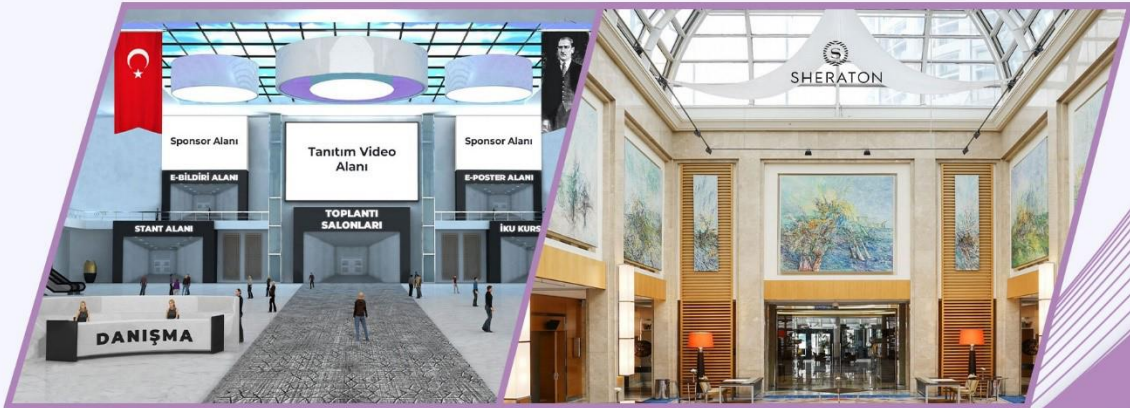


2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Değerli Katılımcılar,

Sizlerin iştiraki ve destekleri ile 2-4 Nisan 2021 tarihleri arasında "I. Ankara Hematoloji ve Onkoloji Günleri" başarıyla gerçekleştirdik. O günden bugüne sizlerden aldığımız pozitif geri bildirimler ve yoğun talepler doğrultusunda yine büyük bir heyecan ile 2022 yılında 4 Şubat "Dünya Kanser Günü" 'nü de kapsayacak şekilde yeni bir organizasyonla karşınızda olmayı arzu ediyoruz.

4-6 Şubat 2022 tarihlerinde Sheraton Ankara'da planlanan hibrit kongremizde ana branşlarımızı yine Tıbbi Onkoloji, Hematoloji, Cerrahi Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi, Kök Hücre Nakli, immünoterapi, tümör aşılı ve CART hücre dahil hücre tedaviler, genetik tedaviler, Kanserde Destek Tedavileri (palyatif bakım, nutrisyon/beslenme, ağrı yönetimi, rehabilitasyon, psiko-onkoloji, uğraş terapi, klinik eczacılık, vb), temel ve klinik araştırmalar ve kanser yönetimi oluşturmaktadır. Ayrıca kurslar ile nitelikli bilgi ve nitelikli insan gücü oluşturulmasına katkı vermeyi planlamaktayız.

II. AHOG ile yine güncel, hassasiyetle seçilmiş konuları enine boyuna tartışacağımız nitelikli ve bir o kadar da verimli bir toplantıya ev sahipliği yapmayı arzuluyoruz.

04-06 Şubat 2022 tarihlerinde II. Ankara Hematoloji ve Onkoloji Günleri'nde buluşmak dileğiyle...

Saygılarımızla,

AHOG Düzenleme Kurulu



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

BİLİMSEL PROGRAM

1.GÜN - 4 ŞUBAT 2022 / CUMA	
14:30-15:30	Açılış Konuşması Prof. Dr. Fevzi Altuntaş Prof. Dr. Cevdet Erdöl
Oturum Başkanları: Dr. Abdullah Karadağ, Dr. Ö. Berna Öksüzoğlu	
15:30-15:50	Dünyada ve Ülkemizde Kanser: Solid Tümörler Konuşmacı: Dr. Fikri İçli
15:50-16:10	Dünyada ve Türkiye'de Hematoloji ve Onkoloji Alanında CAR T Hücre Tedavilerin Yeri Konuşmacı: Dr. Fevzi Altuntaş
16:10-16:30	Dünyada ve Ülkemizde Kanser: Moleküler Genetik Konuşmacı: Dr. Taha Bahsi

2. GÜN – 5 ŞUBAT 2022 / CUMARTESİ	
SALON 1 "ONKOLOJİ"	
Meme Kanseri: Multidisipliner Tümör Konseyi Moderatör: Ö. Berna Öksüzoğlu, Dr. Lütfi Doğan	
09:00-10:00	Cerrahi Onkoloji: Dr. Elifcan Haberal Patoloji: Dr. Nazan Bozdoğan Tıbbi Onkoloji: Dr. Cengiz Karacın Radyasyon Onkolojisi: Dr. Ferah Yıldız Radyoloji: Hale Aydın
10:00-10:15	Tartışma ve Sorular
10:15-10:30	ARA
Meme Kanseri ve Moleküler Genomik Testler Oturum Başkanları: Dr. Özlem Er, Dr. Haktan Bağış Erdem	
10:30-10:50	Meme Kanserinde Moleküler Genomik Testlerin Kullanımı Konuşmacı: Dr. Gülcan Bulut
Jinekolojik Tümörlerde Güncel Tedavi Yaklaşımları Oturum Başkanları: Dr. Nuri Karadurmuş, Dr. Funda Atalay, Dr. Doğan Uncu	
10:50-11:10	Endometriyum Kanserinin Sistemik Tedavide Yenilikler Konuşmacı: Dr. Öztürk Ateş
11:10-11:30	Over Kanseri Tedavisinde Gelişmeler Konuşmacı: Dr. Özlem Uysal
11:30-11:50	Over Kanseri Tedavisinde 'HIPEC' yeri Konuşmacı: Dr. Selçuk Tuncer
11:50-12:15	Tartışma ve Sorular Tartışmacılar: Dr. Gökhan Çelenkoğlu, Dr. Ayşegül İlhan Güleşen, Dr. Erkan Arpacı
12:15-13:15	ARA

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Baş Boyun Kanseri Tedavisinde Multidisipliner Yaklaşım	
Oturum Başkanları: Dr. Ülkü Yalçıntaş Aslan, Dr. Samet Özlügedik, Dr. Fatih Göksel	
13:15-13:35	Baş Boyun Kanserlerinde İndüksiyon Tedavisinin Yeri: <i>Nazofarenks Kanseri ve Nazofarenks Dışı Kanseller</i> Konuşmacı: Dr. Ece Esin
13:35-13:55	Lokal İleri Evre Baş Boyun Kanserlerinde Cerrahi Kime Ne Zaman Uygulanmalı? Konuşmacı: Dr. Caner Kılıç
13:55-14:15	Lokal İleri Evre Baş Boyun Kanserlerinde Radyoterapi: <i>Kime Definif Kemoradyoterapi, Kime Neoadjuvan/Adjuvan Radyoterapi?</i> Konuşmacı: Dr. Ebru Karakaya
14:15-14:30	Tartışma ve Sorular Tartışmacılar: Dr. Kübra Aydın, Dr. Fatih Gürler, Dr. Saadet Tokluoğlu
Santral Sinir Sistemi Tümörleri Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar	
Oturum Başkanları: Dr. Mustafa Altınbaş, Dr. Abdurrahman Bakır, Dr. Bektaş Kaya	
14:30-14:50	Lokal Tedavide Kimlerde ' <i>Cerrahi</i> ' Stereotaktik Radyoterapiye Tercih Edilmeli? Konuşmacı: Dr. Hasan Çağlar Uğur
14:50-15:10	Lokal Tedavide Kimlerde ' <i>Stereotaktik Radyoterapi</i> ' Cerrahiye Tercih Edilmeli? Konuşmacı: Dr. Yıldız Güney
15:10-15:30	Glioblastome Multiforme ve Diğerleri: <i>Sınıflama ve Sistemik Tedavide Neler Değişti?</i> Konuşmacı: Dr. Ebru Çılbır
15:30-15:45	Tartışma ve Sorular Tartışmacılar: Dr. Emre Yekedüz, Dr. İrem Öner, Dr. Özgen Yıldırım
15:45-16:00	ARA
COVID 19 Pandemi Sürecinde Pratiğimizde Neler Değişti?	
Oturum Başkanları: Dr. Bahadır Çetin, Dr. Burçin Budakoğlu, Uz. Hem. Filiz Bozdeveci	
16:00-16:15	Tıbbi Onkoloji Perspektifi: <i>Teletıp Uygulaması ve Diğerleri</i> Konuşmacı: Dr. Nadire Küçüköztaş
16:15-16:30	Cerrahi Perspektifi: <i>Cerrahi Uygulamalarda Modifikasyonlar ve Diğerleri</i> Konuşmacı: Dr. Ferit Aydın
16:30-16:45	Onkoloji Hemşireliği Perspektifi Konuşmacı: Hem. Zeynep Sipahi Karslı
SALON 2 "HEMATOLOJİ"	
Akut Lösemi Oturumu	
Oturum Başkanları: Dr. Gülsüm Özet, Dr. Murat Albayrak, Dr. Mehmet Sinan Dal	
09:00-09:20	MPAL Tedavisi Konuşmacı: Dr. Mehmet Bakırtaş
09:20-09:40	ALL'de Hedefe Yönelik Tedaviler Konuşmacı: Dr. Bahar Uncu Ulu
09:40-10:00	Yoğun Tedaviler İçin Uygun Olmayan AML Hastalarında Güncel Yaklaşım Konuşmacı: Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu
10:00-10:15	Tartışma ve Sorular
10:15-10:30	ARA
Kronik Lösemi Oturumu	
Oturum Başkanları: Dr. Meltem Aylı, Dr. Simten Dağdaş	
10:30-10:50	KML 2022 Yeni Ne Var? Konuşmacı: Dr. Jale Yıldız
10:50-11:10	KLL'de Birinci Basamak Tedavide Ne Değişti? Konuşmacı: Dr. Mehmet Sezgin Pepeler
11:10-11:30	Relaps Refrakter KLL'de Güncel Yaklaşım Konuşmacı: Dr. Selim Sayın
11:30-11:55	Tartışma ve Sorular
11:55-13:15	ARA
Multiple Myeloma Oturumu	
Oturum Başkanları: Dr. İmdat Dilek, Dr. Funda Ceran, Dr. İtir Şirinoğlu Demiriz	
13:15-13:35	Yeni Tanı Multiple Myeloma'da İmmunomodulator Ajanlar Konuşmacı: Dr. Filiz Yavaşoğlu
13:35-13:55	Multiple Myeloma'da Oral Protezom İnhibitörlerinin Yeri Konuşmacı: Dr. Rafiye Çiftçiler
13:55-14:15	Multiple Myeloma'da Monoklonal Antikorların Yeri Konuşmacı: Dr. Emine Gültürk

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

14:15-14:30	Tartışma ve Sorular
Lenfoma Oturumu – I	
Oturum Başkanları: Dr. Cengiz Demir, Dr. Sibel Hacıoğlu, Dr. Sinem Namdaroğlu	
14:30-14:50	2022'de Hodgkin Lenfomada Birinci Basamak Tedavi Nasıl Olmalıdır? Konuşmacı: Dr. Gülten Korkmaz Akat
14:50-15:10	Relaps Refrakter Hodgkin Lenfomada Güncel Yaklaşım Konuşmacı: Dr. Hikmetullah Batği
15:10-15:30	Hodgkin Lenfomada Allojenik Kök Hücre Nakli Kime Ne Zaman Konuşmacı: Dr. Dicle İskender
15:30-15:45	Tartışma ve Sorular
15:45-16:00	ARA
Lenfoma Oturumu – II	
Oturum Başkanları: Dr. Tuba Hacıbekiroğlu, Dr. Abdulkadir Baştürk	
16:00-16:20	Periferik T Hücreli Lenfoma Güncel Tedavisi Konuşmacı: Dr. Ayşegül Tetik
16:20-16:40	İndolen B Hücreli Lenfomalarda Güncel Tedavi Yaklaşımı Konuşmacı: Dr. Nuran Ahu Baysal
16:40-17:00	Tartışma ve Sorular
Lenfoma Oturumu – III	
Oturum Başkanları: Dr. Merih Kızıl Çakar, Dr. Gürsel Güneş	
17:15-17:35	DBBHL 2022'de Nasıl Tedavi Edilmeli? Konuşmacı: Dr. Bilge Uğur
17:35-17:55	Mantle Lenfoma 2022 Yeni Ne Var? Konuşmacı: Dr. Seda Aydın
17:55-18:10	Tartışma ve Sorular
18:10-19:00	Akılcı İlaç Oturumu Oturum Başkanı: Dr. Didar Yanardağ Konuşmacı: Dr. Birgül Karakuş

3. GÜN – 6 ŞUBAT 2022 / PAZAR

SALON 1 "ONKOLOJİ"

Rektum Kanseri: Multidisipliner Tümör Konseyi

Moderatör: Dr. Umut Demirci, Dr. Erhan Reis

09:00-10:00	Cerrahi Onkoloji: Dr. Bülent Aksel Patoloji: Dr. Olcay Kandemir Tıbbi Onkoloji: Dr. Fatma Buğdaycı Başal Radyasyon Onkolojisi: Dr. Esra Kekilli Radyoloji: Dr. Nazan Çileadağ
10:00-10:15	Tartışma ve Sorular
10:15-10:30	ARA
Mide Kanseri Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar	
Oturum Başkanları: Dr. Cihangir Özaslan, Dr. Mutlu Doğan, Dr. Müge Akmansu	
10:30-10:50	Hangi Hastalar Cerrahi Öncesinde Tıbbi Onkolojiye Yönlendirilmeli? Konuşmacı: Dr. Ebru Esen
10:50-11:10	Hangi Hastalarda 'Perioperatif' Sistemik Tedavi Uygulanmalı? Konuşmacı: Dr. Ümmügül Üyetürk
11:10-11:30	Radyoterapi Hangi Hastaya Ne Zaman Uygulanmalı? Konuşmacı: Dr. Ferat Dinçoğlan
11:30-11:45	Tartışma ve Sorular
11:45-12:15	Tartışmacılar: Dr. Erkan Erdur, Dr. Serdar Karakaya, Dr. İbrahim Karadağ Alk+ Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi – TAKEDA UYDU Konuşmacı: Dr. Türkan Evrensel
12:15-13:15	ARA
Geriatrik Onkoloji: Hayatın Gerçeği	
Oturum Başkanları: Dr. Halil Başar, Dr. Özgür Kara, Dr. Nermin Talibova	
13:15-13:35	Sistemik Tedavide Hangisi Daha Önemli: <i>Biyolojik Yaş / Kronolojik Yaş</i> Konuşmacı: Dr. İrem Bilgetekin

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

13:35-13:55	Geriatrik Kanser Hastalarının Kanser Cerrahisinde Ne Değişti? Konuşmacı: Dr. Melih Akıncı
13:55-14:15	Geriatrik Kanser Hastalarında İmmünoterapi ve Hedefe Yönelik Tedavilerden Korkmalı Mıyız? Konuşmacı: Dr. Ayşe Demirci
14:15-14:30	Tartışma ve Sorular Tartışmacılar: Dr. Emrah Eraslan, Dr. Gülnihal Tufan, Dr. Selay Gündoğdu Büyükbaş
14:30-15:00	Türkiye’de 5. Yılında Xtandi: Veriler, Vakalar, Sonuçlar - ASTELLAS UYDU Oturum Başkanı: Dr. Nuri Karadurmuş Konuşmacı: Dr. Saadettin Kılıçkap
15:00-15:10	ARA
Nadir Tümörler: GIST, NET Oturum Başkanları: Dr. Necati Alkış, Dr. Suat Kutun, Dr. Gülin Uçmak Vural	
15:10-15:30	Gastrointestinal Stromal Tümörlerin Sistemik Tedavisinde Neler Değişti? Konuşmacı: Dr. Ayşe Ocak Duran
15:30-15:50	İyi Diferansiyeli Nöroendokrin Tümörler: <i>Kime Hangi Tedavi?</i> Konuşmacı: Dr. Saadettin Kılıçkap
15:50-16:10	Nöroendokrin Tümörlerde Radyonüklid Tedavi: <i>Ne Zaman Kime Hangi Tedavi?</i> Konuşmacı: Dr. Bedriye Büşra Demirel
16:10-16:20	Tartışma ve Sorular Tartışmacılar: Dr. Sadık Muallaoglu, Dr. Öznur Bal, Dr. Nurten Kandemir
Kanser Hastalarında Destek Tedavi Oturum Başkanları: Dr. Süheyla Ünver, Dr. Kaptan Gülben, Dr. Ayşe Durnalı	
16:20-16:40	Kanser Hastalarında Beslenme Desteği Optimizasyonu Konuşmacı: Dr. Niyazi Karaman
16:40-17:00	Kanser Hastalarında ‘Doğru’ Ağrı Palyasyonu Konuşmacı: Dr. Gonca Oğuz
17:00-17:15	Hasta ve Hasta Yakınlarının Eğitimi Programı Konuşmacı: SHU Arzu İncediş
17:15-17:25	Tartışma ve Sorular
SANAL SALON SÖZEL BİLDİRİLER Oturum Başkanı: Dr. Ferit Aslan, Dr. İrem Kalay	
13.30-13.35	Meme Kanseri Tanılı Hastaların Takiplerinde Saptanan Göz Bulgularının Değerlendirilmesi: Bir Hedef Organ Olarak Göz Metastazı Konuşmacı: Dr. Sibel Özdoğan
13.35-13.40	Eritrosit Sedimentasyon Hızı Yüksekliği ve Kemik Ağrıları Tespit Edilen 50 Yaş Üstü Hastalarda İndolent Myeloma ve Mguş(Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopatiler) Sıklığının Taranması Konuşmacı: Dr. İrem Öner
13.40-13.45	İzole Paraaortik Lenf Nod Metastatik Rektum Kanseri; Hasta Bazlı Kişiselleştirilmiş Kür Hedefli Yaklaşım Konuşmacı: Dr. Ahmet Özgen Yıldırım
13.45-13.50	Endometrial Polip Şüphesi Olan Meme Kanseri Hastaların Değerlendirilmesi: Histeroskopi Sonuçları Konuşmacı: Dr. Hacer Özdemir Bilginer
13.50-13.55	R1 Rezeksiyon ile Opere Edilmiş Pankreas Kanseri Hastalarında Adjuvan Kemoradyoterapi Zamanlamasının Sağkalım Sonuçlarına Etkisi Konuşmacı: Dr. Rukiye Arıkan
13.55-14.00	Hereditör Meme Kanseri Yeni Nesil Dizileme Yöntemlerinin Genetik Etiyolojiye Katkısı Konuşmacı: Dr. Çağrı Doğan
14.00-14.05	Pandemi Döneminde Nonhodgkin Lenfoma Tanısı İle Rituximab Alan Hastalarda Covid-19 Enfeksiyonu Konuşmacı: Dr. Selin Aktürk Esen
14.05-14.10	Nüks Yada Metastatik Baş-Boyun Tümörlerinde CF+Setuksimab İle DCF Rejimlerinin Etkinliğinin Kıyaslanması Konuşmacı: Dr. Yusuf Açıkgöz
14.10-14.15	Rektum Kanseri Nötrofil-Lenfosit ve Platelet-Lenfosit Oranları Patolojik Tam Yanıtı Öngörebilir mi? Konuşmacı: Dr. Serdar Karakaya
14.15-14.20	Metastatik Mide Kanseri 3. Basamak Tedavi Alan Hasta Verileri; Tek Merkez Deneyimi Konuşmacı: Dr. Yakup Düzköprü
14.20-14.25	Safra Yolları Karsinomunda Hepatik Disfonksiyon Sonrası Prognoz Belirteçleri Konuşmacı: Dr. Mustafa Büyükkör
14.25-14.30	Kolorektal Kanser Hepatik Disfonksiyonun da Sağ Kalıma Katkı Sağlayan Parametreler Konuşmacı: Dr. Fatih Tay
14.30-14.35	İleri Yaş Hastalarda Rektum Kanseri Tedavisi; Cerrahisiz Yaklaşım. Tek Merkez Deneyimi Konuşmacı: Dr. Erkan Erdur
14.35-14.40	Tek Taraflı Oküler Protezi Bulunan Hastalarda Topikal Siklosporin Tedavisinin Protez Toleransı Ve Oküler Kuru Göz Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması Konuşmacı: Dr. Sabite Emine Gökçe

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

SALON 2 "HEMATOLOJİ"

MDS Oturumu

Oturum Başkanları: Dr. Tekin Güney, Dr. Hacer Berna Afacan Öztürk,
Dr. Gülsüm Akgün Çağlayan

09:00-09:20	MDS'de Genetik Algoritmalar Konuşmacı: Dr. Haktan Bağış Erdem
09:20-09:40	MDS Güncel Sınıflandırmalar Ve Düşük Risk MDS Tedavi Yaklaşımı Konuşmacı: Dr. Atakan Tekinalp
09:40-10:00	Yüksek Risk MDS Tedavi Yaklaşımı Konuşmacı: Dr. Abdullah Karakuş
10:00-10:15	Tartışma ve Sorular
10:15-10:30	ARA

HEMATOLOJİ – RADYOLOJİ Oturumu

Oturum Başkanları: Dr. Fevzi Altuntaş, Dr. Mehmet Ali Erkurt, Dr. Serdal Korkmaz

10:30-11:00	SSS lenfomalarında ileri MR görüntüleme. Konuşmacı: Dr. Özkan Ünal
11:00-11:30	Hematoloji Ve Onkoloji Klinikleri İle Radyoloji İletişiminde, Onkolojik Hasta Takibinde Kilit Noktalar Konuşmacı: Dr. Nazan Çiledağ
11:30-12:00	Hematolojik Malignensilerde Muskuloskeletal Görüntüleme Bulguları Konuşmacı: Dr. Burcu Savran
12:00-12:15	Tartışma ve Sorular
12:15-13:15	ARA

KİT Oturumu – I

Oturum Başkanları: Dr. İsmet Aydoğdu, Dr. İlhami Kiki

13:15-13:35	Kök Hücre Mobilizasyonu Konuşmacı: Dr. Sinan Demircioğlu
13:35-13:55	Kök Hücre Naklinde Güncel Hazırlama Rejimleri Konuşmacı: Dr. Gül İlhan
13:55-14:15	Endotel Kaynaklı Erken Komplikasyonlar Konuşmacı: Dr. Zafer Gökgöz
14:15-14:30	Tartışma ve Sorular
14:30-14:40	ARA

KİT Oturumu – II

Oturum Başkanları: Dr. Songül Şerefhanoglu, Dr. Sibel Hacıoğlu

14:40-15:00	Verici Seçiminde HLA Değerlendirme, Permissive Ve Non Permissive Özellikler Konuşmacı: Dr. Semih Başçı
15:00-15:20	Akut GVHD Yönetimi Konuşmacı: Dr. Murat Kaçmaz
15:20-15:40	Kronik GVHD Yönetimi Konuşmacı: Dr. İlhami Berber
15:40-16:00	Tartışma ve Sorular

KİT Oturumu – III

Oturum Başkanları: Dr. Mustafa Ertek, Dr. Servet Kögelier, Dr. Sebahat Sayın

16:00-16:20	Kit Hastalarında CMV Yönetimi Konuşmacı: Dr. Alparslan Merdin
16:20-16:40	Kit Hastalarında Fungal Enfeksiyon Yönetimi Konuşmacı: Dr. Gülşen İskender
16:40-17:00	KİT Hastalarında PCP Yönetimi Konuşmacı: Dr. Duygu Mert

SANAL SALON SÖZEL BİLDİRİLER

13.30-13.35	Mantle Hücreli Lenfoma Hastasında Gelişen Kronik Myelomonositer Lösemi Konuşmacı: Dr. Burcu Aslan Candır
13.35-13.40	Akut Lösemi Hastalarında Psikososyal Desteğin Önemi Konuşmacı: Dr. Sema Seçilmiş
13.40-13.45	İzole Testis Tutulumu Sonrası Tam Remisyon Sağlanan, İzole Santral Sinir Sistemi Nüksü Görülen Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Vakası Konuşmacı: Dr. Ersin Bozan
13.45-13.50	Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastada Soğuk Aglutinin İlişkili Hemolitik Anemi Konuşmacı: Dr. Tahsim Yüksel
13.50-13.55	Hodgkin Lenfoma Santral Sinir Sistemi Tutulumu, Olgu Sunumu

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

	Konuşmacı: Dr. Beytullah Altınkaynak
13.55-14.00	Tek Merkez Venetoklaks Deneyimlerimiz Konuşmacı: Dr. Müzeyyen Aslaner Ak
14.00-14.05	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesinde Hemovijilans Prosedürleri/Hizmet İçi Eğitim Kapsamında Sağlık Çalışanlarına Verilen Transfüzyon Pratiği Eğitimlerinin Değerlendirilmesi Konuşmacı: Dr. Fethiye Benzeş Kaya
	KAPANIŞ
17:25-17:30	Dr. Mutlu Doğan / Dr. Mehmet Sinan Dal

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

İÇİNDEKİLER

Mantle Hücreli Lenfoma Hastasında Gelişen Kronik Myelomonositer Lösemi.....	4
İzole Testis Tutulumu Sonrası Tam Remisyon Sağlanan, İzole Santral Sinir Sistemi Nüksü Görülen Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Vakası.....	7
Hodgkin Lenfoma Santral Sinir Sistemi Tutulumu	10
Akut Lösemi Hastalarında Psikososyal Desteğin Önemi.....	12
Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastada Soğuk Aglütinin İlişkili Hemolitik Anemi.....	16
İleri Yaş Hastalarda Rektum Kanseri Tedavisi; Cerrahisiz Yaklaşım. Tek Merkez Deneyimi.....	20
Kolorektal Kanser Hepatik Disfonksiyonun da Sağ Kalıma Katkı Sağlayan Parametreler.....	23
Endometrial polip şüphesi olan meme kanserli hastaların değerlendirilmesi: Histeroskopi sonuçları.....	29
Hereditör Meme Kanseri Yeni Nesil Dizileme Yöntemlerinin Genetik Etiyolojiye Katkısı.....	30
Safra Yolları Karsinomunda Hepatik Disfonksiyon Sonrası Prognoz Belirteçleri.....	31
İzole Paraaortik Lenf Nod Metastatik Rektum Kanseri; Hasta Bazlı Kişiselleştirilmiş Kür Hedefli Yaklaşım.....	35
Tek Taraflı Oküler Protezi Bulunan Hastalarda Topikal Siklosporin Tedavisinin Protez Toleransı Ve Oküler Kuru Göz Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması.....	39
Pandemi Döneminde Nonhodgkin Lenfoma Tanısı İle Rituximab Alan Hastalarda Covid-19 Enfeksiyonu.....	41
Rektum Kanseri Nötrofil-Lenfosit ve Platelet-Lenfosit Oranları Patolojik Tam Yanıtı Öngörebilir mi?.....	46
Meme Kanseri Tanılı Hastaların Takiplerinde Saptanan Göz Bulgularının Değerlendirilmesi: Bir Hedef Organ Olarak Göz Metastazi.....	47



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

İÇİNDEKİLER

Metastatik Mide Kanserinde 3. Basamak Tedavi Alan Hasta Verileri; Tek Merkez Deneyimi.....	48
Nüks Yada Metastatik Baş-Boyun Tümörlerinde CF+Setuksimab İle DCF Rejimlerinin Etkinliğinin Kıyaslanması.....	51
Tek Merkez Venetoklaks Deneyimlerimiz	56
Relaps/Refrakter Kronik Lenfositik Lösemide Tedavi.....	60
MDS'DE Güncel Sınıflama ve Düşük Riskli Hastalarda Tedavi	67
Kronik Lenfositik Lösemi'de Birinci Basamak Tedavide Ne Değişti?	70
Verici Seçiminde HLA Değerlendirme, Permissive ve Non Permissive Özellikler.....	82
R1 Rezeksiyon ile Opere Edilmiş Pankreas Kanseri Hastalarında Adjuvan Kemoradyoterapi Zamanlamasının Sağkalım Sonuçlarına Etkisi.....	85
Eritrosit Sedimentasyon Hızı Yüksekliği Ve Kemik Ağrıları Tespit Edilen 50 Yaş Üstü Hastalarda İndolent Myeloma Ve Mğus (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopatiler) Sıklığının Taranması.....	89
2022'de Hodgkin Lenfomada Birinci Basamak Tedavi Nasıl Olmalıdır?.....	93
KML 2022 Yeni Ne Var?.....	101
Mix Fenotipik Akut Lösemi (Mpal) Güncel Tedavileri.....	107

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

SÖZEL BİLDİRİLER



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Mantle Hücreli Lenfoma Hastasında Gelişen Kronik Myelomonositer Lösemi

Burcu Aslan Candır¹, Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Merih Kızıl Çakar¹, Mehmet Sinan Dal¹, Fevzi Altuntaş^{1,2}

- 1- Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Ve Kök Hücre Nakli Ünitesi, Ankara
- 2- Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Kronik myelomonositik lösemi (KMML) periferik kanda monositoz ile seyreden, myeloid kökenli, malign, klonal bir hastalıktır. Yaşla birlikte insidansı artar ve erkeklerde bayanlara göre daha fazla görülür. Mantle hücreli lenfoma (MHL) ise pre-germinal merkez B lenfositlerinden köken alan lenfoid bir malignitedir. Lenfomalar ve myeloid lösemiler farklı hücre klonlarından oluşan malign hastalıklar olduğu için eş zamanlı veya birbirinin peşi sıra aynı hastada görülmeleri nadir bir olaydır. Burada MHL tedavisi sonrası 10 yıl remisyonda takip edilirken KMML gelişen bir hasta paylaşılmıştır.

Olgu Sunumu: Elli yedi yaşında, bilinen bir hastalığı olmayan kadın hastaya Mayıs 2012 yılında, Evre 4 (kemik iliği tutulumu), düşük risk (MIPI skoru 3) MHL tanısı konuldu. Hastaya Rituximab +HyperCVAD A/B 4 kür (son 3 kürde tedaviye bortezomib eklenmiştir) ve 6 kez intratekal profilaksi uygulandı. Tam yanıt elde edilen hastaya Ocak 2013 tarihinde otolog hematopoietik hücre transplantasyonu (HHT) yapıldı. Otolog HHT sonrası tam remisyonda takip edilen hasta Aralık 2021'de bacaklarda morarma şikayeti ile başvurdu. Fizik incelemesinde bacaklarda ve kollarda ekimotik alanlar gözlenirken hepatosplenomegali veya herhangi bir lenfadenopati saptanmadı.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Laboratuvar incelemesinde; WBC:65.360/mm³, Hg:10,6 g/dl, Plt: 63.000/mm³, monosit %28, absolute monosit: 18300/mm³ olarak görüldü. Periferik yaymada myelomonositer öncül hücrelerin periferik kanda olduğu gözlemlendi, blast izlenmedi.

Kemik iliği patolojisinde; %80 selülarite ile yaşına göre hipersellüler, kemik iliğinde myeloid ve eritroid seriye ait hücreler izlenmiş olup myeloid seride belirgin artış, myeloid seride immatür monoton hücrelerin artışı, matür myeloid seride nükleer şekil bozuklukları görüldü. Mikromegakaryositler ve megakaryositlerde nükleer displazi bulguları görüldü. Myeloid/eritroid oranı 7/1'dir. %1 oranında CD34 pozitif hücre izlendi. Histokimyasal olarak retikülin lif artışı görülmedi (grade 0/3).

Yapılan genetik incelemede konvansiyonel karyotip 46,XX normal idi. Hastada BCR/ABL ve JAK 2 mutasyonu negatifti. Hastaya Evre 0, proliferatif KMML tanısı kondu. Mayo klinik risk sınıflamasına göre intermediate- 2 risk grubu olarak belirlendi. Öncelikle sitoreduksiyon amaçlı hidroksiüre 3x500mg başlandı ardından endikasyon dışı onay alınarak azasitidin 75mg/m²/gün dozunda başlandı ve hidroksiüre kesildi. Hasta 1. kür azasitidin tedavisini tamamladı. Allojenik HHT için uygun olmayan hastanın tedavisine azasitidin ile devam edilmesi planlandı. Hasta halen kliniğimizde takip edilmektedir.

Tartışma: Kronik myelomonositik lösemi, proliferatif ve displastik değişikliklerle seyreden klonal bir hematolojik malignitedir. Myelodisplastik sendrom (MDS) ve myeloproliferatif hastalıkların (MPH) overlap durumlarından olup 2016 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında MDS/MPH grubunda sınıflanmıştır. Mantle hücreli lenfoma ise pre-germinal merkez B lenfositlerinden köken alan lenfoid bir malignitedir. Lenfomalar ve myeloid lösemilerin birliktelikleri nadirdir. Kemoterapi ve otolog HHT sonrası KMML riskinin artığına dair bilgi bulunmamaktadır.

Literatürde KMML ile eş zamanlı (senkron) görülen agresif gastrik diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), T hücreli lenfoma ve marjinal zon lenfoma birliktelikleri bildirilmiştir (1-3). Her üç vakada da hastaların ileri yaş olması nedeni ile KMML insidansının artmış olduğu bir popülasyonda görülmesi ile birliktelikler açıklanmıştır.

Mantle hücreli lenfoma tanısı ile HyperCVAD tedavisi sonrası otolog HHT yapılan/yapılmayan 156 hastanın incelendiği bir çalışmada, tedavi sonrasında 7 hastada sekonder malignite geliştiği (bir hastada akut myeloid lösemi, bir hastada MDS) gözlenmiştir(4). Olgumuzdan farklı olarak, MHL tanılı hastaların hiçbirinde KMML gelişimi bildirilmemiştir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Multiple myelom (MM) tanısı ile kemoterapi ve/veya olog HHT yapılan 1386 hastanın incelendiği bir çalışmada, 47 hastada tedavi ilişkili myeloid neoplazi geliştiği (33 hastada MDS, 11 hastada akut myeloid lösemi ve 3 hastada KMML) bildirilmiştir(5). Hastamıza benzer şekilde bu hastalarda myeloid neoplazi gelişimi tedaviden sonra ortalama 7 yılda olmuştur (5).

Sonuç olarak literatürde oldukça nadir bildirilen bir durum olsa da lenfoid kökenli malignitelerin tedavileri sonrası myeloid malignitelerin gelişebileceği göz önünde bulundurularak hastaların takibinde bu açıdan da dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: kronik myelomonositik lösemi, mantle hücreli lenfoma

Kaynaklar:

1. Soriano Pk, Stone T, Baqai J, Sana S. A Case Of Synchronous Bone Marrow Chronic Myelomonocytic Leukemia (Cmml) And Nodal Marginal Zone Lymphoma (Nmzl). Am J Case Rep. 2018;19:1135-1139.
2. Romano A, Giusti M, Di Giorgio M, et al. The First Description Of A Singular Case Of Synchronous Chronic Myelomonocytic Leukemia And Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clin Case Rep. 2021 Sep 21;9(9).
3. Soriano Pk, Stone T, Baqai J, Sana S. A Case Of Synchronous Bone Marrow Chronic Myelomonocytic Leukemia (Cmml) And Nodal Marginal Zone Lymphoma (Nmzl). Am J Case Rep. 2018 Sep 26;19:1135-1139.
4. Barista I, Cabanillas F, Romaguera Je, et al. Is There An Increased Rate Of Additional Malignancies In Patients With Mantle Cell Lymphoma? Ann Oncol. 2002 Feb;13(2):318-22.
5. Pemmaraju N, Shah D, Kantarjian H, et al. Characteristics And Outcomes Of Patients With Multiple Myeloma Who Develop Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome, Chronic Myelomonocytic Leukemia, Or Acute Myeloid Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 Feb;15(2):110-4.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

İzole Testis Tutulumu Sonrası Tam Remisyon Sağlanan, İzole Santral Sinir Sistemi Nüksü Görülen Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Vakası

Dr. Ersin Bozan¹, Doç. Dr. Merih Kızıl Çakar¹, Doç. Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Doç. Dr. Mehmet Sinan Dal¹, Fevzi Altuntaş^{1,2}

- 1- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Ve Kemik İliği Nakil Ünitesi
- 2- Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) B lenfositlerinden köken alan lenfadenopati ve ekstramedüller tutulumların görülebildiği hematolojik malignitedir. En sık görülen non hodgkin lenfoma tipidir. Gelişmiş ülkelerde görülme oranı non hodgkin lenfomalar içerisinde %25'tir. Yaklaşık insidansı İngiltere ve Amerikada 100.000'de 7'dir. Görülme sıklığı etnik kökene göre farklılık gösterebilmektedir. Vakaların %55'ini erkekler oluşturmaktadır.

DBBHL yüksek proliferasyon oranına sahip, belirgin nükleoluslu, bazofilik sitoplazmalı heterojen bir tümör grubudur. Genellikle CD19, CD20, CD22, CD79a gibi B hücre markerlarını ve CD45 eksprese ederler.

De novo görülebildiği gibi yavaş seyirli lenfomalardan sonra transforme lenfoma olarak görülebilmektedir. AIDS'li hastalarda da görülme sıklığı artmıştır.

Klinik olarak çoğunlukla lenfadenopatiyle birlikte görülürler. B semptom olarak isimlendirilen ateş, kilo kaybı, gece terlemesi hastalarda sık görülen (%30) şikayetlerdir.

Hastaların %60'ı evre 3-4 gibi ileri evreyle tanı alırken yaklaşık %40'ı lokalize erken evre hastalıkla kliniğe başvururlar.

Lenf nodu dışında ekstramedüller tutulum da görülebilmektedir. Ekstramedüller tutulumun görülebildiği yerler cilt, akciğer, kemik, gastrointestinal sistem, mediasten, santral sinir sistemi (SSS), testis ve kalptir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Biz burda izole testis tutulumuyla başvuran ve tam remisyon sonrası izole santral sinir sistemi nüksü görülen vakamızdan bahsedeceğiz.

Olgu: 2008 yılında testiste kitle nedeniyle başvuran hasta yapılan biyopsi sonrası diffüz büyük b hücreli lenfoma tanısı almış. Evre 1e testis tutulumu olarak değerlendirilen DBBHL tanılı hasta 6 kür R-CHOP (rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, metilprednizolon) sonrası tam yanıt sağlanarak takip altına alınmış.

Daha sonra 2018'de baş ağrısı ve şuur değişikliği semptomları olan hastada izole SSS tutulumu saptanmış. SSS nüks olarak değerlendirilen hastaya ve 4 kür MATRIX (metotreksat, ara-c, rituksimab, tiotepa) tedavisi sonrası otolog kök hücresi nakli yapılmış ve tam yanıt sağlanmış.

Klinik takiplerinde konvülsiyon ve kas gücü kaybı görülen hastada yapılan radyolojik tetkiklerde Haziran 2021de izole SSS nüks saptandı. Radyoterapi sonrası hastanın şuuru ve kas gücü tamamen normale döndü. Görüntüleme ve bos akım sitometrisinde patoloji saptanmadı. Radyoterapi sonrası tam yanıt sağlandı. Tedavi sonrası hasta idame temozolamid alıyor.

Tartışma ve sonuç: DBBHL nodal tutulumlarla seyredemediği gibi ekstranodal tutulumlarla da hastaların kliniğe başvurduğu, geniş klinik yansımaların görüldüğü bir hastalıktır. Bizim vakamızda da olduğu gibi hastalar izole ekstranodal tutulumla da kliniğe başvurabilmektedir.

Tedavi sonrası nüks ihtimali her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Nüks ilk tanı görülen organdan kaynaklanabileceği gibi nodal veya ekstramedüller başka bir organda da görülebilmektedir. Bu anlamda hastalar yakın takip edilmelidir. Nüksün erken tanı konulup tedavi edilmesi hayati öneme sahip olabilmektedir.

Kaynaklar:

1. Morton Im, wang ss, devesa ss, hartge p, weisenburger dd, linet ms. Lymphoma incidence patterns by who subtype in the united states, 1992-2001. Blood. 2006 jan 1;107(1):265-76. Doi: 10.1182/blood-2005-06-2508. Epub 2005 sep 8. Pmid: 16150940; pmcid: pmc1895348.
2. World health organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, swerdlow sh, campo e, harris nl, et al. (eds), iarc press, lyon 2008.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

3. Van leeuwen mt, turner jj, joske dj, falster mo, srasuebkul p, meagher ns, grulich ae, giles gg, vajdic cm. Lymphoid neoplasm incidence by who subtype in australia 1982-2006. *Int j cancer*. 2014 nov 1;135(9):2146-56. Doi: 10.1002/ijc.28849. Epub 2014 apr 2. Pmid: 24639369.
4. Smith a, howell d, patmore r, jack a, roman e. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the haematological malignancy research network. *Br j cancer*. 2011 nov 22;105(11):1684-92. Doi: 10.1038/bjc.2011.450. Epub 2011 nov 1. Pmid: 22045184; pmcid: pmc3242607.
5. Seymour jf, solomon b, wolf mm, januszczewicz eh, wirth a, prince hm. Primary large-cell non-hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin lymphoma*. 2001 sep;2(2):109-15. Doi: 10.3816/clm.2001.n.016. Pmid: 11707851.
6. Castillo jj, winer es, olszewski aj. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large b-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Am j hematol*. 2014 mar;89(3):310-4. Doi: 10.1002/ajh.23638. Epub 2014 feb 19. Pmid: 24273125.



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Hodgkin Lenfoma Santral Sinir Sistemi Tutulumu

Ferda Can¹, Beytullah Altıncaynak¹, İmdat DİLEK²

- 1- TC Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
- 2- AYBÜ Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Hodgkin lenfomada, santral sinir sistemi profilaksisinin yüksek riskli hastalarda rutin yapıldığı Hodgkin dışı lenfomalara göre santral sinir sistemi tutulumu oldukça nadir ve literatürde vakalar şeklinde bildirilmiştir. Yine bu nadir durum için tedavide netleşmiş protokoller mevcut değildir. Bu nedenle Hodgkin lenfoma ile santral sinir sistemi tutulumu olan vakamızı sunmak istedik.

63 yaş kadın hasta, sağ yüz yarısında ağrı ve uyuşma nedeniyle çekilen maksillofasial bilgisayarlı tomografide (Bt) sağ submandibular 34x20 mm patolojik görünümlü lenfadenopatisi olması üzerine yapılan lenfnodu eksizyonel biyopsi sonucu nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) ile uyumlu olması üzerine tarafımıza yönlendirilmiştir. Hastanın bu dönemki bulguları ön planda fasial paralizi olarak düşünüldüğünden istenen kranial ve orbital manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucu sağda mastikatör boşlukta medial ve lateral pterygoid kaslar düzleminde belirgin ödematöz kalınlaşma ve kontrastlanma, sağda kavernoöz sinüste belirgin kalınlaşma, kontrastlanma ve kavernoöz sinüs ile birlikte superior orbital fissür, foramen rotundum, foramen ovale düzleminde trigeminal sinir dalları boyunca belirgin kalınlaşma ve kontrastlanma, klinik olarak lenfoma şüphesi bulunana hastada lenfomaya bağlı perinöral yayılım olasılığı nadir bir

durum olmakla birlikte ayırıcı tanıda düşünülebilir şeklinde yorumlandı. Hastanın evreleme amaçlı çekilen pozitron emisyon Bt' de servikal alanda SUVmax: 4,79 olan lenfadenopati ve sağ akciğer üst lob komşuluğunda paramediastinel alanda SUVmax: 7 olan tutulum izlendi . Kemik iliği aspirasyon biyopsisi normoselüler idi. Hodgkin lenfomada santral sinir sistemi tutulumu nadir bir durum olduğundan hastanın patoloji tanısı dış merkezde doğrulandı. Hastaya rituksimab, siklofosamid, adriamisin, vinkristin, metilprednizolon (R-CHOP) tedavisi başlandı.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

İntratekal metotreksat, sitozin arabinozid (ARA-C) deksametazon tedavisi verildi, örnekten sitoloji yollandı. Sitolojik değerlendirmede atipi izlenmedi. Hastanın fasial sinir bulguları olması üzerine steroid tedavisi R-CHOP sonrası da devam edildi. Klinik iyileşme gözlenmedi. Hastaya 2. kür R-CHOP tedavisi ile intratekal metotreksat verildi. 2. Beyin omurilik sıvı (BOS) örneklemesinde atipik lenfoid hücreler görülmesi üzerine hastaya BOS negatifliği görülene kadar haftada iki intratekal tedavi verildi. Yüz bulguları devam eden Bos negatifliği sağlana hastanın kontrol MRG' de tutulum aynı şekilde sebat ettiğinden yüksek doz metotreksat 3,5 gram/m² olarak verildi. Metotreksat tedavisi öncesi kreatinin ve kreatinin klirensi normal olan hastanın takipte kalsiyum folinat tedavisine rağmen metotrekst serum düzey yüksekliği ile akut böbrek yetmezliği gelişti ve hasta hemodiyalize alındı, kalsiyum folinat devam edildi. Hastanın böbrek yetmezliği düzeldi. Hastanın tedavisine RCHOP ile devam edildi. 4 kür R-CHOP sonrası yapılan yanıt değerlendirmede Pet Bt ' de tam metabolik yanıt, santral tutulumda sağ mastikatör alanda medial ve lateral pterigoid kaslarda bulunan ödematöz değişiklikler ve kontrastlanmaların yeni incelemede belirgin azalmış olduğu, sağ kavernöz sinüste, süperior orbital fissür, foramen rotundum, foramen ovale düzleminde trigeminal sinir dalları boyunca önceki incelemede görülen kontrastlanma ve kalınlaşmaların yeni incelemede belirgin regrese olduğu görüldü. Hastanın R-CHOP tedavisi 6 küre tamamlandı. Sonrasında santral sinir sistemi lezyonları için yüksek doz ARA-C tedavisi veriliyor. 2 kür ARA-C bitiminde tedavi yanıt kontrolü planlanan hasta takibimize devam etmektedir.

NLPHL, klasik Hodgkin lenfoma alttiplerinde farklı tanı, tedavi seyrine sahiptir. Erken evre hastalar sadece tutulu alan radyoterapisi veya tek ajan rituksimab tedavisi ile yaşam oranı oldukça iyi bir hastalıktır. Literatürde tüm Hodgkin hastalrı için santral sinir sistemi tutulumu syrek olarak bildirilmiş ve tedavisi konusunda bir görüş birliği mevcut değildir. Vakamızda tanı anında santral sinir sistemi tutulumu olan hastamızın tedavileri sonrasında yanıt alınarak takibinin devamını bildirdik.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Akut Lösemi Hastalarında Psikososyal Desteğin Önemi

Sema SEÇİLMİŞ¹, Tuğçe Nur YİĞENOĞLU¹, Dicle İSKENDER¹, Mehmet Sinan DAL¹, Fevzi ALTUNTAŞ¹⁻²

- 1- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Kliniği
- 2- Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı ve Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut lösemi tanısı alan erişkinlerde psikolojik destek önemlidir. Psikolojik durumu düzeltmek, hastaların stresle baş etmelerini kolaylaştırmak için psikososyal desteğin sağlanması gereklidir. Yapılan çalışmalar kanser tanısı konan hastaların \geq % 50'sinin ilk 3 ayda sıkıntı, travma sonrası stres bozukluğu, anksiyete ve/veya depresyon yaşadığını göstermiştir (1, 2, 3). Akut lösemi gibi hematolojik malignite tanısı alan bireylerde, tedavi boyunca yüksek düzeyde sıkıntı hissi ve psikolojik durumdaki kötüleşme halinin devam ettiği gösterilmiştir (4, 5, 6).

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Olgu Sunumu: Özgeçmişinde hiçbir hastalık öyküsü olmayan 37 yaşındaki erkek hasta burun ve diş eti kanaması şikayetiyle başvurdu. Hastaya yapılan kemik iliği biopsisinde %95 oranında blast saptandı. 8.5.2020 tarihinde orta riskli AML M4 tanısı kondu. 1,5 yaşında bir çocuğu olan hastanın eşi tanı sırasında 7 aylık gebe idi. Hasta lösemi tanısının konmasıyla birlikte tamamen şoka ve aşırı çaresiz duygu duruma girdi. Gelecek kaygısı çok yüksek düzeydeydi. Hastanın refakatinde babası vardı. Hastaya ve babasına akut lösemi hakkında aydınlatıcı bilgiler, lösemi tedavisindeki ilerlemeler ılımlı bir şekilde anlatıldı. Tedavi sırasında karşılaşılabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi verildi. Hastane psikoloğu tarafından da görüşmeye alındı. Hastanın hastalığını kabullenme sürecinde her gün vizitte psikososyal destek verildi. 3+7 indüksiyon kemoterapisi sonrasında hematolojik tam remisyon elde edildi. Sonrasında hastanın eşi Covid 19 enfeksiyonu nedeniyle postpartum dönemde hayatını kaybetti. Hastanın yeni doğan çocuğu sağlıklı idi. Hasta depresif duygu duruma girdi ve tedavisine devam etmek istemedi. Hastaneye tekrar başvurmadı. Temmuz 2021'de geçmeyen burun kanaması ile tekrar kliniğimize refere edilen hastanın hastaneye gelmediği 1 yıl süresinde bitkisel ilaçlar kullandığı, çocuklarının her türlü bakımını annesinin sağladığı, hastalığı kabullenmek istemediği öğrenildi. Hastanın kemik iliği aspirasyonunda % 95 blast saptandı, nüks kabul edildi. Hastane başvurusunda hastanın halen depresif, umutsuz ve çaresiz bir ruh halinde olduğu saptandı. Hastanın psikiyatri, psikolog ve manevi destek birimleriyle görüşmeleri sağlandı. Tedavinin başarısında hasta uyumunun önemi her gün vizitlerde hastaya ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Hastaya kurtarma amaçlı FLAG kemoterapisi başlandı. Hastanın hastalığının ciddiyetinin farkına varması, sağlıklı bir yaşama ulaşabilmesi için işbirliğinin önemini anlaması, kendine ve çocuklarına karşı sorumluluklarının farkındalığı konusunda görüşmeler sağlandı. Tedavi sonrası kontrol kemik iliği incelemesi ikinci hematolojik tam remisyon ile uyumlu idi. Tanı anında standart risk olan ve süreçte nüks olan hastaya allojenik kök hücre nakli planlandı. Aile içi uyumlu donör bulunmayan hastaya TÜRKÖK taraması sonucunda 10/10 HLA tam uyumlu verici saptandı. Hastaya 30.11.2021'de allojenik kök hücre nakli yapıldı. Hasta halen remisyonda olarak kemik iliği nakil polikliniğinde takip edilmekte ve psikolog görüşmelerine devam etmektedir.

Tartışma: NCCN'e göre kansere bağlı sıkıntı hissi: kanserle, kanserin semptomlarıyla etkili bir şekilde mücadele etme becerisini ve tedavi sürecini etkileyebilen psikolojik (yani bilişsel, davranışsal, duygusal), sosyal, ruhsal ve/veya fiziksel nitelikteki çok faktörlü bir deneyim olarak tanımlanır. Bu duygusal sıkıntı hissini erken tanısı ve değerlendirilmesi, psikolojik duygu durumunun zamanında iyileştirilmesine ve böylelikle tıbbi tedaviye uyumun artışına yol açar.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Hastalar, teşhisle beraber sağlık durumlarındaki ani değişiklikler, bilgi karmaşası, hızla tedavi kararını verme baskısını da içeren zor bir durumla karşı karşıya kalmaktadır. 32 AML hastasında yapılan bir çalışma sonucunda (7) dört ana nokta saptanmıştır: 1.Şok ve aciliyet 2.Bilgiyi değerlendirmede zorluk 3.Zayıf iletişim 4.Belirsizlik. Hastalar sıklıkla hastalıklarını şok edici olarak tanımlamıştır. Ayrıca anlamaları ve değerlendirmeleri gereken bilgi miktarının çok fazla olduğunu ve anlamada zorlandıklarını belirtmiştir. Yine hastalar sıklıkla klinisyenlerden duygusal destek alamadıklarını ve hastalığın seyri, mevcut tedavilerin sayısı ve tedaviden ne bekleyecekleri konusunda belirsizlik hissettiklerini anlatmıştır. Ayrıca tedavinin ilk 3 ayında duygusal sıkıntı yaşayan hastaların tedavinin sonraki döneminde de sıkıntı yaşama olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum, hastanın yaşam kalitesini ve muhtemelen sağlığını olumsuz etkilemektedir (2, 8).

Sonuç: Lösemi gibi hematolojik malignitelerde önemli kararlar almak için çok az zamanın olduğu, ani, duygusal olarak zorlayıcı fazla miktarda bilgi yükünün varlığı göz önünde tutulmalıdır. Bu bilgilerin hastalar tarafından en basit haliyle değerlendirilebilmesi, hastaların tedavi seçeneklerini ve karşılaşılabilecekleri zorlukları anlamaları ve hastalığın seyri sırasında doğru kararı alabilmeleri için hastalar ile klinisyenlerin duygusal iletişimlerinin tam olması gereklidir. Hematologların hastaların psikososyal durumlarını iyileştirmek için psikiyatrist, psikolog ve manevi destek biriminden görevli kişilerce birlikte çalışması önemlidir.

Kaynaklar:

1. Albrecht TA, Boyiadzis M, Elswick RK, Starkweather A, Rosenzweig M. Symptom management and psychosocial needs of adults with acute myeloid leukemia during induction treatment: a pilot study. *CancerNurs*. 2017;40:E31–E38.
2. Cook SA, Salmon P, Hayes G, Byrne A, Fisher PL. Predictors of emotional distress a year or more after diagnosis of cancer: a systematic review of the literature. *Psychooncology*. 2018;27:791–801.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

3. Smith S, Zimmerman Z, Williams C, Preisser J, Clipp E. Post-traumatic stress outcomes in non-Hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol.* 2008;26:934–941.
4. Rodin G, Malfitano C, Rydall A, et al. Emotion and symptom-focused engagement (EASE): a randomized pilot trial of an integrated psychosocial and palliative care intervention for individuals with acute leukemia (AL). *J Clin Oncol.* 2018;35(suppl 15):7041.
5. Bryant AL, Walton A, Shaw-Kokot J, Mayer D, Reeve B. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute leukemia: a systematic review. *Oncol Nurs Forum.* 2018;42:E91–E101.
6. Nissim R, Zimmermann C, Minden M, et al. Abducted by the illness: a qualitative study of traumatic stress in individuals with acute leukemia. *Leuk Res.* 2013;37:496–502.
7. LeBlanc T, Fish L, Bloom C, et al. Patient experiences of acute myeloid leukemia: a qualitative study about diagnosis, illness understanding, and treatment decision making. *Psychooncology.* 2017;26:2063–2068.
8. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimaki M. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ.* 2017;356:j108.



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastada Soğuk Aglütinin İlişkili Hemolitik Anemi

Tahsim Yüksel¹, Ferda Can¹, Tekin Güney², Sema Akıncı¹, İmdat Dilek³

- 1- TC Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi
- 2- SBÜ Ankara Şehir Hastanesi
- 3- YBÜ Ankara Şehir Hastanesi

Özet: Sistemik lupus eritematozus (SLE) kronik inflamasyon ve otoantikörlerle karakterize otoimmün bir hastalıktır. SLE'de bu otoantikörlere bağlı hemolitik anemiler sık görülür ve genelde sıcak tip otoimmün hemolitik anemiler görülür. Soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi nadir görülen bir durumdur. Hemolitik anemi nedeniyle takip ettiğimiz soğuk aglütinin tespit ettiğimiz ve SLE tanısı konulan hastamızı sunmak istedik

Giriş: Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), SLE' nin ilk belirtisi olabilir. SLE tanısı konmadan birkaç yıl önce ortaya çıkabilir [1]. OİHA, SLE'de nadir olmakla birlikte, hastalığın çocukluk döneminde erişkinlere göre daha sık bulunur [2]. Hem Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) hem de Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri (SLICC), OİHA'yı SLE için tanı kriterlerinden biri olarak kabul etmektedir. SLE'deki antieritrosit antikörleri esas olarak sıcak tip IgG'dir, ancak karışık tip OİHA da rapor edilmiştir. SLE'de soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi ise oldukça nadir görülen bir durum olduğundan burada soğuk aglütinin ilişkili AIHA özellikleri gösteren ve daha sonra SLE tanısı alan bir olguyu sunuyoruz.

Olgu sunumu: 18 yaşında kadın hasta futbol maçı sırasında topa kafa vurması sonrası boyunda şişlik olması üzerine acil servise başvurmuş. Boyunda juguler ven belirgin ve sertlik ile hassasiyet mevcut olan hastanın yapılan doppler ultrasonografide juguler ven trombozu, subklavian ven trombozu, kranial venografide sinüs ven trombozu tespit edilmiş.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Hastaya antikoagülan tedavi başlanmış.

Hemoglobin bu dönemde 11,5 gr/dl olan hasta, tedavisinin 2. ayında nöroloji poliklinikten semptomatik anemisi olması üzerine yönlendirilmişti. Hasta anemisi olması üzerine servisimize kabul edildi.

Hastanın hemoglobin düzeyi 6.4 g/dl, hematokrit %18, MCV: 100 fL, lökosit sayısı 4500×10^6 /L , trombosit sayısı: 319×10^6 /L, laktat dehidrogenaz(LDH):676 U/L, total bilirubin 1.3 mg/dl, indirek bilirubin 0.9 mg/dl idi. Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitleri normaldi. Folat ve vitamin B12 değerleri normaldi. Protrombin zamanı, aPTT normaldi. Retikülosit %12, direk coombs +4 Ig G, +3 C3 ve indirek coombs +4 olan hastanın yaymasında yaygın agglütinasyon izlendi. Soğuk aglütinin testinin pozitif gelmesi nedeni ile hastaya soğuk aglütinin ilişkili hemaolitik anemi tanısı kondu. Etyolojiye yönelik lenfoproliferatif hastalık, solid organ malignitesi tespit edilmedi. Romatolojik hastalıklara yönelik istenen Anti Nükleer Antikor 1/3200 pozitif, Anti-dsDNA 712,48 U/mL pozitif tespit edildi. Hastanın travma sekonder olsa da yaygın venöz tromboz ve lupus markerları pozitif olması üzerine istenen antifosfolipit antikorlarından Beta2 Glikoprotein 1 Ig M 50,22 U/mL pozitif, Anti-Kardiyolipin Ig M >120 U/mL pozitif, Anti-Kardiyolipin Ig G 18.71 U/mL pozitif tespit edildi. Hastaya SLE, sekonder antifosfolipit antikor sendromu, soğuk agglutinin ilişkili hemoliz tanılarıyla altta yatan neden olan lupusa yönelik romatolojiye de danışılarak steroid ve plaquenil tedavisi başlandı. Hasta poliklinik takiplerine devam etmektedir.

Tartışma: OİHA'nın SLE hastalarının %5-10'unda meydana geldiği bilinmektedir. OİHA, yılda 1.000.000 kişide 1-3 oranında görülen nadir bir hastalıktır [3]. OİHA, eritrosit hücresi yüzeyindeki antijenlere karşı oluşan sıcak, soğuk veya karışık reaktif antikor tiplerinden oluşur [4].

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Soğuk OİHA, 0°C ile 4°C arasında güçlü bir şekilde reaksiyona giren soğuk aglutininler olarak bilinen

immünoglobulin M otoantikörlerinin varlığı ile sıcak OİHA'dan ayırt edilir [5]. Soğuk tip OİHA, birincil veya idiyopatik olabilir; enfeksiyon, malignite veya otoimmün hastalıklara sekonder gelişebilir [6]. Patofizyoloji, yabancı antijenlerin moleküler taklitçiliğine dayanır [7]. Soğuk aglutininler klasik kompleman yolunu aktive ederek karaciğerde fagosite edilen eritrosit hücrelerinin yüzeyinde C3b birikmesine yol açar [8,9]. SLE'de soğuk antikor aracılı hemolitik anemi oldukça nadirdir. Literatürde sadece birkaç vaka bildirilmiştir. Kortikosteroidler, rituksimab, IV immünoglobulin veya splenektomiye içeren farklı tedavisi yöntemleri vardır. Soğuk aglutinin OİHA olmasına rağmen, steroid, hastamızın iyi yanıt verdiği sıcak OİHA'ya göre daha az etkiye sahiptir. Hastamıza romatoloji bölümünün de önerisi ile steroid başlanıp kontrol önerileri ile taburcu edildi. Anemi ile başvuran hastalar, özellikle genç kadınlarda hemolitik anemi şüphesi durumunda veya SLE tanılı hastalarda anemi etyolojisi araştırılırken soğuk tip OİHA'nin de düşünülmesi hastanın tedavi ve takibi için önem arz etmektedir.

Kaynaklar:

1. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun.* 2016;74:139–60
2. Gormezano NW, Kern D, Pereira OL, Esteves GC, Sallum AM, Aikawa NE, et al. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients. *Lupus.* 2017;26:426–30
3. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: An update. *Expert Rev Hematol.* 2011;4:607–18

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

4. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. Br J Haematol. 2011;153:309–17
5. Michel M. Cold Agglutinin Disease. Paris, France: Orphanet; 2010
6. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: A population based clinical study of 86 patients. Haematologica. 2006;91:460
7. Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. Transfus Med Hemother. 2015;42:287–93
8. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol. 2002;69:258–71
9. Gertz MA. Cold agglutinin disease. Haematologica. 2006;91:439–41



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

İleri Yaş Hastalarda Rektum Kanseri Tedavisi; Cerrahisiz Yaklaşım. Tek Merkez Deneyimi

Dr.Erkan Erdur¹

1- Gazi yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Giriş: Rektum kanseri, ağırlıklı olarak yaşlı yetişkinlerin bir hastalığıdır, ancak mevcut kılavuzlar ve ilgili klinik çalışmalar, bu alt kümeye spesifik kesin önerilerle neticelenmemektedir. Rektum kanserinde bekle gör yaklaşımı, neoadjuvan olarak standart uzun süreli ışınlama sonrasında klinik ve radyolojik tam yanıt elde edilen yaşlı veya frajil hastalarda değerlendirilir. Tüm yaş grupları ele alındığında rektum kanserinin cerrahi mortalitesi %2-3 düzeyindedir (1). Komplet patolojik yanıt sağlanan rektum kanserinde lokal rekürrens riski büyük ölçüde eradike edilmiş iken (%1) sistemik rekürrens riski %10 düzeylerinde devam etmektedir (2).

Metod: Rektum kanseri tanılı 65 yaş üzeri vakalarımızdan, standart kemoradyoterapiye tam klinik yanıt göstermiş ve cerrahi uygulanmaksızın adjuvan kemoterapi ile tedavisi tamamlanmış 8 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir

Sonuçlar: Hastaların ortalama yaşı 75,5 (67-84) idi (K/E: 7/1). Komorbiditelerine baktığımızda hastaların tamamında hipertansiyon mevcuttu, 4(%50) hastada diyabet, 2(%25) hastada da koroner stent uygulaması mevcut idi. Tanı sırasında bakılan ekokardiyografilerinde bir hastada ejeksiyon fraksiyonu %50, bir hastada %45 idi ve bu vakalar koroner stenti olmayan vakalar idi, diğer hastalarda ejeksiyon fraksiyonu %55 ve 60 düzeylerinde idi. Bir hasta T4 diğer hastalar T3 idi. Hastaların tamamına standart long-course rektum radyoterapisi kapesitabin veya 5-fluorourasil kemoterapisi ile birlikte uygulanmıştır. Klinik ve radyolojik komplet yanıt teyidi radyoterapi bitiminden sonraki 8 ila 12'inci haftalar arası çekilen kontrastlı pelvik MR, patolojik komplet remisyon ise endoskopik kör multipl biyopsiler ile gerçekleştirilmiştir. İki(%25) hastaya kapesitabin + oxaliplatin uygulanmıştır diğer hastalar adjuvan kemoterapi olarak tek ajan kapesitabin veya 5-fluorourasil ile tedavi edilmişlerdir. Hastalar ortanca 16,5 ay (9-21) takip edilmiştir. 3(%37,5) hastada nüks ve progresyon olayı gerçekleşmiştir. Bu hastaların 2(%66,6)'sine cerrahi rezeksiyon low anterior rezeksiyon şeklinde uygulanabilmiştir. 1(%33,4) hastada komorbiditeleri ve hasta tercihi nedeni ile nüksü için cerrahi girişim yapılmamıştır. Takip süresi içinde nüks görülmeyen 2(%25) hasta kanser ile ilişkisiz nedenlerden kaybedilmiştir. Hastaların temel özellikleri ve takip neticeleri Tablo 1'de sunulmuştur. Nüks eden hastaların tanı ve tedavi bilgileri tablo 2'de sunulmuştur.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tartışma: Çalışmamızda primer tedavi yaklaşımı cerrahi içermeyen rektum kanseri vakalarımızın toplam 33 aylık takip süreci derlenmiştir. İleri yaş rektum kanseri vakalarında patolojik tam yanıt sağlanan hastaları kalıcı stomadan korumak adına izlem ve nüks halinde derhal cerrahi stratejisi, bu hastaların yaşam kalitesi açısından akla yatkın durmaktadır. Cerrahi sonrası gerçekleşen lokal rekürrenslerin cerrahi başarısızlık ilişkili olma ihtimalleri yüksektir. Ve bu şekilde gerçekleşmiş lokal rekürrensin transluminal ve komşu yapılarda gerçekleşme ihtimali de yüksektir. Habr-Gama ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, bekle gör yaklaşımında izlenen lokal rekürrenlerin endoluminal yakalanma şansı daha fazladır ve o aşamada komplet rezeksiyon sağlanabilir (3). Bekle gör yaklaşımının temel takip prosedürlerinden biri endosonografik takip ve şüpheli alanlardan seri biyopsiler uygulanması olsa da hem standart öneride olması hem de ülkemiz koşullarında perifer merkezlerde uygulanabilmesi nedeni ile kontrastlı magnetik rezonans inceleme ile takip de uygulanabilirliği yüksek bir yaklaşımdır (4). Post-neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası klinik ve patolojik komplet yanıt izlediğimiz vakaların hangilerinin nüks potansiyeli olabileceğini predikte eden kanıt düzeyi yüksek prediktif bir klinik belirteç maalesef yoktur. Lokal yada sistemik nüks prediksiyonunu verifiye etmek için patolojik tam yanıtın olup olmadığını cerrahi metod ile ortaya koymak gerekmektedir (5). Bu nedenle genç ve kondüsyonu iyi hastalarda cerrahisiz yaklaşım önerisinde bulunmak güçtür ve bu karar çoğunlukla hasta tercihi de ortak edilerek verilir. Bu çalışmamızda bekle gör yaklaşımının ileri yaş rektum kanseri hastalarında, değerlendirilebilir bir seçenek olduğu konusunda bir tartışma penceresi açmak istedik. Her ne kadar vaka sayımız çok az olsa da, iyi bir multidisipliner takip ile bu vakaların nüksünün kontrol edilebilir olduğu kanaatindeyiz.

Tablo 1: Temel Özellikler ve Takip Sonuçları

Hasta	Cinsiyet	Yaş	komorbidite	Anal verge'e uzaklık mm	C T evresi	C N	kemoterapi	PFS (ay)**
1	Erkek	67	HT	65	3	1	xelox	9
2	Kadın	71	DM, HT	70	3	0	xelox	14
3	Erkek	73	DM, HT	55	3	1	Cape.	10
4	Erkek	74	DM, HT, KAH	75	4	1	5FU	15
5	Erkek	77	DM, HT	70	3	0	Cape.	12
6	Erkek	78	HT	50	3	1	Cape.	11
7	Erkek	81	HT, KAH	60	3	1	Cape.	21
8	Erkek	84	HT	70	3	1	Cape.	18

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tablo 2: Nüks eden hastaların özellikleri

Hasta	Nüks tipi	Nüks radyolojik evre	yaklaşım	Nüks Patolojik evre	Son durum	Toplam takip
2	lokal	T3N1	LAR	T3n1	sağ	19 ay
5	lokal	T3N0	LAR	T3n0	sağ	18 ay
6	lokal	T3N1M1	izlem	-	sağ	14 ay

LAR: low anterior rezeksiyon

Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, Kemoradyoterapi, Bekle gör stratejisi

Kaynaklar:

1. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, Dixon E, BuieWD. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. Ann Surg. 2010;251:807– 818
2. Ciccocioppo A, Stephens JH, Hewitt PJ, Rieger NA. Complete pathologic response after preoperative rectal cancer chemoradiotherapy. ANZ J Surg. 2009;79:481–484.
3. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao-Juliao GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact on salvage therapy on local disease control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88:822– 828.
4. Patel UB, Brown G, Rutten H, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. Ann Surg Oncol. 2012;19:2842–2852.
5. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. Ann Surg. 2009;250:582–589.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

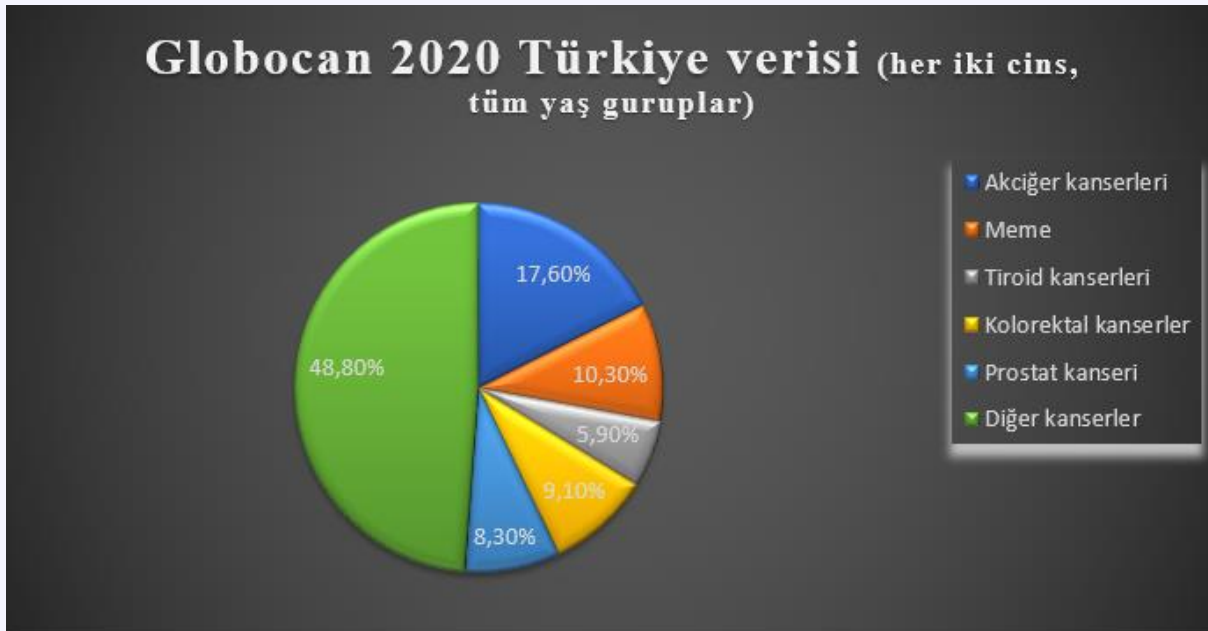
Kolorektal Kanser Hepatik Disfonksiyonun da Sağ Kalıma Katkı Sağlayan Parametreler

Fatih TAY¹, Mustafa Büyükkör¹, Ayşe Ocak Duran¹

1- Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara

Giriş: Kolon ve rektum karsinomu (kolorektal kanser KRK) Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 149.500 yeni vaka teşhis edilmektedir ve bunların 104.270'i kolon kanseri ve geri kalanı rektum kanseridir [1]. Globocan 2020 Türkiye verilerine (Tablo 1) göre yeni vaka sıralamalarında kolon kanserleri %5,2 ile 7. Sırada rektum kanserleri de %3,7 ile 8. Sırada yer almakta ve ayrıca her iki cinste ve tüm yaşlara göre KRK 21.191 hasta (%9,1) ile meme ve akciğer kanserinden sonra 3. Sırada yer almaktadır.

Tablo 1:



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Karaciğer fonksiyonunun serolojik testleri, serum albümin seviyeleri ve protrombin zamanı ile aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) konsantrasyonları ile hücresel hasarı ve alkalik fosfat, gama glutamil transferaz ve direkt bilirubin seviyeleri ile kolestazı değerlendirir. Serum bilirubin konsantrasyonu, potansiyel olarak ciddi karaciğer hasarının spesifik bir ölçüsüdür ve karaciğer fonksiyon kaybının önemli bir göstergesidir.[3]

Metod: Son beş yıl içinde merkezimizde KRK tanısı almış, KC disfonksiyonu gelişen hastalarımızdan hastaneye yatırılıp takip edilenler çalışmamıza dahil edilmiştir. Yapılan analizlerde hemogram, glukoz, serum AST ve ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, ALP, GGT, Albümin, INR, BUN, kreatin parametrelerinin yanında safra yolu dilatasyonu, cinsiyet ve yaş parametrelerinin kategorik değişkenler şeklinde sağ kalıma katkısı hesaplandı.

İstatistiksel analiz: SPSS version 24.0 kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Retrospektif veri tabanı taranarak toplam 57 hasta çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen hastaların 43(%75.43)'ü erkek, 14 (%24.56)'ü kadın cinsiyetten oluşmaktaydı. 50 yaş ve

altı grupta median Overall Survival (OS):4.1 vs 1.5 ay anlamlı olarak daha yüksek saptandı(p: 0.08) (Tablo 3). Albümin değerleri de yine <3 ve ≥3 olarak kategorize edildiğinde Albümin 3 ve üzeri olan grupta median OS: 2.1 vs 1.4 olarak saptandı (p:0.015) (Tablo3). Görüntüleme yöntemleri ile safra yolu dilatasyonu saptanmış olan hastalarda safra yolu dilate olan hastalarda olmayanlara göre median OS 4.0 vs. 1.4 ay şeklinde anlamlı olarak hesaplandı. (p<0.001)(Tablo 2-3, Şekil 1).

Amaç: Malignitenin karaciğer disfonksiyonuna neden olduğu mekanizma çok faktörlüdür ve karaciğer hacminin doğrudan azalmasını veya intrahepatik-ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonu içerebilir.[3] Ayrıca kanserle ilişkili immünolojik faktörler de karaciğerde kolestaz ve inflamatuvar hasarı artırabilir. Karaciğer disfonksiyonunun metastaz yapmış kolorektal kansere sekonder gelişmesi kötü prognoz olarak kabul edilir ve medyan sağ kalım sürelerini sadece birkaç haftaya kadar düşürür [4] Çalışmanın amacı, hepatik disfonksiyon gelişmiş olan kolorektal kanser tanılı hastalarımızda sağ kalıma katkı sağlayan parametreleri saptamak.

Sonuç: Yapılan analizlerde genç yaş sağ kalım üzerinde önemli bir parametre olduğu tespit edildi. 3 ve üzerindeki albümin değerlerindeki anlamlı sağ kalım farkını değerlendirirken beslenme desteği zayıf olan hastalar göz önünde bulundurulmalıdır.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Safra yolu dilate olan hastalarda sağ kalımın anlamlı olarak daha iyi çıkması, safra yolu dilate olan hastalarda aynı anlamlılık Peruktan Transhepatik Kolanjiografi (PTK) takılan hastalarda da saptandığı için PTK katkısına bağlandı. Ve safra yolu dilate olan olgularda PTK konusuna vakit kaybedilmemesi ve öncelikli olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü.

Tablo 2: Safra yolu dilatasyonunda laboratuvar ve demografik özellikler,

	Total n:57	Olmayanlar n:38	Dilate n:19	p-value
Yaş, median (IQR)		60 (56-71)	57 (55-69)	0.242
Cinsiyet, erkek		28 (73.7)	15 (78.9)	0.754
Glukoz		106 (40)	126 (46)	0.243
ALT		36 (48)	110 (104)	0.06
AST		89 (54)	101 (105)	0.606
T.bil		3.0 (1.6)	10.3(8.7)	<0.001
D.bil		1.5 (1.4)	6.5(4.7)	<0.001
ALP		506 (506)	514 (315)	0.939
GGT		334 (606)	317 (312)	0.636
Albumin		2.8 (0.83)	3.0 (0.6)	
INR		1.21 (0.3)	1.0 (1.5)	0.47
BUN		15 (13.5)	13 (11.4)	0.12
Kre		0.7 (0.59)	0.6 (0.4)	0.43
Hg	11.2±1.9	10.8±1.8	11.9±1.7	0.029

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tablo 3: Demografik özellikler ve laboratuvar bulgularında sağ kalım.

	Median OS (95% CI)	P değeri
Yaş, median		
< 50	4.1 (01-11.25)	0.08
>50	1.5 (1.19- 1.95)	
Cinsiyet		
Erkek	1.7 (0.91-2.5)	0.470
Kadın	1.3 (1.1-1.4)	
Glukoz		
<126	1.7 (0.85-2.5)	0.799
≥ 126	1.5 (1.2-1.8)	
ALT		
<40	1.5 (0.74-2.4)	0.443
≥ 40	1.6 (1.1-2.1)	
AST		
<40	1.3 (0.45-2.2)	0.108
≥ 40	1.7 (1.2-2.1)	
ALP		
<140	1.5 (1.2-1.9)	0.948
≥ 140	1.7 (1.0-2.4)	
GGT		
<340	2.7 (1.11-4.34)	0.036
≥340	1.6 (1.12-2.04)	
Albumin		
<3	1.4 (1.1-1.6)	0.015
≥ 3	2.1 (1.0-3.2)	
INR		
<1.5	1.5 (1.0-2.0)	0.61
≥ 1.5	1.3 (0.66-2.0)	
BUN		
<15	1.9 (0.87-2.9)	0.042
≥ 15	1.4 (1.2-1.5)	
Kre		
<1.5	1.8 (1.0-2.6)	<0.001
≥ 1.5	0.98 (0.84-1.1)	
Hb		
<11	1.4 (1.1-1.7)	0.211
≥ 11	1.9 (1.1-2.6)	
Safra yolları dilatasyonu		
Var	4.0 (0.01-8.59)	<0.001
Yok	1.4 (1.19-1.63)	

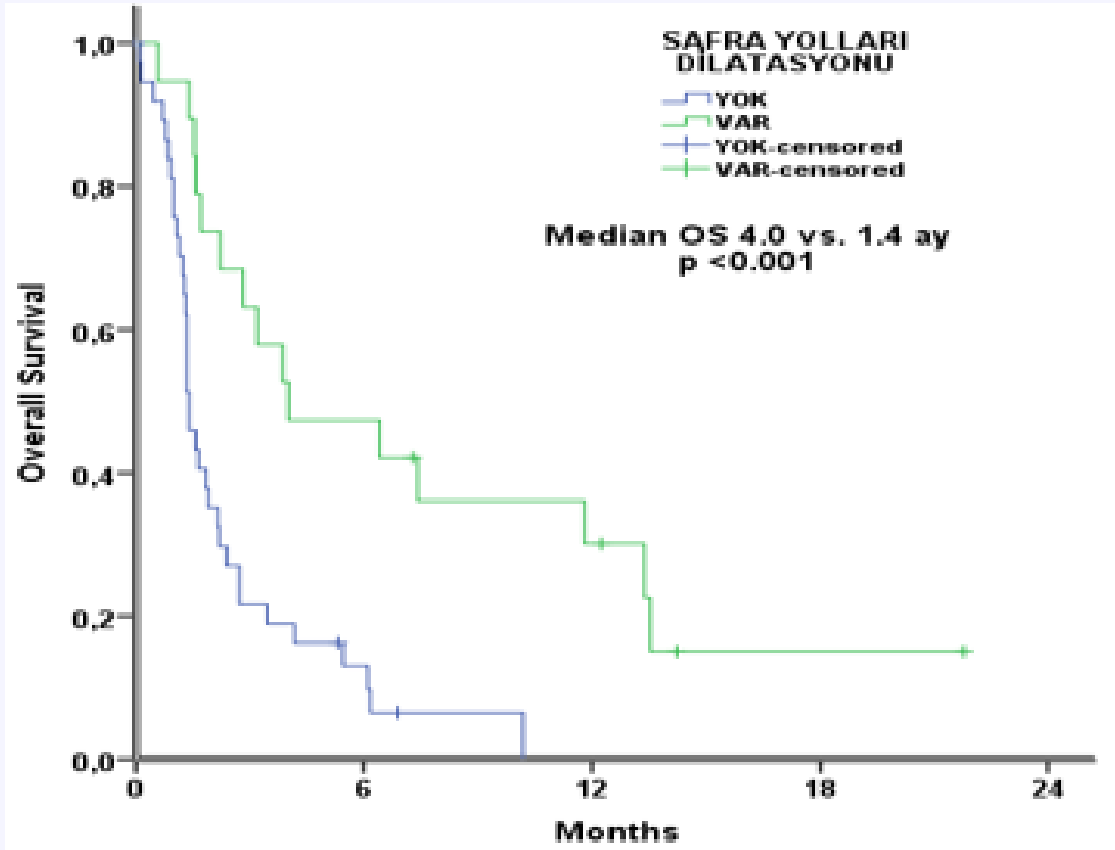
2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

	HR (95% CI)	P değeri
<u>D.bil</u>	1.038 (0.484-2.227)	0.923
<u>GGT</u>	1.727 (0.963-3.097)	0.067
<u>BUN</u>	1.624 (0.846-3.121)	0.145
<u>Hb \geq11</u>	0.863 (0.463-1.606)	0.641

<u>Albumin \geq3</u>	0.784 (0.404-1.521)	0.471
<u>SY dilatasyonu, var</u>	0.311 (0.131-0.741)	0.008

Şekil 1: Safra yolu dilatasyonunun da genel sağ kalım



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Kaynaklar:

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71:7.
2. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 71(3), 209-249.
3. Field, K. M., Dow, C., & Michael, M. (2008). Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. The lancet oncology, 9(11), 1092-1101.
4. Harrison, H. B., Middleton III, H. M., Crosby, J. H., & Dasher Jr, M. N. (1981). Fulminant hepatic failure: an unusual presentation of metastatic liver disease. Gastroenterology, 80(4), 820-825.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Endometrial polip şüphesi olan meme kanserli hastaların değerlendirilmesi: Histeroskopi sonuçları

Hacer Özdemir Bilginer, Koray Aslan , Funda Atalay

1- SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği

Amaç: Meme kanserli hastalarda endometrial polip şüphesi ile yapılan histeroskopik girişimlerin değerlendirilmesi.

Gereç yöntemler: 2018-2021 tarihleri arasında 3 yılda kliniğimizde meme kanserli hastalarda transvajinal ultrasonografi ile değerlendirme sonucu ya da klinik şüphe ile endometrial polip ön tanısı konulan ve histeroskopik yaklaşım ile doku örneği alınan 38 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 51 olup,30 hastanın (%78,9) postmenopozal dönemde olduğu görüldü. Hastaların %73,7'si (n:28) asemptomatik, %26,3'ünde (n:10) anormal uterus kanaması mevcuttu. Hastaların transvajinal ultrason,ile değerlendirilmesi sonucu elde edilen ortalama endometrial kalınlık 12 mm (5-30) olarak bulundu. Hastaların ortalama tamoksifen kullanma süresi 42 aydı (0-120). Hastaların patolojik sonuçları değerlendirildiğinde % 71,1'inde (n:27) endometrial polip, %28,9'unda (n:11) diğer bulgular (proliferatif endometrium, nonspesik bulgular,leiomyom) tespit edildi. Hastaların meme malignitesi hormon reseptör durumu değerlendirildiğinde östrojen reseptör pozitifliğinin hastaların %94,7'sinde (n:36) progesteron reseptör pozitifliği %86,8inde (n:33) olduğu görüldü. Nihai patoloji sonucuda endometrial polip saptanan hastalar ve saptanmayan hastalar yaş, tamoksifen kullanımı, tamoksifen kullanım süresi, hastaların menapoz durumu endometrial kalınlık östrojen ve progesteron reseptör durumu açısından karşılaştırıldığında polip tespit edilen grup ile tespit edilmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Sonuç: Meme kanserli hastalarda endometrial polipler en sık görülen endometrial patolojydi. Ancak bu hastalarda polip varlığını tahmin edecek klinik bir faktör bulunmamaktadır.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Hereditör Meme Kanserine Yeni Nesil Dizileme Yöntemlerinin Genetik Etiyolojiye Katkısı

İrem Kalay¹, Çağrı Doğan²

- 1- ¹ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü
- 2- ²Ordu Üniversitesi Tıbbi Genetik Anbilim Dalı

Meme kanseri kadınlarda görülen kanser tipleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Hayat boyu her 8 kadından birinin kansere yakalanma riski vardır¹. Meme kanserleri vakalarının çoğunun sporadik nedenlere bağlı olduğu düşünülse de, vakaların azımsanmayacak bir kısmı (%5-10) kalıtsal nedenlerden kaynaklanmaktadır². Ailesel meme kanserlerinin en sık nedeni BRCA1 geninde saptanan mutasyonlarıdır ve bu gendeki patolojik mutasyonların hayat boyu meme kanserine yol açma riski %80'dir³. BRCA1 geni dışında BRCA2, TP53, CDH1, PTEN, STK11, RAD51C, RAD51D, ATM, CHEK2, BRIP1, PALB2 gibi yüksek/orta/düşük penetranslı genlerde ailesel meme kanserleri olgularında gözlenmektedir³. Çalışmamızda Ocak 2021-2022 tarihleri arasındaki bir yıllık süreçte NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kriterlerine göre hereditör olduğu düşünülen 24 meme kanseri olgusunun genetik ve demografik özellikleri sunulmaktadır³. Hastaların 23'ü kadın (23/24), tanı yaşı ortalama 51(30-84)'dir. Hereditör kanser paneli analizi sonuçlarına göre 24 hastanın 12'sinde 9 ayrı gende 14 farklı patojenik/muhtemel patojenik mutasyon saptanmıştır. En sık mutasyon saptanan genler BRCA1 geni (n:3), ATM geni (n:3) ve PALB2(n:2) genleridir. Hasta sayımız az olmasına rağmen BRCA1 geni dışındaki genlerde de saptanan mutasyonların sıklığı göze çarpmaktadır. Bu nedenle erken yaşta meme kanseri saptanan ve/veya ailede kanser öyküsü olan meme kanseri hastalarında BRCA1-2 genleri dışındaki diğer yatkınlık genlerini de kapsayan hereditör kanser panellerinin tercih edilmesinin kanser etiolojisinin aydınlatılmasında önemli katkı sağlayacağını düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69–90
2. Martin J Larsen, Mads Thomassen, Anne-Marie Gerdes, and Torben A Kruse: Hereditary Breast Cancer: Clinical, Pathological and Molecular Characteristics. doi: 10.4137/BCBCR.S18715
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (2022)

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Safra Yolları Karsinomunda Hepatik Disfonksiyon Sonrası Prognoz Belirteçleri

Mustafa Büyükkör , Fatih Tay , Ayşe Ocak Duran

1- SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Giriş : Safra yolları karsinomları safra duktus epitelinden köken alan malign tümörlerdir ve tüm gastrointestinal sistem tümörlerinin % 3'ünü oluşturmaktadır (1,2).Safra kesesi kanseri ise safra yolları kanserlerinin % 50 sini oluşturmakta olup oldukça nadir görülürler (3).Hastalığın sinsi seyirli olması ve erken dönemde atipik klinik semptomlar göstermesi nedeniyle hastalık genellikle orta-ileri evrede teşhis edilmekte olup 5 yıllık genel sağkalım (OS) %5'in altındadır.Amaç lokal-ileri evrede gerek kolestaz gerekse karaciğere metastaz yoluyla hepatik disfonksiyona yol açabilen bu nadir görülen kanser türünün prognozu pozitif etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 2012 ve 2020 yılları arasında tanı almış ileri evre safra yolları adenokanseri nedeniyle tek merkezde takip edilen ve takipleri sırasında hepatik disfonksiyon gelişen 13 hasta retrospektif incelenmiştir. Uygun istatistiksel analizler yapıp p (<0.05) istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Bulgular:

Hastaların klinikopatolojik özellikleri Şekil.1 'te özetlenmiştir. Safra yolları adenokanser tanısı alan 13 hastada hepatik disfonksiyon sonrası mortalite üzerine etkili faktörler Kaplan-Meier analiz yöntemi kullanılarak yapıldı. Şekil.2 'de görüldüğü üzere hepatik disfonksiyon sonrası perkutan transhepatik kolangiografi eşliğinde bilier drenaj (PTK) sağlanması işlemi 13 hastanın 6 'sına (%46.2) uygulanmış olup uygulanmayanlara göre istatistiksel anlamlı şekilde OS 'ye katkıda bulunmuştur (p:0.005). Ayrıca Şekil.3 'de hastalar hepatik disfonksiyon anında nötrofil/lenfosit oranları açısından iki gruba (<10 vs ≥ 10) ayrılmıştır. Hastaların hepatik disfonksiyon anında bakılan nötrofil/lenfosit oranları (NLR) her ne kadar istatistiksel anlamlı olmasa da (p:0.068) nümerik olarak hastalığın prognozu hakkında NLR'si düşük olanların lehine anlamlı OS katkısı sunduğu bilgisi vermektedir. Aynı zamanda Şekil.4 'te gözlemlendiği üzere ileri evre safra yolu karsinomlu hastalarda karaciğer disfonksiyonu açısından total bilirubin ve ALT arasındaki ilişki spearman korelasyonu ile ölçülmüştür. Bu değişkenler arasında orta seviyede (r: 0,573,p:0,041) ; yine spearman korelasyon ile ölçülen Alt ve Ast arasında güçlü seviyede pozitif ve istatistikçe anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r=0,755, p=0,003).

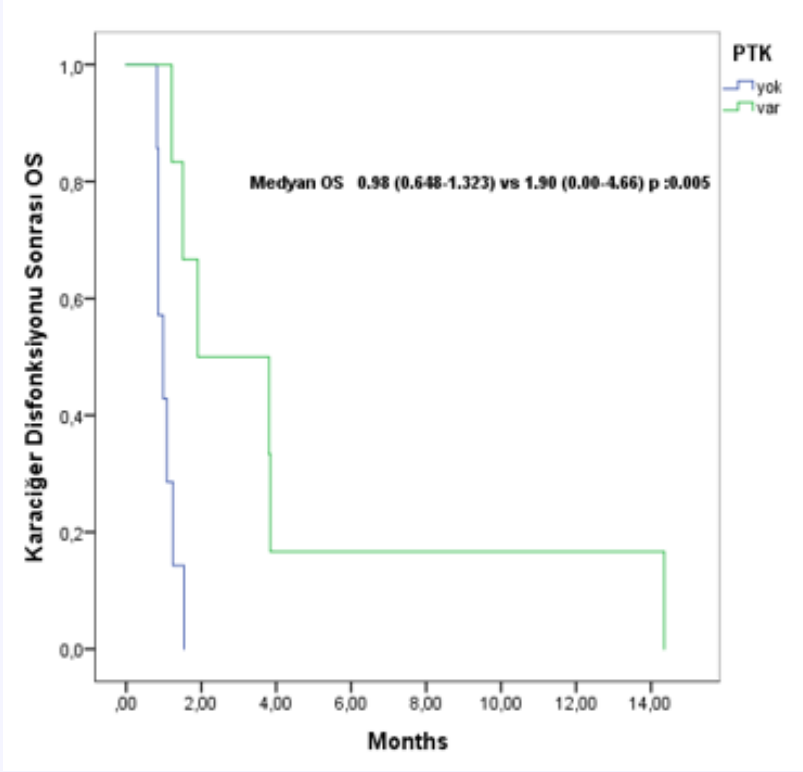
Şekil.1

		Total n: 13/(%)
Cinsiyet	<u>Kadın :</u>	8 (61.5)
	<u>Erkek :</u>	5 (38.5)
ECOG	1	2 (15.4)
	2	8 (61.5)
	3	3 (23.1)
Yaş	<60	7 (53.8)
	≥ 60	6 (46.2)
Evre	3	1 (7.7)
	4	12 (92.3)
Tanı	<u>Intrahepatik Karsinom</u>	5 (38.5)
	<u>Ekstrahepatik Karsinom</u>	3 (23.1)
	<u>Safra Kesesi Karsinomu</u>	5 (38.5)

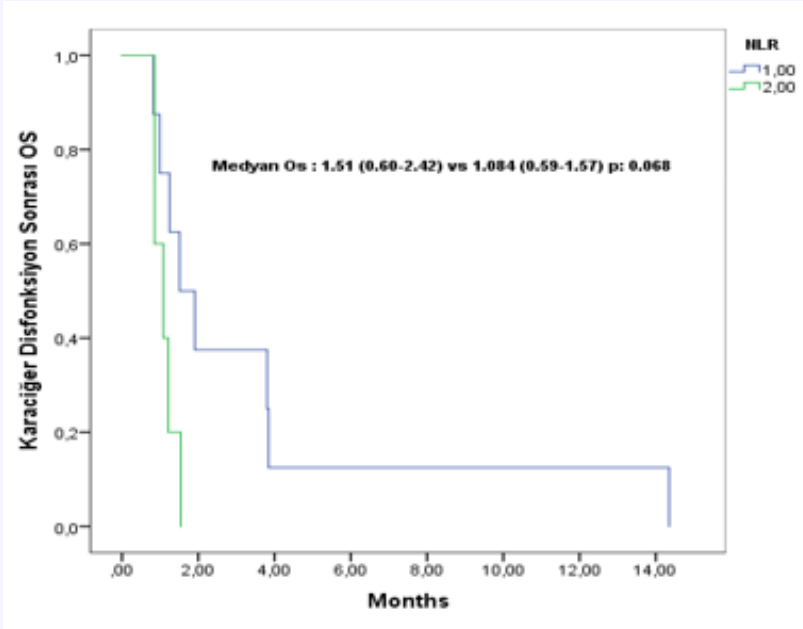
2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Şekil.2



Şekil.3



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Şekil.4

		1	2	3	4
1-Tbil	İ	1,000			
	Đ				
2-Plt	İ	-0,201	1,000		
	Đ	0,510			
3-Alt	İ	,573*	0,363	1,000	
	Đ	0,041	0,223		
4-Ast	İ	0,492	0,080	,755**	1,000
	Đ	0,088	0,795	0,003	

Kaynaklar :

1. Benavides M, Antón A, Gallego J, Gómez MA, Jiménez-Gordo A, La Casta B, et al. . Biliary Tract Cancers: SEOM Clinical Guidelines. *Clin Transl Oncol* (2015) 17(12):982–7. doi: 10.1007/s12094-015-1436-2
2. Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, Avital I, Komuta M, Barbour A, et al. . Genomic and Genetic Characterization of Cholangiocarcinoma Identifies Therapeutic Targets for Tyrosine Kinase Inhibitors. *Gastroenterology* (2012) 142(4):1021–103.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.005
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

İzole Paraaortik Lenf Nod Metastatik Rektum Kanseri; Hasta Bazlı Kişiselleştirilmiş Kür Hedefli Yaklaşım

Özgen Ahmet Yıldırım¹

3- ¹Dr Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Kolon kanseri TNM evrelemesine göre M1 evresinde olan paraaortik lenf nod metastazı olan hastalar, standart klavuz önerilerine göre palyatif tedavi adaylarıdır. Ancak özellikle genç hastalarda, izole paraaortik lenf nod metastazı olan vakalarda, klinisyenler kişiselleştirilmiş kür hedefli yaklaşımlara yönelebilirler. Bu yaklaşımlarda tıbbi onkologlar, çoğunlukla cerrahiden veya radyasyon onkolojisinden yardım ister. Paraaortik lenf nod metastazı varlığının kolorektal kanserlerde yüksek sistemik rekürrens ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (1). Bu çalışmamızda izole paraaortik lenf nodülü metastazı olup, küratif amaç ile standart dışı yaklaşım uyguladığımız vaka serimizi sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: İzole paraaortik lenf nodülü metastazı olup, küratif amaç ile standart dışı yaklaşım uyguladığımız 7 vakanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmamızdaki 7 vakanın ortalama yaşı 44 (27-61) idi. Hastaların tamamı tanı anında PET CT ile evrelenmiş rektum adenokarsinomudur. Hastaların lokoregional hastalık haricinde sadece paraaortik lenf bezlerinde PET CT tutulumu Standart Uptake değeri 6.0'ın üzerinde olacak şekilde ve lenf nod kısa aksı 10mm'nin üzerinde olacak şekilde radyolojik evreleme teyitleri mevcuttur. Hastaların tanısız özellikleri tablo 1'de sunulmuştur.



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tedavi sürecinde baktığımızda hastaların tamamına standart pre-operatif rektum kemoradyoterapisi uygulanmıştır. Kemoradyoterapi sonrasında 4 hastaya cerrahi yöntemle standart rektum kanseri operasyonuna paraaortik lenf nod diseksiyonu eklenmiştir. Cerrahi paraaortik yaklaşım yapılan 4 vakanın tamamının PET CT ile verifiye pozitif lenf nodu sayısı 3 veya daha azdır. 3 vakaya da pre-operatif standart rektum kemoradyoterapisi sırasında paraaortik sahaya yönelik radyoterapi uygulanmıştır. Paraaortik lenf nodları konglomere olan, renal superpozisyon gelişen vakalar radyoterapiye uygun görülmemiştir ve palyatif tedaviye yönlendirilip vaka derlememize dahil edilmemiştir. Radyoterapi uygulanan 3 vakanın 1'inde tek çölyak lenf nodu, diğer ikisinde de 3'er lenf nodu izlenmiştir. Vakalara 45gy saha ışınlaması ile lenf nodlarına spesifik 2 vakaya 50.4 gy, bir vakaya 54 gy lenf nodu ışınlaması uygulanmıştır. Hastaların tedavisel özellikleri tablo 2'de sunulmuştur.

Tartışma:Literatüre baktığımızda izole mezenterik veya çölyak lenf nod metastazı olan rektum kanseri vakalarına küratif amaçla yaklaşıma dair literatürde örnekler mevcuttur. Bae ve arkadaşları (2016), bu konudaki en büyük çalışmada primer para-aortik lenfadenektomi yapılan 129 hastayı inceledi. BT ve/veya PET ile preoperatif görüntülemeye dayalı olarak şüpheli metastaz için para-aortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Bu hastalar, kolon kanseri için standart bölgesel lenfadenektomi yapılan diğer 953 ve metastatik hastalık için senkronize karaciğer rezeksiyonu uygulanan 91 hasta ile karşılaştırıldı. Para-aortik lenf nodları tüm hastaların %4.5'inde ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların %38'inde pozitif. Morbidite, standart ve para-aortik lenfadenektomi grupları arasında benzerdi (%5.6'ya karşı %7.8, $p=0.47$), ancak standart lenfadenektomi grubunda 5 yıllık genel sağkalım anlamlı olarak daha iyiydi (%75'e karşı %34, $p<0.001$). Yazarlar, para-aortik lenf nodu

pozitifliğinin uzak metastatik hastalığı temsil ettiği ve önceden lenf nodu klirensinin sadece dikkatlice seçilmiş düşük riskli hastalarda düşünülmesi gerektiği sonucuna vardılar (2). Bizim çalışmamızda da seçilmiş vakalar konglomere yada yaygın paraaortik metastazlı olmayan vakalar idi.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Rektal kanserde lateral lenf nodlarının cerrahi akıbeti paraaortik lenf nodlarına göre daha kötü gözükmetedir. Fujita ve arkadaşlarının rektal kanserde mezorektal fasya ötesi lateral lenf nodları diseke ettikleri çalışma prosedürün cerrahi morbiditesini ciddi artırdığını ve prognostik getirisinin tartışmalı olduğunu göstermiştir (3).

Nakai ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları sol kolon ve rektum kanserlerinde paraaortik lenf nod disseksiyonunu değerlendirdikleri çalışmada, r0 rezeksiyonun sağ kalımı artırabileceği ve PFS faydasının olduğu neticesine varılmıştır. Rektumda lateral lenf nod metastazı varlığı, CEA düzeyinin 20'nin üzerinde olması, hastaların herhangi bir sebepten adjuvan kemoterapi alamaması kötü prognostik olarak belirtilmiştir (4).

Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kolorektal kanserde residü veya nüks olarak presente olan az sayıdaki paraaortik lenf nodülüne yönelik stereotaktik radyoterapi ile müdahalenin komplet remisyon ve uzayan sağ kalım ile ilişkisi gösterilmiştir (5). Ancak bizim çalışmamız stereotaktik radyoterapi imkanı olmayan perifer hastanesi koşullarında, konvansiyonel radyoterapi ile gerçekleştirilmiştir. Horiuchi ve arkadaşlarının sundukları bir rektal kanser vakasında radyolojik olarak verifiye edilmiş pozitif lenf nodları olan paraaortik saha 50.4 gy ile ışınlanmıştır ve hastada kür elde edilmiştir.

Tablo 1 vakaların temel özellikleri

vaka	yaş	T evresi	PALN sayı	PALN çap	PALN yer	Tanı CEA
1	27	3	3	14		6
2	36	3	2	17		3
3	39	4	2	21		7
4	41	3	1	22		8
5	44	3	3	13		11
6	57	4	1	16		6
7	61	3	3	14		2

PALN: paraaortik lenf nodu, CEA: karsinoembriyonik antijen



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tablo 2 vakaların tedavisel özellikleri

vaka	PALN yaklaşım	PALN yaklaşım	Adj KT	Adj RT	PSK
1	Cerrahi	PALN diseksiyonu	Folfox	Standart	Ulaşılmadı
2	Cerrahi	PALN diseksiyonu	Folfox	Standart	Ulaşılmadı
3	Cerrahi	PALN diseksiyonu	Xelox	Standart	14 ay
4	Cerrahi	PALN diseksiyonu	Xelox	Standart	11 ay
5	RT	50.4 gy	Folfox	Standart	13 ay
6	RT	54 gy	Xelox	Standart	Ulaşılmadı
7	RT	50.4 gy	Folfox	Standart	8 ay

PALN: paraaortik lenf nodu, CEA: karsinoembriyonik antijen, PSK: progresyonsuz sağ kalım

Kaynaklar:

1. Kang J, Hur H, Min BS, Kim NK, Lee KY. Prognostic impact of inferior mesenteric artery lymph node metastasis in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Mar;18(3):704-10.
2. Bae SU, Hur H, Min BS, Baik SH, Lee KY, Kim NK. Which Patients with Isolated Para-aortic Lymph Node Metastasis Will Truly Benefit from Extended Lymph Node Dissection for Colon Cancer? *Cancer Res Treat*. 2018 Jul;50(3):712-719.
3. Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, Saito N, Kinugasa Y, Kanemitsu Y, Ohue M, Fujii S, Shiozawa M, Yamaguchi T, Moriya Y; Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):616-21.
4. Nakai N, Yamaguchi T, Kinugasa Y, Shiomi A, Kagawa H, Yamakawa Y, Numata M, Furutani A. Long-term outcomes after resection of para-aortic lymph node metastasis from left-sided colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2017 Jul;32(7):999-1007.
5. Kim MS, Cho CK, Yang KM, Lee DH, Moon SM, Shin YJ. Stereotactic body radiotherapy for isolated paraaortic lymph node recurrence from colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2009 Dec 28;15(48):6091-5.
6. Horiuchi A, Matsuda K, Akahane T, Shimada R, Shibuya H, Hayama T, Yamada H, Ishihara S, Nozawa K, Watanabe T. A case of marked response to preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer with para-aortic lymph node metastasis. *Int Surg*. 2011 Apr-Jun;96(2):139-43.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tek Taraflı Oküler Protezi Bulunan Hastalarda Topikal Siklosporin Tedavisinin Protez Toleransı Ve Oküler Kuru Göz Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması

Dr. Sabite Emine Gökçe¹ , Dr. Sibel Özdoğan²

- 1- ¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Birimi,
- 2- ²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Birimi

Giriş: Protez göz kullanıcılarında kuruluk, iritasyon, akıntı gibi konfor eksikliği yaratan problemler ile sık karşılaşmaktadır. Bu şikayetlerin göz yaşı eksikliğinden kaynaklandığı daha önce gösterilmiştir. Bu tür şikayetlerle başvuran hastalara klinikte sıklıkla reçete edilen suni göz yaşı preparatları da çoğu zaman şikayetleri tamamiyle önlemekte yetersiz kalmaktadır. Topikal siklosporin A (0.05%) anti-inflammatuar özelliği nedeni ile kuru göz sendromunun tedavisinde etkin olarak kullanılan bir ajandır. Bu çalışmada tek taraflı oküler protezi bulunan hastaların kuru göz semptom ve bulguları üzerinde % 0.05 topikal siklosporin tedavisinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Bulgular: Çalışmaya Ankara Onkoloji Hastanesi göz hastalıkları polikliniğine başvuran ve tek taraflı oküler protezi bulunan 7 hasta (3 hasta oküler tümör, 4 hasta oküler travma nedeni ile) dahil edilmiştir. Tüm olguların göz yaşı ozmoloriteleri TearLab sistemi ile ölçülerek, Türkçe'ye valide edilmiş OSDİ (Ocular Surface Disease Index) anketi uygulanmış ve topikal %0.05 siklosporin damla (2x1) başlanmıştır. Tüm testler tedavi sonrası 3. ayda tekrar edilerek ortalaması alınan sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Sonuç: Tek taraflı protez göz hastalarında, topikal %0.05 siklosporin A damlanın, gözyaşı ozmolarite değerlerinin düşmesinde ve subjektif kurugöz semptomlarının azalması faydalı olabileceği gözlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay göz yaşı ozmolarite ve OSDI skoru ortalama değerleri

	Başlangıç	3. ay
Göz yaşı ozmolarite değeri (mOsm/L) (ortalama±standart sapma)	309,14±13,4	298,85±11,5
OSDI skoru (ortalama±standart sapma)	36,63±11,6	29,33±9,4

OSDI: Ocular surface disease index: Oküler yüzey hastalık indeksi
mOsm/L: miliosmol/litre

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Pandemi Döneminde Nonhodgkin Lenfoma Tanısı İle Rituximab Alan Hastalarda Covid-19 Enfeksiyonu

Selin AKTÜRK ESEN¹, Özge DOĞANAY², Mehmet Ali Nahit ŞENDUR¹, Doğan UNCU¹

- 1- ¹Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği
- 2- ²Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Non-Hodgkin Lenfoma (NHL); B-lenfosit, T-lenfosit ve NK hücrelerinden köken alan lenfoproliferatif bir hastalık grubudur. Bu yazıda, pandemi döneminde NHL tanısı almış, COVID-19'a karşı aşı ile bağışıklığı olmayan, kemoterapi+rituximab tedavisi başlanmış hastalarda, ilk COVID-19 enfeksiyonu ve COVID-19'a bağlı mortalite oranlarına dikkat çekilmek istenmiştir.

Sonuçlar: Aralık 2019-Eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümüne başvurmuş, NHL tanısı ile rituximab+kemoterapi almış 33 hasta dosyası tarandı. Hastaların %63,6'sı erkek, %36,4'ü kadındı. 25 (%75,8) hasta diffüz büyük B hücreli lenfoma, 2 (%6,1) hasta mantle hücreli lenfoma, 2 (%6,1) hasta foliküler lenfoma ve 4 (%12,1) hasta high grade B hücreli lenfoma idi. Tonsil, servikal lenf nodu (LN), inguinal LN, paraaortik LN, mide, pankreas, santral sinir sistemi, kolon, ince barsak, paranazal sinüs, nazofarenks, surrenal, dalak primer tümör yerleşim yerleriydi. Ortalama tümör boyutu 5,7 cm idi. Her kür için ortalama rituximab dozu 550 mg idi. Hastaların kliniko-patolojik özellikleri tablo-1'de özetlenmiştir.

Medyan genel sağ kalım 36,1 ay (25-47,1) idi (Figür-1). Hastaların 13'ünde (%39,3) COVID-19 tespit edildi. 13 hastanın 8'i aktif rituzimab+kemoterapi almaktaydı. COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların ortalama yaşı 64 yıl idi. 9 hastada yalnızca öksürük semptomu var iken, 4 hastada öksürük ve ateş birlikte görüldü. Hastaların %92,3'ünde toraks bilgisayarlı tomografide pnömoni tespit edildi. COVID-19 enfeksiyonu tespit edilen 13 hastanın 4'ü (%30,8) ex oldu (Tablo-2). Ex olan hastaların 3'ü aktif aktif kemoterapi+rituximab tedavi başlangıcının 2. ayında ex oldu. Ex olan 4. hasta ise son kemoterapi dozundan 1 ay sonra COVID-19 pozitif tespit edilip ex oldu.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tartışma: Rituximab lenfomaların birçok alt grubunda, tedavide yer almaktadır. Rituksimab gibi anti-CD20 monoklonal antikoları, yeni patojenlere karşı hücre sel, hü moral imm un yanıtı bozar ve CD20 pozitif matür B hü crele rinin hız la tü ken me sine ne den olur. Tedavi sı rasın da pre-plazma B hü cre de plesyonuna ba ğlı, ge nellikle ken di ni sını rı layan hi po ga ma glo bu lin emi göz lenir. Ba zı has ta lar da hi po ga ma glo bu lin emi na di ren 6 ay dan uz un sü rer. Bu risk glu ko korti koid kul lanı mı ve rituximab kür sa yı sı ile artı ş gö sterir.

Ya şa gö re tah mi ni COVİD-19 ö lü m oran ları, 5-9 ya ş arası %0,001 i ken 80 ya ş ve ü ze ri ki şiler de %8,29'a ka dar yük sel mek te dir. Kan ser gi bi im mu sup re sif du ru mlar da, ö lü m oran ları da ha yük sek gö rü lür. İn gi lere'de ma li gnite ta nı sı olan 800 has ta da ya pı lan bir çalı şma da, bu oran %28 oranında tes pit edil mi ş tir. He ma to lo jik ma li gnite si olan has ta lar da ya pı lmı ş çe şit li çalı şma lar da ise COVİD-19 en fek si yon una ba ğlı ö lü m oran ları %20-40 arası nda de ği ş mek te dir. He ma to lo jik ma li gnite si olan 22 has ta da ya pı lan bir çalı şma da, COVİD-19 mor tal ite oran ı %41 ol arak bu lun mu ş tur. NHL'si olan has ta lar da ya pı lan ba ş ka bir çalı şma da ise, ak tif rituksimab+kemote rap i te da vi si alan 57 has ta nın 27'si (%47) ve tek ba ş na kemote rap i alan 18 has ta nın 8'i (%44) ex ol mu ş tur. Bi zim çalı ş ma mız da da rituksimab+kemote rap i almı ş olan has ta lar ın %39,3'ün de COVİD-19 tes pit edil mi ş ve bu has ta lar ın %30,8'i ex ol mu ş tur.

Sonuç: Kan ser has ta lar ın da sa ğlı klı po pü la syo na gö re COVİD-19'a ba ğlı ö lü m oran ları da ha yük sek tir. Ma li gnite ler arası nda da he ma to lo jik ma li gnite ler de bu oran da ha yük sek gi bi gö rü nmek te dir. An cak ya pı lmı ş çalı ş ma lar a, fark lı he ma to lo jik ma li gnite ler ve fark lı te da vi le ri almı ş has ta lar he te ro jen gru plar ol arak da hil edil di ğin den, te da vi alt gru plar ına gö re COVİD-19 mor tal ite si ni de ğer len di re mek zo rdur. Kemote rap i ye ek ol arak rituximab te da vi si ba ş lan an len fo ma has ta lar ın da, a şı sı z has ta lar da mor tal ite yi ve a şı ya pı lmı ş has ta lar da ise hem mor tal ite yi hem de a şı yanıt ını de ğer len di re cek çalı ş ma lar a ih ti ya ç var dır.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

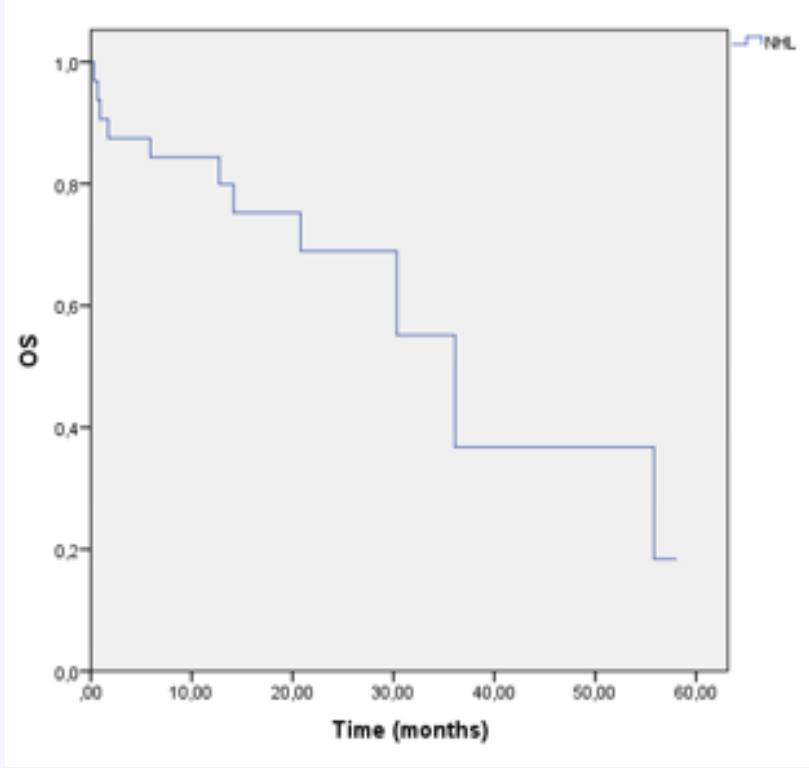
Tablo 1. Non hodgkin lenfomalı hastaların klinik ve patolojik özellikleri

	Medyan (Minimum; Maksimum)	N (%)
Tanı yaşı (yıl)	61 (24;79)	
Cinsiyet		
Kadın		12 (%36,4)
Erkek		21 (%63,6)
ECOG PS		
0		10 (%30,3)
1		14 (%42,4)
2		8 (%24,2)
4		1 (%3)
Tanı		
DBHL		25 (%75,8)
Mantle hücreli lenfoma		2 (%6,1)
Foliküler lenfoma		2 (%6,1)
High grade B hücreli lenfoma		4 (%12,1)
Primer malignite bölgesi		
Tonsil		3 (%9,1)
İnguinal LN		1 (%3)
Servikal LN		7 (%21,2)
Mide		10 (%30,3)
Pankreas		2 (%6,1)
Paraaortik LN		2 (%6,1)
Santral sinir sistemi		1 (%3)
Kolon		1 (%3)
İnce barsak		1 (%3)
Paranasal sinüs		1 (%3)
Nazofarenks		2 (%6,1)
Suzrenal		1 (%3)
Dalak		1 (%3)
Tümör boyutu (cm)	5,7 (1;19,5)	
Tanı evresi		
1		5 (%15,2)
2		4 (%12,1)

	3	9 (%27,3)
	4	14 (%42,4)
	2E	1 (%3)
Birinci basamak tedavisi	R-CHOP	28 (%84,8)
	R-hiperCVAD	2 (%6,1)
	R-CEOP	2 (%6,1)
	4x R-CHOP+2xR-ICE	1 (%3)
KT kür sayısı	1	3 (%9,1)
	2	1 (%3)
	3	5 (%15,2)
	4	4 (%12,1)
	6	19 (%57,6)
	8	1 (%3)
Ortalama rituximab dozu (mg)		550 (650;800)
KT yanıtı	Progresyon	11 (%33,3)
	Stabil yanıt	4 (%12,1)
	Parşiyel yanıt	5 (%15,2)
	Tam yanıt	13 (%39,4)

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT



Figür 1. Tüm grubun genel sağ kalım eğrisi

Tablo 2. COVID-19 tanısı alan hasta özellikleri

	N (%)	Medyan (Minimum-Maksimum)
Tanı yaşı (yıl)		64 (24;79)
Ortalama rituximab (kür (mg)		550 (650;800)
Rituximab kür sayısı		
1	1 (%7,7)	
3	2 (%15,4)	
4	1 (%7,7)	
6	8 (%61,5)	

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

	8	1 (%7,7)
COVID-19	Öksürük	9 (%69,2)
semptomu	Öksürük+Ates	4 (%30,8)
COVID-PCR	Negatif	2 (%15,4)
	Pozitif	11 (%84,6)
BT pnömoni	Negatif	1 (%7,7)
	Pozitif	12 (%92,3)
COVID nedeniyle	Var	4 (%30,8)
ölüm	Yok	9 (%69,2)

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Rektum Kanserinde Nötrofil-Lenfosit ve Platelet-Lenfosit Oranları Patolojik Tam Yanıtı Öngörebilir mi?

Serdar KARAKAYA¹

1- ¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Amaç: Lokal ileri evre rektum kanserli hastalarda sistemik inflamatuvar belirteçlerden Nötrofil Lenfosit oranı (NLR) ve Platelet Lenfosit oranının (PLR) patolojik tam yanıtı (pCR) öngörme üzerindeki etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Onkoloji merkezimizde 2014 -2021 yılları arasında neoadjuvan eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) ile tedavi edilen rektum kanserli toplam 227 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Tüm hastalar, Receiver operating characteristic (ROC) curve kullanılarak tedavi yanıtını öngörmede Lenfosit, NLR ve PLR'nin pCR'si için maksimum duyarlılık ve özgüllük ile optimal cut-off değeri seçilerek yüksek ve düşük değerler olarak gruplara ayrıldı. Çalışmada primer sonlanım noktası pCR olarak belirlendi.

Bulgular: NLR ve PLR düzeyi düşük olan hastalarda, NLR ve PLR düzeyi yüksek olan gruba göre pCR oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (NLR için: %39.77 vs 5.34 %; $p<0,001$, PLR için: %32,38 vs %7,01; $p<0,001$). Lenfosit düzeyi yüksek olan hastalarda pCR oranı, lenfosit düzeyi düşük olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu (%33,33 vs %7,5; $p<0,001$). NLR, PLR ve lenfosit düzeyi ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldığında; NLR ve PLR seviyeleri, patolojik tam yanıtı öngörmede bağımsız prediktif belirteçler olarak kabul edildi [NLR için $p<0.001$, HR: 0.128 (95% CI =0.051 – 0.322); PLR için $p=0.017$, HR: 0.332 (95% CI =0.134 – 0.821)]

Sonuç: Sistemik inflamatuvar belirteçlerin araştırıldığı bu çalışmada, yüksek NLR, PLR ve düşük lenfosit düzeylerinin daha kötü pCR oranları ile korele olduğu ortaya konmuştur. Buna ek olarak, NLR ve PLR bağımsız prediktif belirteçler olarak ortaya çıktı.

Anahtar Kelimeler : Nötrofil Lenfosit Oranı, Patolojik Tam Yanıt, Platelet Lenfosit Oranı, Rektum Kanseri

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Meme Kanseri Tanılı Hastaların Takiplerinde Saptanan Göz Bulgularının Değerlendirilmesi: Bir Hedef Organ Olarak Göz Metastazı

Dr. Sibel Özdoğan

1- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Birimi

Giriş: Göz ve adnekslerine olan metastazlar, oküler maligniteler içinde önemli bir yer işgal eder. Meme ve akciğer kanserleri, göze en sık metastaz yapan primer tümörlerdir. Bu çalışmada göz hastalıkları kliniğinde muayene edilen hastaların göz ve orbita metastaz oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Bulgular: Ağustos 2018-Ocak 2022 tarihleri arasında göz hastalıkları polikliniğinde muayene edilen meme kanseri (meme Ca) tanılı hastalar veri tabanından retrospektif olarak incelendi ve göze metastaz oranları değerlendirildi. Çeşitli şikayetlerle göz polikliniğine konsulte edilen 580 meme Ca hastanın 11'inde göz ve adnekslerine metastaz olduğu görüldü. Bunların 7'si orbita kemik ve yumuşak doku, 2'si koroid metastazı, 1'i iridokorneal metastaz ve 1 tanesi de optik sinir metastazı olarak saptandı. Bu çalışmada, koroid (koroid+iridokorneal) metastazı olan 3 hasta metastaz sonrasında 3 ay, 11 ay ve 16 ay gibi kısa sürelerde kaybedildiği izlendi.

Sonuç: Literatürde en sık koroid metastazı bildirilirken bizim çalışmamızda orbita kemik ve yumuşak dokularına metastaz oranı daha yüksek bulunmuştur. Orbita tutulumu çift görme, proptozis ve bakış kısıtlılığı gibi belirgin semptom verdiği için hastalar daha erken tanı alabilmektedir. Koroid metastazı olan hastaların yaşam beklentilerinin düşük olması ve daha az semptomatik olması nedeniyle tanı almadan çoğu hasta kaybedilmektedir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Metastatik Mide Kanserinde 3. Basamak Tedavi Alan Hasta Verileri; Tek Merkez Deneyimi

Yakup Düzköprü¹, Abdulkadir Koçanoğlu¹, Özlem Doğan¹

1- ¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH

Giriş: Mide kanseri tedavisinde son 10 yılda birçok değişim olmakla birlikte dünya çapında oldukça sık görülmekte olup en sık görülen 5. kanser iken kansere bağlı ölümlerde 3. Sıradadır(1). Metastatik 1. Ve 2. Basamak tedavileri kılavuzlarda bulunmasına rağmen dirençli mide kanserlerinde tedavi ihtiyacı olan hastalar için 3.basamak tedavi seçiminde hekimlerin arayışları devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda 3. Basamak tedavinin plasebo ve BSC (bestsupportivecare)'ye üstün olduğu görülmektedir.

Materyal ve Metot 2008 ile 2020 yılları arasında kliniğimizde mide kanseri tanısıyla takip edilmiş olan hastalar retrospektif olarak tarandı. 18 yaş ve üstündeki, en az 2 basamak tedavi almış hastalar çalışmaya alındı. Verileri eksik olan ya da takip dışı kalmış hastalar, ikinci kanseri olan hastalar çalışmaya alınmadı.PFS olarak 3. Basamak tedavi başlangıcından sonra radyolojik olarak RECİST kriterlerine göre progresyon saptanan tarihe kadar olan süre alındı. OS olarak 3. Basamakta tedaviye başlangıç tarihinden son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar olan süre alındı.

Tablo 1. Hasta özelliklerini gösterir tablo

Cinsiyet	Kadın	13 (%40,6)
	Erkek	19 (%59,4)
Yaş	≤55	16(%50)
	>55	16(%50)
Ek Hastalık	Var	12 (%37,5)
	Yok	20(%62,5)
Tanı anında metastaz	Var	26(%81,3)
	Yok	6 (%18,7)

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Bulgular :En az 2 basamak tedavi almış toplam 73 hastanın 32 tanesi (%43,8) 3. basamak tedavi almıştı. 3. Sıra tedavi alan hastaların 19'u erkekti(%59,4). Median yaş 55(23-86) idi. Hastaların 26'sı (%81.3) de novo metastatik gruptaydı. 3. Basamak tedavi olarak hastalardan 7 (%21.9) kişi dosetaksel, 6 (% 18.8) kişi paklitaksel, 8 (%25) kişi FOLFİRİ, 6 (%18,8) kişi FOLFOX ve 5 (%15,6) kişi kapesitabin tedavialdı. 3. Basamak tedavileri taxan bazlı ve 5-FU bazlı tedaviler olarak gruplandırdığımızda 13 (%40,6) kişi taxan bazlı, 19 (%59,4) kişi 5-FU bazlı tedavi aldı. Tüm hasta grubunda median OS 5.78 (std.error:0.958, %95 CI 3.91-7.66) ay, taxan alan grupta median OS 6.21 (std. Error:1.2, %95 CI 3.86-8.56) ay, 5-FU bazlı tedavi alan grupta median OS 5.49 (std error:1.43, %95 CI 2.68-8.29) ay olarak bulundu. OS açısından taxan bazlı tedavi alan grupta 5-FU bazlı tedavi alan grup arasında anlamlı fark yoktu(p:0.723). Median OS dosetaksel alanlarda 6.21 ay (std. Error:1.36, %95 CI 3.55-8.87), paklitaksel alanlarda 4.8 ay (std. Error:1.08, %95 CI 2.68-6.91), FOLFİRİ alanlarda 4,14 ay(std. Error:2.46, %95 CI 0.3-8.97), FOLFOX alanlarda 5.49 ay(std. Error:1.33, %95 CI 2.88-8.09) ve kapesitabin alanlarda 3.68 ay(std. Error:0.14, %95 CI 3.4-3.96)olarak bulundu. Hasta sayısı azlığı nedeniyle alt gruplar arasında karşılaştırma yapılmadı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, yaş grupları arasında OS açısından anlamlı fark bulunmadı(p:0.745).

Tablo 2. Median OS ve median PFS tablosu

	Tüm Hasta Popülasyonu	Dosetaksel	Paklitaksel	FOLFİRİ	FOLFOX	Kapesitabin
Hasta Sayısı(n)	32	7(%21,9)	6(%18,8)	8(%25)	6(%18,8)	5(%15,6)
Median OS(ay)	5,78	6,21	4,8	4,14	5,49	3,68
Median PFS(ay)	3,22	3,81	3,55	2,37	3,42	2,23

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tüm hasta grubunda median PFS3 3.22 (std error:0.232 , %95 CI 2.76-3.68) ay, taxan alan grupta median PFS3 3.68 (std. Error:0.374, %95 CI 2.95-4.41) ay, 5-FU bazlı tedavi alan grupta median PFS3 3.19 (std. Error:0.62, %95 CI 1.97-4.40) ay olarak bulundu. PFS açısından taxan bazlı tedavi alan grupla 5-FU bazlı tedavi alan grup arasında anlamlı fark yoktu (p:0.866). Median PFS dozetakselalan hastalarda 3.81 (std error:0.86 , %95 CI 2.13-5.50) ay, paklitaksel alanlarda 3.55 (std error:0.34 , %95 CI 2.88-4.22) ay, FOLFİRİ alanlarda 2.37 (std error:1.44 , %95 CI 0.1-5.19) ay, FOLFOX alanlarda 3.42 (std error:0.16 , %95 CI 3.1-3.73) ay, kapesitabin alanlarda 2.23 (std error:0.86 , %95 CI 0.54-3.93) ay olarak bulundu. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, yaş grupları arasında PFS açısından anlamlı fark bulunmadı(p:0.193).

Sonuç: Metastatik mide kanseri tanılı hastalarda basamak sayısı arttıkça tedavi alabilen hasta sayısı azalmaktadır. Buna rağmen ECOG PS iyi olan hastalar tedaviden fayda görmekte ve yapılan çalışmalarda OS katkısı olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hasta sayısı az olduğu için gruplar arasında karşılaştırma yapmadan verilerimizi sunmak istedik. Son yıllarda hedefleyici ajanlar ve immunoterapinin kullanılmaya başlanmasıyla tedavi seçenekleri, etkinlik ve yaşam kalitesi artacaktır(2).

Kaynakça:

- 1.Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136: E359–86.
2. Wing-lok Chan, Ka-on Lam, Tsz-him So, et al. Third-line systemic treatment in advanced/metastatic gastric cancer: a comprehensive review, Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2019, Vol. 11: 1–11

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Nüks Yada Metastatik Baş-Boyun Tümörlerinde CF+Setuksimab İle DCF Rejimlerinin Etkinliğinin Kıyaslanması.

Yusuf Açıkgöz¹, Doğan Uncu¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Amaç: Metastatik baş-boyun skuamoz hücreli karsinomlarında platin bazlı tedavilere Setuksimab eklenmesi, Extreme çalışmasından sonra önerilen tedavi rejimleri arasında yerini almıştır. Bu çalışmada standart tedavi olarak CF (cisplatin/carboplatin, 5-fluorourasil) verilmişti. İndüksiyon tedavi çalışmalarında ise DCF (doksetaksel, sisplatin, 5-fluorourasil)'nin, CF rejimine karşı üstün olduğu bazı randomize kontrollü çalışmalarda bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı nüks yada metastatik baş-boyun tümörlerinde CF+Setuksimab ile DCF rejiminin etkinliğinin kıyaslanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Hastanemiz Tıbbi Onkoloji kliniğinde takipli olup, lokal nüks yada metastatik baş-boyun SCC tanısı ile CF+Setuksimab yada DCF alan 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, primer tümör yerleşim yeri, tanı anında hastalığın yaygınlığı, cerrahi ve radyoterapi alıp almadığı ile ilgili veriler, nüks saptanan hastalardaki nüks paterni ve tedavi yanıtları ile ilgili veriler kaydedildi. Hastaların genel sağkalım süresi nüks yada metastatik hastalıktan ölüme yada yaşayan hastalar için son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı ve sonuçlar Log-rank testi ile analiz edildi. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Bulgular: Çalışmamızda 30 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların 12 (%40)'si CF+Setuksimab ve 18 (%60)'i DCF almıştı. Tüm grupta median yaş 55 (30-80), erkek hasta sayısı 27 (%90) ve kadın hasta sayısı 3 (%10) idi. Primer tümör yerleşim yeri tüm grupta en sık olarak larinks (n=15, %50) idi ve tanı anında 18 (%60) hastada ise lokorejyonel hastalık mevcuttu. Her iki grup arasında temel demografik ve klinik özellikler açısından fark yoktu (tablo 1). Tedavi yanıtları açısından her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Parsiyel yanıt oranı CF+Setuksimab kolunda %25 iken DCF kolunda %45'ti, ve progresif hastalık CF+Setuksimab alanlarda %50 oranında iken DCF kolunda bu oran %22 idi (tablo 2). Tüm grupta median takip süresi 10.0 ay, ve genel sağkalım süresi 13.5 ay (%95 GA: 6.5-20.5) idi (Figür 1). CF+Setuksimab alanlarda genel sağkalım süresi 10.4 ay (%95 GA: 5.9-14.9) iken DCF alanlarda genel sağkalım süresi 16.5 ay (%95 GA: 11.1-21.8) idi (p=0.0173) (figür 2).

Sonuç: Hastaların temel klinik ve demografik özellikler açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Nüks yada metastatik baş-boyun SCC'de, 1.basamak tedavide CF+Setuksimab ile DCF kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan; fakat nümerik olara DCF lehine bir sağkalım farkı olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Baş boyun tümörleri, Setuksimab, DCF, sağkalım

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tablo-1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta özellikleri	CF+CTX n (%)	DCF n (%)	Total n (%)	p-value
Hasta sayısı	12 (40)	18 (60)	30	
Median yaş (min-max)	55 (49-70)	57 (30-80)	55 (30-80)	0.573
Cinsiyet				
Erkek	11 (91)	16 (89)	27 (90)	0.804
Kadın	1 (3)	2 (11)	3 (10)	
ECOG				
0	2 (17)	6 (33)	8 (27)	0.313
1	9 (75)	12 (67)	21 (70)	
≥2	1 (8)	0	1 (3)	
Lokalizasyon				
Larinks	7 (58)	8 (44)	15 (50)	0.866
Orofarinks	1 (8)	3 (17)	4 (13)	
Hipofarinks	1 (8)	2 (11)	3 (10)	
Diğer	3 (26)	5 (28)	8 (27)	
Tanı evresi				
Lokal	3 (25)	4 (22)	7 (23)	0.128
Lokorejyonel hastalık	9 (75)	9 (50)	18 (60)	
Metastatik hastalık	0	5 (28)	5 (17)	
Cerrahi				
Var	5 (42)	11 (61)	16 (53)	0.296
Yok	7 (48)	7 (39)	14 (47)	
Radioterapi				
Var	9 (75)	11 (62)	20 (67)	0.429
Yok	3 (25)	7 (38)	10 (33)	
Nüks/Metastaz bölgesi				
Lokal	3 (25)	7 (39)	10 (33)	0.217
Akciğer	7 (58)	5 (28)	12 (40)	
Karaciğer	0	2 (11)	2 (7)	
Linf nodu	1 (8)	4 (22)	5 (17)	
Diğer	1 (8)	0	1 (3)	

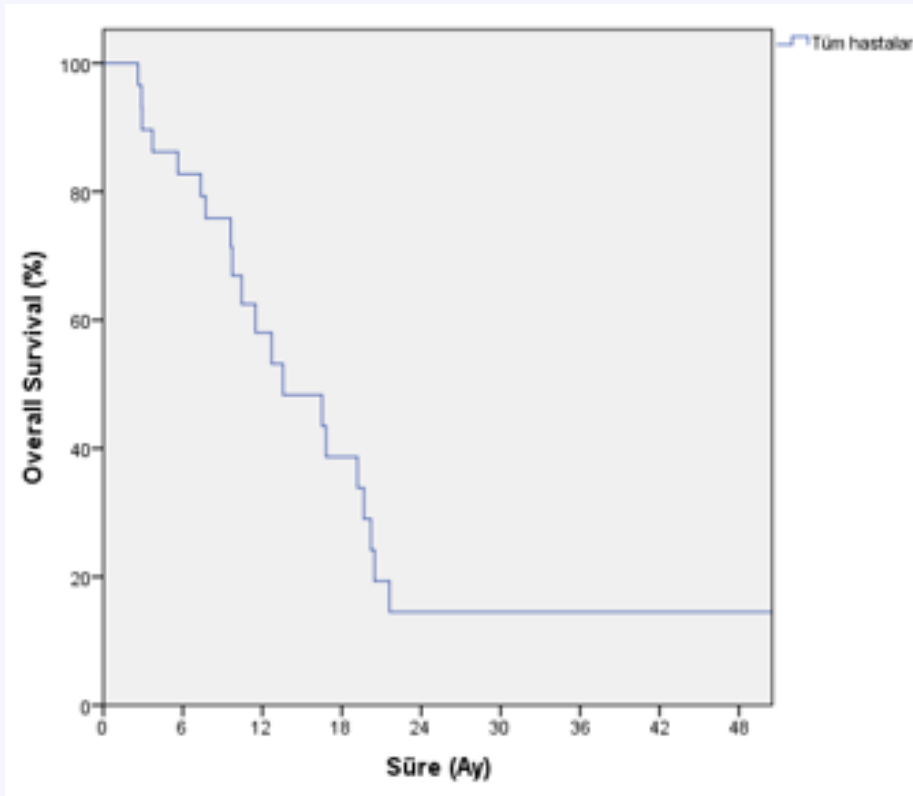
2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tablo-2: Tedavi yanıtlarının kıyaslanması

Tedavi yanıtı	1.basamak tedavi		p değeri
	CF+CTX, n (%)	DCF, n (%)	
Parsiyel yanıt	3 (25)	8 (45)	0.276
Stabil hastalık	3 (25)	6 (33)	
Progresif hastalık	6 (50)	4 (22)	

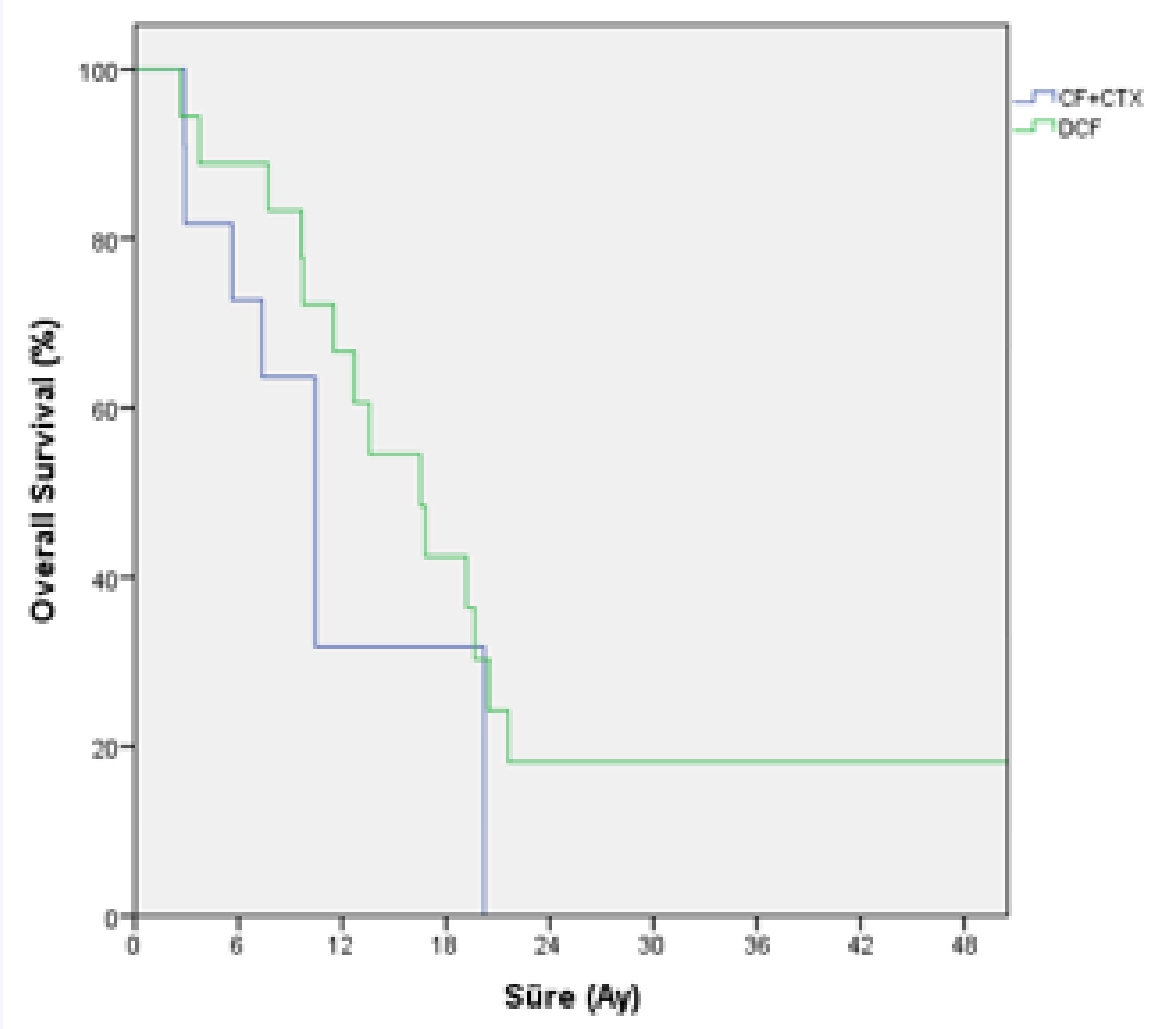
Figür-1: Tüm grupta sağkalım grafiği



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Figür-2: Tedavi gruplarına göre sağkalım grafiği



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

TEK MERKEZ VENETOKLAKS DENEYİMLERİMİZ

Müzeyyen Aslaner AK¹

1- ¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği,Zonguldak

Giriş: Venetoklaks bir bcl-2 inhibitörüdür. Bcl-2 ailesi proteinleri, lösemi ve lenfoma gibi çeşitli tümörlerin patogeneğinde rol oynar. Bcl-2 protein, mitokondriyal membran potential (MMP) regülatörüdür ve intrinsik apoptotik yolda önemli bir rol oynamaktadır. MMP kaybı, hücreleri apoptoza itmektedir. Venetoklaks, KLL’de tek başına veya kombinasyon halinde uygulanırken, AML tedavisinde hipometile edici ilaçlar (HMA) ya da düşük doz sitarabin ile birlikte kullanılabilir. Tek ajan olarak etkili olduğu gösterilmişse de kombine kullanımda sinerjistik etki görülmüştür. Kliniğimizde son bir yılda takip ettiğimiz 12 AML, 5 MDS ve 2 KLL hastamızdaki venetoklaks deneyimlerimizi paylaşmak istedik.

Materyal ve Metot: Kliniğimizde yaşları 44 ile 84 arasında değişen 12’si AML, 5’i MDS, 2’si KLL olan toplam 19 hastamıza venetoklaks tedavisi verdik. Bu hastalardan AML ve MDS tanılı olanlarda azacitidin/desitabin ile kombine; KLL tanılı olanlarda ise monoterapi ya da rituksimab ile kombine olarak venetoklaks tedavisi verdik. Klinik özellikleri tablo-1 de özetledik.

Bulgular: AML tanılı olan hastaların 5’i kadın 7’si erkek olup yaşları 44 ile 84 arasında değişmektedir. İki hasta sekonder AML iken 7 hasta de-novo AML, 3 hasta ise relaps AML idi. Bir hastada FLT3 pozitif. Bir hasta kompleks karyotipe sahipti. Relaps AML olan hastalarımızdan 44 yaşındaki hastamız ile diğer 2 hastamız daha önce bir sıra tedavi (düşük doz ara-c+azacitidin) almışlardı. Diğer 9 hastamız ise komorbiditeleri nedeniyle yoğun kemoterapiye uygun olmadıklarından endikasyon dışı başvuru onayı ile venetoklaks+ azacitidin tedaviyi birinci basamakta aldı. Uygulanan venetoklaks+ azacitidin kür sayısı ortalama 2.8 olup 12 hastada 400 mg/ gün, venetoklaks tedavisi uygulanırken eş zamanlı 75 mg/m² dozunda 7 gün azacitidin tedavisi verildi.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

3 hasta hala tedaviye devam etmektedir. 7 hasta hastalık progresyonu nedeni ile ex olurken 1 hasta ise venetoklaks+ azasitidin tedavinin 1.ay yanıt değerlendirmesinde kemik iliği remisyonla uyumlu iken komorbiditeye bağlı ex oldu. 1 hastaya ise yanıt sağlanarak allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Hastaların takipleri sırasında hiçbir hastada tümör lizis gözlenmezken, dört hastada nötropenik ateş, üç hastada trombositopeni ve anemide derinleşme gözlemlendi ve bu hastalar yanıt sağlanamayan hastalardı. MDS tanılı olan hastalarımız ise 2 hasta MDS EB-1, 3 hasta MDS EB-2 tanılı idi. Bu hastalarımıza da endikasyon dışı onay ile venetoklaks+ HMA tedavi birinci basamakta başlandı. Venetoklaks+ HMA kür sayısı ortalama 3 olup, 5 hastaya 200 mg/ gün(14 gün), venetoklaks tedavisi ile eş zamanlı 4 hastaya 75 mg/m² dozunda 7 gün azasitidin ve bir hastaya ise 20mg/m²/gün 5 gün desitabin verildi. 5 hasta hala tedaviye devam etmektedir. 1 hastada ciddi sitopeni görülmesinden dolayı venotoklaks tedavisi 7 gün, diğer bir hastada ise 10 gün ile sınırlandırıldı. İlaç ile ilişkilendirilen ağır yan etki görülmedi ancak ilaç etkileşimi ve sitopeniler sebebiyle doz değişimi yapıldı. KLL tanısı olup venotoklaks tedavi alan 2 hastamız daha önce 2 sıra tedavi almışlardı. Bu hastalarımızdan 1 tanesi venotoklaks tedaviyi monoterapi olarak alırken diğer hastamız ise venotoklaks+rituksimab(6 kür) şeklinde aldı. 1 hastada ciddi tümör lizis sendromu gözlemlendi. Bu hastalarımızı yönetirken en çok karşılaştığımız sorun ilaç etkileşimleri oldu.

Tartışma ve Sonuç: Venetoklaksın birçok hematolojik malignitede kullanımı son yıllarda önemli bir ilerlemedir. Özellikle yaşlı ya da komorbiditeleri nedeniyle ağır kemoterapiye uygun olmayan AML ve yüksek risk MDS hastalarında venotoklaksın HMA ile kombinasyonu umut vaat etmektedir. Olgularımızın çoğu ileri yaşta olmasına rağmen deneyimlerimiz venetoklaksın yan etkileri açısından yönetilebilir olduğunu göstermiştir. Daha geniş olgu sayılı ve ileriye dönük, uzun dönem takip verilerini de içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: venetoklaks, hipometile edici ajan, refrakter akut myeloid lösemi



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

YAŞ	CİNSİYET(K/E)	TANI	DAHA ÖNCE ALDIĞI TEDAVİ	SONUÇ
44	K	RR AML	AZA+LD ARA-C	1. ayda Kİ de blast oranı < %5. 2. ayda remisyona uyumlu.
75	K	RR AML	5+2 ARA-C+IDA	Ağır sitopeni, Yanıtsız, 10. günde Eksitus (Hastalık progresyonu)
71	E	RR AML	5+2 ARA-C+IDA	Ağır sitopeni, Yanıtsız, 1. ayda Eksitus (Hastalık progresyonu)
80	E	Sekonder AML	AZA	Ağır sitopeni, Yanıtsız, 3. ayda Eksitus (Hastalık progresyonu)
65	K	Sekonder AML	HMA +LD ARA-C	1. ayda ki remisyona uyumlu ancak 2. ayda komorbidite nedeniyle eksitus.
84	K	AML	-	Ağır sitopeni, Yanıtsız, 3. ayda Eksitus (Hastalık progresyonu)
77	K	AML	-	Ağır sitopeni, Yanıtsız, 5. ayda Eksitus (Hastalık progresyonu)
71	E	AML	-	2. ayda tam yanıt, allojenik nakil yapıldı.
82	E	AML	-	Ağır sitopeni, Yanıtsız, 1. ayda Eksitus (Hastalık progresyonu)
69	E	AML(FLT3(+))	-	Venotoklak+aza+midastaurin tedavi ile Hastalık progresse erken erişim programı Giltertinib monoterapiye geçildi.
66	E	AML	-	Parsiyel yanıt
81	E	AML	-	Parsiyel yanıt
76	E	MDS EB-1	AZACİTİDİN	Venotoklak+desitabin ile 2. ayda tam remisyon
71	E	MDS EB-1	AZACİTİDİN	Hematolojik remisyon
77	E	MDS EB-2	AZACİTİDİN	Parsiyel yanıt
68	E	MDS EB-2	-	Hematolojik remisyon
60	E	MDS EB-2	-	Parsiyel yanıt
60	E	KLL	FCR RB İBRUTİNİB	MONOTERAPİ İLE REMİSYON
68	K	KLL	RB İBRUTİNİB	VENOTOKLAKS+RİTUKSİMAB İLE REMİSYON

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Kaynaklar

- 1- Wang L, Lin N. Double remission of chronic lymphocytic leukemia and secondary acute myeloid leukemia after venetoclax monotherapy: A case report. *Medicine* 2021;100(6):24703.
- doi: 10.1097/MD.00000000000024703
- 2- Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *J Clin Oncol* 2019; 37:1277–84. doi: 10.1200/JCO.18.01600.
- 3- Pasquale Niscola, Nélida Inés Noguera, Gianfranco, et al. Double remission of simultaneously occurring secondary AML and CLL by venetoclax monotherapy. *Acta Oncologica* 2019; 58:888–90. doi: 10.1080/0284186X.2019.1585943
- 4- Ball BJ, Famulare CA, Stein EM, Tallman MS, Derkach A, Roshal M et al. Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients
- after HMA therapy failure. *Blood adv.* 4.13 (2020): 2866-70. doi:10.1182/bloodadvances.2020001482



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Relaps/Refrakter Kronik Lenfositik Lösemide Tedavi

Dr. Selim SAYIN

1- Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) tedavisinin geçmişine baktığımızda 1960'lı yıllarda alkilleyici ajanlar (Klorambucil, Siklofosfamid) başlamıştır. 1970-1980'li yıllarda pürin nükleozid analogları (Fludarabin, Pentostatin, Cladrabin) tedaviye eklenmiş ve 2000'li yılların başında bir CD20 monoklonal antikör olan rituximab'ın eklenmesiyle klasik kemoimmünoterapimiz olan FCR (fludarabin-siklofosfamid-rituximab) yada RB (rituximab-bendamustin) tedavisi klasik tedavi yaklaşımımız olmuştur. 2014 yılında ise hedefe yönelik tedavilerin KLL'de kullanımına başlanması ile tedavi algoritmalarımız silbaştan değişmiştir. 2000 (Kemoimmünoterapi Döneminde) FCR tedavisi genç, fit hastalarda tercih edilirken, BR/Klorambucil temelli tedaviler yaşlı ve fit olmayan hastalarda tercih edilmekteydi. 2014 (Hedefe Yönelik Tedavi Dönemi) ise FCR artık yalnızca genç, fit, immünglobulin ağır zincir mutasyonu olan (IGHV-M) ve del (17p)/TP53 olmayan hastalarla sınırlı kalmıştır. Diğer tüm hastalarda hedefe yönelik tedavi kullanıma girmiştir. Nedir bu hedefe yönelik tedaviler diye baktığımızda bu ilaçları aşağıdaki gibi listeleyebiliriz.

- Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörleri (BTKi) (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubritinib)
- PI3K İnhibitörleri (Idelalisib, Duvelisib, Umralsib)
- BCL-2 İnhibitörleri (Venetoclax)
- Yeni Nesil CD20 mAb (Obinutumab)

Tedavi algoritmalarına özellikle NCCN v1/2022 baktığımızda ise del (17p)/TP53 olmayan relaps/refrakter KLL hastalarında 65 yaş altı ve üstü hastalarda komorbiditesine göre öneriler: Acalabrutinib, ibrutinib, venetoclax+rituximab yer alırken (kategori 1 düzeyinde alfabetik sırada), RB çok sınırlı hastada önerilmektedir. (17p)/TP53 olan relaps/refrakter KLL hastalarında ise kemoimmünoterapinin artık tedavi önerileri arasında hiçbir yeri yoktur. 2. Önemli nokta ise BTKi ile BCL-2 inhibitörlerinin kombine kullanımı halen klavuzda yerini almamıştır. 3. Önemli nokta ise 3. Jenerasyon bir BTKi olan zanubritinib ibrutinib ve acalabrutinib dirençli yada toleransı olmayan hastalarda kullanımı klavuz tarafından önerilmektedir. Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörleri (BTKi) Antijen spesifik Ig yapısındaki B Hücre Reseptörü (BCR) tüm B hücrelerinde bulunmakta ve B hücre maturasyonu, proliferasyonu, sağkalımı, antijenik uyarılara immün yanıt oluşturmak için sinyal ileti yolaklarını başlatma görevini üstlenmektedir. Bu durum BCR ilişkili BTK sinyalizasyon yolağı ile gerçekleşmektedir. Bu yolağın inhibisyonu malign B hücrelerinde proliferasyonun, adezyonun, migrasyonun inhibisyonuna ve apoptozise yol açar. BTK sinyalizasyonu BCR dışında kemokin reseptör-4 (CXCR-4) ve Toll like reseptör (TLR) ve CD19 ile de ilişkilidir. BTKi ilgili çalışmalar tabloda lisetelenmiştir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

BTK İnhibitörü	1. Basamak Tedavi	>2. Basamak Tedavi
İbrutinib	ALLIANCE (BR vs İbrutinib+Rituximab)	RESONATE (İbrutinib vs Ofatumumab)
	ECOG-ACRIN 1912 (FCR vs İbrutinib+Rituximab)	HELIOS (İbrutinib+BR vs BR)
	ILLUMINATE (İbrutinib+Obinutuzumab vs Klorambucil+Obinutuzumab)	
	RESONATE-2 (İbrutinib)	
Acalabrutinib	ELEVATE-TN (Acalabrutinib vs Acalabrutinib+Obinutuzumab vs Klorambucil+Obinutuzumab)	ASCEND (Acalabrutinib vs RB vs Rituximab+İdelalisib)
		ELEVATE-RR (Acalabrutinib vs İbrutinib)
Zanubritinib	SEQUOIA (Zanubritinib vs RB vs Zanubritinib+venetoclax)	ALPINE (Zanubritinib vs İbrutinib)

Relaps/Refrakter KLL hastalarında BTKi kullanımı ile ilgili çalışmalara baktığımızda

1- İbrutinib (RESONATE) çalışması;

- Faz 3 çok merkezli randomize, daha önce en az 1 basamak tedavi almış R/R KLL hastaları 1/1 randomize edilmiş. Hastaların %86'sı yüksek genetik risk popülasyonu özelliklerine sahip (del17p, del11q, TP53, IGHV mutasyonu olmayan) ve KLL-IPI 5 Yıllık beklenen toplam sağkalım (OS) %23.3, 10 yıllık OS %3.5 olan bir hasta grubu dahil edilmiştir.
- İbrutinib 420 mg/gün (n=195), Karşı kolda Ofatumumab 12 doz/24 hafta (n=196) (Başlangıç Dozu 300 mg, 2000 mg/hf (7 hafta, devamında 4 haftada bir toplam 16 hafta), Çapraz geçiş (n=133)'e izin verilmiştir
- Sonuç:
 - ofatumumab kolunda yalnızca 8.1 aydır. Pürin analogu refrakterliğinin PFS üzerine etkisi saptanmamış (44.6 ay vs 44 ay). Ayrıca yüksek genetik risk popülasyonu özelliklerine sahip (del17p, del11q, TP53, IGHV mutasyonu olmayan) hastalarda oluşan olumsuz risk ibrutinib kullanımıyla ortadan kalkmıştır.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Yalnızca alt grup analizinde del17p ve/veyaTP53 mutasyon varlığı daha kısa PFS süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunun yanında IGHV mutasyonu yokluğunun oluşturduğu kötü risk durumu ibrutinible ortadan kalkmıştır.

o %68 hasta çapraz geçiş yapmış olup bu sayede ibrutinib kolunda 67.7 ayken, ofatumumab kolunda 65.1 ay gibi bir toplam sağkalım avantajı sağlanmıştır.

o En sık görülen grade ≥ 3 hematolojik yan etki: Nötropeni (%25), Trombositopeni (%10), Anemi (%9), en sık görülen grade ≥ 3 non-hematolojik yan etki: Pnömoni (%21), HT(%9), Üriner sistem enf (%7), Diyare (%7), AF (%6)'dir. İbrutinib kolunda grade ≥ 3 AE prevalansı 1 yıl sonra giderek azaldığı gözlenmektedir. (ilk 1 yıl %62, 5.-6.yıl arasında %32)

o İbrutinib kolundaki hastaların %10'unda major kanama olmuş. Hastaların %12'sinde herhangi bir dereceden AF gelişmiş. AF gelişen hastaların %92'sinde öncesinde bir yada daha fazla risk faktörü varmış (KVC hastalık %42, HT %38, BMI>25kg/m² %46) Grade ≥ 3 AF prevalansı ilk 1 yıl içinde %4, 1.-2. yıl arasında %0 Medyan 41 aylık ibrutinib tedavisi sonrası hastaların %16'sında AE nedeni ile ibrutinib kesilmiş (sepsis, pnömoni, alt solunum yolu enf, kardiyak arrest, subdural hematom)

o 6 yıllık takip verilerinden çıkarılan sonuçlar; Relaps/refrakter KLL hastaların ibrutinib tedavisi ile güçlü ve sürdürülebilir hastalık kontrolü gözlenmiştir. Özellikle yüksek genetik risk grubundaki hastalar da dahil olmak üzere PFS oranları yüz güldürücüdür Yönetilebilir yan etki, ilaç kesme oranlarının düşüklüğü nedeniyle ibrutinib güvenle kullanılabilir.

2. Acalabrutinib (ASCEND) çalışması;

- Relaps/ Refrakter KLL (n= 310) 1/1 randomize edilerek Acalabrutinib (n=155) 2x100 mg po, diğer kola ise İdelalisib+Rituximab (n=119), (İdelalisib 2x150 mg po + Rituximab) ya da Bendamustin+Rituximab (n=36) (Bendamustin 70 mg/m² IV + Rituximab) uygulanmıştır..
- Sonuç:

o 3. Yıl verilerinde acalabrutinib kolunda PFS %63, OS %80 iken, kemoimmünoterapi kolunda (RB/RI) PFS %21, OS %73 saptanmıştır.

3. Acalabrutinib (ELEVATE-RR) çalışması;

- Faz 3, çok merkezli Relaps/ Refrakter KLL (n= 533) 1/1 randomize edilerek Acalabrutinib (n=268) 2x100 mg po ile ibrutinib (n=265) 1x420mg po karşılaştırılmıştır. Dışlama kriterleri: Kardiyovasküler hastalık olup varfarin ve eşdeğer Vitamin K antagonisti ile tedavi görenler, daha öncesinde ibrutinib, BCR veya BCL-2 inhibitörleri ile tedavi alanlar

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

- Sonuç:
 - Primer sonlanım noktasında ortalama 40.9 aylık takip süresinde acalabrutinib ve ibrutinib arasında etkinlik açısından hiçbir fark gözlenmemiştir.
 - Sekonder sonlanım noktasında ise acalabrutinib kolunda AF sıklığı %9.4 iken, ibrutinib kolunda %16 saptanmıştır.
 - Hipertansiyon, kanama, ishal ve artralji, interstisyel akciğer hastalığı sıklıkları ibrutinib kolunda acalabrutinibe göre daha sık saptanmıştır. Acalabrutinib kolunda ise başağrısı (%34.6) ve öksürük sıklığı (%28.9) artmıştır.
- 4. Zanubrutinib (ALPINE) çalışması;
- Faz 3, Relaps/ Refrakter KLL veya SLL (n= 415) ölçülebilir lenfadenopatisi olan hastalar 1/1 randomize edilerek Zanubrutinib (n=207) 2x160 mg po ile İbrutinib (n=208) 1x420mg po karşılaştırılmıştır. Dışlama kriterleri: Güncel veya geçmişte Richter's transformasyonu olanlar, kardiyovasküler hastalık olup varfarin ve eşdeğer Vitamin K antagonisti ile tedavi görenler, aha öncesinde BTK inhibitörleri ile tedavi alanlar çalışmadan çıkarılmıştır.
- Sonuç:
 - Primer sonlanım noktasında toplam yanıt oranı (PR+CR) zanubritinib kolunda %78.3 iken, ibrutinib kolunda %62.5 saptanmış olup zanumritinib kolunda daha yüksek yanıt oranı saptanmıştır. del(17p) olanlarda da zanubritinib daha etkin gözlenmiştir. (%83.3'e karşı %53.8). PFS oranları ise zanubritinib kolunda %94.9'a karşı ibrutinib kolunda %84 saptanmıştır.
 - Kardiyak hastalık ve AF sıklığı ibrutinib kolunda daha sık olup (sırasıyla %25.1, %10.1), kanama ve hipertansiyon sıklıkları açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.
 - BCL-2 İnhibitörleri
 - Mitokondri yüzeyinde bulunan BCL-2'nini inhibisonu lösemik hücrelerinde apoptozise yol açmaktadır.
 - Venetoclax+Rituximab (MURANO)
 - Faz 3 Relaps/ Refrakter KLL(n=389) hastalar 1/1 randomize edilmiş. Venetoclax tümör lizis sendromu açısından haftalık doz artırımı ile (20->20->100->200->400 mg) 5. Haftada rituximab tedaviye eklenmiş ve 6 siklus rituximabla birlikte verildikten sonra venetoclax tedavisi 2 yıla tamamlanmıştır. Karşı kolda ise rituximab ve bendamusitn 6 siklus olarak verilmiştir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

➤ Sonuç:

- o 5. Yıl verilerine göre venetoclax-rituximab kolunda PFS %37.8 ve 53.6 ayken, bendamustin rituximab kolunda değerlendirilebilecek yeterli hasta kalmamış ve 17 ay ile sınırlı kalmıştır. 5 yıllık toplam sağkalıma baktığımızda ise venetoclax-rituximab kolunda %82.1'iken, bendamustin rituximab kolunda %62.2'dir. Venetoclax-rituximab kolunda tedavi kesilmesinden 3 yıl sonra dahi anlamlı sağkalım farkı korunmaktadır.
- o Bu çalışmada ayrıca Tedavi Bitiminden MRD pozitifliğine dönüşe kadar geçen süre ortalama 19.4 ay (%95 CI 8.7-28.3), MRD pozitifliğine dönüşten Progresif Hastalığa kadar geçen süre ortalama 25.2 ay (%95 CI 19.4-30.4) saptanmıştır. Yani venetoclax-rituximab başlanan hastalarda ortalama 5-6 yıl yeni bir tedavi ihtiyacı olmamaktadır denebilir.
- o Bu çalışmadan elde edilen diğer bir sonuç ise tedavi kesildikten sonra relaps olan ve venetoclax tekrar başlanan hastaların ortalama 11.4 aylık takibinde ORR (CR+PR) oranı %72.2 saptanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların öncesinde ibrutinib kullanım oranı %3'lerde olup, hastaların tamamı ibrutinib tedavisine yanıt verdiği gözlenmiştir (ORR %100).
- o Venetoclax-rituximab kolunda nötropeni sıklığı %58.9'lerde iken, febril nötropeni sıklığı rituximab-bendamustin kolunda daha sık saptanmıştır (%9.6'ya karşı %3.6)

BTK İnhibitörü / BCL-2 İnhibitörü Seçimi

BTK İnhibitörleri

- ❖ Kolay kullanım (doz arttırmalı olmaması), süresiz tedavi (bir dezavantaj olabilir), TLS riski yok, kardiyak yan etkiler kullanımını bazen zorlaştırmaktadır, del(17p)/TP53 mutasyonunda belirgin etkin
- ❖ Azalmış CrCl, yüksek tümör yükü varsa venetoklaksdan önce ibrutinib tercih edilmeli

BCL-2 İnhibitörü

- ❖ Başlarken kademeli doz artırımı gerekmesi, sabit süreli tedavi bir avantaj, TLS riski monitorizasyon gerekli, CrCl düşük olan hastalarda kullanımı sınırlıdır,
- ❖ Kardiyak aritmi öyküsü, antikoagülan tedavi öyküsü, kontrolsüz hipertansiyon ibrutinibden önce venetoklakst tercih edilmeli (Acalabrutinib de olabilir)

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

BCL-2 İnhibitörleri + BTK İnhibitörlerinin Birlikte Kullanımı

1. İbrutinib+Venetoclax (CLARITY)

- Faz 2, R/R KLL (n=50), daha önce ibrutinib ve venetoclax tedavisi almayan hastalarda 6. Ayda, 12 ayda MRD negatifliğine göre klinik gereklilik varsa ibrutinib tedavisi +venetoclax 24 ayı geçmeden devam edilmiş yada kesilmiştir. MRD pozitifliği durumunda ise İbrutinib ve venetoclax MRD negatifliği elde edilene kadar benzer dozda devam (venetoclax 24 ayı geçmeden), sonra kesilmesi hedeflenmiştir.
- 36 ay sonunda 23/50 (%46) hasta tedaviler kesildi (MRD negatifliği %73.9), 27/50 hasta halen en az bir ilaç kullanmaya devam etmektedir, 27 hastadan 10'u CR, 3'ü CRi, ORR %81, 3 yılın sonunda MRD negatifliği devam eden hasta oranı %48 saptanmıştır.
- Çalışmada en sık görülen hematolojik yan etkiler grade 3 ve üzeri nötropeni (%23, trombositopeni %7'dir)

Diğer kombinasyon çalışmalarının temelinde BTKi ve BCL-2 inhibitörleri vardır. Bu ilaçların kemoimmünoterapi, fosfotidil 3 kinaz inhibitörleri (PI3Ki) ile ilgili kombinasyon çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışmalarda temel hedef sürekli tedaviye karşı, sabit süreli ve MRD negatifliği hedeflenmesidir.

Fosfotidil 3 Kinaz İnhibitörleri (PI3Ki)

Bu grup ilaçlardan ilki idelalisib olup, yan etki ve etkinlik durumu nedeniyle R/R KLL hastalarında kullanımını biraz sınırlı kalmıştır. 2. Jenerasyon duvelisib ve 3. Jenerasyon umbralisib ile yan etki durumunun daha yüz güldürücü olması KLL'de kullanımının artacağına işaretidir

1. Duvelisib (DUO) çalışması

- Faz 3, açık etiketli, çok merkezli çalışmada Relaps/ Refrakter KLL(n=319) hastalar 1/1 randomize edilmiştir. Duvelisib (n=160) 2x25 mg (maks 18 siklus) karşı Ofatumumab 12 doz/24 hafta (n=196) (Başlangıç Dozu 300 mg, 2000 mg/hf (7 hafta, devamında 4 haftada bir toplam 16 hafta) kullanılmıştır.
- Duvelisib kolunda PFS 17.6 ay, ofatumumab kolunda ise 9.7 ay saptanmıştır. Toplam yanıt oranı (ORR) duvelisib kolunda %73.8 iken, ofatumumab kolunda %45.3 oranında kalmıştır.
- Ancak halen yan etki en büyük sorun olarak devam etmekte olup, duvelisib kolunda gerek hematolojik yan etki (nötropeni, trombositopeni, anemi) gerekse non-hematolojik yan etkiler (ishal, ateş, bulantı, öksürük, pnömoni, konstipasyon, kolit, kusma) daha sık gözlenmiştir. Yan etki nedeniyle tedaviyi kesme oranı ise duvelisib kolunda %35'lere kadar ulaşmıştır.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

CAR-T Cell Tedavisi (TRASCEND-CLL 004)

Liso-Cel Monoterapi ile çalışmaya dahil edilen 23 R/R KLL hastasının %83 yüksek riskli hasta olup ortalama 4 hat tedavi almıştır. Ortalama 24 aylık takipte ortalama cevap oranı (ORR) %82 olup, tam cevap (CR) oranı %46, PFS 18 aydır. Sitokin salınım sendromu en sık görülen yan etki olup %74 oranında (grade 3 üzeri %9) gözlenmiştir. Grade 3-4 nörolojik toksisite oranı ise %22'dir. Liso-cell tedavisine ibrutinib eklendiği çalışmanın devam çalışmasında ise ORR %95, CR:%63 saptanmıştır. Grade 3 sitokin salınım riskinde azalma, hızlı ve yüksek oranda MRD negatiliği elde edilmiştir. Özellikle R/R KLL'de diğer tedavi seçeneklerinin tüketildiği hastalarda CAR-T cell tedavisi ümit vaat etmektedir. Ancak ulaşılabilirliği, maliyetin yüksek olması ve sitokin salınım sendromu ve nörolojik toksisite halen yaygın kullanılabilirliğini sınırlandıran faktörlerdir.

Allojenik Kök Hücre Nakli BCR inhibitörleri ve BCL-2 inhibitörleri sonrası allojenik kök hücre nakli ile hedefe yönelik tedavi karşılaştırmalı çalışması yoktur. Güncel hedefe yönelik tedavilerle birlikte AKİT ön planda tercih edilen bir tedavi yaklaşımı olmaktan çıktı. Özellikle del(17p)/TP53 bulunanlarda nakil sonrası erken relaps riskinin yüksek olması ve hedefe yönelik tedavilerin bu yüksek genetik riskli hasta grubunda etkinliğinin kanıtlanması, AKİT'in sıklıkla tüm tedavi alternatiflerini tüketen hastalarda tercih edilmesine yol açmıştır. Sıklıkla nakil hazırlık rejimi azaltılmış Yoğunlukta Kemoterapi (RIC) ve fludarabin bazlı hazırlama rejimleri (FC+R, FC+ATG, FluBu) tercih edilmektedir. Bunun bir diğer nedeni ise nakil komplikasyonlarıdır. Tabii R/R KLL hastalarında AKİT ile ilgi verilerimiz 10 yıl öncesine ait olup enfeksiyon (%10) ve kronik Graft versus hastalık sıklığı üç ayrı çalışmada ortalama %50 düzeyinde gösterilmiştir. Yine aynı çalışmalarda PFS (%36-43), OS (50-63 ay) olarak saptanmıştır.

Kaynaklar:

- 1-Byrd JC et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. N Engl J Med. 2014;317 (3):213-223.
- 2- Ghia P et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia J Clin Oncol . 2020;38:2849-2861.
- 3- Seymour JF et al. Venetoclax-Rituximab in relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018;378:1107-1120
- 4-Hillmen P et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. J Clin Oncol. 2019; 37(30):2722-2729.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

MDS'DE GÜNCEL SINIFLAMA VE DÜŞÜK RİSKLİ HASTALARDA TEDAVİ

Dr. Öğr. Üyesi Atakan Tekinalp

1- Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D. Hematoloji B.D.
Konya

Myelodisplastik sendrom (MDS) ileri yaş hastalığı olup yıllık insidansı 70 yaş üstü popülasyonda 50/100.000'dir. Sıklıkla sebebi açıklanamayan pansitopeni ile tanıya gidilir. En sık görülen bulgu anemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2008 tanı kriterleri halen geçerliliğini korumaktadır. Kemik iliği morfolojik bulguları, sitopeniye neden olacak diğer nedenlerin dışlanması ve sitogenetik inceleme tanının temelini oluşturmaktadır.

Sitogenetik ve moleküler gelişmeler sonrasında, morfolojik özelliklere dayalı FAB sınıflaması MDS'de yerini DSÖ'nün sınıflamasına bırakmıştır. Ayrıca genetik bulgular hastalık progresyonuyla da ilişkili fikir vericidir. Bu amaçla Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (International Prognostic Scoring System; IPSS) ve sitopeniler ile genetik bulguların detaylandırılmasıyla elde edilen Revize edilmiş IPSS (Revised IPSS; R-IPSS) ile DSÖ-PSS bu amaçla geliştirilmiştir. Bu gelişmelerle 2008'de 5q deleyonlu MDS ayrı bir alt tip olarak tanımlanmış ve 2016 güncellemesine temel tanımlamalar değişmese de alt tiplerde bazı isim değişiklikleri yapılmıştır. Bu risk skorlamalarında temel alınan özellikler; sitogenetik bulgular, blast oranı ve sitopeni derinlikleridir. Hastalar IPSS'e göre düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek riskli olmak üzere 4 gruba; R-IPSS ve DSÖ-PSS'e göre çok düşük, düşük, orta, yüksek ve çok yüksek riskli olmak üzere 5 gruba ayrılmaktadır. Tedavide karar verici nokta bu risk grubunun belirlenmesidir. Buna göre hastalar tabloda belirtildiği gibi düşük ve yüksek riskli olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tablo: MDS'de Tedavi Amaçlı Risk Grupları

Düşük Risk	
	<ul style="list-style-type: none">• IPSS; düşük risk ve orta-1 risk grubu• R-IPSS; çok düşük, düşük ve orta risk grubu• WPSS; çok düşük, düşük ve orta risk grubu• Kemik iliği blast <%10
Yüksek Risk	
	<ul style="list-style-type: none">• IPSS; orta-II ve yüksek risk grubu• R-IPSS; yüksek ve çok yüksek risk grubu• WPSS; yüksek ve çok yüksek risk grubu.• Kemik iliği blast ≥%10

Düşük Riskli Hastalarda Tedavi: Temel amaç anemiye yönelik semptomatik iyileşmenin sağlanmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Eritrosit yapımını uyarıcı ajanlar (Epoetin-alfa ve darbopetin), G-CSF, özellikle del5q(+) hastalarda lenalidomid yaygınlıkla kullanılan moleküllerdir. Genç, hiposellüler, HLA-DR15(+) hastalarda ayrıca ATG ve siklosporin kombinasyonu ile immunsupresif tedavi yapılabilir. Allojenik kök hücre nakli genellikle önerilmezken tedaviye yanıtız hastalarda hipometilize edici ajanlar (HMA) ile ikinci basamak tedavi denenebilir. Düşük riskli MDS'de geçtiğimiz yıl FDA tarafından onaylanmış luspatercept, transfüzyon ihtiyacını anlamlı oranda azaltmıştır. Kullanılan ajanlardan surveye anlamlı etkisi olan mevcut değildir.

Yeni Risk Skorlamaları: Güncel veriler IPSS'e göre düşük klinik riskli olan hastalardan bazılarının kötü prognoza sahip olduğu, bunların da belirlenmesi ve erken dönemde tedavi gerektirdiği görüşü mevcuttur. Bu amaçla Garcia-Manero ve arkadaşları tarafından IPSS'ye göre düşük ve orta-1 riskli hastaların sitogenetik, yaş, Hb, trombosit ve kemik iliği blast oranına göre değerlendirdiği yeni bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Düşük puanlı hastalarda medyan sağ kalım 80 ay iken, yüksek skorlu hastalarda 14,6 ay bulunmuştur.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Günlük pratikte kullanılan prognostik değerlendirmelerde hastaların ko-morbidite durumu yer almamaktadır. MD Anderson merkezi ACE-27 ko-morbidite indeksinin de dahil edildiği iki prognostik değerlendirme modellemesi geliştirmiştir. IPSS/R-IPSS, yaş ve ko-morbiditenin birlikte değerlendirildiği bu modellemelerde en önemli ko-morbidite durumları; kardiyovasküler hastalık, renal hastalık, sekonder malignite varlığı ve endokrin bozukluklar olarak belirtilmiştir.

Sonuç olarak tedavi kararı ve seçiminde ko-morbiditenin de dahil edileceği yeni skorlamalar gelişmiştir. Düşük riskli MDS hastalarında eritroid seriyi uyarıcı ajanlar ve yüksek riskli hastalarda ise HMA'lar halen güncel tedavide önemlerini korumaktadır. Yeni moleküllerin tedaviye eklendiği çalışmalarda anlamlı oranda yanıtlar elde edilmiş olup ilerleyen yıllarda yeni tedavi stratejilerinin de günlük pratiğe yansıtacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PI, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. British Journal of Haematology. 1994;87(4):743–5.
2. Haferlach T et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2014;28(2):241-247.
3. Garcia-Manero G et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2008; 22(3):538-543.
4. Jabbour E et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. Blood. 2017;130(13):1514-1522.
5. THD, MDS Kılavuzu, 2020
6. Garcia-Manero G et al. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2020;95:1399–1420.



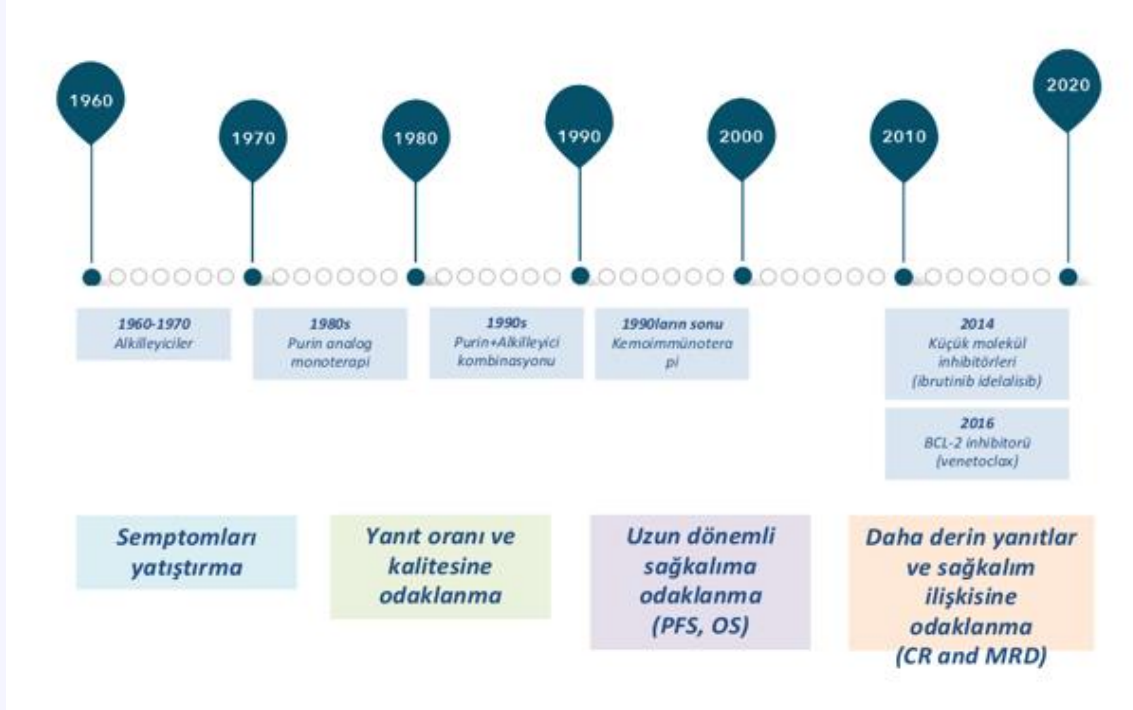
2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Kronik Lenfositik Lösemi'de Birinci Basamak Tedavide Ne Değişti?

Uzm. Dr. MEHMET SEZGİN PEPELER

Yeni ajanlarla birlikte hastalığın seyri değişmiştir.



Optimal KLL tedavisi nasıl olmalı??

Sabit bir süre kullanım, minimal bir yan etki, kullanım kolaylığı (oral)** , uygun maliyet, herkes tarafından ulaşılabilir olması, risk faktörlerine uygun ve moleküler izlem kolaylığı, küratif ve tedavide hedef: İyi yanıt, uzun süreli remisyon sağlanmış olması gerekmektedir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Kemoimmunoterapiler

- 1.FCR:Fludarabin, siklofosfamid ve rituksumab rejimi , IGHV mutasyonu olan hastalarda hala uzun süreli kalıcı remisyon şansı sağlamaktadır.Tedavi ilişkili myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi insidansında artış görülmektedir.
- 2.BR: Bendamustin-Ritüksumab
3. ChI-Obi:Klorombusil-obinituzumab

Son 5 yılda; Bruton tirozin kinazı hedef alan ajanları olan ibrutinib ve acalabrutinib ve BCL2 hedef alan ajan olan Venetoklaks farklı hasta popülasyonlarında yapılan son randomize çalışmalar bu yeni ajanların KİT'ye göre daha avantajlı olduğunu göstermektedir. İbrutinib,Acalabrutinib,Venetoklaksın henüz başa baş karşılaştırmalı randomize klinik çalışması bulunmamaktadır. Devam eden çalışmalar bulunmaktadır.

Yeni Tanı KLL'de Tedavi Algoritması

Tedavi gerektiren yeni tanı KLL hastası

a)del(17p) veya TP53 mutasyon (FISH ve NGS) negatif

i) IGHV mutasyonu pozitif, fit, yaş<65, ve GFR>70 ml/dk, CIRS<6 ise;

FCR,ibrutinib,venetoklaks+obinutuzumab,acalabrutinib ±obinutuzumab

ii) IGHV mutasyonu pozitif, unfit veya yüksek CIRS ise;

BR, ibrutinib, venetoklaks+obinutuzumab, acalabrutinib ±obinutuzumab,
klorombusil+obinutuzumab

iii)IGHV mutasyonu (-)

İbrutinib, venetoklaks ±obinutuzumab, acalabrutinib ±obinutuzumab

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

b) del (17p)ve/veya TP53 mutasyonu (yüksek risk)

İbrutinib ±obinutuzumab,venetoklaks +obinutuzumab, acalabrutinib ± obinutuzumab

Komorbidite değerlendirmesi: Kardiyak aritmi ve antikoagulasyon kullanım öyküsü, kontrolsüz hipertansiyon var ise öncelik Venetoklaks veya Acalabrutinib, azalmış CrCl, yüksek tümör yükü varsa öncelik İbrutinib veya Acalabrutinib ön planda düşünülmelidir.

1.basamak tedavide yeni ajanların kemoimmunoterapi ile karşılaştırmalı çalışmaları

a)ECOG ACRİN E 1912:FCR ile İbrutinib+rituksuamab karşılaştırılması (<70 yaş, del17p/TP53 (-))

b)ELEVATE-TN

Acalabrutinib//Acalabrutinib+Obinutuzumab//Klorombusil+Obinutuzumab karşılaştırılması (komorbid

hastalığı olan >65 yaş veya genç hastalar,

del17p/TP53(+))

c)CLL 14 : Klorombusil+Obinutuzumab ile Venetoklaks+Obinutuzumab karşılaştırılması (yaşlı hastalar, unfit, del17p/TP53(+))

d)ALLIANCE 202 çalışması

Bendamustin+Rituksuamab//İbrutinib+Rituksuamab//İbrutinib (ortalama yaş 71, del17p/TP53 (+))

e)ILLUMİNATE:İbrutinib+Obinutuzumab//Klorombusil+Obinutuzumab(ortalama yaş 71,del17p,TP53 (+))

f)CLL11

Klorombusil+Obinutuzumab//Klorombusil+Rituksuamab//Klorombusil (ortalama yaş 73, komorbid hastalığı olan grup,CIRS>6)

g)CLL 13

FCRveyaBR//Venetoklaks+rituksuamab//Venetoklaks+obinutuzumab//İbrutinib+Venetoklaks+Obinutuzumab (fit hastalar, TP53/17p negatif)

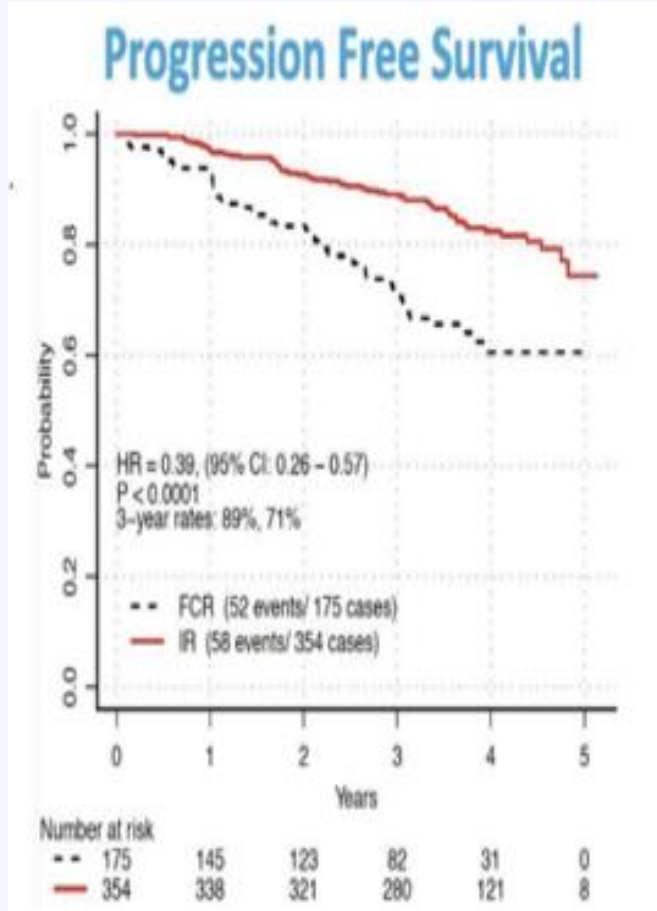
2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

h) RESONATE 2

İbrutinib/Klorombusil karşılaştırması (>65 yaş, (del 17p olmayan))

a) ECOG-ACRIN E1912 çalışması: İbrutinib+Rituksumab'a karşı FCR (<70 yaş, yeni tanı KLL olgularında PFS) karşılaştırılmıştır.

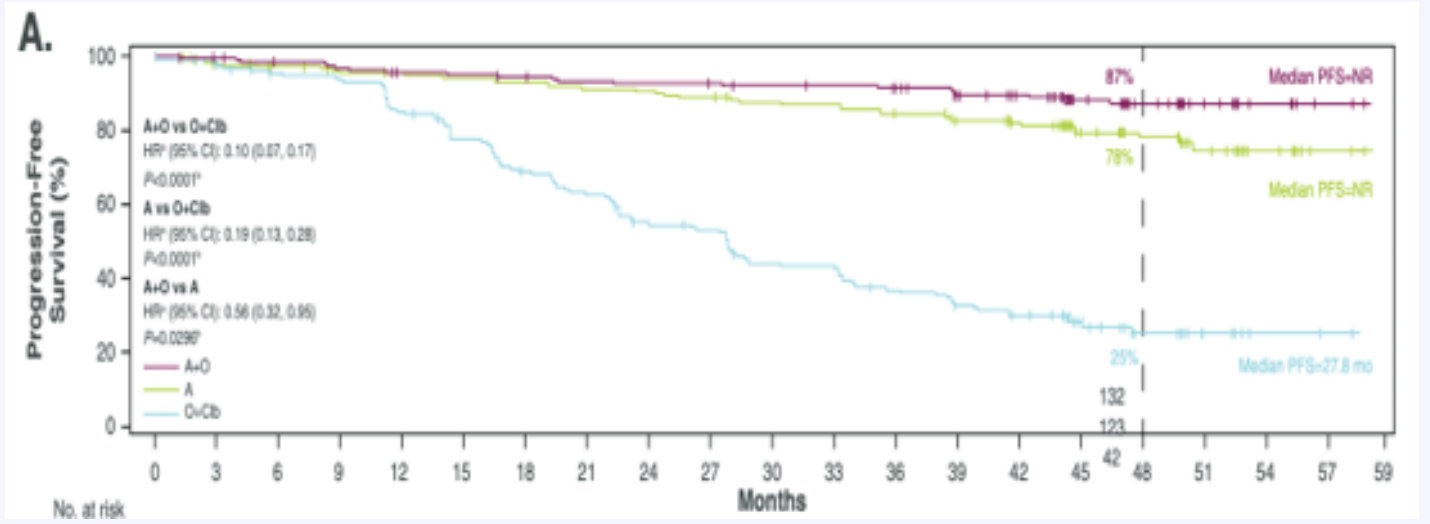


17p delesyonu olmayan 70 yaş altı hastalar..İbr-Rtx versus 6 siklus FCR karşılaştırılmasında PFS istatistiksel olarak İbr-Rtx kolunda daha fazla gösterilmiştir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

b)ELEVATE TN:Faz III çalışma, Düşük kreatinin klirensi veya önemli derecede komorbidite hastalığı olan 65 yaş üstü veya daha genç hastalar çalışmaya alındı.Tedavi şeması olarak ;Acalabrutinib//Acalabrutinib -6 siklus obinutuzumab //6 siklus obinutuzumab- klorombusil şeklinde randomize edildi



Acalabrutinib kollarında, PFS avantajı sağlanmıştır

Acalabrutinibe anti-CD20 monoklonal antikor eklemenin faydası nedir sorusu cevapsız kalmıştır.Prelinik çalışmalarda acalabrutinibin ADCC etkisinin ibrutinib kadar olmadığı gösterilmiştir. İleri zamanlarda PFS açısından farklılık olacak mı bunun için uzun takip süresi gerekmektedir.

c)CLL 14 çalışması

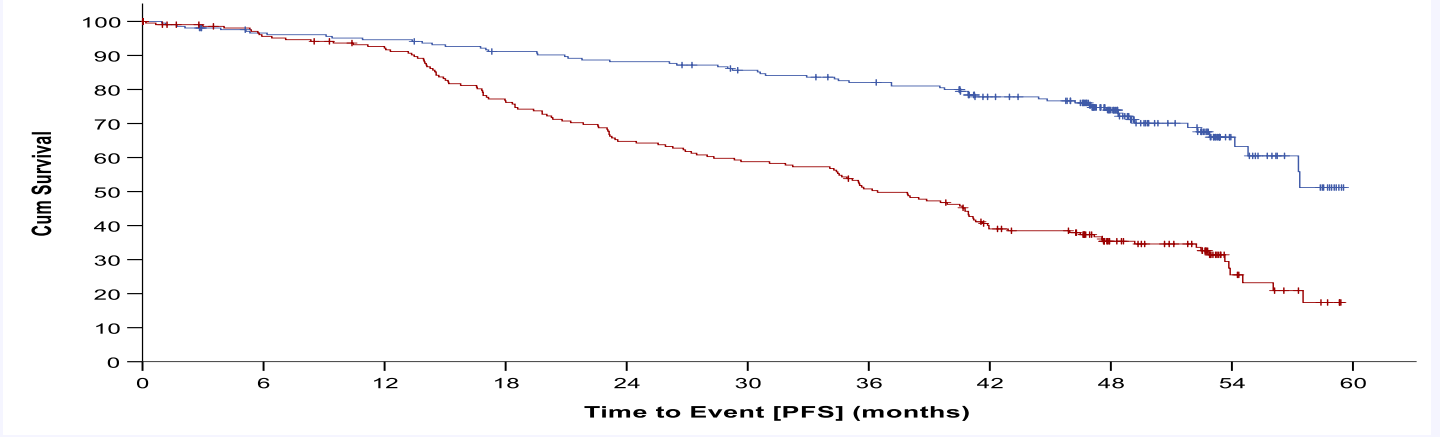
Daha önce tedavi edilmemiş unfit hastalar (CIRS>6, ve/veya Kre klirensi<70 ml/dk,bir kısım hastada 17p pozitif) olan hastalar çalışmaya katıldı .Çalışma

kolları:6 siklus Obi ve 12 siklus Venetoklaks //6 siklus Obi ve 12 siklus Klorombusil şeklinde dizayn edildi.

Primer sonlanım noktası: PFS ve İkincil sonlanım noktası: MKH; tüm yaşam süresi olarak belirlendi. 12 aylık tedavi sonrası PFS değerlendirildi

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT



Median PFS:Ven-Obi: ulaşamıyor,Clb-Obi: 36.4 ay saptandı

4-year PFS oran:Ven-Obi: 74.0%,Clb-Obi: 35.4% saptandı

HR 0.33, 95% CI [0.25-0.45] , P<0.0001

Çalışma sonucunda: 12 ay süreyle Venetoklaks-Obinutuzumab ile tedavi edilen hastaların %74'ü tedavisiz üç yıl izlem sonrası halen remisyondadır.

Obi-Ven grubunda önemli derecede daha uzun PFS avantajı sağlanmıştır (2 yıllık HSK %88, 4 yıllık HSK %74)* MKH(-) remisyonlar, Venetoklaks-Obinutuzumab kolunda önemli ölçüde daha derin ve daha kalıcıydı.

d)ALLIANCE A041202

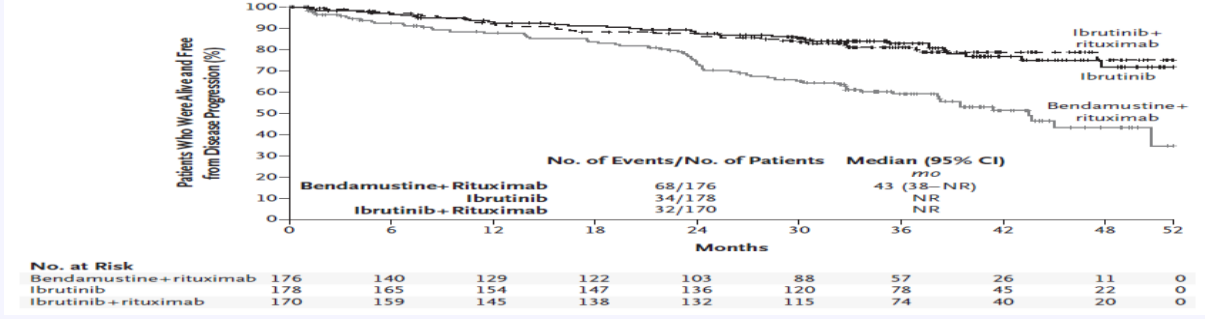
Çalışmanın amacı:Ibrutinib +/- Rituximab'ın ile R-Bendamustin karşılaştırılması

Rituximab'ın Ibrutinib'e eklenmesinin bir fayda sağlayıp sağlamadığını göstermektir. ≥65yaş, ECOG PS:0-2, yüksek risk grubu hastalar 3 tedavi koluna randomize edildi. Bendamustin+rituksomab (n:183)//İbrutinib (n:182)//

İbrutinib+rituksomab (n:182) kollar arasında PFS değerlendirildi. (Hastaların yarısından fazlası kötü sitogenetik faktöre sahip!. Oranlar gerçek yaşamı yansıtıyor.Bu çalışma esnasında IGHV testi rutin olarak yaygın bakılmamıştır)

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT



PFS ibrutinib > PFS BR; HR 0.39 (p < 0.001), PFS I+R > PFS BR; HR = 0.38 (p < 0.001) ,I+R ve Ibrutinib kolları arasında anlamlı fark yoktur; HR 1.00 (p = 0.49). 2-year OS :BR: 95% ,ibrutinib: 90%, IR: 94%

Çalışma sonucu: Yaşlı KLL hastalarında, Ibrutinib +/- Rituximab rejimleri, BR'dan PFS açısından üstünlüğünü her alt grupta göstermiştir. (del17p, del11q, TP53, uIGHV, mIGHV) .I ve IR kolları arasında PFS açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir. Grade 3 ve üstü hematolojik yan etkiler BR kolunda daha sık görülmektedir.

Grade 3 ve üstü non-hematolojik yan etkiler Ibrutinib kollarında daha sık görülmektedir

e) ILLUMINATE

Faz 3 çok merkezli açık etiketli çalışma , 4 yıllık veriler değerlendirildi.

>65 veya <65 ve aşağıdakilerin ≥1 içeren

CIRS>6, Kre klirensi<70 ml/dk, del17p ya da TP53 mut , hastalar alındı.

1. kol 113 hasta: Ibrutinib-Obinutuzumab(6 kür)

2. kol (116 hasta):Klorombusil-Obinutuzumab (6 kür) şeklinde çalışma dizayn edildi. Ibrutinib+Obinutuzumab kolunda Klorombusil+Obinutuzumab koluna oranla belirgin PFS üstünlüğü sağlanmıştır.

f) CLL-11: Faz 3 çalışma, Ortalama yaş 73 olan ve Obi-Chl//Rtx-Chl kollarına ayrıldı .Komorbiditeler (CIRS:8).Obinutuzumab-Chl kolunda PFS avantajı sağlamaktadır

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

g)CLL-13 çalışması:Faz III prospektif çalışmadır. Standart KIT (FCR/BR) ile 3 farklı venetoklaks rejimi karşılaştırılmıştır . Fit KLL hastaları, del17p/TP53

negatif .1. sonlanım noktası 15. ay periferal MKH oranı (uMKH: 10^{-4})değerlendirilmiştir. Çalışma özeti: Venetoklaks rejimleri ile sınırlı süreli tedavi ile yüksek oranda derin yanıt sağlanmaktadır.Tedavinin 15. ayında periferal kanda bakılan tespit edilemeyen MKH, VenO ve IVO kolunda kemoterapi koluna göre daha yüksekti *TLS oranı diğer klinik çalışmalardan daha yüksek oranda olsa bile , çoğunluğu grade 3 olup fatal veya diyaliz ihtiyacı olan vaka görülmedi

h)Resonate-II:Faz III çalışma, İbrutinibin ilk basamak tedavide kullanıldığı ilk çalışma olup tek ajan ibrutinib ile klorombusil tedavisi karşılaştırılmıştır.*65 yaş ve üzeri/ 17p delesyonu(-) ibrutinib kolu (Hastalık progresyonu veya intolerans olana kadar) 12 siklus klorombusil koluna randomize edildiler.

Resonate-II çalışması:7. yılda PFS ve OS verisi: 7 yıla varan medyan takip süresi....İbrutinib kolunda halan PFS'e ulaşamadı. İbrutinib kolunda progresyon ya da ölüm oranında %84 azalma gözlemlendi. Tüm yanıt oranı İbrutinib kolunda %86 olup , çoğunlukla parsiyel yanıt (%77) sağlanmıştır .

Yeni ajanların karşılaştırılması:

İbrutinib

Avantaj: Kolay kullanım,Uzun süreli takip çalışmaları mevcut,TP53 pozitif hastalarda uzun süreli remisyon avantajı ,FCR ile karşılaştırmalı çalışması olan tek ajan. Uzamış PFS, Tedavide hedef: Hastalık kontrolü

Dezavantaj: Süresiz tedavi,Düşük oranda tam yanıt ve tespit edilemeyen MKH, Kardiyovasküler toksisite ve kanama

Acalabrutinib:

Avantaj:Daha az toksisite

Kısa süreli takip verileri,Günde 2 kez kullanımı,Süresiz tedavi,Düşük oranda tam yanıt ve tespit edilemeyen MKH,Proton pompa inhibitörü ile birlikte kullanımı kontrendike

Venetoklaks:

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Avantaj: Sınırlı süreli tedavi,Daha yüksek oranda tam yanıt ve tespit edilemeyen MKH,Kardiyovasküler ve kanama riski yok, Uzamış PFS avantajı var

Dezavantaj: Başlarken kademeli doz artımı,Tümör lizis sendromu riski,Obinutuzumab ile birlikte kullanımı TP53 pozitif hastada daha kısa süreli remisyon,%50 grade 3-4 nötropeni

Yeni ajanların karşılaştırılması: Birebir karşılaştırılan çalışma yoktur .BTK inhibitörü başarısızlığı durumunda Venetoklaks kullanımı ile ilgili yapılan birçok çalışmada yüksek tüm yanıt oranı (%65-79) ve PFS sürekliliği gösterilmiştir. Venetoklaks başarısızlığı sonrası BTK inhibitörü kullanımının başarılı olduğu gösterilmiştir (tüm yanıt oranı %84-91) .Yeni kombinasyon tedavisi, özellikle BTK inhibitörleri ve venetoklaksın toksisiteleri göz önüne alındığında, tek ajanlı yaklaşımların bazı dezavantajlarını ortadan kaldırabildiği gözlenmiştir. Preklinik modellerde BTK inhibitörlerinin KLL hücrelerini nodal kompartmandan mobilize ettiği, bu hücrelerin apoptozisine düşük derecede etkili olduğu ama KLL hücrelerinin mitokondrilerinin bcl2 ye bağımlılığını artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle venetoklaksın kombine olarak kullanımında venetoklaksın etkinliğini artırabildikleri preklinik modellerde gösterilmiştir.*

İlk basamakta Venetoklaks+İbrutinib kullanıldığı çalışmalar

CAPTIVATE

MDACC

GLOW

CLL17**(sonuçlar henüz açıklanmamıştır)



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

CAPTIVATE

faz II çalışma, ortalama 31.3 ay takip

<70 yaş, tedavi edilmemiş 164 hasta

Randomizasyon öncesi , 3 aylık ibrutinib tedavisi sonrası 12 ay venetoklaks-ibrutinib tedavisi verilmiş.Tedavi bitimi MKH(-) olan grup, İbrutinib ve plasebo koluna randomize edildi. MKH (+) durumuna kadar devam edildi. Tedavi bitimi MKH (+) olan grup, İbrutinib-venetoklaks veya sadece ibrutinib koluna randomize edildi. Ayrıca başından beri sabit süreli ibrutinib-venetoklaks kullanan grup mevcuttu. Tedavi bitiminde en iyi tespit edilemeyen MKH oranı periferel kanda bakılında %75, kemik iliğinde bakılında %68 saptandı.

12 siklus Veno-İbrutinib sonrası 1 yıllık HSK oranı %95 (randomize edilen kollarda) ve 30 aylık PFS %95 saptandı .

GLOW:İbrutinib+venetoklaks, Chl+O'e göre PFS avantajı sağlamaktadır

>65 yaş veya unfit hastalar,17p/TP53 negatif,211 hasta çalışmaya alındı

Ortalama 27.7 ay takip sonucunda PFS:İbrutinib+venetoklaks: %80.5

Klorombusil+Obinutuzumab:%35.8 (P<.0001).MKH ile PFS korelasyonu değerlendirildi .MKH durumunun perifer veya Kİ den ölçüldüğüne bakılmaksızın tutarlı sonuçlar elde ediliyor.MKH durumunun PFS üzerindeki daha fazla etkisini doğrulamak için daha uzun takip gerekmektedir

CLL 17 çalışması

Faz 3 , çok merkezli, randomize, prospektif, açık uçlu çalışma

Daha önceden tedavi edilmemiş hastalar , İbrutinib//Venetoklaks-Obinutuzumab (6 kür VenObi sonrası 6 kür tek başına Veno)//Venetoklaks-İbrutinib (3 kür İbrutinib, 12 kür İbrutinib+Veno)koluna randomize edildi.

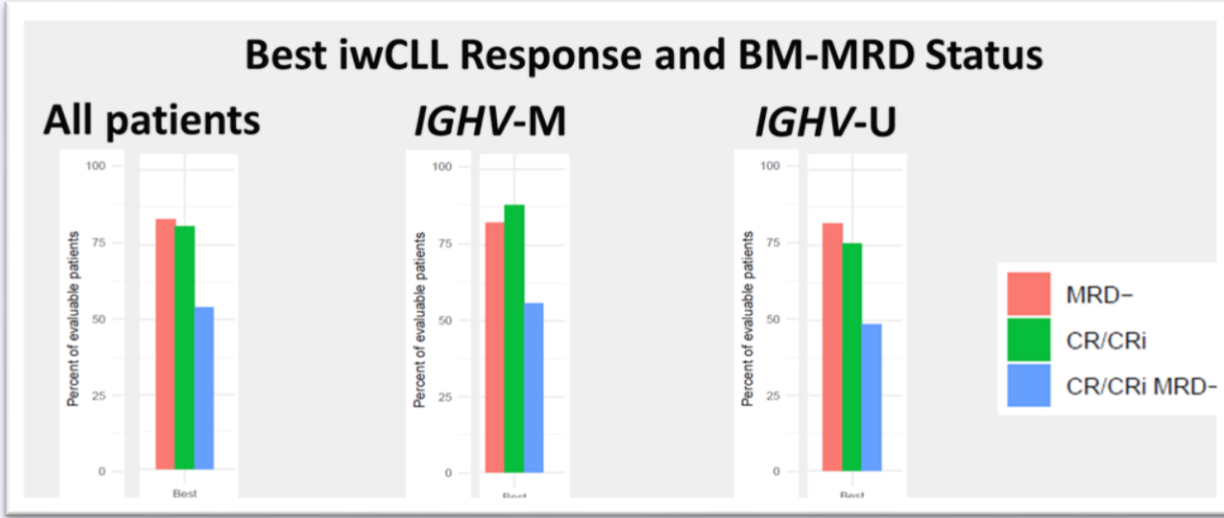
- Birinci sonlanım noktası: PFS
- İkincil sonlanım noktaları: OS, tespit edilemeyen minimal kalıntı hastalık

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

İFCR çalışması : Çok merkezli, faz 2 çalışma , genç hastalarda İbrutinib+ FCR kullanımı değerlendirildi. İlk 1 hafta ibrutinib 420 mg/gün,6 hafta İbrutinib+FCR (standart doz) ,Sonrası İbrutinib ile devam ediliyor (2. yılda MRD negatif olanlarda tedavi sonlandırılıyor, MRD pozitif olanlar İbrutinib tedavisine devam ediyor)

Primer sonlanım noktası: Tam yanıt + Ki'de tespit edilemeyen MKH (2.ay):28/85 hastada sağlanmış



Uzun bir takip süresinde CR+Ki MKH(-) %55 oranındadır.

Medyan takip süresi: 40.3 ay (3.1-76 ay)

PFS (medyan takip süresinde %97)

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Zanubrutinib:BTK'ya daha yüksek selektivite göstermektedir. KLL hastalarında tedavi almamışlarda, zanubritinib monoterapisi ile 2 yıllık HSK oranı %95 saptanmıştır .18 aylık HSK oranı 17p delesyonu olanlarda %91 saptanmıştır *.

Zanubritinib ile ilgili Randomize kayıt çalışmaları devam etmektedir

SEQUOIA (yüksek risk grubunda Zanubrutinib//BR//Zanubritinib-Venetoklaks karşılaştırması, medyan 12 ay takip , Zanubritinib-Veno kolundaPFS avantajı)

Sonuç olarak:BTK inhibitörleri-Venetoklaks kombinasyonunun üstünlüğü için uzun süreli takibe ihtiyaç vardır. KLL 17 faz 3 çalışması bunun daha fazla değerlendirilmesine yardımcı olacaktır.3 lü kombinasyon(BTK inhibitör-venetoklax-obinutuzumab) yüksek oranda tespit edilemeyen MKH sağlamak olup bu çalışmaların henüz uzun süre verilerine bakmak gerekmektedir.

Obinutuzumab'ın BTK inhibitörü ve venetoklaks ikilisine ilave etkisi belirsizliğini koruyor. Devam eden randomize çalışmalar bu soruların yanıtını oluşturacaktır.İlk basamakta PFS ve OS de en etkili olacak ajanın hangisi olduğu net değildir. Karar aşamasında hastanın diğer özellikleri değerlendirerek (toksisite profili, medikal komorbideteler, tedavi süresi, uygulama lojistiği) karar verilmelidir.

TC'de 1. basamakta ödeme şartları:İbrutinib, daha önce tedavi edilmemiş KLL tanısı olan yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak ya da rituksumab veya obinutuzumab ile kombine kullanımında endikedir. Venetoklaks ve Obinutuzumab kombinasyonu, daha önce tedavi edilmemiş, yetişkin kronik lenfositik lösemi hastalarının tedavisinde endikedir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Verici Seçiminde HLA Değerlendirme, Permissive ve Non Permissive Özellikler

Dr.Semih Başcı

Ankara Onkoloji Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi

HLA (Human Lökosit Antijen), 6.kromozomun kısa kolunda yer alan, her biri çoklu alel taşıyan bir grup doku antijenidir. Sınıf I, II ve III HLA antijenleri mevcuttur. Sınıf I den HLA A, B, C en sık transplant ilişkili durumlarda dikkate alınırken tüm çekirdekli hücrelerde bulunur. Sınıf II antijenlerden DR, DQ, DP transplant ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve daha çok immün sisteme özgü hücrelerde bulunurlar. Sınıf III antijenler ise kompleman alanı olarak değerlendirilir ve transplant immünolojisinde önemli bir etkisi olduğu düşünülmemektedir. HLA antijenleri mendeliyan tip kalıtım gösterir. Her HLA lokusu için bir allel anneden bir allel babadan aktarılır. HLA genleri ko-dominanttır, her iki allel de eksprese olur ve hücreler üzerinde tespit edilebilir. MHC, APC ile T hücrelere peptid sunar, yabancı antijenlerin eliminasyonunu ve hücrelerde kendini tanımayı sağlar.

HLA-antijenleri güçlü bir şekilde immünojeniktir, AKHN sonrası uyumsuzluk ile GVHD riski artıyor. AKHN sonrası GVHD ve mortalite risklerini azaltmak için donör ile alıcı arasında HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DRB1 lokuslarında (8/8 uyumlu) alel düzeyinde HLA eşleşmesi kabul edilmiştir. HSCT sonuçları üzerindeki diğer HLA lokusları, DQB1 ve DPB1 ve donör tanımlama algoritmasındaki rolleri net olarak tanımlanmamıştır.

Linkage Disequilibrium ise bazı alel grupları birbirine daha sık eşlik edebilir. HLA-B ve C ya da HLA DRB1 ve DQB1 açısından toplumda sık olan antijenleri taşıyanların donör bulma olasılığını olumlu etkileyecektir. Tüm HLA molekülleri hücre yüzeyinde aynı seviyede eksprese edilmez. Bazı lokuslar daha immünojenik olabilir. HLA-A, -B ve -DRB1, tüm allotiplerin yapısal olarak eksprese edildiği yüksek ekspresyon lokusları (HEL) olarak kabul edilir. HLA-C ve -DPB1 alelleri, lokusların yukarıdaki promotör bölgelerindeki polimorfizmlere bağlı olarak ekspresyon seviyesinde değişiklik gösterir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Fernández-Viña ve arkadaşları, HLA-C lokusundaki bu toleransın, belirli bir uyumsuzluğun, HLAC*03:03'e karşı *03:04'ün izin verilebilirliğinden (permissive) kaynaklanabileceğini varsaydılar. HLA haplotipleri içindeki güçlü bağlantı nedeniyle, donör HLA-A, HLA-B, HLA-C ve özellikle HLA-DRB1 için eşleşmiş ise HLA-DQB1 farklılıkları nadirdir. Büyük retrospektif çalışmalar, HLA-DQB1 eşleşmesinin HSCT sonucu üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. HLA uyumsuzlukları, host veya greft içinde alloreaktif bir hedefin varlığı ve yönü ile karakterize edilebilir. Host-versus-graft vector (HvG) daha düşük akut GvHD oranlarıyla ilişkili bulgular mevcut ve 7/8 HLA-uyumsuz donör önceliklendirmesine uygulanabilir. HLA-DPB1 için T-hücresi epitop gruplamasına göre sınıflandırılabilir, tolere edilebilme potansiyeli olan (permissive) ve GVHD ve mortalite risklerini arttırdığı görülen (non-permissive) uyumsuzlukları tanımlayabilir.

HLA alloimmünizasyonu (hamilelik, transfüzyon) ile greft yetmezliği arasında belirgin ilişki vardır. Donör spesifik antikor sıklığı %19,6-39,4 arasında değişmekte, haploidentik ve cord nakillerinde bu oran 83% lere ulaşabilmektedir. Antikor taraması uyumsuz nakillerde önerilmektedir. Genel olarak HLA uyumsuzlukları, çok az istisna dışında kötü sonuçlarla ilişkilidir. HLA peptid-T-hücresi reseptör etkileşimi, HCT ortamında güçlü bir alloreaktif yanıtla sonuçlanabilen yapı ve ekspresyon seviyelerindeki çok küçük değişiklikleri tespit edebilen oldukça spesifik, hassas ve karmaşık bir sistemdir. Hematolojik maligniteyi tedavi etmek için gerekli olan greft vs kanser etkisini korurken alloreaktif bağışıklık yanıtını bastırmak veya ortadan kaldırmak için yeni stratejilere umutsuzca ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med. 2001;345(25): 1794-1800.
2. Martin PJ. Increased disparity for minor histocompatibility antigens as a potential cause of increased GVHD risk in marrow transplantation from unrelated donors compared with related donors. Bone Marrow Transplant. 1991;8(3): 217-223.
3. Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, et al; Japan Marrow Donor Program. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. Blood. 2007;110(7):2235-2241.
4. Spellman SR, Eapen M, Logan BR, et al; Center for International Blood and Marrow Transplant Research. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. Blood. 2012;120(2): 259-265.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

5. Lee SJ, et al. High-resolution donor- recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007 Dec; 110(13): 4576–83.
6. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, et al; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):366-374.
7. Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, Klein J, Flesch S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood*. 2010 Apr; 115(13): 2704–8.
8. Shaw BE, Mayor NP, Russell NH, et al. Diverging effects of HLA-DPB1 matching status on outcome following unrelated donor transplantation depending on disease stage and the degree of matching for other HLA alleles. *Leukemia*. 2010;24(1):58-65.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

R1 Rezeksiyon ile Opere Edilmiş Pankreas Kanseri Hastalarında Adjuvan Kemoradyoterapi Zamanlamasının Sağkalım Sonuçlarına Etkisi

Rukiye Arıkan¹, Hilal Alkış²

- 1- Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
- 2- Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Pankreas kanserinde adjuvan kemoradyoterapinin (KRT) adjuvan kemoterapi (AKT) sonrasına bırakılması önerilmektedir. Ancak cerrahi sınır pozitif olan hastalarda adjuvan radyoterapinin (ART) KT ile eşzamanlı başlanması ile KT sonrası sıralı olarak verilmesinin prognoza etkisi tam olarak netleşmemiştir. Bu çalışmanın amacı R1 rezeksiyon ile opere edilmiş pankreas kanserli hastalarda adjuvan KRT zamanlamasının hastaliksız sağkalım (HS) ve genel sağ kalıma (GS) etkisini araştırmak ve prognostik faktörlerle ilişkisini ortaya koymaktır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 2013 ile 2021 arasında pankreas adenokarsinomu tanısı ile opere edilmiş, cerrahi sınırı pozitif olarak raporlanan ve adjuvan KRT uygulanan hastalar dahil edildi. Hastalar; adjuvan tedaviye KRT ile başlanıp ardından KT ile devam edilenler ile KT ile başlanıp KRT'nin sıralı olarak KT'den sonra verildiği hastalar olarak iki gruba ayrılarak incelendi. Veriler SPSS versiyon 22 kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya 52 hasta dahil edildi. Medyan yaş 62 (IQR:56-68) idi. Yirmi iki hastaya KRT sonrası KT; 30 hastaya KT sonrası KRT uygulanmıştı. Medyan takip süresi 19.3 aydı. İki grup başlangıç özellikleri ve uygulanan tedaviler açısından benzerdi (Tablo-1). Tüm grupta medyan hastaliksız sağkalım süresi 13,4 ay; medyan genel sağkalım süresi 17.9 ay idi. KRT zamanlamasının LRK ve GS ile ilişkisi bulunmadı ($p > 0.05$). Metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısına oranının (LNO) > 0.4 olması, HS ve GS üzerinde etkili bağımsız kötü prognostik risk faktörü olarak bulundu ($p=0.009$ ve $p=0.008$), (Tablo-2 ve Tablo-3).

Sonuç: R1 rezeksiyon ile opere edilmiş pankreas kanserli hastalarda adjuvan KRT zamanlamasının HS ve GS'ye anlamlı bir etkisi belirlenemedi. Cerrahi sınır pozitif olan hastalarda KRT'nin sistemik KT tamamlanincaya kadar ertelenmesinin hastalık kontrolünü anlamlı derecede etkilemediği görülmüştür. Bunun yanısıra LNO yüksek olması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Ancak daha fazla hasta sayısı ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tablo 1. Klinik ve Demografik Özellikler

	Geciktirilmiş RT n=30	Hemen RT n=22	p-değeri
Yaş			
≤62	17	9	0,40
>62	13	13	
Cinsiyet			
Kadın	11	10	0,57
Erkek	19	12	
Kan grubu			
O Rh +/-	7	6	0,75
Diğer	23	16	
Tümör Yerleşimi			
Baş	25	18	1,00
Gövde-Kuyruk	5	4	
Tümör Boyutu (cm)			
Mean ± SD	3,12 ± 1,32	3,49 ± 1,28	0,52
Evre			
1,2	21	17	0,75
3	9	5	
Grad			
1,2	22	17	1,00
3	8	5	
LNO			
≤0,4	29	19	0,29
>0,4	1	3	
Cerrahi-Adjuvan KT Interval			
≤6 hafta	19	15	0,77
>6 hafta	11	7	
Adjuvan KT rejimi			
Gemsitabin bazlı	22	21	0,06
5-Flourouracil bazlı	8	1	
Lokal Nüks			
Var	6	7	0,35
Yok	24	15	
Lokal/Sistemik Nüks			
Var	20	10	0,19
Yok	19	3	
Ölüm			
Var	17	20	0,01
Yok	13	2	

RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, LNR: Lenf Nodu Oranı

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tablo 2. HS için Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizler

Faktör	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	HR (95% CI)	p-değeri	HR (95% CI)	p-değeri
Yaş ≤62 >62	Referans 1.18 (0.62-2.23)	0.60		
Cinsiyet Kadın Erkek	0.68 (0.34-1.33) Referans	0.26		
Kan grubu O Rh +/- Diğer	Referans 1.93 (0.88-4.24)	0.09	Referans 1.77 (0.80-3.94)	0.15
Tümör Yerleşimi Baş Gövde-Kuyruk	Referans 0.74 (0.30-1.77)	0.49		
Evre 1,2 3	Referans 0.61 (0.28-1.35)	0.22	Referans 0.75 (0.33-1.69)	0.49
Grad 1,2 3	Referans 1.05 (0.50-2.20)	0.88		
LNO ≤0,4 >0,4	Referans 4.35 (1.44-13.14)	0.009	Referans 4.35 (1.44-13.14)	0.009
Cerrahi-AdjuvanKT Interval ≤6 hafta >6 hafta	Referans 0.80 (0.39-1.63)	0.54		
Adjuvan KT rejimi Gemsitabin bazlı 5-Flourouracil bazlı	Referans 2.01 (0.79-5.13)	0.14		
Adjuvan RT Hemen Geciktirilmiş	Referans 0.74 (0.39-1.42)	0.37	Referans 0.88 (0.45-1.71)	0.71

HS: Hastalısız Sağkalm, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, LNO: Lenf Nodu Oranı

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Table 3 GS için Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizler

Faktör	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Yaş ≤62 >62	Reference 1.25 (0.64-2.45)	0.50		
Cinsiyet Kadın Erkek	0.71 (0.36-1.42) Reference	0.33	0.64 (0.31-1.33) Reference	0.24
Kan grubu O Rh +/- Diğer	Reference 2.16 (0.96-4.89)	0.06	Reference 1.98 (0.86-4.55)	0.10
Tümör Yerleşimi Baş Gövde-Kuyruk	Reference 0.93 (0.40-2.14)	0.86		
Evre 1,2 3	Reference 0.79 (0.35-1.76)	0.57		
Grade 1,2 3	Reference 1.05 (0.50-2.20)	0.89		
LNR ≤0,4 >0,4	Reference 5.31 (1.75-16.08)	0.003	Reference 4.52 (1.47-13.82)	0.008
Cerrahi-AdjuvanKT Interval ≤6 hafta >6 hafta	Reference 0.80 (0.38-1.67)	0.55		
Adjuvan KT rejimi Gemsitabin bazlı 5-Flourouracil bazlı	Reference 0.88 (0.34-2.31)	0.80		
Adjuvan RT Yok Var	Reference 0.58 (0.30-1.12)	0.10	Reference 0.68 (0.34-1.35)	0.27

GS: Genel Sağkalım, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Eritrosit Sedimentasyon Hızı Yüksekliği Ve Kemik Ağrıları Tespit Edilen 50 Yaş Üstü Hastalarda İndolent Myeloma Ve Mğus (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopatiler) Sıklığının Taranması

İrem ÖNER¹, Ali ÜNAL²

- 1- Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, ANKARA
- 2- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji, KAYSERİ

Giriş: MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati) nispeten yaşlılarda daha sık görülen ve kemik iliğinde matür plazma hücre proliferasyonu ile karakterize bir monoklonal gammopati (MG) çeşididir. 50 yaşın üstünde %3,2 oranında, 70 yaş üstünde ise %5,3 oranında görülmektedir. Yaşla birlikte prevalansı da artmakta ve bu oran 80 yaş üstünde %8,7'ye ulaşmaktadır. MGUS, multipl myeloma (MM) ilerlerken hastalığın bir ara evresi olan indolent myeloma (asemptomatik multipl myeloma (AMM)) gibi heterojen bir grubu da içerebilir. Bu grup MGUS'a benzer biyolojik davranışlar gösterebileceği gibi myelom tedavisi gerektiren hiperkalsemi, renal disfonksiyon, anemi ve kemik lezyonları (CRAB semptomları) gibi klinik manifestasyonlar da içerebilir. MGUS, AMM ve MM hastalarını, birbirinden ayırmak için kapsamlı klinik ve laboratuvar değerlendirme gerekir. Bu ayrımın yapılması önemlidir. Çünkü MM'de aktif tedavi gerekirken, MGUS ve AMM'de tedaviden ziyade MM'ye ilerleme riskinden dolayı takip daha ön plandadır.

Amaç: Bu çalışmada 50 yaş üstü kemik ağrıları olan ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yüksekliği tespit edilen hastalarda MGUS ve AMM sıklığına bakılmış ve bu hastaların tanısında kullanılan laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir. MGUS risk tanımlanması açısından anormal düzeylerde olan serum serbest hafif zincir (sFLC) oranının, MGUS progresyonunda önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. MGUS hastalarının, hem MM gibi mortalitesi yüksek bir hastalığa dönüşme potansiyeli nedeniyle, hem de MGUS tanı ve takibinde kullanılan yöntemlerin maliyetleri göz önüne alındığında bu hastaların erken dönemde teşhis edilmesi önemli olacaktır.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Gereç Ve Yöntem: Prospektif olarak dizayn edilen bu çalışmaya ocak 2012- ocak 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde takip edilen ESR 50 mm/s ve üzerinde, 50 yaş üzeri, kemik ağrıları olan 160 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların serum örnekleri immünoloji laboratuvarında serum protein elektroforezi (sPE), serum immünoelektroforezi (sIFE) ve sFLC testleri çalışılmak üzere toplandı. Hastalardan immünglobulinler, sIFE, total kappa ve lambda, sFLC, kalsiyum, hemoglobin, albümin, kreatinin düzeyi çalışıldı. Hastalara kemik mineral dansitometresi yapıldı, T skoru -2.5 ve altında olanlar osteoporotik olarak değerlendirildi. Hastalardan sIFE ve sFLC testlerinde MG tespit edilenlerden kemik iliği biyopsi örnekleri alınarak hem mikroskopik değerlendirme, hem de histopatolojik tanı yapıldı. Kemik iliği biyopsisini kabul etmeyen hastalar diğer laboratuvar parametreleri ile ve klinik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 160 hastanın 36'sında sIFE ile 30'unda ise sFLC ile MG tespit edildi. Hem sIFE hemde sFLC birlikte değerlendirildiğinde ise toplamda 44 hastada MG tespit edilirken geriye kalan 116 hastada poliklonalite tespit edildi. MG tespit edilen hastalarda medyan yaş 67.5, MG tespit edilmeyenlerde ise 64 dü. MG tespit edilen ve edilmeyen hastalarda IgA, IgM, total lambda, kreatinin, B2 mikroglobulin değerleri ve T skorları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 1). Standart sIFE metodu ile sFLC testi karşılaştırıldığında; sIFE'nin spesifitesi %73,3, sensitivitesi %90, pozitif prediktif değeri %61,1 olarak saptandı. sFLC testinin ise spesifitesi %86, sensitivitesi %61,1 ve pozitif prediktif değeri %73,3 olarak saptandı (Tablo 2). sIFE ve sFLC yöntemleri ile MG saptanan 44 hastanın 42'sine kemik iliği biyopsisi yapıldı, 2 hasta kemik iliği biyopsisi yapılması için onam vermedi. Bu hastalara hem klinik bulgular hem de kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre yüzde oranlarına göre MGUS, AMM ve MM tanıları konuldu (Tablo 3).

Tartışma: Hastalara MGUS tanısının konulması oldukça önemlidir, çünkü bu hastaların malign form olan MM'a ilerleme riskleri veya diğer plazma hücre diskazilerinin gelişimi açısından düzenli takip edilmeleri gerekmektedir. İleri yaş, yüksek ESR, yaygın kemik ağrıları gibi risk faktörlerinin varlığında MG'lerin görülme sıklığı çok daha fazla olmaktadır. Bu risk faktörleri varlığında MGUS hastalığı mutlaka akılda tutulması gereken ve tanısız ileri yaklaşımların yapılması gereken bir hastalıktır. Bu çalışma sonrasında MG'leri tespit etmede tek bir testin diğer testlerin yerini alamayacağı, sIFE ve sFLC testlerinin eş zamanlı birlikte kullanımının tanı, tedavi ve takipte daha uygun olacağı kararına varıldı.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tablo 1. Hastaların Temel Laboratuvar Bulguları	MG'si Olmayan Hastalar		p değeri
	MG'li Hastalar (n: 44)	Hastalar (n: 116)	
Parametreler	Medyan (25.p- 75.p)	Medyan (25.p-75.p)	
Yaş	67.5 (60.25-73.75)	64 (56-73)	0.143
ESR	59 (52.25-80.50)	68.5 (55-86.75)	0.095
Ig G	1820 (1297.5-2617.5)	1600 (1390-1995)	0.136
Ig A	100.55 (49.93-294.25)	356 (277.5-465)	<0.05
Ig M	41.5 (22.45-86.87)	110.5 (68.8-154.5)	<0.05
T. Kappa	441.5 (234.5-670.5)	400 (340.75-489.25)	0.828
T. Lambda	193.5 (63.28-351.25)	235.5 (182.25-291)	<0.05
T. Kappa/Lambda	2.77 (0.85-9.49)	1.75 (1.52-2.04)	0.093
sFLC Kappa	36.65 (14.05-100.77)	33.8 (21.55-51.10)	0.577
sFLC Lambda	30.80 (13.22-94.77)	42.65 (28.52-79.37)	0.396
sFLC Kappa/Lambda	1.13 (0.21-2.74)	0.77 (0.61-0.93)	0.143
Kalsiyum	8.98 (8.6-9.48)	9 (8.6-9.4)	0.757
Hgb	11 (9.62-12.17)	11.2 (10.3-12.2)	0.448
Albümin	3.35 (2.82-3.77)	3.3 (2.8-3.7)	0.989
Kreatinin	0.9 (0.7-1.3)	0.7 (0.60-0.93)	<0.05
B2 Mikroglobulin	4.27 (2.75-7.45)	3.05 (2.5-4.12)	<0.05
KMD T skoru	-2.4 ((-2.8)-(-2.0))	-1.95 ((-2.4)-(-0.85))	<0.05

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

SIFE ve sFLC	Sensitivite	Ve	Spesifite
SPESİFİTE	SENSİTİVİTE	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	
%73.3	%90.0	%61.1	
%86.0	%61.1	%73.3	

Tablo 3.	MG'li	Hastalara	Tanısal	Yaklaşım
	MGUS	AMM	MM	Diğer
sIFE	11 (%25)	3 (%6.81)	5 (%11.36)	3 (%6.81)
sFLC	7 (%15.9)	3 (%6.81)	5 (%11.36)	1 (%2.27)
sIFE+sFLC	14 (%31.81)	3 (%6.81)	5 (%11.36)	

KONUŞMA METİNLERİ

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

2022'de Hodgkin Lenfomada Birinci Basamak Tedavi Nasıl Olmalıdır?

Gülten Korkmaz

Ankara Şehir Hastanesi

Hodgkin lenfoma (HL) tüm lenfomaların %10-15'ini oluşturmakta, insidansı yüzbinde 2-3'tür. Bimodal bir yaş dağılımı göstermektedir. En sık gençlerde (20-40 yaş), 60 yaşından sonra ikinci bir pik görülür. Kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapiden (RT) oluşan evreye uyarlanmış tedavi uygulanır. Evreye uyarlanmış birinci basamak tedavi ile yaklaşık %80'lik kür elde edilmektedir. Nüks veya primer dirençli %20'lik hastada yüksek doz tedavi, brentuksimab vedotin, check-point inhibitörleri, olog kök hücre nakli, allogeneik kök hücre nakilleri gündeme gelmektedir. Tedavi öncesi evreleme kritik öneme sahiptir. Evrelemede Modifiye Ann Arbor sistemi kullanılmaktadır. Buna göre Evre I ve Evre II erken evre hastalık, Evre III ve IV ise ileri evre hastalık kapsamında değerlendirilmektedir.

HL'li birçok hastada standart tedavi ile uzun süreli sağkalım beklenmektedir bu nedenle kür sağlayacak optimal kemoterapi sayıları ve radyoterapi dozları tedavi ilişkili geç dönem toksisite arasındaki denge açısından oldukça önem kazanmaktadır. Erken evre HL'da EORTC-LYSA (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Lymphoma Study Assosication), GHSG (German Hodgkin Study Group), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve NCIC (National Cancer Institute of. Canada) tarafından nüks açısından düşük veya yüksek riskli hastaları belirleyen faktörler tanımlanmıştır. İyi prognostik ve kötü prognostik grupları tanımlamak sayesinde hastaların bazılarının aşırı tedavisinden bazılarının ise yetersiz tedavisinden kaçınılmış olur. Bu prognostik faktörler arasında büyük bir mediastinal kitle, yüksek sedimantasyon hızı, çoklu nodal bölgelerin tutulumu, ektranodal tutulum, yaş \geq 50, B semptomu varlığı, bulky hastalık bulunur. Hangi kriter kullanılırsa kullanılsın risk faktörlerinden bir tanesinin varlığında hasta kötü prognostik olarak kabul edilir (1,2,3). İleri evre hastalarda, bu değişkenlerin prognozu öngördürmede daha az yararlı bulunmuştur. Bu nedenle, ileri HL'de International Prognostic Factor Project tarafından bu hastalar için farklı bir prognostik skorlama sistemi geliştirilmiştir. International Prognostic Score (IPS). Yaş \geq 45, evre IV hastalık varlığı, erkek cinsiyet, beyaz kan sayımı \geq 15 000 hücre/ μ L, lenfosit sayısı $<$ 600 hücre/ μ L, albümin $<$ 4,0 g/dL, hemoglobin $<$ 10,5 g/dL olmak üzere yedi değişken tanımlanmış, beş veya daha fazla faktöre sahip hastaların 5 yıllık progresyonsuz sağkalımı (PFS) %42 iken skoru sıfır olanlarda 5 yıllık PFS %84 bulunmuştur (4).

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

HL'da ilk sıra tedavi seçimi hastalığın histolojisi (klasik HL veya nodüler lenfosit baskın HL), hastalığın anatomik evresi (erken veya ileri evre hastalık), kötü prognostik özelliklerin varlığına göre belirlenir. Tedavi süresince, FDG-PET taraması artık tedaviyi planlandığı gibi tamamlama veya tedavi bileşenlerini ekleme veya çıkarma kararlarında rol oynamaktadır. İki siklus kemoterapi sonrası, negatif PET CT sonucu elde edilmesi durumunda tedaviyi planlandığı gibi tamamlanabilir veya tedaviden belli bileşenleri çıkarmak kararı verilebilir, PET- CT 'nin pozitif olması durumunda ise tedavi yoğunlaştırılabilir. Tedavinin bitiminde pozitif PET-CT olan hastaların, BT bulgularından bağımsız olarak önemli ölçüde daha yüksek nüks oranına sahip olduğu gösterilmiştir (5). İki siklus tedavi sonrası yapılan interim PET-CT değerlendirmesi PFS ve toplam sağkalım açısından diğer prognostik faktörlerden daha iyi bir göstergedir (6).

Hastalar erken evre iyi prognostik grup, erken evre kötü prognostik grup ve ileri evre hastalık olarak üç kategoriye ayrılır. Genel bir kural olarak, erken evre hastalar, kısaltılmış kombinasyon kemoterapisi ardından çoğu durumda ilgili alan radyasyoterapisi uygulanırken, ileri evre hastalar daha uzun bir kemoterapi kürü alırlar. Brentuksimab vedotin ve anti-PD-1 antikorumları kullanımı birinci basamak tedavide giderek artmaktadır.

Erken evre iyi prognostik grup klasik HL 1.basamak tedavisi: GHSG HD10, HD13 ve HD16 çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, erken evre iyi prognostik grup klasik HL hastalarında 2 kür doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD)'den oluşan kombine kemoterapi protokolü ve ardından 20 Gray (Gy) ile tutulu alan konsolidasyon radyoterapisi önerilir. Bu tedavi yaklaşımı ile HD10 çalışmasının uzun süreli takip analizlerinde PFS oranları %87 ve genel sağkalım (GS) oranları %94 bulunmuştur (7,8,9,10). GHSG HD10 çalışması ile optimal kür sayısı ve RT dozunu belirlemek amaçlanmıştır. 1370 hasta 4 gruba ayrılmış (4 kür ABVD + 20 Gy RT, 4 kür ABVD + 30 Gy RT, 2 kür ABVD + 20 Gy RT, 2 kür ABVD + 20 Gy RT). 4 grup arasında tedavi yanıtı, PFS ve GS açısından fark görülmemiştir (8). GHSG HD13'de ise HD 10 çalışması ile elde edilen veriler ışığında "KT daha da minimize edilebilir mi?" sorusuna yanıt aranmış ve ABVD rejiminin bölümlerinin atlanması planlanmıştır ancak dakarbazin içermeyen kollar erken sonlandırılmış ve çalışma sonunda 2 kür ABVD + 20 Gy RT geçerliliğini korumuştur (11). Tedaviye bağlı morbiditeyi daha da azaltmak için 2 veya 3 kür başlangıç tedavisi sonrası ara değerlendirme için PET/CT çekilen ve yanıtı göre tedavi değişikliğinin yapıldığı UK-RAPID, EORTC-LYSA H10F kolu ve GHSG HD16 çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda PET negatifliği elde edilen hastalarda radyoterapisiz yaklaşım araştırılmıştır. RAPID çalışmasına alınan 602 hasta 3 kür ABVD kemoterapisi sonrası PET/CT çekilmiş deauville skoru (DS) 3-4 hastalar pozitif kabul edilmiş, bu hastalara 1 kür daha ABVD ve RT tedavisi uygulanmış, DS 1-2 ise negatif kabul edilmiş bu hastalar ise 30 Gy RT (209 hasta) ve tedavisiz izlem (211 hasta) kollarına ayrılmış sırayla PFS %90,7 ve %97 bulunmuştur. Sonuç olarak hasta ile görüşülebilir, seçenekler ve uzun dönem toksisiteler anlatılabilir. Ancak RT alan kol daha üstün bulunmuştur (12). GHSG HD 16 çalışmasında da "interim PET negatif ise RT ihmal edilebilir mi?" araştırılmış ancak GS farkı olmasa da PFS RT alan kolda üstün bulunmuştur (10). EORTC-LYSA çalışması H10F (erken evre iyi prognostik hastalar) ve H10U (erken evre kötü prognostik hastalar) olmak üzere iki grupta incelenmiş. Bu çalışmada Evre I ve II HL'da kombine tedavi ile mükemmel sonuçlar alınmakta acaba "PET/CT ile erken yanıt değerlendirmesi sonrası azaltılmış veya daha yoğun tedavilere ihtiyaç duyan hastaları daha iyi seçebilir miyiz?"

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

araştırılmış. Standart tedavi kolu, 3kür ABVD +30 Gy INRT, 2 kür sonunda PET/CT çekilmiş ancak sonuçtan bağımsız planlanan tedavi tamamlanmış. 2 kür ABVD ardından PET negatif ise 2 kür daha ABVD, RT verilmemiş. PET pozitif ise 2 kür escBEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) ve 30 Gy INRT verilmiş. Sonuç olarak PET pozitif hastalarda 2kür ABVD+2 kür escBEACOPP + 30 GyINRT, 3 kür ABVD + 30 Gy INRT den üstün bulunmuştur (9). Tüm bu çalışmalar ışığında tedavinin ana hedefi maksimum hastalık kontrolü olduğundan, PET kılavuzluğunda bir RT yaklaşımı şu ana kadar genel olarak önerilemez (9,10,12).

Erken evre kötü prognostik grup klasik HL 1.basamak tedavisi: Erken evre kötü prognostik grup klasik HL için tercih edilen tedavi dört kür ABVD ve ardından 30 Gy RT uygulamasıdır (9,13,14). GHSG HD11 çalışmasına 1395 erken evre kötü prognostik risk faktörü olan hastayı dahil etmiş hastalar dört kür ABVD + 20 Gy RT, dört kür ABVD + 30 Gy RT, dört kür BEACOPP + 20 Gy RT ve dört kür BEACOPP + 30 Gy RT olmak üzere dört kola ayrılmıştır. GS oranları benzer olmakla birlikte PFS 4 kür ABVD + 20 Gy RT kolunda düşük bulunmuştur. Ayrıca BEACOPP içeren kollarda hematolojik toksisite oldukça fazladır (14). GHSG HD14 çalışmasında ise erken evre HL hastalarında, 4xABVD + 30 Gy IFRT ile yaklaşık %80'lik uzun süreli tümör kontrolü sağlanmakta, bu sonuçlar daha yoğun kemoterapi ile daha da iyileştirilebilir mi? sorusuna cevap aranmıştır. 1528 erken evre kötü prognostik HL hastası alınmış dört kür ABVD + 30 Gy RT ile iki kür BEACOPPesc + 2 kür ABVD + 30 Gy RT kolları karşılaştırılmış 5 yıl takip sonrası 2 BEACOPPesc + 2 ABVD ile 4 ABVD'ye göre %6 PFS avantajı sağladığı görülmüş, ancak genel GS'da önemli bir avantaj gösterilememiştir. Tabii beklendiği gibi yoğun KT içeren kolda toksisite de daha fazla olmuştur (15). İyi prognostik grupta olduğu gibi kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda da "PET/CT yanıtına göre tedavi değişikliği yapılabilir mi?" sorusuna yanıt aranan geniş çaplı randomize çalışmalar EORTC-LYSA H10U kolu, RATHL ve GHSG HD17 çalışmalarıdır (9,16,17). EORTC-LYSA çalışmasının H10U kolunda erken evre kötü prognostik hastalar incelenmiştir. Bu çalışmada Evre I ve II HL'da kombine tedavi ile mükemmel sonuçlar alınmakta acaba "PET/CT ile erken yanıt değerlendirmesi sonrası azaltılmış veya daha yoğun tedavilere ihtiyaç duyan hastaları daha iyi seçebilir miyiz?" araştırılmış. Standart tedavi kolu (2 kür ABVD sonrası ara PET/CT çekilmiş ancak pozitif/negatif bakılmaksızın + 2 ABVD + 30 Gy INRT uygulanmış), diğer kollar ise 2 kür ABVD sonrası ara PET negatif ise + 4 kür ABVD, toplam 6 kür ABVD, RT verilmemiş; 2 kür ABVD sonrası ara PET pozitif ise 2 kür escBEACOPP + 30 Gy INRT uygulanmış. Sonuçlar karşılaştırıldığında ara PET negatif grupta 4 kür ABVD + 30Gy INRT ile 6 kür ABVD arasında 5 yıllık p PFS ve GS açısından fark görülmemiştir. Ara PET pozitif olanlar (hem iyi prognostik hem kötü prognostik grup dahil edilmiş) 2 kür ABVD + 2 kür escBEACOPP + 30 GyRT alan grup 3-4 kür ABVD + 30Gy INRT alan'a kıyasla 5 yıl takip süresi sonrasında PFS %90.6'ya %77.4 (p 0.002) istatistiki açıdan 2 kür ABVD + 2 kür escBEACOPP + 30 GyRT üstün, GS G HD17 çalışmasında erken evre kötü prognostik grup hastalar 2 kür ABVD + 2 kür escBEACOPP tedavisi sonrası PET/CT ile değerlendirilmiş PET negatif olan hastaların konsolidasyon 30 Gy INRT radyoterapisine ihtiyaç duymadığı gösterilmiştir. PET adapte "2+2" yaklaşımı, erken evre kötü prognostik HL için geçerli bir seçenek olabilir sonucuna varılmıştır (16).

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

İleri evre HL başlangıç tedavisi: İleri evre hastalarda, erken evrede tanımlanan değişkenler prognozu öngördürmede daha az yararlıdır. Bu nedenle daha önce bahsedilen IPS skoru geliştirilmiştir (18). İleri evre hastalarda nüks veya dirençli hastalık riski daha yüksektir bu nedenle daha yoğun bir tedavi gerektirir. İleri evrelerdeki hastaların çoğu tek başına kemoterapi ile tedavi edilir. Kombinasyon kemoterapisi olarak ilk akla gelen rejim ABVD'dir. Özellikle IPS skoru 0-3 olan grupta tercih edilmelidir. IPS skoru 4 ve üzerinde olan hasta grubunda, Alman HL Grubu'nun yüksek doz BEACOPP ile ABVD karşılaştırmasında sonuçlar yüksek doz BEACOPP lehine çıkmış olsada yan etkisinin belirgin daha yüksek olması nedeniyle tercih uygulayan merkezin deneyimine bırakılmaktadır. Ancak 60 yaş üstü hastalarda toksisite nedeniyle escBEACOPP önerilmemektedir. Kombinasyon kemoterapisi alabilecek yaşlı hastalarda ABVD tercih edilen tedavi protokolüdür (17,19,20). 8 kür ABVD ve 4 kür escBEACOPP + 4 kür BEACOPP 14 ün karşılaştırıldığı daha önce tedavi almamış 331 HL evre IIB, III veya IV; IPS \geq 3 olan hastanın alındığı bir çalışmada BEACOPP ile PFS avantajı elde edilmiş ancak GS avantajı sağlanamamıştır. BEACOPP grubunda ciddi yan etkiler daha fazla görülmüştür (20). EORTC 20012 çalışmasında 549, ileri evre, yüksek riskli (IPS>3) hasta 8 kür ABVD ve 4+4 escBEACOPP kollarına randomize edilmiş, 3.6 yıllık medyan takip süresi sonrasında PFS 8 ABVD ile %72.8; 4+4 esc BEACOPP kolunda ise %83.32 (p=0.0052); GS ise 8 ABVD %86.7, 4+4 esc BEACOPP kolunda ise %90.3 (p=0.208) bulunmuştur (21). ABVD ve escBEACOPP karşılaştırıldığı tamamı ileri evre hastalardan oluşan (IIB hastalık yok) 14 klinik çalışmanın meta-analizinde; 9993 hasta incelendiği, GS üzerine odaklanılmış olan bir çalışmada ABVD ile 5 yıllık sağkalım %88 escBEACOPP ile %95 bulunmuştur. Sonuç olarak en etkin rejim 6 kür escBEACOPP olduğuna karar verilmiştir, ancak bu çalışmalar PET adapte çalışmalar değildir (22). Sonuç olarak EORTC, LYSA ve GHSG tarafından ileri evre HL'da eBEACOPP önerilirken NCCN, 60 yaşın altındaki seçilmiş hastalarda eBEACOPP kullanımını vurgulamakta, ancak ABVD ile başlanarak interim PET yanıtına göre tedavinin şekillendirilmesini önermektedir. Araştırma grupları, tedavi yoğunluğunu artırarak veya azaltarak daha iyi tümör kontrolü sürdürürken hastalar için toksisiteyi azaltmayı amaçlar. De-eskalasyon stratejileri: toksisiteyi azaltmak için kür sayısını azaltmak veya tedavi rejimine yeni hedefe yönelik ajanlar eklemek prensibine dayanırken, eskalasyon stratejisi ise yetersiz yanıt durumunda kemoterapinin yoğunlaştırılması veya yeni hedefe yönelik ajanlar eklenmesi şeklindedir. Eskalasyon stratejileri çalışmaları RATHL, SWOG 0816, HD 0607 ve ECHELON 1'dir. RATHL çalışmasında "İleri evre hastalarda interim PET yanıtına göre tedavi değiştirilebilir mi?" Sorusuna yanıt aranmış ve 2 kür ABVD KT'si sonrası PET negatif ise hastalar ABVD ve AVD (bleomisin içermiyor) olmak üzere iki kola randomize edilmiş iki grup arasında PFS ve GS farkı görülmemiştir (23). SWOG 0816 çalışmasında 2 kür ABVD sonrası interim PET yanıtına göre DS 1-3 olanlara 4 kür daha ABVD, DS 4-5 olanlara ise 6 kür escBEACOPP verilmiş 2 yıllık PFS PET negatif grupta %82, PET pozitif grupta ise %64 bulunmuştur (24). HD 0607'da Evre IIB-IV, 783 hasta alınmış, 2 kür ABVD sonrası ara PET, DS \leq 3 ise negatif kabul edilmiş ve 4 kür daha ABVD verilmiş, pozitif grup ise escBEACOPP ve R-escBEACOPP kollarına randomize edilmiş (GS %89'a %90) sonuç olarak Rituksimab etkisiz bulunmuştur (25). ECHELON-1 çalışmasında Evre III-IV yeni tanı 1300 HL hastası ABVD ve brentuksimab vedotin (BV) + AVD kollarına ayrılmış primer sonlanım noktası PFS olan çalışmada, ortalama 24 aylık takip sonrasında ABVD ile PFS %77,2, BV+AVD kolunda %82,1 (p=0,04, HR:0,77 %95CI:0,60-0,98) bulunmuş GS farkı ise bulunmamıştır (26). Medyan 36 ay takip sonrasında ECHELON-1 uzatılmış verileri yayınlandığında PFS A+AVD ile %83.1 ve ABVD ile %76; ara PET negatif ve <60 yaş hastalarda 3 yıllık PFS BV+AVD ile %87.2, ABVD ile %81; PET2 pozitif ve <60 yaş hastalarda 3 yıllık PFS BV+AVD ile %69.2, ABVD ile %54.7 bulunmuştur. BV kolu üstün bulunmuş olsada nötropeni ve nöropati başta olmak üzere yan etkiler de daha sık görülmüştür (27).

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

De-eskalasyon stratejileri çalışmaları LYSA AHL2011, GHSG HD 15, GHSG HD18 ve halen devam etmekte olan GHSG HD21 çalışmalarıdır. LYSA AHL2011 çalışmasında 823 hasta 413 standart tedavi (6 kür escBEACOPP) PET sonucundan bağımsız ve 410 hasta PET'e göre yönlendirilen kollar olmak üzere 2 kola ayrıldı, 2 kür escBEACOPP sonrası ara PET negatif olan hastalara (346 hasta, %84'ü) 4 kür ABVD; pozitif olanlara (51 hastai %12'si) ise 4 kür daha escBEACOPP verilmiştir. İki kür escBEACOPP sonrası PET sonucuna göre ABVD kullanımı sonuçları olumsuz etkilemeden toksisiteyi azaltmada başarılı olduğu PET/CT'nin tedavinin yönlendirilmesinde rutin olarak düşünülebileceği sonucuna varılmıştır (28). GHSG HD 15 çalışmasının sonuçları incelendiğinde 6 kür esc BEACOPP PET kılavuzluğunda radyoterapi ile tedavi, 8 kür den daha etkili ve daha az toksik olduğu görülmüştür. Bu nedenle, ileri evre HL için 6 kür escBEACOPP tedavi seçeneğidir, kemoterapiden sonrası PET ek radyoterapi ihtiyacını yönlendirebilir önerisinde bulunulmuştur (29). escBEACOPP toksik olmasına rağmen ileri evre HL'da çok etkili bir tedavi PET ile belirlenen metabolik yanıtı göre, artırıp azaltmayacağı sorusuna yanıt GHSG HD18 çalışmasında aranmıştır. 2 kür escBEACOPP sonrası PET negatif grupta 6-8 kür eBEACOPP ile 5 yıllık PFS %91.2, 4 kür eBEACOPP ile %93 bulunmuştur. İleri evre HL hastalarda interim PET kılavuzluğunda escBEACOPP'nin etkililiğini ve güvenliğini doğrulamaktadır. PET kılavuzluğunda eBEACOPP tedavisi ile erken yanıt veren hastaların tedavisinde kür sayısı azaltılabilir sonucuna varılmıştır (30). GHSG HD21 çalışması Escalated BEACOPP ve BV-ECADD çalışması ise devam etmektedir.

Kaynaklar

- 1-Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. Eur J Cancer. 1992; 28A: 1847-50.
- 2-Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010; 363: 640-52.
- 3-Network. NCC. Hodgkin Lymphoma (version 2.2020).
- 4-Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998; 339(21): 1506-1514.
- 5-Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. Ann Oncol. 1999; 10(10): 1181- 1184.
- 6-Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] 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. J Clin Oncol. 2007; 25(24): 3746- 3752.
- 7-Sasse, S.; Brockelmann, P.J.; Goergen, H.; Plutschow, A.; Muller, H.; Kreissl, S.; Buerkle, C.; Borchmann, S.; Fuchs, M.; Borchmann, P.; et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. J. Clin. Oncol. 2017, 35, 1999–2007.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

8-Engert, A.; Plutschow, A.; Eich, H.T.; Lohri, A.; Dorken, B.; Borchmann, P.; Berger, B.; Greil, R.; Willborn, K.C.; Wilhelm, M.; et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010, 363, 640–652.

9-Andre, M.P.E.; Girinsky, T.; Federico, M.; Reman, O.; Fortpied, C.; Gotti, M.; Casasnovas, O.; Brice, P.; van der Maazen, R.; Re, A.; et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2017, 35, 1786–1794]

10-Fuchs, M.; Goergen, H.; Kobe, C.; Eich, H.; Baues, C.; Greil, R.; Sasse, S.; Zijlstra, J.M.; Lohri, A.; Rosenwald, A.; et al. PET-Guided Treatment of Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase 3 Trial HD16 By the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2018, 132, 925.

11-Behringer, K.; Goergen, H.; Hitz, F.; Zijlstra, J.M.; Greil, R.; Markova, J.; Sasse, S.; Fuchs, M.; Topp, M.S.; Soekler, M.; et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): An open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015, 385, 1418–1427.

12-Radford, J.; Illidge, T.; Counsell, N.; Hancock, B.; Pettengell, R.; Johnson, P.; Wimperis, J.; Culligan, D.; Popova, B.; Smith, P.; et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 1598–1607.

13- Engert, A.; Schiller, P.; Josting, A.; Herrmann, R.; Koch, P.; Sieber, M.; Boissevain, F.; Wit, M.d.; Mezger, J.; Duhmke, E.; et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: Results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003, 21, 3601–3608.

14- HT Eich, V Diehl, H Görgen , etal : Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial *J Clin Oncol* 28: 4199– 4206,2010

15- Tresckow, B.v.; Plutschow, A.; Fuchs, M.; Klimm, B.; Markova, J.; Lohri, A.; Kral, Z.; Greil, R.; Topp, M.S.; Meissner, J.; et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2012, 30, 907–913.

16- Borchmann, P. Positron Emission Tomography Guided Omission of Radiotherapy in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of The International, Randomized Phase III HD17 Trial By the GHSG. *Abstract Book: 25th Congress of the European Hematology Association Virtual Edition, 2020. HemaSphere* 2020, 4.

17- Johnson P, Federico M, Fossa A, O'Doherty M, Roberts T, Stevens L, Smith P, Kirkwood A, Anghe G, Trotman J, Berkahn L, D'Amore FA, Enblad G, Luminari S, Viney Z, Radford J, Barrington S. Responses and chemotherapy dose adjustment determined by PET-CT imaging: first results from the international Response adapted therapy in advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) Study. *Hematological Oncology* 2013; 31:138.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

18-Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Crump M, Gascoyne RD, Wagner H Jr, Stiff PJ, Cheson BD, Stewart D A, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT, Horning SJ, Advani RH. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2015 Nov;171(4):530-8.

19-FedericoM, LuminariS,IannittoE,PolimenoG,MarcheselliL,MontaniniA,Sala AL, Merli F, Stelitano C, Pozzi S, Scalone R, Renzo ND, Musto P, Baldini L, Cervetti G, Angrill, F, Mazza P, Brugiattelli M, Gobbi

PG, HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 805-811.

20-Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, Vitolo U, Pulsoni A, Linerati AM, Specchia G, Valagussa P, Rossi A, Zaja F, Pogliani EM, Pregno P, Gotti M, Gallamini A, Scalabrini DR, Bonadonna G, Gianni AM, Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365 :203-212.

21-Cardé P et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 10;34(17):2028-36

22-Skoetz N, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013 Sep;14(10):943-52. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.

23-Johnson P, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016 Jun 23;374(25):2419-29.

24-Press OW, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 10;34(17):2020-7.

25- Gallamini A, et al. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 10;36(5):454-462.

26- Connors JM et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):331-344.

27-Straus DJ et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood.* 2020 Mar 5;135(10):735-742.

28- Casasnovas, R.O.; Bouabdallah, R.; Brice, P.; Lazarovici, J.; Ghesquieres, H.; Stamatoullas, A.; Dupuis, J.; Gac, A.C.; Gastinne, T.; Joly, B.; et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019, 20, 202–215.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

29- Engert A et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012 May 12;379(9828):1791-9.

30- Borchmann, P.; Goergen, H.; Kobe, C.; Lohri, A.; Greil, R.; Eichenauer, D.A.; Zijlstra, J.M.; Markova, J.; Meissner, J.; Feuring-Buske, M.; et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): Final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2018, 390, 2790–2802.



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

KML 2022 Yeni Ne Var?

Dr. Jale Yıldız

KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİYE (KML) GENEL BAKIŞ: KML, normale yakın differansiasyona sahip ve olgunlaşmakta olan granülositlerin düzensiz ve kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize bir hematopoietik pluripotent kök hücre hastalığıdır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 sınıflamasında miyeloproliferatif neoplazmlar arasında yer almaktadır.

- Yıllık insidansı yaklaşık 1-2/100.000'dir.
- Erişkin lösemilerin %15-20'sini oluşturmaktadır.
- Erkek/kadın oranı 3/2'dir.
- Sıklıkla 50-60'lı yaşlarda tanı konulmaktadır (Ortanca yaş: 57)
- Radyasyona maruz kalma KML riskini artırmaktadır. Familial yatkınlık bilinmiyor. Ancak 6. ve 17. kromozom anomalilerini de içeren genetik varyantları tanımlanmıştır. (6q25.1 ve 17p11.1 genetik varyantlar)

KML, tek bir spesifik genetik mutasyonun neden olduğu bilinen birkaç kanserden biridir. Vakaların %90'ından fazlası "Philedelphia (Ph) Kromozomu" olarak bilinen bir sitogenetik anormallikten kaynaklanır. Ph kromozomu 9. kromozom üzerindeki ABL geni ile 22. kromozom üzerindeki BCR geninin 22. kromozom üzerinde füzyon yapması sonucu oluşur. Oluşan BCR-ABL füzyon geninin kodladığı onkoprotein kinaz aktivitesi mevcut olup bazı hücre içi yolları çalıştırarak hücre proliferasyonunu artırır, hücre yaşamını uzatır, DNA onarım mekanizmalarını bozar, sonuçta KML ye yol açar. Aslında 22. kromozomdaki BCR bölgesi 1984 yılında tanımlanmıştır. 1985'te de BCR-ABL transkripti gösterilmiştir. Daha sonrasında t(9,22) sonucu oluşan BCR/ABL onkogeni'nin tüm KML hastalarında olduğu ve patogenezindeki temel faktör olduğu anlaşılmıştır.

KML'nin 1845'lerde tanımlanmasıyla başlayan hikayesi Ph kromozomunun bulunmasıyla ivmelenmiştir. 2000'li yıllarında başlarından itibaren sağkalımda ciddi faydası gösterilen tedaviler yani tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) tedavideki yerini bulmuştur. Yıl 2022 olduğuna KML tanısı alan bir hastadaki hedeflerimiz: hastaların yaşlılarıyla benzer sağkalımını sağlamak ancak bunu yaparken minimal toksisiteye yol açmak, yaşam kalitesinde düşüşü engellemek ve mümkünse ilaçsız bir yaşam sunmak.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

KML'de Risk Skorları: KML tanısı alan her hastada mutlaka risk skorlaması yapmak gerekir. Bu skorlama sistemleri: Sokal (busulfan alan hastalarda), EURO –Hasford (interferon alfa tedavisi altındaki hastalarda), EUTOS (18 aylık imatinib tedavisinden sonra hastanın CCyR'de olmama olasılığı) olup 2020 de ELN klavuzunda ELTS (EUTOS Long Term Survival (ELTS) score) skorundan bahsedilmiştir. Bu skorlama 2022 NCCN klavuzunda da yer almaktadır. ELTS skoru, KML hastalarının çoğunluğu remisyonunda iken KML dışı nedenlerle öldüğünden KML ilişkili ölüm olasılığını öngörmek için geliştirilmiştir. Sokal skorlamasına benzer olarak dalak boyutu ve yaş kullanılır. En temel farkı yaşın negatif prognostik faktör olmasıdır çünkü TKI kullanan hastalarda (ELTS) konvansiyonel kemoterapi ile tedavi edilen hastalara (Sokal) kıyasla yaşın etkisi daha azdır. Özellikle yaşlı hastalarda Sokal skorlaması ELTS kıyasla daha çok hastayı intermediate ve yüksek risk grubuna sokar. KML'de skorlama sistemleri dışında çeşitli ilave risk faktörleri de tanımlanmıştır. Bunlar kemik iliğindeki retikülün içeriği, ek kromozomal anormaliler (+8, +Ph, i(17q), +19, +21, +17, kompleks karyotip, 11q23) ve somatik mutasyonlardır. Bu anomaliler TKI'ya zayıf yanıt ve progresyon riskinde artış ile ilişkilidir. Yüksek risk ek kromozomal anomaliler eskiden "uyarı" olarak nitelendirilirken günümüzde yüksek risk olarak sınıflandırılmaktadırlar.

Kronik Faz Kml Hastalarında Tedavi 3.A. Birinci Basamak Tedavi: iRiS, DASİSİON, ENESTnd ve BEFORE çalışma sonuçlarına göre imatinib ve 2. Kuşak TKI'ler (2GTKİ) arasında genel sağkalım açısından fark yoktur. Her ne kadar 2GTKİ lerle daha hızlı ve derin moleküler yanıtlar elde edilse ve bu ajanlarla hastalık ileri evreye daha az ilerlese de bu durum genel sağkalımda bir farka yol açmamıştır. O halde hastada TKİ seçimi hastanın risk skoruna, yaşına, komorbiditelerine, ilacın toksisite profiline, ilacın tolerabilitesine ve hastalığın risk skoruna bağlı olarak yapılmalıdır. NCCN klavuzunun 2022 güncellemesinde düşük risk hastalarda başlangıç tedavisi olarak kategori 1 düzeyinde imatinib, bosutinib, dasatinib ve nilotinib önerilmektedir. Orta ve yüksek riskli hastalarda ise kategori 1 düzeyinde bosutinib, dasatinib ve nilotinib önerilirken imatinib diğer önerilen ilaçtır.

NCCN tedaviye başlanan kronik faz KML hastalarında yanıt kriterlerini kilometre (km) taşları olarak nitelendirmekte olup kriterler şunlardır:

- Birinci basamak TKI ile erken moleküler yanıtı ulaşılması uzun süreli PFS yi öngören prognostik belirteç olduğundan yanıt km taşı 3. ve 6. ayda $\leq 10\%$ BCR-ABL1 IS olarak tanımlanmıştır.
- Eğer hedef uzun süreli sağkalım ise 12. aydaki cevap km taşı CCYR ($\leq 1\%$ BCR-ABL1 IS) dir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

- Eğer hedef tedavisiz remisyon ise 12. aydaki cevap km taşı MMR (\leq %0.1 BCR-ABL1 IS) dir.

Üçüncü ayda \leq %10 BCR-ABL1 IS'a ya da 12. ayda \leq %1 BCR-ABL1 IS'a ulaşamaması durumunda klinik değerlendirme yapılmalıdır (ilaç uyumu, BCR-ABL1'deki düşüş oranı). Üçüncü ayda $>$ %10 BCR-ABL1 IS'a ya da 12. ayda $>$ %1 BCR-ABL1 IS olan hastalar aynı dozdaki dasatinib, nilotinib yada bosutinibe 3 ay daha devam edebilir. Bazı çalışmalarda 3. aydaki EMR'nin daha üstün prognostik değeri olduğu gösterilse de 3. aydaki BCR-ABL1 transkriptlerinin prediktif değeri ile ilgili çelişkili sonuçlar veren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle eğer hastanın BCR-ABL1 transkriptleri %10 cut offunun minimal üzerinde (%11-15) ise tedavide major değişikliklere gitmeden önce 6. ayda tekrar değerlendirme yapmak mantıklıdır.

3.B. İkinci Basamak Tedavi: Birinci basamak tedavi alan hastalarda ilaca karşı intolerans ya da direnç gelişmesi durumunda hedef kilometre taşlarına ulaşamaz ve bu hastalarda 2. basamak tedaviye geçilmesi gerekir.

İlaç intoleransı: Yan etki profiline bağlı olarak ilaca devam edilememesi, uygun doz azaltımlarına ve optimal semptomatik tedaviye rağmen grade 3 veya 4 toksisitenin tekrarlamasıdır. TKİ'lerin yıllarca günlük olarak alınması gerektiğinden, 1. veya 2. derece toksisiteler bile bazı hastalar tarafından tolere edilemez, bazen tedaviye uyumun zayıf olmasına yol açar. TKİ ile tedavi edilen hastaların yüzde beşinden daha azı uzun süreli tedaviyi tolere edememektedir. İlaç intoleransının en önemli sebebi bu hasta popülasyonundaki komorbiditelerdir. %50 den fazla KML hastasının tanıda en az bir komorbiditesi olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT bu komorbiditelerin başını çekmektedir. Özellikle ikinci kuşak bir TKİ seçerken dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır: kardiyovasküler hastalık, HT, DM olan hastalarda nilotinib; akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel HT olanlarda dasatinib; kc hastalığı olanlarda bosutinibden uzak durulması gerekir.

İlaç direnci: Tedaviye direnç iki kategoriye ayrılır:

Primer direnç, bir TKİ'den istenen yanıtın alınamamasıdır; imatinib ile tedavi edilen KF KML hastalarının %25'inde görülür.

Sekonder direnç, bir TKİ'a ilk yanıtın ardından nüksü ifade eder. İmatinib ile tedavi edilen KF KML hastalarında direncin ortaya çıkışının iki yılda yaklaşık %8 olduğu tahmin edilmektedir.

Tedaviye direnç geliştiren hastalarda; tedaviye uyum sorgulanmalı, kan ve kemik iliği örnekleri (qPCR, konvansiyonel sitogenetik, FISH) tekrarlanmalı, nakil eligible hastalarda HLA doku grupları çalışılmalıdır.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

KML de T315I mutasyonu 1. ve 2. basamak TKI'lara direncin göstergesi olup bu hasta grubunda verilecek ilaçlar: ponatinib, omecetaxine ve 2021 yılında FDA'dan onay alan asciminibdir.

2022 yılında klavuzlarda yer bulan asciminib birinci basamak STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) inhibitörüdür. ABL1'in miristoil cebine bağlanarak aktif olmayan bir kinaz konformasyonunun oluşumunu indükler. Böylece BCR-ABL yi inhibe eder. Mevcut TKI'lerle karşılaştırıldığında farklı etki mekanizması nedeniyle, T315I mutasyonu dahil olmak üzere ATP bölgesi direnç mutasyonlarının üstesinden gelir.

En az 2 basamak TKI tedavisine dirençli ya da intoleran olan, T315I ve V299L mutasyonları olmayan kronik faz KML hastalarında bosutinib ve asciminibin karşılaştırıldığı çok merkezli bir randomize çalışmada tedavinin 24. haftasında asciminib major moleküler yanıt oranı %25.5 olarak görülmüşken bosutinibde bu oran %13.2 idi. Aynı çalışmanın 48. haftasında hem major moleküler yanıtın hem de derin moleküler yanıtın asciminib kolunda bosutinibe kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Tedavi başarısızlığı asciminib kolunda %48,4 iken bosutinib kolunda %80,3 olarak izlenmiştir. Sonuçta bu verilere dayanılarak asciminib en az 2 basamak TKI tedavisi almış, bu tedavilere intoleran olan ve T315I mutasyonu bulunan kronik faz KML hastalarında FDA onayı almıştır.

Akselere Faz (Af) Ve Blastik Faz (Bf) Kml Hastalarında Tedavi: KF KML tedavi edilmediği takdirde ortalama 3-5 yıl içinde ileri faza ilerler. Hastaların % 5-10'u da de novo AF veya BF KML ile presente olur. KF KML 'nin TKI ile tedavisi, AF / BF'a ilerlemeyi yılda % 5-20'den % 1-5'e düşürür. TKI tedavisi altındayken AF yada BF'a ilerleyen hastaların prognozu, de novo AF yada BF KML hastalarının prognozundan daha kötüdür. İleri faz KML hastaları için optimal yanıt km taşlarının tanımlanması için yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır. KF KML için tanımlanan yanıt km taşlarına 3. 6. 12. aylarda ulaşılamaması durumunda AKHN açısından değerlendirilmelidirler.

De novo AF KML hastaları başlangıçta KF KML hastaları gibi tek ajan TKI tedavisi alıp ardından AKHN açısından değerlendirilebilirler. TKI tedavisi altındayken AF KML'ye ilerleyen hastaların BF KML'ye progrese olma oranı yüksektir ve bunlar mutlaka klinik araştırmalar ve/veya AKHN için düşünülmelidir. Bu hastalarda da AKHN'e kadar daha önce almadıkları bir TKI ile köprü yapılması önerilir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tedavisiz Remisyon: KML'de yeni hedeflerdendir. 2022 de devam eden çalışmaların önemli kısmı bu noktaya hedeflenmiştir. Günümüzde klinik çalışmalar dışında TKI kesilmesi ancak aşağıdaki kriterlerin hepsinin karşılanması halinde düşünülmelidir:

- Yaş ≥ 18
- KF KML. (Daha öncesine ait AF KML ve Blastik faz KML olmaması)
- En az 3 yıldır TKI almak
- Daha öncesine ait kanıtlı BCR ABL transkripti olması
- ≥ 2 yıl stabil moleküler yanıt (MR4; BCR-ABL1 $\leq 0.01\%$ IS), 3 ay aralarla yapılmış en az son 4 testte gösterilmelidir.
- Hastanın takip edildiği merkezde MR4.5'i (BCR-ABL1 $\leq 0.0032\%$ IS) tespit edebilecek ve 2 hafta içinde sonuç verebilecek qPCR olması
- Tedavi kesilmesi sonrası MMR (MR3; BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$ IS) yanıtta kalan hastalarda ilk 6 ay ayda bir, 7.-12. aylar arası 2 ayda bir, daha sonra 3 ayda bir izlem yapılmalıdır.
- MMR kaybı olur ise 4 hafta içinde TKI başlanıp ayda bir moleküler analiz yapılmalıdır. Tekrar MMR elde edildikten sonra 3 ayda bir izleme geçilmelidir. 3 ay geçmesine rağmen hala MMR elde edilemeyenlerde mutasyon analizi yapılmalıdır ve 6 ay daha aylık izlem devam etmelidir.

İmatinibin kesilmesi sonrası tedavisiz remisyon olasılığını değerlendiren ilk çalışma STIM1 (Stop imatinib) çalışmasıdır. İmatinib kesilmesinden sonraki medyan 77 aylık takip sonrasında moleküler rekürrensiz survi 6. ayda %43, 60. ayda %38 saptanmıştır. 500'den fazla hastayı içeren 15 kohort çalışmasının bir meta analizi, imatinibin kesilmesinden sonra %51'lik ortalama moleküler rekürrens oranını gösterdi. Nükslerin %80'inden fazlası, tedavi durdurulduktan sonraki ilk 6-8 ay içinde meydana gelir. Moleküler rekürrens yaşayan hastaların yaklaşık %90-95'i, TKI tedavisine yeniden başladıktan sonra başlangıçtaki moleküler düzeylerine geri döner. Daha yeni çalışmalarda ≥ 2 yıl TKI tedavisi almış ve 12 ay MR4.5 sürdürebilmiş KF KML hastalarında dasatinib yada nilotinib kesilmesi sonrası tedavisiz remisyon oranını %44-54 arasında bildirmişlerdir. Bosutinib yada ponatinib kesilmesi sonrası tedavisiz remisyon oranı klinik araştırmalarda henüz değerlendirilmemiştir.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tedavisiz remisyon elde edilen hastalarda 1 yıldan sonra MMR kaybı nadirdir, ancak tüm bu çalışmaların takibinin <10 yıl olması ve geç relapsların olup olmadığı veya ne sıklıkla meydana gelebileceği bilinmediğinden uzun süreli izlem önerilmektedir.



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Mix Fenotipik Akut Lösemi (Mpal) Güncel Tedavileri

Dr. Mehmet Bakırtaş

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

Giriş: Akut lösemi (AL), hematopoietik kök hücrelerin malign dönüşümünün neden olduğu heterojen bir neoplastik hematopoietik hastalıklar grubudur. AL'nin teşhisi ve sınıflandırılması, kemik iliği aspiratlarında blastların \geq %20'sinin varlığında morfoloji, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojiyi entegre eden multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Belirtilen incelemelere dayanarak çoğu AL vakası, akut myeloid lösemi (AML) veya akut lenfoblastik lösemi (ALL) olarak sınıflandırılabilir. Çoklu gelişimsel soyların belirteçlerini gösteren blastlara sahip küçük bir heterojen AL grubuna mix fenotipik akut lösemi (MPAL) denir. Kullanılan tanı kriterlerine ve hastanın yaş dağılımına bağlı olarak MPAL, tüm AL vakalarının %2-5'ini oluşturur. Bu çalışmalar, çoğu seride yaklaşık 1.5:1 gibi hafif bir erkek baskınlığı olan MPAL için geniş bir yaş aralığı göstermiştir. Bu nadir hastalık grubunun adı ve tanı kriterleri, zaman içinde çeşitli değişikliklere uğramıştır. Teşhis yöntemlerindeki ve güncellenen kriterlerdeki gelişmelere rağmen MPAL'nin teşhisi ve sınıflandırılması zordur. Akut lösemnin 3 ana soyu myeloid (AML), B lenfoblastik (B-ALL) ve T-lenfoblastik (T-ALL)'dir.

Bununla birlikte, akut lösemilerin daha tipik olarak diğer soylarla ilişkili protein belirteçlerini anormal bir şekilde ifade etmesi örneğin, myeloid işaretleyicilerin CD13 ve CD33'ün B-ALL veya T-ALL'de görülebilmesi, T/NK hücre işaretleyicileri CD7 ve CD56'nın AML'de bulunması yaygındır. Akut lösemide belirteç ekspresyonunun anormal ve karmaşık kalıpları, soyların tespiti için konsensüs kriterlerine ihtiyaç yarattı.

Ayrıca, çok soylu protein ekspresyonuna sahip lösemiler genellikle kemoterapiye zayıf yanıt verir, bu da bazı çok soylu ekspresyon türlerinin yüksek riskli bir alt grup tanımlayabileceğini düşündürür. Mix fenotipin daha kötü bir prognoza işaret edebileceğine dair önerilen nedenler şunları içerir: Mix fenotip, lösemik kök hücrelerin, yavaş replikasyon nedeniyle kemoresistan olan ilkel multipotent progenitörler olduğunu gösterebilir, bazı mix fenotipik akut lösemiler (MPAL'ler), yüksek düzeyde çoklu ilaca direnç proteinleri ifade eder.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Flow sitometri (FCM), klinik uygulamada blast immünofenotipleme için birincil yöntemdir ve bazı durumlarda immünohistokimya (IHC) ve enzim sitokimyası (EC) da katkıda bulunur.

MPAL'i tanımlamaya yönelik ilk konsensüs yöntemi, Akut Lösemilerin İmmünolojik Karakterizasyonu için Avrupa Grubu (EGIL) tarafından 1995 yılında önerilen algoritmaydı.

EGIL stratejisi, B-hücre, T hücre, ve myeloid soylar ve belirli bir soy ile ne kadar güçlü bir şekilde ilişkili olduğuna bağlı olarak her bir belirteç ağırlıklı bir puan atar (Tablo 1). Bu algoritmayı kullanarak, 1'den fazla soy için 2'den büyük bir puan hesaplandığında bifenotipik (veya trifenotipik) lösemi teşhisi konulur. EGIL yazarları, FCM tarafından pozitifliği, bir izotip kontrolüne kıyasla yüzey belirteçleri için blastların en az %20'sinde ve sitoplazmik belirteçler için en az %10'unda pozitif bir sinyal olarak tanımladı.

Tablo 1. EGIL e göre bifenotipik akut lösemi kriterleri |

Puan	B-hücre serisi	T-hücre serisi	Miyeloid hücre serisi
2	CD79a Cyt IgM Cyt CD22	CD3(cyt/m) Anti-TCR Anti-TCR	Anti-MPO
1	CD19 CD10 Cd20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD65s CD117
0,5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

MPAL için yeni konsensüs kriterleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün Hematopoietik ve Lenfoid Dokuların Tümör Sınıflandırması-6 4. baskısında yayınlandı ve sınıflandırmanın 2016 güncellemesinde esasen değişmeden kaldı. Çok sayıda belirteç ile ayrıntılı bir şekilde oluşturulmuş blast immünofenotipini puanlamaya yönelik EGIL yaklaşımının aksine, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri, B soyu için CD19, T soyu için CD3 ve myeloid soy için miyeloperoksidaz (MPO) üzerinde özellikle vurgu yaparak birkaç temel soy tanımlayıcı belirteci vurgulamaktadır. WHO yaklaşımı daha basittir ancak büyük ölçüde birkaç belirtecin duyarlılığına ve özgüllüğüne dayanır. Ayrıca, WHO sınıflandırması bu anahtar belirteçlerin pozitifliği için eşikler belirtmez ve anlamlı ifadenin tanımına karar vermeyi bireysel laboratuvarlara bırakır.

Tablo 2. WHO ya göre bifenotipik akut lösemi kriterleri |

Miyeloid seri	MPO (flowsitometri, immunohistokimyasal veya sitokimyasal) veya monositik belirteçlerden en az ikisi (NSE, CD11c, CD14, CD64, lizozim)
T-lenfoid seri	Sitoplazmik CD3 veya Yüzeysel CD3 (mikst fenotipik akut lösemide nadirdir)
B-lenfoid seri	Güçlü CD19 ekspresyonu ve CD79a, sitoplazmik CD22, CD10 dan en az birinin güçlü ekspresyonu veya Zayıf CD19 ekspresyonu ve CD79a, sitoplazmik CD22, CD10 dan en az ikisinin güçlü ekspresyonu

Bifenotipik akut lösemi olarak bilinen MPAL alt tipi için tanı kriterlerine odaklanmıştır. Bifenotipik blastlar, 1'den fazla soyun anahtar belirteçlerini birlikte ifade eden tek bir popülasyonu içerir. MPAL'nin diğer ana alt tipi bilineal akut lösemidir. İki farklı blast popülasyonu, her biri farklı akut lösemi soyları için tanı kriterlerini karşılayan 2 grup blast grubundan oluşur. İki soylu MPAL için WHO kriterleri, 2 blast popülasyonunun toplamının çekirdekli hücrelerin en az %20'si olmasını gerektirir. Bazı durumlarda, blast popülasyonlarından biri diğerinden çok daha küçüktür, ancak toplam %20 veya daha fazla olduğu sürece küçük popülasyon için minimum sayı zorunlu değildir. Mevcut WHO sınıflandırmasında, bifenotipik akut lösemi ve bilineal akut lösemnin her ikisi de MPAL olarak sınıflandırılır, çünkü 2 alt tipin klinik görünümü ve genetik özellikleri benzerdir. Bununla birlikte, patoloji raporu, blastların bifenotipik mi yoksa bilineal mi olduğunu belirtmelidir, çünkü bu bilgi, rezidüel veya tekrarlayan hastalık için test yaparken yardımcı olur. Ayrıca, bilineal akut lösemiler, bifenotipik MPAL'den biraz daha kötü bir prognoza işaret eder ve soy değişimi nedeniyle daha yüksek bir indüksiyon başarısızlığı riskine sahiptir. MPAL B / miyeloid, (NOS), MPAL'nin yaklaşık üçte ikisini oluşturur; Philadelphia kromozomu pozitif MPAL vakaların yaklaşık dörtte birini, geri kalanını t(v; 11q23.3) KMT2A-yeniden düzenlenmesi ile MPAL; MPAL T / miyeloid, NOS; ve nadir trifenotipik MPAL vakaları (yani, B- artı T-lenfoid artı miyeloid) oluşturur.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Tedavi: MPAL için sonuçlar genellikle AML ve ALL hastalarının karşılaştırma kohortlarından daha kötüydü. MPAL kohortlarında kötü sonuçlar çoğunlukla; BCR-ABL1 füzyonu, KMT2A yeniden düzenlemeleri ve kompleks karyotip olarak görüldü. Matutes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada , bu seri için genel medyan sağkalım 18 aydı ve 5 yıllık sağkalım %37 idi. Yaş, Ph + liği ve indüksiyon tedavisinin türü sağkalım için önemli ve güçlü belirleyicilerdi. Çocuklar için medyan sağkalım 139 aya karşılık yetişkinler için 11 aydı (P<.001), Ph + için 8 ay, normal karyotipli hastalarda 139 ay, diğer anormallikler için 28 ay ve kompleks karyotip ve MLL yeniden düzenlemesi olanlarda ulaşamadı (P. 002) ve AML bazlı rejimler ile tedavi edilenler için 11 ay ve ALL tipi ilaçlarla tedavi edilenler için 139 aydı. Çoğu çalışmada, hastalar başlangıçta immünofenotip ve morfolojik değerlendirme ile hangi soyun baskın görüldüğüne bağlı olarak B-ALL, T-ALL veya AML için yerel bakım standardı ile tedavi edildi. ALL'ye yönelik kemoterapi alan grup AML'ye yönelik tedavilerden daha iyi bir başlangıç yanıtı gösterdi. Bazı durumlarda, zayıf yanıt verenler AML'ye yönelik tedavilerden ALL'ye yönelik tedavilere (veya tam tersi) geçildi ve hastaların yarısından fazlası ikinci rejimle tam remisyon sağladı. MPAL'deki kök hücre nakli deneyiminin yakın tarihli çalışmaları , ilk tam remisyonda allojenik kök hücre naklinin faydalı olduğunu ve genel sağkalımı artırdığını düşündürmektedir. Maruffi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada , hibrid terapi ile başlamanın, ALL veya AML tedavisi ile karşılaştırıldığında çalışma sonlanım noktalarında tutarlı bir farklılık göstermediği görüldü, ancak derlenmiş vaka serilerinde önemli ölçüde daha kötü sağkalım gösterdi. Bu durum kemoterapi sitotoksitesine bağlandı. Hrusak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada , ALL tipi tedaviye başlayan hastaların sonucunun , AML tipi veya kombine tip (ALL/AML) tedaviye göre 5 yıllık olaysız sağkalım (EFS) açısından daha üstün olduğu görüldü . (5 yıllık EFS, %80 , %36 ve %50). AML ve kombine tip birincil tedaviler arasında önemli bir prognostik farklılık gözlenmedi. Shimizu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 42 Ph+ AL hastasının 13'ü (%31) Ph+MPAL , 27'si (%64) Ph+B-ALL ve ikisi (% 5'i) Ph+ akut miyeloid lösemi olarak kategorize edildi. İlk indüksiyon tedavisinden sonraki tam remisyon oranları, Ph+MPAL ve Ph+B ALL hastaları karşılaştırıldığında (sırasıyla %100 ve %85, P = 0.14) önemli ölçüde farklı değildi. Benzer şekilde, MPAL ve B-ALL grupları karşılaştırıldığında 5 yıllık genel sağkalım (OS) veya hastaliksız sağkalım (DFS) oranlarında anlamlı farklılıklar yoktu (sırasıyla OS: %55 ve %53, P = 0.87 , DFS: sırasıyla %46'ya karşı %42, P = 0,94). Bu bulgular, kemoterapi ile eşzamanlı imatinib uygulamasının Ph+ MPAL hastalarının sonuçlarını Ph+ ALL hastalarında görülen seviyeye yükselttiğini ve bu nedenle bu hastalar için standart tedavi olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Çalışmalarda MRD bazlı yaklaşımlar-postkemoterapi sonrası MRD + anti CD 19 blinatumomab tedavisi , tirozin kinaz inhibitörleri , FLT 3 inhibisyonu ,CAR T Cell tedavileri, Bcl 2 inhibisyonu, MLL bazlı hedef tedaviler çalışılmaktadır.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

Kaynaklar:

1. Trněný M, Čermák J, Klamová H, Šálek C, Cieslar P, Salaj P, Kvasnička J, Písačka M, Gašová Z. Acute leukemias. In: Češka R, et al. Interna. Prague: Triton; 2010. p. 683-8.
2. Weinberg OK, Arber DA. Mixed-phenotype acute leukemia: historical overview and a new definition. *Leukemia* 2010;24:1844-51.
3. Deffis-Court M, Alvarado-Ibarra M, Ruiz-Argüelles GJ, Rosas-López A, Barrera-Lumbreras G, Aguayo-González Á, López-Karpovitch X, López-Hernández M, Velázquez-Sánchez S, Zamora-Ortiz G, Crespo-Solís E. Diagnosing and treating mixed phenotype acute leukemia: a multicenter 10-year experience in México. *Ann Hematol* 2014;93(4):595-601.
4. Borowitz MJ, Bene MC, Harris NL, Porwit A, Matutes E. Acute leukemias of ambiguous lineage. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008. p. 150-5.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
6. Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. *Blood*. 2015;125(16):2477–2485.
7. Sakaki H, Kanegane H, Nomura K, et al. Early lineage switch in an infant acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2009;90(5):653–655.
8. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias: European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783–1786.
9. Yildirim, Aysen Türedi; Gülen, Hüseyin. *Dicle Tıp Dergisi; Diyarbakir* Vol. 42, Iss. 1, (Mar 2015): 89-92.
10. Weir EG, Ali Ansari-Lari M, Batista DA, et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. *Leukemia*. 2007;21(11):2264–2270.
11. Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol*. 2010;149(1):84–92.
12. Wolach O, Stone RM. Mixed-phenotype acute leukemia: current challenges in diagnosis and therapy. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(2):139–145.
13. Maruffi M, Sposto R, Oberley MJ, Kysh L, Orgel E. Therapy for children and adults with mixed phenotype acute leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2018 Jul;32(7):1515-1528. doi: 10.1038/s41375-018-0058-4. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29550836; PMCID: PMC7508489.

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

14. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, Morilla R, Swansbury J, Strobl H, Attarbaschi A, Hopfinger G, Ashley S, Bene MC, Porwit A, Orfao A, Lemez P, Schabath R, Ludwig WD. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 2011 Mar 17;117(11):3163-71. doi: 10.1182/blood-2010-10-314682. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21228332.
15. Hrusak O, de Haas V, Stancikova J, Vagrmanova B, Janotova I, Mejstrikova E, Capek V, Trka J, Zaliova M, Luks A, Bleckmann K, Möricke A, Irving J, Konatkowska B, Alexander TB, Inaba H, Schmiegelow K, Stokley S, Zemanova Z, Moorman AV, Rossi JG, Felice MS, Dalla-Pozza L, Morales J, Dworzak M, Buldini B, Basso G, Campbell M, Cabrera ME, Marinov N, Elitzur S, Izraeli S, Luria D, Feuerstein T, Kolenova A, Svec P, Kreminska O, Rabin KR, Polychronopoulou S, da Costa E, Marquart HV, Kattamis A, Ratei R, Reinhardt D, Choi JK, Schrappe M, Sary J. International cooperative study identifies treatment strategy in childhood ambiguous lineage leukemia. *Blood*. 2018 Jul 19;132(3):264-276. doi: 10.1182/blood-2017-12-821363. Epub 2018 May 2. PMID: 29720486.
16. Shimizu H, Yokohama A, Hatsumi N, Takada S, Handa H, Sakura T, Nojima Y. Philadelphia chromosome-positive mixed phenotype acute leukemia in the imatinib era. *Eur J Haematol*. 2014 Oct;93(4):297-301. doi: 10.1111/ejh.12343. Epub 2014 May 13. PMID: 24750307.
17. Wolach O, Stone RM. Optimal therapeutic strategies for mixed phenotype acute leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2020 Mar;27(2):95-102. doi: 10.1097/MOH.0000000000000570. PMID: 31913151.



2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

<u>Burcu Aslan Candır</u>	4
<u>Tuğçe Nur Yiğenoğlu</u>	4,12
<u>Merih Kızıl Çakar</u>	4,12
<u>Mehmet Sinan Dal</u>	4,12
<u>Fevzi Altuntaş</u>	4,7,12
<u>Ersin Bozan</u>	7
<u>Merih Kızıl Çakar</u>	7
<u>Tuğçe Nur Yiğenoğlu</u>	7
<u>Mehmet Sinan Dal</u>	7
<u>Ferda Can</u>	10,16
<u>Beytullah Altinkaynak</u>	9
<u>İmdat Dilek</u>	10,16
<u>Sema Seçilmiş</u>	12
<u>Dicle İskender</u>	12
<u>Tahsim Yüksel</u>	16
<u>Tekin Güney</u>	16
<u>Sema Akıncı</u>	16
<u>Erkan Erdur</u>	20
<u>Fatih Tay</u>	23
<u>Mustafa Büyükkör</u>	23
<u>Ayşe Ocak Duran</u>	23
<u>Hacer Özdemir Bilginer</u>	29
<u>Koray Aslan</u>	29
<u>Funda Atalay</u>	29
<u>İrem Kalay</u>	30
<u>Çağrı Doğan</u>	30

<u>Fatih Tay</u>	31
<u>Ayşe Ocak Duran</u>	31
<u>Özgen Ahmet Yıldırım</u>	35
<u>Sabite Emine Gökçe</u>	39
<u>Sibel Özdoğan</u>	39,47
<u>Selin Aktürk Esen</u>	41
<u>Özge Doğanay</u>	41
<u>Mehmet Ali Nahit Şendur</u>	41
<u>Doğan Uncu</u>	41,51
<u>Serdar Karakaya</u>	46
<u>Yakup Düzköprü</u>	48
<u>Abdulkadir Koçanoğlu</u>	48
<u>Özlem Doğan</u>	48
<u>Yusuf Açıkgöz</u>	51
<u>Müzeyyen Aslaner Ak</u>	56
<u>Selim Sayın</u>	59
<u>Atakan Tekinalp</u>	70
<u>Mehmet Sezgin Pepeler</u>	71
<u>Semih Başcı</u>	82
<u>Rukiye Arıkan</u>	85
<u>Hilal Alkış</u>	85
<u>İrem Öner</u>	89
<u>Ali Ünal</u>	89
<u>Gülten Korkmaz Akat</u>	93
<u>Jale Yıldız</u>	101
<u>Mehmet Bakırtaş</u>	107

2. ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ

4-6 Şubat 2022 - Ankara Sheraton Hotel - HİBRİT

