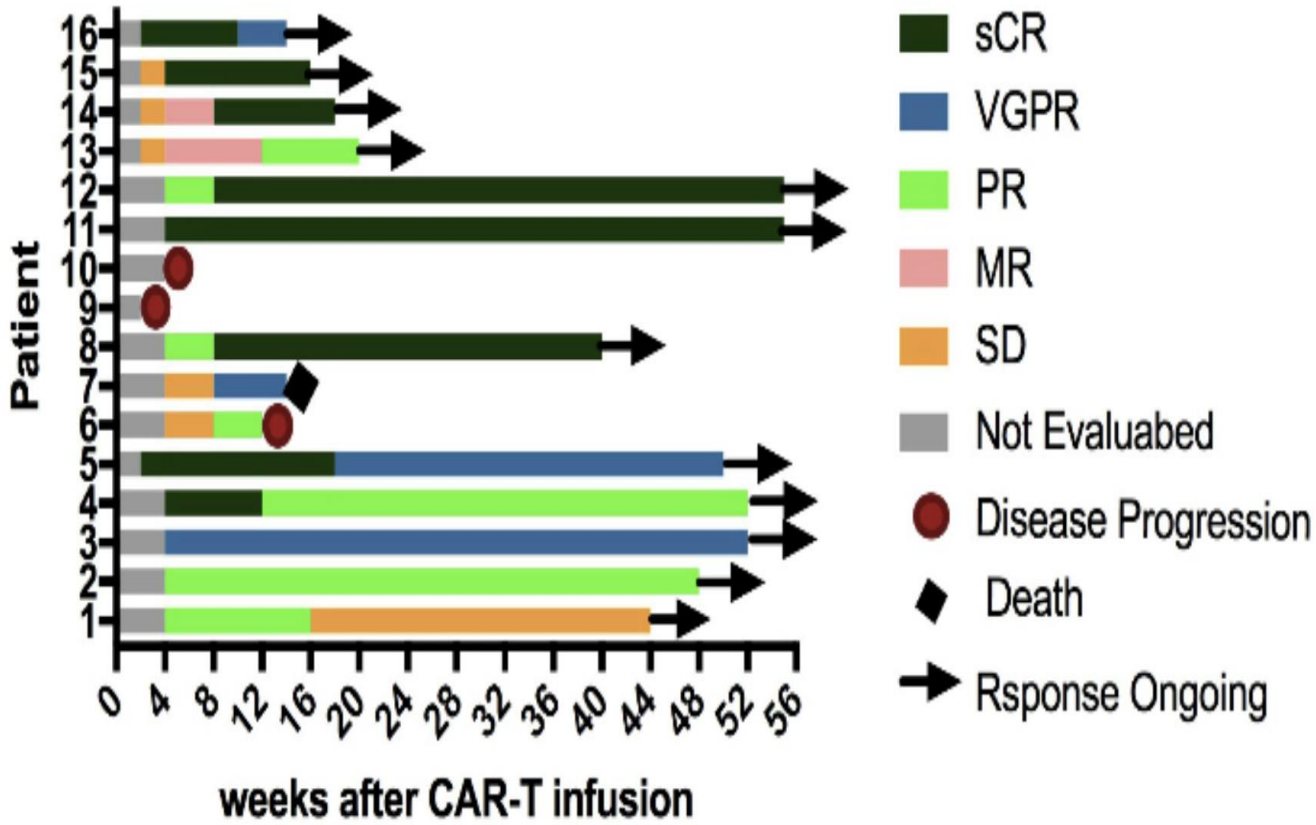
Program: Oral and Poster Abstracts
Type: Oral
Session: 653. Myeloma: Therapy, excluding Transplantation: Novel Therapy for Relapsed Myeloma
Hematology Disease Topics & Pathways:
Biological, Diseases, Adult, Therapies, Lymphoma (any), Adverse Events, CAR-Ts, Elderly, Biological Processes, Technology and Procedures, Cell Lineage, Study Population, Clinically relevant, Lymphoid Malignancies

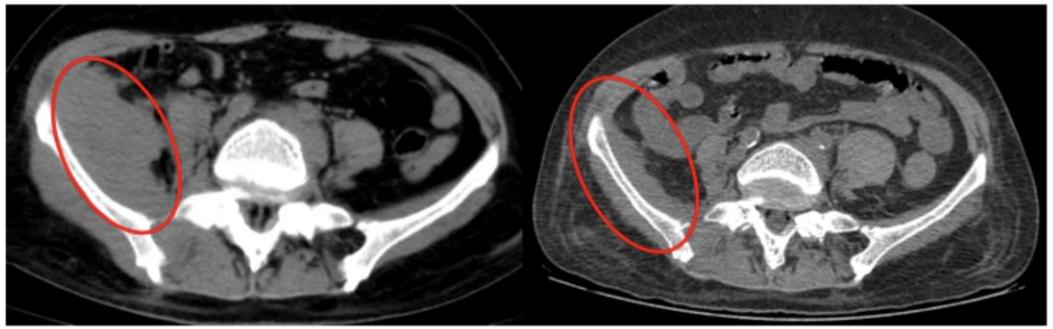
Monday, December 9, 2019: 7:30 PM
Valencia A (W415A), Level 4 (Orange County Convention Center)

Chenggong Li[1,2], **Heng Mei**[1,2*], Yu Hu, MD, PhD[1,2*], Tao Guo, MD, Ph.D[1,2*], Lin Liu, MD, Ph.D[1,2*], Huiwen Jiang[1,2*], Lu Tang[1,2*], Yaohui Wu, MD, Ph.D[1,2*], Lisha Ai, MD, Ph.D[1*], Jun Deng, MD, Ph.D[1,2*] and Dan Jin[3*]*

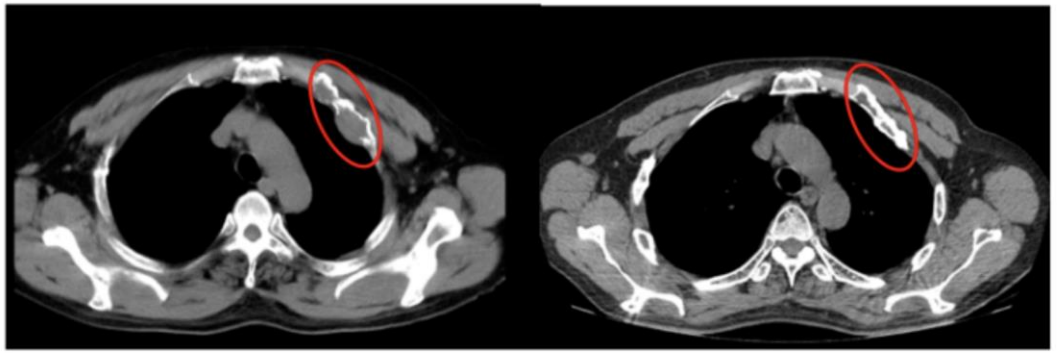
[1]Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China
[2]Hubei Clinical Medical Center of Cell Therapy for Neoplastic Disease, Wuhan, China
[3]Cellyan Therapeutics Co., LTD, Wuhan, China

Clinical Efficacy after anti-BM38 CAR-T Infusion

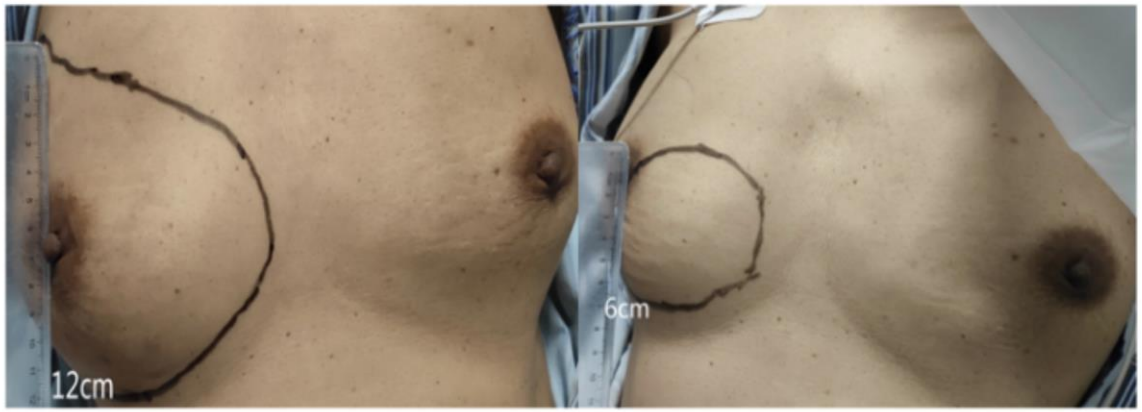




Before infusion of pt7 2 months After infusion



Before infusion of pt11 28 days After infusion



Before infusion of pt15 21 days After infusion

136 Optimal Dual-Targeted CAR Construct Simultaneously Targeting Bcma and GPRC5D Prevents Bcma-Escape Driven Relapse in Multiple Myeloma

Program: Oral and Poster Abstracts

Type: Oral

Session: 652. Myeloma: Pathophysiology and Pre-Clinical Studies, excluding Therapy: Modeling Cellular Immunity and Tumor Microenvironment in Multiple Myeloma

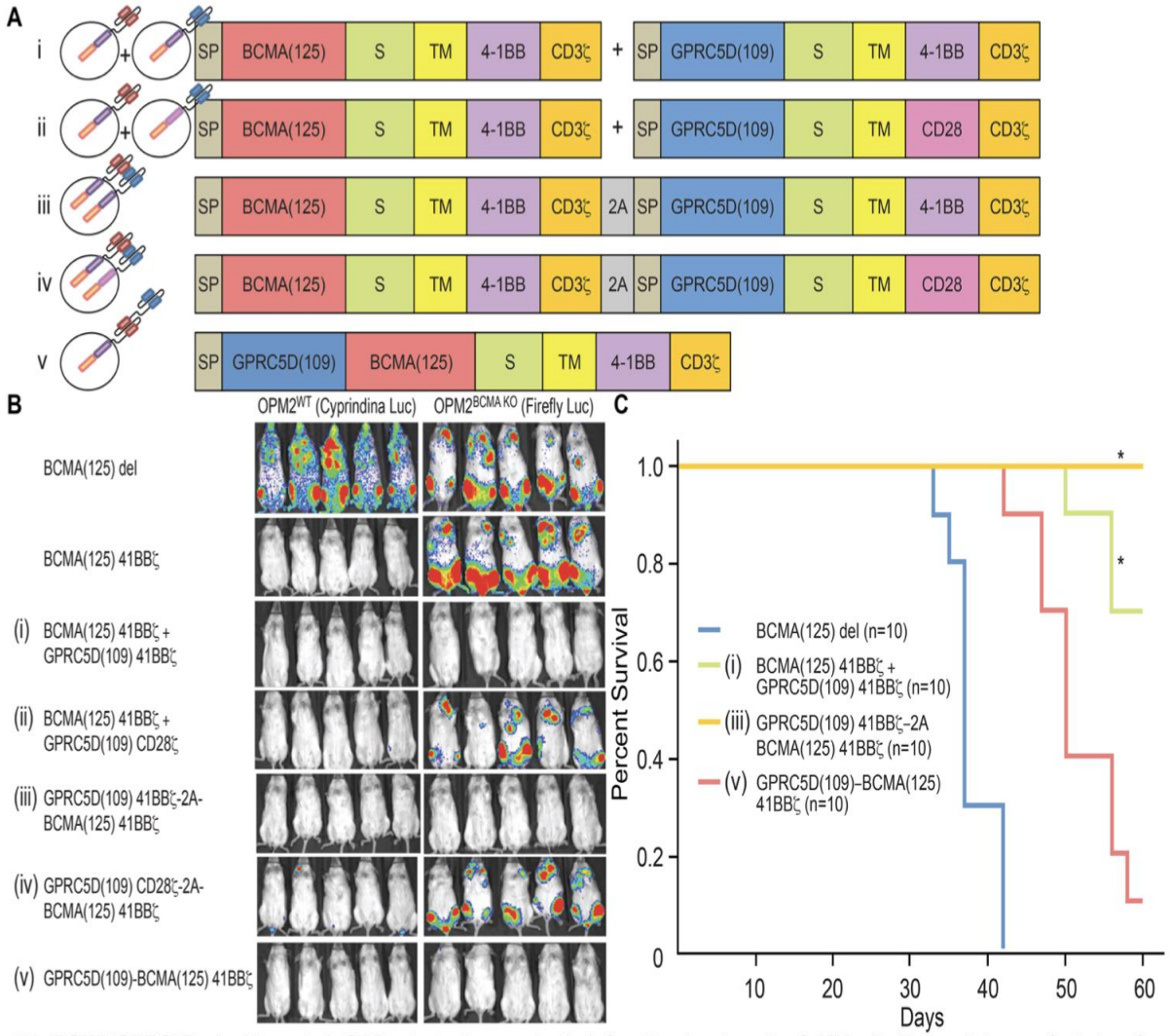
Hematology Disease Topics & Pathways:

Biological, Diseases, multiple myeloma, Therapies, CAR-Ts, Plasma Cell Disorders, immunotherapy, Lymphoid Malignancies

Saturday, December 7, 2019: 10:15 AM

Valencia A (W415A), Level 4 (Orange County Convention Center)

Carlos Fernandez de Larrea, MD, PhD[1,2], *Mette Staehr, PhD*[2*], *Andrea Lopez*[2*], *Yunxin Chen, MBBS*[2,3*], *Terence J Purdon, MS*[2*], *Khong Y. Ng, PhD*[4*], *Hans Wendel, MD*[4*], *Renier J. Brentjens, MD, PhD*[2,5] *and Eric L Smith, MD, PhD*[2,6]



(A) BCMA/GPRC5D dual-targeted CAR strategies evaluated for the treatment of MM. (i, ii) parallel manufacturing for simultaneous 50:50 infusion (iii-iv) 2 CARs expressed by 1 T cell approaches via 2A bicistronic "self-cleaving" peptide containing vector, codon optimized to avoid DNA recombination (v) Tandem-scFv, "single stalk" CAR. SP: signal peptide; S: spacer; TM: transmembrane. **(B) 4-1BB only containing dual-targeted approaches have enhanced efficacy against BCMA-negative MM cells.** 5-10% $OPM2^{BCMA\ KO}$ (firefly luciferase$^+$) cells were spiked into bulk $OPM2^{BCMA\ KO}$ (membrane-tethered cyprindina luciferase$^+$) cells for IV injection of $2x10^6$ total cells into NSG mice. Day 14, mice were randomized for treatment with 5×10^5 gene modified human T cells with either 1 of the 5 dual-targeted approaches in Fig 1A, BCMA(125)/4-1BBζ mono-targeted CAR, or BCMA(125) scFv non-signaling CAR (del) as controls. BLI, d28 shown. **(C) Dual 4-1BB containing approaches are superior to tandem scFv-single stalk design.** BCMA heterogeneous MM bearing mice, as in (Fig 1B), were treated with 2.5×10^5 gene modified cells (approaches Fig 1A i, iii, v, and BCMA(125) non signaling del CAR as control). Kaplan-Meier survival curve, days post-OPM2 injection. *$p < 0.05$ compared to tandem-scFv single stalk CAR.

129 Universal: An Allogeneic First-in-Human Study of the Anti-Bcma ALLO-715 and the Anti-CD52 ALLO-647 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

Program: Oral and Poster Abstracts
Type: Oral
Session: 653. Myeloma/Amyloidosis: Therapy, excluding Transplantation: CAR T Therapies for Myeloma: Novel Approaches and Longer-Term Follow Up Data
Hematology Disease Topics & Pathways:
multiple myeloma, Biological, Diseases, Therapies, CAR-Ts, Plasma Cell Disorders, Lymphoid Malignancies

Saturday, December 5, 2020: 9:30 AM

Sham Mailankody, MBBS[1], *Jeffrey V. Matous, MD*[2], *Michaela Liedtke, MD*[3], *Surbhi Sidana, MD*[4], *Shahbaz Malik, MD*[5*], *Rajneesh Nath, MD*[6], *Olalekan O. Oluwole, MBBS, MPH*[7], *Erin E. Karski*[8*], *Wade Lovelace*[8*], *Xiangdong Zhou, PhD*[8*], *Srinand Nandakumar, PhD*[8*], *Arun Balakumaran, MD, PhD*[8] *and Parameswaran Hari, MBBS, MD*[9]

Etkiyi Azaltan Faktörlerin Üstesinden Gelmek

- Daha erken basamaklarda CAR-T Hücre tedavilerini kullanmak
- T Hücre alt popülasyonlarında zenginleştirmeye gitmek (Hafıza-benzeri T Hc'leri gibi)
- Eş-zamanlı CD19 veya GPRC5D gibi antijenleri hedeflemek
- BCMA ifadesini artırmak (gama sekretaz inh..)
- Allo-CAR, u-CAR konseptlerinin geliştirilmesi
- CAR-NK potansiyelini değerlendirmek(?)

PAHA'YI ve TOKSİSİTEYİ AZALTMAK!!!

Ne Kadar Erken??

Tandom Autologous Transplantation and Combined Infusion of CD19 and Bcma-Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells for High Risk MM: Initial Safety and Efficacy Report from a Clinical Pilot Study

Xiaolan Shi , Lingzhi Yan , Jingjing Shang , Su Qu , Liqing Kang , Jin Zhou , Song Jin , Weiqin Yao , Ying Yao , Shuang Yan , Yong Liu , Guanghua Chen , Ziling Zhu , Huirong Chang , Depei Wu, MDPhD , Lei Yu , ChengCheng Fu

Check for updates

Blood (2018) 132 (Supplement 1): 1009.

https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117964

Pt	Age,Sex /Isotype	R-ISS	Response after induction	MRD after induction	Response after auto-HSCT	MRD after auto-HSCT	BCMA% on myeloma cells	CART-BCMA T cells infused (per kg)#	Peak CART expansion folds in blood: qPCR	CRS stage	Response (duration, months)	MRD latest
01	M 48 /IgD λ	II	VGPR-trace	1.51%	CR	NA	75.20	2×10^7	536.90	1	CR（11+）	negative（8+）
02	M 63 /IgG κ	II	PR (73.30%)	1.63%	PR (82.90%)	0.82%	81.80	6×10^7	2799.61	2	VGPR-trace（8+）	0.50*10E-4（8+）
03	M 53 / IgG κ	II	SD	1.30%	PR (52.00%)	0.01%	71.40	5×10^7	1059.54	1	VGPR-trace（6+）	negative（6+）
04	M 51/κ	III	CR	negative	CR	negative	100.00	5×10^7	10997.93	2	CR（3+）	1.10*10E-4（3+）
05	M 65 /IgG κ	III	PR (79.20%)	0.34%	VGPR（90.97%）	6.20*10E-3	93.70	5×10^7	1026.33	1	VGPR-trace（3+）	negative（3+）
06	M 55 /IgG κ	II	PR (84.70%)	0.35%	PR (87.00%)	3.10*10E-4	58.80	5×10^7	3881.36	2	VGPR（96.05%）（2+）	4.80*10E-4（2+）
07	F 51 /IgG κ	II	PR (57.80%)	0.24%	PR (73.76%)	1.50*10E-3	80.20	5×10^7	2964.72	2	VGPR-trace（2+）	negative（2+）
08	M 61 /IgA κ	III	CR	negative	CR	negative	75.00	4×10^7	900.59	2	CR（2+）	negative（2+）
09	M 57 /IgG κ	NA	SD	negative	VGPR（97.05%）	negative	99.40	5×10^7	982.54	1	VGPR-trace（2+）	negative（2+）

CAR-T Cells in Earlier Lines of Therapy

- KarMMA-3: 2-4 prior lines of therapy
  - 2:1 Ide-cel vs standard of care
- CARTITUDE-5: NDMM not planned for initial ASCT
  - VRd+cilta-cel vs VRd+lenalidomide and dex
  - NCT04923893
- CARTITUDE-6: NDMM planned for initial ASCT
  - D-VRd+cilta-cel vs D-VRd+ASCT+D-VRd
  - NCT05257083

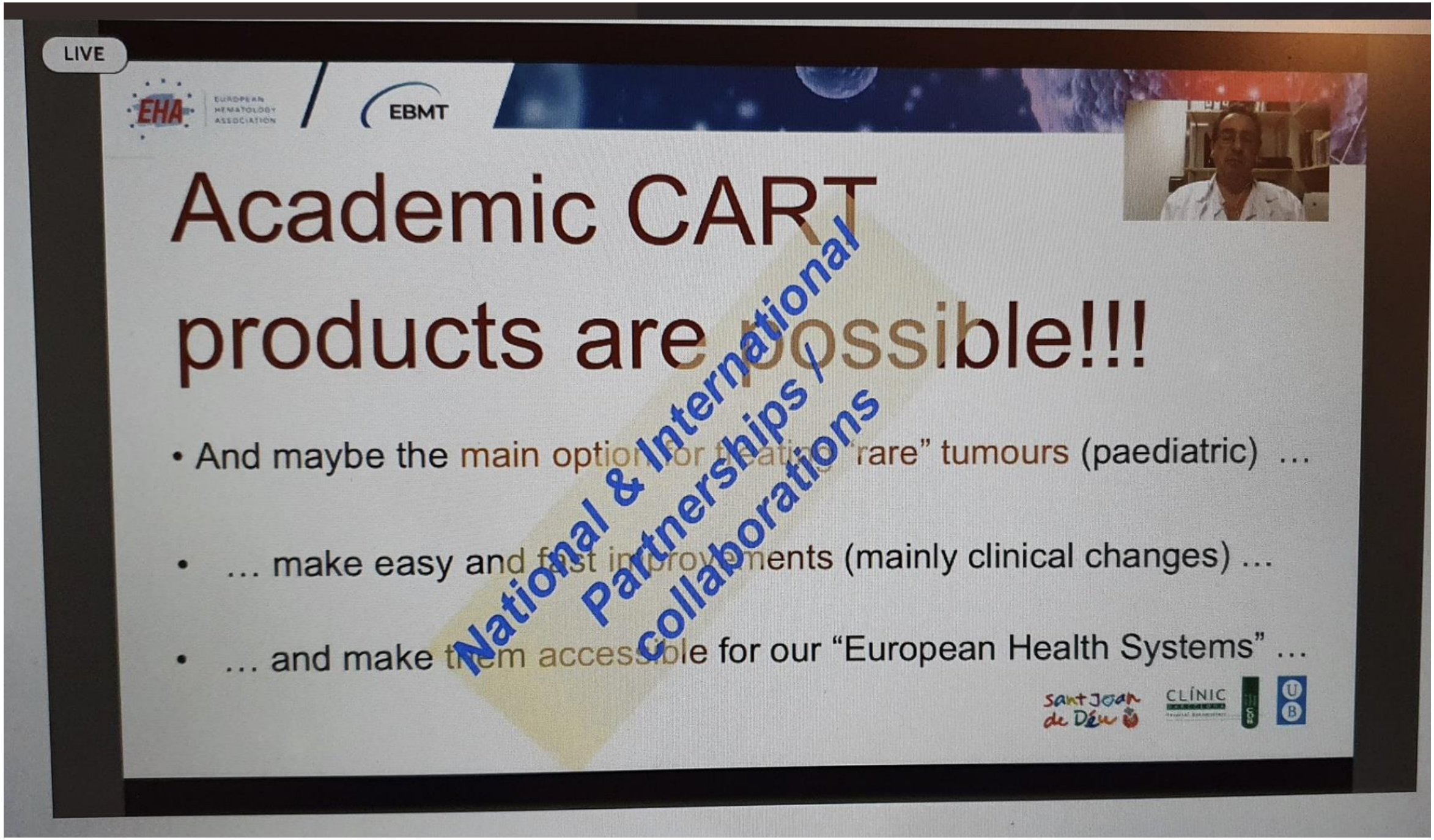
CAR T may allow patients to step off the “treadmill” of continuous treatment

Current paradigm of myeloma therapy: continuous treatment until progression

Ama ZOR bir koşu!

CAR T

One treatment (then observation)


LIVE
EHA
EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION
EBMT
Academic CART products are possible!!!
• And maybe the main option for treating "rare" tumours (paediatric) …
• … make easy and fast improvements (mainly clinical changes) …
• … and make them accessible for our "European Health Systems" …
National & International Partnerships / collaborations
sant Joan de Déu
CLÍNIC

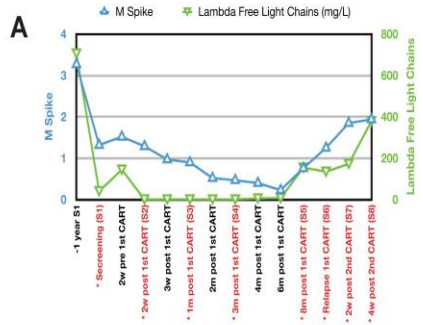
nature COMMUNICATIONS

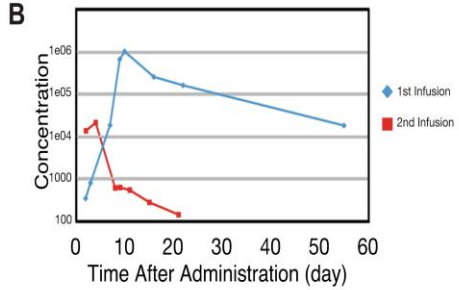
ARTICLE

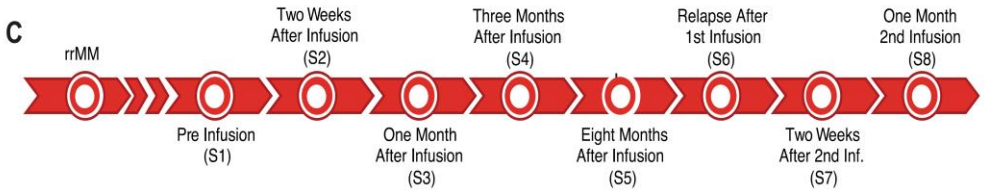
https://doi.org/10.1038/s41467-021-21177-5 OPEN

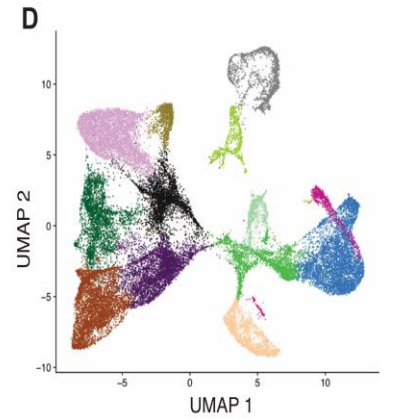
Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma

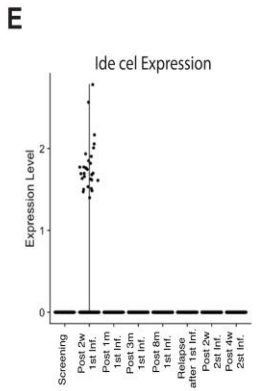
Mehmet Kemal Samur[1,2,3✉], Mariateresa Fulciniti[3], Anil Aktas Samur[1,2], Abdul Hamid Bazarbachi[3,4], Yu-Tzu Tai[3], Rao Prabhala[3,5], Alejandro Alonso[3], Adam S. Sperling[3], Timothy Campbell[6], Fabio Petrocca[7], Kristen Hege[6], Shari Kaiser[8], Hervé Avet Loiseau[9], Kenneth C. Anderson[3] & Nikhil C. Munshi[3,5✉]

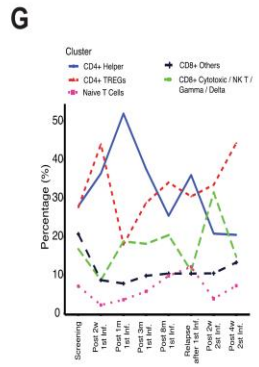

A
M Spike
Lambda Free Light Chains (mg/L)
M Spike
Lambda Free Light Chains
-1 year S1
* Screening (S1)
2w pre 1st CART
* 2w post 1st CART (S2)
3w post 1st CART
* 1m post 1st CART (S3)
2m post 1st CART
* 3m post 1st CART (S4)
4m post 1st CART
6m post 1st CART
* 8m post 1st CART (S5)
* Relapse 1st CART (S6)
* 2w post 2nd CART (S7)
* 4w post 2nd CART (S8)

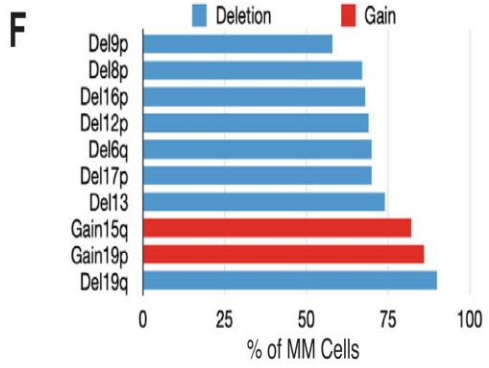

B
Concentration
1e06
1e05
1e04
1000
100
0 10 20 30 40 50 60
Time After Administration (day)
1st Infusion
2nd Infusion

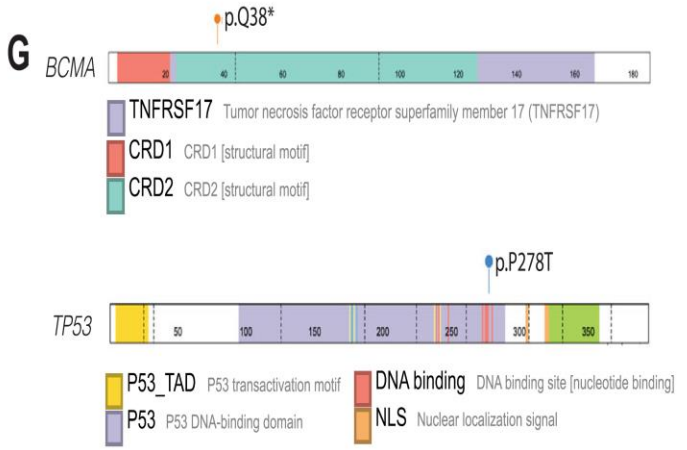

C
rrMM
Two Weeks After Infusion (S2)
Three Months After Infusion (S4)
Relapse After 1st Infusion (S6)
One Month 2nd Infusion (S8)
Pre Infusion (S1)
One Month After Infusion (S3)
Eight Months After Infusion (S5)
Two Weeks After 2nd Inf. (S7)

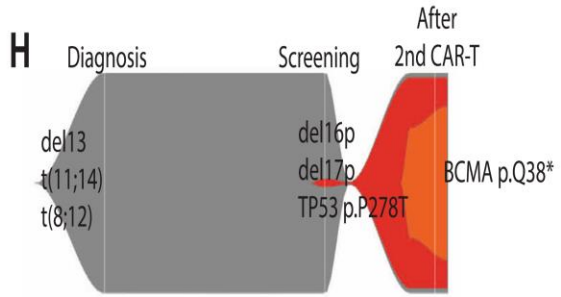

D
UMAP 2
UMAP 1
T Cells
NK Cells
Monocytes
Plasma Cells
B Cells
Erythrocytes

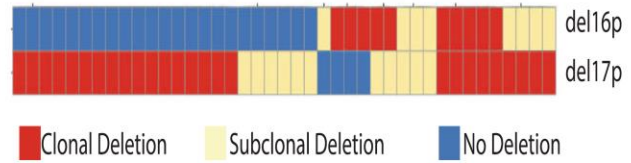

E
Ide cel Expression
Expression Level


G
Cluster
CD4+ Helper
CD4+ TREGs
Naive T Cells
CD8+ Others
CD8+ Cytotoxic / NK T / Gamma / Delta
Percentage (%)


F
Deletion
Gain
Del9p
Del8p
Del16p
Del12p
Del6q
Del17p
Del13
Gain15q
Gain19p
Del19q
0 25 50 75 100
% of MM Cells


G
p.Q38*
BCMA
TNFRSF17 Tumor necrosis factor receptor superfamily member 17 (TNFRSF17)
CRD1 CRD1 [structural motif]
CRD2 CRD2 [structural motif]
p.P278T
TP53
P53_TAD P53 transactivation motif
P53 P53 DNA-binding domain
DNA binding DNA binding site [nucleotide binding]
NLS Nuclear localization signal


H
Diagnosis
Screening
After 2nd CAR-T
del13
t(11;14)
t(8;12)
del16p
del17p
TP53 p.P278T
BCMA p.Q38*


I
del16p
del17p
Clonal Deletion
Subclonal Deletion
No Deletion

EXCEPTIONAL CASE REPORT

blood advances

Serial treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with different BCMA-targeting therapies

Adam D. Cohen,[1] Alfred L. Garfall,[1] Ahmet Dogan,[2] Simon F. Lacey,[1] Chris Martin,[3] Nikoletta Lendvai,[2] Dan T. Vogl,[1] Matthew Spear,[3] and Alexander M. Lesokhin[2,4]

[1]Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; [2]Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; [3]Poseida Therapeutics, San Diego, CA; and [4]Weill-Cornell Medical College, New York, NY

27 AUGUST 2019 • VOLUME 3, NUMBER 16

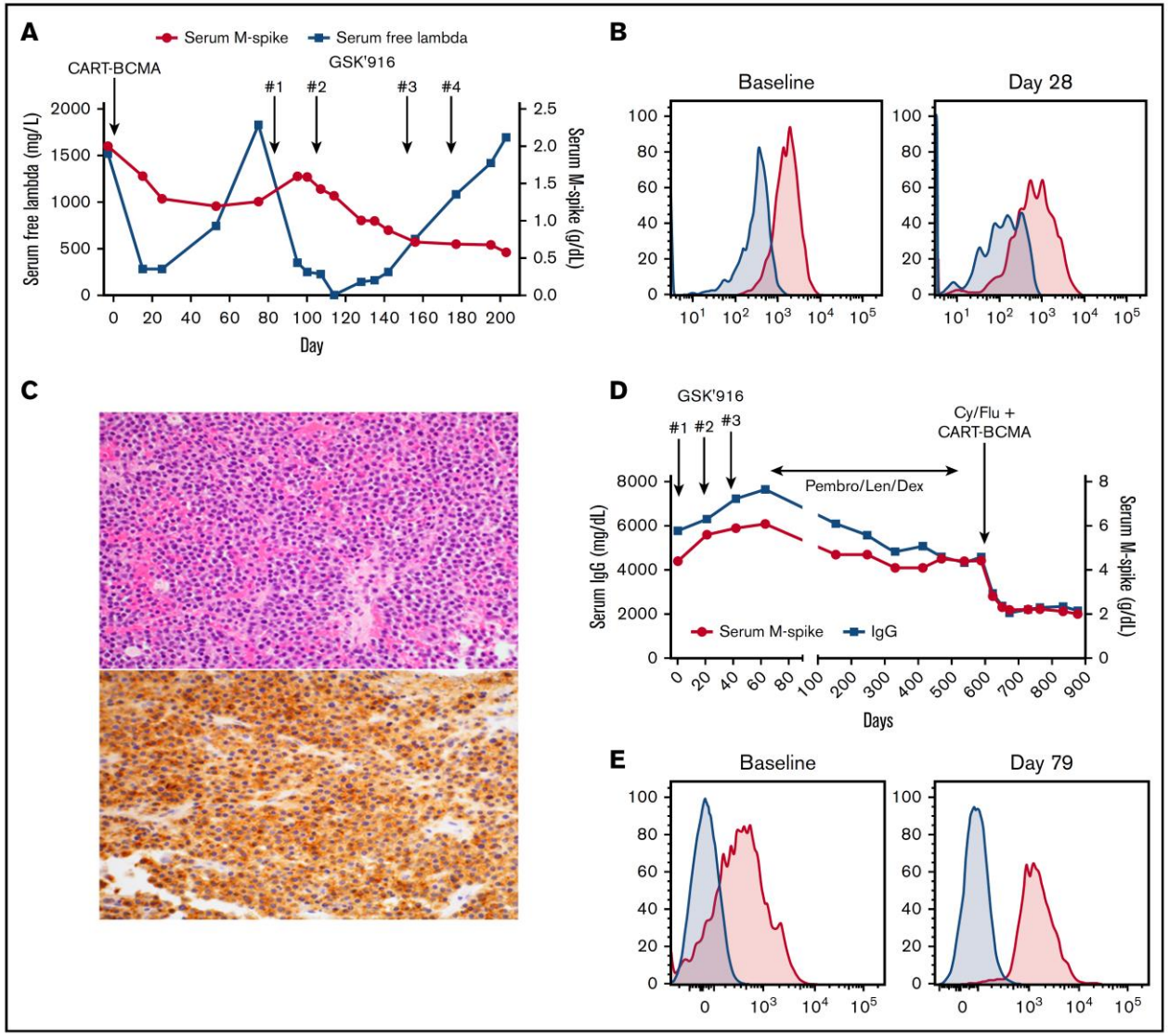


Figure 1. Treatment course and BCMA expression for patients 1 and 2. (A) Serum M-spike and free λ light chain levels for patient 1 are depicted over time, with treatment timepoints depicted by arrows. (B) Bone marrow aspirate cells from patient 1 pretreatment and 28 days post-BCMA CAR T-cell infusion were gated on live myeloma cells ($CD45^-CD38^+CD19^-CD56^+\lambda^+$) and assessed for BCMA expression (pink histogram) as described in Cohen et al.[6]Fluorescence minus 1 control (blue histogram) is also shown. (C) Biopsy of a focal bone lesion at progression post-GSK2857916 in patient 1 showed sheets of plasma cells (hematoxylin and eosin; top), with persistent BCMA expression by immunohistochemistry (bottom).[8] Magnification ×200. (D) Serum M-spike and IgG levels for patient 2 are depicted over time, with treatment timepoints depicted by arrows. (E) Bone marrow aspirate mononuclear cells from patient 2 pretreatment and 79 days post-BCMA CAR T-cell infusion was assessed for BCMA expression by flow cytometry, gating on live myeloma cells ($CD45^-CD38^+CD138^+CD19^-$, pink histograms) or nonplasma cells ($CD45^+CD38^-CD138^-$, blue histograms). Patient 1 treated on NCT02546167[6]; patient 2 treated on NCT03288493.[9] Cy, cyclophosphamide; Dex, dexamethasone; Flu, fludarabine; GSK′916, GSK285916 (NCT02064387)[3]; Len, lenalidomide; Pembro, pembrolizumab; qPCR, quantitative polymerase chain reaction.

BCMA Therapeutics: Advantages/Disadvantages

	Antibody–Drug Conjugate	CAR T Cells	Bispecific Antibody
Advantages	Off the shelf	Personalized	Off the shelf
	Targeted cytotoxicity Not dependent on T-cell health	Targeted immuno-cytotoxicity	Targeted immuno-cytotoxicity
	No lymphodepletion No steroids	Single infusion ("one and done")	No lymphodepletion Minimal steroids
	Available to any infusion center Outpatient administration	Potentially persistent	
Disadvantages		FACT-accredited center required (hospitalization likely required)	Initial hospitalization required
	Currently requires REMS/ophtho	CRS and neurotoxicity; requires ICU and neurology services	CRS and neurotoxicity possible
	Single agent activity low in CD38-refractory patients	Dependent on T-cell health (manufacturing failures)	Dependent on T-cell health (T-cell exhaustion)
	Requires continuous administration	Requires significant social support – caregiver required	Requires continuous administration
	$$$	$$$$	$$$

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

CAR T-Cell Therapy in Multiple Myeloma

	Ide-cel Ph1 N=128 (FDA Approved)	Cilta-cel Ph1b/2 N=97 (FDA Approved)	Orva-cel Ph1b/2 N=62	bb21217 Ph1 N=72	CT053 Ph1b/2 N=20	P-BCMA-101 Ph1/2 N=55	GC012F Ph1 N=16	GPRC5D Ph1 N=18	ALLO-715 Ph1 N=31
CRS, % **All grades** **Grade ≥3**	84% 5%	9% 4%	89% 3%	70% 4%	77% / 83%[a] 0% / 0%	17% 0%	100% 13%	92% 5%	52% 3%
NT, % **All grade** **Grade ≥3**	18% 3%	21% 0.5%	13% 3%	16% 4%	15% / 17%[a] 8% / 0%	4% 4%	0 0	0 0	3% 0
ORR **CR**	73% ≥CR 33% (450: OR 81%, CR 39%)	97.9% ≥sCR 82.5%	92% CR 36%)	75% (≥CR 28%)	94% (≥CR 28%)	44% - 75%[b]	94% (≥CR 56%)	83%	61% in DL3 or DL 4 (n=26)
Median follow-up	13.3 mo	24.0 mo		5.8 mo	6 mo	120-508 days[b]	7.3 mo	13 wks	7.4 mo
Median DOR	10.7 mo (450: 11.3 mo)	21.8-NE mo	Not reported	17.0 mo	Not reported	Not reported	Not reached	Not reached	8.3 mo
Median PFS	8.6 mo 12.2 mo 20.2 CR/sCR	All : NR sCR: NR, 70% at 2 yrs	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported		Not reported
Median OS	24.8 mo	74% at 2 yrs Median NR	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported		Not reported

Munshi et al NEJM 2021; 705-16; Berjeda et al Lancet 2021; 398:314-24.; Lin et al; Alsina et al; Kumar et al; Costello et al; Jiang et al; Mailankody et al; Anderson et al; Usmani et al ASH/ASCO 2020,2021; Martin et al; Raje et al; Mailankody et al, ASH 2021

Bispecific T Cell Engagers (Bites) in Multiple Myeloma

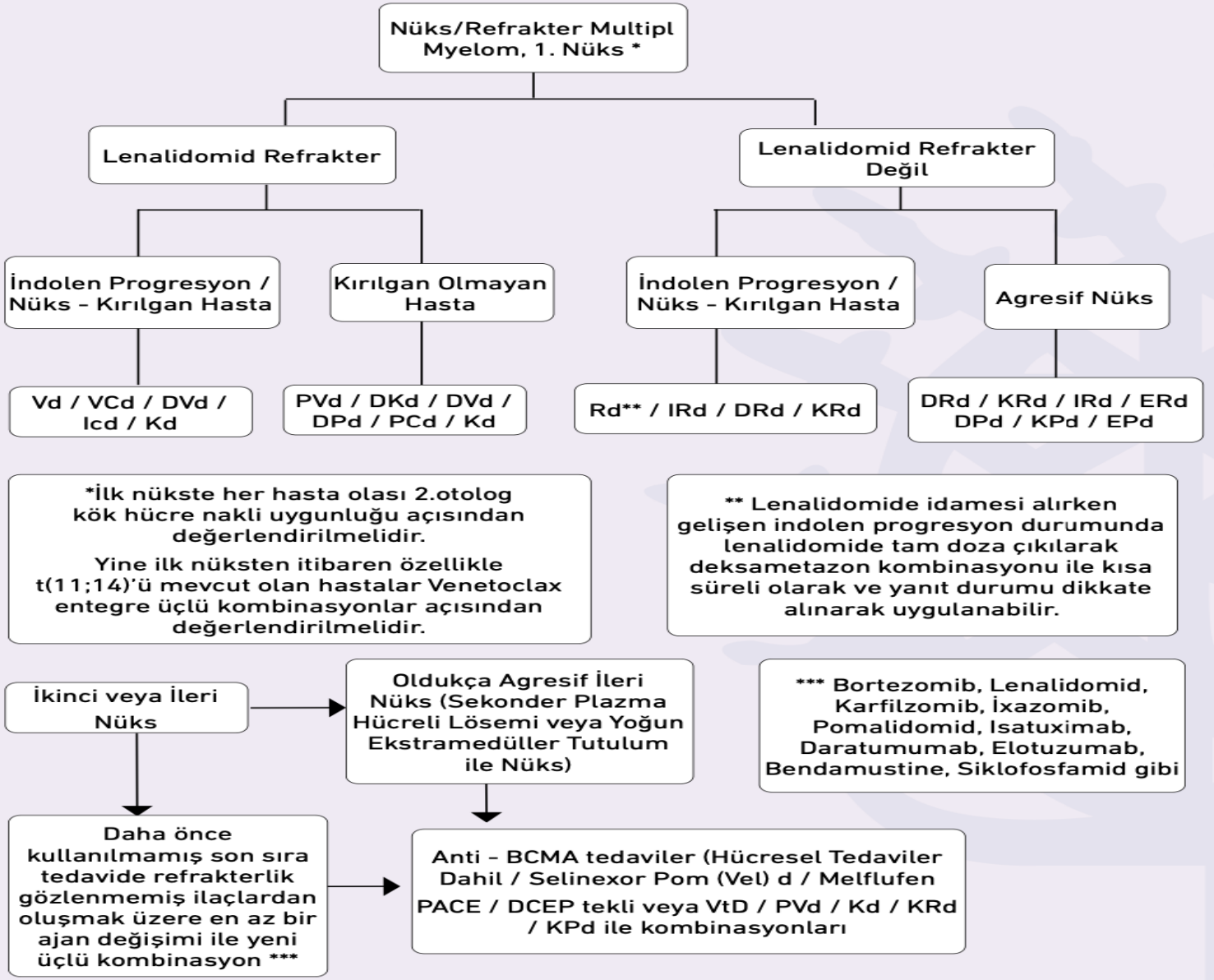
	Tesclistamab Ph2 N=165	AMG-701 Ph1 N=85	REGN5458 Ph1 N=49	PF-3135 Ph1 N=30	TNB-383B Ph1 118	Talquetamab Ph1 N=157	Cevostamab Ph1 N=53
Target	BCMA-CD3	BCMA-CD3	BCMA-CD3	BCMA-CD3	BCMA-CD3	GPRC5D-CD3	FcRH5-CD3
Dosing Schedule	QW SC 1.5mg/kg	QW IV (0.005-18 mg)	QW→Q2W IV (3-800mg) (step up)	QW SC (80-1000µg/kg) (step up)	Q3WIV ≥ 40mg (75)	SC: 405 µg/kg QW SC: 800 µg/kg Q2W (step up)	Q3W IV 20-90mg 132-198mg (1 and 2 step up)
CRS, %							
Any grade	71.5%	65%	38%	83%	69%	77% (405), 72% (800)	81%
Grade ≥3	0.6%	9%	0	0%	4%	3% (800), 0% (800)	1.2%
NT, %							
Any grade	12.7%	Not reported	4%	Not reported	5%	6%	14.3%
Grade ≥3	0		0			2%	0.6%
ORR	62% (≥CR, 28.7%)	26% (≥CR, 10%)	200-800mg 75% (≥CR, 16%)	70%(≥ CR 30%) 83% RP2D	≥ 40mg 60% (≥ VGPR 40%)	(405): 70%(≥CR,13.3%) (800): 67% (≥CR,19%)	20-90mg, 36.1% 132-198mg, 56.7%
Median follow-up	8.0 mo responders	6.5 mo	Not reported	Not reported	4.3 mo	(405) : 9.0 mo (800) : 4.8 mo	1 step up 14.3 2 step up 6.5 mo
Median DOR	Not reached	Not reached	Not reached	Not reported	Not reached	Not reached	11.5 months (C1)
Median OS	Not reached	Not reported	Not reported	Not reported		Non reported	Not reported

Garfall et al; Harrison et al; Madduri et al Chari et al; Cohen et al ASH, ASCO 2020, Trudel et al, Krishnan et al ASH 2021; Chari et al ASH 2021; Zonder et al ASH 2021; Moreau et al ASH 2021; Kumar et al ASH 2021

CAR-T Hücre Tedavisi - Özet

- Oldukça yoğun tedavi görmüş MM hastalarında erken, derin ve süreğen yanıtlar elde edilebiliyor.
- Toksisite yönetimi deneyimi giderek artmakta.
- Ön sıralara almak noktasındaki çekinceler her geçen gün daha fazla aşılıyor.
- Plastisitesi oldukça yüksek bir tedavi yöntemi.
- En önemli sınırlayıcıları, hemen elde edilir olmaması ve maliyet toksisitesi.
- Allojeneik CAR-T hücre çabaları ilk sınırlayıcıyı aşmamızı sağlayabilir.
- Bispesifik antikorlar ile benzer (?) yanıt oranları, bir miktar daha fazla toksisitesi, hemen elde edilir niteliğinin olmaması, gelecekteki rolünün daha öncül aşamalarda diğer hücresel tedavilere alternatif yöntem olabileceğini düşündürüyor.
- Sevindirici olan BCMA – BCMA tedavi alternatifleri arasında çapraz direnç ile ilgili henüz net bir görüşümüz olmasa da bu tarz bir çapraz direncin geçerli olmadığını gösteren olgular da bildirilmekte.

VIII. Nüks/Refrakter Multipl Myelom Tanımlar ve Yönetim



* Tedavinin her aşamasında eğer mevcut ise klinik çalışmalar öncelikli seçenek olarak değerlendirilmelidir.

Thank You!
New district of First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine
Total Bed: 1200
Bed for HSCT: 46

Deneysel Hematoloji Derneği
VIII . Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi

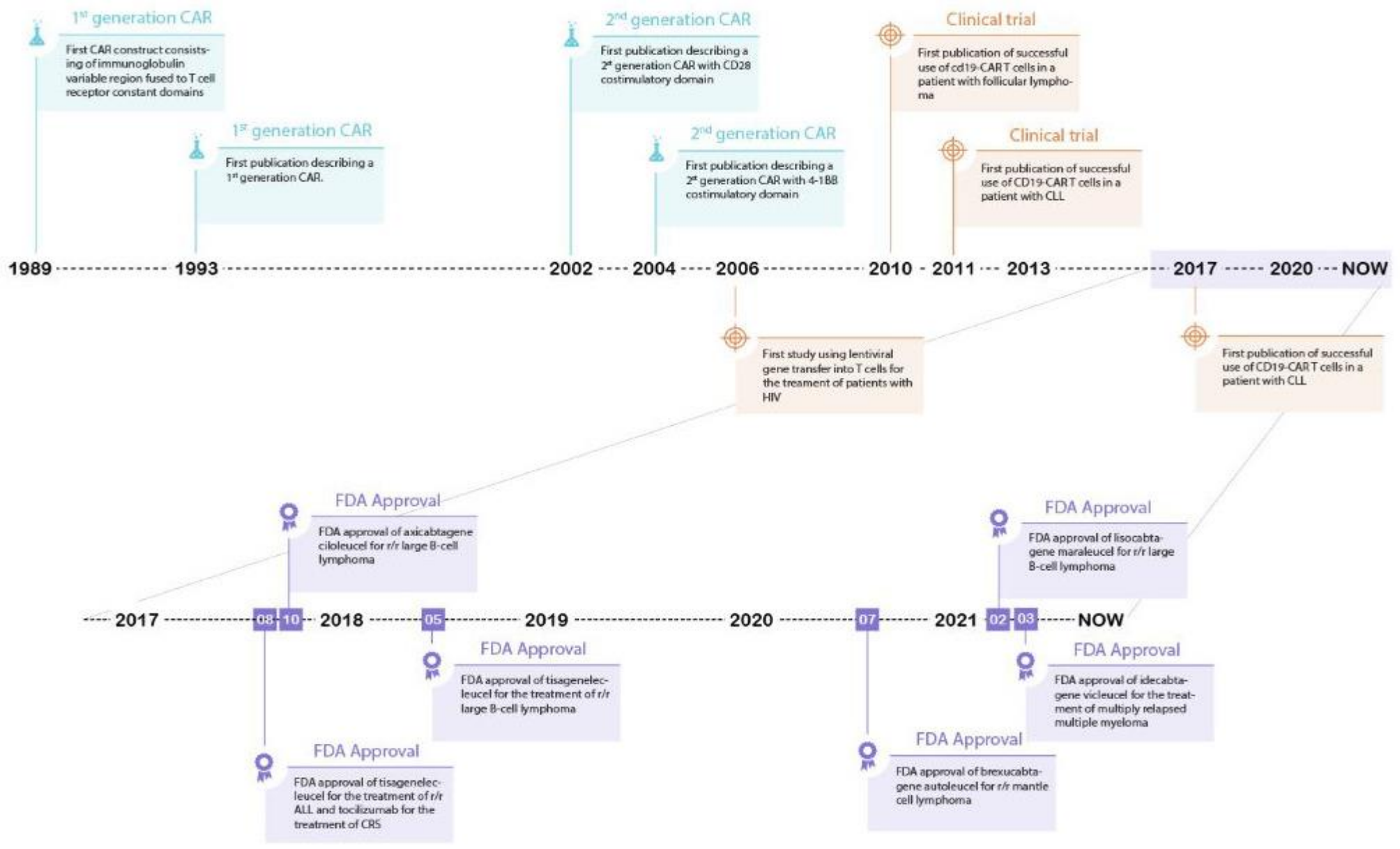
CAR T Cell Tedavisinde Komplikasyonlar ve Yönetimi

Prof. Dr. Mahmut Yeral
Başkent Üniversitesi,
Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi,
Erişkin Kemik İliği Nakli ve Kök Hücre Tedavi Ünitesi

9-11 Eylül 2022

Gaziantep

Critical care management of chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients



CA A Cancer J Clinicians, Volume: 72, Issue: 1, Pages: 78-93, First published: 06 October 2021, DOI: (10.3322/caac.21702)

US Food and Drug Administration-Approved Chimeric Antigen Receptor T-Cell Products

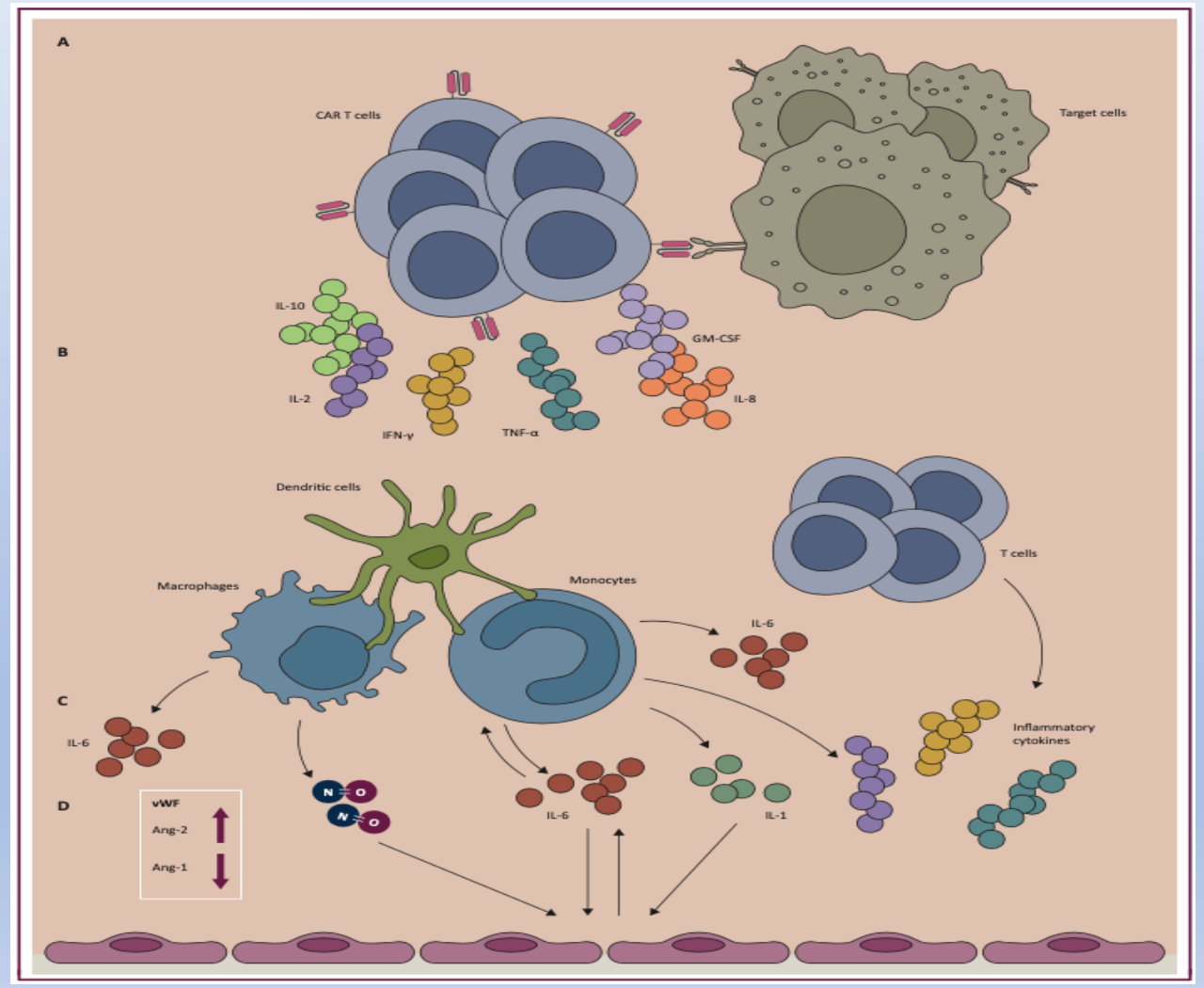
PRODUCT	TARGET	COSTIMULATORY DOMAIN	INDICATION	TURNAROUND TIME, DAYS[a]
Tisagenlecleucel	CD19	4-1BB	R/R ALL in patients aged ≤25 y; OR	22
			R/R DLBCL, R/R PMBCL, R/R high-grade BCL, R/R transformed FL after ≥2 prior lines of systemic therapy	
Axicabtagene ciloleucel	CD19	CD28	R/R DLBCL, R/R PMBCL, after ≥2 prior lines of systemic therapy	17
Brexucabtagene autoleucel	CD19	CD28	R/R MCL	15
Lisocabtagene maraleucel	CD19	4-1BB	R/R DLBCL, R/R PMBCL, R/R high-grade BCL, R/R FL grade 3B after ≥2 lines of systemic therapy	24
Idecabtagene vicleucel	BCMA	4-1BB	R/R multiple myeloma, ≥4 prior lines of systemic therapy	28

Shimabukuro-Vornhagen, Alexander et al.
CA: a cancer journal for clinicians 2022

CAR T hücreleri ile ilişkili spesifik ya da genel toksisiteler bulunmaktadır. CAR T-hücresi toksisitelerinin tanınması, yönetimi bu tedavinin güvenli ve geniş kapsamlı kullanımı için çok önemlidir.

- CRS 37% - 93%
- ICANS 23% - 67%
- B-cell aplasia/hypogammaglobulinemia 56% - 88%
- Sepsis 8% - 16%

Sitokin salınım sendromu- Fizyopatoloji



Schubert, M-L et al. *Annals of oncology : official j ournal of the European Society for Medical Oncology* 2021

Sitokin salınım sendromu-
Klinik

CRS, ateş ile ilişkili yorgunluk, miyalji, artralji, titreme veya anoreksi ile ilişkili yapısal semptomlarla kendini gösterir, ancak hızla hipotansiyon, taşikardi, aritmi, takipne ve hipoksi, solunum yetmezliği, kılcal sızıntı, koagülopati, şok ve organ işlev bozukluğuna ilerleyebilir. CRS geliştirme riski hastalık, prosedür ve ürünle ilgili çeşitli faktörlere bağlıdır.

Sitokin salınım sendromu-

CD19'a yönelik CAR T hücre tedavisinde CRS ile ilişkili risk faktörleri

- Hastalık yükü
- ALL altta yatan hastalık olarak
- Yüksek sayıda uygulanan CAR T hücresi
- CAR T hücre ileri derecede expansiyonu
- CAR T hücre tedavisi öncesi trombositopeni ve endotel aktivasyonu
- Fludarabin ve siklofosfamid ile lenfosit deplesyon tedavisi
- CD28 co-stimulatory domain

Sitokin salınım sendromu-
Başlangıç ve prediktif değerler

CRS'nin başlamasına kadar geçen medyan süre, kullanılan spesifik CAR T-hücresi ürününe ve hedeflenen hastalığa bağlı olarak değişir

4-1BB (CD137) içeren tisa-cel için, CRS gelişme ALL için 3. günde ve DLBCLiçin 7. günde zirve yapar.

Co-stimulatory domain- CD28 içeren axi-cel veya brexu-cel ile tedavi edilen hastalarda CRS semptomlarının başlangıcı 2. günden sonra

- CRP
- Ferritin
- CAR T-hücresi uygulamasından sonraki 36 saat içinde ≥38.9C ateşle birlikte MCP-1 yükselmesi, yüksek dereceli CRS'yi öngörmede daha yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermiştir.

Sitokin salınım sendromu-
ASTCT Konsensüs Derecelendirmesi

CRS Parametresi	1. derece	2. derece	3. derece	4. derece
Ateş	Sıcaklık ≥38°C	Sıcaklık ≥38°C	Sıcaklık ≥38°C	Sıcaklık ≥38°C
		ile birlikte		
Hipotansiyon	Hiçbiri	Vazopressör gerektirmeyen	1 vazopressör gerektiren	>1 vazopressör gerektiren
		ve/veya		
Hipoksi	Hiçbiri	Düşük akışlı O_2 (≤6 l/dk; nazal kanül)	Yüksek akışlı O_2 (≥6 l/dk; yüksek akışlı nazal kanül, maske, NIV)	Pozitif basınç gerektiren (örn. CPAP, BiPAP, entübasyon ve mekanik ventilasyon)

Biology of Blood and Marrow Transplantation
Volume 25, Issue 4 April 2019, Pages 625-638

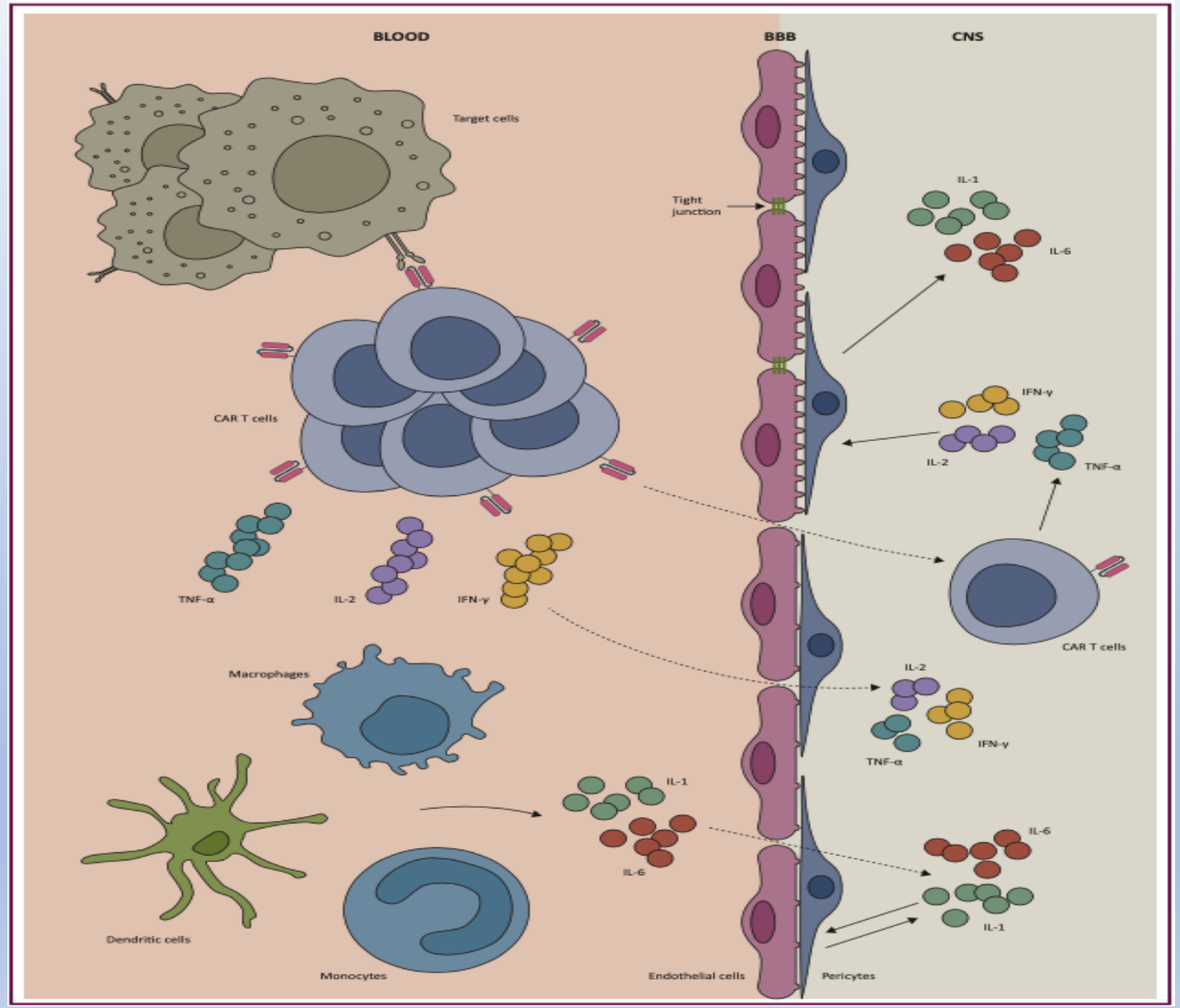
Sitokin salınım sendromu-yönetimi

- **Derecece I**-Ateş düşürücüler, IV hidrasyon
  enfeksiyon etkeni araştırılması; anti-enfektif tedavi başlatmak
- **Derecece II**-CRS derece 1 IV sıvı boluslarının destekleyici yönetimine devam edilir
  Ek oksijen
  Tocilizumab (≥30 kg hastalarda 8 mg/kg; < 30 kg VA hastalarda 12 mg/kg ; IV uygulama; maks 800 mg/doz)
  ± kortikosteroidler (6-8 saatte bir 10 mg deksametazon veya metilprednizolon eşdeğeri)
- **Derecece III-**Derece 1 CRS'nin destekleyici yönetimine devam edilir
  YBU yönetimi düşünülür
  Vazopresör desteği ve/veya ek O2
  Tocilizumab (≥30 kg hastalarda 8 mg/kg; < 30 kg VA hastalarda 12 mg/kg ; IV uygulama; maks 800 mg/doz)
  + deksametazon 10-20 mg IV 6 saatte bir veya metilprednizolon eşdeğeri.
- **Derecece IV** -CRS derece 1 destekleyici yönetimine devam edilir
  YBU yönetimi
  Vazopressör desteği ve/veya pozitif basınç yoluyla ek O2
  Tocilizumab (≥30 kg hastalarda 8 mg/kg; < 30 kg hastalarda 12 mg/kg ; IV; maks 800 mg/doz)
  metilprednizolon 1000 mg/gün

İmmun efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS)

- Nörotoksisite, CAR T-hücresi klinik denemelerinin %64'üne kadar gözlemlenen bir diğer yaygın akut toksisitedir.
- ICANS, CRS'nin çözülmesinden sonra CRS'den bağımsız olarak veya CRS ile birlikte ortaya çıkabilir.
- Genellikle, CAR T-hücresi uygulamasından 4-5 gün sonra ortaya çıkar, ancak CAR T-hücresi tedavisinden 3-4 hafta sonra meydana gelen gecikmeli ICANS da bildirilmiştir.
- Tipik olarak dikkat bozukluğu ve konfuzyon, afazi ile kendini gösterir. Afazi ve el yazısındaki değişiklikler erken belirti

CAR T hücre tedavisinde immün efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite sendromu



Schubert, M-L et al. *Annals of oncology : official j ournal of the European Society for Medical Oncology* 2021

CD19'a yönelik CAR T hücre tedavisinde ICANS ile ilişkili risk faktörleri

- CRS
- Önceden var olan nörolojik komorbiditeler
- Yüksek hastalık yükü
- Altta yatan hastalık- ALL
- CAR T hücre tedavisinden önce yüksek LDH, trombositopeni ve endotel aktivasyonu
- Fludarabin ve siklofosfamid ile lenf denf deplesyonu
- CAR T dizaynı : CD28 co-stimulator
- Yüksek sayıda uygulanan CAR T hücresi
- CAR T hücre ileri derecede ekspansiyonu
- CAR T-hücresi uygulamasından sonraki 72 saat içinde yüksek ferritin konsantrasyonu

CAR T hücre tedavisinde immün efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite sendromu - ASTCT - Konsensus Derecelendirmesi

Nörotoksisite Alanı	1. derece	2. derece	3. derece	4. derece
ICE puanı	7-9	3-6	0-2	0 (hasta uyandırılamaz, ICE komutlarını yapamıyor)
Bilinç düzeyi	kendiliğinden uyanır	Sese uyanır	Sadece dokunsal uyarana uyanır	Hasta uyandırılamaz veya uyandırmak için kuvvetli veya tekrarlayan dokunsal uyaranlara ihtiyaç duyar. Stupor veya koma
Nöbet	Yok	Yok	EEG'de müdahale ile düzelen, veya nonkonvülsif nöbetler olan fokal veya jeneralize herhangi bir klinik nöbet	Hayatı tehdit eden uzun süreli nöbet (>5 dk); veya Arada başlangıca dönmeden tekrarlayan klinik veya elektriksel nöbetler
Motor bulgular	Yok	Yok	Yok	Hemiparezi veya paraparezi gibi derin fokal motor zayıflık
Yüksek ICP/serebral ödem	Yok	Yok	Nörogörüntülemede fokal/lokal ödem	Görüntülemede yaygın serebral ödem; deserabral/dekortikalduruş; VI kranial sinir felci; papilödem; veya cushing üçlüsü(bradikardi hipertansiyon, abd. solunum)

Biology of Blood and Marrow Transplantation
2019 (25) 4: 625-638

ASTCT - immün efektör hücre ile ilişkili ensefalopati değerlendirmesi

ICE parametresi	Görev	Puanlama noktaları
Oryantasyon	Yıl, ay, şehir, hastaneye oryantasyon	4 × 1
Adlandırma	Üç nesneyi adlandırma yeteneği	3 × 1
Komutu takip	Basit görevleri takip edebilme	1
Yazı	Standart bir cümle yazabilme	1
Dikkat	100'den 10'a geriye doğru sayma	1

LEE et al, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2019 (25) 4: 625-638

ICANS yönetimi

I Derece
- Destekleyici yönetim
- EEG Nörogörüntüleme Lomber ponksiyon, CRS varsa Tocilizumab

II. Derece
- ICANS derece 1'in destekleyici yönetimine devam edin
- 6-8 saatte bir 10 mg deksametazon veya metilprednizolon eşdeğerini düşünün

III. Derece
- ICANS derece 1 in destekleyici tedavisi ve YBÜ ne transfer tavsiye edilir.
- Deksametazon her 6 saatte bir 10-20 mg IV veya metilprednizolon eşdeğeri
- Nöbetleri anti-epileptiklerle kontrol edin, Fokal/lokal ödemi metilprednizolon 1000 mg/gün ile tedavi edin, Hava yolu korumasını düşünün

IV. Derece
- ICANS derece 1 destekleyici tedavi ve YBÜ de yakın takip ve tedavi
- Yüksek doz metilprednizolon 1000 mg/gün
- Hava yolu koruma, örn. entübasyon ve mekanik ventilasyon Anti-epileptiklerle nöbet kontrolu
- Hiperventilasyon, hiperosmolar tedavi veya beyin cerrahisi ile ICP azaltılması

Neelapu et al. *Clinical oncology* vol. 15,1 (2018)

Hemofagositik lenfohistiyositoz/makrofaj aktivasyon sendromu

- CAR T hücreleri ile tedaviyi takiben hastalarda HLH/MAS gözlenmiştir.
- İnsidansı belirsizdir. Hastaların %1'inde meydana geldiği bildirilmiştir.
- Derece 3 CRS kriterlerini karşılayan hastalar sıklıkla HLH için tanı kriterlerini de karşıladığından, HLH/MAS'ın CRS hiperinflamasyonunun son noktasını mı yoksa ayrı bir toksik antiteyi mi temsil ettiği belirsizdi.
- ASTCT derecelendirme kılavuzları, HLH/MAS'ı CRS tanımından hariç tutmuştur ve CAR T-hücresi ile ilgili HLH/MAS tanı kriterleri tanımlandı .

Hemofagositik lenfohistiyositoz/makrofaj aktivasyon sendromu CAR-T-hücresi ile ilgili HLH/MAS için tanı kriterleri

CAR-T hücre tedavisinin CRS fazı sırasında (tipik olarak hücre infüzyonundan sonraki ilk 5 gün) bir hastada:

- Pik serum ferritin düzeyi >10.000 ng/ml yanı sıra

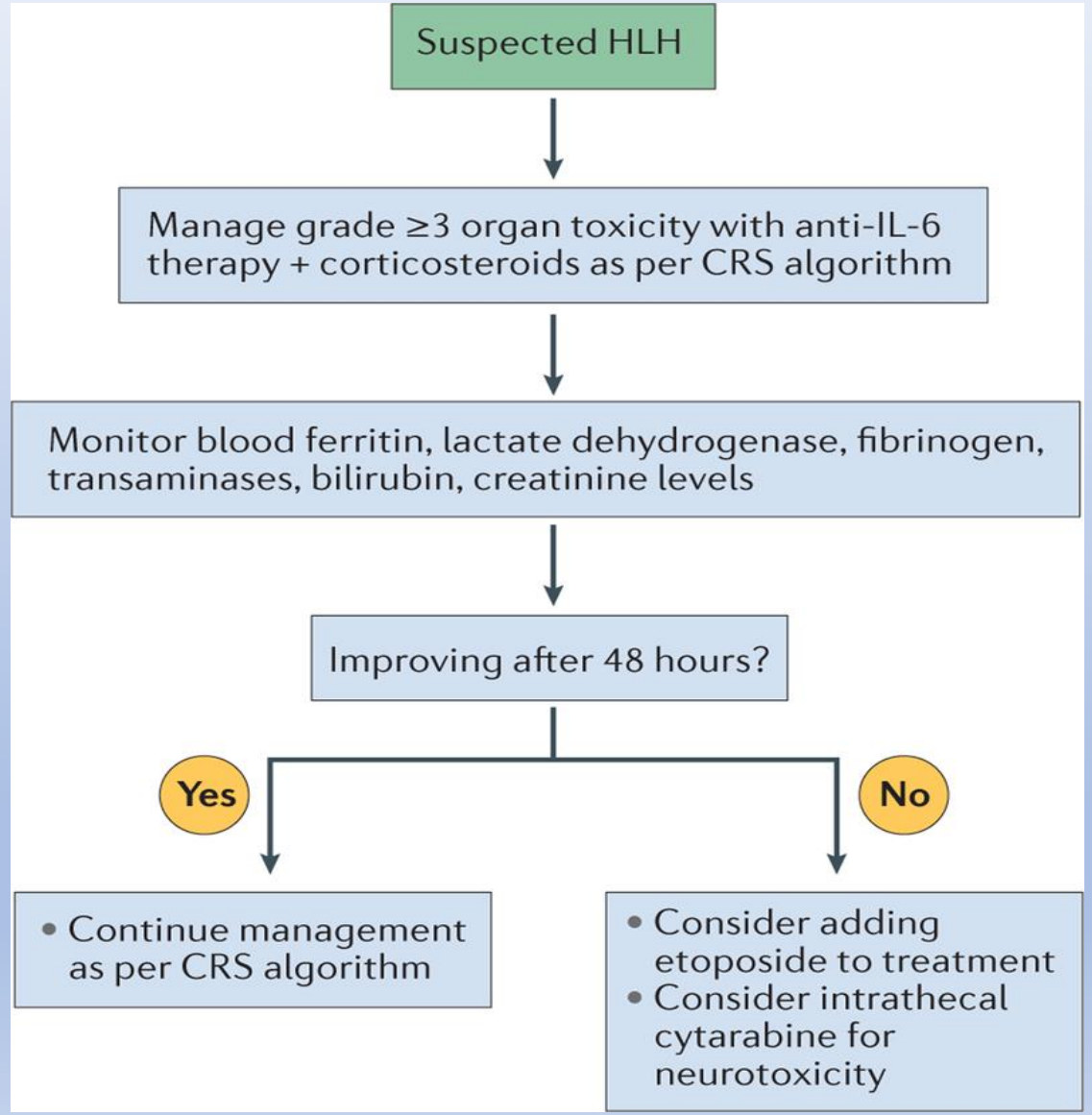
aşağıdakilerden herhangi ikisi:

- Serum bilirubin, AST veya ALT seviyelerinde Derece ≥3 artış *
- Derece ≥3 oligüri veya serum kreatinin düzeylerinde artış *
- Derece ≥3 pulmoner ödem *
- Hücre morfolojisinin ve/veya CD68 immünohistokimyasının histopatolojik değerlendirmesine dayalı olarak kemik iliği veya organlarda hemofagositoz varlığı

- *Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterlerine göre derecelendirme, sürüm 4.03 (REF. 43)

Neelapu, Sattva S et al.
Clinical oncology vol. 15,1 (2018): 47-62.

Hemofagositik lenfohistiyositoz/makrofaj aktivasyon sendromu



- Çoğu durumda, CAR T-hücresi ile ilişkili HLH/MAS'ın kortikosteroidler ve tosilizumab dahil CRS tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir.
- Dirençli HLH/MAS için etoposid ve intratekal sitarabin veya MTX ile tedavi önerilmiştir, ancak bu tartışmalıdır.
- Ayrıca, anakinra ile anti-IL-1 tedavi seçeneği

Neelapu, Sattva S et al.
Clinical oncology vol. 15,1 (2018): 47-62.

Sitopeniler

- Erken sitopeni, lenfo-tüketici kemoterapiye atfedilirken, geç sitopenilerin etiyolojisi daha az açıktır.
- Geç sitopeniler, daha çok CAR-T tedavisinde önce çok sayıda ve miktarda uygulanan kemoterapi, hematopoietik hücre transplantasyonu ve şiddetli CRS ile ilişkilendirilmiştir.
- Anemi ve trombositopeninin tedavisi, eritrosit ve trombositlerin desteğine dayanır. Granülosit koloni uyarıcı faktör
- CAR T hücre tedavisinden sonra kalıcı sitopeni, otolog veya allojenik kök hücre desteklerinin transfüzyonu ile çözülmüştür.

CAR T hücreleri ile ilişkili diğer toksisiteler

- İnfüzyon reaksiyonları
- Tümör lizis sendromu
- Enfeksiyonlar ve anti-enfektif profilaksi
- B hücre aplazisi ve hipogamaglobulinemi
- Genotoksisite ve ikincil maligniteler.

Genotoksisite ve ikincil maligniteler

- CAR T hücre tedavisinden sonra miyelodisplastik sendrom, mesane kanseri veya melanom dışı cilt kanseri gibi ikincil maligniteler bildirilmiştir,
- Hastaların daha önce almış oldukları tedaviler, malignite gelişimine katkıda bulunmuş olabilir.

Özet

- CAR-T hücre tedavisi, dirençli malignitelerin tedavisi için umut verici bir yaklaşımdır, ancak özel izleme ve yönetim gerektiren benzersiz akut toksisitelerle ilişkilidir.
- CRS ve ICANS, CAR-T-hücre tedavisinden sonra en sık görülen toksisitelerdir ve nadiren CRS, fulminan hemofagositik lenfohistiyositoza dönüşebilir.
- Şiddetli vakalar için yoğun izlem, doğru derecelendirme ve agresif destekleyici bakım, anti-IL-6 tedavisi ve/veya kortikosteroidlerle toksisitelerin hızlı yönetimi, CAR-T hücre tedavisi ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltabilir

- İmmun efektör hücre tedavisi, başta sitokin salınımı sendromu olmak üzere ciddi Yan etki ve güvenlik problemleri yüzünden morbidite ve mortalite nedenidir.
- Bu nedenle CAR hücreleri uygulamak isteyen merkezlerde alt yapı, teknik, personel, işleme özel eğitim, tecrübe ve multidisipliner çalışma şartlarının düzenlenmesine ihtiyaç vardır.

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

11 EYLÜL 2022

SALON A

bistur Turizm & Organizasyon

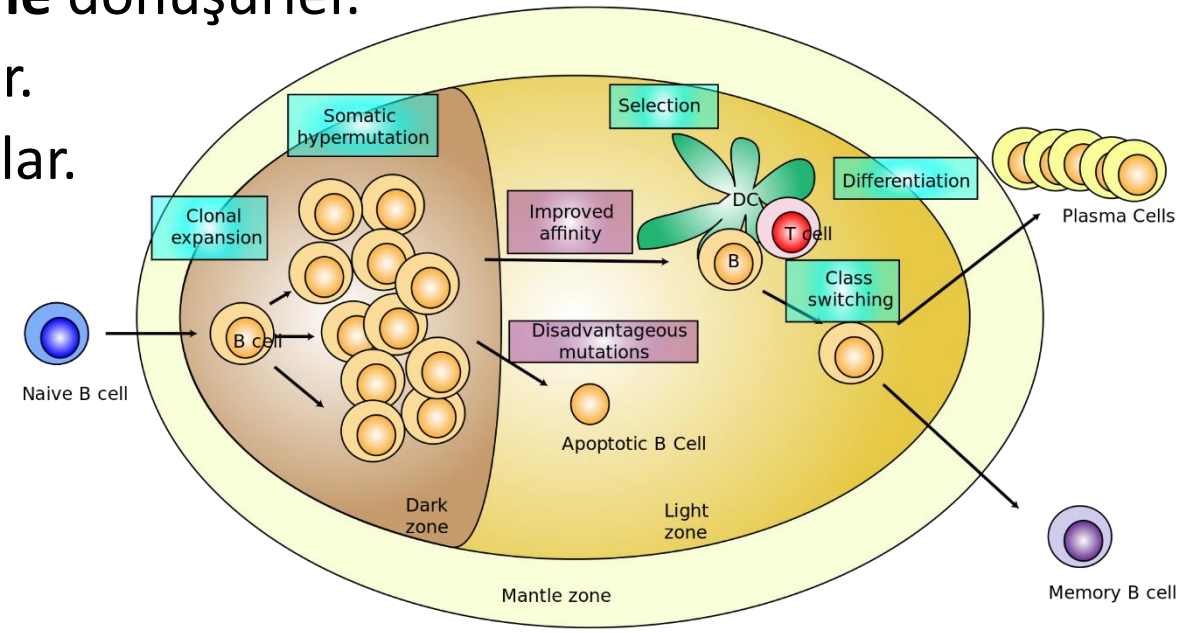
09-11 Eylül 2022

MULTİPLE MYELOMDA BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ

Prof.Dr.Orhan Ayyıldız
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji BD
11 Eylül 2022
VIII.Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji kongresi /GAZİANTEP

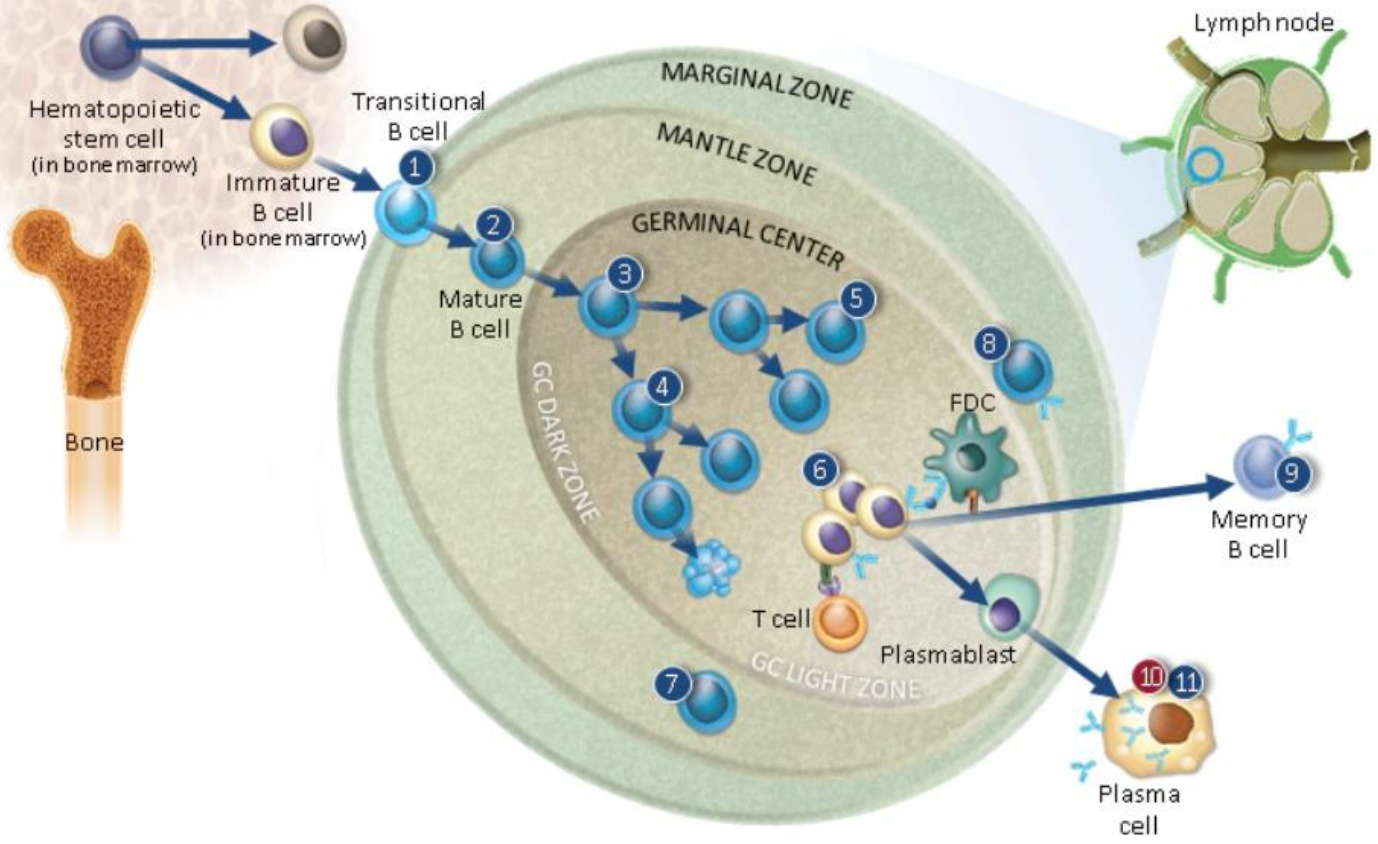
Plazma hücreleri

- Plazma hücreleri, **post germinal center mature B hücrelerinden** dönüşürler.
- Normalde **periferik kanda bulunmazlar.**
- Kemik iliğinde %1 civarında bulunurlar.
- Antijenle karşılaşan **B hücreleri;**
  - **antikor üretimi yapan Plasma hücrelerine** dönüşürler.
  - bir kısmı da **hafıza B hücrelerine** dönüşür.
  - antikor üretmeyenler ise apoptoza uğrarlar.



Plasma Cells Are Differentiated B Cells That Produce Antibodies

B-cell malignancies have characteristics similar to the stages of B-cell development.



B-cell Malignancies

1. Pre-B acute lymphoblastic leukemia (ALL)
2. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) with unmutated *IGHV*
3. Burkitt lymphoma (BL)
4. Follicular lymphoma (FL)
5. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
6. Activated B-cell diffuse large B-cell lymphoma (ABC-DLBCL)
7. Mantle cell lymphoma (MCL)
8. Marginal zone lymphoma (MZL)
9. Chronic lymphocytic leukemia (CLL with mutated *IGHV*)
10. Multiple myeloma (MM)
11. Waldenström macroglobulinemia (WM)

FDC = follicular dendritic cell; GC= germinal center; *IGHV* = immunoglobulin heavy chain variable.
Pal Singh S, et al. *Mol Cancer*. 2018;17(1):57. Pasqualucci L. *Immunol Rev*. 2019;288(1):240-261.

MM Kısa lüzumlu bilgiler

- Multiple Myeloma (MM) Hematolojik Malignitelerin %15-20 sini, tüm kanserlerin ise yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır.
- **Kemik ve böbrek tutulumu ön planda** olması nedeniyle diğer hematolojik malignitelerden kısmen farklılıkları vardır.
- **Hematolojik aciller** ile karşımıza gelebilir
- **Orta-ileri yaş** hastalığıdır. **Mediyan görülme yaşı 65 yıl'dır.**
- **Erkeklerde ve siyah ırkta** kısmen daha sıktır.
- Tedavisi 2000 yılından sonra hızla **değişim ve çeşitlilik** gösteren bir hematolojik malignitedir.
- **İmmünomodulatuar druglar, Proteozom inhibitörleri ve Hedefe yönelik yeni tedaviler** özellikle MM da devrim niteliğinde olmuştur.
- Tedavideki gelişmeler sonrası **yaşam süresi yaklaşık 2-3 kat uzamış** olup 3-4 yıllardan 7-10 yıllara doğru çıkmıştır.

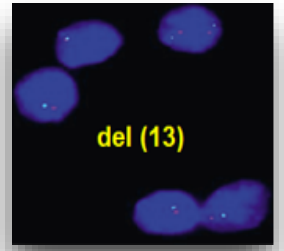
MM için Risk faktörleri:

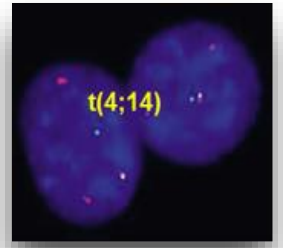
- Yaş
- Erkek cinsiyeti
- Afrika kökenli
- Mesleki olarak zirai ilaçlar, böcek ilaçları, petrol ürünleri,
- Ağır metaller, plastikler, asbeste maruz kalmak
- Aile hikayesi riski artırır
- MGUS varlığı riski artırır
- Radyasyona maruz kalmak riski arttırır

MM, Monoklonal immunglobin (M proteini) salgılayan plazma hücrelerinin malign proliferasyonudur. **Kemiklerde litik lezyonlar, immün yetersizlik (humoral), renal, nörolojik semptomlar ile karekterizedir.**

Etiyoloji:

- **Radyasyon**
- **Genetik:**
  - **t(4; 14), t(14; 16),t(14;20),t(11;14), t(8; 14); 13q del,17p del**
  - **C-MYC, RAS onkogen aktivasyonu**
  - **Ailevi yatkınlık**
  - **IL 6, IL1-β, IL-2, IFN γ**





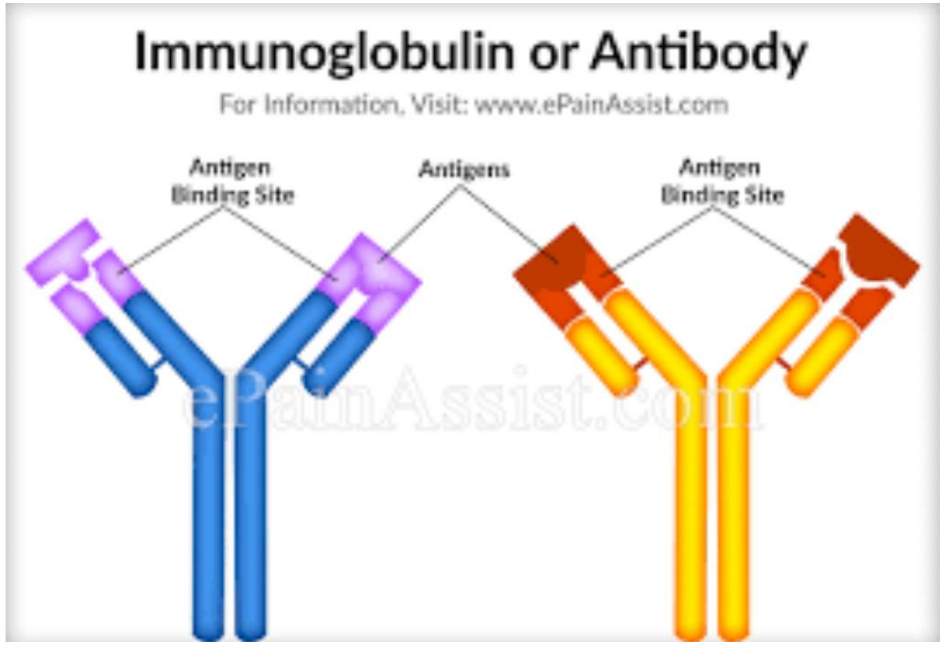
- **Poor prognosis (median survival 25 months):**
  - **t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), and -17p13**
- **Intermediate prognosis (median survival 42 months): -13q14**
- **Good prognosis (median survival 50 months): all others**

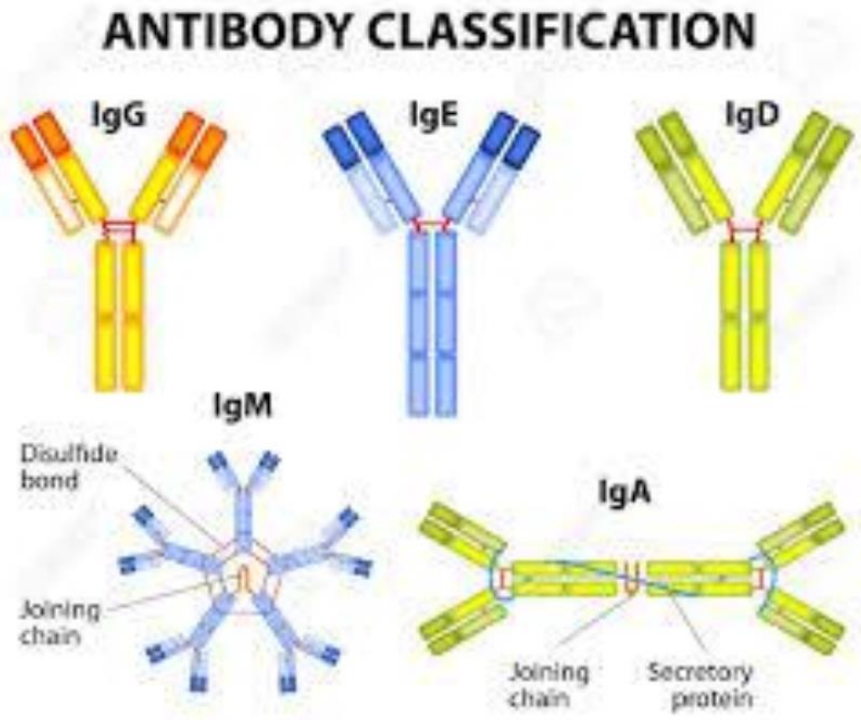
- **5 farklı AZ izotipi : γ, α, μ, δ, ε**
- **2 farklı HZ izotipi : κ ve λ**
- İmmünglobulin moleküllerinin yaklaşık olarak %60'ı kappa zinciri ,%40'ı lambda zinciridir.
- **İmmünglobulin artışı :**

  -Monoklonal

  -Poliklonal

- **Poliklonal immunglobulinler**:Farklı immunglobulin üreten lenfoid hücrelerin birkaçının çoğalması
- **Monoklonal immunglobulinler:**Yapısal olarak benzerdir ve ***immunglobulin üreten lenfoid hücrelerin tek bir klonun çoğalması söz konusudur.***





Monoklonal Gamopati

- Paraproteinemiler veya disproteinemiler olarak da bilinen monoklonal gamopatiler ,**farklılaşmış B lenfositlerin (plazma hücreleri) bir veya daha fazla klonun çoğalması ile karakterize bir gruptur.**

- Bu hastalık grubunda paraprotein veya monoklonal (M) protein olarak bilinen ,**immünolojik olarak homojen immünglobulin** üretimi ortak bulgudur.

- Dolaşımdaki M-proteini **intakt immünglobulin olabildiği gibi sadece hafif zincir veya nadiren de olsa sadece ağır zincir** olabilir.

Monoklonal gamopati ilişkili hastalıklar

Differential diagnosis for monoclonal gammopathy

Malignant

Plasma cell disease

- Monoclonal gammopathy of undetermined significance
- Multiple myeloma
- Smouldering multiple myeloma
- AL amyloidosis
- Other rarer malignant plasma cell disorders

B-cell (usually IgM) disease

- Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia
- Chronic lymphocytic leukemia
- Small lymphocytic lymphoma
- Marginal zone lymphoma
- Other indolent lymphomas (rare)

Benign

Autoimmune/inflammatory disease

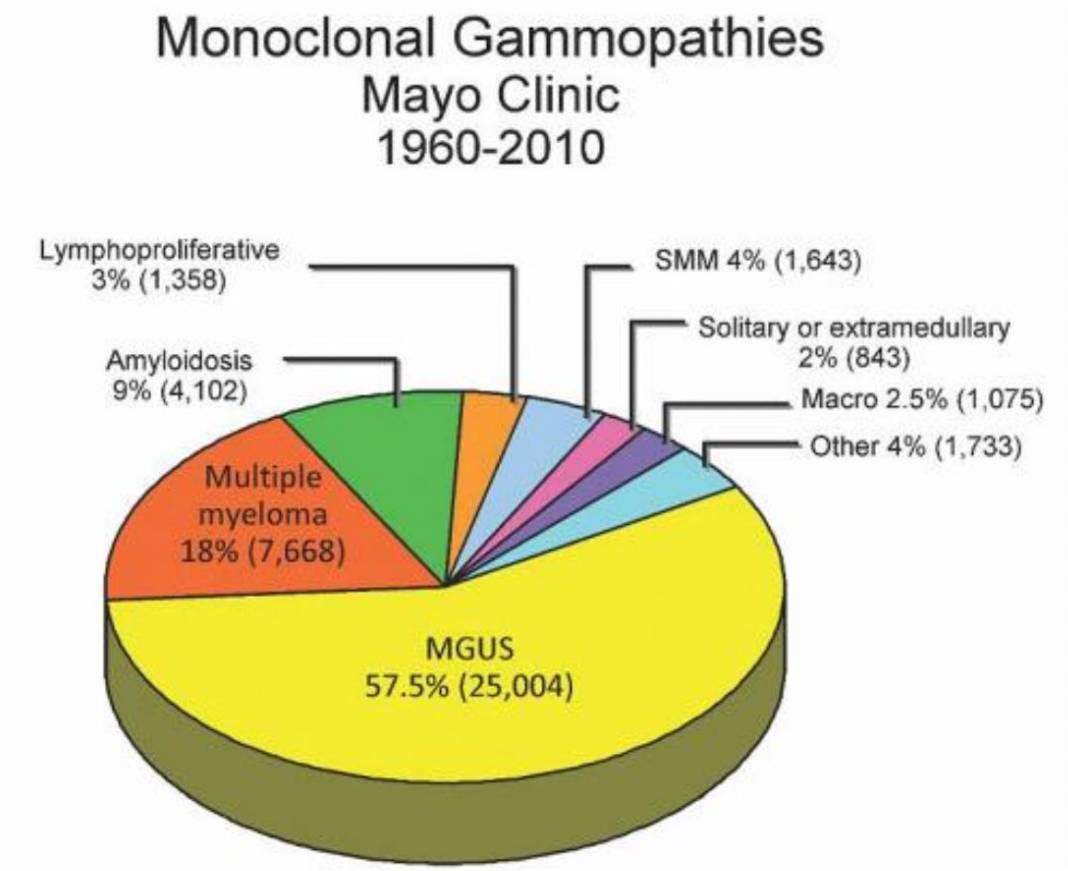
- Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis
- Systemic lupus erythematosis, scleroderma, Sjogren syndrome
- Vasculitis, polymyalgia rheumatica
- Paraprotein-associated neuropathies

Infectious disease

- Viral infections (EBV, CMV, HIV, HBV, HCV)
- Severe acute infections
- Subacute or chronic infections (osteomyelitis, endocarditis, abscess)

Posttransplant effect

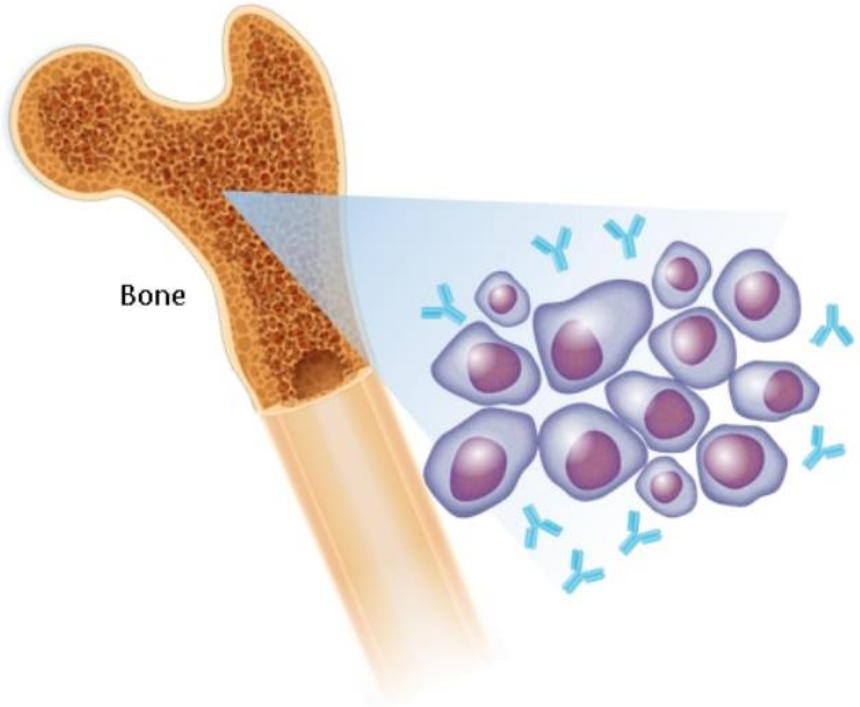
- Response to stem cell or solid organ transplantation

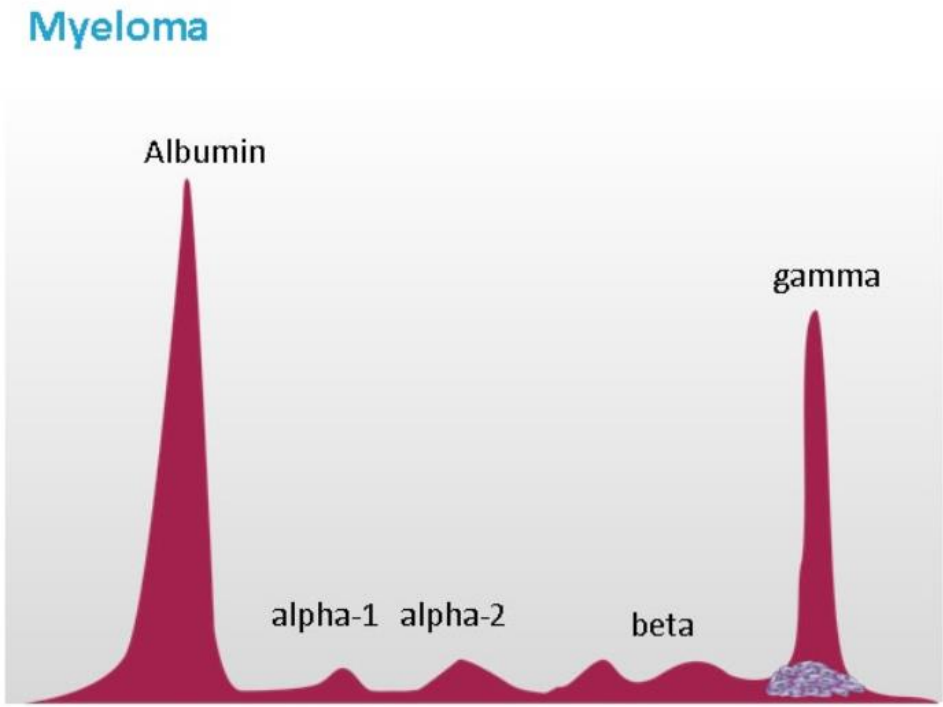


Plasma Hücre Hastalıkları

- **MGUS (Essential Monoclonal gammopathy)**
- **Smoldering Multiple Myeloma**
- **Multiple Myeloma (semptomatik)**
- **Soliter Plazmositoma**
- **Plazma hücreli lösemi**
- **Amiloidozis (Primer- AL amiloidozis)**
- **Waldenström makroglobulinemia**
- **Ağır zincir hastalıkları**
- **Hafif zincir depolanma hastalığı**
- **POEMS (Osteosklerotik myeloma)**

Myeloma Cells Can Produce Myeloma Protein Continually: Detectable in Plasma and Urine



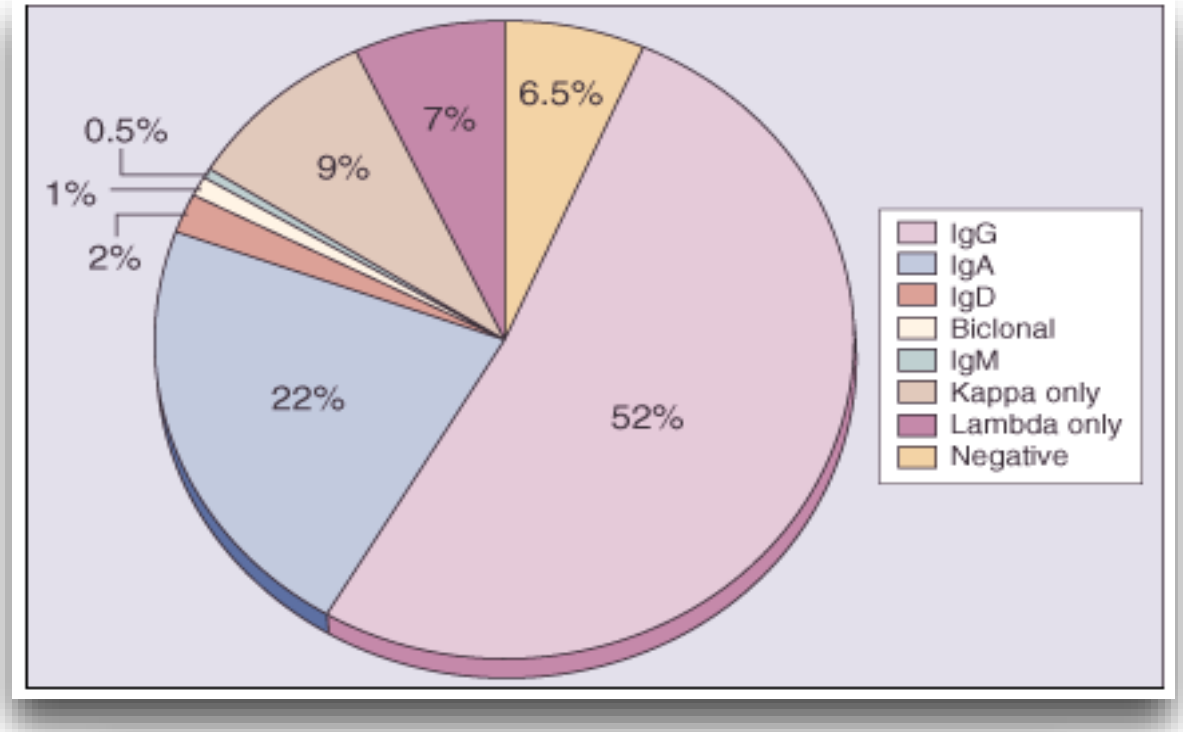


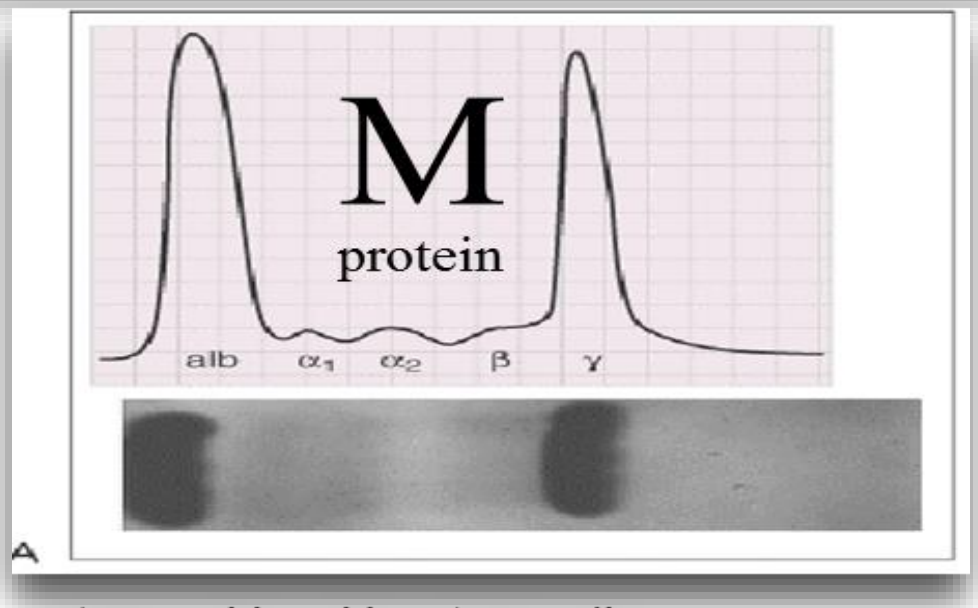
Note: *Some patients have nonsecretory disease that does not produce detectable myeloma protein.*

Understanding Your Test Results, International Myeloma Foundation 2018.

M Proteini

- Tümör yükünü gösteren bir markerdir.
- **Myelomalarda M Proteini:**
  - 1.Tipik patern
  - 2.Hafif zincir myelomu
  - 3.Nonsekretuar myelom





(Monoklonal bant) M spike

Oluşan Ig tipine bağlı olarak MM:

- **Ig G tipi (%52)**
- **Ig A tipi (%20)**
- **Hafif Zincir tipi = %16** (Kappa hafif zincir tipi(%9)+ Lambda hafif zincir tipi (%7)
- **Diğerleri:**
  - **Biklonal tipi (%2)**
  - **Nonsekretuar tipi (%3)**
  - **Ig D tipi (%2)**
  - **Ig M tipi (%0.5)**
  - **Ig E tipi çok seyrek**

olmak üzere çeşitli alt tiplere ayrılır.

Immunglobulin D tipi MM

- **Ig D MM tüm olguların %1-2'de görülürken;**
  - Erkeklerde daha sık izlenir
  - **Kötü prognoza sahiptir**
  - 55 yaş üzerinde geç tanı alan **böbrek yetmezliği, extramedüler tutulum daha sık** izlenir.
  - **Lambda klonalitesi** daha sık izlenir.

Immunglobulin E tipi MM

- **<u>En az izlenen MM tipidir.</u>**
- Erkeklerde daha sık
- Sıklıkla Gama bölgesinde izlenirken Beta veya Alfa2 bölgesinde de izlenebilir.
- **Kappa klonalitesi daha sık.**

IMWG Criteria for Diagnosis of Myeloma

MGUS	Smoldering Myeloma	Active Multiple Myeloma
▪ M-protein < 3 g/dL ▪ Clonal plasma cells in BM < 10% ▪ No myeloma-defining events	▪ M-protein ≥ 3 g/dL (serum) or ≥ 500 mg/24 hrs (urine) ▪ Clonal plasma cells in BM ≥ 10% to 60% ▪ No myeloma-defining events	▪ Underlying plasma cell proliferative disorder ▪ AND ≥ 1 SLiM-CRAB* feature

*S: ≥ 60% clonal bone marrow plasma cells
Li: Serum free light chain ratio ≥ 100 (involved kappa) or ≤ 0.01 (involved lambda)
M: MRI studies with > 1 focal lesion (> 5 mm in size)

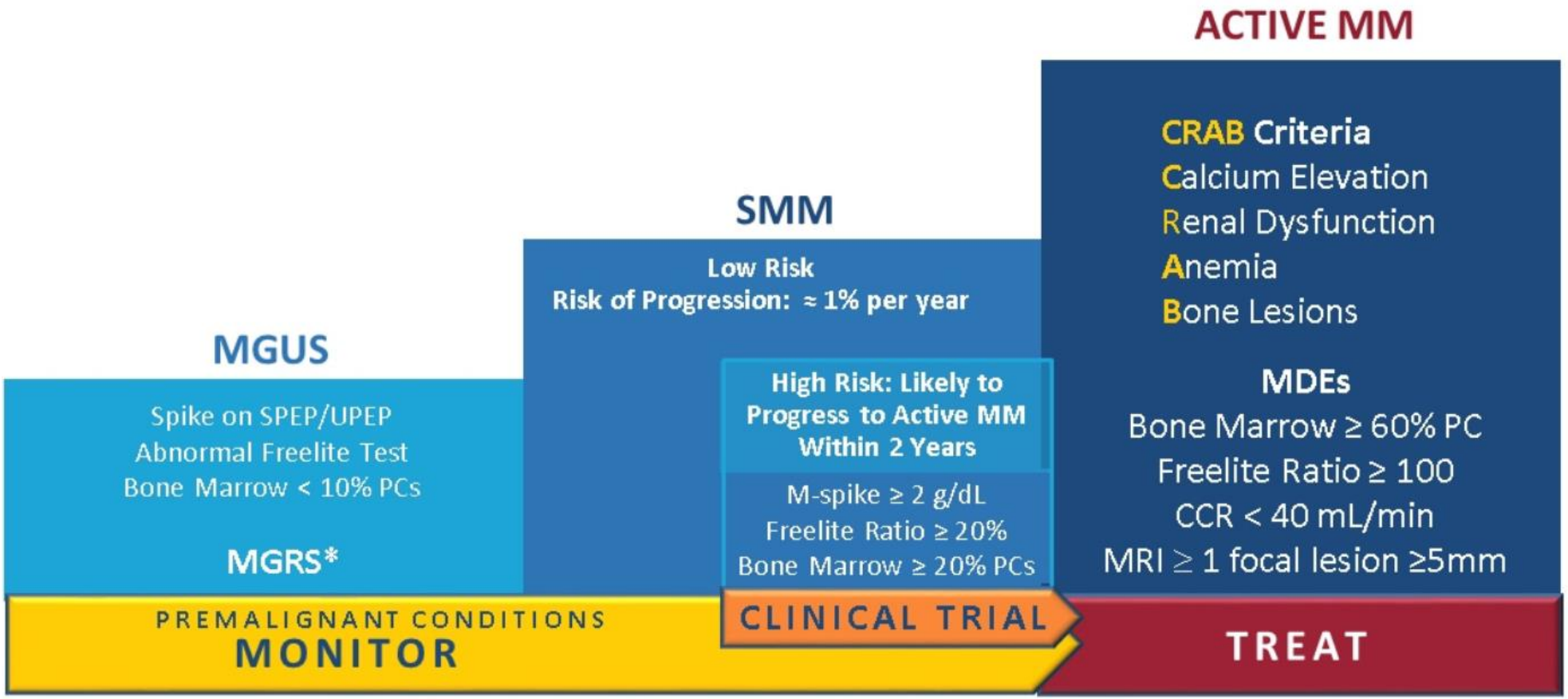
C: Calcium elevation (> 11 mg/dL or > 1 mg/dL higher than ULN)
R: Renal insufficiency (CrCl < 40 mL/min or serum creatinine > 2 mg/dL)
A: Anemia (Hb < 10 g/dL or 2 g/dL < normal)
B: Bone disease (≥ 1 lytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET/CT)

Rajkumar. Lancet Oncol. 2014;15:e538.

Slide credit: clinicaloptions.com

L creatinine clearance; Hb, hemoglobin; MM, multiple myeloma; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; M-protein, monoclonal protein; UL

Multiple Myeloma Continuum



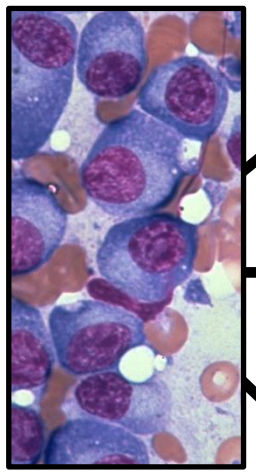
CCR = creatinine clearance rate; MDE = myeloma-defining event; MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM = multiple myeloma; MRI = magnetic resonance imaging; PC = plasma clone; SMM = smoldering multiple myeloma; SPEP = serum protein electrophoresis; UPEP = urine protein electrophoresis.

*Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) does not meet criteria for myeloma but has kidney manifestation; kidney biopsy is the gold standard for diagnosis.

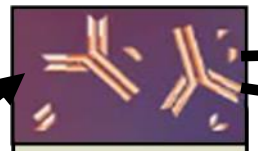
Rajkumar SV, et al. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48. Bridoux F, et al. *Kidney Int*. 2015;87(4):698-711. Terpos E, et al. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e119-e130. Hillengass J, et al. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):e302-e312.

Klinik Bulgular

MM



Multiple myeloma Hücreleri



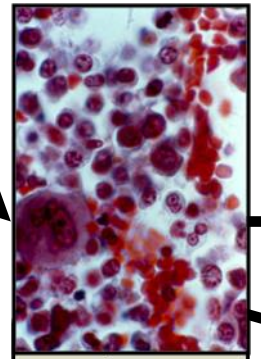
M-protein

Böbrek yetmezliği

Hiperviskosite
Nöropati
Amiloidoz

Immune yetmezlik

İnfeksiyon (15%)



İlik İnfiltrasyonu

Kemik Yıkımı

Hiperkalsemi (15% to 20%)

Kemik Agrısı (%58)

Litik lezyon (70%)

Anemi (35-73%)

Hoffman R. Hematology: basic principles and practice. 5th edition; 2008. Ropper AH, et al. N Engl J Med. 1998;338:1601-1607

Monoklonal Protein Nasıl Tespit Edilir ve Ölçülür ?

- **Monoklonal proteinler kanda ve /veya idrarda tespit edilebilir ve ölçülebilirler.**
- Monoklonal proteinlerin taranması ,nitelendirilmesi ve miktarın belirlenmesi için çok sayıda teknik vardır.
- **1990 yıllarına kadar monoklonal gamopatilerin tanımlanmasında :**
  - Serum protein elektroforez (SPE)
  - İmmünoelektroforez (IEF)
  - İmmünfiksasyon elektroforez (IFE)
  - Serumda immünglobulin ağır zincirlerin nefelometrik ölçümü
- **MGUS ve MM hastaların çoğunda bu ölçümler yeterli**

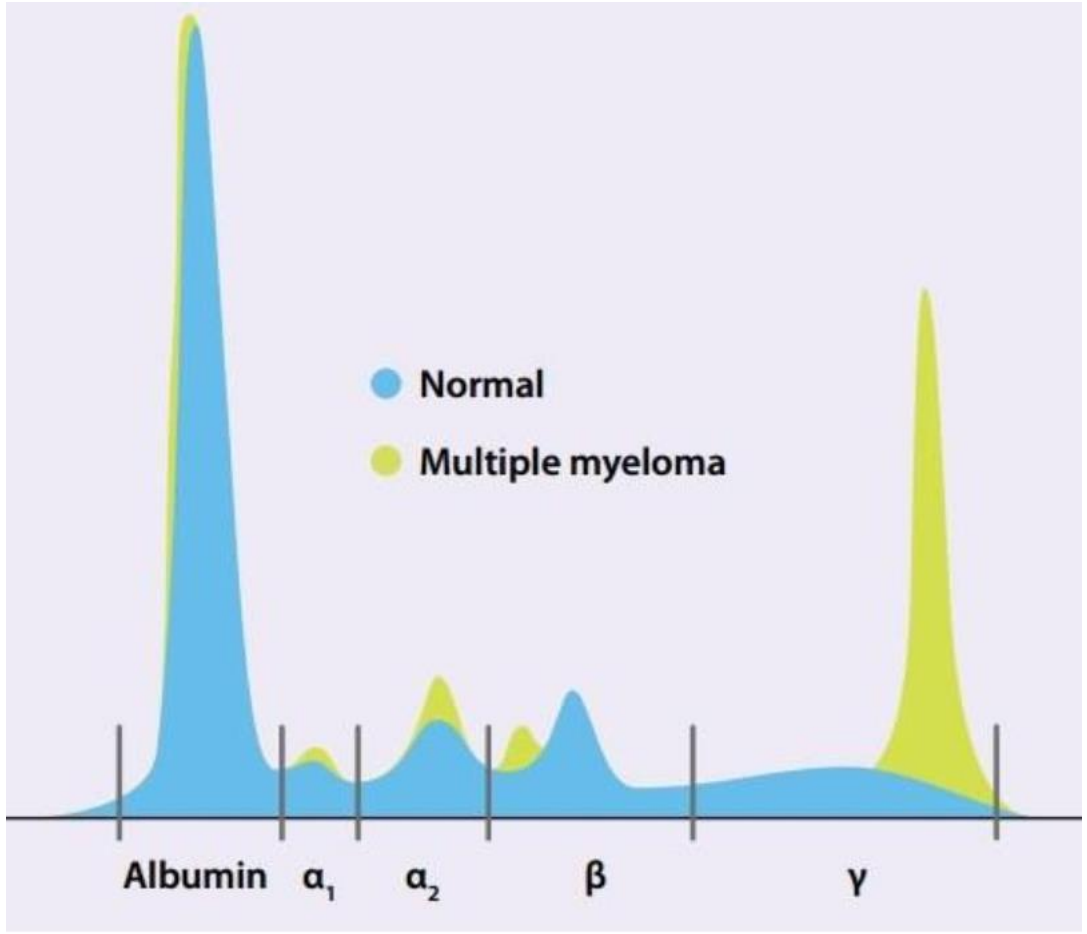
- **Fakat hafif zincir olan hastaların çoğunluğu ve non-sekretuar veya oligosekretuar myelom hastalarının % 3'den fazlası için yetersiz.**
  - 2001 : Serbest immünglobulin hafif zincir (Free Light chain) **(kappa ve lambda)**

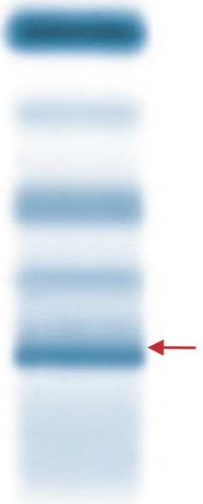
    -Kappa ve lambda serbest hafif zincirlerin kantitatif ölçümleri , serbest kappa/lambda oranı

Serum Protein Elektroforezi(SPE)

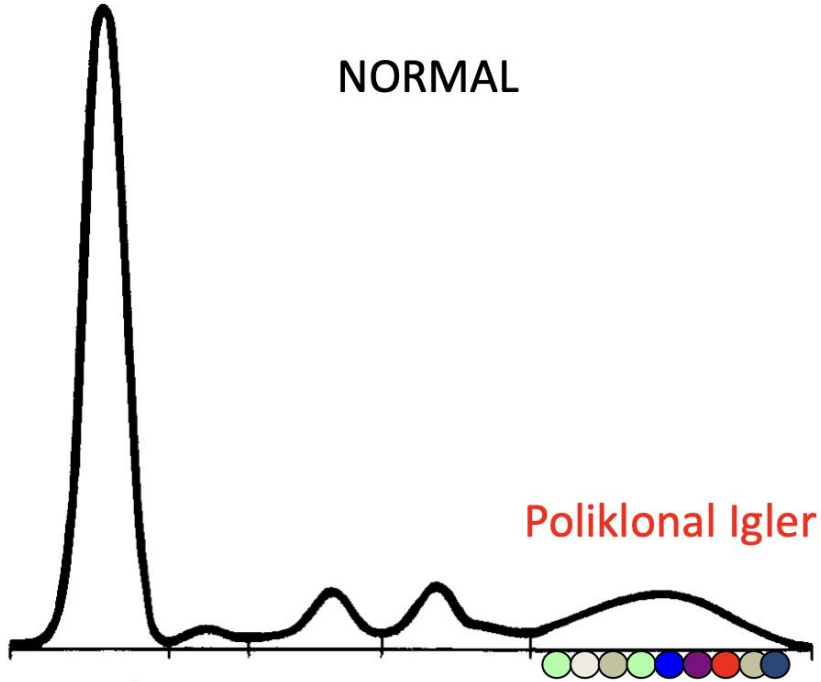
- **Monoklonal protein varlığını araştırmak için en değerli test**
- **Artmış total serum proteini** saptanan hastalar için de değerlidir.

- **Serum protein elektroforezinin endikasyonları:**
  - Primer olarak monoklonal gamopati tarama testi
  - Açıklanamayan periferal nöropati
  - Açıklanamayan anemi,sırt ağrısı,halsizlik, zayıflık
  - Hipergamaglobulinemi ,hipogamaglobulinemi
  - Açıklanamayan patolojik kırık ve litik lezyonlar
  - İdrarda Bence Jones proteini varlığı

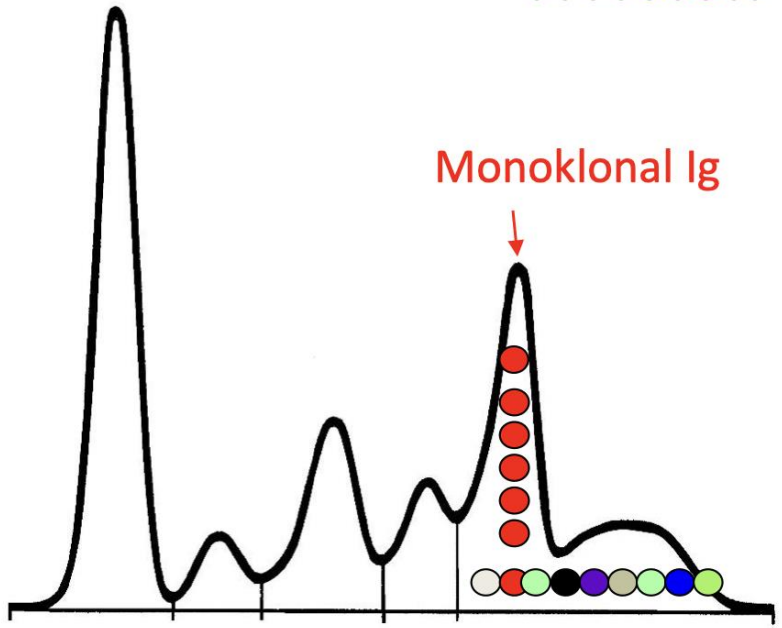




NORMAL

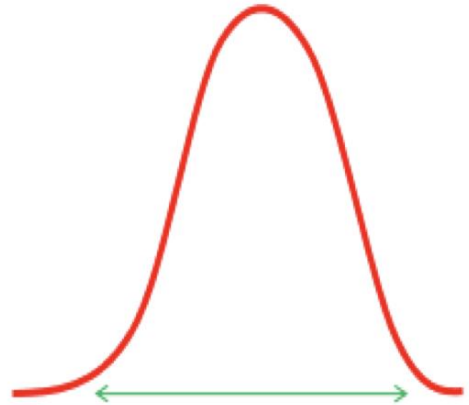


Poliklonal Igler



Monoklonal Ig

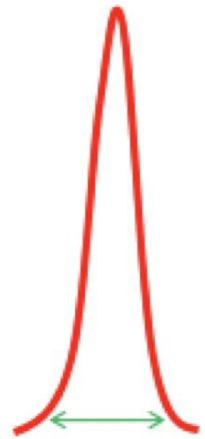
Yuvarlak üstlü pik



Geniş taban

Poliklonal immünglobulinlerin yüksekliği

Noktasal tepe noktası

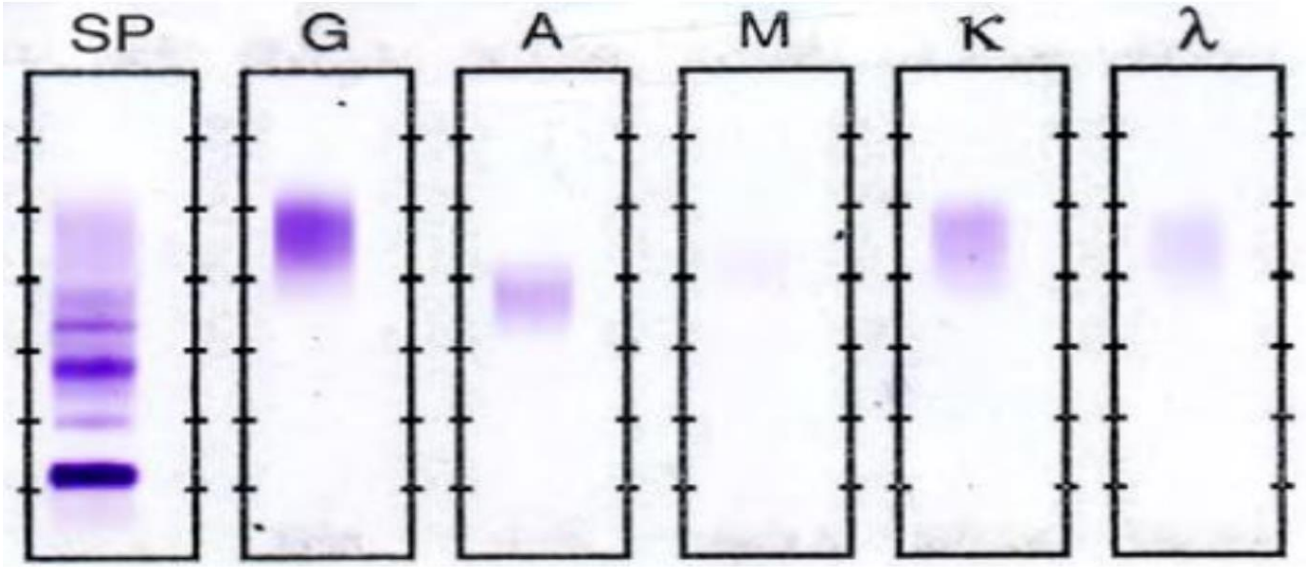


Dar taban

Monoklonal immünglobulin

İmmünfiksasyon Elektroforezi (IFE)

- Ilk olarak 1964 yılında Alfonso tarafından tanımlanmış …
- Serum proteinleri elektroforezle ayrılır.
- Spesifik antikorlarla (IGG,A,M ile Kappa ve Lambda) Pozitifse presipitasyon bandı oluşur.
- Presipite olmayanlar yıkanarak uzaklaştırılır.
- Boyama işlemi yapılır.
- M-proteinini 200 mg/dl dek saptayabilir.



Normal görünüm

En koyu IgG boyanır

Bunu daha hafif IgA izleyebilir

IgM boyanmaz veya belli belirsiz

K > L (K ve L görünümünde uygunsuzluk varsa M-proteini için dikkat!)

Serum Serbest Hafif Zincir (FLC) Analizleri

- **Serum serbest hafif zincirlerinin normal düzeyleri:**
  - Kappa :3.3 -19.4 mg/L
  - Lambda :5.71-26.3 mg/L
- ***Kappa/Lambda oranı:0.26 -1.65***
  - < 0,26:Lambda monoklonal
  - > 1,65:Kappa monoklonal

- **<u>FLC düzeyi aşağıdaki 2 kriterin varlığında ancak kullanılabilir:</u>**
  - 1.Bazal FLC oranı anormal ise (<0,26 veya >1,65)
  - 2.Etkilenmiş hafif zincir bazal düzeyi >10 mg/L ise

Free light chains (FLC) ölçümünün faydaları:

- MGUS'un takibinde (MM'a dönüşüm var mı)
- MM tedavi ve takibinde sık kemik iliği yapmayı azaltır. Kantitatif monitörizasyona imkan verir.
- 24 saat idrar toplanmasına gerek kalmadan idrarda FLC bakılabilir.
- Non-sekretuar myeloma da pozitif olabilir.
- AL amyloidosiste tanı ve tedavi takibinde
- SFLC'in yarılanma ömrü 2-6 saat gibi intakt Ig'den kısa olması nedeniyle (intakt Ig'de 21 gün) tedavi başarısızlığı veya nükslerin erken tespitinde.

- Normal FLC kappa:lambda oranı 0.26:1.65.tir.

Nonsekretuar MM

- Myelomların %97 si sekretuardır.

- Nonsekretuar MM:%1-3
  - Normal serum ve idrar immunofiksasyonu
  - Normal serum FLC oranı

- Nonsekretuar MM'un çoğunluğu (yaklaşık %85) nepolastik plazma **hücrelerinin sitoplazmasında immunokimya** ile saptanabilen **M proteinin salgılanması bozulmuştur.** Diğer %15 lik kısımda ise **plazma hücrelerinde saptanabilen immünglobulin içermezler .**

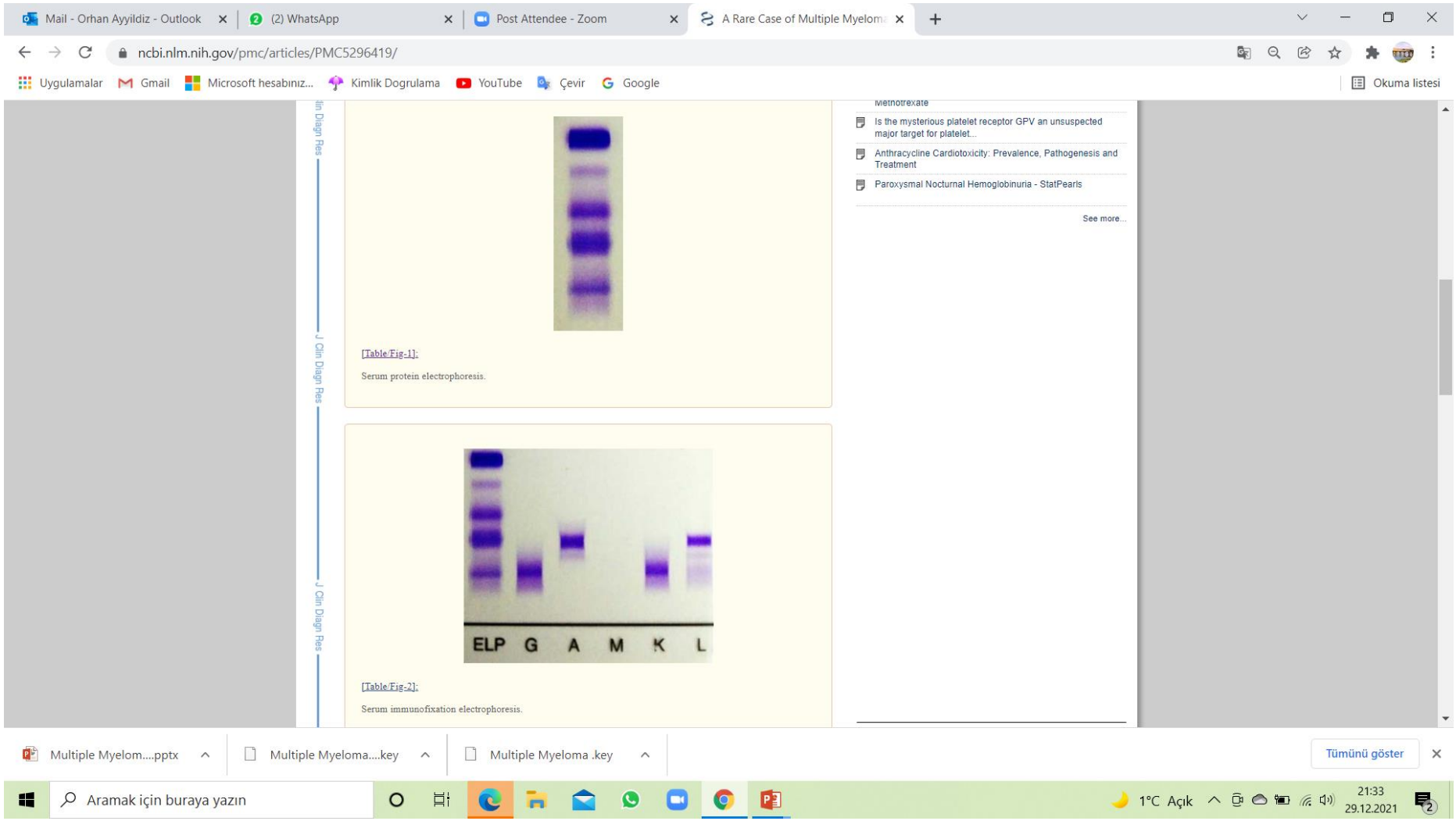
- **Sekretuar ve Nonsekretuar MM vakalarında sağkalım benzerdir.**

Biklonal gamopati:

- **Literatürde en sık bildirilen kombinasyonları IgG ve IgA (53%), sonra IgG ve IgM (24%) birlikteliğidir .**
- **Kappa/lambda birlikteliği de bildirilmiştir.**
- **IgA/IgM vaka bildirimi vardır.**

- **Farklı literatürlere göre;**
  - Hastalığın ya **bir monoklonal klondan zamanla ikincil bir klon olarak geliştiği veya başlangıcından beri iki farklı klondan kaynaklandığı** kabul edilir.
  - Dolayısıyla biklonal gamopati; **ya iki farklı plazma klonunun salgıladığı iki farklı monoklonal protein veya bir malign klonun salgıladığı 2 farklı monoklonal protein varlığı olarak kabul edilir.**

- **Biklonal gammopati monoklonal gamopatilere göre daha semptomatiktir.**
- Bununla birlikte **klinik bulgular, prezentasyon ve tedaviye yanıt bakımından önemli farklılıklar arz etmez.**
- Biklonal gamopatisi olan hastaların %40 kadarı belirgin semptom ve bulgularla gelirler.
- İdeal biklonal vakaların 2 farklı hafif zincire sahip olması 2 ağır zincire sahip olmasından daha sık görülmesi lazım. Çünkü sıklıkla bir myeloma klonu tek bir hafif zincir sekrete eder. Ancak gerçek biklonal gamopatilerin kappa ve lambda expesyonu nadirattandır.
- Biklonal gamopati WM, KLL ve prostat Ca da da nadiren görülebilir.



A 64-year-old female patient presented with anaemia, fatigue and lower back pain since one month. Routine Laboratory investigations were done following a thorough clinical assessment. Haemoglobin was 10.8 g/dL, ESR was 101mm/1st hr. Serum albumin was 3.37g/dL (Reference range: 3.2-4.6 g/dl), whereas, serum calcium and creatinine were within normal limits. X-ray dorsal spine showed a lytic lesion in the body of D8 vertebra. X-ray lumbar spine showed evidence of degenerative changes at L4 and L5 level. The bone marrow aspiration showed 21% plasma cells including some binucleate forms. All these features were compatible with plasma cell dyscrasia suggestive of multiple myeloma.

Serum protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis were done. Serum protein electrophoresis on agarose gel revealed two sharp discrete bands in the gamma globulin region [Table/Fig-1]. Densitometric analysis of monoclonal components revealed M spike 1= 1.14 g/dl and M spike 2= 0.79 g/dl. On Immunofixation Electrophoresis (Sebia), **serum revealed IgA lambda and IgG kappa gammopathy** [Table/Fig-2].

Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları	**Serum M Proteini (g/dL)**	**İdrar M Proteini (mg/gün)**	**sFLC (sSHO)**	**Tutulu Hafif Zincir (mg/dL)**
Oligosekretuar Myelom	<1	<200	Normal/ Anormal	<10
Gerçek Non-sekretuvar Myelom	IF negatif	IF negatif	Normal	Normal

YOUR MYELOMA DIAGNOSIS	YOUR RANGE	WHAT IT MEANS
STAGE – International Staging System	☐ **STAGE 1** ☐ **STAGE 2** ☐ **STAGE 3**	**Stage I:** Your serum beta2-microglobulin is < 3.5mg/L Your serum albumin > 3.5 g/Dl **Stage II:** Neither Stage I or Stage III **Stage III:** Your serum beta2-microglubilin is > 5.5 mg/L
STAGE - SALMON/DURIE	☐ **STAGE 1** ☐ **STAGE 2** ☐ **STAGE 3**	**Stage I:** All of the following are present: • Hemoglobin value is > 10 g/dL • Serum calcium vale is normal or < 12 mg/dL • Bone radiograph, normal bone structure or solitary bone plasmacytoma only • Low M-spike (IgG value < 5 g/dL, IgA value <3 g/dL, Bence-Jones protein <4 g/24 hours) **Stage II:** Neither Stage I or Stage III **Stage III:** One or more of the following: • Hemoglobin value <8.5 g/dL • Serum calcium value >12 mg/dL • Advanced lytic bone lesions • High M-spike (IgG > 7 g/dL, IgA > 5 g/dL, Bence-Jones protein >12 g/24 hours)

ey Multiple Myeloma .key Tümünü göster

1°C Açık 23:54

Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)2

ISS evre gruplarına ek olarak

Interfaz FISH ile kromozomal anomaliler

- Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı
- Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu

LDH

- Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi
- Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi

Yeni risk modellemesi (R-ISS)

R-ISS evresi

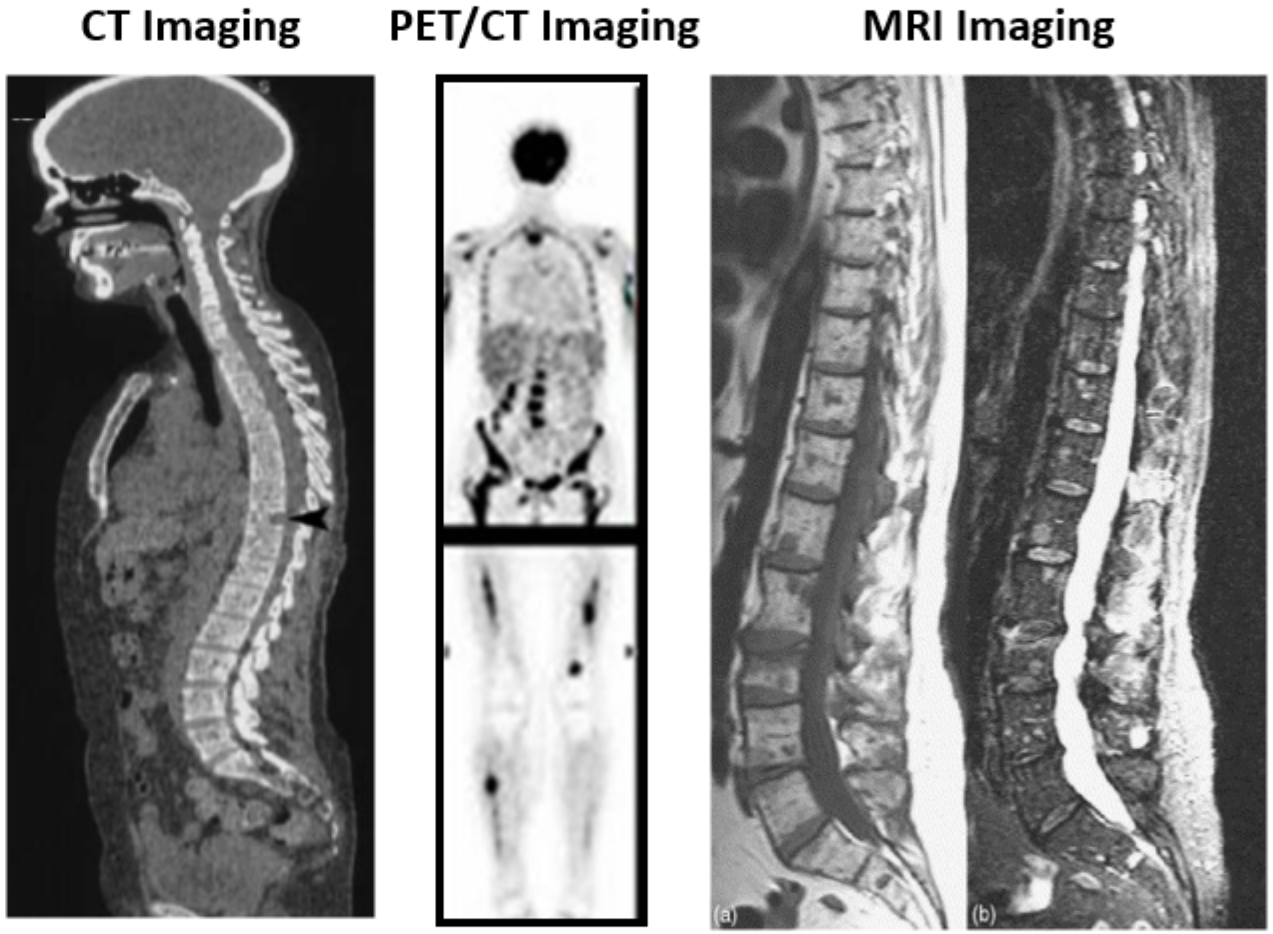
- I. ISS evre I ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH
- II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması
- III. ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı

R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım

- R-ISS evre I: Ortanca sağkalıma erişilememiş
- R-ISS evre II: 83 ay
- R-ISS evre III: 43 ay

Diagnostic Imaging in MM

- Low-dose whole-body CT (LDWBCT) or MRI recommended for diagnosis and monitoring bone damage
- ≥ 1 site of osteolytic bone destruction (≥ 5 mm) seen on CT (including LDWBCT) or PET/CT indicative of active MM
- Absence of bone disease on skeletal survey is not adequate to ID patients



Rajkumar. Lancet Oncol. 2014;15:e538. IMWG Guidelines Oct 29, 2015.

Slide credit: clinicaloptions.com

raphy; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography

Özet

- Açıklanamayan **anemi, halsizlik, kilo kaybı** gibi malignite ile ilişkilendirilebilecek şikayetler,
- 50 yaş üzerinde **bel ağrısı (hareketle artan), kosta ağrıları ve görüntülemelerde saptanan litik kemik lezyonları**
- Semptomatik veya tesadüfen saptanan **hiperkalsemi, ABH ,sık geçirilen enfeksiyonlar**
- **Sedimantasyon hızı, CRP, beta-2 mikroglobulin** değerlerinde yükselme
- Serum protein değerinde **artma (globulin fraksiyonunda)**
- SPEP ile gama fraksiyonda monoklonal protein **(M Spike)**
- Kan ve/veya idrarda **immün elektroforezde monoklonal bant saptanması** (%3 vaka non-sekretuardır)
- Periferik yaymada **rulo formasyonu**
- Kemik iliğinde **myeloma-plazma hücresi** infiltrasyonu

Özet - İstenecek tetkiler

- Hemogram, periferik yayma
- T.Prot, Alb, glob,Kreatinin, Sedimantayon , CRP, Ca, P, Ürik asit, LDH, beta2 mikroglobulin
- SPEP
- Serum ve 24 st'lik idrarda İmmün Elektroforez (IEP),
- Serumda free (monoklonal) light chain (FLC) analizi
- Kemik survey'i (iskelet PET-BT, PET-BT negatifse tedaviye ilaveten faydası olacaksa tüm vücut MR'ı)
- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (**yayma, immünofenotipleme, FISH** (**del 13, del 17p13, t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(11;14), 1q21 amplification**) ve **karyotipleme**

- TÜM MGUS VE SMM LAR AYNI RİSKTE KABUL EDİLMELİMİDİR?

Tablo 7. Myelom Öncülü Durumlarda Riski Belirleyen Faktörler

Yüksek Riskli Smoldering Multipl Myelom*

- Mayo: Serum M Protein düzeyi ≥3 g/dL, Kemik İliğinde Klonal Plazma Hücre Oranı ≥%10, SHO >8 (tutulu/tutulu olmayan SHD)
- İspanyol Grubu: Kemik İliğinde Klonal Plazma Hücre Oranı ≥%10, kemik iliğinde immünfenotipleme ile normal plazma hücre yokluğu (aPC/nPC >%95) (aPC:Anormal plazma hücresi/Normal plazma hücresi), bir veya daha fazla immünglobinde immünparezi
- Ek Olarak Diğer Çalışmalarda Kötü Prognostik Rolü Gösterilmiş Durumlar
- Anormal sFLC Oranı (8-100)
- IgA SMM
- İki tutulu olmayan Ig izotipinin düşüklüğü ile karakterize immün parezi
- Del 17p veya t(4,14) veya 1q amp
- İlerleyiş hızı*
- Kemik iliği klonal plazma hücre oranının %50-60 arasında olması
- Periferik kanda artmış dolaşan plazma hücre sayısı
- Diffüz değişiklikler gösteren MR, veya MR'da bir adet fokal lezyon
- PET-BT'de altta yatan osteolitik kemik yıkımının gösterilemediği fokal lezyon ve artmış FDG tutulumu
- İlerleyici Hastalık: 6 aylık periyot içerisinde ölçülen iki serum M protein değerinde %25'in üzerinde artış

Yeni/Revize IMWG Risk Belirleme Kriterleri:

- Kemik iliğinde %20'nin üzerinde klonal plazma hücre artışı (KİPH >%20)
- M protein miktarının 2 g/dL'nin üzerinde olması (M protein >2 g/dL)
- Serbest hafif zincir oranının 20'nin üzerinde olması (SHO>20)

Bahsi geçen risk faktörlerinin hiçbirini içermeyen hastalarda düşük risk, en fazla birini içeren hastalarda orta risk, iki veya daha fazlasına sahip hastalarda yüksek riskli Smoldering Myelom'dan bahsetmek mümkündür ve bu modellemeye göre yüksek riskli Smoldering Myelom hastalarında 2 yıl içerisinde tedavi gerektiren Multipl Myelom'a dönüşüm oranı %46'dır.

Yüksek Riskli MGUS*

- Serum M Proteini Düzeyi ≥1,5 g/dL veya
- IgG dışı ağır zincir tutulumu veya
- Anormal sFLC Oranı (<0,26 veya >1,65)

MGUS tanı kriterleri

- Serum Monoclonal protein düzeyi < 3gr/dl
- Kemik iliği plazma hücresi < %10
- CRAB bulguları yok.

- Revize IWMG'te (International Myeloma Working Group-2014) pek değişmedi. **sadece hafif zincir MGUS tabiri eklendi.**

MGUS (Monoclonal gammopathy unknown significance)
-Essential Monoclonal gammopathy-

Hiçbir hastalık belirti ve bulgusu olmadan sadece Monoklonal protein artışı var.

Prevalansı: 50 yaşın üzerinde 1% , 70 yaşın üzerinde 3% .

- 70% IgG, 12% IgA and 15% IgM tipi antikor artışı var
- 38% vakada immune paresis görülebilir.(Anormal salınan Ig dışındaki diğer Ig'lerin düzeyinde azalma)
- 31% vakada idrarda free light chain olabilir.
- MGUS, amyloid ile ilişkili olabilir.
- MGUS, paraprotein ilişkili nörolojik sendromlarla beraber olabilir
- Her yıl Multiple myelomaya dönüşüm ihtimali %1 dir.

A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002 Feb 21;346(8):564-9.

A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002 Feb 21;346(8):564-9.

- 1384 patients, 11.009 years follow up; 1960 – 1994 .
- 115 progressed – relative risk 7.3 (%95 CI) ile (Relatif riskler; 25 MM, 46 Waldenstroms, 2 IgM lymphoma, 8 primary amyloid, 0.9 CLL)
- Actual risk >1% per year (12% at 10 years, 30% at 25 years)
- Initial paraprotein concentration and IgM/IgA versus IgG only significant prognostic indicators.

Paraprotein level	**10 year risk of progression to disease:**
5 gr/dl	%6
15 gr/dl	%11
20 gr/dl	%20
25 gr/dl	%24
30 gr/dl	%34

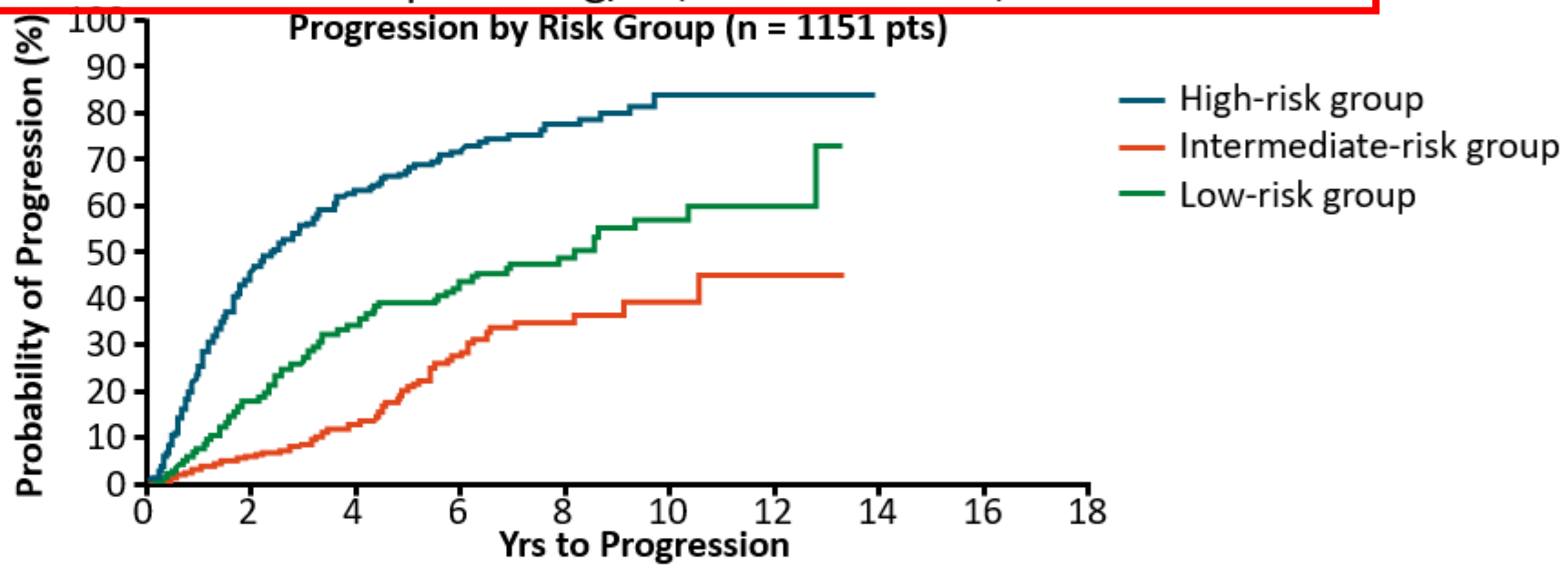
MGUS risk faktörleri

- M proteinin miktarı
- Free light chain oranı
- Non IgG MGUS tipi

- HIGH RİSK SMM YENİ BİR KAVRAM OLARAK BİZLERE NE DİYOR

IMWG Risk Stratification for Smoldering Myeloma: 2/20/20 Model

- Risk factors include serum M-spike > 2 g/dL; FLC ratio > 20; BMPC > 20%



Risk Stratification	Number of Risk Factors	HR (95% CI) vs Low Risk	2-Yr Risk of Progression, %	Patients, n (%)
Low risk	0	Reference	5	424 (37)
Intermediate risk	1	2.25 (1.68-3.01)	17	312 (27)
High risk	2-3	5.63 (4.34-7.29)	46	415 (36)

San Miguel. ASCO 2019. Abstr 8000.

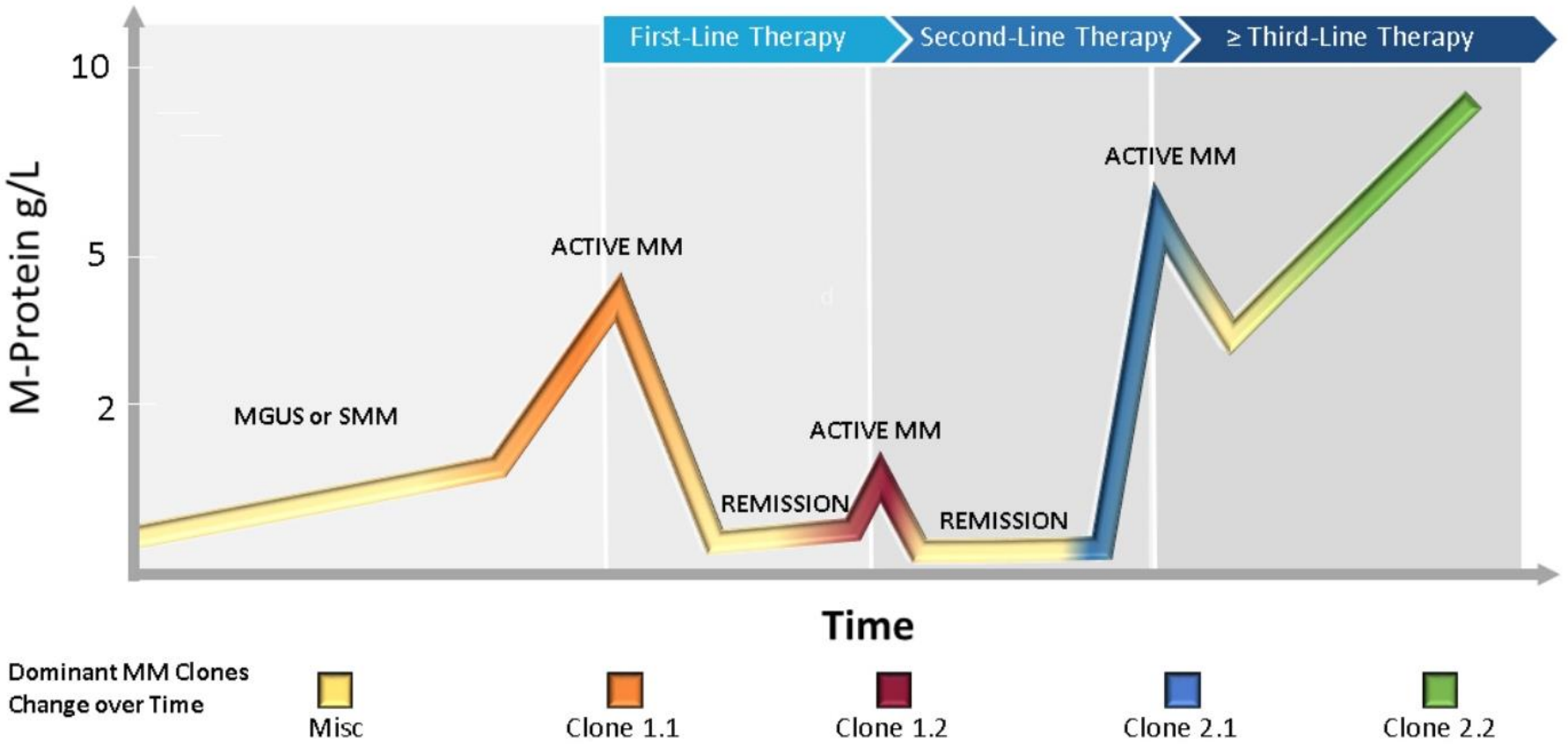
Slide credit: clinicaloptions.com

row plasma cells; FLC, free light chain; IMWG, International Myeloma Working Group.

- MULTİPLE MYELOMA İYLEŞME VE RELAPSLARLA SEYREDER.

- HER RELAPS İŞİMİZİ DAHA DA ZORLAŞTIRIR..TEDAVİ YANITI AZALIR VE ALINMIŞ YANITIN SÜRESİ KISALIR

Relapsing Nature of Multiple Myeloma Clonal Evolution: Dominant Clones Change Over Time



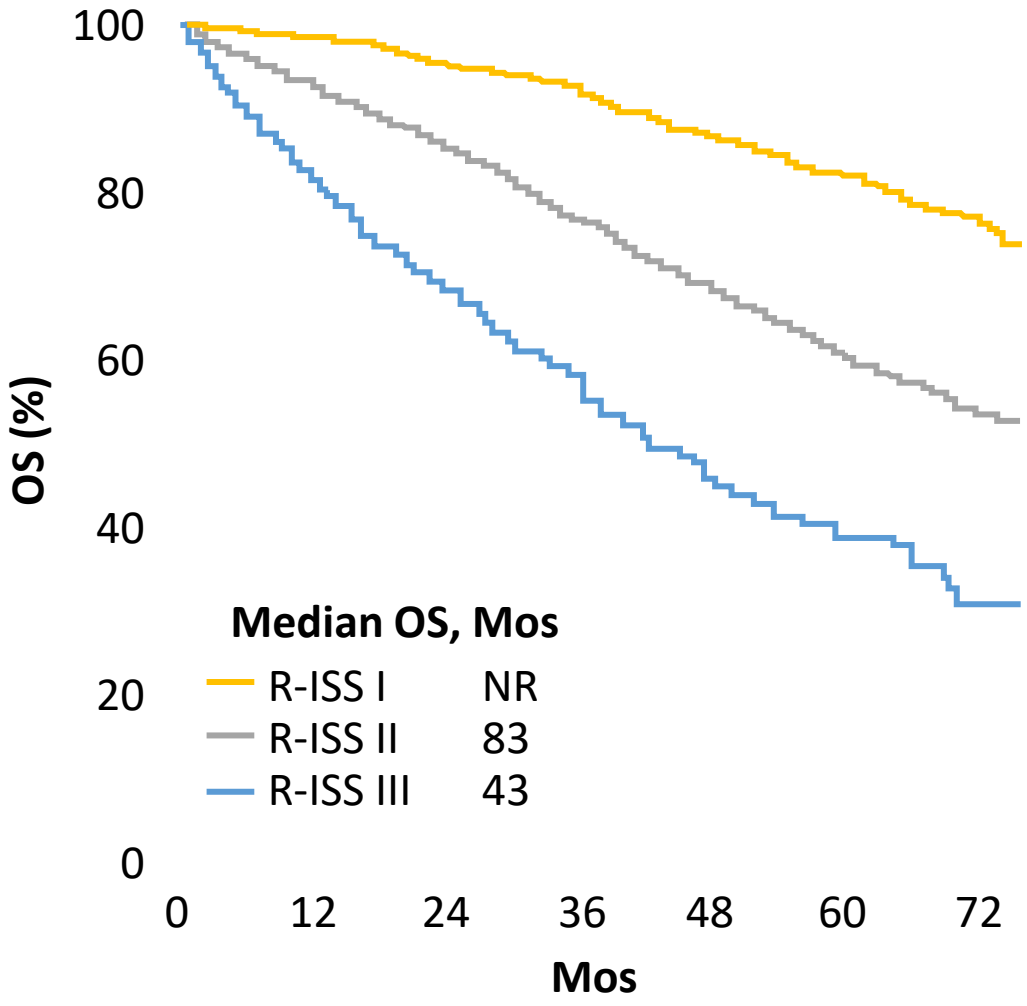
M-protein = monoclonal protein; MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM = multiple myeloma; SMM = smoldering multiple myeloma.
Adapted from Durie B. Keats JJ, et al. *Blood*. 2012;120(5):1067-1076.

- PEK ÇOK KANSERDE OLDUĞU GİBİ MM da da EVRELEMENİN YAŞAM SÜRESİ İLE İLGİSİ VARDIR..

- ISS VE R-ISS

Revised ISS Staging System

ISS Definition	
I	▪ Serum albumin ≥ 3.5 g/dL *AND* ▪ β_2-M < 3.5 mg/L
II	▪ Not stage I or III
III	▪ β_2-M ≥ 5.5 mg/L
R-ISS Definition	
I	▪ ISS stage I *AND* ▪ Normal LDH ▪ No t(4;14), t(14;16), or del(17p)
II	▪ Not stage I or III
III	▪ ISS stage III *AND* ▪ Serum LDH > ULN *OR* ▪ With t(4;14), t(14;16), or del(17p)



Palumbo. J Clin Oncol. 2015;33:2863.

Slide credit: clinicaloptions.com

- PEK ÇOK KANSERDE OLDUĞU GİBİ MM da EVRELEME DIŞINDA YAŞAM SÜRESİ İLE İLGİLİ BAŞKA FAKTÖRLER DE VARDIR..

Tablo 6. Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler

Hastaya Özgül Faktörler	Hastalığa Özgül Faktörler
• Yaş • Komorbiditeler (Kardiyak Hastalıklar, Diabetes Mellitus gibi) • Düşük performans durumu • Böbrek hastalığı	• ISS evresi-R-ISS evresi • Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı • Yüksek LDH, Plazmablastik hücre morfolojisi • Artmış plazma hücre proliferasyon hızı • Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu • Yüksek sayıda (>400 hücre/ mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı* • İlik dışı hastalık (Ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi) • Yanıtsızlık durumu (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler) • Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler) • İndüksiyon tedavisine vetersiz yanıt

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

uraya yazın
41°C Güneşli
21:14
4.09.20

Kötü Prognostik Sitogenetik Anomaliler

- Kompleks karyotipik anomali
- t(4;14)*, t(14;16)*, t(14;20)*
- del 17p* (heterozigot TP53 mutasyonuna neden olur)
- 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)*
- Yüksek Riskli Gen Ekspresyon Profili
- 1p delesyonları
- Hipodiploidi

*Bu genetik anomalilerin herhangi ikisinin birlikte varlığı Double Hit, üçünün birlikte varlığı Triple Hit Myelom olarak adlandırılmaktadır.

Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart risk veya nötral etki)

- Trizomiler (Tek sayılı kromozomların trizomileri) (1,13,21 hariç)
- t(6;14)
- t(11;14)*
- Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir)

Not: Daha önce del13q'da kötü risk grubundaydı ancak neredeyse çoğu myelom hastasında saptandığından dolayı risk gruplandırmasından çıkarılmıştır.

- TEDAVİ ETKİNLİĞİMİZİ NASIL TAKİP EDELİM
- YANIT KRİTERLERİMİZ NELERDİR

How Well Treatment Is Working: IMWG Myeloma Response and Relapse Criteria Assessment

CR	CR: **myeloma protein undetectable** in serum or urine (negative immunofixation); **no more than 5% plasma cells** in bone marrow; no new lytic lesions; plasmacytomas resolved
VGPR	**90% reduction** in myeloma protein
PR	At least **50% reduction** in myeloma protein
MR	
SD	
PD	

Further categorization of CR:
sCR, MRD negative

For Nurses:

- ✓ Order labs regularly
- ✓ Encourage patients to know who is monitoring
- ✓ Monitor for relapse
  - CRAB symptoms OR increase of 25% in M-protein from lowest point

CR = complete response; CRAB = calcium elevation, renal dysfunction, anemia, bone lesions; IMWG = International Myeloma Working Group; M-protein = monoclonal protein; MR = minimal response (only in relapsed); MRD = minimal residual disease; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR= stringent complete response; SD = stable disease; VGPR = very good partial response.

Palumbo A, et al; International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32:587-600. Durie BM, et al; International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2006;20(9):14671473. Kumar S, et al. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e346.

	sCR	CR	VGPR	PR
Standard IMWG Response Criteria	CR as defined here → + Normal FLC ratio + No clonal cells in BM biospy by IHC (κ/λ ratio: ≤ 4:1 for κ patients or ≥ 1:2 for λ patients after counting ≥100 plasma cells)	Negative M-protein IF in serum and urine + Disappearance of any soft tissue plasmacytomas + < 5% PCs in BM aspirate *If BM < 5% PCs but positive serum or urine IF:* repeat BM biopsy at time of urine/serum IF negativity	Detectable M-protein IF in serum and urine but not on electrophoresis or ≥ 90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein level < 100 mg per 24 h	≥ 50% ↓ of serum M-protein + ≥ 90% ↓ in 24 h urinary M-protein or to < 200 mg/24 h + ≥ 50% size ↓ of soft tissue plasmacytomas (if present at baseline) *If serum/urine M-protein unmeasurable:* ≥ 50% ↓ in involved and uninvolved FLC levels difference *If serum/urine M-protein and FLC unmeasurable:* ≥ 50% ↓ in PCs (provided baseline BM PC was ≥ 30%)
Update on Response Criteria	—	No need for repeat BM biospy as no difference in BM PCs pre- and post-ASCT	—	—

ASCT, autologous stem cell transplantation; BM, bone marrow; CR, complete response; FLC, free light chain; IF, immunofixation; IHC, immunohistochemistry; IMWG, International Myeloma Working Group; PC, plasma cell; PR, partial response; sCR, stringent CR;

	MR	SD	PD
Standard IMWG Response Criteria	≥ 25% but ≤ 49% ↓ of serum M-protein + 50–89% ↓ in 24 h urine M-protein + ≥ 50% ↓ in the size of soft tissue plasmacytomas (if present at baseline)	Not meeting criteria for (s)CR, PR, VGPR, PR, MR or PD	Any ≥ 1 of the following 4: 25% ↑ from lowest confirmed response value in ≥ 1 of the following: 1) Serum M-protein (abs. increase ≥ 0.5 g/dL or ≥ 1 g/dL, if lowest M component ≥ 5 g/dL) 2) Urine M-protein (abs. increase must be ≥ 200 mg/24 h) *In patients without measurable serum and urine M-protein:* difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be > 10 mg/dL) *In patients without measurable serum/urine M-protein and FLC levels:* BM PC percentage irrespective of baseline status (absolute increase must be ≥ 10%) 3) Appearance of new lesion(s), ≥ 50% nadir increase of > 1 lesion, or ≥ 50% increase in longest diameter of previous lesion > 1 cm in short axis 4) ≥ 50% increase in circulating PCs (min 200 cells/μL)
Update on Response Criteria	—	—	—

abs., absolute; BM, bone marrow; CR, complete response; FLC, free light chain; IF, immunofixation; IMWG, International Myeloma

- SON YILLARDA MULTİPLE MYELOMADA DA MRD ÖNEM ARZ ETMİŞTİR

- IMWG’ a GÖRE MRD YÖNTEMLERİ VE TİPLERİ NELERDİR

How Do (Should) We Use MRD in the Clinic Today?

Flow Cytometry	Next-Gen Sequencing	Imaging
▪ Absence of clonal plasma cells in bone marrow aspirate using next-gen flow cytometry	▪ Absence of clonal plasma cells in BM aspirate with < 2 identical DNA sequence reads	▪ Disappearance of areas of tracer uptake at baseline PET/CT or decrease to < normal surrounding tissue
▪ Sensitivity: 10^{-4} to 10^{-6}	▪ Sensitivity: 10^{-4} to 10^{-6}	▪ Sensitivity: high (?)
▪ Need for specialized, validated equipment	▪ Sent to lab for evaluation (clonoSEQ)	▪ Can be used as monitoring along with other assays

- ClonoSEQ FDA approved for MRD testing in acute lymphoblastic leukemia and myeloma
- **BUT there are currently no data on altering length of induction therapy, need for ASCT and/or consolidation, or maintenance based on MRD results**

Slide credit: clinicaloptions.com

Network Login | imwg criteria myeloma - Google | (14) International Myeloma Foun
twitter.com/IMFmyeloma/status/804817042956165120/photo/1
Gmail | Microsoft hesabınız... | Kimlik Dogrulama | YouTube | Çevir | Google | NASIL PDF YAPILIR?...

IMWG Criteria for MRD in Multiple Myeloma

IMWG MRD Negativity Criteria (Requires CR)

Sustained MRD-negative	MRD negative in the marrow (NGF or NGS) and by imaging as defined below, confirmed one yr apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD negative at 5 yrs, etc)
Imaging MRD-negative	MRD negative as defined below (NGF or NGS) PLUS Disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by next-generation flow cytometry[4] on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in MM (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10^5 nucleated cells or higher
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by next generation sequencing on bone marrow aspirates in which presence of a clone is defined as less than 2 identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the Lymphosight® platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10^5 nucleated cells or higher

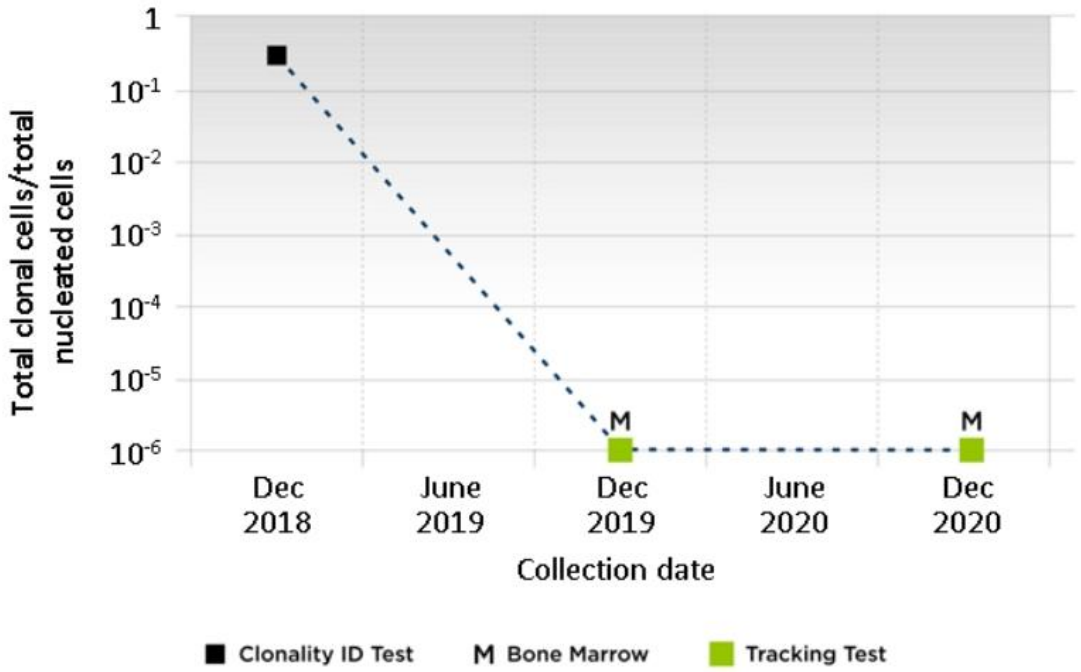
LIVE

Kumar SK, et al (IMWG). Lancet Oncol. 2016;17:e328-e346.

8 12
Politics · Trending
ISIS
Aramak için burava yazın
Çok yüksek UV
12:20

MRD-Negative Correlates With Better Patient Outcomes

ClonoSEQ MRD Results



Role of the Nurse in MRD Testing:

The Why, When, How, and What

WHY?	• Predict outcomes • Support treatment decisions
WHEN?	• VGPR or better? • 9 to 12 months into treatment or longer • Retest annually
HOW?	• ClonoSEQ—FDA cleared for diagnostic use • Within a clinical trial protocol
WHAT DO THE TESTS MEAN FOR PATIENTS?	• Nice to know vs need to know information

ASCT = autologous stem cell transplant; CR= complete response; FDA = US Food and Drug Administration; MRD= minimal residual disease; VGPR = very good partial response.

Munshi N, et al. *Blood Adv.* 2020;4(23):5988-5999. ClonoSEQ website. Accessed March15, 20222. https://www.donoseq.com/. ClonoSEQ® [technical summary]. Seattle, WA. Adaptive Biotechnologies; 2020. Accessed April 4, 2022. https://www.clonoseq.com/technical-summary/.

CASSIOPET: PET/CT and MRD Postconsolidation Concordance and Double Negativity

MRD Parameter		PET/CT		
		Positive	Negative	Kappa Coefficient (SE)
MRD, n	▪ Positive ▪ Negative	7 12	55 102	0.0091 (0.0587)
MRD + ≥ CR, n	Positive or ≤ VGPR Negative + ≥ CR	13 6	97 60	0.0214 (0.0368)

- **More patients receiving D-VTd vs VTd achieved PET/CT and MRD double negativity postconsolidation**

Double-Negative Rate, n (%)	D-VTd (n = 96)	VTd (n = 80)	OR (95% CI)	*P* Value
PET/CT and MRD	64 (66.7)	38 (47.5)	2.21 (1.20-4.07)	.0105
PET/CT and MRD + ≥ CR	40 (41.7)	20 (25.0)	2.14 (1.12-4.10)	.0206

Moreau. ASH 2019. Abstr 692.

Slide credit: clinicaloptions.com

CASSIOPET: PET Correlation With PFS

- **<u>PET-negative findings at baseline and postconsolidation associated with more favorable PFS prognosis</u>**
- Treatment with D-VTd vs VTd also associated with more favorable PFS prognosis

PET Timing and PFS Outcome	HR for PFS (95% CI)	*P* Value
Baseline PET negative vs positive	0.42 (0.18-0.97)	.0365
Baseline PET negative, treatment with D-VTd vs VTd	0.00	.0239
Baseline PET positive, treatment with D-VTd vs VTd	0.57	.0531
Postconsolidation PET negative vs positive	0.51 (0.19-1.35)	.1673
Postconsolidation PET and MRD double negative vs not double negative	0.49 (0.23-1.05)	.0605
Postconsolidation PET and MRD double negative + ≥ CR vs not double negative or ≤ VGPR	0.49 (0.20-1.22)	.1161

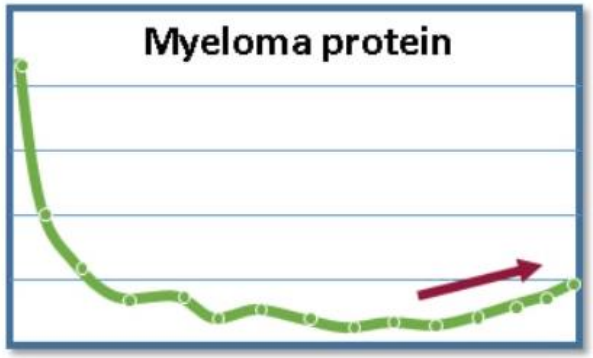
Moreau. ASH 2019. Abstr 692.

Slide credit: clinicaloptions.com

- MULTİPLE MYELOMADA RELAPS HER ZAMAN SEMPTOMATİK OLMAYABİLİR..

- BİYOKİMYASAL RELAPS VAR MI?

How Patients With Myeloma Relapse



Asymptomatic Biochemical Relapse

- Sequentially rising myeloma protein, free light chain
- No other symptoms
- Decisions: if, when, how to treat

Symptomatic

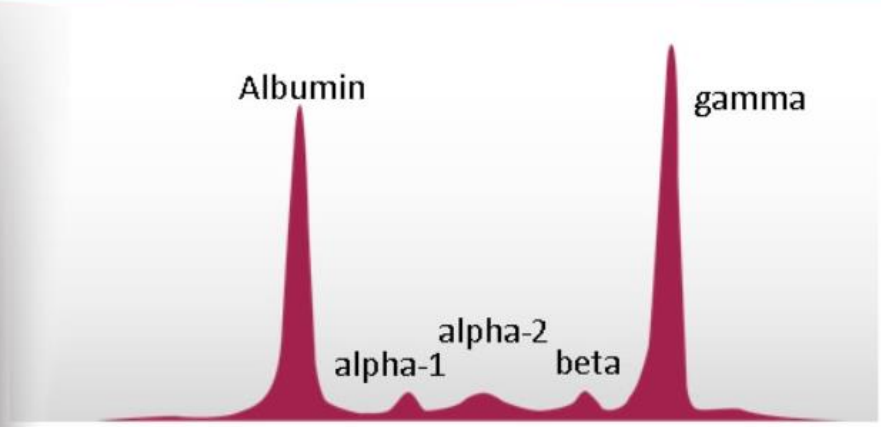
- New, worsening bone pain
- Increasing fatigue, anemia
- Next step: relapse workup; many therapy choices

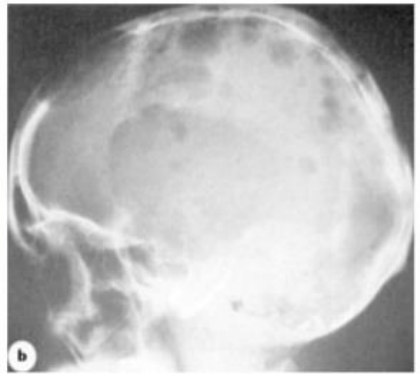
Faiman B, et al. *J Adv Pract Oncol*. 2016:7(suppl 1):17-29. Kurtin S, et al. *J Adv Pract Oncol*. 2016;7(suppl 1):59-70.

- RELAPS ARAŞTIRIRKEN NELERE BAKALIM…

Relapse Workup

LAB TESTS	• Serum protein electrophoresis (SPEP) • Urine protein electrophoresis (UPEP) • CBC + differential + chemistry (metabolic panel) • FLC levels and ratio (plasma) • Monoclonal protein analysis (MPA)	
CONSIDER BONE MARROW BIOPSY	Cytogenetics and FISH	
IMAGING	• PET/CT • Skeletal survey • WBLDCT • MRI	Which imaging depends on individual's symptoms and available testing options



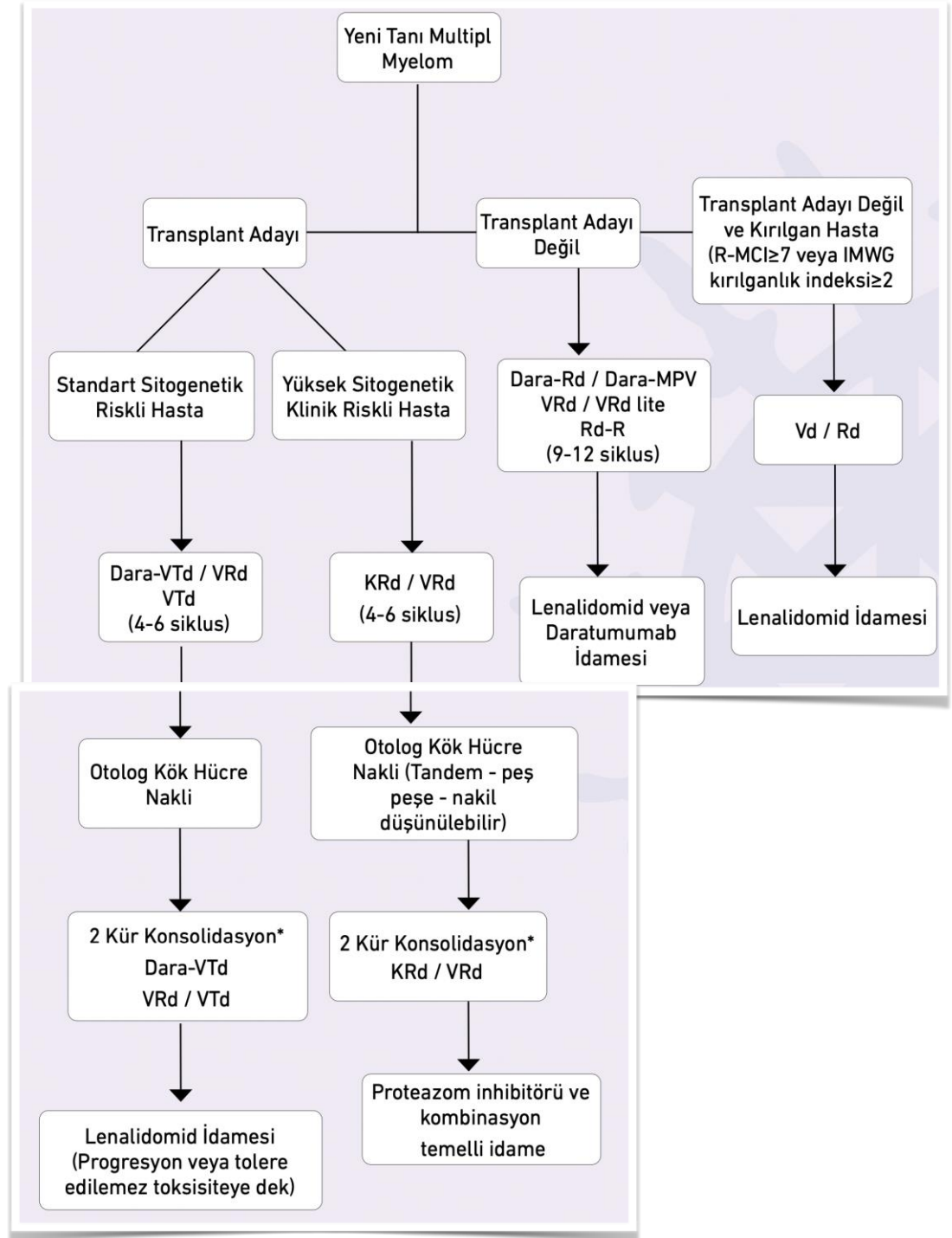


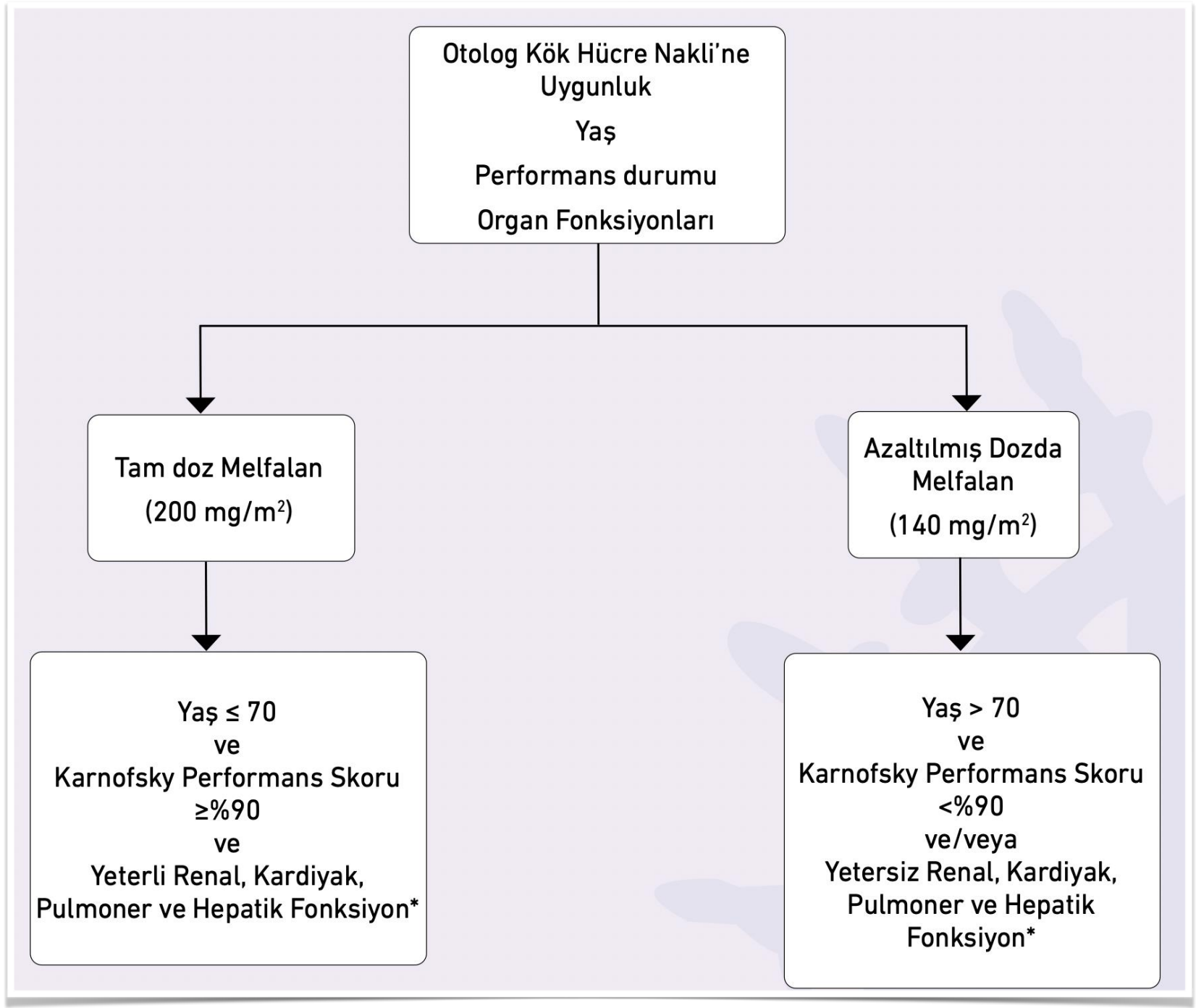
CBC = complete blood count; CT = computed tomography; FISH = fluorescence in situ hybridization; FLC = free light chain; MRI = magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography; WBLDCT = whole-body low-dose computed tomography.

Rome SI, et al. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(5 suppl):47-59. Hillengass J, et. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):e302-e312. Ghobrial IM, et al. *Blood*. 2014;124:3380-3388. Rajkumar SV, et al. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538-e548. Faiman B. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14:436-440.

Multiple Myelomada Tedavi

- **Tedavi sırasıyla;**
  - Indüksiyon
  - Otolog kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi
  - Konsolidasyon ve idame
- **Relaps tedavisi**
- **Destek tedavisi (Bazen gözden kaçabilir, veya ihmal ?)**
- **Radyoterapi**
- **Acil durumların tedavisi**


Yeni Tanı Multipl Myelom
Transplant Adayı
Transplant Adayı Değil
Transplant Adayı Değil ve Kırılgan Hasta (R-MCI≥7 veya IMWG kırılganlık indeksi≥2
Standart Sitogenetik Riskli Hasta
Yüksek Sitogenetik Klinik Riskli Hasta
Dara-Rd / Dara-MPV
VRd / VRd lite
Rd-R
(9-12 siklus)
Vd / Rd
Dara-VTd / VRd
VTd
(4-6 siklus)
KRd / VRd
(4-6 siklus)
Lenalidomid veya Daratumumab İdamesi
Lenalidomid İdamesi
Otolog Kök Hücre Nakli
Otolog Kök Hücre Nakli (Tandem - peş peşe - nakil düşünülebilir)
2 Kür Konsolidasyon*
Dara-VTd
VRd / VTd
2 Kür Konsolidasyon*
KRd / VRd
Lenalidomid İdamesi (Progresyon veya tolere edilemez toksisiteye dek)
Proteazom inhibitörü ve kombinasyon
temelli idame


Otolog Kök Hücre Nakli'ne Uygunluk
Yaş
Performans durumu
Organ Fonksiyonları
Tam doz Melfalan
(200 mg/m²)
Azaltılmış Dozda Melfalan
(140 mg/m²)
Yaş ≤ 70
ve
Karnofsky Performans Skoru
≥%90
ve
Yeterli Renal, Kardiyak, Pulmoner ve Hepatik Fonksiyon*
Yaş > 70
ve
Karnofsky Performans Skoru
<%90
ve/veya
Yetersiz Renal, Kardiyak, Pulmoner ve Hepatik Fonksiyon*

*Yeterli Organ Fonksiyonu:

GFR > 60 (diğer organ fonksiyonları yeterli, yaş 70'in altında ve Karnofsky Performans Skoru %90 veya üzerinde ise >30 mL/dk),

Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu >%40,

Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi / FEV (zorlu ekspiratuar hacim) >%40 ve >%80,

Bilirubin Düzeyi < NÜS (Normalin Üst Sınır) 1,5 katı, AST ve ALT < NÜS 2,5 katı

Figür 4: Otolog Kök Hücre Nakli Uygunluğu Değerlendirme Algoritması

Myeloma Primary Treatment: 2 Drugs + Steroid Recommended

NEWLY DIAGNOSED MM

PRIMARY TREATMENT*

Common Regimens for Transplant Candidate

- RVd†: lenalidomide bortezomib dex
- KRd: carfilzomib lenalidomide dex
- Dara-RVd: daratumumab lenalidomide bortezomib dex
- IRd: ixazomib lenalidomide dex
- VCd: bortezomib cyclophosphamide dex
  (preferred for patients with kidney insufficiency)
- Dara-VRd: daratumumab bortezomib lenalidomide dex

Common Regimens for Non-Transplant Candidate

- RVd†: lenalidomide bortezomib dex
- Dara-Rd†: daratumumab lenalidomide dex
- KRd: carfilzomib lenalidomide dex
- IRd: ixazomib lenalidomide dex
- Dara-VMP†: daratumumab bortezomib melphalan prednisone
- VCd: bortezomib cyclophosphamide dex
  (preferred for patients with kidney insufficiency)
- RCd: lenalidomide cyclophosphamide dex
- Rd: lenalidomide low-dose dex
- RVd lite: lower-dose lenalidomide bortezomib dex (for frail)

MAINTENANCE*

- Lenalidomide†
- Ixazomib
- Bortezomib
- Lenalidomide + bortezomib (for high risk)

- Lenalidomide†
- Ixazomib
- Bortezomib
- Lenalidomide + bortezomib (for high risk)

dex = dexamethasone; MM = multiple myeloma; NCCN = National Comprehensive Cancer Network.
*Clinical trial participation is recommended. †NCCN Category 1.

Faiman B, Gleason C. Equipping Nurses to Guide Patients Through the New Therapeutic Landscape of Multiple Myeloma. Accessed February 20, 2021. https://www.dinicaloptions.com/oncology/programs/nursing-guiding-mm-patients. Rajkumar SV. How I treat. Accessed May 1, 2020. https://twitter.com/vincentrk/status/1203058085776035840. NCCN Guidelines®. Multiple Myeloma. V5.2022. Accessed March 15, 2022.

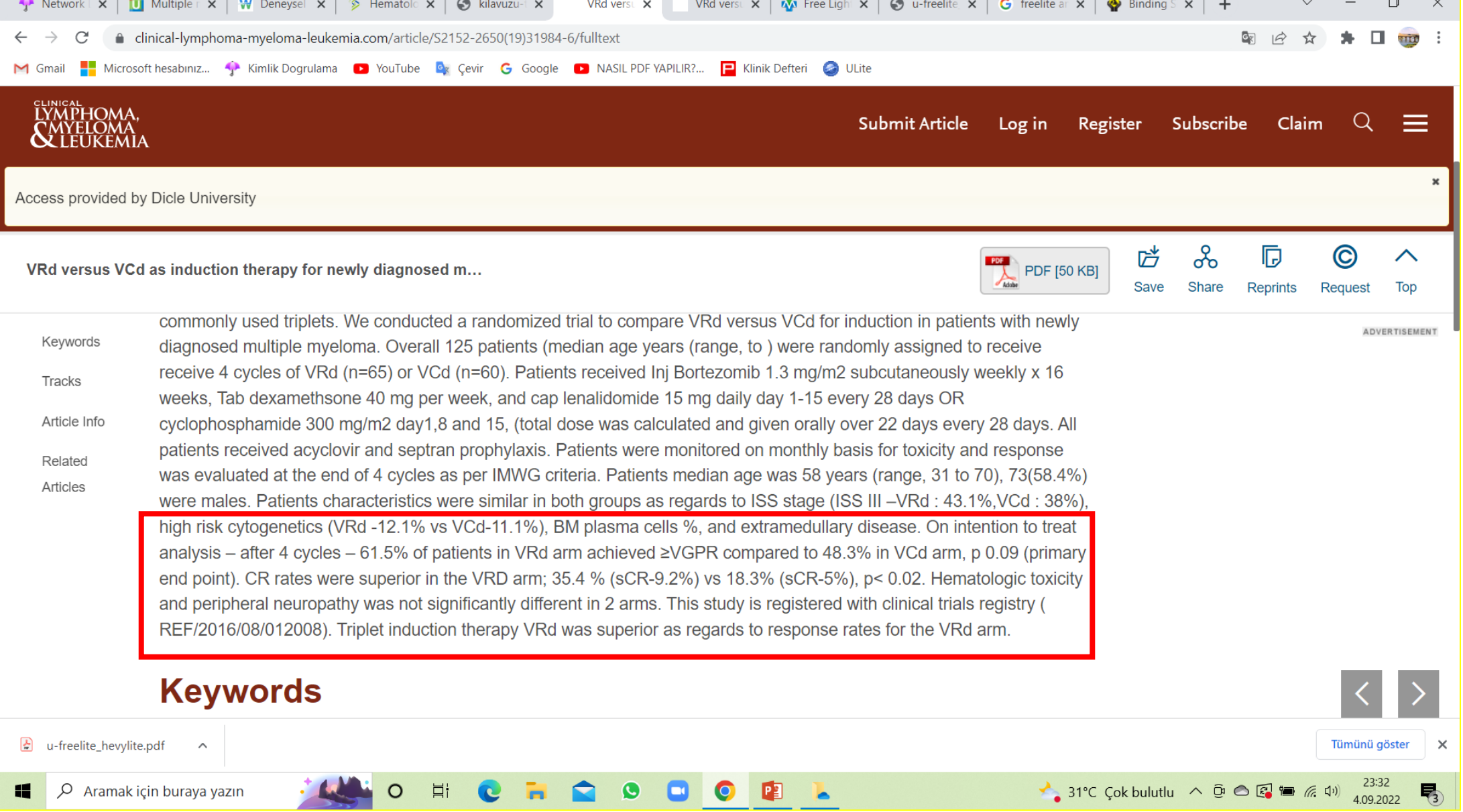
Treatment Considerations: Special Populations

Patient Population	Considerations
Frail, elderly patients	Use standard 3-drug regimens with available dose reductions to improve tolerability Some would consider doublet therapy with Rd or melphalan-based regimen VMP
Renal dysfunction	Consider RVd, with lenalidomide dose adjusted based on CrCl Consider VD (with high-dose dexamethasone) or VMP as other options
Cardiac dysfunction	Avoid carfilzomib Use thromboprophylaxis with lenalidomide-based therapy
Peripheral neuropathy	Administer bortezomib SQ and use weekly dosing Consider induction with carfilzomib/len/dex (KRd) or ixazomib/len/dex (IRd)
Aggressive, high-risk disease	Consider induction with carfilzomib/len/dex (KRd)
Extramedullary disease and plasma cell leukemia	Associated with shorter survival rates, and considered as high-risk Consider VTD-PACE and ASCT

Slide credit: clinicaloptions.com

- Merak edilen soru: İndüksiyonda VRD mi VCD mi? Ve benzer sorular…

- Cevap: **PI+İMİD+Dexa'yı** destekleyen yazılar var..
- **VCD özellikle renal bozukluğu** olanlarda tercih edilmeli



Cevap: VRD ve VCD'nin 4 aylık indüksiyon tedavisi karşılaştırmasında VRD ile sonuçlar daha iyi bulunmuştur. (VGPR %61.5'a karşı %48.3)(CR %35'e karşı %18)(hematolojik toksisiste ve nöropati bakımından anlamlı fark bulunmamıştır)

- Yeni tanı OKHN'ye uygun hastalarda ideal indüksiyon rejiminin tanımlanması için pek çok faz 2 ve 3 çalışma yürütülmüştür:bu çalışmaların özeti:
  - Mevcut çalışmalar ile **3'lü indüksiyon rejimlerinin artmış yanıt oranları, yanıt derinliği, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.**
  - **OKHN'ye uygun hastalarda indüksiyon rejimi olarak <u>proteozom inhibitörü, immünomodülatör ve deksametazon</u> kombinasyonunun proteozom inhibitörü, siklofosfamid ve deksametazon kombinasyonu ile karşılaştırıldığı 2 adet randomize çalışma** bulunmaktadır.
    - **Her iki çalışmada da 4 kürlük indüksiyon sonrası en az çok iyi kısmi yanıt oranları <u>proteozom inhibitörü, immünomodülatör ve deksametazon kolunda</u> anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.**

- **THD Kitabından:**
  - Yakın dönemde yapılan IFM 2009 çalışmasında **VRD indüksiyonu uygulanan hastalarda erken ve geciktirilmiş otolog kök hücre nakli karşılaştırılmış ve erken nakil uygulanan hastalarda hem minimal kalıntı hastalık oranının daha yüksek olduğu hem de progresyonsuz sağkalımın uzadığı** gösterilebilmiştir.

  - Etkin kurtarma tedavileri ve yine geciktirilmiş otolog kök hücre naklinin yardımı ile **genel sağkalımda farklılık gözlenmese de THD-MM BAK uygun hastalarda 4-6 siklus indüksiyon tedavisi sonrası otolog kök hücre naklini standart tedavi ilkesi olarak benimsemektedir**

THD Kitabından:

- Otolog kök hücre nakline uygun hastalarda **ilk indüksiyon tedavisine alınan yanıt nakil sonrası sağkalımı etkilememektedir.** Vij R. ve ark. çalışmalarında ilk indüksiyon rejimine **yanıt alınamadığı için otolog kök hücre nakli öncesi yanıtı derinleştirebilmek amacı ile uygulanan kurtarma rejimi ile nakile ilerlemek ile, kurtarma rejimi uygulamadan nakile ilerlemek arasında genel sağkalım açısından fark gözlenmemiştir.**

- Bu nedenle THD-MM BAK otolog kök hücre nakline uygun hastalarda ***ilk indüksiyon tedavisi ile (progresif hastalık durumu olmayan bireylerde)*** kurtarma tedavisi uygulanmadan direkt olarak otolog kök hücre nakline geçilmesi ilkesini benimsemektedir.

- **Unutulmamalıdır ki otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi oldukça etkin bir anti-myelom tedavidir.**

VTD vs TD[1]	93-79	62-28	Gr 3-4 PN: 10-2	3 yıllık PFS 68-56 *
VTD vs TD[2]	85-62	60-29	Gr 3-4 PN: 14-5	56-28 ay
vtD vs VD[3]	88-81	49-36	Gr 2 PN 14-34	GD
VTD vs VCD[4]	92,3-83,4	79,3-65,1	Gr 3-4 herhangi YE 63,9-68,2 Gr 3-4 Hematolojik YE: 27,7-53,2 Gr 2-4 PN: 21,9-12,9	GD
VRd vs Rd[5]	90,2-78,8	74,9-53,2		43-30 ay OKHN'ye göre sansürlü ortanca Genel Sağkalım: 75-64 ay
VTD vs VRD[6,7]	93-85	68-60	Gr 2-4 PN: 60-14 Gr 3-4 PN: 14-1	GD
VRd vs VRD-OKHN[8]	97-98	77-88	Benzer	36-50 ay
KRd vs KRd-OKHN[9]		87-89	Benzer	-
Dara-VTd vs VTd[10]	92,7-89,9	64,9-56,1	Benzer	18. ayda DVTd grubunda %93

1. GIMEMA MM BO2005
2. PETHEMA GEM05MENOS 65
3. IFM 2007-02
4. IFM 2013-04
5. SWOG S0777
6. PETHEMA GEM 7. PETHEMA GEM 8. IFM 2009 9. FORTE 10. CASSIOPEIA

- MEVCUT TEDAVİLERE DARATUMOMAB EKLENMESİNİN NE GİBİ YARARLARI VAR..

  - Cevap:**VRD ye EKLENDİĞİNDE GENEL YANIT ORANLARINI VE YANIT DERİNİLĞİNİ ARTTIRIYOR…**

Daratumumab: Anti-CD38 Monoclonal Antibody

- **Monoclonal antibody targeting CD38**
  - Original IV dosing and SC formulation
- **Multiple indications for MM**
  - See prescribing information for details
- **Clinical pearls**
  - SC dose form for SC only; IV for IV only
  - Antibody interference—type and cross BEFORE starting
  - Premeds: corticosteroids, antipyretics, antihistamine, and montelukast
  - IRR with IV: ≈ 50% (mostly grade 1 and 2, in first or second infusion)
  - IRR with SC: ≈ 9%; systemic reactions 10%
  - Post-med: oral corticosteroid for 2 days
  - Herpes prophylaxis
  - Remember appropriate prophylaxis for combination partner drugs
  - Educate patients/caregivers about expectations

SC injection

DRd, VMP + Dara
(First-line non-transplant)

Dara -VTd
(First-line transplant eligible)

DKd,* DRd, DVd
(1 prior therapy)

DPd
(2 prior therapies)

Dara monotherapy
(3 prior therapies)

Dara = daratumumab; DKd = daratumumab carfilzomib dexamethasone; DPd = daratumumab pomalidomide dexamethasone; DRd = daratumumab lenalidomide dexamethasone; DVd = daratumumab bortezomib dexamethasone; IMiD = immunomodulatory imide drug; IRR = infusion-related reaction; IV = intravenous; MM = multiple myeloma; SC = subcutaneous; VMP = bortezomib melphalan prednisone; VTd = bortezomib thalidomide dexamethasone.
*1 to 3 prior therapies.

DARZALEX® (daratumumab) Prescribing Information. DARZALEX FASPRO™ (daratumumab and hyaluronidase-fihj) Prescribing Information. Gleason C, et al. *J Adv Pract Oncol.* 2016;7(suppl 1):53-57.

GRIFFIN: Dara Added to RVd Improves Response Rate and Depth of Response

GRIFFIN: phase 3 clinical trial in newly diagnosed transplant-eligible patients with MM

- D-RVd (n = 104) vs RVd (n = 103)
- Followed by ASCT, consolidation, maintenance for 24 months

Conclusions after 24 months of maintenance

- 99% ORR with D-RVd vs 92% with RVd
- Dara doubled percent of MRD-negative patients
  - 64.4% MRD negative at 10^{-5} with D-RVd regimen vs 30.1% RVd ($P < .0001$)

Dara added to RVd significantly improved ORR and depth of response, including sCR and MRD negativity

sCR Rates with D-RVd and RVd

	End of Induction	End of ASCT	End of Consolidation	After 1-Year Maintenance	After 2-Year Maintenance
RVd	7%	14%	32%	46%	47%
D-RVd	**12%**	**21%**	**42%**	**63%**	**66%**

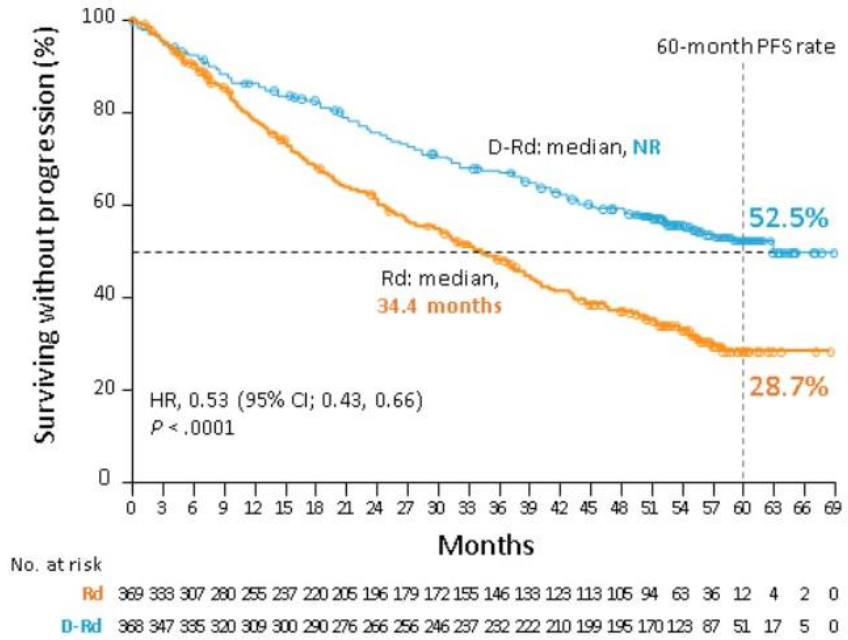
Continued use of daratumumab with RVd and R maintenance improved depth of response

ASCT = autologous stem cell transplant; Dara = daratumumab; D-RVd = daratumumab lenalidomide bortezomib dexamethasone; MRD, minimal residual disease; ORR = objective response rate; RVd = lenalidomide bortezomib dexamethasone; sCR = stringent complete response.

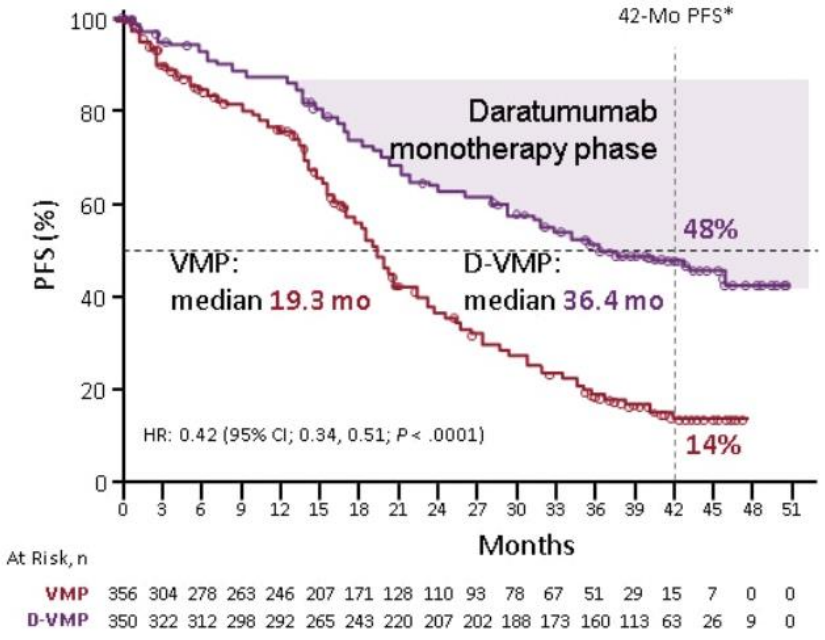
Laubach JP, et al. ASH 2021. Abstr #79.

Daratumumab-Based Regimens for Patients With Multiple Myeloma Who Are Transplant Ineligible

MAIA Phase 3



ALCYONE Phase 3

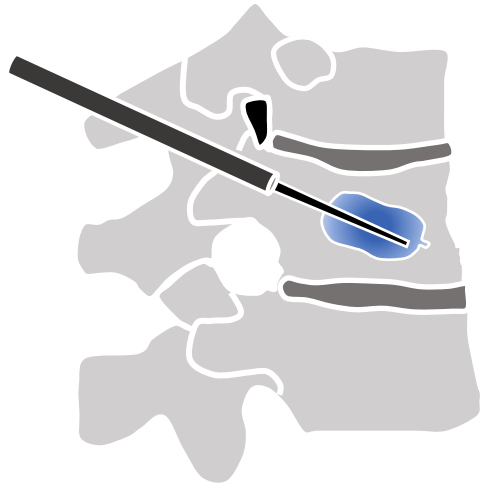


D-Rd = daratumumab lenalidomide dexamethasone; D-VMP = daratumumab bortezomib melphalan dexamethasone; HR = hazard ratio; MM = multiple myeloma; PFS = progression-free survival; Rd = lenalidomide dexamethasone; VMP = bortezomib melphalan dexamethasone.
*Kaplan-Meier estimate.
Facon T, et al. EHA 2021. Abstr #LB1901. Mateos MV, et al. ASH 2019. Abstr #859.

Management of Bone Disease: Supportive Care

- Bisphosphonates
  - Pamidronate
  - Zoledronic acid
  - Both require monitoring for renal function and osteonecrosis of jaw
- Denosumab
  - Noninferior to zoledronic acid
  - Administered SQ
  - Requires monitoring for calcium levels, osteonecrosis of jaw

- Kyphoplasty/vertebroplasty



- Use of spinal support (braces) may be indicated
- Ongoing evaluation of bone health

Niesvizky. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8(suppl 1):S13. Coleman. Ann Oncol. 2014;25(suppl 3):iii124.
Terpos. J Clin Oncol. 2013;31:2347. Raje N. Lancet Oncol. 2018;3:370.

Slide credit: clinicaloptions.com

Bone-Modifying Agents

IMWG
INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP
A Research Division of International Myeloma Foundation

Recommendation: Bone-strengthening agents should be administered for at least 12 months to all patients with newly diagnosed MM with or without bone disease

Agent	Notes
Zoledronic acid	• Preferred agent • Also indicated for MM-related hypercalcemia • PFS and OS benefit
Denosumab	• May also be used, particularly in patients with kidney impairment • May prolong PFS in patients who are newly diagnosed with MM and are ASCT eligible • Discontinuation is challenging due to rebound effect
Pamidronic acid	• May be used if other agents are not available

ASCT = autologous stem cell transplant; MM= multiple myeloma; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.
Terpos E, et al. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e119-e130.

Myelosuppression and Infection

- **Myeloma and some treatment regimens associated with myelosuppression**
  - Increased risk of infection, potential for decreased QoL and treatment interruption
  - Dose modification guidelines available in package inserts

- **Infection prophylaxis**
  - Patients should remain up to date on appropriate vaccinations
  - VZV prophylaxis when receiving PIs or daratumumab
  - IVIG/prophylactic antibiotics controversial; use only when warranted
  - Patient education emphasizing importance of alerting treating clinicians of potential infection can reduce unnecessary antibiotics

1. Miceli. Clin J Oncol Nurs. 2008;12(3 suppl):13. 2. Delforge. Blood. 2017;129:2359.

Slide credit: clinicaloptions.com

Use of Vaccinations for Patients With Myeloma

- Inactivated vaccines are safe for patients with myeloma
- All patients with myeloma should receive annual flu vaccine
- Consider pneumococcal vaccine every 5 yrs
  - Pneumococcal conjugate vaccine 13 (PCV13)
  - Then pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) 2-3 mos later

- **Vaccines post ASCT**

4-6 Mos After
Flu
6-12 Mos After
Polio
Diphtheria-tetanus-pertussis
Pneumococcal (PCV13, then PPV23 2-3 mos later)
H influenzae type B (Hib)
Meningococcal group C (often Hib/MenC combined, then MenACWY 1 mo later)
Meningococcal group B

Slide credit: clinicaloptions.com

Summary: Newly Diagnosed Active MM

- **Standard induction therapy for patients with newly diagnosed active MM <u>undergoing ASCT:</u>** PI/IMiD/dexamethasone ± daratumumab
  - Recommend VRd ± daratumumab followed by ASCT and R maintenance therapy (± daratumumab) **for patients with *standard-risk cytogenetics***
  - Consider KRd followed by ASCT and IMiD/PI-based maintenance therapy **for patients with <u>high-risk cytogenetics</u>**

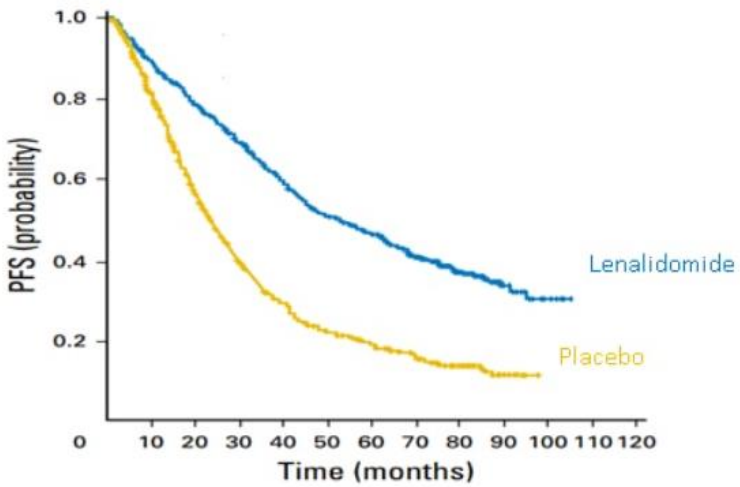
- **Standard therapy for patients with newly diagnosed active MM <u>who are not eligible for ASCT</u>:** consider Dara-Rd or VRd-Lite (or KRd for patients who can tolerate it)

- **Treatment selection and supportive care should be individualized based on patient comorbidities/fitness and disease characteristics**

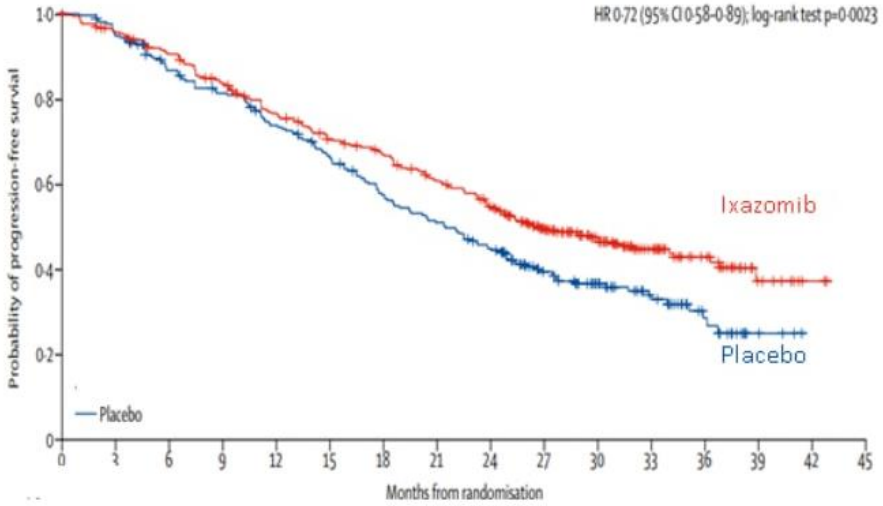
Tam ekrandan çıkmak için Esc tuşuna basın

Maintenance Recommended for All Patients After ASCT, Until Progression or Toxicity

Lenalidomide Maintenance After Transplant: Meta-Analysis



Ixazomib Maintenance After Transplant: Tourmaline-3 Clinical Trial



ASCT, autologous stem cell transplant; HR = hazard ratio; len = lenalidomide; PI = proteasome inhibitor; PFS = progression-free survival.
McCarthy PL, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-3289. Faiman B, et al. *J Adv Pract Oncol*. 2016:7(suppl 1):17-29. Rajkumar SV. How I treat. Accessed May 1, 2020. https://twitter.com/vincentrk/status/1203058085776035840. Dimopoulous MA, et al. *Lancet*. 2019;393(10168):253-264. Dimopoulos MA. ASH 2018. Abstr #301.

Maintenance Therapy Nursing Implications

- Patients on therapy for long time:
  AE management, adherence, treatment fatigue, no pregnancy with lenalidomide
- May encounter reimbursement challenges with PI (begin authorization early)
- Short-term vs long-term effects
  - Many AEs subside after first few months
  - Health screening related to long-term use
- Patients living longer: survivorship care, coordination with PCP, emphasis on healthy behaviors
- Patient advocacy: understanding patient's changing needs/desires; advocating with extended health care team

Lenalidomide maintenance
10 or 15 mg
days 1 to 28 of 28-day cycle

Ixazomib maintenance
3 or 4 mg days 1, 8, and 15
in 28-day cycle in TOURMALINE-MM3

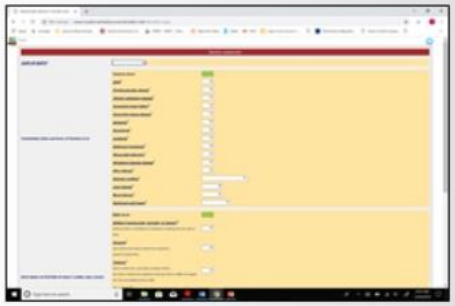
Bortezomib maintenance
1.3 mg/m^2 every 2 weeks

Lenalidomide + bortezomib
Recommended for high risk

AE = adverse event; ASCT = autologous stem cell transplant; PCP = primary care physician.

Bilotti E, et al. *Clin J Oncol Nurs*. 2011;15(4 suppl). Kurtin S. In: Tariman JD, et al, eds. *Multiple Myeloma: A Textbook for Nurses*. 2nd ed. 2015. Dimopoulous MA, et al. *Lancet*. 2019;393(10168):253-264. NCCN Guidelines®. Multiple Myeloma. V5.2022. Accessed March 15, 2022. Zhang S, et al. *Blood Cancer J*. 2020;10:33.

Frailty Score Can Predict Survival and Rate of Treatment Discontinuation



Online myeloma frailty score calculator at **http:/www.myelomafrailtyscorecalculator.net/**

Fit = 0, intermediate = 1, frail = 3

Calculator takes into account age, comorbidities, and ability to manage daily activities

Score	Patients (%)	3-Year Survival (%)	Treatment Discontinuation (%)
0	39	84	17
1	31	76	22
≥ 2	31	57	25

Palumbo A, et al. *Blood*. 2015;125(13):2068-2074. International Myeloma Working Group. Myeloma Frailty Score Calculator. Accessed June 30, 2020. http:/www.myelomafrailtyscorecalculator.net/.

RVd Lite Regimen: Reduced-Intensity Regimen for Transplant-Ineligible Patients

RVd lite Phase 2 Study

- Transplant ineligible: N = 53
- Median age: 72 years (range, 65 to 91)
- Grade 3 toxicities:
  - 34% Hypophosphatemia
  - 24% Neutropenia
  - 10% Rash
- ORR: 86%
- PFS: 41.9
- 5-year OS: 61.3

Conclusions: well-tolerated and highly effective regimen for transplant-ineligible population

Induction (cycles 1-9)
Repeat q35 days × 9 cycles

Lenalidomide 15 mg PO days 1-21

Bortezomib 1.3 mg/m^2 SC days 1, 8, 15, 22

Dexamethasone 20 mg PO days 1, 2, 7, 8, 15, 16, 22, 23
(patients aged ≤ 75 years)

Consolidation (cycles 10-15)
Repeat q35 days × 9 cycles

Lenalidomide 15 mg PO days 1-21
(or last tolerated dose as of cycle 9)

Bortezomib 1.3 mg/m^2 SC days 1, 15, 22
(or last tolerated dose as of cycle 9)

ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PO = by mouth; q = every; RVd lite = lower-dose lenalidomide bortezomib dexamethasone; SC = subcutaneous.

O'Donnell EK, et al. *Blood*. 2019;134(suppl 1):3178. O'Donnell EK, et al. *Br J Haematol*. 2018;182(2):222-230.

YouTube Çevir Google NASIL PDF YAPILIR?...

ORIGINAL ARTICLE

Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma

, M.D., Susanna J. Jacobus, M.Sc., M.B.A., Edie A. Weller, Ph.D., Hani Hassoun, M.D., Sagar Lonial, M.D., Noopur S. Raje, M.D., Eva Medvedova, M.D., Carthy, M.D., Edward N. Libby, M.D., Peter M. Voorhees, M.D., Robert Z. Orlowski, M.D., Ph.D., Larry D. Anderson, Jr., M.D., Ph.D., et al., for the DETERMINATION Investigators*

Media

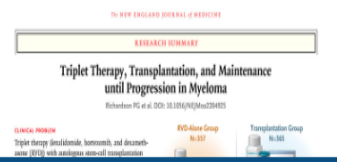
Metrics

July 14, 2022
N Engl J Med 2022; 387:132-147
DOI: 10.1056/NEJMoa2204925
Chinese Translation 中文翻译

ng Article

wly diagnosed multiple myeloma, the effect of adding autologous stem-cell SCT) to triplet therapy (lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone [RVD]), omide maintenance therapy until disease progression, is unknown.

, adults (18 to 65 years of age) with oma received one cycle of RVD. We these patients, in a 1:1 ratio, to nal RVD cycles plus stem-cell wed by either five additional RVD



riber-only article left. Subscribe now for FULL access. →

NEJM CareerCenter

PHYSICIAN JOBS JULY 24, 2022

Family Medicine — Dushore, Pennsylvania
Family Medicine - $150k Education Loan Repayment - Dushore

Occupational Medicine — Hamilton, New Jersey
RWJBarnabas Health - Seeking Attending Occupational Medicine Physicians for Employment Throughout NJ

Surgery, Orthopedic — Salem, Ohio
Orthopedic Surgery - Ohio - $100K Signing/Retention

Psychiatry — Olympia, Washington State

nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204925

Gmail Microsoft hesabınız... Kimlik Dogrulama YouTube Çevir Google NASIL PDF YAPILIR?...

Article Figures/Media

PDF CME

mobilization, followed by either five additional RVD cycles (the RVD-alone group) or high-dose melphalan plus ASCT followed by two additional RVD cycles (the transplantation group). Both groups received lenalidomide until disease progression, unacceptable side effects, or both. The primary end point was progression-free survival.

RESULTS

Among 357 patients in the RVD-alone group and 365 in the transplantation group, at a median follow-up of 76.0 months, 328 events of disease progression or death occurred; the risk was 53% higher in the RVD-alone group than in the transplantation group (hazard ratio, 1.53; 95% confidence interval [CI], 1.23 to 1.91; P<0.001); median progression-free survival was 46.2 months and 67.5 months. The percentage of patients with a partial response or better was 95.0% in the RVD-alone group and 97.5% in the transplantation group (P=0.55); 42.0% and 46.8%, respectively, had a complete response or better (P=0.99). Treatment-related adverse events of grade 3 or higher occurred in 78.2% and 94.2%, respectively; 5-year [illegible] was 79.2% and 80.7% (hazard ratio for death, [illegible] 95% CI, 0.73 to 1.65).

CONCLUSIONS

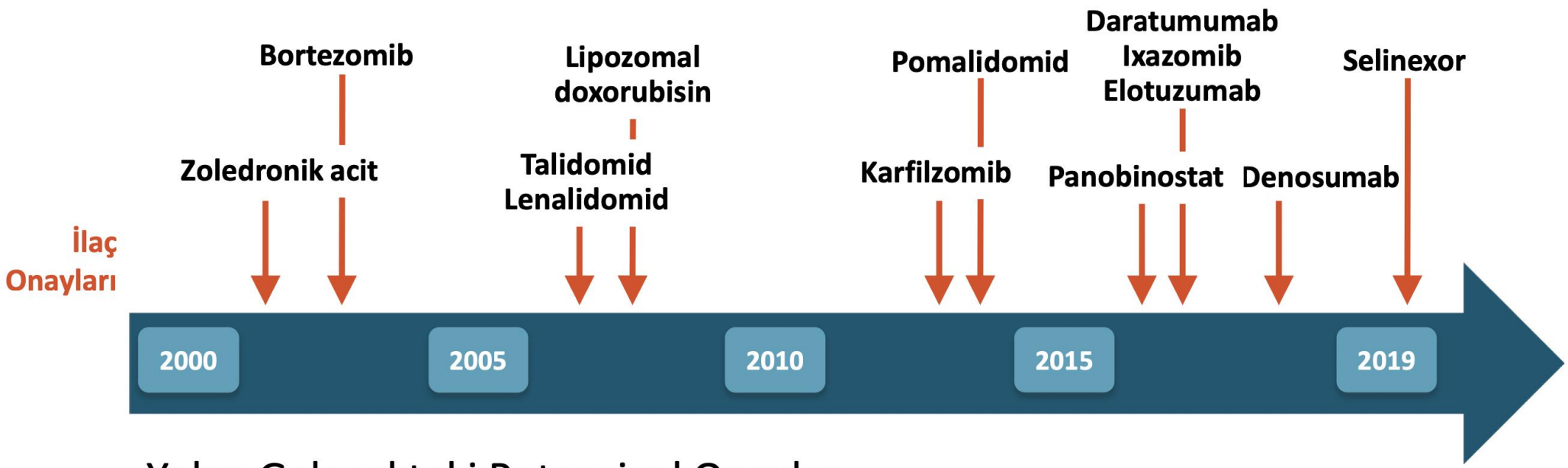
Among adults with multiple myeloma, RVD plus ASCT was associated with longer progression-free survival than RVD alone. No overall survival benefit was observed. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute and others; DETERMINATION ClinicalTrials.gov number, NCT01208662.)

- **VRD tedavisine otolog PKHN eklenip eklenmemesini karşılaştıran ve 5 yıllık sonuçları yayınlayan** temmuz 2022 sayılı NEJM de OPKHN yapılan **vakalarda PFS farkı anlamlı iken iki grup arasında 5 yıllık OS farkı yoktu**

Aramak için buraya yazın

36°C Güneşli 17:58 24.07.2022

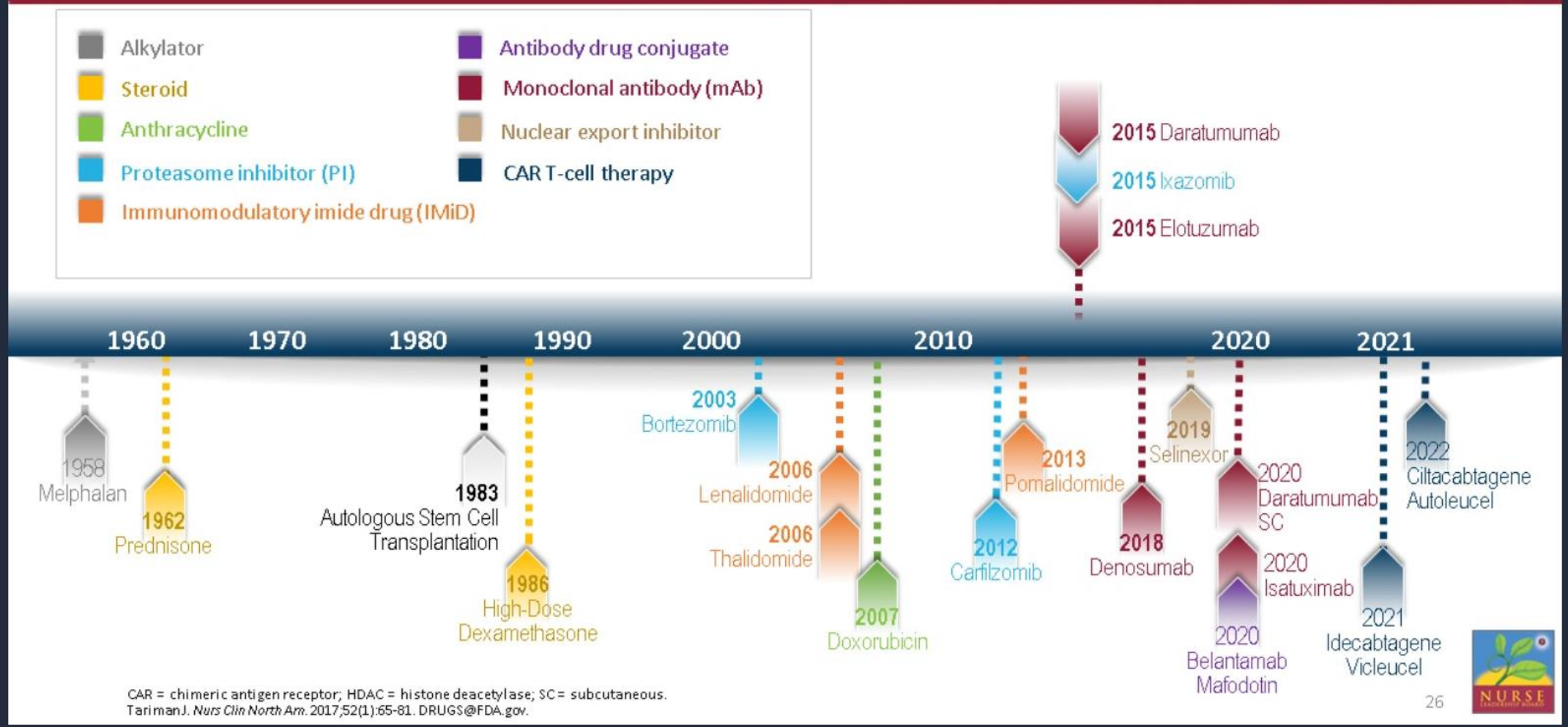
2000'den Itibaren Onaylanan Myelom Tedavileri



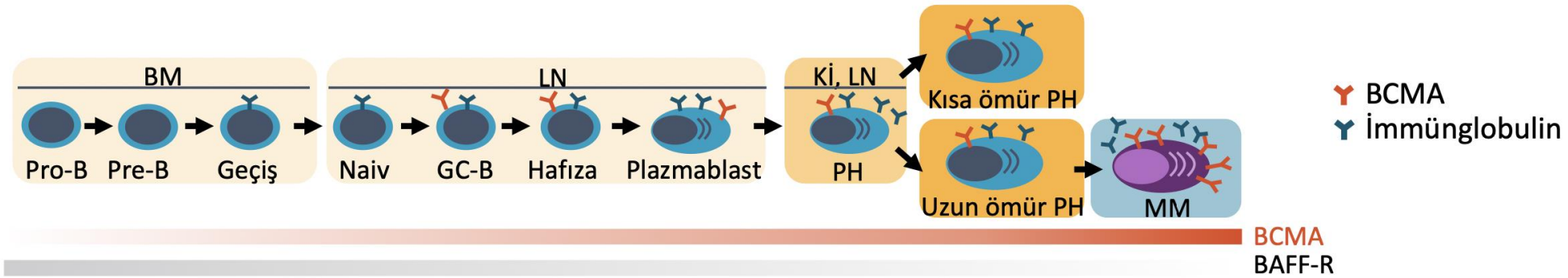
Yakın Gelecekteki Potansiyel Onaylar:

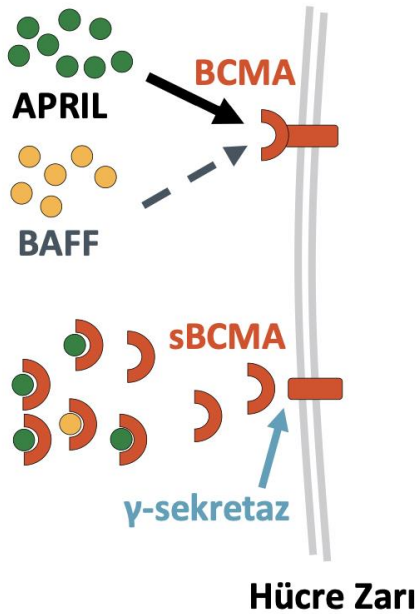
- Melflufen
- Belantamab mafodotin (GSK2857916)
- Idecabtagene vicleucel (bb2121)

Expanding Treatment Options for Multiple Myeloma



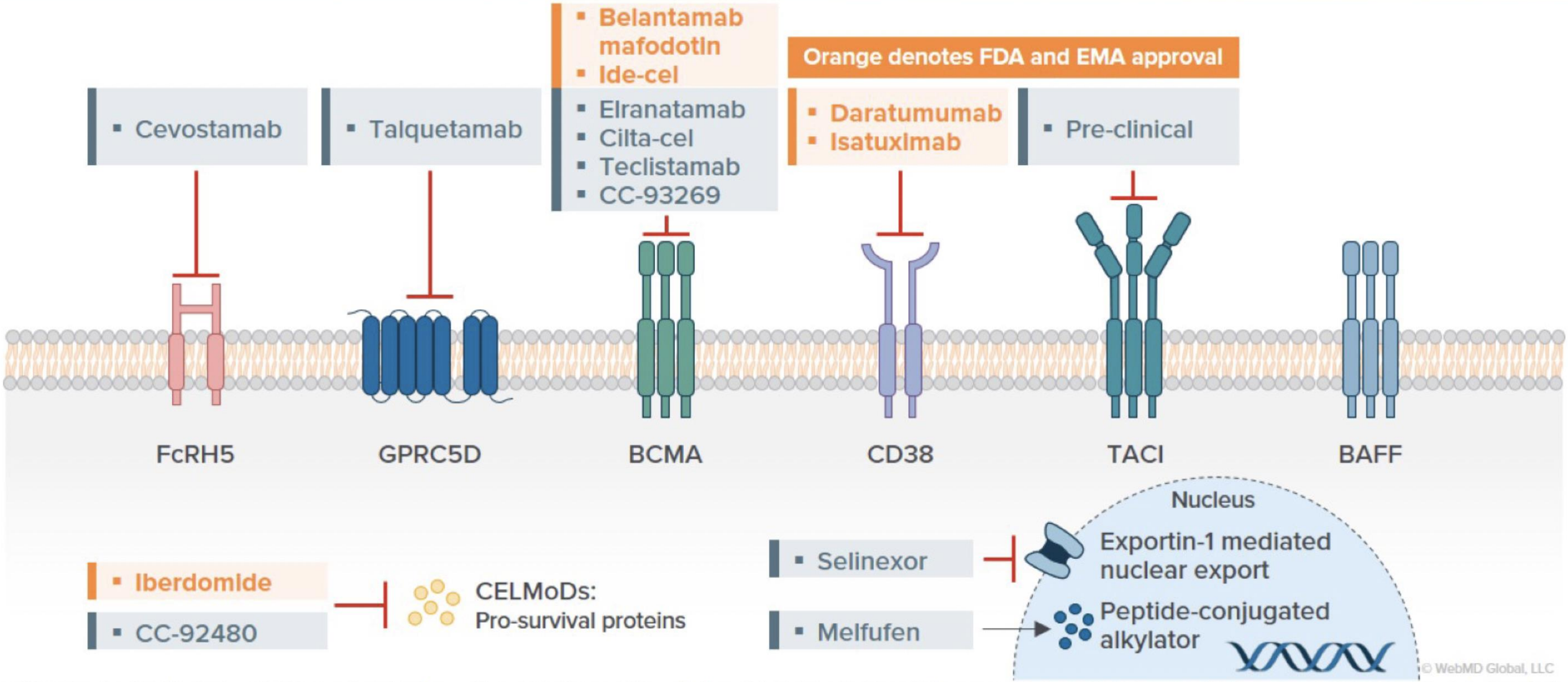
Myelom Tedavisinde Yeni Hedef BCMA





- BCMA: Spesifik olarak plazma hücrelerinde ve myelom hücrelerinde ifade edilmekte
- TNF süper ailesinin hücre yüzey reseptörü
- Myelom hücrelerinde normal plazma hücrelerinden daha fazla ifade edilmekte
- Diğer dokularda ifadesi yok
- B hücre olgunlaşmasında ve farklılaşmasında anahtar role sahip
- Myelom hücre büyümesini, sağkalımını, kemoterapi direncini ve kemik iliği mikroçevresinde immün baskılanmayı tetiklemekte
- BCMA ifadesi MGUS durumundan ileri myeloma doğru artmakta
- Ek ligandları arasında APRIL ve BAFF mevcut

Evolving Targets and Approaches in MM[a,b]



BAFF, B-cell activating factor; BCMA, B-cell maturation antigen; CD, cluster differentiation; CELMoDs; cereblon E3 ligase modulator; FcRH5, Fc receptor-homolog 5; GPRC5D,G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D; TACI, transmembrane activator and CAML interactor.

a. Adapted from Braunstein M, et al. Expert Rev Hematol. 2021;14:377-389; b. Sgherza N, et al. Front Oncol. 2021;11:716751.

Therapies in Development for Treatment of Multiple Myeloma

CAR T-cell therapies
- P-BCMA-101 (BCMA)
- PHE885 (BCMA)
- ALLO-715 (BCMA)

CAR NK cells

WATCH FOR
- New data
- New drug approvals in MM

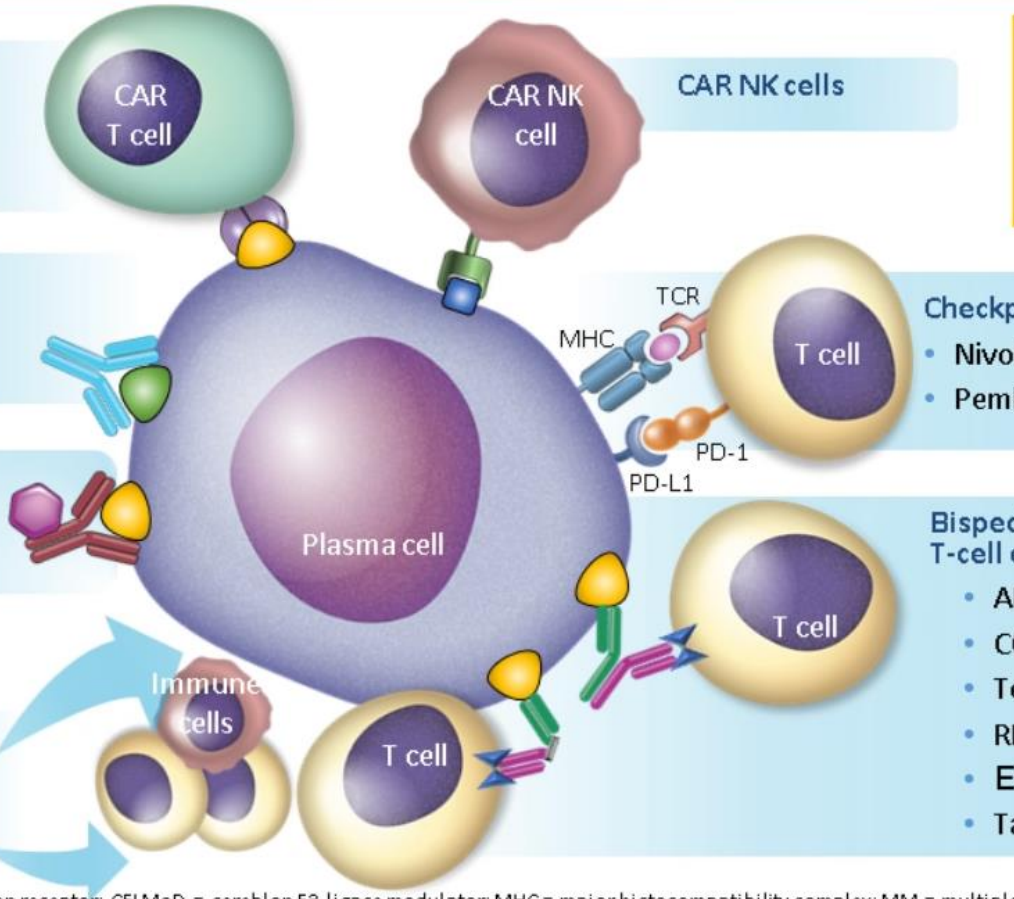
Monoclonal antibodies
- TAK-079 (CD38)
- Felzartamab (CD38)

Checkpoint inhibitors
- Nivolumab (PD-1)
- Pembrolizumab (PD-1)

Antibody-drug conjugates
- Lorvotuzumab mertansine (CD56)
- Indatuximab ravtansine (CD138)

Bispecific antibodies/ T-cell engagers
- AMG 701 (BCMA)
- CC-93269 (BCMA)
- Teclistamab (BCMA)
- REGN545B (BCMA)
- Elranatamab (BCMA)
- Talquetamab (GPRC5D)

CELMoD agents
- Iberdomide (cereblon E3 ligase)
- CC-92480 (cereblon E3 ligase)



BCMA = B-cell maturation antigen; CAR = chimeric antigen receptor; CELMoD = cereblon E3 ligase modulator; MHC = major histocompatibility complex; MM = multiple myeloma; NK = natural killer; PD-1 = programmed death protein 1; PD-L1 = programmed death ligand 1; TCR = T-cell receptor.

Shah UA, Mailankody S. *BMJ*. 2020;370:m3176. Yang et al. *J Hematol Oncol*. 2020;13:150. Bruins WSC, et al. *Front Immunol*. 2020;11:1155. Matyskiela ME, et al. *J Med Chem*. 2018;61:535-542. Richardson, et al. ASCO 2020. Abstr #8500. Mailankody S. ASH 2020. Abstr #129. Van De Donk NWCJ, et al. ASH 2020. Abstr #724. Gershman J. Pharmacy Times. Accessed April 10, 2022. https://www.pharmacytimes.com/view/a-look-at-multiple-myeloma-treatment-options-in-the-pipeline.

- BUNDAN SONRAKİ BAŞLIKLAR İKİNCİ KONUŞMACININ
  - Bizimkisi Ufak bir giriş……

Practical Approach to Treatment of Patients With Relapsed Myeloma

Disease-related factors

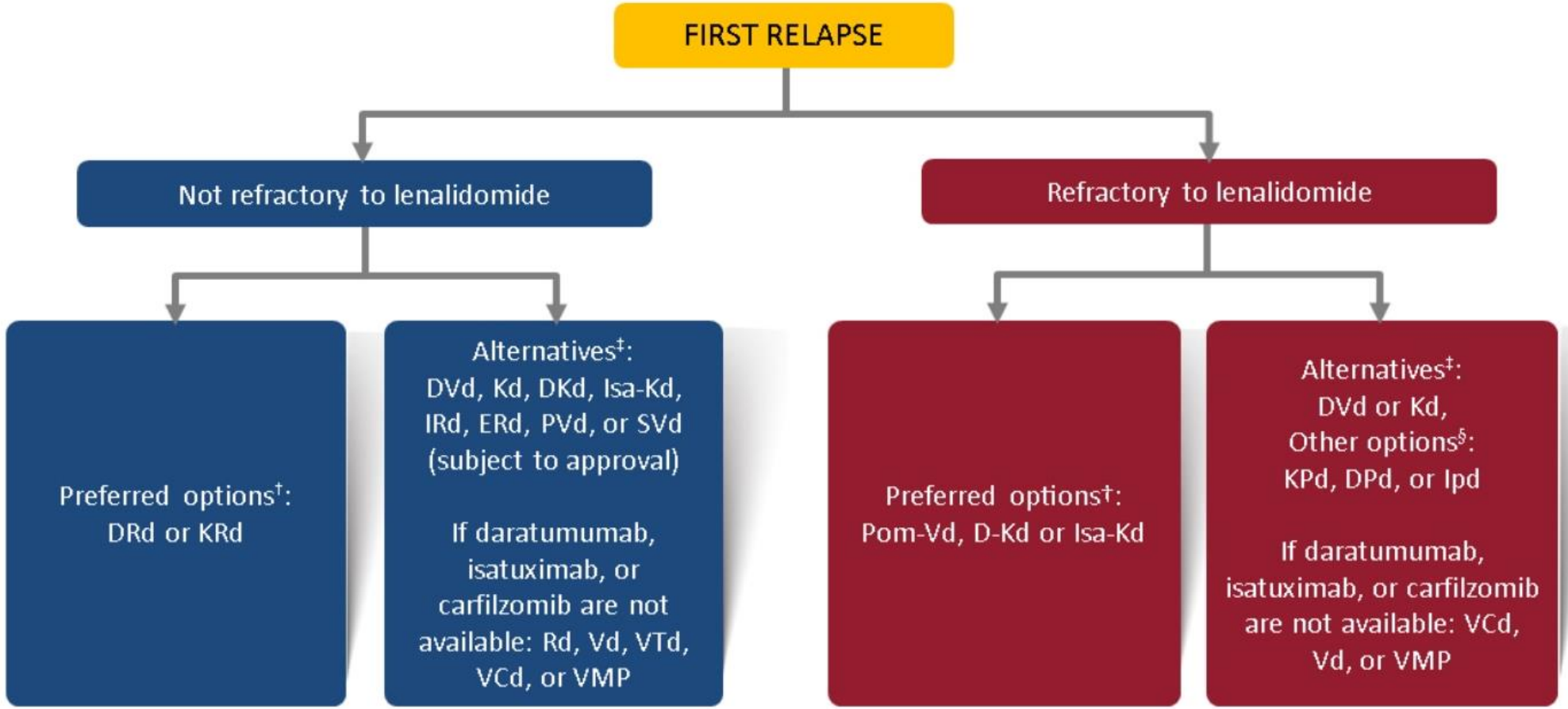
- Duration of response to initial therapy
- High-risk vs low-risk status
- Molecular relapse vs symptomatic relapse
- Other comorbid conditions, patient frailty

Treatment-related factors

- Previous/current therapy exposure and response (relapsed vs refractory)
- Toxicity/tolerability of previous regimen
- Mode of administration (ie, PO or IV)
- Cost and convenience (out-of-pocket co-pays for IV vs PO)
- Patient preference

IV = intravenous; PO = by mouth.
Faiman B, et al. *J Adv Pract Oncol.* 2016;2016:7(suppl 1):17-29.

IMWG Guideline: First Relapse



C = cyclophosphamide; D = daratumumab; d = dexamethasone (low dose); E = elotuzumab; FDA = US Food and Drug Administration; IMWG = International Myeloma Working Group; Isa = isatuximab; I = ixazomib; K = carfilzomib; M = melphalan; P = prednisone; PD = progressive disease; Pom = pomalidomide R = lenalidomide; S = selinexor; T = thalidomide; V = bortezomib; ven = venetoclax.

Moreau P, et al. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e105-e118.

Many Treatment Options at Relapse

First-Line Therapy | Second-Line Therapy | ≥ Third-Line Therapy

FDA-Approved Myeloma Therapies	Lines of Therapy				Common Combinations
	1	2	3	≥ 4	
Bortezomib	✓	✓	✓	✓	VRd, Vd
Lenalidomide	✓	✓	✓	✓	VRd, Rd
Carfilzomib	[a]	✓	✓	✓	KRd, Kd, DKd, Isa-Kd
Daratumumab	✓	✓	✓	✓	DRd, DVd, DPd, DVMP, DKd
Ixazomib	[a]	✓	✓	✓	IRd
Elotuzumab		✓	✓	✓	ERd, EPd
Selinexor		✓	✓	✓	SVd, Sd
Isatuximab		✓	✓	✓	Isa-Kd, Isa-Pd
Pomalidomide			✓	✓	Pd, DPd, EPd, PCd, Isa-Pd
Belantamab Mafodotin				✓	Bela-d
Idecabtagene Vicleucel				✓	
Ciltacabtagene Autoleucel				✓	
Venetoclax (off label)					Vd + ven
New agents or regimens in clinical trials are always an option					

ASCT = autologous stem cell transplant; Bela = belantamab; C = cyclophosphamide; D = daratumumab; d = dexamethasone/low-dose dexamethasone; E = elotuzumab; FDA = US Food and Drug Administration; Isa = isatuximab; I = ixazomib; K = carfilzomib; M = melphalan; P = pomalidomide; R = lenalidomide; S = selinexor; V = bortezomib; ven = venetoclax.

[a] Included in National Comprehensive Cancer Network Guidelines® induction therapy.

Prescribing information for each drug listed in the table. NCCN Guidelines®. Multiple Myeloma. V5.2022. Accessed March 15, 2022. Noonan K, et al. *J Adv Pract Oncol* [in press].

Summary

Although some patients are exceptional responders, **most patients with MM relapse, with clones evolving** over time and becoming resistant to therapy

The **relapse workup** for MM includes **laboratory blood work (CBC, chemistry)** and **imaging for bone involvement**

There are **many options for treating patients with relapsed MM**; considerations include prior therapies, response to prior therapies, research results, clinician experience, and patient preference

Anticoagulation is important for patients receiving myeloma therapies, including IMiDs, doxorubicin, or carfilzomib regimens

Selinexor is a novel nuclear export inhibitor now approved for patients with ≥ 1 prior therapy, in combination with Vd

Belantamab mafodotin is an antibody-drug conjugate with efficacy in heavily pretreated MM; unique ocular AEs (keratopathy)

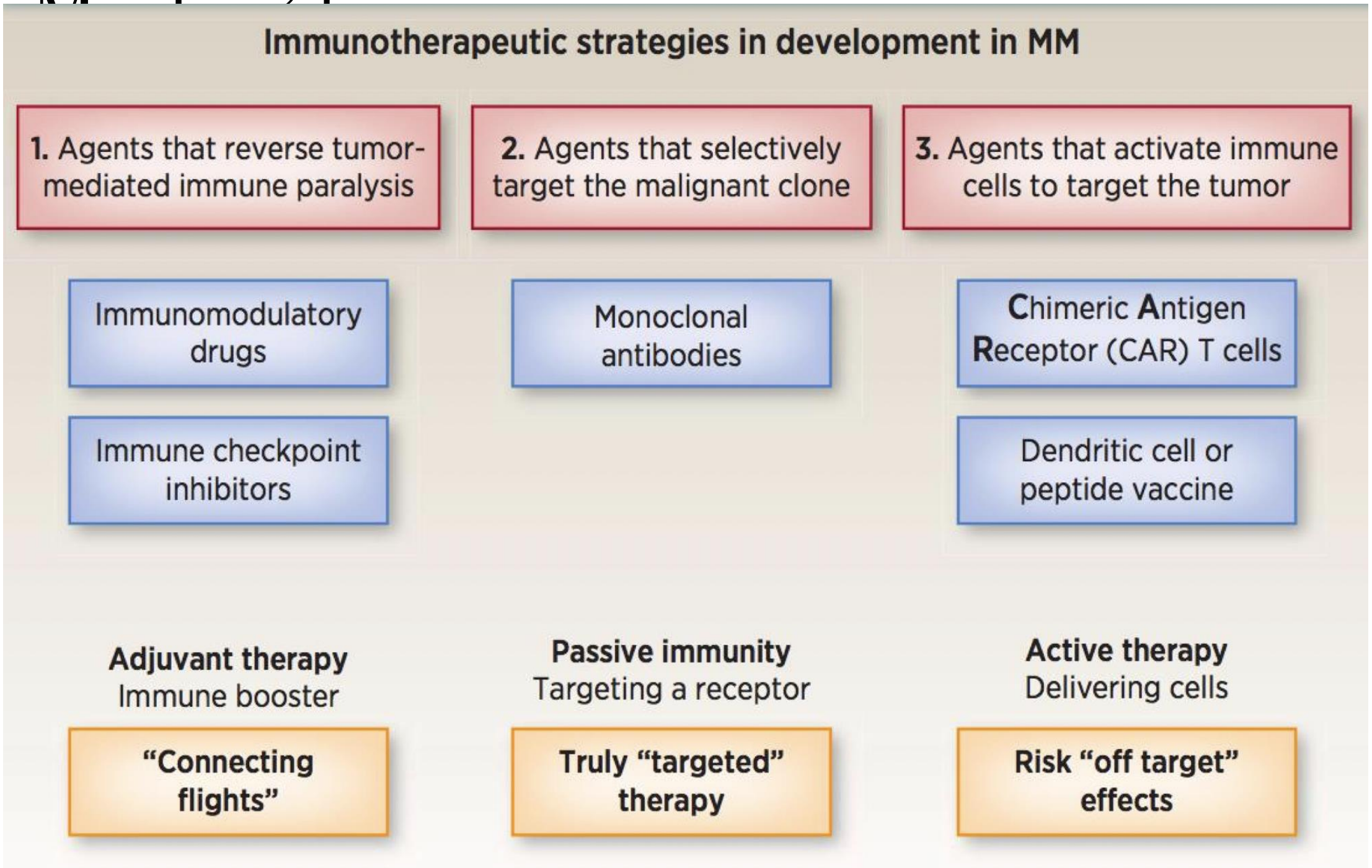
Venetoclax is a BCL-2 inhibitor that is an appropriate treatment for patients with **MM containing t(11,14)**; deep responses with increased risk of infection

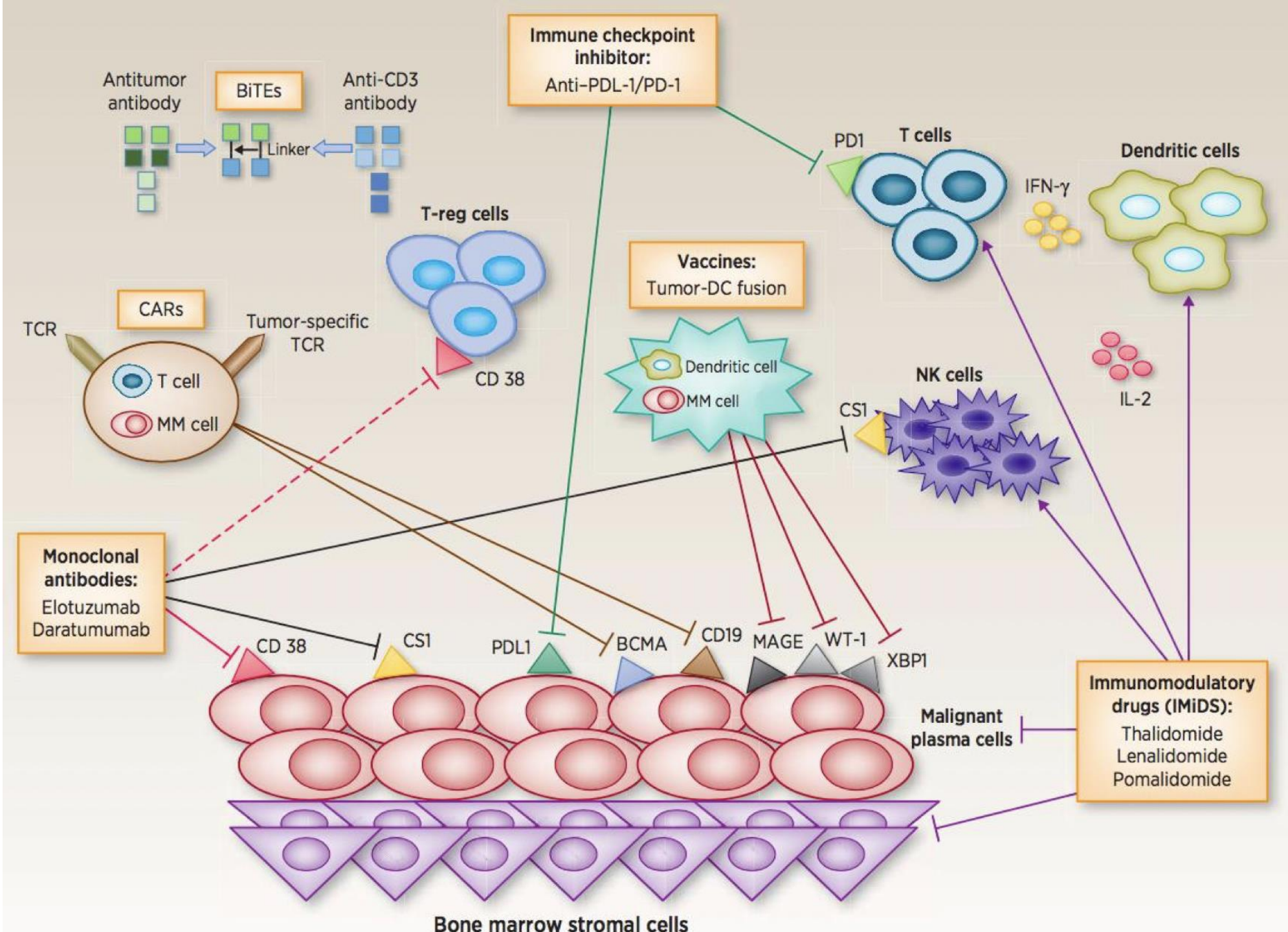
AE = adverse event; BCL-2 = B-cell lymphoma 2; CBC, complete blood count; IMiD = immunomodulatory imide drug; MM = multiple myeloma; Vd = bortezomib dexamethasone.

Paquin A, et al. *Blood Cancer J.* 2020;10(8):87. Keats JJ, et al. *Blood.* 2012;120(5):1067-1076. Hillengass J, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):e302-e312. Ghobrial IM, et al. *Blood.* 2014;124:3380-3388. Rajkumar SV, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-3548. Faiman B, et al. *J Adv Pract Oncol.* 2016;2016:7(suppl 1):17-29. NCCN Guidelines®. Multiple Myeloma. V5.2022. Accessed March 15, 2022. Moreau P, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e105-e118. Sanfilippo KM, et al. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1176-1184. XPOVIO™ (selinexor) Prescribing Information. Grosicki S, et al. *Lancet.* 2020;396(10262):1563-1573. Mikhael J, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(6):351-357. Nooka AK, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022:S2152-2650(22)00031-3. BLENREP (belantamab mafodotin) Prescribing Information. Lonial S, et al. *Lancet Oncol.* 2020:21(2):207-221. VENCLEXTA® (venetoclax) Prescribing Information. Kumar S, et al. ASCO 2020. Abstr #8509. Kumar SK, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1630-1642.

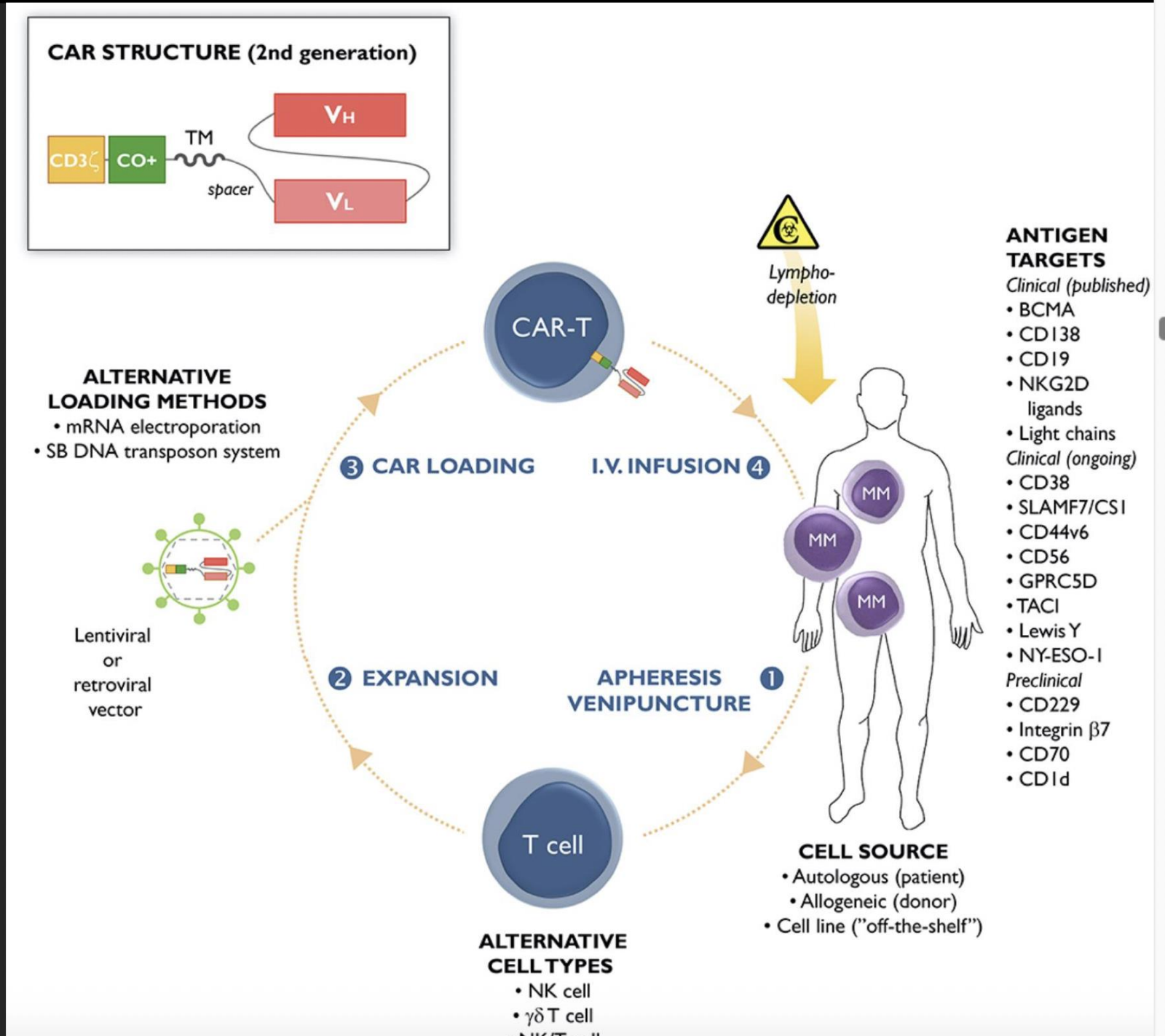
SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER.....

.....

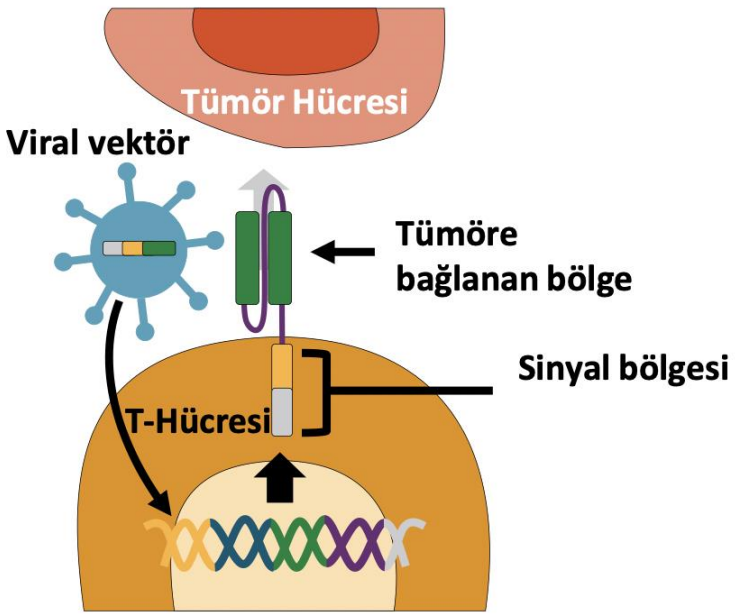

Immunotherapeutic strategies in development in MM
1. Agents that reverse tumor-mediated immune paralysis
2. Agents that selectively target the malignant clone
3. Agents that activate immune cells to target the tumor
Immunomodulatory drugs
Immune checkpoint inhibitors
Monoclonal antibodies
Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cells
Dendritic cell or peptide vaccine
Adjuvant therapy
Immune booster
Passive immunity
Targeting a receptor
Active therapy
Delivering cells
"Connecting flights"
Truly "targeted" therapy
Risk "off target" effects


Immune checkpoint inhibitor:
Anti–PDL-1/PD-1
Antitumor antibody
BiTEs
Anti-CD3 antibody
Linker
PD1
T cells
Dendritic cells
IFN-γ
T-reg cells
Vaccines:
Tumor-DC fusion
CARs
TCR
Tumor-specific TCR
T cell
MM cell
CD 38
Dendritic cell
MM cell
NK cells
CS1
IL-2
Monoclonal antibodies:
Elotuzumab
Daratumumab
CD 38
CS1
PDL1
BCMA
CD19
MAGE
WT-1
XBP1
Malignant plasma cells
Immunomodulatory drugs (IMiDS):
Thalidomide
Lenalidomide
Pomalidomide
Bone marrow stromal cells

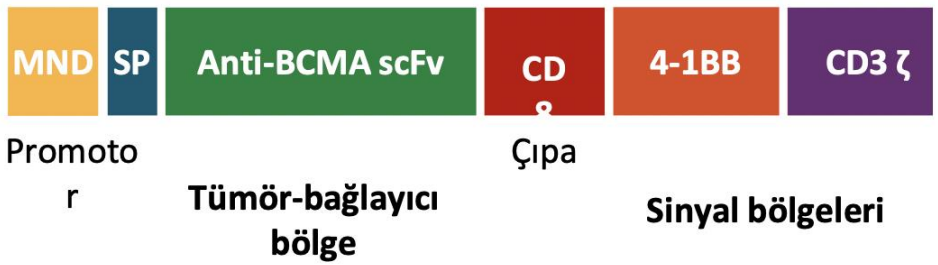
CAR-T Hücre Tedavisi



Idecabtagene Vicleucel: BCMA-Hedefli CAR T-Hücre



Idecabtagene CAR dizaynı



Hücre Dışı Bölge

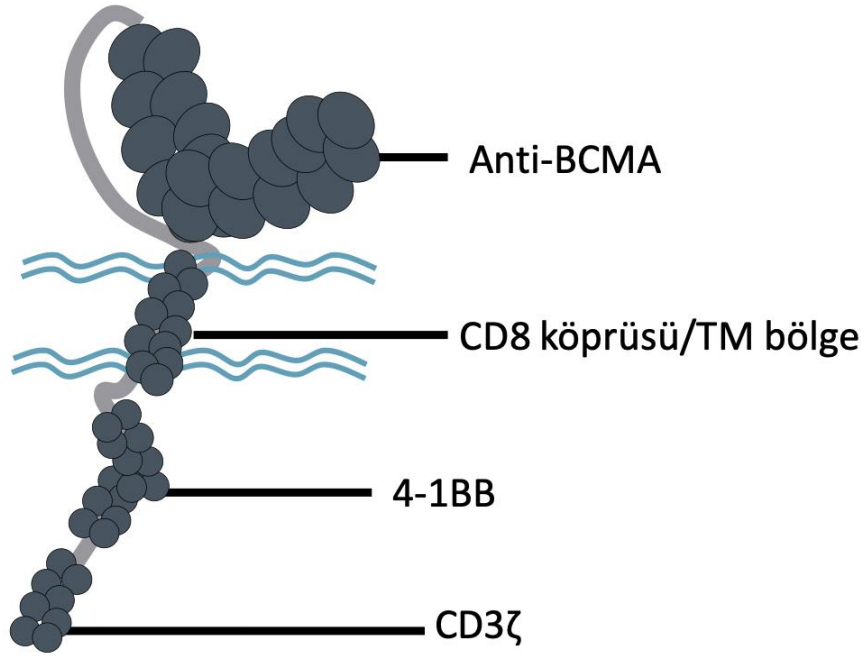
Hedefleyici bölge

Destek/TM Bölge

Hücre içi bölge

Ko-stimülatuar bölge

T-Hücre aktivasyon bölgesi



Idecabtagene: İkinci Jenerasyon CAR yapısı

- Lentiviral vektör ile kodlanmış edilmiş BCMA hedefli otolog CAR T ürünü
- Hedefleyici bölge: **Anti-BCMA**
- Ko-stimülatuar bölge: **4-1BB**
- T-Hücre aktivasyon bölgesi: **CD3 ζ**

Raje. ASCO 2018. Abstr 8007.

4-1BB, CD28 ile kıyaslandığında daha az toksisite ve daha süregen CAR-T varlığı sunmakta

Summary

BCMA is a protein found on the surface of mature B cells and is a target for myeloma treatments

Bispecific antibodies such as teclistamab and talquetamab are being studied in clinical trials in patients with MM

Clinical trials can give patients early access to promising therapies, but misconceptions and disparities exist

CRS is a common AE with both CAR T-cell therapy and bispecific antibodies that can be managed with tocilizumab and corticosteroids

CAR T-cell therapy engineers a patient's own T cells; **early referral** to CAR T-cell therapy center for **evaluation and preauthorization** is important for access

Many new drugs are in development for MM, including monoclonal antibodies, bispecific antibodies (T-cell engagers), antibody-drug conjugates, and CELMoD agents

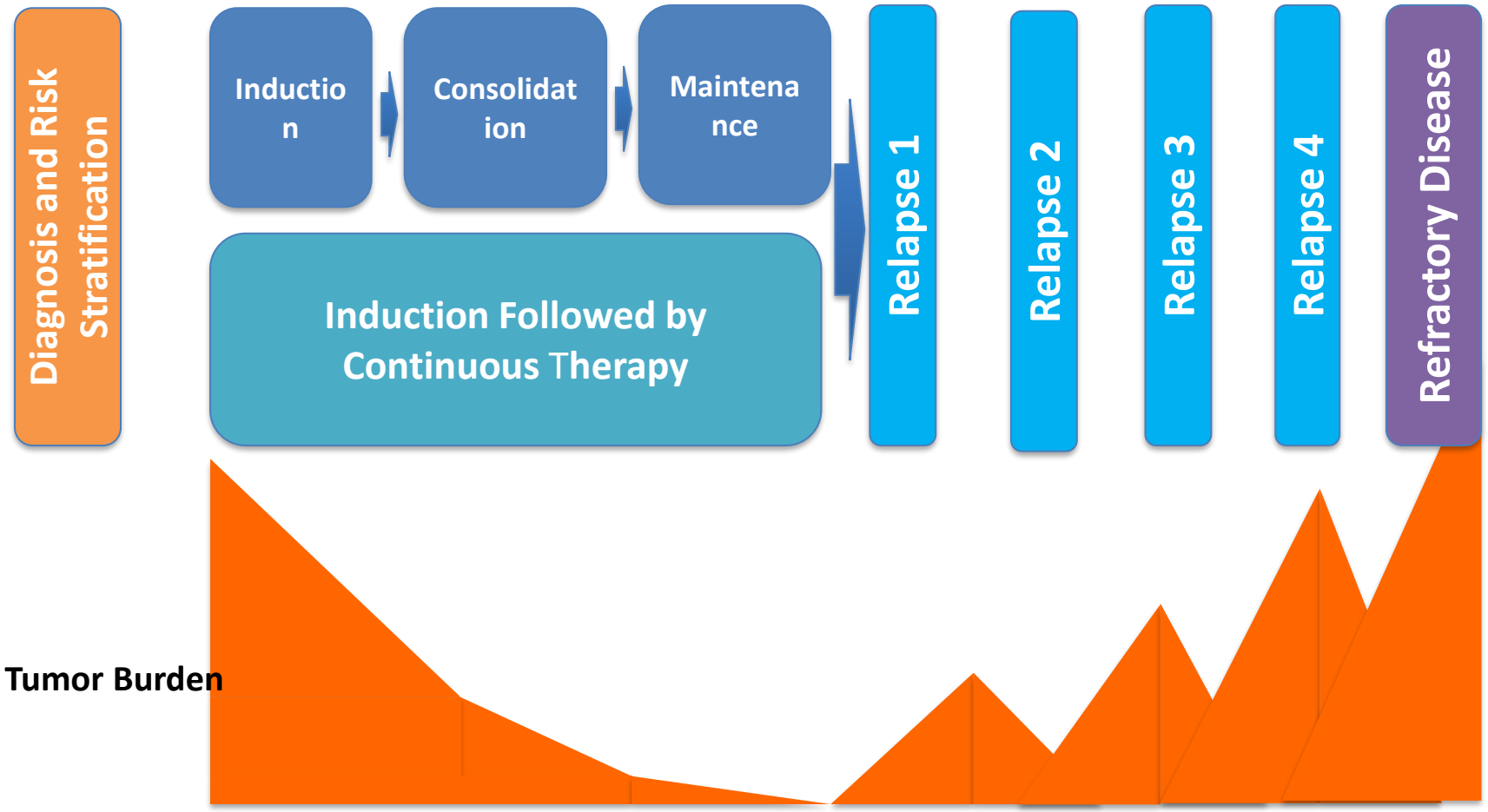
AE = adverse event; BCMA = B-cell maturation antigen; CAR = chimeric antigen receptor; CELMoD = cereblon E3 ligase modulator; CRS = cytokine release syndrome; MM = multiple myeloma.

Shah N, et al. *Leukemia*. 2020;34(4):985-1005. Yu B, et al. *J Hematol Oncol*. 2020;13:125. Faiman B, et al. *Adv Pract Oncol*. 2016;7:17-29. PhRMA website. Accessed April 15, 2022. https://phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/A-C/CLINICAL-TRIALS-MYTH-FACT-PRINT.pdf?hsCtaTracking=f6689b95-1626-40d9-8d87-c6b8d31600a4%7C35221aa8-d487-4db3-9416-b9c3c35e3bac. Cho S-F, et al. *Front Immunol*. 2018;10;9:1821. Teoh PJ, Chng WJ. *Blood Cancer J*. 2021;11(4):84. Shah UA, Mailankody S. *BMJ*. 2020;370:m3176. Catamero D, et al. *J Adv Pract Oncol* [in press]. Oluwole OO, Davila ML. *J Leukoc Biol*. 2016;100:1265-1272. June CH, et al. *Science*. 2018;359:1361-1365. Brudno JN, Kochenderfer JN. *Blood*. 2016;127(26):3321-3330. Brudno JN, Kochenderfer JN. *Blood Rev*. 2019:34:45-55. Shimabukuro-Vornhagen A, et al. *J Immunother Cancer*. 2018;6:56. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:625-638.. ang Y, et al. *J Hematol Oncol*. 2020;13:150. Bruins WSC, et al. *Front Immunol*. 2020;11:1155. Matyskiela ME, et al. *J Med Chem*. 2018;61:535-542. Richardson, et al. ASCO 2020. Abstr #8500. Van De Donk NWCJ, et al. ASH 2020. Abstr #724. ASH 2021 Gershman J. Pharmacy Times. Accessed April 10, 2022. https://www.pharmacytimes.com/view/a-look-at-multiple-myeloma-treatment-options-in-the-pipeline.

MONOKLONAL ANTİKORLAR VARLIĞINDA, RELAPS REFRAKTER MULTIPLE MYELOMAYI NASIL TEDAVİ EDELİM?

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ADANA HASTANESİ
Dr. Cem KİS
11.09.2022

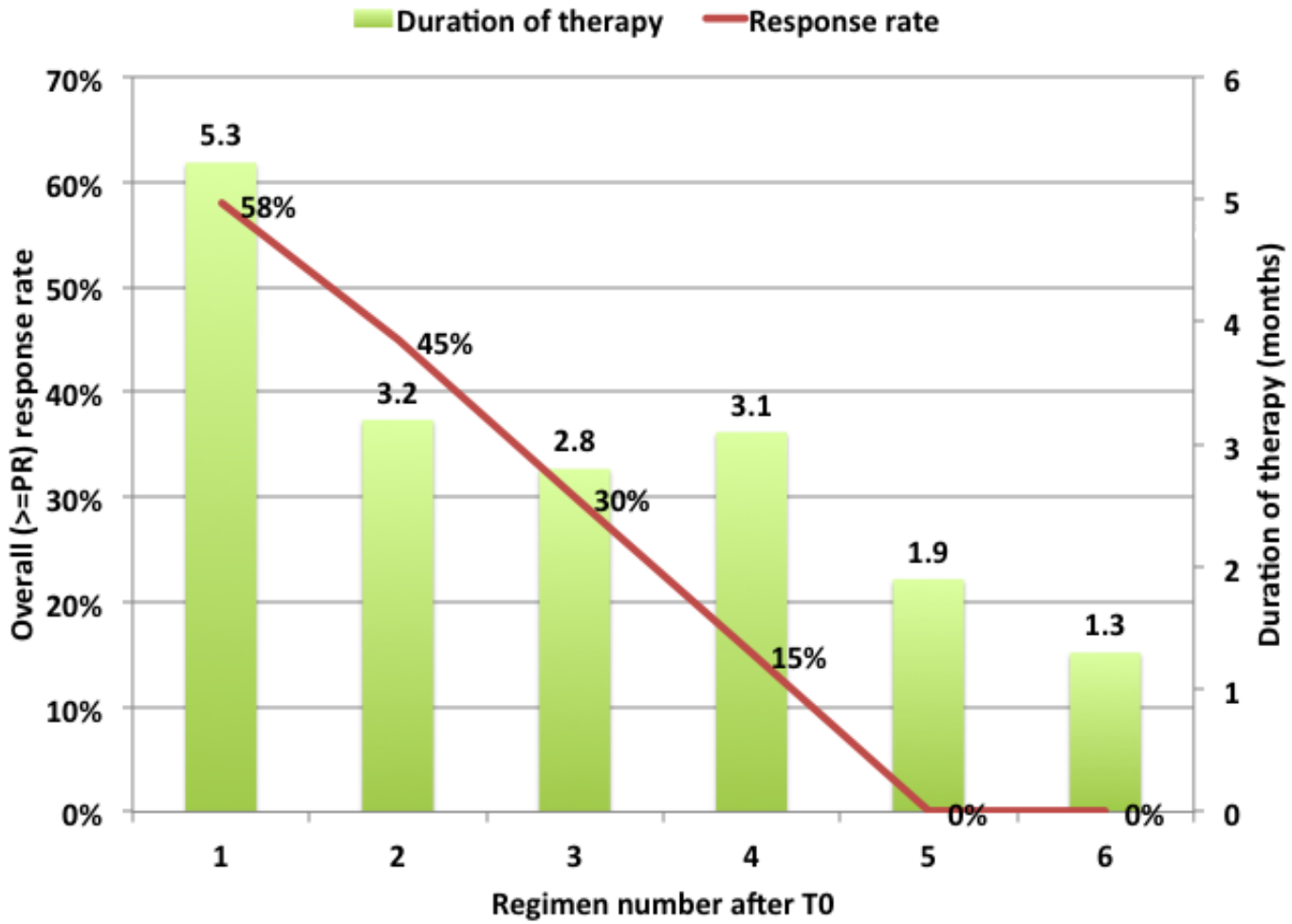
Myeloma Treatment Paradigm



How Do We Select Treatment?

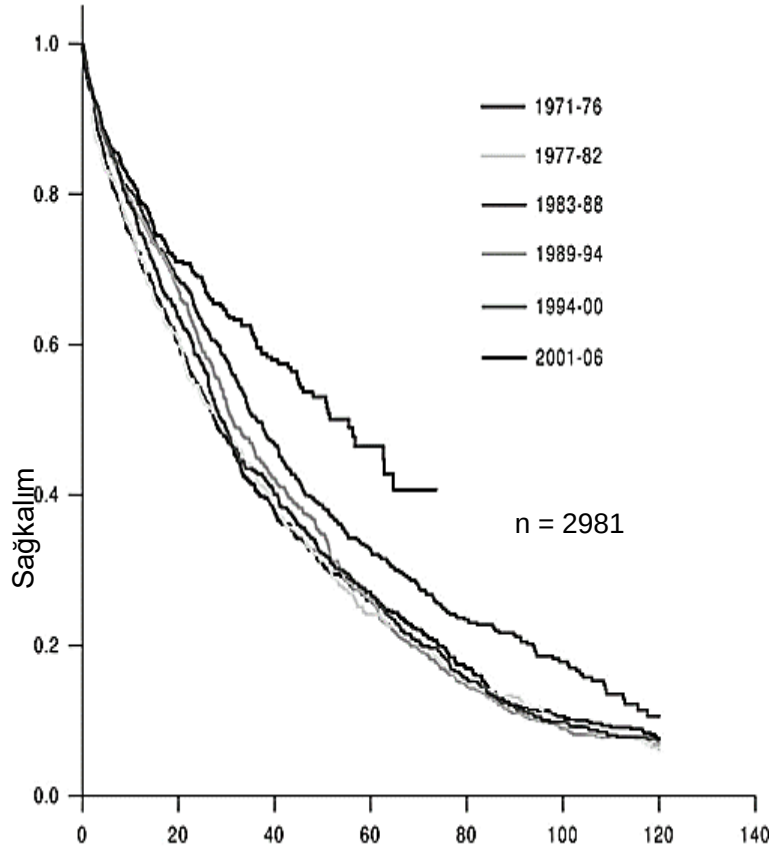
- Prior drug exposure/refractory status
- Toxicity with prior drugs
- Age, frailty, and comorbidity
- Patient preference/goals of care
- Logistics of drug administration
- High risk vs standard risk
- Transplant eligibility/prior transplant

Myeloma Development of Resistance



Kumar et al, Mayo Clinic Proceedings; Keats et al, Blood

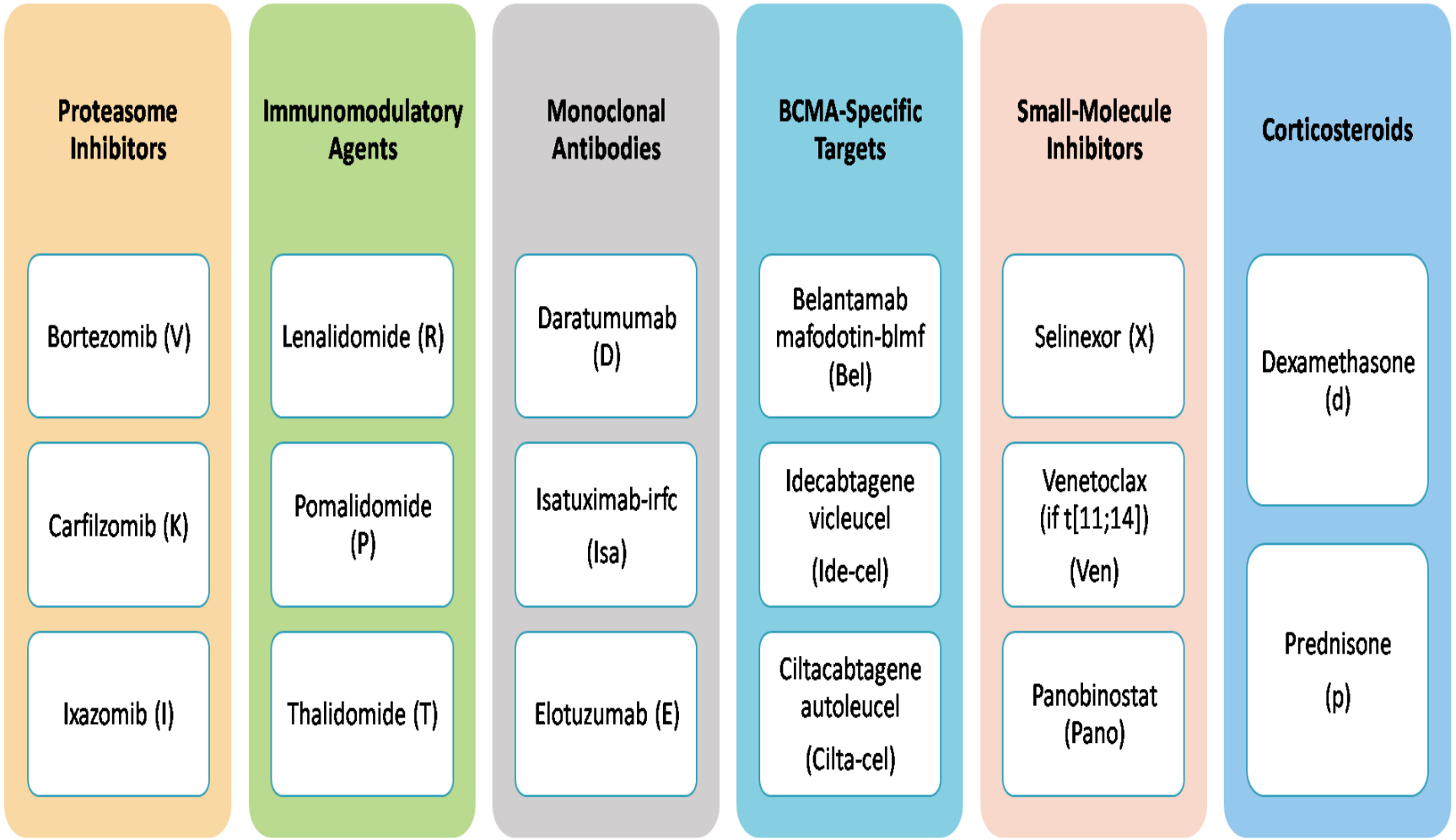
Multipl miyelomda tarihsel sağ kalım



Tanı tarihi	mOS	n
1971-1996	29.9 ay	1930
1997-2006	44.8 ay	1051
2001-2005	4.6 yıl	477
2006-2010	6.1 yıl	561

- RRMM, Bortezomib ve IMiD refrakter ise **mOS 9 ay**
- Hastalık kontrolü ve daha uzun sağ kalım için **daha etkili ilaçlara daha erken basamaklarda ihtiyaç** devam ediyor.

Kumar SK et al. Blood 2008;111:2516-2520;
Kumar SK et al. Leukemia. 2014 May;28(5):1122-8;
Kumar SK et al. Leukemia. 2012 Jan;26(1):149-57

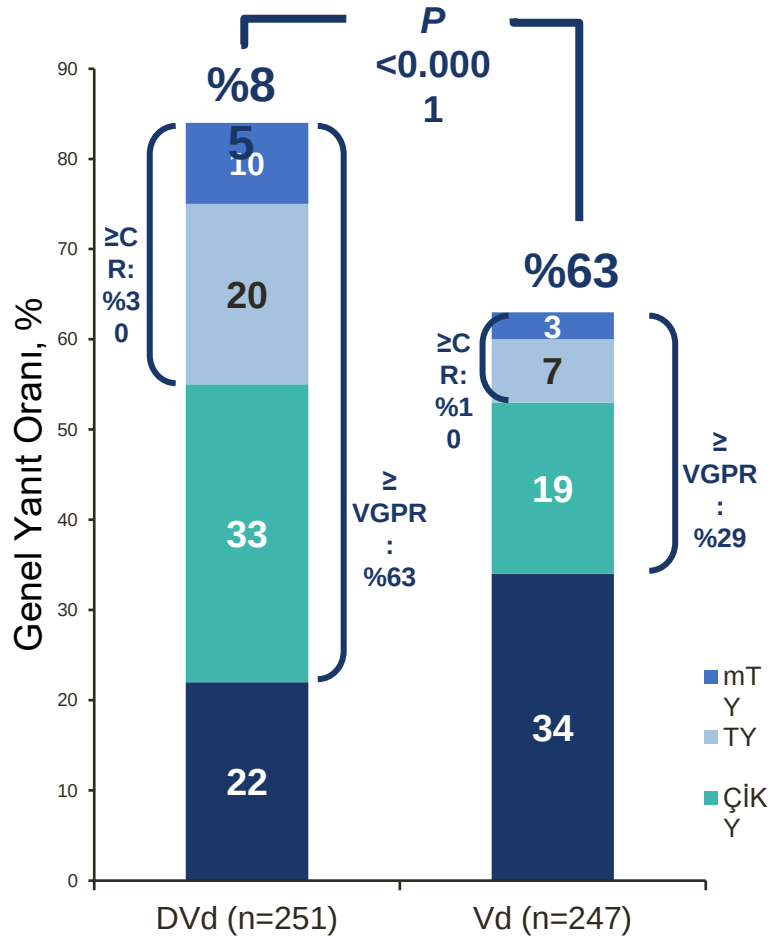


Rajkumar. Am J Hematol. 2020;95:548. Su. J Hematol Oncol. 2021;14:115.

Slide credit: ProCE.com and clinicaloptions.com

CASTOR – 4 yıllık takip

Yanıt oranları

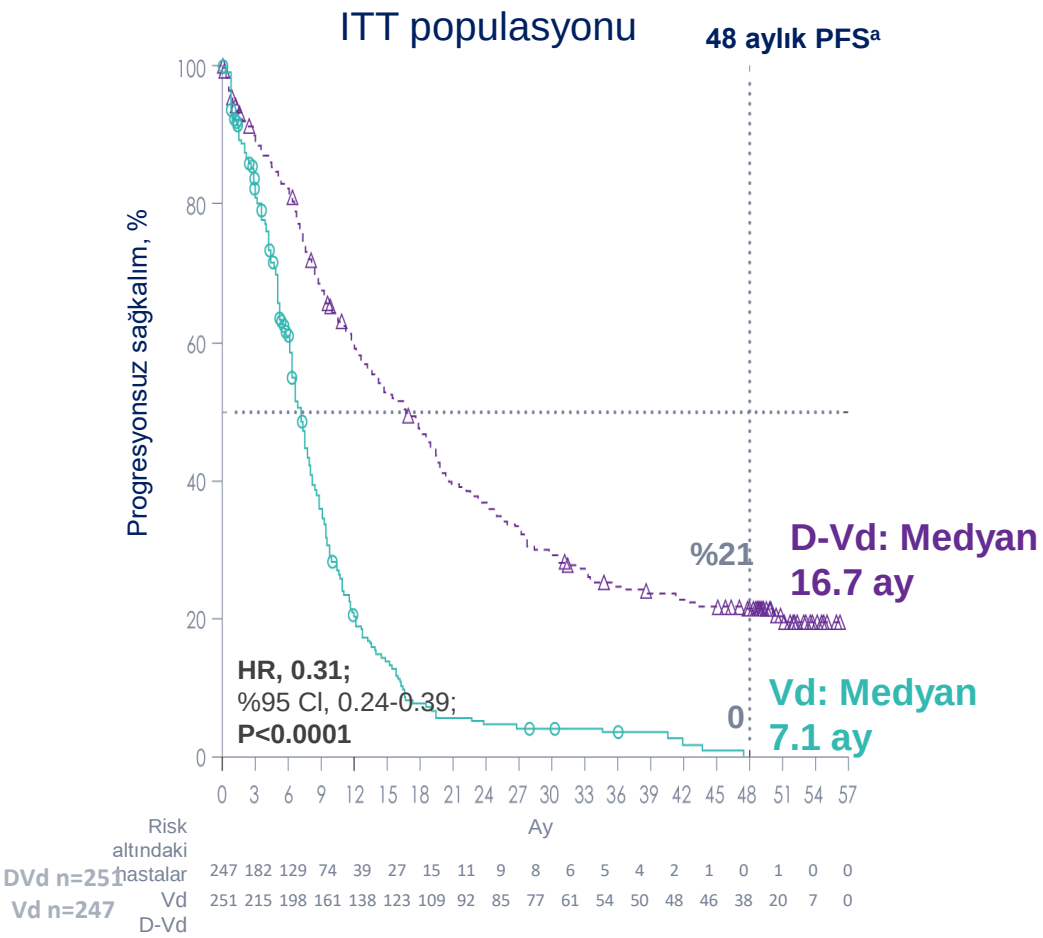


- Ortanca takip süresi: 50.2 ay

Kaya et al. Castor four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual, september 30-october 3, 2021.

CASTOR - 4 yıllık takip

Progresyonsuz sağkalım



- Medyan takip süresi 50.2 ay[1]

%69
Progresyon veya ölüm riskinde azalma

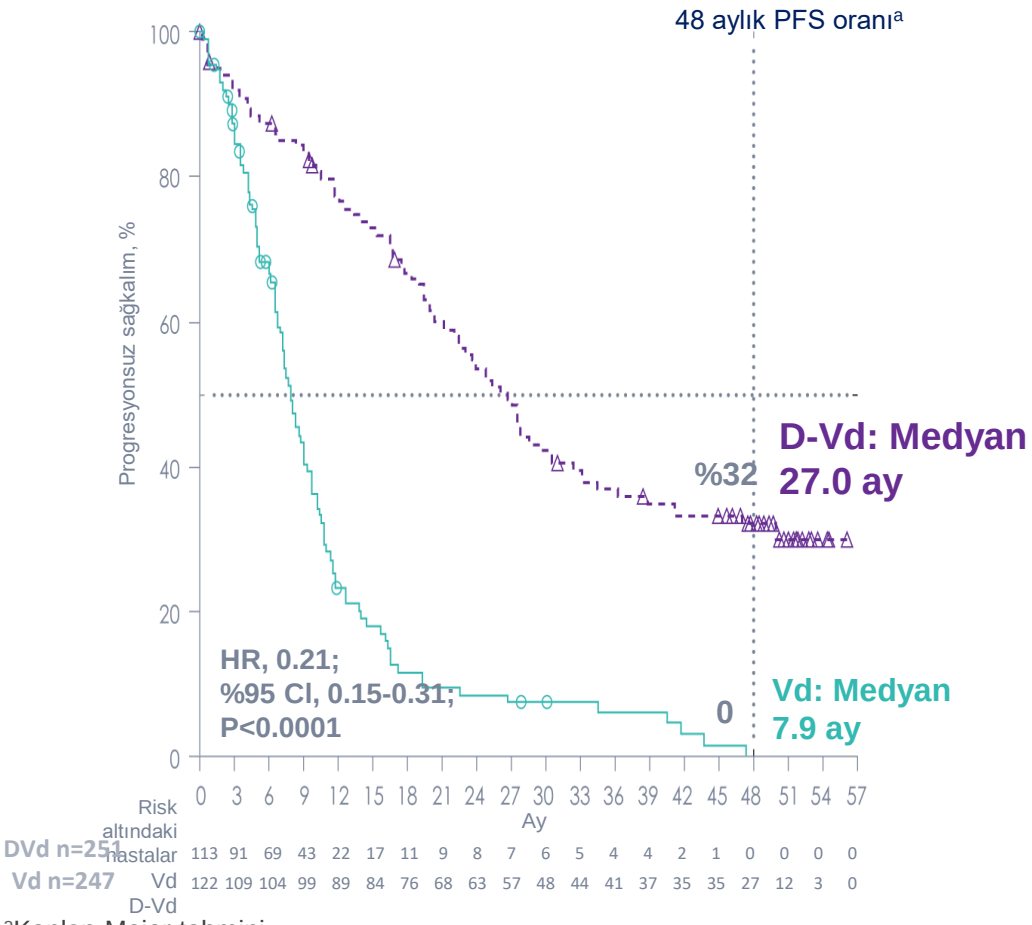
[a]Kaplan-Meier tahmini

1. Kaya et al. Castor four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual, september 30-october 3, 2021.

CASTOR – 4 yıllık takip

Önceden 1 Basamak Tedavi Almış Hastalarda Progresyonsuz sağkalım

Önceden **1 basamak** tedavi



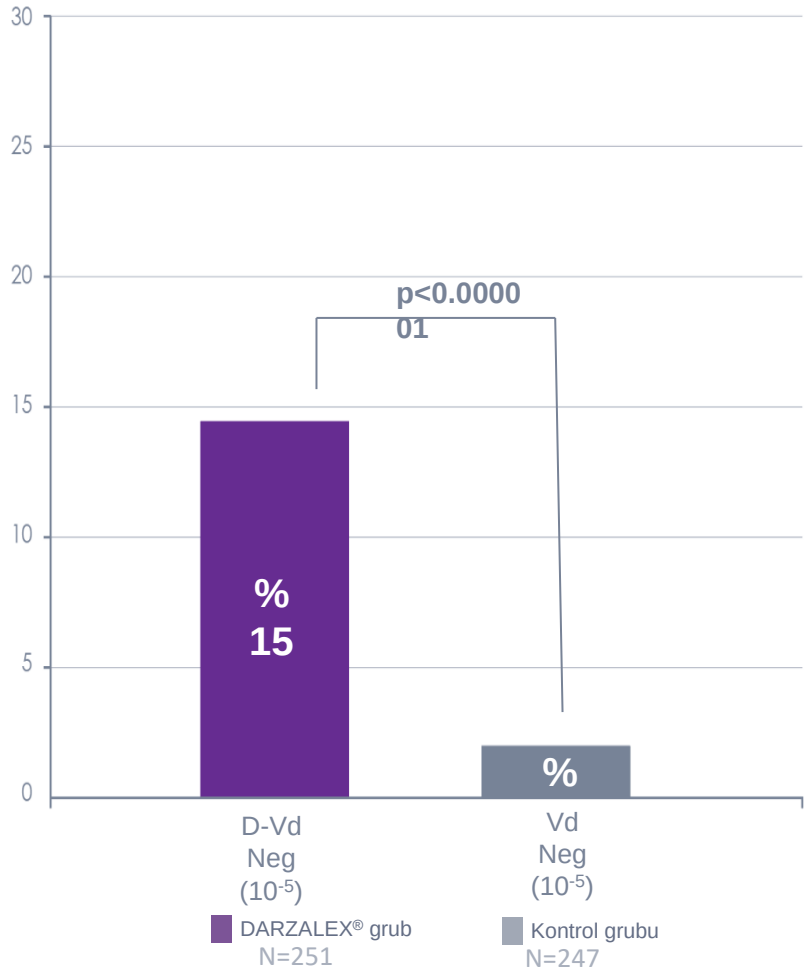
%79
Progresyon veya ölüm riskinde azalma

[a]Kaplan-Meier tahmini

Kaya et al. Castor four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual, september 30-october 3, 2021.

CASTOR – 4 yıllık takip

MRD negatif hasta oranları (10^{-5})



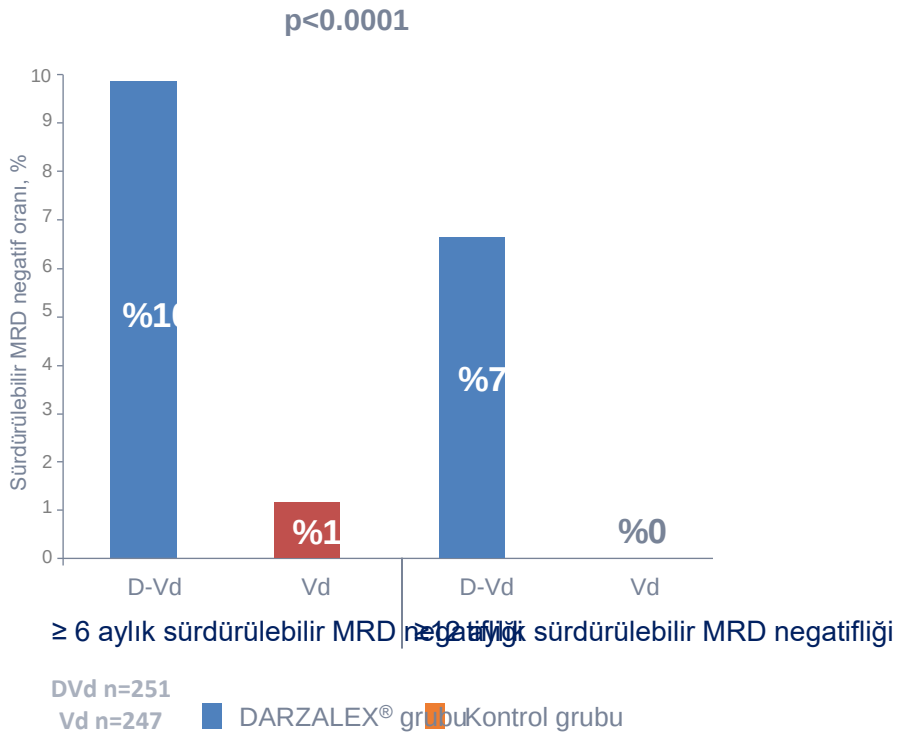
>7x
MRD negatifliği

*MRD, kemik iliği aspirat örneklerinde NGS yöntemi (clonoSEQ™ testi V2.0) ile değerlendirildi.

1. Kaya et al. Castor four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual, september 30-october 3, 2021.

CASTOR – 4 yıllık takip

Sürdürülebilir MRD negatifliği



12. ayda devam eden MRD negatifliği[1]

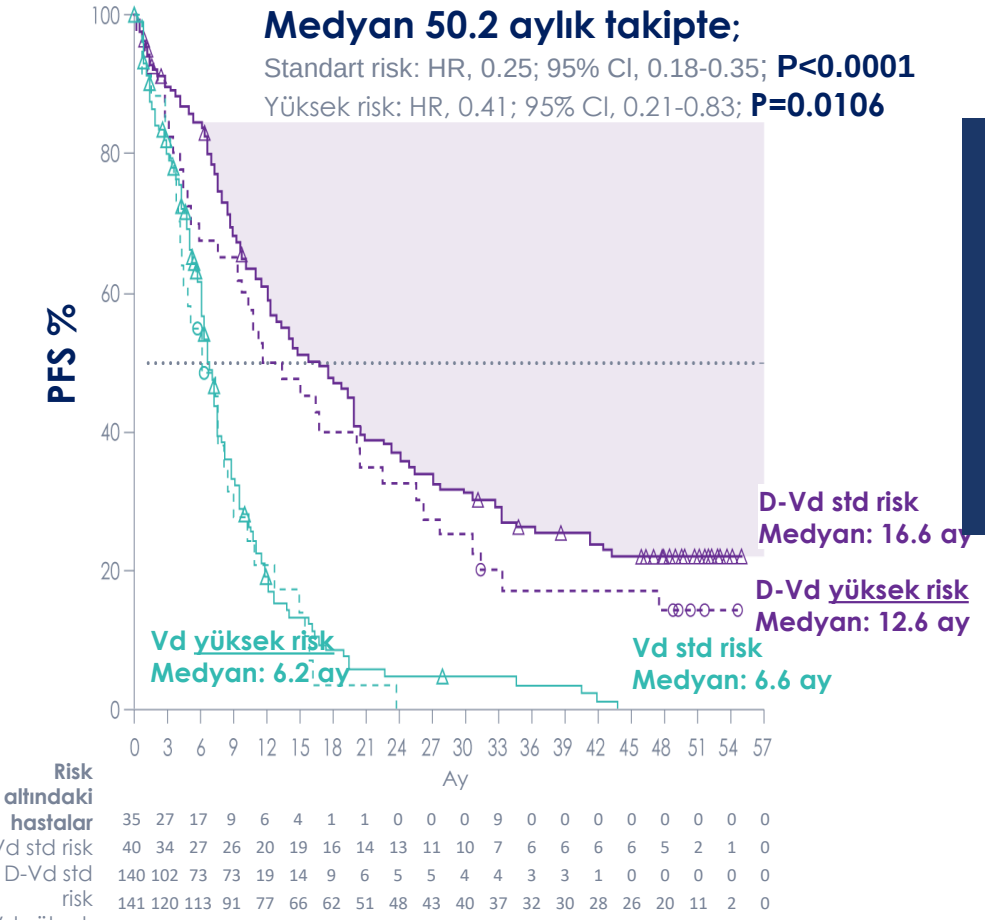
D-Vd: %7
Vd: %0

*MRD, kemik iliği aspirat örneklerinde NGS yöntemi (clonoSEQ™ testi V2.0) ile değerlendirildi.

1. Kaya et al. Castor four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual, september 30-october 3, 2021.

CASTOR – 4 yıllık takip

Sitogenetik risk



Yüksek riskli hastalarda progresyon veya ölüm riskinde **%59** azalma

DVd n=44; Vd n=51 for PFS assessment, DVd n=44; Vd n=47 for ORR assessment, DVd n=44; Vd n=51 for MRD assessment.

1. Kaya et al. Castor four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual,

CASTOR

Advers olaylar

	Tüm evreler ≥20%		Evre 3/4 ≥5%	
Tedavi ile ortaya çıkan advers olaylar	**D-Vd (n=243)**	**Vd (n=237)**	**D-Vd (n=243)**	**Vd (n=237)**
Hematolojik (%)				
Trombositopeni	145 (60)	105 (44)	112 (46)	78 (33)
Anemi	71 (29)	75 (32)	38 (16)	38 (16)
Nötropeni	48 (20)	23 (10)	33 (14)	11 (5)
Lenfopeni	32 (13)	9 (4)	24 (10)	6 (3)
Hematolojik olmayan (%)				
Pnömoni	38 (16)	31 (13)	25 (10)	24 (10)
Periferal duyusal nöropati	121 (50)	90 (38)	11 (5)	16 (7)
Hipertansiyon	24 (10)	8 (3)	16 (7)	2 (0.8)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	85 (35)	43 (18)	6 (3)	1 (0.4)
İshal	86 (35)	53 (22)	9 (4)	3 (1)
Öksürük	71 (29)	30 (13)	0	0

- Ortanca takip süresi: 40.0 ay
- Advers olay ilişkili tedavi sonlanma oranları benzer
- DVd: %10
- Vd: %9

Mateos MV, et al. Blood 2018 132:1996

CASTOR (DVd) Temel Noktalar

- Vd tedavisine **Dara** eklenmesi, önceki **tedavi** basamağı **sayısından bağımsız** olarak **PFS** ve **ORR**'yi **iyileştirmekte**dir.
- DVd'den **en fazla fayda** görenler, **önceden 1 basamak tedavi** almış olanlardır.
- **Tam ya da daha iyi yanıt** görülenlerin oranı ve **PFS**'si **DVd** ile **daha iyi**dir.
- **MRD negatif** hastaların oranı **DVd** kolunda daha fazladır (**7 kat**).
- DVd tedavisinde gözlenen **advers olaylar öngörülebilir** ve **yönetilebilir**dir.
- Yenilikçi CASTOR sonuçları, **derin yanıt** ve **PFS faydası** ile **ilk relaps** sonrası **RRMM**'de **DVd** kullanımını desteklemektedir.

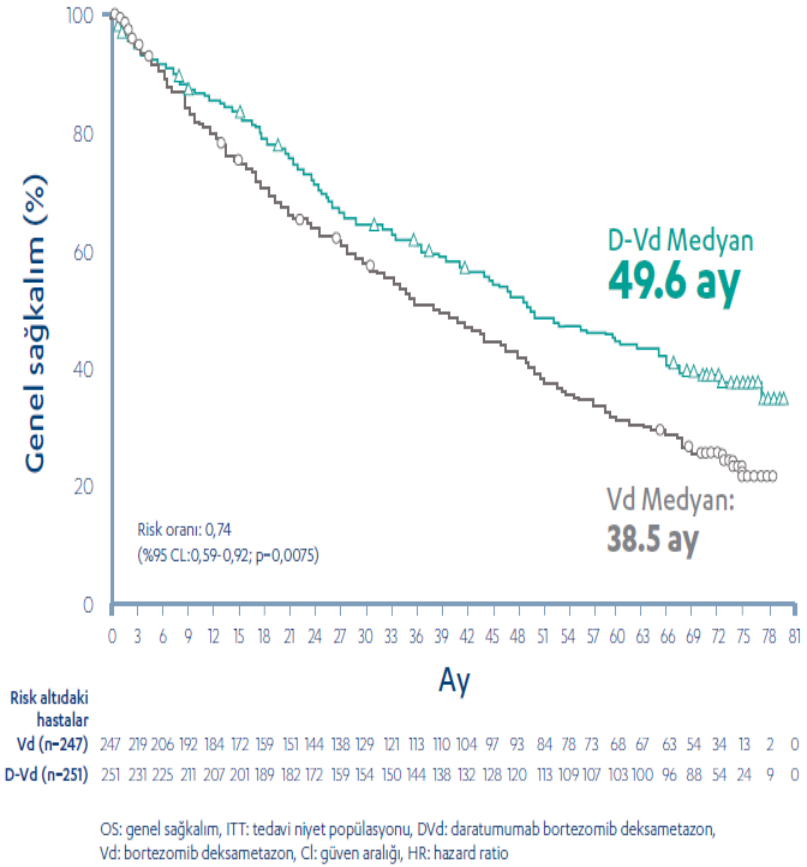
Spencer A et al. Blood 2017 130:3145.
Lentzsch S et al. Blood 2017 130:1852.

Mateos MV, et al. Blood 2018 132:1996.

Kaya et al. Castor four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual, september 30-october 3, 2021.

CASTOR - 7 yıllık takip

Genel Sağ kalım



OS: genel sağkalım, ITT: tedavi niyet popülasyonu, DVd: daratumumab bortezomib deksametazon, Vd: bortezomib deksametazon, CI: güven aralığı, HR: hazard ratio

- Medyan takip süresi 72.6 ay[1]

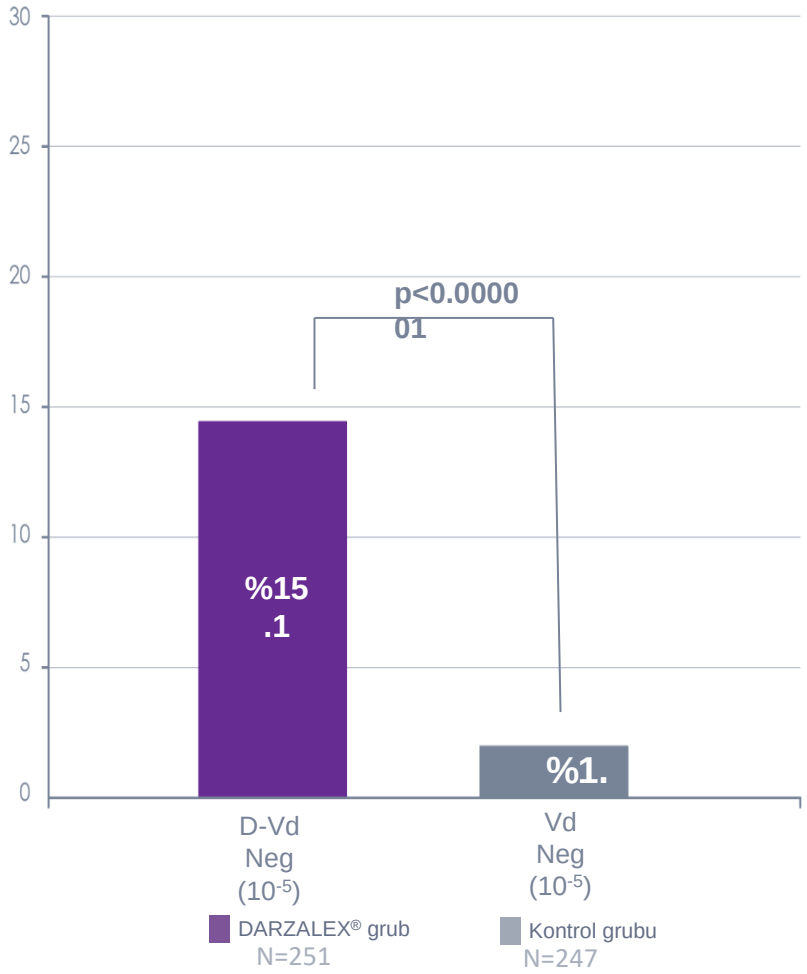
%26
Ölüm riskinde azalma

[a]Kaplan-Meier tahmini

1. Sonneveld et al Presented at the 3rd European Myeloma Network (EMN) Meeting; April 6-9, 2022; Virtual

CASTOR – 72.6 aylık takip

MRD negatif hasta oranları (10^{-5})



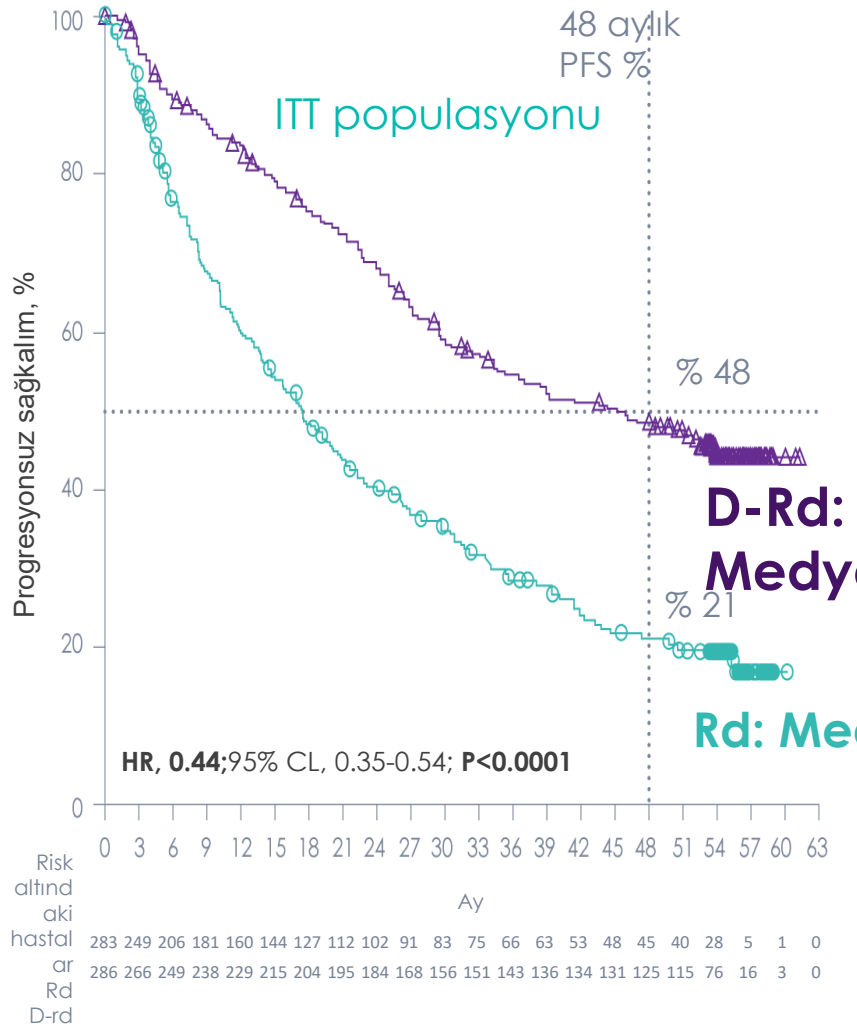
>9x
MRD negatifliği

*MRD, kemik iliği aspirat örneklerinde NGS yöntemi (clonoSEQ™ testi V2.0) ile değerlendirildi.

1.Sonneveld et al Presented at the 3rd European Myeloma Network (EMN) Meeting; April 6-9, 2022; Virtual

POLLUX – 4 yıllık takip

Progresyonsuz sağ kalım



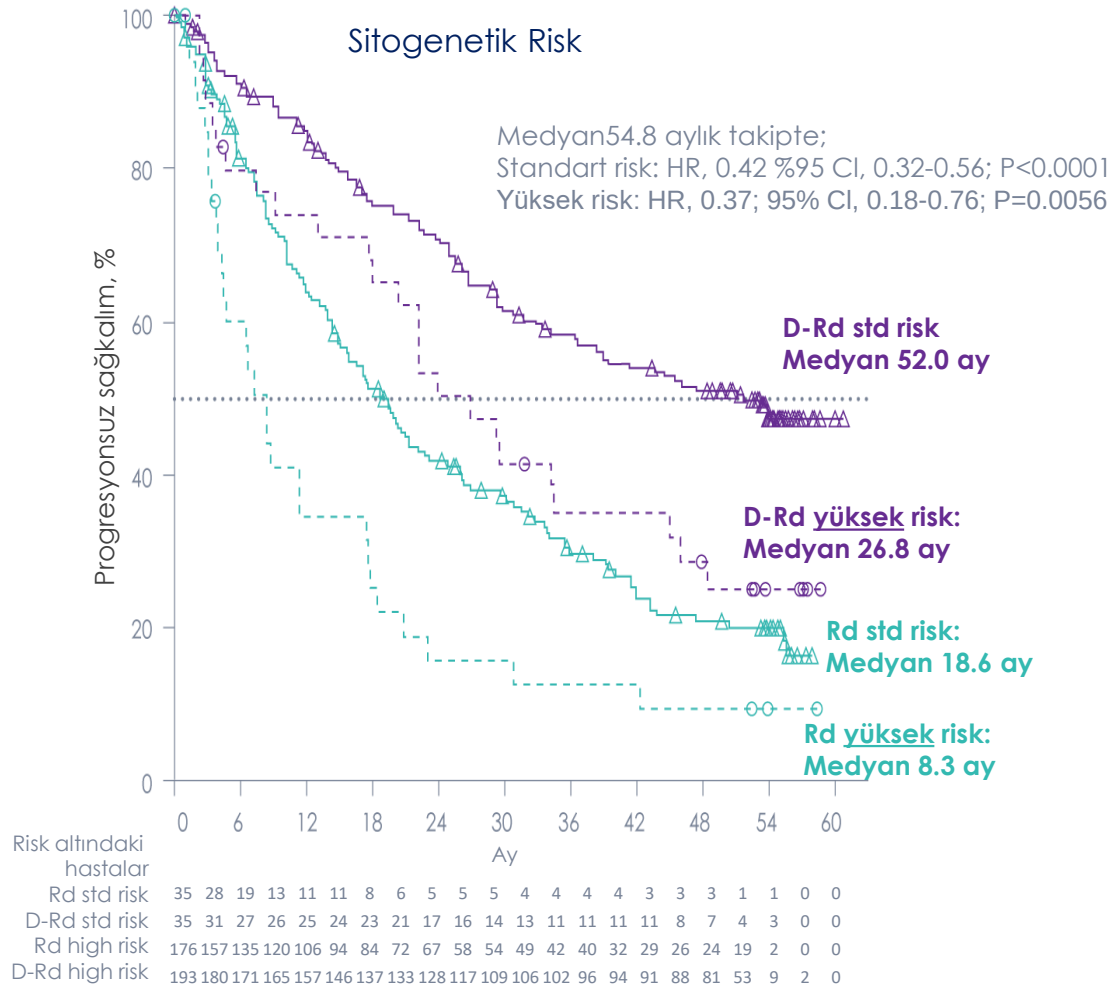
Medyan takip süresi 54.8 ay[1]

Progresyon veya ölüm riskinde %56 azalma

Kaya et al. Pollux four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual, september 30-october 3, 2021.

POLLUX – 4 yıllık takip

Sitogenetik risk durumuna göre PFS

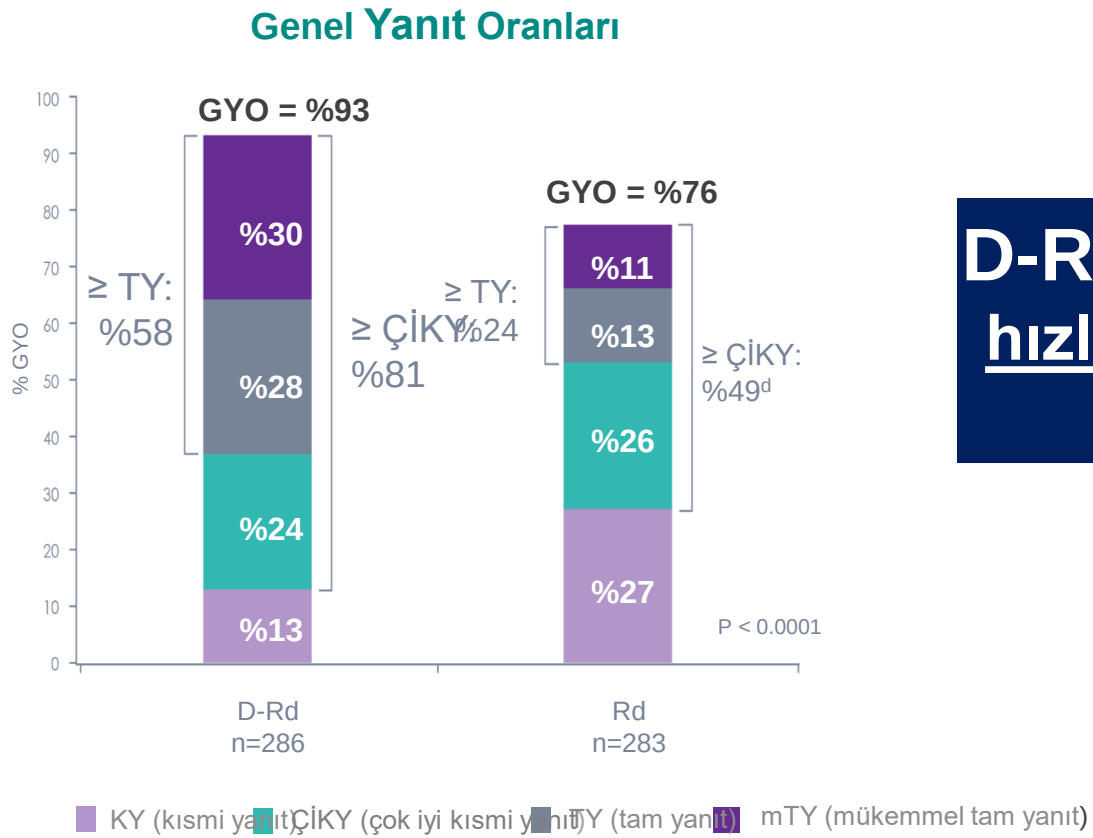


Yüksek riskli hastada
progresyon veya ölüm riskinde
%63
azalma

Kaya et al. Pollux four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual, september 30-october 3, 2021.

POLLUX – 4 yıllık takip

Yanıt oranları



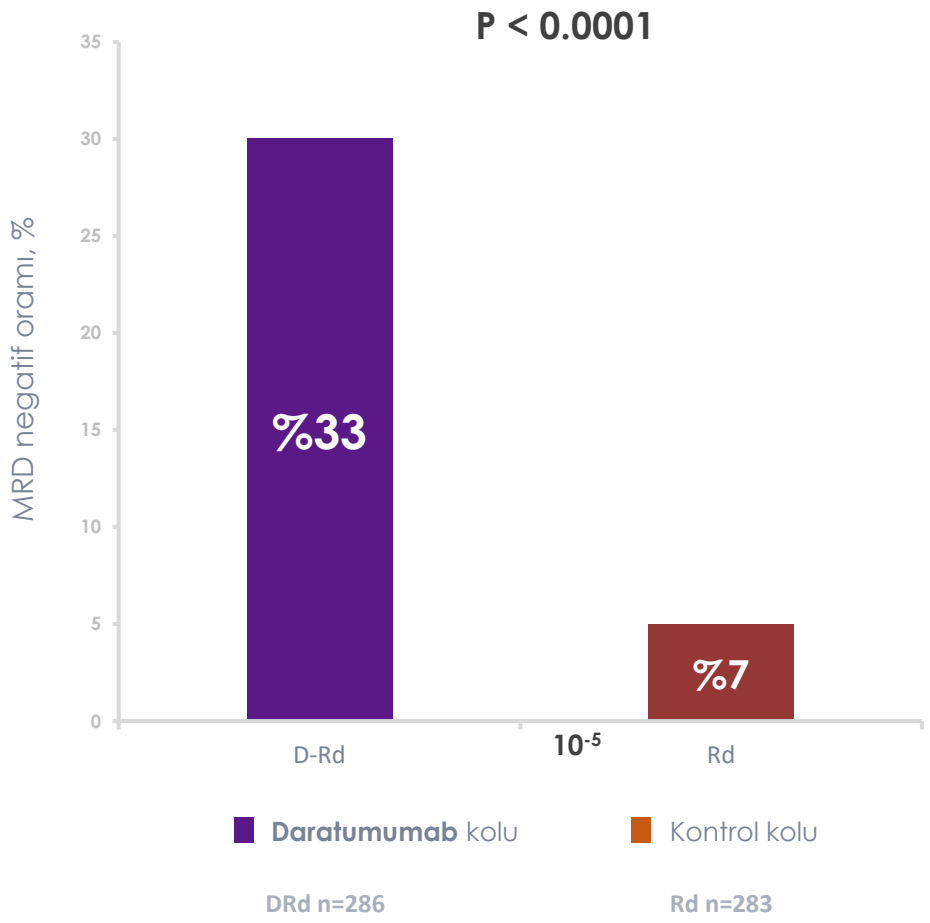
D-Rd ile daha hızlı ve derin yanıt

[a]p<0.0001
GYO: Genel yanıt oranı; GYO, genel yanıt oranı

Kaya et al. Pollux four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual, september 30-october 3, 2021.

POLLUX – 4 yıllık takip

MRD negatiflik oranları (10^{-5})



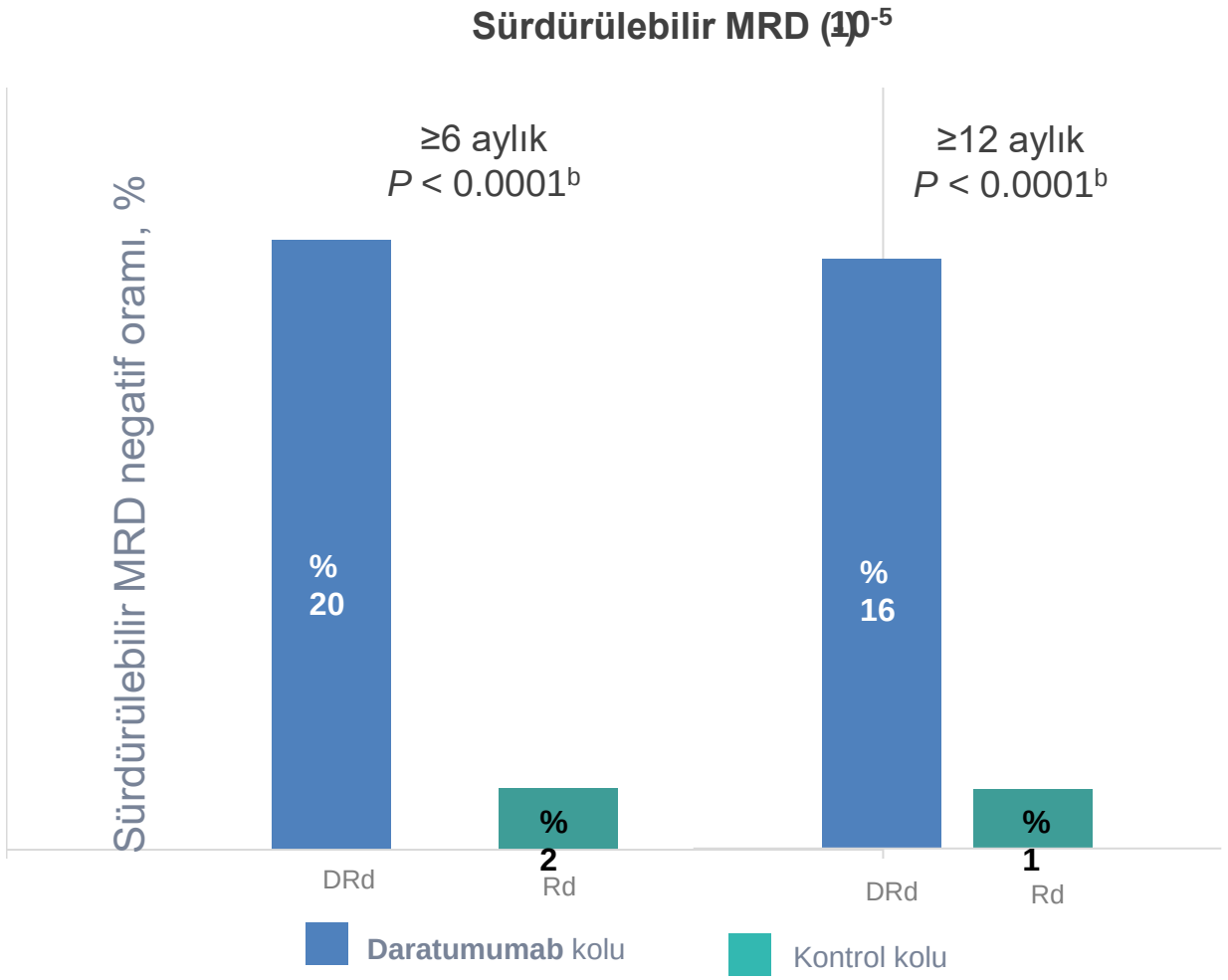
>4x
MRD negatifliği

*MRD, kemik iliği aspirat örneklerinde NGS yöntemi (clonoSEQ™ testi V2.0) ile değerlendirildi.

Kaya et al. Pollux four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual, september 30-october 3, 2021.

POLLUX – 4 yıllık takip

Sürdürülebilir MRD negatifliği



12. ayda devam eden MRD negatifliği[1]

D-Rd: %16

Rd: <%1

*MRD, kemik iliği aspirat örneklerinde NGS yöntemi (clonoSEQ™ testi V2.0) ile değerlendirildi.

Kaya et al. Pollux four years updated results Poster presented at(4th hematological rare diseases congress), virtual, september 30-october 3, 2021.

POLLUX

Advers olaylar

	Tüm evreler ≥25%		Evre 3/4 ≥5%	
Tedavi ile ortaya çıkan advers olaylar	**DRd (n=283)**	**Rd (n=281)**	**DRd (n=283)**	**Rd (n=281)**
Hematolojik (%)				
Nötropeni	63	48	56*	42
Febril Nötropeni	6	3	6	3
Anemi	39	41	18	21
Trombositopeni	31	31	15	16
Lenfopeni	7	6	6	4
Hematolojik olmayan (%)				
İshal	58	37	10	4
Üst solunum yolu enfeksiyonu	43	28	2	2
Yorgunluk	39	31	7	4
Öksürük	35	15	0.4	0
Kabızlık	33	27	1	0.7
Kas spazmı	30	21	1	1
Bulantı	29	18	2	0.7
Pnömoni	25	16	15*	10
Hipokalemi	7	5	5	3

- Ortanca takip süresi: 44.3 ay
- Advers olay ilişkili tedavi sonlanma oranları her iki kolda %15

Bahlis N, et al. Blood 2018 132:1996.

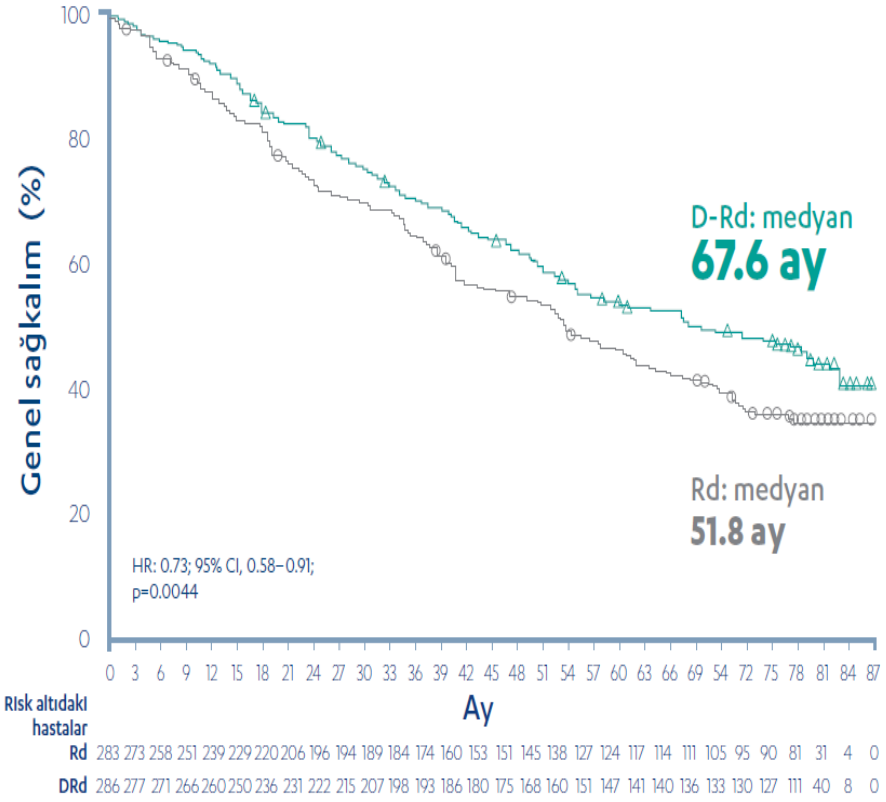
POLLUX (DRd) Temel Noktalar

- Rd tedavisine **Daratumumab** eklenmesi, **PFS ve ORR'yi iyileştirmekte**dir.
- Rd tedavisine **Daratumumab** eklenmesi, **önceki tedavi basamağı sayısından bağımsız** olarak **PFS ve ORR'yi iyileştirmekte**dir.
- DRd'den **en fazla fayda** görenler, **önceden 1 basamak tedavi almış** olanlardır.
- ≥CR ya da ≥ VGPR oranı ve PFS'si DRd ile daha iyidir.
- **MRD negatif** hastaların oranı **DRd kolunda daha fazla**dır.
- DRd tedavisinde gözlenen **advers olaylar öngörülebilir ve yönetilebilir**dir.
- Yenilikçi POLLUX sonuçları**, derin yanıt ve PFS faydası** ile **ilk relaps sonrası RRMM'de DRd** kullanımını desteklemektedir.

Spencer A et al. Blood 2017 130:3145.
Lentzsch S et al. Blood 2017 130:1852.
Bahlis N, et al. Blood 2018 132:1996.

POLLUX - 77.8 aylık takip

Genel Sağ kalım



OS: genel sağkalım, ITT: tedavi niyet popülasyonu, DRd: Daratumumab lenalidomid deksametazon, Rd: lenalidomid deksametazon, CI: güven aralığı, HR: hazard ratio

- Medyan takip süresi 77.8 ay[1]

%27
Ölüm riskinde azalma

1PL hastalarda mOS: 77.8 ay

[a]Kaplan-Meier tahmini

1. Sonneveld et al Presented at the 3rd European Myeloma Network (EMN) Meeting; April 6-9, 2022; Virtual

Session Name: 653. Myeloma: Therapy, excluding Transplantation: Poster II
Date: Sunday, December 6, 2020
Abstract #2325

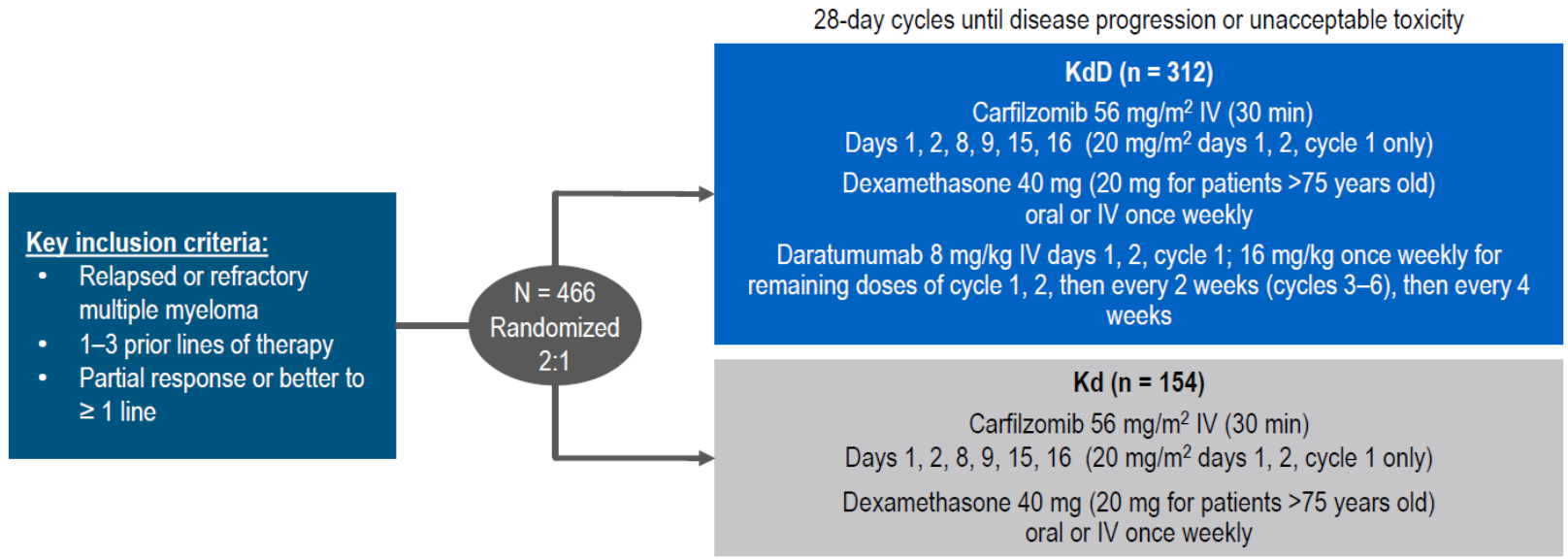
Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Efficacy and Safety Results of the Phase 3 CANDOR Study

Meletios Dimopoulos,[1] Hang Quach,[2] Maria-Victoria Mateos,[3] Ola Landgren,[4] Xavier Leleu,[5] David Siegel,[6] Katja Weisel,[7] Maria Gavriatopoulou,[8] Albert Oriol,[9] Neil Rabin,[10] Ajay Nooka,[11] Ming Qi,[12] Bifeng Ding,[13] Anita Zahlten-Kumeli,[13] Saad Z Usmani[14]

[1]National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece; [2]University of Melbourne, St Vincent's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia; [3]University Hospital Salamanca/ISAL, Salamanca, Spain; [4]Myeloma Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA: [5]CHU de Poitiers – La Miletrie/INSERM CIC 1402, Poitiers, France; [6]John Theurer Cancer Center at Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ, USA: [7]Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation with Section of Pneumology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; [8]Department of Clinical Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece; [9]Hematology Department, Insitut Català d'Oncologia and Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain; [10]Department of Hematology, University College London Hospitals NHS Foundation Trusts, London, UK; [11]Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, GA, USA; [12]Janssen Research & Development, Spring House, PA, USA; [13]Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA; [14]Atrium Health, Charlotte, NC, USA

62nd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Virtual Meeting; December 5–8, 2020

Study design for CANDOR

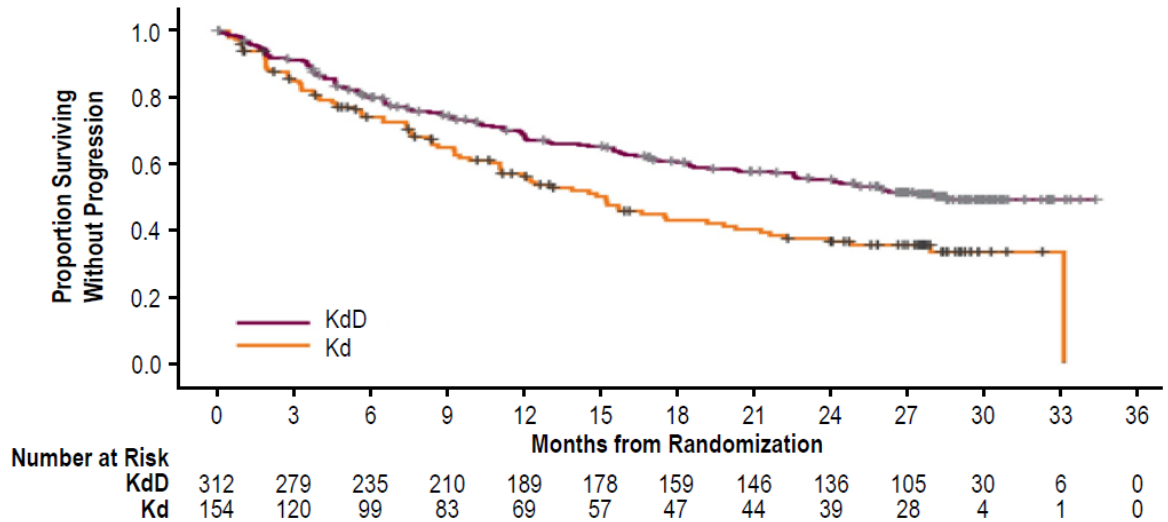


Primary endpoint: PFS

Secondary endpoints included: OS, ORR, rate of ≥CR, safety

≥CR, complete response or better; IV, intravenous; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

41% reduction in the risk of progression/death and median PFS of 28.6 months with KdD vs 15.2 months with Kd

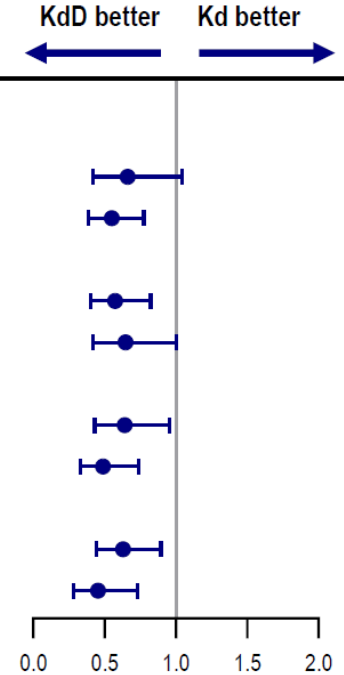


	KdD (n = 312)	Kd (n = 154)
Median treatment duration, months	18.3	9.3
Median PFS follow-up, months	27.8	27.0
Median PFS by ORCA, months	**28.6**	**15.2**
HR (KdD/Kd) (95% CI)	**0.59 (0.45–0.78)**	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ORCA, Onyx Response Computer Algorithm; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

CANDOR: Consistent PFS benefit by prior therapy and refractory disease status

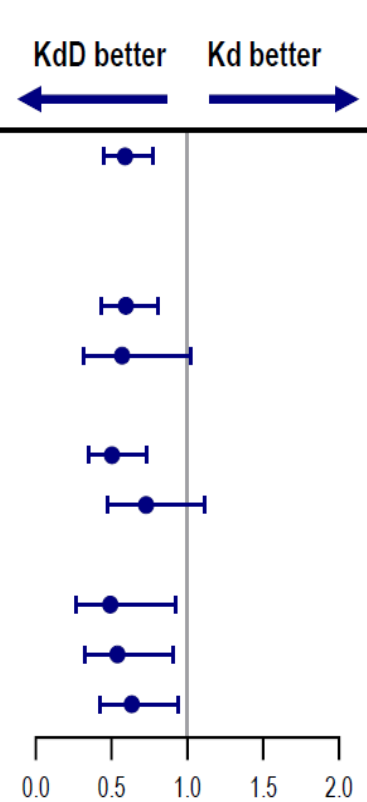
Subgroup	KdD (n = 312) Events/ Patients	KdD (n = 312) Median PFS, months	Kd (n = 154) Events/ Patients	Kd (n = 154) Median PFS, months	Hazard ratio for KdD vs Kd (95% CI)
Number of prior lines of therapy					
1	52/133	NE	30/67	21.3	0.66 (0.42, 1.04)
≥2	88/179	24.2	55/87	12.5	0.55 (0.39, 0.78)
Refractory to PI*					
No	86/212	NE	50/99	16.6	0.58 (0.40, 0.82)
Yes	54/100	13.1	35/55	8.7	0.65 (0.42, 1.00)
Prior lenalidomide exposure					
No	83/189	NE	38/80	21.3	0.64 (0.43, 0.95)
Yes	57/123	25.9	47/74	11.1	0.49 (0.33, 0.74)
Refractory to lenalidomide					
No	94/213	28.6	50/99	19.9	0.63 (0.44, 0.90)
Yes	46/99	28.1	35/55	11.1	0.46 (0.28, 0.73)



CI, confidence interval; NE, not estimable; PFS, progression-free survival; PI, proteasome inhibitor.
*Bortezomib and ixazomib.

CANDOR: Consistent PFS benefit for KdD versus Kd across subgroups

Subgroup	KdD (n = 312) Events/ Patients	KdD (n = 312) Median PFS, months	Kd (n = 154) Events/ Patients	Kd (n = 154) Median PFS, months	Hazard ratio for KdD vs Kd (95% CI)
All randomized subjects	140/312	28.6	85/154	15.2	0.59 (0.45, 0.78)
ISS stage per IXRS at screening					
1 or 2	101/252	NE	68/127	15.8	0.60 (0.44, 0.81)
3	39/60	13.0	17/27	7.4	0.57 (0.32, 1.03)
Age at baseline (years)					
≤65	79/178	28.6	50/80	14.9	0.51 (0.35, 0.73)
>65	61/134	25.9	35/74	15.3	0.73 (0.48, 1.12)
Cytogenetic risk group					
High risk	30/48	15.6	18/26	5.6	0.49 (0.26, 0.92)
Standard risk	39/107	NE	26/56	16.6	0.54 (0.32, 0.91)
Unknown	71/157	28.1	41/72	15.7	0.64 (0.43, 0.94)



CI, confidence interval; ISS, International Staging System; IXRS, interactive voice/web response system; NE, not estimable; PFS, progression-free survival.

Response, %	DKd (n = 312)	Kd (n = 154)
ORR	84	73
≥VGPR	69	47
sCR or CR	33	13
MRD negative at 12 mo (10^{-5} threshold)	17.6	3.9
MRD negative CR at 12 mo. (10^{-5} threshold)	12.5†	1.3†
Best MRD negative CR (10^{-5} threshold)	13.8	3.2

Usmani. ASH 2019. Abstr LBA6. Dimopoulos. Lancet. 2020;396:186. Usmani. Lancet Oncol. 2022;23:65.

Pomalidomide/Dexamethasone (Pd) ± Subcutaneous Daratumumab (DARA SC) in Pts With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): APOLLO Study Update

Evangelos Terpos,[1,*] Pieter Sonneveld,[2] Mario Boccadoro,[3] Sosana Delimpasi,[4] Meral Beksac,[5] Eirini Katodritou,[6] Philippe Moreau,[7] Luca Baldini,[8] Argiris Symeonidis,[9] Jelena Bila,[10] Albert Oriol,[11] Maria-Victoria Mateos,[12] Hermann Einsele,[13] Ioannis Orfanidis,[14] Tobias Kampfenkel,[15] Yanping Qiu,[16] Himal Amin,[17] Michele Kosh,[18] NamPhuong Tran,[19] Robin Carson,[18] Meletios A. Dimopoulos[1]

[1]National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; [2]Erasmus University Medical Center Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands; [3]University of Torino, Turin, Italy; [4]Evangelismos Hospital, Athens, Greece; [5]Ankara University, Ankara, Turkey; [6]Theagenio Cancer Hospital, Thessaloniki, Greece; [7]Hematology, University Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, France; [8]UO Ematologia, Fondazione IRCCS Cà Granda, OM Policlinico, Università degli Studi, Milan, Italy; [9]Hematology Division, Department of Internal Medicine, University of Patras, Patras, Greece; [10]University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [11]Institut Català d'Oncologia and Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias I Pujol, Barcelona, Spain; [12]University Hospital of Salamanca/IBSAL/Cancer Research Center-IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca, Spain; [13]Würzburg University Medical Centre, Würzburg, Germany; [14]Health Data Specialists S.A., Dublin, Ireland; [15]Janssen Research & Development, LLC, Leiden, The Netherlands; [16]Janssen Research & Development, LLC, Beijing, China; [17]Janssen Research & Development, LLC, Raritan, NJ, USA; [18]Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, USA; [19]Janssen Research & Development, LLC, Los Angeles, CA, USA.

Presented at the 47th Annual Meeting of the Japanese Society of Myeloma (JSM); May 20-22, 2022; Gifu City, Gifu, Japan

*Presenting author.

These data were originally presented at the 63rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 11-14, 2021

Study Design

The APOLLO study was conducted in collaboration between the European Myeloma Network (EMN) and Janssen Research & Development

Stratification factors
- Number of lines of prior therapy (1 vs 2-3 vs ≥4)
- ISS disease stage (I vs II vs III)

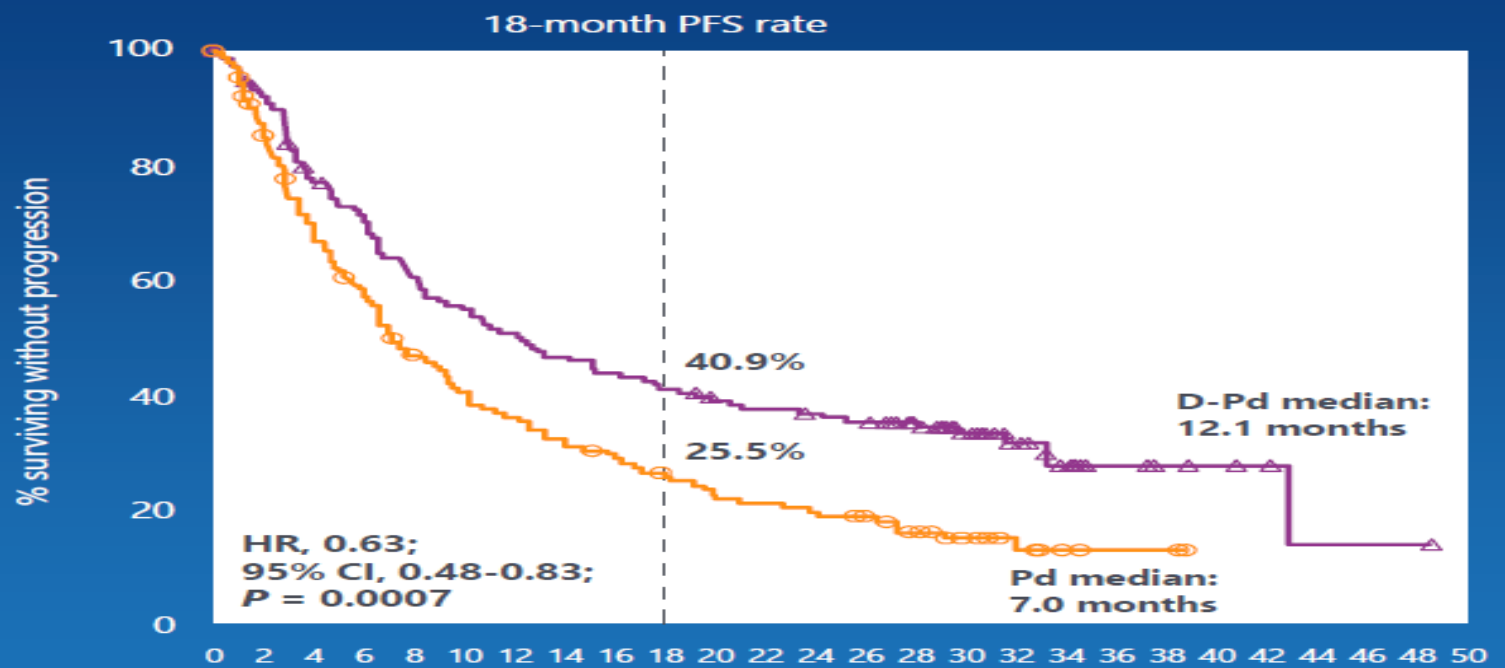
28-day cycles
Treatment until PD or unacceptable toxicity

PI, proteosome inhibitor; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; CrCl, creatinine clearance; ISS, International Staging System; D, daratumumab; SC, subcutaneous; QW, every week; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; P, pomalidomide; PO, oral; d; dexamethasone; PD, progressive disease; ORR, overall response rate; VGPR, very good partial response; CR, complete response; MRD, minimal residual disease; OS, overall survival; TTR, time to response; DOR, duration of response; TTNT, time to next therapy; HRQoL, health-related quality of life; IV, intravenous; rHuPH20, recombinant human hyaluronidase PH20.

[a]Patients with only 1 prior line of therapy were required to be refractory to lenalidomide. [b]Patients (n = 7) initially were given daratumumab 16 mg/kg IV; following Protocol Amendment 1, new patients in the D-Pd arm received DARA SC (daratumumab 1,800 mg co-formulated with rHuPH20 [2,000 U/mL; ENHANZE® drug delivery technology, Halozyme, Inc., San Diego, CA, USA]). Patients who had already received daratumumab IV prior to this amendment had the option to switch to DARA SC on Day 1 of any cycle from Cycle 3+. [c]Patients aged ≥75 years received 20 mg weekly. [d]Follow-up for patients who discontinued treatment for reasons other than PD, death, loss to follow-up, or withdrawal of consent.

Presented at the 47th Annual Meeting of the Japanese Society of Myeloma (JSM); May 20-22, 2022; Gifu City, Gifu, Japan

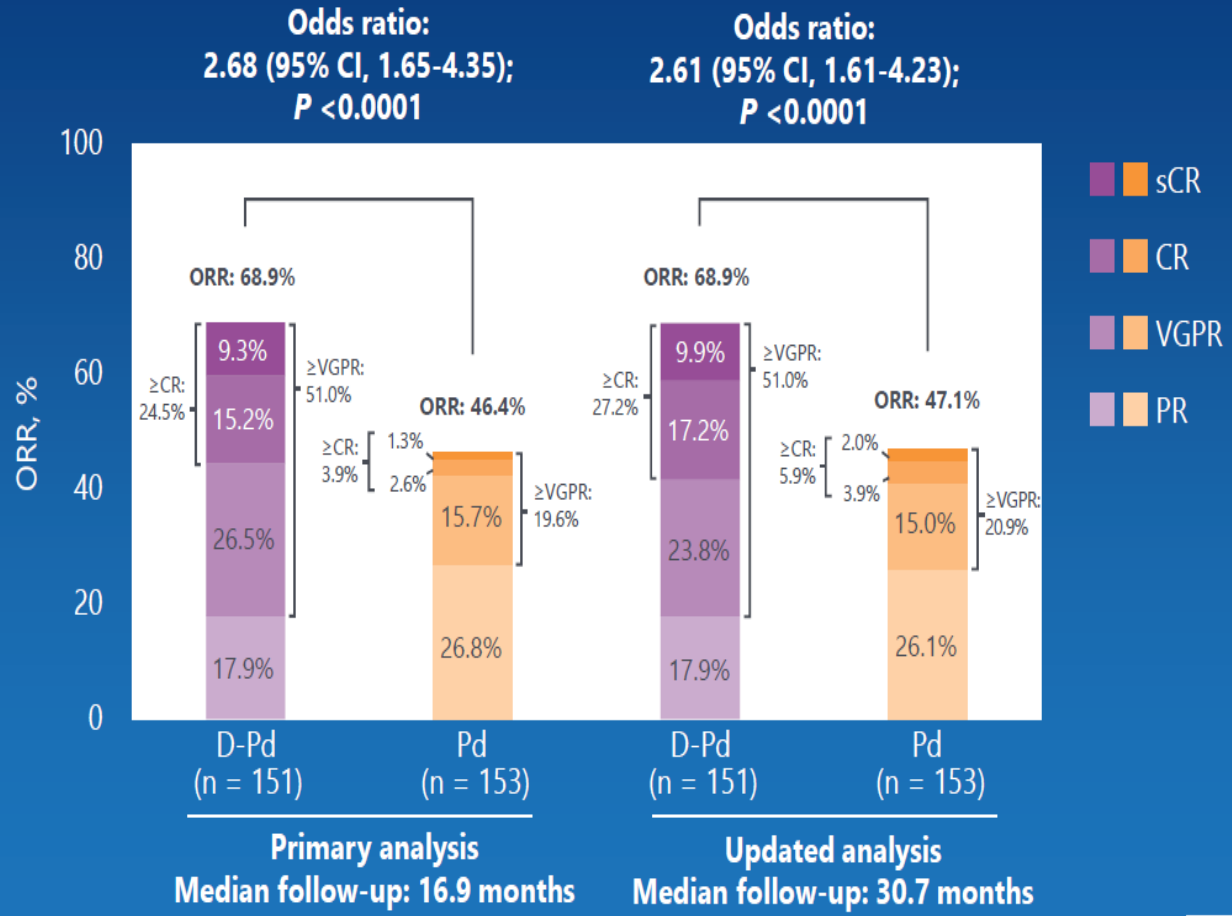
PFS[a]



HR, hazard ratio; CI, confidence interval.
[a]ITT population.

Depth of Response[a]

- ORR, ≥VGPR rate, and ≥CR rate were improved with D-Pd compared to Pd in the ITT population
- Among patients who were refractory to lenalidomide, the ORR was 65.0% in the D-Pd group versus 41.0% in the Pd group (odds ratio, 2.67; 95% CI, 1.59-4.50)



sCR, stringent complete response; PR, partial response.
[a]ITT population.

Presented at the 47th Annual Meeting of the Japanese Society of Myeloma (JSM); May 20-22, 2022; Gifu City, Gifu, Japan

- DARA SC'nin Pd'ye eklenmesi, önceden ≥1 sıra tedavi almış RRMM'li hastalarda tek başına Pd'ye kıyasla hastalık ilerlemesi veya ölüm riskini %37 oranında önemli ölçüde azaltmıştır.

  Lenalidomide dirençli hastalarda Pd'ye karşı D-Pd'nin PFS yararı görülmüştür.

– ≥CR oranı, Pd'ye kıyasla D-Pd ile >4 kat daha yüksekti (%27'ye karşı %6)

Phase III ICARIA-MM: OS With Isa-Pd vs Pd in R/R MM

R/R MM patients previously treated ≥2 lines; PD on last line; no response to Len or PIs; pomalidomide naive, CD38 antibody naive/sensitive (N = 307)

Isatuximab + Pomalidomide + Dexamethasone (Isa-Pd) (n = 154)

Pomalidomide + Dexamethasone (Pd) (n = 153)

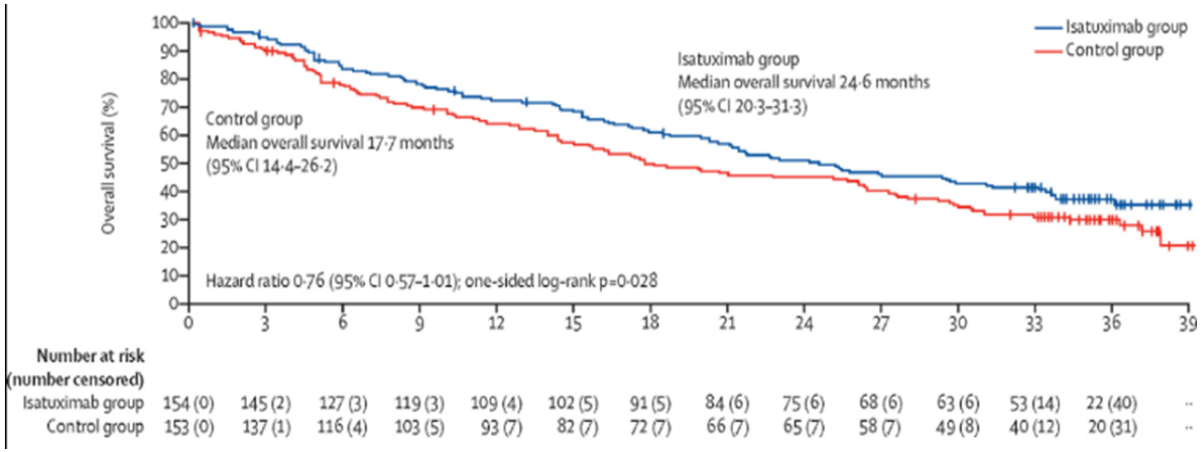
Dosing (28-day cycles): Isa: 10 mg/kg IV QW in C1, then Q2W; P: 4 mg PO Days 1-21; dex: 40 mg PO QW.

Isa-Pd group

- 3 prior lines of therapy
- 94% Len refractory (60% in last line)
- 77% PI refractory
- 72% double refractory

Response	Isa-Pd (n = 154)	Pd (n = 153)
ORR, %	63	33
▪ sCR	<1	<1
▪ CR	9	2
▪ VGPR	29	8
▪ PR	25	12

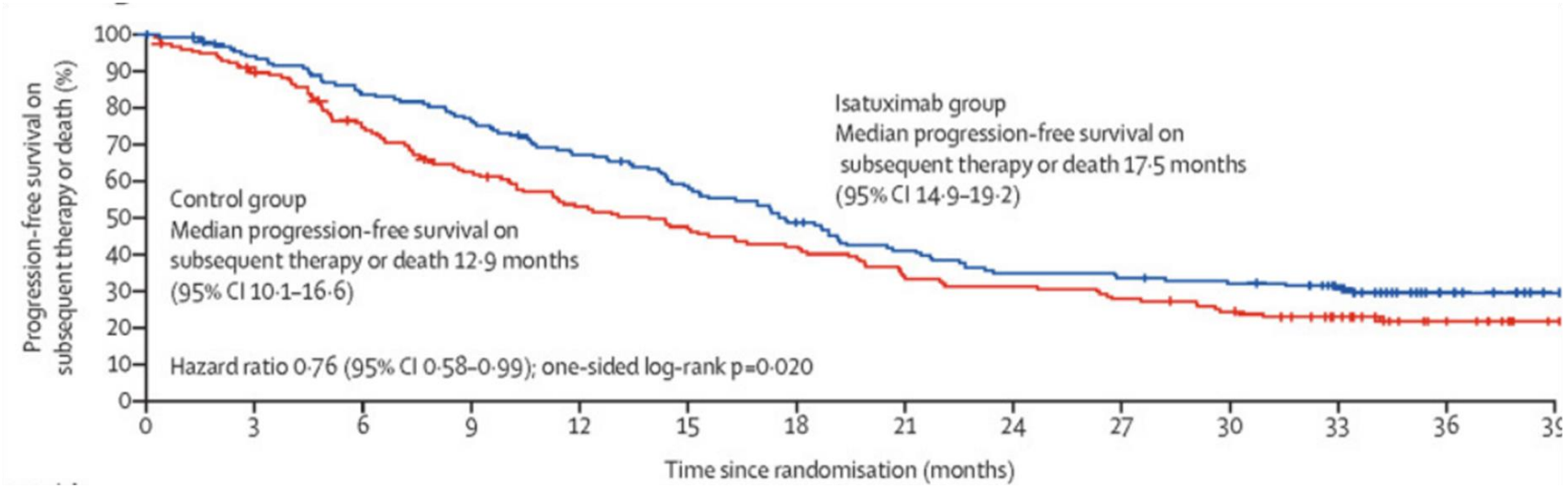
OS



Richardson. Lancet Onc. 2022;23:416

Slide credit: clinicaloptions.com

Phase III ICARIA-MM: PFS2



Richardson. Lancet Onc. 2022;23:416

Slide credit: clinicaloptions.com

Phase III IKEMA: PFS With Isa-Kd vs Kd in R/R MM

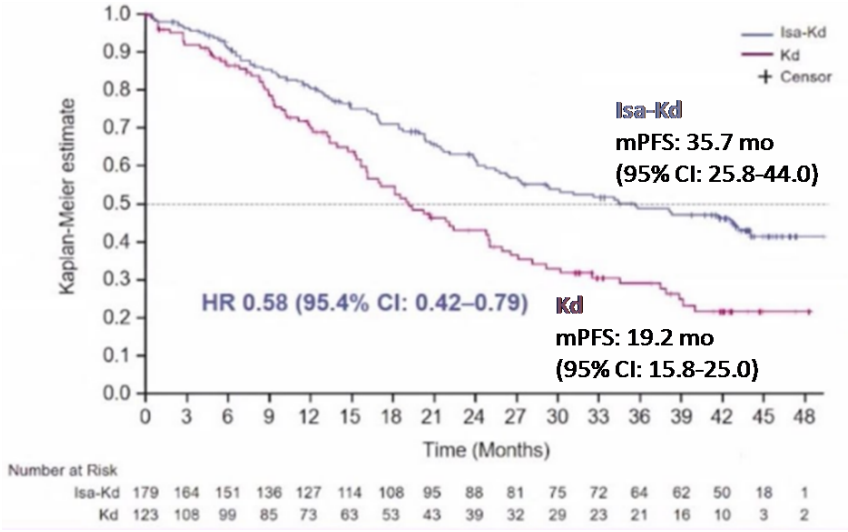
R/R MM patients previously treated with 1-3 lines of tx, with ≥MR during previous tx, no previous carfilzomib (N = 302)

- **Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethasone (Isa-Kd)** (n = 179)
- **Carfilzomib + Dexamethasone (Kd)** (n = 123)

Dosing (28-day cycles): Isa: 10 mg/kg IV QW in C1, then Q2W; C: 56 mg/m^2 twice weekly for 3 wk on, 1 wk off (first dose: 20 mg/m^2 on Days 1, 2); dex: 20 mg twice weekly.

- Median follow-up: 44 mo

Parameter	Isa-Kd (n = 179)	Kd (n = 123)
ORR, %	86.6	83.7
CR, %	44.1	28.5
MRD negative, %	33.5	15.4
MRD- and CR rate, %	26.3	12.2
mPFS, mo (95% CI)	35.7 (25.8-44.0)	19.2 (15.8-25.0)
	HR (95.4%): 0.58 (0.42-0.79)	
mPFS2, mo (95% CI)	47.2 (38.1-NC)	35.6 (24.1-40.5)
	HR (95% CI): 0.68 (0.50-0.94)	



Moreau. ASH 2020. Abstr 2316. Moreau. ESMO Virtual Plenary 2022. Abstr VP5-2022.

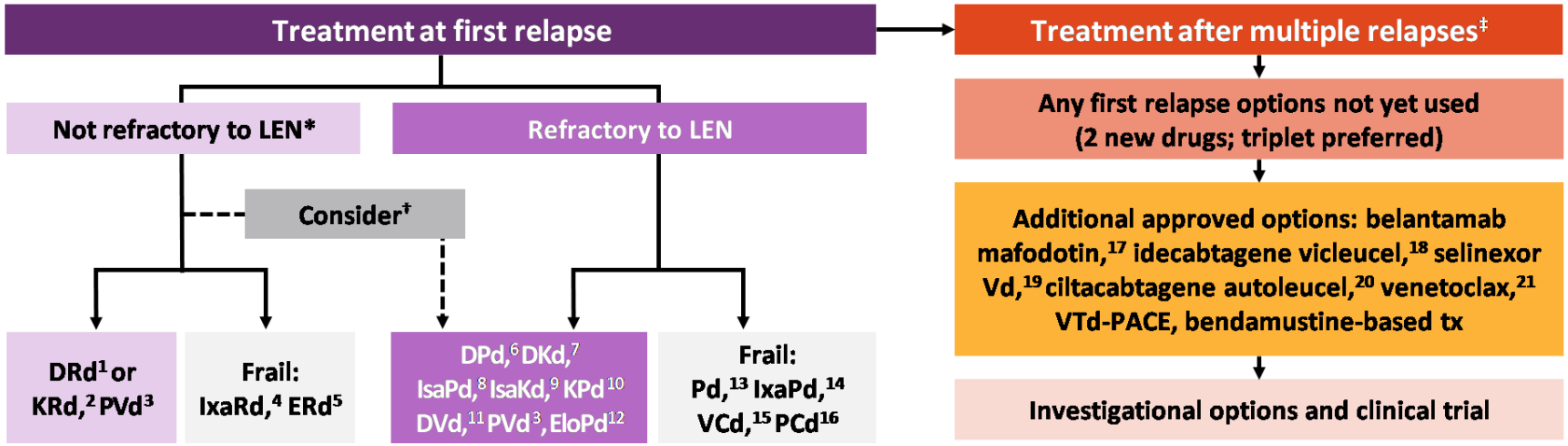
Slide credit: clinicaloptions.com

	ELOQUENT-2[1,2]	ELOQUENT-3[3,4]
Study design	Phase III, open label, randomized	Phase II, open label, randomized
Study arms	Elo-Rd (n = 321) vs Rd (n = 325)	Elo-Pd (n = 60) vs Pd (n = 57)
Median lines of therapy (range)	2 (1-4)	3 (2-8)
Follow up, mo	70.6 (median)	45 (minimum)
Median PFS, mo	19.4 vs 14.9 (*P* <.001)	10.3 vs 4.7 (*P* = .008)
Median OS, mo	48.3 vs 39.6 (*P* = .0408)	29.8 vs 17.6 (*P* = .0217)
ORR, %	79 vs 66	53 vs 26
≥ VGPR, %	33 vs 28	20 vs 9
Safety	TEAEs: diarrhea 50% vs 39%, fatigue 49% vs 41%, anemia 44% vs 38%, pyrexia 41% vs 26%, neutropenia 36% vs 43%, infections 84% vs 75%	TEAEs: anemia 25% vs 36%, neutropenia 23% vs 31%, hyperglycemia 20% vs 15% • Similar rate of infections (65%) • Similar rates of grade 3/4 AEs

1. Dimopoulos. Blood Cancer J. 2020;10:91. 2. Lonial. NEJM. 2015;373:621.
3. Dimopoulos. NEJM. 2018;379:1811. 4. Dimopoulos. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021:2:S143.

Slide credit: ProCE.com and clinicaloptions.com

Recommended Regimens in R/R MM



*Relapse occurring while off all tx, on low doses of single-agent LEN, or on BTZ maintenance. †For those intolerant of LEN, on higher doses of single-agent LEN, with aggressive relapse, or with high-risk disease. ‡Consider salvage ASCT in eligible patients if first PFS >2 yr off maintenance or >4 yr with maintenance, or for patients with pancytopenias and heavy BM involvement.

1. Dimopoulos. Haematologica. 2018;103:2088. 2. Stewart. ASH 2017. Abstr 743. 3. Richardson. Lancet Oncol. 2019;20:781. 4. Moreau. NEJM. 2016;374:1621. 5. Lonial. ASCO 2018. Abstr 8040. 6. Dimopoulos. ASH 2020. Abstr 412. 7. Dimopoulos. Lancet. 2020;396:186. 8. Attal. Lancet. 2019;394:2096. 9. Moreau. EHA 2020. Abstr LBA2603. 10. Bringhen. Leukemia. 2018;32:1803. 11. Mateos. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20:509. 12. Dimopoulos. EHA 2019. Abstr PS1370. 13. San Miguel. Lancet Oncol. 2013;14:1055. 14. Krishnan. Leukemia. 2018;32:1567-1574. 15. Rajkumar. Am J Hematol. 2014;89:999. 16. Baz. Blood. 2016;127:2561. 17. Lonial. ASH 2020. Abstr 1417. 18. Munshi. NEJM. 2021;384:705. 19. Grosicki. Lancet. 2020;396:14. 20. Berdeja. Lancet. 2021;398:314. 21. Kumar. Lancet Oncol. 2020;21:1630.

CCO
Slide credit: clinicaloptions.com

RELAPS/REFRAKTER KML VE GÜNCEL AJANLAR

Dr.Şebnem İzmir Güner
İstanbul Gelişim Üniversitesi / Memorial Şişli Hastanesi
Erişkin Kemik İliği Nakli Ünitesi&Hematoloji Kliniği

VIII.Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi

Novotel Gaziantep

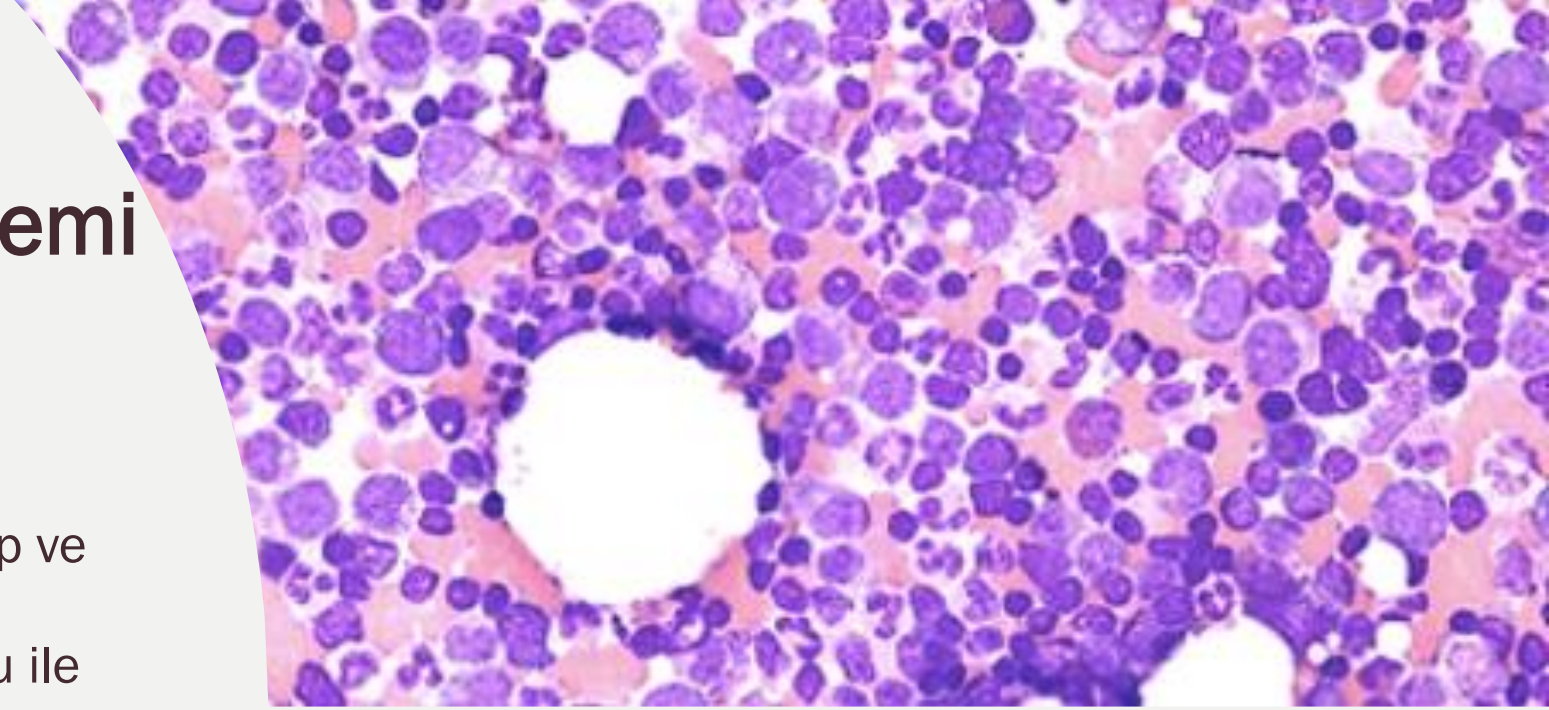
09-11 Eylül 2022

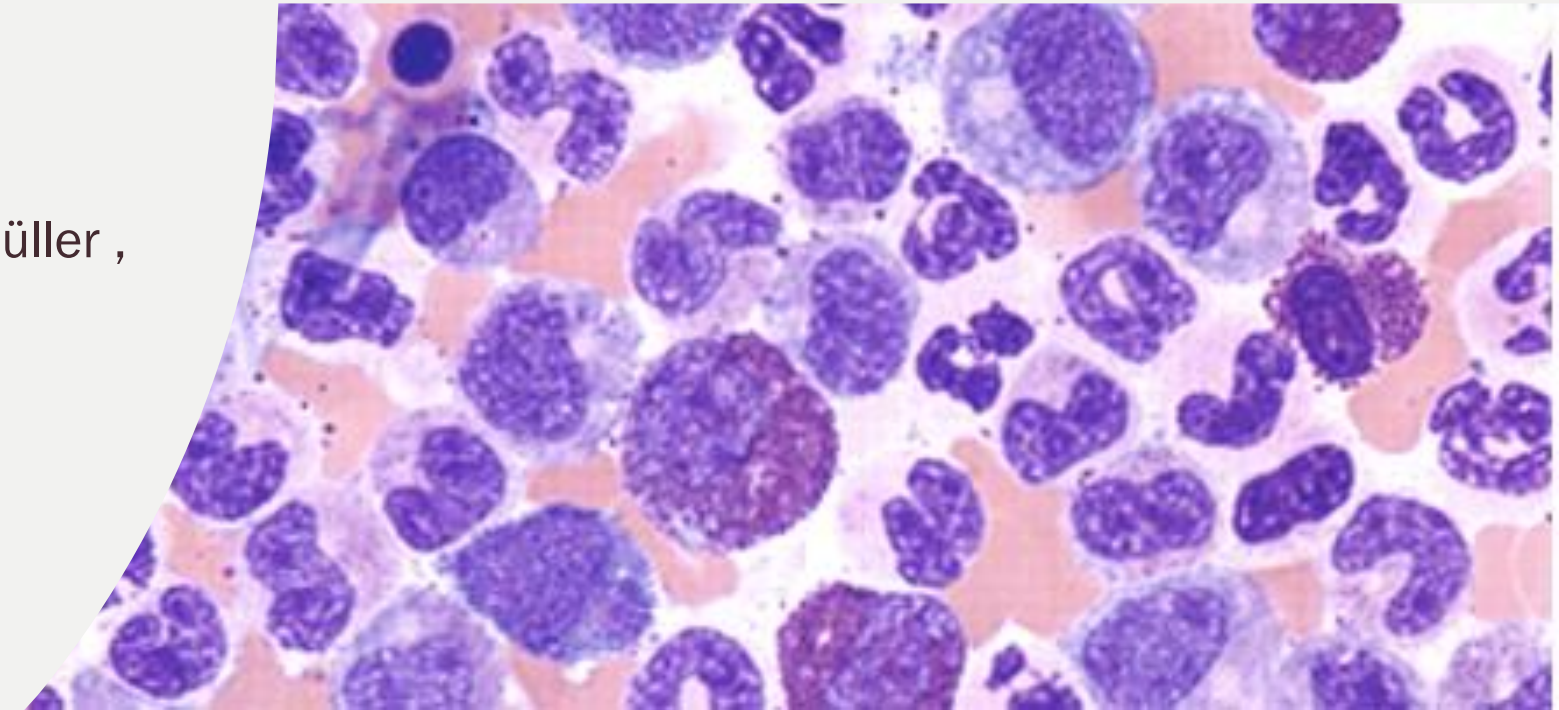
Kronik Myelositer Lösemi

Normale yakın differansiasyona sahip ve olgunlaşmakta olan granülositlerin düzensiz ve kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize bir miyeloproliferatif neoplazmdır.

PY : Lökoeritroblastozis, myeloid öncüller , eozinofili , bazofili

Kİ: Myeloid hiperplazi





KML Epidemiyoloji

- Yıllık insidansı 1-2/100.000.
- Erişkin lösemilerin %15-20'sini oluşturmaktadır.
- Erkeklerde biraz daha sıktır (E/K=3/2).
- Sıklıkla 50-60'lı yaşlarda tanı konulmaktadır (Ortanca yaş: 57)
- Radyasyona maruz kalma KML riskini artırmaktadır. Familyal yatkınlık bilinmiyor. 6q25.1 ve 17p11.1 genetik varvantlar !!

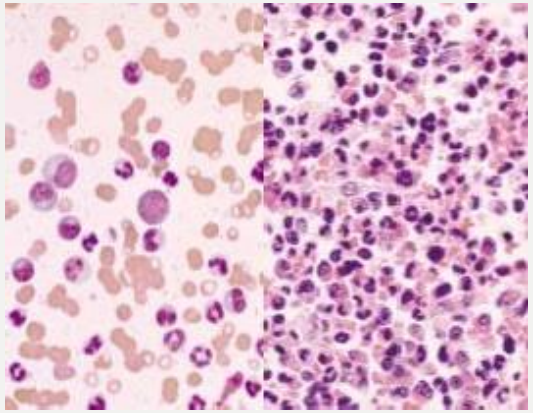
KML Tanısı

DUYARLILIK

Hematolojik — Sitogenetik — FISH — Moleküler

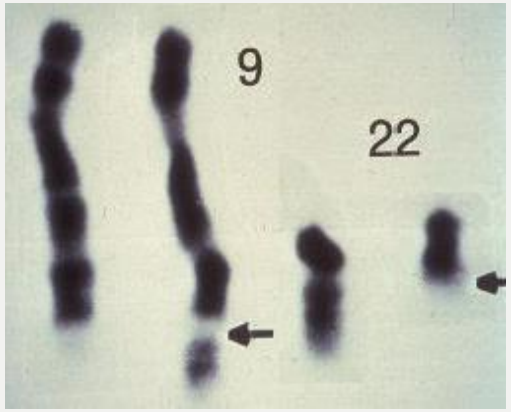
Karyotype
(Ph kromozomu)

PCR
(BCR-ABL füzyonu)



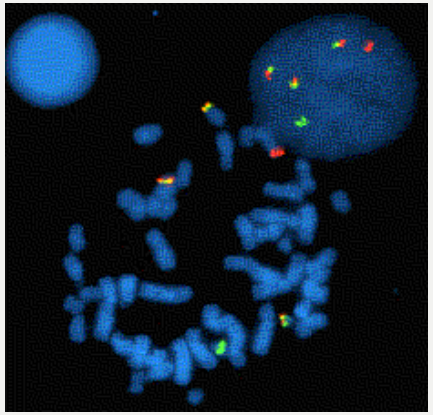
Periferik kan

Kemik iliği
(Myeloid hiperplazi)

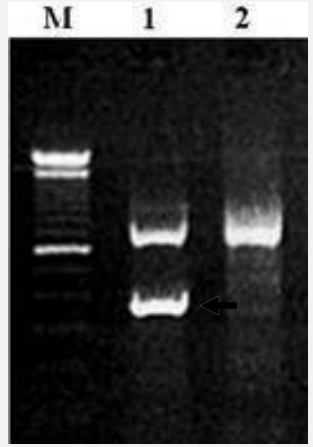


Kromozomal translokasyon

t(9;22)(q34;q11)



Anormal BCR-ABL
Kırmızı: BCR
Yeşil: ABL
Sarı: fusion



Anormal BCR-ABL
Lane 1: BCR-ABL+
Lane 2: BCR-ABL-

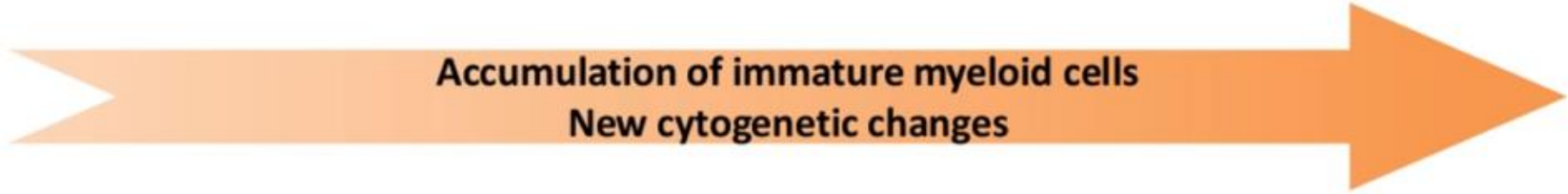
Printed by Bahar Uncu ulu on 4/1/2021 8:28:26 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

MONITORING RESPONSE TO TKI THERAPY AND MUTATIONAL ANALYSIS

Test	Recommendation
Bone marrow cytogenetics[1]	• At diagnosis • Failure to reach response milestones • Any sign of loss of response (defined as hematologic or cytogenetic relapse)
qPCR using IS	• At diagnosis • Every 3 months after initiating treatment. After *BCR-ABL1* (IS) ≤1%[2] has been achieved, every 3 months for 2 years and every 3–6 months thereafter • If there is 1-log increase in *BCR-ABL1* transcript levels with MMR, qPCR should be repeated in 1–3 months
BCR-ABL1 kinase domain mutation analysis	• Chronic phase ▸ Failure to reach response milestones ▸ Any sign of loss of response (defined as hematologic or cytogenetic relapse) ▸ 1-log increase in *BCR-ABL1* transcript levels and loss of MMR • Disease progression to accelerated or blast phase[3]

[1] FISH has been inadequately studied for monitoring response to treatment.
[2] CCyR correlates with *BCR-ABL1* (IS) ≤1%.
[3] Consider myeloid mutation panel to identify *BCR-ABL1*–independent resistance mutations in patients with no BCR-ABL1 kinase domain mutations.

Natural History of CML



	Chronic Phase	Accelerated Phase	Blast Phase
Duration	If untreated, 3-5 yrs	Varies	Median survival of several mos
Prognosis	Responsive to treatment	Decreased responsiveness	Resistant to treatment
Symptoms	Asymptomatic **OR** Fatigue Weight loss Abdominal pain or discomfort Night sweats	Progressive splenomegaly Myelofibrosis	Bleeding complications Infection complications

RISK CALCULATION TABLE

Risk Score	Calculation	Risk Category
Sokal score[1]	Exp 0.0116 x (age - 43.4) + 0.0345 x (spleen - 7.51) + 0.188 x [(platelet count ÷ 700)^2 - 0.563] + 0.0887 x (blasts - 2.10)	Low <0.8 Intermediate 0.8 – 1.2 High >1.2
Hasford (EURO) score[2]	(0.6666 x age [0 when age <50 years; 1, otherwise] + 0.042 x spleen size [cm below costal margin] + 0.0584 × percent blasts + 0.0413 × percent eosinophils + 0.2039 × basophils [0 when basophils <3%; 1, otherwise] + 1.0956 × platelet count [0 when platelets <1500 x 10^9/L ; 1, otherwise]) x 1000	Low ≤780 Intermediate >780 – ≤1480 High >1480
EUTOS long-term survival (ELTS) score[3]	0.0025 × (age/10)^3 + 0.0615 × spleen size cm below costal margin + 0.1052 × blasts in peripheral blood + 0.4104 × (platelet count/1000)$^{-0.5}$	Low ≤1.5680 Intermediate >1.5680 but ≤2.2185 High >2.2185

Calculation of relative risk based on Sokal or Hasford (EURO) score can be found at:
https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html

ELN-2020 : Çoğu hasta remisyonda iken lösemi dışındaki nedenlerden öldüğü için, KML'den ölme olasılığını tahmin etmek için dördüncü bir risk skoru geliştirilmiştir.
(leukemia-related death, LRD; the new EUTOS Long Term Survival (ELTS) score.
TKI ile tedavi edilen hastaları temel alan ELTS skoru, Sokal ile aynı hematolojik verileri kullanır.
Temel fark, yaşın negatif prognostik değerindedir. Çünkü yaş TKI ile tedavi edilen hastalarda (ELTS), geleneksel kemoterapi (Sokal) ile tedavi edilen hastalara göre daha az etkiye sahiptir.
Panel, ELTS skorlamasının kullanılmasını önermektedir.

Risk belirlenmesi ve KML'ye bağlı ölüm riskinin hesaplanması

EUTOS uzun dönem survi skoru=
0.0025 x (age/10)3
+ 0.0615 x dalak boyutu (kot altı)
+ 0.1052 x periferik yaymadaki blast sayısı
+ 0.4104 x (trombosit sayısı /1000)-0.5

- Birinci basamak imatinib ile tedavi verilen grupta prognozu belirlemede etkin
- KML nedeni ile ölümleri daha iyi belirleyebilir

Leukemia. 2016 Jan;30(1):48-56

CRITERIA FOR HEMATOLOGIC, CYTOGENETIC, AND MOLECULAR RESPONSE AND RELAPSE

Complete hematologic response[1]
- Complete normalization of peripheral blood counts with leukocyte count <10 x 10^9/L
- Platelet count <450 x 10^9/L
- No immature cells, such as myelocytes, promyelocytes, or blasts in peripheral blood
- No signs and symptoms of disease with resolution of palpable splenomegaly

Cytogenetic response[2,3]
- Complete cytogenetic response (CCyR) - No Ph-positive metaphases[4]
- Major cytogenetic response (MCyR) - 0%–35% Ph-positive metaphases
- Partial cytogenetic response (PCyR) - 1%–35% Ph-positive metaphases
- Minor cytogenetic response - >35%–65% Ph-positive metaphases

Molecular response[5,6,7]
- Early molecular response (EMR) - *BCR-ABL1* (IS) ≤10% at 3 and 6 months
- Major molecular response (MMR) - *BCR-ABL1* (IS) ≤0.1% or ≥3-log reduction in *BCR-ABL1* mRNA from the standardized baseline, if qPCR (IS) is not available
- Deep molecular response (DMR) is defined as MR4.0: *BCR-ABL1* (IS) ≤0.01% or MR4.5: *BCR-ABL1* (IS) ≤0.0032%

Relapse
- Any sign of loss of response (defined as hematologic or cytogenetic relapse)
- 1-log increase in *BCR-ABL1* transcript levels with loss of MMR should prompt bone marrow evaluation for loss of CCyR but is not itself defined as relapse (eg, hematologic or cytogenetic relapse)

EARLY TREATMENT RESPONSE MILESTONES[j,k]

BCR-ABL1 (IS)	3 months	6 months	12 months[l]
>10%[m]	YELLOW	RED	
>1%–10%	GREEN		YELLOW
>0.1%–1%	GREEN		LIGHT GREEN
≤0.1%	GREEN		

COLOR	CONCERN	CLINICAL CONSIDERATIONS	RECOMMENDATIONS
RED	TKI-resistant disease	• Evaluate patient compliance and drug interactions • Consider mutational analysis	Switch to alternate TKI (CML-5) and evaluate for allogeneic HCT
YELLOW	Possible TKI resistance	• Evaluate patient compliance and drug interactions • Consider mutational analysis • Consider bone marrow cytogenetic analysis to assess for MCyR at 3 mo or CCyR at 12 mo	Switch to alternate TKI (CML-5) or Continue same TKI (other than imatinib) (CML-G)[n] or Increase imatinib dose to a max of 800 mg and Consider evaluation for allogeneic HCT
LIGHT GREEN	TKI-sensitive disease	• If treatment goal is long-term survival: ≤1% optimal • If treatment goal is treatment-free remission: ≤0.1% optimal	• If optimal: continue same TKI • If not optimal: shared decision-making with patient[o,p]
GREEN	TKI-sensitive disease	• Monitor response (CML-E) and side effects	Continue same TKI (CML-G)[q]

ELN Recommendations 2020

Change

	Optimal	Warnings	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	BCR-ABL1 ≤10%	BCR-ABL1 >10%	BCR-ABL1 >10% if confirmed within 1-3 months
6 months	BCR-ABL1 ≤1%	BCR-ABL1 >1%-10%	BCR-ABL1 >10%
12 months	BCR-ABL1 ≤0.1%	BCR-ABL1 >0.1%-1%	BCR-ABL1 >1%
Then, at any time	BCR-ABL1 ≤0.1%	BCR-ABL1 >0.1%-1% Loss of ≤0.1% (MMR)[a]	BCR-ABL1 >1%, resistance mutations, high-risk ACA

[a] Loss of MMR (BCR-ABL1 >0.1%) indicates failure after TFR

Hochhaus. Leukemia 2020;34:966.

Slide credit: clinicaloptions.com

ELN Recommendations 2020

Wait and monitor closely! Carefully considered for continuation or change, depending on patients´ characteristics, comorbidities, and tolerance

	Optimal	Warnings	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	BCR-ABL1 ≤10%	BCR-ABL1 >10%	BCR-ABL1 >10% if confirmed within 1-3 months
6 months	BCR-ABL1 ≤1%	BCR-ABL1 >1%-10%	BCR-ABL1 >10%
12 months	BCR-ABL1 ≤0.1%	BCR-ABL1 >0.1%-1%	BCR-ABL1 >1%
Then, at any time	BCR-ABL1 ≤0.1%	BCR-ABL1 >0.1%-1% Loss of ≤0.1% (MMR)[a]	BCR-ABL1 >1%, resistance mutations, high-risk ACA

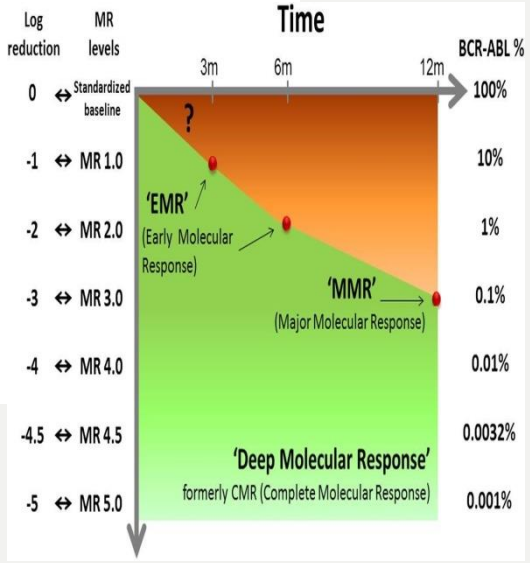
[a] Loss of MMR (BCR-ABL1 >0.1%) indicates failure after TFR.

Hochhaus. Leukemia 2020;34:966.

Slide credit: clinicaloptions.com

KML'de Yeni Tedavi Hedefleri

- Erken moleküler yanıt
- Erken tam sitogenetik yanıt
- Major Moleküler yanıt
- Daha hızlı ve daha derin kalıcı moleküler yanıtlar (MR^4, MR$^{4.5}$ ve MR^5)



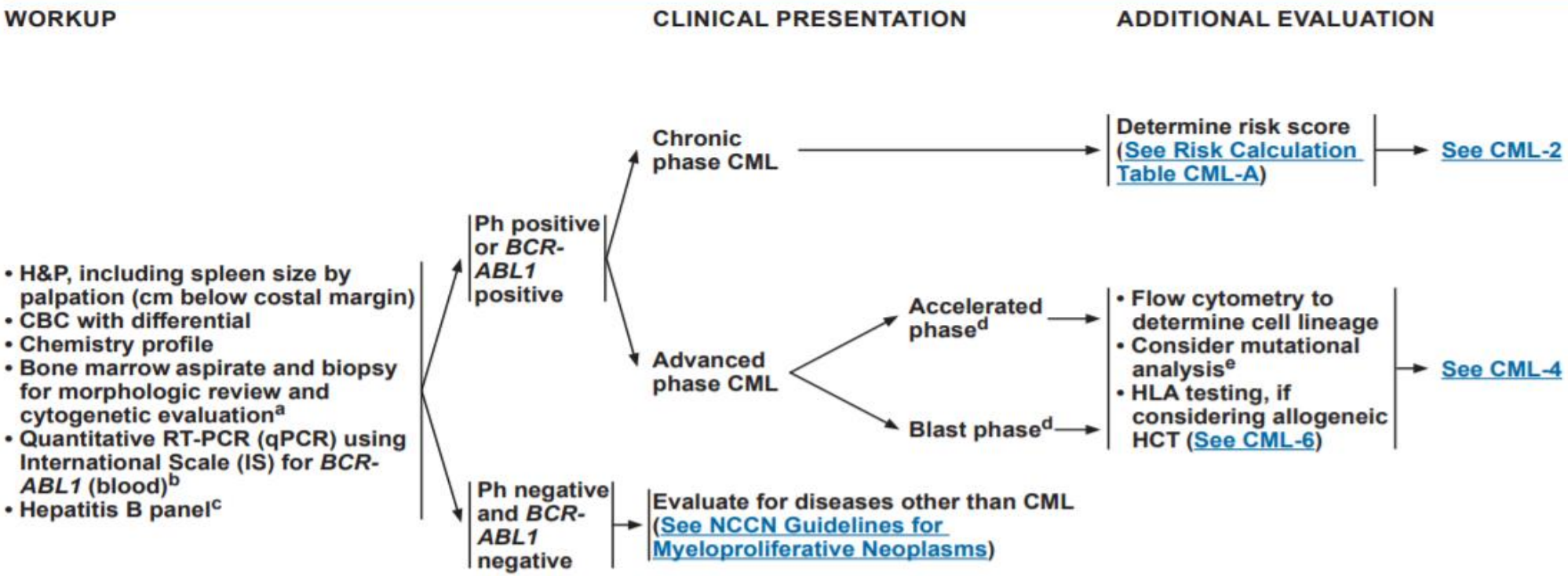
Michele Baccarani, and Simona Soverini Blood 2014;124:469-471

Printed by Dervis murat Akkurd on 11/28/2021 12:42:12 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Chronic Myeloid Leukemia

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion



[a] Bone marrow evaluation should be done for the initial workup, to provide morphologic review, and also to detect chromosomal abnormalities in addition to the Ph chromosome. Fluorescence in situ hybridization (FISH) can be used if cytogenetic evaluation is not possible.

[b] Consider qualitative RT-PCR for the detection of atypical *BCR-ABL1* transcripts. See Discussion. Referral to centers with expertise in the management of rare hematologic malignancies is recommended.

[c] Hepatitis B virus reactivation has been reported in patients receiving TKI therapy. However, it is not always possible to reliably estimate the frequency or establish a relationship to drug exposure because these incidences are reported voluntarily from a population of uncertain size.

[d] See Definitions of Accelerated Phase and Blast Phase (CML-B).

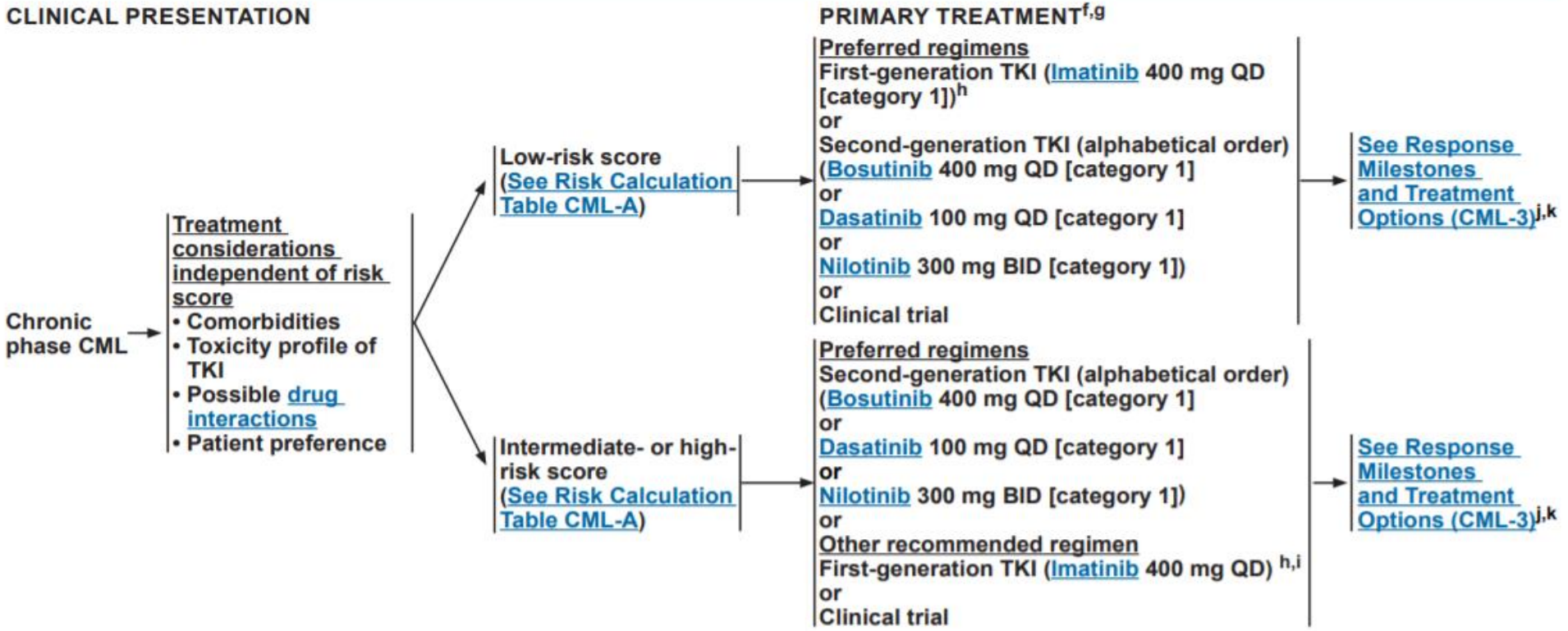
[e] Consider myeloid mutation panel for patients with accelerated phase or blast phase.

Printed by Dervis murat Akkurd on 11/28/2021 12:42:12 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Chronic Myeloid Leukemia

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion



[f] If treatment is needed during pregnancy, it is preferable to initiate treatment with interferons (interferon alfa-2a or peginterferon alfa-2a). Interferon alfa 2a/2b and peginterferon alfa-2b have been discontinued. Peginterferon alfa-2a may be substituted for other interferon preparations. TKI therapy, particularly during the first trimester, should be avoided. See Management of CML During Pregnancy (CML-C).

[g] Based on follow-up data from the BFORE, DASISION, and ENESTnd trials, second-generation TKIs (bosutinib, dasatinib, or nilotinib) are preferred for patients with an intermediate- or high-risk score. Second-generation TKIs should also be considered for specific subgroups (based on the assessment of treatment goals and benefit/risks), for example, younger patients who are interested in ultimately discontinuing treatment and especially young patients assigned female at birth whose goal is to achieve a deep and rapid molecular response and eventual discontinuation of TKI therapy for family planning purposes.

[h] Innovator and generic drugs approved by the regulatory authorities based on pharmacokinetic equivalence can be used interchangeably. An FDA-approved generic version is an appropriate substitute for an innovator drug (imatinib). Generic versions of other TKIs are likely to be marketed in the near future.

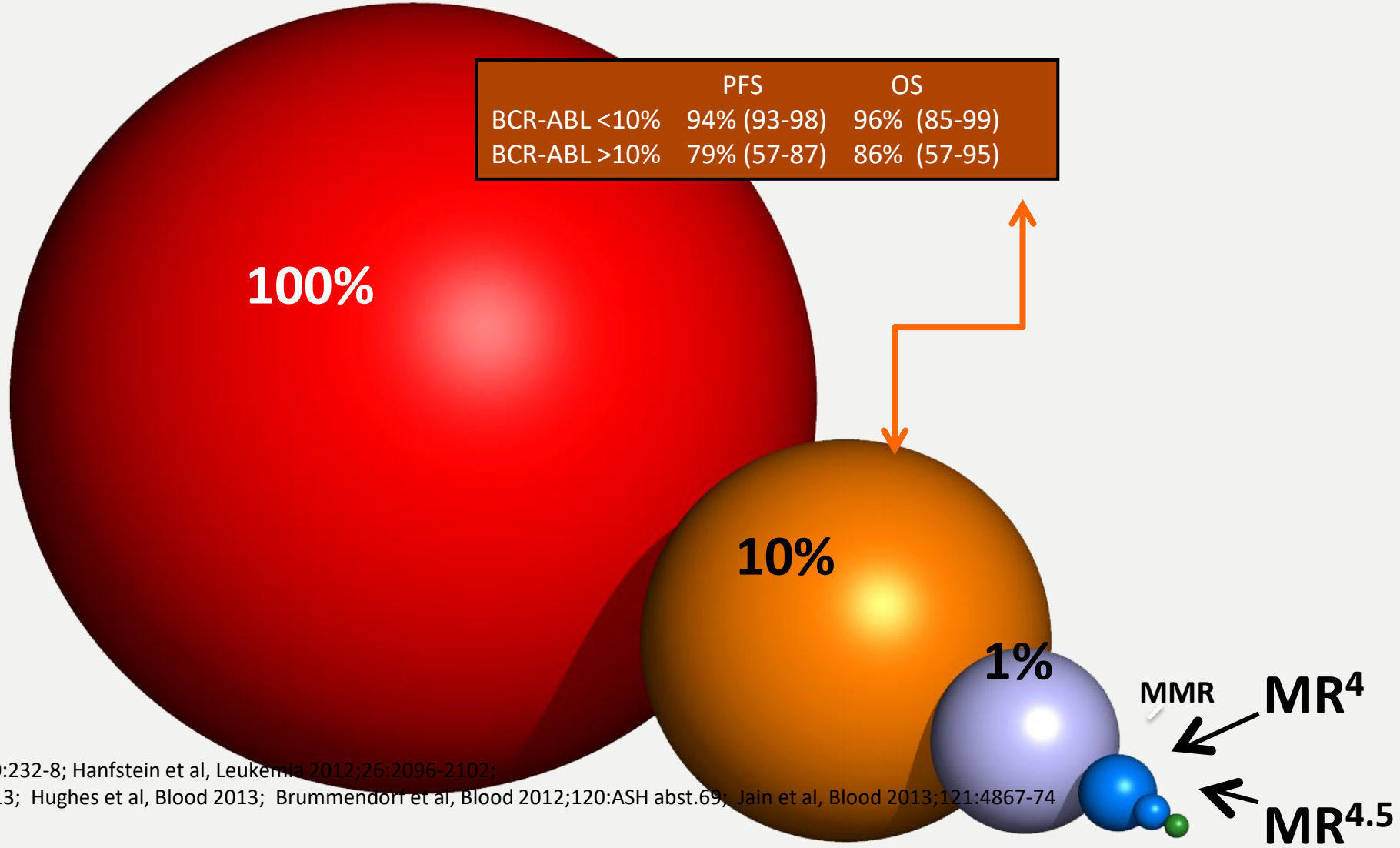
[i] Imatinib may be preferred for older patients with comorbidities such as cardiovascular disease.

[j] See Criteria for Response and Relapse (CML-D).

[k] See Monitoring Response to TKI Therapy and Mutational Analysis (CML-E).

Erken Moleküler Yanıtın Önemi

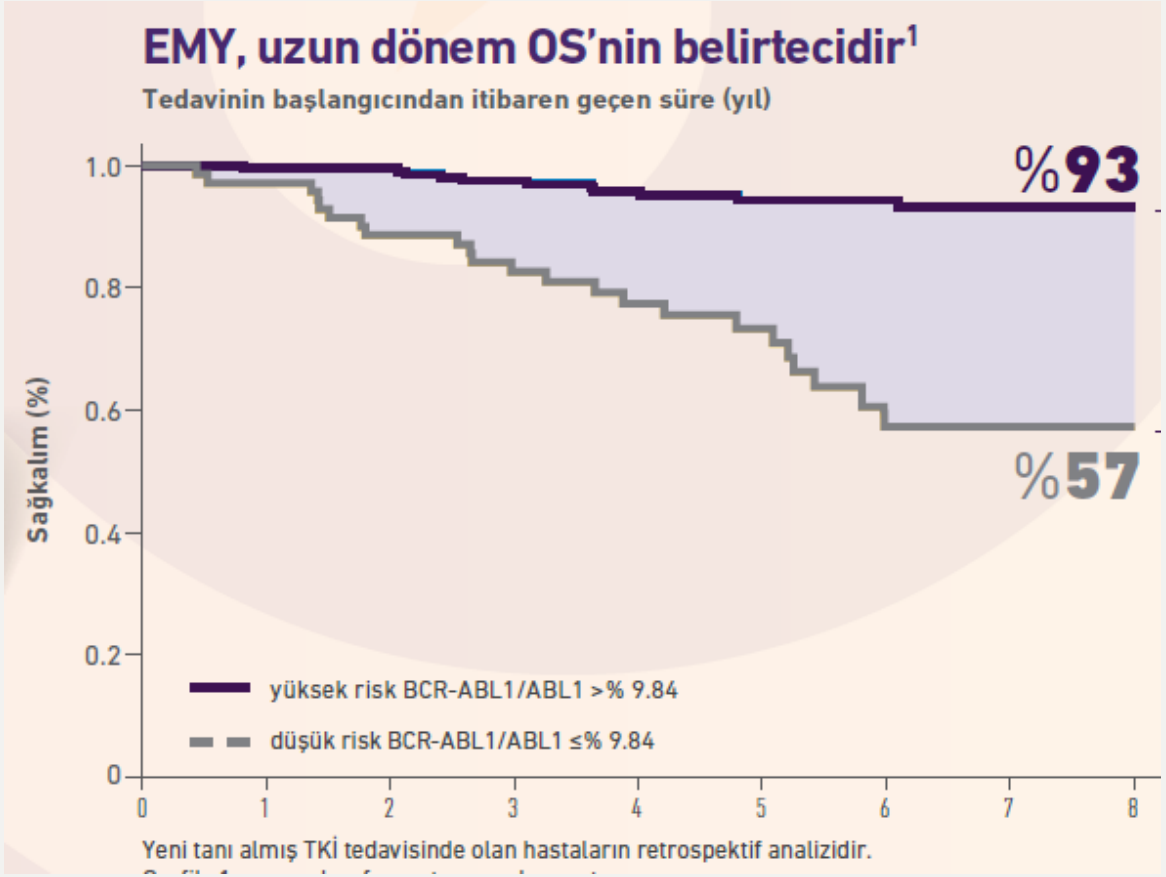
(Erken Moleküler Yanıt, 3. ayda BCR-ABL < 10%)



Marin et al, JCO 2012;30:232-8; Hanfstein et al, Leukemia 2012;26:2096-2102;
Jabbour et al, Blood 2013; Hughes et al, Blood 2013; Brummendorf et al, Blood 2012;120:ASH abst.69; Jain et al, Blood 2013;121:4867-74

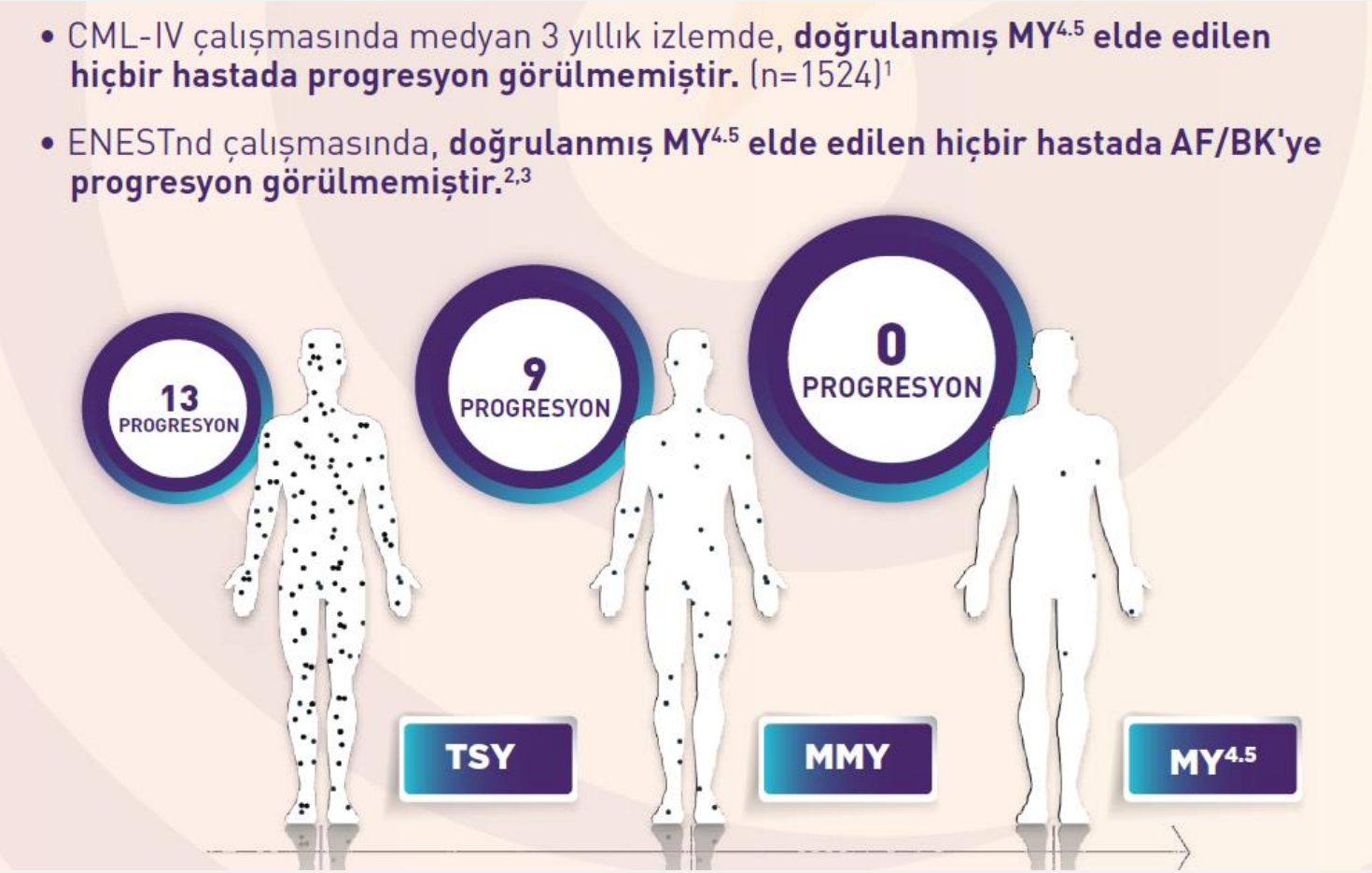
3. aydaki erken yanıt prognoz için prediktiftir.

EMY sağlanan hastalarda daha iyi sağkalım oranı elde edilmektedir.



Marin D et al. J Clin Oncol. 2012 Jan 20;30(3):232-8.

Daha derin yanıtlar daha az progresyon riski ile ilişkilidir.



Referanslar: 1. Hehlmann R, et al. J Clin Oncol. 2014;32(5):415-423; **2.** Larson RA, et al. Leukemia. 2012; 26(10):2197-2203; **3.** Kantarjian HM, et al. Lancet Oncol. 2011;12(9):841-851.

ERKEN MOLEKÜLER YANIT

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 3.2022
Chronic Myeloid Leukemia

Table 5. Early Molecular Response (≤10% *BCR-ABL1* IS at 3 months) After First-Line TKI Therapy and Survival Outcomes

Trial	Study Arms	5-Year PFS		5-Year OS	
		BCR-ABL1 ≤10%	*BCR-ABL1* >10%	*BCR-ABL1* ≤10%	*BCR-ABL1* >10%
DASISION[81]	Dasatinib (100 mg once daily)	89%	72%	94%	81%
	Imatinib (400 mg once daily)	93%	72%	95%	81%
ENESTnd[409]	Nilotinib (300 mg twice daily)	95%	78%	98%	82%
	Nilotinib (400 mg twice daily)	96%	89%	96%	93%
	Imatinib (400 mg once daily)	98%	79%	99%	79%
CML IV Study[120]	Imatinib (400 mg once daily)	92%	87%	94%	87%

Molecular response with long-term follow-up

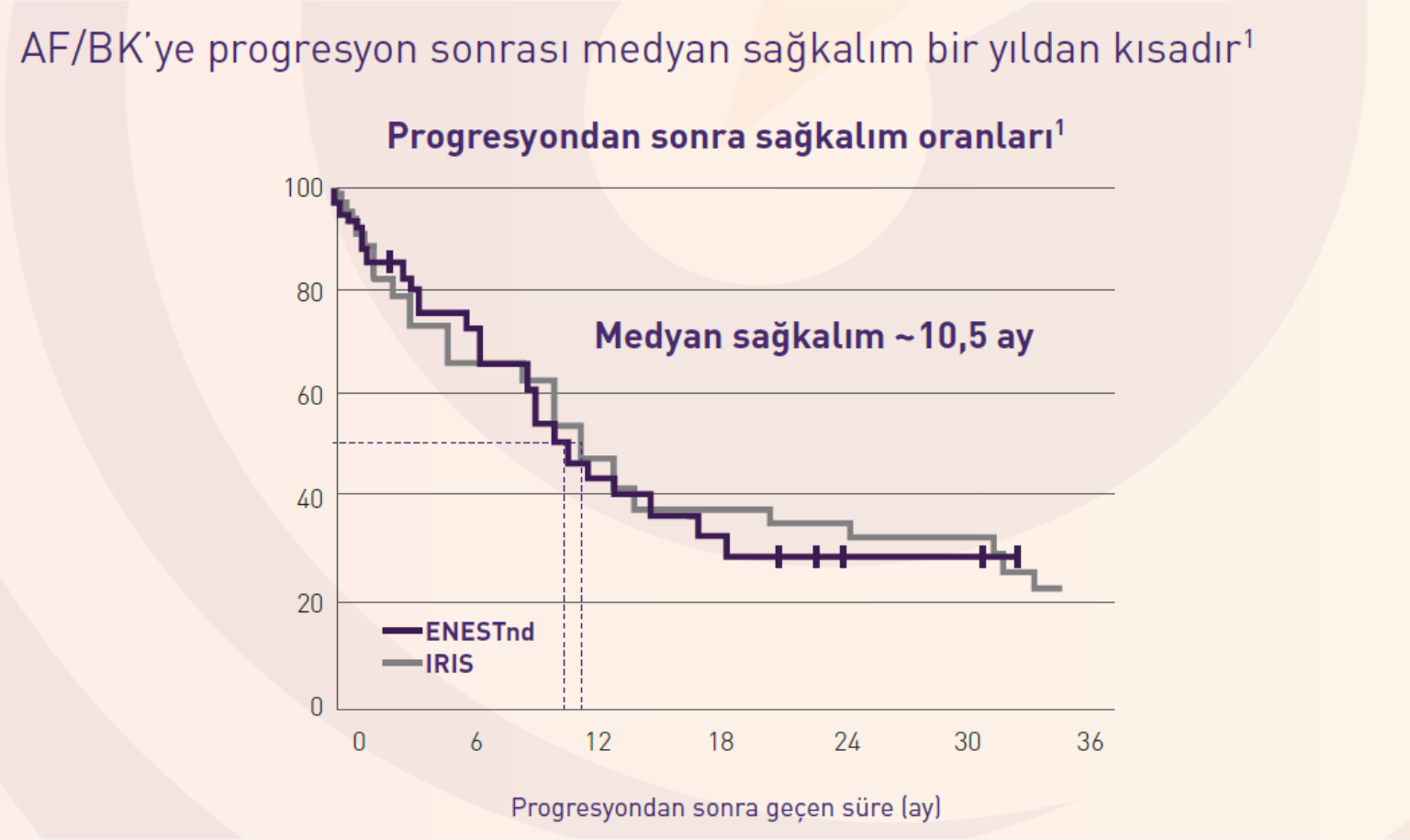
Trial	Study arms	No. of patients	Median follow-up	EMR at 3 mo	CCyR by 12 mo	MMR 12 mo*,†	MMR by 2 y	MR4 by 2 y	MR4.5 by 2 y	MR4 by 5 y	MR 4.5 by 5 y	MR4 by 10 y	MR4.5 by 10 y
IRIS‡	Imatinib (400 mg)	553	11 y	—	69%*	39%*	—	—	—	—	40.2%§	—	63.2%§
	Interferon/ cytarabine	553		—			—	—	—	—	—	—	—
German CML Study IV	Imatinib (400 mg) arm (all)	400 (1551)	9.5 y	68.5%‖	67.5%	36.7%	—	—	—	65.7%	49.4%	81%	67.2%
DASISION¶	Dasatinib (100 mg)	259	5 y	84%	83.0%	46.0%	64.0%	—	17.0%	—	42.0%	—	—
	Imatinib (400 mg)	260		64%	72.0%	28.0%	46.0%	—	8.0%	—	33.0%	—	—
ENESTnd#	Nilotinib 300 mg twice daily	282	5 y	91%	80.0%	44%†	71.0%	39.0%	25.0%	65.6%	53.5%	73%	64%
	Nilotinib 400 mg twice daily	281		89%	78.0%	43%†	67.0%	33.0%	19.0%	63.0%	52.3%	—	—
	Imatinib (400 mg)	283		67%	65.0%	22%†	44.0%	18.0%	9.0%	41.7%	31.4%	56%	44%

Fark yok

Disease progression, progression-free survival, and overall survival with long-term follow-up

Trial	Study arms	No. of patients	Median follow-up	Disease progression, n (%)	PFS	OS
IRIS*	Imatinib (400 mg)	553	11 y	38 (6.9%)	92.1%	83.3%
	Interferon/cytarabine	553		71 (12.8%)	—	78.8%
German CML Study IV	Imatinib (400 mg) arm (all)	400 (1551)	9.5 y	17 (4.2%)	80.0%	80.0%
DASISION	Dasatinib (100 mg)	259	5 y	12 (5%)	85.0%	91.0%
	Imatinib (400 mg)	260		19 (7%)	86.0%	90.0%
ENESTnd†	Nilotinib 300 mg twice daily	282	5 y	10 (4%)	92.0%	94.0%
	Nilotinib 400 mg twice daily	281		6 (2%)	96.0%	96.0%
	Imatinib (400 mg)	283		21 (7%)	91.0%	92.0%

KML’nin kronik fazdan progrese olması sonrası sağkalım düşüktür.



Referans: 1. Larson RA, et al. Leukemia. 2012; 26(10):2197-2203

KML Tedavi Hedefi – 2022

- Yaşıtlarıyla benzer bir sağkalım
- Minimal toksisite
- Yaşam kalitesinde düşme olmadan bir yaşam
- Mümkünse ilaçsız bir yaşam,aile planlaması,ancak çoğu hastada yaşam boyu tedavi gereksinimi mevcut
- Düşük maliyet
- Blastik faza transformasyon %5-7 hastada halen görülmektedir

CML. The Past and Today

Parameter	Before 2000	Today
Course	Fatal	Indolent
Prognosis	Poor	Excellent
10-yr survival	10%	84 - 90%
Frontline Rx	Allo SCT; IFN-α	Imatinib; dasatinib; nilotinib; bosutinib
Second line Rx	?	Bosutinib, ponatinib, asciminib ; allo SCT

1. Sıra tedavide hangi kuşak TKI?

- Yaş?
- Komorbidite?
- TKI toksisite profili?
- Risk? (Sokal?, ELTS?

CML – in 2022

Approved TKIs

- Imatinib
- Nilotinib
- Dasatinib
- Ponatinib (T315I)
- Bosutinib
- Asciminib
- Radotinib (Korea)
- [Omacetaxine]

New TKIs

- HQP1351(China)
- K 0706 (Sun Pharma)
- PF-114 (Russia)

Therapy of CML in 2022

- Frontline
  - imatinib 400 mg daily
  - dasatinib 100 mg daily (50 mg at MD Anderson)
  - nilotinib 300 mg BID
  - bosutinib 400mg daily
- Second / third line
  - nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, asciminib omacetaxine
  - allogeneic SCT
- Other
  - decitabine, peg IFN
  - hydrea, cytarabine

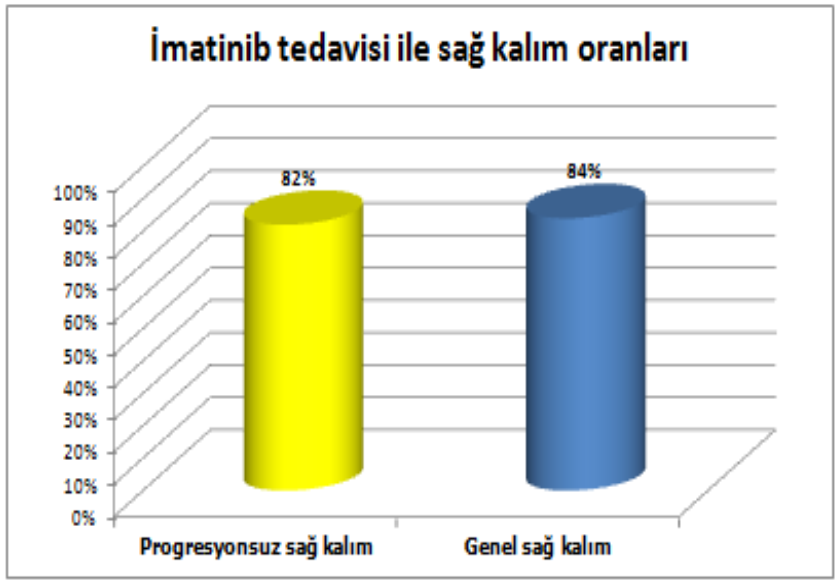
1. Sıra tedavide 2. kuşak TKI kullanımı

- 1. sıra tedavide 2. kuşak TKI kullanımının imatinib ile karşılaştırmasında **OS ve PFS avantajı yok**
- 1.sıra tedavide 2. kuşak TKI kullanımı ile **daha hızlı moleküler yanıt** sağlanmakta.
- 1. sıra tedavide 2. kuşak TKI kullanımı ile erken moleküler yanıt, MMR ve derin moleküler yanıt sağlama olasılığı imatinibe göre daha yüksek.
- 3. ve 6. ayın sonunda erken moleküler yanıt alabilmek OS ve PFS de %10-15 oranında katkı sağlar. (TKI dan bağımsız)

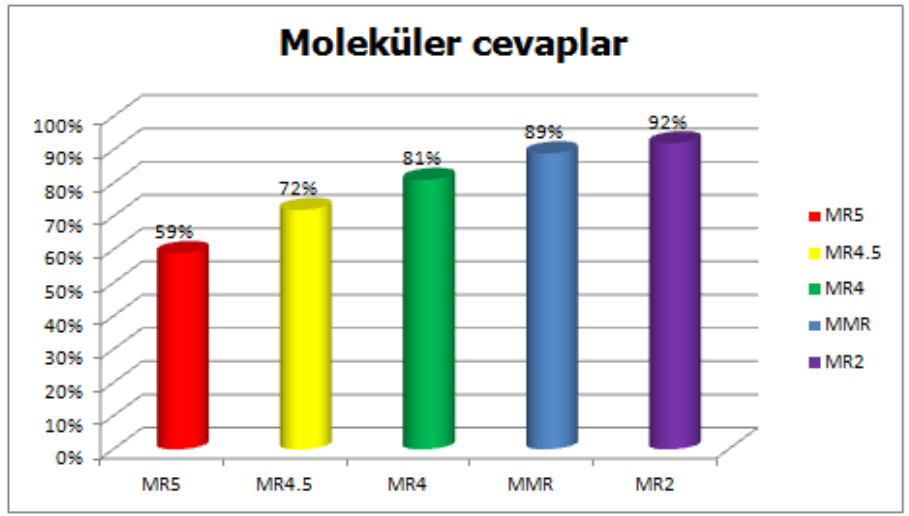
İMATİNİB ile
GENEL SAĞKALIM %84, PROGRESYONSUZ SAĞKALIM %82,
MOLEKÜLER CEVAP ORANLARI %92

10 yıllık periyodda imatinibin güvenirlik ve etkinliği

Tirozin kinaz inhibitörlerinin KML nin doğal seyrini değiştirdiği bilinmektedir.



Grafik referans 1 den uyarlanmıştır. İmatinibin uzun dönemli araştırmasının yapıldığı randomize KML çalışmasında 1503 hasta imatinib almıştır. 10. Yılda progresyonsuz sağkalım %82, genel sağ kalım %84 bulunmuştur.



Grafik referans 1 den uyarlanmıştır. Moleküler cevap oranları MR^5, $MR^{4.5}$, MR^4, MMR ve MR^2 (Tam sitogenetik cevaba karşılık gelen moleküler cevap) olarak verilmiştir. MR^5 dışında tüm cevaplar imatinib 800 mg ile daha hızlı alınmıştır.

İmatinib ile gözlenen advers olaylar çoğunlukla hafif ve kontrol edilebilir bulundu.

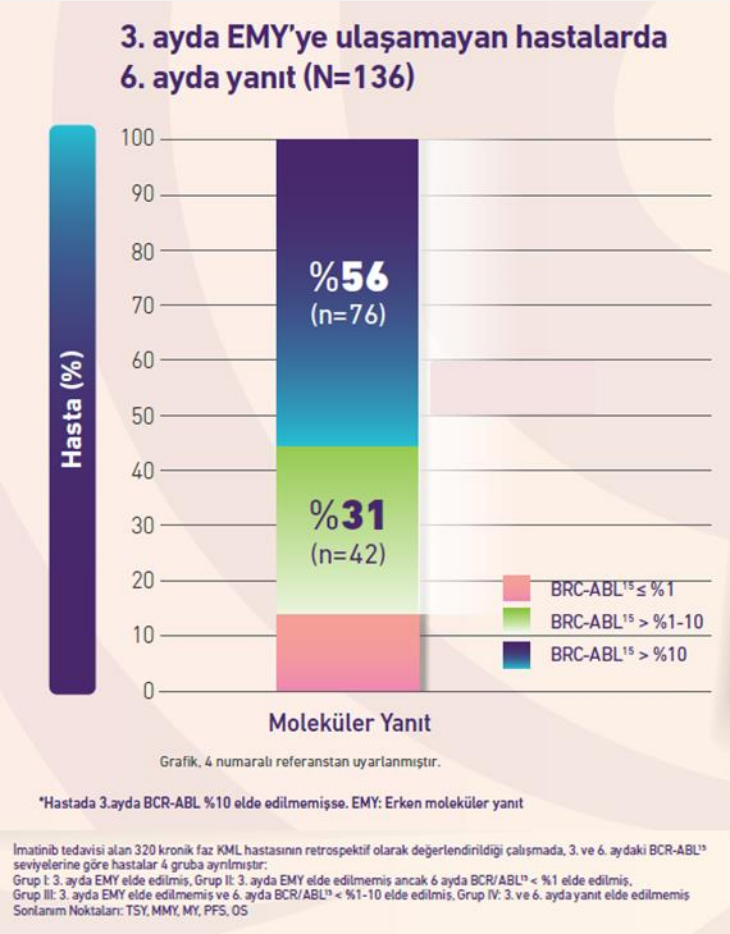
Çalışmada 10 yıl sonra bile imatinibin çoğu KML hastası için mükemmel bir seçenek olduğu belirtilmiştir.

Ref ; L Kalmanti, S Saussele R Hehlmann et al., Leukemia (2015) 29, 1123–1132;

IRIS: Çalışma Sonuçları

- İmatinib vs IFN+ARA-C
- Medyan takip: 10.9 yıl
- MCR: %89
- CCR: %82.8
- %49 hasta 6.ayda ~~CCR~~
- MMR: % 93.1
- $MR^{4.5}$: % 63.2

İmatinib tedavisinde 3 ayda EMY elde edemeyen hastaların yarısından fazlası, 6 ayda optimal moleküler yanıtlara ulaşamamıştır



3 ayda EMY elde edemeyen 136 hastanın sadece %13'ünde 6. ayda optimal yanıt elde edilmiştir

%31'inde suboptimal yanıt elde edilmiştir

%56'sında 6. ayda da tedavi başarısızlığı görülmüş

Referans: 1. Kim DD et al. BCR/ABL level at 6 months identifies good risk CMLsubgroup after failing early molecular response at 3 months following imatinib therapy for CML in chronic phase. Am J Hematol. 2014; 89(6):626-32.

İmatinib Başarısızlığı

- 1. basamak imatinib tedavisi – %30-40 intolerans/direnç
- 2KTKİ ihtiyacı! (Yüksek doz imatinib?)
  - Bosutinib, dasatinib, nilotinib
- Ponatinib (T315I ve/veya 1. basamak 2KTKİ direnci)

2.Kuşak TKI’ya geçiş

Tedavi Direnci

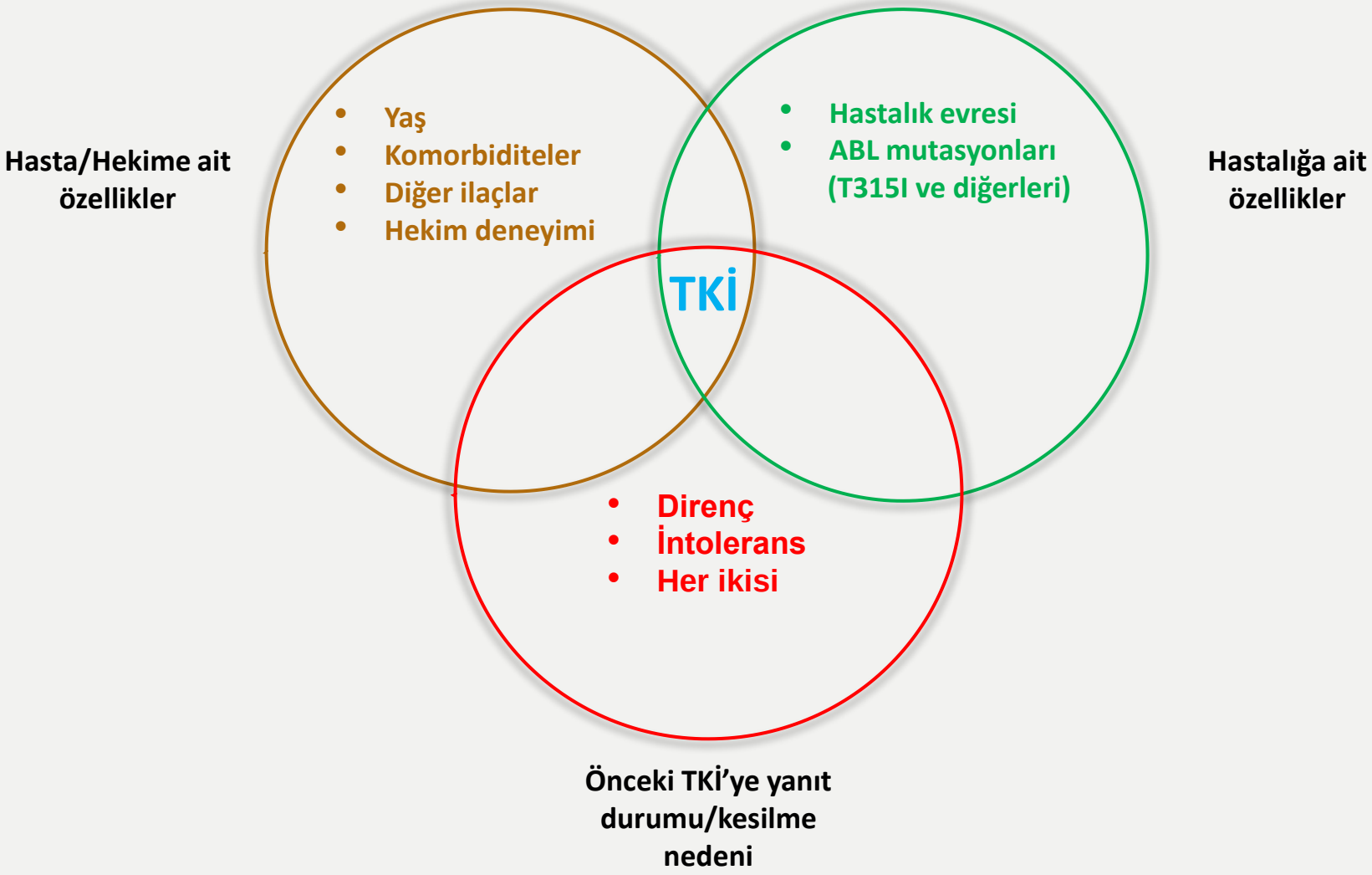
- Tedaviye direnç iki kategoriye ayrılır:
- **Primer direnç**, bir TKI’den istenen yanıtın alınamasıdır; İmatinib ile tedavi edilen KF KML hastalarının %25'inde görülür.
- **Sekonder direnç**, bir TKI’a ilk yanıtın ardından nüksü ifade eder. İmatinib ile tedavi edilen KF KML hastalarında direncin ortaya çıkışının iki yılda yaklaşık %8 olduğu tahmin edilmektedir.

2. Kuşak TKI'ya Geçiş

İlaç intoleransı : Yan etki profiline bağlı olarak ilaca devam edememe;

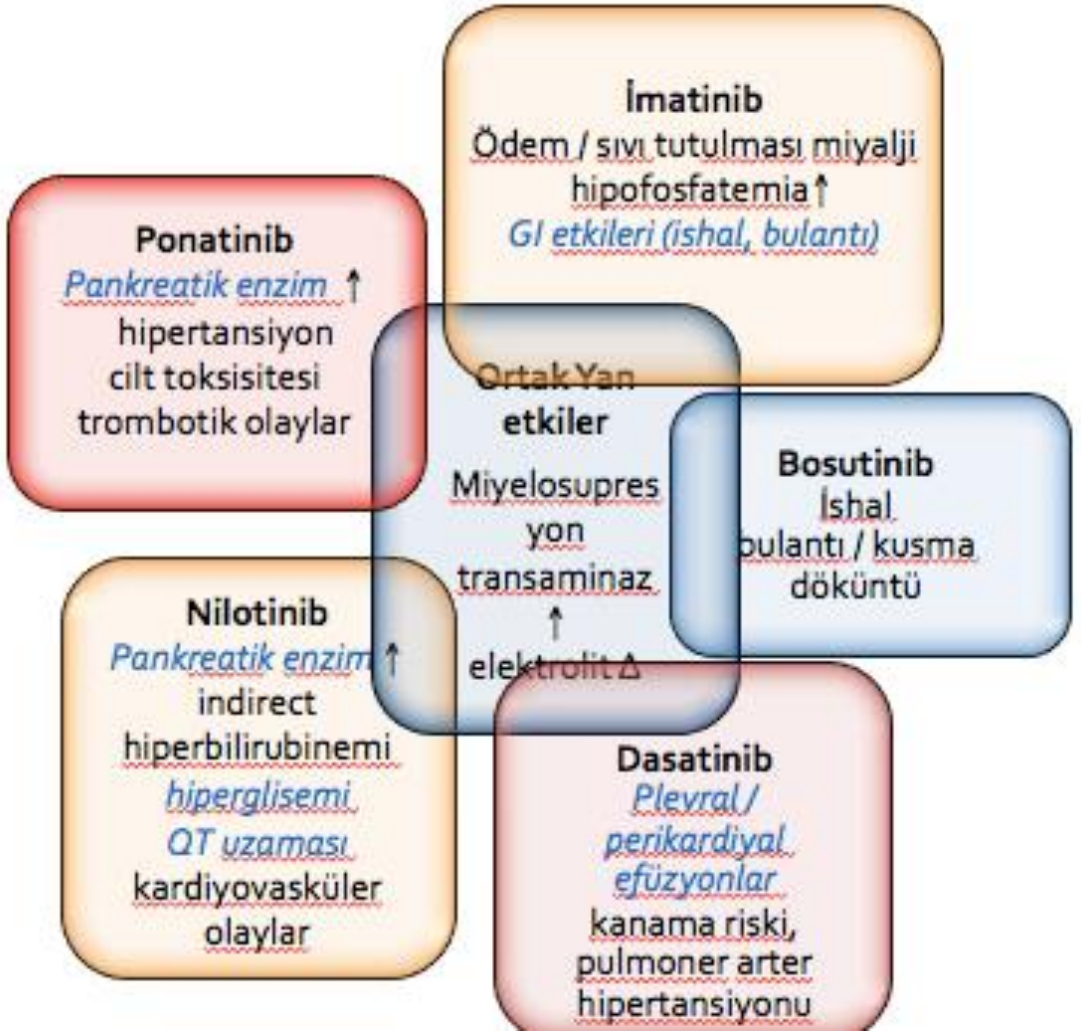
- Uygun doz azaltımlarına ve optimal semptomatik tedaviye rağmen grade 3 veya 4 toksisite tekrarlaması
- Bu ilaçların yıllarca günlük olarak alınması gerektiğinden, 1. veya 2. derece toksisiteler bile bazı hastalar tarafından tolere edilemez ,bazen tedaviye uyumun zayıf olmasına yol açar.
- Bir TKI ile tedavi edilen hastaların <% 5'inden daha azı uzun süreli tedaviyi tolere edememektedir.

İkinci Basamakta Hangi TKİ?



TKI seçimi

- Bir TKI'den diğerine geçiş yapmadan her zaman dikkate alınması gereken şeyler :
- İlaç direnç mutasyonu varlığı
- Önceki TKI'nin yan etkileri ve toksisitesi
- Hastanın komorbiditeleri



İNTOLERANS

Advers olay*	İmatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib
Fasiyal ödem	++	+/-	+/-	+/-
Periferik ödem	+	+/-	+	+/-
Plevral efüzyon	-	-	++	-
Perikardiyal efüzyon	-	-	+/-	-
Konstipasyon	+	+	-	-
Diyare	++	+	+	++
Viral reaktivasyon	-	-	+/-	-
Majör kanama	+/-	-	+/-	-
Arteriyal oklüzif hastalık	-*	++	+/-*	+/-*
Venöz tromboz	-	-	-	-
Pulmoner hipertansiyon	-	-	+/-	-
Deri döküntüleri	+	++	+	+
Kas krampları veya myalji	++	+	+	+/-
Açlık glukozu yükselmesi	+	++	-	-
Lipaz veya amilaz yükselmesi	+	+	-	-

İmatinib, dasatinib veya bosutinib alan birkaç hastada klinik olarak belirgin arteriyel oklüzif olay raporlanmıştır.

++ En az 2 farklı çalışmada hastaların >%20'sinde raporlanmıştır. +/- En az 1 çalışmada hastaların %1-5'inde raporlanmıştır.

+ En az 2 farklı çalışmada hastaların >%5'inde raporlanmıştır. - %1'den az raporlanmıştır.

*: Referans 1, Ek Tablo S1'den uyarlanmıştır.

1. Valent P. et al. Blood. 2015;125:901-6 (suppl).

More Than 50% of Patients With CML Have at Least One Comorbidity at Diagnosis

Comorbidity (patients with condition, %)	
25.7	Hypertension
17.2	Cardiovascular disorders
9.5	Diabetes mellitus, all types
6.9	Neurologic disorders
2.3	Behaviour disorders
2.6	Chronic renal disease
2.2	Chronic liver disease
31.7	Others, or unspecified

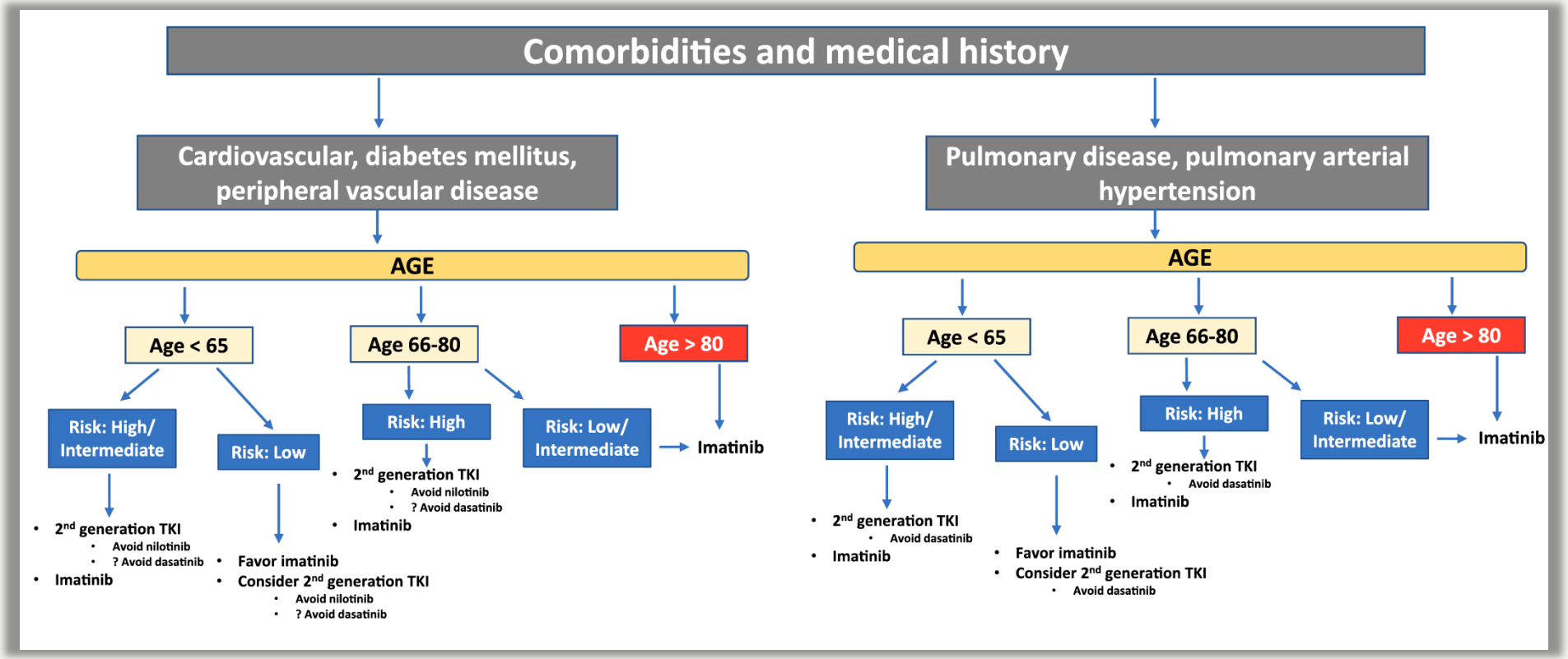
Morbidity Burden, %	
0 comorbidites	44.5
1 comorbidity	28.7
2 comorbidities	15.3
>2 comorbidities	11.5

EUTOS population-based registry recording incidence and clinical characteristics of patients in 20 European countries (n = 2904). Median age was 55.8. Proportions of patients aged ≥60 and ≥65 years were 40.1% and 29.2%, respectively. Comorbidity data shown here were available for 2360 patients from the registry.

Hoffmann. Leukemia. 2015;29:1336.

Slide credit: clinicaloptions.com

Yaş ve Komorbiditeler ile TKİ Seçimi



Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):228-236.

Komorbidite varlığında 2.Kuşak TKİ seçim önerileri[1]

Komorbidite[1]*	Bosutinib	Nilotinib	Dasatinib
Kardiyovasküler risk faktörleri			
Arteriyel hipertansiyon			
Diabetes Mellitus			
Arteriosklerozis			
Karaciğer hastalığı (veya öyküsü olan)			
Akciğer hastalığı (veya öyküsü olan)			
Pulmoner-arteriyel hipertansiyon (veya öyküsü olan)			

● : Önerilir ● : Daha az önerilir
*: Referans 1, Şekil 2'den uyarlanmıştır.

ELN 2020: Bosutinibte güçlü bir kontrendikasyon gözlemlenmemiştir.[2]

1. Isfort S, Brümmendorf TH. J Blood Med. 2018 Apr 10;9:43-50.
2. Hochhaus A, et al. Leukemia, 2010; 34:966-984

How to manage CML patients with comorbidities

Jorge Cortes

Georgia Cancer Center, Augusta, GA

Patients with chronic myeloid leukemia (CML) often have comorbidities, at an incidence that might be higher than in the general population. Because of the favorable outcome of most patients with CML treated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs), a greater number of comorbidities might be the most significant adverse feature for long-term survival. The presence of comorbidities may also affect the risk of developing adverse events with TKIs. This effect is perhaps best exemplified by the risk of developing arterio-occlusive events, which is greatest for patients who have other risk factors for such events, with the risk increasing with higher numbers of comorbidities. The coexistence of comorbidities in patients with CML not only may affect TKI selection but also demands close monitoring of the overall health condition of the patient to optimize safety and provide the opportunity for an optimal outcome to such patients. With optimal, holistic management of leukemia and all other conditions afflicting them, patients with CML and comorbidities may aim for a near-normal life expectancy, just as the more select patients enrolled in clinical trials now enjoy. (*Blood.* 2020;136(22):2507-2512)

Table 1. Suggestions for TKI selection for frontline therapy based on selected comorbidities

Comorbidity	Preferred	Less preferred
Diabetes	Imatinib, dasatinib, bosutinib	Nilotinib
Pulmonary disease/pulmonary arterial hypertension	Imatinib, bosutinib, nilotinib	Dasatinib
Gastrointestinal issues	Nilotinib, dasatinib	Imatinib, bosutinib
Cardiovascular	Imatinib, bosutinib	Nilotinib, dasatinib
Peripheral arterial	Imatinib, bosutinib (dasatinib?)	Nilotinib
Liver	Imatinib, dasatinib (nilotinib?)	Bosutinib
Renal	Nilotinib, dasatinib	Imatinib, bosutinib

Table 2. AOEs reported in frontline randomized trials with ≥4 y follow-up

	DASISION[9]*				ENESTnd[10]†			
	Dasatinib		Imatinib		Nilotinib		Imatinib	
	Any grade	Grade 3–5	Any grade	Grade 3–5	Any grade	Grade 3–5	Any grade	Grade 3–5
Any ischemic event	4.65	3.49	2.32	1.55	7.8	4.6	2.1	1.8
Cardiovascular	3.88	2.71	1.55	1.16	3.9	2.2	1.8	1.4
Cerebrovascular	0.78	0.78	0	0	1.4	1.1	0.4	0.4
Peripheral arterial disease	0	0	0.77	0.39	2.5	1.4	0	0

***Bosutinib tedavisinin ülkemizde 1. basamak KML tedavisinde endikasyon onayı yoktur.**

2.kuşak TKİ'lerin kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik advers olaylar açısından farklı toksisite profilleri

TKİ	Kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik toksisite[1]*
Dasatinib	PAH, plevral efüzyon, pnömonitis
	QT uzaması
Nilotinib	QT uzaması (siyah kutu uyarısı)
	Kardiyak ve arteriyel vasküler oklüzif olaylar
	Hiperlipidemi veya hiperglisemi
	Kardiyak hastalığı veya önemli kardiyak riskleri olan imatinib dirençli/intoleran, KF KML hastalarında raporlanmış ani ölüm
	Nadiren plevral efüzyon
Bosutinib	**Nadiren plevral efüzyon**
	Genellikle düşük kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik toksisiteler

KKY: Konjestif kalp yetmezliği PAH: Pulmoner-arteriyel hipertansiyon

*: Referans 1, Tablo 4'ten uyarlanmıştır.

1. Medeiros B.C. et al, Blood Reviews 2018; 32:289–299

Kılavuzlara göre TKİ seçim kriterleri: Komorbidite

ELN European LeukemiaNet 2020[1]

İkinci basamak TKİ seçim kriterlerinin neredeyse tamamı hasta ile ilgilidir ve hastanın yaşı, komorbiditeler, ilk TKİ tedavisinin toksisitesi vb. bağlıdır.[1]

NCCN National Comprehensive Cancer Network® 2020[2]

Tanımlanabilir mutasyonu olmayan hastalarda sonraki TKİ seçimi, TKİ toksisitesi, hastanın yaşı, tedavi tolerabilitesi ve komorbidite varlığına bağlıdır.[2]

1. Hochhaus A, et al. Leukemia, 2020; 34:966-984
2. NCCN Guidelines, Chronic Myeloid Leukemia, Version 3.2020, January 2020

Direnç Varsa ;

- Kan ve Kemik iliği örnekleri (PCR , FISH, kromozom analizi) tekrarlanmalı
- !!! Hastanın BCR/ABL mutasyonu analiz edilmeli
- !!!! Nakil eligible hastalarda HLA doku örneklemesi çalışılmalı

İkinci kuşak TKI kullanımı

TKI Indications Based on ABL1 Kinase Domain Mutation Status.

T315I	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib or ponatinib
V299L	Nilotinib or ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib* or ponatinib

* Data from in vitro studies suggest that E255K and, to a lesser extent, E255 V, might be less sensitive to bosutinib.

- İkinci Kuşak TKI'ler (dasatinib, nilotinib, bosutinib), 10 yıl boyunca 1551 KP KML hastasının % 4,6'sında meydana gelen imatinib direnci mutasyonlarının tanınmasının ardından geliştirildi.

Printed by Dervis murat Akkurd on 11/28/2021 12:42:12 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

1. Basamakta EMY elde edilmesi daha iyi PFS ve OS sonuçları ile ilişkilidir.

Table 5. Early Molecular Response (≤10% *BCR-ABL1* IS at 3 months) After First-Line TKI Therapy and Survival Outcomes

Trial	Study Arms	5-year PFS		5-year OS	
		BCR-ABL1 ≤10%	*BCR-ABL1* >10%	*BCR-ABL1* ≤10%	*BCR-ABL1* >10%
DASISION[75]	Dasatinib (100 mg once daily)	89%	72%	94%	81%
	Imatinib (400 mg once daily)	93%	72%	95%	81%
ENESTnd[76]	Nilotinib (300 mg twice daily)	95%	78%	98%	82%
	Nilotinib (400 mg twice daily)	96%	89%	96%	93%
	Imatinib (400 mg once daily)	98%	79%	99%	79%
CML IV Study[118]	Imatinib (400 mg once daily)	92%	87%	94%	87%

OS, overall survival; PFS, progression-free survival

2. Basamakta EMY elde edilmesi daha iyi PFS ve OS sonuçları ile ilişkilidir.

Table 7. Early Molecular Response (≤10% *BCR-ABL1* IS) After Second-Line TKI Therapy and Survival Outcomes

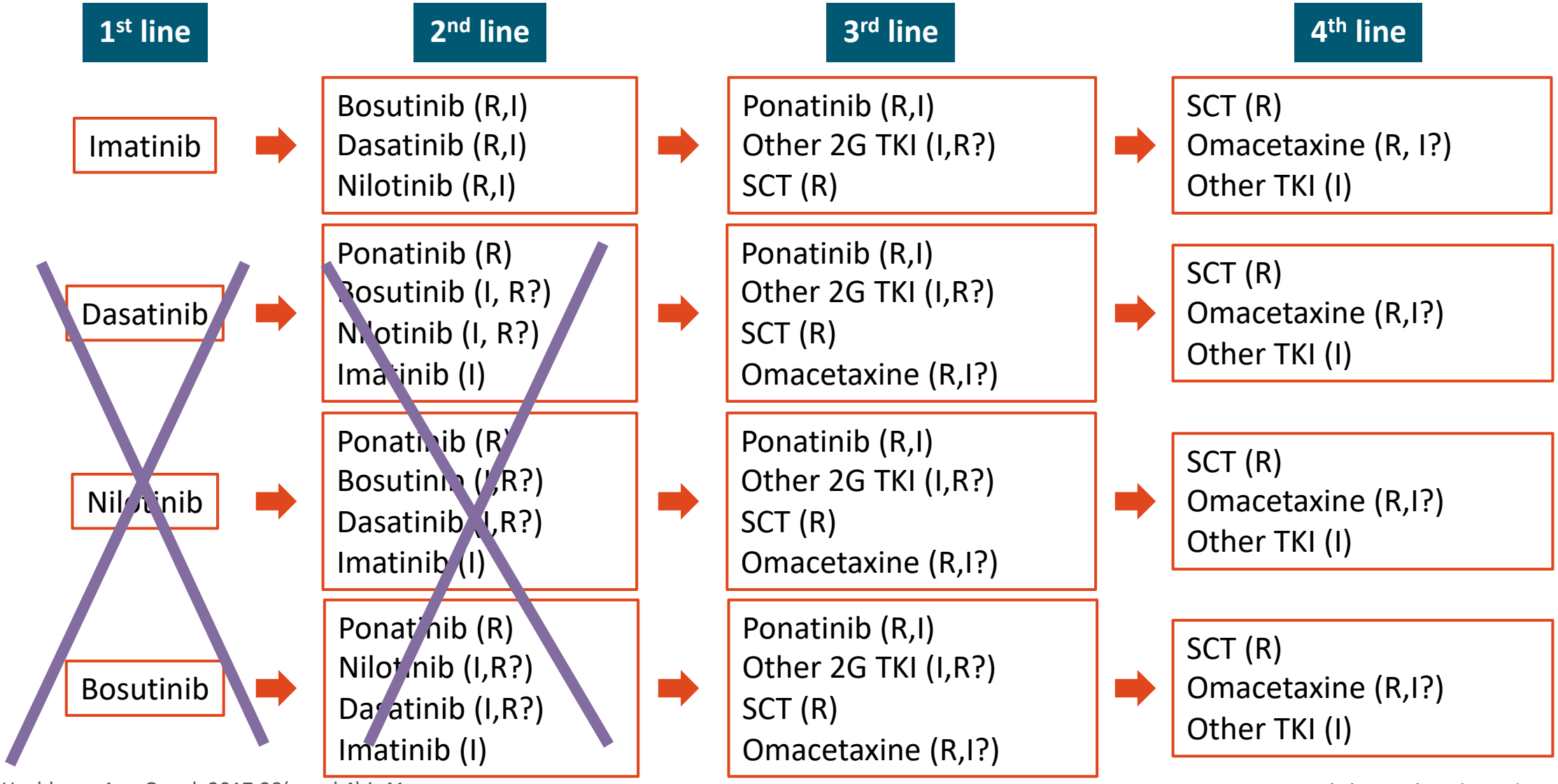
TKI	Median Follow-up	Progression-Free Survival (PFS)				Overall Survival (OS)			
		BCR-ABL1 ≤10%		*BCR-ABL1* >10%		*BCR-ABL1* ≤10%		*BCR-ABL1* >10%	
		3 months	6 months	3 months	6 months	3 months	6 months	3 months	6 months
Dasatinib[137] (100 mg once daily)	7 years	56%	57%	21%	4%	72%	74%	56%	50%
Nilotinib[138] (400 mg twice daily)	4 years	67%	58%	42%	39%	81%	82%	71%	73%

Sequence of Frontline and Salvage Strategies in

	Choice of TKI	
Frontline Rx	Dasatinib 50mg/D	Imatinib 400mg/D
Salvage for Resistance	-Ponatinib 45mg/D if T315I; 30mg/D if no guiding mutations –reduce to 15 mg/D when PCR<1% -if V299L, T315A, F317L/V/I/C then nilotinib 300-400 mg BID	-Dasatinib 50→100mg/D or bosutinib 300-500 mg/D -if failure then ponatinib
Salvage for toxicities	Bosutinib 300-500mg/D	Dasatinib or bosutinib

- **Avoid use of nilotinib frontline because of 10-yr CV problems 10-12+%**
- **Always adjust TKI dose if side-effects before considering change of TKI**

Ülkemizde Tercih edilen Algoritma



Hochhaus. Ann Oncol. 2017;28(suppl 4):iv41.

Slide credit: clinicaloptions.com

Treatment recommendations

Line	Event		TKI, standard dosage[1]					Transplantation				
Chronic phase												
			Imatinib 400 mg/qd	Nilotinib 300 mg/bid	Dasatinib 100 mg/qd	Bosutinib 500 mg/qd	Ponatinib 45 mg/qd	Search for HLA type + sibs	Search for unrelated donor	alloSCT consider	alloSCT recommended	Chemotherapy
1st	Baseline		X	X	X			X[2]				
2nd	Intolerance to 1st TKI		Any other TKI approved 1st line									
	Failure 1st line of	imatinib		X[8]	X	X	X	X				
		nilotinib			X	X	X	X	X	X		
		dasatinib		X[8]		X	X	X	X	X		
3rd	Intolerance to/failure of two TKI		Any remaining TKI								X	
Any	T315I mutation						X	X	X	X		

Second Generation TKIs, CML Chronic Phase, After Imatinib: Similar Benefits

	Dasatinib	Bosutinib	Nilotinib
Months follow-up	>24	Median of 24	>24
Complete Hematologic Response	89%	86%	77%
Major Cytogenetic Response	59%	54%	56%
Complete Cytogenetic Response	44%	41%	41%
2-year Progression Free Survival	80%	79%	64%
2-year Overall Survival	91%	92%	87%

Shah et al, 2010; Kantarjian, Giles et al, 2011; Cortes et al, 2011.

www.i3Health.com

Dasatinib in CML CP After Imatinib Failure

- 670 pts randomized to 4 dasatinib schedules
- 6-year follow-up

Outcome (100 mg/d)	Percent
MCyR / CCyR (within 2 yr)	63 / 50
MMR	46
IM Resistant	43
IM Intolerant	55
7-yr OS	65
7-yr PFS	42
Discontinued treatment	78

Shah. Am J Hematol. 2016;91:869.

Slide credit: clinicaloptions.com

Nilotinib in CML CP Post Imatinib Failure FAZ 2

- 321 pts: imatinib resistant (71%) or intolerant (29%)
- Minimum 48 mo follow-up
- Nilotinib 400 mg PO BID

Outcome	Percent
MCyR / CCyR	59 / **45**
Resistant*	56 / 41
Intolerant*	66 / 51
48-month OS	**78**
48-month PFS	57
Discontinued treatment	70

- Reason for discontinuation: progression 30%, AEs 21% (related 17%, unrelated 4%)
- AEs: Rash 31%, pruritus 26%, nausea 25%

Kantarjian. Blood. 2011;117:1141.
Giles. Leukemia. 2013;27:107.

Slide credit: clinicaloptions.com

2nd-line Bosutinib in CP CML: 8-Year Update Efficacy Summary

STUDY 200 çalışması

- Phase 1/2 bosutinib 500 mg/d

n (%)	Imatinib-resistant	Imatinib-intolerant	Total
Cytogenetic responses			
Evaluable patients†	182	80	262
MCyR	110 (60)	48 (60)	158 (60)
CCyR	89 (49)	41 (51)	130 (50)
Survival outcomes			
Cumulative incidence of progression‡ or death	57 (29)	10 (11)	67 (24)
Deaths	40 (21)	11 (12)	51 (18)

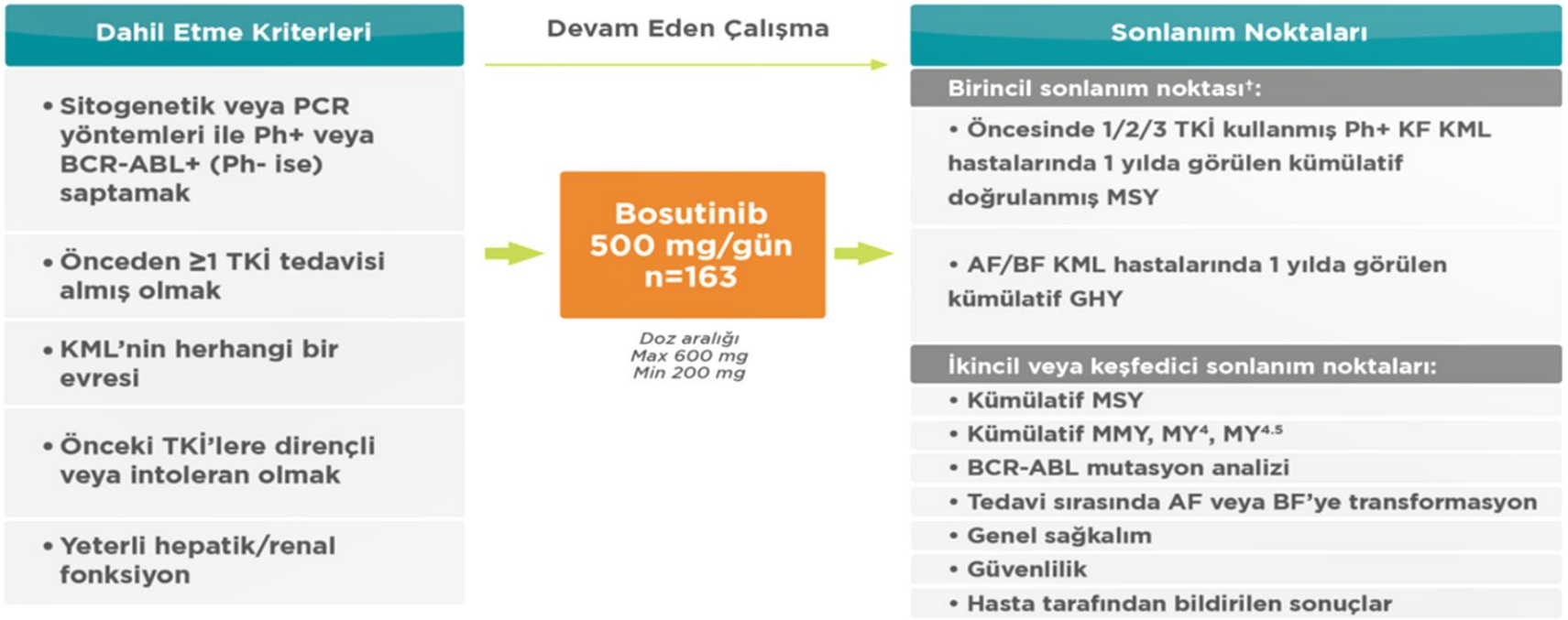
- Vascular events (per 100 pt/year): cardiovascular 0.008, cerebrovascular 0.005, peripheral vascular 0.001

Brummendorf. ASH 2017. Abstract 900.

Slide credit: clinicaloptions.com

BYOND: Çalışma Tasarımı[1]

Bosutinibin, önceki TKİ tedavisine dirençli ve/veya intoleran KML hastalarında devam eden, Faz 4, randomize olmayan, tek kollu, açık etiketli çalışması1

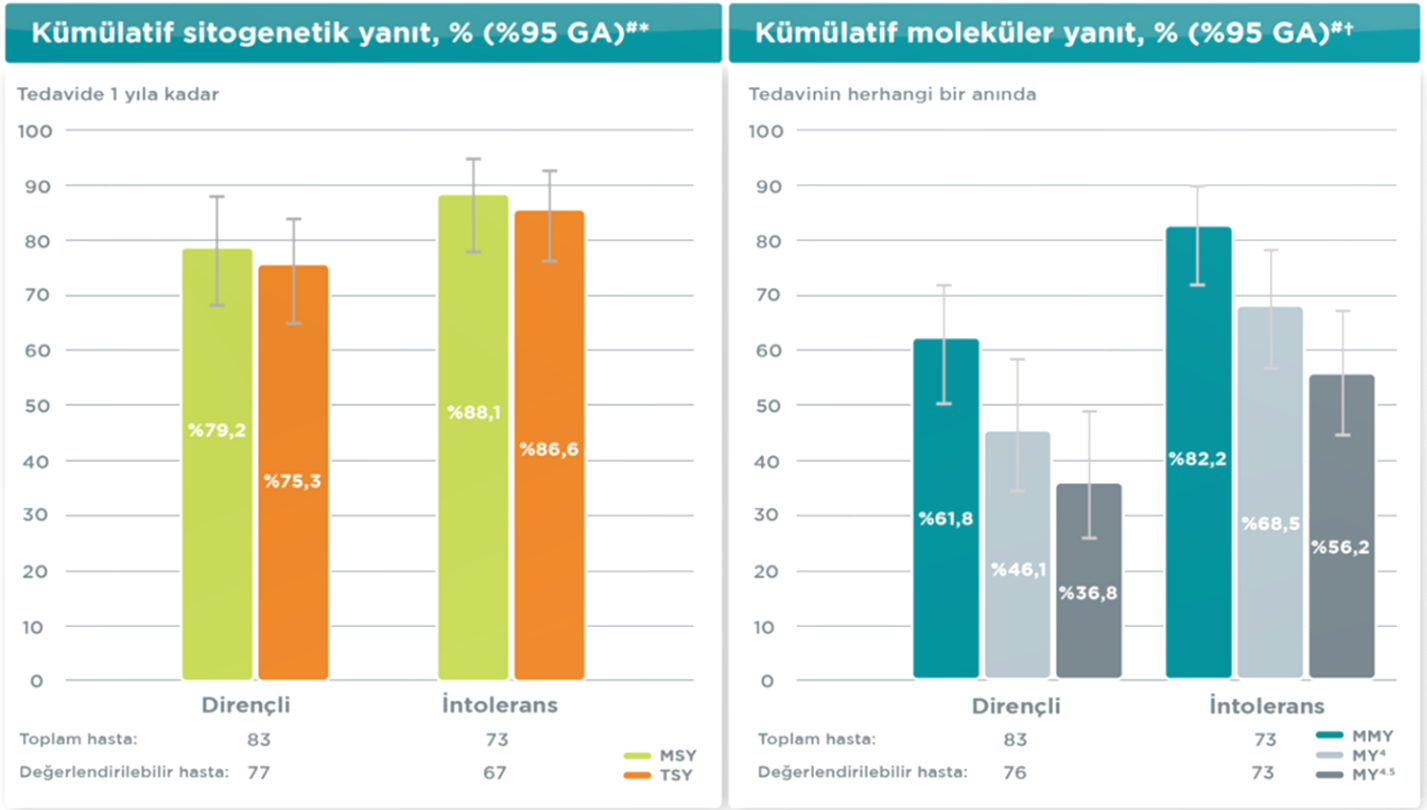


†: Onaylanmış MSY, ≥28 gün arayla 2 ardışık yanıt gerektirdi; Tedaviye yanıt veren olarak değerlendirilmek için, hastanın ≥52 hafta boyunca progresyonsuz tedaviye yanıtı veriyor olması veya başlangıç seviyesinden iyileşme olması gerekir. Başlangıçta kısmi sitogenetik yanıtı olan hastalar, sitogenetik yanıt veren olmak için tedavi sırasında TSY'a ulaşmalıdır; en az MMY'si ve bazal sınırdan daha derin moleküler yanıtı olan hastalar, doğrulanmış TSY olarak sayılır.

AF: Akselere faz, BF: Blastik faz, TSY: Tam sitogenetik yanıt, KML: Kronik miyeloid lösemi, KF: Kronik faz, MSY: Majör sitogenetik yanıt, MMY: Majör moleküler yanıt, MY: Moleküler yanıt, GHY: Genel hematolojik yanıt, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, Ph: Philadelphia kromozomu, TKİ: Tirozin kinaz inhibitörü

1. Hochhaus A. et al. Leukemia. 2020;34:2125-2137

Bosulif tedavisi ile TKİ dirençli ve intoleran hasta gruplarında yüksek yanıt oranları[1]

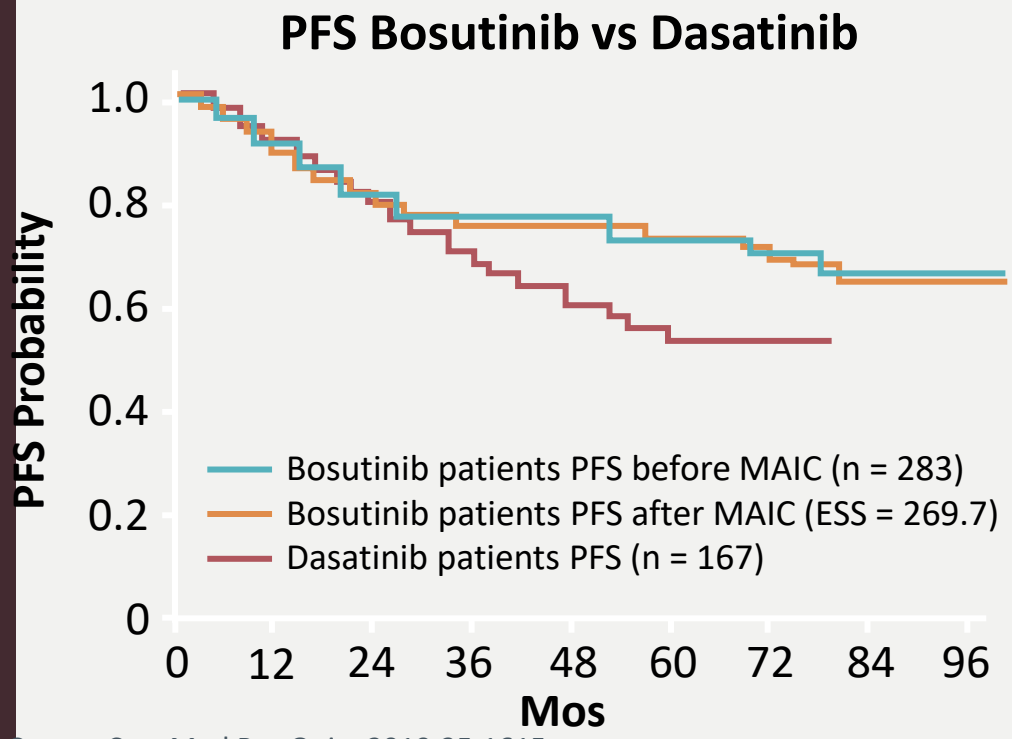


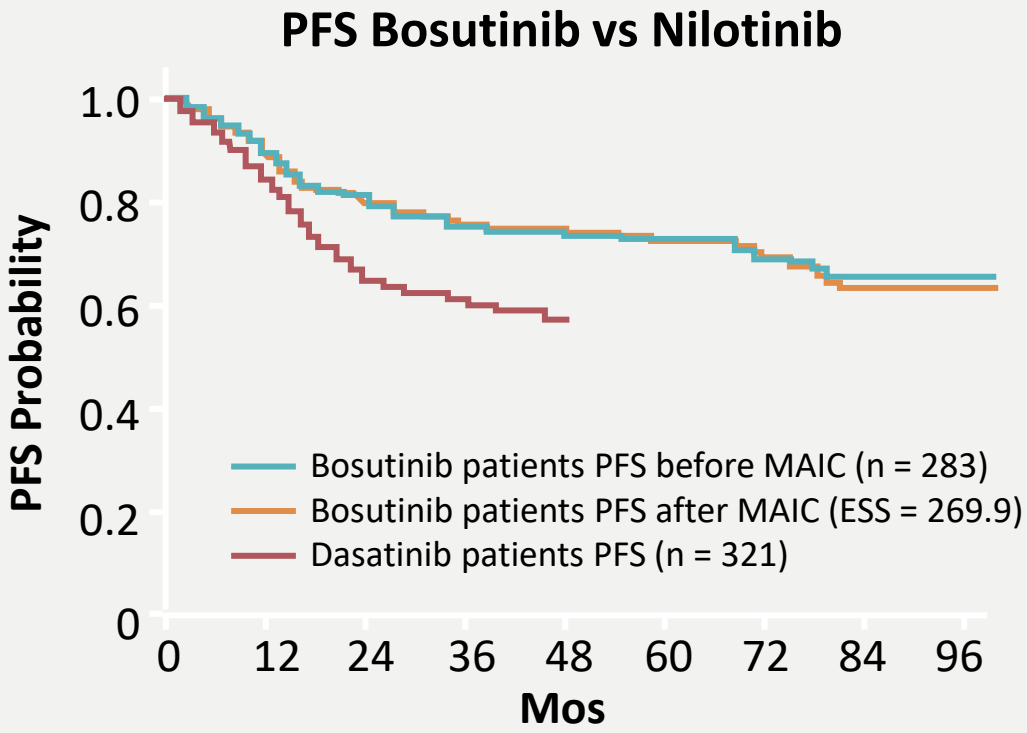
GA: Güven aralığı, MSY: Majör sitogenetik yanıt, TSY: Tam sitogenetik yanıt, MMY: Majör moleküler yanıt, MY: Moleküler yanıt
*: Referans 1, Tablo 2'den uyarlanmıştır.
†: Referans 1, Tablo 3'ten uyarlanmıştır.
#: Tedavinin herhangi bir anında

1. Hochhaus A. et al. Leukemia, 2020;34:2125-2137

Matching-Adjusted Treatment Indirect Comparison of Second-line TKIs METANALİZ

- Bosutinib had a significantly greater PFS than both dasatinib and nilotinib.
- For OS, the findings were numerically in favor of bosutinib, but not statistically significant. For MCyR, the findings were numerically in favor of dasatinib and nilotinib, but not statistically significant.



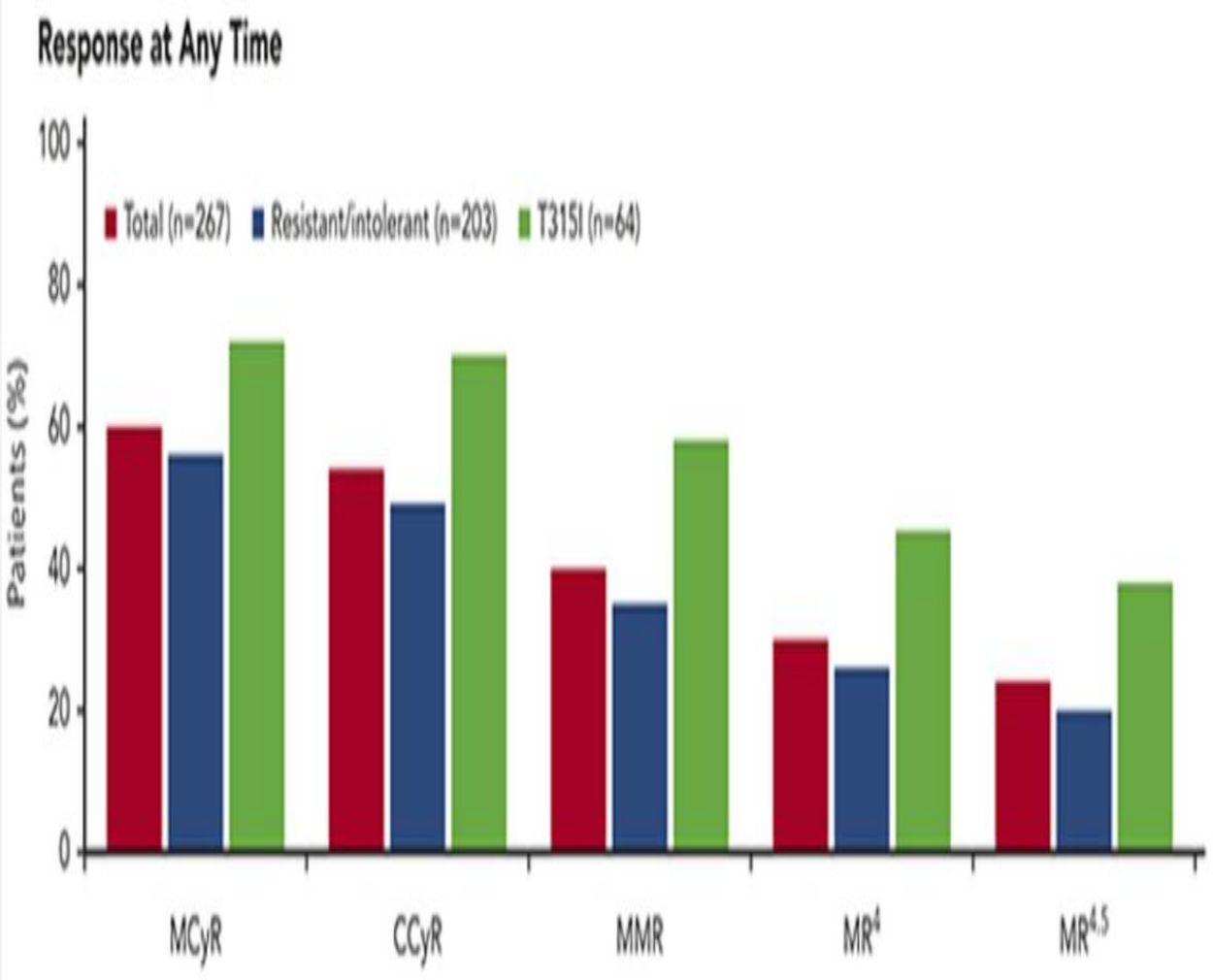


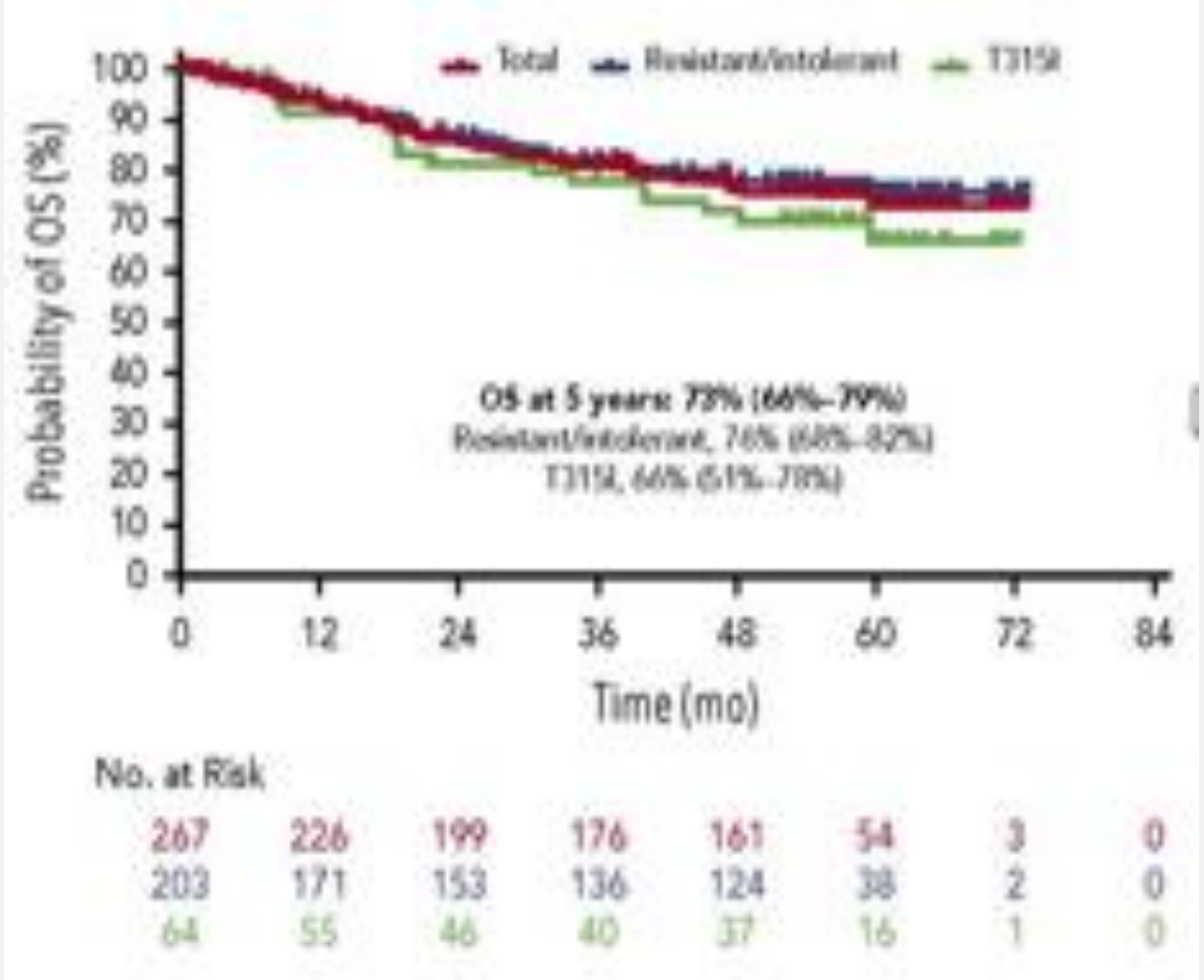
Cortes. Curr Med Res Opin. 2019;35:1615.

Slide credit: clinicaloptions.com

Ponatinib in CML—CP (PACE)

- 449 pts Rx; 270 in CP
- MMR 40%, 5-yr OS 73%





Cortes. Blood 132: 393; 2018

Table 6. Second-Line and Subsequent TKI Therapy for CP-CML: Long-Term Follow-up Data from Phase II/III Studies

TKI	No. of Patients	Median Follow-up	MCyR	CCyR	MMR	PFS	OS
Dasatinib[109,a] (100 mg once daily)	Imatinib-R (n = 124)	7 years	—	—	43%	39%	63%
	Imatinib-I (n = 43)		—	—	55%	51%	70%
Nilotinib[110,b] (400 mg twice daily)	Imatinib-R (n = 226) Imatinib-I (n = 95)	4 years	59%	45%	—	57%	78%
Bosutinib[121,b] (400 mg once daily)	Imatinib and dasatinib-R (n = 38)	4 years	39%	22%	—	—	67%
	Imatinib and dasatinib-I (n = 50)		42%	40%	—	—	80%
	Imatinib and nilotinib-R (n = 26)		38%	31%	—	—	87%
Ponatinib[112,c] (45 mg once daily)	Dasatinib or nilotinib-R or I (n = 203)	57 months	56%	49%	35%	52% at 5 years	76% at 5 years
	T315I mutation (n = 64)		72%	70%	58%	50% at 5 years	66% at 5 years

R = Resistant; I = Intolerant; CCyR, complete cytogenetic response; MCyR, major cytogenetic response; MMR, major molecular response (≤ 0.1% *BCR-ABL1* IS); OS, overall survival; PFS, progression-free survival

Response to Bosutinib 3rd Line Therapy

- 115 pts who failed imatinib (600mg) & dasatinib or nilotinib

Response, %	IM + D resistant (n = 37)	IM + D intolerant (n = 50)	IM + NI resistant (n = 27)
CHR	62	80	77
MCyR	31	30	35
CCyR	14	28	27
PCyR	17	2	8
MMR	3	25	11
2-yr PFS	**65**	**81**	**77**

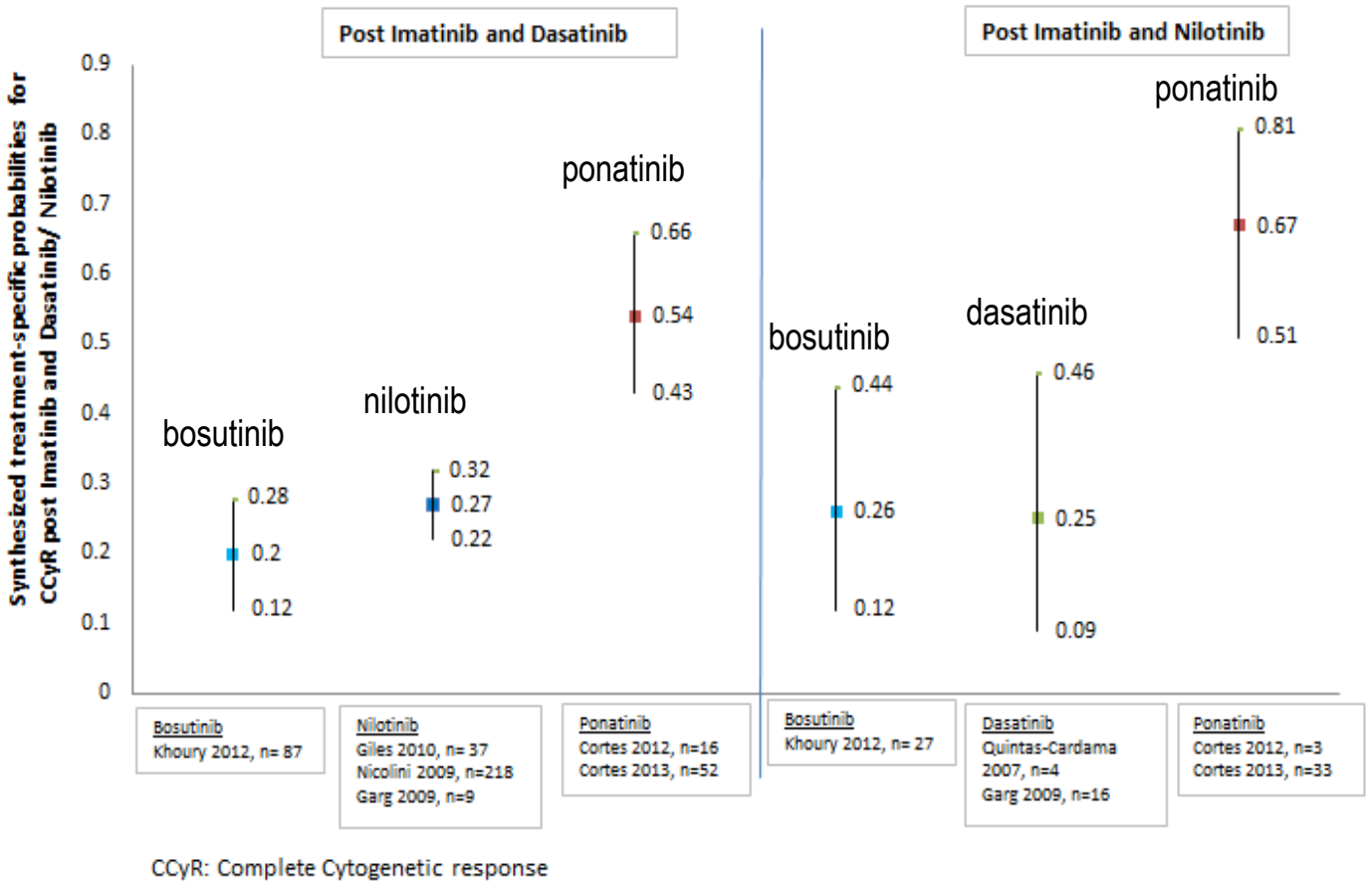
IM, imatinib; D, dasatinib; NI, nilotinib.

Khoury. Blood. 2012;119:3403.

Slide credit: clinicaloptions.com

Comparative Efficacy of Third-line Therapy After Failure of Imatinib and Dasatinib or Nilotinib

Figure 1: Synthesized treatment-specific probabilities (and 95% Credible Intervals) of achieving CCyR post Imatinib and Dasatinib/ Nilotinib

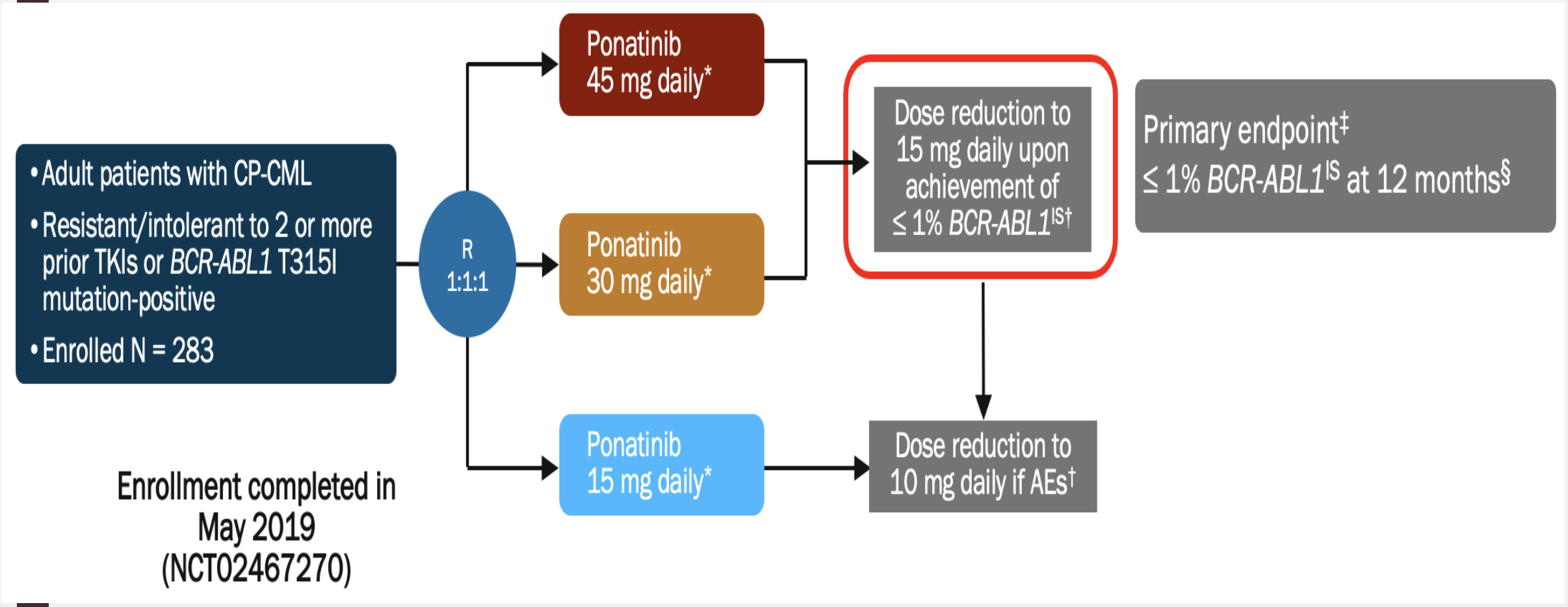


CCyR: Complete Cytogenetic response

Lipton JH, et al. Leuk Res. 2015 Jan;39(1):58-64

OPTIC (Optimizing Ponatinib Treatment in CP-CML).
Ongoing Multicenter, Randomized Phase 2 Trial

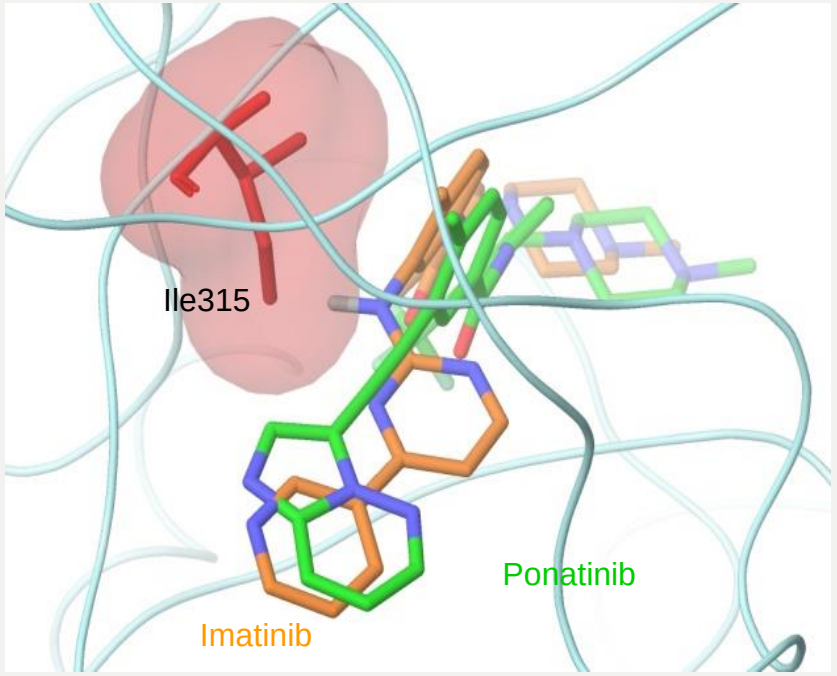
- Response-directed dose adjustment protocol: 45 mg → 15 mg, 30 mg → 15 mg, or 15 mg
- Median (range) duration of follow-up: 32 months (1 to 57 months)



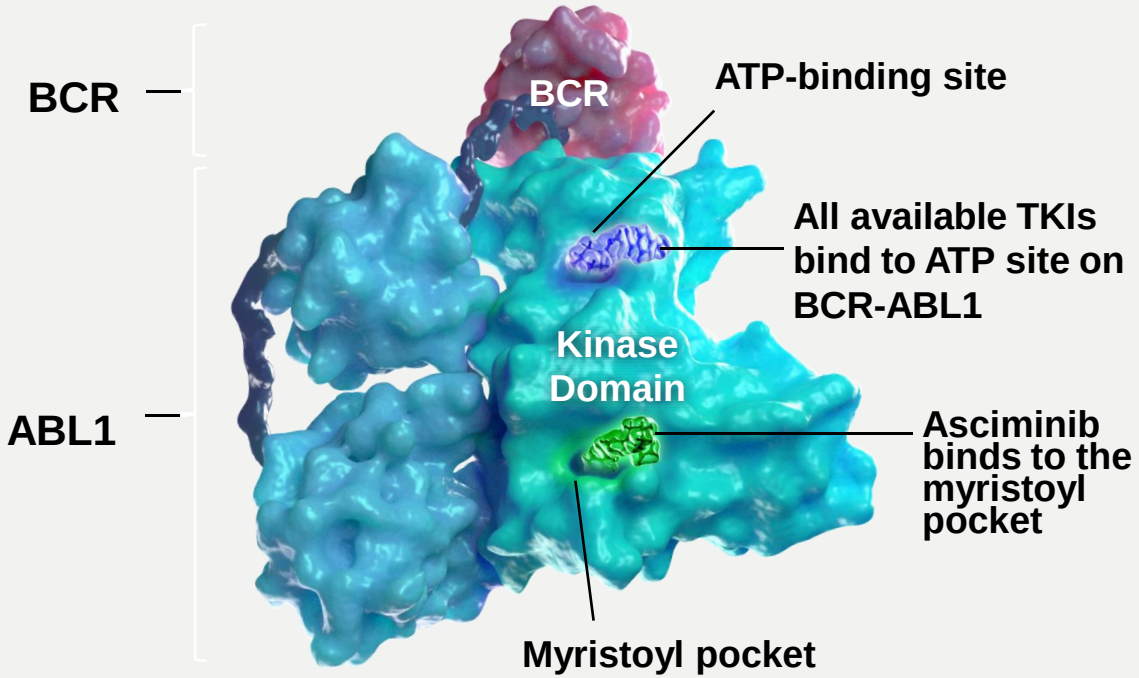
Deininger M, et al. Blood. 2021;138: Abstract 307.

Ponatinib or Asciminib?

Ponatinib



Asciminib

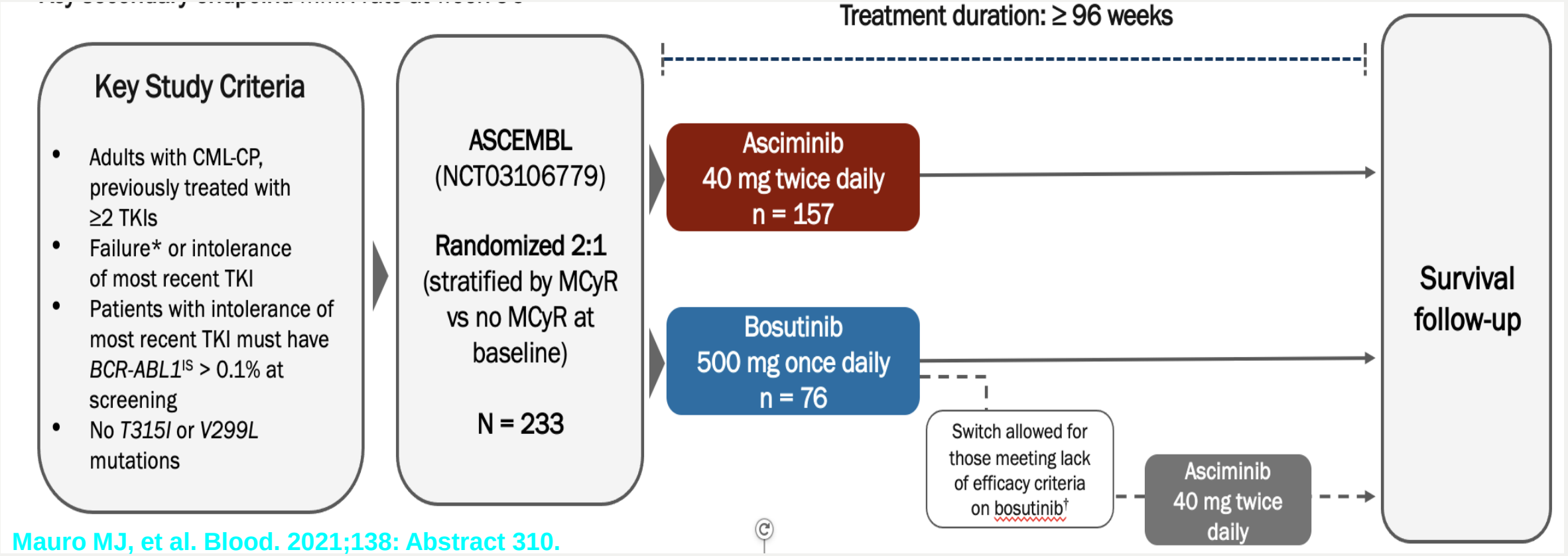


O'Hare . Cancer Cell. 2009;16:401-412; Manley. Leuk Res. 2020; 98:106458

ASCEMBL. Study Design

- Median duration of follow-up: 19.2 months from randomization to cutoff
- Primary endpoint: MMR rate at week 24

- Key secondary endpoint: MMR rate at week 96



Mauro MJ, et al. Blood. 2021;138: Abstract 310.

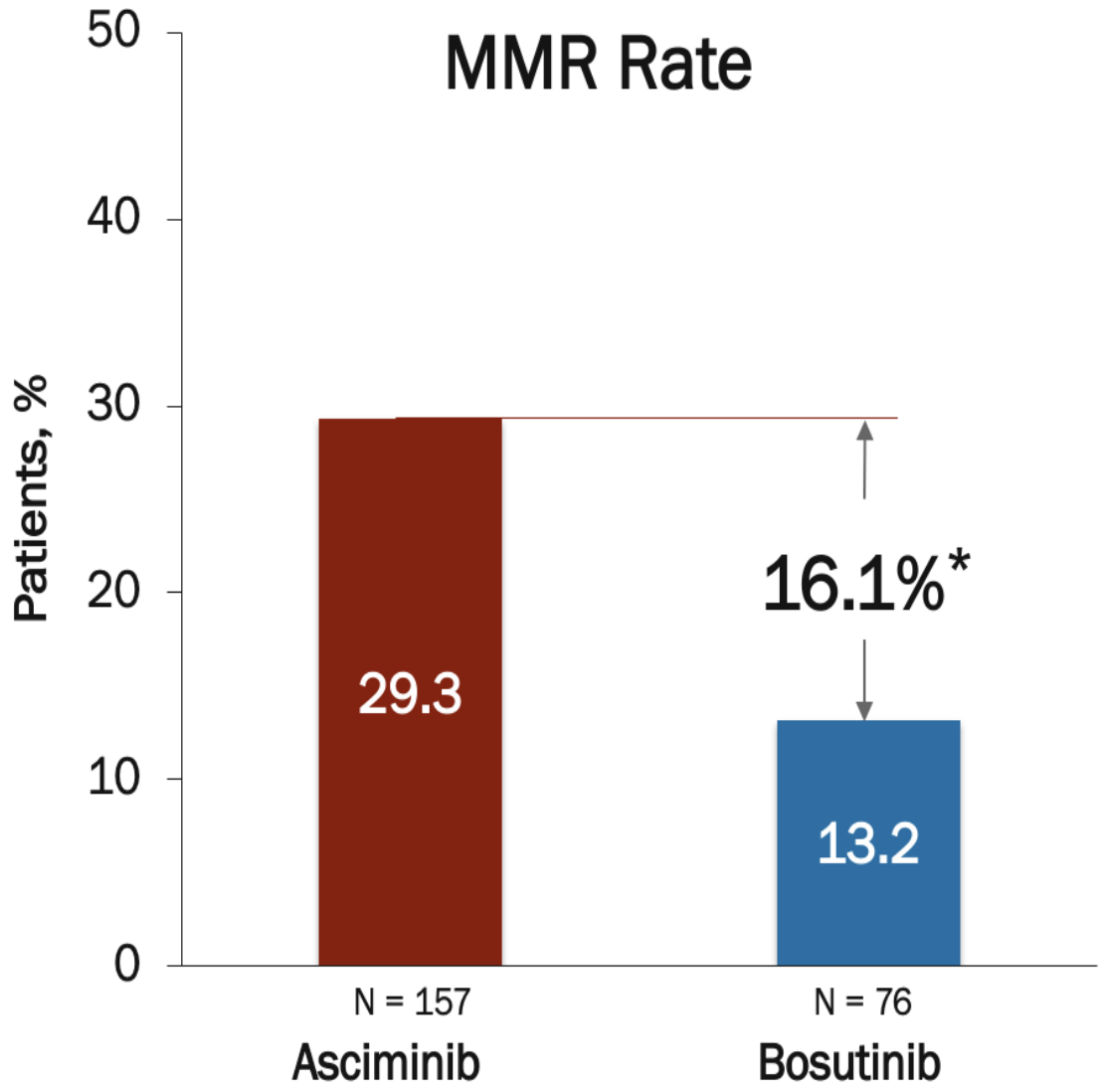
Asciminib vs Bosutinib in CML-CP post ≥2+ TKI failure and non T315I

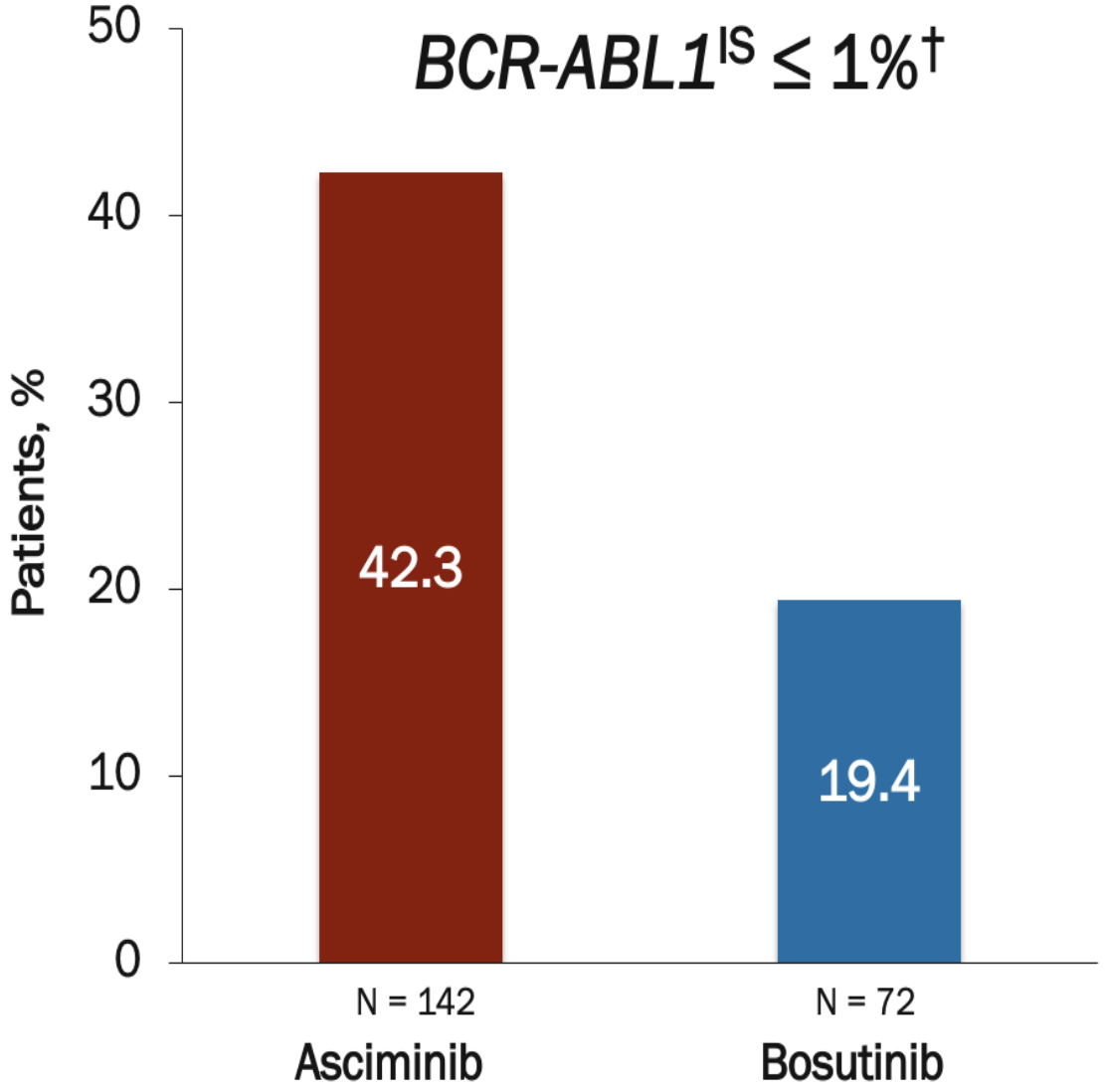
- 233 pts randomized 2:1; ascimnib (n=157) 40 mg BID or bosutinib (n=76) 500 mg QD

Parameter		Asciminib (n=157)	Bosutinib (n=76)	P
Prior TKI (%)	≥3	75 (48)	46 (61)	
BCR-ABL at baseline, n(%)	>0.1% to ≤1%	15 (9)	4 (5)	
	>1% to ≤10%	45 (29)	23 (30)	
	>10%	97 (62)	49 (65)	
Response at 24 weeks (%)	MMR	25.5	13.2	0.029
	CCyR	40.8	24.2	
	MR4	10.8	5.3	
	MR4.5	8.9	1.3	
Arterio-occlusive events, n (%)		5 (3.2)	1 (1.3)	
New BCR-ABL1 mutations	ATP binding site	5	0	
	Myristoyl binding pocket	2	0	

Rea. Blood 138: 2031-40; 2021

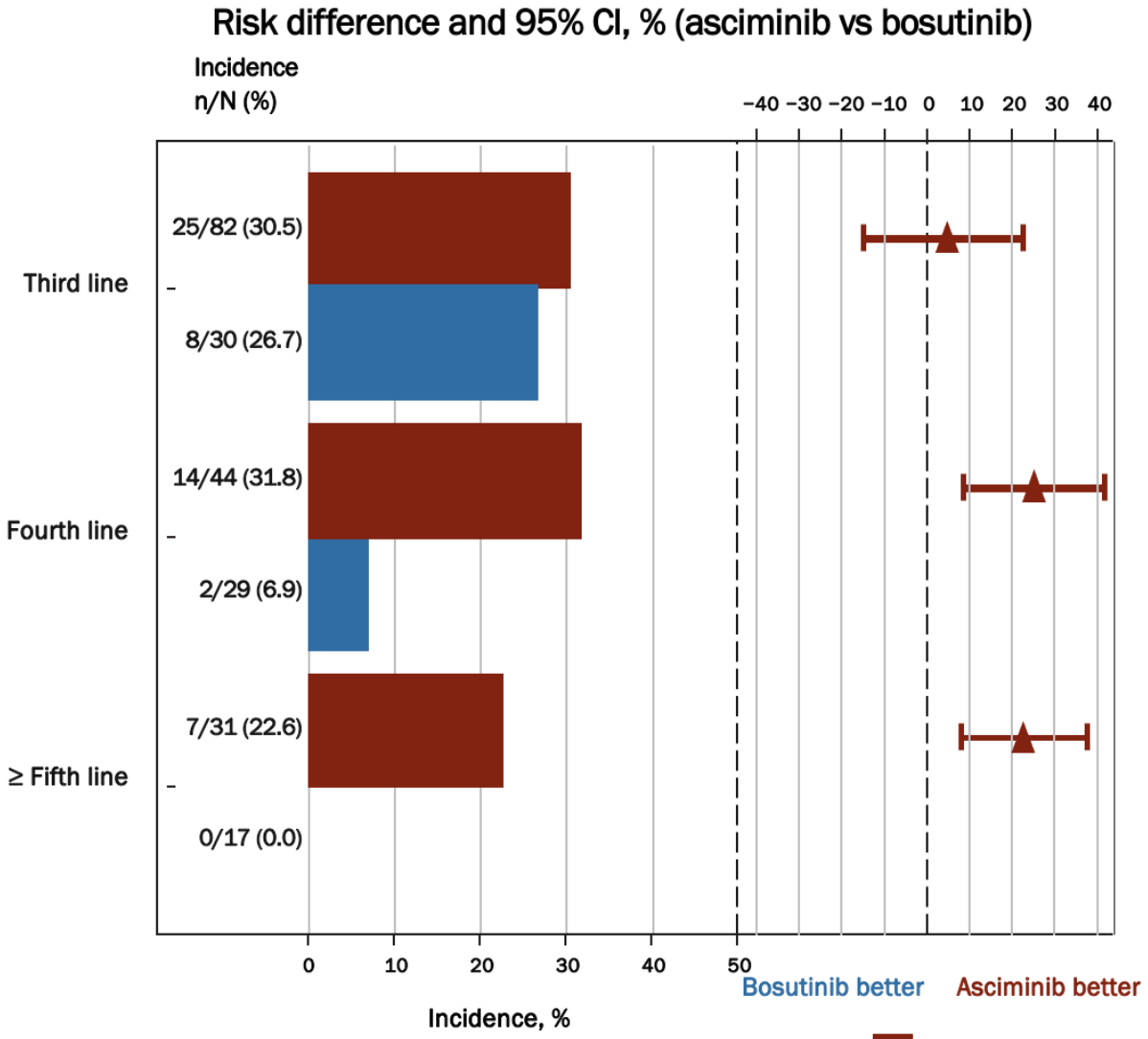
ASCEMBL. Response Rates at Week 48

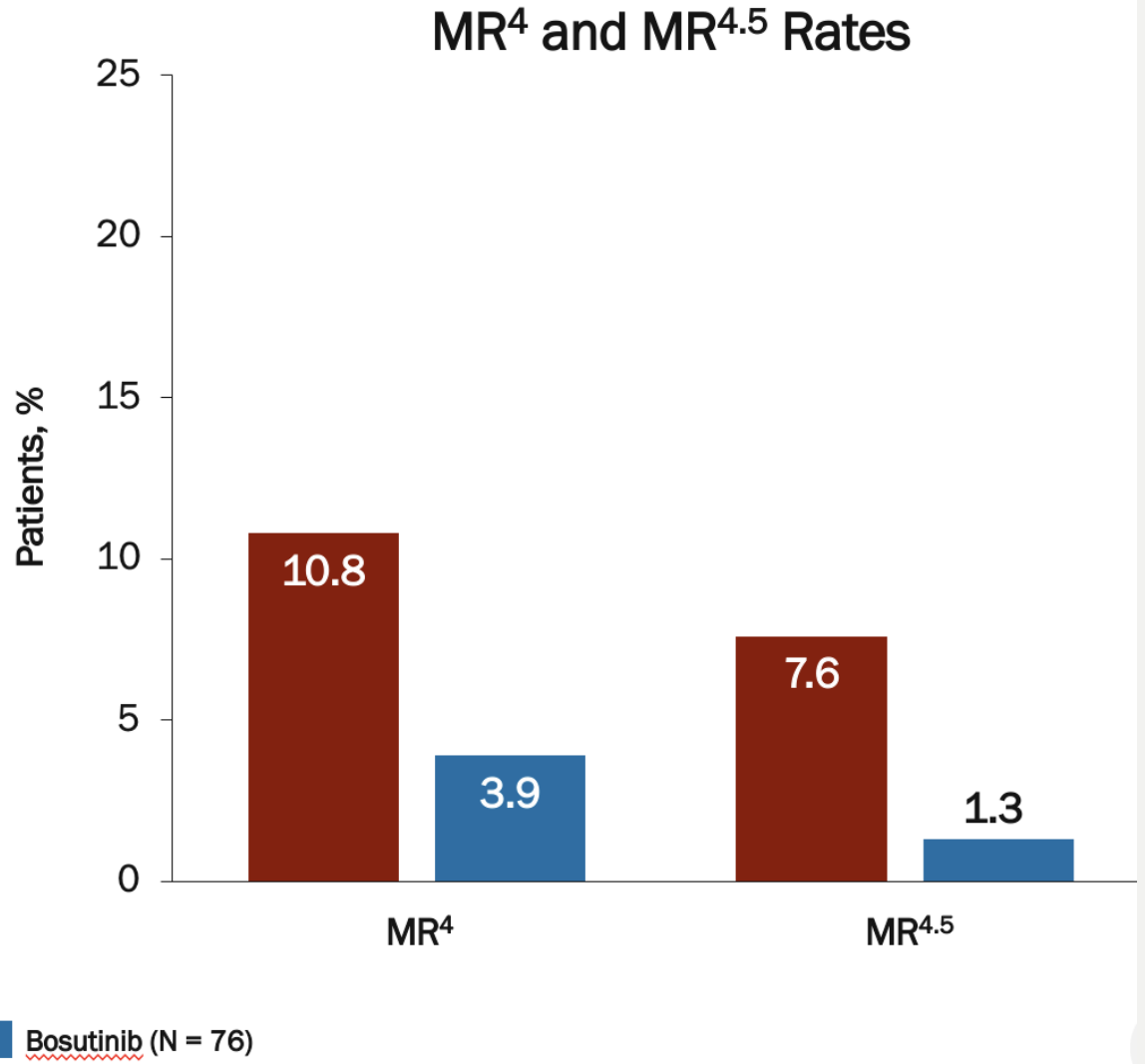




Mauro MJ, et al. Blood. 2021;138: Abstract 310.

ASCEMBL. MMR Rate at Week 48 by Line of Therapy





Mauro MJ, et al. Blood. 2021;138: Abstract 310.

ASCEMBL: Safety

- **Median follow-up 14.9 months**

Percentage	Asciminib n = 156		Bosutinib n = 76	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
DC treatment	38		70	
Fatal AEs*	1	1	1	1
AEs led to DC†	6	5	21	16
AEs led to dose adjustment/ interruption	38	34	61	49
AEs requiring additional tx	66	28	88	41

AEs, %	Asciminib n = 156	Bosutinib n = 76
Thrombocytopenia	28.8	18.4
Neutropenia	21.8	21.1
Diarrhea	11.5	71.1
Nausea	11.5	46.1
Rash	7.1	23.7
Vomiting	7.1	26.3
Increased ALT	3.8	27.6
Increased AST	3.8	21.1
Any AOE	3.2	1.3
Myocardial ischemia	1.3	0
Coronary artery disease	0.6	0
Ischemic stroke	0.6	0
Mesenteric artery embolism/thrombosis	0.6	0
Acute coronary syndrome	0	1.3

- **AOEs 10.4% in phase 1/2, 5.8% in T315I cohort**

* During or within 30 days of tx. Asciminib: arterial embolism and ischemic stroke; bosutinib, septic shock. During survival follow-up, 2 asciminib recipients died due to CML. †Asciminib: thrombocytopenia (n = 5), neutropenia (n = 4); bosutinib increased ALT (n = 4) or AST (n = 2).

Rea. Blood 138: 2031-40; 2021

Third line TKIs Rx in CML. Comparison Across Different TKIs

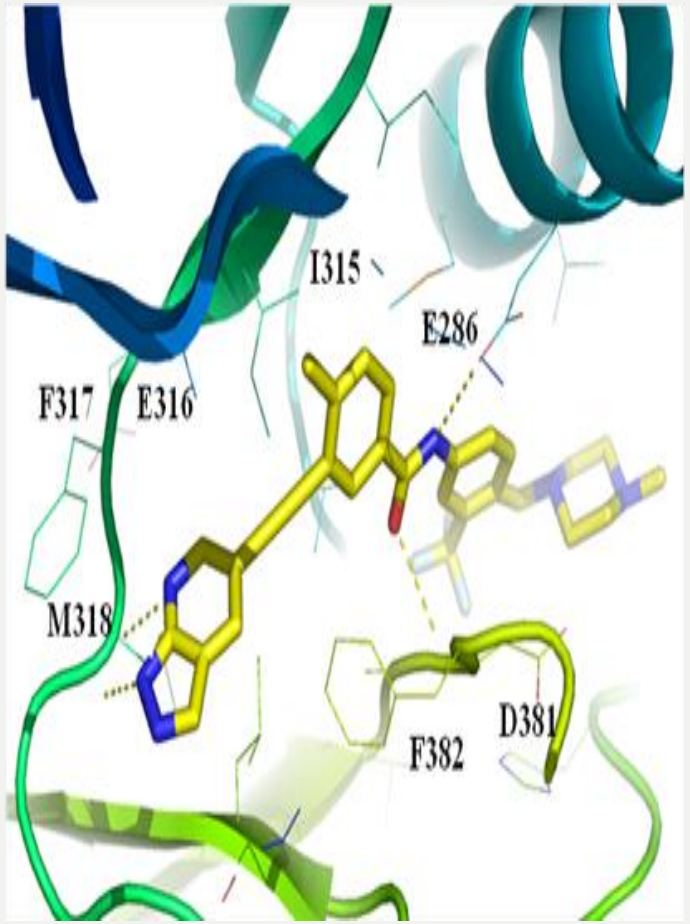
Parameter	Bosutinib BYOND (N=61)	Bosutinib ASCEMBL (N=76)	Asciminib ASCEMBL (n=93)	Ponatinib PACE (N=270)
MCyR (%)	60 by 12-mos	43.4 by 6-mos	63.1 by 6-mos	71
CCyR (%)	68 by 12-mos	26.7 by 6-mos	30.5 by 6-mo	65
MMR (%)	64 by 12-mos	16.1 by 6-mos	29.3 by 6-mos	45
MR4 (%)	48 by 12-mos	3.9 by 6-mos	10.8 by 6-mos	35
OS (%)	96.7(1-yr)/78 (5-yr)	NA	NA	78 (6-yr)

Hochhaus. Leukemia 2021; 34:2125-37. 2021; Rea. Blood 2021; 138:2031-41, Hochhaus ASH 2017: abst 1617; Mauro ASH 2021: abst 310; Cortes. NEJM 2013; 369:1783-1796; Cortes. Blood 2018; 132:393-404

Olverembatinib (HQP1351).

- Potent, oral third-generation TKI with activity against TKI resistance including those with *T315I* mutation
- Since October 2016, 101 CML-CP and CML-AP patients enrolled to evaluate MTD, RP2D, safety, efficacy, and pharmacokinetics of olverembatinib
- Updated efficacy and safety data with a median treatment duration of 39 months (range 1.2 to 47.6 months) in patients receiving ≥ 30 mg
- 33% ≥ 3 prior TKI

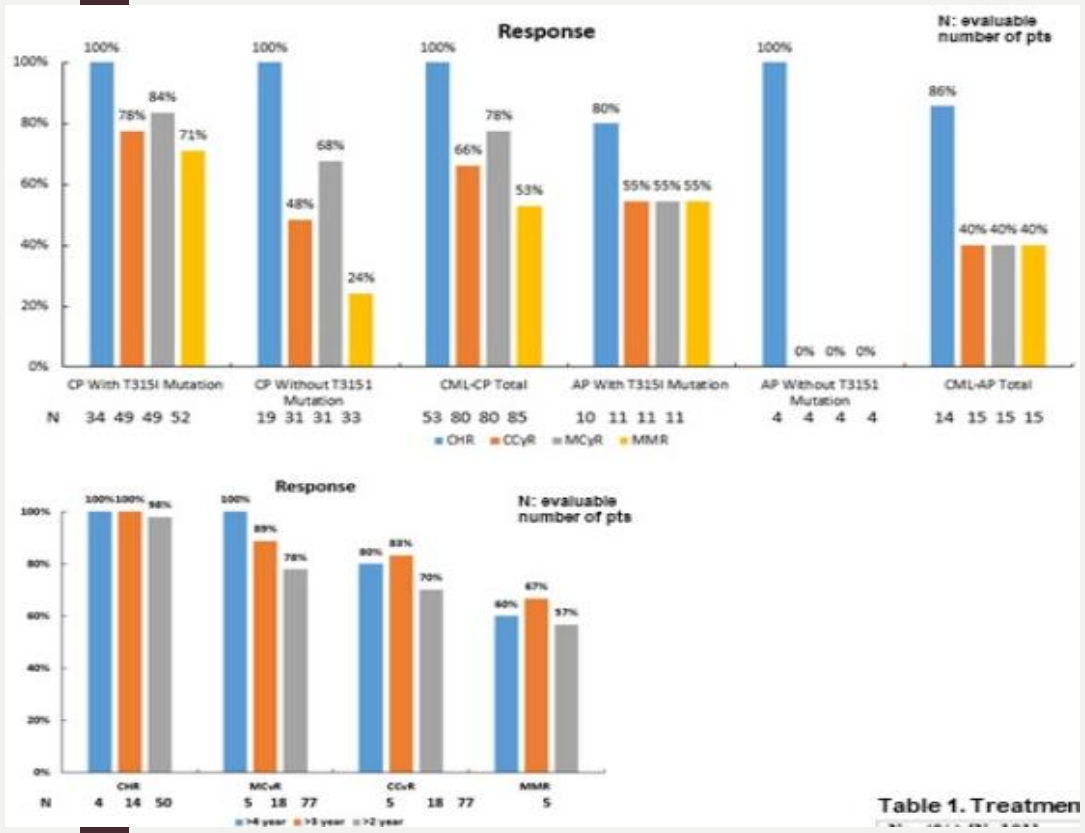
HQP1351

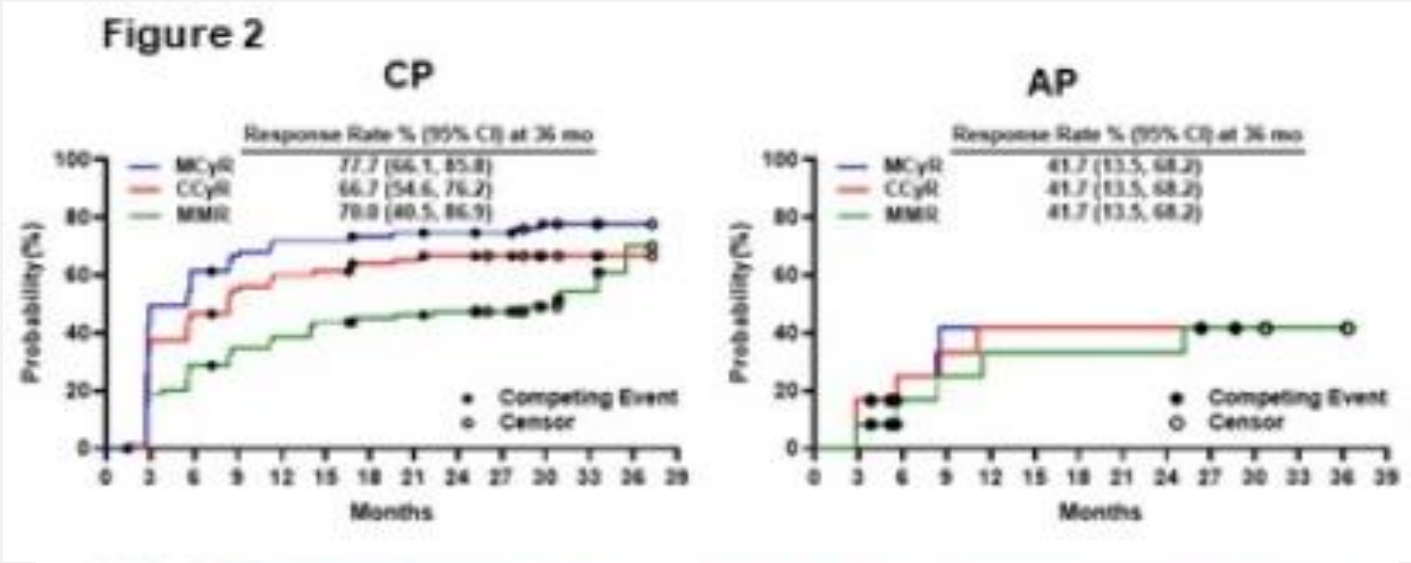


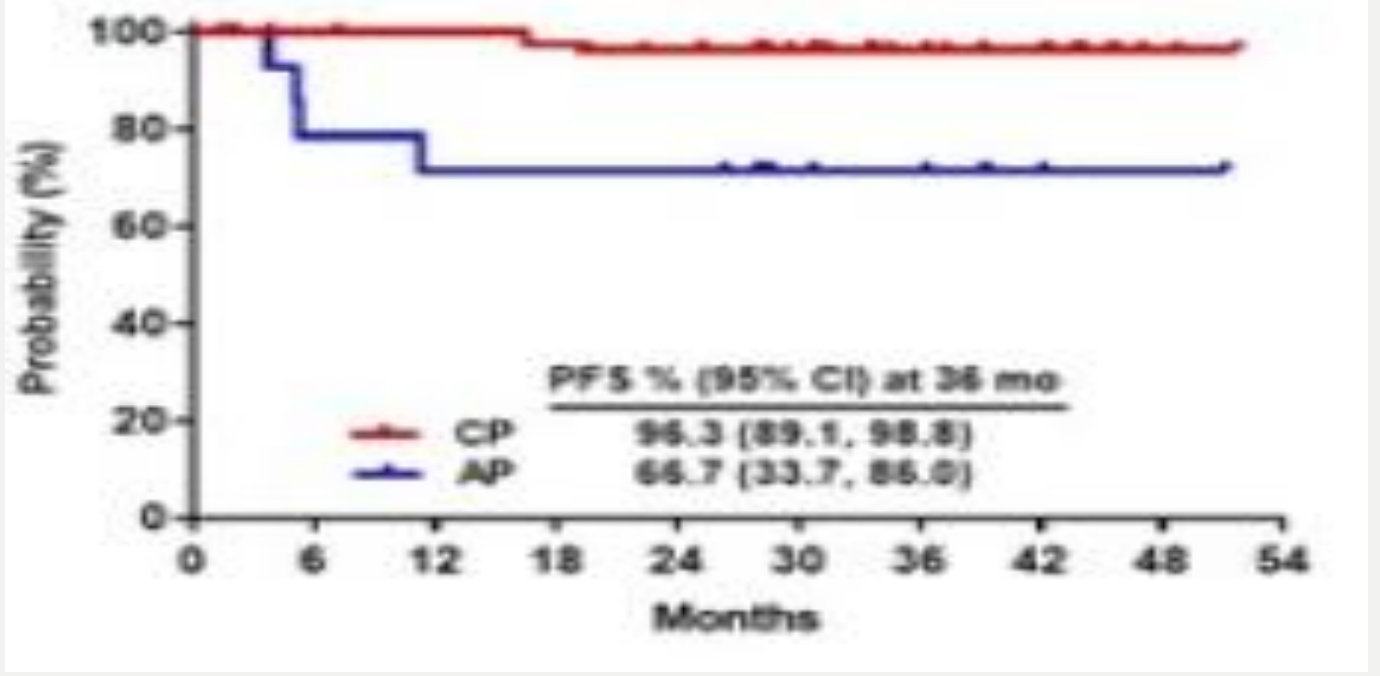
Jiang Q, et al. Blood. 2021;138: Abstract 311.

Olverembatinib (HQP1351) in CML

- 101 pts with CML in CP (n=86) or AP (n=15)
- Olverembatinib 1-60mg
- 83% Rx with 2+ TKIs
- T315I-mut 62%



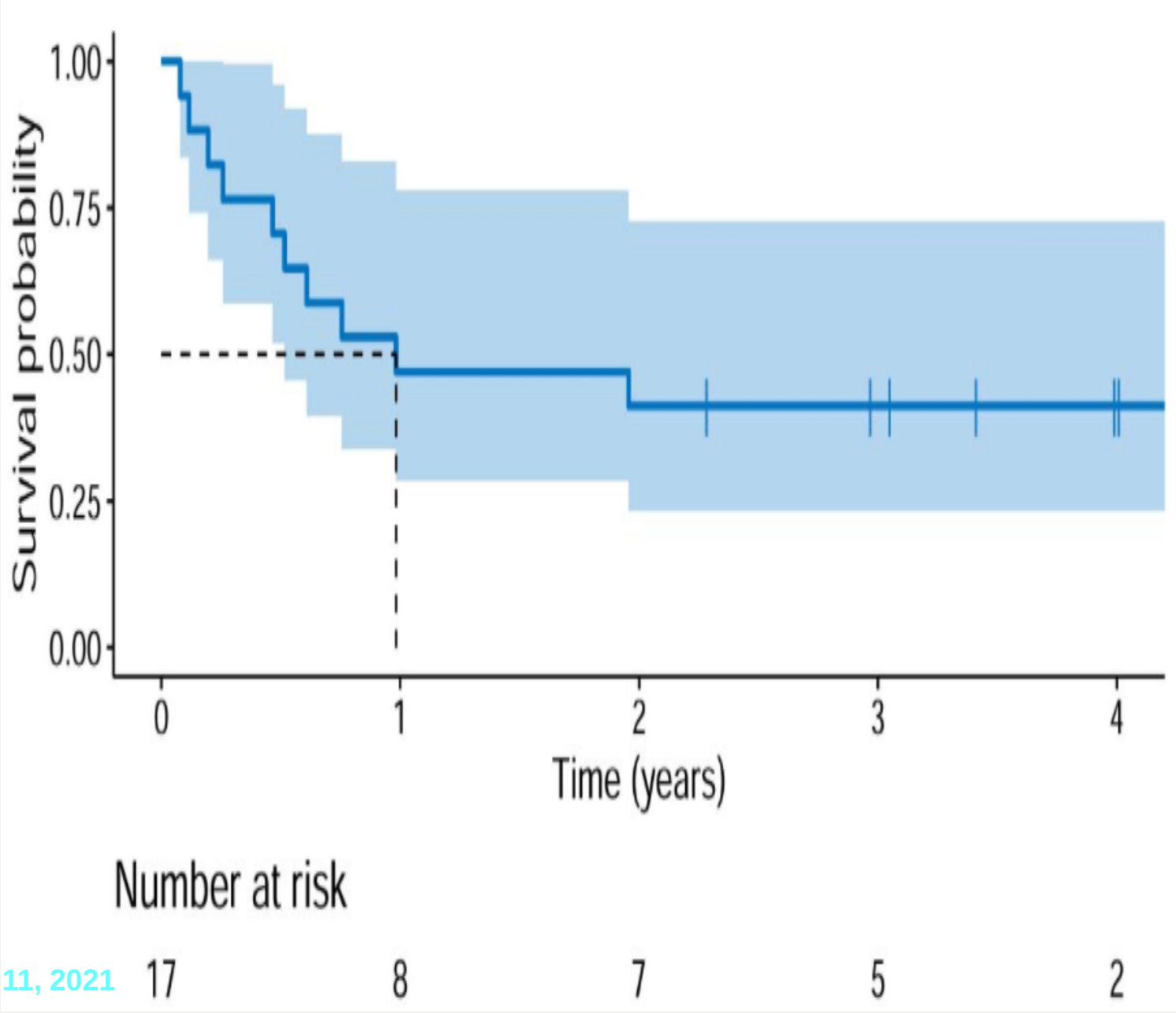




Qian. Blood 140: abst 311; 2021

FLAG-IDA + Ponatinib in CML Myeloid BP

- 17 pts in CML-MBP Rx with FLAG-IDA + ponatinib
- 11/17 back to CP;
- CG CR 5/17; MMR 5/17
- Rx related death 3; allo SCT 12
- Median OS 12 mos



Copeland. Lancet Haematology; online December 11, 2021

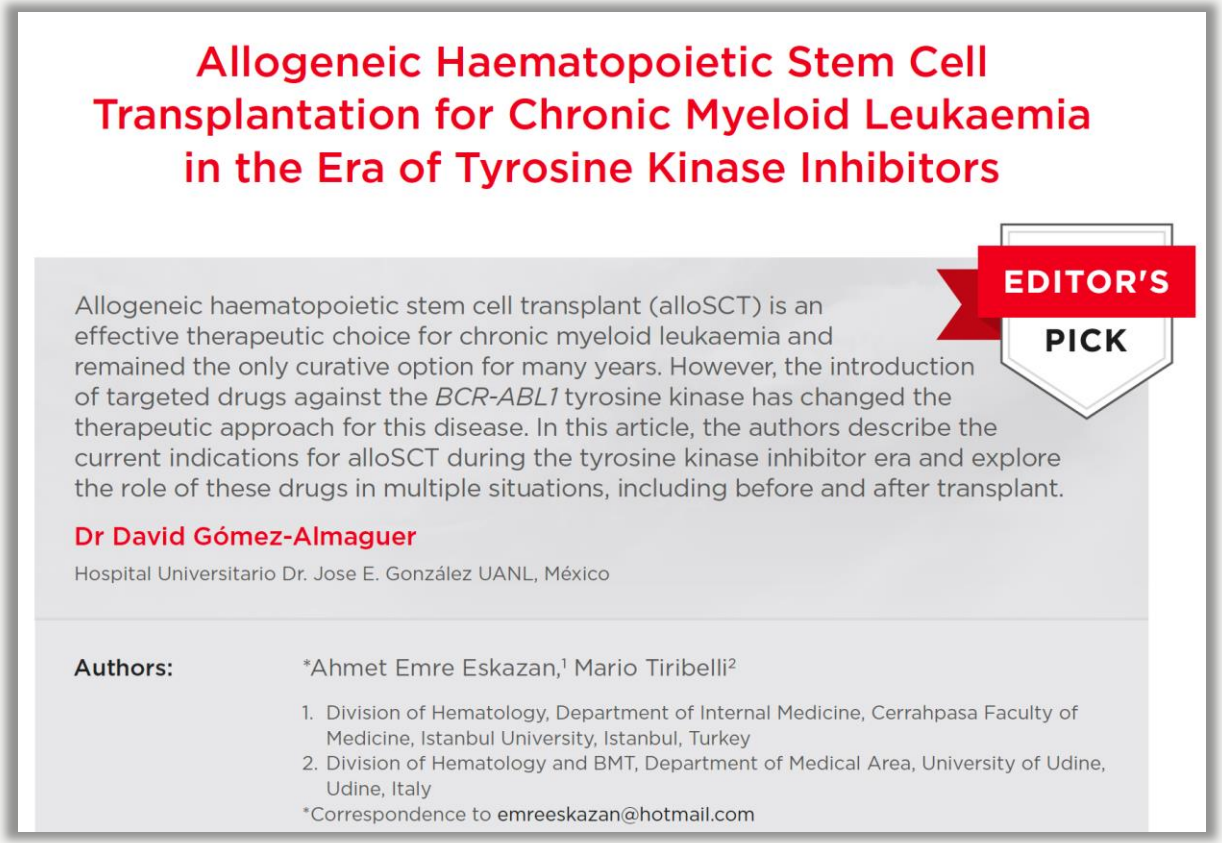
Table 12. TKI Therapy for Disease Progression to BP-CML: Long-term Follow-up Data from Phase II/III Studies

TKI	No. of Patients	Median Follow-up	MCyR	CCyR	OS
Dasatinib[a,235] (140 mg once daily)	Lymphoid blast phase (n = 33)	24 months	50%	38%	21%
	Myeloid blast phase (n = 75)		25%	14%	24%
Nilotinib[b,237] (400 mg twice daily)	Lymphoid blast phase (n = 31)	24 months	52%	32%	10%
	Myeloid blast phase (n = 105)		38%	30%	32%
Bosutinib[c,238] (500 mg once daily)	Prior imatinib only (n = 36)	48 months	50%	37%	28%
	Imatinib followed by dasatinib or nilotinib (n = 28)		21%	17%	17%
Ponatinib[d,140] (45 mg once daily)	Dasatinib or nilotinib-R or I (n = 38)	6 months	18%	16%	9% at 3 years
	T315I mutation (n = 24)		29%	21%	

R = Resistant; I= Intolerant; CCyR, complete cytogenetic response; MCyR, major cytogenetic response; OS, overall survival

a. Primary endpoint: Major hematologic response (MaHR).
b. Endpoints: Duration of MaHR, MCyR, and OS.
c. Primary endpoint: Confirmed overall hematologic response by 48 weeks.
d. MaHR at any time within the first 6 months.

KML'de Allojeneik Kök Hücre Transplantasyonu



Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Myeloid Leukaemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors

EDITOR'S PICK

Allogeneic haematopoietic stem cell transplant (alloSCT) is an effective therapeutic choice for chronic myeloid leukaemia and remained the only curative option for many years. However, the introduction of targeted drugs against the *BCR-ABL1* tyrosine kinase has changed the therapeutic approach for this disease. In this article, the authors describe the current indications for alloSCT during the tyrosine kinase inhibitor era and explore the role of these drugs in multiple situations, including before and after transplant.

Dr David Gómez-Almaguer

Hospital Universitario Dr. Jose E. González UANL, México

Authors: *Ahmet Emre Eskazan,[1] Mario Tiribelli[2]

1. Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey
2. Division of Hematology and BMT, Department of Medical Area, University of Udine, Udine, Italy

*Correspondence to emreeskazan@hotmail.com

- Akselere/blastik evre
- KML-KE – en az 2 dizi TKİ yanıtsız (ilk dizi 2KTKİ yanıtsız?)
- T315I mutasyonu (+)
- Hasta tercihi
- Maliyet

EMJ Hematol. 2018;6[1]:63-70.

Timing of Allogeneic SCT

- General —Failure of multiple TKIs
- Consider allo SCT for candidate patients with resistance (not toxicity) to a second generation TKIs and no guiding mutations
- Scenario 1—Patient with resistance to imatinib → consider second generation TKIs (dasatinib if no guiding mutations) before allo SCT
- Scenario 2—Patient with resistance to dasatinib (if no mutations involving 299 or 317) → alloSCT
- Scenario 3—Patient with resistance to any TKI and T315I mutation → ponatinib → alloSCT

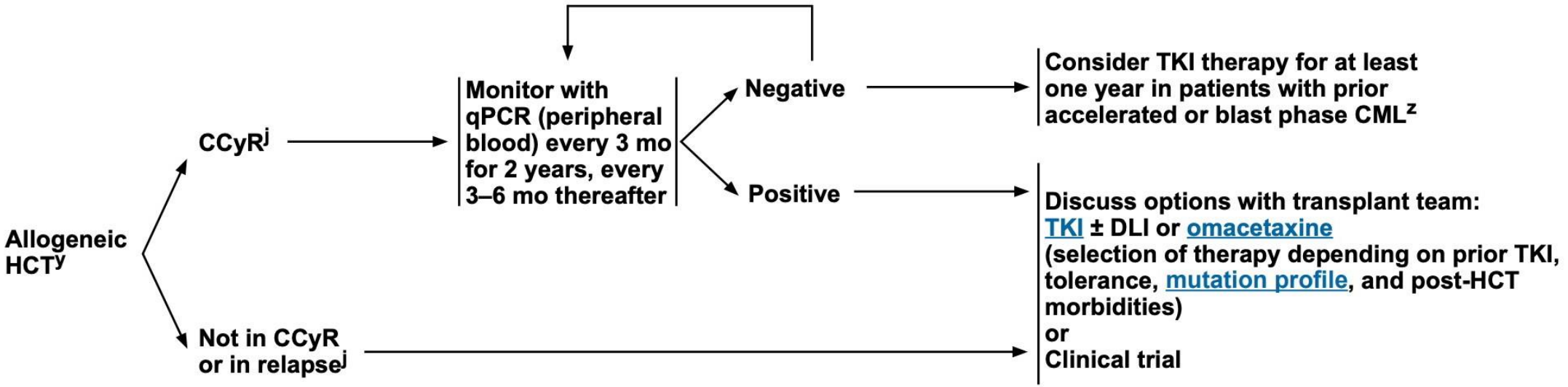
Printed by Bahar Uncu ulu on 2/4/2021 8:50:57 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 3.2021
Chronic Myeloid Leukemia

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

FOLLOW-UP THERAPY



Myelofibrozisi nasıl tedavi edelim

DİDAR YANARDAĞ AÇIK

SBÜ ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI VE HEMATOLOJİ KLİNİĞİ

- Primer miyelofibrozis (PMF), kök hücre kaynaklı klonal bir miyeloproliferatif neoplazmdır (MPN), sıklıkla JAK2 , CALR veya MPL mutasyonları eşlik eder.
- kemik iliği retikülin/kollajen fibrozu,
- anormal inflamatuar sitokin ekspresyonu,
- anemi,
- hepatosplenomegali,
- ekstramedüller hematopoez (EMH),
- konstitusyonal semptomlar, kaşeksi,
- lösemik ilerleme ve kısalmış sağkalım

- Kemik iliği morfolojisi tanı için birincil temeldir.
- Hastaların %90'ında beklenen JAK2 , CALR veya MPL mutasyonunun varlığı destekleyicidir ancak tanı için gerekli değildir; bu mutasyonlar, polisitemi vera (PV) ve esansiyel trombositemi (ET) gibi yakından ilişkili MPN'lerde de yaygındır.
- 2016 Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sistemi, "prefibrotik" ile "açıkça fibrotik" PMF'yi birbirinden ayırır; ilki ET'yi taklit ederek prezente olabilir.

Table 3. Diagnostic criteria

WHO diagnostic criteria for PMF requires meeting all 3 major criteria and ≥ 2 minor criteria outlined[30]
I. Major criteria
a. Megakaryocyte proliferation, including small-to-large megakaryocytes, with aberrant nuclear/cytoplasmic ratio and hyperchromatic and irregularly folded nuclei and dense clustering accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis, *or* in the absence of reticulin fibrosis (ie, prefibrotic PMF), the megakaryocyte changes must be accompanied by increased marrow cellularity, granulocytic proliferation, and often decreased erythropoiesis (Figure 1).
b. Not meeting WHO criteria for chronic myelogenous leukemia, polycythemia vera, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasm
c. Demonstration of *JAK2*V617F or other clonal marker *or* no evidence of reactive marrow fibrosis
II. Minor criteria
a. Leukoerythroblastosis
b. Increased serum lactate dehydrogenase
c. Anemia
d. Palpable splenomegaly
International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment criteria for post-polycythemia vera/essential thrombocythemia (post-PV/ET) myelofibrosis requires meeting both major criteria and ≥ 2 minor criteria[3]
I. Major criteria
a. Documentation of a previous diagnosis of PV or ET as defined by the WHO criteria
b. Bone marrow fibrosis grade 2-3 (on 0-3 scale) or grade 3-4 (on 0-4 scale)*
II. Minor criteria
a. A leukoerythroblastic peripheral blood picture (for both PV and ET)
b. Increasing splenomegaly defined as either an increase in palpable splenomegaly of ≥ 5 cm (distance of the tip of the spleen from the left costal margin) or the appearance of a newly palpable splenomegaly (for both PV and ET)
c. Development of ≥ 1 of 3 constitutional symptoms: > 10% weight loss in 6 months, night sweats, unexplained fever (> 37.5°C) (for both PV and ET)
d. Anemia or sustained loss of requirement for phlebotomy in the absence of cytoreductive therapy (for PV)
e. Anemia and a decrease of hemoglobin level ≥ 2 g/dL from baseline (for ET)
f. Increased serum lactate dehydrogenase (for ET)

Tablo 1 ▪ Miyelofibroz Tanısı İçin Gerekli Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması Ölçütleri

Major ölçütler

Retikülin//kollajen varlığında megakaryosit proliferasyonu ve atipisi VEYA anlamlı retikulin olmadığında artan granulositik proliferasyon ve azalan eritropoez ile birlikte artmış kemik iligi sellularitesi.

DSÖ ölçütlerine göre polisitemi vera, kronik miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom ve/veya diger miyeloid neoplazilerin tanı ölçütlerinin karşılanmaması.

JAK2V617F mutasyonunun veya diger klonal göstergelerin (MPLW515K/L) varlığı veya klonal gösterge olmadığında kemik iligi fibrozisi yapabilecek altta yatan inflamatuvar veya neoplastik başka bir hastalığın olmadığının gösterilmesi.

Minor ölçütler

Lökoeritroblastozis
LDH düzeyinde artış
Anemi
Palpabl splenomegali

- ET veya PV'li hastaların yaklaşık %15'i klinik seyirleri sırasında PMF benzeri bir fenotipe (ET/PV sonrası MF) ilerleyebilir.

Olumsuz mutasyonlar

- SRSF2(serine/arginine-rich splicing factor 2) ,
- ASXL1 (Additional Sex Combs-Like 1) ve
- U2AF1 -Q157(U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1) mutasyonları, birbirinden ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak PMF'de düşük sağkalımı öngörmektedir.

Olumsuz karyotip

Çok yüksek riskli anormallikler arasında

- -7,
- inv (3),
- i(17q),
- +21,
- +19,
- 12p- ve
- 11q- bulunur.

- PMF'nin mevcut teşhisi, 2016 WHO kriterlerine dayanmaktadır ve klinik ve laboratuvar özelliklerinin birleşik bir değerlendirmesini içermektedir
- PV sonrası veya ET sonrası MF tanısı, Uluslararası MPN Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu (IWG-MRT) tarafından yayınlanan kriterlere uygun olmalıdır
- Periferik kan lökoeritroblastozu PMF'nin tipik bir özelliğidir;
- prefibrotik PMF, açık lökoeritroblastoz göstermeyebilir.

Table 2 2016 World Health Organization diagnostic criteria for primary myelofibrosis

	Primary myelofibrosis (PMF)[a]	
	Prefibrotic/early PMF (pre-PMF)	**Overt PMF**
Major criteria		
1	Megakaryocytic proliferation and atypia[b], without reticulin fibrosis > grade 1[c], accompanied by increased age-adjusted BM cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis	Megakaryocyte proliferation and atypia[b] accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis (grade 2 or 3)
2	Not meeting WHO criteria for *BCR-ABL1* + CML, PV, ET, MDS, or other myeloid neoplasm	Not meeting WHO criteria for *BCR-ABL1* + CML, PV, ET, MDS or other myeloid neoplasm
3	Presence of *JAK2, CALR, or MPL* mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker[d] or absence of minor reactive BM reticulin fibrosis[e]	Presence of *JAK2*, *CALR*, or *MPL* mutation or in the absence, the presence of another clonal marker[d] or absence of evidence for reactive BM fibrosis[f]
Minor criteria		
1	Presence of one or more of the following, confirmed in two consecutive determinations: • Anemia not attributed to a comorbid condition • Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9$/L • Palpable splenomegaly • LDH level above the upper limit of the institutional reference range	Presence of one or more of the following confirmed in two consecutive determinations: • Anemia not attributed to a comorbid condition • Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9$/L • Palpable splenomegaly • LDH level above the upper limit of the institutional reference range • Leukoerythroblastosis

- Prefibrotik/erken PMF teşhisi, üç ana kriterin tümünü ve en az bir minör kriteri gerektirir.
- Fibrotik PMF teşhisi, üç ana kriterin tamamının ve en az bir minör kriterin karşılanmasını gerektirir.

- PMF'deki kemik iliği fibrozu genellikle JAK2 , CALR veya MPL mutasyonları ile ilişkilidir.
- PMF, KML, PV, ET, MDS, CMML ve "akut miyelofibroz" dahil olmak üzere yakından ilişkili diğer miyeloid neoplazmlardan ayırt edilmelidir.
- Cüce megakaryositlerin varlığı KML olasılığını artırır ve BCR-ABL1 sitogenetik veya moleküler testler ile takip edilmelidir .

- Akut miyelofibrozlu hastalar (miyelofibrozlu akut panmiyeloz veya akut megakaryoblastik lösemi) genellikle şiddetli yapısal semptomlar, pansitopeni, hafif veya hiç splenomegali olmaması ve dolaşımdaki blastlarda artış ile başvurur.
- Nadiren, klonal olmayan kemik iliği fibrozu, bir dizi otoimmün duruma (ikincil) eşlik edebilir veya "birincil" otoimmün miyelofibroz olarak ortaya çıkabilir.

Risk sınıflaması

- PMF'de çağdaş prognostik modelleme, 2009 yılında Uluslararası Prognostik Skorlama Sisteminin (IPSS) geliştirilmesiyle başlamıştır.
- PMF için IPSS, ilk tanı anında kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve düşük sağkalıma ilişkin beş bağımsız öngörücü içerir.

1. Yaş: > 65 yaş
2. hemoglobin <10 g/dL
3. lökosit sayısı >25 × 10^9 /L,
4. dolaşımdaki blastlar ≥%1
5. Konstitusyonel semptomların varlığı

- Uluslararası MPN Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu (IWG-MRT) daha sonra IPSS'de kullanılan aynı prognostik değişkenleri kullanan ancak hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda uygulanabilen bir dinamik prognostik model (DIPSS) geliştirdi.
- DIPSS'den bağımsız üç ek risk faktörünün (trombosit sayısı <100 × 109 / L, ES transfüzyon ihtiyacı ve olumsuz karyotip) DIPSS'ye dahil edilmesi, DIPSS-plus'ın gelişmesine yol açtı.

Table 3. Current prognostic models for MF

Variable	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus
Age > 65 years	+	+	+
Constitutional symptoms	+	+	+
Hb < 10 g/dL	+	+	+
Leukocytes > 25×10^9/L	+	+	+
Blood blasts ≥ 1%	+	+	+
Platelets < 100×10^9/L			+
Red blood cell transfusion need			+
Unfavorable karyotype: +8, −7/7q-, −5/5q-, i17q, 12p-, 11q23 rearrangement			+
Score:	1 point each	1 point each (Hb: 2 points)	The sum of the patient's DIPSS score (int-1: 1 point; int-2: 2 points; high: 3 points) plus 1 additional point for each of the following: platelets < 100×10^9/L; unfavorable karyotype; transfusion need

IPSS: low risk, 0 points; intermediate-1 risk, 1 point; intermediate-2 risk, 2 points; high risk, 3 to 5 points; DIPPS: low risk, 0 points; intermediate-1 risk, 1 to 2 points; intermediate-2 risk, 3 to 4 points; high risk, 5 to 6 points; DIPPS-plus: low risk, 0 points; intermediate-1 risk, 1 point; intermediate-2 risk, 2 to 3 points; high risk, 4 to 6 points.

- Daha yakın zamanlarda, PMF'de üç yeni prognostik modelin geliştirilmesinde mutasyonlar düşünülmüştür: MIPSS70, MIPSS70+ sürüm 2.0 (MIPSS v2) ve GIPSS
- MIPSS70 (transplant çağındaki hastalar için mutasyonla güçlendirilmiş uluslararası prognostik skorlama sistemi), mutasyonları ve klinik değişkenleri kullanır.
- MIPSS v2(karyotiple güçlendirilmiş MIPSS70) mutasyonları, karyotipi ve klinik değişkenleri kullanır.
- GIPSS (genetikten ilham alan prognostik skorlama sistemi) yalnızca mutasyonlara ve karyotipe dayanır.

- MIPSS70, nakil çağındaki hastalarla ilgili olması için 70 yaş ve altındaki hastalarda geliştirilmiştir.
- MIPSS v2 , ek bir yüksek moleküler risk (HMR) mutasyonu olarak yakın zamanda revize edilmiş üç katmanlı sitogenetik risk seviyeleri, U2AF1 Q157 ve yeni cinsiyet ve şiddete göre ayarlanmış hemoglobin eşiklerini içerir.
- MIPSS v2 , beş genetik ve dört klinik olmak üzere dokuz bileşen kullanır.
- GIPSS, yalnızca mutasyonlara ve karyotipe bağlıdır.

- MPN'deki somatik mutasyonlar, «driver" ve "diğer" mutasyonlar olarak sınıflandırılır;
- driver JAK2 , CALR ve MPL'yi içerir;
- diğer, ASXL1 , SRSF2 , U2AF1 ve diğerleri.
- driver mutasyonlarının MPN fenotipine
- diğer mutasyonların hastalığın ilerlemesine ve lösemik dönüşüme katkıda bulunduğuna inanılır

TABLE 5 New prognostic models in primary myelofibrosis (*see text for references*)

	MIPSS70 (3-tiered)		MIPSS70+ version 2.0 (5-tiered)		GIPSS (4-tiered)
	Genetic variables	**Clinical variables**	**Genetic variables**	**Clinical variables**	**Genetic variables**
	One HMR mutation (1 point)	**Hemoglobin < 10 g/dL (1 point)**	**VHR karyotype (4 points)**	**Severe anemia (2 points)**	**VHR karyotype (2 points)**
	≥ 2 HMR mutations (2 points)	**Leukocytes > 25 × 10(9)/l (2 points)**	**Unfavorable karyotype (3 points)**	**Moderate anemia (1 point)**	**Unfavorable karyotype (1 point)**
	Type 1/like CALR absent (1 point)	**Platelets < 100 × 10(9)/L (2 points)**	**≥ 2 HMR mutations (3 points)**	**Circulating blasts ≥ 2% (1 point)**	**Type 1/like CALR absent (1 point)**
		Circulating blasts ≥ 2% (1 point)	**One HMR mutation (2 points)**	**Constitutional symptoms (2 points)**	**ASXL1mutation (1 point)**
		Constitutional symptoms (1 point)	**Type 1/like CALR absent (2 points)**		**SRSF2 mutation (1 point)**
		Bone marrow fibrosis grade ≥ 2 (1 point)			**U2AF1Q157 mutation (1 point)**
Very low risk (median survival)			Zero points (not reached)		
Low risk (median survival)	0-1 points (not reached)		1–2 points (16.4 y)		Zero points (26.4 y)
Intermediate-1 risk (median survival)					One point (8 y)
Intermediate risk (median survival)	2–4 points (6.3 y)		3-4 points (7.7 y)		
Intermediate-2 risk (median survival)					Two points (4.2 y)
High risk (median survival)	≥5 points (3.1 y)		5–8 points (4.1 y)		≥3 points (2 y)
Very high risk (median survival)			≥9 points (1.8 y)		

Note: Severe anemia, Hemoglobin <8 g/dL in women and < 9 g/dL in men; Moderate anemia, Hemoglobin 8-9.9 in women and 9-10.9 in men.
Abbreviations: GIPSS, genetically-inspired prognostic scoring system. *Survival quotes are for all age groups*; HMR, high molecular risk mutations include *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2* and, in addition, for GIPSS and MIPSS70+ version 2.0, *U2AF1*Q157; MIPSS70, mutation-enhanced international prognostic system for transplant-age patients (age ≤ 70 years); MIPSS70+ version 2.0, mutation and karyotype enhanced international prognostic system. *Survival quotes are for age ≤ 70 years*; VHR, very high risk karyotype.

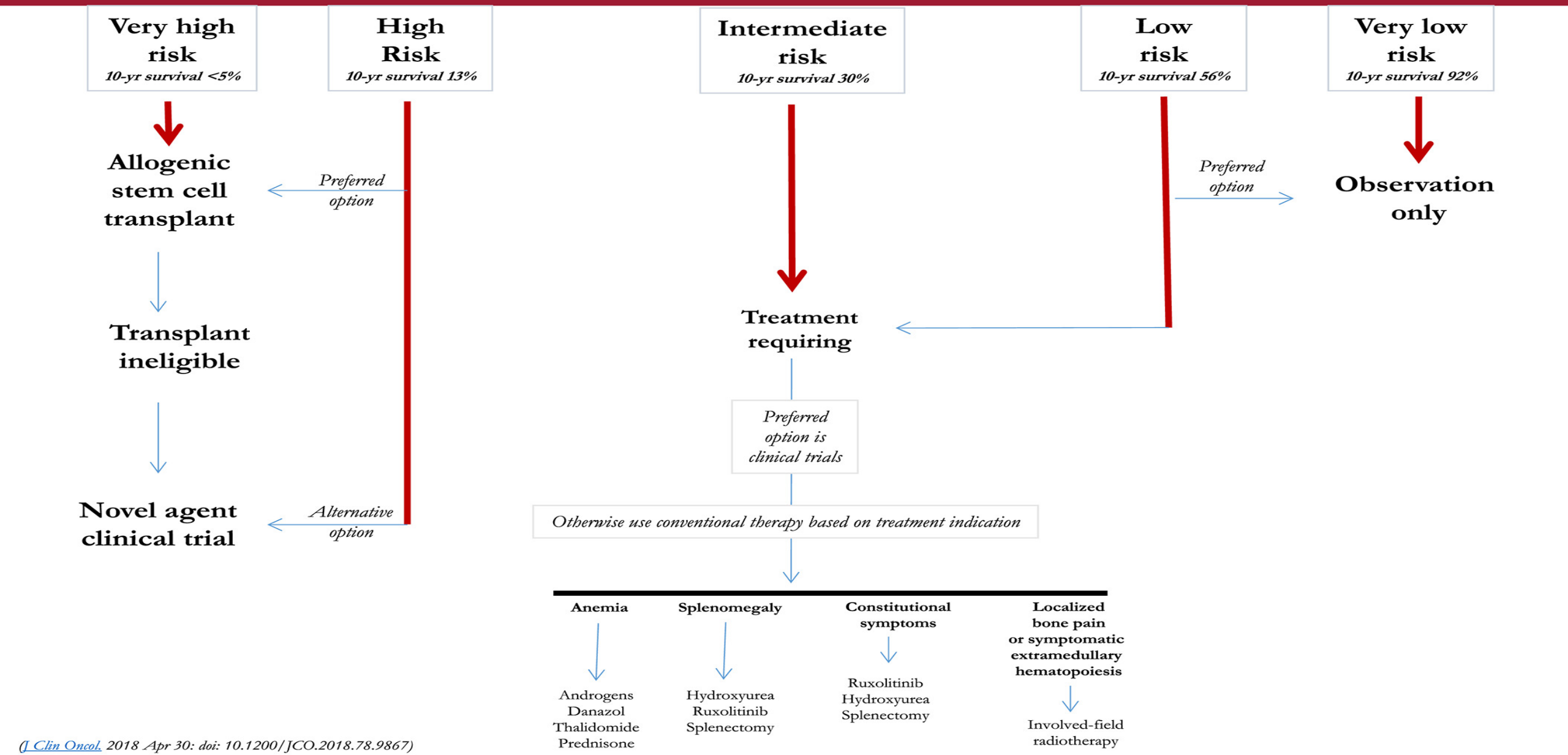
Tedavi

- MF'de sağkalımı veya potansiyel iyileşmeyi uzatabilen tek tedavi yöntemi allojenik hematopoietik kök hücre naklidir (AHSCT)
- MF'deki AHSCT, kullanılan hazırlama rejimlerinin yoğunluğundan bağımsız olarak, şu anda en az %50'lik bir nakille ilişkili ölüm veya ciddi morbidite (GVHD gibi) ile ilişkilidir.
- Bu nedenle, bireysel hasta için AHSCT riski, AHSCT olmadan beklenen sağkalım ile dengelenmelidir.
- PMF için mevcut ilaç tedavisi, kapsam olarak çoğunlukla palyatiftir ve hastalığın doğal seyrini olumlu şekilde değiştirdiği veya sağkalımı uzattığı gösterilmemiştir.

- Spesifik olarak, JAK2 inh tedavisinin MF'de kemik iliği fibrozunu tersine çevirdiği veya tam veya kısmi remisyonları indüklediği gösterilmemiştir; bunun yerine değeri, semptomların hafifletilmesi ve dalak boyutunda azalma ile sınırlıdır.
- MIPSS v2'ye göre risk sınıflandırmasına dayalı bir operasyonel tedavi algoritmasını özetlemektedir .
- MIPSS v2 “düşük” veya “çok düşük” riskli hastalığı olan asemptomatik hastalarda spesifik ilaç tedavisinin değerini destekleyen hiçbir kanıt yoktur

Treatment algorithm in myelofibrosis

***based on risk stratification according to the mutation- and karyotype-enhanced international prognostic scoring system (MIPSS70+** version 2.0); see table 5 for risk variables and risk point allocations*



(J Clin Oncol. 2018 Apr 30: doi: 10.1200/JCO.2018.78.9867)

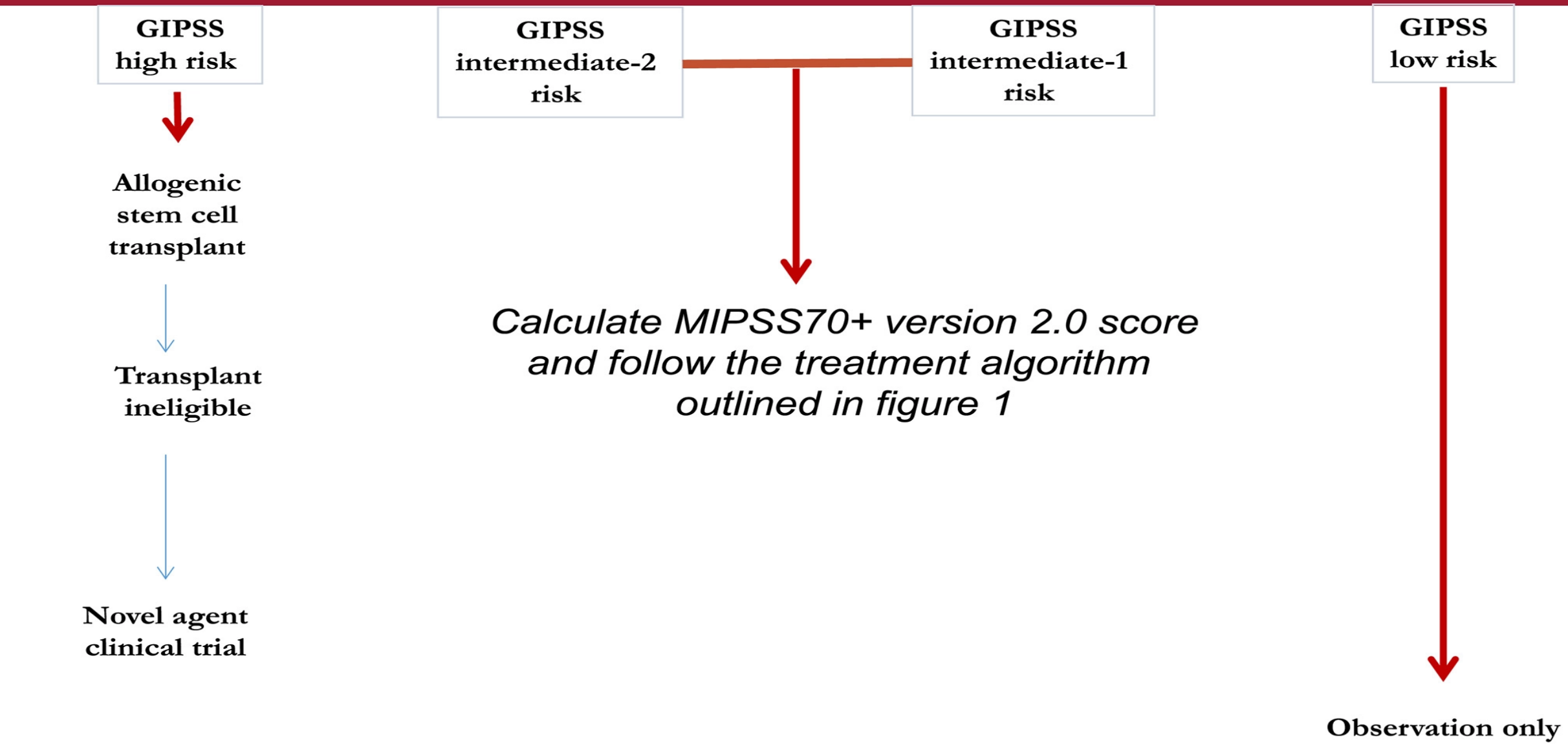
http://www.mipss70score.it/

- Tedavi gerektiren semptomların yokluğunda, özellikle hastalığı modifiye edici ajanların mevcut eksikliği göz önüne alındığında, bu tür hastalarda tek başına gözlem makul bir tedavi stratejisidir.
- AHSCT, MIPSSv2 "yüksek" veya "çok yüksek" riskli hastalık için tercih edilen tedavidir.
- Klinik araştırmaya katılım, nakil olmayan adaylarda en uygun alternatiftir.
- Semptomlara yönelik konvansiyonel tedavi, tedavi gerektiren MIPSS v2 orta riskli hastalıkta ve AHSCT veya araştırma amaçlı ilaç tedavisi için uygun olmayan daha yüksek riskli hastalarda düşünülmesi mantıklıdır

- Kullanımı daha basit GIPSS prognostik modeliyle başlayan ancak daha kapsamlı MIPSS v2'ye dayanan alternatif bir adım adım tedavi algoritması önermektedir

Treatment Algorithm in Myelofibrosis

based on GIPSS (genetically-inspired international prognostic scoring system)



(Leukemia. 2018 Mar 23. doi: 10.1038/s41375-018-0107-z)

http://www.mipss70score.it/

İlaç tedavisi

- Genel olarak, MF ile ilişkili anemi için hidroksiüre veya ruksolitinib kullanımı dahil sitoredüktif tedaviyi düşünmek anlamsız ve potansiyel olarak zararlıdır.
- Bu bağlamda dikkate alınması gereken ilaçlar arasında androjenler (örneğin, testosteron enantat haftada 400-600 mg IM, oral fluoksimesteron 10 mg),
- prednizon (0,5 mg/kg/gün)
- danazol (600 mg/gün)
- talidomid (50 mg/gün) ± prednizon
- lenalidomide (10 mg/d) ± prednisone (10 mg/d).
- Eritropoezi stimüle edici ajanları (ESA) genellikle kullanmayız çünkü bunlar transfüzyona bağımlı hastalarda etkisizdir ve splenomegaliyi alevlendirebilir.

- Bahsedilen ilaçların her birine yanıt oranları %15 ila %25 civarındadır ve yanıt süreleri ortalama 1 ila 2 yıldır.
- Lenalidomid, del(5q31) varlığında en iyi sonucu verir.
- İlaç yan etkileri, androjenler için hepatotoksisite ve virilize edici etkiler, talidomid için periferik nöropati ve lenalidomid için miyelosupresyonu içerir.
- Pomalidomid, belirgin splenomegali veya periferde blastları olmayan JAK2 mutasyonlu hastaların bir alt grubunda anemiyi hafifletebilen başka bir talidomid analoğudur .

- Splenomegali için ilk tercih edilen ilaç, hastaların yaklaşık %40'ında dalak boyutunu yarı yarıya azaltmada etkili olan hidroksiüredir.
- Hidroksiüreye dalak yanıtı ortalama 1 yıl sürer ve tedavi yan etkileri miyelosupresyon ve ağrılı mukokutanöz ülserleri içerir.
- İnterferon (IFN)-α, MF ile ilişkili splenomegali tedavisinde sınırlı değere sahiptir.
- Semptomatik splenomegalisi olan hidroksiüreye dirençli MF hastalarında, ruksolitinib etkili bir alternatif sunar ve ayrıca konstitusyonel semptomları hafifletir.

- Ruxolitinib'i plasebo veya best available therapy (BAT) ile karşılaştıran iki randomize çalışma, MF'de semptomatik splenomegali ve yapısal semptomların yönetiminde rolünü ortaya koymuştur.
- İlacın plasebo ile karşılaştırıldığı COMFORT-1 çalışmasında (n = 309), dalak yanıt oranı, plasebo için <%1'e karşılık ruxolitinib için yaklaşık %42 idi.
- Ek olarak, hastaların yaklaşık %46'sı konstitusyonel semptomlarında önemli bir iyileşme yaşadı. Bununla birlikte, ilacın yararı, ruksolitinib ile ilişkili anemi (%31'e karşı %13.9) ve trombositopeni (%34.2'ye karşı %9.3) tarafından antagonize edilmiştir.

- İlacı BAT (n = 219) ile karşılaştıran COMFORT-2 çalışmasında, dalak yanıtı ruksolitinib ile %28.5, aksi halde %0 idi.
- MF'de ruksolitinib tedavisinin uzun vadeli sonuçlarına ilişkin raporlar, yüksek bir tedavi bırakma oranını (9,2 aylık bir süreden sonra %92) ve hastalık semptomlarının akut relapsı, hızlanmış splenomegali, sitopenilerin kötüleşmesi ve septik şok benzeri bir sendrom dahil olmak üzere nadiren de hemodinamik dekompansasyonu içermektedir.

- Ayrıca, bazı çalışmalar ruxolitinib'i bazen ölümcül fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkilendirmiştir.
- MF'deki ruxolitinib'in anti-tümör aktivitesi yoktur ve kemik iliği fibrozunu tersine çevirdiği veya sitogenetik veya moleküler remisyonları indüklediği gösterilmemiştir. Bunun yerine, etki mekanizması, inflamatuar sitokinleri baskılama yeteneğine dayanmaktadır.

Miyelofibrozda FDA onaylı* veya faz-3 test edilmiş JAK inhibitörleri

TABLE 6 FDA-approved* or phase-3 tested *JAK* inhibitors in myelofibrosis (*see text for references*)

Drug	Inhibitory activity	Trial	Treatment arms	Spleen response	Anemia Response	Symptom response	Toxicity
Ruxolitinib* (RUX)	JAK1 JAK2	COMFORT-1	Ruxolitinib vs placebo (n = 309)	41.9% vs 0.7% (P < .01) Week 24	None	Week 24, 45.9% vs 5.3% (P < .001)	Anemia (45.2 vs 19.2%) Thrombocytopenia (12.9 vs 1.3%)
		COMFORT-II	RUX vs BAT (n = 219)	28% vs 0% (P < .01) Week 48	None	Improved compared to BAT	Anemia ≥grade 3 (42% vs 31%) Thrombocytopenia (41% vs 1%)
Fedratinib* (FED)	JAK2 FLT3 RET	JAKARTA-1	FED vs placebo (n = 289)	36-40% vs 1% (P < .01)	None	Week 24 34-36% vs 7% (P < .001)	Anemia, GI distress, increased transaminases, creatinine, and pancreatic enzymes four cases of encephalopathy
		JAKARTA-2	FED in previously treated with rux (n = 97)	55%	None	26%	GI distress, Anemia, Thrombocytopenia, 1 case of encephalopathy
Momelotinib (MOM)	JAK1 JAK2 ACVR1	SIMPLIFY-1	MOM vs RUX (n = 432)	Week 24, 26.5% vs 29%	Transfusion needs improved with MOM (P < .019)	28.4% vs 42.2% (P = .98)	Anemia, thrombocytopenia, infections, neuropathy
		SIMPLIFY-2	MOM vs BAT, including rux (n = 156)	Week 24, 7% vs 6% (P = .90)	Week 24 Transfusion Independence 43% vs 21% (P = .0012)	26% vs 6% (P = .0006)	Anemia, thrombocytopenia, peripheral neuropathy
Pacritinib (PAC)	JAK2 FLT3 IRAK1 CSF1R	PERSIST-1	PAC vs BAT excluding JAKi (n = 327)	Week 24 19% vs 5% (P = .0003)	Transfusion independence (25% vs 0% (P = .043)	Week 24 19% vs 10% (P = 0.24)	Anemia, Thrombocytopenia, diarrhea, Cardiac failure
		PERIST-2	PAC vs BAT including rux in patients with platelet count < 100×10^9/L (n = 311)	Week 24 18% vs 3% (P = .001)	Transfusion independence in two patients in the PAC group	Week 24 25% vs 14% (P = 0.08)	Thrombocytopenia, Anemia, GI events, Cardiac events (21% vs 9%)
		PAC203 (Phase 2)	PAC 100 mg QD, PAC 100 mg BID, or PAC 200 mg BID in patients failed rux (n = 164)	Week 24 9.3% (200 mg BID), 1.8% (100 mg BID): 1.8%; 0% (100 mg QD)		Week 24 7.4% (200 mg BID): 5.5% (100 mg BID); 5.8% (100 mg QD)	Diarrhea, Nausea, Thrombocytopenia, Anemia, Hemorrhage, Cardiac events, Infections

- Diğer JAK inhibitörleri de son birkaç yılda MF'de incelenmiştir; bunlar arasında, fedratinib, momelotinib ve pakritinib şimdiye kadar faz-3 klinik deneylerinden geçmiştir.
- Ruksolitinibin kesilmesinin nedeni ne olursa olsun, hastaların yaklaşık üçte biri federatinibe yanıt verdi, yakın zamanda FDA onayı verildi (JAKARTA-2).
- Yukarıda bahsedilen JAK inhibitörleri için toksisite profilleri belirgin şekilde farklıydı:
- fedratinib (Wernicke ensefalopatisi, anemi, trombositopeni, gastrointestinal sıkıntı ve serum karaciğer fonksiyon testleri ve pankreas enzimlerinde yükselmeler);
- pakritinib (kardiyak olaylar, şiddetli ishal, bulantı, trombositopeni, anemi ve kanama);
- momelotinib (periferik nöropati; trombositopeni; baş dönmesi, mide bulantısı, hipotansiyon, baş ağrısı ve kızarma dahil olmak üzere ilk doz etkisi).

- Halihazırda mevcut JAK inhibitörleri arasında momelotinib, dalak boyutu ve semptomlarında beklenen tepkilere ek olarak, anemiyi hafifletmede potansiyel olarak faydalı olarak benzersiz bir şekilde tanımlanmıştır; bu özel aktivite, ilacın, hepsidin sentezini yukarı regüle eden aktivin reseptörü tip 1'e (ACVR1) karşı inhibe edici aktivitesine bağlanmıştır.

ASH 2020'den miyelofibrozlu hastalarda yapılan klinik çalışmalarda yeni tedaviler üzerine seçilmiş bildiriler

TABLE 7 Summary of selected abstracts from ASH 2020 on novel therapies in clinical trials in patients with myelofibrosis

Drug/Mechanism/Trial	Dose	Response			Correlative studies	Toxicity	Current status
		Spleen	Anemia	Symptom			
Bomedemstat (IMG-7289) - Lysine-specific demethylase, LSD1 inhibitor - Phase 1/ 2 trial in MF resistant to approved therapies. Phase 1/2a (n = 18), Phase 2b (n = 22). ***Blood* (2020) 136 (Supplement 1): #51**	Dose uptitrated based on platelet count targeting plt count 50-100 k/μL (once daily orally).	Week 12 −100% (n = 10), reduction in spleen volume (mean SVR: −19%). −20% with SVR ≥35% reduction.	70% of evaluable patients (n = 30) with stable or improved hemoglobin >1 g/dL.	Week 24 −86% (n = 14), TSS reduction (mean change −31%). −30% with TSS ≥50% reduction.	Fibrosis improved in 2 of 13 pts. IL-8, S100A9 RANTES (CCL5) reduced. *JAK2/ ASXL1* mutations most sensitive.	Four SAEs possibly related: painful splenomegaly, rectal bleeding, heart failure, headache.	Phase 2b ongoing.
CPI-0610 -Bromodomain and Extraterminal Domain Inhibitor (BETi). - Phase 2 trial (MANIFEST) Arm 1 (relapsed/ refractory/intolerant to ruxolitinib). -Non-TD (n = 27) -TD (n = 16) ***Blood* (2020) 136 (Supplement 1):#2163**	CPI-0610 125 mg daily on days 1–14 of a 21-day cycle	Week 24 SVR≥35% -Non-TD cohort 5/21(23.8%) -TD cohort none	Week 24 -Non-TD cohort 11/19 (57.9%), hemoglobin improved ≥1.5 g/dL. -TD cohort 3/14 (21.4%) TD-TI	Week 24 TSS≥50% -Non-TD cohort 9/19(47.4%) -TD cohort 1/12 (8.3%)	Non-TD cohort Improvement in fibrosis	Thrombocytopenia (25.6%), anemia (11.6%), nausea (32.6%), diarrhea (30.2%), respiratory tract infections (27.9%)	
- Arm 2 (sub-optimal response or progression on ruxolitinib) TD (n = 44), Non-TD (n = 26). ***Blood* (2020) 136 (Supplement 1):#56**	CPI-0610 + ruxolitinib	Week 24 SVR≥35% TD cohort: 5/24 (20.8%) Non-TD cohort: 4/18 (22.2%)	11/32 (34.4%) TD-TI	Week 24 TSS≥50% TD cohort: 12/26 (46.2%) Non-TD cohort: 7/19 (36.8%)	Not provided	Thrombocytopenia (47.1%), anemia (11.4%), diarrhea (51.4%), respiratory infections (35.7%)	
- Arm 3: (JAKi naïve patients), n = 64. ***Blood* (2020) 136 (Supplement 1):#55**	CPI-0610 125 mg daily + ruxolitinib 10 mg bid	Week 24 SVR≥35% 19/30 (63.3%)	None	Week 24 TSS≥50% 17/29 (58.6%)	Not provided	Anemia (23.4%), thrombocytopenia (20.3%), diarrhea (26.6%), respiratory infections (18.8%), nausea (18.8%)	Phase 3 study CPI-0610 + ruxolitinib vs placebo + ruxolitinib in JAKi naïve MF (MANIFEST-2).
Navitoclax -anti-apoptotic, binds to B-cell lymphoma 2 (BCL2) family, including BCL-X_L, BCL2, and BCL-W	Navitoclax 50 mg to max 300 mg daily + ruxolitinib (> 10 mg bid)	Week 24 SVR ≥35% 9/34 (27%)	None	Week 24 TSS≥50% 6/20 (30%)	Fibrosis reduction ≥1 grade in 7/34 (21%). 12/26 (46%) with >10% driver gene VAF reduction.	AE ≥20%, Thrombocytopenia, Diarrhea, Fatigue, Anemia, Nausea,	Phase 3 study navitoclax + ruxolitinib in JAKi naïve and vs best available therapy

(Continues)

TABLE 7 (Continued)

Drug/Mechanism/Trial	Dose	Response			Correlative studies	Toxicity	Current status
		Spleen	Anemia	Symptom			
- Phase 2 trial in pts with sub-optimal response to ruxolitinib, n = 34. ***Blood* (2020) 136 (Supplement 1):# 52, 49-50**						Dizziness, Confusion, Vomiting	in relapsed/ refractory to JAKi. (TRANSFORM-1 and 2)
Imetelstat - Telomerase inhibitor - Phase 2 trial (MYF2001) in relapsed/refractory to JAKi, n = 107. ***Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 685.** ***Blood* (2020) 136 (Supplement 1):#346, 39-40**	Imetelstat (9.4 mg/kg or 4.7 mg/kg) I/V every 3 wks	Week 24 SVR ≥35% 6 (10.2%) in 9.4 mg/kg arm with no responses in 4.7 mg/kg arm	None	Week 24 TSS≥50% 19 (32%) in 9.4 mg/kg arm and 3 (6%) in 4.7 mg/kg arm.	- 19/57 (33%) with ≥1 grade reduction in fibrosis. –5/24 (20.8%) with ≥50% reduction in abnormal cytogenetic clones (all with sole 13q) –12/26 (46.2%) in 9.4 mg/kg vs (4/23) 17.4% in 4.7 mg/kg arm with ≥20% VAF reduction of any mutated gene	Thrombocytopenia (49%), anemia (44%), neutropenia (36%), nausea (34%).	Phase 3 study 9.4 mg/kg of imetelstat vs best available therapy with the exclusion of JAKi in refractory MF.
Sotatercept (ACE-011) - activin receptor type IIA ligand trap -Phase 2 trial in MF pts with anemia, n = 53. ***Blood* (2020) 136 (Supplement 1):#2159**	Single agent 0.75 or 1 mg/kg S/C every 3 weeks (n = 31) and in combination with a stable dose of ruxolitinib (n = 21)	Not provided	-Sotatercept alone. 4 anemia responses (29%); 3 TD to TI. -combination cohort 5/ 17 (29%) pts responded, all non-TD pts	Not provided	Not provided	Hypertension (n = 7), limb pain (n = 3), headache (n = 1).	Ongoing
Luspatercept - Binds to TGF-β superfamily ligand, reduces aberrant Smad2/3 signaling and enhances late-stage erythropoiesis. - Phase 2 trial Non-transfusion dependent (non-TD) -Without ruxolitinib (n = 22) -With ruxolitinib (n = 14) Transfusion dependent (TD) -Without ruxolitinib (n = 21)	1.0 mg/kg S/C in doses escalating up to 1.75 mg/kg every 21 days	Not provided	Non-TD - without ruxolitinib (14%) - with ruxolitinib (21%)) TD -without ruxolitinib (10%) -with ruxolitinib (32%)	Not provided	Not provided	Treatment-related AEs; hypertension (11%), bone pain (8%), diarrhea (4%).	Phase 3 study in MF-associated anemia with concomitant JAKi therapy and transfusion needs.

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHSCT)

- AHSCT'yi MF'de bir tedavi yöntemi olarak ele alırken, ilgili risklerin kesinlikle farkında olunmalıdır.
- PMF'de AHSCT'nin en büyük çalışmalarından birinde, mortalite (TRM) sırasıyla tam uyumlu akrabalar için %33 ve %35 ve haploidentik nakiller için %27 ve %50 idi.
- Sonuç, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejiminden (RIC) olumlu bir şekilde etkilenmedi.
- Nakil öncesi splenektominin yararlı etkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır (splenektomi, NRM'de %36 azalma ile ilişkilendirildi).
- Bununla birlikte, splenektomili kohortta artan bir nüks insidansı ile karşılaşıldı ve hazırlama rejimi yoğunluğundan bağımsız olarak OS üzerinde herhangi bir faydalı etki ortaya çıkmadı.

Splenektomi

- İlaçlara dirençli MF'de semptomatik splenomegali sıklıkla splenektomi ile tedavi edilir.
- MF'de splenektomi endikasyonları, splenomegaliye bağlı karın ağrısı ve rahatsızlığı, semptomatik portal hipertansiyon, şiddetli trombositopeni ve sık ES transfüzyonlarını içerir.
- MF'li 314 splenektomili hastadan oluşan bir çalışmada, %75'ten fazlası splenektomiden fayda gördü ve fayda medyan 1 yıl sürdü. Spesifik faydalar, transfüzyondan bağımsız hale gelmeyi ve şiddetli trombositopeninin çözülmesini içeriyordu.

- Perioperatif komplikasyonlar hastaların %28'inde meydana geldi ve enfeksiyonlar, abdominal ven trombozu ve kanamayı içeriyordu.
- Tam terapötik dozda heparinizasyonun ameliyat sonrası kullanımı, splenektomi sonrası erken trombotik olayların ortaya çıkmasını önleyebilir.
- Genel perioperatif mortalite oranı %9 idi.
- Splenektomi sonrası hastaların yaklaşık %10'unda ilerleyici hepatomegali ve %29'unda trombositoz görülmüştür.
- Splenektomi sonrası medyan sağkalım 19 aydı.
- %14'ünde lösemik dönüşüm belgelenmiştir.

Diğer tedavi yöntemleri

- Dalak ışınlaması (5-10 fraksiyonda 100 cGy) dalak boyutunda geçici bir azalmaya neden olur, ancak ciddi pansitopeni ile ilişkili olabilir.
- 100 ila 400 cGy'lik tek fraksiyonlu alan radyoterapisinin de MF ile ilişkili ekstremite ağrısı olan hastalara fayda sağladığı gösterilmiştir.
- Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS), portal hipertansiyon semptomlarını hafifletmek için düşünülebilir.
- Mevcut TIPS endikasyonları, her ikisi de ileri MF'ye eşlik edebilen tekrarlayan varis kanaması ve refrakter asit içerir.

Blastik dönüşüm

- Blast faz MPN (BP-MPN), sınırlı tedavi seçenekleri ile korkulan bir komplikasyondur.
- BP-MPN'li 410 hasta üzerinde yakın zamanda yapılan büyük bir çalışma sonuçları: Medyan sağkalım sadece 3,6 aydı ve çok değişkenli analiz, yüksek riskli karyotip, trombosit sayısı <100 × 109 /L, yaş >65 ve transfüzyon gereksinimini sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak tanımladı.
- yoğun kemoterapi alan hastaların %35'inde CR elde edilirken, hipometilasyon ajanları (HMA) ile daha az yoğun tedavi alanların yalnızca %4'ü CR'ye ulaşabildi.
- Yeni yapılan birkaç çalışmada BP-MPN'de HMA'yı venetoklaks ile birleştirerek daha yüksek bir CR oranı bildirilmiştir.

Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol.2021 Jan;96(1):145-162. doi: 10.1002/ajh.26050

Cervantes F. How I treat myelofibrosis. Blood. 2014 Oct 23;124(17):2635-42. doi: 10.1182/blood-2014-07-575373.

Jacobson RJ, Salo A, Fialkow PJ. Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis., Blood, 1978, vol. 51 2(pg. 189-194)

Rondeau E, Solal-Celigny P, Dhermy D, et al. Immune disorders in agnogenic myeloid metaplasia: relations to myelofibrosis., Br J Haematol, 1983, vol. 53 3(pg. 467-475)

Hast R, Engstedt L, Jameson S, et al. Oxymetholone treatment in myelofibrosis., Blut, 1978, vol. 37 1(pg. 19-26)

Brubaker LH, Brière J, Laszlo J, et al. Treatment of anemia in myeloproliferative disorders: a randomized study of fluoxymesterone v transfusions only., Arch Intern Med, 1982, vol. 142 8(pg. 1533-1537)

Barosi G, Elliott M, Canepa L, et al. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pooled-analysis of individual patient data from five studies., Leuk Lymphoma, 2002, vol. 43 12(pg. 2301-2307)

López-Guillermo A, Cervantes F, Bruguera M, Pereira A, Feliu E, Rozman C. Liver dysfunction following splenectomy in idiopathic myelofibrosis: a study of 10 patients., Acta Haematol, 1991, vol. 85 4(pg. 184-188)

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-2405.

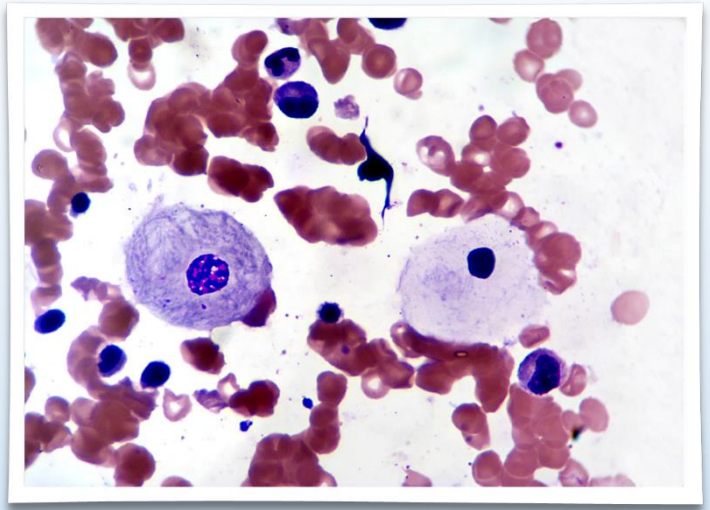
Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J. 2018;8:15.

Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Carobbio A, Vannucchi AM, Tefferi A. Diagnostic impact of the 2016 revised who criteria for polycythemia vera. Am J Hematol. 2017;92:417-419.

Tefferi A, Partain DK, Palmer JM, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes the adverse survival effect of very high risk and unfavorable karyotype in myelofibrosis. Am J Hematol. 2018;93:649-654.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366:799-807.

Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366:787-798.



Gaucher Hastalığı

Doç.Dr. Muzaffer Keklik

Erciyes Üniversitesi

Lizozomal Depo Hastalıkları

Table 1 | **Lysosomal storage disorders***

Disease	Defective protein	Main storage materials
Sphingolipidoses		
Fabry	α-Galactosidase A	Globotriasylceramide and blood-group-B substances
Farber lipogranulomatosis	Ceramidase	Ceramide
Gaucher	β-Glucosidase Saposin-C activator	Glucosylceramide Glucosylceramide
Niemann–Pick A and B	Sphingomyelinase	Sphingomyelin
Sphingolipid-activator deficiency	Sphingolipid activator	Glycolipids
GM1 gangliosidosis	β-Galactosidase	GM1 ganglioside
GM2 gangliosidosis (Tay–Sachs)	β-Hexosaminidase A	GM2 ganglioside and related glycolipids
GM2 gangliosidosis (Sandhoff)	β-Hexosaminidase A and B	GM2 ganglioside and related glycolipids
GM2 gangliosidosis (GM2-activator deficiency)	GM2-activator protein	GM2 ganglioside and related glycolipids
Mucopolysaccharidoses (MPS)		
MPS I (Hurler, Scheie, Hurler/Scheie)	α-Iduronidase	Dermatan sulphate and heparan sulphate
MPS II (Hunter)	Iduronate-2-sulphatase	Dermatan sulphate and heparan sulphate
MPS IIIA (Sanfilippo)	Heparan *N*-sulphatase (sulphamidase)	Heparan sulphate
MPS IIIB (Sanfilippo)	*N*-Acetyl-α-glucosaminidase	Heparan sulphate
MPS IIIC (Sanfilippo)	Acetyl-CoA:α-glucosamide *N*-acetyltransferase	Heparan sulphate
MPS IIID (Sanfilippo)	*N*-Acetylglucosamine-6-sulphatase	Heparan sulphate
Morquio-A disease	*N*-Acetylgalactosamine -6-sulphate-sulphatase	Keratan sulphate, chondroitin-6-sulphate
Morquio-B disease	β-Galactosidase	Keratan sulphate
MPS VI (Maroteaux–Lamy)	*N*-Acetylgalactosamine-4-sulphatase (arylsulphatase B)	Dermatan sulphate
MPS VII (Sly)	β-Glucuronidase	Heparan sulphate, dermatan sulphate, chondroitin-4- and -6-sulphates
Oligosaccharidoses and glycoproteinosis		
Pompe (glycogen-storage-disease type II)	α-Glucosidase	Glycogen
Diseases caused by defects in integral membrane proteins		
Cystinosis	Cystinosin	Cystine
Danon disease	LAMP2	Cytoplasmic debris and glycogen
Infantile sialic-acid-storage disease and Salla disease	Sialin	Sialic acid
Mucolipidosis (ML) IV	Mucolipin-1	Lipids and acid mucopolysaccharides
Niemann–Pick C (NPC)	NPC1 and 2‡	Cholesterol and sphingolipids
Others		
Galactosialidosis	Cathepsin A	Sialyloligosaccharides
I Cell and pseudo-Hurler polydystrophy (ML II and ML III, respectively)§	UDP-*N*-acetylglucosamine:lysosomal enzyme *N*-acetylglucosaminyl-1-phosphotransferase	Oligosaccharides, mucopolysaccharides and lipids
Multiple sulphatase deficiency	Cα-formylglycine-generating enzyme	Sulphatides
Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL)1 (Batten disease)‖	CLN1 (protein palmitoylthioesterase-1)	Lipidated thioesters
NCL2 (Batten disease)	CLN2 (tripeptidyl amino peptidase-1)	Subunit c of the mitochondrial ATP synthase
NCL3 (Batten disease)	Arginine transporter	Subunit c of the mitochondrial ATP synthase

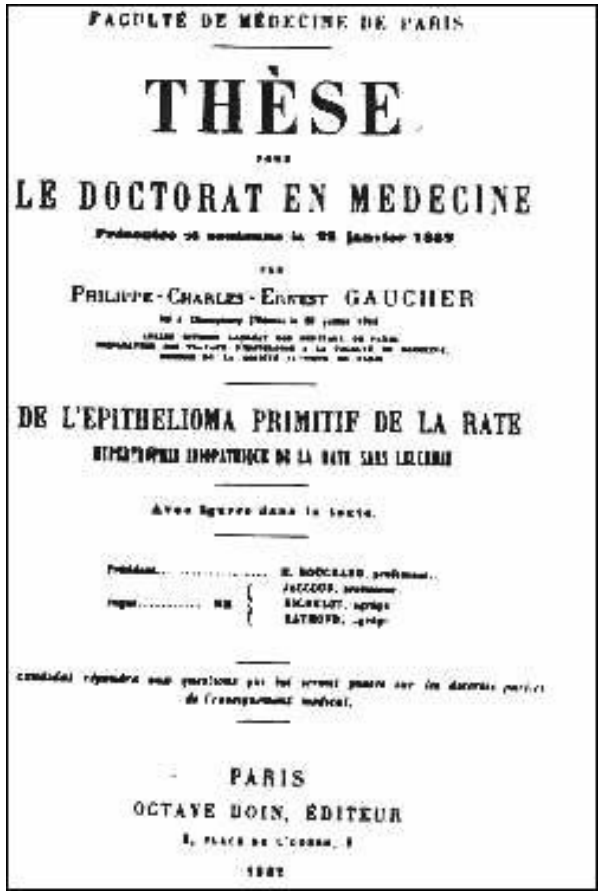
*This table shows lysosomal storage disorders (LSDs) that are discussed in this article. For a complete list of LSDs, please see online supplementary information S1 (table). Detailed information about each disease can be obtained from REF. 108, and complementary lists of LSDs can be found in REFS 89,109. The prevalence of some of LSDs has been studied in a pan-ethnic Australian population[110], which does not specifically address ethnic groups in which some of the diseases are more prevalent. ‡NPC1 might transport cholesterol. Alternatively, it might be involved in sphingolipid homeostasis[53]. The related NCP1-like protein-1 (NPC1L1), which contains a similar sterol-sensing domain to NPC1, is involved in cholesterol absorption in intestinal cells[111]. NPC1 and the cholesterol-binding NPC2 in the lysosome lumen might function together[112]. §ML II and ML III were originally classified as mucolipidoses, but they are now known to be caused by the defective transport of lysosomal enzymes to lysosomes in cells of mesenchymal origin, rather than by a defect in lysosomal lipases. ‖There are at least eight classes of NCL[16], but the function of the defective proteins is only known for NCL1, 2 and, possibly, 3 (REF. 22). LAMP2, lysosome-associated membrane protein-2.

Lizozomal Depo Hastalıkları arasında **en sık görüleni** Gaucher Hastalığıdır.[2]

Referanslar: 1 Futerman AH, van Meer G. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004;5:554-65 2. Cox TM et al. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:319-336

Gaucher Hastalığı Nedir?

- İsmi hastalığı ilk tarifleyen Dr Philippe Gaucher'den gelmektedir.[1]
- Aşkenazi Yahudilerinde yüksek insidans ile görülür.[2]
- İlerleyici morbidite ve bazı vakalarda yaşam beklentisinin azalmasına sebep olan multisistemik bir hastalıktır.[3,4]
- Dünyada yaklaşık 10.000 hasta bulunmaktadır.[5]


FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue le 25 janvier 1882

PAR

PHILIPPE-CHARLES-ERNEST GAUCHER

DE L'EPITHELIOMA PRIMITIF DE LA RATE

HYPERTROPHIE IDIOPATHIQUE DE LA RATE SANS LEUCEMIE

Avec figures dans le texte.

Président..... M. BOUCHARD, professeur.

Juges..... MM. { JACCOUD, professeur. / RICHET, agrégé / RAYMOND, agrégé

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

OCTAVE DOIN, ÉDITEUR

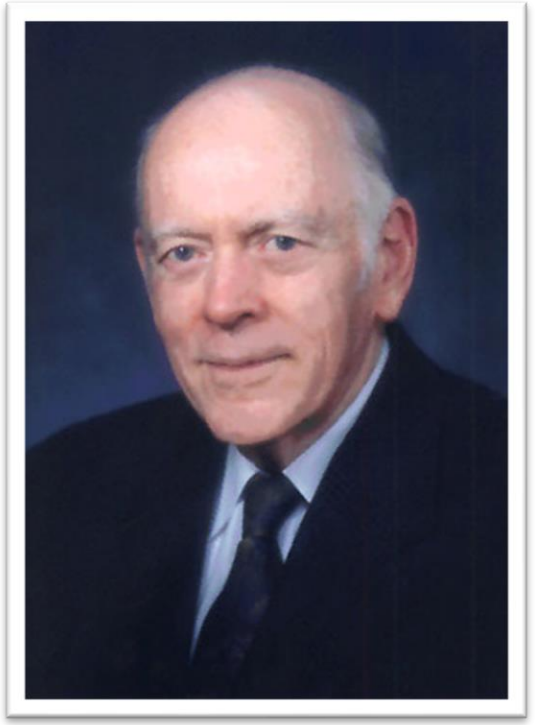
8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1882

Referanslar: 1. Gaucher PCE. De l\"epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie. [academic thesis]. Paris, France; 1882." 2. Grabowski GA. Lancet. 2008;372:1263-1271.3. Cox TM et al. J Inherit Metab Dis. 2008;31:319-336. 4. Mehta A. Acta Paediatr Suppl. 2008;97(457):83-87. 5. Gaucher Care Web site. Available at: http://Gauchercare.com/en/patient/about.aspx

Gaucher Hastalığı: Tarih

- 1882 Philippe Gaucher
  - splenomegali olan bir kadın hasta tanımladı
  - Kötü huylu?
- 1904 Nathan Brill
  - Kalıtımsal?
  - + karaciğer, lenf düğümleri ve kemik tutulumu
- 1920'ler
  - Nörolojik tutulumu olan hastalar tanımlandı
- 1960'lar Roscoe Brady
  - Glukoserebrosidaz eksikliği
  - ilk ERT



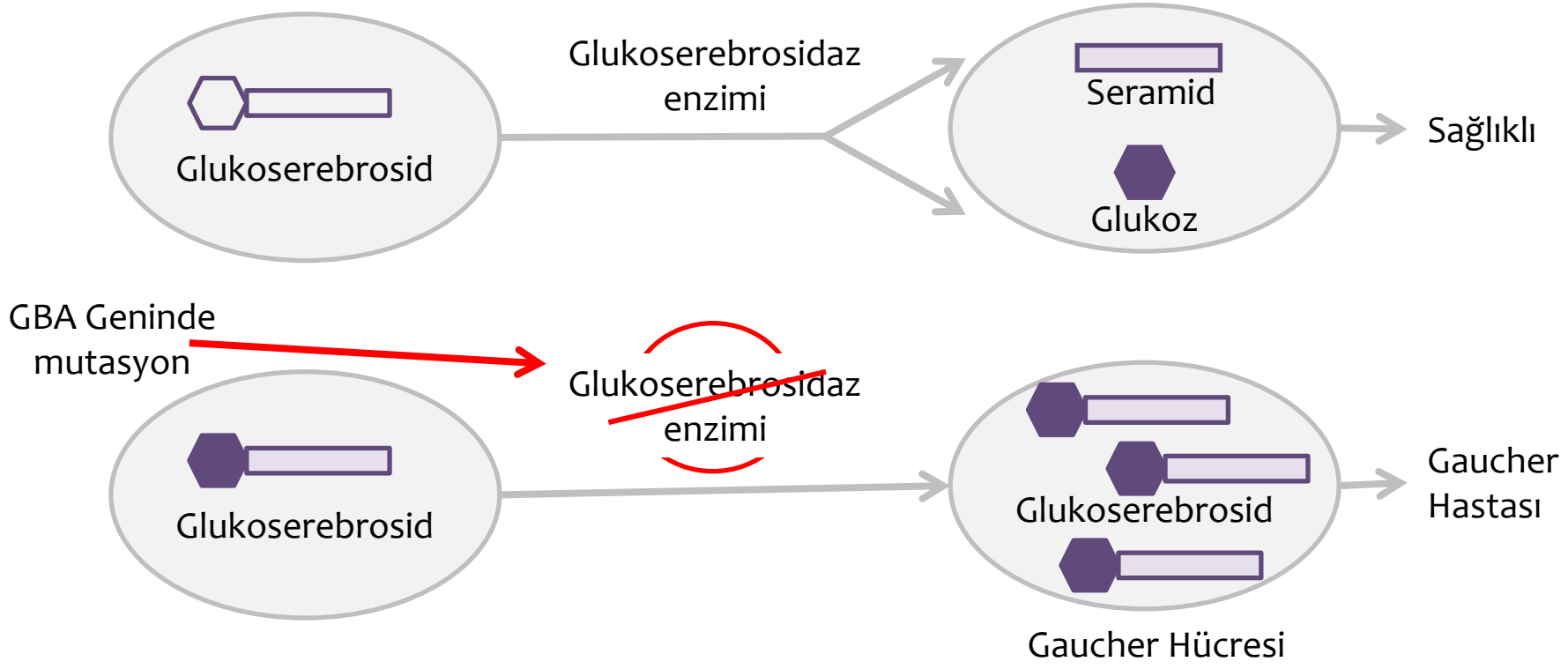
Referanslar: 1. Marcucci G et al. Calcif Tissue Int. 2014;95:477-94

Gaucher Hastalığı ve Genetik

- Doğuştan otozomal resesif bir metabolizma kusurudur[1]
- Kromozom 1 de glukoserebrosidazı (GCD) kodlayan **glukosidaz-beta (GBA) genindeki** genetik bir mutasyon sonucu oluşur [2]
- 300 den fazla mutasyon insan gen mutasyonu veri tabanında kayıtlıdır.[3]
  - nokta mutasyonlarını, ekleme yeri mutasyonlarını, delesyon ve rekombinant alelleri kapsayan çeşitliliktedir.[3]
  - 4 tane sık görülen mutasyon: N370S, L444P, 84GG, IVS2+1
- Global prevelansı **1:40.000-1:100.000** olarak tahmin edilmektedir[4,5]

Referanslar: 1.Grabowski GA. *Lancet*. 2008;372:1263-1271.2. Grabowski A et al. *Ann Intern Med*. 1995;122:33-39. 3. Marcucci G. et al. Calcif Tissue Int. 2014;95:477-94 4. Wenstrup RJ et al. Br J Radiol. 2002;75(Suppl 1):A2-12 5. Nalysnyk L et al. Hematology. 2017 Mar;22(2):65-73

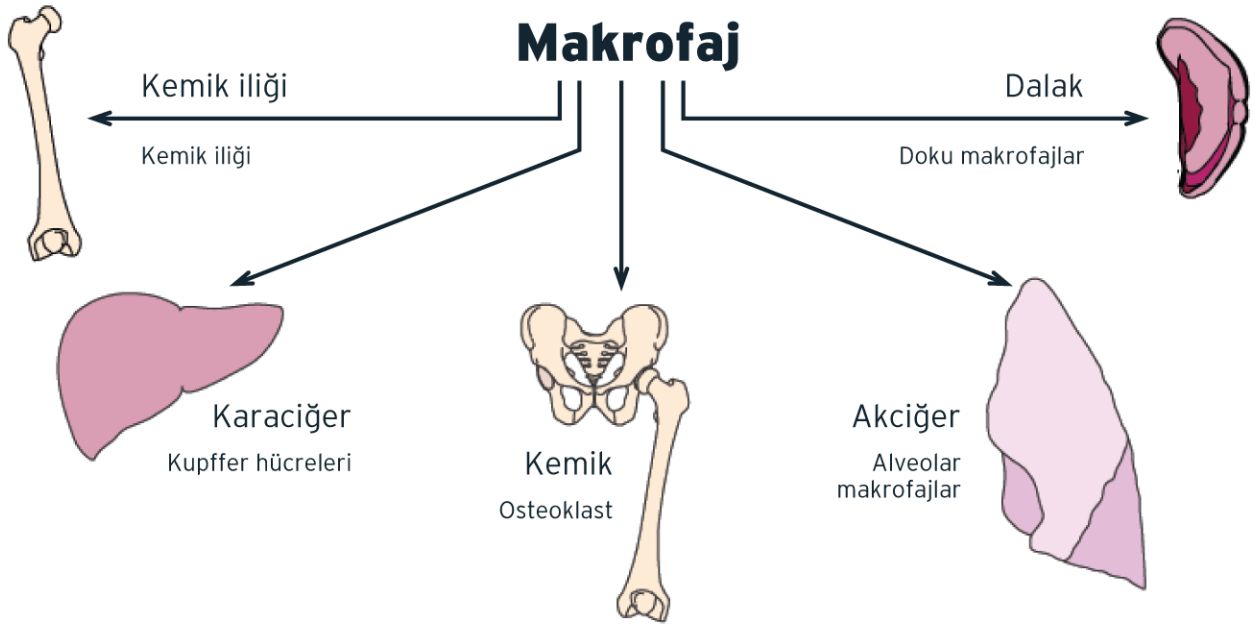
Gaucher hastalığı; bir lizozomal depo hastalığıdır.[1,2]



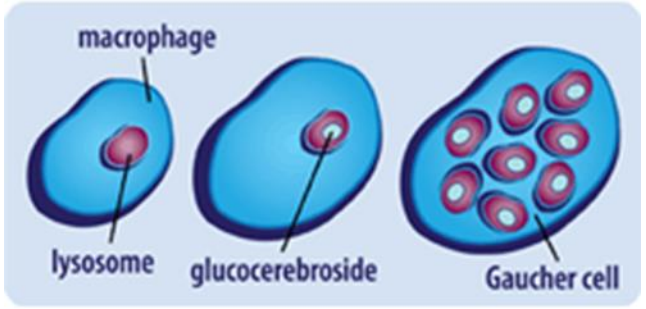
Referanslar: 1.Mağın H, etal. Marmara Medical Journal. 2008; 21(2); 166-170. 2. Horowitz M et al. Hum Mutat. 2016;37(11):1121-11 3. Wenstrup RJ et al. Br J Radiol. 2002;75(Suppl 1):A2-12 4. Nalysnyk L et al. Hematology. 2017 Mar;22(2):65-73

Gaucher Hastalığının Patofizyolojisi[1]

Glikoseramid öncellikle doku makrofajlarının lizozomlarında birikir.

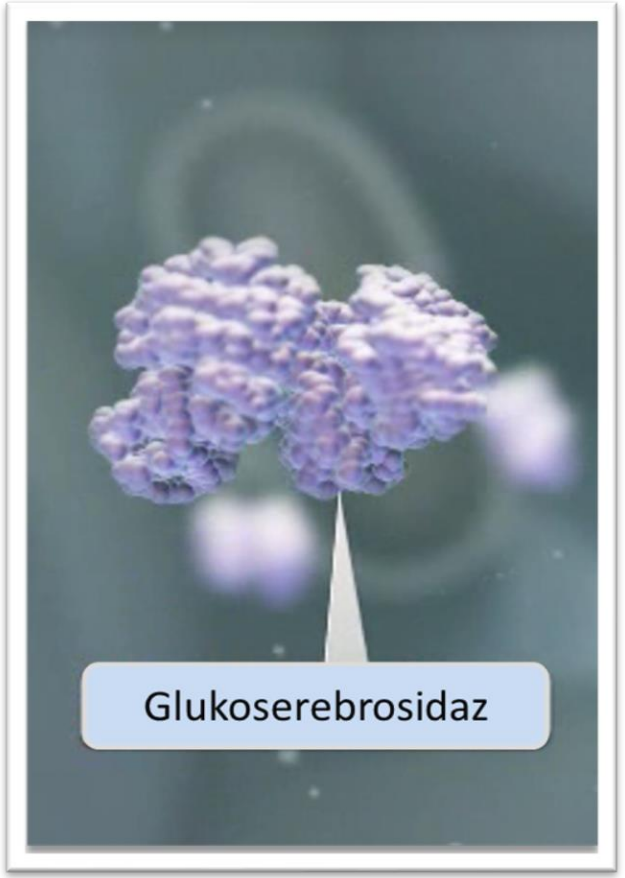


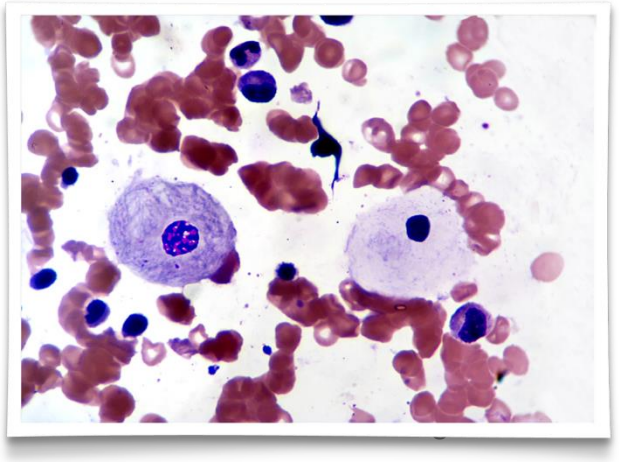
1. Mistry PK et al. A reappraisal of Gaucher disease–Diagnosis and disease management algorithms. Am J Hematol. 2011 Jan; 86(1): 110-5.



Patofizyoloji

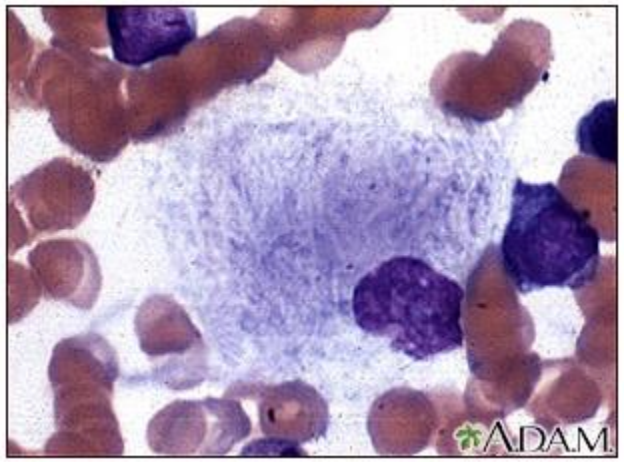
- Glukoserebrosidaz (beta glukossidaz) aktivitesinde eksiklik sonucu lizozomlarda sfingolipid (glukosilseramid) birikimi ile karakterizedir.
- Yıkılamayan glukozilseramidler, lizozomların yoğun olarak bulunduğu makrofajlarda birikirler. Bu karakteristik, lipid yüklü makrofajlar; depo veya “Gaucher” hücreleri olarak adlandırılır
- Bu hücreler, özellikle dalak, karaciğer ve kemik iliğinde yoğun olarak bulunurlar.

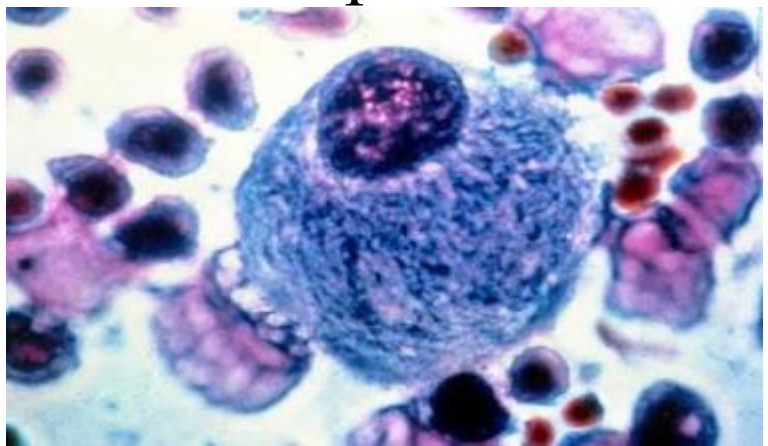




Glucosylceramide Birikimi

- Makrofajlarda birikir → Gaucher hücresi
- Gaucher hücresi:
  - Büyük
  - Ekzantrik nükleuslu
  - Yoğun bir kromatin ağı
  - Sitoplazması: Buruşmuş kağıt dokusunda





Glucosylceramide agregatlarının bükülmüş ve fibriller bir hal almasıyla oluşur

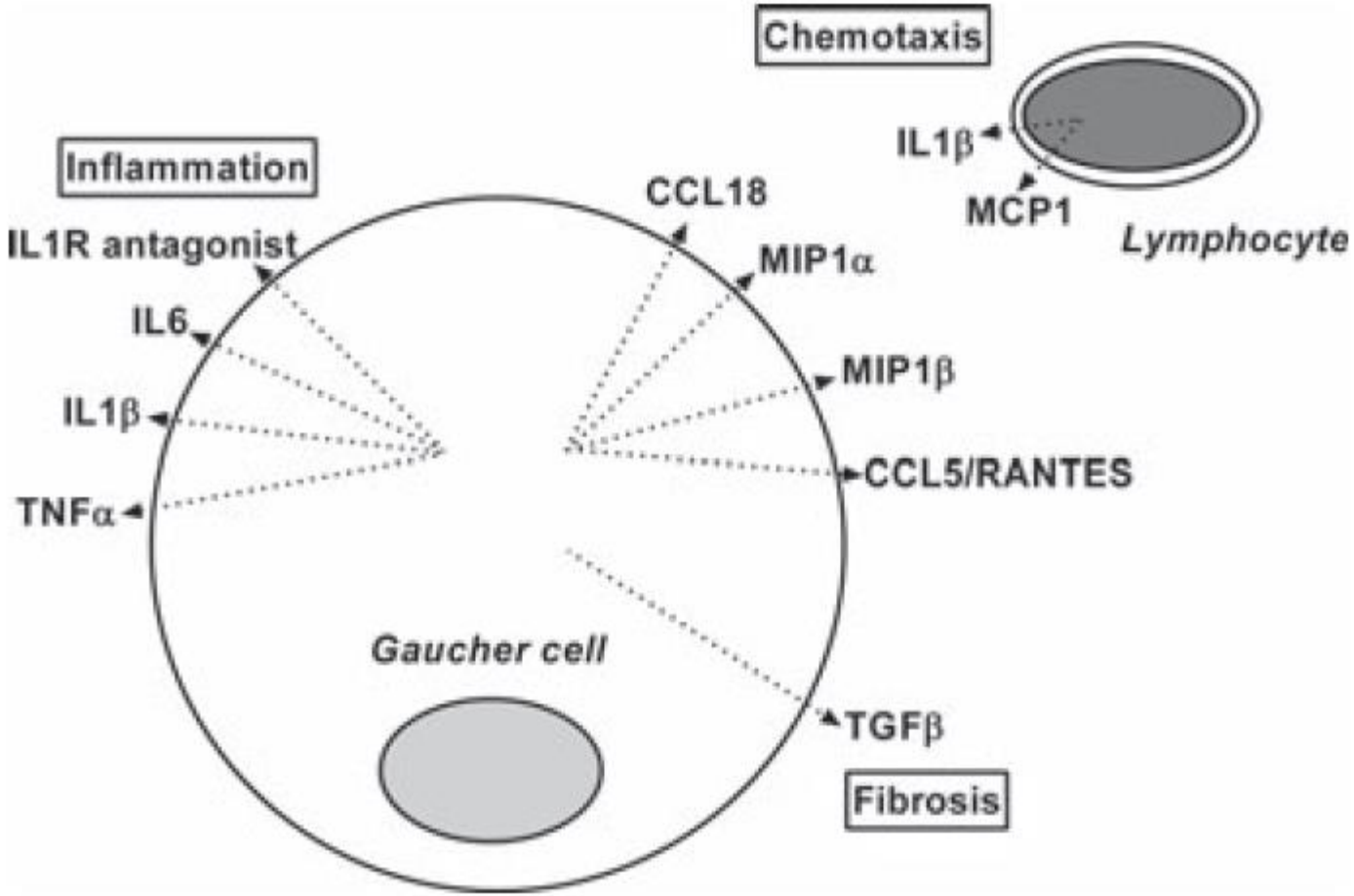
Gaucher hücresi birikmekte…

- Kemik iliği
- Dalak
- Karaciğer
- Ve diğer parankimal lokalizasyon

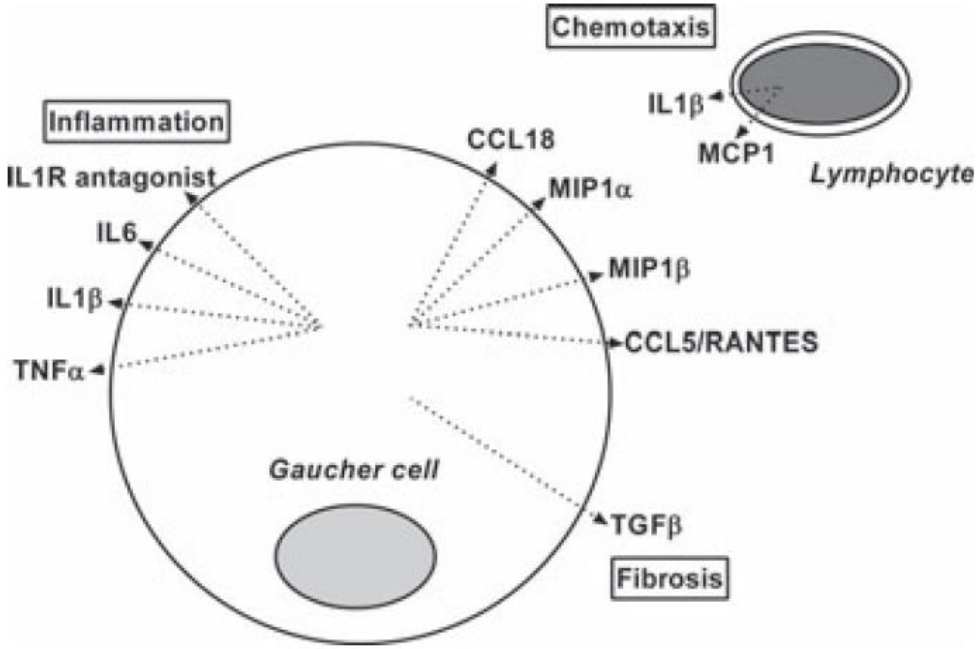
- İlk sırada monosit/makrofaj hücre serileri etkilenir
- Kemik tutulumu: Gaucher hücreleri vasküler kompresyona yol açarak nekroza neden olurlar

Stirnemann J, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2). pii: E441

Gaucher hücresi;
sadece glycosphingolipid yüklü makrofajların anormal bir transformasyonu değildir



Gaucher hastalığındaki makrofajlar;
M2 tipi, yani alternatif makrofaj aktivasyonuna uğramış tiptedir



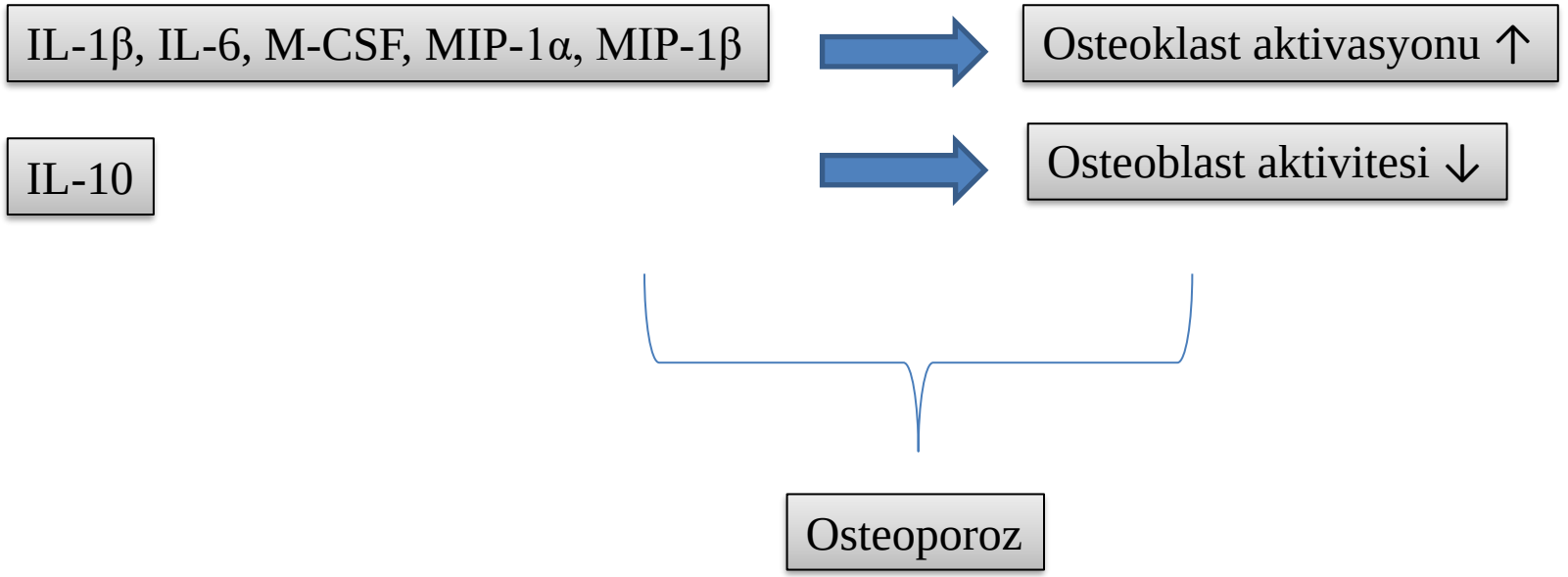
M2 tip aktivasyon;
Makrofajın bulunduğu doku ve özel mikroçevre ile yakından ilintilidir

Pek çok sitokin, kemokin ve diğer moleküller Gaucher hastasının plazmasında yüksek miktarda bulunmaktadır:
Bunların hematolojik ve kemik komplikasyonlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

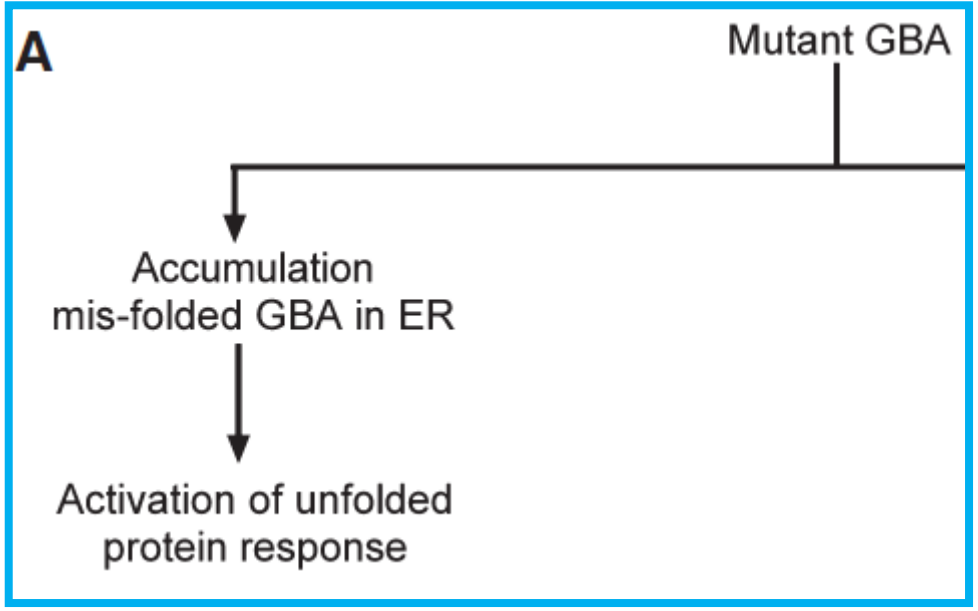
IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα, M-CSF, MIP-1β, IL-18, IL-10, TGFβ, CCL-18, kitotriozidaz, CD14s, CD163s

Hastalığa özgü biyomarker: Takip belirteci

Stirnemann J, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2). pii: E441

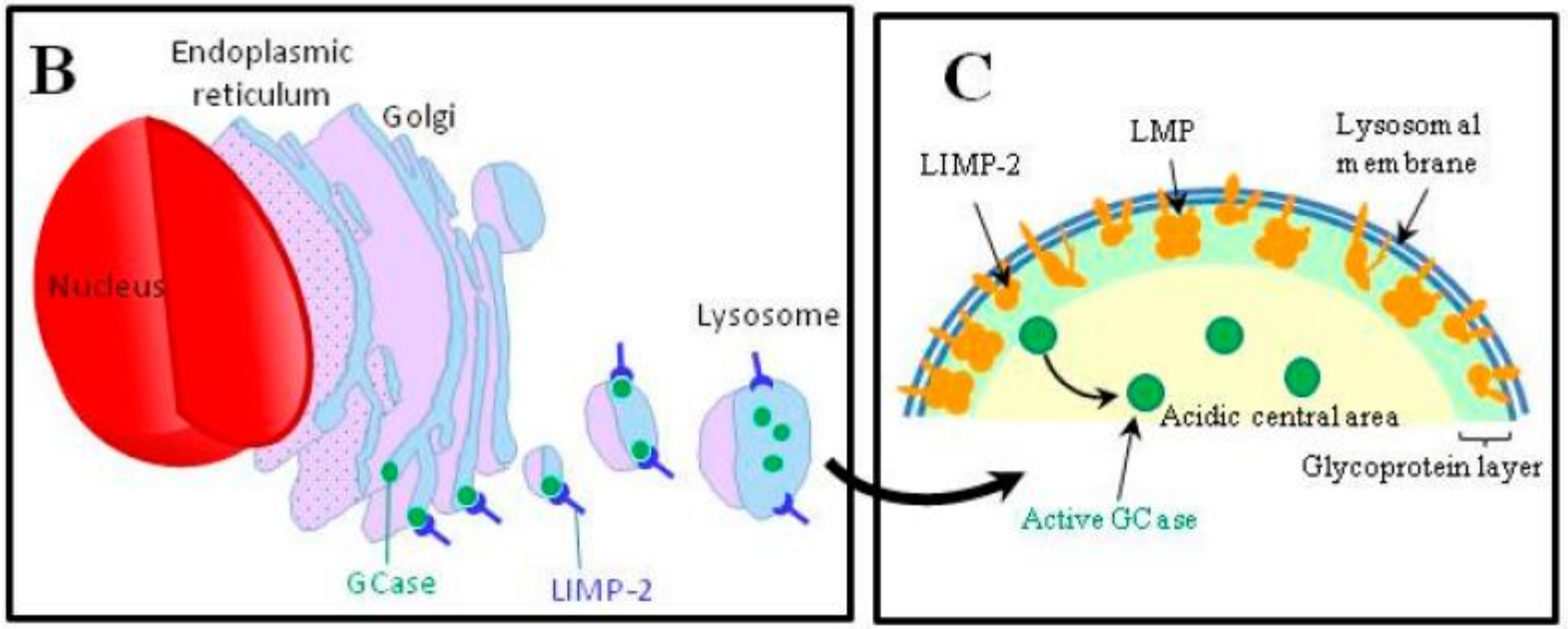


Stirnemann J, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2). pii: E441



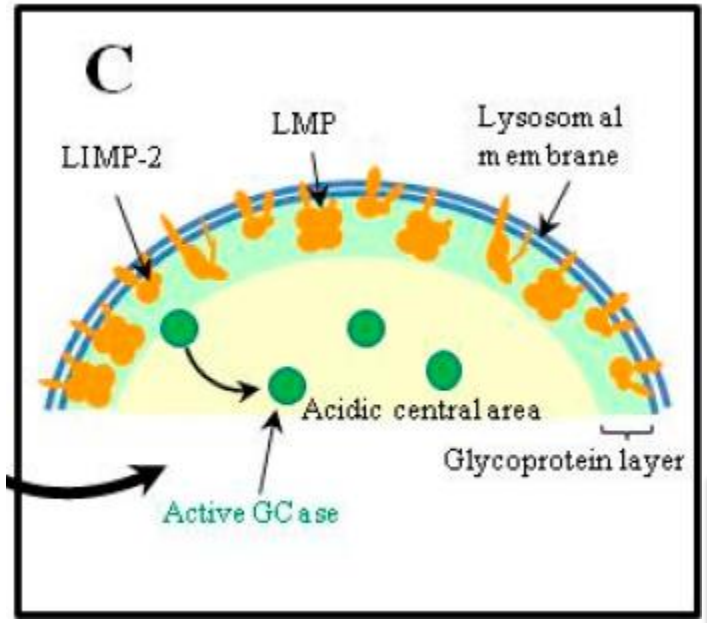
Enzimin, ER'den lizozoma iletilmesi sürecinde de anormallik gelişebilir.

Enzimin, yanlış-hatalı katlanması erken degradasyonuna yol açmaktadır: Enzim aktivasyonu yine eksik!



Thomas AS, et al. Gaucher Disease: haematological presentations and complications. Br J Haematol 2014;164:427-40.

Stirnemann J, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2). pii: E441



Diğer proteinlerden farklı olarak glucocerebrosidasın lizozoma taşınması mannose 6-phosphate sistemiyle değil, LIMP-2 aracılığıyla olmaktadır.

(Lizozomal integral membran protein 2)

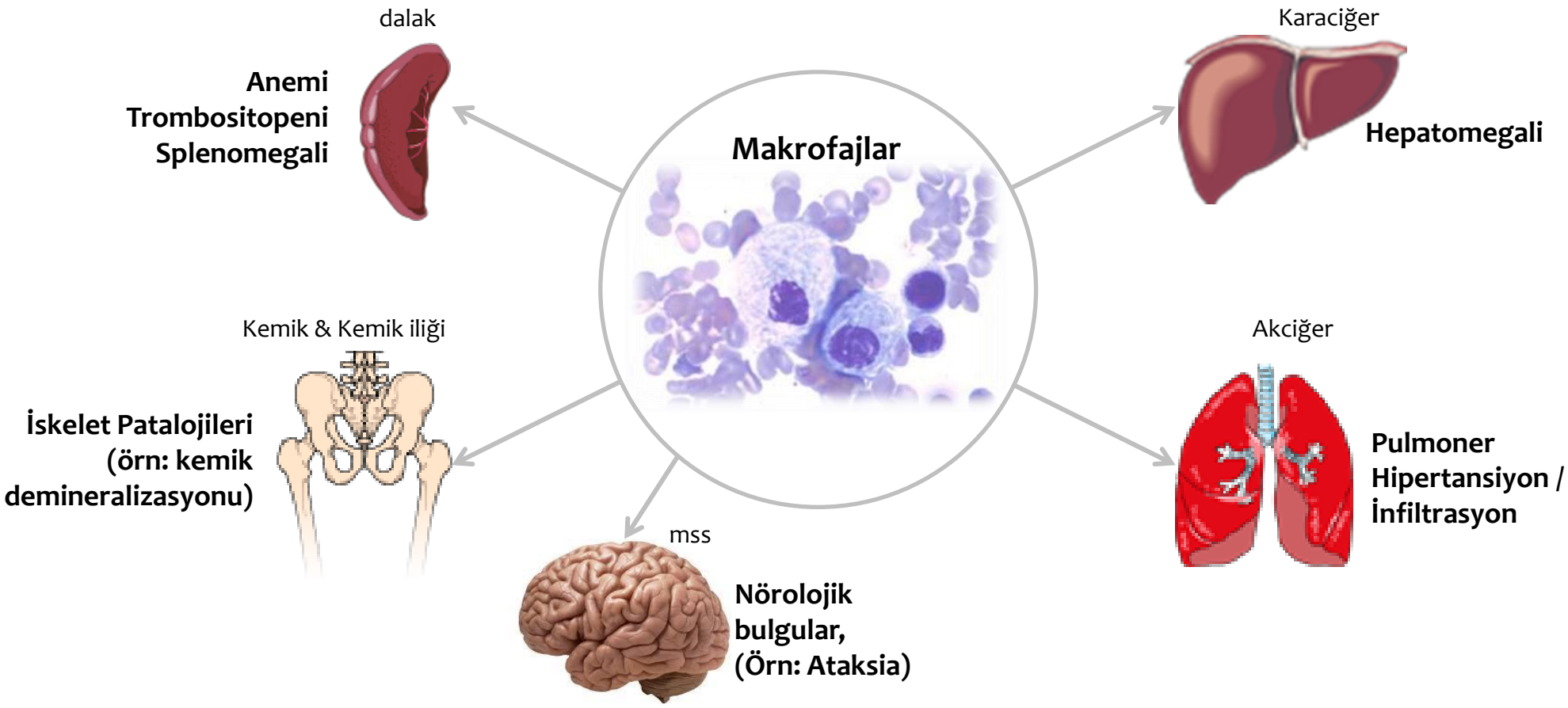
LIMP-2'deki mutasyonlar enzimin aktivasyonunun azalmasına yol açabilmektedir.

Ek olarak progranulin enzim/LIMP-2 bağlanması için gerekli bir maddedir.

Gaucher Hastalarında progranulin düzeyi düşük bulunmuştur.: Enzim degradasyonu tetiklenir

Stirnemann J, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2). pii: E441

Semptomlar



Her yaşta görülebilen Gaucher Hastalığında [1,2] **multisistem** belirtiler ortaya çıkar[3]

Referanslar: 1. Linari S, Castaman G. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2015; 12(2): 157-164 2. Charrow J. Et al. J Pediatr. 2004;144:112-20. 3. Pastores GM et al. In: Pagon RA et al. GeneReviews [Internet]. 1993-2000. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=Gaucher.

Tipleri

Gaucher hastalığı, fenotipik farklılıklarından dolayı nöronopatik olmayan tip 1, ve nöronopatik olan tip 2,3 olarak değerlendirilmektedir.[1]

	Nöronopatik olmayan	Nöronopatik	
	Tip 1	**Tip 2 (“Akut”)**	**Tip 3 (“Kronik”)**
Prevalans	• En sık görülen tipidir (%94[2]) • 1:50,000[2]	• <1:100,000[2] • Çok nadir	• <1:100,000[2] • Çok nadir
Merkezi Sinir Sistemi tutulumu	• Görülmez	• Şiddetli	• Hafif → Şiddetli
Belirtilerin ortaya çıkması	• Her yaş[1,3,4]	• Yenidoğan[5]	• Süt çocukluğu, Çocukluk[5]
Yaşam beklentisi	• Ortalamadan ~9 yıl daha az[6]	• 1–2 yaş[1,5]	• 30-40 yaşlarına kadar[1]

• Referanslar: 1. Haddley K. Drugs of Today. 2012; 48(8); 525-532. 2. Nalysnyk L et al. Hematology. 2017 Mar;22(2):65-73. 3. Linari S, Castaman G. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2015; 12(2): 157-164 4. Charrow J. Et al. J Pediatr. 2004;144:112-20. 5. Grabowski GA. Lancet. 2008 Oct 4;372(9645):1263-71. 6. Weinreb, NR et al. Am J Hematol. 2008. 83: 896-900.

Nöronopatik olmayan (Tip 1 Gaucher H)

- Vakaların %95'i Tip 1'dir[1]
- En yaygın Özellikleri[1-3]
  - Splenomegali
  - Hepatomegali
  - Trombositopeni
  - Anemi
  - Kemik hastalığı
  - Büyümede gerileme
- Yaşam Beklentisi
  - Ortalamadan ~9 yıl daha az[4]

http://aizuddinkamaruddin.wordpress.com/2009/09/24/genes-and-jews/

Referanslar: 1. Mehta A. European Journal of Internal Medicine 17 (2006) S2–S5. 2. Cox TM et al. J Inherit Metab Dis. 2008;31:319-336. 3. Grabowski GA. Lancet. 2008;372:1263-1271. 4. Weinreb, NR et al. Am J Hematol. 2008. 83: 896-900.

Akut Nöronopatik (Tip 2 Gaucher H)

- <1:100.000 görülür[1]
- Genel Klinik Özellikler[2,3]
  - –Şiddetli erken başlangıç
  - –Strabismus
  - –Boyunda retrofleksiyon
  - –Kortikal başparmakları
  - –Viseromegali
  - –Gelişimsel retardasyon
  - –Kaşeksi

Referanslar: 1. Mehta A. Eur J Intern Med 17 (2006) S2–S5.2. Sidransky E. Gaucher disease. Medscape Web site. Available at: http://emedicine.medscape.com/article/944157-print. 3. Pastores GM et al. In: Pagon RA et al. GeneReviews [Internet].1993-2000. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=Gaucher 4. Poropat F et al. J Pediatr. 2013;163:605

Kronik Nöronopati (Tip 3 Gaucher H)

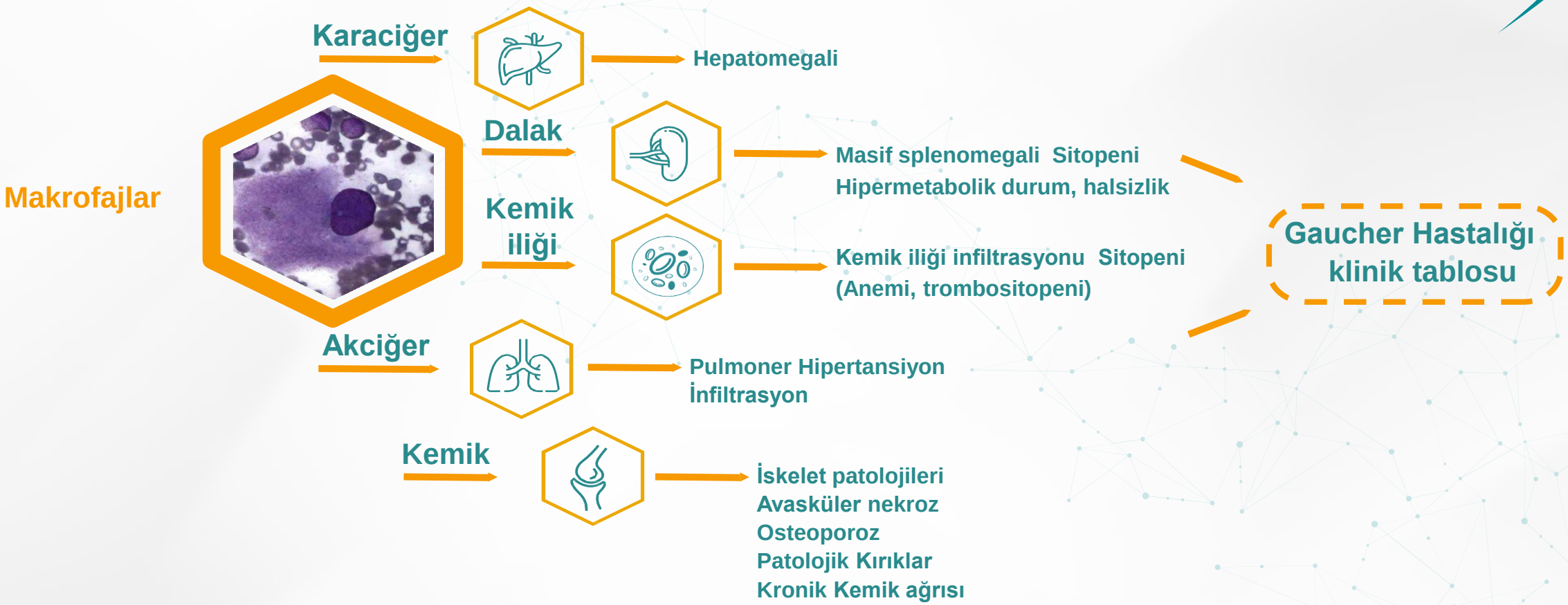
- <1:100.000 görülür[1]
- Genel Klinik Özellikler[2,3]
  - İlerleyici gelişimsel gecikmeler
  - Okülomotor apraksi
  - Anemi
  - Trombositopeni
  - Masif viseral büyüme
  - Kemik hastalığı

Referanslar: 1. Mehta A. Eur J Intern Med 17 (2006) S2–S5.2. Sidransky E. Gaucher disease. Medscape Web site. Available at: http://emedicine.medscape.com/article/944157-print. 3. Pastores GM et al. In: Pagon RA et al. GeneReviews [Internet].1993-2000. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=Gaucher

Kronik Nöronopatik (Tip 3 Gaucher H)

- Asya ve Arap ülkelerinde daha çok görülür.
- 3 alt tipi vardır:
  - 3a: nörolojik semptomlar > viseral semptomlar
  - 3b: viseral semptomlar > nörolojik semptomlar, kuzey İsveç
  - 3c: kardiyak tutulum, çok nadir, başlıca Filistinli Arap'larda tanımlanmıştır.

Referanslar: Marcucci G et al. Calcif Tissue Int. 2014;95:477–494.



Gaucher Hücreleri'inn multisistemik depolanması

1. Grabowski GA et al. Gaucher Disease. In: Valle D et al. eds. New York, NY: McGraw-Hill; 2014. 2. Mistry PK et al. Am J Hematol 2011;86:110; 3. Gaucher Care. Disease information.

MAT-TR-20006548

Bulgular

%95	Splenomegali	%87
%87	Hepatomegali	%79
%82	Kemik Tutulumu	%82
%50	Trombositopeni	%57
%34	Büyüme geriliği	%36
%40	Anemi	%64
	Patolojik Kırık	%15
%23	Kemik Ağrısı	%63
%20	Osteopeni	%42
%49	Erlenmeyer deformitesi	%46

Belirtiler

Karın ağrısı/karında şişkinlik	%18.6
Çabuk morarma/kanama	%18.6
Kemik ağrısı	%14
Yorgunluk	%5.8
İnsidental splenomegali	%5.8
TKS'de insidental bulgu	%7
Büyüme Bozukluğu	%2.3
Patolojik Kırık	%1.2
KFT'de insidental bulgu	%1.2

Tablo referans'tan adapte edilmiştir.

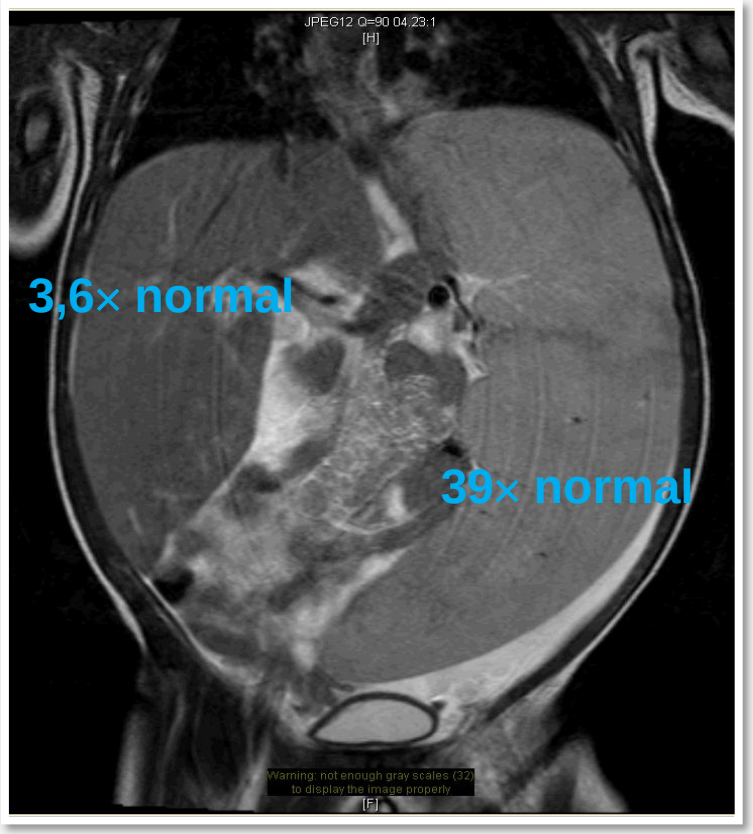
1. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD, Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:603. 2. Stirnemann J et al. Int J Mol Sci 2017;18:441; 3. Nagral A. J Clin Exp Hepatol 2014;4:37; 4. Charrow J et al. Arch Intern Med 2000;160:2835; 5. Linari S & Castaman G. Clin Cases Miner Bone Metab 2015;12:157; 6. Kaplan P et al. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:603; 7. Kaplan P et al. Eur J Pediatr 2013;172:447

MAT-TR-20006548

Hepatosplenomegali

- Hepatosplenomegali tüm Gaucher Hastalığı tiplerinde görülür[1-3]
  - Karaciğer: x 8,7 normal
  - Dalak: x 80 normal

- Bazı hastalar Gaucher Hastalığı tanısından önce parsiyel ya da total splenektomi geçirmiş olabiliyor.



Courtesy of Susan Hale, Seattle Children's Hospital.

Referanslar: 1. Cox TM et al. J Inherit Metab Dis. 2008;31:319-336. **2.** Sidransky E. Gaucher disease. Medscape Web site. Available at :http://emedicine.medscape.com/article/944157-print. **3.**Harmanci O et al. World J Gastroenterol. 2008;14(25):3968-3973.

Hastaların **%81'inde** Kemik Tutulumu Görülür

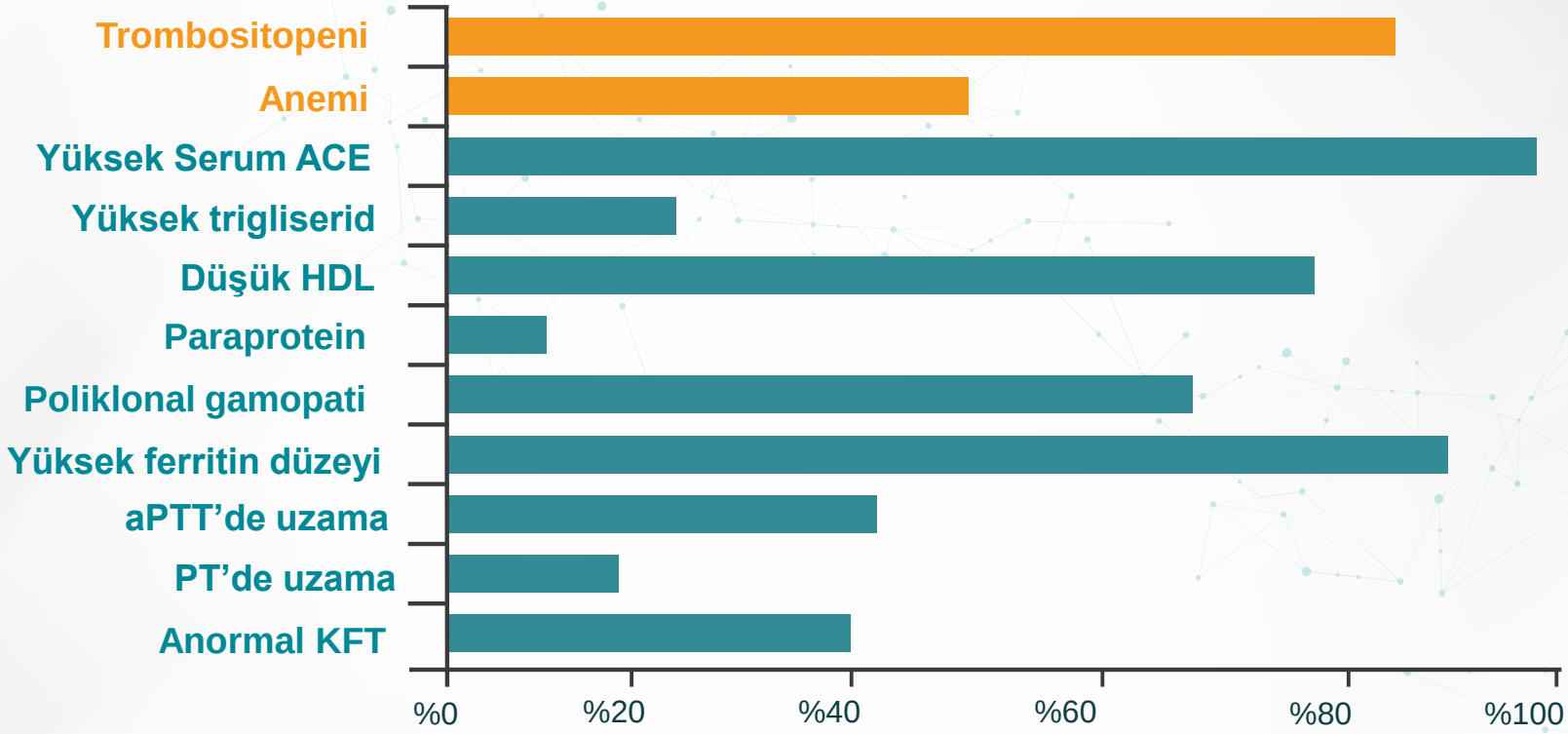
Referanslar: 1. Kaplan P et al. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:603-608.

Gaucher Hastalığı ile İlişkili Kemik Hastalıkları

- Kemik ağrısı sık görülür.[1]
- Kemik krizi: şiddetli kemik ağrısı krizleri.[1]
- Osteonekroz/avasküler nekroz, ya da kemik ölümü, kırık ve eklem çökmesi ile sonuçlanabilir ve geri dönüşümsüzdür. [1]
- Osteomiyelit (aseptik)[1]
- Erlenmeyer flask deformitesi – femur ve proksimal tibianın lateral yüzünde eritem.[1]
- Osteopeni neredeyse tüm vücuttadır ve yükselmiş kırık riski ile ilişkilendirilmiştir.[1]
- Osteoskleroz[1]
- Kemik iliği infiltrasyonu: iskemi ve ödeme sebep olur, ağrı,kırık ve osteonekroz eşlik edebilir.[1]
- Normal çocukluk kemik doku büyümesi ve gelişimini engeller.[2]

Referanslar: 1. Wenstrup RJ et al. Br J Radiol. 2002;75(suppl 1):A2-A12. 2. Maas M et al. Skeletal Radiol. 2008;37:185-188.

Hastalık tutulumu ile ilişkili olarak; tanı sırasında laboratuar bulgularında anormallikler görülmektedir.



MAT-TR-20006548

1. Thomas AS et al. Blood Cells Mol Dis. 2013 Mar;50(3):212-7

…Semptomların başlangıcından tanıya 1-10 yıl gecikme olabilmektedir.

- Hastalar **8 farklı branş** hekimine başvurabilmektedir.
- Hastalar doğru teşhis öncesi birçok uzmana sevk edilmektedir.
- Tüm hastaların **%86'sı tanı öncesi hematologlara başvurmaktadır.**

Olası tanıya yönlendiriciler:

- **Düşük hemoglobin ve trombosit sayısı** ile birlikte **splenomegali**
- **Kemik ağrısı** veya **patolojik kırık** ile birlikte **hematolojik anormalik** veya **organomegali**

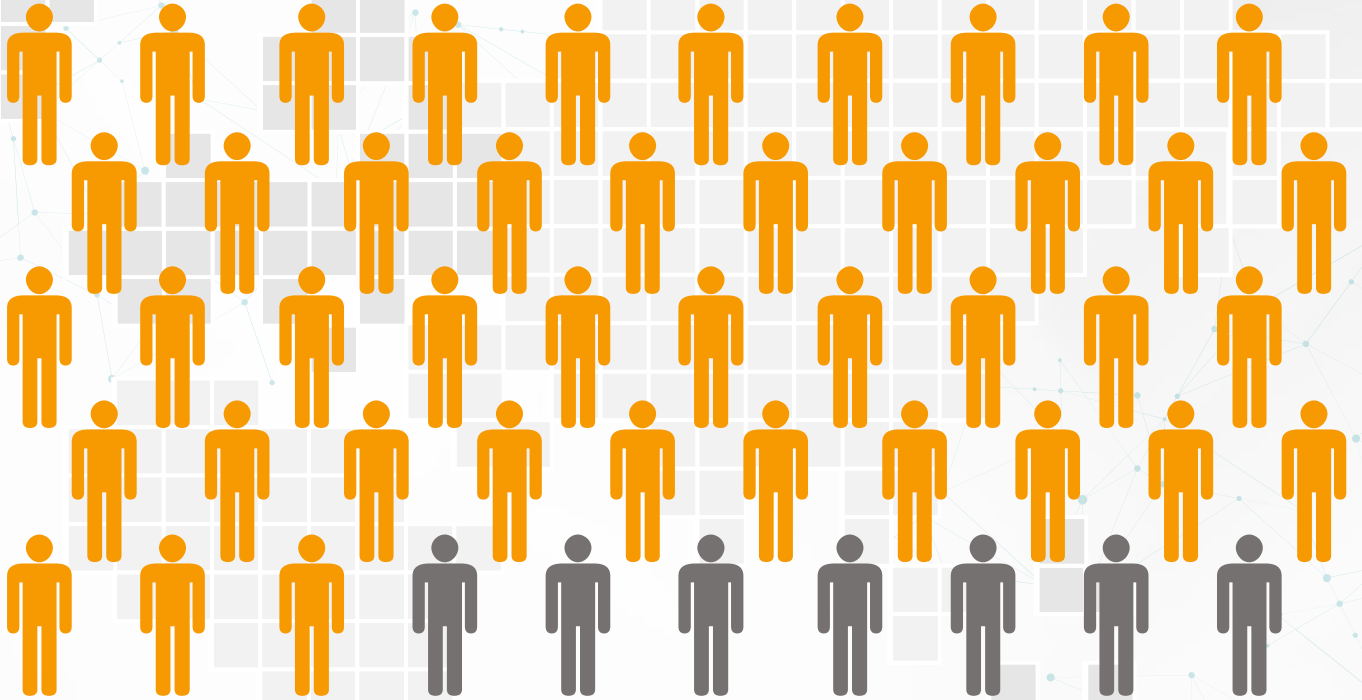
MAT-TR-20006548

1. Mistry PK, et al. Am J Hematol 2007;82:697–701.

Tip 1 Gaucher Hastalığı'nda Tanı Gecikmesi: Global Bir Çalışma

«Erken tanı ve tedavi için Hematologların farkındalığı kritik önem taşımaktadır.»

Hastaların %86'sı tanı almadan önce bir hematolog veya Hemato/Onkologa başvurmuştur.



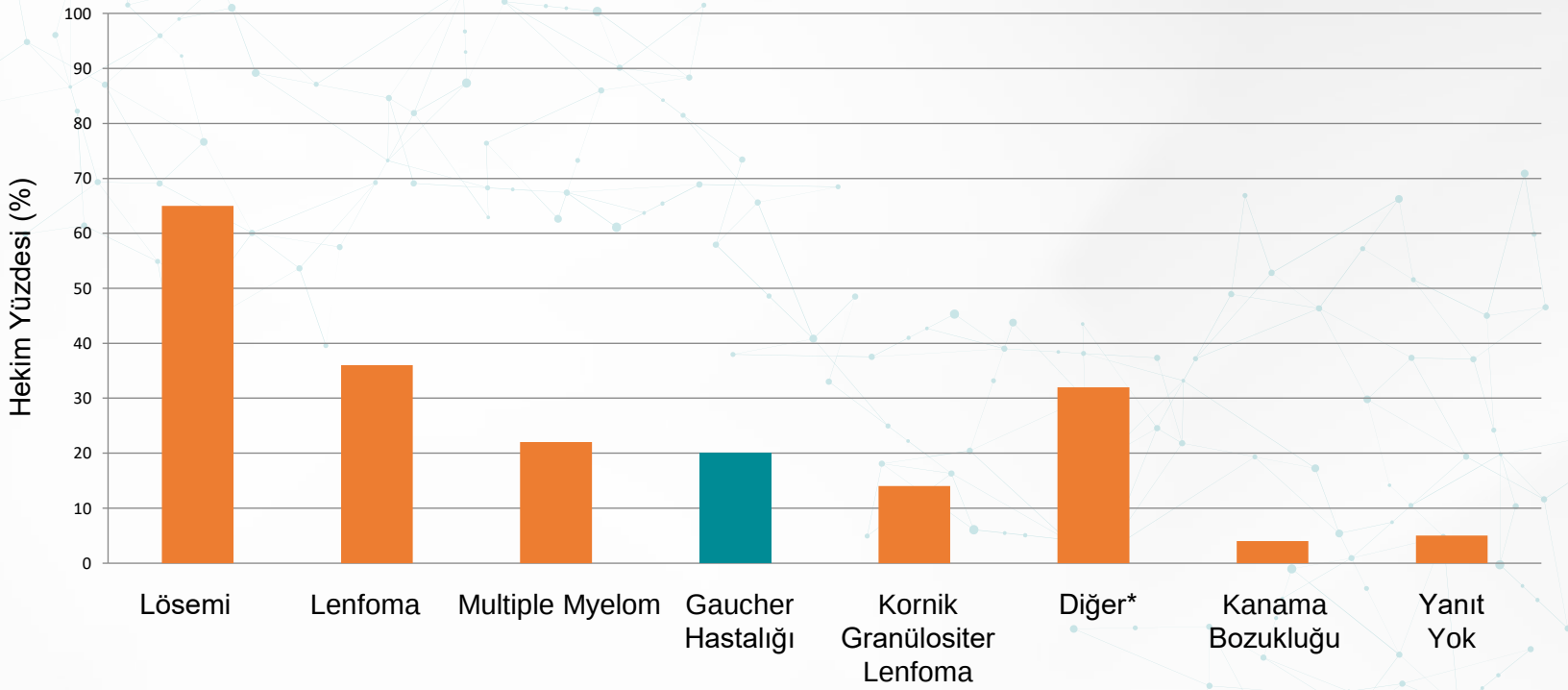
MAT-TR-20006548

1. Mistry PK, et al. Am J Hematol 2007;82:697–701.

Hematolojide Ayırıcı Tanı Önemlidir...

«Hepatosplenomegali, trombositopeni, anemi, akut ve kronik kemik ağrısı tespit ettiğiniz 42 yaşında bir erkek hastada ön tanınız neler olurdu?»

5 Hematologtan 1'i
ayırıcı tanıda Gaucher Hastalığı'nı değerlendirmektedir.



*** Anemi, kemik iliği problemleri/yetmezliğği, kanser (tanımlanmamış), depo hastalıkları (tanımlanmamış), hepatit/karaciğer hastalığı, Hodgkin lenfoma, Legg-Calve-Perthers Hastalığı, malaria, metastatik kanser, myelom, myeloproliferative bozukluk, neoplazi, talesemi.**

1. Mistry PK, et al. Am J Hematol 2007;82:697–701.

MAT-TR-20006548

Hematolojik Hastalıklarla Ayırıcı Tanı

	GD 1	KML	ALL	NHL	MM	ITP	MF
Tanı Yaşı	0-80+	2-3 (pediyatrik) >65 (erişkin	63	10	70	30-40	Genellikle >50 Yaş
Kemik ağrısı	✓	✓	✓	✓	✓		✓
Morarma/Kanama	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Yorgunluk	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hepatomegali	✓	✓	✓	✓	Az yaygın		✓
Splenomegali	✓	✓	✓	✓	Az yaygın	Nadir	✓
Gaucher Hücreleri	Küme halinde	Pseudo-Gaucher Hücreleri	Pseudo-Gaucher Hücreleri	Pseudo-Gaucher Hücreleri	Pseudo-Gaucher Hücreleri	Hayır	Pseudo-Gaucher Hücreleri

MAT-TR-20006548

Tablo referanstan adapte edilmiştir.

1. Thomas et al,Blood Cells, Molecules and Diseases 2013, 50 212–217. 2. De Fost M et al. Neth J Med. 2003 Jan;61(1):3-8

Ayırıcı Tanıda dikkat edilecekler:

Splenomegali, anemi, trombositopeni ile seyreden diğer hastalıklar ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir

Hematolojik hastalıklar, maligniteler (orak hücreli anemi, lösemi, lenfoma)

Diğer depo hastalıkları (Niemann Pick)

Metabolik kemik hastalıkları (Rickets, Paget)

Enfeksiyonlar

Karaciğer hastalıkları

Bağışıklık sistem bozuklukları

MAT-TR-20006548

1. Katz et al, 1991 The J of Bone and Joint Sur, Vol 75-A, No:4

Tanı

- Periferik lökositlerde **enzim eksikliğinin gösterilmesi**[1–4]
  - Gaucher hastalarında enzim aktivitesi normal aktivitenin %0-15 i arasında beklenir. [2,4]
- GBA geninde hastalığa sebep **olan mutasyonun gösterilmesi**[4]
  - 300[5] den fazla mutasyon tespit edilmiştir ancak tüm mutasyonlar hastalığa sebep olmamaktadır.

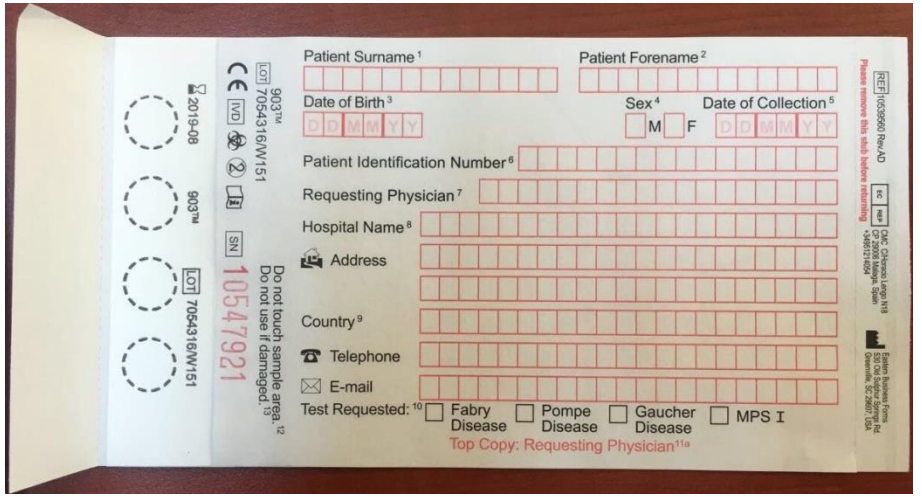
- Klinik semptomlar Gaucher hastalığı için şüphe uyandırıcıdır ancak sadece semptomlar tanı için yeterli değildir. [1,4,6]
- Kemik iliğinde hücresel kanıt da Gaucher Hastalığı için şüphe uyandırıcıdır ancak tanı koymak için tek başına yeterli değildir[3,4]

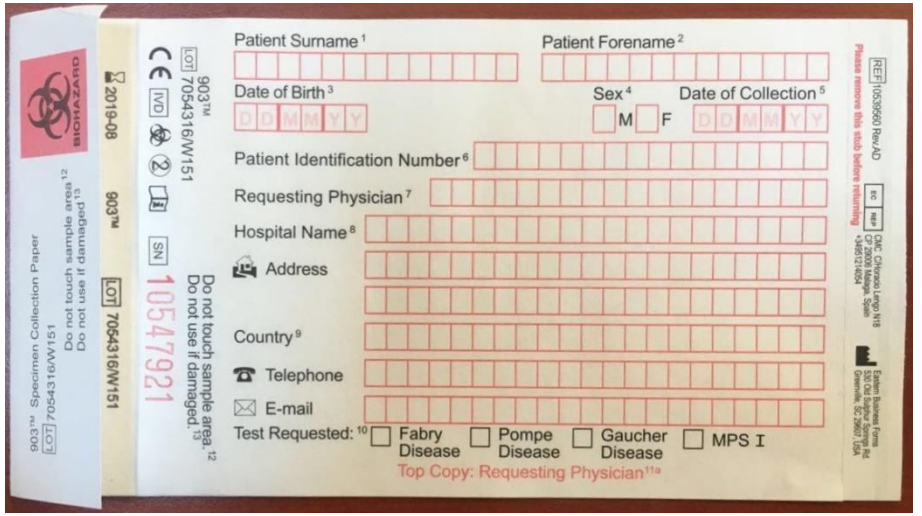
Referanslar: 1.Grabowski GA. Lancet. 2008;372:1263-1271. 2.Harmanci O et al. World J Gastroenterol. 2008;14(25):3968-3973. 3. Charrow J et al. Arch Intern Med. 1998;158;1754-1760.
4. Pastores GM et al. In: Pagon RA et al. GeneReviews [Internet]. 1993-2000. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=Gaucher. 5. Marcucci G. et al. Calcif Tissue Int. 2014;95:477-94 6.Martins AM et al. J Pediatr. 2009;155(4:suppl 2):S10-S18.6,

GCD Enzim Değerlendirmesi

- Biyokimya testi
  - Lökositler (periferik kan)
  - Fibroblastik kültür (deri biyopsisi)

- Tipik yetişkin Gaucher hastası: normal aktivitenin %10- %30'u
- Daha ağır Gaucher hastalığı olan çocuklar: normal aktivitenin <%10'u
- Residüel aktivite hastalığın şiddetini tahmin etmek için iyi bir faktör değildir





Referanslar: 1. Charrow J et al. Arch Intern Med. 1998;158;1754-1760.

Mutasyon Analizi

- Sekonder tanı doğrulama[1]
- Risk altındaki aile bireylerinde taşıyıcı tespiti için güvenilir bir test[1,2]
- *Genotip ve fenotip* arasında kısmen *ilişki* gösterir.[1,3]
  - N370S: hastalığın nöronopatik tutulumuna karşı koruma sağlar.[1,3]
  - Homozigot L444) (2 kopya): genellikle şiddetli nöronopatik tutulum ile seyreder (tip 3)[1,3]

Referanslar: 1. Charrow J et al. Arch Intern Med. 1998;158;1754-1760. 2. Grabowski GA. Lancet. 2008;372:1263-1271. 3. Koprivica V et al. Am J Hum Genet. 2000;66:1777-1786..

Kemik Hastalığı Görüntüleme Yöntemleri

Kalitatif Yöntemler

- Düz radyografi
- Bilgisayarlı Tomografi(BT)
- Radyonüklid Görüntüleme
- Manyetik Rezonans

Kantitatif Yöntemler

- MRI
- DEXA
- Kantitatif CT tarama
- QCSI

Semikantitatif Yöntemler

(Point systems based in MRI)

- Vertebral disk indeksi
- Rosenthal evreleme sistemi
- Dusseldorf kemik iliği skoru
- Kemik iliği yük skoru

Referanslar: 1. Maas M et al. Br J Radiol. 2002;75(suppl 1):A13-A24.

Tedavi

- Tedavi seçenekleri[1-3]
  - İntravenöz enzim replasman tedavisi (ERT)
  - Oral substrat redüksiyon tedavisi (SRT)
  - Deneysel farmakolojik şaperonlar
- ERT tedavisi altın standarttır ve hayat boyudur[2–5,7]
  - ERT “Kan Beyin Bariyerini” geçemez.

Referanslar: 1.Harmanci O et al. World J Gastroenterol. 2008;14(25):3968-3973.2. Schmitz J et al. Haematologica. 2007;92(02):148-152. 3. Grabowski GA. Lancet. 2008;372:1263-1271. 4. Cox TM et al. J Inherit Metab Dis. 2008;31:319-336. 5. Andersson H et al. Pediatrics. 2008;122:1182-1190.7. Gaucher disease. A strategic collaborative approach from EMA and FDA. 12 May 2014. EMA/44410/2014

Onaylanmış ve Deneysel Tedavi Seçenekleri

ERT[1]	Imiglucerase (Cerezyme®) (1994, Y & P)[1,2] Velaglucerase alfa (VPRIV™) (2010, Y & P)[1,3] Taliglucerase alfa (2012, Y / USA 2014, P) [1,4]
SRT[1]	Miglustat (ZAVESCA®) (2004, adults)[1,5] Eliglustat / (CERDELGATM) (2014, adults)[1,6]
Enzyme or chaperone enhancement therapy[7]	Afegostat Tartrate / AT2101 (Plicera™; investigational, development ceased)
Hematopoietic kök hücre transplantasyonu (HSCT)[8]	Sadece nöronopatik tiplerde HSCT bazı hastalarda nörolojik semptomlara sebep olmuştur Gaucher Hastalığında kesin bir rolü yoktur.
Genetik Tedavi[8]	Araştırma aşamasında

Referanslar:1. Drugs@FDA. Available at http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name. 2. Imiglucerase Prescribing information; 2005 3. Velaglucerase Prescribing information; 2010 4. Taliglucerase Prescribing information; 2014 5. Miglustat Prescribing Information, 2014 6. Eliglustat Prescribing Information, 2014 7. Reuters Web site. Available at: http://www.reuters.com/article/idUKN0250346520091002. 8. Pastores GM et al. In: Pagon RA et al. GeneReviews [Internet]. 1993-2000. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gaucher.9. Grabowski GA. Lancet. 2008;372:1263-1271.

Tedavi Hedefleri (1/2)

Parametre	Hedef
Karaciğer hacmi (normal = vücut ağırlığının %2,5 kg)	1,0-1,5 x normal; ilk yılda 1-2 yılda %20-%30 azalma ve 3-5 yıl içinde %30-%40 azalma
Dalak hacmi (normal = vücut ağırlığının %0,2 kg)	≤2-8,0 x normal; ilk yılda %30-%50 azalma ve 2-5 yıl içinde %50-%60 azalma
Hemoglobin Çocuk ≤ 12 yaş Kadın >12 yaş Erkek >12 yaş	12-24 ay içinde ≥11,0 g/dL ≥11,0 g/dL ≥12,0 g/dL
Plateletler İlk infüzyon 60-120,000/µL İlk infüzyon <60,000/µL	 İlk yıl içinde 1,5-2 katına çıkması, 2. yılın sonunda düşük-normal düzeylere ulaşması İlk yıl içinde 1,5 katına çıkması, 2 ve 5 az miktarda yükselmesi (yıl 2'nin değerlilerinin 2 katı)

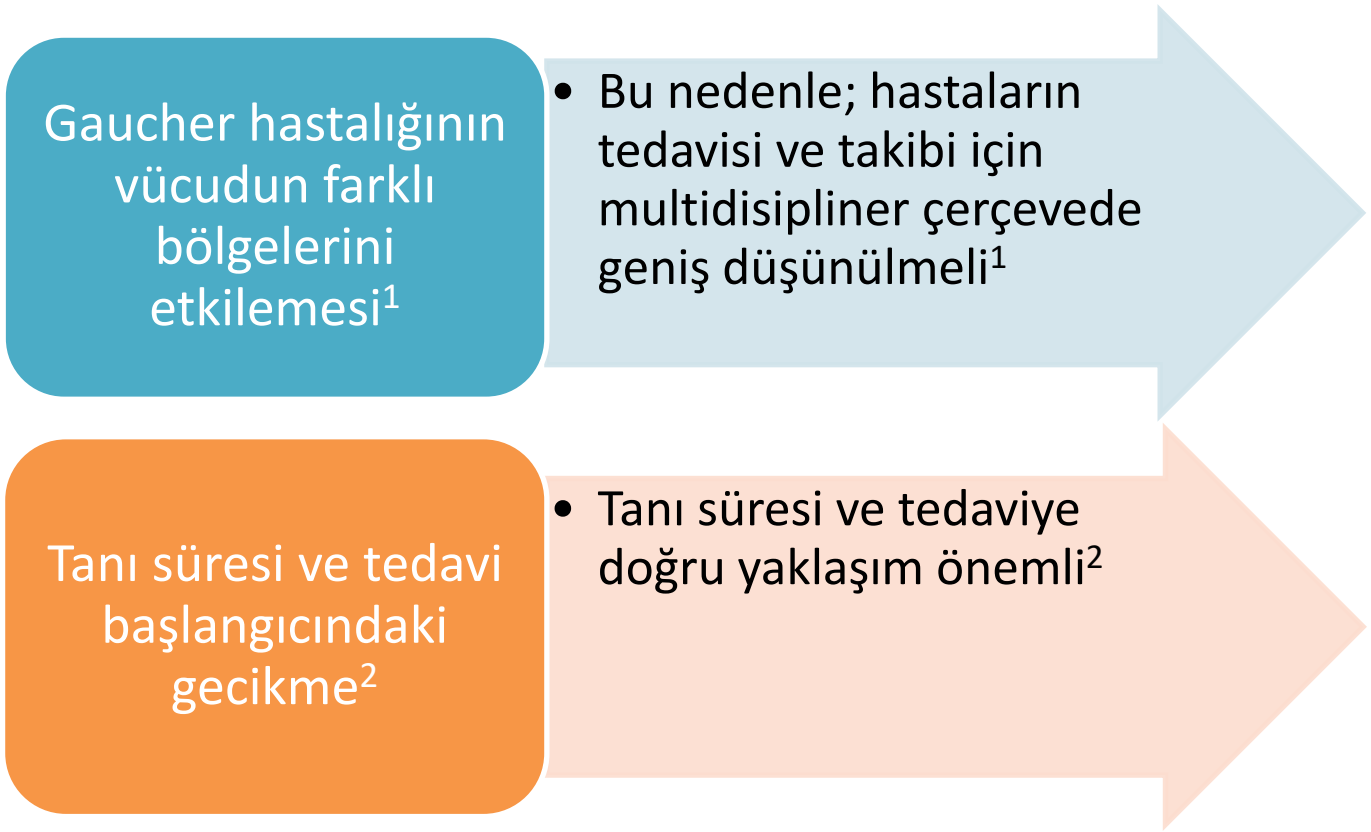
Referanslar: 1. Pastores G et al. Semin Hematol. 2004;41(suppl 5):4-14.

Tedavi Hedefleri (2/2)

Parametre	Hedef
Kemik	İlk yıl içinde kemik ağrısı azalması ya da ortadan kalkması; Kemik krizinin önlenmesi; Osteonekrozun ya da eklemin subkondral çökmesinin engellenmesi; Kemik dansitesinin iyileştirilmesi (Çocuk: normal ya da ideal doruk kemik kütlesi, 2. senede kortikal ve trabeküler kemik dansitesinin yükselmesi; yetişkin: 3.-5. Yılda trabeküler kemik dansitesinin yükselmesi)
Pediyatrik büyüme	Tedavinin 3. yılında nüfus standartlarına göre normal uzunluğa ulaşması, normal puberte başlangıcına ulaşılması
Pulmoner tutulum	Hepatopulmoner sendromun ve oksijene bağımlılığın geri döndürülmesi; Pulmoner hipertansiyonun iyileşmesi (ERT ve adjuvan tedaviler ile); Fonsiyonellik ve QoL düzelmesi; pulmoner hastalığın hızlı kötüleşmesini ve ani ölümün önlenmesi; ERT'nin zamanında başlanması ve splenektomiden kaçınılarak ile pulmoner hastalığın önlenmesi
Fonksiyonel sağlık ve iyi olma hali	Günlük yaşam aktiviteleri için fiziksel fonksiyonun iyileştirilmesi ve eski haline döndürülmesi; hastalık yüküne bağlı olarak ≤2-3 yıl içinde valide edilmiş QoL değerlerinin düzeltilmesi

Referanslar: 1. Pastores G et al. Semin Hematol. 2004;41(suppl 5):4-14.

Tanıda Multidisipliner Yaklaşımın Önemi



1. Ypinazar V. Aust Fam Physician. 2015;44(9):644-5. 2. Mehta A. et al. Mol Genet Metab. 2017 Nov;122(3):122-129.

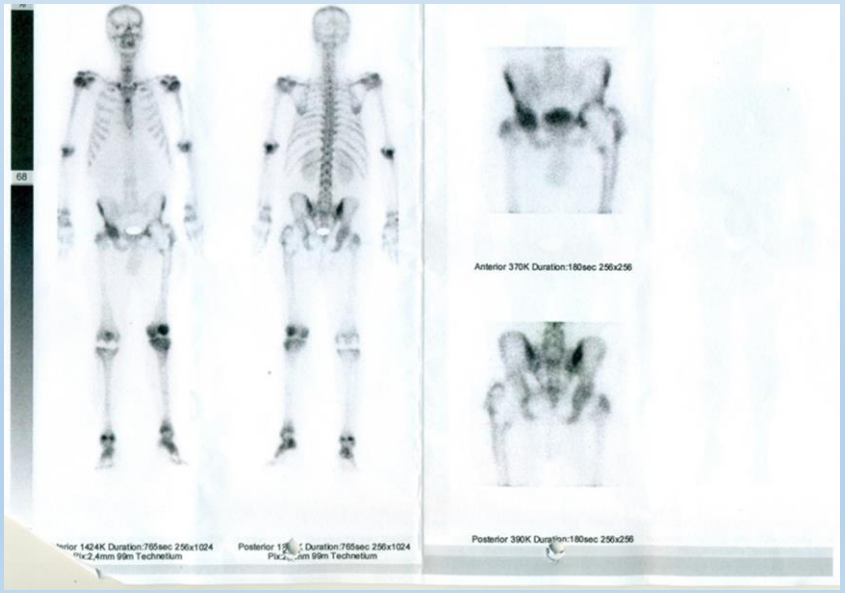
- 47 y, erkek, evli, çiftçi, çocuğu yok, Niğde

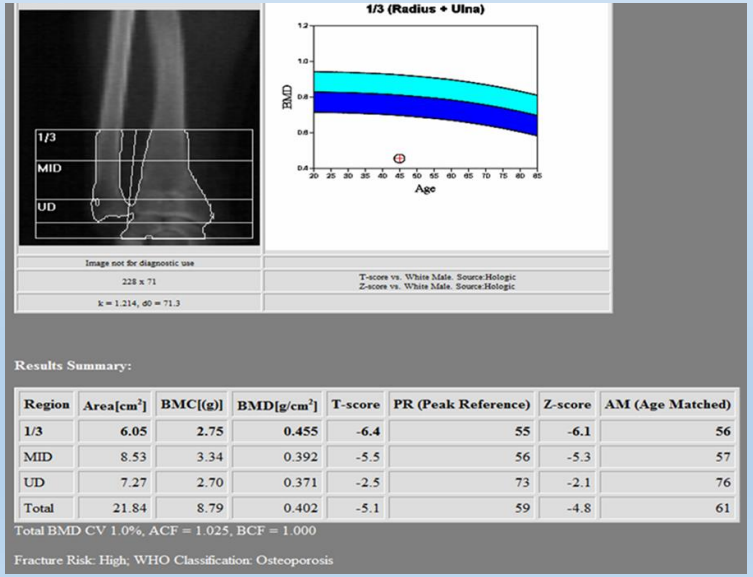
Şikayet: eklem ve kemik ağrısı, yürümede zorluk, karında şişlik

Hikaye-Özgeçmiş:

- Çocukluğundan beri halsizlik, kemik ağrıları, yürümede zorluk, günlük işlerini yapamama durumu varmış. Karında şişkinlik ve yemek sonrası dolgunluk hep olurmuş.
- 1989'da (14 yaşında) dalak büyümesi nedeniyle ameliyat edilmiş.? Ama karında şişkinlik hep devam etmiş..
- Daha sonraki dönemlerde kemik ve eklem ağrıları nedeniyle

  sol kalçadan 3 kere, sağ dizinden 2 kere protez ameliyatı geçirmiş (son olarak 2011 yılında sol kalça ve sağ diz protezi op).
- 2007'de hepatomegali tespit edilmiş.





Results Summary:

Region	Area[cm²]	BMC[(g)]	BMD[g/cm²]	T-score	PR (Peak Reference)	Z-score	AM (Age Matched)
1/3	6.05	2.75	0.455	-6.4	55	-6.1	56
MID	8.53	3.34	0.392	-5.5	56	-5.3	57
UD	7.27	2.70	0.371	-2.5	73	-2.1	76
Total	21.84	8.79	0.402	-5.1	59	-4.8	61

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.025, BCF = 1.000

Fracture Risk: High; WHO Classification: Osteoporosis

Soygeçmiş:

- 2 kardeşi varmış.
- Ağabeyi 13 yaşında vefat etmiş. Ölüm sebebi bilinmiyor.
- Kız kardeşi sağlıklıymış..

- 2019: Splenektomi+hepatomegali+anemi → Hematoloji
- B semptomları (-)
- LAP (-)

Laboratuvar

04.02.2019	SONUÇ	BİRİM	Normal Aralık
WBC	9	10^3 /µL	4,8-10,7
HGB	**10,5**	**g/dL**	**14-18**
PLT	207	10^3 /µL	130-400
Glukoz	106	mg/dL	74-106
BUN	16,2	mg/dL	6-20
Kreatinin	0,74	mg/dL	0,7-1,2
AST	44	u/L	0-40
ALT	23	u/L	0-41
CRP	**9,49**	**mg/L**	**0-5**
Ferritin	**1538**	**mg/mL**	**(30-400)**

04.02.2019	SONUÇ	BİRİM	Normal Aralık
Fe	150	µg/dL	59-158
Fe bağl. K.	370	µg/dL	125-392
Folik asit	5.6	ng /mL	3.8-26.8
Vit B12	276	pg/mL	197-771
LDH	**430**	**u/L**	**135-250**
Kalsiyum	9.6	mg/dL	8.6-10.2
T.Protein	6.4	g/dL	6.4-8.3
Albumin	3.8	g/dL	3.5-5.2
Sedim.	**40**	**mm/s**	**0-20**

PY: trombositler yeterli, hemoliz bulgusu yok, rulo form. yok D.Coombs: (-)

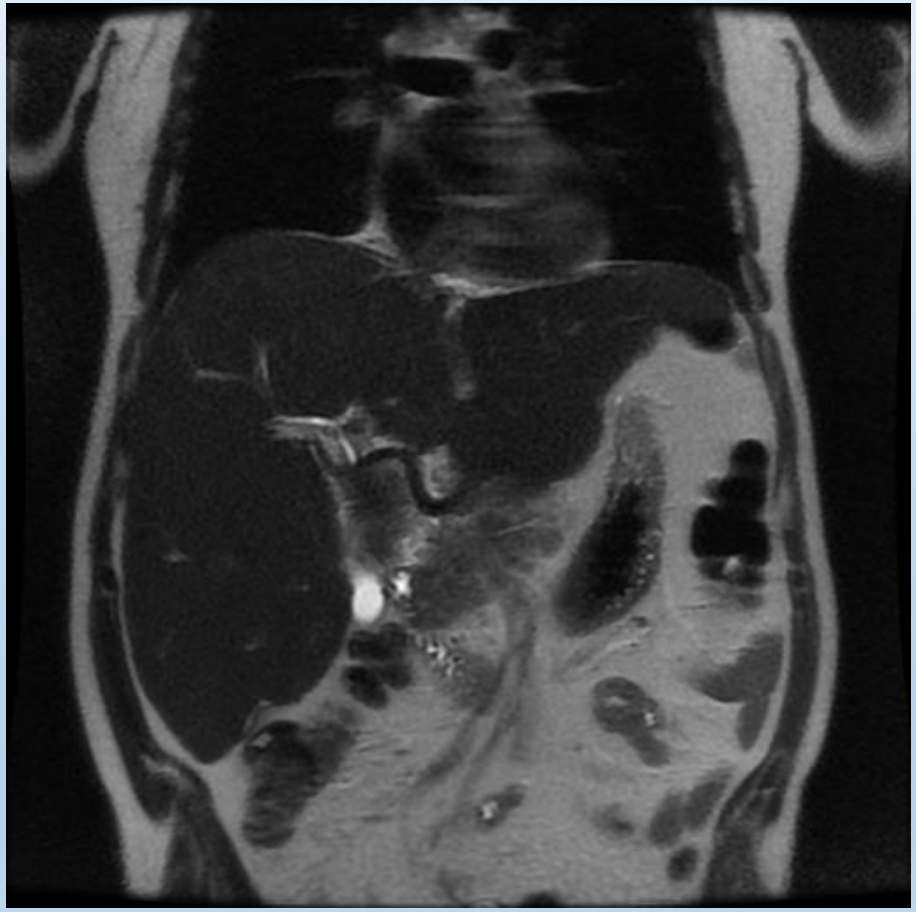
Protein elektroforezi: Normal sınırlarda
Serum immünelektroforezi: poliklonal
JAK2 ve Ph: (-)

Görüntüleme: USG (08.02.2019)

- Karaciğer kraniokaudal boyutu 22 cm olup normalden belirgin büyük (masif HMG) olup portal ven ve hepatik ven ve dalları açıktır. Karaciğer ekosu grade 1 artmıştır (steatoz)
- Safra kontrakte. Koledok, intrahepatik safra yolları ve portal ven normal olarak değerlendirilmiştir.
- Dalak izlenmedi (opere)
- Sağ böbrek 137x53 mm sol böbrek 118x55 mm ölçüsünde olup bilateral böbrek eko, parankim kalınlıkları normal olup, taş ve ektazi izlenmemiştir.
- Sürrenal sahaları normaldir.
- Pankreas baş kesimi normal olup gövde kuyruk kesimi gaz nedeni ile değerlendirilemedi
- Paraaortik saha normal olarak değerlendirildi.
- Batında mayi saptanmadı

Görüntüleme: MR (18.02.2019)

- Karaciğer (kranio-kaudal) 23cm uzunluğu ile normalden belirgin büyük görünümde izlenmiştir.
- Safra kesesi, intrahepatik safra yolları ve koledok normaldir.
- Portal ven ve dalları açıktır.
- Dalak izlenmemiştir (opere).
- Pankreasta kontur veren yer kaplayıcı lezyon izlenmemiştir.



Enzim Düzeyleri:

ARCHIMEDlife IN COOPERATION WITH GENErations

Univ. Prof. Dr. Berthold Streubel, Postfach 37, A-1097 Vienna

[redacted]
Erciyes University

Kayseri
Turkey

REPORT OF BIOMEDICAL TESTING

Patient Name:	[redacted]	Date of report:	19.02.2019
DBS ID:	10687400	Sample received:	13.02.2019
Date of Birth:	**15.03.1975**	Date of sampling:	25.01.2019
Gender:	M	LAB-ID:	191003422-EMGN

Indication: Gaucher, Niemann-Pick A/B (ASMD) disease

Methods: Tandem mass spectrometry from Dried Blood Spot

Result:

	Result	Unit	Cut-off value
ß-Glucocerebrosidase	0.1	µmol/l/h	> 2.5
acid Sphingomyelinase	21.5	µmol/l/h	> 0.9

Interpretation:

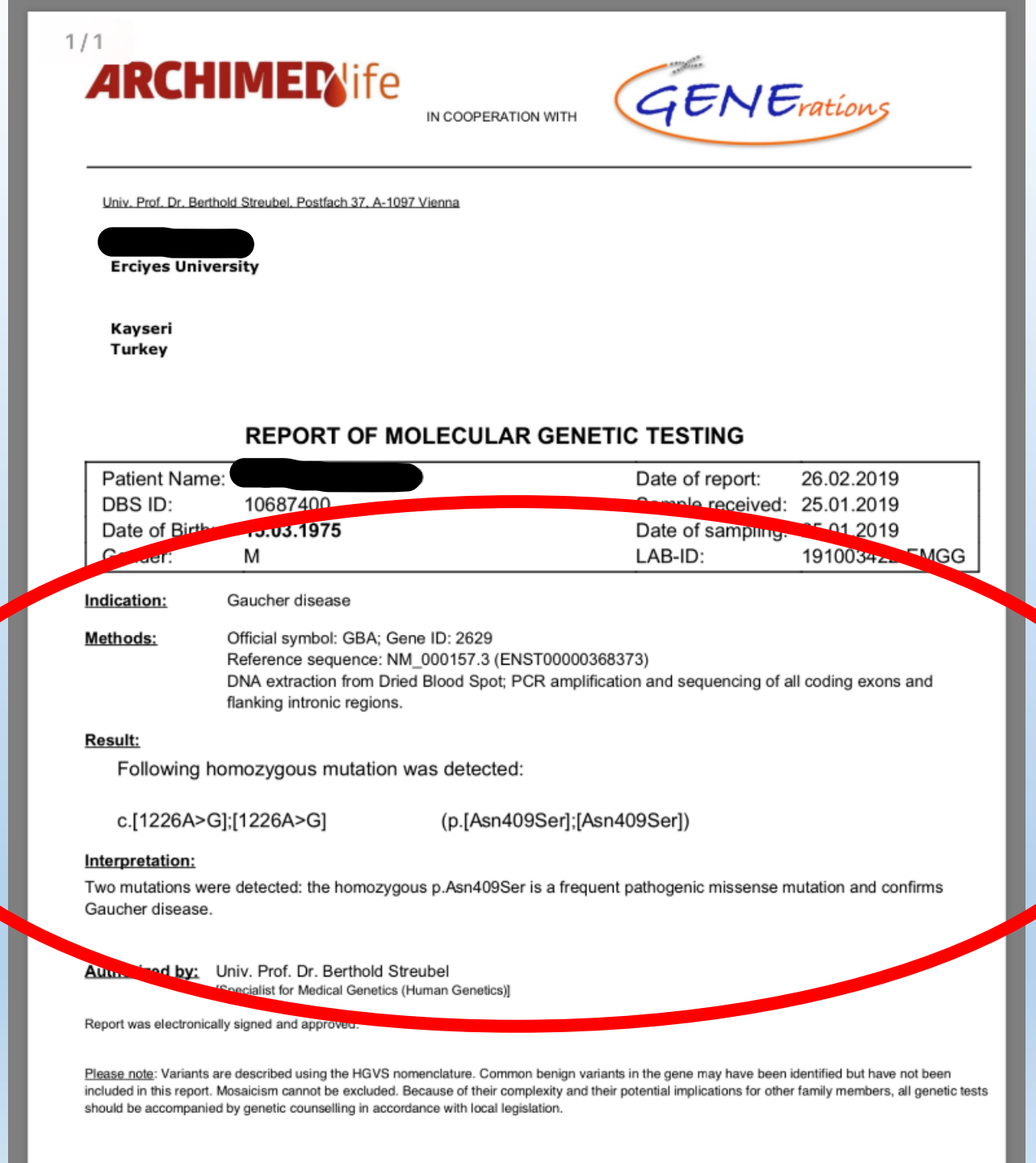
ß-Glucocerebrosidase activity demonstrated a low activity (below the cut-off value). Therefore, Gaucher disease cannot be excluded in your patient. Results of the genetic testing will follow separately.

acid Sphingomyelinase activity of your patient is above the cut-off value. Therefore, Niemann-Pick A/B disease is unlikely in your patient.

Authorized by: Univ. Prof. Dr. Berthold Streubel
[Specialist for Medical Genetics (Human Genetics)]

Report was electronically signed and approved.

Genetik İnceleme:



1 / 1

ARCHIMEDlife IN COOPERATION WITH GENErations

Univ. Prof. Dr. Berthold Streubel, Postfach 37, A-1097 Vienna

[redacted]
Erciyes University

Kayseri
Turkey

REPORT OF MOLECULAR GENETIC TESTING

Patient Name:	[redacted]	Date of report:	26.02.2019
DBS ID:	10687400	Sample received:	25.01.2019
Date of Birth:	15.03.1975	Date of sampling:	25.01.2019
Gender:	M	LAB-ID:	191003422_EMGG

Indication: Gaucher disease

Methods: Official symbol: GBA; Gene ID: 2629
Reference sequence: NM_000157.3 (ENST00000368373)
DNA extraction from Dried Blood Spot; PCR amplification and sequencing of all coding exons and flanking intronic regions.

Result:

Following homozygous mutation was detected:

c.[1226A>G];[1226A>G] (p.[Asn409Ser];[Asn409Ser])

Interpretation:

Two mutations were detected: the homozygous p.Asn409Ser is a frequent pathogenic missense mutation and confirms Gaucher disease.

Authorized by: Univ. Prof. Dr. Berthold Streubel
[Specialist for Medical Genetics (Human Genetics)]

Report was electronically signed and approved.

Please note: Variants are described using the HGVS nomenclature. Common benign variants in the gene may have been identified but have not been included in this report. Mosaicism cannot be excluded. Because of their complexity and their potential implications for other family members, all genetic tests should be accompanied by genetic counselling in accordance with local legislation.

REPORT OF BIOMEDICAL TESTING

Patient Name:	[redacted]	Date of report:	19.06.2019
DBS ID:	10687400	Sample received:	25.01.2019
Date of Birth:	**15.03.1975**	Date of sampling:	25.01.2019
Gender:	M	LAB-ID:	191003422-EML1

Indication: lyso-GL-1 (lyso-Gb1)

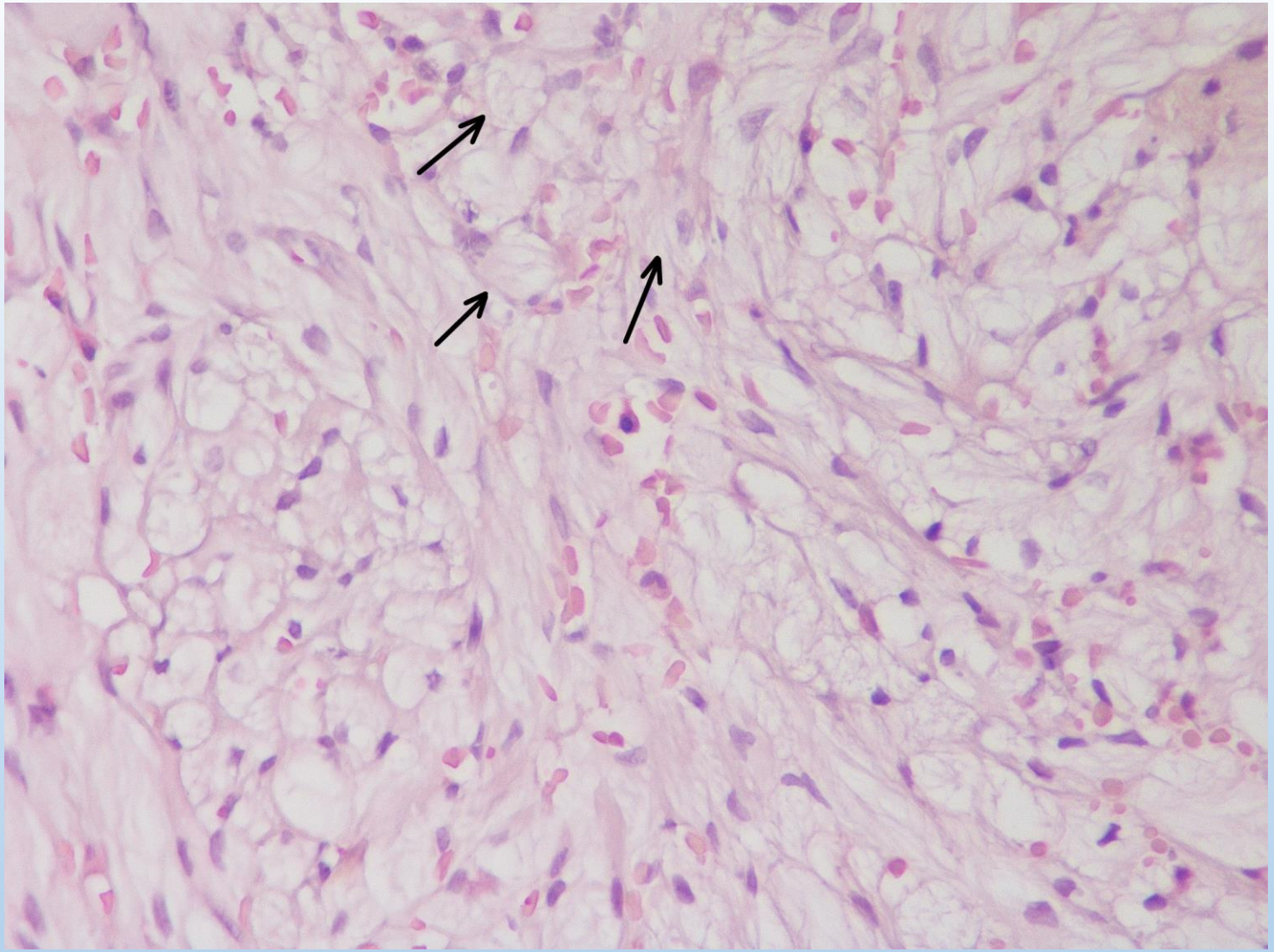
Methods: Tandem mass spectrometry from Dried Blood Spot.

Result:

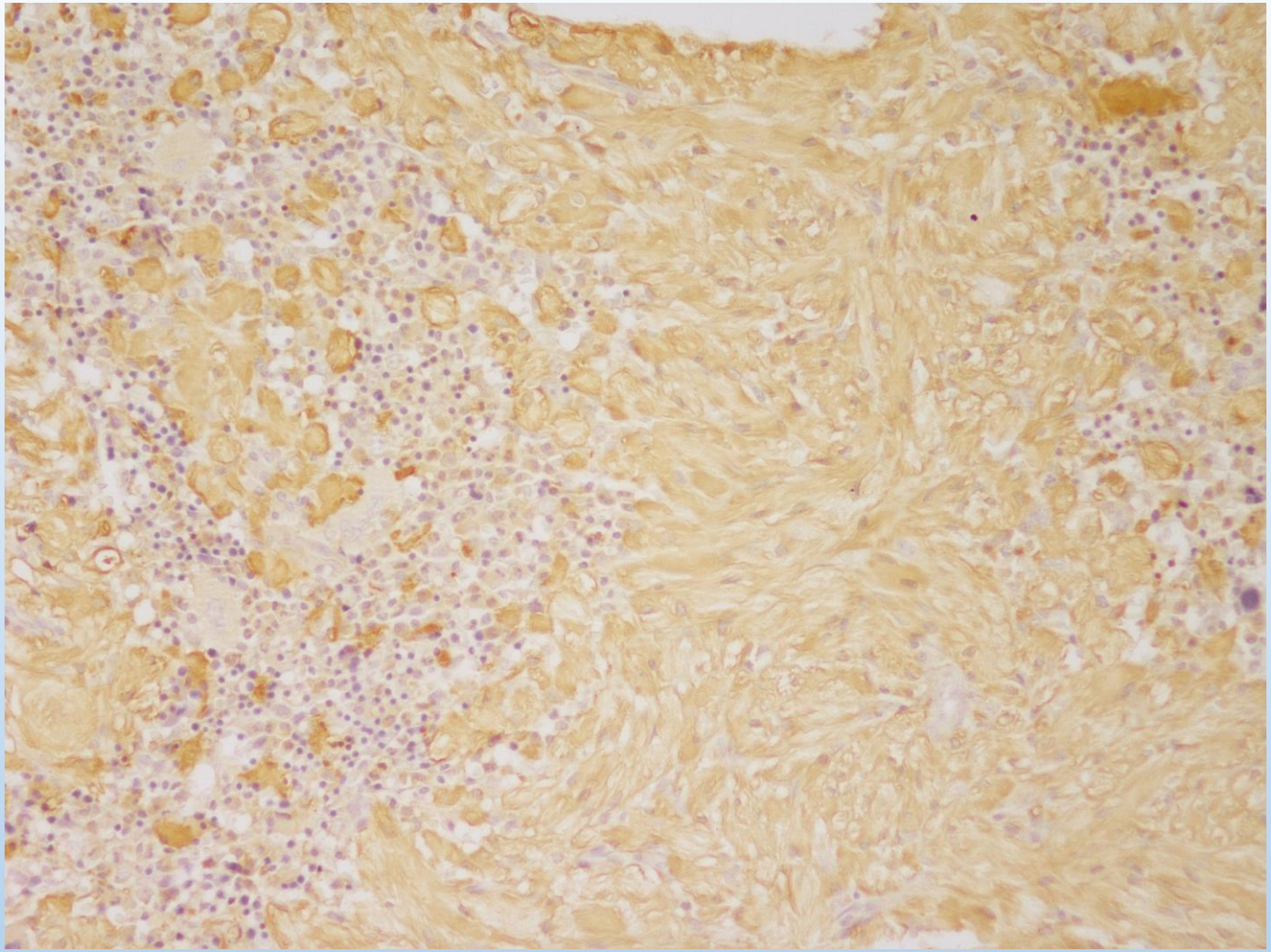
	Result	Unit	Cut-off value
Lyso-GL-1	619.2	ng/mL	0.0 - 14.0

Interpretation:

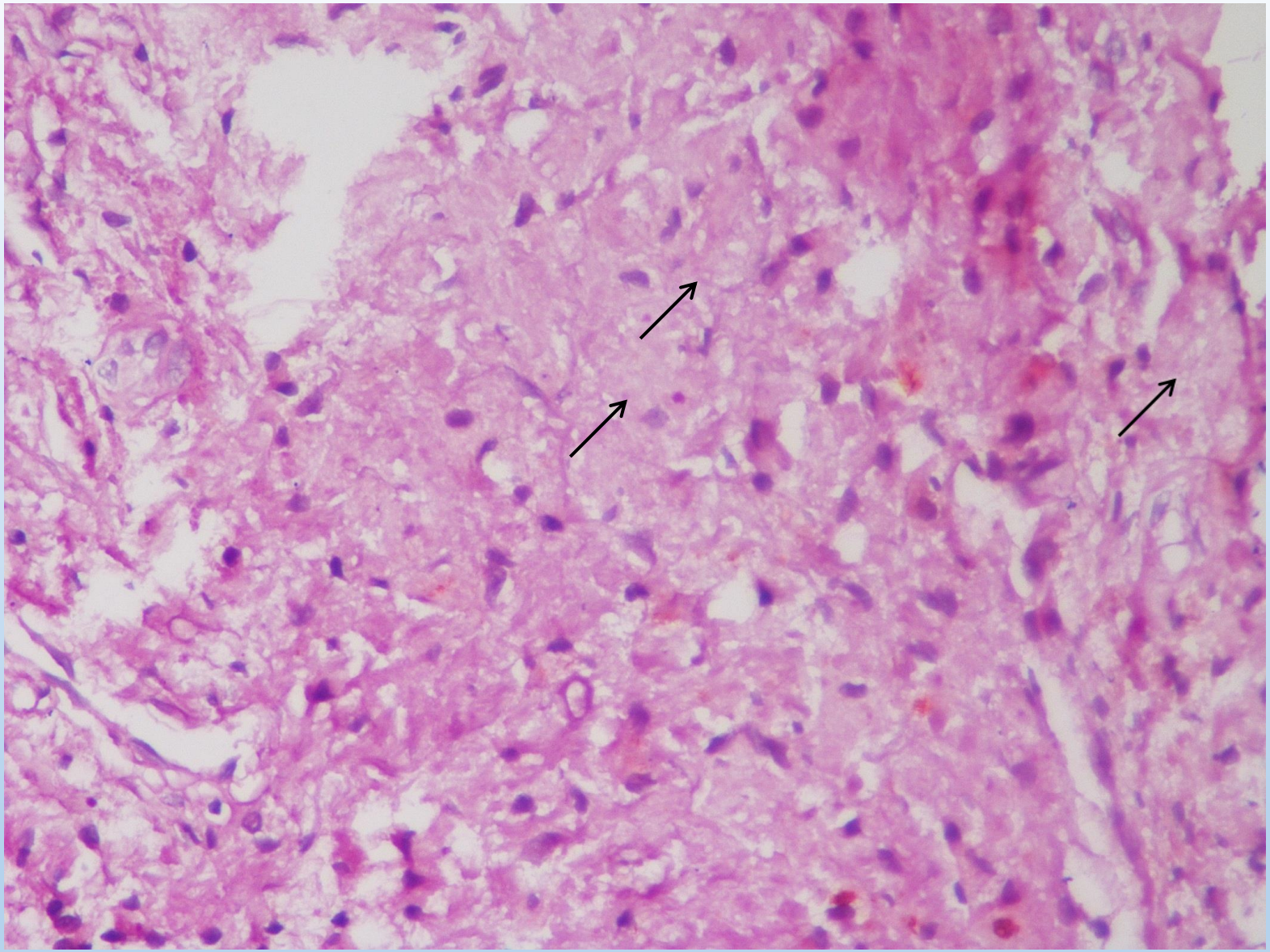
Quantitative measurement of lyso-GL-1 (lyso-Gb1; glucosylsphingosine) showed **an elevated concentration** (above the cut-off).



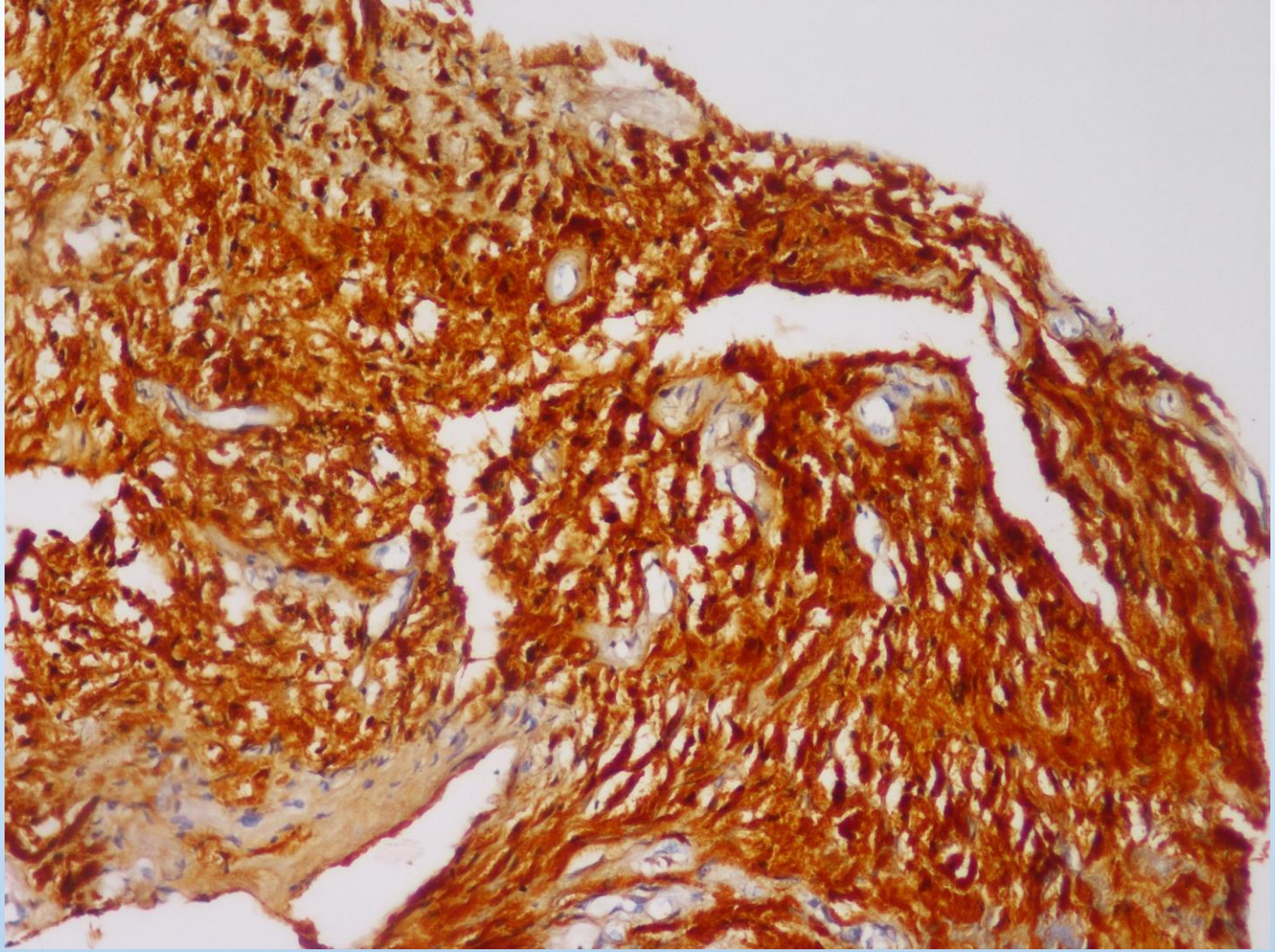
2019 KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ, HE İLE BOYAMA, 400 X BÜYÜTME, GAUCHER HÜCRELERİ



CD 68 İLE BOYAMA, 200 X BÜYÜTME, GAUCHER HÜCRELERİ



2011 YILINDA YAPILAN OPERASYONDA KEMİK BİYOPSİSİ, HE İLE BOYAMA, 200 X BÜYÜTME, GAUCHER HÜCRELERİ



2011 YILINDA YAPILAN OPERASYONDA KEMİK BİYOPSİSİ, CD 68 İLE BOYAMA, 200 X BÜYÜTME, GAUCHER HÜCRELERİ

- Tanı: Tip1 Gaucher
- Tedavi: 60 u/kg/2 haftada bir imigluseraz (+ deferasiroks)
- 6 ayda bir takip önerildi.

- Genel durumunda düzelme olmuş, halsizlik-yorgunluk azalmış
- Kemik ağrıları kalmamış
- Normal işlerini daha rahat yapıyor.

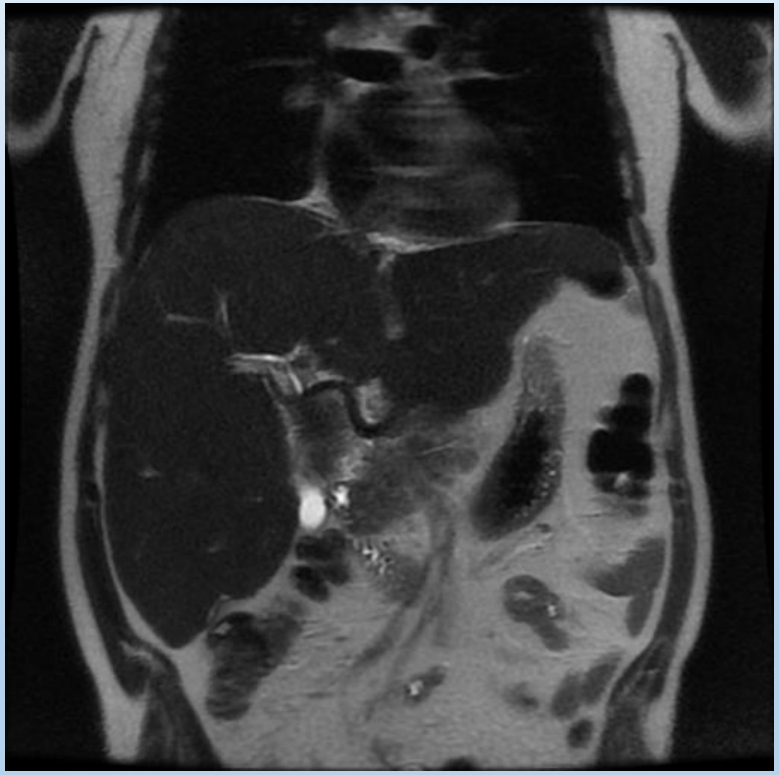
Takip-Laboratuvar

04.02.2019	SONUÇ	BİRİM	Normal Aralık
WBC	9	10^3 /µL	4,8-10,7
HGB	**10,5**	**g/dL**	**14-18**
PLT	207	10^3 /µL	130-400
Glukoz	76	mg/dL	74-106
BUN	16,2	mg/dL	6-20
Kreatinin	0,74	mg/dL	0,7-1,2
AST	44	u/L	0-40
ALT	23	u/L	0-41
CRP	9,49	mg/L	0-5
Ferritin	**1538**	**mg/mL**	**(30-400)**

22.01.2022	SONUÇ	BİRİM	Normal Aralık
WBC	7,29	10^3 /µL	4,8-10,7
HGB	**14,6**	**g/dL**	**14-18**
PLT	368	10^3 /µL	130-400
Glukoz	105	mg/dL	74-106
BUN	17,1	mg/dL	6-20
Kreatinin	0,71	mg/dL	0,7-1,2
AST	28	u/L	0-40
ALT	23	u/L	0-41
CRP	0,85	mg/L	0-5
Ferritin	**688**	**mg/mL**	**(30-400)**

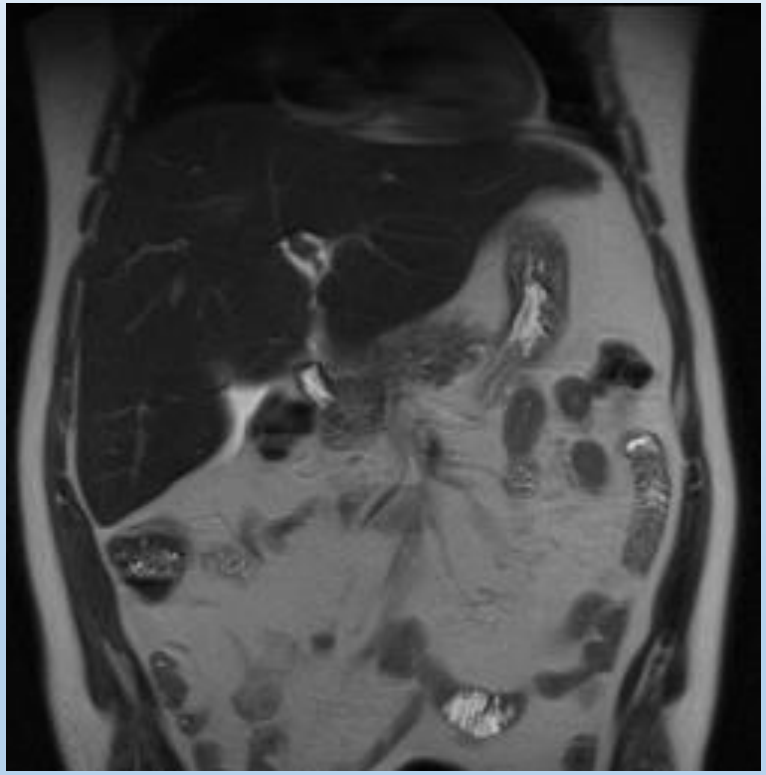
Karaciğer MR:

17.02.2019



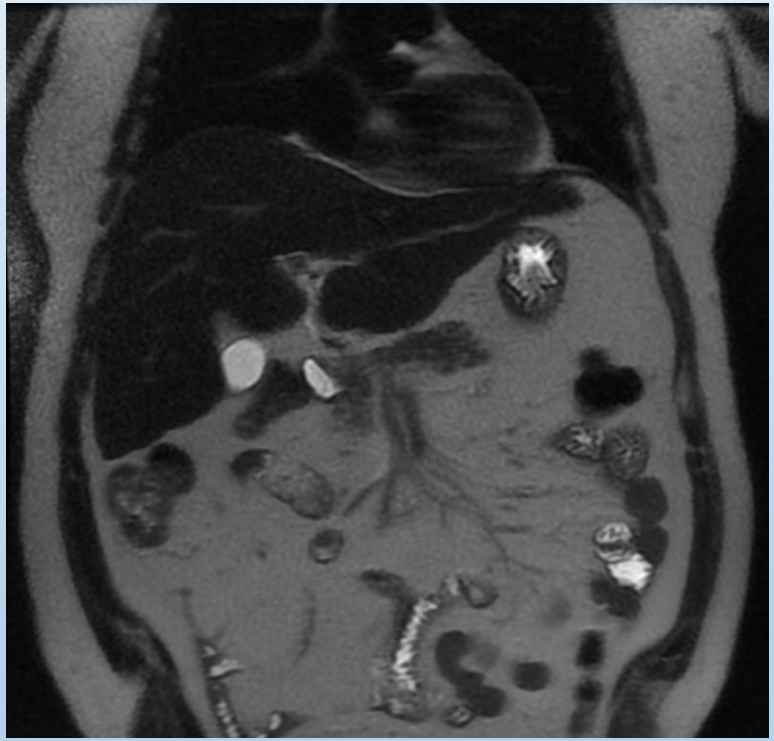
Karaciğer KK 230 mm

12.03.2020



Karaciğer KK 205 mm

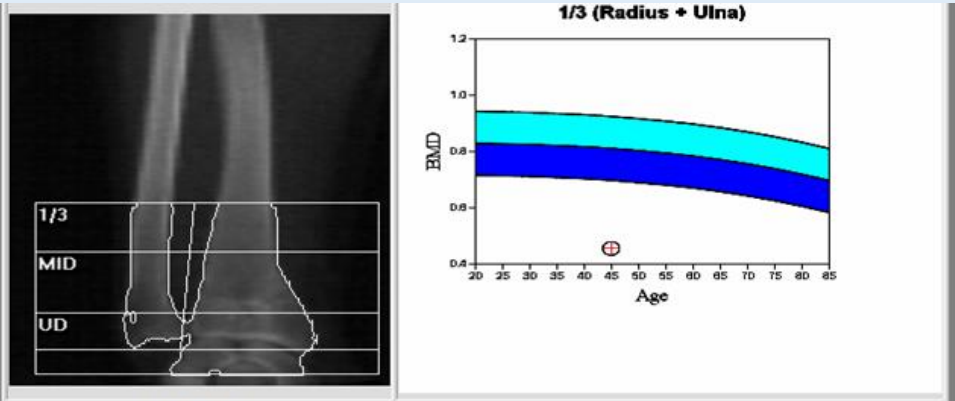
01.02.2022



Karaciğer KK 205 mm

KMD:

2019



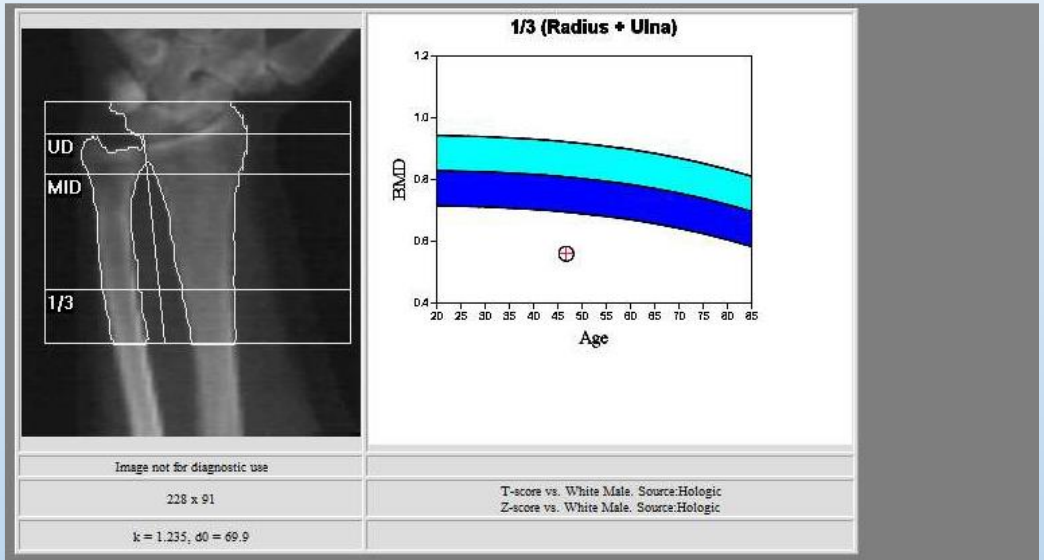
Results Summary:

Region	Area[cm²]	BMC[(g)]	BMD[g/cm²]	T-score	PR (Peak Reference)	Z-score	AM (Age Matched)
1/3	**6.05**	**2.75**	**0.455**	**-6.4**	**55**	**-6.1**	**56**
MID	8.53	3.34	0.392	-5.5	56	-5.3	57
UD	7.27	2.70	0.371	-2.5	73	-2.1	76
Total	21.84	8.79	0.402	-5.1	59	-4.8	61

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.025, BCF = 1.000

Fracture Risk: High; WHO Classification: Osteoporosis

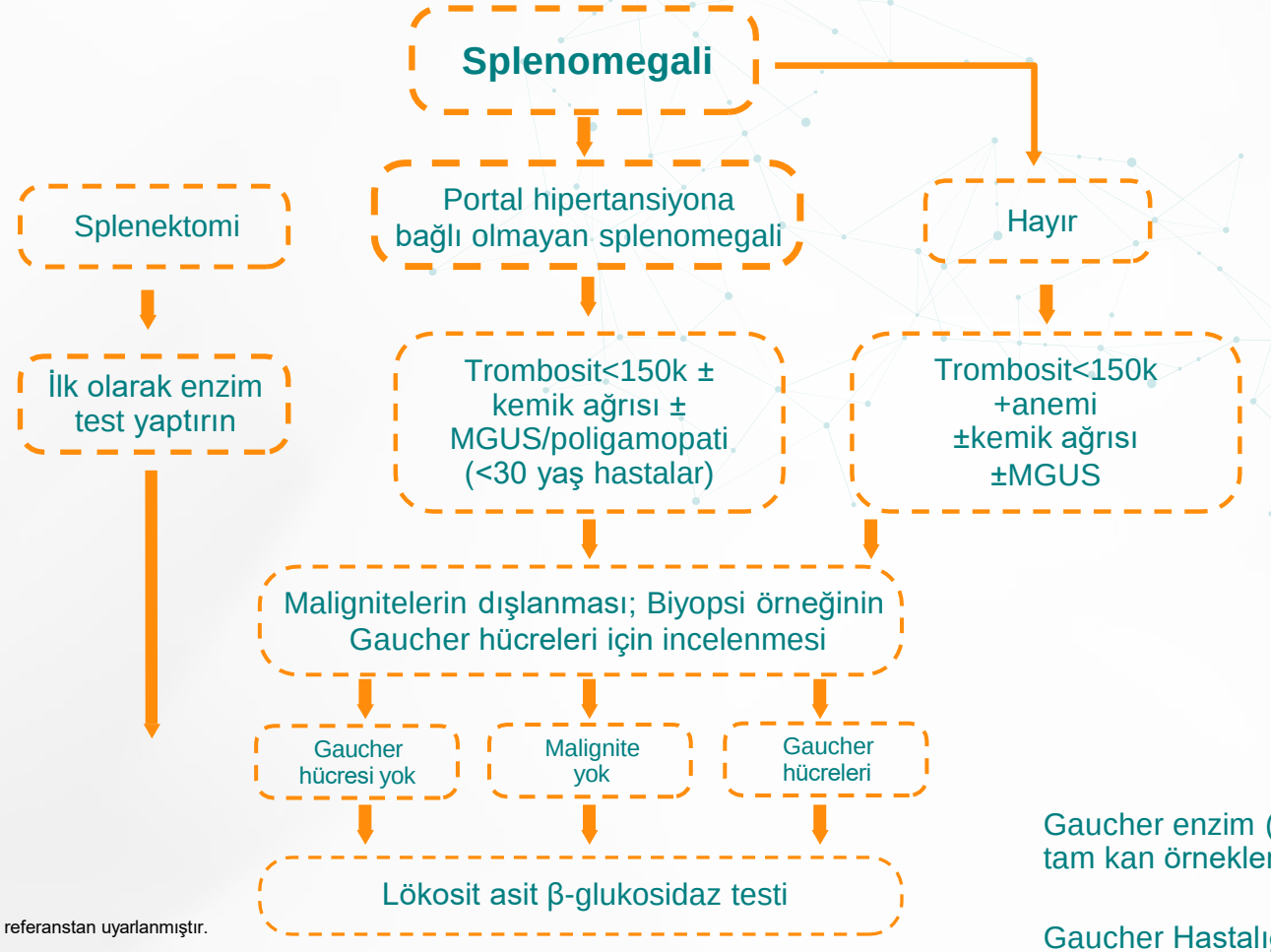
2022



Results Summary:

Region	Area[cm²]	BMC[(g)]	BMD[g/cm²]	T-score	PR (Peak Reference)	Z-score	AM (Age Matched)
UD	6.90	2.33	0.338	-3.1	66	-2.6	70
MID	13.26	5.42	0.409	-5.2	59	-4.9	60
1/3	**5.53**	**3.08**	**0.558**	**-4.6**	**68**	**-4.3**	**69**
Total	25.68	10.84	0.422	-4.8	62	-4.4	64

Gaucher Hastalığı Tanı Algoritması*



Şekil referanstan uyarlanmıştır.

GH şüphesini desteklemek için ek bilgi:

- Safra taşı öyküsü
- Abdominal rahatsızlık
- Düşük kolesterol
- Hiperferritinemi
- Splenik nodüller
- Gebelikle ilişkili trombositopeni
- Post-partum hemoraji
- Kemik ağrısı
- Gamopatiler

Gaucher enzim (asit β-glukosidaz enzim aktivite) testi kuru kan (DBS) veya tam kan örneklerinde çalışılabilir.

Gaucher Hastalığı için ilk tarama testidir.

MAT-TR-20006548

* Aşkenazi Yahudileri dışındaki bireylerde tanı.

1. Mistry PK, et al. American Journal of Hematology,2010.

- **The International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry**: 1991 yılında “alglucerase” (Ceredase) tedavisinin yanıtlarını izleme amacıyla kurulan bir kayıt programı
- Halihazırda 6000’den daha fazla hasta kayıtlı

Mistry PK, et al. Understanding the natural history of Gaucher disease. Am J Hematol. 2015;90 Suppl 1:S6-11.

ICGG Gaucher Kaydı (www.gaucherregistry.com)

- Bu uluslararası gözlem veritabanı Gaucher hastalarının doğal seyrini ve sonuçlarını izler.
  - 1991 yılında başlatıldı
  - Genzyme sponsordur
  - 60 ‘dan fazla ülkedeki 6,000 Gaucher hastanın verisini içerir

- Gaucher hastalığı tanısı konmuş tüm hastalar,tedavi durumlarına bakılmaksızın,kayıt altına alınabilir
- Gaucher Kaydının hedefleri:
  - Gaucher hastalığının medikal olarak anlaşılmasına katkıda bulunmak
  - Dünya çapında Gaucher hastalığı için hasta bakım kalitesini artırmak

- Teşekkürler..

Source: ICGG Gaucher Registry

VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi

İleri sistemik mastositozda hedef tedaviler

Dr. Nur Soyer

11/09/2022

Sistemik Mastositoz

Anor

2016 WHO sır

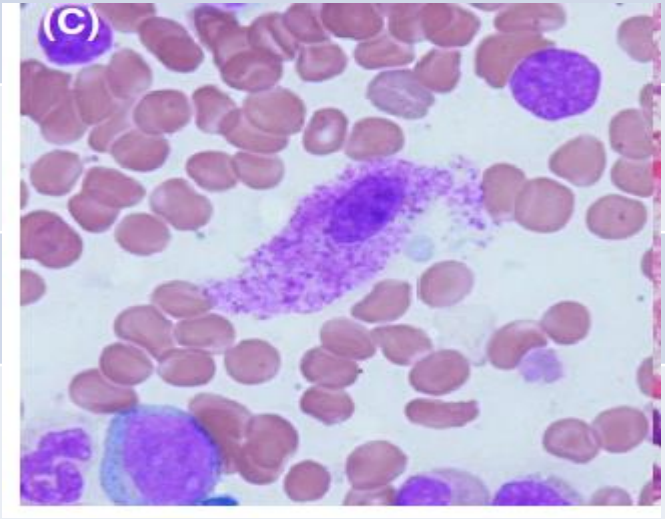
2022 WHO sır

Table 2. Mastocytosis types and subtypes.

Cutaneous mastocytosis
Urticaria pigmentosa/Maculopapular cutaneous mastocytosis
Monomorphic
Polymorphic
Diffuse cutaneous mastocytosis
Cutaneous mastocytoma
Isolated mastocytoma
Multilocalized mastocytoma
Systemic mastocytosis
Bone marrow mastocytosis
Indolent systemic mastocytosis
Smoldering systemic mastocytosis
Aggressive systemic mastocytosis
Systemic mastocytosis with an associated haematologic neoplasm
Mast cell leukemia
Mast cell sarcoma

Leukemia 2022, 36,1703–1719.

Sistemik Mastositoz Tanı Kriterleri

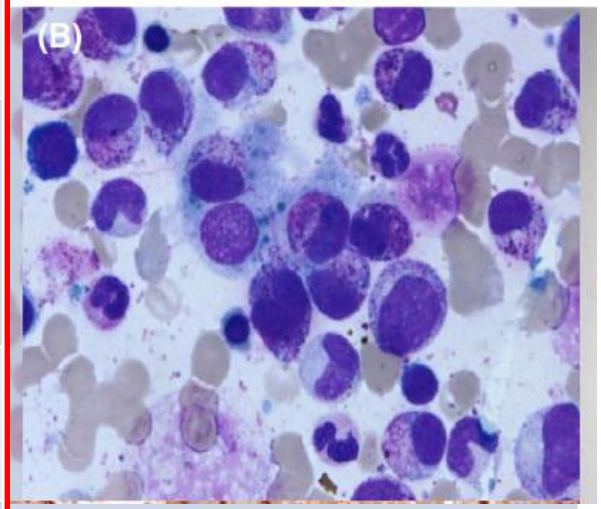
Major kriterler	Minor kriterler
Kİ ve/veya diğer ekstra kutanöz organlarda yoğun MH infiltrasyonu (agregatlarda ≥15) 	Kİ veya diğer ekstra kutanöz organ biyopsi kesitinde, infiltratta iğsi veya atipik morfolojide >% 25 MC veya Kİ aspirasyonunda tüm MC'lerin >% 25'i atipik veya immatür MC
	Kİ, kan, ekstra kutanöz organda kit kodon 816 veya başka kit mutasyonu saptanması
	Kİ, kan, ekstra kutanöz organda CD 25, CD2, CD30'dan biri veya fazlasının aberan ekspresyonu
	Myeloid hematolojik malignite yokluğunda serum total triptaz düzeyinin kalıcı olarak > 20 ng/mL olması

1 major + 1 minör kriter veya 3 minör kriter

Leukemia 2022, 36,1703–1719.
Cancers 2022, 14, 3474

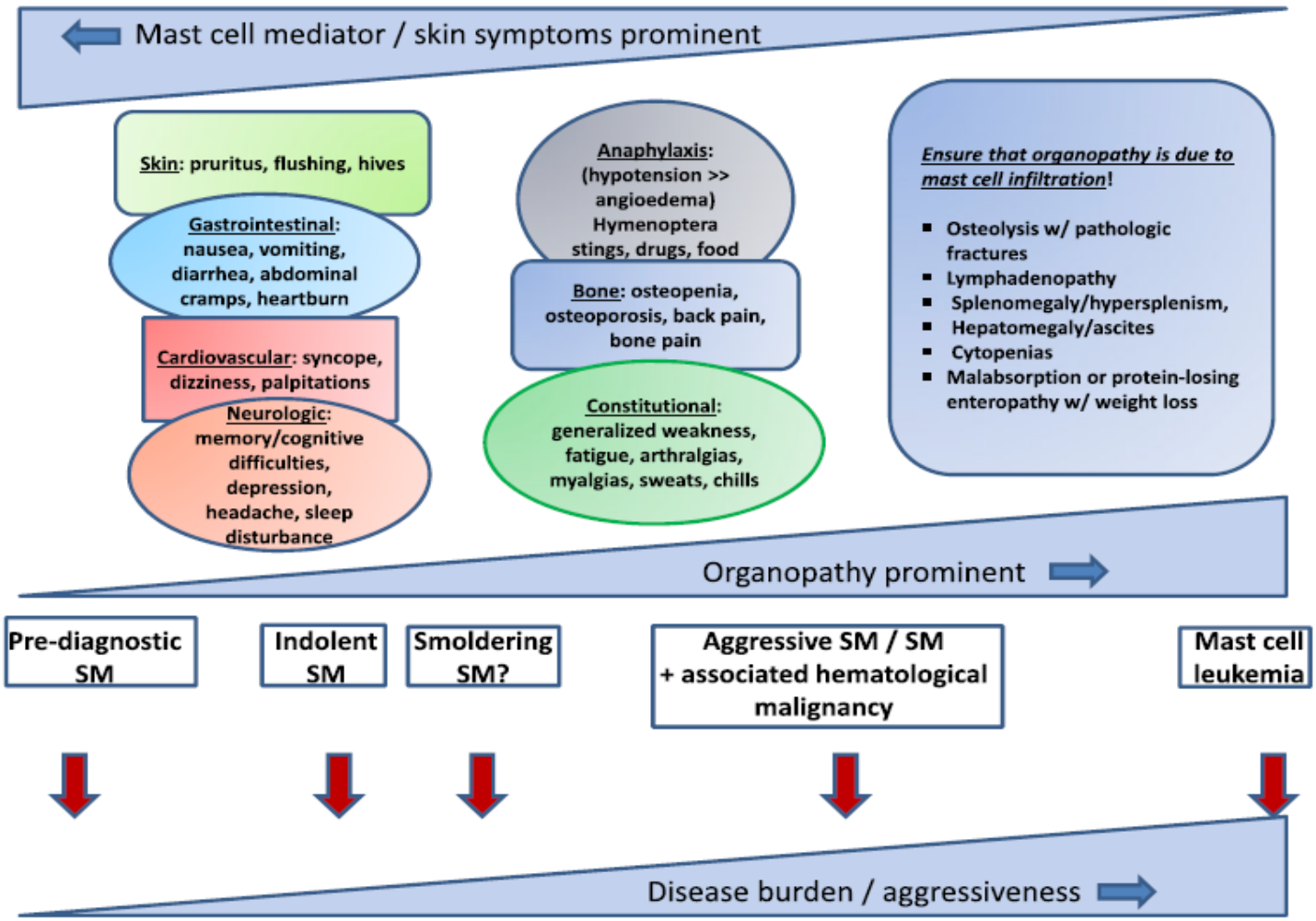
Alt gruplar	Kriterler
İndolen SM	SM kriterleri +, B ve C bulgusu yok
Smoldering SM	SM kriterleri +, B bulguları var (≥ 2) ama C bulguları yok
Agresif SM	SM kriterleri +, C bulguları var (≥ 1)
Mast hücreli lösemi	SM kriterleri +, MHL kriterleri

Gilreath JA. Clinical Pharmacology: Advances and Applications 2019:11 77–92

B bulguları	C bulguları	Mast hücreli lösemi
Kİ biyopsisinde yüksek MC yoğunluğu: sellülaritenin > % 30'u MC infiltrasyonu ve serum total triptaz > 200 ng/mL	Kİ'de neoplastik MC infiltrasyonuna bağlı Kİ disfonksiyonu, ≥ 1 sitopeni (PNL <1.0 × 10^9/L, Hgb <10 g/dL, ve/veya platelet <100 × 10^9/L).	Kİ biyopsisinde diffüz, atipik, immatür MC infiltarsyonu
MC-dışı hücrelerde displazi veya myeloproliferasyon varlığı, ama normal veya hafifçe anormal kan sayımı ile hematolojik neoplazi ilişkili SM tanısı kriterlerini karşılamama	Ascit, KCFT bozukluğu ve / veya portal HT ile palpabl hepatomegali	Kİ aspirasyonunda ≥ % 20 MC
KCFT bozukluğu olmaksızın hepatomegali, hipersplenizm olmadan splenomegali, ve/ veya görüntüleme veya palpasyonda LAP	Büyük osteolitik lezyonlarla birlikte iskelet tutulumu, ve/veya patolojik kırık (osteoporoza bağlı patolojik kırık C bulgusu değildir)	
	Hipersplenizm ile birlikte palpabl splenomegali	
	GIS MC infiltrasyonuna bağlı kilo kaybı ile malabsorbsiyon	

Gilreath JA. Clinical Pharmacology: Advances and Applications 2019:11 77–92.
Radia DH. Br J Haematol. 2020 Jan 27. doi: 10.1111/bjh.16288.

Semptomlar ve Hastalık Yükü

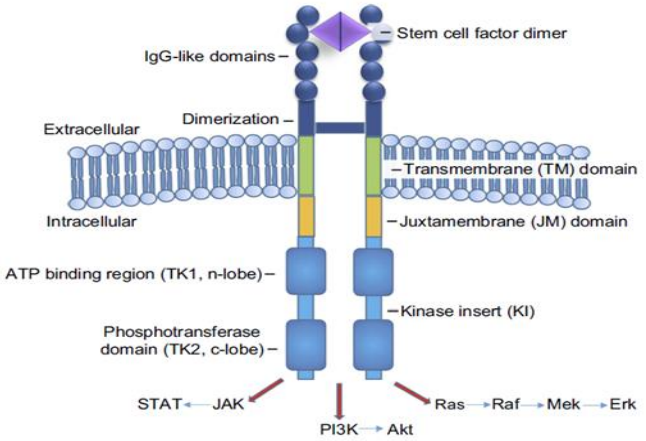


Am J Hematol. 2021;96:508–525.

Fizik muayene ve tanısal testler

- Cilt bulguları, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati
- Laboratuvar:
- KİAB standart, diğer organ biyopsileri opsiyonel
- Serum triptaz
- IHK: CD25 (~%100) ve/veya CD2 (~ %60)
- CD30 pozitifliği
- Akım sitometri

- Sitogenetik
- PDGFRA ve PDGFRB
- *KIT* D816V nokta mutasyonu
- SRSF2, ASXL1 veya RUNX1 pozitifliği kötü prognoz



Leukemia Research 2019;81:10–18
Blood 2017, 130, 137–145.

Agresif SM

- Üçüncü en sık alt grup (%12)
- Organ hasarı bulguları +
- Ciddi GIS, KC, kemik veya KI bulguları
- Ortanca TS 3.4 yıl
- Lösemik dönüşüm sıklığı % 5
- Başka bir seride ortanca TS 5.7 yıl ve 10 yıllık TS % 44

Semptomlar	Sıklık (%)
Konstitüsyonel semptomlar	60
Hepatosplenomegali	50
Lenfadenopati	30
Hb< 10 gr/dL	24
Plt <100.000/μL	27
lökositoz	41
Triptaz ↑ (>200 ng/mL)	40

Pardanani A. Am J Hematol. 2021;96:508–525.
Scherber RM. Br J Haematol. 2018 Jan;180(1):11-23.

SM’da tedavi

- İndolen ve smoldering SM’da mediatör ilişkili semptom ve anafilaksi kontrolü
- İlerlemiş SM: agresif SM, MHL ve SM-AHN
- Mast hücreye bağlı organ hasarı ön planda
- Sitoredüktif tedavi;
- Hidroksiüre, interferon, kladribin
- **Tirozin kinaz inhibitörleri**
  - İmatinib, midastaurin, avapiritinib/BLU-285
  - Ripretinib (DCC-2618), BLU-263, Bezuclastinib (CGT9486)

Pharmaceuticals 2022, 15, 738

SM'da tedavi algoritması

Indolent/smouldering SM

Avoid triggers of MC degranulation
(e.g., aspirin, narcotics, alcohol, contrast dye, anesthetics)

Symptoms of MC degranulation
(symptom burden assessment, treatment options include epinephrine, corticosteroids, histamine H1/H2-blockers, sodium cromolyn, leukotriene inhibitors, topical agents, aspirin, ketotifen, omalizumab, MC cytoreductive therapy considered in severe/refractory cases)

Osteoporosis/osteopenia
(Bone mineral density assessment, calcium & vitamin D supplementation, bisphosphonates, denosumab, interferon-α, vertebroplasty/kyphoplasty)

Perioperative management
(refer to specialized texts, consult with anesthesia and surgical teams, review prior anesthetic records, use 'safer' agents)

Clinical trial
(potent, selective mutant KIT inhibitor – e.g., avapritinib)

Aggressive SM

Clinical trial
(potent, selective mutant KIT inhibitor – e.g., avapritinib)

Midostaurin or Cladribine
(Cladribine preferred if rapid MC debulking is indicated, midostaurin role as maintenance post-transplant?)

Imatinib
(eosinophilia with FIP1L1-PDGFRA or KITD816V-negative)

Interferon-α
(pegylated forms likely better tolerated, with/without prednisone)

Allogeneic stem cell transplant
(refractory/relapsed disease)

SM-AHN

Integrate clinical, histologic, and molecular data to assess which disease component (i.e., SM or AHN) warrants immediate treatment

For aggressive AHN (with low-burden or incidentally discovered SM)
(e.g., AML or poor-risk CMML – treat the AHN as per standard of care, e.g., allogeneic stem cell transplant for AML, with symptom management of SM as indicated)

For SM causing organopathy (with indolent AHN)
(treat as aggressive SM, indolent AHN such as PV or ET - observation or treatment as per standard of care)

Disease progression
(re-stage to assess dominant component of progression – SM vs. AHN, appropriate salvage therapy including allogeneic stem cell transplant as indicated, molecular assessment may guide targeted therapy)

Am J Hematol. 2021;96:508–525.

İleri SM'da hedef tedaviler
İmatinib

- FDA onaylı, kit mutasyon durumu bilinmeyen veya KİTD816V mutasyonu negatif vakalarda

- Faz II prospektif çalışma, 400 mg/gün imatinib
- 14 hasta, 11'i KITD816V mutasyonlu
- 1 TR, 5 major yanıt, ASM'li ve kit mutasyonlu 1 hastada yanıt yok

- 2 geriye dönük çalışma, ORR italyan grupta % 29 ve Mayo grupta % 18
- İtalyan grupta kit mutasyonlu hastalarda yanıt saptanmazken Mayo grupta kit mutasyonu (+) ise yanıt % 17 ve (-) ise % 33

Pharmaceuticals 2022, 15, 738

İleri SM'da hedef tedaviler
İmatinib

- Faz II çalışma, 20 hasta (4 ASM, 5 SM-AHN ve 11 ISM)
- Agresif SM'da yanıt saptanmadı

- İspanyol grup, ekzon 17 kit mutasyonu olmayan SM'lu 10 hastanın 5'inde yanıt elde etti.
- 3 hastada K509I kit mutasyonu, 2 hastada WT- kit mutasyonu vardı.

Sonuç:
İmatinib yanıtı⇒ D816V kit mutasyonu yokluğundan çok imatinib duyarlı kit mutasyonu varlığı veya PDGFR varlığı ile ilişkilidir

Pharmaceuticals 2022, 15, 738

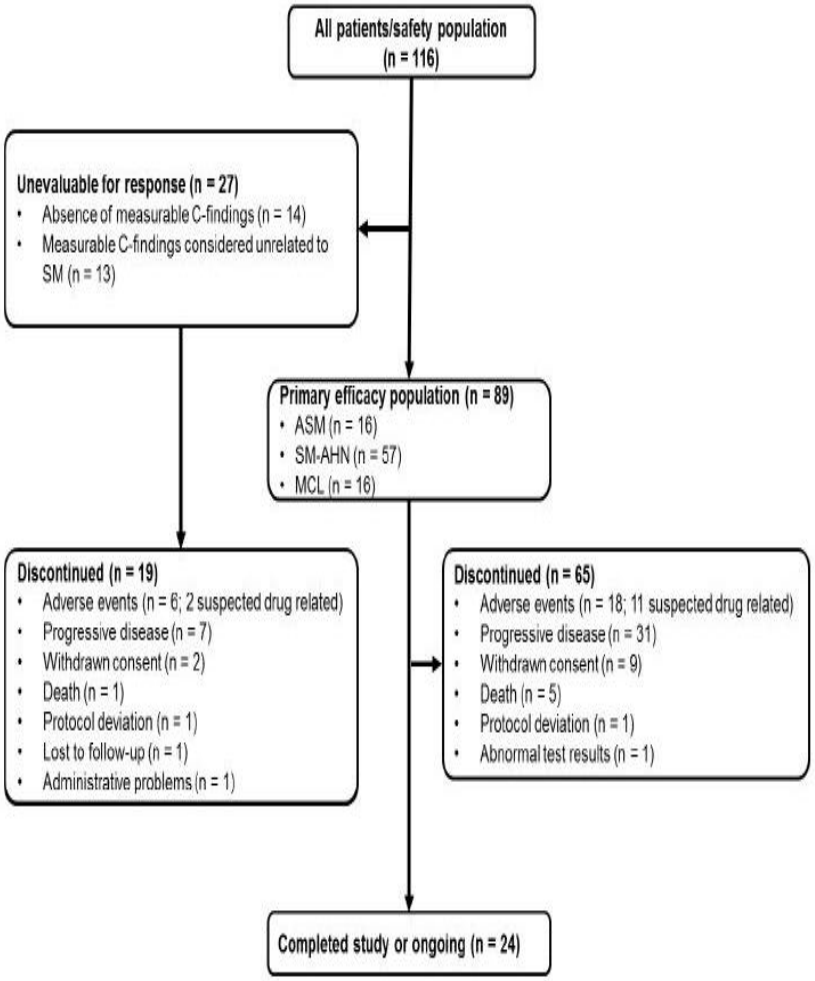
İleri SM'da hedef tedaviler
Midostaurin

- FDA onaylı, multikinaz inhibitörü, ileri SM 'da 2*100 mg/gün
- Hem WT hem de D816V kit mutasyonuna etkili
- Faz II çalışma, 26 ileri SM (3 ASM, 17 SM-AHN, 6 MCL)
  - En az 1 organ hasarı bulgusu olan hastalar dahil edilmiş
- İlk 12 ayda ORR % 69, klinik fayda tüm alt formlarda +
- YE: grade ¾ YE asemptomatik
  - Lipaz yüksekliği (% 15) ve anemi (% 12)
- Kİ'deki mast hücre yükü ve serum triptazında > % 50 azalma hastaların % 68 ve % 46'sında
- Ortanca OS 40 ay ve MHL'de 18.5 ay
- 10 yıllık izlemde beklenmedik YE saptanmadı
  - En sık GIS yan etki izlendi. Yönetilebilir YE'ler

Leukemia 2018, 32, 470–478.

Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis

- Çok merkezli, faz II, tek kollu çalışma
- Midastaurin 100 mg 2*1 sürekli
- İlk basamak ve R/R ileri SM'lu 116 hasta
- Yanıt 89 hastada ölçülüyor
- Major yanıt: ≥1 C-bulgusunun tam düzelmesi
- Kısmi yanıt: ≥1 C-bulgusunun > % 50 düzelmesi
- Minör kısmi yanıt: ≥1 C-bulgusunun >%20 - ≤%50



N. Engl. J. Med. 20162016 ;374(26):2530-41.

Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis

Table 2. Best Overall Response to Midostaurin in the Primary Efficacy Population.*

Variable	Any Subtype of Advanced Systemic Mastocytosis (N=89)	Aggressive Systemic Mastocytosis (N=16)	Systemic Mastocytosis with an AHN (N=57)	Mast-Cell Leukemia (N=16)
Major or partial response as best overall response				
Patients with response — no.	53	12	33	8
Overall response rate (95% CI) — %	60 (49–70)	75 (48–93)	58 (44–71)	50 (25–75)
Duration of response — mo				
Median	24.1	NR	12.7	NR
95% CI	10.8–NE	24.1–NE	7.4–31.4	3.6–NE
Best overall response — no. (%)				
Major response	40 (45)	10 (62)	23 (40)	7 (44)
Complete remission	0	0	0	0
Incomplete remission	19 (21)	6 (38)	9 (16)	4 (25)
Pure clinical response	15 (17)	4 (25)	9 (16)	2 (12)
Unspecified	6 (7)	0	5 (9)	1 (6)
Partial response	13 (15)	2 (12)	10 (18)	1 (6)
Good partial response	11 (12)	1 (6)	10 (18)	0
Minor partial response	2 (2)	1 (6)	0	1 (6)
Stable disease	11 (12)	1 (6)	7 (12)	3 (19)
Progressive disease	10 (11)	1 (6)	6 (11)	3 (19)
Patient could not be evaluated for response†	15 (17)	2 (12)	11 (19)	2 (12)

ORR % 60
Major yanıt % 45
Kısmi yanıt % 16

ASM, SM-AHN ve MHL hastalarında ORR sırasıyla % 75, % 58 ve % 50

Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis

- Yanıtlar KITD816V durumundan bağımsız ortaya çıktı
- Tüm alt gruplarda KITD816V mutasyonu pozitif ve negatiflerde sırasıyla ORR % 44- 75 ve % 40- 70
- Organ hasarının düzelmesini gösteren bulgular:
  - Albüminde düzelme % 58
  - ERT ve PLT Tx bağımlılığının düzelmesi % 40 ve % 100
  - KCFT'de düzelme % 44-58
  - Kilo kaybının düzelmesi % 25

N. Engl. J. Med. 20162016 ;374(26):2530-41.

Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis

- Ortanca izlem süresi 26 ay (12–54)

N=89	Ortanca DOR (ay)	1 yıllık DOR %	2 yıllık DOR %	3 yıllık DOR %
Tüm hastalar	24,1	64 (49- 77)	56 (39-69)	42 (23-61)
ASM	NR (24,1- NE)	91 (51-99)	91 (51- 99)	68 (16- 92)
SM-AHN	12,7 (7,4- 31,4)	52 (32- 69)	38 (17- 56)	24 (6- 49)
MHL	NR (3,6- NE)	70 (22- 92)	71 (6- 49)	70 (22- 92)

N=89	Ortanca OS (ay)	1 yıllık OS %	2 yıllık OS %	3 yıllık OS %
Tüm hastalar	28,7 (18,1–NE)	72 (61–80)	53 (41–63)	46 (32–58)
ASM	NR (28,7- NE)	93 (61-99)	86 (55- 96)	65 (18- 90)
SM-AHN	20,7 (16- 44,4)	72 (58- 82)	49 (34- 63)	44 (27- 59)
MHL	9,4 (7,5- NE)	47 (22- 69)	26 (6- 54)	26 (6- 54)

N. Engl. J. Med. 20162016 ;374(26):2530-41.

Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis

N=89	Ortanca PFS (ay)	1 yıllık PFS %	2 yıllık PFS %	3 yıllık PFS %
Tüm hastalar	14.1 (10.2–4.8)	55 (42–66)	40 (27–53)	29 (16–44)
ASM	28,7 (24,8- NE)	87 (56-96)	87 (56- 96)	46 (8- 79)
SM-AHN	11 (7,4- 17)	47 (31- 61)	28 (14- 43)	22 (9- 39)
MHL	11,3 (2,8- NE)	44 (16- 69)	29 (6- 59)	29 (6- 59)

Uzun OS: yanıtı olanda (HR, 0.44; p = 0.03), Kİ mast hücre yükü ≥ % 50 azalanda (HR, 0.33; p = 0.01), MHL dışı alt tiplerde (HR, 0.37; p = 0.04)
Kısalmış OS: önceden tedaviye maruz kalma (HR, 2.33; p = 0.02)

Yanıtı değerlendiren 72 hastanın 41'inde (%57) Kİ mast hücre yükünde ≥ % 50 azalma
Ortanca en iyi Kİ mast hücre yükü değişimi - % 59 (% - 96- 160)

Serum triptazında ≥ % 50 azalma 89 hastanın 53'ünde (% 60)
Ortanca en iyi serum triptaz değişikliği % −58 (% −99 -185)

N. Engl. J. Med. 20162016 ;374(26):2530-41.

Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis

- 116 hastanın % 72'si tedaviye devam edemedi (% 33'ü progresyon ve % 22'si YE ile)
- En sık yan etkiler (tüm grade/ grade ¾):
  - Bulantı (% 79/% 6)
  - Kusma (% 66/ % 6)
  - İshal (% 54/ % 3)
  - Yorgunluk (% 28/ % 9)
- Yeni veya kötüleşen grade ¾ nötropeni % 24, anemi % 41, trombositopeni % 29 (çoğunda önceden sitopeni var!)
- Midastaurin dozu 65 hastada (%56) azaltıldı (48 hastada YE'ye bağlı)
- Başlangıç dozuna arttırma 65 hastanın 21'inde (% 32) yapıldı

N. Engl. J. Med. 20162016 ;374(26):2530-41.

Midastaurin

- Fransadan, prospektif çalışma
- 28 hasta (4 ASM, 18 SM-AHN, 3 MHL, 1 mast hücreli sarkom, 2 progresif SSM)
- Kontrol grubu 44 başka tedavi alan SM hastası
- Kontrol grupta % 49 vs % 21 hasta daha fazla sıra tedavi almış
- Midastaurin kolunda ORR % 71 (% 57'si major yanıt, % 14 kısmi yanıt)
- Ortalama izlem 18,5 ay (3- 36), OS % 42.7 vs % 14.9
- GIS yan etkileri en sık (% 89), % 18'inde ilaç kesme

N Engl J Med 2016; 374: 2605–2606.

İleri SM'da midasturin vs Kladribin

- 139 ileri SM hastasının 63'ü (% 45) yalnız midastaurin, 23'ü (% 17) yalnız kladribin, 53'ü (% 38) ardışık tedavi
- Yalnız midasturin kolunda kladribine göre anlamlı daha uzun OS (ortanca 4.2 vs. 1.9 yıl) ve LFS (ortanca 2.7 vs. 1.3 yıl)
- Midastaurin, ilk ve 2.sırada kladribinin inferior etkisini kompanse etti
- MARS prognostik skoru ve 6.ayda KITD816V allel yükünde azalma ile OS'yi anlamlı etkileyen 3 farklı risk kategorisi belirlendi

J Clin Oncol 2022; 40: 1783–1794.

Ek moleküler risk faktörleri ve midasturin yanıtı

- 38 ileri SM, 35 hasta değerlendirilmiş.
- 23 hastada SRSF2, ASXL1, veya RUNX1 pozitifliği , 12 hastada S/A/ R negatif
- ORR ve OS anlamlı farklı
- S/A/R negatif ORR %75 ve OS'ye erişilmedi
- S/A/R pozitif ORR %39 ve OS 27 ay
- 7 hastada progresyon, ek mutasyonların gelişimiyle bağlantılı
- S/A/R pozitif pre-TKI grup vs midasturin grup karşılaştırıldığında ortanca OS 14 ay vs 40 ay
- Midastaurin kötü genetik alt grupta da etkili

Blood 2017; 130: 137–145.

İleri SM'da hedef tedaviler
Avapiritinib

- Avapritinib (BLU-285) PO selektif KIT inhibitörü
- Özellikle D816V, D816Y, V560 mutantlarına karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahip
- FDA onayı 2021'de ileri SM'lu erişkin hastalarda

EXPLORER-1

Faz I, ileri SM'da doz bulma çalışması

86 hasta alınmış, 69'u ileri SM ve 53'ünda yanıt değerlendirme

% 70'i SM-AHN tanılı

>%90'da KIT-D816V veya D816Y mutasyonu +

Hastaların % 60'ı 1 sıra tedavi almış ve %50'si SRSF2, ASXL1 veya RUNX1 pozitif

Pharmaceuticals 2022, 15, 738
Nat Med.2021, 27, 2183–2191.

EXPLORER-1 Çalışması

- ORR % 75 ve ortanca DOR 38 ay
- Midastaurin naif hastalarda ORR % 83 iken kullanmış hastalarda ORR % 59.
- ORR S/A/R pozitif (% 74) ve negatif hastalarda (% 77) benzer
- 23 ay ortanca izlemde 14 hasta (% 20) progrese
- 2 yıllık OS % 76 ve ASM'de % 100, SM-AHN'de % 67 ve MHL'de % 92
- YE: ödem, ishal, bulantı, yorgunluk
- 5 hastada intrakranial kanama, 4 hastada subdural hematom
- 7 hastada grade 3 trombositopeni vardı
- Plt <50.000 olan hastalarda önerilmez

Nat Med 2021; 27: 2183–2191.

PATHFINDER Çalışması

- Faz II çalışma, halen devam ediyor, 9 ASM + 43 SM-AHN + 10 MCL
- 32 ileri SM'lu hastanın erken analizinde (ortanca izlem 10.4 ay)
- ORR % 75, % 19'u TR (tam ya da kısmi hematolojik yanıtla)
- Serum triptazında ≥ % 50 azalma % 93 hastada
- Kİ mast hücresinde ≥ % 50 azalma % 88 hastada
- KITD816V allel yükünde ≥ % 50 azalma % 60 hastada
- En sık ≥ grade 3 YE: nötropeni % 24, trombositopeni % 16, anemi % 16
- Grade 3 trombositopenisi olan 1 hastada 1 intrakranial kanama bildirildi
- SM+ KMML veya SM + eozinofili/ kronik eozinofilik lösemili hastaların % 80'inde periferik kan monosit ve eozinofil düzeyinde ≥ % 50 azalma

Nat Med 2021; 27: 2192–2199.

Araştırılan TKI'lar

- Ripretinib (DCC-2618) yeni tip II tirozin anahtarı kontrol inhibitörü, GIST'te onaylı
- İleri malignite çalışması devam ediyor (NCT02571036)
- BLU-263 PO, güçlü, selektif, küçük KIT inhibitörü
- Avapritinibe göre SSS penetrasyonu minimal
- ISM'de Faz 2/3 çalışması devam ediyor (NCT04910685)
- Bezuclastinib (CGT9486) PO, selektif KITD816V inhibitörü
- İleri SM'da faz 2 çalışması devam ediyor (NCT04996875)

Pharmaceuticals 2022, 15, 738

Son Sözler

- İleri SM'da hedefe yönelik TKI'lar mevcuttur.
- KIT mutasyonu olmayan vakalar için imatinib tercih edilebilir
- KIT mutasyonu olan vakalarda midasturin ve avapritinib etkili ve güvenli ajanlardır

PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ

VIII. ULUSLARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

DR. GÜL İLHAN

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi

PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ (PNH)

- Edinsel (X kromozomunda gelişen somatik bir mutasyon sonucu),
- Nadir (sıklığı 1/1 milyon),
- Genellikle 30'lu yaşların başında görülen,
- Erkek-kadın, ırklarda sıklığı benzer,
- Tromboz ve sitopenilerle seyredebilen,
- AA ve MDS'ye eşik edebilen

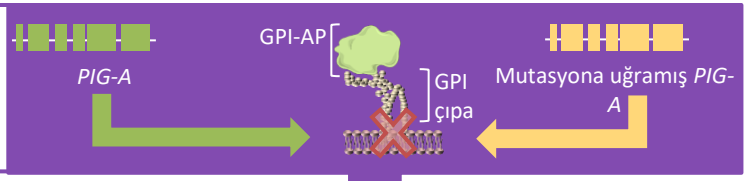
NON İMMÜN BİR HEMOLİTİK ANEMİ HASTALIĞI

.

Blood. 2006;108:985
Medicine (Baltimore). 2004;83(3):193-207

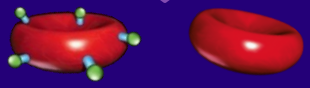
PNH FİZYOPATOLOJİSİ

1. **X komozumundaki *PIG-A*'daki mutasyonlar GPI çıpa üretimini önler.**



2. **Böylece kompleman düzenleyici proteinler CD55 ve CD59 dahil olmak üzere GPI-Anchored proteinlerinin yüzey ekspresyonu azalır.**

Sağlam hücreler



GPI-AP eksik hücreler

3. **Kontrolsüz kompleman aktivasyonu olur.**

Kronik kontrolsüz kompleman aktivasyonu ve hemoliz

4. **PNH'nın yaşamı tehdit eden sonuçları ortaya çıkar.**

Progresif morbidite ve erken mortalitenin altta yatan nedenleri

- **Hemoliz[3]**
- **Nitrik oksit azalması[3]**
- **Tromboz[4]**
- **Uç organ hasarı[5]**

Basic Principles and Practices. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427
Ther Clin Risk Manag. 2009;5:911-921.

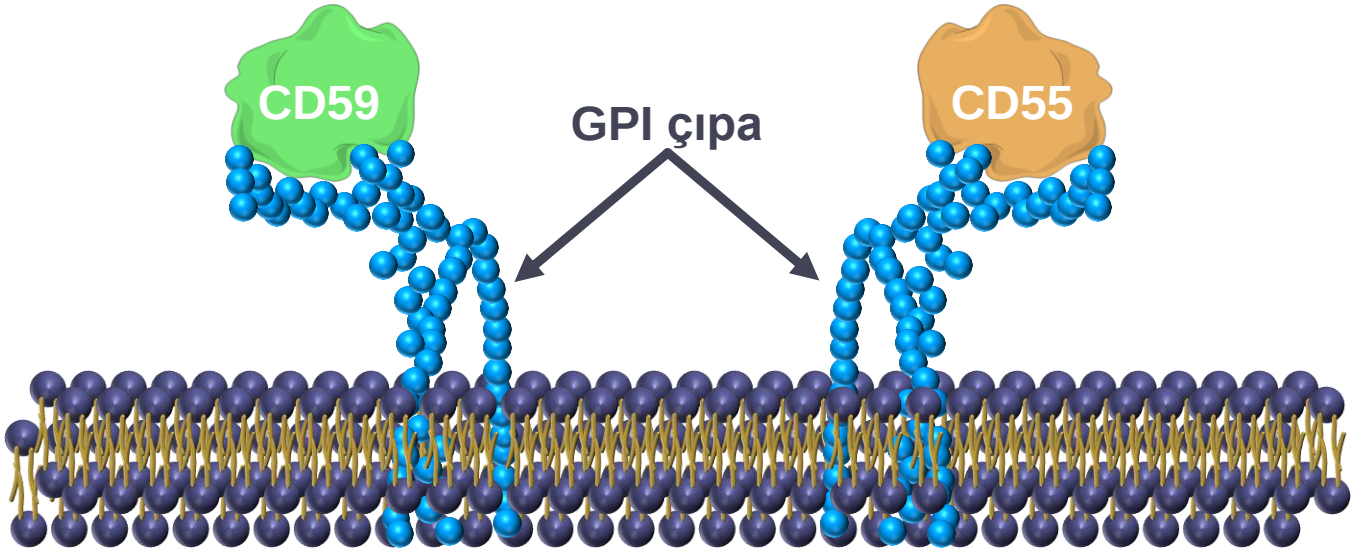
KOMPLEMAN SAVUNMA PROTEİNLERİNİN EKSİKLİĞİ PNH'NIN TEMEL BİR ÖZELLİĞİDİR

CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL)

- Membran atak kompleksinin bir araya gelmesini inhibe eder

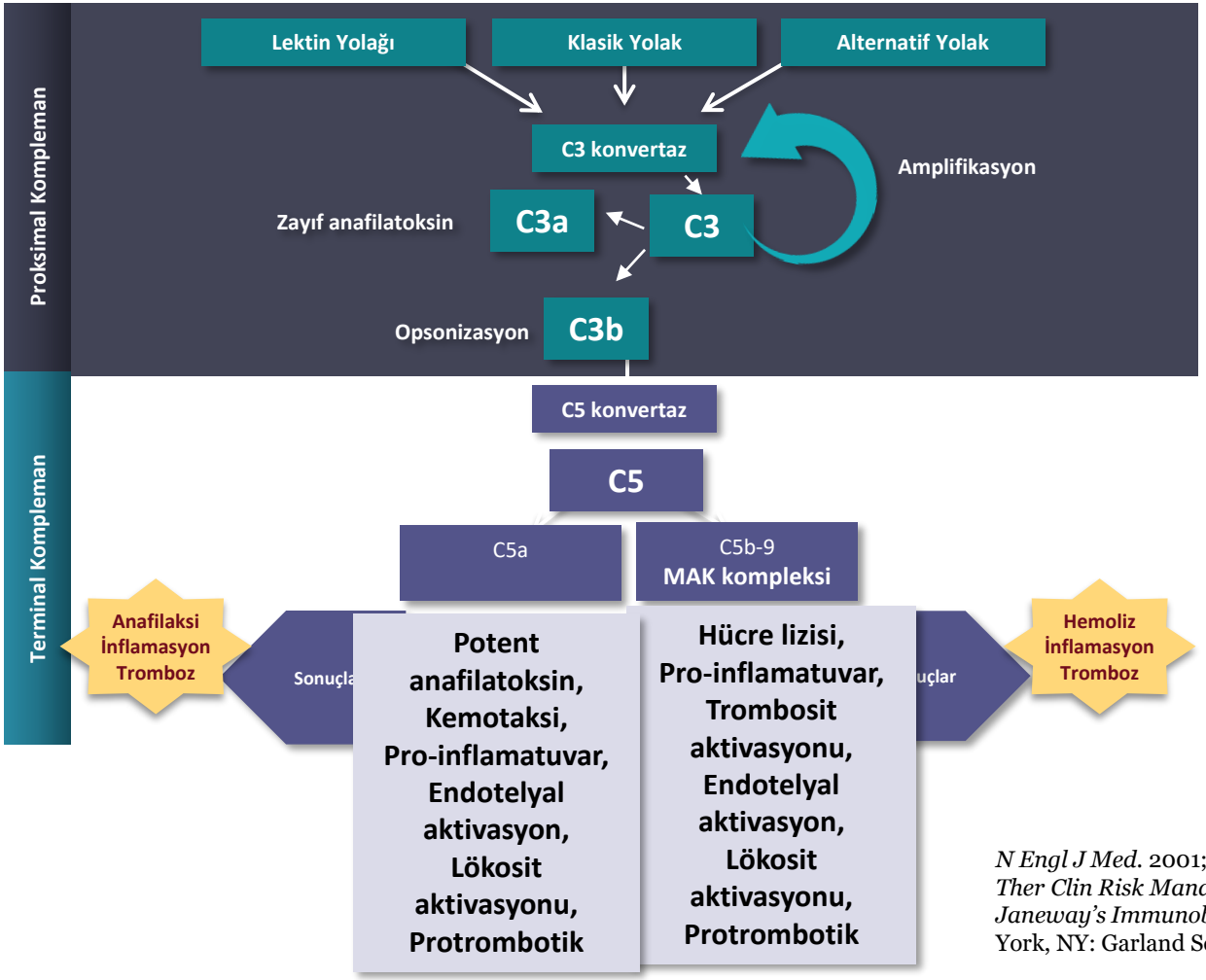
CD55 (decay accelerating factor, DAF)

- C3 ve C5 konvertazların oluşumunu önleyerek kompleman kaskadını zayıflatır



Rosse WF et al. Hematology 2004:48-62
Johnson RJ, Hillmen P. Mol Pathol 2002;55:145-52

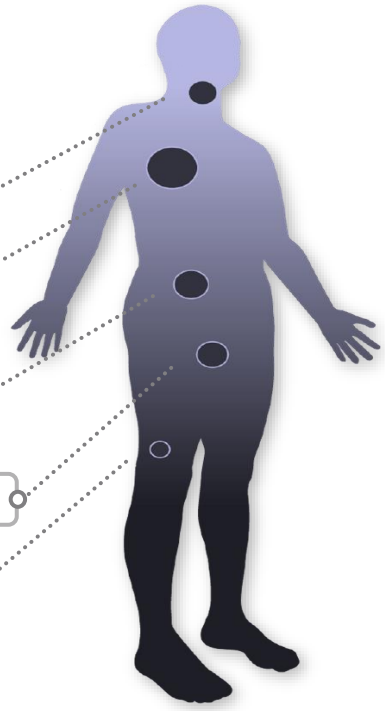
PNH'DA KOMPLEMAN DÜZENLEYİCİ PROTEİNLERİN EKSİKLİĞİ, KRONİK VE KONTROLSÜZ KOMPLEMAN AKTİVASYONUNA YOL AÇAR



N Engl J Med. 2001;344(14):1058-1066
Ther Clin Risk Manag. 2009;5:911-921
Janeway's Immunobiology. 8th ed. New York, NY: Garland Science; 2012:37-73

PNH'NIN BELİRTİ VE BULGULARI

Bitkinlik	%80
Anemi	%88-94
Disfaji	%24
Dispne	%64
Abdominal ağrı	%44
Erektil disfonksiyon	%38
Hemoglobinüri	%62



PNH'ya bağlı ölümlerin **%40-67**'si venöz veya arteriyel **trombozdan** kaynaklanır

PNH'ya bağlı ölümlerin **%8-18**'i **böbrek yetmezliğinden** kaynaklanır

PNH hastalarının **%47'** sinde **pulmoner hipertansiyon** vardır

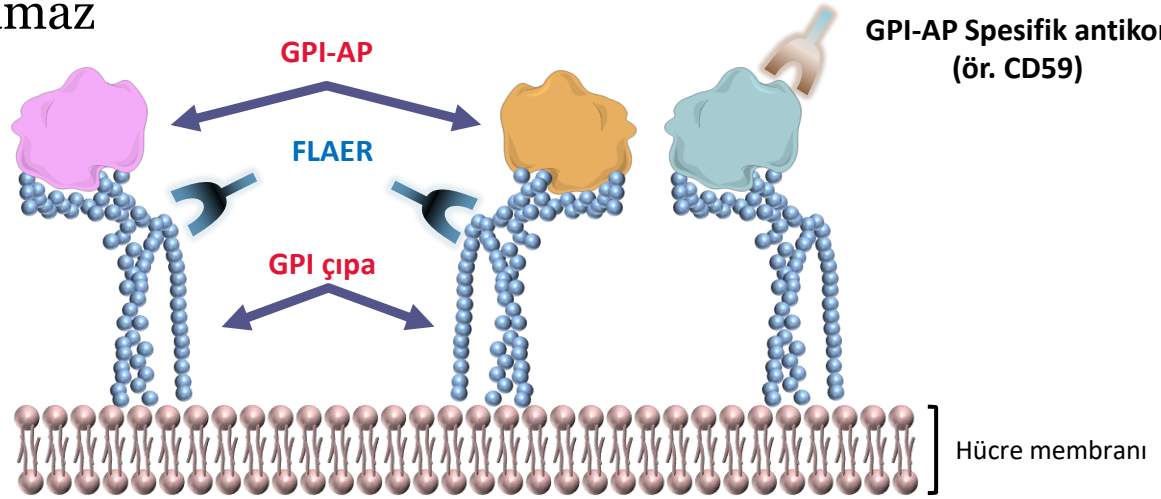
Cytometry B Clin Cytom. 2010;78B:211-230. **2.** Jang JH, et al. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):214-221.
Haematologica. 2014;99(5):922-929
. *Br J Haematol.* 2013;162(1):62-73.
Clin Adv Hematol Oncol. 2013;11 Suppl 13(9):2-8
Br J Haematol. 2010;149(3):414-425.

TANI

FLAER (flourescently labeled Inactıve toxIn aerolysin)

Aeromonas hydrophila'dan por oluşturan toksinininin inaktif varyantı olan proaerolizin kullanılarak yapılan flov sitometrik bir analizdir.

- GPI çıpaya seçici olarak ve yüksek afiniteyle bağlanır
- Granülositlerde bağlanmanın olmaması ile tanı konulur.
- Bağlanma engeli nedeniyle eritrosit üzerindeki PNH testlerinde kullanılamaz

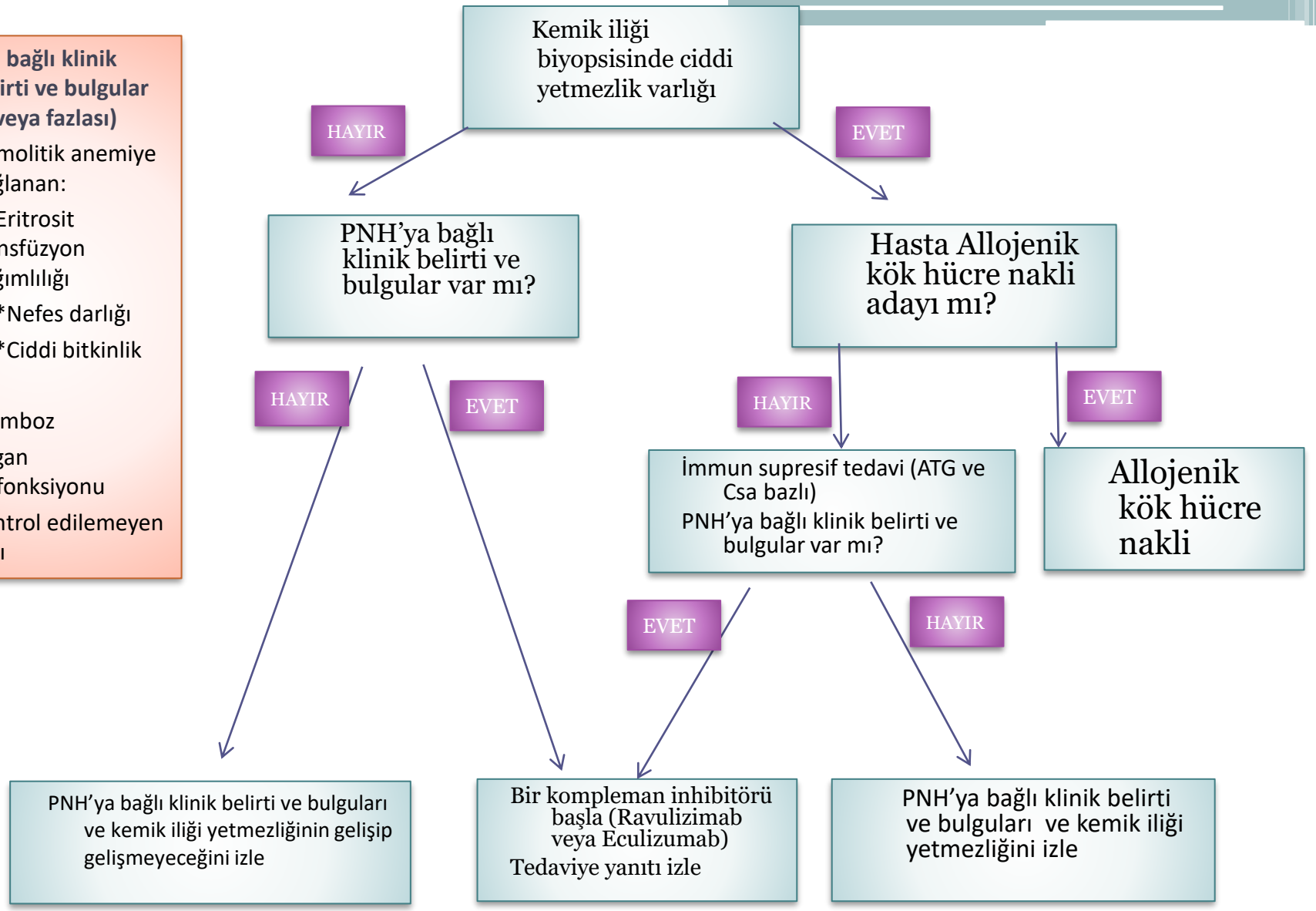


Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingston; 2005:419-427.

PNH-TEDAVİ ALGORİTMASI

PNH'ya bağlı klinik belirti ve bulgular (1 veya fazlası)

- Hemolitik anemiye bağlanan:
  - *Eritrosit transfüzyon bağımlılığı
  - *Nefes darlığı
  - *Ciddi bitkinlik
- Tromboz
- Organ disfonksiyonu
- Kontrol edilemeyen ağrı



UPTODATE

Eculizumab (SOLIRIS®)

- C5 inhibitörü
- 2007'de PNH'da FDA onayı almış
- Klinik semptom ve hemoliz gösteren yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda klinik faydası, transfüzyon öyküsünden bağımsız olarak gösterilmiştir.

PNH HASTALARI İÇİN ÖNERİLEN ECULİZUMAB POZOLOJİ VE UYGULAMA PLANI

Eculizumab Pozoloji Planı										
Tedavi öncesi		Başlangıç Fazı				İdame Fazı				
Neisseria meningitidis aşışı başlangıçtan ≥2 hafta önce	Hafta →	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Soliris dozu, mg	600	600	600	600	900	X	900	X	900

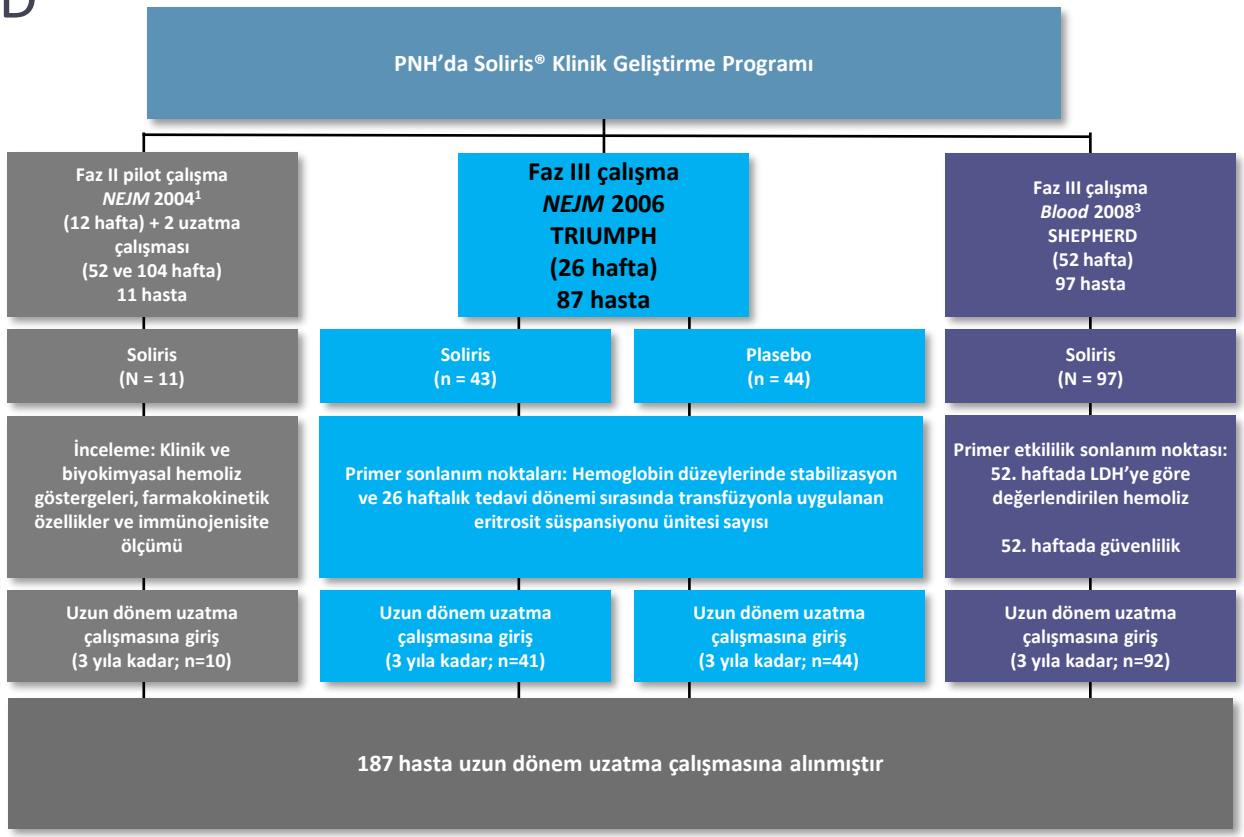
Eculizumab (SOLIRIS®)

- Çok merkezli ve uzun süreli Faz III çalışmasında Eculizumab kullanan hastalarda PNH iyileşmelerinin 3 yıl boyunca korunabileceği gösterilmiş
- İngiltere'de Leeds Hastanesi'nde izlenen bir kohortta Eculizumab tedavisinden önce PNH'li hastaların 5 yıllık sağkalımları %66.8 olup Eculizumab tedavisi ile 5 yıllık sağkalım, %95,5'e yükseldiği gösterilmiştir.

Hill A, Hillmen P, Richards SJ, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005 Oct 1. 106(7):2559-65.

Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011 Jun 23. 117(25):6786-92.

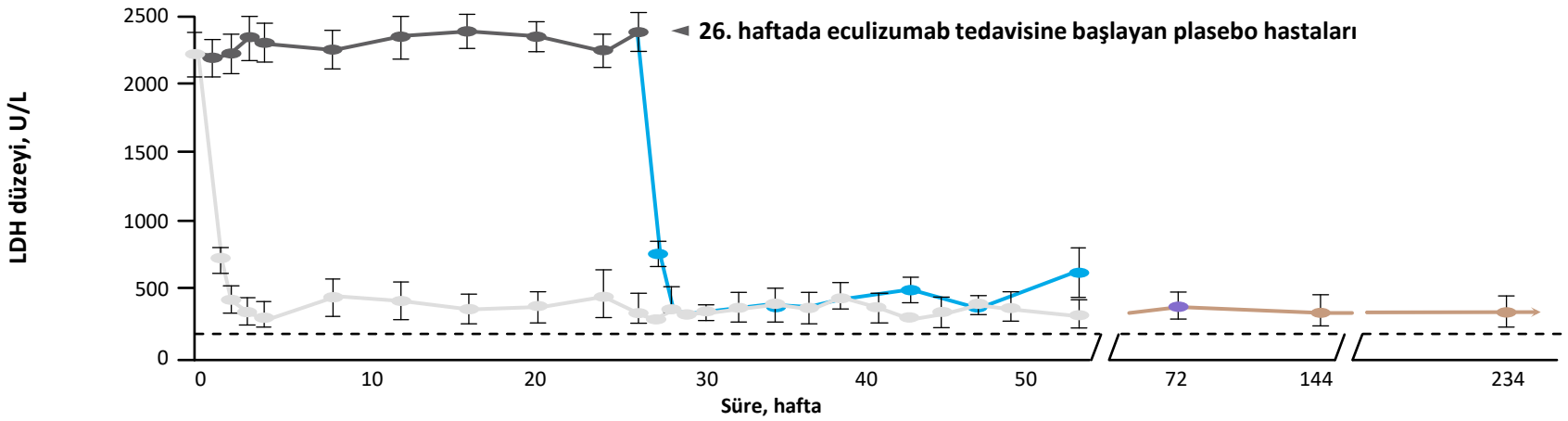
PNH'da Eculizumab Klinik Geliştirme Programı, TRIUMPH ve SHEPHERD



1. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 2004;350(6):552-559. **2.** Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-1243. **3.** Brodsky RA, et al. *Blood*. 2008;111(4):1840-1847. **4.** Hillmen P, et al. *Br J Haematol.* 2013;162(1):62-73.

Eculizumab Hemolizde Hızlı ve Süreli Azalma Sağlamıştır

LDH Düzeyleriyle Ölçülen Hemolizde ile Azalma



Pilot Çalışmalar (TRIUMPH ve SHEPHERD)

Plasebo alan hastalar (n=44)

Plasebodan Eculizumaba'e geçiş yapan hastalar (n=44)

Eculizumab (n=140) Pivot çalışmada Eculizumab almayan hastalara kıyasla *P* <0.001

Uzatma Çalışmaları:

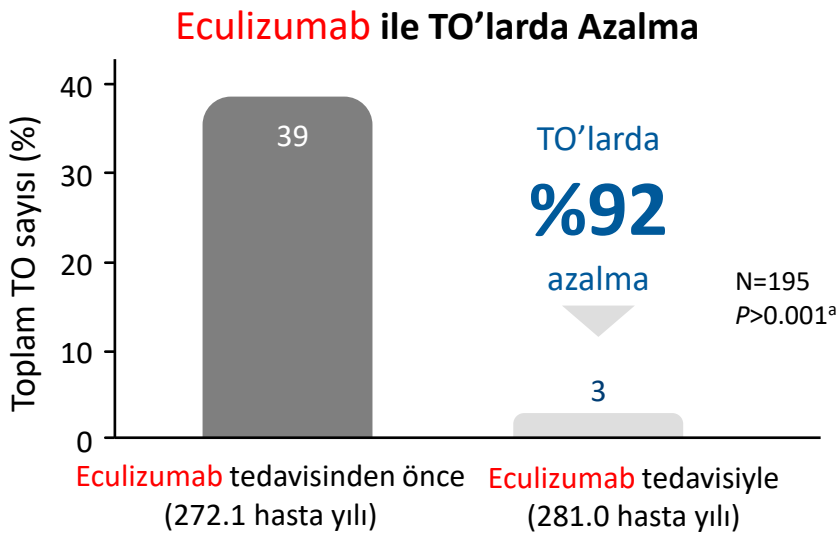
Eculizumab tedavisi alan hastaların uzun dönem gözlemi (72. haftada n=189; 144. haftada n=87; 234. haftada n=10)

Kesikli çizgi normal LDH aralığını (103-223 U/L) temsil eder

1. Hillmen P, et al. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128. **2.** Brodsky RA, et al. *Blood*. 2008;111(4):1840-1847. **3.** Hillmen P, et al. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.

ECULİZUMAB TEDAVİSİ İLE PNH HASTALARINDA TROMBOEMBOLİK OLAY (TO) SAYISINI ANLAMLI ŞEKİLDE AZALTMIŞTIR

- Tedavi öncesinde aynı hastalara kıyasla Eculizumab ile TO'ların sayısında %92 göreceli azalma
- Daha önce antikoagülan tedavisi alan hastalarda Eculizumab ile TO sayısında %94 azalma (100 hasta yılı başına 10.61 olaydan 0.62 olaya)

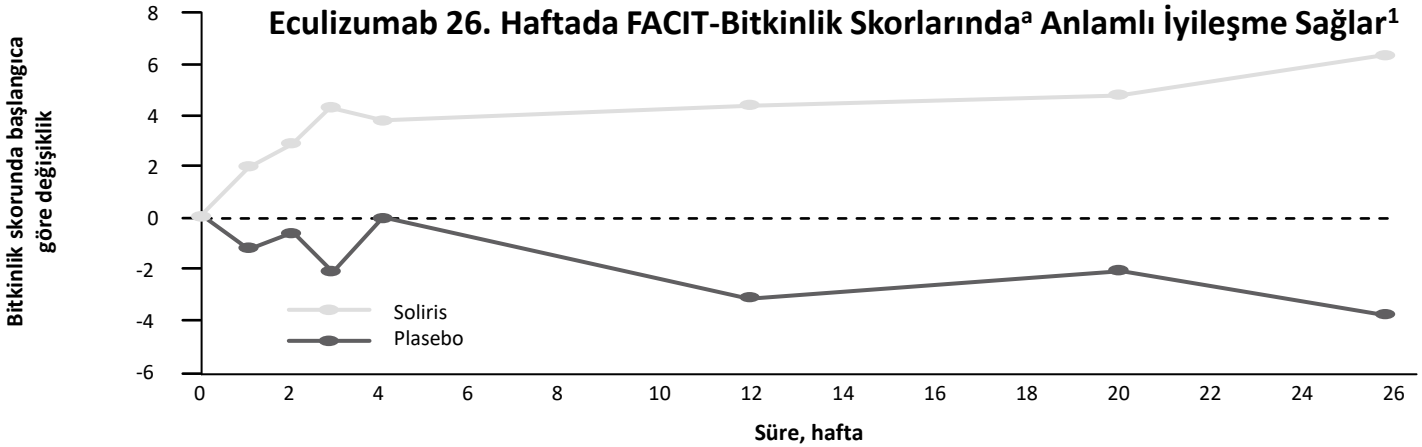


[a]Aynı hasta popülasyonunda Soliris® tedavisi ile tedavi öncesi durum karşılaştırmaları için *P* <0.001; işaretli sıra testi. Her hasta için tedavi öncesinde ve sırasında benzer maruziyet sürelerinde gözlemlenen TO sayısı ve insidans oranları, plasebodan Soliris® tedavisine geçiş yapan hastalar da dahil olmak üzere, 3 bağımsız ana klinik çalışma ve bir ortak faz 3 uzatma çalışmasındaki hastalarda belirlenmiştir. Hastaların büyük kısmı eşzamanlı antikoagülan tedavisi almıştır. Soliris® tedavisi sırasında antikoagülanı bırakmanın etkisi çalışılmamıştır.

Hillmen P, et al. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128. **2.** Hillmen P, et al. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73. **3.**

ECULİZUMAB İLE BİTKİNLİK SKORLARINDAKİ İYİLEŞME İLE ÖLÇÜLEN SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİNDE (HRQOL) İYİLEŞME SAĞLAMIŞTIR

- Bitkinlikte iyileşme Eculizumab tedavisi başlatıldıktan 3 hafta sonra başlamış ve hemoglobin düzeyinden bağımsız olarak uzun süre korunmuştur



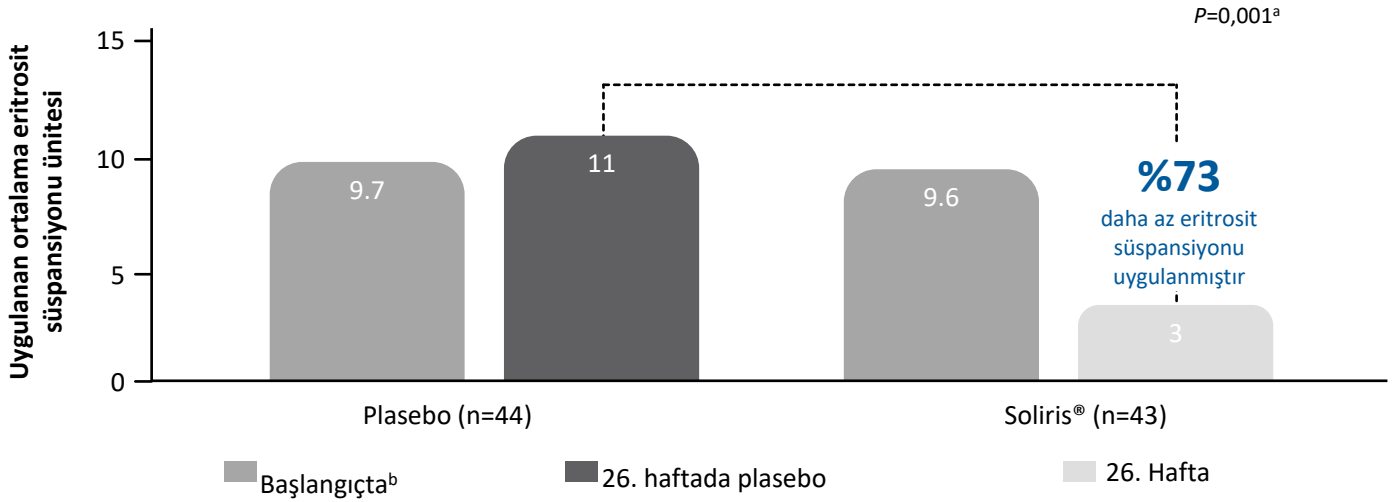
Hasta Sayısı					
Plasebo grubu	41	40	40	36	39
Soliris® grubu	43	43	42	36	41

HRyaşam kalitesi, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi; PNH, paroksismal noktürnal hemoglobinüri.
Karma model kovaryans analizi iki grup arasında anlamlı fark göstermiştir (P <0.001).[1]
26 hafta süreyleintravenöz yoldan plasebo veya Soliris alan 87 PNH hastasının incelendiği çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli, faz 3 çalışma. 2 primer sonlanım noktası hemoglobin düzeylerinin stabilizasyonu ve uygulanan ortalama eritrosit süspansiyonu sayısı olarak belirlenmiştir. [a] Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketleri derlemesi olan FACIT (Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi)-Bitkinlik aracının referans değerleri genel popülasyonda ortalama 43.6 bitkinlik skoru vermektedir. PNH hastalarında, tromboz öyküsü olmayan ve olan hastalarda sırasıyla 35.9 ve 33.4 düzeyindeki skorlarla klinik açıdan anlamlı ölçüde daha yüksek düzeyde bitkinlik gözlemlenir.[2] FACIT-Bitkinlik değerlendirmelerinde, skorda başlangıca göre pozitif değişiklik bitkinlik düzeyinde azalma ve yaşam kalitesi'de iyileşmeye işaret eder. Gruplar arasında ortalama skorlarda 3 puan veya daha yüksek fark klinik açıdan anlamlı kabul edilir.[1]

1. Schrezenmeier H, et al. *Haematologica*. 2014;99(5):922-929.
2. Hillmen P, et al. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-1243.
3. Schubert J, et al. *Br J Haematol*. 2008;142(2):263-272.

ECULİZUMAB TRANSFÜZYON GEREKSİNİMİNİ ANLAMLI ŞEKİLDE AZALTMIŞTIR

- Plasebo grubuna kıyasla Eculizumab tedavisi alan hastalarda 26. haftada transfüzyon gereksiniminde %73 azalma

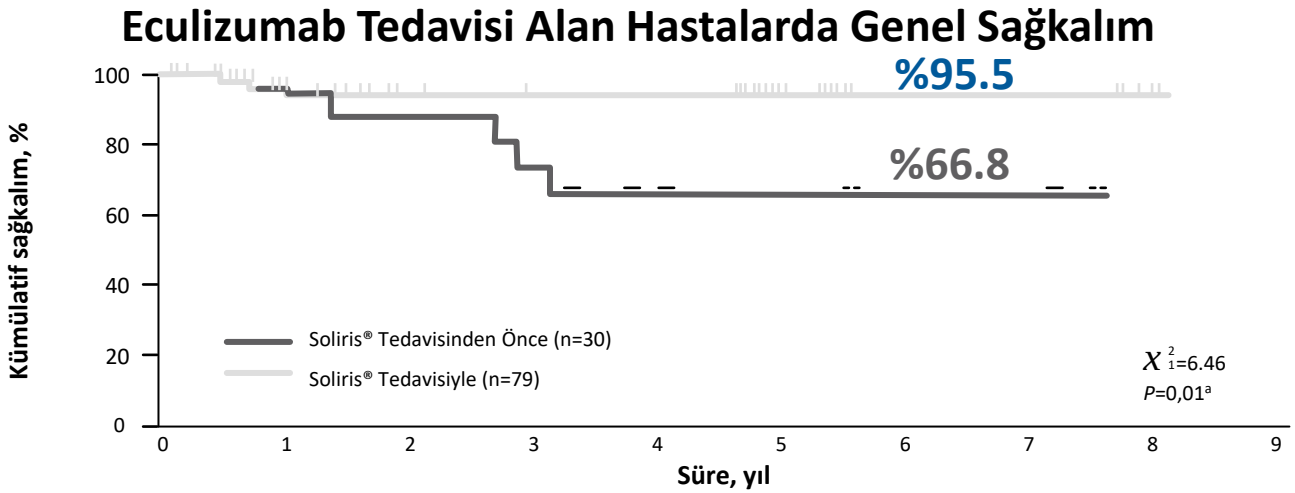


PNH, paroksismal noktürnal hemoglobinüri
26 hafta süreyleintravenöz yoldan plasebo veya Soliris alan 87 PNH hastasının incelendiği çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli, faz 3 çalışma. 2 primer sonlanım noktası hemoglobin düzeylerinin stabilizasyonu ve uygulanan ortalama eritrosit süspansiyonu sayısı olarak belirlenmiştir .
[a]*P* değeri, tedavi sırasında gruplar arasındaki karşılaştırma içindir ve Wilcoxon sıra toplamı testi kullanılarak hesaplanmıştır. [b] Tedaviden önceki 12 ay içinde elde edilen transfüzyon verileri 6 aylık dönemdeki değere eşdeğer olan bir değere normalize edilmiştir.

1. Hillmen P, et al. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.
2. Hillmen P, et al. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-1243.

ECULİZUMAB ÇEŞİTLİ ÇALIŞMALARDA PNH HASTALARININ GENEL SAĞKALIMINDA İYİLEŞME GÖSTERMİŞTİR

- **Eculizumab tedavisi alan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %95.5 iken, destekleyici tedavi alan hastalarda %66.8 olarak gözlenmiştir**



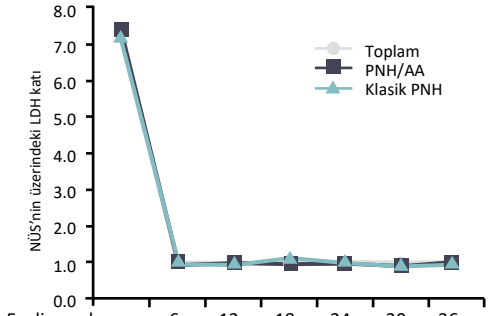
1. Kelly RJ, et al. *Blood*. 2011;117(25):6786-6792.
2. Loschi M, et al. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366-370.

ECULİZUMAB, EŞ ZAMANLI AA TANISI VEYA AA ÖYKÜSÜ OLAN PNH HASTALARININ YÖNETİMİNDE YARARLIDIR

Güney Kore prospektif PNH Kayıt çalışmasının sonuçları

Hemolizde azalma

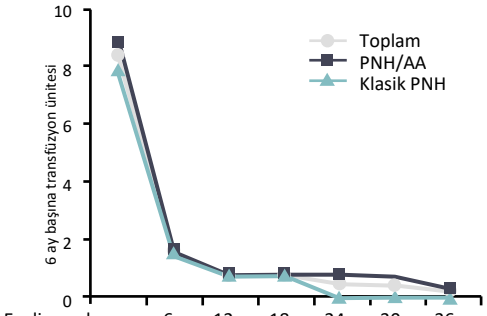
36 ay takipten sonra tüm hastalarda hızlı ve tutarlı şekilde normale yakın düzeylerde hemoliz inhibisyonu sağlanmıştır



Toplam, N	46	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
		<.001	<.001			
PNH/AA, N	27	<.001	<.001	<.001	0.001	
		0.001	0.001			
Klasik PNH, N	19	<.001	<.001	0.001		
		0.003	0.003	0.012		

Transfüzyonda azalma[b]

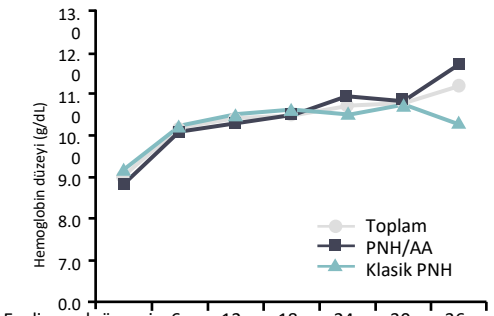
Eritrosit süspansiyonu ünitesi transfüzyonu Eculizumab öncesinde 8.5 üniteden tedavinin ilk 6 ayı içinde 1.6 üniteye düşmüştür



	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	
<.001	<.001	<.001				
	<.001	<.001	<.001			
0.001	0.001	0.001				
	0.001	0.001	0.001			
0.003	0.003	0.011				

Anemide iyileşme[c]

Hemoglobin düzeylerinde tedaviden 6 ay sonra görülen iyileşme takip eden 36 ay boyunca korunmuştur



	0.001	<.001	<.001	<.001	<.001	
0.001	<.001					
	0.017	0.001	0.003	0.002		
0.004	0.001					
	0.031	0.033	0.071			
0.061	0.041	0.093				

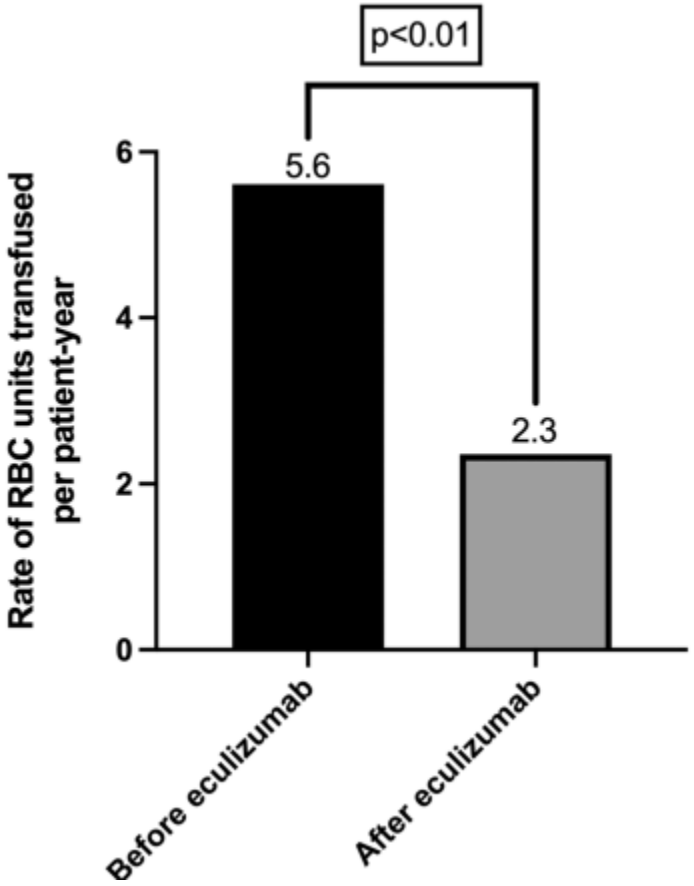
Multicenter Study > Ann Hematol. 2021 Jul;100(7):1667-1675. doi: 10.1007/s00277-021-04554-4. Epub 2021 May 14.

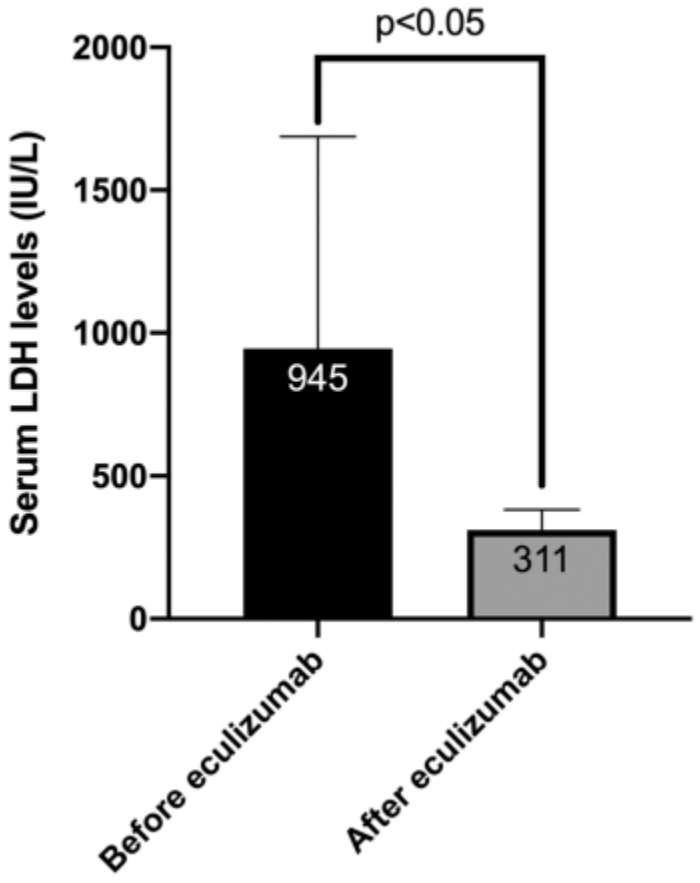
Clinical characteristics and therapeutic outcomes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Turkey: a multicenter experience

Deniz Goren Sahin [1], Olga Meltem Akay [2], Muzaffer Keklik [3], Vahap Okan [4], Abdullah Karakus [5], Cengiz Demir [6], Mehmet Ali Erkurt [7], Kadir Ilkkilic [8], Rahsan Yildirim [9], Gulsum Akgun Cagliyan [10], Salih Aksu [11], Mehmet Hilmi Dogu [12], Mehmet Sinan Dal [13], Volkan Karakus [14], Ali Ihsan Gemici [15], Hatice Terzi [16], Engin Kelkitli [17], Serdar Sivgin [18], Ali Unal [3], Mehmet Yilmaz [4], Orhan Ayyildiz [5], Serdal Korkmaz [19], Bulent Eser [9], Fevzi Altuntas [13 20]

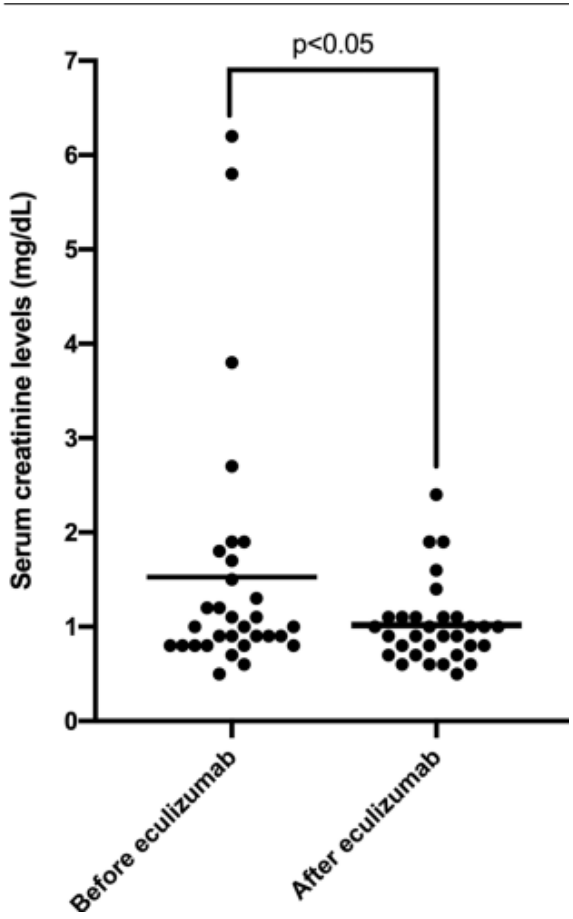
- 60 PNH hastası (28K, 32 E)
- 46 Klasik, 14 Sekonder PNH
- Median yaş 33 (17-77)
- Halsizlik ve karın ağrısı en sık başvuru semptomları
- Eculizumab Türkiye'de kullanılmaya başlandıktan sonra hastaların %67.4'ü geçiş yapmış
- 3 klasik PNH'lı hasta AKHT'ye gitmiş
- Median sağ kalım 42 (7-183) ay

Eculizumab alanlarda RBC transfüzyon sayısı azalmış ve LDH düşmüş





Eculizumab alanlarda serum Cr düzeyleri iyileşmiş



ECULİZUMAB'A YANIT KRİTERLERİ (2009)

- 1. Optimal yanıt: Hb>11 g/dl olup transfüzyon ihtiyacı yok
- 2. İyi yanıt (Transfüzyon ihtiyacı yok, Hb 8-11 g/dl arasında)
- 3. Kısmi yanıt: Transfüzyon ihtiyacı var fakat en az %50 azalmış
- 4. Minör yanıt: Transfüzyon ihtiyacı değişmemiş veya <%50 azalmış

Front Immunol. 2019 Jun 14;10:1157.

ECULIZUMAB'A YETERSİZ YANIT/YANITSIZLIK NEDENLERİ

- Demir eksikliği anemisi
- Göreceli eritropoietin eksikliği
- Eşlik eden kemik iliği yetmezliği
- Eşlik eden kronik enflamatuvar hastalıklar
- Viral, bakteriyel enfeksiyonlar
- C5 geninde heterozigot mutasyon (c.2654G→A)
- Kompleman reseptör (CR1) polimorfizmleri
- Ekstravasküler hemoliz (CD55 eksikliğine bağlı)
- Gebelik

ECULIZUMAB'IN DEZAVANTAJLARI

- Eculizumabın ilk dozunu takiben hastaların %50'sine kadarı baş ağrısı
- Hastaların yaklaşık %0.5'i tedavi sırasında meningokok enfeksiyonu geliştirir.
- Eculizumabın yaklaşık 11 günlük yarı ömrü, Eculizumab'ın intravenöz dozlanmasını zorlaştırabilir.

ECULIZUMAB'IN DEZAVANTAJLARI

- Az da olsa hastaların bazılarında yeni infüzyondan 24-48 saat önce yorgunluk ve araya giren hemoliz olabilmektedir.
- Hastaların %25-35'i araya giren hemoliz, opsonizasyon aracılı hemoliz ve kemik iliği yetmezliği nedeniyle transfüzyon alabilmektedir.
- Yüksek maliyeti vardır.

Therapeutic advances in hematology, *10*, 2040620719874728.

Review › Eur J Haematol. 2018 Dec;101(6):737-749. doi: 10.1111/ejh.13166. Epub 2018 Oct 23.

Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel

Timothy Devos [1 2], Stef Meers [3], Nancy Boeckx [4 5], Andre Gothot [6], Dries Deeren [7], Bernard Chatelain [8], Christian Chatelain [9], Bérangère Devalet [9]

ÖZEL DURUMLARDA ECULİZUMAB KULLANIMI

GEBELİK	❖Yararlı ❖Off label ❖Genellikle doz arttırımı gerekli (araya giren hemolizler nedeniyle) ❖DMAH eklenmeli (gebelikte ve postpartum 6 hafta) (ÖNERİ DÜZEYİ C)
CERRAHİ	❖ Son dozdan sonra 7 gün içinde olmalı ❖ 7 günden fazla süre geçmişse 2. doz gerekebilir.
ENFEKSİYON	❖ Eculizumab'a devam edilmeli ❖ Araya giren hemoliz artabileceğinden doz arttırımı gerekebilir.
YOLCULUK	❖ Eculizumab en fazla 15-16 günlük intervallere uzatılabilir.

ECULİZUMAB NE ZAMAN KESİLEBİLİR?

- PNH klonu zamanla ve stabil olarak <%10'a gerilerse
- C5 polimorfizmine bağlı direnç olduğu düşünülüyorsa
- Allojenik kök hücre nakli yapılmışsa

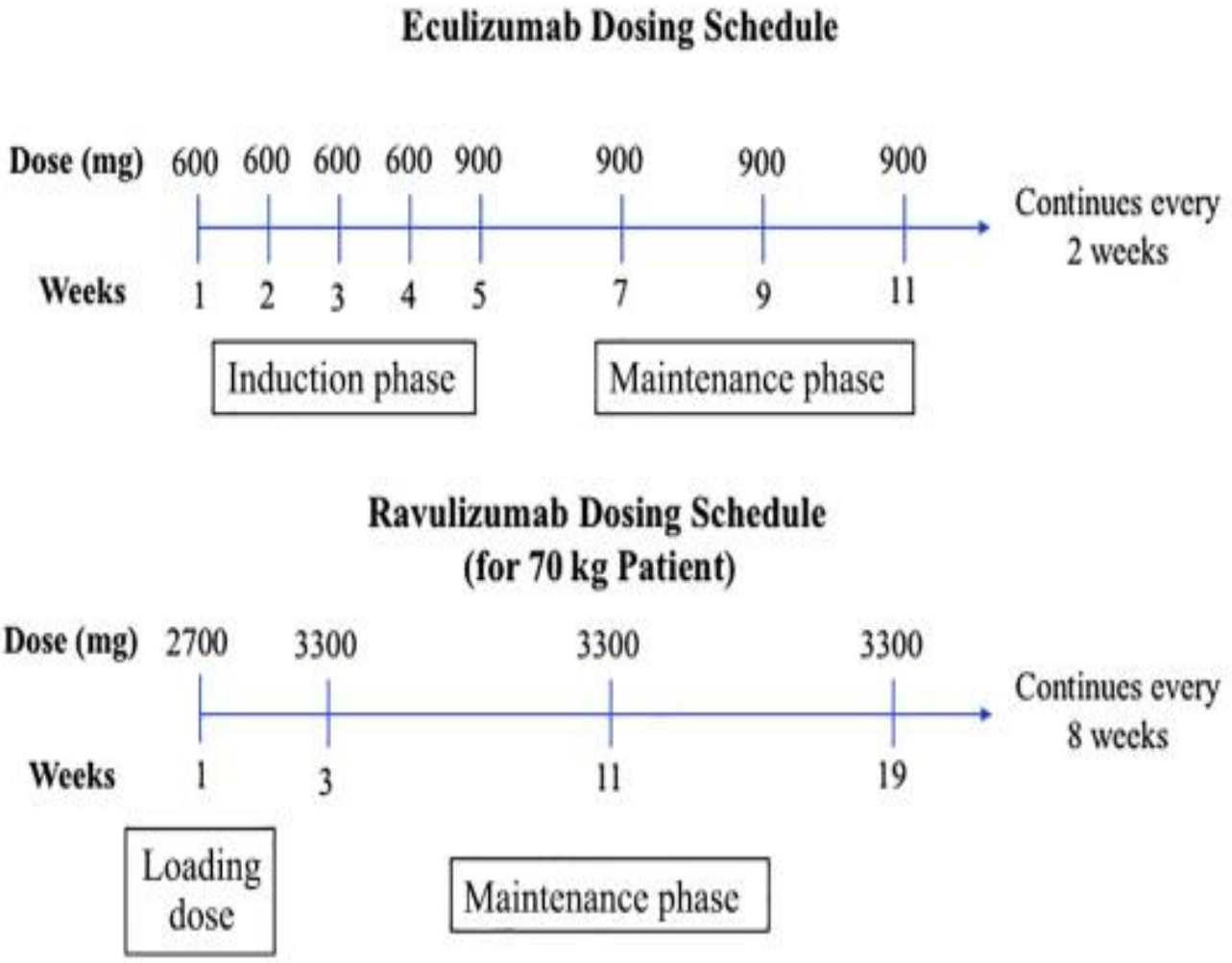
(ÖNERİ DÜZEYİ C)

EurJ Haematol2018 Dec;101(6):737-749

RAVULİZUMAB **(ULTOMIRIS®)**

- Ravulizimab IV, **uzun etkili**, 2. jenerasyon bir kompleman 5 inhibitörüdür.
- 2018'de FDA onay almıştır.
- 8 haftada bir uygulanır

RAVULİZUMAB



Çalışma 301

- Kompleman inhibitör tedavisi almamış olan ve LDH'sı üst sınırın ≥1,5 katı ve en az 1 PNH semptomu olan yetişkin hastalarda yürütülmüştür.
- 125 hasta Ravulizumab grubuna, 121 hasta ise Eculizumab grubuna dahil edilmiştir.

- Ravulizumabın, Eculizumab'dan aşağı olmadığı bulunmuştur.

Çalışma 302

- 195 PNH'lı hasta
- 900 mg/m2 hafta , >6 ay Eculizumab kullanan hastalar 2'ye ayrılarak 97'si ilaca devam etmiş, 98'inin tedavisi Ravulizumab ile değiştirilmiş.
- Primer son noktalar LDH'taki değişim oranı, araya giren hemoliz, "Fatigue skoru"nda değişiklik, transfüzyonda azalma ve stabilize Hb
- Bu açılardan Ravulizumab Eculizumab'dan aşağıda çıkmamış.
- En sık yan etki baş ağrısı (%26.8 Ravulizimab, %17.3 Eculizumab)
- Meningokok enfeksiyonu veya tedaviyi kesmeyi gerektiren bir, yan etki olmamış

Blood 2019 Feb 7;133(6):540-549

RAVULİZUMAB

- Ravulizumab klinik çalışmalar sırasında iyi tolere edilmiştir.
- Faz 3 çalışmalarında, Ravulizumab tedavisinin kesilmesine yol açan hiçbir ölüm veya advers olay meydana gelmemiştir.
- En sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjit olmuştur.

RAVULİZUMAB

- 26 haftalık süreden sonra, Ravulizumab kolundaki hastalar idame tedavisine devam etmiş ve Eculizumab kolundaki hastalar Ravulizumab'a geçmiştir.
- 52 haftalık uzatma çalışmasından elde edilen sonuçlar, artan tedavi süresi ile yaygın yan etkilerin sıklığının azaldığını göstermiştir.
- 52 hafta boyunca meningokok enfeksiyonu bildirilmemiştir.
- Çalışma 302'nin Eculizumab kolundan, Ravulizumab'a geçildikten sonra araya giren hemolizlerde azalma gözlenmiştir.

Haematologica. 2020 Jan 16:haematol.2019.236877

RAVULİZUMAB

- Eculizumab'dan daha aşağı değildir.
- Daha az maliyetli (Yıllık maliyeti %10 daha az) (458,000 $:6.5 milyon TL)
- Daha az araya giren hemolizlere yol açar.
- Benzer güvenlik profili vardır.
- Eculizumab gibi hastaların 1/3'ünde baş ağrısı görülmüştür.
- Haziran 2021'de çocuklarda da (1 ayın üzerinde) onay almıştır.
- S.C formu çalışılmaktadır.

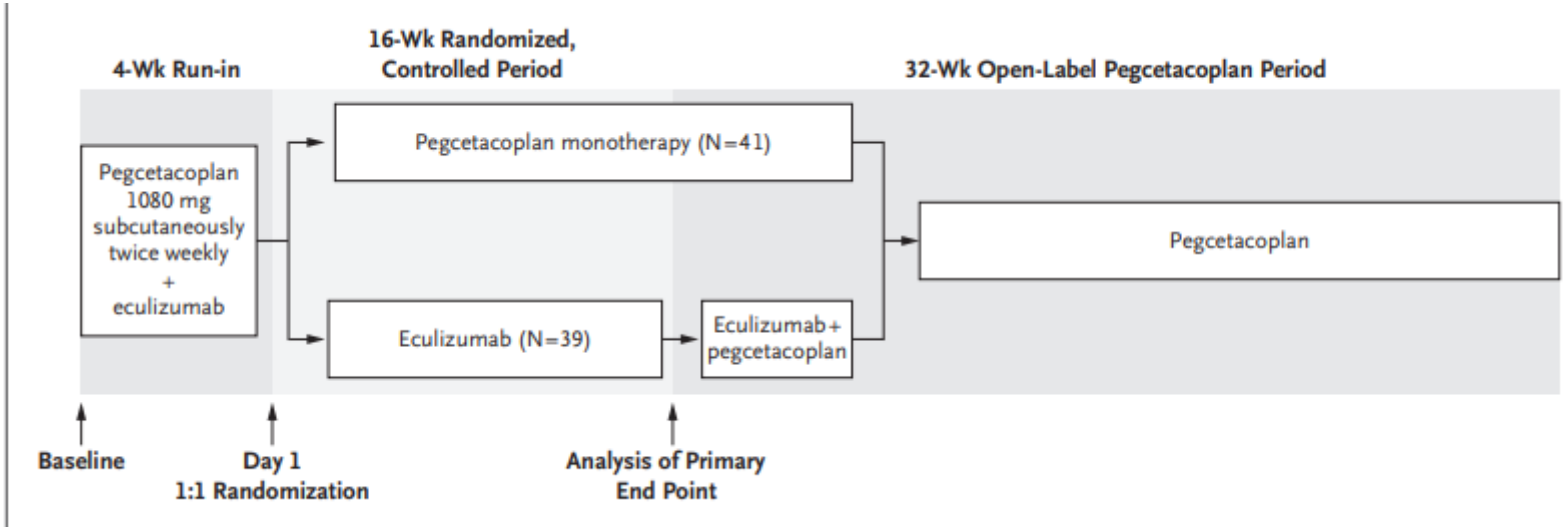
PEGCETACOPLAN (EMPAVELI®)

- Pegile C3 inhibitörü
- C3 ve C3b'ye bağlanarak C3b aracılı ekstravasküler hemolizi ve terminal kompleman aracılı intravasküler hemolizi önler (Eculizumab ve Ravulizimab sadece intravasküler hemolizi önlemektedir)
- 2021'de FDA onayı almış
- 2 haftada bir s.c 1080 mg

New England Journal of Medicine 384.11 (2021): 1028-1037.

Faz III PEGASUS ÇALIŞMASI:

En az 3 aylık Eculizumab tedavisine rağmen hala anemisi olan (Hb<10.5 g/dl) hastalar



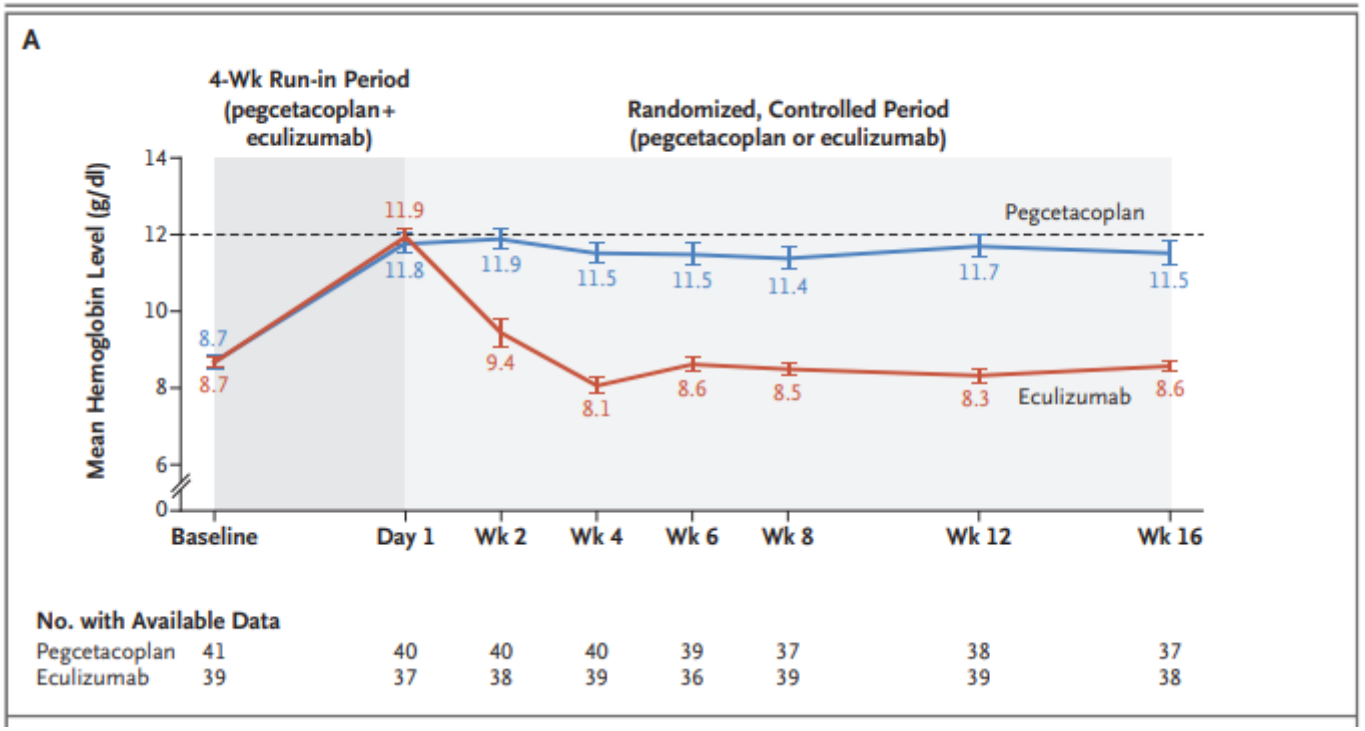
Faz III PEGASUS ÇALIŞMASI:

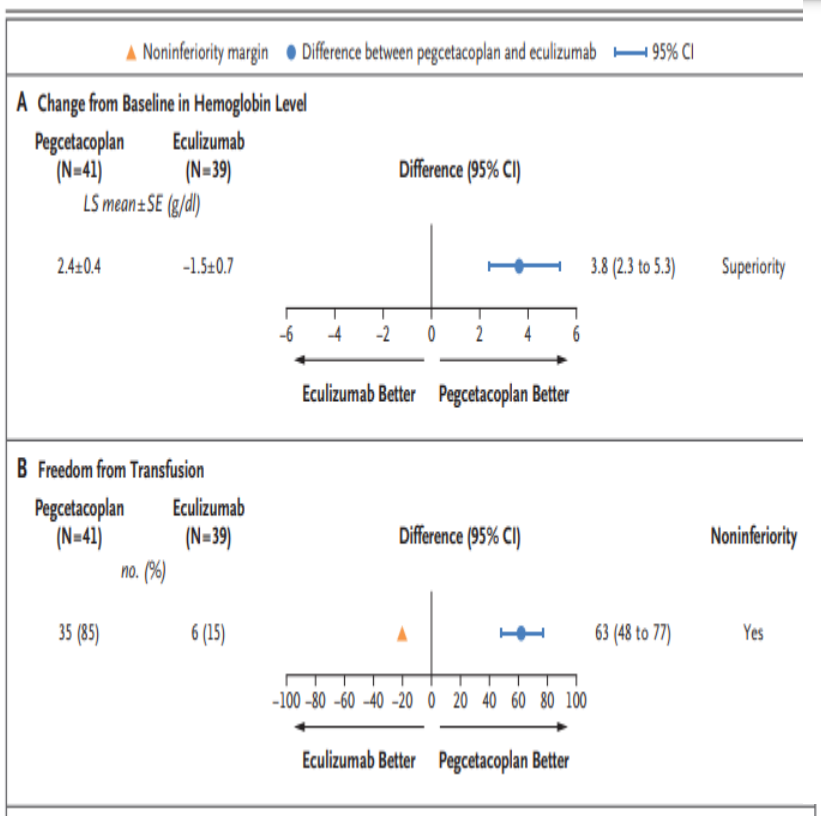
- 16. haftaya kadarki sürede Hb'de bazal seviye ile değişiklik açısından Eculizumab'dan üstün bulunmuş (Ortalama Hb artışı bakımından Pegcetacoplan ile Eculizumab arasındaki fark:3.84 g/dl, p:<0.001)
- Pegcetacoplan alan toplam 35 hastada (hastaların %85'i), Eculizumab alan 6 hastada (hastaların %15'i)'nde transfüzyon bağımsızlığı olmuş.
- En yaygın yan etkiler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, diyare, ani hemoliz, baş ağrısı ve yorgunluk
- Menejit 2 grupta da görülmemiş.

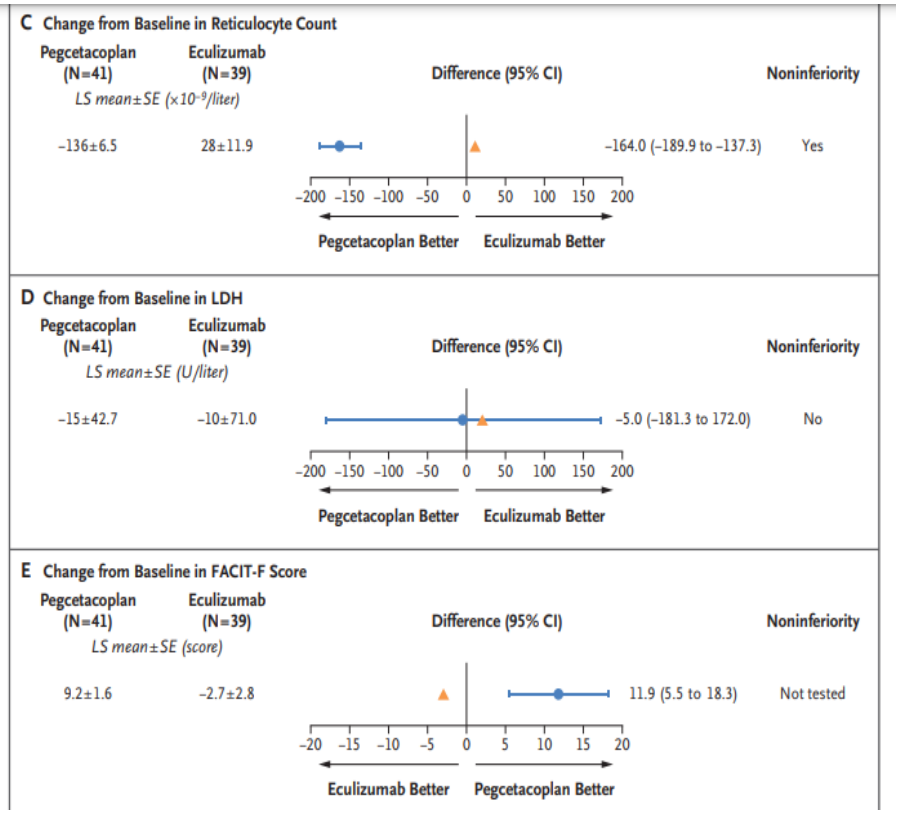
- Devam eden faz III PRINCE çalışmasında tedavi almamış PNH hastaları değerlendirilmektedir.

New England Journal of Medicine 384.11 (2021): 1028-1037.

Faz III PEGASUS çalışması:




Noninferiority margin
Difference between pegcetacoplan and eculizumab
95% CI
A Change from Baseline in Hemoglobin Level
Pegcetacoplan (N=41)
Eculizumab (N=39)
Difference (95% CI)
LS mean±SE (g/dl)
2.4±0.4
−1.5±0.7
3.8 (2.3 to 5.3)
Superiority
−6 −4 −2 0 2 4 6
Eculizumab Better
Pegcetacoplan Better
B Freedom from Transfusion
Pegcetacoplan (N=41)
Eculizumab (N=39)
Difference (95% CI)
Noninferiority
no. (%)
35 (85)
6 (15)
63 (48 to 77)
Yes
−100 −80 −60 −40 −20 0 20 40 60 80 100
Eculizumab Better
Pegcetacoplan Better


C Change from Baseline in Reticulocyte Count
Pegcetacoplan (N=41)
Eculizumab (N=39)
Difference (95% CI)
Noninferiority
LS mean±SE (×10⁻⁹/liter)
−136±6.5
28±11.9
−164.0 (−189.9 to −137.3)
Yes
−200 −150 −100 −50 0 50 100 150 200
Pegcetacoplan Better
Eculizumab Better
D Change from Baseline in LDH
Pegcetacoplan (N=41)
Eculizumab (N=39)
Difference (95% CI)
Noninferiority
LS mean±SE (U/liter)
−15±42.7
−10±71.0
−5.0 (−181.3 to 172.0)
No
−200 −150 −100 −50 0 50 100 150 200
Pegcetacoplan Better
Eculizumab Better
E Change from Baseline in FACIT-F Score
Pegcetacoplan (N=41)
Eculizumab (N=39)
Difference (95% CI)
Noninferiority
LS mean±SE (score)
9.2±1.6
−2.7±2.8
11.9 (5.5 to 18.3)
Not tested
−20 −15 −10 −5 0 5 10 15 20
Eculizumab Better
Pegcetacoplan Better

PEGCETECOPLAN-devam eden çalışmalar

Drug(s)	Indication	Phase	Status	Location(s)	Identifier
Pegcetacoplan	PNH	III	Recruiting	Multinational	NCT03531255
Pegcetacoplan	PNH	III	Active, no longer recruiting	Multinational	PRINCE; NCT04085601
Pegcetacoplan, eculizumab	PNH	III	Completed	Multinational	PEGASUS; NCT03500549
Pegcetacoplan	Geographic atrophy	III	Recruiting	USA	GALE; NCT04770545
Pegcetacoplan	Geographic atrophy	III	Active, no longer recruiting	Multinational	DERBY; NCT03525600
Pegcetacoplan	Geographic atrophy	III	Active, no longer recruiting	Multinational	OAKS; NCT03525613
Pegcetacoplan	PNH	II	Recruiting	Multinational	NCT04901936
Pegcetacoplan	PNH	II	Completed	Multinational	PALOMINO; NCT03593200
Pegcetacoplan, placebo	Amyotrophic lateral sclerosis	II	Recruiting	Multinational	MERIDIAN; NCT04579666
Pegcetacoplan	Autoimmune haemolytic anaemia	II	Active, no longer recruiting	Italy, USA	PLAUDIT; NCT03226678
Pegcetacoplan	Geographic atrophy	II	Completed	Multinational	FILLY; NCT02503332
Pegcetacoplan	C3 glomerulonephritis, dense deposit disease, IgA nephropathy, lupus nephritis, membranoproliferative glomerulonephritis	II	Active, no longer recruiting	USA	DISCOVERY; NCT03453619
Pegcetacoplan	C3 glomerulopathy, immune complex membranoproliferative glomerulonephritis	II	Recruiting	Multinational	NOBLE; NCT04572854
Pegcetacoplan	PNH	Expanded access	Recruiting	USA	NCT04729062

ÇALIŞMALARI SÜREN DİĞER YENİ KOMPLEMAN İNHİBİTÖRLERİ

Terminal inhibitörler (Hedef C5)

- ALXN1210
- SKY59
- LFG31
- REGN3918
- ABP959
- RA101495
- Coversin
- ALNCC5

Proksimal inhibitörler (Hedef CAP, C3, Faktör D, Faktör B)

- TT30
- AMY-101
- APL-2
- ACH-4471
- LNP023

DİĞER YENİ KOMPLEMAN İNHİBİTÖRLERİ

- **Danicopan:** Oral, Faktör D inhibitörü, alternatif yol blokajı, Faz 3 çalışması devam ediyor.
- Faz 2 çalışmasında tedavisiz hastalarda veya Eculizumab alıp yanıtı az olanlarda intra ve ekstravasküler hemolizi önlediği gösterilmiş. Henüz FDA veya EMA onayı almamış
- **ALXN2050, BCX9930:** Diğer Faktör D inhibitörleri devam eden çalışmaları var.
- **Iptacopan**: Oral Faktör B inhibitörü, Eculizmab'a eklenerek yapılan Faz 2 çalışmasında yanıtlar iyi, Faz 3 çalışması devam ediyor, henüz FDA veya EMA onayı almamış

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ (HKHT)

- Uzun süreli kür oranı %60'a kadar çıkmaktadır.
- Ancak transplant ilişkili morbidite ve mortalite nedeniyle PNH'de başlangıç tedavisi olarak çoğunlukla önerilmemektedir.
- Uzun süreli Eculizumab tedavisi alan hastaların sağkalım sürelerinin sağlıklı popülasyona yakın saptanması nakil kararını zorlaştırmaktadır.
- HKHT, Eculizumab tedavisine yanıt vermeyen veya altta yatan kemik iliği yetmezliği nedeniyle ağır pansitopenisi bulunan hastalar için tercih edilmelidir.

HKHT

- Eculizumab tedavisi ve antikoagülan profilaksi altında tekrarlayan tromboz atakları geçiren hastalarda
- Genellikle indirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimi kullanılmaktadır.
- HLA tam uyumlu vericiden yapılan Allojenik HKHT sonrasında 2 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %56 ve %42'dir.
- Son çalışmalarda akraba dışı nakiller ve haploidentik nakillerin de sağkalımı olumsuz etkilemediği gösterilmiştir.
- GVHD bu hastalarda daha sık (aGVHD %43.8, cGVHD %31.9), SOS ise hastaların yaklaşık %50'sinde gözlenmektedir.
- Hastaların en önemli ölüm sebepleri GVHD, enfeksiyonlar ve TMA olmaktadır.

Transplantation and Cellular Therapy 27 (2021) 301307

HKHT

- Tromboz öyküsü transplant sonrası sağkalımı azaltmaktadır.
- Eculizumab kullanan hastalarda ilacın transplanttan 2-4 hafta önce kesilmelidir. Transplant sonrası hemoliz alevlenmelerinde Eculizumab kullanılabilir.
- Transplant sonrası PNH klonu negatifleşinceye kadar 3 ayda bir, negatifleştikten sonra yılda bir PNH klon takibi önerilmektedir.

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

- PNH hastalarında Eculizumab tromboz açısından belirgin koruma sağlamaktadır.
- Geniş çaplı 3 çalışmanın ortak verisi, sadece antikoagülan profilaksiye karşılık antikoagülana ek olarak Eculizumab başlanmasının tromboemboli riskini %94 oranında azalttığını göstermiştir.
- Eculizumab kullanmayan hastalarda görülen trombozların yaklaşık yarısının antikoagülan tedavi altındayken gerçekleştiği bilinmektedir.

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

- Granülosit klon boyutu >%50 olanlarda kontraendikasyon yoksa primer profilaksi önerilir.
- Bu hastalara Eculizumab başlandığında ise primer profilaksi kesilebilir.
- Eculizumab'a ulaşım zorluğu yaşanan durumlarda, kontrendikasyon yoksa tromboz için primer profilaksi gereklidir. Bu hastalarda hayatı tehdit eden trombotik olaylar gelişirse tek küratif tedavi seçeneği ise HKHT'dir.

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

- Akut trombotik olay geliştiğinde, antikoagülan tedavi ile birlikte Eculizumab hiç gecikmeden başlanmalıdır.
- Bu hastalarda sekonder antikoagülan profilaksinin süresi konusunda yeterli kanıt olmadığından, özellikle hayatı tehdit eden trombotik olay sonrası antikoagülasyonun hayat boyu devam etmesi önerilmektedir.

Akılcı İlaç Kullanımı
Temel İlkeleri

Prof. Dr. Kamil VURAL

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

İDEAL İLAÇ

- Özgül
- Etkili
- Güvenilir
- İlaç etkileşimleri olmayan
- Tolerans ve bağımlılık yapmayan
- Uygulaması kolay
- Bulunabilir (ekonomik).

Akılcı İlaç Kullanımı

- Hastaya doğru tanı sonrası,
- Sorunun dikkatlice tanımlandığı,
- Tedavi amaçlarının belirlendiği,
- Güvenilir tedavi,
- Uygun reçete ile
- Hastaya bilgi ve talimatların verildiği,
- Verilen tedavinin izlendiği,
  - Sistematik yaklaşım biçimidir.

Akılcı İlaç Kullanımı
Temel İlkeleri

- Tıp eğitimi boyunca Farmakoloji bilgisi artar ilaçların akılcı seçimi ve reçete edilmesi kısmı hep zayıf kalır.
- Mezuniyetten sonrası, genel deneyim artar; Ancak reçete yazma alışkanlıkları iyileşmez.

The Rational Use of Drugs

(Akılcı İlaç Kullanımı)

Report of the conference of experts

Nairobi, 25-29 Kasım 1985

Dünya Sağlık Örgütü

"Guide to Good Prescribing" 1994

Groningen Üniversitesi

Hollanda

T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Projesi Gen. Kord.

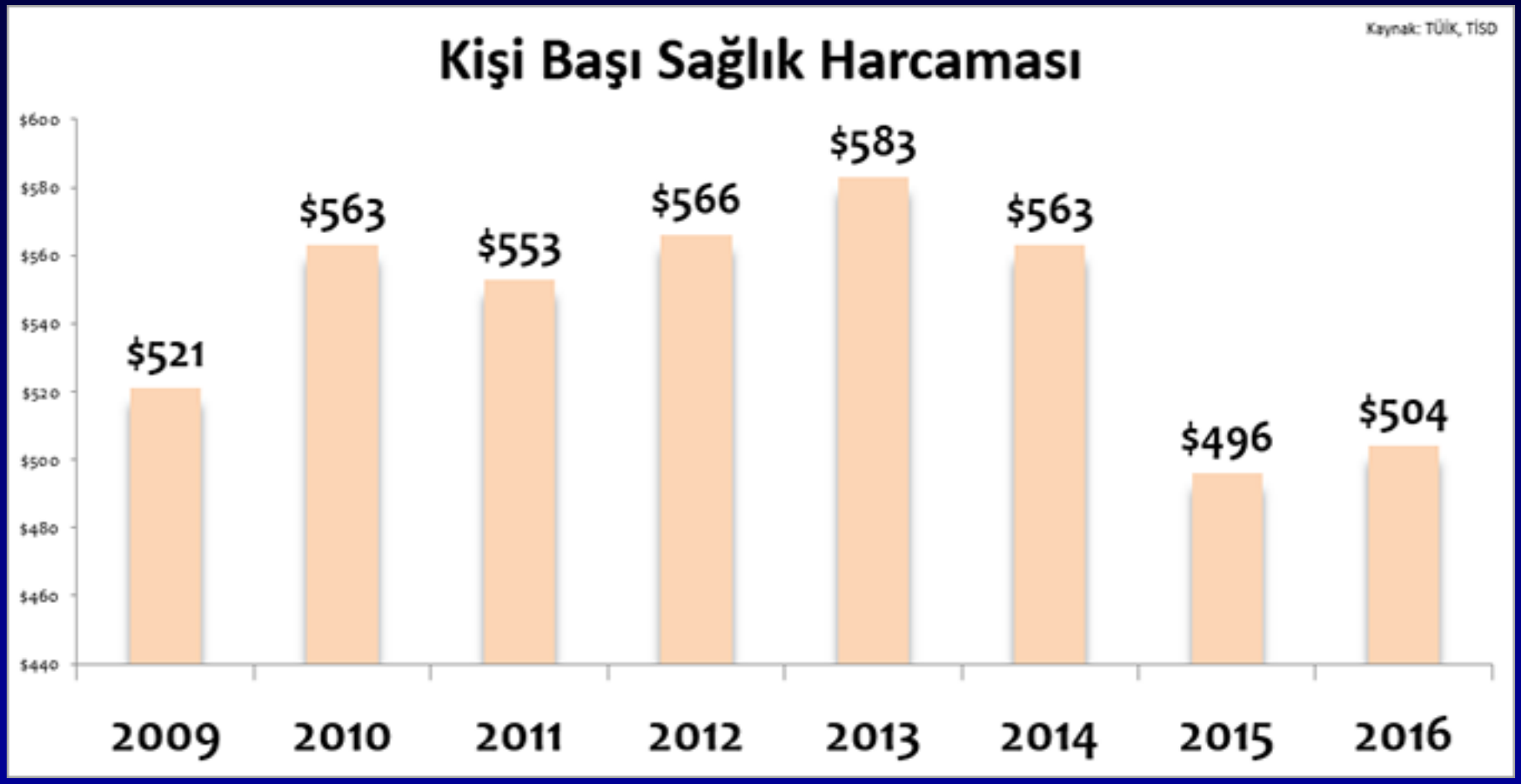
2000

Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

www.spgk.saglik.gov.tr

- Kişi başına sağlık harcaması
  Gayrisafi Yurtiçi Hasılanın % 4'ü
  (Almanya: % 10.6 İngiltere: % 6.7)
- Sağlık harcamasında ilacın payı
  Türkiye % 32 (birinci) İsviçre %7 (sonuncu)
- İlaç bedeli ödenmesinde kamunun payı
  Türkiye % 83 (ikinci) ABD %13 (sonuncu)
  2011 yılı verilerinde % 73

OECD Health Data 2001:
A comparative analysis of 30 countries (www.oecd.org)


Kişi Başı Sağlık Harcaması
Kaynak: TÜİK, TİSD
$600
$580
$560
$540
$520
$500
$480
$460
$440
$521
$563
$553
$566
$583
$563
$496
$504
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016

En Çok Satılan İlaçlar

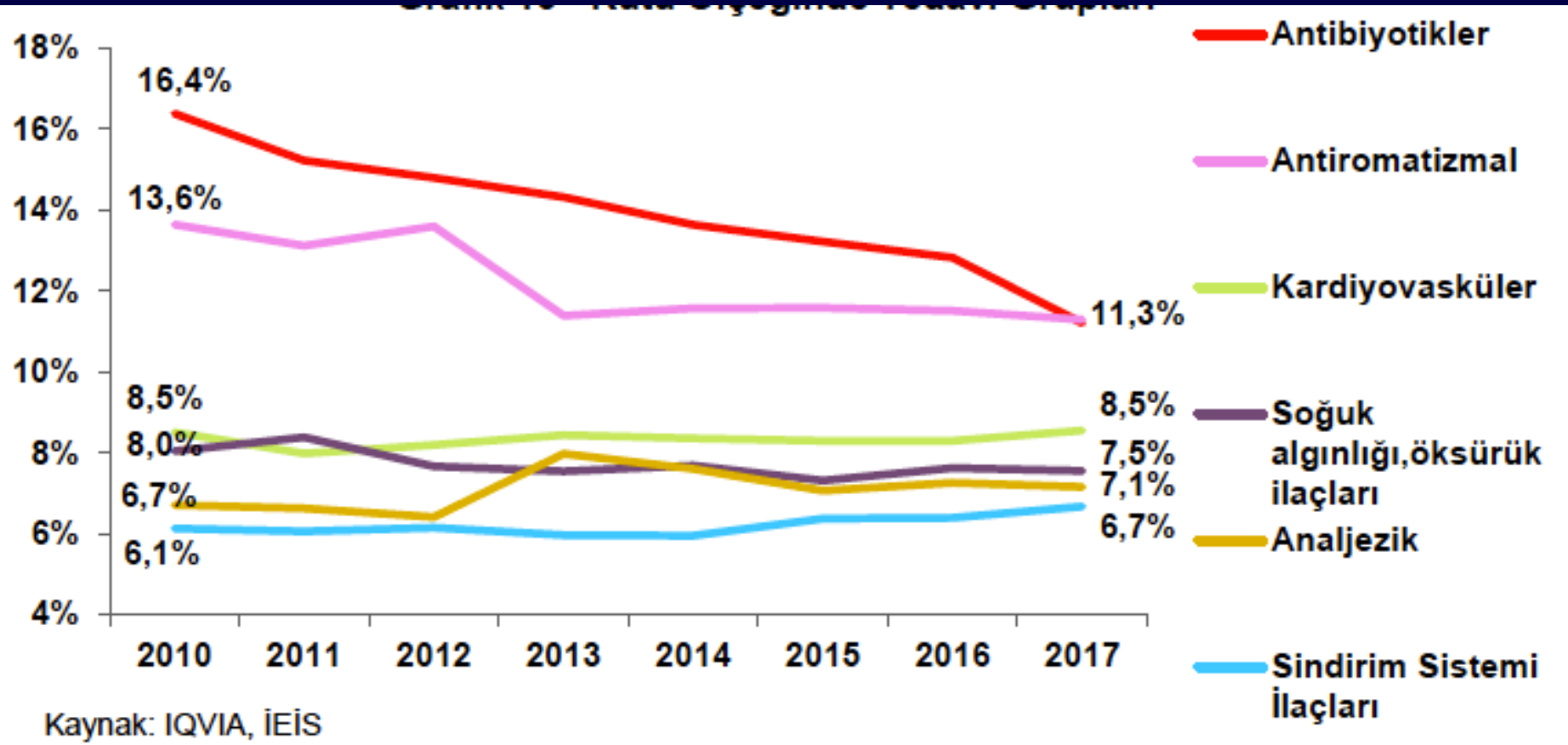
Dünya		Türkiye	
1. Kalp-damar	% 19.3	1. Antibiyotik	% 19.0
2. Santral SS	% 15.8	2. Ağrı kesici	% 12.0
3. Metabolik	% 15.3	3. Romatizma	% 11.0
4. Antibiyotik	% 9.9	4. Soğuk algın.	% 8.6
5. Solunum S.	% 9.3	5. Vitamin	% 7.3

İlaç Kullanımı

- Son 5 yılda hem kutu (%20) hem de ilaca ödenen para (% 60) artmıştır.
- Kişi Başı ilaç tüketimi kutu bazında 10 yılda ~ 1,5 kat artış gösterdi;
- Kişi başı/yıl
  - 2002'de ~10 kutu
  - 2013'de ~24 kutu
  - 2015'de ~25 kutu

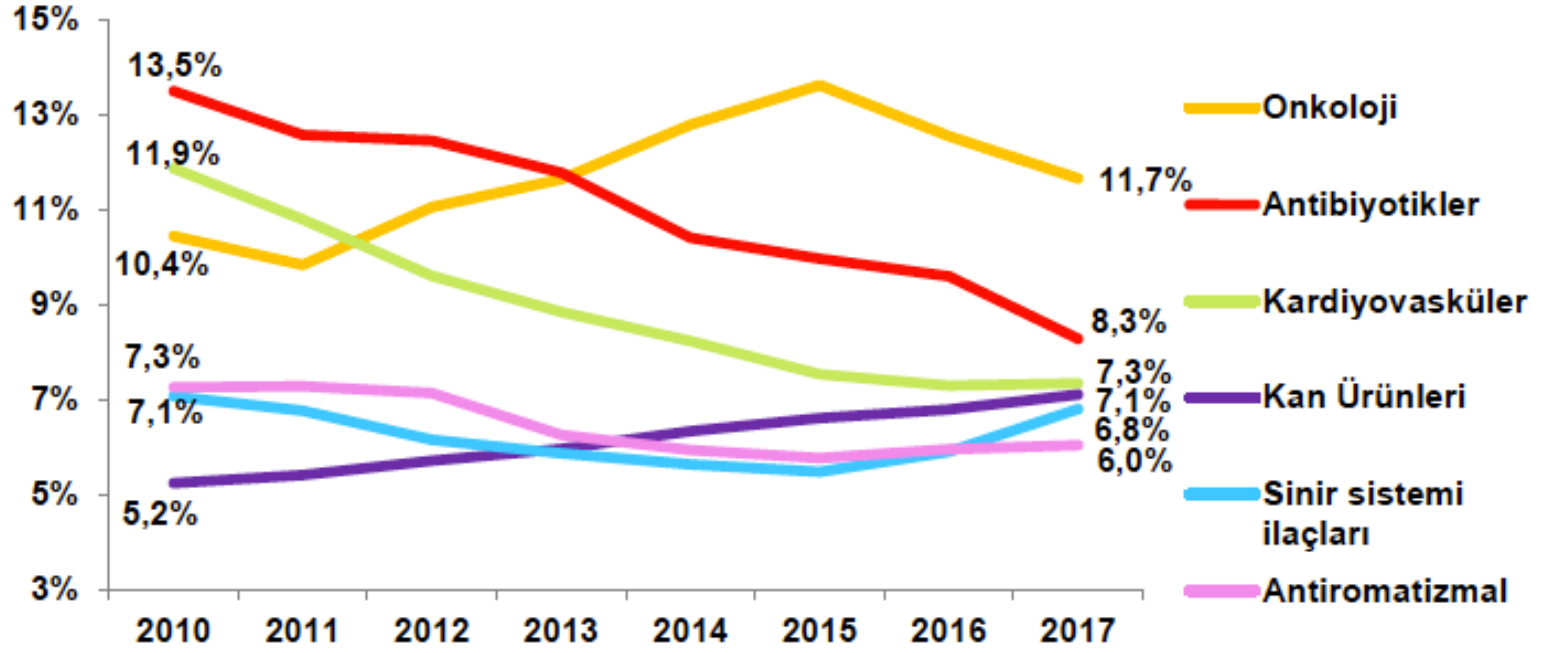
Antibiyotik Kullanımı

- **Avrupa'da en yüksek antibiyotik kullanımı→ Türkiye,**
- 2017'de kutu bazında en çok tüketilen tedavi grubu %11,3 pay ile antibiyotikler olmuştur.
- % 16'dan %11,3'e düşmesine karşın, ilk sıralardaki yerini koruyor,
- Ülkemizde kişi başı günde, 42 birim antibiyotik tüketiyorken
  - Hollanda'da 14 birim !!!

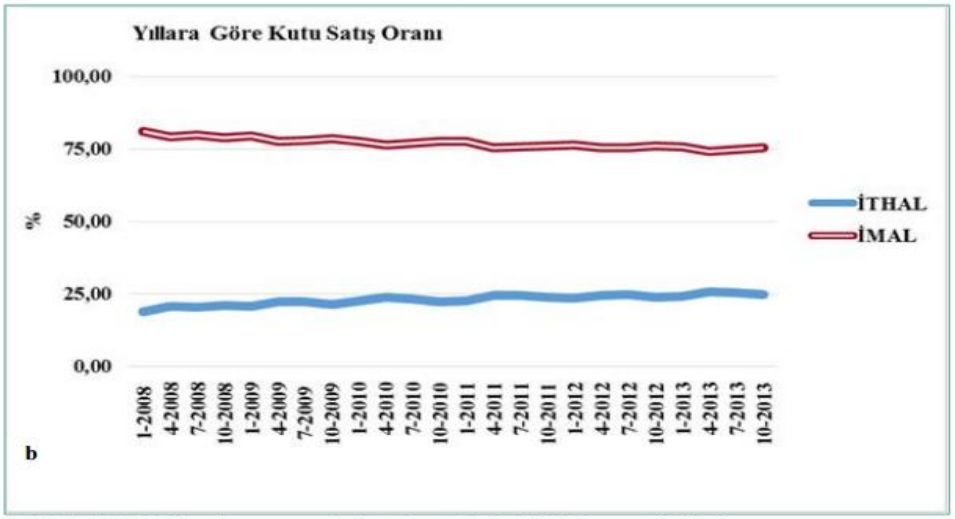


http://ieis.org.tr/ieis/tr/sektorraporu2017/

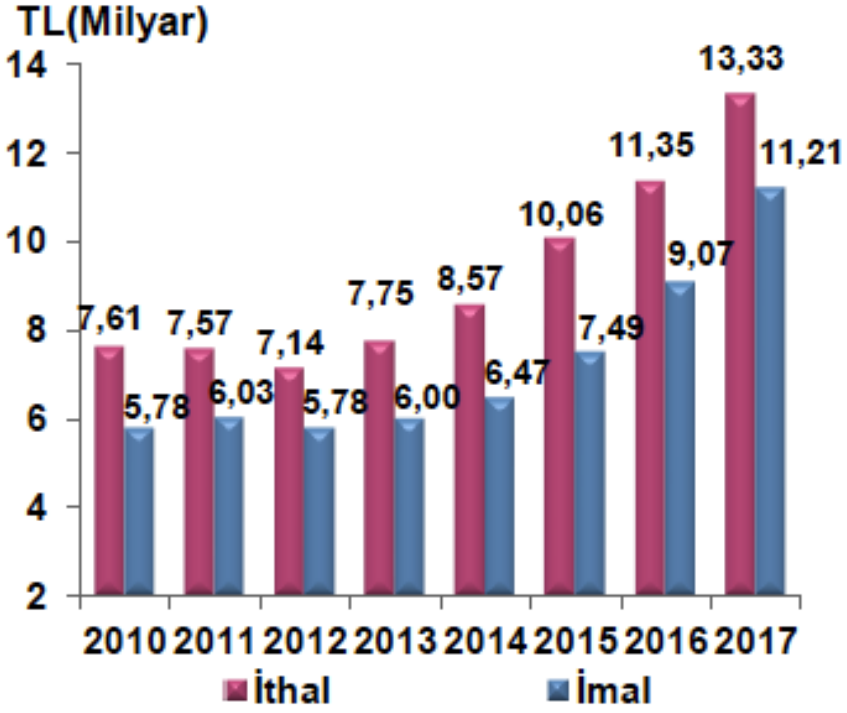
Grafik 15 - Değer Ölçeğinde Tedavi Grupları



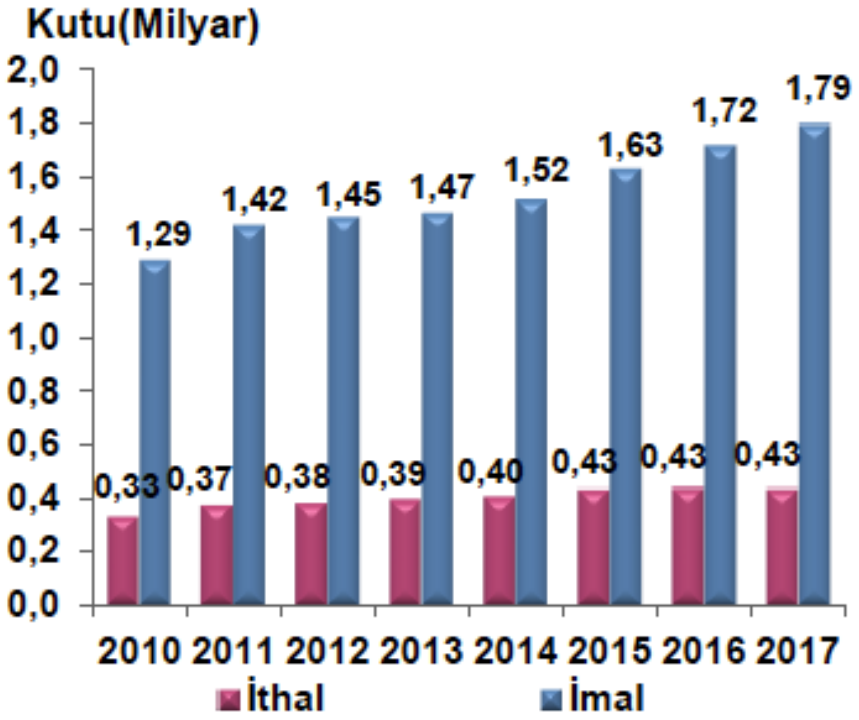
Kaynak: IQVIA, İEİS



Şekil 2b. 2008-2013 yılları arasında kutu bazında imal/ithal oranı değişimi



Kaynak: IQVIA, İEİS



Kaynak: IQVIA, İEİS

Akılcı İlaç Seçimi

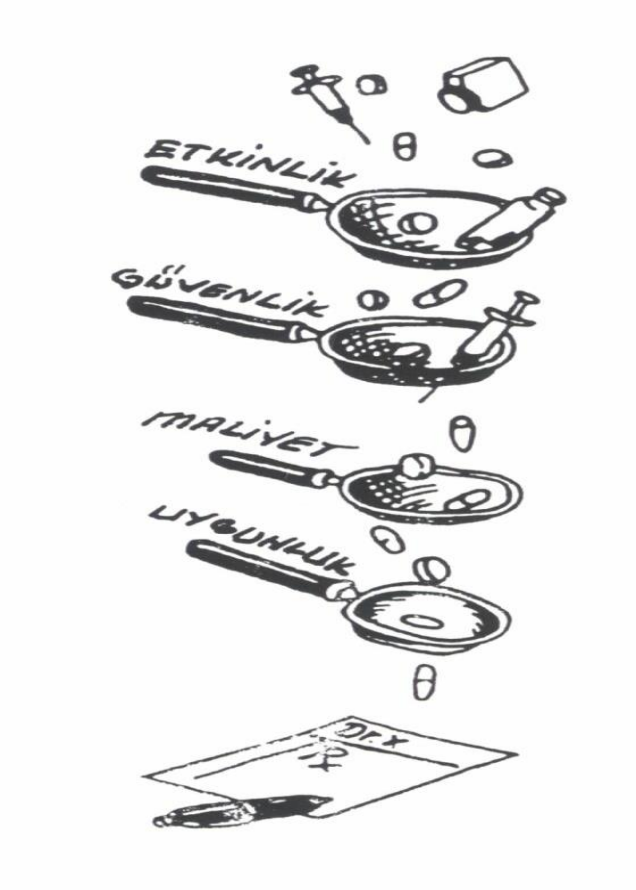
Bilimsel bir Problem çözme süreci olarak tanımlanır. Hangi ilacı seçmeyi değil nasıl seçileceğini bilmeyi hedefler.

Bilimsel Problem Çözme	Terapötik Problem Çözme
SORU	HASTANIN PROBLEMİ
HİPOTEZ	TANI
	1. Tedavi amacının belirlenmesi
	2. Tedavi yaklaşımının seçimi
	3. İlaç tedavisi seçildiyse
	a. Etkililik
	b. Güvenlilik
	c. Uygunluk
	d. Maliyet

Akılcı İlaç Şeçimi

Kişisel İlaç (K-ilaç) Seçimi

Multi-Attribute Utility Analysis (MAUA)



DENEY

TEDAVİ

3. Reçete yazımı
4. Hastanın bilgilendirilmesi ve uyarılması
5. Bir sonraki görüşme tarihinin belirlenmesi

BULGULAR

TEDAVİ BULGULARI

6. Tedavi sonrası bulguların değerlendirilmesi

SONUÇ

SONUÇ

6. Bir sonraki tedavi planını belirleme

ÖNERİLER

ÖNERİLER

7. Tedaviyi ;

a. Durdur

b. Değiştir

c. Devam et

İlaç Dışı Tedavi

- İlaç tedavisinin gölgesinde kalır
- Diyet, egzersiz ve benzeri önlemleri içerir
- Akılcı tedavinin bir parçasıdır.
- Tedavi başarısını kesinlikle artırır

İLAÇ DIŞI TEDAVİ

* Yaşam tarzı değişikliği ile tedaviye başlanır.

- Sigarayı bırakmalı
- Alkol kullanıyorsa mümkün olduğunca azaltmalı, günde 1 kadehten fazla içmemeli.
- Tuzsuz diyet
  Ev salçası kullanmamalı
  Dışarda yemek yememeli
  Turşu yememeli
  Şarküteri ürünleri tüketmemeli
  Sofradan tuzu kaldırmalı, yemeğe fazla tuz katmamalı
  Tuzsuz zeytin-peynir tüketmeli
  Diyet tuz (potasyumlu tuzlar) önerilmemeli (özellikle ACEİ kullananlarda hiperkalemi YE'sinden dolayı diyet tuz önerilmez.)
- Düzenli beslenmeli
  Sık sık, az az yemeli
  Meyve-sebzeden zengin beslenmeli
  Katı yağı azaltıp sıvı yağ tüketmeli, doymamış yağ tüketmeli
  Kırmızı et fazla tüketmemeli (genel olarak fazla et tüketmemeli, sebze-meyve ağırlıklı beslenmeli)
  Deniz balığı (küçük balıklar – hamsi, sardalya) tüketmeli, kültür balığı önerilmemeli
  Omega 3 preparatları aspirin kullananlarda kanama riskini artırır, çocuklarda ağır metal birikimine neden olabilir. Civa analizi yapılmış bir omega 3 preparatı alınmalı.
- Stresten uzak durmalı
- Egzersiz yapmalı
  Haftada en az 3 kez 40-45 dk tempolu yürüyüş (çamaşırları hafif ıslanana kadar)
  Koşu önerilmez, MI riski var.
- Sedanter yaşam tarzını değiştirmeli
  Mümkün olduğunca oturmamalı, hareket etmeli
  Asansörü kullanmamalı, merdiven çıkmalı
  Toplu taşıma araçlarını kullanmalı, bir durak önce inip yürümeli
  Kilo kontrolü için sedanter yaşam tarzının değiştirilmesi çok önemli
- Mutlaka kilo vermeli
  Hem KB kontrolü hem de komplikasyonların önlenmesi açısından kilo vermek önemli.

Beklenen Yararlar

Hasta

- Hastanın hekime olan güveni ile tedaviye olan uyumunu yükseltir,
- Hastanın tedavisindeki öncelikli yaklaşım olan iletişim ve etkileşimi artırmayı sağlar.

Hekim

- İlaca hakim (yan etki, ilaç etkileşimleri)
- Gerekli bilgileri hastaya hızlı ve eksiksiz aktarabilir,

Beklenen Yararlar

Akılcı İlaç Seçimi

- ilaç ve tedavi harcamalarını sağlık hizmetlerinde kaliteyi düşürmeden (cost-effective), morbidite ve mortalite azalmakta; hastanede yatış süresini kısaltmaktadır.

Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı

- Çoklu ilaç kullanımı
- İlaçların gereksiz ve aşırı kullanımı
- Klinik rehberlere uyumsuz tedaviler
- İlaç kullanımında özensiz davranılması (uygulama yolu, süre, doz..)
- Uygunsuz kişi ve tedavilere başvurulması

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

SÖZLÜ BİLDİRİ SUNUMLARI

SALON B

bistur Turizm & Organizasyon

09-11 Eylül 2022

Akut Miyeloid Lösemide Kohezin Mutasyon ve Ekspresyon Profilinin Kapsamlı analizi ve Prognostik Önemi

Doç.Dr. Dilara Fatma BALI

Niğde Ömer Halidemir Üniversitesi

Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji AD.

Gaziantep,2022

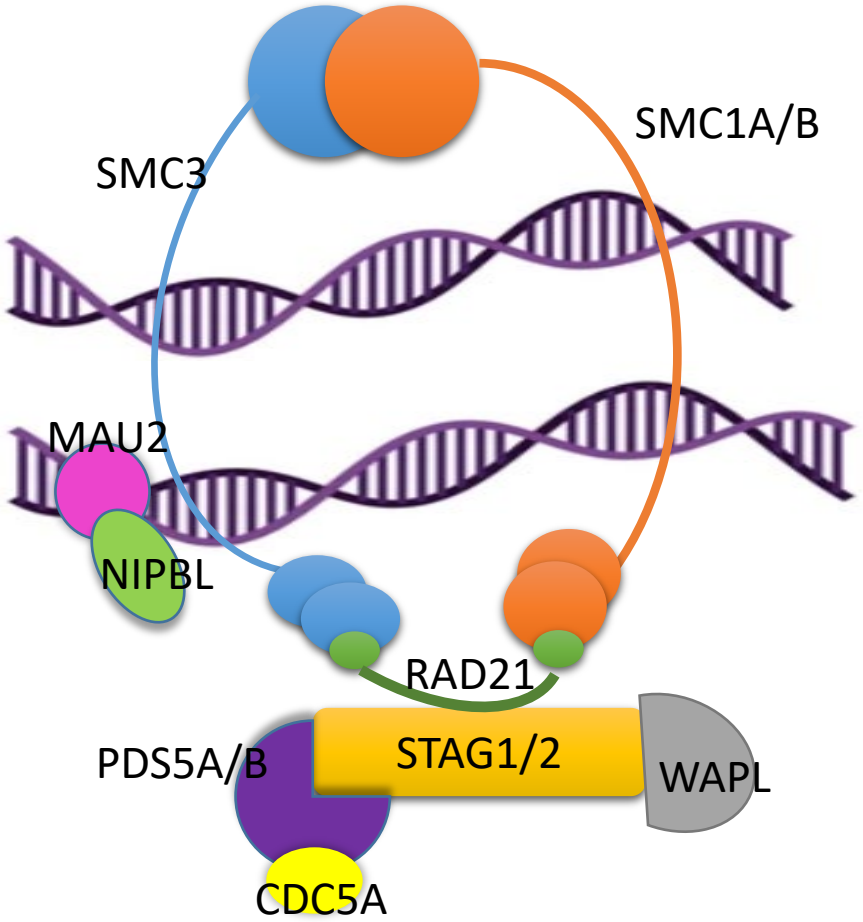
dilarabali@ohu.edu.tr

dilarafatmaakin@gmail.com

Multimerik protein kompleksi olarak Kohesin

- Mayoz ve mitoz sırasında kromozom ayrışmasını düzenleyen büyük halka benzeri çok alt birimli bir protein yapısıdır.

- Kardeş kromatid kohezyonu, hasarlı DNA'nın onarımı, gen transkripsiyonu, DNA replikasyonu, sentrozom biyogenezi ve genom bütünlüğünün korunması



- **Cohesin core subunit proteinleri:** STAG1/2, RAD21, SMC1A, SMC1B, SMC3 ve REC8
- **Cohesin loading proteinleri:** NIPBL ve MAU2
- **Cohesin dissociation proteinleri:** PDS5A, PDS5B, WAPL ve CDCA5

- *AML, kötü prognozlu hematolojik bir malignitedir*.
- *Hücre bölünmesinin, malign hücrelere artan çoğalma potansiyeli sağlaması nedeniyle AML blastları dahil her tümör hücresi için anahtar süreçlerden biridir.*
- *Kohezin kompleksi bileşenlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar ve ekpresyon anomalileri, hematopoietik kök ve progenitör hücrelerin kendi kendini yenileme özelliğini sağlayarak miyeloid malignitelere katkıda bulunduğu bilinmektedir.*

Fisher J. et al TRECAN ,2017 ; Han et al. Frontiers in Oncology, 2021

Bu fenotipin arkasındaki mekanizmaları aydınlatabilmek için kohezin kompleksini oluşturan **13** farklı proteini kodlayan STAG1/2, RAD21, SMC1A, SMC3, PDS5A, WAPL, NIPBL, REC8, PDS5B, SMC1B, MAU2 ve CDCA5 genlerindeki mutasyonlar ve bu mutasyonların fonksiyonel sonuçlarının lösemogeneze nasıl katkıda bulunduğunu anlamak için kapsamlı genetik profilin çıkarılması amaçlandı.

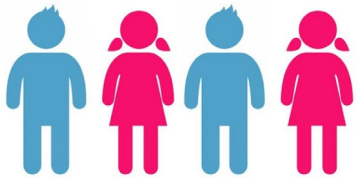
KEGG PATHWAY Database

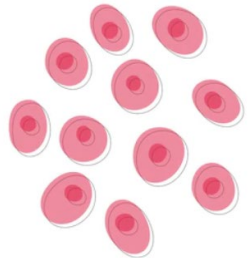
Wiring diagrams of molecular interactions, reactions and relations

Çalışmanın Akış Şeması

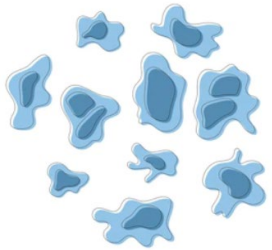
TCGA Database

AML n:872

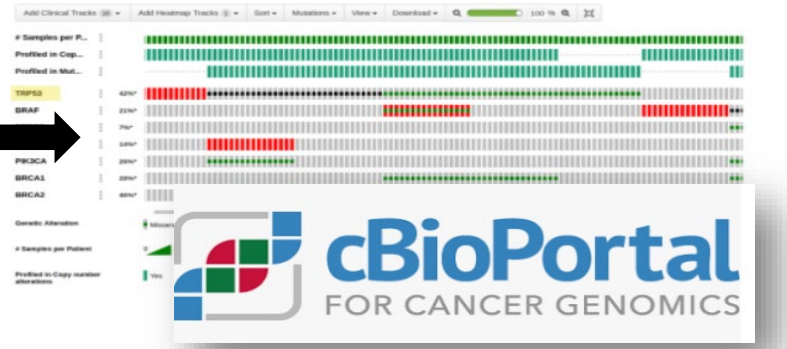




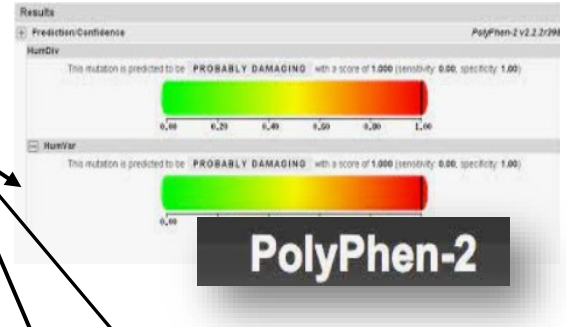
Normal tissues

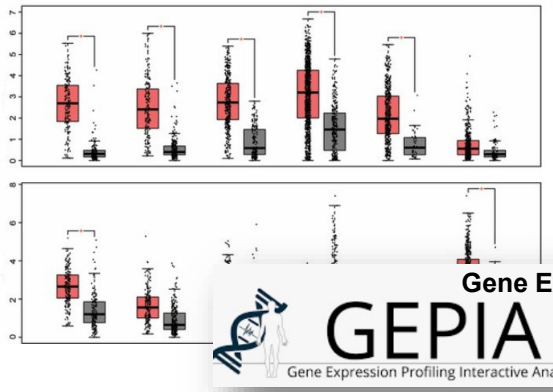


Cancer tissues

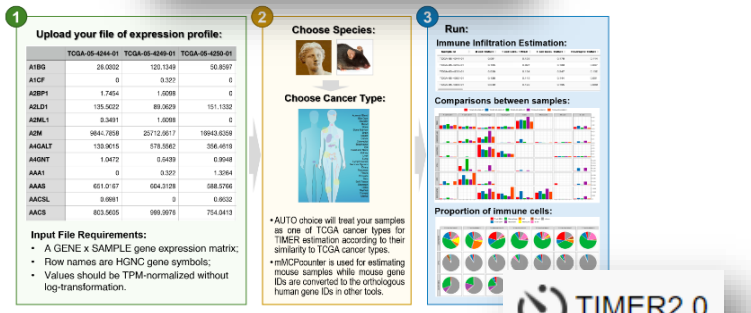


Mutation Profile Analysis

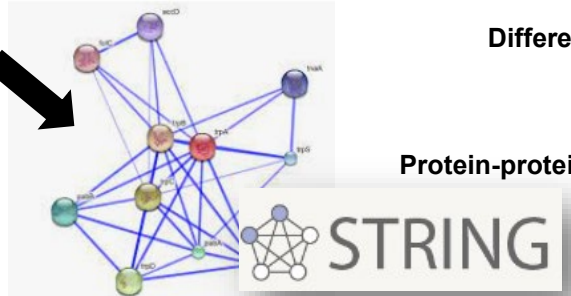




Gene Expression Analysis

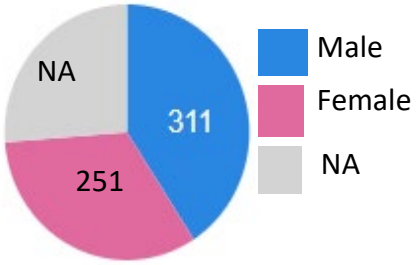


Differential gene expression between mutation status on gene

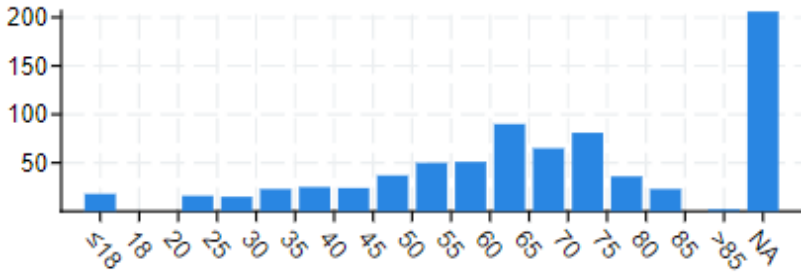


Protein-protein Interaction Analysis

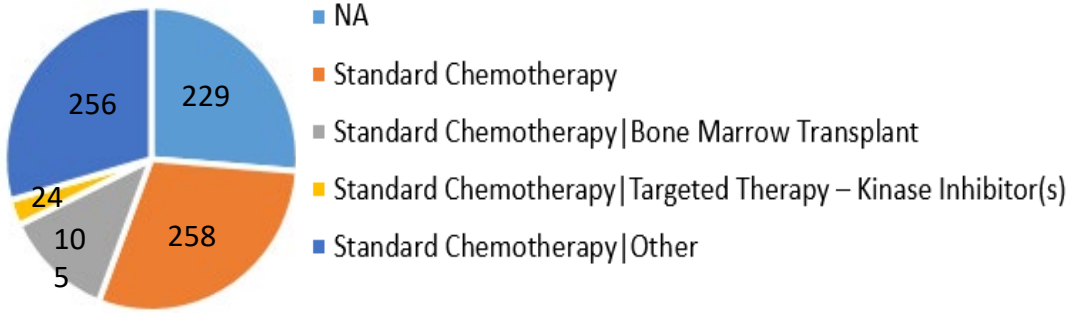
Demografik ve Klinik Veriler



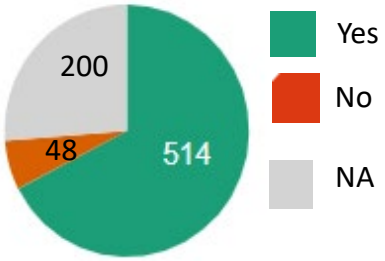
Gender



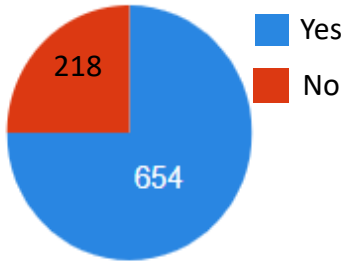
Age at diagnosis



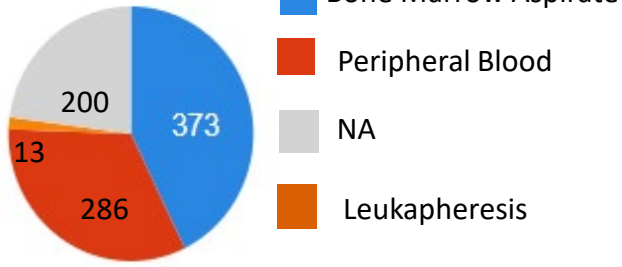
Treatment Type



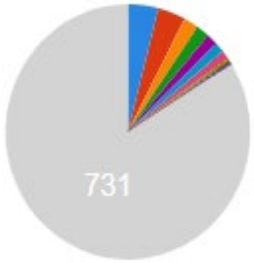
Chemothreapy Status



Somatic Mutation Status

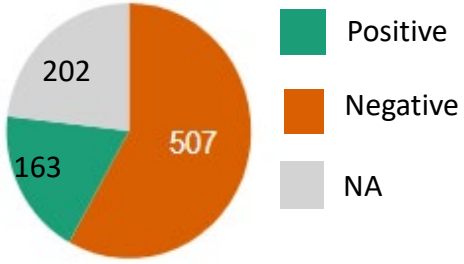


Site of samples

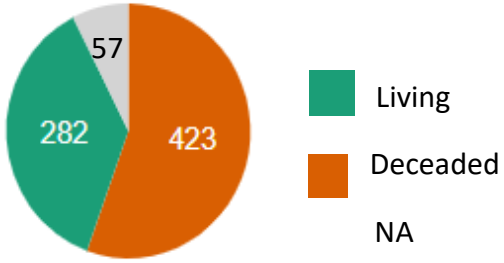


FAB Classification

NA	731	83.8%
M4	35	4.0%
M5	32	3.7%
NOS	17	1.9%
M1	15	1.7%
M2	13	1.5%
M3	11	1.3%
M0	10	1.1%
M5a	3	0.3%
M4eo	2	0.2%
M7	2	0.2%
M5b	1	0.1%



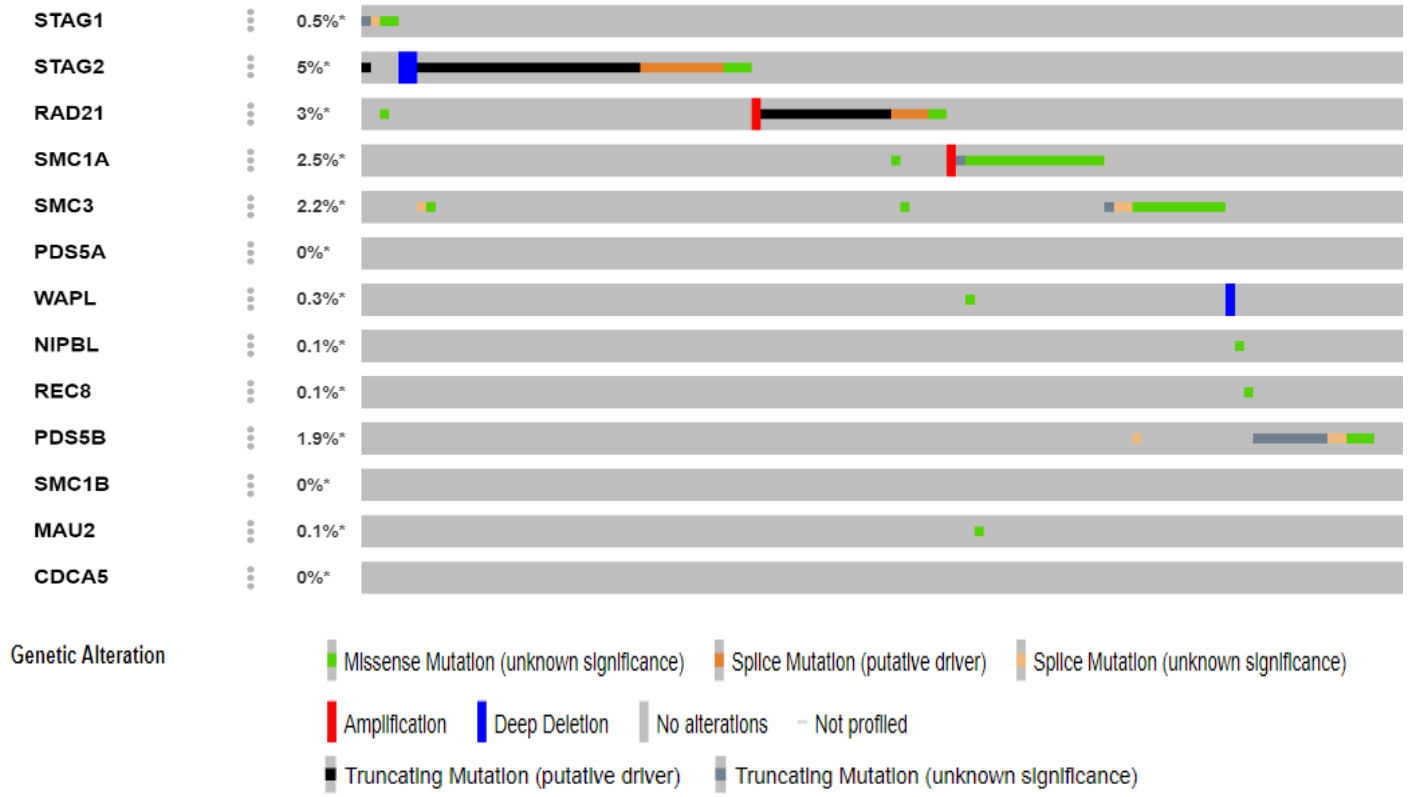
FLT3-ITD Mutation Status



Overall Survival

BULGULAR

Mutasyon Profilleme Sonuçları



- AML cohortunda (n:872) 15,7%'sinde çalışma genlerinde mutasyon taşıdıkları belirlenmiş, mutasyon taşıma frekansı en yüksek olan gen **STAG2** (5%) iken **PDS5A, SMC1B'de** ve **CDC5A** genlerinde ise mutasyon belirlenmemiştir.

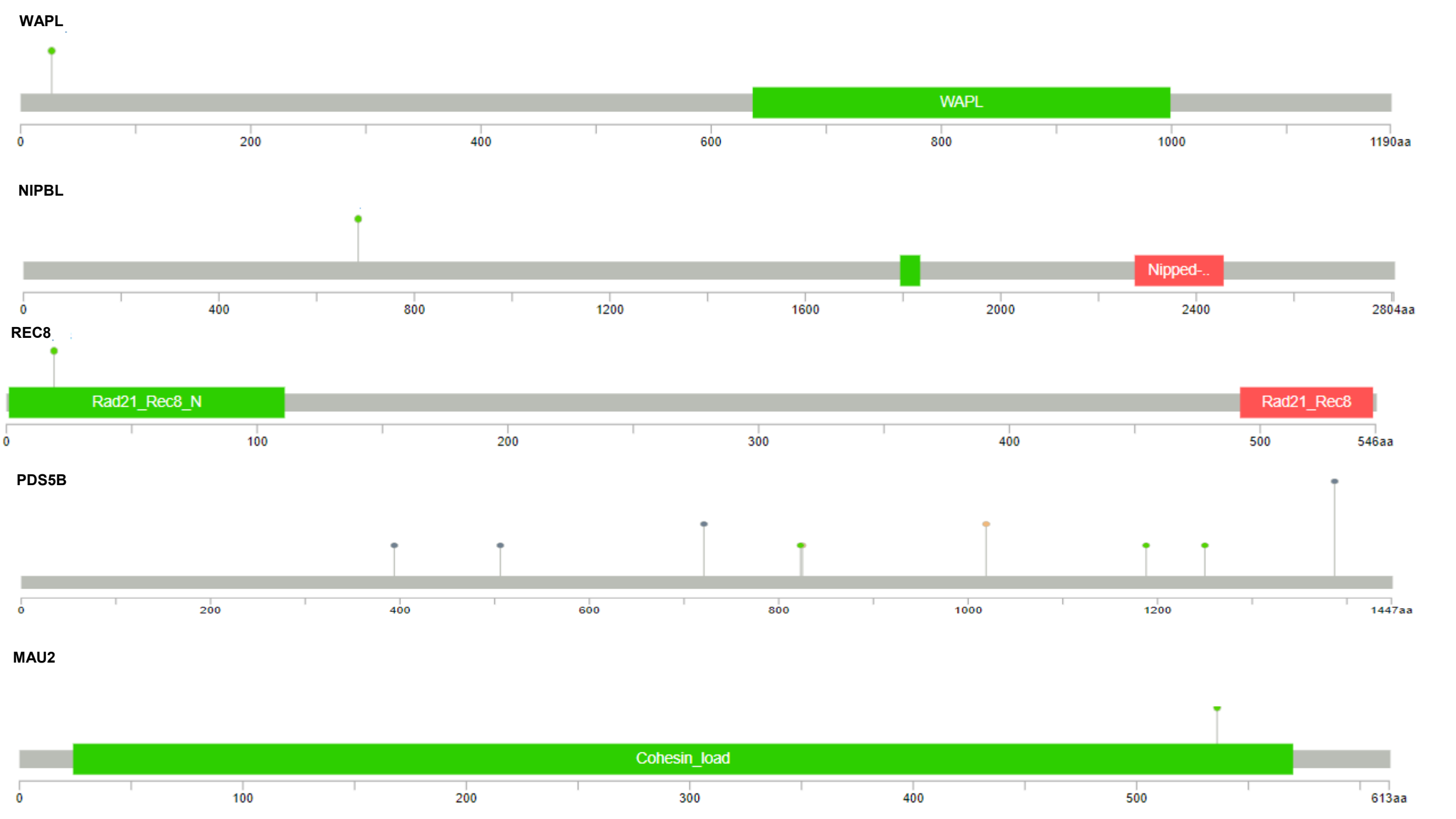
- 13 gende belirlenen toplam **96** farklı (36 missense, 22 Nonsense, 15 splice bölge, 23 frame shift mutasyon) belirlenmiştir .

- ***STAG2, RAD21*** putative driver mutasyonlar; ***SMC1A, RAD21*** gen amplifikasyon; ***STAG2, PDS5A*** homozigot derin delesyon

Gen	Missense Mutasyon	Nonsense mutasyon	Frame Shift Mutasyon	Splice Region Mutasyon	Putative Driver	Somatik Mutasyon sıklığı	Ser/Thr fosforilasyon mutasyonları	Asetilasyon bölge mutasyonları	NLS sinyalizasyon bölge mutasyonları	Etkilenen fonksiyonel Domainler
STAG1	2	-	1	1	-	0.1%	-	-	-	-
STAG2	2	13	11	7	23	4.5%	p.N780Efs*5 p.P817Lfs*55 p.E824* p.I885Nfs*10 p.Q932Tfs*6 p.G977Vfs*8	-	-	SCD / GR domain
RAD21	3	6	8	2	14	2.5%	-	-	p.X388_splice	STAG1/2 domain
SMC1A	12	1	-	-	-	2.1%	p.Y973C	-		SMC hinge domain
SMC1B	-	-	-	-	-	-	-	-		-
SMC3	10	1		3	-	1.9%	-	-		N-terminal Coiled coil / C-terminal Coiled coil/ ATPase domain
REC8	1	-	-	-	-	0.1%	-	-		RAD21 binding domain
NIPBL	1	-	-	-	-	0.1%	-	-		-
MAU2	1	-	-	-	-	0.1%	-	-		cohesion load domain
PDS5A	-	-	-	-	-	-	-	-		-
PDS5B	3	1	3	2	-	1.7%	-	-		-
WAPL	1	-	-	-	-	0.1%	-	p.K27N		-
CDCA5	-	-	-	-	-	-	-	-		-

92 missense mutasyondan 47'si OncoKB tarafından Likely oncogenic karakterde 26'sı ise Poly-Phen ve SIFT programları tarafından hastalık yapıcı karakterde olarak sınıflandırılmıştır.

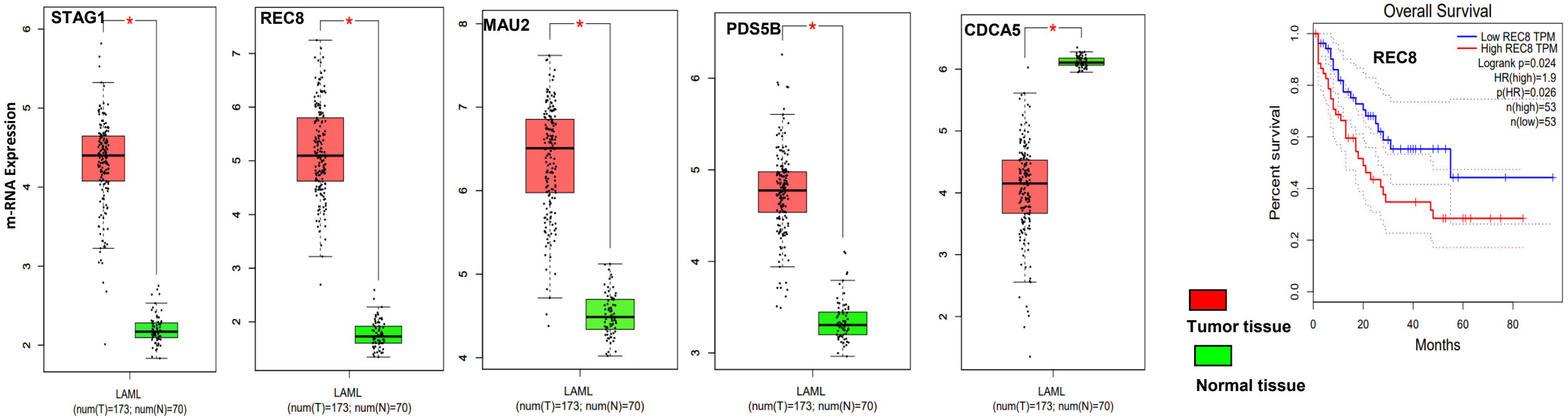
STAG1
STAG
0
200
400
600
800
1000
1258aa
STAG2
STAG
0
200
400
600
800
1000
1231aa
RAD21
Rad21_Rec8_N
Rad21_Rec8
0
100
200
300
400
500
631aa
SMC1A
SMC_hinge
0
200
400
600
800
1000
1233aa
SMC3
SMC_hinge
0
200
400
600
800
1000
1217aa


WAPL
WAPL
0
200
400
600
800
1000
1190aa
NIPBL
Nipped-..
0
400
800
1200
1600
2000
2400
2804aa
REC8
Rad21_Rec8_N
Rad21_Rec8
0
100
200
300
400
500
546aa
PDS5B
0
200
400
600
800
1000
1200
1447aa
MAU2
Cohesin_load
0
100
200
300
400
500
613aa

Differansiyel olarak eksprese edilen genlerin tanımlanması ve Sağ Kalım Analizi

- ***STAG1, REC8, MAU2, CDCA5*** ve ***PDS5B*** ekspresyon seviyeleri hasta grubunda sağlıklı gruba göre yukarı regüle edilmektedir ($p<0.01$).

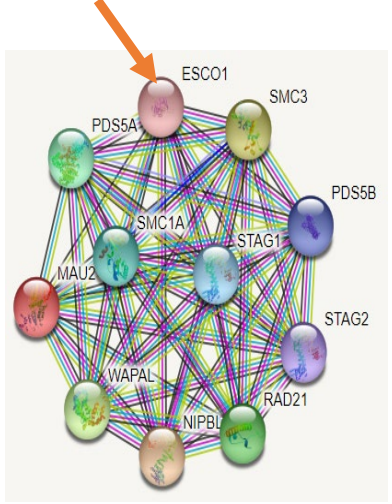
- Düşük ve yüksek gen ekspresyon profillerine göre yapılan sağ kalım analizi sonuçlarımızda; ***REC8*** ekspresyon seviyesinin AML hastalarının genel sağkalımı (OS) üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu belirlendi. ***REC8'in*** aşırı ekspresyonu, AML'nin kötü prognozuna etki ederek kısalmış sağ kalıma neden olmaktadır.

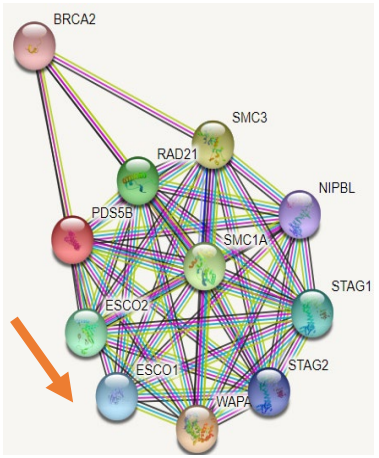


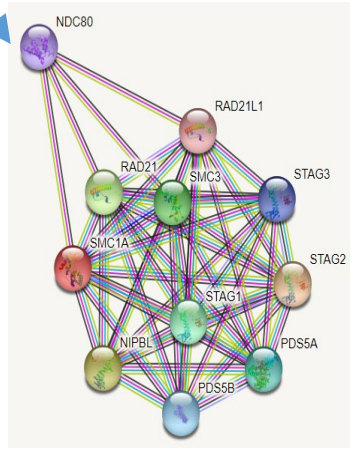
Protein-protein etkileşim analizi

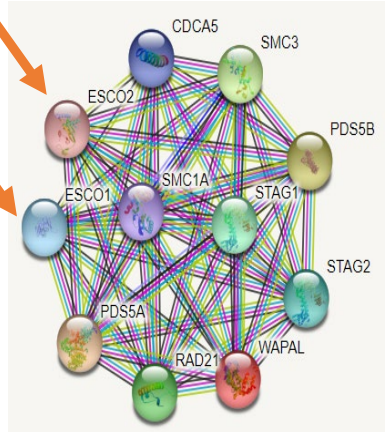
Hedef genleri birden çoğunun etkileşim içerisinde olduğu **ESCO1** ve **ESCO2**, kardeş kromatid kohezyonunda yer alan korunmuş bir asetiltransferaz ailesine ait iki enzimdir.

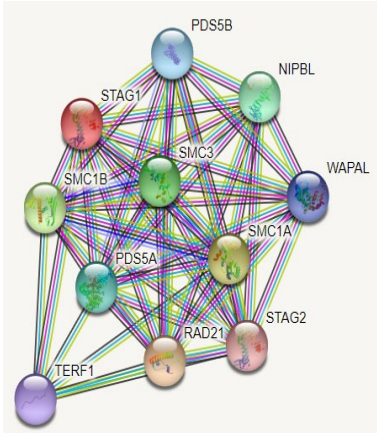
SMC1A proteinin etkileşimde bulunduğu **NDC80** proteini, mikrotübül-kinetokor etkileşimlerini organize etme ve stabilize etme işlevi görür, doğru şekilde kromozom ayrımı için gereklidir.

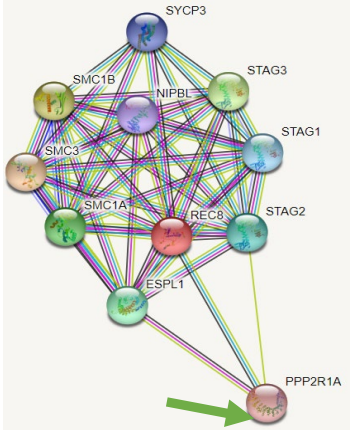












REC8 ise hücre büyümesi ve bölünmesinin negatif kontrolünde rol oynayan **PPP2R1A** protein ile etkileşimde olduğu görülmektedir.

Sonuç

- Farklı kanserlerde tümor baskılayıcı olarak bilinen REC8, AML için onkogenik özellik göstermişken yine anti-tümör özelliği bilinen PDS5B'nin artmış m-RNA seviyesi AML için prognoz seyrini iyileştirebileceğini düşünülebilir.

- Fonksiyonel domainlerde, splice bölgelerinde ve özel fonksiyonel sekanslarda mutasyon belirlenen STAG2, RAD21, SMC1A, REC8, SMC3 ve MAU2 genlerini kodlayan proteinler kohezin komplexinin yapısal , kromozoma bağlanma ve ayrılma aşamalarında görev almalarından dolayı patojenik/ onkojenik karakterdeki mutasyonların kompleksinin yapısını bozarak AML patogenezine olumsuz katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

- Etkileşim içinde oldukları diğer proteinler (ESCO1/2, NDC80, PPP2R1A) ile bağlanma bölgeleri üzerinde mutasyonlar kompleksin yapısını bozucu özellikte olabileceği için hücre bölünme ve döngü kontrolü üzerinde olumsuz etki oluşturabilir. (**REC8 p.W19C; SMC1A p.A487G**)

Sars-CoV-2 virüs aşısı&Covid-19 enfeksiyonu sonrası gelişen hematolojik maligniteler: Tesadüf mü? Sebep mi? Yoksa gerçekten suç ortağı mı?

Kemal Fidan[1],Mustafa Baydar[1],Nesibe Taşer Kanat[1] ,Gülşah Akyol[1],Muzaffer Keklik[1],Ali Ünal[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri/Türkiye

Giriş

- 2019'dan bu yana, yeni koronavirüs dünyada 600 milyondan fazla insanı enfekte etti ve 6.5 milyondan fazla kişinin ölümüne yol açtı.
- Bildirilen ilk COVID-19 vakasından sonraki bir yıl içinde spesifik aşılar geliştirildi.
- Aralık 2020'de FDA, COVID-19 hastalığına karşı m RNA (mRNA) teknolojisine dayalı BNT162b2 mRNA COVID-19 aşısı (Pfizer-BioNTech) ve mRNA-1273 COVID-19 aşısı (Moderna) için Acil Kullanım İzni (EUA) verdi.

Tüm dünyada

Toplam vaka sayısı
605.497.328
Dün bildirilen veriler: **+1.198.015**

Yeni vaka sayısı (14 gün)

23 Ağu–5 Eyl: **+9.505.106**

Vefat sayısı
6.502.955
Dün bildirilen veriler: **+8.036**

Verilen toplam doz sayısı
12.605.423.570
Dün bildirilen veriler: **+3.463.228**

Verilen yeni doz sayısı (14 günlük)

23 Ağu–5 Eyl: **+67.320.977**

Tüm aşıları tamamlanan kişi sayısı
4.924.290.651
Nüfus yüzdesi: **%63,3**

Türkiye

Toplam vaka sayısı
16.797.750
Dün bildirilen veriler: **+0**

Yeni vaka sayısı (14 gün)

23 Ağu–5 Eyl: **+125.902**

Vefat sayısı
100.840
Dün bildirilen veriler: **+0**

Verilen toplam doz sayısı
152.077.632
Dün bildirilen veriler: **+17.945**

Verilen yeni doz sayısı (14 günlük)

23 Ağu–5 Eyl: **+241.201**

Tüm aşıları tamamlanan kişi sayısı
53.149.309
Nüfus yüzdesi: **%63,9**

- Aşılar için ana endişelerden biri, aşının potansiyel olarak bilinmeyen yan etkileri(özellikle uzun vadeli yan etkileri riski)ve mRNA aşıları ile maligniteler -özellikle hematolojik maligniteler- arasındaki bağlantı ile ilgiliydi.
- Milyarlarca aşıdan sonra, hem viral vektör hem de mRNA bazlı aşılar için COVID-19 aşılamasından sonra;yeni ortaya çıkan, önceden var olan hematolojik malignitelerin alevlenmesi veya nüksetmesi vakaları bildirilmiştir.

- Bizde SARS-CoV-2 virüs aşısı/Covid-19 enfeksiyonu sonrası tespit ettiğimiz 6 hematolojik malignite vakasını sunacağız.

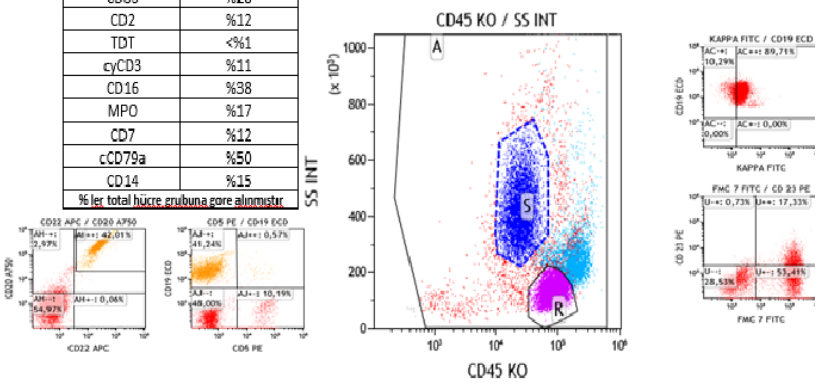
1.Vaka

- 74 yaşında,kadın hasta
- HT,Nefrolitiyazis mevcut.
- Mart 2022'de 2.doz Sİnovac aşısı sonrası ateş,gece terlemesi,halsizlik,kilo kaybı(7 kg)→şikayetlerde arttış→yatağa bağımlı hale gelmiş.
- Haziran 2022 Laboratuvar: Hbg:8.2gr/dl,platelet:41x10^3/l,WBC:9.2x10^3/l,Nötrofil:4.73x10^3/L Lenfosit:4.24x10^3/L,LDH:1263
- PY:Atipik lenfoid hücre
- Flow sitometri:Lenfoid serinin %70'i oranında CD5/CD19- , FMC7+ karakterli KAPPA monoklonalitesine sahip B hücre grubu →**Marjinal Zon Lenfoma**
- CT:Servikal,supraklavikular,mediastinal ve batın içi LAP,HSM
- Hasta yatışının 7.günü pnomosepsis+ARDS nedeniyle vefat etti.

PARAMETRELER	TÜM HÜCRE GRUBU
CD3	%10
CD5	%40
CD19	%42
CD20	%42
CD22	%45
CD34	<%1
CD117	<%1
CD10	%10
HLADR	%60
CD13	%25
CD33	%28
CD2	%12
TDT	<%1
cyCD3	%11
CD16	%38
MPO	%17
CD7	%12
cCD79a	%50
CD14	%15
% ler total hücre grubuna gore alınmıstır	

PARAMETRELER	LENFOSIT KAPISI
CD3+	%12
CD20+	%55
CD5+	%17
CD10+	%0,6
CD103+	%0,2
CD19+	%54
CD23+	%20
FMC7+	%70
CD5+CD19+	%0,5
KAPPA+CD19+	Pozitif
LAMBDA+CD19+	Negatif

HÜCRE DAĞILIMI	%
NÖTROFİL	30
MONOSİT	15
LENFOSİT	55
CD45 DIM (BLAST)	-
EOZİNOFİL	-
HEMATOGON	-
CD45 NEGATİF (DİĞER)	-



BULGULAR:

CD3+ T hücrelerde CD4/CD8 oranı 68/28 olarak bulundu.

Lenfoid serinin %70 ?i oranında CD5/CD19- , FMC7+ karakterli KAPPA monoklonalitesine sahip B hücre grubu mevcuttur.

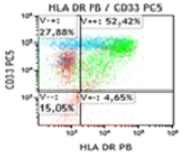
YORUM: Bulguların Marjinal Zon Lenfoma yönünden diğer tanısal yöntemlerle desteklenmesi önerilir.

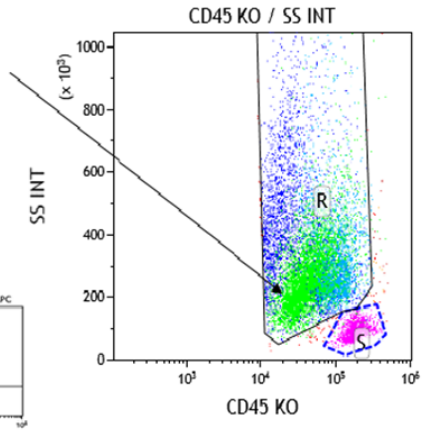
2.Vaka

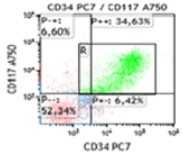
- 49 yaşında,erkek hasta
- Şubat 2021'de 2.doz Biontech m-RNA aşısı sonrası(aşıdan 1 hafta sonra)ateş olması üzerine yapılan tetkiklerde,
- WBC:0.48x10^3/l, Hgb:7.2gr/l ,Platelet:27x10^3/l, nötrofil:0.14x10^3/l,lenfosit:0.25x10^3/L
- Periferik yayma→blastik hücre
- Kemik iliği biyopsi aspirasyon flow sitometri→%40 myeloid blast
- **AML** tanısıyla7/3 Kemoterapisi başlanan hasta,tedavinin 25.gününde batın içi abse+septik şok nedeniyle kaybedildi.

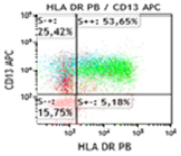
PARAMETRELER	TÜM HÜCRE GRUBU
CD3	negatif
CD5	negatif
CD19	negatif
CD20	negatif
CD22	negatif
CD34	**%40 pozitif**
CD117	**%40 pozitif**
CD10	negatif
HLADR	**%40 pozitif**
CD13	**%40 pozitif**
CD33	**%40 pozitif**
CD2	negatif
TDT	negatif
cyCD3	negatif
CD16	negatif
MPO	**%40 pozitif**
CD7	negatif
cCD79a	negatif
CD14	negatif
% ler total hücre grubuna gore alınmıştır	

HÜCRE DAĞILIMI	%
NÖTROFİL	10
MONOSİT	30
LENFOSİT	12
CD45 DIM (BLAST)	40
EOZİNOFİL	-
HEMATOGON	-
CD45 DİĞER	8









BULGULAR:

CD3+ T hücrelerde CD4/CD8 oranı 56/41 olarak bulundu.

CD45 dimde lokalize totalin %40 oranında myeloid karakterli blastik hücre grubuna rastlandı.

YORUM: Bulgular AML yönünden anlamlıdır. Diğer tanısal yöntemlerle araştırılması önerilir.

MİKROSKOPİ:

Kemik iliği iğne biyopsisi

Değerlendirme için yeterli, Sellülarite %90, Myeloid / eritroid oranı: 3/1, Megakaryositler azalmıştır. Blastik infiltrasyon izlendi.

Kemik iliği aspirasyon yaymasında eritroid seride dismatürasyon, myeloid matür elemanlar azalmış izlendi. Blastik hücre artışı izlendi. Blast oranı %40 (M1?, M2?)

Histokimyasal olarak yapılan boyamalardan:

Demir ile demir depoları normal 3+ pozitif,

Gümüş ile retikülin fibrozis skoru evre: 1/3

Kemik iliği yaymasına yapılan Demir boyaması ile ring sideroblast izlenmedi.

İmmünohistokimyasal boyamalarda;

CD34 ile %20 oranında, blastik hücrelerde pozitif, CD117 ile pozitif, MPO ile myeloid hücrelerde ve blastik hücrelerde fokal pozitif, GLİKOFORİN İle eritroid seri hücrelerde pozitif izlendi.

TANI (ICD-O kodları):

AKUT MYELOİD LÖSEMİ, NOS, KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ MATERYALİ

3.vaka

- 37 yaşında,kadın hasta
- Ocak 2022'de 3. doz Biontech m-RNA aşısı sonrası(yaklaşık 1 ay sonra)sol aksiller LAP
- Eksizyonel biyopsi patoloji sonucu:**Yüksek dereceli B hücreli lenfoma**
- PET CT:Evre 4 IPI-S:3(orta-yüksek risk)
- Hastaya 3 kür R-da EPOCH kemoterapisi verildi.
- Takip ve tedavisi devam etmekte.

Tanı anı PET CT

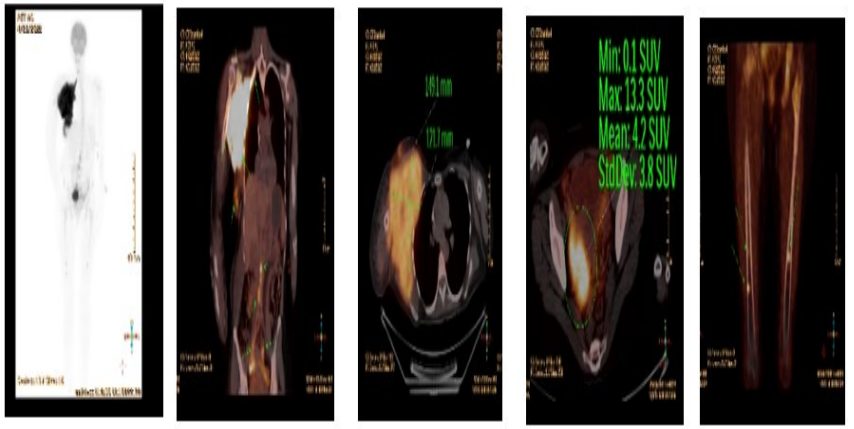
Hastanın genel durumunun iyi olmaması nedeni ile ek görüntüler elde olunamamıştır.

Baş-boyun incelemesinde; nazofarinks, orofarinks ve larinks ile bilateral servikal zonlarda FDG dağılımı fizyolojik düzeyde olup, patolojik özellikte hipermetabolik aktivite gösteren nodüler/yer kaplayıcı oluşum izlenmemektedir.

Toraks incelemesinde; sağ infraklavikular alandan başlayarak sağ aksiller fossayı dolduran, bu bölgede pektoralis majör ve minör kasları, interkostal ve subskapular kaslar, infraspinatus kası, deltoid ve latisimus dorsi kaslarını invaze eden, 149x122x188 mm boyutunda bulky tarzında kitle lezyonuna ait yoğun FDG tutulumu (SUV max:16.8) izlenmektedir. Sağ meme cildikalın ve ödemli görünümde olup üst-dış, iç ve alt-dış kadranlarda simetriğine göre hipertrofik olan meme glandüler yapılarına ait yoğun FDG tutulumu (SUV max:12.3) izlenmektedir. Sol subklavian venden sağ atriuma uzanan subklavian katetere ait görünüm izlenmektedir. Mediastende aktivite tutulumu fizyolojik sınırlarda olup patolojik düzeyde FDG tutulumu gösteren nodüler/yer kaplayıcı oluşum izlenmemiştir. Sağ akciğer alt lob posterobazal segmentte lineer atelektazi ile uyumlu konsolide alana ait görünüm izlenmektedir. Diğer akciğer parankim alanlarında aktivite tutulumu fizyolojik sınırlarda olup patolojik düzeyde FDG tutulumu gösteren nodüler/yer kaplayıcı oluşum izlenmemiştir.

Batın ve pelvis incelemesinde; karaciğer normalden büyük boyutlarda (kraniokaudal uzunluk:171 mm) ve belirgin patolojik hipermetabolik odak izlenmemektedir. Aortakaval alanda büyüğü 13 mm çapında multipl lenf nodlarına ait yoğun FDG tutulumu (SUV max:6.5) izlenmektedir. Uterus sağ posterolateral komşuluğunda yer yer uterus duvarı ve sigmoid kolon ile ara planları izlenemeyen, lenf nodu/ sağ adneksiyel kitle ayrımı yapılamayan, 66x40x52 mm boyutunda yumuşak doku lezyonuna ait yoğun FDG tutulumu (SUV max:12.9) izlenmektedir.

Kas-iskelet sistemi incelemesinde; aksiyel iskelette ve bilateral femur 4/5 proksimal kesiminde intramedüller alanda kemik iliğine ait orta düzeyde FDG tutulumu (SUV max:4.3) izlenmektedir.



YORUM :

-Sağ infraklavikular alandan başlayarak sağ aksiller fossayı dolduran, bu bölgede pektoralis majör ve minör kasları, interkostal ve subskapular kasları, infraspinatus kası, deltoid ve latisimus dorsi kaslarını invaze eden, yoğun hipermetabolik aktivite gösteren, 149x122x188 mm boyutunda bulky tarzında kitle lezyonu,

-Sağ meme üst-dış, iç ve alt-dış kadranlarda simetriğine göre hipertrofik olan meme glandüler yapılarına ait yoğun hipermetabolizma,

-Aortakaval alanda büyüğü 13 mm çapında yoğun hipermetabolik aktivite gösteren multipl lenf nodları,

-Uterus sağ posterolateral komşuluğunda yer yer uterus duvarı ve sigmoid kolon ile ara planları izlenemeyen, lenf nodu/ sağ adneksiyel kitle ayrımı yapılamayan, 66x40x52 mm boyutunda yoğun hipermetabolik aktivite gösteren yumuşak doku lezyonu,

-Aksiyel iskelette ve bilateral femur 4/5 proksimal kesiminde intramedüller alanda kemik iliğine ait orta düzeyde hipermetabolizma.

****Yukarıda tarif edilen lezyonlar primer hastalığın (lenfoma) nodal ve ekstranodal (sağ meme, kas yapılar, sağ adneksiyel kitle/lenf nodu?, kemik iliği) tutulumları ile uyumlu bulgular olarak değerlendirilmiştir.**

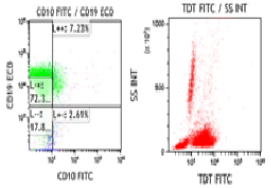
4.vaka

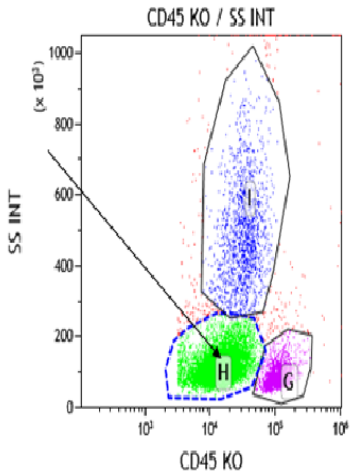
- 61 yaş,kadın hasta,
- 2013→Meme ca opere→RT→arimidex+fosamax alıyor→remisyonda
- Mart 2021'de halsizlik,güçsüzlük ve melena
- 2 hafta önce 2.doz Sinovac aşısı olmuş.
- Yapılan tetkiklerde; Hgb:3,1 gr/dl, Platelet:43x10^3/l, WBC 3760x10^3/l,Nötrofil:0,68x10^3/l,Lenfosit:1,7x10^3/l
- PY:Lenfoid blastik hücre
- Kemik iliği Flow sitometri:CD45 dimde lokalize totalin %76'si oranında lenfoid karakterli blastik hücre grubuna(B-ALL) rastlandı.
- Kemik iliği biyopsi patoloji sonucu:B lenfoblastik lösemi, kemik iliği iğne biyopsisi ve aspirasyon sitolojisi
- Genetik:Ph negatif
- Tedavi→Hoelzer faz I-II kemoterapi protokolü
- Akciğerde yaygın mantar enfeksiyonu+sepsis nedeniyle hasta kaybedildi.

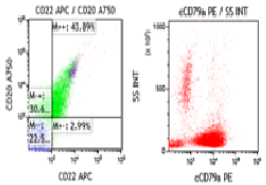
PARAMETRELER	TÜM HÜCRE GRUBU
CD3	negatif
CD5	negatif
CD19	%76 pozitif
CD20	%76 pozitif
CD22	%65 pozitif
CD34	%76 pozitif
CD117	negatif
CD10	negatif
HLADR	%76 pozitif
CD13	negatif
CD33	negatif
CD38	%76 pozitif
CD2	negatif
TDT	%76 pozitif
cyCD3	negatif
CD16	negatif
MPO	negatif
CD7	negatif
cCD79a	%76 pozitif
CD14	negatif

% ler total hücre grubuna gore alınmıştır

HÜCRE DAĞILIMI	%
NÖTROFİL	10
MONOSİT	-
LENFOSİT	14
CD45 DIM (BLAST)	76
CD45 NEGATİF (DİĞER)	-
EOZİNOFİL	-
HEMATOGON	-







BULGULAR:

CD3+ T hücrelerde CD4/CD8 oranı 75/22 olarak bulundu.

CD45 dimde lokalize totalin %76'si oranında lenfoid karakterli blastik hücre grubuna rastlandı.

YORUM: Bulgular B ALL ile uyumludur. Diğer tanısal yöntemlerle desteklenmesi önerilir.

MİKROSKOPİ:

Kemik iliği iğne biyopsi materyali
Değerlendirme için yeterli
Selülarite %90
Her üç seri azalmıştır.
%95 oranında diffüz patemli blastik hücre infiltrasyonu vardır

Yayma; kan ile dilüe zeminde
Seyrek lenfoid blast izlenmektedir.

Histokimyasal olarak yapılan boyamalardan:
Demir depoları azalmış +2 pozitiftir.
Gümüş ile retikülin fibrozis skoru evre: 1/3
Kemik iliği yaymasına yapılan Demir boyaması ile ring sideroblast izlenmedi.

Yapılan immünohistokimyasal boyamalarda;
CD34 ile diffüz pozitif, CD117 ile negatif, CD2 reaktif T hücrelerinde pozitif infiltrasyonda negaitf, PAX5 ile diffüz pozitif, Tdt ile diffüz pozitif, CD10 %25 fokal pozitif boyanma.

TANI (ICD-O kodları):

B LENFOBLASTİK LÖSEMİ, KEMİK İLİĞİ İĞNE BİYOPSİSİ VE ASPİRASYON SİTOLOJİSİ

5.vaka

- 49 yaşında,erkek hasta,diş doktoru
- 2 doz Sınovac,2 doz Bıontech m-RNA aşısı+Aralık 2021'de COVİD-19 enfeksiyonu nedeniyle hastane yatışı mevcut.
- Şubat 2022'de AMI→PTCA+stent(o dönemde de Covid semptomları mevcut,PCR bakılmamış)
- Mart 2022'de gribal enfeksiyon(Covid PCR bakılmamış)sonrası halsizlik,yorgunluk şikayeti ile yapılan tetkiklerde;
- Hgb:6.9 gr/dl,lenfosit:1.31x10^3/l,nötrofil:0.12x10^3/l, WBC:1.49x10^3/l,platelet:68x10^3/l
- PY:atipik lenfoid hücre(HCL?)
- Kemik iliği flow sitometri:**Hairy cell lösemi**
- HSM,LAP yok
- 7 gün Kladribin kemoterapisi sonrası hastada tam remisyon
- Poliklinik takipleri devam etmekte.

6.vaka

- 76 yaşında,kadın hasta
- Mayıs 2022'de COVİD-19 pnomonisi→Pansitopeni→PY ve flow sitometri:Normal
- Halsizlik,yorgunluk devam etmesi üzerine Temmuz 2022'de yapılan tetkiklerde;
- WBC :28,67x10^3/l, Hgb:7,3gr/dl,Platelet:53x10^3/l, Nötrofil:1,46x10^3/l
- PY:Atipik blastik hücre
- Flow sitometri: %20 myeloid blast
- **AML** tanısıyla azasitidin+venetoklaks başlandı.
- Takip ve tedavisi devam etmekte

	YAŞ/CİNSİYET	TANI	TANI TARİHİ	TANI ÖNCESİ COVID 19 ENFEKSİYON/AŞI	TEDAVİ	SON DURUM
1.VAKA	74/K	NHL (MZL)	2021	2.doz Sinovac aşısı sonrası	KT VERİLEMEDİ.	exitus
2.VAKA	49/E	AML	2021	2.doz Biontech aşısı sonrası	ARA-C+ DAUNORUBİSİN (7/3)	exitus
3.VAKA	37/K	NHL (DBBHL)	2022	3.doz Biontech aşısı sonrası	3XR-da EPOCH	tedavi devam ediyor
4.VAKA	61/K	B-ALL	2021	2.doz Sinovac aşısı sonrası	HOELZER FAZ 1/2	exitus
5.VAKA	49/E	HCL	2022	Covid-19 enfeksiyonu sonrası?	KLADRİBİN	tam remisyon
6.VAKA	76/K	AML	2022	Covid-19 enfeksiyonu sonrası?	AZASİTİDİN+ VENETOKLAKS	tedavi devam ediyor

Tartışma

- Aşılar;

1-İnaktif aşılar:Sinovac

2-Viral Vektör(Adenovirus) aşılar: Sputnik-V ve Oxford/AstraZeneca aşıları (AZA-1222)

3-m-RNA bazlı aşılar: Biontech/Pfizer, Moderna

- Aşı sonrası en sık yan etki; yorgunluk, baş ağrısı, ateş, titreme, kas/eklem ağrısı, kusma, ishal, allerjik reaksiyon(nadir) ve aşı uygulanan bölgede ağrı, kızarıklık, şişlik gibi hafif yan etkilerdir.

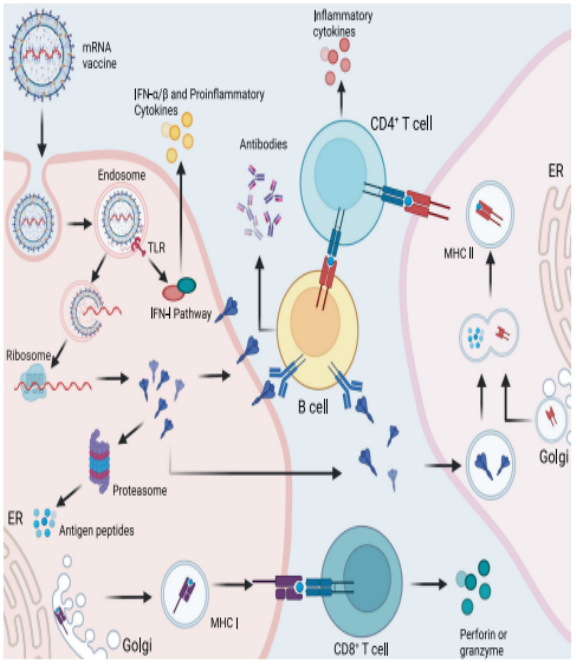
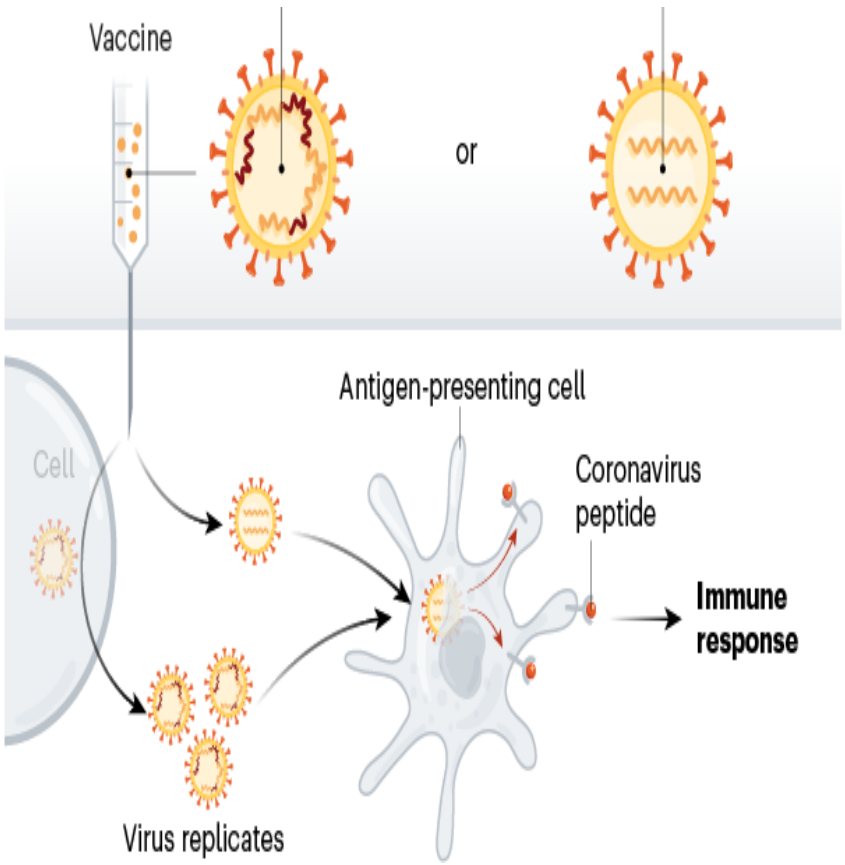


Fig. 1 Cellular and humoral immune responses induced by messenger RNA (mRNA) vaccine. mRNA delivered in an mRNA vaccine enters cells by endocytosis and, after release from the endosome, is translated into protein by ribosomes. Translated proteins can then activate the immune system primarily in two ways: i) proteins are degraded by the proteasome into peptides subsequently presented as antigens on the cell surface by major histocompatibility complex (MHC) class I molecules which bind to the T cell receptor (TCR) to activate $CD8^+$ T cells to kill infected cells thorugh the secretion of perforin and granzyme; ii) proteins secreted extracellularly are engulfed by antigen-presenting cells (APCs) and degraded into peptides subsequently presented on the cell surface by MHC class II molecules for recognition by $CD4^+$ T cells, which can activate both the cellular immune responses by secreting cytokines and the humoral immune responses by co-activating B cells. In addition, single-stranded RNA and double-stranded RNA delivered in mRNA vaccines bind to Toll-like receptor (TLR) in the endosome to activate the antiviral innate immune responses via the production of type-I interferon (IFN-I) which results in the induction of several IFN-1-stimulated genes involved in antiviral innate immunity, in a mechanism known as the self-adjuvant effect of a sequence-engineered mRNA.



Case Reports > Medicina (Kaunas). 2022 Jun 30;58(7):874. doi: 10.3390/medicina58070874.

Hematologic Malignancies Diagnosed in the Context of the mRNA COVID-19 Vaccination Campaign: A Report of Two Cases

Maria-Alexandra Zamfir [1], Liliana Moraru [1 2], Camelia Dobrea [3 4], Andreea-Elena Scheau [5], Simona Iacob [6], Cosmin Moldovan [7 8], Cristian Scheau [9], Constantin Caruntu [9 10], Ana Caruntu [1 2]

- 1.Vaka:58 y,kadın→BNT162b2 COVID-19 aşısının ikinci dozunun uygulanmasından sonra bir hafta içinde ortaya çıkan şüpheli servikal kitle→**Eksizyonel biyopsi patoloji sonucu:diffüz büyük B hücreli NHL**
- 2.Vaka:53 y,erkek→BNT162b2 COVID-19 aşısının ilk dozundan sonraki üçüncü günde ortaya çıkan ülseratif oral lezyon→**insizyonel biyopsi patoloji sonucu:T/NK hücreli lenfoma**.

Neden mi?

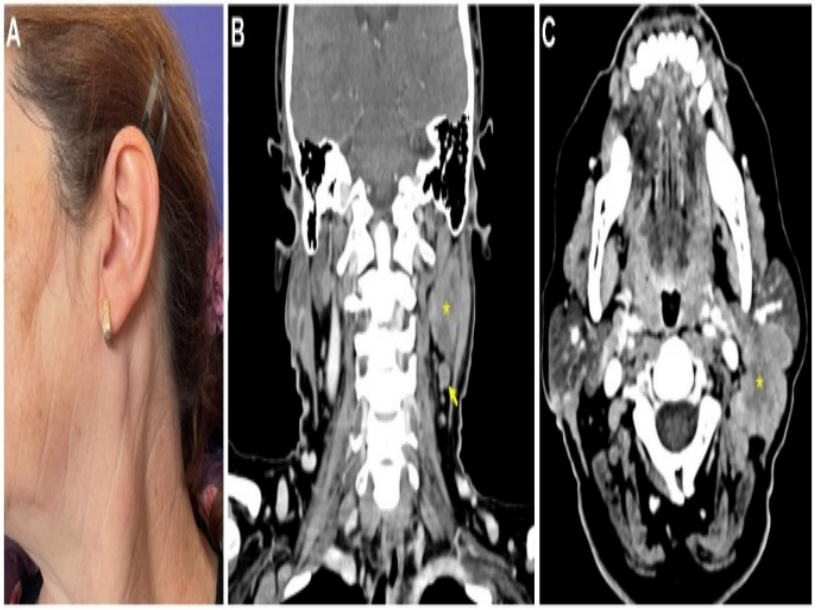


Figure 1. Clinical and imaging aspects at presentation. Clinical aspect (**A**). Contrast-enhanced CT scan of the neck in the coronal (**B**) and axial (**C**) planes. Large necrotic tumor (*) located on the posterior and inferior aspect of the left parotid gland, with infiltration of the adjacent muscles and enlarged regional lymph nodes (arrow).

Figure 3. Clinical and imaging aspects at presentation. Intraoral aspect at the presentation to the emergency room, after superior labial artery ligature (**A**); clinical appearance after 2 days (**B**,**C**); contrast-enhanced CT scan of the neck in the sagittal (**D**) and axial (**E**) planes. Heterogeneous infiltrative mass (*) of the upper lip, left inferior nasal vestibule, and left inferior turbinate

Letters to the Editor

Recurrence of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorder following COVID-19 vaccination

Caitlin M. Brumfiel, Meera H. Patel, David J. DiCaudo, Allison C. Rosenthal, Mark R. Pittelkow & Aaron R. Mangold

Pages 2554-2555 | Received 02 Mar 2021, Accepted 22 Apr 2021, Published online: 11 May 2021

Download citation https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1924371 Check for updates

- BNT162b2 aşısının ilk dozundan iki gün sonra aynı kolda ülsere aksiller lezyon→nüks kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (CD30 pozitif)

Tesadüf mü?

Front Med (Lausanne). 2021; 8: 798095.
Published online 2021 Nov 25. doi: 10.3389/fmed.2021.798095
PMCID: PMC8656165
PMID: 34901098

Rapid Progression of Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma Following BNT162b2 mRNA Vaccine Booster Shot: A Case Report

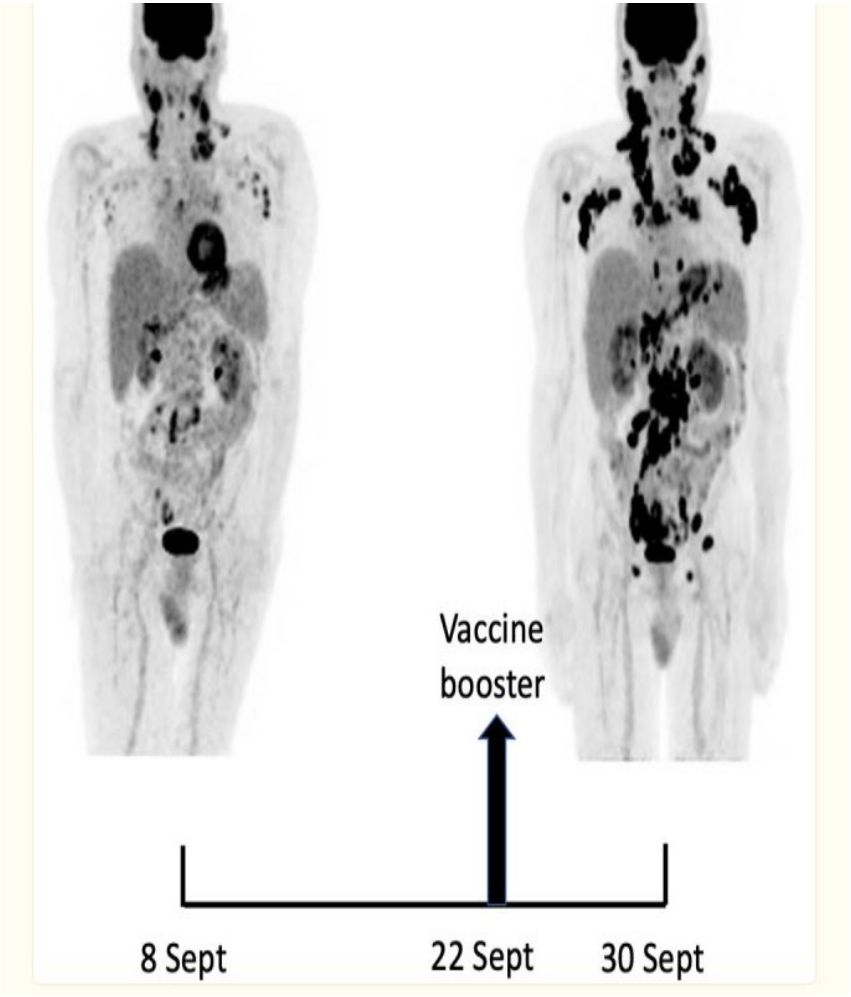
Serge Goldman, [1] Dominique Bron, [2] Thomas Tousseyn, [3] Irina Vierasu, [1] Laurent Dewispelaere, [4] Pierre Heimann, [4] Elie Cogan, [5] and Michel Goldman [6,*]

- 66 y,erkek,HT+DM
- Sol deltoidde sırasıyla 5 ve 6 ay önce iki doz BNT162b2 mRNA aşısı uygulanmıştı.
- Grip benzeri bir sendrom sırasında ortaya çıkan sol servikal lenfadenopatilerle başvurdu.
- **Eksizyonel LN biyopsi patoloji sonucu: Angioimmunoblastik T hücre Lenfoma (AITL)**

Yoksa suç ortağı mı?

- PET/CT'den 14 gün sonra, ilk kemoterapi döngüsünün hazırlanmasında sağ deltoid içine BNT162b2 mRNA aşısının bir destek dozu uygulandı.
- Aşıyı takip eden birkaç gün içinde sağ servikal lenf nodlarında gözle görülür bir şişlik gelişti.
- Tedavinin başlangıcından önce aşı booster uygulamasından 8 gün sonra, yani ilkinden 22 gün sonra ikinci bir 18F-FDG PET/CT çekildi(tedavi öncesi).**PROGRESYON!!!**

8 Eylül: esas olarak supraklaviküler, servikal ve sol aksiller bölgelerdeki hipermetabolik lenf düğümleri; sınırlı gastrointestinal hipermetabolik lezyonlar.
30 Eylül: Nodal ve gastrointestinal hipermetabolik lezyonlarda çarpıcı artış. Servikal, supraklaviküler ve aksiller bölgede asimetrik metabolik ilerleme, sağ tarafta daha belirgindir.

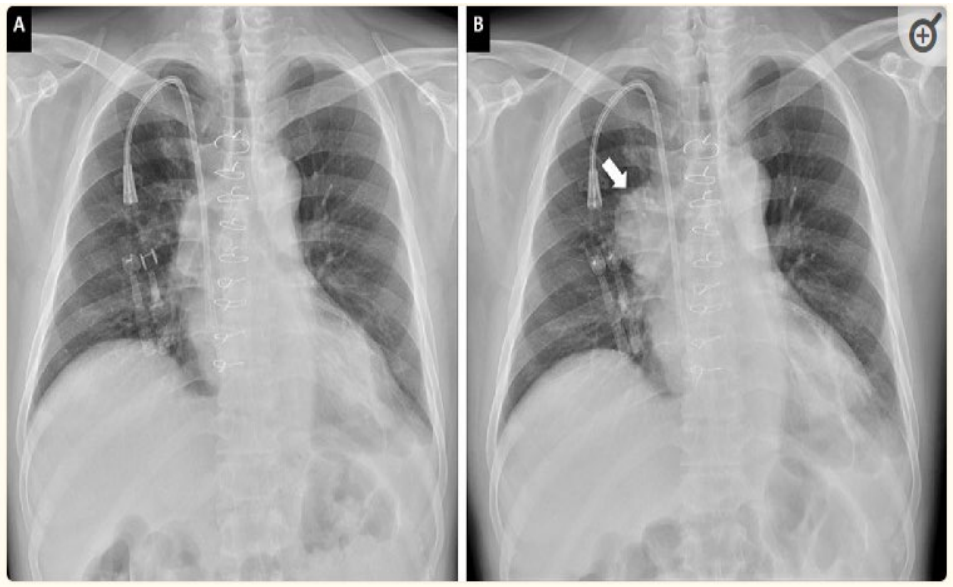


A Case Report of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After AstraZeneca Coronavirus Disease 2019 Vaccine in a Heart Transplant Recipient

Wen-Ruei Tang [a], Che-Wei Hsu [b], Chia-Chi Lee [a], Wei-Li Huang [a], Chia-Ying Lin [c], Ya-Ting Hsu [d], Chen Chang [b], Meng-Ta Tsai [e], Yu-Ning Hu [e], Chih-Hsin Hsu [f], Po-Lin Chen [g], Nan-Haw Chow [b], Jun-Neng Roan

- 51 yaşında bir erkek,
- 2014 yılında dilate KMP nedeniyle kalp nakli+2018 'te KBY nedeniyle hemodiyaliz
- Tacrolimus+mikofenolat mofetil kullanıyor.
- ChAdOx1 nCoV-19 aşısının (AstraZeneca) ilk dozundan 1 hafta sonra sağ deltoid kasında yaygın ağrı ve 38°C'ye kadar çıkan ateş şikayeti ile başvurmuş.
- Palpabl aksiller veya supraklaviküler lenfadenopati yoktu.
- Covid-PCR testi negatifti.

- Göğüs radyografisinde sağ üst mediastende başvurudan 1 ay önce göğüs filminde görülmeyen yeni bir kitle görüldü.
- Kontrastlı bilgisayarlı göğüs tomografisi sağ üst mediastende yaklaşık 52 × 50 × 42 mm'lik kitle
- **Patoloji→EBV pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma,monomorfik posttransplant lenfoproliferatif bozukluk (PTLD)**

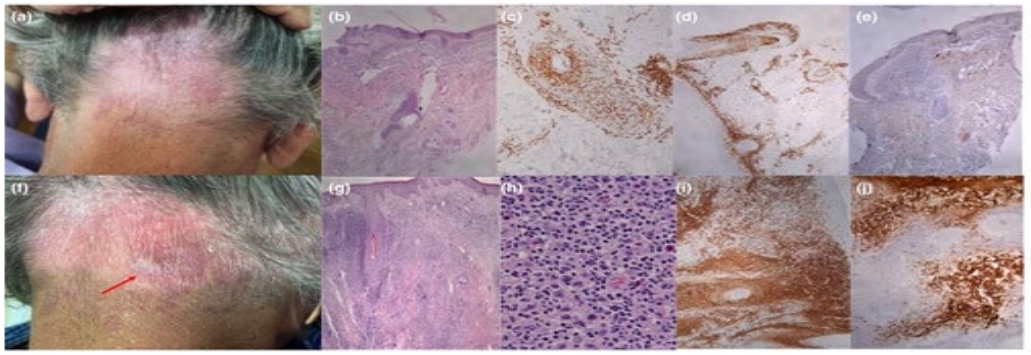


J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Feb; 36(2): e91–e93.
Published online 2021 Oct 31. doi: 10.1111/jdv.17736
PMCID: PMC9088536
PMID: 34628691

Recurrence of cutaneous T-cell lymphoma post viral vector COVID-19 vaccination

E. Panou,[1] V. Nikolaou,[1] L. Marinos,[2] S. Kallambou,[1] P. Sidiropoulou,[1] M. Gerochristou,[1] and A. Stratigos[1]

- İlk olgu, evre T1a/IA folikülotropik mukozis fungoides (MF) tümörü tanısı alan 60 yaşında bir erkek
- Klinik olarak, döküntü gibi alopesi areata alanları ve aynı anatomik yerlerde küçük yamalar ile başvurmuş.
- Son 2 yılda hastalık, oksipital alanda sadece bir stabil yama ile evre T1aN0M0 idi.
- Aşının ilk dozundan 4 hafta sonra, yamanın çevresinde küçük bir likenoid endurasyon gözlendi. İkinci dozdan bir hafta sonra aynı yerde küçük nodüller tespit edildi .
- İnsizyonel biyopsi→**CD30 $^{+}$ büyük hücreli transformasyon (LCT) gösteren MF tanısı konuldu .**

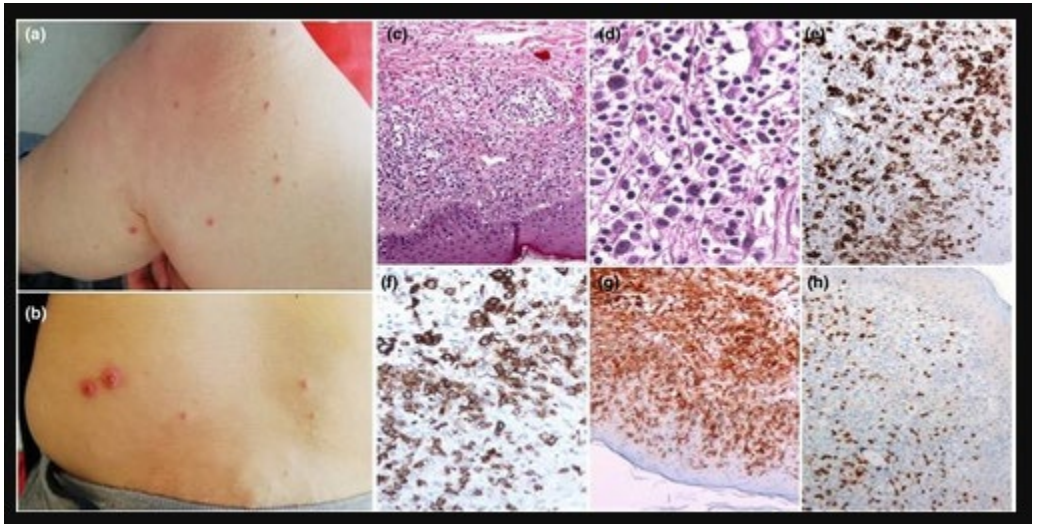


J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Feb; 36(2): e91–e93.
Published online 2021 Oct 31. doi: 10.1111/jdv.17736
PMCID: PMC9088536
PMID: 34628691

Recurrence of cutaneous T-cell lymphoma post viral vector COVID-19 vaccination

E. Panou,[1] V. Nikolaou,[1] L. Marinos,[2] S. Kallambou,[1] P. Sidiropoulou,[1] M. Gerochristou,[1] and A. Stratigos[1]

- İkinci olgu, 10 yıllık erken evre MF (evre T1a/IA) **ve lenfomatoid papüloz tip A (LyP**) öyküsü olan 73 yaşında bir kadındır.
- PUVA ile başarılı bir şekilde tedavi edildi ve son 7 yıldır remisyondaydı.
- İlk aşı dozundan on gün sonra, LyP'nin daha önce belirgin olduğu alanlarda bir döküntü geliştirdi.
- Histoloji**, LyP tip-A** tanısını doğruladı.



Case Reports > Cureus. 2022 Jun 18;14(6):e26070. doi: 10.7759/cureus.26070. eCollection 2022 Jun.

A Case of Chronic Myelomonocytic Leukemia Unmasked After Receiving J&J COVID-19 Vaccine

Sindhusha Veeraballi [1], Aditya Patel [1], Gowthami Are [1], Amr Ramahi [2], Sahithi Chittamuri [2], Hamid Shaaban [2]

Affiliations + expand

PMID: 35865440 PMCID: PMC9292133 DOI: 10.7759/cureus.26070

- 74y,kadın, Astım+KT+Dislipidemi
- Johnson&Johnson aşısından 2 gün sonra nefes darlığı,halsizlik
- Lab:WBC:19.4x103/L,Hgb:9.9gr/dl,Platelet:37x103/l,Nötrofil:3,9x103/l,Monosit:11.5x103/l,lenfosit:3.8x103/l
- Ayrıca ağız kuruluğu, yutma güçlüğü ve soğuk havalarda parmaklarında yeni başlayan beyazımsı renk değişikliği atakları→ anti-sentromer antikorları ve Sojgren'in anti-SSA'sı pozitif→Sjögren sendromu
- Trombositopeni→öncelikle aşıya bağlı ITP düşünülmüş.Steroid ve IVIG yanıtsız→transfüzyona bağımlı trombositopeni
- Flow sitometri:Monositoz (%60) ve disgranülopoez,CD34 pozitif miyeloblast:%0.4,anormal CD56 ekspresyonunu
- Kemik iliği biyopsi patoloji→hiperselüler kemik iliği→**kronik miyelomonositik lösemi(**KMML 0)
- 2xAzasitidin→**AML'te transformasyon**→pnomoni→akut solunum yetmezliği→exitus

	Before COVID before vaccine (10/2020)	Four days after COVID-19 vaccine - J&J (5/12/21)	One month after COVID vaccine (6/18/21)	Reference values
Hemoglobin	11.8	9.9	6.8	12–15.5 g/dL
Hematocrit	35.8	29.5	20	34.9–44.5%
Red blood cells	3.77	3.01	1.99	3.9–5.03 × 10^6/µL
White blood cells	6.3	19.4	34.5	4.4–11 × 10^3/µL
Absolute neutrophils	3.7	3.9	9.6	1.7–7 × 10^3/µL
Absolute monocytes	0.6	11.5	19.1	0.3–0.9 × 10^3/µL
Absolute eosinophils	0.2	0.1	0.0	0–0.5 × 10^3/µL
Absolute lymphocytes	1.8	3.8	5.5	0.9–2.9 × 10^3/µL
Platelets	199	37	10	150–450 × 10^3/µL
Reticulocyte count	NA	NA	1.9	0.5–1.5%

TABLE 1: Comparison of pre- and post-COVID-19 vaccine complete blood count

Araştırma Makalesi / Research Article

SELÇUK TIP DERGİSİ
SELCUK MEDICAL JOURNAL
Selcuk Med J 2022;38(1): 40-44
DOI: 10.30733/std.2022.01538
NEÜ YAYINEVİ

SARS-CoV-2'nin Hematolojik Hastalıklar Üzerindeki Etyolojik Rolü

The Etiological Role of Sars-Cov-2 On Hematologic Diseases

Atakan Tekinalp[1], Özcan Çeneli[1], Muhammed Emin Güzel[2], Miraç Burak Başgün[2], Sinan Demircioğlu[1]

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı, COVID-19 enfeksiyonu sonrası hematolojik tanı alan hastalarda SARS-CoV-2 virüsü ve hematolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: 1 Nisan 2020 ile 1 Nisan 2021 tarihleri arasında, herhangi bir malign ya da otoimmün hematolojik hastalık tanısı alan hastalar arasında, öncesinde COVID-19 enfeksiyonu geçirenler retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı öncesinde COVID-19 geçiren ve geçirmeyen hastalar karşılaştırıldı.

Bulgular: Yeni tanı alan 305 hastanın 24 (%7,8)'ünün öncesinde COVID-19 öyküsü olduğu tespit edildi. İki hasta grubunda da en sık tanı non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'ydı. NHL ve agresif seyirli NHL sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte öncesinde COVID-19 öyküsü olan hasta grubunda daha yüksek bulundu (%25,1'e karşın %23,1, p=0,143 ve %66,6'ya karşın %56,9, p=0,094). Temel hematolojik değerler iki grup arasında benzerdi. COVID-19 tanısı ile hematololojik hastalık tanısı arasında geçen medyan süre 4,1 (0,6-11,8) ay olup en kısa süreli tanı İmmün Trombositopenik Purpura, en uzun süre ise Multipl Miyelom tanılı tanılı hastada saptandı. Malign hasta grubunda tanıya kadar geçen medyan süre daha uzun bulundu (4,5 aya karşılık 2,5 ay, p=0,070).

Sonuç: Bu çalışma ile COVID-19 enfeksiyonunun, malign ve otoimmün patogenezli hematolojik hastalıklar için etyolojik bir faktör olabileceğini vurguladık.

Tablo 1. Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Tanısal Dağılımı

	COVID-19 Öyküsü Olan (n:24)	**COVID-19 Öyküsü Olmayan (n:281)**	**P**
Yaş	55,5 (23-83)	54 (19-80)	0,318[a]
Cinsiyet, kadın/erkek, n(%)	13(54,2)/11(45,8)	121(47,6)/133(52,4)	0,165[b]
Tanısal Dağılım			
Non-Hodgkin Lenfoma	6 (25,1)	65 (23,1)	0,143[b]
Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma	4 (16,7)	21 (7,4)	
Folikuler Lenfoma	1 (4,2)	13 (5,1)	
Marjinal Zon Lenfoma	1 (4,2)	12 (4,2)	
Mantle Hücreli Lenfoma	-	10 (3,5)	
T Hücreli Lenfoma	-	6 (2,1)	
Multipl Miyelom	4 (16,7)	38 (13,5)	0,301[b]
İmmun Trombositopenik Purpura	4 (16,7)	33 (11,7)	0,340[b]
Kronik Lenfositik Lösemi	3 (12,5)	24 (8,5)	0,084[b]
Myelodisplastik Sendrom	2 (8,3)	15 (5,3)	-
Hodgkin Lenfoma	1 (4,2)	27 (9,6)	-
Kronik Myeloid Lösemi	1 (4,2)	18 (6,4)	-
Akut Myeloid Lösemi	1 (4,2)	29 (10,3)	-
Akut Lenfositik Lösemi	1 (4,2)	14 (4,9)	-
Hemofagositik Lenfohistiyositozis	1 (4,2)	1 (0,3)	-
Kronik Myelomonositik Lösemi	-	2 (0,6)	-
Otoimmün Hemolitik Anemi	-	15 (5,3)	-

[a]Mann Whitney U Testi [b]Pearson ki-kare testi

- COVID-19 ile ilişkili inflamasyonun ilerlemesinde IL-1β, IL2, IL6, MIP1α, MCP1 ve tümör nekrozis faktör (TNF) sorumlu temel sitokinlerdir (1-2).
- Ayrıca COVID-19 etkisiyle NF-Kβ (Nucleer Factor kappaβ), TRAF (TNF receptor associated factor) ve STAT (signal transducer and activator of transcription) gibi hücre içi sinyal yolaklarının ise aktive olabileceği yönünde de öngörü mevcuttur (1).
- Hem inflamasyon süreci hem de bu sürecin hücre içi sinyal yolakları üzerine etkisi ise halen araştırma konusudur.

- B lenfosit kökenli lenfomalar ve MM'da olduğu gibi malignitelerde, neoplastik hücreler ile yardımcı T hücreleri, NK hücreleri ve dentritik hücreleri arasındaki etkileşim, benzer yolaklar üzerinden etki ederek malign hücrelerin proliferasyonuna ve invazyonuna neden olmaktadır (3).
- Bu durum, SARS-Cov-2'nin etkisiyle sessiz bir durumda olan malignensinin aktive olabileceğini ve immun reaksiyonların başlayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç

- Burada sunulan veya daha önce bildirilen hematolojik malignitelerin SARS-CoV-2 aşısı/enfeksiyonu ile bağlantılı olup olmadığı net olmamakla beraber;bir aşı kampanyasında bu tür izole olayların rapor edilmesi gerektiğini,böylece Covid-19 aşıları hakkında ek araştırmaların yapılmasının önünün açılabileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. Nature Reviews Immunology 2020;20:363-74.
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet 2020;395(10229):1054- 62.
3. Tangye SG, Ma CS, Brink R, et al. The good, the bad and the ugly-T FH cells in human health and disease. Nat Rev Immunol 2013;13(6):412-26.

Kronik Lenfositik Lösemide Koagülasyon Kaskad Genleri Genetik Profili

[1] Dr.Öğr.Üyesi Didem Torun Özkan, [2] Doç.Dr Dilara Fatma Akın

[1]İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul

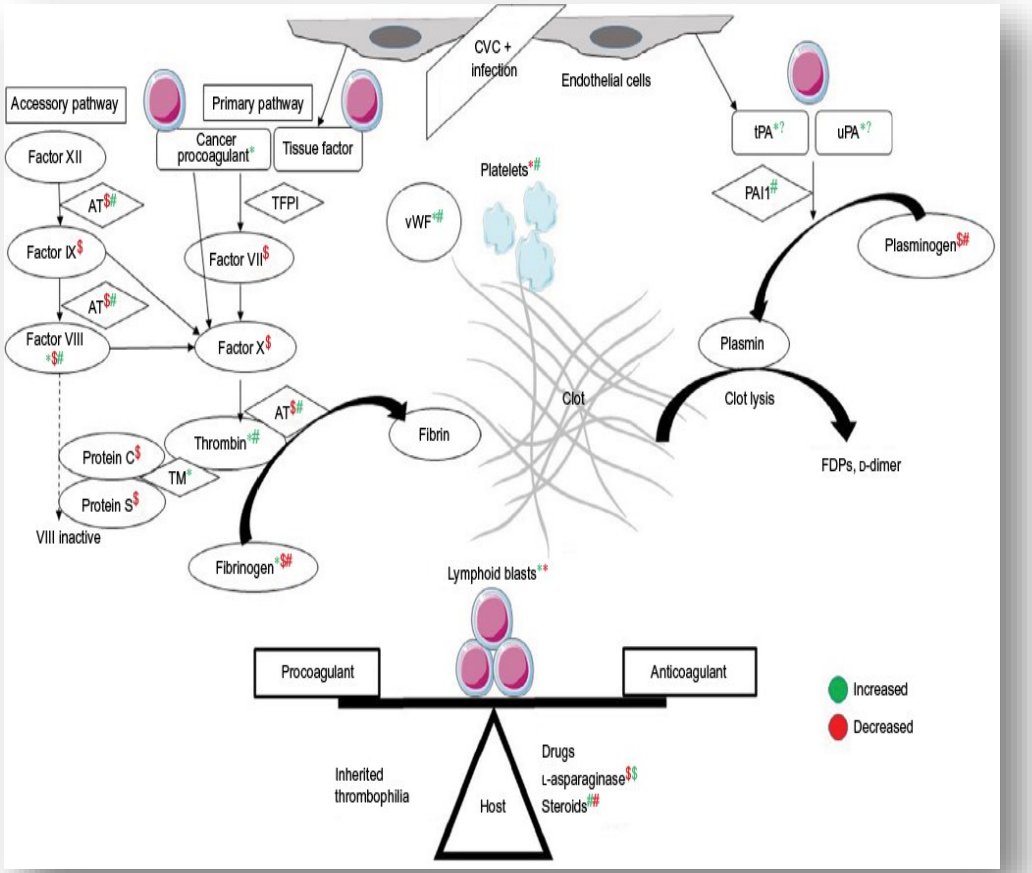
[2] Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Niğde

Gaziantep,2022

dilarabali@ohu.edu.tr
dilarafatmaakin@gmail.com

Kanserde Hemostaz

Hemostatik mekanizma aktivasyonu
Tümör hücrelerinden kaynaklanan;
- Prokoagülan
- Fibrinolitik /Proteolitik Faktörler
- Enflamatuar sitokinler



- **Kanserde koagülasyon mekanizması patogenezi karmaşık ve çok faktörlü**

- Tümörün sahip olduğu benzersiz fenotip trombin ve fibrin üretimi ile pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna ve hücresel prokoagülan özelliklerini açığa çıkaran trombositlerin, lökositlerin ve endotel hücrelerinin uyarılmasına yol açar.

- Kronik lenfositik lösemi (KLL), heterojen bir hastalık seyri olan hematolojik bir kanser türü

- Erişkinlerde en sık gözlenen lösemi

- Tromboz, hematolojik malignitelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni

- Yakın zamana kadar KLL' de tromboz insidansının düşük insidans

- Trombosit inhibisyonunun ana destekçisi olan CD39+'un artan ekspresyonunu

- ***Ancak son yapılan bir çalışmada Danimarka kanser kayıtlarından alınan verilere göre, KLL hastalarında tromboz insidansının %8.2' gibi yüksek olarak belirlenmiştir***

Gade IL, Blood Adv. 2018

✓ ***Artan tromboz riski, çeşitli hematolojik malignitelerde iyi tanımlanmıştır; bununla birlikte, KLL ve tromboz arasındaki ilişkiye ortaya koyan veriler çok sınırlıdır.***

AMAÇ

Bu çalışmada 1148 kişiden oluşan KLL kohortunda; koagülasyon yolağını oluşturan 18 genin (***FII, FV, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII,MCFD2, SERPINC1, VKORC1, VWF, GGCX, FGG, FGB, FGA, PROS1, ADRA2A ve PEAR1***) kapsamlı mutasyon/SNP profilini ortaya koyarak tromboz patogenezi ile arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

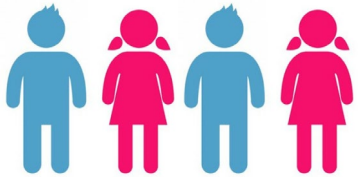
KEGG PATHWAY Database

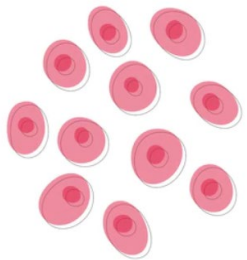
Wiring diagrams of molecular interactions, reactions and relations

Çalışmanın Akış Şeması

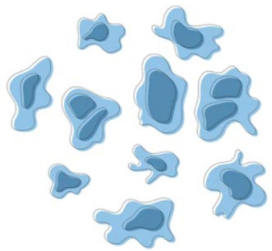
TCGA Database

KLL n=1148

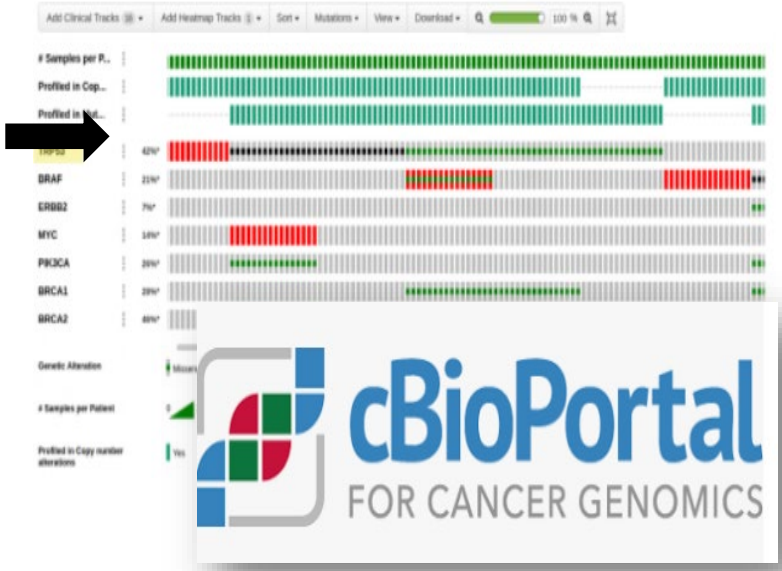




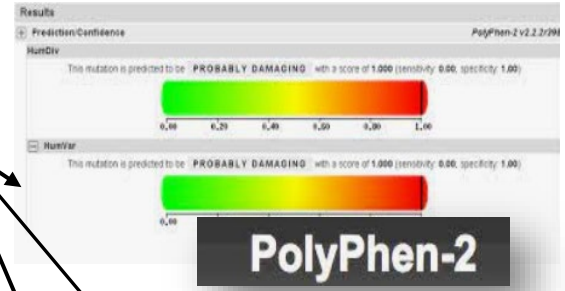
Normal tissues



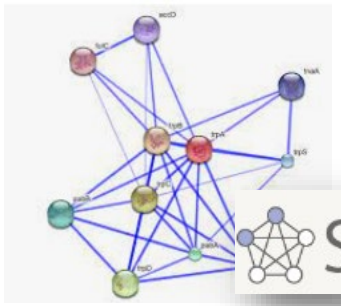
Cancer tissues



Mutation Profile Analysis



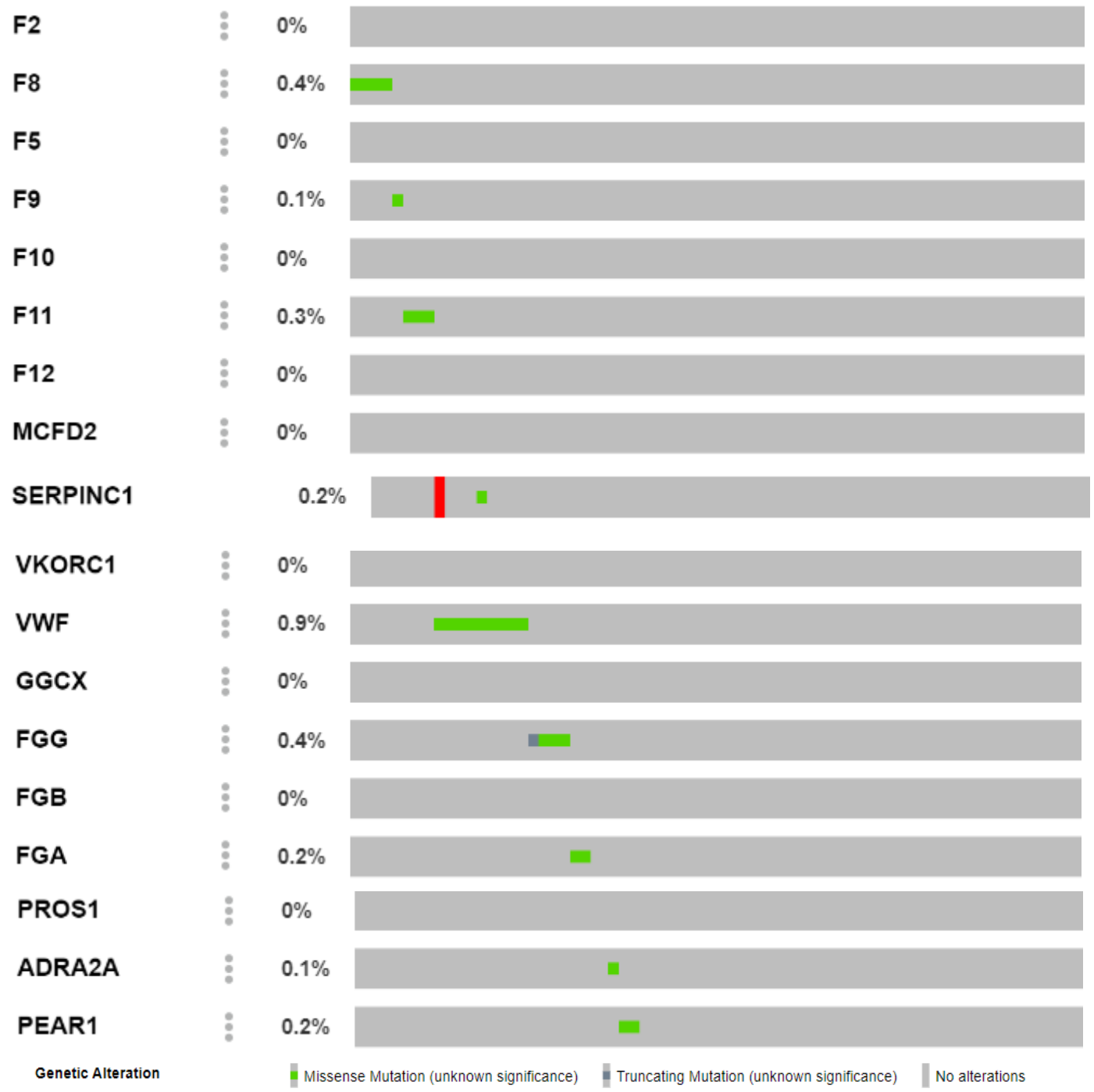
Sorting Intolerant From Tolerant



Protein-protein Interaction Analysis

BULGULAR

Mutasyon Profili



- 18 gende tespit ettiğimiz **25** mutasyonun; 24'ü missense 1'i stop kodon oluşmasına neden olan nonsense tipte olduğunu belirledik.

- SERPINC1 geninde gen amplifikasyon belirlendi.

- ***FII, FX, FX, FXII, MCDF2, VKORC1, GGCX ve PROS1*** genlerinde genetik anomali belirlenmedi.

- Tespit edilen missense mutasyonların **11**'nin en az bir tahmin biyoinformatik aracı tarafından patojenik hastalık yapıcı karakterde olduğu belirlenmiştir.

- ***FGG*** de truncated protein oluşturucu mutasyon

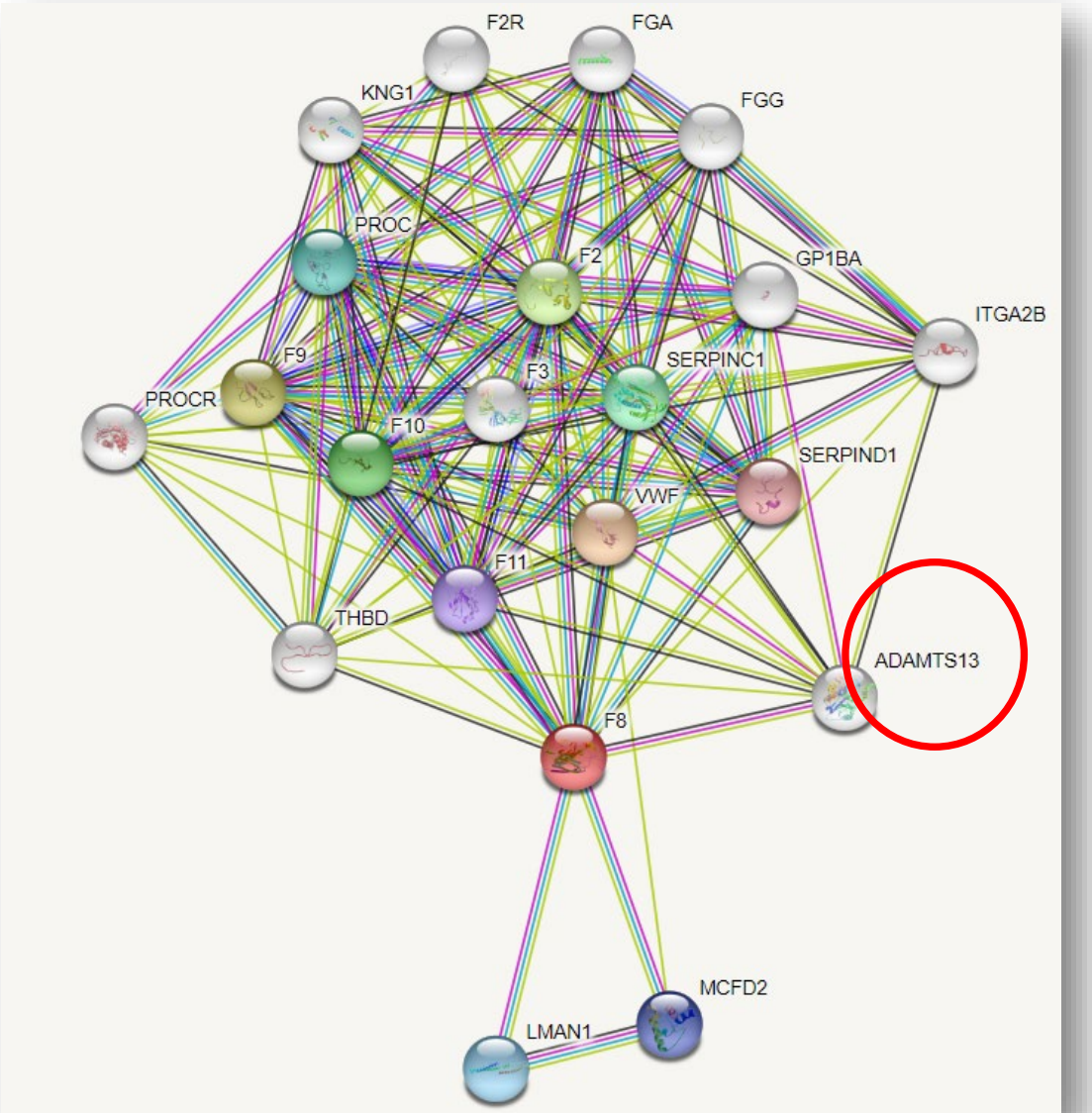
PEAR1	Domain	Patojenik Karakter
p.A325P	SHBG domaininde	Pathogenic
p.G151S	EGF-like calcium binding domain	Neutral

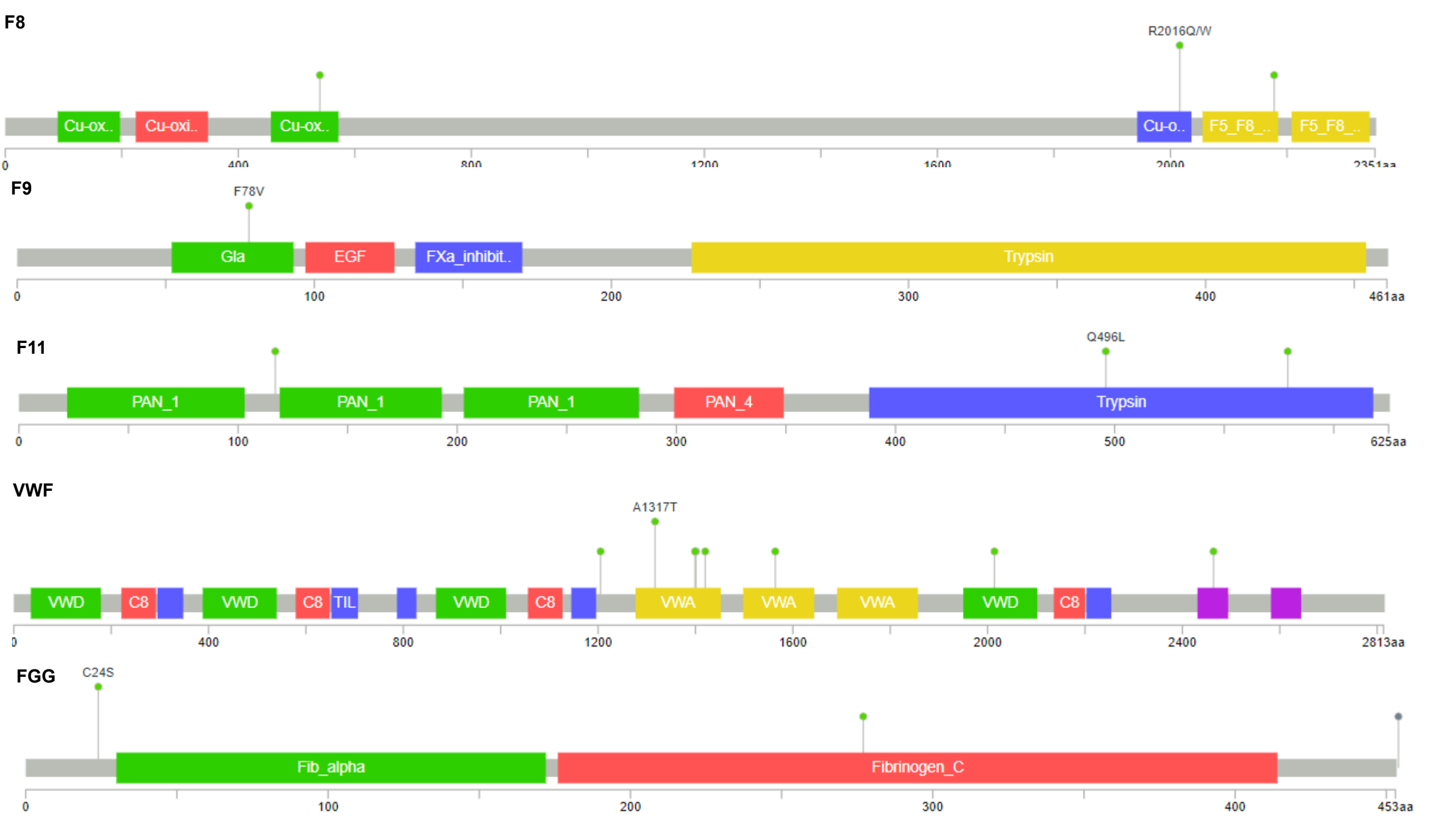
FGG	Domain	Patojenik Karakter
p.C24S	-	Pathogenic
p.E277G	C-terminal globular domain (176 – 414 aa)	Neutral
p.*454Lext*5	C-terminal	Truncated protein- Pathogenic

F8	Domain	Patojenik Karakter
p.R2016W/Q	Cu-oxidase_2: Multicopper oxidase (1943 – 2036 aa)	Pathogenic
p.R2178C	F5_F8_type_C: F5/8 type C domain (2055 – 2185 aa)	Pathogenic
p.P540S	Cu-oxidase_3: Multicopper oxidase (456 – 572 aa)	Pathogenic

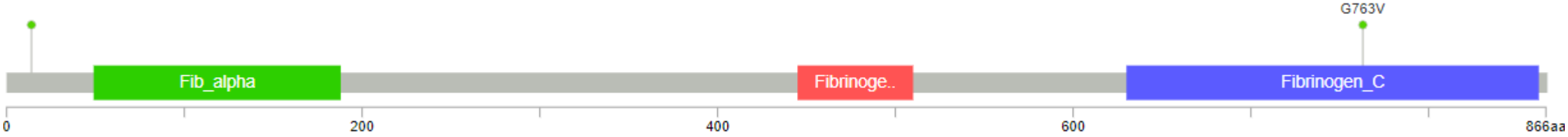
F9	Domain	Patojenik Karakter
p.F78V	(GLA) domain (52 – 93 aa)	Pathogenic

vWF	Domain	Patojenik Karakter
p.R1205H	-	Pathogenic
p.A1317T	VWA: von Willebrand factor type A domain (1277 – 1452aa)	Pathogenic
p.R1399C	VWA: von Willebrand factor type A domain (1277 – 1452aa)	Pathogenic
p.V1401I	VWA: von Willebrand factor type A domain (1277 – 1452aa)	Neutral
p.A1420V	VWA: von Willebrand factor type A domain (1277 – 1452aa)	Neutral
p.R2464H	von Willebrand factor type C domain (2431 – 2494 aa)	Neutral
p.V2014I	von Willebrand factor type D domain (1950 – 2102 aa)	Neutral
p.R1564W	von Willebrand factor type A domain (1498 – 1644 aa)	Pathogenic

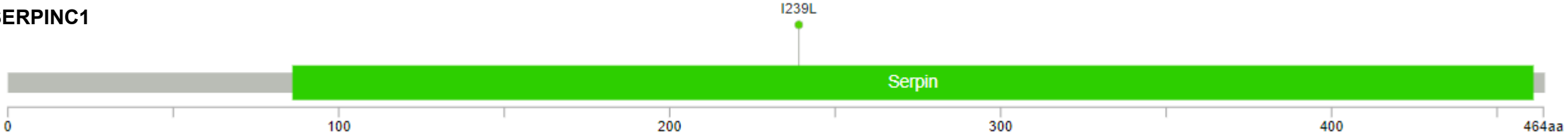



F8
R2016Q/W
Cu-ox..
Cu-oxi..
Cu-ox..
Cu-o..
F5_F8_..
F5_F8_..
0
400
800
1200
1600
2000
2351aa
F9
F78V
Gla
EGF
FXa_inhibit..
Trypsin
0
100
200
300
400
461aa
F11
Q496L
PAN_1
PAN_1
PAN_1
PAN_4
Trypsin
0
100
200
300
400
500
625aa
VWF
A1317T
VWD
C8
VWD
C8
TIL
VWD
C8
VWA
VWA
VWA
VWD
C8
0
400
800
1200
1600
2000
2400
2813aa
FGG
C24S
Fib_alpha
Fibrinogen_C
0
100
200
300
400
453aa

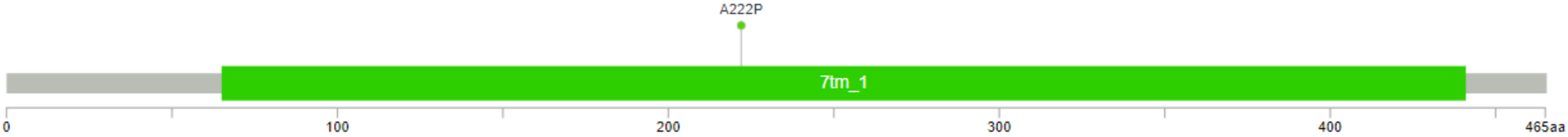
FGA



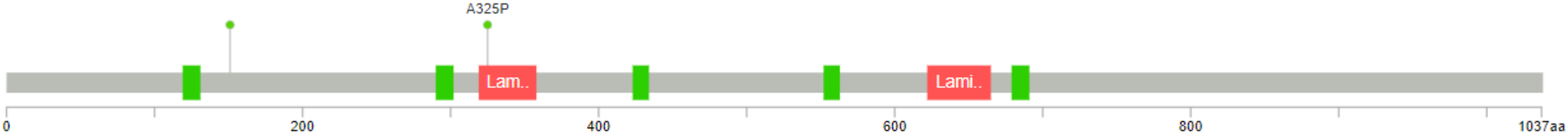
SERPINC1



ADRA2A



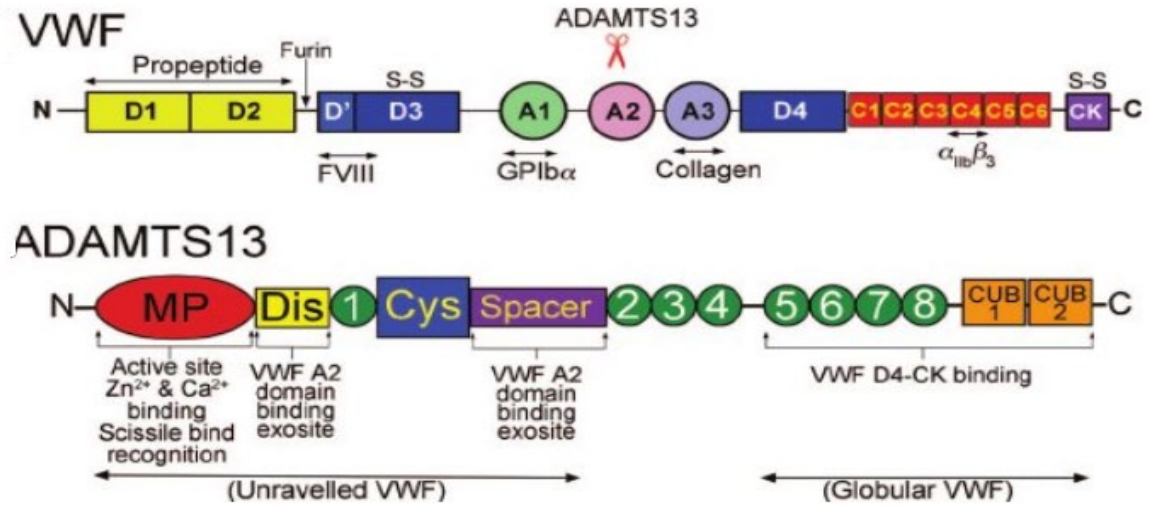
PROS1



Sonuçlar

- Özellikle protrombinaz komplekslerini doğrudan inhibe ederek aktive protein C'den bağımsız antikoagülan özelliklere sahip olması nedeniyle patojenik olarak belirlediğimiz PEAR1 deki **p.A325P** değişimi Protein S proteinin fonksiyonu bozucu nitelikte olabilecektir.

- von Willebrand Faktörü (vWF), kan pıhtılaşmasında trombositlere ve kollajene bağlanan büyük bir multimerik proteindir. **p. A1317T** ve **p.R1399C** missense mutasyonları ***ADAMTS13*** bağlanma bölgesi üzerinde, patojenik karakterdedir.



- FVIII'in ağır ve hafif zincir domainlerini kodlayan dizilerdeki **p.P540S, p.R2016W** ve **p.R2178C** missense mutasyonları patojenik karakterdedir. Faktör VIII, Faktör X'un aktivasyonunda Faktör IXa'nın katalitik etkinliğini arttırmaktır, bu aşamada aktivasyon özelliğini engeleyebileceği değişimler olabilir.

Delesyon 17p+ Kronik Lenfositik Lösemi hastalarımızın sonuçları; Tek Merkez Deneyimi

Dr Murat Kaçmaz

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği
Hatay, Türkiye

Giriş ve Amaç

- Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) sık görülen hematolojik malignitelerden biri olup hastalık biyolojisinin anlaşılması ve tedavi seçeneklerindeki yenilikler sayesinde sağkalımda iyileşmeler görülmeye başlanmıştır (1).
- Ancak tedavideki tüm ilerlemelere rağmen del17p+ KLL hastalarının sağkalımlarının kötü seyri devam etmektedir (2).
- Bu hastaları yüksek riske sokan del17p sıklığı tanı anında <%5'in altında iken, tedavi ihtiyacı olan grupta %10 ve relaps-refrakter hastalıkta %40 civarında tespit edilebilmektedir (3-5).
- Bu çalışma kliniğimizde tanı anında del17p+ saptanan KLL hastalarının sıklığını ve tedavi sonuçlarını araştırmak amacıyla tasarlanmıştır.

1. SEER data https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html
2. Jones J et al, Br J Haematol, 2018
3. Juliusson G et al, N Engl J Med, 1990
4. Zenz T et al, Blood, 2012
5. Burger JA, N Engl J Med. 2020

Gereç ve Yöntem

- Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır.
- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hematoloji Kliniğine Ocak 2012 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında başvuran, KLL tanısı almış 217 hastanın dosyası taranmıştır.
- KLL tanısı için Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalışma Grubu (IWCLL) kriterleri esas alınmıştır (1).

1. Cheson BD et al, Blood, 1996

Bulgular

- Çalışmada taranan 217 hastasının 180'inde tanı anında Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile del17p çalışılmıştır.
- Bu 180 hastanın 12'sinde (%6,6) del17p+ saptanmıştır
- Analizi yapılan bu 12 hastanın medyan yaşı 66,5 yıl (aralık 38-79) olup, büyük çoğunluğunu erkek cinsiyet 10 (%83,3) oluşturmaktaydı.
- Hastalarının yarısının evresi (Rai) 0-2 arasında olup, 10'unda (%83,3) tedavi ihtiyacı olmuştur.

Hastaların demografik verileri

Hasta sayısı (%)	Toplam: 12 (%100)
Yaş, medyan (min-max)	66,5 (38-79)
Cinsiyet (E/K)	10 (%83,3) / 2 (%16,7)
Rai evre 0-2 3 4	 6 (%50) 2 (%16,3) 4 (%33,7)
Tedavi ihtiyacı Var Yok	 10 (%83,7) 2 (%16,3)

Bulgular

Hastaların tedavi özellikleri değerlendirildiğinde;

1.sıra tedavide

- 2 (%20) hasta Rituksimab-Fludarabin+Siklofosfamid (R-FC)
- 2 (%20) hasta Rituksimab-Klorambusil (R-Klorambusil)
- 1 (%10) hasta Rituksimab-Metilprednizolon (R-P)
- 1 (%10) hasta Rituksimab-Bendamustin (R-B)
- 1 (%10) hasta Rituksimab-Siklofosfamid+Vinkristin+Metilprednizolon (R-CVP)
- 3 (%30) hasta İbrutinib (IBR) tedavisi almıştı.

1.Sıra tedavi yanıt değerlendirmesi

R-Klorambusil alan hastalar: Stabil Hastalık (SD), Diğer tedavileri alan hastalar: Parsiyel (PR) ve Tam yanıtlı (CR)

Bulgular

Daha sonraki tedavi ihtiyaçları değerlendirildiğinde

- 1.sırada IBR alan hastaların 2.sıra tedavi ihtiyacının olmadığı görüldü.
- Ancak 1.sırada IBR dışında tedavi alıp hayatta kalan 5 (%100) hastanın 4'ünde (%80) 2.sıra tedavi ihtiyacı olduğu görüldü.
- Bu 4 (%100) hastanın 2. sıra tedavisinde 3 (%75) hastaya IBR, 1 (%25) hastaya R-B verildiği görüldü.

Tedavi ve yanıt düzeyleri

1.Sıra Tedaviler	Hasta sayısı (%)	1.Sıra Tedavi Yanıt Düzeyleri	2.Sıra Tedaviler	2.Sıra Tedavi Yanıt Düzeyleri	Toplam Sağkalım (Ay)
R-FC	2 (%20)	CR	R-Benda (2.hastada R-FC sonrası 24. ayda)	PR	1.Hasta 68 ay Ex 2.Hasta 41 ay Ex
R-Klorambusil	2 (%20)	SD	İbrutinib (2.hastada R-Klorambusil sonrası 2. ayda)	CR	1.Hasta 49 ay Ex 2.Hasta 75 ay Yaşıyor
R-P	1 (%10)	CR	Tedavi ihtiyacı olmadı		35 ay Yaşıyor
R-B	1 (%10)	PR	İbrutinib (R-B sonrası 2.ayda)	PR	11 ay Ex
R-CVP	1 (%10)	PR	İbrutinib (R-CVP sonrası 12.ayda)	PR	68 ay Yaşıyor
IBR	3 (%30)	1 CR (%33,3), 2 PR (%66,6)	Tedavi ihtiyacı olmadı		1.hasta 51 ay Ex 2.Hasta 19 ay Yaşıyor 3.Hasta 79 ay Yaşıyor

Sonuç

- KLL hastalarımızın tanı anında %6,6'sında del17p+ olarak literatüre yakın oranlarda saptanmıştır (1).

- Yüksek riskli KLL hastalarının tedavisinde son yıllarda aktif olarak kullanılmaya başlanan Bruton Tirozin Kinaz (BTK) ve BCL-2 inhibitörleri sayesinde sağkalımda iyileşmeler görülmeye başlanmıştır (2,3).

- Merkezimizde de geçmişten günümüze doğru gelindiğinde yüksek riskli KLL hastalarının hem 1.sıra hem de 2.sıra tedavisinde BTK inhibitörü kullanımı ön planda olmaya başlamıştır.

- BTK inhibitörü kullanımıyla beraber bu hastaların sağkalımında uzama eğilimi ve 1.sırada BTK inhibitörü alan hastalarda 2.sıra tedavi ihtiyacında azalma olduğunu saptadık.

1. Burger JA, N Engl J Med, 2020
2. Woyach JA et al, N Engl J Med. 2018
3. Fischer K et al, N Engl J Med. 2019

KÖK HÜCRE NAKLİ SÜRECİNDE BAŞARI İLE YÖNETİLEN 2 COVİD-19 VAKASI

Mustafa Baydar, Kemal Fidan, Nesibe Taşer Kanat, Gülşah Akyol, Neslihan Mandacı Şanlı
Muzaffer Keklik, Ali Ünal

Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları ABD. Hematoloji BD. Kayseri

- **Giriş:**
- Allojenik kök hücre nakli alıcıları, bulaşıcı hastalıklara yakalanma açısından yüksek risk altındadır.
- Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), potansiyel olarak ölümcül bir sonucu olan ciddi pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromuna yol açabilen viral bir solunum hastalığıdır.
- Burada nakil sürecinde covid 19 pozitifliği gelişen ve klinik seyirleri farklı iki vaka sunacağız.

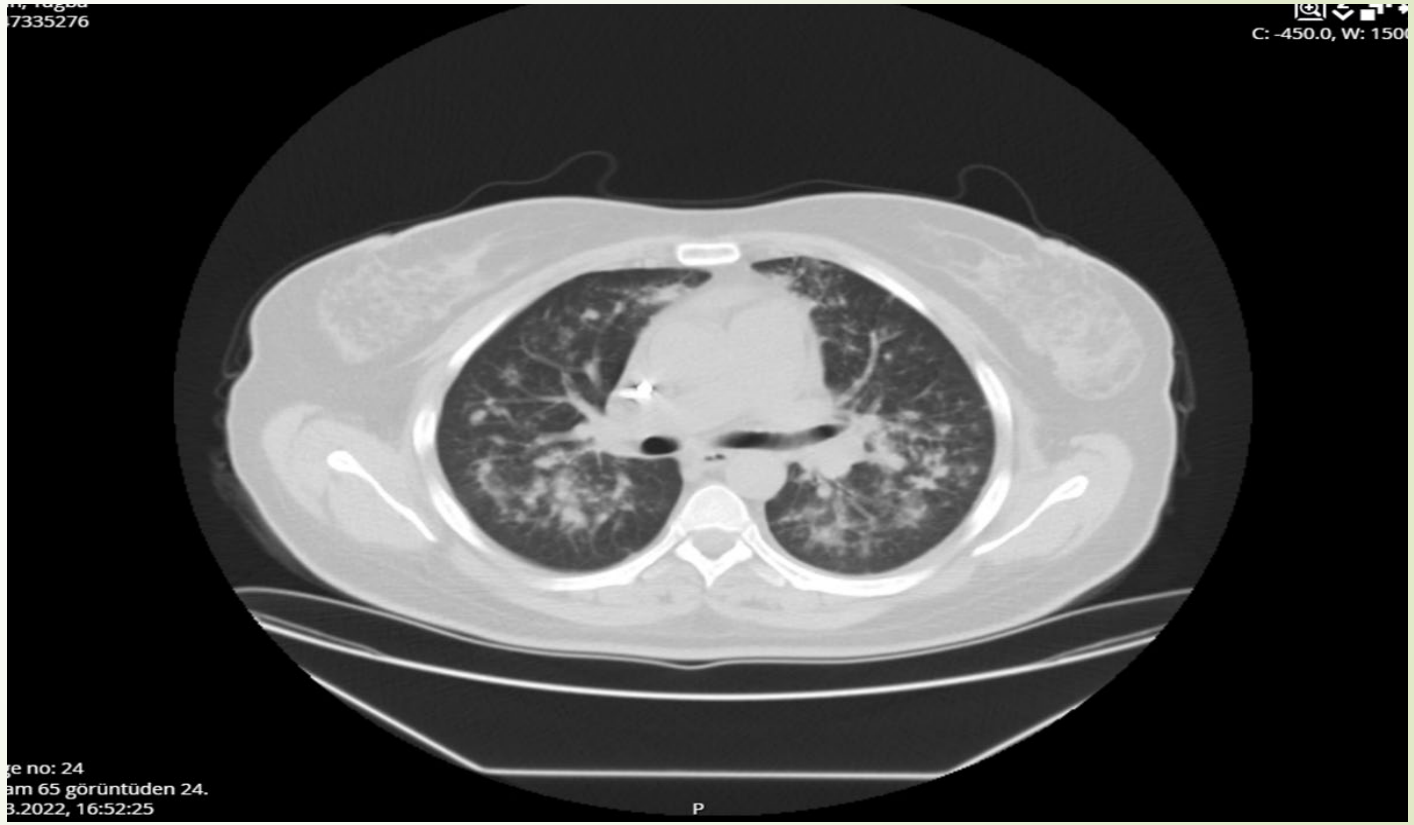
- **Vaka 1:**

- 43 Yaşında bayan hasta
- Şikayet: Bulantı, halsizlik, iştahsızlık
- Hikayesi: Yaklaşık 2 haftadır bu şikayetlerle başvurduğu merkezde bakılan CBC de:
- WBC: 31600/micL, Hgb: 9,5 gr/dl, Plt: 71000, Lenfosit:19000/micL LDH: 1671 mgr/L
- T Hücreli Lösemi tanısı aldı.
- t(9;22), t(8;21), t(1;19), t(4;11) genetik testleri negatifdi.
- HyperCVAD A ve B kürlerini 2 şer kez aldı.
- Remisyona girmesi üzerine 9/10 uyumlu ablasından Cyclophosphamid 60 mg/kg/gün 2 gün TBI 3 gün ve ATG 5 mg/Kg 3 gün protokolü ile AKİT yapıldı.

- AKİT sonrası +10. günde ateş, boğaz ağrısı ve öksürük gelişti.
- Kan kültürleri alınıp covid-19 PCR testi de gönderildi.
- Hastaya nötropenik ateş ile 2'li antibiyotik başlandı.
- Covid-19 PCR sonucu pozitif olması üzerine Enfeksiyon kliniği önerisi ile Malnupravir başlanarak takibe alındı.
- Çekilen Toraks CT de tutulum yoktu.
- AKİT +16. günde hem nötrofil ve hem de trombosit engraftmanı oldu.
- Covid-19 PCR kontrol testi , Covid-19 +18. günde AKİT +28. günde negatifleşti.
- Hastanın 1. Ay kimerizm sonucu %97 olarak takibi poliklinikten devam etmektedir.

- **Vaka 2 :**
- 31 Yaşında bayan hasta
- 2017 yılında AML tanısı alarak 1 kür 7/3 ardından 3 kür Yüksek doz Ara-C kemoterapisi ile remisyona girerek düşük riskli olduğundan nakil programına alınmayıp takibe alındı.
- Haziran 2021 de AML nüksü saptandı.
- Yeniden 7/3 KT ardından 3 kür HIDAC ile konsolidasyon yapıldı.
- FLT3 ,NPM1, t(8;21), t(15;17), inv(16) genetik testleri negatifdi.
- 17/şubat/2022 tarihinde TÜRKKÖK den 9/10 uyumlu donörden Busulfan 3.2 mg/Kg/gün 4 gün , Cyclophosphamid 60 mg/Kg/gün 2 gün ve ATG 10 mg/Kg/gün 2 gün protokolü ile AKİT yapıldı.

- AKİT'in +15. Günü nötrofil ve +17.gün trombosit engraftmanı gerçekleşti.
- AKİT +19. Günde ateşi, boğaz ağrısı ve öksürük tarifleyen hastaya bakılan Covid-19 PCR testinde pozitiflik saptandı.
- Toraks ct çekildi.



- Yaygın her iki akciğerde fokal konsolidasyon ve buzlu cam alanları Covid-19 enfeksiyonu ile uyumlu olarak tespit edildi.

- Enfeksiyon hastalıkları kliniği önerisi ile Molnupravir başlandı.
- Covid-19 tanı konduktan +4.gün ateşi düşmemesi, hafif nefes darlığı hissetmesi üzerine prednol 1 mg/Kg dozdan tedavisine eklendi.
- Prednol başlandıktan 1 gün sonra ateşi düşüp nefes darlığı azalan hastanın prednolü 5. günde stoplandı.
- Covid-19 +7. gün ve AKİT +26. günde bakılan Covid-19 PCR testi negatif geldi.
- 1. Ay kimerizm sonucu %98 olarak gelen hastanın poliklinikten takibi devam

  etmektedir.

- **Tartışma:**

- Hematolojik kanserli hastalar, genel popülasyona kıyasla ölüm açısından en az iki kat daha yüksek riske sahiptir.
- EBMT şubat 2022 de nakil sürecinde Covid-19 enfeksiyonu olanlara solunum semptomları yoksa Molnupravir, ciddi semptomları olan ve yoğun bakım tedavisi gerektirecek kadar kliniği kötü olanlara ise Remdesivir önermektedir.
- Biz her iki hastamıza da Enfeksiyon hastalıkları kliniğinin önerisi ile Molnupravir verdik.
- İlk vakamızda covid-19 pozitifliği nötrofil ve trombosit engraftmanından önce gerçekleşti.
- Engraftman öncesi covid enfeksiyonu engraftman süresini geciktirmedi fakat covid-19 daha uzun süre pozitif kaldı.
- İkinci vakamızda ise covid-19 enfeksiyonu engraftman sonrası gelişti.
- Bu vakamızda covid-19 klinik olarak daha ciddi seyirliydi.

- **Sonuç olarak:**

- İmmün sistemi zayıf, henüz nötrofil engraftmanı oluşmamış nakil hastalarında, covid-19 uzun süre pozitif kalabilir iken, engraftman oluşanlarda ise daha şiddetli, akciğer tutulumu ve nefes darlığı kliniğinin ön planda olduğu bir klinik seyir gösterebilir.

GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU SONRASI HLA DOKU GRUBU DEĞİŞİR Mİ?

Mustafa Baydar, Kemal Fidan, Nesibe Taşer Kanat, Gülşah Akyol, Neslihan Mandacı Şanlı, Muzaffer Keklik, Ali Ünal

Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları ABD. Hematoloji BD.

Giriş:

Nötrofiller veya polimorfnüveli lökositler (PMN'ler), bağışıklık sisteminin temel bir bileşenidir ve çok çeşitli patojenlere karşı ilk savunma hattıdır. Bu nedenle, belirgin nötropeni veya kalitatif nötrofil işlev bozukluğu, enfeksiyona karşı kişiyi belirgin olarak duyarlı kılar. Fizyolojik koşullarda, nötrofiller, dolaşımdaki lökositlerin en bol popülasyonunu (%50-70) oluşturur. Ortalama olarak sayıca yaklaşık $4,5 \times 10^9$/L'dir [1]. Nötrofillerin infüzyon ile dolaşımda 6-8 saatlik kısa bir yarı ömre sahip olduğuna yaygın olarak inanılır, ancak bu süre tartışmalıdır ve 5 güne kadar da uzun olabilir [2]. Granülosit transfüzyonunun (GTX) mantığı, enfeksiyon bölgelerinde patojenleri ortadan kaldırmak için yeterli sayıda fonksiyonel dolaşımdaki granülositleri sağlamaktır. 1960'larda ve 70'lerde yapılan çalışmalar, çeşitli kaynaklardan yapılan granülosit transfüzyonlarının, ağır nötropenik lösemi hastalarında bakteriyemiyi temizlediğini ve ateşi azalttığını göstermiştir [3]. Granülositler, sağlıklı donörlerden toplanır ve toplandıktan sonra sadece 24 saat canlı kalabildikleri için biran önce transfüze edilmeleri gerekir. Granülosit transfüzyonunun nötropenik hastalarda infeksiyon ilişkili mortaliteyi azalttığı gösterilmişir[4]. Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKT), hematolojik malign veya malign olmayan bozuklukları olan birçok hasta için tedavi amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır. AHKT için potansiyel donörlerin taranması, aile üyelerinin insan lökosit antijenlerinin (HLA) eşleşme durumunun titiz bir değerlendirmesini ve uygun ilişkili donörlerin tanımlanmasını içerir. AHKT donörleri rutin olarak HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları için eşleşme düzeyine göre seçilir.

Amaç:

Verilen indüksiyon kemoterapisi nedeni ile nötropenik dönemde olan Akut Myeloblastik Lösemi (AML) tanılı hastalara, nötropenik dönemde verilen GTX ile hastanın HLA doku tipinde hatalı değişim tesbit ettik.

Vaka Sunumu:

Vaka 1:

26 Yaşında bayan hasta, halsizlik, ciltte morluklar, boğaz ağrısı, boyunda şişlikler şikayeti ile polikliniğimize baş vurdu. Fizik muayenede bilateral tonsilde hipertrofi ve boyunda submandibuler lenfadenomegalileri (LAM) mevcuttu. Her iki kol ve bacaklarda peteşiyal purpuraları ve ekimotik alanlar görüldü. Tam kan sayımında (CBC) lökosit (WBC): 82.8x10^3/µL, Hemoglobin (Hgb) :8.1 gr/dL, Trombosit (Plt): 18x10^3/µL idi. Kan biyokimyasında Ürik asit: 2,9 mg/dL iken Laktat Dehidrogenaz (LDH): 985 µ/L olarak ölçüldü. Periferik kan yaymasında, %80 oranında immatür blastik hücreler görülünce hasta Akut Myeloblastik Lösemi (AML) ön tanısı ile hastaneye yatırıldı. Periferik kandan bakılan Flowsitometrik incelemede %75 oranında blastik hücre grubu tesbit edilerek hastaya AML tanısı kondu. Lökositoz olması nedeni ile Hidroksiurea 2x500 mg ve Allopurinol ve intavenöz sıvı desteği ile birlikte başlandı. Yapılan genetik incelemede t(8;21), t(15;17), FLT3 ITD , NPM1 negatif, Inv(16) pozitif tesbit edildi. Hastanın HLA doku gurubuna bakıldı. AML tanısı ile ARA-C 100 mg/m^2/gün (toplam: 148 mg) 1-7 günler arasında ve Daunorubisin 45 mg/m^2/gün (toplam:66 mg) 1-3 gün kemoterapisi verildi. Tedavinin 14.gününde lökositleri yükselmeye başlayan hastaya yapılan kemik iliği incelemesinde flowsitometride %70 oranında AML ile uyumlu myeloblast tesbit edildi. Hasta refrakter kabul edilerek 2. Seri tedavi olarak Gemtuzumab 3 mg/m^2/gün (toplam 4.7 mg) 1 gün + Fludarabin 30 mg/m^2/gün (toplam: 43,5 mg) 1-5 gün + ARA-C 2 gr/m^2/gün (toplam: 2.9 gr) 1-5 gün+ GCSF 5 mcg/kg

1.günden itibaren verildi. Bu tedavinin 8. gününde nötropenik ateşinin olması ve derin nötropenide olması üzerine (WBC: 0.02x10^3/µL nötrofil: sıfır) hastaya GTX (4x10^{10}) verildi. GTX'dan 2 saat sonra hastadan tekrar HLA doku grubu çalışıldı. İkinci kez çalışılan HLA doku gurubunun ilk çalışılan, hastaya ait HLA doku gurubundan tamamen farklı olduğu tesbit edildi. Kandan yapılan kontrolde hastanın HLA doku gurubunun granülosit vericisinin HLA doku gurubuna dönüştüğü saptandı. Tedavinin 21. gününde nötropeniden çıkan hastaya yapılan kemik iliği incelemesinde remisyona girdiği tesbit edildi.

Vaka 2:

32 Yaşında erkek hasta. Halsizlik, terleme, ateş şikayetleri hastaneye başvuran hastanın fizik muayenesinde ateş: 38,2 C^0 ve bilateral tonsillerde hipertrofi dışında özellik yoktu. Tam kan sayımında (CBC) WBC: 148 x10^3/µL, HgB: 12,2 gr/dL, Plt: 121x10^3/µL idi. Kan biyokimyasında Ürik Asit: 9 mg/dL, LDH: 879 µ/L olarak ölçüldü. Periferik kan yaymasında yaklaşık %70 oranında immatür görünümlü Blastik hücreler mevcuttu. Hasta AML ön tanısı ile hastaneye yatırıldı. Periferik kandan gönderilen Flowsitometrik incelemede %94 oranında AML ile uyumlu myeloid blastlar tesbit edilerek hastaya AML tanısı kondu. Lökositozu olması nedeni ile Hidroxiurea 3000 mg/gün ve Allopurinol IV sıvı desteği ile başlandı. Yapılan genetik incelemede t(8;21), t(15;17), FLT3 ITD , Inv(16) negatif, NPM1 type A mutasyonu pozitif tesbit edildi. Hastanın HLA doku gurubuna bakıldı. AML tanısı ile ARA-C 100 mg/m^2/gün (toplam: 200 mg) 1-7 günler arasında ve Daunorubisin 45 mg/m^2/gün (toplam:90 mg) 1-3 gün kemoterapisi verildi. Tedavinin 22. günün de lökositleri normale gelen hastaya yapılan kemik iliği flowsitometrik incelemede %4 oranında miyeloid blast görülünce hasta remisyonda kabul edildi. Ardından 1. Yüksek doz ARA-C toplam 15 gr (1,3,ve 5. Günlerde) ve sonrasında 2. Kez yüksek doz ARA-C toplam 15 gr (1,3, ve 5. Günlerde) verildi. 2. Kez verilen yüksek doz ARA-C sonrası 11.günde derin nötropeniye giren (WBC: 0,1x10^3 µL /nötrofil 0,01x10^3/µL) hastaya GTX (5.8x10^{10})verildi. GTX

sonrası 2. saat te yeniden HLA doku gurubu kontrolü için kan alındı. Bakılan HLA doku tiplemesinde tedavi öncesi tesbit edilen HLA doku gurubu ile uyum yoktu. Tam olarak doku grubu benzerliği tesbit edilemedi. Hasta 2. Yüksek doz ARA-C tedavi sonrası remisyonda olarak takibi devam etmektedir.

Tartışma:

GTX daha sıklıkla hematolojik malignitelerde, şiddetli nötropenilerde ve enfeksiyon tablosunu hızlı düzeltmek için kullanılır. GTX hastanın enfeksiyon tablosunun hızlı düzeltilmesinde yardımcıdır. Bu tedavi seçeneği ne yazık ki çok da kullanılmaz. Miyeloablatif kemoterapi alan 471 hastanın yakın tarihli bir raporunda, GTX almaya uygun görülen 34 hastanın sadece 9'u (%26) bu tedavi ile tedavi edilmiştir [5].

Hemopoetik kök hücre transplantasyonunda donör seçiminde ana kriter HLA uyumluluğudur. HLA doku grubu tayininde sıklıkla periferik kan kullanılmaktadır. Periferik kanda yeterli DNA elde edilemeyecek kadar düşük seviyede lökosit sayısı varsa bukkal mukozadan yapılacak olan smear testide HLA doku gurubu tayininde kullanılabilir. Uygulanan kemoterapiye bağlı, derin lökopeniye giren hastalarımıza GTX uygulanması sonrasında periferik kandan HLA doku tipinin verdiğimiz bu yabancı DNA içeren hücrelerle değişip değişmediğini kontrol ettik. GTX sonrası 2. saatte aldığımız kan örneği ile bunun değişebildiğini tesbit ettik. Nötrofillerin infüzyon ile ömrü yaklaşık 6-8 saat olarak kabul edilir. Ancak 24 saate kadar da uzun olabileceği düşünülür. Sonuç olarak GTX verilen derin nötropenik hastalarda periferik kandan HLA doku tiplemesi DNA içeren hücresel transfüzyonlardan 24 saat sonra yapılmalıdır. Bu dönemde mutlaka doku tiplemesi bakılacaksa periferik kan dışında bukkal mukoza gibi bölgelerden örnekleme tercih edilmelidir.

Kaynaklar:

1- Von VietinghoffS , Ley K . Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. J Immunol 2008;181:5183–8 .

2- Pillay J , den Braber I , Vrisekoop N . In vivo labeling with $2H_2O$ reveals a human neutrophil lifespan of 5. 4 days. Blood 2010;116:625–7 .

3- Freireich EJ . Leukocyte transfusion and the development of the continuous-flow blood cell separator. Transfus Med Rev 2011;4:344–50 .

4- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, et al.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant. 2018 Sep; 53(9): 1139–48.

5- Netelenbos T , Massey E , de WreedeLC , etal. The burden of invasive infections in neutropenic patients: incidence, outcomes, and use of granulocyte transfusions. Transfusion 2019;59:160–8 .

İzole Santral Sinir Sistemi Tutulumu ile Nüks Edip İbrutinib ile Tedavi Edilen Mantle Hücreli Lenfoma Vakası: Olgu Sunumu ve Literarür Taraması

Pınar Tığlıoğlu, Salih Sertaç Durusoy, Melis Mutlu, Mehmet Yılmaz

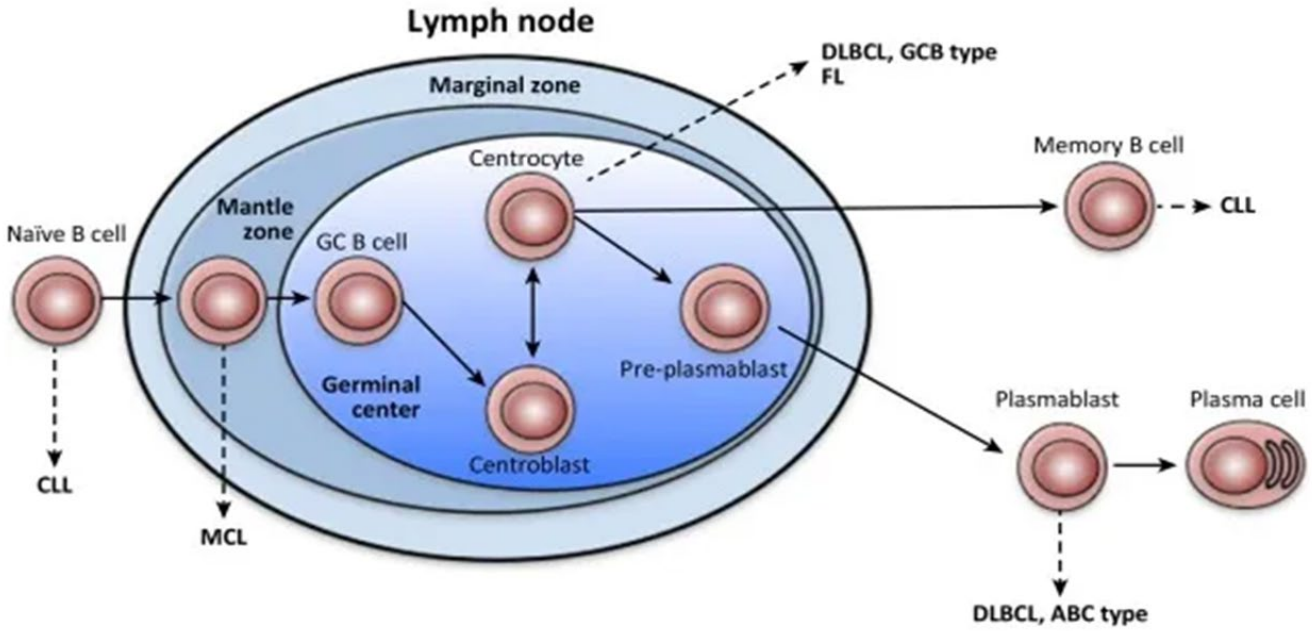
Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematolo

VI.ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ 09-11 EYLÜL 2022 – GAZİANTEP NOVOTEL

Giriş

- **Mantle hücreli lenfoma (MHL)**



- (11;14) translokasyonun neden olduğu siklin D1 aşırı ekspresyonu, hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar.

- Tüm Hodgkin dışı lenfomaların %3-10‘unu oluşturur.
- Erkek cinsiyet hakimiyeti (yaklaşık 3 kat)
- Medyan yaş: 68

Klinik özellikler

- MHL hastalarının çoğu tanı anında ileri evre hastalığa sahiptir (% 70).
- Lenfadenopati (%75) ; genellikle ilk presentasyon
- Ekstranodal tutulum (%25): en sık GIS
- Kemik iliği tutulumu:%60
- B semptomları : 1/3 hastada

İmmunfenotip

- **CD20+, CD5+,**
- IgD+, BCL2+,
- **Siklin D1 (CCND1) +,**
- CD23-, CD10-, BCL6-

❖ CD200 negatifliği KLL ile ayırıcı tanıda önemli

Genel olarak;

- Agresif
- Prognoz kötüdür.

- MHL kemoterapi ile kürabl değildir.

- Standart bir tedavi yaklaşımı yoktur.
- Tedaviye hasta özelliklerine göre karar verilir.

Olgu

- 53 yaş kadın

- 3 aydır olan halsizlik ve öksürük şikayeti ile dış merkeze başvuran ve
- tetkiklerinde yaygın mediastinel lenfadenopati saptanması üzerine yönlendirildi (Ağustos 2018)

- Bilinen sistemik hastalık yok.
- İlaç kullanım öyküsü yok.

- Performans Skoru: 2

Dış Merkez Toraks BT incelemesi:

- Paratrakeal, karinal, subkarinal, hiler
- Çok sayıda
- Yaklaşık 6.4x3.7 cm’ e ulaşan lenf nodları

Hemogram Değerleri

- WBC: 74500 $x10^6$ /L
- Neu: 5200 $x10^6$ /L
- Lym: 1600 $x10^6$ /L

- Hb: 14.4 gr/dl

- Plt: 396.000 $x10^6$ /L

Diğer labratuvar tetkikleri;

- ESR: 9 mm/h
- LDH: 211 U/L
- B2 mikroglobulin: 1.7 µg/mL
- Kreatinin 1.4 mg/dl, üre:65 mg/dl elektrolit değerleri, karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda

Patoloji – Mediastinel Lenf Nodu

- **CD20 (+)**
- **CD5 (+)**
- **CD23 (-)**

- Bcl2 (+)
- Bcl6 (+)
- PAx5 (+)

- **Siklin D1(+)**

- Ki-67 proliferasyon indeksi: %80

Tanı: NonHodgkin Lenfoma

Mantle Hücreli Tip

PET

- Boyun; sağ jugulodigastrik 14x9 mm LAP SUVmax: 9
- Mediastende çok sayıda (en büyüğü 62x35 mm SUVmax: 13) LAP
- Görüntüleme alanına giren diğer vücut bölgelerinde patolojik metabolik aktivite artışı izlenmedi.

- Kemik iliği tutulumu yok.

- EVRE: 2

- MIPI skoru: 5.5
- Düşük risk ???

- MIPI-c : 7.5
- Yüksek risk

Tedavi

- 6 kür RxCHOP
- Ara değerlendirme ve tedavi sonu değerlendirme : TAM YANIT
- Otolog kemik iliği nakli

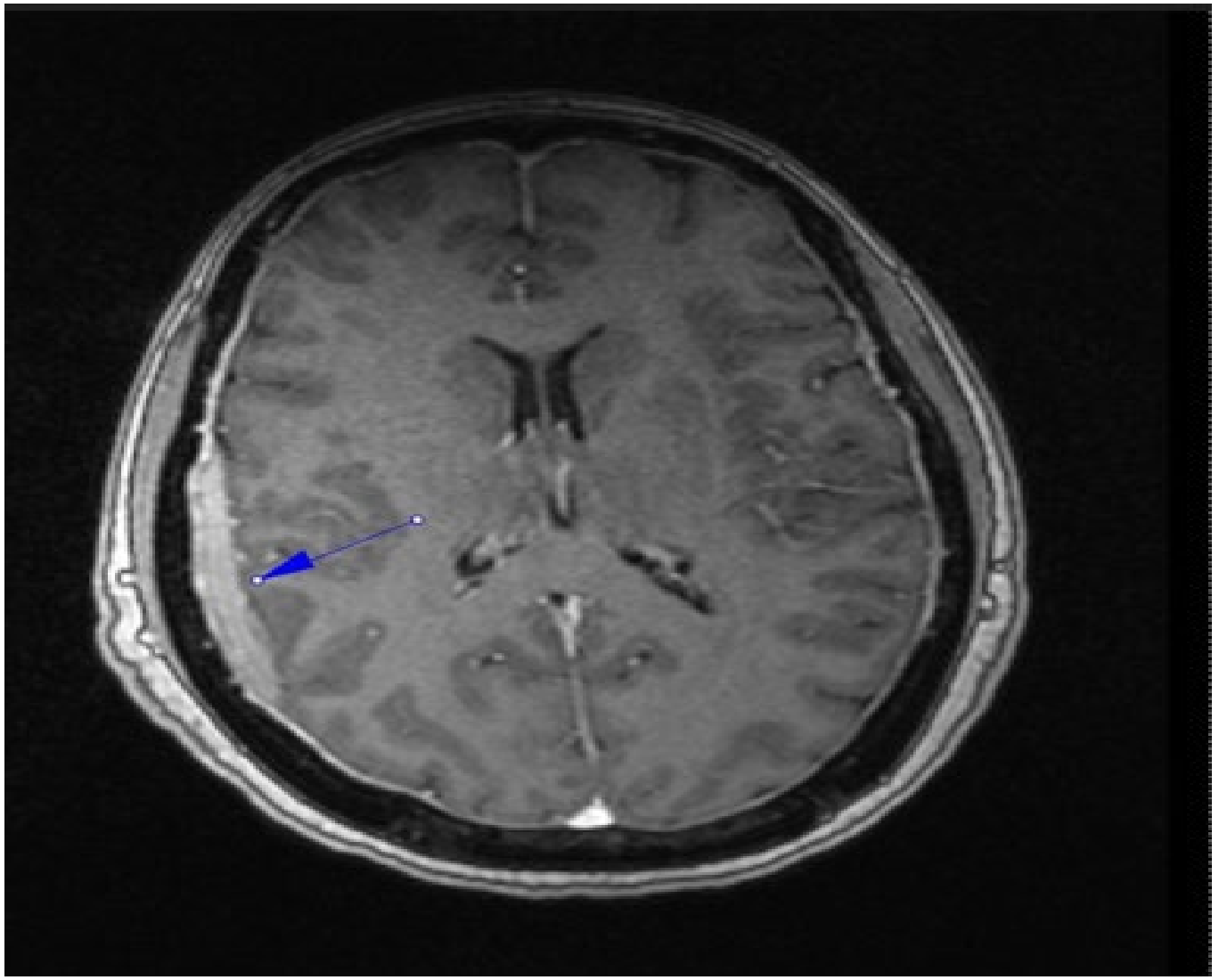
- Takiplerine devam edilen hasta baş ağrısı şikayeti ile başvurdu

- Nakil 6. ayında!!!

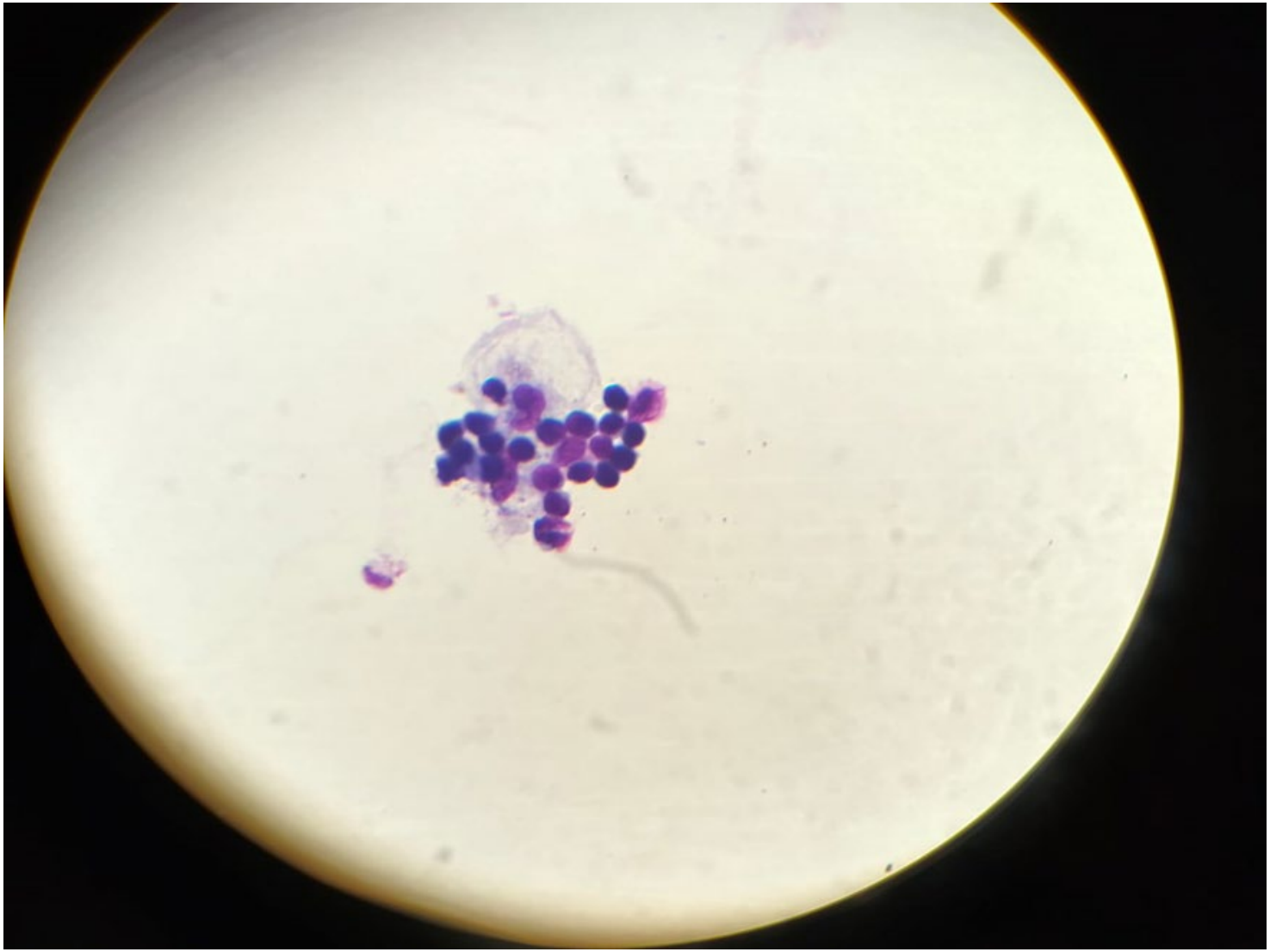
Beyin MRG:

- Serebellum bilateral beyaz cevherde milimetrik hiperintens lezyonlar
- İnterventriküler alanda 16x9 mm heterojen izo-hipointens nodüler kitle
- Pons, mezensefalon, sağ frontal alan, sol temporal alan, 4.ventrikül seviyesinde lineer kontrastlanma alanları

Beyin MRG



BOS yayması



BOS sitolojisi

- Monomorfik görünümde lenfositler

BOS flow sitometri

- **CD5: pozitif**
- **CD20:pozitif**
- **CD23: negatif**

- CD22, CD25, CD103: negatif
- Klonal lenfosit artışı

- **Kontrol PET-BT**
- görüntüleme alanına giren vücut bölgelerinde patolojik metabolik aktivite artışı izlenmedi.

- OKİT sonrası erken nüks MHL
- Yüksek riskli hastalık
- Nüks evre:4

PLAN

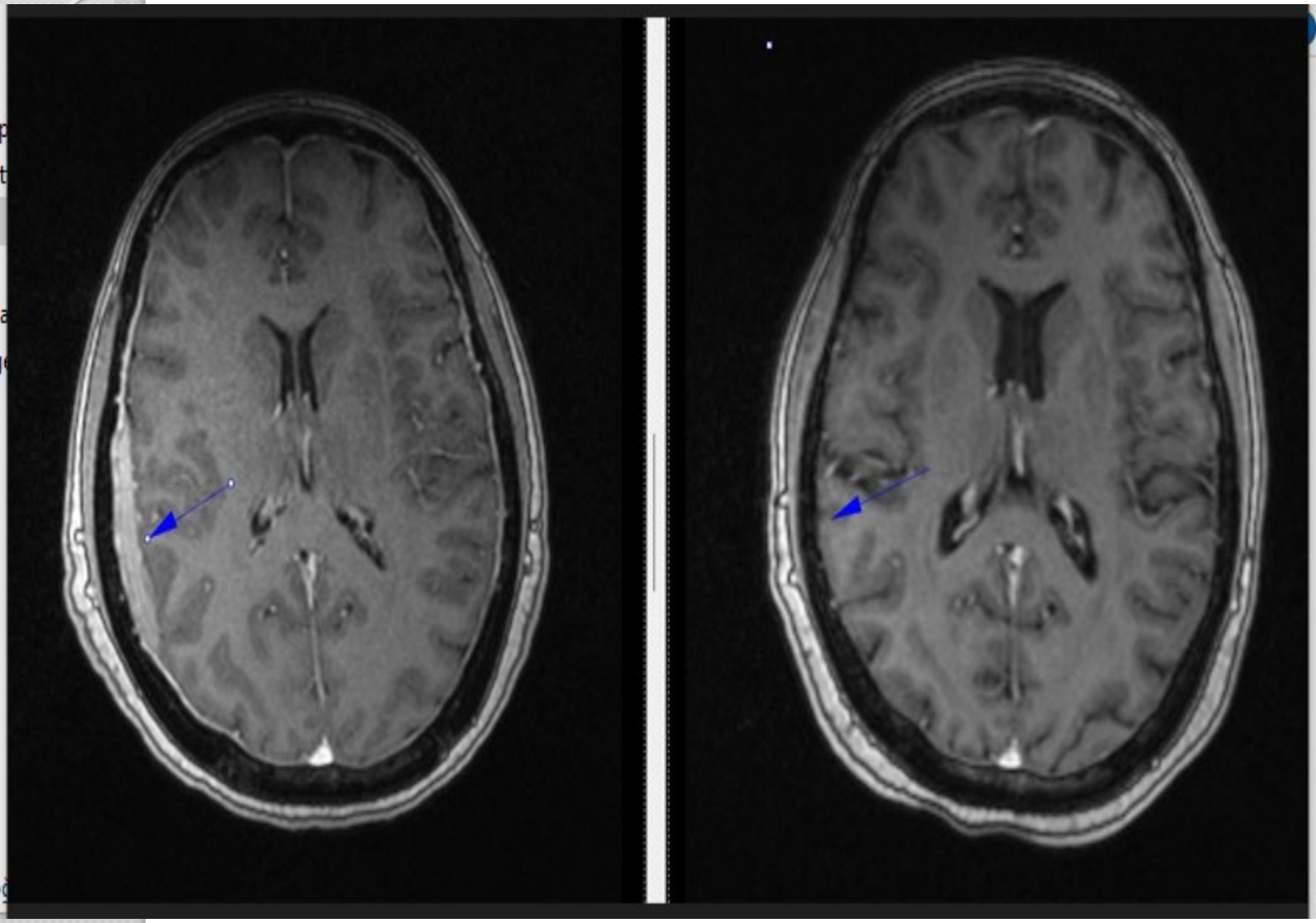
- İbrutinib tedavisi planlandı. (1x560 mg/gün)
- Aynı zamanda SSS tutulumu için yüksek doz metotreksat başlandı.
- HLA doku grupları çalışıldı.

** Tam uyumlu verici+

** Hasta allojenik kemik iliği naklini kabul etmedi. !!

- 2 kür yüksek doz metotreksat sonrası yapılan lomber ponksiyonda, BOS sitolojisinde atipik lenfosit izlenmedi.
- Hastaya konsalidatif 10 seans kranial radyoterapi uygulandı.

- İbrutinib 6. ayında yapılan değerlendirmede
  - Beyin MRG: Lenfoma tutulumu bulgusu yok
  - PET: Patolojik LAP veya herhangi bir metabolik aktivite artışı izlenmedi.



- Son Durum; Hasta ibrutinib tedavisinin 15. ayında halen tam yanıt ile izlenmektedir. ..

Tartışma

- **Santral sinir sistemi tutulumu:**
- Vaka serilerinde insidans: %4-22

- Tanı anında SSS tutulumu oldukça nadir.
- Çoğunlukla relapslara eşlik eder.

- SSS tutulumu genellikle ileri evre hastalık ile ilişkilidir veya sistemik tutulumun bir parçasıdır.

- Genel sağkalım SSS tutulumu tanısından sonra 3.6 ay!!!

- **İbrutinib;**
- tatmin edici yanıt oranları ve
- merkezi sinir sistemi üzerinde kanıtlanmış etkinlik

Check for update

Regular Article

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Long-term follow-up of MCL patie ibrutinib: updated safety and effica

Michael L. Wang,[1] Kristie A. Blum,[2] Peter Martin,[3] Andre Go Ranjana H. Advani,[8] Jorge E. Romaguera,[1] Michael E. Willia John Radford,[12] Stephan Stilgenbauer,[13] Martin Dreyling,[14] Stephen E. Spurgeon,[17] Liang Zhang,[1] Linda Baher,[18] Mei C

[1]The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; [2]Ohio St Medical College, New York, NY; [4]John Theurer Cancer Center at Hackensack Service (NHS) Trust, London, United Kingdom; [6]University of Wisconsin Scho Krakow, Poland; [8]Stanford University Medical Center, Stanford, CA; [9]Univers

Key Points

- Ibrutinib demonstrates durable responses and sustained single-agent activity in relapsed or refractory MCL at median 26.7-month follow-up.
- Ibrutinib shows a favorable benefit-risk profile over time, with a manageable safety profile.

Table 1. Efficacy outcomes by subgroup

Efficacy outcome	Tumors (<5 cm) (N = 68)	Tumors (≥5 cm) (N = 43)
ORR %, (95% CI)	69% (56.7%, 79.8%)	63% (46.7%, 77.0%)
CR %, (95% CI)	27% (16.5%, 38.6%)	16% (6.8%, 30.7%)
Median DOR (range), mo	NE (14.9, NE)	16 (5.6, 22.6)
Median PFS (range), mo	16.6 (8.3, 22.1)	7.3 (5.2, 16.6)
Median OS (range), mo	NE (17.9, NE)	15.6 (6.3, NE)
	Bulky tumors (<10 cm) (N = 102)	**Bulky tumors (≥10 cm) (N = 9)**
ORR %, (95% CI)	67% (56.6%, 75.7%)	67% (29.9%, 92.5%)
CR %, (95% CI)	24% (15.7%, 33.0%)	11% (0.3%, 48.2%)
Median DOR (range), mo	22.6 (14.9, NE)	14.9 (3.0, 18.8)
Median PFS (range), mo	13.9 (6.6, 17.5)	7.4 (1.7, 19.2)
Median OS (range), mo	22.8 (15.6, NE)	13.7 (2.7, NE)
	Prior treatments <2 (N = 22)	**Prior treatments ≥2 (N = 89)**
ORR %, (95% CI)	82% (59.7%, 94.8%)	63% (52.0%, 72.9%)
CR %, (95% CI)	27% (10.7%, 50.2%)	21% (13.4%, 31.3%)
Median DOR (range), mo	16.5 (3.7, NE)	17.5 (14.8, NE)
Median PFS (range), mo	17.5 (4.9, NE)	10.9 (6.0, 16.7)
Median OS (range), mo	21.8 (10.0, NE)	22.7 (13.0, NE)
	Nonrefractory (N = 29)	**Refractory (N = 35)**
Median DOR (range), mo	18.8 (9.2, NE)	15.8 (3.4, NE)
Median PFS (range), mo	16.6 (6.0, 24.4)	6.6 (3.5, 17.5)
Median OS (range), mo	NE (13.2, NE)	13.0 (6.3, NE)

CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; NE, nonevaluable; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

ASH PUBLICATIONS

blood®

BRIEF REPORT | OCTOBER 1, 2015

Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse

Clinical Trials & Observations Brief Report

Sophie Bernard, Lauriane Goldwirt, Sandy Amorim, Pauline Brice, Josette Brière, Eric de Kerviler, Samia Mourah, Hélène Sauvageon, Catherine Thieblemont

Key Points

- Ibrutinib induces a rapid, dramatic, and sustained response in MCL patient with symptomatic CNS relapse.
- Ibrutinib penetration through the blood-brain barrier was confirmed using plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic analyses.

Table 1

Characteristics at ibrutinib initiation and treatment outcomes of MCL patients with CNS relapse

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age (y)/sex	61/M	62/M	77/F
Performance status	1	1	4
Ann Arbor Stage	IV	IV	IV
LDH	high	normal	normal
MIPI score	5.5 (low risk)	5.8 (intermediate risk)	7.7 (high risk)
Ki67	60%	20%	70%
Extra-CNS involvement	Left subclavian nodes Left axillary mass (74 × 55 mm) Subcutaneous nodes	No	No
Response	CR	CR	PR
Time to clinical response	1 wk	3 d	1 wk
Follow-up	1 y	9 mo	2 mo
Status at last follow-up	CR	CR	PR
Toxicity	No	No	No

ASH PUBLICATIONS

Cart Sign In

blood

ISSUES FIRST EDITION ABSTRACTS COLLECTIONS AUTHOR

RESEARCH ARTICLE | JULY 5, 2022

Ibrutinib improves survival compared to chemotherapy in mantle cell lymphoma with central nervous system relapse

Chiara Rusconi, Chan Y Cheah, Toby Andrew Eyre, David L Tucker, Pavel Klener, Eva Gine, Lara Crucitti, Cristina Muzi, Sara Iadecola, Gabriele Infante, Sophie Bernard, Rebecca Auer, Chiara Pagani, Monika Dlugosz- Danecka, Heidi Mocikova, Tom van Meerten, Emanuele Cencini, Ana Marín-Niebla, Michael E Williams, Piera Angelillo, Paolo Nicoli, Annalisa Arcari, Lucia Morello, Donato Mannina, Orsola Vitagliano, Roberto Sartori, Annalisa Chiappella, Roberta Sciarra, Piero Maria Stefani, Martin Dreyling, John F. Seymour, Carlo Visco

- 2000-2019 yılları arasında MHL tanılı ve SSS tutulumunun eşlik ettiği relaps/refrakter hastalar
- Primer amaç: İbruinib ve kemoterapi alan hastaların genel sağkalımını karşılaştırmak.
- 88 hasta

➢ **Median Genel Sağkalım: ibrutinib grubu: 16.8 ay; KT grubu: 4.4 ay**
➢ **Median Progresyonsuz Sağkalım: ibrutinib grubu: 13.1 ay; KT grubu: 3 ay**

Son söz…

Bazen subjektif olabilen
baş ağrısı gibi semptomlar
tam yanıtla izlenen
hastalarda bile göz ardı
edilmemeli
hastalığın beklenmedik bir tutulumunun göstergesi olabileceği unutulmamalıdır…

Kaynaklar

- Swerdlow S, Campo E, Pileri E, Harris N, Stein H, Siebert R. The updated who classification of hematological malignancies. The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
- Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA: a cancer journal for clinicians. 2016;66(6):443-59.
- Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, et al. Outcome of Deferred Initial Therapy in Mantle-Cell Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(8):1209-13. doi: 10.1200/jco.2008.19.6121.
- Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2018;132(16):1647-56.
- Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 2013;369(6):507-16.
- Bernard S, Goldwirt L, Amorim S, Brice P, Brière J, de Kerviler E, et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;126(14):1695-8.
- Mannina D, Loteta B. Ibrutinib treatment of mantle cell lymphoma relapsing at central nervous system: a case report and literature review. Case Reports in Hematology. 2017;2017.

VIII . Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi

Nadir ve Zorlu: Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücreli Neoplazm

Dr.Mesut TIĞLIOĞLU

KAYNAKLAR

- 1. Bueno C, Almeida J, Lucio P, et al. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. Haematologica. 2004 Jan;89(1):58-69.
- 2. Sozzani S, Vermi W, Del Prete A, et al. Trafficking properties of plasmacytoid dendritic cells in health and disease. Trends Immunol. 2010 Jul;31(7):270-7.
- 3. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. J Invest Dermatol. 2002 Nov;119(5):1096-102.
- 4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405.
- 5. Hirner JP, O'Malley JT, LeBoeuf NR. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: The Dermatologist's Perspective. Hematol Oncol Clin North Am. 2020 Jun;34(3):501-509.
- 6. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. Br J Dermatol. 2013 Sep;169(3):579-86.
- 7. Economides MP, Konopleva M, Pemmaraju N. Recent developments in the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Therapeutic advances in hematology. 2019;10:2040620719874733.

Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücreli Neoplazm

EPİDEMİYOLOJİ

- 2.500.000 kişide 1
- %0.44 hematolojik malignite

- Median yaş 67 (8–103 yıl)
- E/K 2.2 /1

- Sağkalım süreleri

20-39 yaş 8 ay
40-59 yaş 6.5 ay
≥60 yaş 4 ay

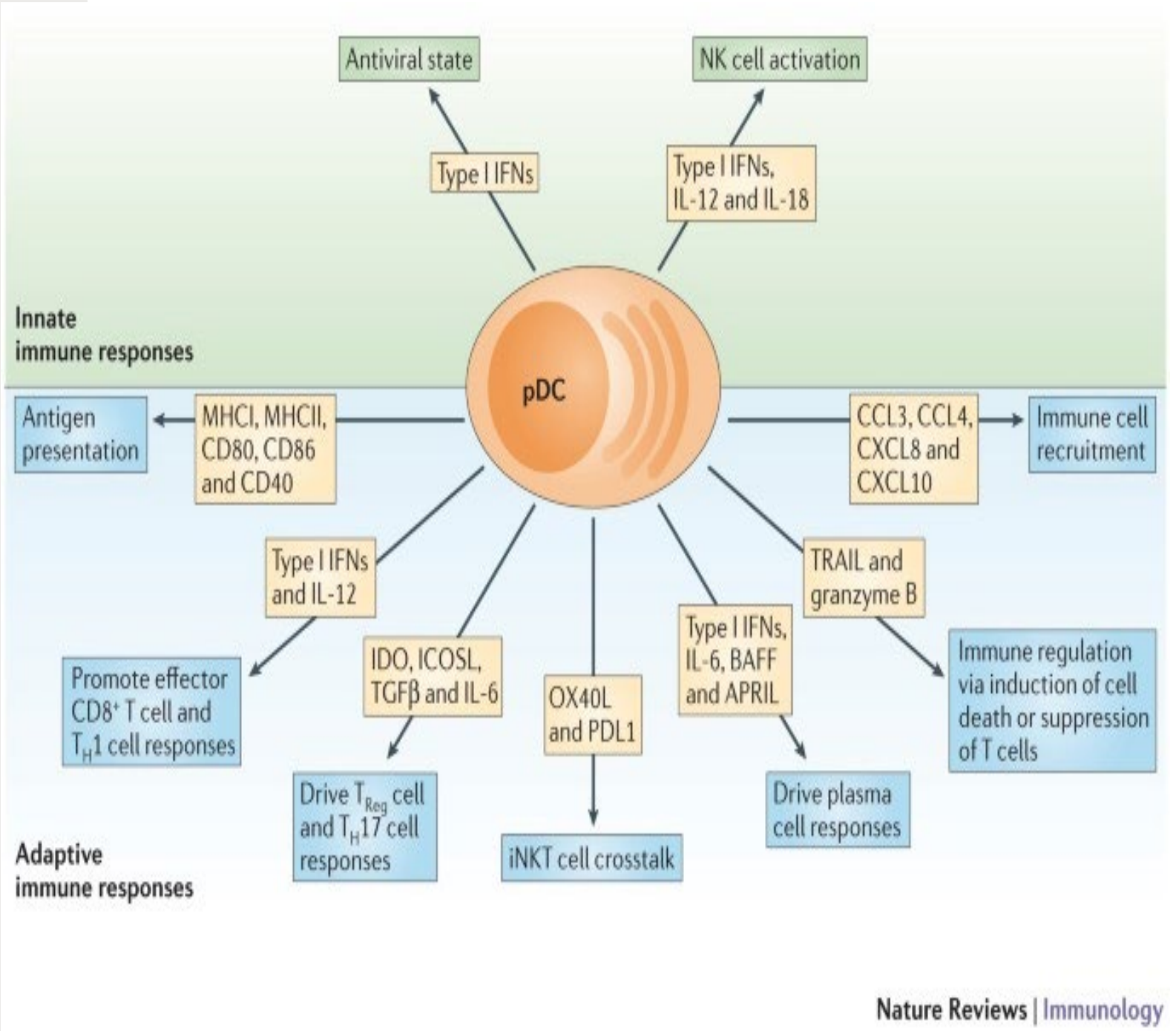
Plazmasitoid Dendritik Hücreler(PDH)

PDH

- Kemik iliği, lenfoid doku
- Cilt dokusu Ø

Psoriazis, Kontakt dermatit, SLE

- İmmun regülasyon
- Antiviral
- Yara iyileşmesi

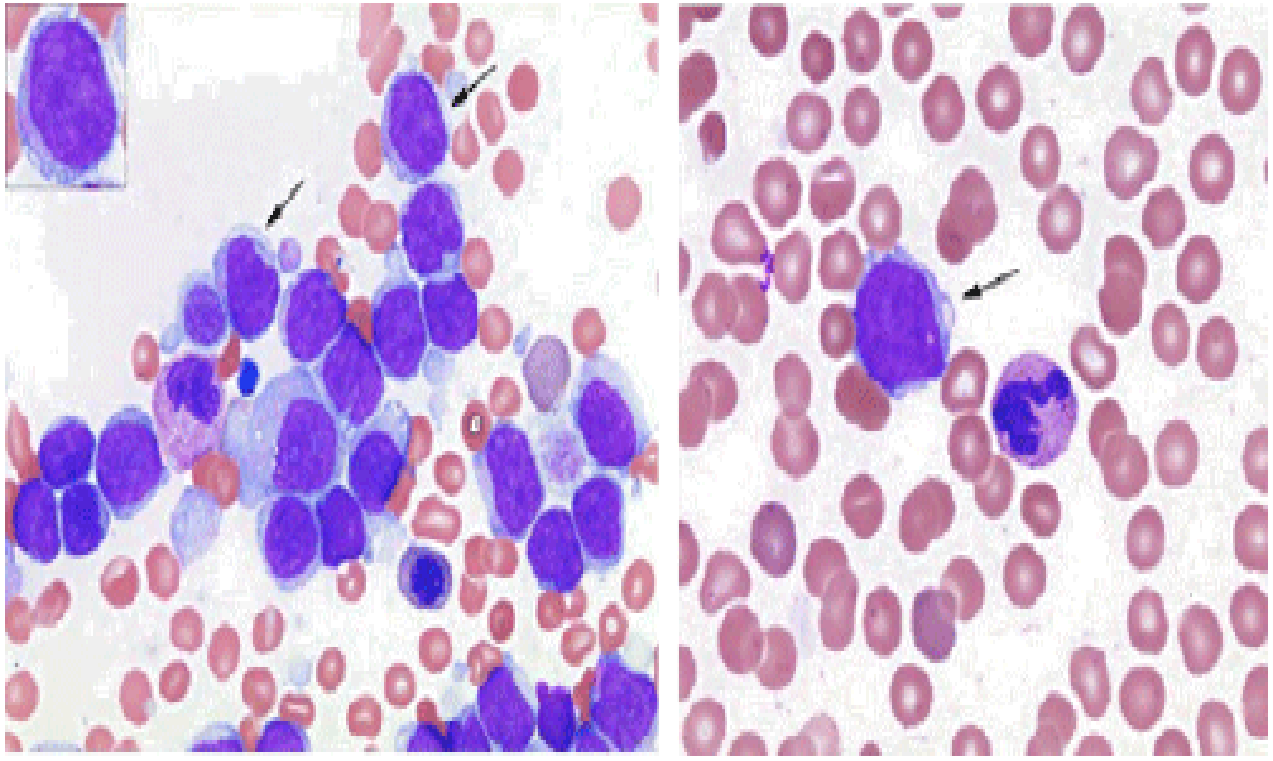


Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücre Neoplasm Sınıflama ve Tanı

WHO myeloid neoplasm and acute leukemia classification
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Acute leukemias of ambiguous lineage
Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
MPAL with t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged
MPAL, B/myeloid, NOS
MPAL, T/myeloid, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);*BCR-ABL1*
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);*KMT2A* rearranged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);*TCF3-PBX1*
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1–like
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

- *Başlangıç cilt bulguları (ekimoz,purpura ,nodül)*
- Biopsi

CD4, CD56, CD123, TCL1, BCL-2, CD303 ,TCF4



OLGU

69 Yaş Kadın

Dm Ht

Sağ Ayak Dorsum 5x5 Cm Nodül

Ortokromatik Çekirdekli Büyük Hücreler
Hiperkromatik Çekirdekli Ve Dar Sitoplazmalı Küçük Hücreler
Anjiyoinvazyon Sergileyen
Yaygın Karışık Bir Dermal Hücresel İnfiltrat

OLGU

- Soluk eritemli yamalar ile gövdede peteşiyal ve purpurik makülopapül
- Servikal, aksiller ve inguinal: 1-4 cm
- Periportal ,çöliak,interaortakaval ,periaortik 1-2.5 cm
- Asimetrik kortikal hipertrofi oval konturlarını kaybeden LAP

AYIRICI TANI

- Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma,
- Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ sitotoksik T hücreli lenfoma
- Primer kutanöz B hücreli lenfoma

TANI

- *Dermal monomorf blastik hücre infiltrasyonunu*
- *Blastik hücre infiltrasyonu sergileyen hiperselüler bir kemik iliği*

BPDHN

- İmmünohistokimyasal profil :

CD56 (+), CD123 (zayıf +), CD68 (+), CD4 (+), CD43 (+), Bcl-2 (+)

CD3 (-), CD8 (-), Pax-5 (-), CD45 (-),

TEDAVİ

- **CHOP**

✓Feuillard ve arkadaşları

✓23 hasta CHOP %86 CR

✓ Ortanca nüks süresi 9 ay

✓24 aylık takipten sonra genel sağkalım %25

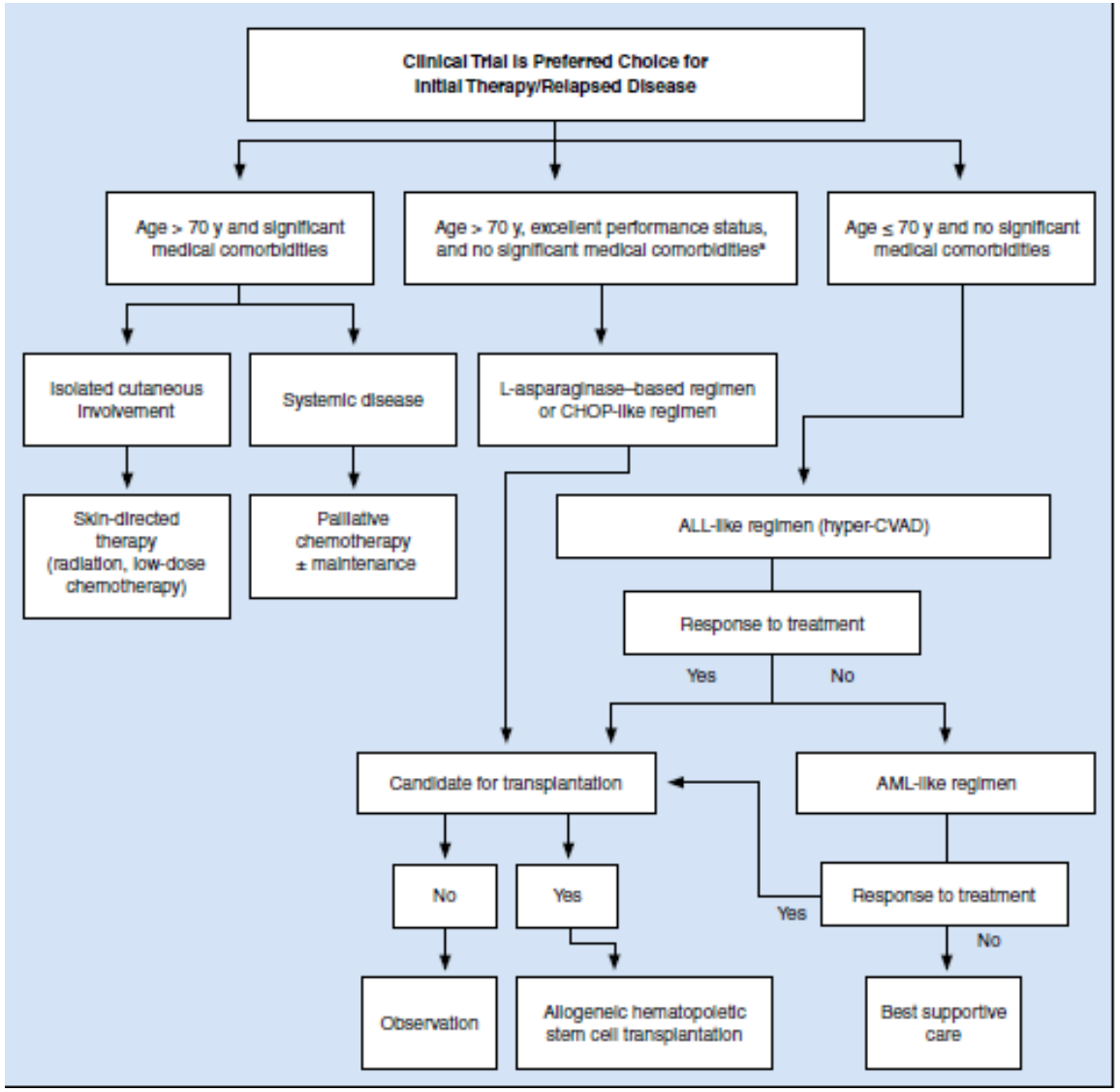
- **AML**

✓Dietrich ve arkadaşları,

✓Medyan takip süresi 13.8 ay

✓6 hastada %83 CR

✓PFS 8,6 ay ; OS 15 ay



TEDAVİ

- **ALL (hiper-CVAD)**

✓ Pemmaraju ve arkadaşları,

✓ hiper-CVAD 10 hasta %90 CR

✓ medyan yanıt süresinin 20 ay

✓ medyan OS 29 ay

✓ Pagano ve arkadaşları,

✓ 2005 ve 2011

✓ 26 (7) AML ve 15 (10) ALL (CR)

*__***Prospektif, randomize çalışmalar ALL benzeri rejimlerle daha yüksek bir yanıt oranı önermiştir.***__

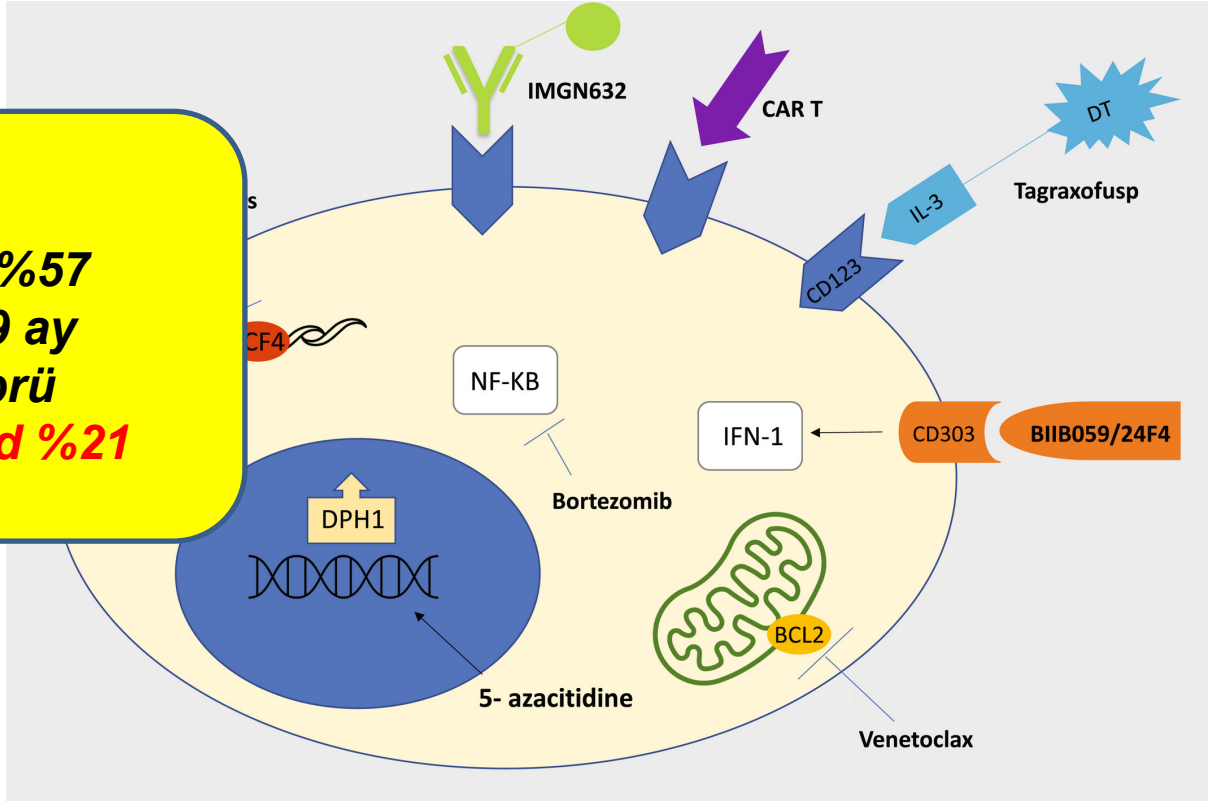
TEDAVİ

- hiper-CVAD

siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon ile dönüşümlü olarak yüksek doz metotreksat ve sitarabin ile yoğunlaştırılmış vinkristin, deksametazon ve asparaginaz dozları

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): A promising future in the era of targeted therapeutics

84 HASTA
- ✓ ***Yanıt :%75 CR: %57***
- ✓ ***Medyan CR 24,9 ay***
- ✓ ***%51 AKHN köprü***
- ✓ ***Kapiller kaçak send %21***



Cancer, Volume: 128, Issue: 16, Pages: 3019-3026, First published: 21 June 2022, DOI: (10.1002/cncr.34345)

Gaziantep’ten giderken….

- 0.04/100.000 %0.044 (*epidemiyoloji*)
- WHO myeloid neoplazm ve akut lösemi (*sınıflama*)
- Başlangıç cilt bulguları (ekimoz, purpura, nodül) (*klinik*)
- İmmünohistokimya (*tanı*)

CD56 , CD123, CD68 , CD4 , CD43, CD303 . Bcl-2

- ALL benzeri rejim (hiper-CVAD) (*tedavi*)
- TAGRAXOFUSP (gelecek)

KML Hastalarında Zeb1 geni ile miRNA-548-3pX ve miRNA-548-3p-aj Ekspresyon Düzeylerinin İncelenmesi

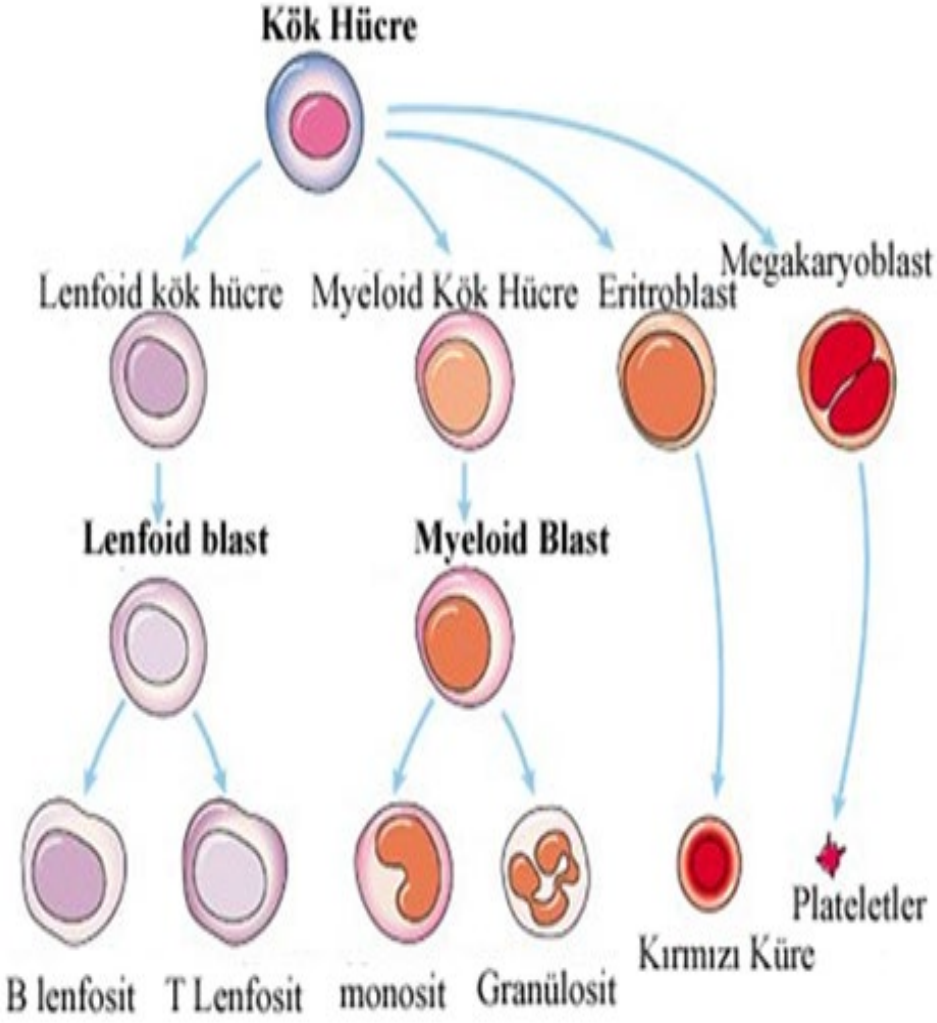
- **Hilal Akalın[1]**, Nuriye Gokce[1], Esra Akyürek[1], Gülşah Akyol[2], Yusuf Ozkul[1], Munis Dundar[1]
-

1. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, İç Hastalıkları Bilim Dalı

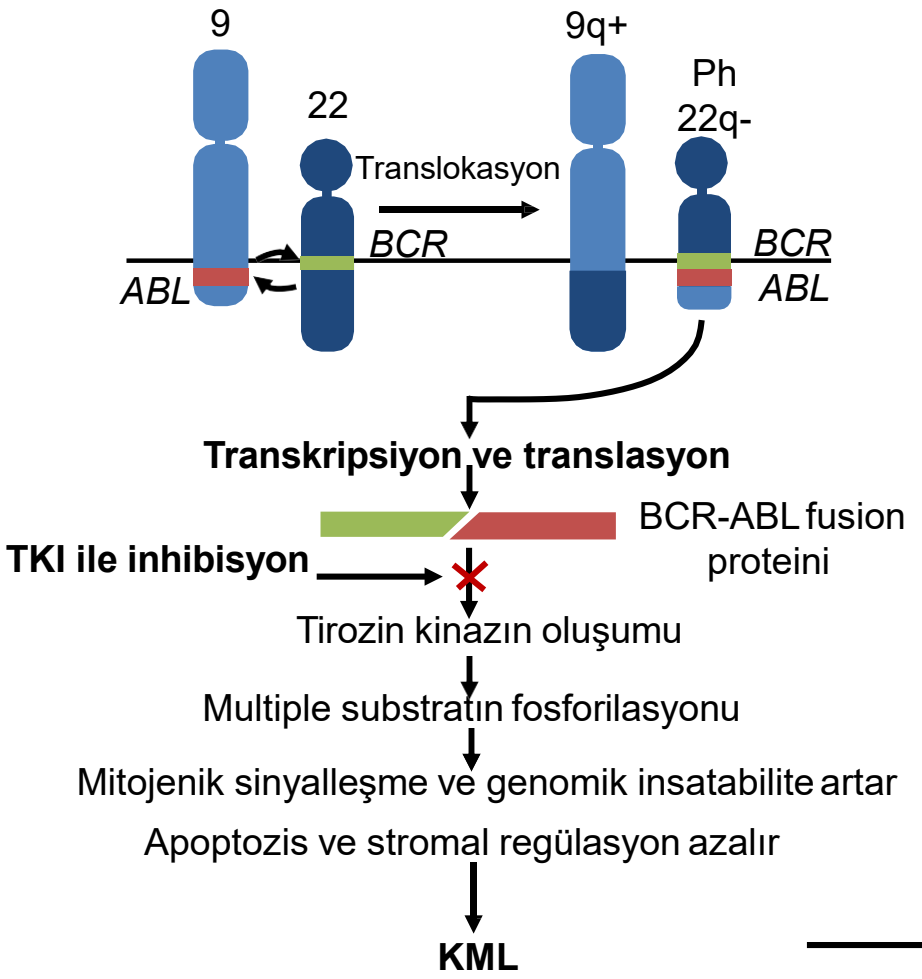
Sunum Akışı

- Lösemi, KML hakkında kısa bilgi
- Hippo sinyal yolağı ve Epitelyal Mezenkimal Geçiş
- Zeb1 geni işlevi
- Materyal- Metod
- Bulgular
- Tartışma ve Sonuç

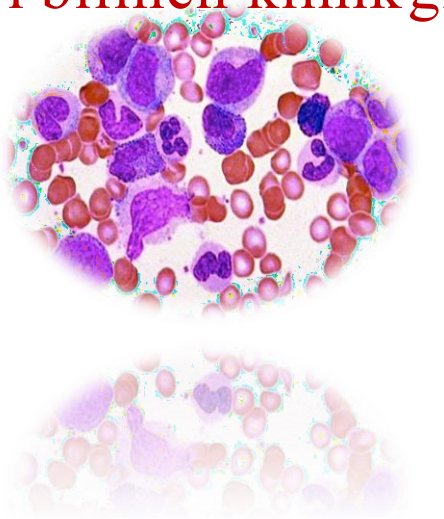
- Kan hücrelerinin üst düzey organizasyonla üretimi ve dengenin sürdürülmesi hematopoez olarak isimlendirilir.
- Lösemi kan hücrelerinde gerçekleşen kan ve kemik iliğini etkileyen bir kanser türüdür.
- Lösemiler köken aldıkları hücre tipine göre miyeloid ve lenfoid; maturasyon ve sağ kalım özelliklerine göre akut ve kronik olarak sınıflandırılan maling hücrelerden oluşan klonal bir hastalıktır.



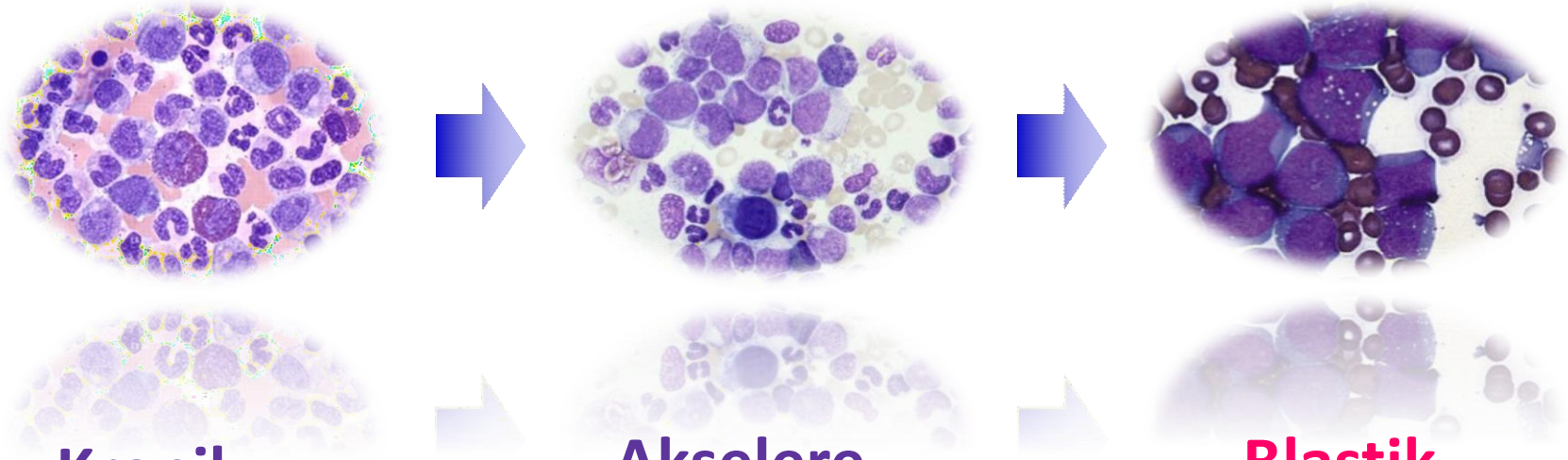
Kronik Myeloid Lösemi



- Kök hücre bozukluğu
- BCR-ABL onkogeni
- Myeloproliferasyon ile karakterize
- İyi bilinen klinik gidiş



KML Doğal Seyri



Kronik

Ortalama süre

5-6 yıl

Akselere

Ortalama süre

6-9 ay

Blastik

Ortalama yaşam süresi

3–6 ay

İleri fazlar

Tedaviye cevap var

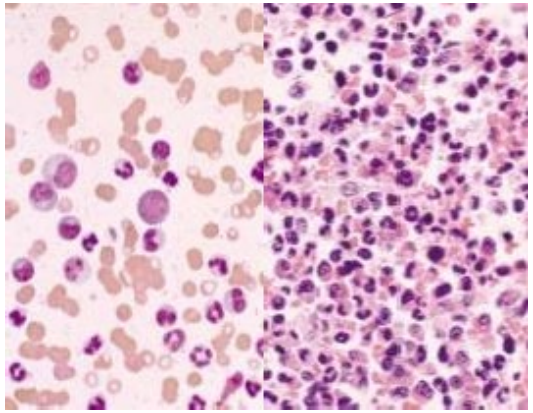
Tedaviye azalmış cevap

Tedaviye dirençli

KML tanısı

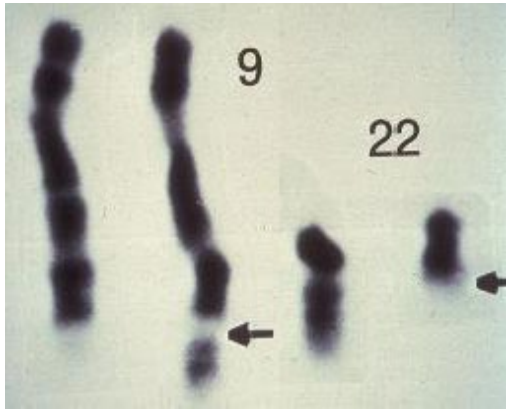
DUYARLILIK

Hematolojik	Sitogenetik		Moleküler
	Karyotype (Ph kromozomu)	FISH	PCR (BCR-ABL füzyonu)

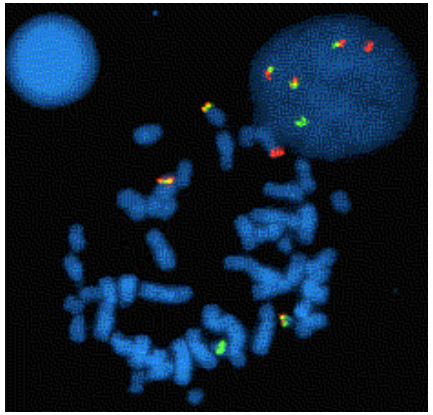


Periferik kan

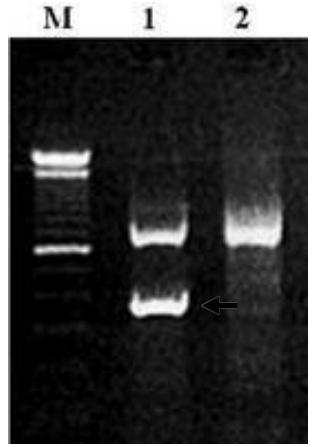
Kemik iliği (Myeloid hiperplazi)



Kromozomal translokasyon t(9;22)(q34;q11)

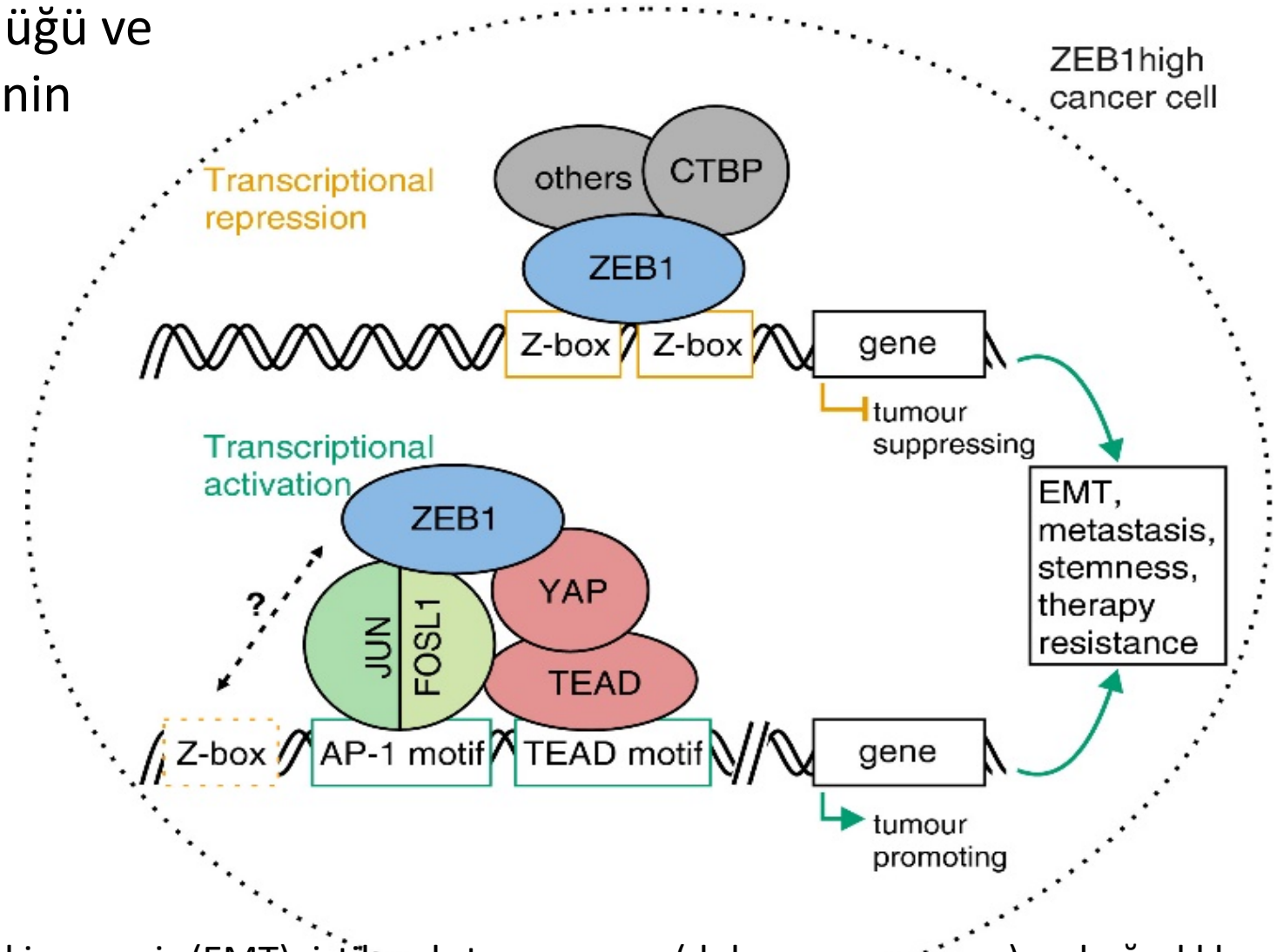


Anormal BCR-ABL
Kırmızı: BCR
Yeşil: ABL
Sarı: fusion



Anormal BCR-ABL
Lane 1: BCR-ABL+
Lane 2: BCR-ABL-

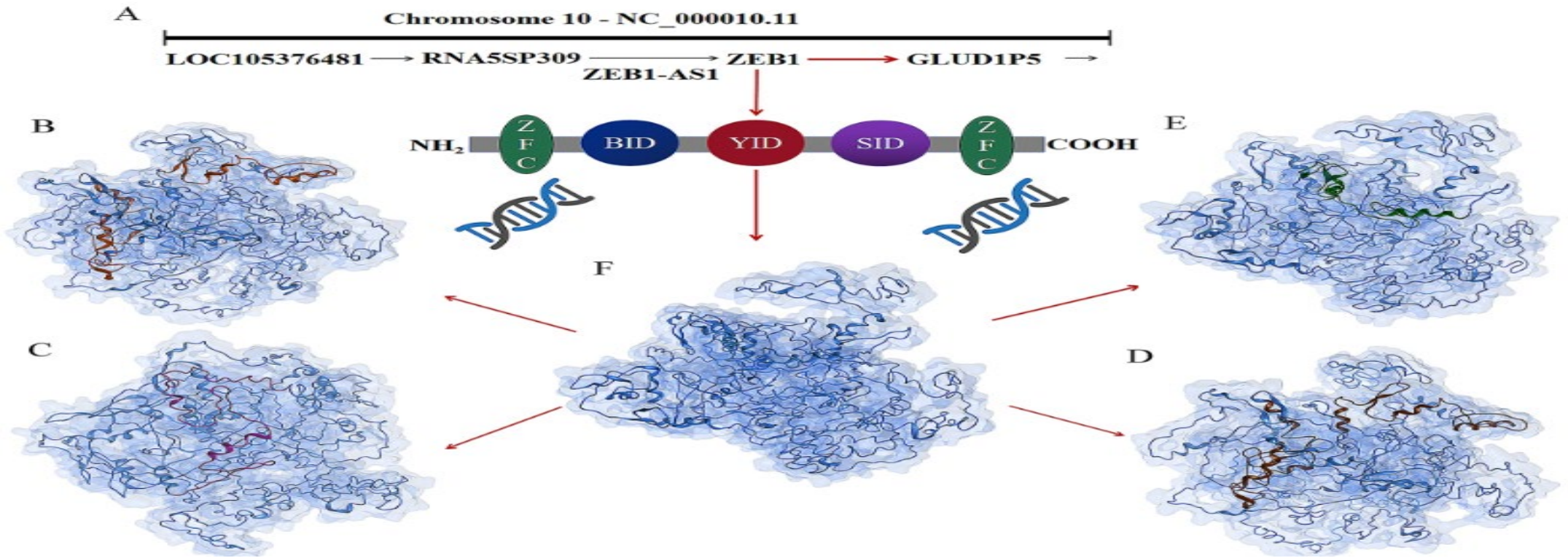
- Hippo Pathway
- Hippo sinyal yolağı,organ büyüklüğü ve rejenerasyonu,doku homeostazinin merkezi bir düzenleyicisidir.
  - Kansere bağlı ölümlerin büyük bir kısmından kanser metastazı sorumludur. Yüksek *YAP* veya *TAZ* aktivitesinin, hücrelerin temas inhibisyonundan ve apopitozdan kaçmasına olanak sağladığı ve ankrajdan bağımsız büyümeyi desteklediği bildirilmiştir



YAP veya *TAZ* aktivasyonu, epitelden mezenkime geçiş (EMT), istila, ekstravazasyon (doku arasına sızma) ve bağışıklık sisteminden kaçma gibi metastazla ilgili birçok süreci etkileyerek metastazi desteklemektedir.

ZEB1(çinko parmak E-kutusu bağlayıcı homeobox 1)

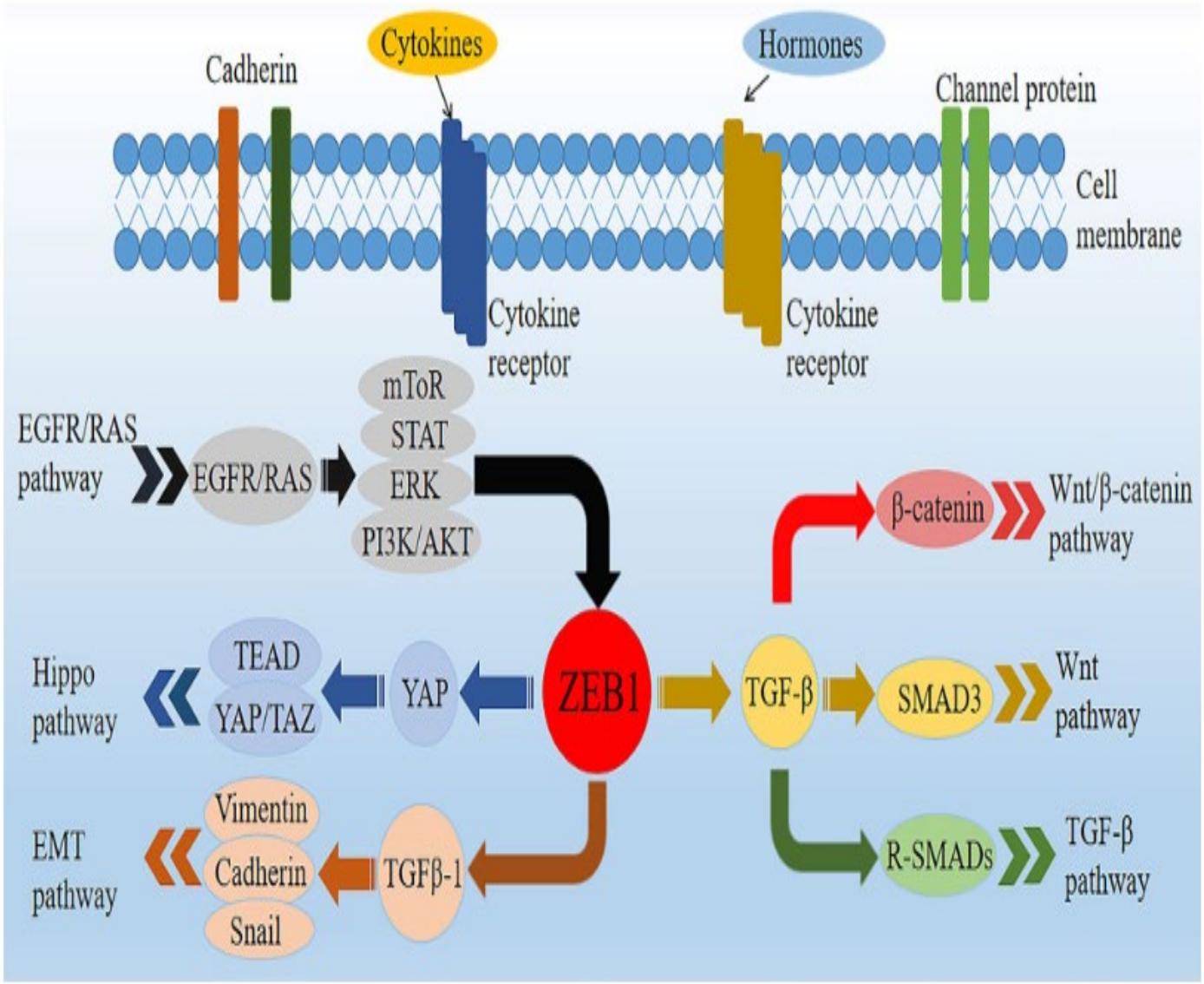
- Çinko parmak E-kutusu bağlayıcı homeobox 1 (ZEB1), embriyonik gelişim, fibroz ve tümör ilerlemesi gibi çok sayıda yaşam sürecine katılan epitelyal mezenkimal geçişte (EMT) önemli bir transkripsiyon faktörüdür.
- ZEB1'in anormal ekspresyonu, birkaç kanserde kötü prognoz veya kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. ZEB1, fibroz, kanser ve hatta kemorezistans oluşumuna katkıda bulunur.



- Dünyada en sık görülen ikinci ölüm nedeni olan kanserin tedavisi önündeki en büyük engel kanserin kendisi değil, kanser hücresinin plastisitesidir.
- Plastisite epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) adı verilen bir süreç tarafından yönlendirilmektedir. Çok sayıda çalışma, epitelyal-mezenkimal geçişin (EMT), kanser hücrelerinin kemoterapiye duyarlılığını etkileyen kritik bir süreci temsil ettiğini göstermektedir.
- EMT'nin aktivasyonunun yaygın olarak invazyon, metastaz, tümör nüksü ve tedavi direncine katkıda bulunduğuna inanılmaktadır.
- EMT Zeb, Snai, Slug ve Twist aile üyelerinin spesik transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenmektedir.
- ZEB1, EMT ilerlemesini modüle etmek için epitelyal/mezenkimal belirteçlerin (E-cadherin, N-cadherin ve vimentin gibi) ifadesini düzenler.

- ZEB1 ile ilgili sinyal iletim yolları.

Siyah oklar EGFR/RAS yolağı,
mavi oklar hippo yolağı,
kahverengi oklar EMT yolağı,
sarı oklar Wnt yolağı,
kırmızı oklar Wnt/β-katenin yolağı ve
yeşil oklar TGF-β'yi temsil eder.



Çalışmanın Amacı

ZEB1 ve YAP/TAZ'ı KML'deki potansiyel önemini araştırmak.

KML hastaların ilk tanı anı kanları ile MRD takibinde Tam moleküler yanıt aldıkları kanlarındaki ***ZEB1,YAP/TAZ*** genlerinin ekspresyon ifadelerini belirlemek.

Veri tabanlarındaki (TargetScan ve miRDB) etkileşim ağları taramalarından yola çıkarak ZEB1 genini hedef alan miRNA'ların: **miR-466**, **miR-548-3p-x**, **miR-548-3p-aj** ekspresyon ifadelerini belirlemek

HEDEFLER

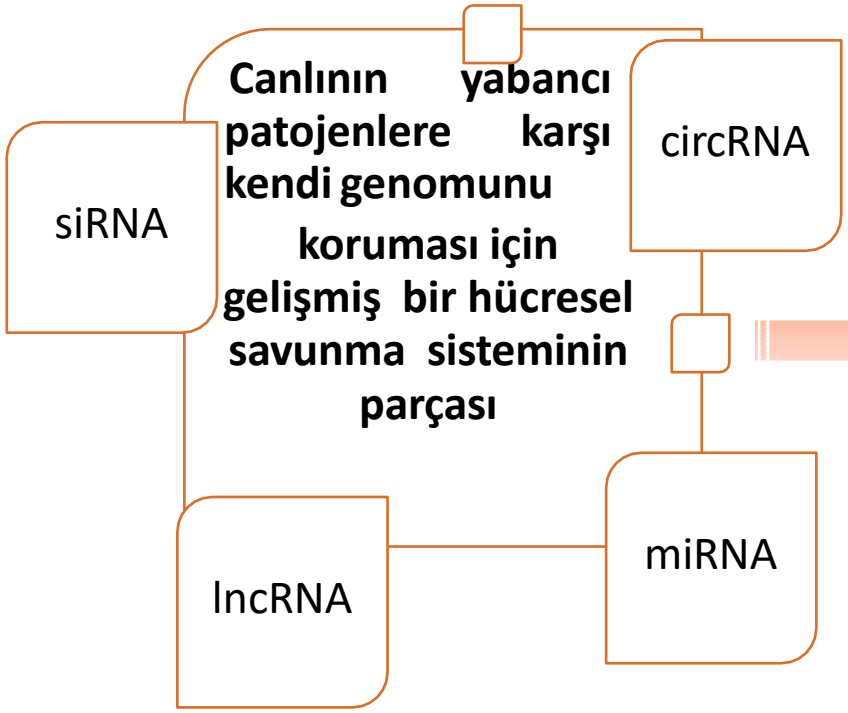
ZEB1'in ekspresyon profili– Gen- miRNA korelasyonlarının değerlendirilmesi

Bireysel tıp kapsamında daha etkin tedavi planı

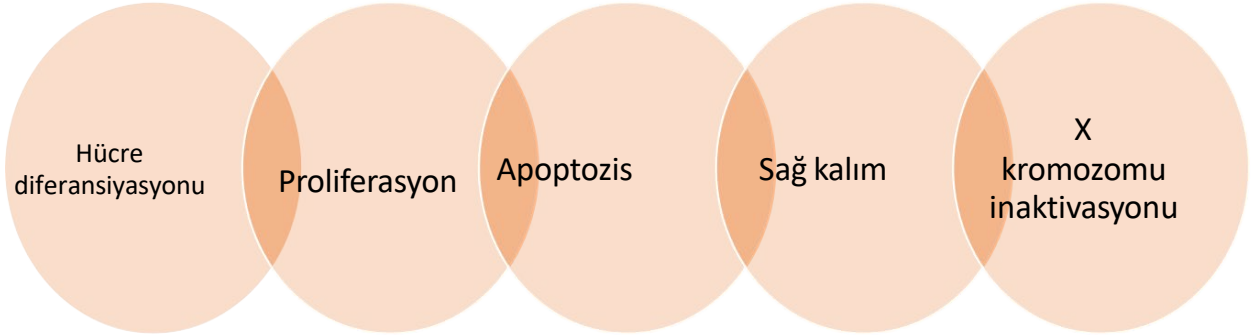
Onkogenik ya da tümör baskılayıcı bir fenotip sergilemesine dayanarak ileride bu genleri ve yolakları doğrudan hedef alan farklı epigenetik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi

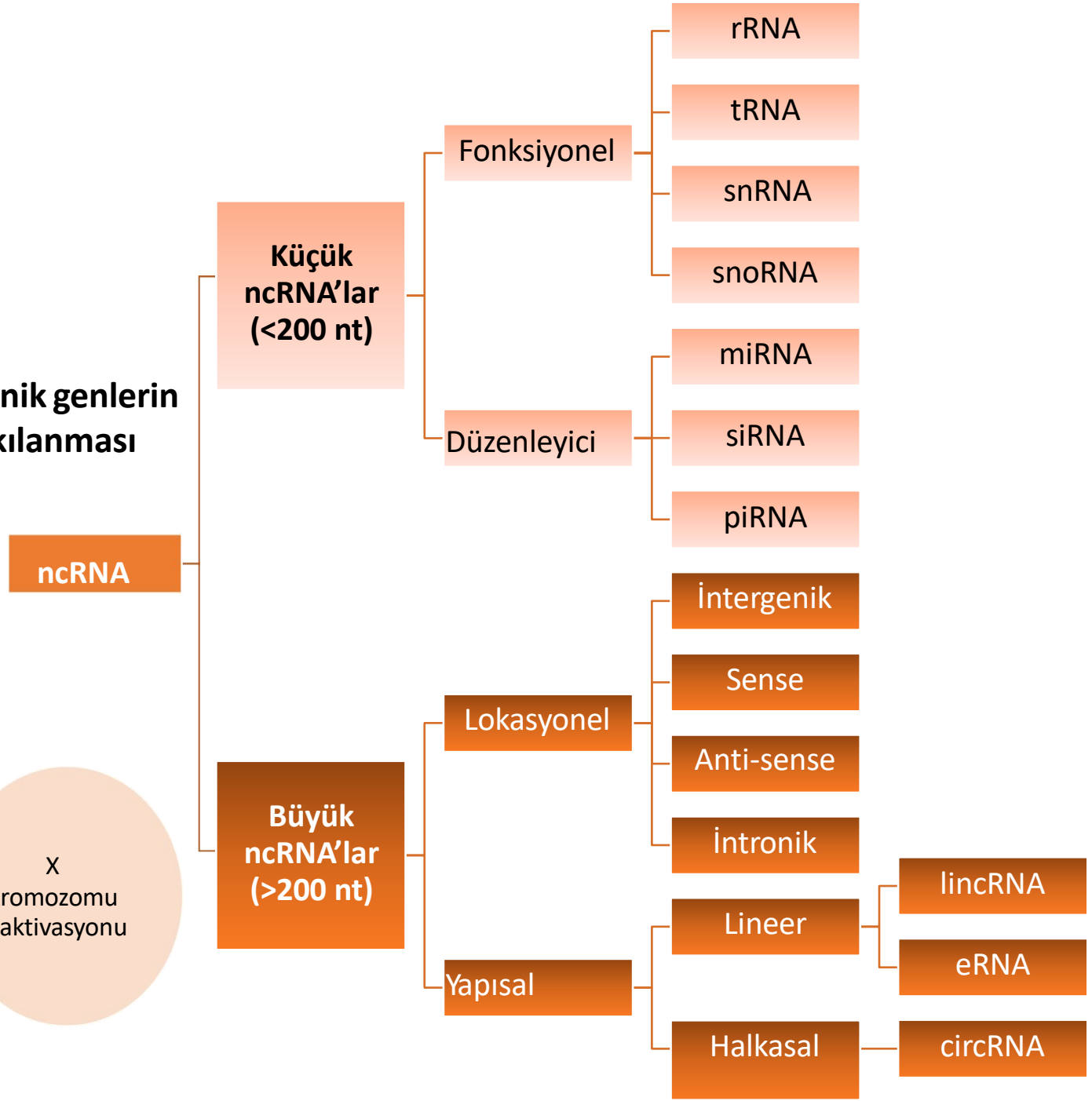
Prognostik açıdan biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı?? ?

Gen Regülasyonunda ncRNA



Endojenik genlerin baskılanması





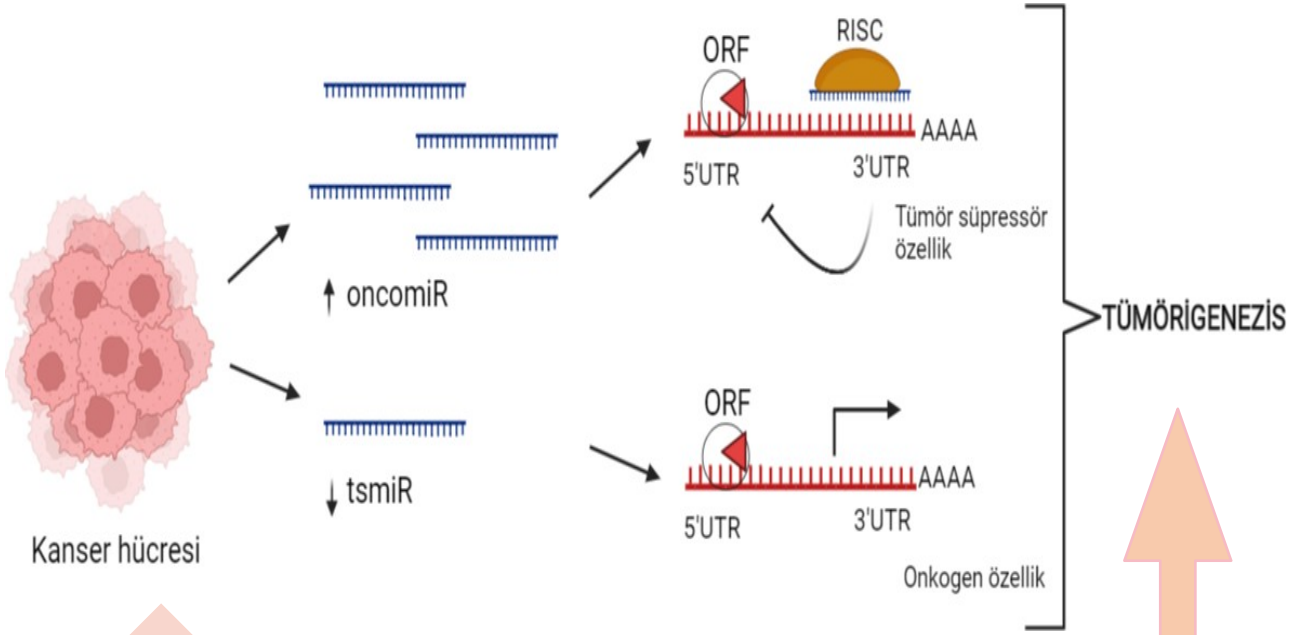
miRNA – Kanser Bağlantısı

Up-regülasyon

- TSG ekspresyon düzeyinde belirgin bir baskılanma

Down-regülasyon

- Onkogenlerin ekspresyon düzeyinde belirgin bir artış



Hücre proliferasyonu

Diferensiyasyon

Otofaji

Apoptozis

EMT

İnvaziv özellik

Uzak organlara metastaz potansiyeli

Gereç ve Yöntem

- Bu çalışma 2020-2022 yılları arasında Hematoloji Bilim Dalına başvuran KML (n=30) tanısı alan ayrıca Tıbbi Genetik Anabilim Dalında moleküler takipte olan hastalar ve kontrol grubu (n=35) olarak bu hastalara yaş ve cinsiyet bakımından benzeyen gönüllüler ile gerçekleştirilmiştir.
- Hasta gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan örneklerinin alınması ile RNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir. RNA izolasyonunu takiben ekpresyon çalışması için cDNA sentesi yapılmıştır. ZEB1 genine özgü problar kullanılarak ekspresyon çalışması gerçekleştirlmiştir. Elde edilen sonuçların analizi $2^{-\Delta\Delta CT}$ yöntemi kullanılarak gerçekleştirlmiştir. İstatistiksel analiz GraphPad Prism version 8.4.3 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

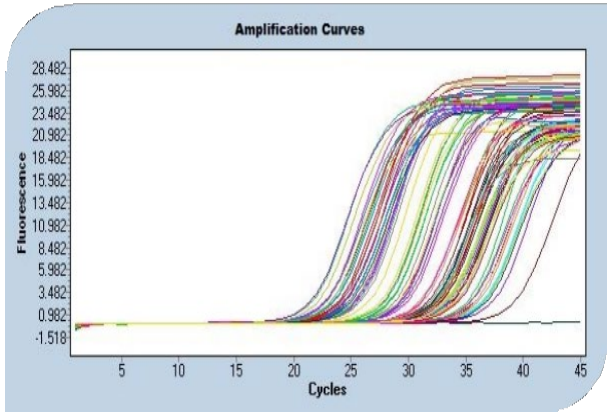
Deneysel Akış

EDTA'lı kan alımı

Total RNA İzolasyonu

RT-qPCR Yöntemi Kullanılarak Hedef Genlerin mRNA Ekspresyon Düzeylerinin Kantifikasyonu

- mRNA Ekspresyonu için cDNA Sentezi
- mRNA Ekspresyonu için qPCR Aşaması



- Total RNA'dan cDNA Sentezi
- miRNA Ekspresyonu için qPCR Aşaması

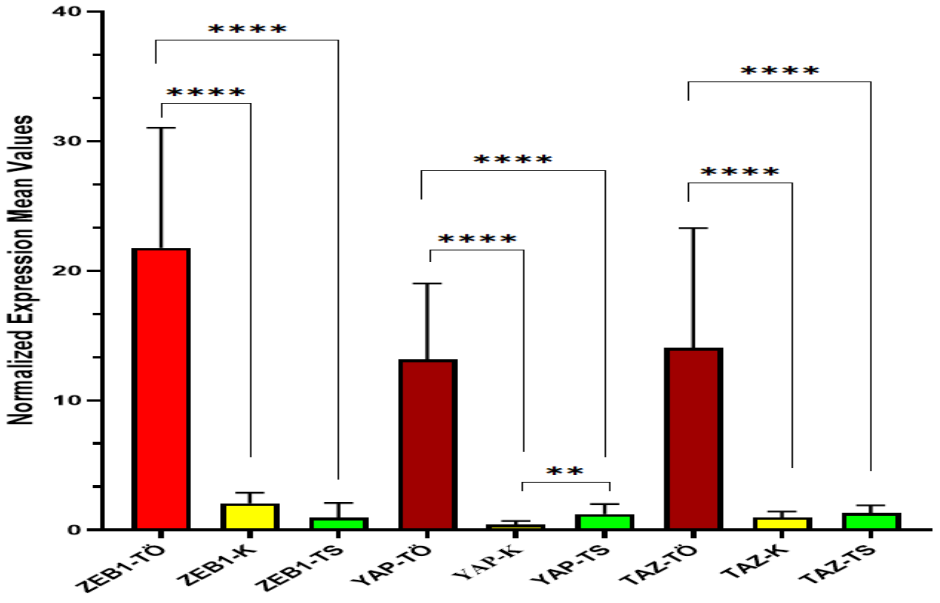
RT-qPCR Yöntemi Kullanılarak Hedef miRNA'ların Ekspresyon Düzeylerinin Kantifikasyonu

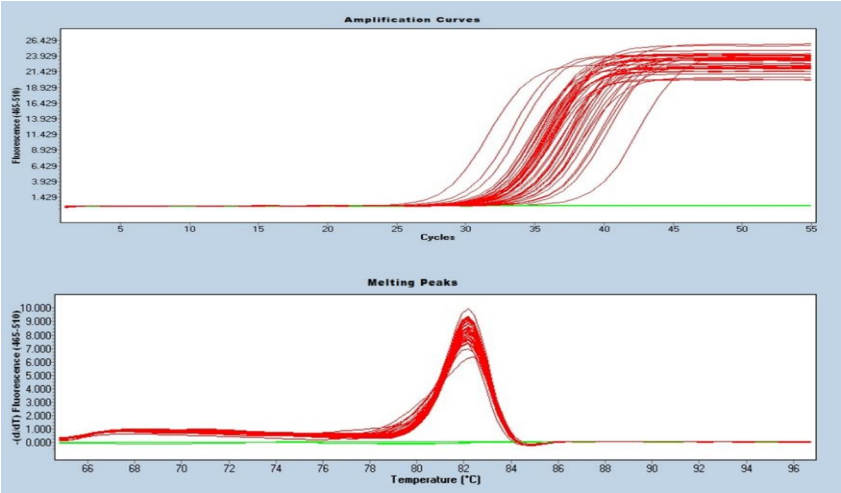
Verilerin istatiksel analizi

- IBM SPSS Statistics, Version 26

Deneysel bulgular – Klinik parametreler arası korelasyonun değerlendirilmesi

HEDEF GENLERE AİT mRNA EKSPRESYON ANALİZİ BULGULARI

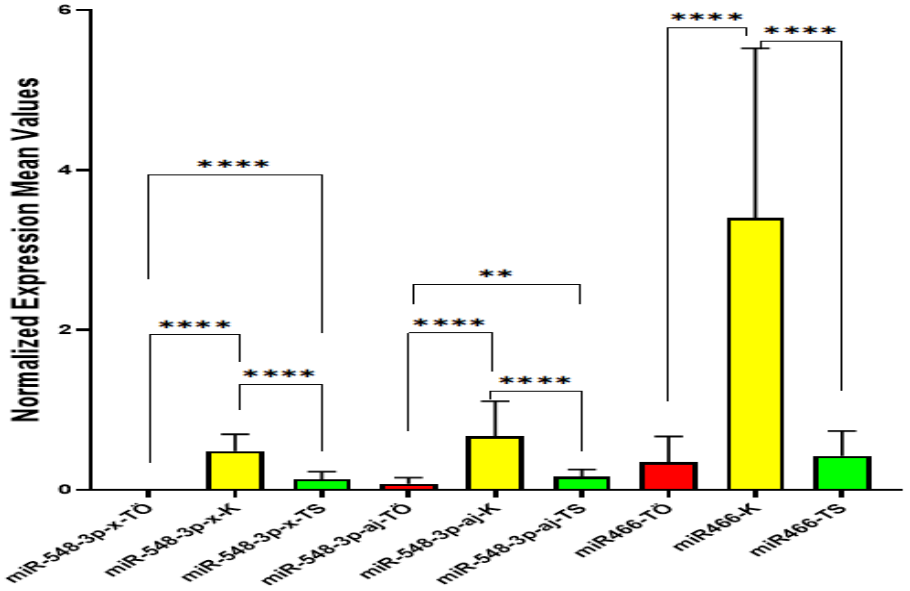


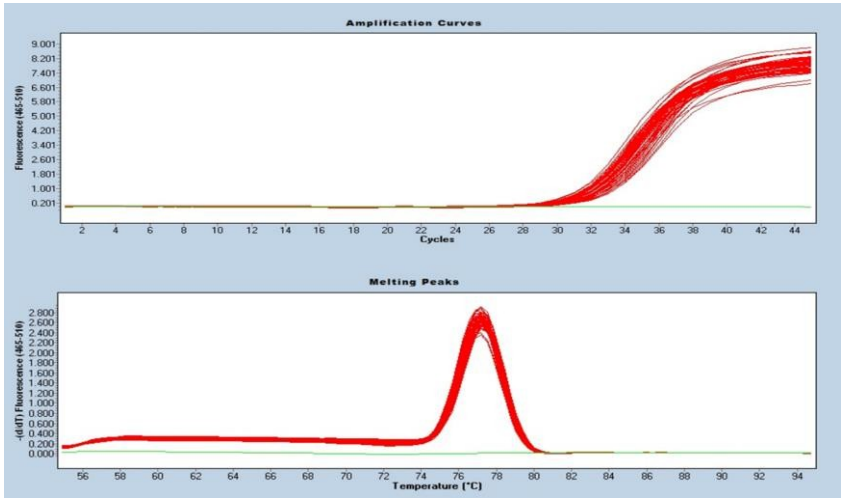


wilcoxon	p	Anlamlılık
Zeb1-ts vs Zeb1-tö n=25/29	<0,0001	****
Yap-ts vs Yap-tö n=28/28	<0,0001	****
Taz-ts vs Taz-tö n=26/30	<0,0001	****

****P<0.0001

miRNA EKSPRESYON ANALİZİ BULGULARI





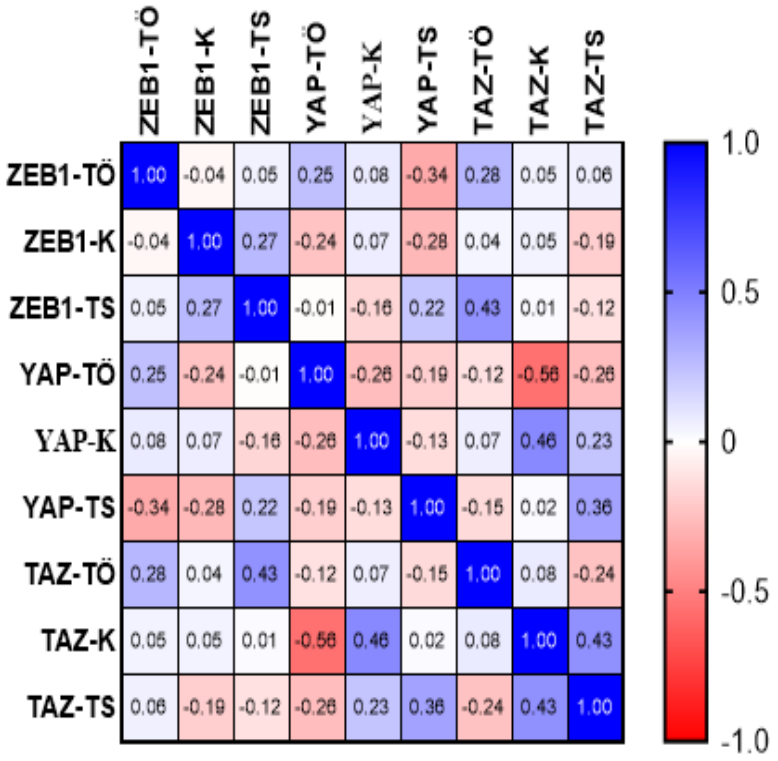
wilcoxon	p	Anlamlılık
miR-548-3p-x-TÖ vs. miR-548-3p-x-TS	<0,0001	****
miR-548-3p-aj-TÖ vs. miR-548-3p-aj-TS	<0,0001	**
miR466-TÖ vs. miR466-TS	<0,0001	ns

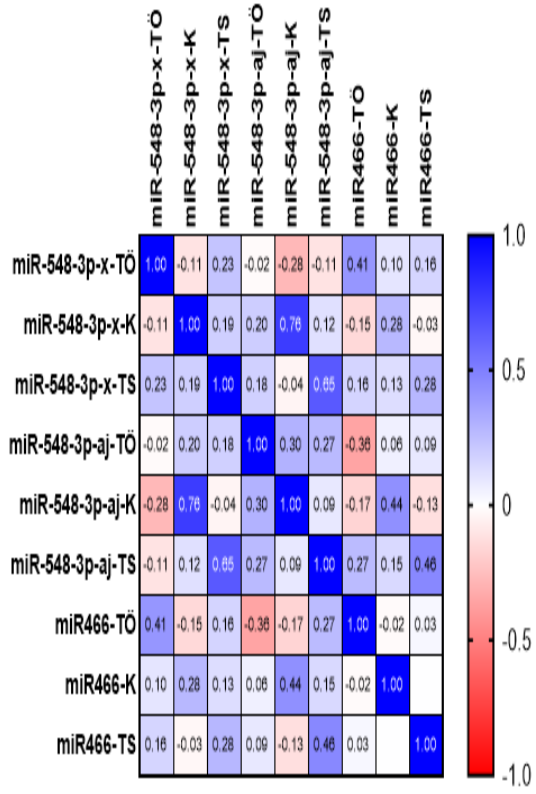
****p<0.0001

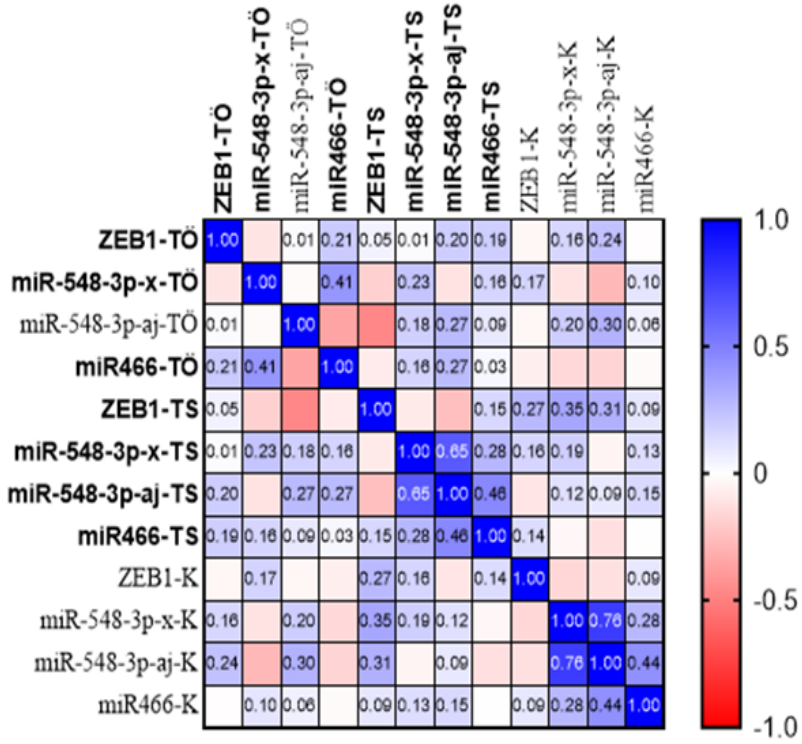
**p≤0.05

ÇALIŞILAN GEN ve miRNA'LAR'IN ARASINDAKİ KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Spearman's rho (ρ)







Sonuç ve Tartışma

- Çalışmamızda KML'de tedavisi öcesi ZEB1 ekspresyonunun ve YAP/TAZ genlerinin ekspresyonunun yüksek olması bu genlerin KML deki potansiyel önemini ortaya koymaktadır.
- ZEB1'in KML için tanısal ve prognostik belirteç olarak potansiyele sahip olabilir. Bu potansiyelin, spesifik moleküler mekanizmalarla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

- P53, tümörijenez ve tümör ilerlemesinde rol oynayan iyi bilinen bir tümör baskılayıcı olarak hizmet eder. P53'ün ekspresyonunun ve fonksiyonunun, ZEB1, Snail ve Slug dahil olmak üzere çeşitli çinko parmak transkripsiyon faktörlerinden doğrudan veya dolaylı olarak etkilenebileceği bildirilmektedir. Son zamanlarda, Fu ve arkadaşlarının bulguları, ZEB1 silinmesinin, p53 proteininin stabilizasyonu ve aktivasyonu ile sonuçlandığını ve böylece meme epitelyal tümörlerinin büyümesini ve ilerlemesini inhibe ettiğini gösterdi.

- PTEN/PI3K/AKT sinyal yolu, hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, istilasını ve metastazı modüle ederek çoklu tümörün başlaması ve ilerlemesinde hayati bir rol oynar. Yakın tarihli bir çalışmada, miR-205, ZEB1'in aşağı regülasyonu yoluyla AKT/mTOR sinyal yolunun aktivasyonunu baskılar ve EMT'yi tersine çevirir ve böylece glioblastoma hücrelerinin göçünü ve istilasını engeller.

- Ek olarak, PTP4A1, PI3K/AKT yolunun aktivasyonu ile birlikte ZEB1'i yukarı regüle ederek intrahepatik kolanjiokarsinomda proliferasyonu ve istilayı destekler.

- Lanlan Li(2021) ve ark. ZEB1'in proliferasyonu engelleyebileceğini ve p53 ekspresyonunu teşvik ederek AML hücrelerinin farklılaşmasını indükleyebileceğini gösterdi. Klasik PI3K sinyal yolu yoluyla siklin D1'i aktive ederek hücre büyümesi ve proliferasyonunun düzenlenebileceği gösterilmiştir.
- Yine Li ve ark ZEB1 susturma işleminin p53 ifadesini destekleyebileceğini ve ZEB1 ile p53 arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu nedenle AML tedavisinde yukarıdaki P53 aktivatörlerine ek olarak ZEB1 için spesifik inhibitörler geliştirilerek sağ kalıma etkisi araştırılmaya değer olarak

- Bizim bu çalışmamıza göre Acaba KML de tedavi seçeneği olarak ZEB1 inhibitörleri kullanılabilir mi?
- Veya ZEB1'in ekspresyonunun azalmasına kısmi sebep olarak çalıştığımız miRNA 548-3p-x ve miRNA-548-3p-aj lar üzerinden teropatik ajanlar üretilebilir mi?
- Ayrıca ilerde KML de MRD takibinde olup moleküler yanıt vermeyen hastalarında olduğu daha geniş çalışma planlanarak ZEB1 geninin İlaç direncindeki etkisi ortaya konulursa bu gene hedef inhibitörler veya bu geni hedef alan kısmi miRNA lar gibi daha kuvvetli miRNAlar teropatik ajan olarak kullanılabilir.

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

SÖZLÜ BİLDİRİLER

bistur Turizm & Organizasyon

09-11 Eylül 2022

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Akut Miyeloid Lösemide Cohesin Mutasyon ve Ekspresyon Profilinin kapsamlı analizi ve Prognostik Önemi

Yazarlar : Doç.Dr. Dilara Fatma AKIN BALI

Kurum : Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Niğde

GİRİŞ - AMAÇ

Akut miyeloid lösemi (AML), erişkin löseminin en sık görülen tipidir, kötü prognozla karakterizedir. Kohezin, kardeş kromatid kohezyonuna, homolog rekombinasyona, DNA replikasyonuna aracılık eden, 3 boyutlu genom organizasyonundan sorumlu STAG1, SMC1, SMC3, RAD21 ve SCC3 gibi 12 kor proteinden oluşan çok alt birimli evrimsel olarak korunmuş protein kompleksidir. Kohezin kompleksindeki anomaliler, hematopoietik ve progenitör kök hücrelerin kendi kendini yenileme kabiliyetine katkı sağlayarak miyeloid malignitelerin patogenezinde etmektedir, ancak bu fenotipin arkasındaki mekanizmalar tam olarak açıklanmamıştır. İlginçtir ki, bozulmuş kohezin fonksiyonunun genom çapında kromatin erişilebilirliğini değiştirdiği, bunun sonucunda GATA2, RUNX1, ERG, GATA1 ve STAT5 gibi önemli transkripsiyon faktörlerinin bağlanma bölgelerinde artan erişilebilirlik (kromatin remodelleme etkisi) ile sonuçlandığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Bu çalışmamızda kohezin kompleksini oluşturan genlerde mutasyonlarının ve ekspresyon profilinin biyoinformatik veri tabanlarını ve araçları kullanılarak kapsamlı olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

METOD

AML cohortunun (n=872) DNA, RNA seq ve demografik/ klinik verileri cBioPortal veri tabanından elde edildi. Kohezin kompleksi oluşturan 12 genin ekspresyon profili ve sağ kalım eğrileri GEPIA ile analiz edildi. Belirlenen mutasyonların AML için onkojenik/patojenik tahmini için PolyPhen-2, SNAP ve OnkoKB biyoinfornatik araçları kullanılarak analiz edilmiştir. Mutasyona uğrayan proteinlerinin hücresel süreçlerdeki fonksiyonel ilişkilerini belirlemek için STRING ağ analizi gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

12 gende tespit ettiğimiz 92 mutasyonun; 34'ü missense, 22 nonsense, 22 frame shif insersiyon/delesyon, 14 splice bölge mutasyonu olduğu belirlenmiştir. Mutasyon görülme frekansı en yüksek ve anöplödi ile ilişkisi olduğu bilinen STAG2'de (%5), AML cohortunda mutasyon saptanmayan 2 gen ise sırasıyla SMC1B ve CDC5A' dır. Tespit edilen mutasyonların 73'ünün en az bir tahmin biyoinformatik aracı tarafından patojenik/ onkojenik karakterde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, STAG2 ve WAPL genlerinde homozigot allel kaybı ile sonuçlanan derin delesyon tespit edilmiş, onkogenik protein artışına neden olan gen amplifikasyon anomalisi ise RAD21 ve SMC1A'da tespit edilmiştir. Önemli olarak; STAG2 için 24 mutasyon, RAD21 için 14 mutasyon sürücü mutasyon özelliğindedir.Yine SMAC1;MAU2 mutasyon birlikteliği ve SMAC1; WAPL mutasyon birliktelikleri istatistiksel olarak anlamlı derecede AML için risk getirici özellikte olarak saptanmıştır ($p<0.05$). 12 genin önemli domainlerini kodlayan genlerde fonksiyon değiştirici etkisi olan mutasyonlar tespit edilmiştir: STAG1' in STAG domaini kodlayan 8 ekzon 9. intron sınırındaki p.C176Lfs*2 ve p.E194Gfs*12 mutasyonları evrimsel süreçte türler arasında 100% korunmuş splice bölgesinde bulunmasında, bu mutasyonun STAG1 m-RNA ifadesinde değişkenliğe sebep olması muhtemeldir. Kohezin kompleksi, kohezinin SMC1 ve SMC3 alt birimlerinin ATPase aktivitesine bağlı şekilde Scc2/NIPBL-Scc4/MAU2 yükleme kompleksi tarafından DNA'ya yüklenir. Alt birimlerinin bağlanma noktalarında olan; SMC3 'ün ATPase domaini üzerinde bulunan p.X44_splice ve p.S39R mutasyonları; coiled coilde olan truncated protein oluşumuna neden olan p.R254* nonsense ve p.R381Q missense mutasyonları bu bağlanmayı olumsuz etkileyici, patojenik olduğunu belirledik. m-RNA ekspresyon prpfili sonuçlarımıza göre; AML örneklerinde sağlıklı dokulara göre REC8, PDS5B, MAU2 ve CDC5A m-RNA ekspresyon seviyeleri yukarı (up) regüle edilmiştir ($p<0.01$). Prognostik belirteç kabul edilen gen ifadesinin sağ kalım üzerine olan etkisi ise yükselmiş REC8 ifadesi için anlamlı olarak belirlendi ($p=0.024$).

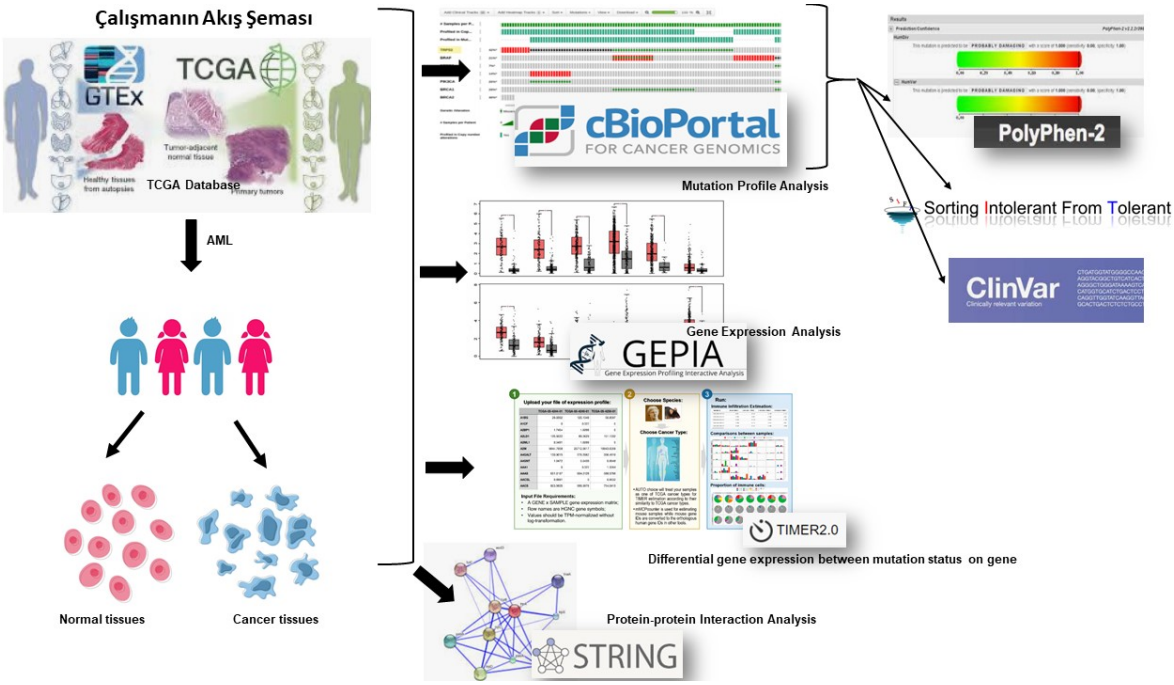
SONUC

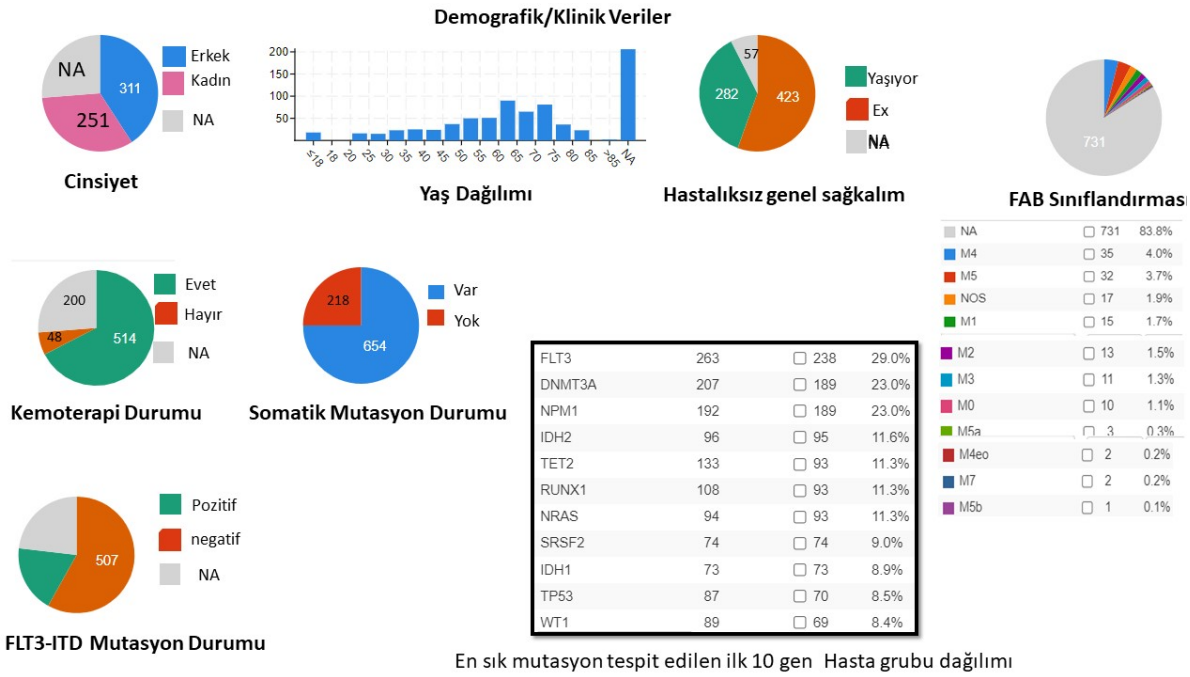
Farklı kanserlerde tümor baskılayıcı olarak bilinen REC8, AML için onkogenik özellik göstermişken yine anti-tümör özelliği bilinen PDS5B'nin artmış m-RNA seviyesi AML için prognoz seyrini iyileştirebilir. STAG1, RAD21, SMC3,SMC1A ve REC8 AML için yeni terapötik hedef olabilecek, lösemi patogenezine olumsuz katkıları bulunduğunu çalışma sonuçlarımız göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER

Akut miyeloid lösemi, kohezin kompleksi, mutasyon, gen ekspresyon profili, prognostic biomarker

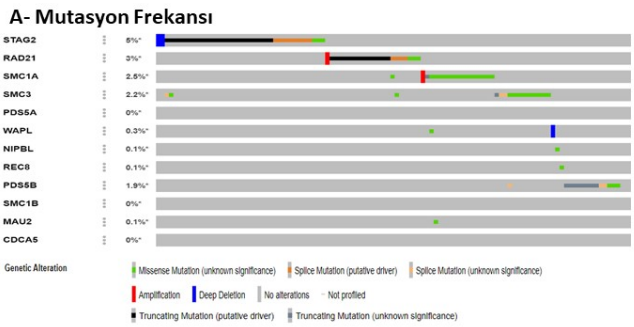
VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ 09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

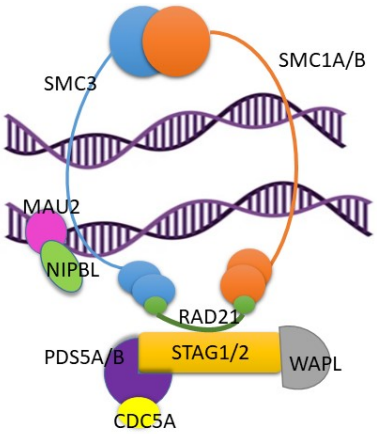




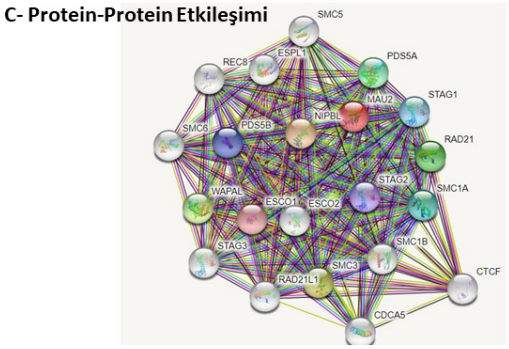
FLT3	263	238	29.0%
DNMT3A	207	189	23.0%
NPM1	192	189	23.0%
IDH2	96	95	11.6%
TET2	133	93	11.3%
RUNX1	108	93	11.3%
NRAS	94	93	11.3%
SRSF2	74	74	9.0%
IDH1	73	73	8.9%
TP53	87	70	8.5%
WT1	89	69	8.4%

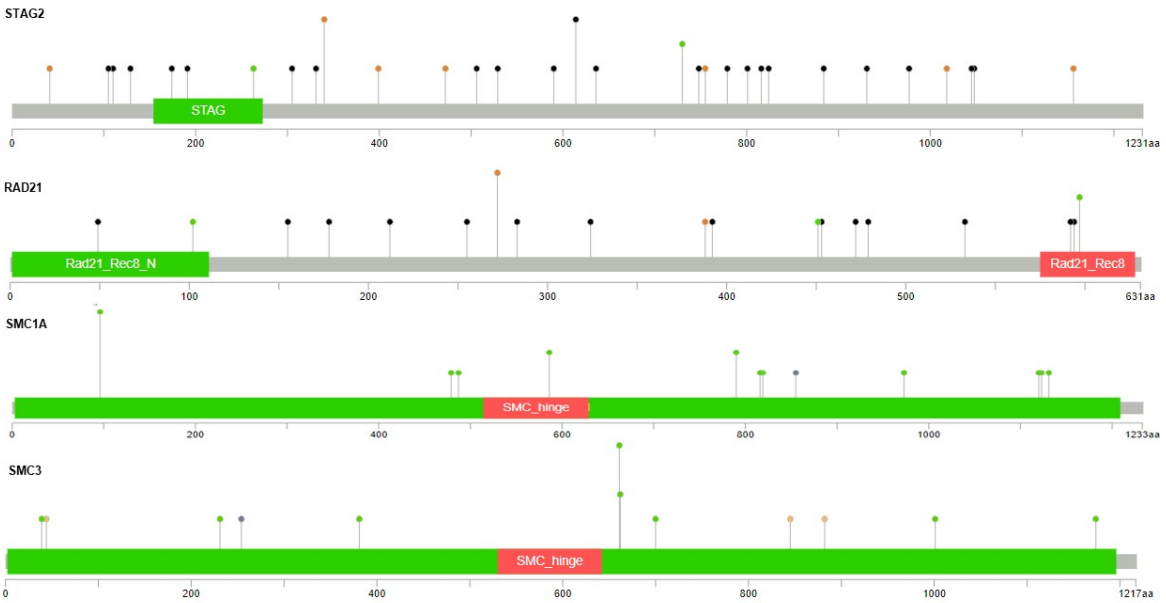
En sık mutasyon tespit edilen ilk 10 gen Hasta grubu dağılımı



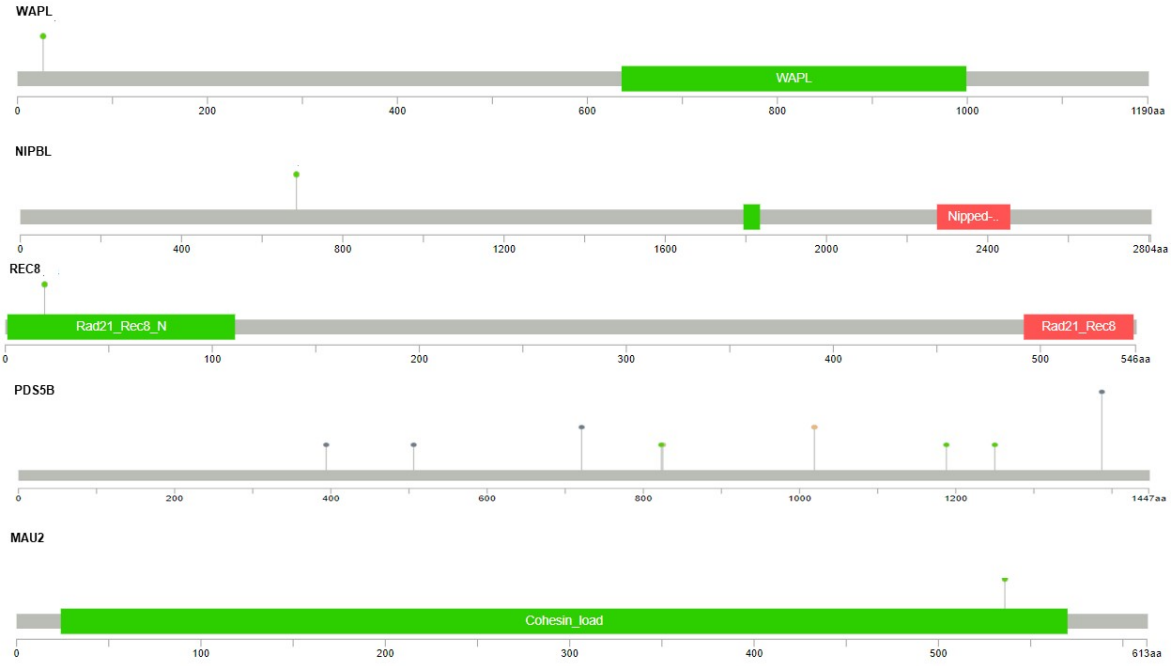


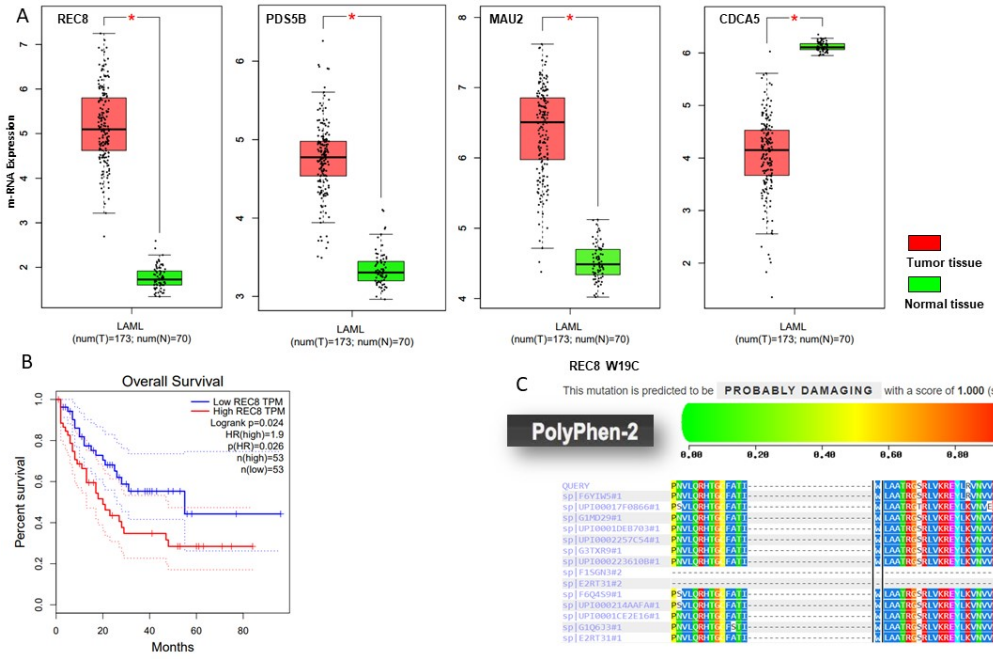
B- Kohezin Kompleksi





Kohezin Kompleksi genleri yapısal görüntüleri ve tespit edilen mutasyonlar


WAPL
WAPL
0
200
400
600
800
1000
1190aa
NIPBL
Nipped-...
0
400
800
1200
1600
2000
2400
2804aa
REC8
Rad21_Rec8_N
Rad21_Rec8
0
100
200
300
400
500
546aa
PDS5B
0
200
400
600
800
1000
1200
1447aa
MAU2
Cohesin_load
0
100
200
300
400
500
613aa


A
REC8
PDS5B
MAU2
CDCA5
m-RNA Expression
LAML
(num(T)=173; num(N)=70)
Tumor tissue
Normal tissue
B
Overall Survival
Low REC8 TPM
High REC8 TPM
Logrank p=0.024
HR(high)=1.9
p(HR)=0.026
n(high)=53
n(low)=53
Percent survival
Months
C
REC8 W19C
This mutation is predicted to be PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)
PolyPhen-2
0.00
0.20
0.40
0.60
0.80
1.00

No	Gen	Nt değişimi	Rs Numarası	Değişim Tipi	Lokalizasyon	AA pozisyonu	Kanser Tipi	Taşıyan birey sayısı	Klinik Etki		
									Poly-Phen2 (skor)	SIFT (skor)	OnkoKB
M-1	STAG2	c.123+1G>T		Splice bölge mutasyonu	-	X41_splice	AML	8	NA	NA	Likely oncogenic
M-2	STAG2	c.314C>G		Nonsense mutasyon	Exon-6	S105*	AML	17	NA	NA	Likely oncogenic
M-3	STAG2	c.328C>T		Nonsense mutasyon	Exon-6	R110*	AML	21	NA	NA	Likely oncogenic
M-4	STAG2	c.385_385+1ins AA		Frame shift insersiyon	-	G129Efs*17	AML	16	NA	NA	Likely oncogenic
M-5	STAG2	c.526dup		Frame shift insersiyon	Exon-8	C176Lfs*2	AML	17	NA	NA	Likely oncogenic
M-6	STAG2	c.581_591del		Frame shift delesyon	Exon-8	E194Gfs*12	AML	5	NA	NA	Likely oncogenic
M-7	STAG2	c.913C>T		Nonsense mutasyon	Exon-11	R305*	AML	5	NA	NA	Likely oncogenic
M-8	STAG2	c.992dup		Nonsense mutasyon	Exon-11	Y331*	AML	11	NA	NA	Likely oncogenic
M-9	STAG2	c.1018-1_1018del	rs2058028000	Splice region mutasyon	Exon-12	X340_splice	AML	12	NA	NA	Likely oncogenic
M-10		c.1197-1G>A		Splice region mutasyon	-	X399_splice	AML	21	NA	NA	Likely oncogenic
M-11	STAG2	c.1519dup		Frame shift insersiyon	Exon-16	L507Pfs*2	AML	5	NA	NA	Likely oncogenic
M-12	STAG2	c.1587_1588dup		Frame shift insersiyon	Exon-17	R530Ifs*47	AML	25	NA	NA	Likely oncogenic
M-13	STAG2	c.1768C>T		Nonsense mutasyon	Exon-19	Q590*	AML	18	NA	NA	Likely oncogenic
M-14	STAG2	c.1840C>T		Nonsense mutasyon	Exon-20	R614*	AML	121	NA	NA	Likely oncogenic
M-15	STAG2	c.1908C>G		Nonsense mutasyon	Exon-20	Y636*	AML	14	NA	NA	Likely oncogenic
M-16	STAG2	c.2244_2247dup		Frame shift insersiyon	Exon-23	E750Nfs*2	AML	19	NA	NA	Likely oncogenic
M-17	STAG2	c.2336dup		Frame shift insersiyon	Exon-24	N780Efs*5	AML	19	NA	NA	Likely oncogenic
M-18	STAG2	c.2450del		Frame shift delesyon	Exon-25	P817Lfs*55	AML	5	NA	NA	Likely oncogenic
M-19	STAG2	c.2470G>T		Nonsense	Exon-25	E824*	AML	2	NA	NA	Likely oncogenic
M-20	STAG2	c.2653dup		Frame shift insersiyon	Exon-26	I885Nfs*10	AML	12	NA	NA	Likely oncogenic
M-21	STAG2	c.2793dup		Frame shift insersiyon	Exon-28	Q932Tfs*6	AML	18	NA	NA	Likely oncogenic
M-22	STAG2	c.2929_2930insT ATT		Frame shift insersiyon	Exon-29	G977Vfs*8	AML	18	NA	NA	Likely oncogenic
M-23	STAG2	c.3054-2A>C		Splice region mutasyon	Exon-29	X1018_splice	AML	6	NA	NA	Likely oncogenic
M-24	STAG2	c.3143T>A		Nonsense mutasyon	Exon-30	L1048*	AML	5	NA	NA	Likely oncogenic
M-25	STAG2	c.3613C>T		Nonsense mutasyon	Exon-33	R1242*	AML	5	NA	NA	Likely oncogenic
M-26	STAG2	c.1840C>T		Nonsense mutasyon	Exon-20	R614*	AML	3	NA	NA	Likely oncogenic
M-27	STAG2	c.3133C>T		Nonsense mutasyon	Exon-30	R1045*	AML	16	NA	NA	Likely oncogenic
M-28	STAG2	c.2401C>T		Nonsense mutasyon	Exon-25	Q801*	AML	14	NA	NA	Likely oncogenic
M-29	STAG2	c.1416+1G>A		Splice region mutasyon	-	X472_splice	AML	22	NA	NA	Likely oncogenic
M-30	STAG2	c.2265+2T>C		Splice region mutasyon	-	X755_splice	AML	24	NA	NA	Likely oncogenic
M-31	STAG2	c.3467+1G>A		Splice region mutasyon	-	X1156_splice	AML	17	NA	NA	Likely oncogenic
M-32	STAG2	c.787A>T		Missense mutasyon	Exon-9	R263W	AML	19	Probably damaging (1.00)	Deleterious (0.00)	NA
M-33	STAG2	c.2188G>T		Missense mutasyon	Exon-23	V730F	AML	4	Probably damaging (1.00)	Deleterious (0.00)	NA
M-34	RAD21	c.1782_1783insT		Frame shift insersiyon	Exon-14	A595Cfs*10	AML	24	NA	NA	Likely oncogenic
M-35	RAD21	c.1774C>T		Nonsense mutasyon	Exon-14	Q592*	AML	3	NA	NA	Likely oncogenic
M-36	RAD21	c.1599dup		Frame shift insersiyon	Exon-12	E534Rfs*3	AML	18	NA	NA	Likely oncogenic
M-37	RAD21	c.1435A>T		Nonsense mutasyon	Exon-11	K479*	AML	20	NA	NA	Likely oncogenic
M-38	RAD21	c.1416dup		Frame shift insersiyon	Exon-11	P473Tfs*5	AML	30	NA	NA	Likely oncogenic
M-39	RAD21	c.1175_1176del		Frame shift delesyon	Exon-10	C392Sfs*10	AML	36	NA	NA	Likely oncogenic
M-40	RAD21	c.1162-1G>T		Splice region mutasyon	-	X388_splice	AML	7	NA	NA	Likely oncogenic
M-41	RAD21	c.972_973insT		Frame shift insersiyon	Exon-9	I325Yfs*3	AML	4	NA	NA	Likely oncogenic
M-42	RAD21	c.815-3_815-2del		Splice region mutasyon	-	X272_splice	AML	2	NA	NA	Likely oncogenic
M-43	RAD21	c.532G>T		Nonsense mutasyon	Exon-6	E178*	AML	20	NA	NA	Likely oncogenic
M-44	RAD21	c.464_471del		Nonsense mutasyon	Exon-5	L155*	AML	5	NA	NA	Likely oncogenic
M-45	RAD21	c.764T>A		Nonsense mutasyon	Exon-7	L255*	AML	2	NA	NA	Likely oncogenic
M-46	RAD21	c.849dup		Frame shift insersiyon	Exon-8	V284Rfs*2	AML	10	NA	NA	Likely oncogenic
M-47	RAD21	c.634G>T		Nonsense mutasyon	Exon-6	E212*	AML	12	NA	NA	Likely oncogenic
M-48	RAD21	c.145dup		Frame shift insersiyon	Exon-3	V49Gfs*31	AML	10	NA	NA	Likely oncogenic
M-49	RAD21	c.1359del		Frame shift delesyon	Exon-11	E453Dfs*3	AML	29	NA	NA	Likely oncogenic
M-50	RAD21	c.1790T>A		Missense mutasyon	Exon-14	F597L	AML	18	Probably damaging (00.97)	Deleterious (0.00)	NA
M-51	RAD21	c.1352T>G	rs144953114	Missense mutasyon	Exon-11	L451R	AML	6	Probably damaging (0.99)	Deleterious (0.00)	NA
M-52	RAD21	c.305A>G		Missense mutasyon	Exon-4	E102G	AML	753	Probably damaging (0.99)	Deleterious (0.00)	NA
M-53	SMC1A	c.3367C>T		Missense mutasyon	Exon-22	R1123W	AML	22	Possibly damaging (0.79)	Deleterious (0.02)	NA
M-54	SMC1A	c.2918A>G		Missense mutasyon	Exon-19	Y973C	AML	4	Possibly damaging (0.85)	Deleterious (0.01)	NA
M-55	SMC1A	c.2369G>A		Missense mutasyon	Exon-15	R790Q	AML	28	Probably damaging (1.00)	Deleterious (0.00)	NA
M-56	SMC1A	c.1756C>T		Missense mutasyon	Exon-11	R586W	AML	15	Probably damaging	Deleterious (0.00)	NA
M-72	SMC3	c.2535+1G>A		Splice region mutasyon	-	X845_splice	AML	19	NA	NA	NA
M-73	SMC3	c.1142G>A		Missense mutasyon	Exon-13	R381Q	AML	51	Probably damaging (0.97)	Deleterious (0.02)	NA
M-74	SMC3	c.1982G>C		Missense mutasyon	Exon-19	R661P	AML	7	Probably damaging (0.97)	Deleterious (0.00)	NA
M-75	SMC3	c.2644+2T>C		Splice region mutasyon	-	X882_splice	AML	36	NA	NA	NA
M-76	SMC3	c.760A>T		Nonsense mutasyon	Exon-10	R254*	AML	57	NA	NA	NA
M-77	SMC3	c.3001A>G		Missense mutasyon	Exon-25	I1001V	AML	25	Benign 0.02	Tolerated 0.06	NA
M-78	SMC3	c.3521C>T		Missense mutasyon	Exon-28	T1174I	AML	28	Probably damaging (0.99)	Deleterious (0.00)	NA
M-79	SMC3	c.1984G>T		Missense mutasyon	Exon-19	G662C	AML	12	Probably damaging (0.99)	Deleterious (0.00)	NA
M-80	WAPL	c.81A>C		Missense mutasyon	Exon-2	K27N	AML	12	Possibly damaging (0.89)	Deleterious (0.00)	NA
M-81	NIPBL	c.2054A>T		Missense mutasyon	Exon-10	D685V	AML	782	Benign 0.02	Tolerated 0.06	NA
M-82	REC8	c.57G>T		Missense mutasyon	Exon-3	W19C	AML	636	Probably damaging (0.99)	Deleterious (0.00)	NA
M-83	PDS5B	c.1180A>T	rs750827034	Nonsense mutasyon	Exon-11	R394*	AML	37	NA	NA	NA
M-84	PDS5B	c.4169del		Frame shift delesyon	Exon-33	N1390Mfs*4	AML	26	NA	NA	NA
M-85	PDS5B	c.2170dup		Frame shift insersiyon	Exon-20	R724Pfs*16	AML	4	NA	NA	NA
M-86	PDS5B	c.1520dup		Frame shift insersiyon	Exon-14	D508Gfs*4	AML	15	NA	NA	NA
M-87	PDS5B	c.2469G>T		Missense mutasyon	Exon-22	M823I	AML	12	Benign 0.02	Tolerated 0.21	NA
M-88	PDS5B	c.2475+1G>T		Splice region mutasyon	-	X825_splice	AML	25	NA	NA	NA
M-89	PDS5B	c.3057-1del	rs868311964	Splice region mutasyon	-	X1019_splice	AML	10	NA	NA	NA
M-90	PDS5B	c.3748C>T	rs534821517	Missense mutasyon	Exon-32	R1250W	AML	9	Probably damaging (1.00)	Deleterious (0.00)	NA
M-91	PDS5B	c.3562A>G		Missense mutasyon	Exon-31	T1188A	AML	28	Benign 0.11	Tolerated 0.49	NA
M-92	MAU2	c.1607C>T	rs758632409	Missense mutasyon	Exon-17	S536L	AML	22	Benign 0.02	Tolerated 0.19	NA

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Kronik Lenfositik Lösemide Koagülasyon Kaskad Genleri Genetik Profili

Yazarlar : Yrd.Doç.Dr Didem Özkan (1) - Doç.Dr. Dilara Fatma Akın Balı (2)

Kurum : 1 İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul; 2Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Niğde,

GİRİŞ - AMAÇ

Kanserli hastalarda tromboz eğiliminin farklılık göstermesinin en önemli nedenlerinden biri hemostatik mekanizmanın aktivasyonudur. Kanserde kan pıhtılaşma aktivasyonunun patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür. Tümör hücrelerinden kaynaklanan prokoagülan, fibrinolitik veya proteolitik faktörler ve enflamatuar sitokinler pıhtılaşma aktivasyonu bu faktörlerden bazılarıdır. Kronik lenfositik lösemi (KLL); kemik iliği, periferik kan ve lenf organlarında immünolojik olarak yetersiz monoklonal B lenfositlerinin kademeli birikimi ile karakterize, erişkinlerde en sık rastlanan lösemidir tipidir. Tromboembolizm, hematolojik malignitelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Artan tromboembolizm riski, çeşitli hematolojik malignitelerde iyi tanımlanmış olmasına rağmen, KLL ve tromboz ilişkili yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yakın zamana kadar KLL' de VTE insidansının düşük insidans gösterdiği olduğu kabul ediliyordu. Bu teori, KLL hücrelerinin, trombosit inhibisyonunun ana destekçisi olan CD39'un artan ekspresyonunu sergilediği bulgusu ile destekleniyordu. Ancak konuyla ilgili son yapılan çalışmada Hollanda kanser kayıtlarından alınan verilere göre, KLL hastalarında kümülatif venöz tromboz insidansı 1000 hasta başına %30.5 gibi yüksek olarak belirlenmiştir. Bu nedenle bu çalışmada KLL cohortunda koagülasyon yolağını oluşturan 18 genin (FII, FV, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, , MCFD2, SERPINC1, VKORC1, VWF, GGCX, FGG, FGB, FGA, PROS1, ADRA2A ve PEAR1) kapsamlı mutasyon/SNP profilini ortaya koyarak tromboz patogenezinde etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

METOD

KLL cohortuna ait (n=1148) DNA sekans ve demografik/ klinik verileri cBioPortal veri tabanından elde edildi. Koagülasyon yolağını oluşturan 18 temel gende belirlenen mutasyon/SNP'ler KLL için onkojenik/patojenik tahmini için PolyPhen-2 ve SIFT biyoinformatik araçları kullanılarak analiz edilmiştir. SNP/Mutasyona uğrayan temel kor proteinlerinin hücresel süreçlerdeki fonksiyonel ilişkilerini belirlemek için STRING ağ analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

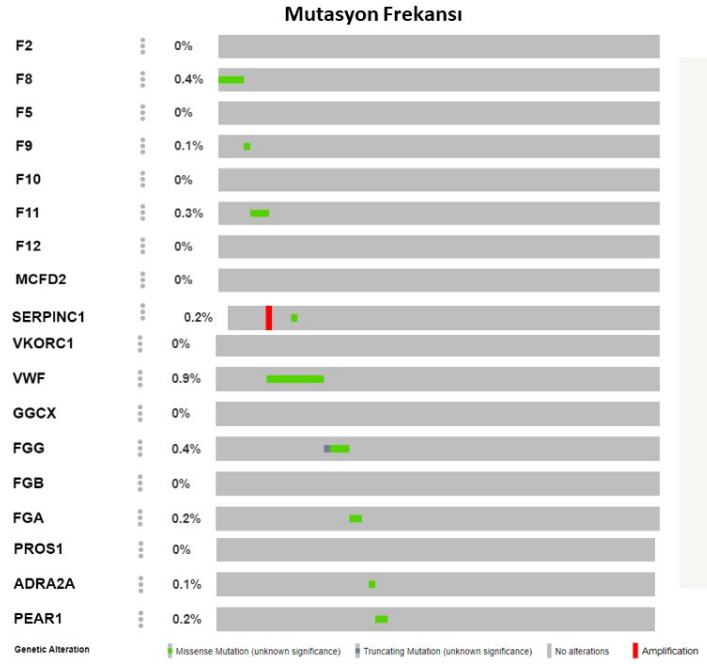
Çalışma sonucunda 18 gende tespit ettiğimiz 25 değişimin; 24'ü missense 1'i stop kodon oluşmasına neden olan tipte olduğunu belirledik. FII, FX, FX, FXII, MCDF2, VKORC1, GGCX ve PROS1 genlerinde KLL hasta grubunda genetik anomali tespit edilmemiştir. Anormal protein artışına neden olan gen amplifikasyon anomalisi ise SERPINC1 geninde tespit edilmiştir. Tespit edilen missense mutasyonların 11'nin en az bir tahmin biyoinformatik aracı tarafından patojenik hastalık yapıcı karakterde olduğu belirlenmiştir. PS, yaklaşık 80 kb uzunluğunda ve 15 ekzon ve 14 introndan oluşan 3q11.2'de lokalize PROS1 geni tarafından kodlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, PROS1 genindeki genetik değişikliklerin Protein S'nin işlevi üzerinde olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir. EGF-like calcium binding domaininde p.G151S; SHBG domaininde p.A325P değişimleri tespit edilmiştir. Özellikle protrombinaz komplekslerini doğrudan inhibe ederek aktive protein C'den bağımsız antikoagülan özelliklere sahip olması nedeniyle patojenik olarak belirlediğimiz p.A325P değişimi Protein S proteinin fonksiyonu bozucu nitelikte olabilecektir. von Willebrand Faktörü (vWF), kan pıhtılaşmasında trombositlere ve kollajene bağlanan büyük bir multimerik proteindir. p. A1317T ve p.R1399C missense değişimleri ADAMTS13 bağlanma bölgesi üzerinde, patojenik karakterdedir, Koagülasyon kaskadın akışını olumsuz etkileyebilir. Metal iyonuna bağımlı bir heterodimer olan Faktör VIII, von Willebrand faktörü ile kompleks halinde periferik sistemde dolaşır. Ağır ve hafif zincir domainleri üzerinde p.P540S, p.R2016W ve p.R2178C missense değişimleri patojenik karakterdedir, Faktör VIII, Faktör X'un aktivasyonunda Faktör IXa'nın katalitik etkinliğini arttırmaktır, bu aşamada aktivasyon özelliğini engeleyebileceği değişimler olabilir.

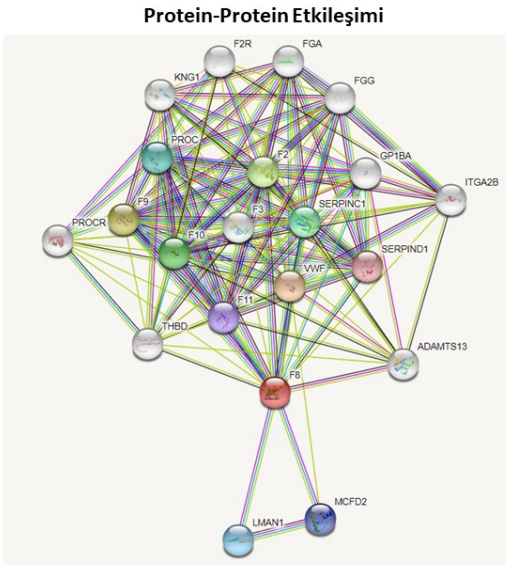
SONUC

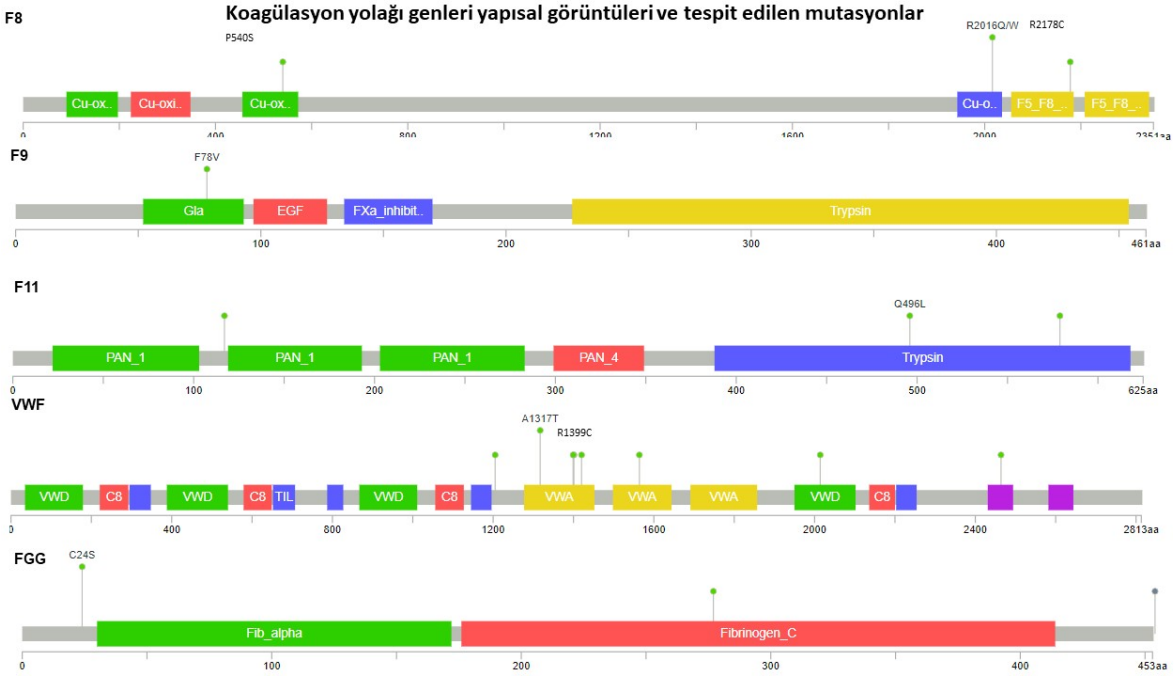
Lösemide ciddi bir komplikasyon olarak değerlendirilen trombozun patofizyolojisinin belirlenmesi için koagülasyon kaskadını oluşturan genlerde tespit ettiğimiz patojenik karakterdeki genetik anomalileri olan hastaların belirlenmesi ile profilaktik antikoagülasyon tedavinin yolunu açabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER

Kronik Lenfoblastik Lösemi, mutasyon, tromboz, koagülasyon yolağı, single nükleotid polimorfizm


Mutasyon Frekansı
F2 0%
F8 0.4%
F5 0%
F9 0.1%
F10 0%
F11 0.3%
F12 0%
MCFD2 0%
SERPINC1 0.2%
VKORC1 0%
VWF 0.9%
GGCX 0%
FGG 0.4%
FGB 0%
FGA 0.2%
PROS1 0%
ADRA2A 0.1%
PEAR1 0.2%
Genetic Alteration
Missense Mutation (unknown significance)
Truncating Mutation (unknown significance)
No alterations
Amplification


Protein-Protein Etkileşimi
F2R
FGA
KNG1
FGG
PROC
F2
GP1BA
ITGA2B
F9
F3
SERPINC1
PROCR
F10
SERPIND1
VWF
F11
THBD
ADAMTS13
F8
MCFD2
LMAN1


Koagülasyon yolağı genleri yapısal görüntüleri ve tespit edilen mutasyonlar
F8
P540S
R2016Q/W
R2178C
Cu-ox..
Cu-oxi..
Cu-ox..
Cu-o..
F5_F8_..
F5_F8_..
F9
F78V
Gla
EGF
FXa_inhibit..
Trypsin
461aa
F11
Q496L
PAN_1
PAN_1
PAN_1
PAN_4
Trypsin
625aa
VWF
A1317T
R1399C
VWD
C8
VWD
C8
TIL
VWD
C8
VWA
VWA
VWA
VWD
C8
2813aa
FGG
C24S
Fib_alpha
Fibrinogen_C
453aa

FGA
G763V
Fib_alpha
Fibrinoge..
Fibrinogen_C
0
200
400
600
866aa
SERPINC1
I239L
Serpin
0
100
200
300
400
464aa
ADRA2A
A222P
7tm_1
0
100
200
300
400
465aa
PROS1
G151S
A325P
Lam..
Lami..
0
200
400
600
800
1037aa

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

SARS-CoV-2 VİRÜS AŞISI ve ENFEKSİYONU SONRASI GELİŞEN HEMATOLOJİK MALİGNİTELER: TESADÜF MÜ? NEDEN Mİ? YOKSA GERÇEKTEN SUÇ ORTAĞI MI?

Yazarlar : Dr. Kemal Fidan - Dr. Mustafa Baydar - Dr. Nesibe Taşer Kanat - Yrd.Doç.Dr Gülşah Akyol - Doç.Dr. Muzaffer Keklik - Prof. Ali Ünal

Kurum : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı,Kayseri/Türkiye

GİRİŞ - AMAÇ

2019'dan bu yana, yeni koronavirüs dünya çapında 400 milyondan fazla insanı enfekte etti ve 5 milyondan fazla kişinin ölümüne yol açtı.Bildirilen ilk COVID-19 vakasından sonraki bir yıl içinde spesifik aşılar geliştirildi. Bu aşılarla ilgili en büyük endişelerden biri, mRNA aşıları ile malignite, özellikle hematolojik maligniteler arasındaki bağlantı ile ilgiliydi.Milyarlarca aşıdan sonra, hem viral vektör hem de mRNA bazlı aşılar için yalnızca COVID-19 aşılamasından kısa bir süre sonra önceden var olan hematolojik malignitelerin alevlenmesi,nüksetmesi ve yeni gelişen vakalar bildirilmiştir.Dünya çapında bir aşı kampanyasında bu tür izole olaylar tesadüfen meydana gelse bile rapor edilmelidir.Bu durum COVID-19 aşıları hakkında ek araştırmalar yapılmasına neden olabilir.

Bizde bu yazıda SARS-CoV-2 virüs aşısı/enfeksiyonu sonrası tespit ettiğimiz altı hematolojik malignite vakasını sunmaya çalışacağız.

METOD

BULGULAR

Vaka raporu:

1.vaka,74 yaşında kadın hasta Mart 2022'de 2.doz Sınovac aşısı sonrası ateş,gece terlemesi,halsizlik,kilo kaybı olması üzerine yapılan tetkiklerde hbg:8.2gr/dl,platelet:41x103/l,WBC:9.2x103/l mevcuttu. Flow sitometri sonucun; Marjınal Zon Lenfoma ile uyumlu geldi.Çekilen bilgisayarlı tomografide servikal ve

mediastinal LAP mevcuttu. Hasta yatışının 7.günü sepsis+septik şok nedeniyle vefat etti.

2.vaka;49 yaşında erkek hasta Şubat 2021'de 2.doz Biontech aşısı sonrası(aşıdan 1 hafta sonra)ateş olması üzerine yapılan tetkiklerde;WBC:0.48x103/l, HB:7.2gr/l ,PLT:27x103/l olarak geldi.Periferik yaymada myeloid blast izlendi.Kemik iliği biyopsi aspirasyon flow sitometride %40 myeloid blast olması üzerine hastaya AML tanısı konuldu.7/3 Kemoterapisi başlanan hasta,tedavinin 25.gününde septik şok nedeniyle kaybedildi.

3.vaka;37 yaşında kadın hasta Ocak 2022'de 3. doz Biontech aşısı sonrası(yaklaşık 1 ay sonra)sol aksiller LAP olması üzerine yapılan eksizyonel biyopsi patoloji sonucu yüksek dereceli B hücreli lenfoma gelmiş. Hastaya 3 kür R-da EPOCH kemoterapisi verildi.Takip ve tedavisi devam etmektedir.

4.vaka,61 yaş kadın hasta, Mart 2021'de halsizlik,güçsüzlük ve melena şikayeti ile başvurmuş.Hasta yaklaşık 2 hafta önce 2.doz Sinovac aşısı olmuş.Yapılan tetkiklerde; HB:3 gr/dl, PLT:43x103/l, WBC 3760x103/l olarak gelmiş.Yapılan kemik iliği biyopsi patoloji sonucu B-ALL olarak geldi.Hastaya Hoelzer kemoterapi protokolü başlandı. Akciğerde yaygın mantar enfeksiyonu+sepsis nedeniyle hasta kaybedildi.

5.vaka;49 yaşında erkek hasta, 2 doz Sınovac,2 doz Bıontech aşısı olduğu halde Aralık 2021'de COVİD-19 enfeksiyonu geçirmiş. Mart 2022'de yapılan kan tetkiklerinde;hgb:6.9 gr/dl,lenfosit:1.31x103/l, nötrofil:0.12x103/l, WBC:1.49x103/l,platelet:68x103/l olması üzerine yapılan ileri tetkiklerde Hairy cell lösemi tanısı konuldu.7 gün Kladribin kemoterapisi sonrası hastada tam remisyon sağlandı,takipleri devam etmektedir.

6.vaka,76 yaşında kadın hasta Mayıs 2022'de COVİD-19 enfeksiyonu geçiren hastanın Temmuz 2022'de yapılan tetkiklerde;WBC :28,67x103/l, HgB:7,3gr/dl,PLT:53x103/l, NEU:1,46x103/l olması üzerine yapılan periferik kan flow sitometride %20 myeloid blast izlendi.Hastaya AML tanısıyla azasitidin+venetoklaks başlandı.Takip ve tedavisi devam etmektedir.

SONUC

Şimdiye kadar, COVID-19 aşılamasından kısa bir süre sonra yeni teşhis edilmiş veya tekrarlayan hematolojik malignitelerin izole vakaları bildirilmiştir. Brumfiel ve arkadaşları tekrarlayan kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma olgusunu sundu. Evdoksi Panou ve arkadaşları vektör COVID-19 aşısı ile bağışıklama sonrası alevlenme yaşayan iki kutanöz T hücreli lenfoma vakasını, Tang WR ve arkadaşları da viral vektör aşılarından sonra da benzer izole lenfoproliferatif hastalık vakaları bildirilmiştir.Maria-Alexandra Zamfir ve arkadaşları mRNA bazlı SARS-CoV-2 aşısı sonrası gelişen diffüz büyük hücreli lenfoma ve T/NK hücreli lenfoma)bildirmişlerdir.

Sonuç olarak burada sunulan veya daha önce bildirilen hematolojik malignitelerin SARS-CoV-2 aşısı/enfeksiyonu ile bağlantılı olup olmadığı net olmamakla beraber, altta yatan potansiyel ilişkilerin derinlemesine araştırılmasını gerektiğini düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELER

COVİD-19,Hematolojik malignite,mRNA,SARS-CoV-2

	YAŞ/CİNSİYET	TANI	TANI TARİHİ	TANI ÖNCESİ COVID 19 ENFEKSİYON/AŞI	TEDAVİ	SON DURUM
1.VAKA	74/K	NHL (MZL)	2021	2.doz Sinovac aşısı sonrası	KT VERİLEMEDİ.	exitus
2.VAKA	49/E	AML	2021	2.doz Biontech aşısı sonrası	ARA-C+ DAUNORUBİSİN (7/3)	exitus
3.VAKA	37/K	NHL (DBBHL)	2022	3.doz Biontech aşısı sonrası	3XR-da EPOCH	tedavi devam ediyor
4.VAKA	61/K	B-ALL	2021	2.doz Sinovac aşısı sonrası	HOELZER FAZ 1/2	exitus
5.VAKA	49/E	HCL	2022	Covid-19 enfeksiyonu sonrası	KLADRİBİN	tam remisyon
6.VAKA	76/K	AML	2022	Covid-19 enfeksiyonu sonrası	AZASİTİDİN+ VENETOKLAKS	tedavi devam ediyor

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

KÖK HÜCRE NAKLİ SÜRECİNDE BAŞARI İLE YÖNETİLEN 2 COVİD-19 VAKASI

Yazarlar : Araştırma Görevlisi Mustafa Baydar - Araştırma Görevlisi Kemal Fidan - Araştırma Görevlisi Nesibe Taşer Kanat - Dr. Gülşah Akyol - Dr. Neslihan Mandacı Şanlı - Doç.Dr. Muzaffer Keklik - Prof. Ali Ünal

Kurum : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

GİRİŞ - AMAÇ

Allojenik Kök hücre nakli sonrası erken dönemde covid-19 pozitifliği gelişen 2 vakamızı sunuyoruz.

METOD

Vaka 1:

43 Yaşında bayan hasta ekim 2021 de T hücreli lösemi tanısı alarak Hiper CVAD A ve B kürlerini 2 şer kez alarak remisyona girmesi üzerine 9/10 uyumlu ablasından Cyclophosphamid 60 mg/kg/gün 2 gün TBI 3 gün ve ATG 5 mg/Kg 3 gün protokolü ile AKİT yapıldı. AKİT sonrası +10. günde ateş, boğaz ağrısı ve öksürük gelişti. Kan kültürleri alınıp covid-19 testi de gönderildi. Hastaya nötropenik ateş ile 2'li antibiyotik başlandı. Covid-19 sonucu pozitif olması üzerine Enfeksiyon kliniği önerisi ile Malnupravir başlanarak takibe alındı. Çekilen Toraks CT de tutulum yoktu. AKİT +16. günde hem nötrofil ve hem de trombosit engraftmanı oldu. Covid-19 kontrol testi , AKİT +28. günde negatifleşti. Hastanın 1. Ay kimerizm sonucu %97 olarak takibi polikilinikten devam etmektedir.

Vaka 2:

31 Yaşında bayan hasta 2017 yılında AML tanısı alarak 1 kür 7/3 ardından 3 kür Yüksek doz Ara-C kemoterapisi ile remisyona girerek düşük riskli olduğundan nakil programına alınmayıp takibe alınmış. Haziran 2021 de AML nüks ile tanı kondu. Yeniden 7/3 KT ardından 3 kür HIDAC ile konsolidasyon yapıldı. FLT3 ,NPM1, t(8;21), t(15;17), inv(16) genetik testleri negatifdi. 17/şubat/2022 tarihinde TÜRKKÖK den 9/10 uyumlu donörden Busulfan 3.2 mg/Kg/gün 4 gün , Cyclophosphamid 60 mg/Kg/gün 2 gün ve ATG 10 mg/Kg/gün 2 gün protokolü ile AKİT yapıldı. AKİT'in +15. Günü nötrofil ve +17.gün trombosit engraftmanı gerçekleşti. +19. Günde ateşi, boğaz ağrısı ve öksürük tarifleyen hastaya bakılan Covid-19 testinde pozitiflik

saptandı. Toraks ct çekildi. Yaygın her iki akciğerde fokal konsolidasyon ve buzlu cam alanları Covid-19 enfeksiyonu ile uyumlu olarak tesbit edildi. Enfeksiyon hastalıkları kliniği önerisi ile Molnupravir başlandı. Covid-19 tanı konduktan +4.gün ateşi düşmemesi, hafif nefes darlığı hissetmesi üzerine prednol 1 mg/Kg dozdan tedavisine eklendi. Prednol sonrası ateşi düşüp nefes darlığı azalan hastanın prednolü 5. günde stoplandı. Covid-19 +7. gün ve AKİT +26. günde bakılan Covid-19 testi negatif geldi. 1. Ay kimerizm sonucu %98 olarak gelen hastanın mevcut AKİT +58. günde takibi devam etmektedir.

BULGULAR

Tartışma:

Hematolojik kanserli hastalar, genel popülasyona kıyasla ölüm açısından en az iki kat daha yüksek riske sahiptir. İlk vakamızda covid-19 pozitifliği nötrofil ve trombosit engraftmanından önce gerçekleşti. Engraftman öncesi covid enfeksiyonu engraftman süresini geciktirmedi fakat covid-19 daha uzun süre pozitif kaldı. İkinci vakamızda engraftman sonrası covid-19 daha ciddi seyirliydi.

SONUC

İmmün sistemi zayıf henüz nötrofil engraftmanı oluşmamış nakil hastalarında covid-19 uzun süre pozitif kalabilir.

ANAHTAR KELİMELER

Covid-19, engraftman, Allojenik kök hücre nakli

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

İzole Santral Sinir Sistemi Tutulumu ile Nüks Edip İbrutinib ile Tedavi Edilen Mantle Hücreli Lenfoma Vakası: Olgu Sunumu ve Literarür Taraması

Yazarlar : Dr. Pınar Tığlıoğlu - Araştırma Görevlisi Salih Sertaç Durusoy - Dr. Melis Mutlu - Prof. Mehmet YIlmaz

Kurum : Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ - AMAÇ

Mantle hücreli lenfoma (MHL), agresif B hücreli lenfoma olup, tüm Hodgkin dışı lenfomaların %3-10'unu oluşturur. MHL genellikle jeneralize lenf nodu tutulumu ile kendini gösterir. Prognoz kötüdür ve kürabl değildir. Ekstranodal tutulum hiç de nadir değildir, ancak merkezi sinir sistemi tutulumuna oldukça seyrek rastlanr. Bu vaka sunumu ile remisyonda izlenirken izole santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ile nüks gelişen ve ibrutinib tedavisine tam yanıt veren MHL tanılı olgumuzu sunmak istedik.

METOD

case report

BULGULAR

MHL tanısı konan 53 yaşında kadın hastaya R-CHOP kemoterapisi sonrası otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulandı. Tam remisyonda izlenirken, OKHN 'nden 6 ay sonra hasta baş ağrısı şikayeti ile başvurdu. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemede (MRG) bilateral serebellum beyaz cevherde milimetrik hiperintens lezyonlar; interventriküler boşluk, 4. ventrikül, pons, mezensefalon ve sağ frontal alanda anormal lineer kontrastlanmalar ve 16x9 mm heterojen izo-hipointens nodüler kitle saptandı (Şekil 1). Hasta beyinden tanısal biyopsi işlemini reddetti. Lomber ponksiyonla beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği alındı. BOS yaymasında ve sitolojik incelemede monomorfik lenfositler izlendi (Şekil 2). BOS akım sitometrik incelemesinde CD5 ve CD19: pozitif, CD20: kuvvetli pozitif, CD23- CD22- CD25- CD103: negatif olan klonal lenfosit artışı gözlendi. Bu arada 18F-FDG PET/BT incelemesinde patolojik lenf nodu veya başka organ tutulumu izlenmedi. Klinik, görüntüleme, BOS sitolojisi ve BOS akım sitometrik incelemesi, izole SSS

tutulumu ile nüks eden MHL olarak değerlendirildi.

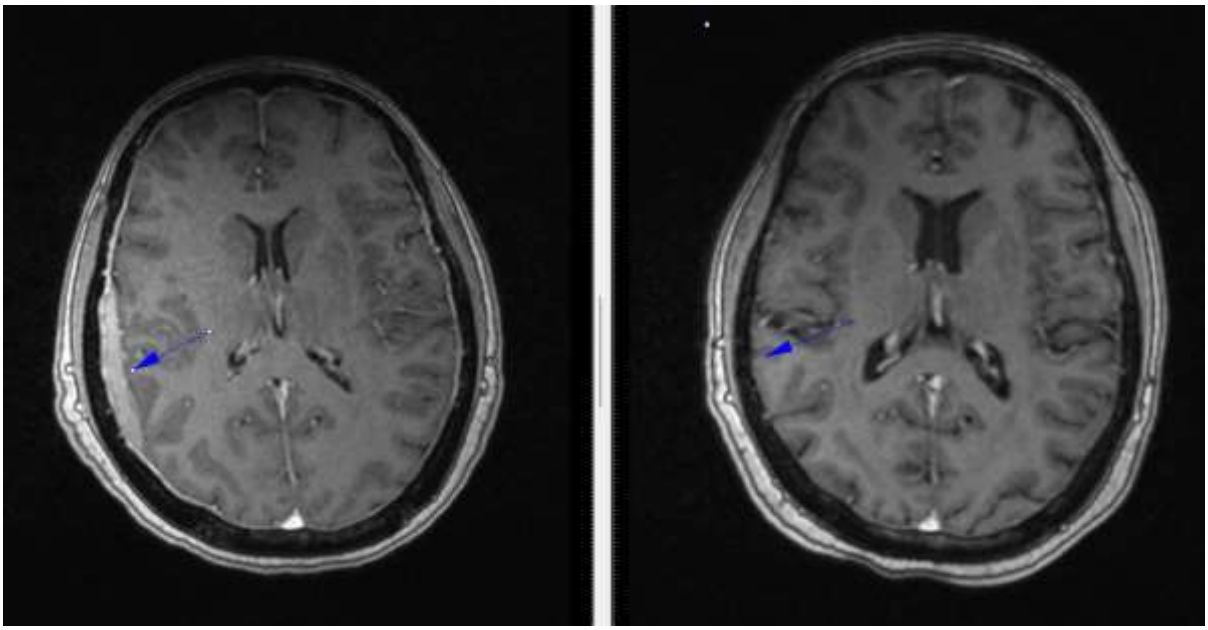
OKHN sonrası erken nüks gelişen ve nüks evresi 4 (Ann-Arbor) olan hasta önce allojenik kemik iliği nakline uygunluk açısından değerlendirildi. Ancak tam uyumlu donörü olmasına rağmen işlemi kabul etmedi. İbrutinib (1x540 mg/gün tek ajan) tedavisi ve intratekal metotreksat (15 günde bir BOS atipik lenfositlerden temizlenene kadar) planlandı. Ayrıca 2 kür sistemik yüksek doz metotreksat uygulandı ve 2. ayında BOS incelemesinde atipik lenfosit saptanmadı. Takipte 10 seans konsolidatif kraniyal ışınlama yapıldı. İbrutinibin 6. ayında yapılan MRG'de beyindeki lezyonların tama yakın gerilediği görüldü (Şekil 1). Şu anda hasta ibrutinib tedavisinin 15. ayında tam remisyonda izlenmektedir.

SONUC

Mantle hücreli lenfomada tanı anında santral sinir sistemi tutulumu çok nadir olmakla birlikte nükslerde daha sık görülebilir. Ancak SSS tutulumu genellikle ileri evre hastalık ile ilişkilidir veya sistemik tutulumun bir parçasıdır. Olgumuz izole merkezi sinir sistemi infiltrasyonu ile ortaya çıkması nedeniyle oldukça ilginçtir. Bu vakada, tatmin edici yanıt oranları ve merkezi sinir sistemi üzerinde kanıtlanmış etkinliği nedeniyle tedavi tercihimiz ibrutinib oldu ve hastada tam yanıtlı olarak halen izlenmektedir. Son olarak da bazen subjektif olabilen baş ağrısı gibi semptomların tam yanıtla izlenen hastalarda bile göz ardı edilmemesi gerektiğinin altı çizilmeli ve hastalığın beklenmedik bir tutulumunun göstergesi olabileceği unutulmamalıdır.

ANAHTAR KELİMELER

ibrutinib, mantle hücreli lenfoma, santral sinir sistemi tutulumu



VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Nadir ve Zorlu: Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücreli Neoplazm

Yazarlar : Dr. Mesut Tığlıoğlu - Prof. Murat Albayrak - Araştırma Görevlisi Burcu Beksaç - Doç.Dr. Hacer Berna Afacan Öztürk - Dr. Pınar Tığlıoğlu - Dr. Merih Reis Aras - Prof. Önder Bozdoğan

Kurum : Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ - AMAÇ

Blastik plazmositik dentritik hücreli neoplazö (BPDHN), tüm hematolojik malignitelerin %1'ini oluşturan nadir, agresif bir malignitedir. BPDHN, Dünya Sağlık Örgütü'nün miyeloid neoplazmalar ve akut lösemi sınıflandırmasının 2016 revizyonunda ayrı bir kategori olarak sınıflandırılmıştır. Esas olarak lenfoid doku ve dolaşımda bulunan kemik iliği kaynaklı plazmasitoid dendritik hücrelerden (pDH) kaynaklanır. pDH sağlıklı ciltte nadirdir ya da yoktur ve sedef hastalığı, kontakt dermatit ve lupus eritematozus gibi bazı inflamatuar cilt bozukluklarında artış gösterir.

BPDHN'nin teşhisi zordur ve tanıda gecikmeler yaygındır. Cilt tutulumu yaygındır, sıklıkla kemik iliği tutulumundan önce gözlenir. Cilt tutulumu genellikle ilk başvuru nedenidir. Ayırıcı tanısında travmatik ekimozlar, purpurik bozukluklar, anjiyosarkom, kaposis sarkomu, nöroblastom, vasküler metastazlar, ekstramedüller hematopoez ve lösemi kutis ile karışabilir. Tanıda patolojik ve immünohistokimyasal inceleme ile akış sitometrisi önemlidir. Bu vaka taktimi ile literatüre katkı sağlamak amacıyla nadir görülen BPDHN olgusunu sunmak istedik.

METOD

case report

BULGULAR

69 yaşında beyaz kadın hasta sağ ayak dorsumunda 5 cm çapında menekşe renkli nodül ile başvurdu (Şekil 1).Tam dermatolojik muayenede gluteal bölgede ince çeperli soluk eritemli yamaların yanı sıra gövdede peteşiyal ve purpurik maküller saptandı .

Sağ ayaktaki nodülden ve gluteal bölgedeki lezyondan biyopsi örnekleri alındı. Ayırıcı tanı, anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma, primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ sitotoksik T hücreli lenfoma ve primer kutanöz B hücreli lenfomayı içeriyordu. Histopatolojik incelemede, her iki numunede de belirgin bir epidermotropizm olmayan dermal monomorf blastik hücre infiltrasyonu izlendi. Neoplazmı tiplendirmek için çok çeşitli immünohistokimyasal boyalar kullanıldı. İmmünohistokimyasal profil şu şekildeydi: PANCK (-), S100 (zayıf +), CD45 (-), CD56 (+), CD123 (zayıf +), CD68 Kp-1 (+), Pax-5 (-), Synaptophysin (-), kromogranin (-), CD4 (+), CD43 (+), Bcl-2 (+), CD3 (-), CD8 (-), Tdt (Fokal +), CD2 (-), CD20 (-), CD7 (-), CD5 (-), CD30 (-), CD1a (-), CD23 (-), Siklin D1 (-), ALK (-). Hastaya blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazism tanısı konuldu.

Aynı zamanda yapılan kemik iliği biyopsisinde de, blastik hücre infiltrasyonu izlendi ve periferik kan akım sitometrisi, profil olarak deri biyopsisindeki immünohistokimyasal profil ile uyuşmakta idi. Augmented hyper-CVAD kemoterapisine başlandı. Kemoterapiye iyi yanıt verdi, gövde ve gluteal bölgedeki kutanöz lezyonları ilk kür ile beraber kayboldu ve ayak dorsumundaki nodül küçüldü (Şekil 2). Ancak hasta ikinci küründen önce COVID-19 enfeksiyonuna yakalandı ve ağır solunum solu enfeksiyonu nedeni ile kaybedildi.

SONUC

Cilt, BPDHN'nin en sık görülen ekstramedüller organ tutulumudur ancak ayırıcı tanı oldukça değişken dermatolojik profil gösterdiğinden ve genellikle hematolojik hastalık tablosu oturmadan ortaya çıktığından ilk başta bu tanıyı düşünmeyi zorlaştırır. Cilt bulguları derin mor veya kahverengi lekelerden, plaklara veya tümöral nodüllere uzanan geniş bir yelpazede kendini gösterir. Cilt biyopsileri sıklıkla tanı için anahtardır ve derin dermisi içermelidir ve tıraş biyopsilerinden kaçınılmalıdır.

BPDHN, hem kendi agresif natürü, hem de zor tanı konulması nedeni ile mortal seyreden bir neoplazmdır. Genellikle ilk dermatoloji kliniklerine başvuru olduğundan dermatologların bu antiteyi akılda tutması ve ayırıcı tanı arasına eklemesi biyopsileri değerlendiren patologlara yol göstermesi açısından önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER

Blastik plazmositik dentritik hücreli neoplazm, cilt tutulumu, kutanöz lezyon

a

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

EVANS SENDROMU İLE PREZENTE OLAN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Yazarlar : Araştırma Görevlisi Artuner Varlıbaş - Öğretim Görevlisi Serhat Çelik

Kurum : Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

GİRİŞ - AMAÇ

Evans sendromu (ES) otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. ES primer olarak görüldüğü gibi sıkça altta yatan başka bir hastalığa sekonder olarak ortaya çıkabilir. ES tedavisi açısından sekonder sebeplerin bilinmesi ve araştırılması gerekmektedir.

B semptomları ile başvuran, Evans sendromu ile kendisini gösteren diffüz büyük B hücreli lenfoma olgumuzu sunuyoruz.

METOD

Olgu sunumu: 66 yaşındaki erkek hasta bilinen herhangi kronik hastalığı olmayıp ateş, gece terlemesi ve yakın zamanda istemsiz kilo kaybı ve boyunda ele gelen kitle şikayetleri ile başvurdu. Yapılan ilk değerlendirmede yaygın lenfadenomegali(LAP), hepatosplenomegali görüldü. Laboratuvar testlerinde otoimmün hemolitik anemi (Direkt coombs IgG 4+) ve trombositopeni görüldü, HBV+ olduğu tespit edildi. Hastanın mevcut kliniği ile sekonder ES olabileceği düşünüldü ve kemik iliği biyopsisi ile servikal LAP'tan biyopsi yapıldı. Kemik iliği biyopsi materyalinin mikroskobik değerlendirmesinde hiperselüler görünüm ve atipik lenfoid hücreler izlendi. İmmün histokimyasal incelemede infiltratif hücrelerin CD-20 pozitif olduğu, Ki-67 ile proliferasyon indeksinin %60-70 olduğu görüldü. BLC6 pozitif hücreler görüldü ve BLC-2 yaygın soluk pozitif, myc %10 pozitif raporlandı. Sağ mandibula lenf nodundan yapılan biyopsi ile elde edilen materyalde lenf nodunu infiltre eden hücreler görüldü, bu hücreler Blc-2, CD19, CD20, CD79a, CD5, Siklin D1, fokal Blc-2 pozitif ve CD15, CD30, ALK, CD10, CD23 negatif B hücreler olarak tanımlandı. Ki-67 proliferasyon indeksi %70-80 pozitif saptandı. Bu sonuçların ardından PET/BT'sinde; bilateral servikal, mediastinal, aksiller, inguinal, abdominopelvik nodal tutulum ayrıca dalakta yüksek düzey ve tüm iskelet sisteminde kemik iliği tutulumu saptandı. Bu bulgular doğrultusunda hasta evre 4B, İPİ:4 Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve sekonder ES olarak değerlendirildi. Hasta HBV açısından enfeksiyon kliniğine

yönlendirildi; trimetoprim ve sülfametoksazol, valasiklovir, tenofovir başlandı ve R-CHOP tedavisi planlandı. Hastamızın 2. Kür R-CHOP KT sonrası anemi ve trombositopenisi düzeldi.

BULGULAR

Tartışma: ES otoimmün kronik bir klinik tablodur. Otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni görülmesi beklenir. Sık olmamakla beraber nötropeninin klinik tabloya eşlik ettiği gözlenmektedir (1). ES nadir görülen bir klinik olup, dışlama tanısı olarak yaklaşılmalıdır. Trombotik mikroanjiyopatiler, immün trombositopenik purpura, paroksismal noktürnal hemoglobinüri, miyelodisplastik sendrom, vitamin eksiklikleri gibi anemi ve trombositopeni yapan sebepler araştırılmalı ve dışlanmalıdır (2,3). ES primer ya da sekonder olarak görülebilir. Yapılan araştırmalarda ES vakalarının neredeyse yarısının sekonder olabileceği ortaya konulmuştur (3). Hemotolojik ve otoimmün hastalıkların adı öne çıksa da çok sayıda patoloji sekonder ES açısından suçlanmıştır.

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom, sistemik lupus eritematozus, hematolojik maligniteler (non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositer lösemi), enfeksiyonlar (HCV, EBV, CMV, VZV, SARS-CoV-2), immün yetmezlik tabloları sekonder ES sebepleri olarak literatüre girmiştir (2,3,4).

ES tedavisinde ön planda kortikosteroid, İVİG; daha ileri tedavi seçenekleri olarak ise splenektomi, rituksimab, immünsüpresif ajanlar değerlendirilebilir ve eğer var ise sekonder sebebe yönelik tedavi planlanır (5).

SONUC

Evans sendromu klinikte nadir karşılaşılan bir sendrom olup, primer görüldüğü kadar altta yatan bir başka bir klinik tabloya sekonder olabilir. Evans sendromunda etiyolojiye yönelik araştırma yapılması, altta yatan muhtemel kliniklerin mortalite ve komplikasyonları sebebiyle hayati öneme sahiptir.

ANAHTAR KELİMELER

Evans Sendromu, Diffüz büyük B hücreli lenfoma, hemolitik anemi, trombositopeni

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Kolay Morarma Şikayeti ile Başvuran Kadınlarda Vitamin D Düzeyinin Araştırılması: Tek Merkez Deneyimi

Yazarlar : Araştırma Görevlisi Fatma Kuplay Çelik - Öğretim Görevlisi Serhat Çelik

Kurum : Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

GİRİŞ - AMAÇ

Kolay morarma hematoloji pratiğinde sık başvuru nedenlerinden biridir. Morarmalar, kullanılan ilaçlara, kronik karaciğer hastalığına, von Willebrand hastalığına, faktör eksikliklerine, konnektif doku hastalıklarına, hipotiroidiye, gastrointestinal hastalıklara ve hematolojik hastalıklara bağlı gelişebilmektedir. Ancak çoğu zaman altta yatan herhangi bir sebep bulunmamaktadır, bu hasta grubu purpura simpleks ya da kolay morarma sendromu olarak adlandırılmaktadır.

Kolay morarma sendromu sık gözlenmekte ancak literatürde Vitamin D (VD) ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle merkezimizde kolay morarma ile başvuran hastalarda VD düzeylerini araştırdık.

METOD

Kırıkkale Üniversitesi Hematoloji Kliniği'ne 15 Mayıs ile 01 Ağustos 2022 tarihleri arasında 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük kolay morarma şikayeti ile başvuran kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara hemogram, koagülasyon testleri (PT, INR, aPTT), platelet fonksiyon testi ve von Willebrand antijeni bakıldı. Koagülasyon testleri normal olan hastalardan ayrıca faktör 13 düzeyi istendi. Antiagregan, antikoagülan, NSAİİ, kortikosteroid kullanan hastalar dışlandı. Bu dönemde toplamda 52 hasta başvurdu ancak hastalardan 1 tanesinde von Willebrand faktör eksikliği 1 tanesinde de faktör 13 eksikliği saptandığı için çalışmadan çıkarıldı. Aynı dönemde kanama şikayetleri olmayan 50 kadın hasta kontrol grubu olarak alındı. Bu iki grup hemogram, biyokimya, vitamin B12, çinko, folik asit, TSH ve özellikle vitamin D seviyeleri açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR

Kanama grubunun ortalama yaşı 36.5±12.3 iken kontrol grubunun 38.9 ±12.9 olarak gözlendi (p= 0.35)(Tablo-1). Vitamin B12 ve folik asit düzeyi kanama grubunda sırasıyla 305 (146-700), 7.7 ±5.9 iken kontrol grubunda 315.5 (160-1200), 6.3 ±2.5 (p değerleri sırasıyla 0.27 ve 0.12). Çinko seviyeleri kanama grubunda daha düşük olduğu gözlenirken bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (94.4±11.9 vs 98.9 ±12.6 ; p = 0.07).

Vitamin D kanama grubunda 10.5 (3-29) iken kontrol grubunda 19 (3-44) olarak gözlendi (p=0.001). ROC eğri analizinde vitamin D seviyesi sınır değeri 10.5 idi (AUC:0.69±0.54 CI:0.59-0.80), (p:0.001) (Resim-1). Vitamin D seviyesi <10.5 olanların %73.5'unda kolay morarma şikayetleri gelişti.

SONUC

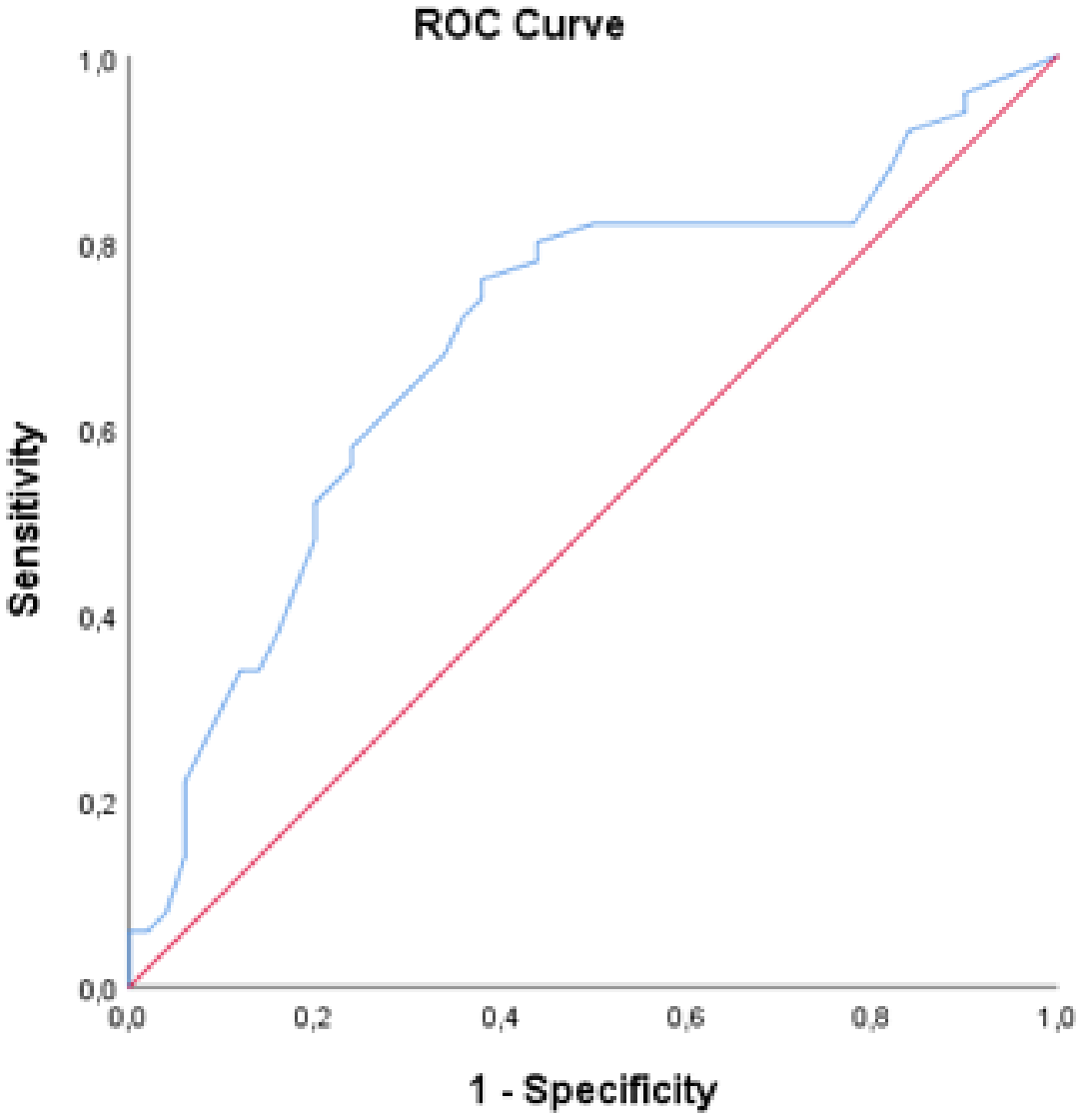
VD'nin hemostaz ve tromboz üzerine etkileri birçok faz çalışmalarında değerlendirildi. Koyama ve ark., 1,25VD' nin doku faktörünü down-regüle, trombomodulini ise up-regüle ettiğini gösterdi (1). Başka bir çalışmada VD reseptörleri nakavt edilen farelerde profibrotik faktörlerin ve trombosit agregasyonunun arttığı gözlendi (2). Wu-Wong ve ark., VD eksikliği olanlarda PAI düzeylerinin azaldığını saptadı (3). Sonuç olarak preklinik çalışmalar VD'nin anti-trombotik etkinlikte olduğunu gösterdi. Ancak klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Jorde ve ark., 206 sağlıklı kişiyi değerlendirdiği çalışmasında VD'nin PT ve F7 ile ilişkisinin olmadığını ancak PAI ile ters ilişkili olduğunu gözlemiştir (4). Başka bir çalışmada 459 hastayı değerlendirilmiş ve VD<50 olanlarda daha fazla fibrinojen seviyelerinin olduğu gözlenmiştir (5). Fakat daha sonra 1381 kişiyi içeren bir çalışmada VD ile fibrinojen seviyeleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir (6). Ngo ve ark., VD düşük olanlarda endotel disfonksiyonun olduğunu saptamıştır (7). Yine iki farklı çalışmada VD eksik olanlarda günlük replasman yapılmasının inflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir (8,9). Weber ve ark.,198 herediter hemorajik telenjiektazili hastalarında VD seviyesi düşük olanların şiddetli epistaksise sahip olduğunu gözlemiştir (10).

Sonuç olarak, literatürde VD seviyeleri ile hemostaz ilişkisi arasında çelişkili sonuçlar bulunsa da tromboz ile doğru ilişkili olduğu baskındır. Fakat çalışmamızda kolay kanama şikayeti ile başvuran hastalarımızda VD seviyelerinin anlamlı derece düşük olduğu gözlendi. Bu konuda daha fazla hasta sayısını içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER

kanama, kolay morarma,vitamin d

	Kolay morarma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p
Yaş	36.5±12.3	38.9 ± 12.9	0,35
WBC	6.9±1.6	7.5±1.6	0.06
Hemoglobulin (g/dL)	12.9(10.5-15.2)	13(10.3-15.3)	0,49
Platelet	283.6±75.9	289.2±69.2	0,7
CR	0.66 ± 0.1	0.63 ±0.1	0,19
PT	8(7-10)	8(7-9)	0,12
INR	0.9(0.8-1.04)	0.9(0.5-1)	0,09
aPTT	25.9±2.3	25.2±2.1	0,13
Vitamin B12	305 (146-700)	315.5 (160-1200)	0,27
Folat	7.7±5.9	6.3±2.5	0,12
Ferritin	25 (4-114)	31.5 (4.7 – 145)	0,37
TSH	2.26±1.5	2.57±1.4	0,3
Çinko	94.4±11.9	98.9±12.6	0,07
Vitamin D	10.5 (3-29)	19 (3-44)	0,001
vWf antijeni	84.5 ± 12.5	-	
vWf ristosetin	80.1 ± 16.1	-	



Diagonal segments are produced by ties.

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Delesyon 17p+ Kronik Lenfositik Lösemi hastalarımızın sonuçları; Tek Merkez Deneyimi

Yazarlar : Dr. Murat Kaçmaz

Kurum : Hatay Mustafa Kemal Universitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği Hatay, Turkiye

GİRİŞ - AMAÇ

Son yıllarda Kronik Lenfositik Löseminin (KLL) hastalık biyolojisinin anlaşılması ve tedavi seçeneklerindeki yenilikler sayesinde sağkalımda iyileşmeler görülmeye başlanmıştır (1). Ancak tedavideki tüm ilerlemelere rağmen del17p+ KLL hastalarının sağkalımlarının kötü seyri devam etmektedir (2). Bu hastaları yüksek riske sokan del17p sıklığı tanı anında <%5'in altında iken, tedavi ihtiyacı olan grupta %10 ve relaps-refrakter hastalıkta %40 civarında tespit edilebilmektedir (3-5).

Bu çalışma kliniğimizde tanı anında del17p+ saptanan KLL hastalarının sıklığını ve tedavi sonuçlarını araştırmak amacıyla tasarlanmıştır.

METOD

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hematoloji Kliniğine Ocak 2012 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında başvuran, KLL tanısı almış 217 hastanın dosyası taranmıştır. KLL tanısı için Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalışma Grubu (IWCLL) kriterleri esas alınmıştır (6).

BULGULAR

Çalışmada taranan 217 hastasının 180'inde tanı anında Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile del17p çalışılmıştır. Bu 180 hastanın 12'sinde (%6,6) del17p+ saptanmıştır. Analizi yapılan bu 12 hastanın medyan yaşı 66,5 yıl (aralık 38-79) olup, büyük çoğunluğunu erkek cinsiyet 10 (%83,3) oluşturmaktaydı. Hastalarının yarısının evresi (Rai) 0-2 arasında olup, 10'unda (%83,3) tedavi ihtiyacı olmuştur. Hasta özellikleri ve tedavi ihtiyaçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların tedavi özellikleri değerlendirildiğinde 1.sıra tedavide 2 (%20) hasta Rituksimab-

Fludarabin+Siklofosfamid (R-FC), 2 (%20) hasta Rituksimab-Klorambusil (R-Klorambusil), 1 (%10) hasta Rituksimab-Metilprednizolon (R-P), 1 (%10) hasta Rituksimab-Bendamustin (R-B), 1 (%10) hasta Rituksimab-Siklofosfamid+Vinkristin+Metilprednizolon (R-CVP) ve 3 (%30) hasta İbrutinib (IBR) tedavisi almıştı. Tedavi yanıt değerlendirmesinde 1.sıra tedavide R-Klorambusil kemoterapisi verilen hastalarda stabil hastalık (SD) yanıtı gözlenmiş iken, diğer tedavileri alan hastalarda ise kısmi (PR) veya tam yanıtlar (CR) görülmüştür. Daha sonraki tedavi ihtiyaçları değerlendirildiğinde 1.sırada IBR alan hastaların 2.sıra tedavi almadığı görüldü. Ancak 1.sırada IBR dışında tedavi alıp hayatta kalan 5 (%100) hastanın 4'ünde (%80) 2.sıra tedavi ihtiyacı olmuştur. Bu 4 (%100) hastanın 2. sıra tedavisinde 3 (%75) hastaya IBR, 1 (%25) hastaya R-B verilmiştir. Hastaların tedavi özellikleri, yanıt düzeyleri, sağkalım bilgileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

SONUC

Çalışmanın sonucunda yeni tanı KLL hastalarımızın %6,6'sında del17p+ olarak literatüre yakın oranlarda saptanmıştır (5). Yüksek riskli KLL hastalarının tedavisinde son yıllarda aktif olarak kullanılmaya başlanan Bruton Tirozin Kinaz (BTK) ve BCL-2 inhibitörleri sayesinde sağkalımda iyileşmeler görülmeye başlanmıştır (7,8). Merkezimizde de geçmişten günümüze doğru gelindiğinde yüksek riskli KLL hastalarının hem 1.sıra hem de 2.sıra tedavisinde BTK inhibitörü kullanımı ön planda olmaya başlamıştır. BTK kullanımıyla beraber bu hastaların sağkalımında uzama eğilimi ve 1.sırada BTK inhibitörü alan hastalarda 2.sıra tedavi ihtiyacında azalma olduğunu saptadık.

ANAHTAR KELİMELER

Kronik lenfositik lösemi, Del17p, İbrutinib

Tablo1: Hastaların özellikleri

Hasta sayısı (%)	Toplam: 12 (%100)
Yaş, medyan (min-max)	66,5 (38-79)
Cinsiyet (E/K)	10 (%83,3) / 2 (%16,7)
Rai evre 0-2 3 4	 6 (%50) 2 (%16,3) 4 (%33,7)
Tedavi ihtiyacı Var Yok	 10 (%83,7) 2 (%16,3)

Tablo2: Tedavi ve yanıt düzeyleri

1.Sıra Tedaviler	Hasta sayısı (%)	1.Sıra Tedavi Yanıt Düzeyleri	2.Sıra Tedaviler	2.Sıra Tedavi Yanıt Düzeyleri	Toplam Sağkalım (Ay)
R-FC	2 (%20)	CR	R-Benda (2.hastada R-FC sonrası 24. ayda)	PR	1.Hasta 68 ay Ex 2.Hasta 41 ay Ex
R-Klorambusil	2 (%20)	SD	İbrutinib (2.hastada R-Klorambusil sonrası 2. ayda)	CR	1.Hasta 49 ay Ex 2.Hasta 75 ay Yaşıyor
R-P	1 (%10)	CR	Tedavi ihtiyacı olmadı		35 ay Yaşıyor
R-B	1 (%10)	PR	İbrutinib (R-B sonrası 2.ayda)	PR	11 ay Ex
R-CVP	1 (%10)	PR	İbrutinib (R-CVP sonrası 12.ayda)	PR	68 ay Yaşıyor
IBR	3 (%30)	1 CR (%33,3), 2 PR (%66,6)	Tedavi ihtiyacı olmadı		1.hasta 51 ay Ex 2.Hasta 19 ay Yaşıyor 3.Hasta 79 ay Yaşıyor

R, Rituksimab; F, Fludarabin; C, Siklofosfamid; P, Metilprednizolon; B, Bendamustin; V, Vinkristin; IBR, İbrutinib; CR, Tam yanıt; SD, Stabil hastalık; PR, Kısmi yanıt

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Kronik Myeloid Lösemi hastalarında miRNA-548-3p-x ve miRNA-548-3p-aj miRNA 466'nın Düzeyleri ve Hedefindeki Zeb 1 geni ile YAP/TAZ İfadesinin Araştırılması

Yazarlar : Hilal Akalın[1], Nuriye Gokce[1], Esra Akyürek[1], Gülşah Akyol[2], Yusuf Ozkul[1], Munis Dundar[1]

Kurum : 1. Erciyes Üniversitesi,Tıp Fakültesi,Tıbbi Genetik Anabilimdalı

2. Erciyes Üniversitesi,Tıp Fakültesi,Dahili Bilimleri , İç Hastalıkları Anabilimdalı

GİRİŞ - AMAÇ

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), erişkin lösemilerin %15-20'sini oluşturan, BCR-ABL mutasyonu ile karakterize hızlandırılmış faz ile başlayan kronik devam eden ve daha sonra miyeloid hücrelerin aşırı artması ile kendini gösteren hematolojik malignitedir. Çinko parmak E-kutusu bağlayıcı homeobox 1 (ZEB1), embriyonik gelişim, fibroz ve tümör ilerlemesi gibi çok sayıda yaşam sürecine katılan epitelyal mezenkimal geçişte (EMT) önemli bir transkripsiyon faktörüdür. *ZEB1*'in anormal ekspresyonu, birkaç kanserde kötü prognoz veya kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bir çok çalışmada *ZEB1* Hippo sinyal yolağında *YAP/TAZ* ile birlikte hareket ederek, EMT ile ekstravazasyon (doku arasına sızma) ve bağışıklık sisteminden kaçma ve metastasla ilgili bulunmuştur. Çalışmamızda KML hastalarında tedavi öncesi ve sonrası *Mir-548-3p-x, Mir-548-3p-aj* ve *Mir-466*'nın hedefinde olan *ZEB1* geninin ekspresyon seviyelerininin hastalık süreçlerine ve potansiyeline bulmayı amaçladık.

METOD

Bu çalışmaya 2020-2022 yılları arasında Hematoloji Bilim Dalına başvuran KML (n=30) tanısı alan ayrıca Tıbbi Genetik Anabilim Dalında BCR/ABL füzyon geni açısından moleküler takipte olan hastalar dahil edilmiştir. Hasta gruplarında tedavi öncesi (TÖ) olarak yeni tanı anındaki kanlar alınmış olup tedavi sonrası(TS) kan örneklerinde ise majör moleküler yanıt gösteren hastalar tercih edilmiştir. Kontrol grubu (K) olarakta hastalarla aynı yaş grubunda olan sağlıklı bireyler seçilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait kanlardan RNA izolasyonları gerçekleştirilmiş, RNA izolasyonunu takiben mRNA ve miRNA ekpresyon çalışması için cDNA sentezleri ayrı ayrı yapılmıştır. *ZEB1,YAP, TAZ* genlerine ve *Mir-548-3p-x, Mir-548-3p-aj ve Mir466'ya* özgü primerler kullanılarak ekspresyon çalışması gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçların analizi $2^{-\Delta\Delta CT}$ yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Veriler normal dağılıma uygun bulunmuştur. Verilerin istatistiksel analizi one-way ANOVA ve paired T testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. KML T.Ö hasta grubunda T.S gruba göre *ZEB1,YAP ve TAZ* genlerinin ekspresyon seviyesi yüksek bulunmuştur. T.Ö si grubta *Mir-548-3p-x, Mir-548-3p-aj ve Mir-466'ların* ekspresyon değerleri T.S. gruba göre düşük bulunmuştur.

SONUC

Çalışmamızda KML hastalarında kontrole göre *ZEB1,YAP, TAZ* genlerinin ekpresyonunda artış gözlenmiş olması bazı kanser çeşitlerinde olduğu gibi bu genlerin onkogen aktivitesinde prognostik bir öneme sahip olduğunu gösterebilir. *ZEB1* geni ile *Mir-548-3p-x, Mir-548-3p-aj ve Mir-466* arasında negatif korelasyon görülmesi bu gen ve miRNA lar için spesifik inhibitörler geliştirilmesine olanak sağlayarak, tedaviye direnç gösteren KML hastaları için tedavi seçenekleri sunabilir.

ANAHTAR KELİMELER

KML, ZEB1,miRNA

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Edinsel Aplastik Anemi Hastalarında Hematopoetik Kök Hücre Kaynağı Olarak Kemik İliği ve Periferik Kanın Karşılaştırılması

Yazarlar : Öğretim Görevlisi Serhat Çelik - Doç.Dr. Muzaffer Keklik - Prof. Ali Ünal

Kurum : Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

GİRİŞ - AMAÇ

Aplastik anemi(AA), anormal infiltrasyon ve retikülin lif artışı olmaksızın hiposellüler kemik iliği ve pansitopeni ile seyreden idiyopatik/idosenkratik veya kalıtsal bir kemik iliği yetmezliği hastalığıdır. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AKİT), AA'da küratif tedavi seçeneğidir. Daha düşük graft versus host hastalığı (GVHH) ve daha yüksek genel sağkalım (GS) sağladığı için kemik iliği (Kİ) kaynaklı kök hücrelerin kullanılması önerilse de periferik kan (PK) kaynaklı kök hücreler ile daha hızlı engraftman ve daha düşük graft yetmezliği olabilmektedir.

Amacımız, Kİ ve PK kaynaklı kök hücreler ile AKİT yapılan edinsel AA hastalarımızı özellikle GS, engratman günleri, hastalıksız sağkalım ve GVHH açısından karşılaştırmaktır.

METOD

Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Ünitesi'nde Ocak 2010 ile Ocak 2021 tarihleri arasında AKİT yapılan 39 edinsel AA hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların 21 (%53.8)'i Kİ, 18 (%46.2)'ine PK kaynaklı nakil yapıldı. Genel sağkalım(GS) nakil gününden ölüm gününe kadar olan süre olarak hesaplandı.

BULGULAR

Kİ kaynaklı AKİT yapılanların ortanca yaşı 23 (18-53) iken PK grubunun 33 (18-58) idi (p=0.04) (Tablo-1). Kİ grubunda nötrofil ve platelet engraftman günleri anlamlı olarak daha uzundu (nötrofil: 27 (21-37) güne karşı 16.5 (12-38) gün; platelet: 25 (15-40) güne karşı 14.5 (9-28) gün) (p <0.001). Akut GVHH, Kİ grubunda PK grubuna göre daha azdı (%33.3 (n=7)'ye karşı %44.4 (n=8)), kronik GVHH de ise bu fark daha belirgin olarak gözlendi (%14.3 (n=3)'e karşı %38.8 (n=7)) (p değerleri sırasıyla 0.48, 0.08). AKİT sonrası CMV, Kİ grubunda

%52.3(n=11) hastada gözlenirken PK grubunda %83.3 (n=15) olarak gözlendi (p=0.051) (Tablo-2).

Hastaların ortanca takip süresi 43.3 (3.81 -140.8) aydır. Genel sağkalım Kİ grubunda 95.03 ± 11.96 (%95 CI: 71.57 – 118.48) ay iken PK'da 118.15 ± 11.92 (%95 CI: 94.76 – 141.28) aydır (p=0.59) (Resim-1). On yıllık sağkalım Kİ grubunda %69.1 iken PK'da %77.8 idi (Tablo-3). Hastalıksız sağkalım ise Kİ grubunda 89.8 ± 12.3 (%95 CI: 65.62 – 114.03) ay iken PK'da 110.70 ± 13.26 (%95 CI: 84.7 – 136.7) aydır (p=0.67) (Resim-2).

SONUC

Kİ ve PK'yı karşılaştıran CIBMTR verilerinde 692 hasta değerlendirilmiş ve sadece 20 yaş altında olanlarda Kİ'nin, GS açısından daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada PK'da greft kaybı açısından üstünlük gözlenmemiş (%9'a karşı %9) PK'da GVHH oranları yüksek olup greft kaybı avantajı olmadığından Kİ kullanılması önerilmiştir (1). Bacigalupo ve arkadaşları, 1886 AA hastasını değerlendirdi. Tüm risk gruplarda Kİ'nin PK'ya göre GS'de daha üstün olduğu gözlendi (2). Kumar ve arkadaşları da farklı ekonomik bölgelerden 2374 hastayı Kİ ve PK kök hücre açısından değerlendirmiş (3). Ülkeler yüksek gelirli, orta gelirli ve düşük gelirli olarak ayrılmış. Yüksek gelirli ülkelerde GS açısından, Kİ PK'ya göre üstün gözlenmiş ancak orta gelirli ülkelerde bu fark gözlenmemiş. Türkiye orta gelirli ülkeler içerisine alınmış. Çalışmamızda da Kİ ve PK arasında sağkalımda fark gözlenmedi. Türkiye'den yapılan bir çalışmada PK kaynaklı kök hücre kullanılarak 27 erişkin AA hastası değerlendirilmiş (4). GS 10 yıllık %89 olarak gözlenmiş, çalışmamızda ise bu oran %77.8 idi.

Sonuç: AA'da Kİ ve PK'yı karşılaştıran birçok gözlemsel çalışmada GS açısından Kİ daha üstün bulunmuştur. Çalışmamızda GS açısından fark gözlenmedi ve engraftman süreleri Kİ grubunda daha uzundu. Çalışmamızın sonuçlarına göre PK kaynaklı kök hücreler ile AKİT'in Kİ'ne göre uygun bir alternatif olduğu gözlenmektedir.

ANAHTAR KELİMELER

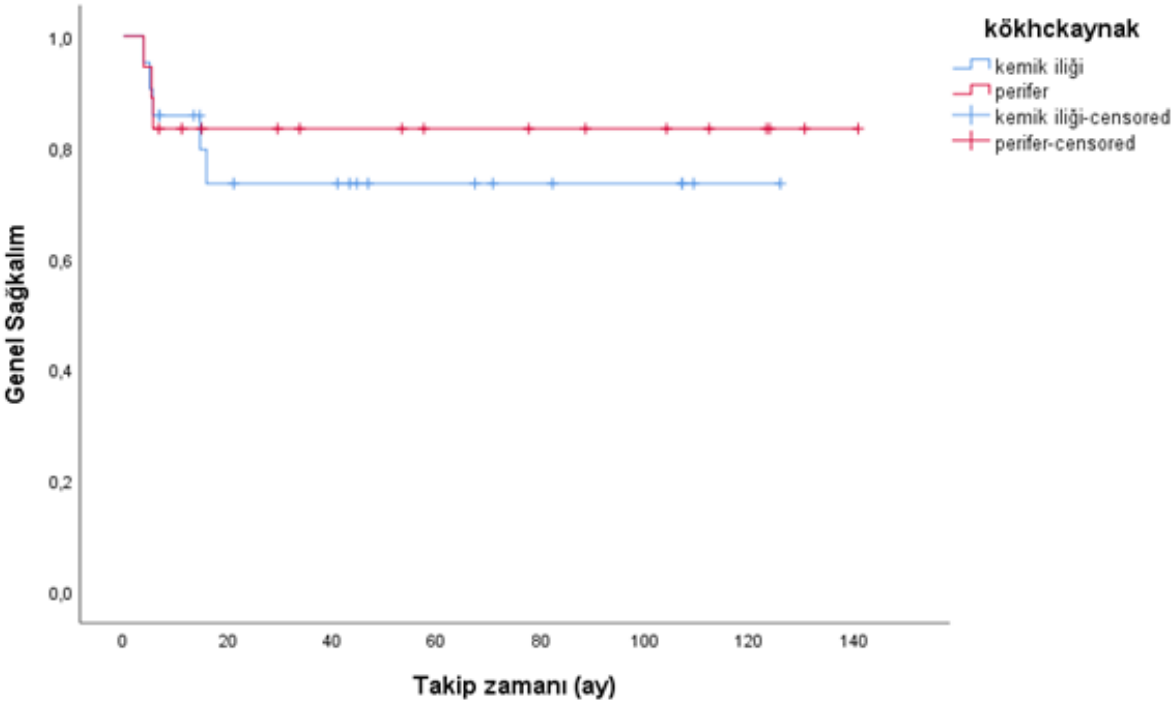
aplastik anemi, kemik iliği, periferik kan

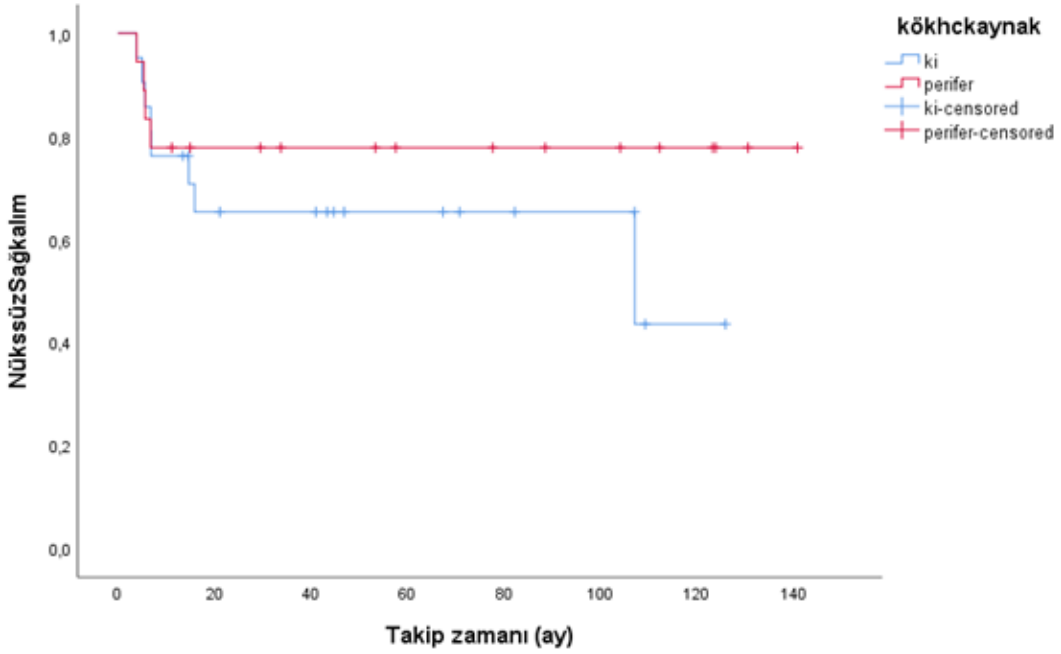
Tablo-1. Allojeneik Hermatopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Aplastik Anemi Hastalarında Kök Hücre Kaynaklarının Karşılaştırılması

	Kemik iliği kaynaklı (n=21)	Periferik kan kaynaklı (n=18)	p
Alıcı Yaş	23 (18-53)	33 (18-58)	**0,009**
Verici Yaş	27 (18-55)	31 (19-65)	0,17
Alıcı Cinsiyet, Kadın (n,%)	8, 38	7, 38.8	1
Erkek (n,%)	13, 62	11, 61.2	
Verici Cinsiyet, Kadın (n,%)	9, 42.8	7, 38.8	1
Erkek (n,%)	12, 57.2	11, 61.2	
Cinsiyet yüksek risk	4, 19	4, 22.2	1
AA tip SAA	14, 66.4	13, 72.2	0,74
VSAA	7, 33.3	5, 27.8	
PNH klonu	5, 23.8	-	-
Komorbidite	1, 4.8	2, 11.1	0,59
Nakil öncesi tedavi (n,%)			
Upfront	9, 42.8	10, 55.5	
CSA	3, 14.3	2, 11.1	0,64
CSA+ ATG	8, 38	4, 22.2	
CSA + ATG + Eltrombopag	1, 4.8	2, 11.1	
Alıcı CMV (n,%)	20,95.2	16, 88.8	0,59
Verici CMV (n,%)	21, 100	15, 83.3	0,59

	Kemik iliği kaynaklı (n=21)	Periferik kan kaynaklı (n=18)	p
Nakil uyum			
Tam uyumlu	21, 100	14, 77.8	**0.04**
Haploidentik	-	4, 22.2	
WBC engraftman (gün)	27 (21-37)	16.5 (12-38)	**<0.001**
PLT engraftman (gün)	25 (15-40)	14.5 (9-28)	**<0.001**
Kök hc miktarı	2.43 (1.6 – 3.95)	7.35 (6.1 – 14.66)	**<0.001**
Hazırlık rejimleri			
ATG+Cyc	10, 47.6	11, 61.2	
ATG+Cyc+Flu	10, 47.6	15, 83.3	
ATG+Cyc+Flu+TBI	1, 11.1	-	0.25
ATG+Tiotepa+Melf+Flu	-	1, 14.3	
Akut GVHD	7, 33.3	8, 44.4	0.48
Cilt	4, 57.1	4, 50	
KC	3, 42.9	4, 50	0.47
Evre 2	7, 100	6, 75	
3	-	2, 25	
Kronik GVHD	3, 14.3	7, 38.8	
Cilt	2, 66.7	3, 42.9	0.08
KC	1, 33.3	4, 57.1	
Evre 2	7, 100	4, 57.1	1.0
3	-	3, 42.9	
GVHD tedavisi steroid refrakterlik (n,%)	2, 9.5	5, 27.7	0,37
CMV (n,%)	11, 52.3	15, 83.3	**0.051**
BK (n,%)	3, 14.3	1, 5.5	0.6
Kimerizm kaybı (n,%)	4, 19	2, 11.1	0,67
Exitus (n,%)	6, 28.5	4, 22.2	
Enfeksiyon	2	-	
GVHD	-	1	0,65
Graft failure	3	3	
VOD	1	-	
Nüks (n,%)	4, 19	1, 5.5	0.35
Nakil sonrası yanıt (n,%)			
CR	13, 62	14, 77.8	0.4
PR	2, 9.5	2, 11.1	
SD	6, 28.5	2, 11.1	

	Kemik iliği kaynaklı (n=21)	Periferik kan kaynaklı (n=18)	p
Genel sağkalım (ay)	89.82 ± 12.3 (%95 CI: 65.62 – 114.03)	110.70 ± 13.26 (%95 CI: 84.7 – 136.7)	0.67
6 aylık	%85.7	%83.3	
1 yıllık	%80.7	%77.8	
2 yıllık	%69.1	%77.8	
5 yıllık	%69.1	%77.8	
10 yıllık	%69.1	%77.8	
Hastalıksız sağkalım (ay)	95.03 ± 11.96 (%95 CI: 71.57 – 118.48)	118.15 ± 11.92 (%95 CI: 94.76 – 141.28)	0.59
3 aylık	% 95.2	% 94.4	
6 aylık	% 85.7	% 83.3	
1 yıllık	% 76.2	% 77.8	
2 yıllık	% 65.3	% 77.8	


kökhckaynak
kemik iliği
perifer
kemik iliği-censored
perifer-censored
Genel Sağkalım
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
20
40
60
80
100
120
140
Takip zamanı (ay)


kökhckaynak
ki
perifer
ki-censored
perifer-censored
NükssüzSağkalım
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
20
40
60
80
100
120
140
Takip zamanı (ay)

DENEYSEL HEMATOLOJİ DERNEĞİ

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

POSTER BİLDİRİLER

bistur Turizm & Organizasyon

09-11 Eylül 2022

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Tirozin Kinaz Tedavisi Kesilen Kronik Myeloid Lösemi Hastaların Takibi:Olgu Serisi

Yazarlar : Dr. Kemal Fidan - Dr. Mustafa Baydar - Dr. Nesibe Taşer Kanat - Yrd.Doç.Dr Gülşah Akyol - Doç.Dr. Muzaffer Keklik - Prof. Ali Ünal

Kurum : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı,Kayseri/Türkiye

GİRİŞ - AMAÇ

Kronik Myeloid Lösemi (KML),myeloproliferatif bir hastalık olup translokasyon t(9;22) (Philadelphia kromozomou-Ph) ile BCR ABL1 füzyon proteininin oluşumu ile karakterlidir. Bu durumda düzensiz bir tirozin kinaz aktivasyonu olur ve bu da KML patogenezinde esas rolü oynar.İlk basamak tirozin kinaz inhibitörü(TKİ) kullanımı ile hastalarda 3. ay sonunda tam hematolojik, 12. ay sonunda tam sitogenetik ve 18. Ay sonunda da major moleküler yanıt (MMR) düzeyine ulaşılması gerekir. Bu aşamalar istenen zamanlarda geçilemezse hastanın TKI tedavisine yanıtsız olduğu kabul edilir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarla TKİ kullanımıyla derin moleküler yanıta ulaşan ve uzun süre bu yanıtı koruyabilen erişkin kronik faz KML hastalarının tedavilerinin güvenle sonlandırılabileceği anlaşılmış; hastaların TKİ kullanmaksızın uzun dönem moleküler remisyonda kalabilmelerinin mümkün olduğu görülmüştür.

Biz de bu çalışmamızda; yayınlanmış çalışma ve rehberlere bağlı kalarak TKİ tedavisini sonlandırdığımız kronik faz KML hastaların takip süreçlerini sunmaya çalışacağız.

METOD

TKİ tedavisi kesilen hastaları prospektif 3 yıl boyunca hematolojik ve moleküler yanıt açısından takip etmeyi planladık.

BULGULAR

Vakalar ve takip süreçleri tablolarda belirtilmiştir.

Birinci vaka; 69 yaşında kadın hasta.2008 yılında Ph pozitif kronik faz KML tanısı almış.13 sene imatinib kullanan ve son 3 yıldır bcr-abl negatif olan hastanın imatinib tedavisi Aralık 2021'de kesildi.Takiplerde 2.ay ve 4.ay istenen bcr-abl negatif olarak geldi.

İkinci vaka;42 yaşında erkek hasta 2006 yılında Ph pozitif kronik faz KML tanısı almış.16 sene imatinib kullanan ve son 3 yıldır bcr-abl negatif olan hastanın imatinib tedavisi Nisan 2022'de kesildi.Tedavi sonrası 1.ay ve 2.ay istenen bcr-abl negatif olarak geldi.

Üçüncü vaka;42 yaşında kadın hasta 2019 yılında Ph pozitif(IS:31.824) kronik faz KML tanısı almış.İmatinib tedavisi altında allerjik cilt reaksiyonu olması üzerine Nilotinib(2x400 mg tb) tedavisine geçildi.Şikayetlerinin devam etmesi üzerine dasatinib (2x50 mg)tedavisine geçildi.Hastanın yaklaşık 2 yıldır bcr-abl negatif(Mart 2020'den beri bcr-abl negatif)olması üzerine ve hastanın ilaca devam etmek istememesi üzerine TKİ tedavisi stoplandı.1.ay takip bcr-abl negatif olarak geldi.

Dördüncü vaka; 50 yaşında kadın hasta 2012 yılında Ph pozitif kronik faz KML tanısı almış.Hastaya İmatinib başlanmış.İmatinib intoleransı olması üzerine nilotinib(2x400 mg)tedavisine geçilen hastanın son 3 yıldır bcr-abl negatif olması üzerine Şubat 2021'de tedavisi kesildi.Tedavi sonrası 6 ay boyunca aylık,daha sonra 3 ayda bir bakılan bcr-abl negatif olarak geldi.En son tedavi sonrası 15.ayda bakılan bcr-abl negatif olarak gelen hastanın takibi devam etmektedir.

Beşinci vaka;58 yaşında kadın hasta 2013 yılında Ph pozitif kronik faz KML tanısı almış.8 sene imatinib kullanan ve son 3 yıldır bcr-abl negatif olan hastanın imatinib tedavisi Kasım 2021'de kesildi.Tedavi sonrası 6 ay boyunca aylık bakılan bcr-abl negatif olarak geldi.

SONUC

STIM 1(Stop Imatinib) çalışması TKI sonlandırılması üzerine yapılmış çok merkezli, non randomize, ilk prospektif çalışmadır. Daha sonra TWISTER,A-STIM, ENEST, STOP2GTKI, EURO SKI çalışmaları yapılmış.Bu çalışmalarda en az 3 yıl TKI kullanan ve son 2 yıldır major moleküler yanıtı olan hastalarda TKI tedavisi kesilmiş.İlaçsız takip edilen hastaların yaklaşık %50'sinde takip sürelerince remisyon sağlanmış.

Bizim çalışmamızda ise; 2 yıldır major moleküler yanıtı olan TKİ kullanan kronik faz KML hastaların tedavisi stoplandı.Takip süreleri farklı olmakla beraber(1-15 ay) hastaların hepsi remisyonda olup takipleri devam etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER

Kronik myeloid Lösemi(KML),Tirozin Kinaz İnhibitörü(TKİ)

	TANI ANI YAŞ/CİNSİYET	TANI TARİHİ	TEDAVİ	SON İKİ YILDAKİ BCR-ABL/IS	TEDAVİ KESİLME TARİHİ	TEDAVİ KESİLME ANI BCR-ABL/IS PCR
1.VAKA	55/K	2008	İMATİNİB	NEG/0	12.2021	NEG/0
2.VAKA	26/E	2006	İMATİNİB	NEG/0	04.2022	NEG/0
3.VAKA	39/K	2019	İMATİNİB-NİLOTİNİB-DASATİNİB	NEG/0	05.2022	NEG/0
4.VAKA	40/K	2012	İMATİNİB-NİLOTİNİB	NEG/0	02.2021	NEG/0
5.VAKA	49/K	2013	İMATİNİB	NEG/0	11.2021	NEG/0

	YAŞ/ CİNSİYET	1.AY BCR-ABL/IS PCR	2.AY BCR-ABL/IS PCR	3.AY BCR-ABL/IS PCR	4.AY BCR-ABL/IS PCR	5.AY BCR-ABL/IS PCR	6.AY BCR-ABL/IS PCR	9.AY BCR-ABL/IS	12.AY BCR-ABL/IS PCR	15.AY BCR-ABL/IS PCR
1.VAKA	69/K		NEG/0		NEG/0					
2.VAKA	42/E	NEG/0	NEG/0							
3.VAKA	42/K	NEG/0								
4.VAKA	50/K	NEG/0	NEG/0	NEG/0	NEG/0	NEG/0	NEG/0	NEG/0	NEG/0	NEG/0
5.VAKA	58/K	NEG/0	NEG/0	NEG/0	NEG/0	NEG/0				

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Kronik Lenfositik Lösemide Hipogamaglobulinemi:Tek Merkez Sonuçları

Yazarlar : Dr. Kemal Fidan - Dr. Mustafa Baydar - Dr. Nesibe Taşer Kanat - Öğretim Görevlisi Gülşah Akyol - Doç.Dr. Muzaffer Keklik - Prof. Ali Ünal

Kurum : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı,Kayseri/Türkiye

GİRİŞ - AMAÇ

Kronik Lenfositik Lösemi(KLL), periferik kan,kemik iliği ve lenfoid dokuda B hücrelerinin ilerleyici monoklonal mutlak lenfositozu ile karakterizedir. Hipogamaglobulinemi, KLL hastalarında en sık görülen kronik immün bozukluktur (prevalansı %20 -%70). KLL'de sekonder hipogamaglobulinemi(SHG); hem löseminin kendisiyle ilgili immün yetmezlik (hümoral ve hücresel immün disfonksiyon) hem de KLL'ye özgü tedaviden kaynaklanan (kemoimmünoterapi dahil olmak üzere)kümülatif immünosupresyon ile ilişkilidir.

METOD

2010-2021 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniğinde KLL tanısıyla tedavi alan ve almayan(73'ü tedavi alan,35'i tedavi almayan)hastalar iki gruba ayrıldı. BCSH 2012 ve ESMO 2015 kriterlerine göre;IgG<500 g/L,tekrarlayan enfeksiyonları olan ve intravenöz immunglobulin(IVIG) verilen hastalar SHG olarak gruplandırıldı.BU grup SHG olmayanlarla karşılaştırıldı.Tüm hasta grubunda tanı anındaki immünglobin G(IgG)düzeyleri ile son takipteki IgG düzeyleri not edildi.Tedavi alan grupta; tedavi öncesindeki IgG düzeyleriyle tedaviden sonraki IgG düzeyleri not edildi.IgG düzeylerinin SHG ile olan ilişkisi incelendi. Ayrıca gelişen enfeksiyonlar raporlandı ve bunun immunglobulin replasman tedavisiyle(IgRT) olan ilişkileri incelendi.

BULGULAR

tablo 1 ve tablo 2'de gösterildiği üzere;

1-IgRT tedavisi alanlarda enfeksiyon sayısı(n=12) IgRT almayanlara(n=25)göre istatistiksel olarak daha azdı(p=0,003)

2-SHG'li hastalarda tanı anındaki IgG düzeyi(mean:909),SHG'li olmayan gruba (mean:1125) göre daha düşüktü(p=0.031).

3- SHG'li hastalarda tedavi öncesi IgG düzeyi(median:750) SHG'li olmayan gruba(median:1000)göre daha düşüktü(p=0.001).

4-SHG'li hastalarda tedavi sonrası IgG düzeyi(median:452,5) SHG'li olmayan gruba(median:896)göre daha düşüktü(p<0.001).

5-SHG gelişen 18 hastadan 17'si(%94.4) herhangi bir kemo-kemoimmunoterapi alıyorken, SHG gelişmeyen 90 hastadan 56'sı(%62) tedavi alıyordu. Bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.006).

6-Klorambusil+prednizolon,Fludarabin+Siklofosfamid+Rituksimab(FCR), Venetoklaks, İbrutinib tedavisi alanlarda SHG gelişimi istatistiksel olarak daha fazla gözlendi(p<0.05).

6-İbrutinib tedavisi,multivariate logistic regresyon analizinde SHG gelişimini öngörmede bağımsız tek değişken olarak izlendi(p=0,002).

SONUC

KLL'de immun sistem disregülasyonu, hastalığın erken evrelerinden itibaren başlar ve klinik takiple kötüleşir. KLL hastalarında en sık teşhis edilen immünolojik defektlerden biri hipogamaglobulinemidir(HG).Yapılan çalışmalarda KLL'de tanı anında %10-44,tedavi süresince %25-85 oranında HG geliştiği bildirilmiştir. KLL tedavisinde kullanılan Anti-CD20 antikorları, BTK inhibitörleri, Fosfoinositid 3kinaz inhibitörleri,bcl-2 inhibitörleri,alkilleyici ajanlar ve purin analogları gibi kemoterapik ajanlar SHG'ye neden olduğu çalışmalarda bildirilmiştir.Çelik S.ve arkadaşlarının ibrutinib kullanan KLL hastalarında yaptıkları çalışmada ibrutinib tedavisi seyri ve sonrasında IgG düzeylerinin düştüğü saptanmış. Bizim çalışmamızda da tedavi alanlarda SHG gelişimi istatistiksel olarak daha fazlaydı.Ayrıca İbrutinib'in SHG gelişimini öngörmede tek bağımsız risk faktörü olduğunu gözlemledik.

ANAHTAR KELİMELER

İmmunglobulin replasman tedavisi,İntravenöz İmmunglobulin,IgG,Kronik Lenfositik Lösemi,Sekonder hipogamaglobulinemi

Tablo-1. Genel özellikler

	SHG gelişen KLL hastaları (n=18)	SHG gelişmeyen KLL hastaları (n=90)	p
Enfeksiyon sayısı	12	25	0.003
Tanı anında IgG düzeyi	909 ± 464	1125 ± 359	0.031
Tedavi öncesi IgG düzeyi	750 (330- 1360)	1000 (355 – 2390)	0.001
Tedavi sonrası IgG düzeyi	452.5(120-1220)	896 (285 – 1892)	<0.001
Tedavi alan	17, 94.4%	56, 62%	0.006
Klorambusil+prednizolon	8,44.4%	16,17.7%	0.003
FCR	6, 33.3%	9, 10%	0.02
Venetoklaks	3,16.6%	1,1.1%	0.014
İbrutinib	13,72.2%	24,26.6%	0.001

Tablo 2. KLL tedavisiyle ilişkili sekonder hipogamaglobulinemide logistic regresyon analizi

	Univariate model			Multivariate model		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Klorambusil+prednizolon	0.27	0.001-0.79	0.017			
FCR	0.22	0.006-0.74	0.014			
Venetoklaks	0.056	0.005-0.58	0.015	0.08	0.007-1.004	0.05
İbrutinib	0.14	0.045-0.43	0.001	0.156	0.049-0.5	0.002

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

OKİT YAPILAN MULTİPL MYELOM HASTALARINDA NAKİL SONRASI ERKEN G-CSF UYGULAMASININ ENGRAFTMAN İLE İLİŞKİSİ

Yazarlar : Doç.Dr. Muzaffer Keklik - Dr. Leyla Topal - Prof. Leylagül Kaynar

Kurum : Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bölümü

GİRİŞ - AMAÇ

Multipl Myelom (MM), kemik iliğinde ve daha nadiren ekstramedüller bölgelerde B lenfositlerin ve plazma hücrelerinin çoğalması ve birikmesi ile karakterize bir klonal B hücre hastalığıdır. İndüksiyon tedavisini takiben yüksek doz melfalan desteğinde yapılan otolog kök hücre nakli (OKİT), nakile uygun MM hastaları için halen altın standart tedavi durumundadır. OKİT sonrası granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF) uygulamasının, nötrofil engraftmanını hızlandırdığı ve hospitalizasyon süresini kısalttığına dair yayınlar olmakla birlikte; G-CSF başlama zamanına dair kesin görüş birliği yoktur. American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında OKİT sonrası G-CSF uygulamasına 1-5. günlerde başlanılması önerilmektedir. Bu bilgiden hareketle, post-transplant erken ve geç dönem G-CSF uygulamanın engraftmana, enfeksiyon gelişimine ve sağkalım üzerine olan etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Ancak MM hastalarında erken ve geç dönem G-CSF uygulamasına dair çalışma sayısı oldukça azdır. Bu retrospektif çalışmada MM'da OKİT sonrası erken (+1) ve geç (+5) dönem G-CSF uygulamasının engraftman süresine, enfeksiyon gelişme oranına ve hospitalizasyon süresine etkisi araştırıldı. Yanısıra, pre-transplant radyoterapi (RT) öyküsünün engraftman sürelerine olan etkisi de araştırıldı.

METOD

Erciyes Üniversitesi Kök Hücre Nakli Merkezi'nde 2015-2020 yılları arasında OKİT yapılan 70 MM hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaş üzeri, indüksiyon kemoterapisi sonrası yanıt değerlendirmede tam yanıt veya çok iyi kısmi yanıt olan; ilk kez OKİT yapılan ve hazırlık rejimi olarak yük doz melfelan (200 mg/m^2) alan hastalar dahil edildi.

BULGULAR

İncelenen 70 MM hastasının 26 (% 37,1)'i kadın, 44 (% 62.9)'u erkek olup yaş ortalamaları 55,3 (±5,3) idi (Tablo1). Gruplarda yaş, cinsiyet, paraprotein tipi, hastalık evresi, indüksiyon tedavileri, radyoterapi tedavisi ve nakil öncesi durum bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca, mobilizasyon protokolleri ve hazırlık rejimleri de benzerdi. Engraftman süresi bakımından ise, erken (+1) G-CSF uygulanan grupta hem nötrofil hem de platelet engraftmanının daha kısa sürede oluştuğu görüldü (Tablo2). Median nötrofil engraftman günü +1 de 10 (8-13) iken, +5 günde 11 (10-16) idi (p=0.001). Median platelet engraftman günü de +1de 11 (7-15) iken, +5 te 13 (11-21) gündü (p=0.001). Median hospitalizasyon süresi de erken G-CSF grubunda daha kısa olarak tespit edildi: 14 (10-22) güne karşılık 16 (11-33) gün (p=0.016). Diğer taraftan, pretransplant RT öyküsü ile febril nötropeni gelişimi ve engraftman süreleri arasında anlamlı bir fark görülmedi.

SONUC

Çalışma sonunda MM'da OKİT sonrası erken (+1) G-CSF uygulamasının geç (+5) G-CSF uygulamasına göre nötrofil ve trombosit engraftmanını hızlandırdığı, hospitalizasyon süresini de kısalttığı tespit edildi. Diğer taraftan nötropenik ateş sıklığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkinin olmadığı görüldü. Ayrıca, her iki grupta da pre-transplant RT öyküsünün engraftman ve hospitalizasyon süresini etkilemediği tespit edildi. MM hastalarında OKİT sonrası hematopoetik yenilenmeyi hızlandırmak, hospitalizasyon süresini kısaltmak ve G-CSF desteği için optimum zamanlamayı belirlemek için prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER

G-CSF, Multipl Myelom, Otolog periferik kök hücre nakli

Table 1. Patient and transplant characteristics.

variables		G-CSF started		*P value*
		Day +1	Day +5	
Number of patients		35	35	
age,years,median (range)		56 (44-64)	57 (40-65)	0.41
sex, n (%)				0.32
	Male	20 (57.1)	24 (68.6)	
	Female	15 (42.9)	11 (31.4)	
isotype, n (%)				0.91
	Ig G	25 (71.4)	23 (65.7)	
	Ig A	5 (14.3)	8 (22.9)	
	Ig D	1 (2.9)	1 (2.9)	
	Nonsekretuar	1 (2.9)	1 (2.9)	
	Other	3 (8.6)	2 (5.7)	
R-ISS, n (%)				0.26
	I	24 (68.5)	27 (77.1)	
	II	5 (14.2)	4 (11.4)	
	III	1 (2.8)	1 (2.8)	
	Missing	5 (14.2)	3 (8.5)	
Pretransplant therapy, n (%)				0.11
	VAD+VCD	24 (68.6)	16 (45.7)	
	VCD	8 (22.9)	16 (45.7)	
	VCD+RD	3 (8.6)	3 (8.6)	
Pretransplantation status, n (%)				0.87
	CR+VGPR	22 (62.9)	26 (54.5)	
	PR	13 (37.1)	9 (45.5)	
Received radiotherapy, n (%)				0.15
	Yes	11 (31.4)	5 (14.3)	
	No	24 (68.6)	29 (82.9)	
Mobilization, n (%)				0.37
	Cyclophosphamide + G-CSF	31 (88.6)	29 (82.9)	
	Cyclophosphamide + G-CSF+ plerixafor	4 (11.4)	5 (14.3)	
	G-CSF only	0	1 (2.9)	
Conditioning regimen,n (%)				0.55
Melphalan	140 mg/m^2	8 (22.9)	6 (17.1)	
Melphalan	200 mg/m^2	27 (77.1)	29 (82.9)	
CD34+ dose, x 10^6 cells/kg, median (range)		4.95(3.22-10.31)	4.99(3.30-9.86)	0.63

R-ISS, revised international staging system; VAD, vincristine, adriamycin, dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; RD, lenalidomide, dexamethasone; CR, complete recovery; VGPR, very good partial recovery; PR, partial recovery; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor.;

Table 2. Clinical outcomes

variables	G-CSF started		*P value**
	Day +1 (n=35)	Day +5 (n=35)	
Time to neutrophile engraftment days, median (range)	10 (8-13)	11 (10-16)	**0.001**
Time to platelet engraftment days, median (range)	11 (7-15)	13 (11-21)	< **0.001**
Febrile neutropenia,n(%)	20 (57.1)	18 (51.4)	0.81
Hospital LOS days, median (range)	14 (10-22)	16 (11-33)	**0.016**

LOS, length of stay post-transplantation; *statistically significant

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU SONRASI HLA DOKU GRUBU DEĞİŞİR Mİ?

Yazarlar : Araştırma Görevlisi Mustafa Baydar - Araştırma Görevlisi Kemal Fidan - Araştırma Görevlisi Nesibe Taşer Kanat - Dr. Gülşah Akyol - Dr. Neslihan Mandacı Şanlı - Doç.Dr. Muzaffer Keklik - Prof. ali Ünal

Kurum : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

GİRİŞ - AMAÇ

Nötrofiller, bağışıklık sisteminin temel bir bileşenidir ve çok çeşitli patojenlere karşı ilk savunma hattıdır. Nötrofillerin infüzyon ile dolaşımda 6-8 saatlik kısa bir yarı ömre sahip olduğuna yaygın olarak inanılır, ancak bu süre tartışmalıdır ve 5 güne kadar da uzun olabilir. 1960'larda ve 70'lerde yapılan çalışmalar, çeşitli kaynaklardan yapılan granülosit transfüzyonlarının (GTX), ağır nötropenik lösemi hastalarında bakteriyemiyi temizlediğini ve ateşi azalttığını göstermiştir. Granülosit transfüzyonunun nötropenik hastalarda infeksiyon ilişkili mortaliteyi azalttığı gösterilmişir. Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKT) için potansiyel donörlerin taranması, aile üyelerinin insan lökosit antijenlerinin (HLA) eşleşme durumunun titiz bir değerlendirmesini ve uygun ilişkili donörlerin tanımlanmasını içerir.

Amaç:

Verilen indüksiyon kemoterapisi nedeni ile nötropenik dönemde olan Akut Myeloblastik Lösemi (AML) tanılı hastalara, nötropenik dönemde verilen GTX ile hastanın HLA doku tipinde hatalı değişim tesbit ettik.

METOD

Vaka 1:

26 Yaşında bayan hasta fizik muayenede bilateral tonsilde hipertrofi ve boyunda submandibuler lenfadenomegalileri (LAM) mevcuttu. Periferik kan yaymasında, %80 oranında immatür blastik hücreler görülünce hasta Akut Myeloblastik Lösemi (AML) tanısı ile hastaneye yatırıldı. Hastanın HLA doku gurubuna bakıldı. AML M5a tanısı ile ARA-C + Daunorubisin ile 7/3 kemoterapisi verildi. Tedavinin 14.gününde yapılan kemik iliği incelemesinde remisyona girmediği tesbit edilen hastaya 2. seri tedavi olarak Gemtuzumab + Fludarabin + ARA-C (FLAG) kemoterapisi verildi. Bu tedavinin 8. gününde nötropenik ateşinin olması ve

derin nötropenide olması üzerine hastaya GTX (4x10 10) verildi. GTX'dan 2 saat sonra hastadan tekrar HLA doku grubu çalışıldı. İkinci kez çalışılan HLA doku gurubunun ilk çalışılan, hastaya ait HLA doku gurubundan tamamen farklı olduğu tesbit edildi.

Vaka 2:

32 Yaşında erkek hasta. Halsizlik, terleme, ateş şikayetleri başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde ateş: 38,2 C0 ve bilateral tonsillerde hipertrofi dışında özellik yoktu. Periferik kan yaymasında yaklaşık %70 oranında immatür görünümlü Blastik hücreler mevcuttu. Hasta AML ön tanısı ile hastaneye yatırıldı. Periferik kandan gönderilen Flowsitometrik incelemede %94 oranında AML ile uyumlu myeloid blastlar tesbit edilerek hastaya AML tanısı kondu. Hastanın HLA doku gurubuna bakıldı. AML tanısı ile ARA-C + Daunorubisin ile 7/3 kemoterapisi verildi. Tedavinin 22. günün de lökositleri normale gelen hastaya yapılan kemik iliğinde remisyonda olduğu görüldü. Ardından 2 kez yüksek doz ARA-C verildi. 2. Kez verilen yüksek doz ARA-C sonrası 11.günde derin nötropeniye giren hastaya GTX (5.8x10 10)verildi. GTX sonrası 2. saat te yeniden HLA doku gurubu kontrolü için kan alındı. Bakılan HLA doku tiplemesinde tedavi öncesi tesbit edilen HLA doku gurubu ile uyum yoktu.

BULGULAR

Tartışma:

HLA doku grubu tayininde sıklıkla periferik kan kullanılmaktadır. Periferik kanda yeterli DNA elde edilemeyecek kadar düşük seviyede lökosit sayısı varsa bukkal mukozadan yapılacak olan smear testide HLA doku gurubu tayininde kullanılabilir. Uygulanan kemoterapiye bağlı, derin lökopeniye giren hastalarımıza GTX uygulanması sonrasında periferik kandan HLA doku tipinin verdiğimiz bu yabancı DNA içeren hücrelerle değişip değişmediğini kontrol ettik. GTX sonrası 2. saatte aldığımız kan örneği ile bunun değişebildiğini tesbit ettik.

SONUC

GTX verilen derin nötropenik hastalarda periferik kandan HLA doku tiplemesi DNA içeren hücresel transfüzyonlardan 24 saat sonra yapılmalıdır. Bu dönemde mutlaka doku tiplemesi bakılacaksa periferik kan dışında bukkal mukoza gibi bölgelerden örnekleme tercih edilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER

Granülosit, HLA doku gurubu, Allojenik hemopoetik kök hücre transplantasyonu

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Yeni Bir İlaç Ancak Bilindik Bir Problem: Dapaglifozine Bağlı Polisitemi :Olgu Sunumu

Yazarlar : Öğretim Görevlisi Serhat Çelik - Doç.Dr. Aşkın Güngüneş

Kurum : Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

GİRİŞ - AMAÇ

Polisitemi (eritrositoz), hemoglobulin (Hb) erkeklerde 16.5 g/dL kadınlarda 16.0 g/dL' nin üzerinde, hematokrit (Hct) ise erkeklerde %49 kadınlarda %48' in üzerinde olması olarak tanımlanır. Hematoloji polikliniğine en sık başvuru nedenlerinden biridir. Polisitemi değerlendirmesinde en önemli aşama primer ve sekonder polisitemi ayrımının yapılmasıdır. Sekonder polisitemi kullanılan ilaçlara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Dapaglifozin, diyabetes mellitus(DM) tedavisinde kullanıma girmiş olan ve sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT-2)'yi inhibe ederek etki gösteren bir ilaçtır.

Güncel literatürde dapaglifozine bağlı polisitemi birkaç olgu sunumları ile bildirilmiş ancak vakamız Türkiye'den bildirilen ilk olgudur.

METOD

Olgu Sunumu: Altmış altı yaşında erkek hasta 12 yıldır DM tanısı ile takip edilmekte pioglitazon ve metformin tedavisi ile HbA1c %7.9 olması üzerine dapaglifozin 1x10 mg eklenmiş. Hastanın 9 ay sonraki kontrollerinde Hb18.5mg/dL, Hct: %53.2, lökosit 7.9x103/l, platelet: 237x103/l, demir:105 ug/dl, demir bağlama kapasitesi: 290 ug/dl, TS:%26.58, ferritin:107 ng/ml. Dapaglifozin öncesi tetkiklerinde Hb15.4 mg/dL, Hct: %44. Pa02 %98, eritropoetin:13.1 mIU/ml, dalak boyutları normal ve JAK2 V617F mutasyonu ile ekzon12 mutasyonu negatif. Sigara kullanımı yok, sekonder polisitemi ön tanısıyla göğüs hastalıklarına ve kardiyolojiye danışıldı ancak herhangi bir patoloji bulunmadı. Hastada dapaglifozine bağlı sekonder polisitemi düşünülerek dapaglifozin kesildi. Bir ay sonraki kontrolünde Hb15.7 mg/dL, Hct: %45 olarak görüldü.

BULGULAR

Tartışma: Sekonder polisitemi, akciğer, kardiyovasküler hastalıklara bağlı gelişebileceği gibi ilaçlara bağlı da gözlenmektedir. Testesteron, androjenler, diüretikler, eritropetin reseptör agonistleri polisitemiye yol açabilmektedir. Yakın zamanda FDA tarafından DM tedavisinde SGLT-2 inhibitörleri onay aldı. Glifozinler, SGLT-2'yi inhibe ederek böbrek tübüllerinden sodyum ve glukoz emilimini inhibe eder. Bu etkisiyle dilüsyonel olarak polisitemiye yol açsa da ayrıca sırtuin-1 ve hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) 1a ve 2a'yı da uyararak eritrositozu artırdığı gösterilmiştir (1,2).

Glifozinlerin polisitemi etkisi ile ilgili literatürde birkaç adet vaka sunumu bulunmaktadır (3-5). Bildirilen 5 olgunun ikisinde aynı zamanda testesteron kullanımı olduğu, birinde PV tanısı olduğu gözlenmiş diğer ikisinde başka patoloji bulunmamıştır. Garget ve ark., SGLT-2 inhibitörleri ile indüklenen 30 polisitemi hastasını değerlendirdi (6). Hastaların ortanca yaşı 64, çoğunluğu (%67) erkekti. Sekizinde polisitemi ile ilgili diğer sebepler de mevcuttu (7 hasta OSAS, 1 hasta sigara). Tedavi öncesi Hb 15.8 mg/dL iken ortalama 1.7 yıl sonra tepe değeri olan 17.9 mg/dL'ye ulaştığı; Hct ise %45.7 iken ortalama 11.5 ay sonra tepe değeri olan %52.9'a ulaştığı gözlenmiş. Hastamızda da dapaglifozin ile dokuz ay sonunda Hb ve Hct'de en yüksek değerler gözlendi. Garget ve ark., 3 hastada polisitemi, 3 hastada kötü DM kontrolü, 1 hastada da maya enfeksiyonu nedeniyle toplamda 8 (%23) hastada glifozinleri kesti. Glifozinler kesildikten sonra ortalama düzelme süresi 2 (1-12) ay olarak gözlendi, hastamızda da dapaglifozin kesildikten 1 ay sonra eritrositozu düzeldi.

SONUC

Sonuç: Polisitemi hematoloji pratiğinde sık başvuru nedenlerinden biridir. Glifozinler güncel DM tedavisinde giderek daha fazla yer almaktadır. Polisitemi ile başvuran DM hastalarında glifozinleri akılda bulundurmak önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER

dapaglifozin, eritrositoz, polisitemi, SGLT-2

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Leflunamide Bağlı Edinsel Aplastik Anemi:Olgu Sunumu

Yazarlar : Araştırma Görevlisi Aykut Hacıömeroğlu - Öğretim Görevlisi Serhat Çelik

Kurum : Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

GİRİŞ - AMAÇ

Aplastik anemi, anormal infiltrasyon ve retikülin lif artıı olmaksızın hiposellüler kemik iliği ve pansitopeni ile seyreden idiyopatik/idosenkratik veya kalıtsal bir kemik iliği yetmezliği hastalığıdır. Çoğu zaman, etiyoloji bilinmemektedir; ancak bazı durumlarda miyelotoksik ilaçlara veya viral enfeksiyonlara bağlı gelişebilir. Leflunamide bağlı sitopeni ve şiddetli aplastik anemi vakaları literatürde mevcuttur. Biz de leflunamid sonrası aplastik anemi gelişen olgumuzu sunuyoruz.

METOD

Olgu Sunumu: Yetmiş iki yaşında kadın hasta acile ateş şikayeti ile başvurdu. Daha önceden bilinen 20 yıldır RA, 5 yıldır DM ve HT tanıları mevcut. RA için önceden metotreksat, hidroksiklorokin ve deksametazon tedavileri kullanmış. Bu tedavileri kesilip son 3 ayda leflunamide geçilmiş. DM ve HT için miks insülin ve kandesartan hidroklorotiazid kullanıyor. Hastanın acilde bakılan tetkiklerinde lökosit 0.39x103/uL, nötrofil 0, hemoglobulin 9.9 g/dL, platelet 300 x103/uL. Leflunamid öncesi tetkikleri lökosit 7.2x103/uL, nötrofil 4.91 x103/uL, hemoglobulin 10.2 g/dL, platelet 342 x103/uL. Hastanın retikülositi %0.4, biyokimyada anormal değeri mevcut değil. COVID-19 PCR negatif, yakın zamanda viral enfeksiyonu mevcut değil, leflunamid dışında yeni başlanan ilaç yok. Kemik iliği incelemesi yapıldı; sitogenetik analizde metafaz elde edilemedi. Biyopside kemik iliği sellülaritesi %15, CD34 immatür hücre %1, miyeloid seride belirgin azalma mevcuttur olarak raporlandı. Hastada leflunamide bağlı aplastik anemi düşünülerek leflunamid kesildi. Bir ay sonraki kontrolünde lökosit 6.39 x103/uL, nötrofil 4.72 x103/uL, hemoglobulin 10.6 g/dL, platelet 375 x103/uL olarak gözlendi.

BULGULAR

Tartışma: Kazanılmış aplastik anemi, kemik iliği hematopoetik hücrelerinin sitotoksik T-hücresi aracılı yıkımı ile karakterize otoimmün bir bozukluk olarak düşünülmektedir. Çoğu durumda, bu anormal otoimmün reaksiyonun tetikleyicisi halen net olarak belli değildir. Ancak bazen bu immün yanıt viral enfeksiyona, ilaç ve kimyasal maruziyete bağlı olabilmektedir. Leflunomid, 1998 yılında RA tedavisi için FDA tarafından onaylanan, geniş çapta reçete edilen bir hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçtır. Leflunamide bağlı sitopeniler gelişebilmektedir. Hastaların çoğu eş zamanlı olarak diğer hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla, özellikle Metotreksat ile tedavi edilen vakalar bildirilmiştir. Leflunamide bağlı sitopenilerin çoğu kez ilacın kesilmesinden sonra düzeldiği ve kendini sınırladığı gözlenmiştir. Leflunomidin etkisini aktif bir metabolitinin, dihidro-orotat dehidrojenaz (DHODH) enzimini inhibe ederek gösterir. Hem bölünen hem de bölünmeyen hematopoetik hücrelerin doğrudan hasarlanması, DNA replikasyonunu bozabilir ve apoptozu tetikler. Literatürde olgumuzda olduğu gibi geçici sitopeniler ve aplastik anemi görülse de Wüsthöf ve arkadaşları tarafından sunulan olguda leflunamid sonrası irreversible aplastik anemi gelişen ve allojenik kemik iliği transplantasyonuna kadar giden olgu bulunmaktadır.

SONUC

Leflunamid RA tedavisinde sık kullanılan bir ilaçtır. Leflunamid ile sitopeni ve aplastik anemi gelişebilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda düzenli hemogram takibi yapılması önerilir.

Referanslar:

1. Wüsthof, M., Smirnova, A., Bacher, U., Kröger, N., Zander, A. R., Schuch, G., & Bokemeyer, C. (2010). Severe aplastic anaemia following leflunomide therapy. Rheumatology, 49(5), 1016-1017.

2. Young NS, Kaufman DW. The epidemiology of acquired aplastic anemia. Haematologica 2008;93:489–92.

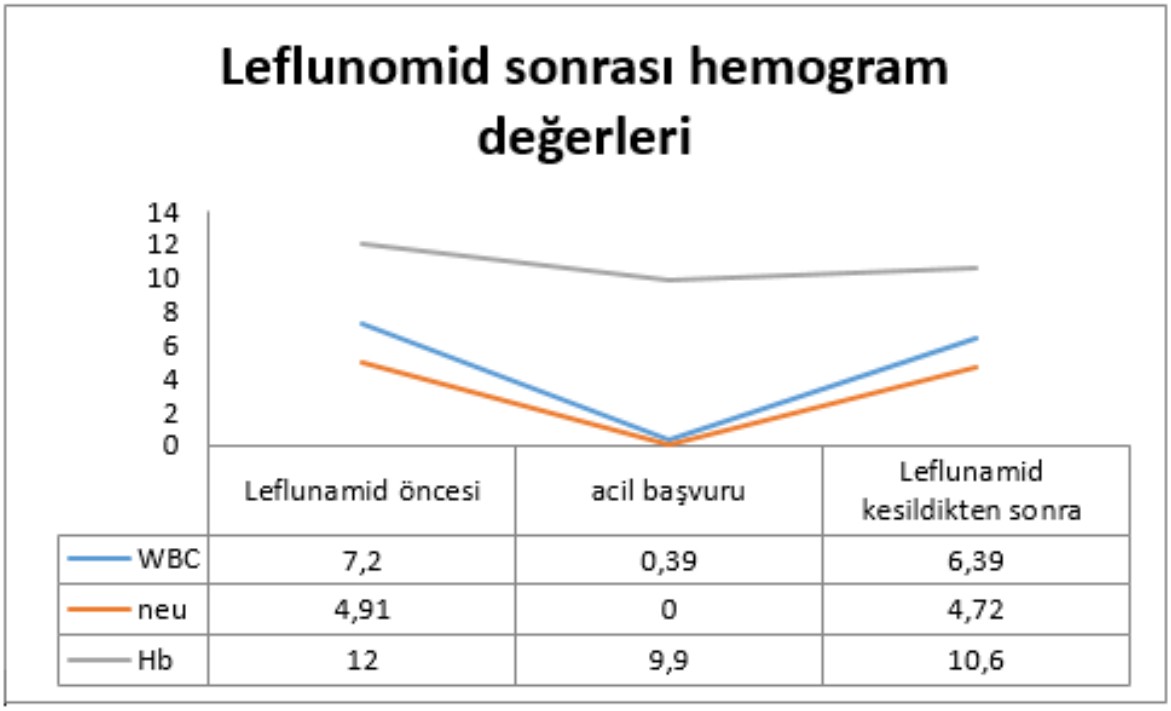
3. Chan V, Tett SE. How is leflunomide prescribed and used in Australia? Analysis of prescribing and adverse effect reporting. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15: 485–93.

4. Chan J, Sanders DC, Du L, Pillans P. Leflunomide-associated pancytopenia with or without methotrexate. Ann Pharmacother 2004;38:1206–11.

5. Toyokawa Y, Kingetsu I, Yasuda C et al. Pancytopenia, including macrocytic anemia, associated with leflunomide in a rheumatoid arthritis patient. Mod Rheumatol 2007;17: 436–40

ANAHTAR KELİMELER

aplastik anemi, leflunamid, sitopeni



	Leflunamid öncesi	acil başvuru	Leflunamid kesildikten sonra
WBC	7,2	0,39	6,39
neu	4,91	0	4,72
Hb	12	9,9	10,6

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

SEKONDER AKUT MYELOİD LÖSEMİDE AZASİTİDİNE VE VENETOCLAKS İDAME TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

Yazarlar : Dr. ABDİ İBRAHİM SÖNMEZ - Dr. DR. ALİ TEKBAŞ - Doç.Dr. HANDAN HAYDAROĞLU ŞAHİN - Prof. VAHAP OKAN

Kurum : Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

GİRİŞ - AMAÇ

GİRİŞ: Akut myeloid lösemi (AML) erişkin yaşta sık görülen lösemilerden olup ortalama yaş 68'dir ve insidansı yaşla artmaktadır (1). Bilindiği üzere indüksiyon tedavisi sonrası konsolidasyon tedavisi ana tedaviyi oluşturmakla birlikte tek küratif tedavi Allojenik kök hücre transplantasyonudur (2). Tanı sonrası risk değerlendirmesi ve kalıntı hastalık takibi prognozu belirler. Sekonder lösemiler de kötü prognostik grupta yer alırlar(3). Burada sizlere myelodisplastik sendroma sekonder gelişen AML hastamızı ve remisyonu sonrası bir bcl-2 inhibitörü olan venetoclaks ve azasitidin ile idame tedavisini sunmak istedik.

METOD

OLGU TAKİBİ

BULGULAR

OLGU: Yetmiş yaşında erkek hasta halsizlik şikayetiyle dış merkeze başvurduğunda saptanan bisitopeni nedeni ile Aralık 2019'da hematoloji polikliniğimize yönlendirilmiş. Trombositopeni ve nötropenisi olan hastanın periferik yaymasında dismorfik ve displastik değişiklikler ile bisitopenisi saptandı. Hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi planlandı. Hastamızın yapılan kemik iliği akım sitometrisinde %7'lik hücre grubunda CD13, CD34, CD117, HLA-DR pozitif saptandı. Kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde displastik değişiklikler ve %6 oranında blastik hücre saptandı. Patolojisinde %8-10 blastik hücre CD34, CD117 ve MPO pozitif saptandı. Miyelodisplastik sendrom (MDS) RAEB I tanısı konan hastaya hipometile edici ajan desitabin 20 mg/m2 başlandı. Sitogenetik değerlendirmesi normal olan monozomi 7 ve del 7q saptanmayan hastamıza 4 kür sonrası yapılan yanıt değerlendirmede akım sitometride %26'lık hücre grubunda CD13,

CD33, CD34, CD117, MPO ve HLA-DR pozitif saptandı ve patolojisi %30 blastik hücre CD13, CD33, CD34, CD117 pozitifti. Sekonder AML tanısı konan 71 yaşındaki hastaya azasitidin 75mg/m2 ve venetoklaks 400 mg/gün kombinasyonu verilmesi planlandı. Nisan 2021'de ilk kür sonrası alınan kemik iliği biyopsi ve akım sitometri sonucu remisyonda olarak sonuçlandı. Hastaya konsolidasyon tedavisi verildi ve her kür sonrası değerlendirildi. Akciğerde gelişen fungal enfeksiyon nedenli iv antifungal tedavi verilen hastanın akciğer enfeksiyonu tamamen geriledi. Posakonazol ile takibe alındı. Toplam altı kür azasitidin ve doz azaltılmış 200 mg/gün venetoklaks tedavisi sonrası alınan kemik iliği biyopsisi sonucu normoselüler olarak raporlandı. Yüksek riskli hastaya idame tedavi planlandı. İdame tedavi ayaktan verilen hastaya oral antifungal profilaksisi (vorikonazol) ile doz azaltılmış venetoclaks 200 mg/gün verildi. İdame tedavi altında takiplerde ek sıkıntısı olmayan hastanın ani gelişen karaciğer enzim yüksekliği nedenli antifungal ve antiviral profilaksisi kesildi. Akut hepatit markırları negatif olan hastanın Abdominal USG'si normaldi. Direkt bilirubin ve izole GGT yüksekliği olan hastaya çekilen MRCP'si normal olarak raporlandı. Bu arada idame tedavisine ara verilen hastanın ateş ve öksürük şikayetleri olması üzerine hospitalize edildi. Çekilen Toraks BT'sinde akciğer bazallerde fungal enfeksiyonla uyumlu alanlar saptandı. Hastaya lipozomal amfoterisin B 5mg/kg başlandı ve takiplerde dozu arttırıldı. Saturasyonları gerileyen ve kontrol BT'sinde pnömoni tablosu da gelişen hasta geniş spektrumlu antibiyoterapi ve antifungal tedavi altında kaybedildi.

SONUC

SONUÇ: MDS sonrası gelişen AML tanılı kötü risk faktöre sahip hastamız remisyon sonrası idame tedavi uygulanarak takibe alınmış olup gelişen KCFT yüksekliği ve fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Remisyona giren ve fungal enfeksiyon öyküsü olan hastalarda antifungal tedavi ile mutlak sekonder profilaksi gerekmektedir. İdame tedavide azasitidin ve venetoklaks gibi çeşitli ajanlar kullanılmıştır (4-6). Biz de burada idame tedavi verdiğimiz bir AML tanılı hastamızı sunarak literatüre katkı sağlamak istedik.

ANAHTAR KELİMELER

Akut myeloid lösemi, venetoklaks ve azasitidin, idame tedavi

Kaynaklar:

1. Sasaki, K. et al. De novo acute myeloid leukemia: a population- based study of outcome in the united states based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980-2017. Cancer (in press) (2021)

2. Peccatori J, Ciceri F. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Haematologica. 2010 Jun;95(6):857-9.

3. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. Br J Haematol. 2014 Apr;165(1):17-38.

4. Sherban A, Raanani P, Gurion R, Wolach O, Gafter-Gvili A. Maintenance therapy with hypomethylating agents for patients with acute myeloid leukemia in first remission not eligible for allogeneic hematopoietic cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. Leuk Res. 2022 Feb;113:106773

5. Bewersdorf JP, Prebet T, Gowda L. Azacitidine maintenance in AML post induction and posttransplant. Curr Opin Hematol. 2022 Mar 1;29(2):84-91.

6. Molica M, Breccia M, Foa R, Jabbour E, Kadia TM. Maintenance therapy in AML: The past, the present and the future. Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):1254-1265.

VIII.ULUSLARARASI KATILIMLI
DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ
09-11 EYLÜL 2022 - GAZİANTEP

Hematolojik Malignite Hastalarında Coronavirus Anksiyete Düzeyi ve Covid 19 Aşı Tutumunun Değerlendirilmesi

Yazarlar : Dr. Zeynep Tuğba Güven - Prof. Muzaffer Keklik - Prof. Ali Ünal

Kurum : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

GİRİŞ - AMAÇ

COVID-19 aşısı, pandeminin gidişatını değiştirmek için en önemli araçtır. Pandeminin kontrolü, toplumun aşılama konusundaki isteksizliği nedeniyle zorlaşıyor. Bu kesitsel çalışmanın amacı, hematolojik malignitesi olan hastaların COVID-19 bağışıklamasına ilişkin tutumlarını değerlendirmek ve bu hassas popülasyonda COVID-19 kaygısını araştırmaktı.

METOD

Bu çalışmaya hematolojik malignitesi olan 165 hasta dahil edildi. COVID-19 anksiyete durumu Coronavirus Anksiyete Ölçeği (CAS) ile değerlendirildi. COVID-19 aşı tutumu, Aşı Tutumlarını İnceleme (VAX) Ölçeği ile değerlendirildi.

BULGULAR

Ortalama CAS skoru 2.42 (0 - 17) idi. Ortalama CAS skoru ≥9 olan 22 (%13) katılımcı vardı. Katılımcıların yarısının CAS puanı 0'dı. CAS puanı kadınlarda daha yüksekti (p= 0.023). Benzer şekilde hematolojik malignite nedeniyle remisyonda olmayan ve aktif kemoterapi alan hastalarda da anlamlı olarak daha yüksekti (p= 0.010). Ortalama VAX skoru 49.07 ± 8.76 (27-72) idi. Katılımcıların çoğu (%64) COVID-19 aşılamasına karşı nötr bir tutuma sahipti. 165 hastayla yapılan bir ankette, %55'i aşı güvenliği konusunda şüpheci olduklarını ve %58'i istenmeyen yan etkilerden endişe duyduklarını söyledi. Ayrıca, %90'ı ticari vurgunculuk konusunda orta düzeyde endişelerini dile getirdi. Katılımcıların %30'u doğal bağışıklığı tercih etmiştir. CAS puanları ile Aşı Tutumlarını İnceleme (VAX) Ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

SONUC

Bu çalışma, COVID-19 pandemisinin hematolojik malignitesi olan hastalarda anksiyete düzeyine dikkat çekmektedir. COVID-19 aşısına yönelik olumsuz tutumlar, risk altındaki hasta grupları için endişe vericidir. Hematolojik malignitesi olan hastaların COVID-19 aşıları konusundaki tereddütlerini gidermek için bilgilendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELER

COVID-19 aşısı, hematolojik malignite, SARS-CoV-2, Coronavirüs kaygı ölçeği, aşı tutumları

VIII. Uluslararası Katılımlı DeneyselHematoloji Kongresi

BİLDİRİ ÖDÜLLERİ

bistur Turizm & Organizasyon

09-11 Eylül 2022

DENEYSEL HEMATOLOJİ DERNEĞİ

VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi 09-11 Eylül 2022 GAZİANTEP

DENEYSEL HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLDİRİ ÖDÜLÜ

Akut Miyeloid Lösemide Cohesin Mutasyon ve Ekspresyon Profilinin kapsamlı analizi ve Prognostik Önemi

Başlıklı Çalışma Moleküler hematoloji Dalında Ödül Almaya Hak Kazanmıştır

Doç.Dr. Dilara Fatma AKIN BALI

Prof. Dr. Güray Saydem
Bilimsel Sekreterya

Prof. Dr. Mehmet Yılmaz
Bilimsel Sekreterya

Prof. Dr. Ali Ünal
Kongre Başkanı

DENEYSEL HEMATOLOJİ DERNEĞİ

VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi
09-11 Eylül 2022 GAZİANTEP

DENEYSEL HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLDİRİ ÖDÜLÜ

SARS-CoV-2 VİRÜS AŞISI ve ENFEKSİYONU SONRASI GELİŞEN HEMATOLOJİK MALİGNİTELER: TESADÜF MÜ? NEDEN Mİ? YOKSA GERÇEKTEN SUÇ ORTAĞI MI?

Başlıklı Çalışma Klinik Hematoloji Dalında Ödül Almaya Hak Kazanmıştır

Dr. Kemal Fidan - Dr. Mustafa Baydar - Dr. Nesibe Taşer Kanat - Yrd.Doç.Dr Gülşah Akyol
Doç.Dr. Muzaffer Keklik - Prof. Ali Ünal

Prof. Dr. Güray Saydem
Bilimsel Sekreterya

Prof. Dr. Mehmet Yılmaz
Bilimsel Sekreterya

Prof. Dr. Ali Ünal
Kongre Başkanı

DENEYSEL HEMATOLOJİ DERNEĞİ

VIII. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi 09-11 Eylül 2022 GAZİANTEP

DENEYSEL HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLDİRİ ÖDÜLÜ

Kronik Lenfositik Lösemide Koagülasyon Kaskad Genleri Genetik Profili

Başlıklı Çalışma Genetik Hematoloji Dalında Ödül Almaya Hak Kazanmıştır

Yrd.Doç.Dr Didem Özkan (1) - Doç.Dr. Dilara Fatma Akın Balı (2)

Prof. Dr. Güray Saydem
Bilimsel Sekreterya

Prof. Dr. Mehmet Yılmaz
Bilimsel Sekreterya

Prof. Dr. Ali Ünal
Kongre Başkanı