46. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

SANAL KONGRE

Bildiri Özetleri
Sözel Bildiriler

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-01 Referans Numarası: 126

AKUT MYELOİD LÖSEMİNİN ŞİMERİK ANTİJEN RESEPTÖR T HÜCRE İLE TEDAVİSİNDE ÇOKLU ANTİJEN HEDEFLEME STRATEJİSİ

Pinar Ataca Atilla, Katie Mckenna, Haruko Tashiro, Norihiro Watanabe, Maksim Mamonkin, Malcolm Brenner, Erden Atilla

Baylor College Of Medicine Center For Cell And Gene Therapy

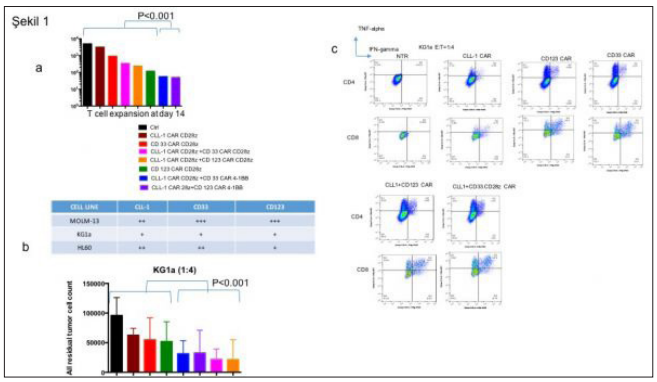
Giriş: Kimerik Antijen Reseptör T (CAR T) hücreleri ile tek bir lösemi ilişkili antijeni hedefleyerek akut myeloid lösemiyi (AML) güvenli ve etkili bir şekilde tedavi etme çabaları sınırlı başarı elde etmiştir. Bu çalışmada, iki farklı AML ile ilişkili antijene yönelik kimerik antijen reseptörünün çoklu ekspresyonunun, tümör eradikasyonunu arttırıp arttırmayacağını ve myeloid antijenlerin heterojen ekspresyonunun olduğu nüksleri engelleyeyip engellemeyeceğini belirledik.

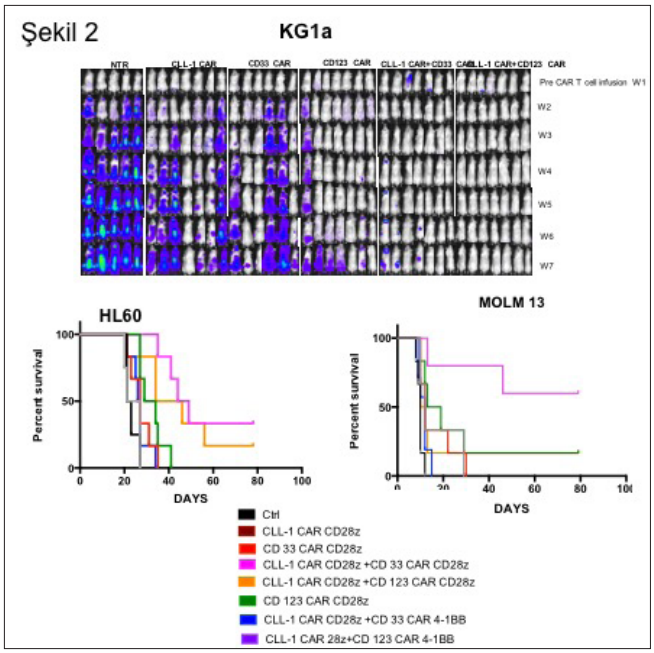
Yöntem ve Gereçler: Bu deneylerde tarafımızca çeşitli klonlama yöntemleriyle oluşturulan CD123 ve CD33 hedeflerine yönelik 4-1BBz veya CD28z ek uyarıcı bölgeleri içeren CAR T hücrelerin şu anda klinik çalışması devam eden CLL-1.CD28z.CD8 CAR T hücreleriyle ko-transdüksiyonu gerçekleştirilmiştir (NCT04219163). T hücrelerin hücre kültüründe ekspansiyonları takip edilip fenotipleri ve transdüksiyon etkinliği flow sitometrik olarak belirlenmiştir (Gallios, Beckman Coulter). Elde edilen CAR yapılarının aktive T hücrelerindeki işlevselliklerini karşılaştırmak için THP-1, HL60, Molm 13 ve KG1a hücre kültürlerinde çeşitli efektör:hedef oranlarında sitotoksisite analizi yapılmıştır. In vivo agresif tümör modellerinde (HL60,Molm13 ve KG1a) NOD.SCID IL-2Rg-/-3/GM/SF (NSGS) fareler tumor engraftmanı yapıldıktan sonra 6. günde CAR T hücreleri enjekte edilmiştir. Anti-tümor aktivite bioluminesans (IVIS, Perkin Ermer) görüntüleme ile ölçülmüştür.

Sonuçlar: Yüksek seviyelerde gen transferi ve ekspresyonu hem tekli (CD33.4-1BBζ, CD123.4-1BBζ, CD33.CD28ζ, CD123.CD28ζ, CLL-1 CAR) hem de ko-transdüksiyonla CD33/CD123.4-1BBζ or CD33/CD123.CD28ζ) elde edilmiştir. Ancak tekli transdüksiyondaki toplam CAR ekspresyonu %70-80 iken ko-trandüksiyonlarda bunun biraz altındadır (%60-70). CD28 ko-stimülatör yapı içeren CAR'lar CAR spesifisitesinden bağımsız olarak 41BB ko-stimülatör yapı içeren CAR'lara göre daha hızlı ekspanse olmuştur (p <0.001)(Şekil 1a). Efektör: Hedef oranı 1:4 olan 72 saatlik sitotoksisite çalışmalarında çoklu antijen hedefleme stratejisiyle sadece CLL-1 CAR T hücrelerden daha fazla antitümor etki gösterilmiştir. Dual ekspresyonun en fazla yarar sağladığı durum hedef antijenlerin az olarak sentezlendiği hücre serileridir (ör. KG1a düşük düzeyde CD123, CD33 ve CLL-1 ekspresyonuna sahiptir (Şekil 1b). Residüel tümörde antijen kaçağı tespit edilmemiştir. Mekanik olarak, çift ekspresyon, herhangi bir tümöre maruz kalındığında tek CAR T hücrelerine kıyasla daha yüksek pCD3ζ seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Artan pCD3ζ seviyeleri hem CD4 hem de CD8 T hücre popülasyonlarında artmış CAR T hücre degranülasyonu (CD107a ekspresyonu ile değerlendirilmiştir) ve artmış TNFα ve IFNγ üretimi ile bağlantılı olarak bulunmuştur (p <0.001, Şekil 1d). In vivo, CD123/CD33.CD28ζ and CLL-1 CAR T hücreleri ile çoklu hedefleme, hedef antijenlerin çeşitli seviyelerini ekprese eden hücre serilerinde (KG1a, MOLM13 ve HL60) tümör kontrolünü sağlayıp, hayvanlardaki sağkalımı iyileştirmiştir (Şekil 2).

Sonuçlar: CD123/CD33.CD28ζ and CLL-1 CAR T hücreleri ile çoklu hedefleme, CD3ζ'nin daha fazla fosforilasyonu ile ilişkili CAR T hücre aktivasyonunu iyileştirerek, gelişmiş efektör fonksiyonu ile tümör kontrolünü sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, şimerik antijen reseptör T hücre, çoklu antijen hedefleme





■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-02 Referans Numarası: 100

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİ KESME KARARINDA KEMİK İLİĞİNDEKİ LÖSEMİK KÖK HÜCRE VARLIĞININ ÖNEMİ

Osman İlhan[1], Zehra Narlı Özdemir[2], Ayşenur Arslan[3], Müfide Okay[4], Şenay İpek[1], Klara Dalva[1], Güray Saydam[3], Celalettin İbrahim Haznedaroğlu[4]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*
[3]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
[4]*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: Kronik miyelositer lösemi hastalarının yaklaşık yarısı, birkaç yıl süre ile derin moleküler yanıt (MMR) elde ettikten sonra almakta oldukları tirozin kinaz inhibitörü (TKI) kesilerek tedavisiz remisyonda (TFR) kalabiliyorlar. Ancak TFR çalışmalarına katılan hastaların önemli bir kısmı MMR' ye ulaşmış olsalar bile moleküler nüks yaşıyor1. Kemik iliğinde sebat eden KML lösemik kök hücreleri (LSCs) bu nükslerden sorumlu olabilir2,3. Bu çalışmada (NCT04104035) özellikle MMR elde edilen KML hastalarında periferik kanda ve eş zamanlı kemik iliğinde KML lösemik kök hücre varlığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Ağustos 2019- Ağustos 2020 tarihleri arasında 38 kronik faz KML hastası dahil edildi. Tüm hastalardan çevre kanı (PB) örneği alındı ve 34 (%89,5) hastaya kemik iliği (BM) aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Hastaların demografik verileri, tam kan sayımı, çevresel kanda BCR-ABL IS düzeyi, almakta oldukları TKI çeşidi ve süresi kayıt altına alındı. Hücreler AÜTF Hematoloji Laboratuvarında Navios 2 (3 laser-10 colors, Beckman Coulter) cihazı ile elde edildi. KML lösemik kök hücresi, KML kök hücresi biyobelirteçleri olabilen

CD45$^+$ / CD34$^+$ / CD38$^-$ /CD26$^+$ moleküllerinin kombinasyonu ile tanımlandı. CD26-RPE, CD45-Krome Orange, CD34-PC7, CD38-APC-Alexa Fluor 750 kitleri kullanıldı ve Kaluza (Beckman Coulter) yazılımı ile analiz edildi. Tüm örneklerde 1.000.000 hücre sayıldı. CD26 ifade eden CD45$^+$ / CD34$^+$ / CD38$^-$ hücreler KML lösemik kök hücre (CD26 + LSC) olarak kabul edildi[4,5] (Figure 1).

Sonuçlar: Ortanca yaşı 49 yıl (26-87 yıl) olan 23 (%60,5) erkek, 15 (39,5%) kadın toplam 38 kronik faz KML hastası dahil edildi. Yedi (%18,4) hasta yeni tanı KML iken 19 (%50) hastada TKI tedavisi altında BCR-ABL pozitif hematopoez vardı. Hastaların 12 (%31,6) tanesi MMR hedefine ulaşmıştı. Yeni tanı hastalarda ortanca BCR-ABL, ortalama PB LSC ve ortalama BM LSC sırasıyla 56.332 IS (37.405-83.414 IS), 237.5 LSC/µL (16-737.5 LSC/µL) ve 805 LSC/10^6 hücre (134.6-2470 LSC/10^6 hücre) saptandı. BCR-ABL pozitif hematopoezi olan vakalarda ortanca BCR-ABL, ortalama PB LSC ve ortalama BM LSC sırasıyla 11.3 IS (0.024-147.690 IS), 14.2 LSC/µL (0-248.7 LSC/µL) ve 143.5 LSC/10^6 hücreydi (9-455.2 LSC/10^6 hücre). MMR hedefine ulaşmış hastalarda çevre kanında hiç KML lösemik kök hücresi tespit edilmedi. Kemik iliği LSC miktarı 281.1 LSC/10^6 hücre (3.1-613.7 LSC/10^6 hücre) bulundu (Tablo 1). Yeni tanı, TKI altında BCR-ABL hematopoezi pozitif olan ve MMR elde etmiş hastaların çevre kanı LSC miktarı karşılaştırıldığında, gruplar arası anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Ortanca TKI kullanım süresi 12 aydı (0-185 ay). On dört (%41,2) hasta 1. kuşak, 19 (%55,9) hasta 2. kuşak TKI kullanıyordu. MMR ile takip edilen 12 hastanın kemik iliği LSC miktarları 1. ve 2. kuşak TKI kullanımı açısından benzer saptandı ($p>0.05$).

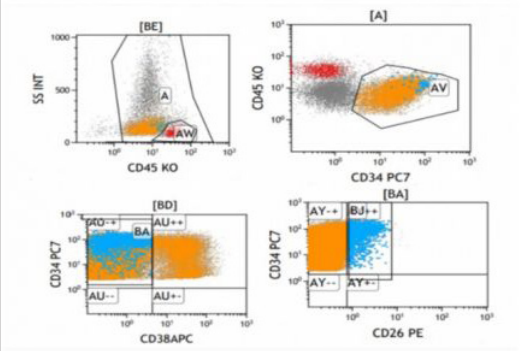
Tartışma: Çalışmamızda TKI tedavilerinin çevre kanında KML lösemik kök hücresi miktarını azaltma/yok etme konusunda etkin olduğunu, ancak kemik iliğinden KML kök hücresini eradike etmede yetersiz kaldıklarını gösterdik. TKI tedavileri ile BCR-ABL pozitif hematopoez etkin bir şekilde baskılanmasına rağmen, KML lösemik kök hücresi kemik iliğinde varlığını sürdürmektedir. Bu nedenle TFR' yi sağlamak ve sürdürmek için TKI kesilmeden önce kemik iliği örneklerinde KML lösemik kök hücresinin araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: kronik miyelositer lösemi, lösemik kök hücre, major moleküler yanıt

Kaynaklar

1. Mahon FX. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017 Dec 8;2017(1):102-109.
2. M. Houshmand et al. Chronic myeloid leukemia stem cells. Leukemia (2019) 33:1543–1556.
3. Tessa L. Holyoake and David Vetrie. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. Blood 2017 Mar 23;129(12):1595-1606.
4. Bocchia M, Sicuranza A, Abruzzese E, Iurlo A, Sirianni S, et al. Residual Peripheral Blood CD26(+) Leukemic Stem Cells in Chronic Myeloid Leukemia Patients During TKI Therapy and During Treatment Free Remission. Front Oncol. 2018 May 30;8:194.
5. Ozdemir ZN, Uslu A, Toprak SK, Topcuoglu P, Dalva K, Ilhan O. Investigating the Presence of Chronic Myeloid Leukemia Leukemic Stem Cells (CML LSCs) in Patients with Tyrosine Kinase Inhibitors Who Achieved Cytogenetic / Molecular Response. Hem Disease Therapies: August 2018, JHDT-116.

Figür 1: KML lösemik kök hücresi (CD45+/CD34+/CD38−/CD26+)



Tablo 1: KML lösemik kök hücresinin değerlendirilmesi

	N (%)	BCR-ABL (IS)	PB LSC (LSC/µL)	BM LSC (LSC/10^6 hücre)
Yeni tanı (min-max)	7 (%18.4)	56.332 (37.405-83.414)	237.5 (16-737.5)	805 (134.6-2470)
TKI altında BCR-ABL+ hematopoez (min-max)	19 (%50)	11.3 (0.024-147.690)	14.2 (0-248.7)	143.5 (9-455.2)
TKI altında MMR (min-max)	12 (%31.6)	Negatif	0	281.1 (3.1-613.7)

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-03 Referans Numarası: 67

KÖK HÜCRE ÜRÜNÜNDEKİ CD34+ HÜCRE ALT GRUPLARI VE ENGRAFMAN İLE İLİŞKİSİ

Gizem Ertepe Küçükgöde[1], Şenay İpek[2], Yasin Yıldırım[3], Melih Gaffar Gözükara[4], Klara Dalva[5], Güldane Cengiz Seval[6], Sinem Civriz Bozdağ[6], Selami Koçak Toprak[6], Meltem Kurt Yüksel[6], Osman İlhan[6], Pervin Topçuoğlu[6]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Akım Sitometri Laboratuvarı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aferez Ünitesi, Ankara, Türkiye
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye
[6]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Kök hücre nakli sonrası hematolojik iyileşme, greftin içindeki CD34 + hücre miktarına bağlıdır. Bu çalışmanın amacı, üç farklı mobilizasyon rejiminin (G-CSF'ye karşı Kemoterapi + G-CSF'ye karşı Plerixafor) CD34 alt grupları üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Ek olarak, mobilizasyon rejimlerinin ve CD34 alt gruplarının engrafman kinetiği üzerindeki etkisini de değerlendirdik.

Yöntem: Her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan ve kurumsal inceleme kurulları protokolü onayladıktan sonra, otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) planlanan, multipl miyelom (MM) ve Lenfoma tanılı toplam 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı: G-CSF (n=9), Kemoterapi+ G-CSF (n=9), Plerixafor (n=9). Mobilizasyonun ardından 7-AAD, CD34 ve alt grupları (CD45 / CD45RA / CD133 / CD10 / CD19 / CD38 / CD7 / CD33 / CD3) aferez yöntemi ile toplanan kan ürününde akım sitometri ile analiz edildi. Üç farklı mobilizasyon rejiminin CD34 alt grupları üzerindeki etkisi değerlendirildi. OPKHN uygulanan 22 hastada trombosit ve nötrofil engrafman kinetikleri izlendi ve CD34 alt tiplerinin engrafman kinetikleri üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 14 kadın (%51,9) ve 13 erkek (%48,1) dahil edildi. Ortanca yaş 53 yıl (aralık: 26 - 68 yıl) ve ortanca vücut ağırlığı 76 kg (aralık: 52 - 125 kg) idi. 8 hasta (%25.9) lenfoma, 19 hasta (%70.4) MM tanılı idi. Ortanca aferez seans sayısı 2 idi (aralık: 1-3). Kök hücre toplanmasından önce, ortanca pCD34 sayısı GCSF grubunda (ortanca: 88 / uL) Plerixafor grubundan (ortanca: 36 / uL) daha yüksekti ($p = 0.03$). G-CSF kolunda toplanan MPP, LMPP ve EMP'nin ortancaları daha yüksek iken, Plerixafor kolunda toplanan geç GMP'nin ortancası daha yüksekti (Tablo 1). Tüm gruplarda MLP ve BLP alt tipleri nadirdi ya da hiç görülmedi (ortanca değerler: 0). Çalışma kohortumuzda 27 hastadan 22'sine (%81.5) OPKHN uygulandı. Üç farklı mobilizasyon rejimlerinde nötrofil ve trombosit engrafman günleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p> 0.05$). Verilen MPP, LMPP, GMP ve geç GMP hücre seviyeleri ile nötrofil engrafmanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Verilen MPP ve EMP hücre seviyeleri ile trombosit engrafmanı arasında önemli bir korelasyon bulunmadı. CD34 + hücre alt tiplerinin akım sitometrisi ile değerlendirilmesinin hasta başına maliyeti yaklaşık 250 ABD Doları tutarında idi. **Sonuçlar:** Tek başına G-CSF ile daha öncül progenitör hücreler mobilize olurken, plerixafor zayıf mobilizer hastalarda Geç GMP'yi mobilize ederek daha kararlı hücrelere doğru kaymıştır. Literatür verilerini destekler şekilde, üç farklı mobilizasyon rejimi de periferik kanda yeterli MLP ve BLP sağlamadı. Verilen CD34 + hücre alt grupları erken engrafman kinetiklerini etkilemedi. Bu nedenle, CD34 + hücre alt gruplarının incelenmesi, günlük uygulamada maliyet etkin değildir. Sonuç olarak, daha büyük ve homojen hasta popülasyonlarıyla gelecekte yapılacak prospektif randomize çalışmalarla sonuçlarımızın desteklenmesi gerekmektedir.

Bildirim: Hiçbir potansiyel çıkar çatışması olmamıştır. Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir. (15B0230007)

Anahtar kelimeler: Mobilizasyon, Plerixafor, CD34 alt grupları

Tablo 1. Üç Farklı Mobilizasyon Rejiminde CD34 ve Alt Gruplarının Karşılaştırılması

CD34+ Hücreler ve Alt Grupları	Mobilizasyon Rejimleri	n	Ortanca Değer
Total CD34+ hücreler/µl	G-CSF	9	**1056,73/µl (116,75-2731,32)***
	KT+G-CSF	9	850,04/µl (357,86-1818,70)
	Plerixafor	9	471,58/µl (168,84-1357,38)
Total MPP+ hücreler/µl	G-CSF	9	**535,89/µl (0-935,41)***
	KT+G-CSF	9	395,85/µl (0-1256,82)
	Plerixafor	9	224,98/µl (0-864,52)
Total LMPP+ hücreler/µl	G-CSF	9	**48,70/µl (0-116,93)***
	KT+G-CSF	9	18,91/µl (0-40,48)
	Plerixafor	9	21,10/µl (9,96-,63,70)
Total EMP+ hücreler/µl	G-CSF	9	**154,98/µl (0-285,99)***
	KT+G-CSF	9	70,68/µl (0-228,85)
	Plerixafor	9	50,06/µl (0-144,09)
Total GMP+ hücreler/µl	G-CSF	9	97,41/µl (11,68-694,42)
	KT+G-CSF	9	**132,38/µl (29,82-450,98)***
	Plerixafor	9	81,81/µl (33,38-410,37)
Total geç GMP+ hücreler/µl	G-CSF	9	0/µl (0-779,33)
	KT+G-CSF	9	0/µl (0-36,35)
	Plerixafor	9	**33,37/µl (0-86,45)***
Total MLP+ hücreler/µl	G-CSF	9	0/µl (0-73,06)
	KT+G-CSF	9	0/µl (0-45,52)
	Plerixafor	9	0/µl (0-95,56)
Total BLP+ hücreler/µl	G-CSF	9	0/µl (0-10,36)
	KT+G-CSF	9	0/µl (0-0)
	Plerixafor	9	0/µl (0-0)

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-04 Referans Numarası: 191

INTRAUTERİN GELİŞİM GERİLİĞİNE YOL AÇAN GEBELİKLERDE KORD KANINDA MAIT VE ILC HÜCRELERİNİN İNCELENMESİ

Yeşim Haliloğlu[1,2], Alper Özcan[3], Şerife Erdem[1,2], Zehra Büşra Azizoğlu[1,2], Ayten Biçer[1,2], Özcan Yeniay Özarslan[4], Ömer Kılıç[4], Fatma Zehra Okuş[1,2], Halit Canatan[1], Musa Karakükçü[3], Semih Zeki Uludağ[5], Mehmet Serdar Kütük[6], Ekrem Ünal[3], Ahmet Eken[1,2]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı
[2]Betül Ziya Eren Genom Ve Kök Hücre Merkezi (genkök)
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Ana Bilim Dalı
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı
[6]Bezmi Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada, İntauterin Gelişim Geriliğine yol açan gebelik hastalılarından Morbidly Adherant Placenta (MAP), Gebelik Hipertansiyonu (HT) ve Gestasyonel Diyabetli (DM) annelerden alınan kordon kanında MAIT (Mucosal Associated Invariant T Cell) hücreleri ve İnnate Lenfoid hücreleri (ILC) karakterize edilmiş intrauterin gelişme geriliği ile bu hücrelerin sayı ve aktivasyon durumları arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Kordon kanından Periferik kan mononükleer hücreler (PBMCs) Ficol-Paque kullanılarak izole edildi. Hücreler %10 FBS içeren medium içinde çözülüp sayıldı. Hücreler yüzey boyaması için ayrıldı. MAIT hücreleri CD3+CD4-/+CD8-/+CD161+TCRVa7.2+TCR TCRγδ- popülasyonu olarak tanımlanmış flow sitometride gate (kapılar) alınarak tespit edilmiştir. Ayrıca hücreler PMA/Ionomycin ve Golgi Plug ile 4 saat uyarılarak intraselüler hücre boyaması yapılmış ve IFN-g ve TNF-a ve Granzim B üretimleri kantifiye edilmiştir. Total ILC ler CD3- Lineage- CD161+ CD127+ populasyonu, ILC subsetleri ise ILC1 c-Kit+CRTH2-, ILC2s CRTH2+, ILC3s as c-Kit+CRTH2- olarak kapılanmıştır.

Bulgular: HT hastası gebelerin kordon kanında kontrolle kıyaslanınca, Lenfosit sayısında ve IFN-g+ CD4+ ve CD8+ MAIT hücreleri absolut sayılarında artış gözlemlenmiştir. Kontrol ile kıyaslandığında MAP grubunda, Total MAIT absolut sayısında CD8+ MAIT sayısında, IFN-g+ CD8+ MAIT hücre absolut sayılarında MAP grubunda artış gözlenmiştir. Ayrıca DM grubu, kontrol ile karşılaştırıldığı zaman CD4+ ve CD8+ MAIT yüzdeleri ve IFN-g yüzdeleri artmıştır. ILC ve ILC3 subseti ise HT grubunda artış göstermiştir.

Sonuç: Yapılan bu çalışma ile intrauterin gelişim geriliğine neden üç farklı hastalık ile kordon kanındaki MAIT hücreleri arasındaki ilişki incelenmiş, MAP, HT ve DM gruplarındaki gebelerde kordon kanındaki hücre miktar ve sitokin üretimleri gelişim geriliğine neden bu patolojik durumlarda kendi aralarında farklılık göstermekle birlikte MAIT hücrelerinin HT ve MAP grubunda arttığı bulunmuştur. Total ILC ve HT grubunda artış göstermiştir. IUGR hastarında MAIT ve ILC hücre aktivitesi hastalık patogenezine katkıda bulunabileceğinden daha detaylı mekanistik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır

Anahtar kelimeler: İntrauterin Gelişim Geriliği, Mucosal Associated Invariant T (MAIT) hücreleri, İnnate lenfoid hücreleri (ILC), Morbidly Adherant Placenta (MAP), Gebelik Hipertansiyonu (HT) ve Gestasyonel Diyabet (DM)

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-05 Referans Numarası: 235

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ENGRAFTMAN SÜRECİNDE TH22 HÜCRELERİNİN ROLÜ

Melike Ulubahşi[1], Ozan Salim[1], Turgay Ulas[2], Deniz Ekinci[1], Orhan Kemal Yücel[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: IL-22 salgılayan hücrelerin, bir CD4+ T lenfosit alt tipi olduğu ve özellikle Th22 ve Th17 hücrelerinin bu sitokini salgıladığı bilinmektedir. Th22 hücrelerinin enfeksiyon, kronik inflamasyon, tümör gelişimi, otoimmün hastalık patogenezi ve hücre gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, hematopoietik kök hücre nakli olan hastalarda IL-22 taşıyan hücrelerin rolü ve sayısı bilinmemektedir. Bu çalışmada, IL-22, IL-17, TNF-α ve IFN-γ taşıyan dolaşımdaki hücrelerin sayısı, hematopoietik kök hücre nakli öncesi ve engraftman sırasında araştırılmıştır.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Kök Hücre Nakli Ünitesinde Temmuz-Aralık 2019 tarihleri arasında multiple myelom (6 hasta), B hücreli akut lenfoid lösemi (1 hasta), akut myeloid lösemi (1 hasta), non-hodgkin lenfoma (1 hasta) ve gestasyonel trofoblastik tümör (1hasta) tanıları ile ardışık otolog veya allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan toplamda 10 hasta çalışmaya dahil edildi. Hücrelerin; PMA, iyonomisin ve monensin ile uyarımına takiben hasta ve kontrol grubunda, CD3 ve CD4 double pozitif T hücrelerinde; IL-22, IL-17A, TNF-α ve IFN-γ taşıyan mutlak lenfosit sayıları akan hücre ölçer ile belirlendi.

Bulgular: Hasta grubunda kontrol grubuna göre IL-22, IL-17A, TNF-α ve IFN-γ taşıyan mutlak lenfosit sayıları anlamlı düşük saptandı (Tablo 1). Ayrıca engraftman döneminde de bu düşüklüğün devam ettiği görüldü. Diğer taraftan hasta grubunda, kök hücre infüzyonu günü (0.gün) ile engraftman dönemindeki sitokin taşıyan mutlak hücre sayıları karşılaştırıldığında, her ne kadar engraftman dönemindeki sitokin taşıyan mutlak lenfosit sayılarında artış görünse de IFN-ɣ taşıyanlar dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Sonuç: Çalışmamızda, IL-22, IL-17A, TNF-α ve IFN-γ gibi sitokinleri taşıyan mutlak lenfosit sayılarının hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu saptandı, ayrıca hasta grubunda engraftman döneminde bu sayıların, her ne kadar artmış olsa da istatistiksel anlamlı artmadığı ve benzer kaldığı gözlendi. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması en önemli dezavantajdı. Bu nedenle bir taraftan çalışmamıza yeni hasta almaya devam ederken, bu konuyu aydınlatacak daha geniş ölçekli prospektif çalışmalara da ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, Sitokinler, Engraftman, TH22 hücreler

Tablo 1 Hasta ve kontrol grubu mutlak lenfosit sayısı karşılaştırma tablosu

	Hasta	*Kontrol*	*p*
IL22 (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	1,37 (,08-5,76)	24,31 (7,66-77,22)	<0.001
IL17A (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	2,39 (,08-2754,00)	27,86 (7,19-59,64)	0.017
IFN-ɣ (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	1,60 (,08-17,46)	26,43 (5,75-72,39)	<0.001
TNF-α (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	2,14 (,08-23,28)	17,11 (3,83-57,91)	<0.001

Tablo 2. Hasta grubu 0. gün ve engraftman günü mutlak lenfosit sayısı karşılaştırma tablosu

	0. gün	*Engraftman günü*	*p*
IL22 (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	1,37 (,08-5,76)	4,28 (,12-54,94)	0.139
IL17A (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	2,39 (,08-2754,00)	4,49 (,20-71,83)	0.575
IFN-ɣ (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	1,60 (,08-17,46)	7,74 (,18-45,76)	0.047
TNF-α (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	2,14 (,08-23,28)	10,43 (,22-12457,00)	0.059

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-06 Referans Numarası: 24

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA NÜKLEOFOSMİN MUTASYONU MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK TAKİBİNDE YOL GÖSTERİCİMİDİR

Edip Hayzaran[1], Zehra Narlı Özdemir[2], Klara Dalva[3], Güldane Cengiz Seval[3], Muhit Özcan[3], Önder Arslan[3], Pervin Topçuoğlu[3], Selami Koçak Toprak[3], Meltem Kurt Yüksel[3], Meral Beksaç[3], Günhan Gürman[3], Taner Demirer[3], Sinem Civriz Bozdağ[3]

[1]S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi
[2]Ankara Şehir Hastanesi,
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut myeloid lösemi (AML) genetik olarak oldukça heterojen bir hastalık olup, AML vakalarının yaklaşık üçte birinde Nükleofosmin (NPM1) geninin ekzon-12 bölgesinde meydana gelen mutasyonlar izlenmektedir. NPM1 transkriptlerin sayısı ile tedaviye yanıt arasında yakından ilişki olduğu görülmüştür. Çalışmalar NPM1 mutasyonu bulunan AML hastalarında moleküler ölçülebilir kalıntı hastalık (MRH) izleminin bağımsız prognostik önemini desteklemektedir. Bu çalışmada tanıda NPM1 mutasyonu saptanmış AML hastaları incelenerek MRH takibinde NPM1'in rolünü ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2010-2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hematoloji Bilim Dalı Kliniğinde AML tanısı almış olup, tanıda NPM1 geni pozitif saptanmış, kemoterapi alan ve 18 yaşından büyük olan 83 hasta dahil edildi. Hastaların tedavi sürecindeki farklı zaman noktalarında yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsi örnekleri kullanılarak MRH açısından tetkik edilmiş olan akım sitometri incelemeleri ile eş zamanlı NPM1 kopyalarının değişimi analiz edildi.

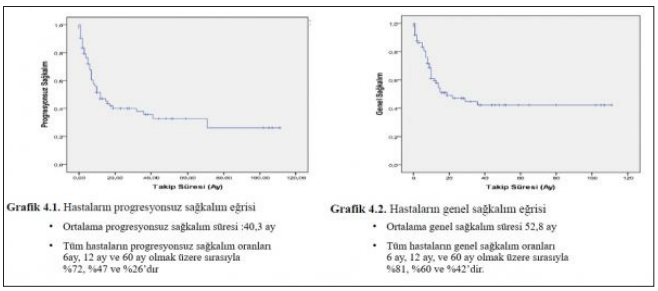
Bulgular: Tanı anı ile indüksiyon tedavisi sonu NPM1 değişiminin MRH varlığı ile ilişkisinin incelenmesinde, 1,39 log NPM1 azalmasının olmaması 9,4 duyarlılık, %75 özgüllük ile MRH varlığını işaret etmektedir. Tanı anı ile 2. konsolidasyon tedavisi sonu NPM1 değişiminin MRH varlığı ile incelenmesinde, 2,08 log NPM1 azalmasının olmaması %81,8 duyarlılık, %80 özgüllük ile MRH varlığını işaret etmektedir. Tanı anı ile 4. konsolidasyon tedavisi sonu NPM1 değişiminin MRH varlığı ile ilişkisinin incelenmesinde, 3,202 log NPM1 azalmasının olmaması %95,5 duyarlılık, %87,5 özgüllük ile MRH varlığını göstermektedir. Tanı - 4. konsolidasyon sonrası ≥3,202 log NPM1 düzeyinde azalma olan hastaların ortalama genel sağkalımının, azalma izlenmeyen hastalara kıyasla daha uzun olduğu gösterildi. Ek olarak hastaların 5 yıllık progresyonsuz ve genel sağkalım oranları sırası ile %26 ve %42 idi ve FLT-ITD pozitifliğinin prognozu anlamlı olarak olumsuz etkilediği saptandı.

Sonuç: NPM1 mutasyonu olan AML hastalarında ölçülebilir kalıntı hastalık takibinde NPM1 transkriptlerinin log değişimlerini kullanarak izlemin yapılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Leukemia, Myeloid, Acute, Neoplasm, Residual, nucleophosmin,

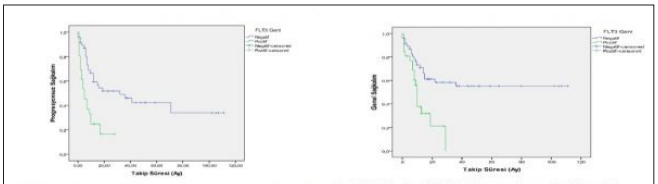
Kaynaklar

1. Shallis, R.M., et al., Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Blood reviews, 2019.
2. Lowenberg, B., J.R. Downing, and A. Burnett, Acute myeloid leukemia. New England Journal of Medicine, 1999. 341(14): p. 1051-1062.
3. Chang, J. and M. Olson, Structure of the gene for rat nucleolar protein B23. Journal of Biological Chemistry, 1990. 265(30): p. 18227-18233.
4. Colombo, E., et al., Nucleophosmin is required for DNA integrity and p19Arf protein stability. Molecular and cellular biology, 2005. 25(20): p. 8874-8886.
5. Grisendi, S., et al., Role of nucleophosmin in embryonic development and tumorigenesis. Nature, 2005. 437(7055): p. 147.
6. Ye, K., Nucleophosmin/B23, a multifunctional protein that can regulate apoptosis. Cancer biology & therapy, 2005. 4(9): p. 918-923.
7. Falini, B., et al., Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. New England Journal of Medicine, 2005. 352(3): p. 254-266.
8. Falini, B., et al., Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. Blood, 2006. 109(3): p. 874-885.
9. Estey, E. and H. Döhner, Acute myeloid leukaemia. The Lancet, 2006. 368(9550): p. 1894-1907.
10. Döhner, H., et al., Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood, 2017. 129(4): p. 424-447.



Grafik 4.1. Hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi
- Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi :40,3 ay
- Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım oranları 6ay, 12 ay ve 60 ay olmak üzere sırasıyla %72, %47 ve %26'dır

Grafik 4.2. Hastaların genel sağkalım eğrisi
- Ortalama genel sağkalım süresi 52,8 ay
- Tüm hastaların genel sağkalım oranları 6 ay, 12 ay, ve 60 ay olmak üzere sırasıyla %81, %60 ve %42'dir.

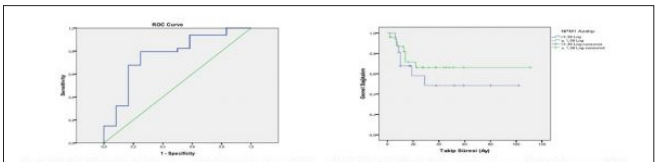


Grafik 4.3. Hastaların FLT3 ITD durumuna göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

Grafik 4.4. Hastaların FLT3 ITD durumuna göre genel sağkalım eğrisi

- FLT3 ITD - olanlarda ort. progresyonsuz sağkalım 50,9ay
- FLT3 ITD + olanlarda ort. progresyonsuz sağkalım 9,1ay

- FLT3 ITD – olanlarda ort. genel sağkalım 65,9ay
- FLT3 ITD + olanlarda ort. genel sağkalım 12,8ay

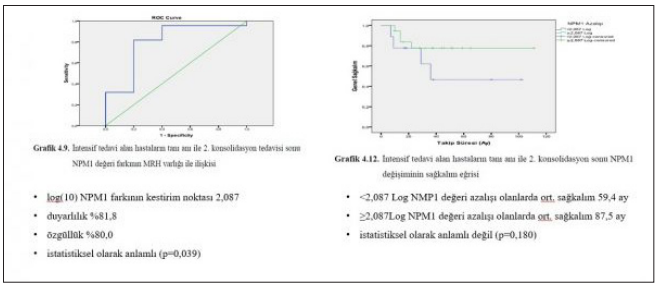


Grafik 4.8. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile indüksiyon tedavisi sonu NPM1 değeri farkının MRH varlığı ile ilişkisi

Grafik 4.11. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile indüksiyon sonu NPM1 değişiminin sağkalım eğrisi

- log(10) NPM1 farkının kestirim noktası 1,39
- duyarlılık%79,4
- özgüllük %75,0
- istatistiksel olarak anlamlı (p=0,007)

- <1,39 Log NMP1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 56,7 ay
- ≥1,39 Log NPM1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 76,9ay
- istatistiksel olarak anlamlı değil (p=0,318)

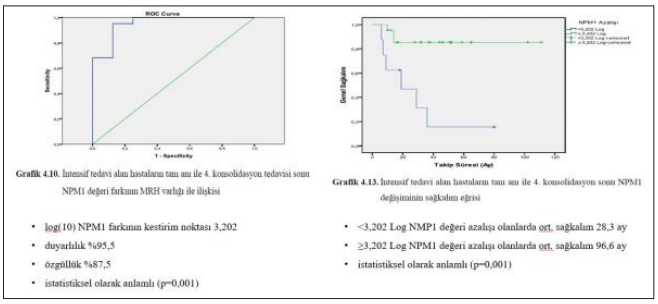


Grafik 4.9. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile 2. konsolidasyon tedavisi sonu NPM1 değeri farkının MRH varlığı ile ilişkisi

Grafik 4.12. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile 2. konsolidasyon sonu NPM1 değişiminin sağkalım eğrisi

- log(10) NPM1 farkının kestirim noktası 2,087
- duyarlılık %81,8
- özgüllük %80,0
- istatistiksel olarak anlamlı (p=0,039)

- <2,087 Log NMP1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 59,4 ay
- ≥2,087Log NPM1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 87,5 ay
- istatistiksel olarak anlamlı değil (p=0,180)



Grafik 4.10. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile 4. konsolidasyon tedavisi sonu NPM1 değeri farkının MRH varlığı ile ilişkisi

Grafik 4.13. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile 4. konsolidasyon sonu NPM1 değişiminin sağkalım eğrisi

- log(10) NPM1 farkının kestirim noktası 3,202
- duyarlılık %95,5
- özgüllük %87,5
- istatistiksel olarak anlamlı (p=0,001)

- <3,202 Log NMP1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 28,3 ay
- ≥3,202 Log NPM1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 96,6 ay
- istatistiksel olarak anlamlı (p=0,001)

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-07 Referans Numarası: 190

AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA ATRA VE ARSENİK İLE ATRA VE İDARUBİSİN TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Serhat Çelik[1], Ali Ünal[1], Ruveyda Şahin[2], Zeynep Tuğba Güven[1], Mustafa Baydar[1], Muzaffer Keklik[1], Mustafa Çetin[1], Leylagül Kaynar[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Giriş: Akut promiyelositik lösemi(APL), hem biyolojik hem de klinik olarak farklı bir akut miyeloid lösemi(AML) varyantıdır. Her ne kadar koagülapati nedenli kanamaya bağlı mortalite riski yüksek olsa da all-trans retinoik asit(ATRA) tedavisinin bulunmasıyla anlamlı yanıtlar elde edilmiş olup tüm AML tipleri içerisinde en iyi prognoza sahiptir. Tedavi protokolünde ATRA ile idarubisin(İda) gibi antrasiklinlerin ya da arsenik trioksit (ATO)'in verilmesi halen tartışmalıdır.

Bu nedenle kliniğimizde APL hastalarında ATRA+İda ve ATRA+ATO tedavilerini mortalite, hospitalizasyon, yan etki, etkinlik ve enfeksiyonlar açısından birbirlerine üstünlükleri araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza en az 3 ay olmak üzere son 5 yıldır APL tanısıyla, Erciyes Üniversitesi Hematoloji bölümünde takip edilen 16 hasta dahil edildi. Hastaların 9'u (%56.25) ATRA+ATO, 7'si (%43.75) ATRA+İda tedavisi aldı. Bu iki grup yaş, cinsiyet, laboratuvar değerleri, enfeksiyon durumu, yatış sayısı ile günü ve mortalite açısından değerlendirildi. Yan etkilerde,Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 3. versiyon kriterlerine göre grade 2 üstü olanlar dahil edildi.

Bulgular: Her iki grubun demografik verileri ve yan etki profili tablo-1'de karşılaştırıldı. ATRA+İda kolunda 5 (%71.42) hastada alopesi gözlenirken ATRA+ATO kolunda hiç gözlenmedi. Hb değeri ATRA+İda alanlarda 7.6±2.4 iken ATRA+ATO'da 10.1±1.7 g/dL olarak gözlendi (p=0.03). Yatış sayısı ve günü açısından istatistiksel farklılık gözlenmedi (p değerleri sırasıyla 0.2, 0.47). Enfeksiyonlardan kateter ve idrar yolu enfeksiyonu ATRA +İda'da 5 hastada gözlenirken ATRA+ATO'da 1 hastada gözlendi (p değerleri 0.035). Pnömoni ATRA+İda'da 6 hastada gözlenirken ATRA+ATO'da 2 hastada gözlendi (p=0.04). Viral enfeksiyonlarda ATRA+ATO alanlarda hiç gözlenmezken ATRA+İda alan 3 hastada gözlendi (p=0.029) (Tablo-2). Regresyon analizinde Hb değerinde farklılık saptanmadı ancak kateter, idrar yolu enfeksiyonu ve pnömoni açısından anlamlı farklılık saptandı (p değerleri sırasıyla 0.67, 0.05, 0.05, 0.048)(Tablo-3). ATO alan hastalarımızın ortanca takip süresi 30.2±3.5 ay, İda alanlarda ise 37.4±9.4 aydır (p=0.35)(Resim-1).

Tartışma: APL,FAB sınıflamasına göre AML-M3, güncel WHO sınıflamasına göre APL, t(15;17)PML RARA olarak adlandırılmaktadır(1). ATRA, malign promiyelositleri olgun nötrofillere farklılaştırarak APL tedavisinde en önemli ilaç olarak etki gösterse de tek başına sadece ortanca 3.5 aylık remisyon süresi ile yetersiz kalmaktadır, bu nedenle tedavide ATRA ile diğer ajanların kombinasyonu gerekmektedir(2). ATRA'ya İda eklenmesiyle %94'lük yanıt oranı elde edilmiş. Üç kür konsolidasyon ve idame tedavisi sonrası 12 yıllık olaysız sağkalım %69 olarak gözlenmiştir(3). ATO ise APL hücrelerinin doza bağımlı şekilde hem farklılaşmasını hem de apopotozisini indüklediği gözlenmiştir(4). ATRA+ATO tedavisi ile APL'de %85'in üzerinde yanıt oranları elde edilmiştir(5). Çalışmamızda da her iki tedavi rejiminde benzer yanıtlar elde edilmiştir (Resim-1). Burnett ve arkadaşlarının çalışmasında ATRA+ATO tedavisi alanlarda daha fazla kcft bozukluğu, ATRA+İda alanlarda ise daha fazla hiperbilirubinemi gözlenmiş(6). Çalışmamızda da benzer sonuçlar olsa da istatistiksel farklılık gözlenmedi. Tek farklılık ATRA+İda alan hastalarımızda %71'inde(n=5) alopesi gözlenirken diğer grupta hiç gözlenmedi. ATRA+İda alan hastalarımızda kateter, idrar yolu enfeksiyonu ve pnömoni anlamlı şekilde fazla gözlendi. Iland ve arkadaşlarının çalışmasında da ATO grubunda daha az enfeksiyon oranı gözlenmiştir(7). Yine aynı çalışmada bu grubun yatış oranının daha az olduğu saptanmış ancak çalışmamızda istatistiksel farklılık gözlenmedi (p=0.47).

Sonuç: APL'li hastalarımızda ATRA+ATO ve ATRA+İda tedavilerinde istatistiksel anlamda yanıt, hospitalizasyon ve mortalite açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak ATRA+ATO tedavisi alanlarda yan etkiler ve enfeksiyonların anlamlı derecede daha az olduğu ve bu nedenle ATRA+ATO'nun daha güvenilir bir profil çizdiği gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: akut promiyelositik lösemi, all-trans retinoik asit, arsenik trioksit, idarubisin

Kaynaklar

1.Arber DA,Orazi A,Hasserjian R,Thiele J,Borowitz MJ,et al.The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.Blood. 2016;127(20):2391-405

2.Wang Z-Y,Chen Z.Differentiation and apoptosis induction therapy in acute promyelocytic leukaemia.The lancet oncology.2000;1(2):101-6

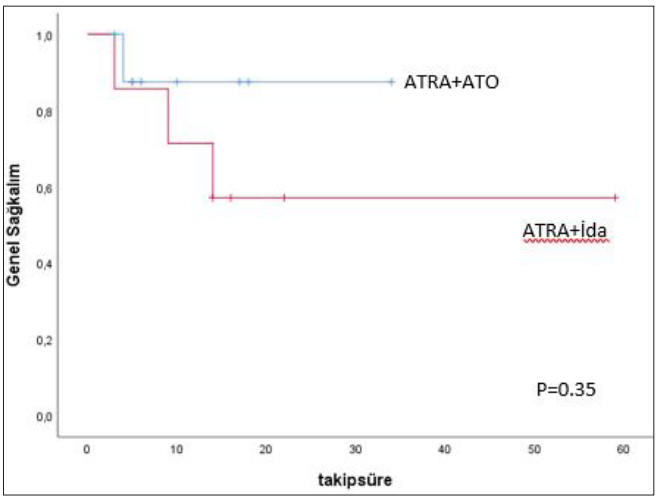
3.Avvisati G,Lo-Coco F,Paoloni FP,Petti MC, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. Blood, The Journal of the American Society of Hematology.2011;117(18):4716-25

4.Zheng X,Seshire A,Rüster B,Bug G et al.Arsenic but not all-trans retinoic acid overcomes the aberrant stem cell capacity of PML/RARα-positive leukemic stem cells. Haematologica.2007;92(3):323-31

5.Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013;369:111-21

6.Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al.Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17):results of a randomised,controlled,phase 3 trial.The lancet oncology. 2015;16(13):1295-305

7.Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M, et al.All-trans-retinoic acid,idarubicin and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood,The Journal of the American Society of Hematology.2012;120(8):1570-80



Resim 1. ATRA ve Arsenik ile ATRA ve İdarubisin Tedavisi alan hastaların sağkalım eğrileri

Tablo 1. ATRA ve Arsenik ile ATRA ve İdarubisin Tedavisi alan hastaların demografik verileri ve yan etki profili

	ATRA ve Arsenik	*ATRA ve İdarubisin*	*p*
yaş	35.7 ±13.6	50 ± 16.1	0,77
cinsiyet, kadın (n,%)	4, %44	4, %57.1	1
WBC (103/µL)	1.88 ± 2	9,2 ± 10.6	0,12
Hb (g/dL)	10.1 ± 1.7	7.6 ± 2.4	0,08
PLT (103/µL)	65.1 ± 43.1	67.8 ±35.5	0,89
yüksek risk (n)	0	2	0,35
yatış sayısı (n)	1.67 ± 1	2.43 ± 1.2	0,12
yatış günü	52.6 ± 37.3	65.4 ± 30	0,47
exitus (n)	1	3	0,15
kcft bozukluğu (n)	7	3	0,63
hiperbilirubinemi (n)	0	3	0,63
kreatinin bozukluğu (n)	0	2	0,17
hipofibrinojenemi (n)	8	7	1
alopesi (n)	0	5	0,02
baş ağrısı (n)	6	2	0,13
döküntü (n)	1	1	1
gastrointestinal yan etkiler (n)	2	2	1
Uzun QT (n)	1	0	1
diferansiyasyon sendromu (n)	3	2	0,8

Tablo 2. ATRA ve Arsenik ile ATRA ve İdarubisin Tedavisi alan hastaların enfeksiyon durumları

	ATRA ve Arsenik	*ATRA ve İdarubisin*	*p*
kateter enfeksiyonu (n)	1	5	0,035
üsye (n)	1	0	1
idrar yolu enfeksiyonu (n)	1	5	0,013
pnömoni (n)	2	6	0,04
gastroenterit (n)	2	2	0,77
viral enfeksiyon (n)	0	3	0,029
fungal enfeksiyon (n)	2	2	0,77

Tablo 3. ATRA ve Arsenik ile ATRA ve İdarubisin Tedavisi alan hastaların regrasyon analizi

	OR	*%95CI*	*%95CI*	*p*
Hb	0,52	0,2	1,04	0,67
kateter enfeksiyonu	0,05	0,004	0,706	0,027
idrar yolu enfeksiyonu	0,05	0,004	0,706	0,027
pnömoni	0,048	0,003	0,665	0,024

Erişkin Akut Lösemiler

SS-08 Referans Numarası: 222

AML HASTALARINDA KEMOTERAPİ TOKSİSİTESİ BELİRLENMESİNDE KANSER VE YAŞLANMA ÇALIŞMA GRUBU (CARG) SKORUNUN ETKİLİLİĞİ

Volkan Baş[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Mehmet Baysal[2], Sedanur Karaman Gülsaran[1], Ufuk Demirci[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[2]T.c. Sağlık Bakanlığı Bursa Şehir Hastanesi

Giriş: Yaşlanma, gerek kanser sıklığında artış, gerek ise de tedavinin güçleşmesi nedeni ile önemli bir sağkalım risk faktörüdür. Uluslararası verilere göre (SEER) dünyada ortalama kanser görülme yaşı 66'dır. Akut myeloid lösemi (AML) tüm kanserler içerisinde %1.1 sıklıkta olup, ortalama görülme yaşı 68'dir. Her yıl yeni tanı AML hastalarının %58,9'u 65 yaş ve üzerindedir. İleri yaştaki AML hastalarının yönetiminde geriatrik değerlendirme şemsiyesi altında gerek zihinsel gerekse de beden fonksiyonlarının durumunun değerlendirilmesi önerilmek ile birlikte, kemoterapi toksisitesini öngörmek konusunda herhangi bir veri/skorlama sistemi bulunmamaktadır.

Amaç

İleri yaş hastalarda Uluslararası Geriatik Onkoloji Derneği (SİOG) tarafından önerilen CARG isimli kemoterapi toksisitesi öngörme skorunun AML hastalarındaki tedavi sırasında ortaya çıkan toksisiteleri öngörmedeki etkililiğini değerlendirmeyi amaçladık.

Metodlar: 60 yaş üzerinde olup AML tanısı konulan hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı CARG skoru içerisinde, kanser tipi, kemoterapi dozu (standart/azaltılmış), kemoterapötik ajan sayısı, anemi, böbrek yetersizliği, işitme kaybı, son 6 ay içinde düşme öyküsü, günlük aktivitelerin değerlendirilmesi (IADL) yer almaktadır. Çalışmamızda ayrıca bu skorlamaya ek olarak kemik iliği fibrozis derecesi de eklenmiştir.

Sonuçlar: Demografik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. CARG skorunun yaş ile birlikte arttığı gözlendi (Tablo 2). Cinsiyet, beslenme durumu, IADL, ECOG ve Karnofsky performans, Charlson komorbidite indeksi ile ilişkili bulunmadı. IADLi ECOG ve Karnofsky ve Charlson skorları, şiddetli enfeksiyonlar ile korele bulunmadı. Kemik iliği fibrozisi ve tanı sırasındaki lökositoz, yüksek CARG skorları ile ilişkili bulundu (p değeri). CARG skoru ile hayatı tehdit edici enfeksiyon varlığı ilişkili bulunmadı. Lojistik regresyonda intensif tedavi almak, kemik iliği fibrozisi derecesi, varlığı hayatı tehdit edici enfeksiyonlar ile ilişkili bulundu. Düşük CARG skoru ile daha iyi remisyon düzeyleri ilişkili bulunur iken, CARG ile sağ kalım ilişkili bulunmadı (Tablo 3).

Tartışma: CARG skoru, kemoterapi toksisitesini değerlendirmekte solid tümörler için etkin bulunmuş olmak ile birlikte hematolojik maliniteler için ek bileşenlerin katkısına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akut myeloid lösemi, kemoterapi toksisitesi, komorbidite

Kaynaklar

1. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html Data acquired in June 16 2020.
2. Karnofsky DA, Burchenal JH. (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press. Page 196.
3. Oken MM, Creech RH, Tormey DC; ve diğerleri. (1982). "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". Am. J. Clin. Oncol. 5 (6). ss. 649–55. doi:10.1097/00000421-198212000-00014
4. Hurria A, Mohile SG, Gajra A, Klepin HD, Muss H, Chapman A, Feng T, Smith D, Sun CL, De Glas N, Cohen H, Katheria V, Doan C, Zavala L, Levi A, Akiba C, Tew WP. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. J Clin Oncol. 2016 May 16. pii: JCO654327. PMID: 27185838
5. Beerman I, Maloney WJ, Weissmann IL, Rossi DJ. Stem cells and the aging hematopoietic system. Curr Opin Immunol. 2010;22(4):500-506. doi:10.1016/j.coi.2010.06.007
6. de Haan G, Lazare SS. Aging of hematopoietic stem cells. Blood. 2018;131(5):479-487. doi:10.1182/blood-2017-06-746412

Tablo 1. Genel Özellikler

		Hasta sayısı (%)
Yaş (Ortalama, yıl ve SD)		72,29 (SD 8,221)
Yaş Grupları	60-70 yaş	91 (48,9%)
	71-79 yaş	59 (31,7%)
	≥80 yaş	36 (19,4%)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)		75 (40,3%) / 111 (59,7%)
ECOG Performans durumu	0-2	80 (43%)
	3-4	106 (57%)
Karnofsky Performans durumu	0-40	119 (64%)
	50-70	67 (36%)
IADL	1 (bağımlı)	7 (3,8%)
	2 (yardım gereken)	125 (67,2%)
	3 (bağımsız)	54 (29%)
Charlson komorbidite indeksi	<5	39 (21%)
	≥5	147 (79%)
CARG Skoru	Yüksek-II (12-19)	35 (18,8%)
	Yüksek-I (10-11)	82 (44,1%)
	Orta-II (8-9)	37 (19,9%)
	Orta-I (6-7)	28 (15,1%)
	Düşük-II (4-5)	4 (2,2%)
Kemik iliği fibrozisi	0/3 (yok)	66 (35,5%)
	1/3	68 (36,6%)
	2-3/3	52 (27,9%)
AML tedavisi	Yoğun (7+3)	80 (43%)
	Hipometilleyici ajanlar	61 (32,8%)
	Hydroksiüre	4 (2,2%)
	Düşük doz ARA-C	32 (17,2%)
	Tedavisiz (Palyatif)	9 (4,8)
Hayatı tehdit edici infeksiyon		41 (22%)

Tablo 2. CARG Skoru ve Yaş Grupları

		Yaş grupları		
		60-70	71-80	≥80
CARG Skoru	Yüksek-II (12-19)	8	9	18
	Yüksek-I (10-11)	51	26	5
	Orta-II (8-9)	15	14	8
	Orta-I (6-7)	15	8	5
	Düşük-II (4-5)	2	2	0
		p=0,000		
Performans incelemeleri				
		ECOG 1-2	ECOG 3-4	
CARG Skoru	Yüksek-II (12-19)	15	20	
	Yüksek-I (10-11)	35	46	
	Orta-II (8-9)	12	25	
	Orta-I (6-7)	16	12	
	Düşük-II (4-5)	2	3	
		p=0,40		
		Karnofsky 0-40	Karnofsky 50-70	
CARG Skoru	Yüksek-II (12-19)	21	2	
	Yüksek-I (10-11)	50	9	
	Orta-II (8-9)	26	11	
	Orta-I (6-7)	19	31	
	Düşük-II (4-5)	3	14	
		p=0,86		
		Charlson <5	Charlson ≥ 5	
CARG Skoru	Yüksek-II (12-19)	5	30	
	Yüksek-I (10-11)	23	58	
	Orta-II (8-9)	3	34	
	Orta-I (6-7)	8	20	
	Düşük-II (4-5)	0	5	
		p=0,047		

Tablo 3. CARG Skoru, Kemik İliği Fibrozisi, Hayatı Tehdit Edici İnfeksiyon Karşılaştırma

CARG Skor	Kemik İliği Fibrozisi		
	0/3	1/3	2-3/3
Yüksek-II (12-19)	8	10	17
Yüksek-I (10-11)	25	40	17
Orta-II (8-9)	16	8	13
Orta-I (6-7)	104	9	5
Düşük-II (4-5)	3	1	0
	p=0,004		
Hayatı Tehdit Edici İnfeksiyon	14	10	17
	p=0,001		

Erişkin Akut Lösemiler

SS-09 Referans Numarası: 3

YENİ TANI YAŞLI AML HASTALARINDA AZACİTİDİN VE DECİTABİNE İDAMESİNİN TEDAVİYE KATKISI: GERÇEK YAŞAM VERİSİ.

Volkan Karakuş[1,2], Egemen Kaya[1], Senem Maral[1], Ali İhsan Gemici[1], Yelda Dere[1], Murat Albayrak[1], Ömür Gökmen Sevindik[1]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
[2]Muğla Sıtkı Koçman Üniveristesi
[3]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi
[4]Medipol Üniversitesi

Giriş: Klinik çalışmalara genellikle dahil edilmeyen ileri yaş ve kırılgan akut myeloid lösemi tanılı hastalarda first line tedavide kullanılan azasitidin ve desitabin ilaçlarının progresyona kadar kullanılmalımıdır sorusuna gerçek yaşam verisi ile cevap vermek

Metod: Progresyona kadar HMA'lar ile tedavi planlayan ve kırılgan grupda yan etkiler nedeni ile yanıttan bağımsız olarak 6 kür tedavi planlayan iki merkezin Overall survey açısından karşılaştırılması

Sonuçlar: Median 75 yaş, performans skoru 3 ve 4 olan hasta oranı %56 olan 41 AML hastasının dahil edildiği çalışmada, progresyona kadar idame planlanan 20 vaka, 6 kür alan 21 vaka verdı. Çalışmada idame alan grup da median 7.5 ay, almayan grupda 3 ay survey elde edildi (p<0.05).

Tartışma: Uzun süreli HMA tedavisine maruz kalmak yaşlı ve kırılgan AML hastalarında yan etki açısından risk gibi görünsede Overall survey açısından progresyona kadar tedavinin belirgin şekilde ütündür.

Anahtar kelimeler: Desitabin, Azasitidin, Hipometilasyon, Akut Myeloid Lösemi

Kaynaklar

Arber DA. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: what the practicing clinician needs to know. Semin Hematol. 2019;56(2):90–5.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer JS Clin. 2018;68(1):7–30.

Wahlin A, Markevärn B, Golovleva I,et al. Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. Br. J. Haematol. 2001; 115:25–33.

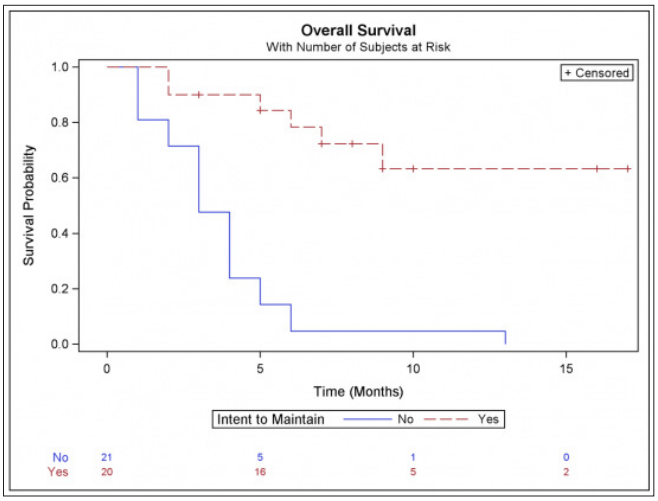
Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. Arch Intern Med. 2002;162(14):1597–603.

Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999;341(14):1051–62.

Daly M, Paquette IM. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) and SEER-medicare databases: use in clinical research for improving colorectal cancer outcomes. Clin Colon Rectal Surg. 2019;32:61–8.

Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an interna- tional expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453–74.

Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(6):721-49.



Resim 1. İdame alanlar ve almayan hastalarda overall survey.

Tablo 1. Laboratuvar, klinik ve demografik veriler.

	İdame Alan Median (Min-Max)	İdame Almayan Median (Min-Max)	p	Toplam Median (Min-Max)
Yaş (yıl)	74 (59-84)	75 (62-82)	.610	75 (59-84)
Hemoglobin (g/dl)	8.75 (6.8-12.8)	8.9 (6.3-11.4)	.958	8.8 (6.3-12.8)
Lökosit (/mm³)	1925 (174 - 66200)	5400 (570-152000)	.011*	3800 (540-152000)
Trombosit (/mm³)	42500 (3000-146000)	41000 (9000-102000)	.506	41000 (3000-146000)
Kemik İliği Blast (%)	38 (20-90)	40 (20-90)	.547	40 (20-90)
LDH (U/L)	369 (150-824)	372 (126-5753)	.774	372 (126-5753)
Siklus Sayısı	6 (1-14)	3 (1-6)	<0.001	4 (1-14)
ECOG 0,1,2 (n)	11	7	.177	18
ECOG 3,4 (n)	9	14		23
Denovo AML (n)	12	5	.019**	17
Sekonder AML (n)	8	16		24
Azaitidin protokol (n)	11	16	.153	27
Decitabin protokol (n)	9	5		14
favorable (n)	0	4		4
intermediate (n)	15	7		22
poor (n)	5	10		15

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-10 Referans Numarası: 166

YÜKSEK LOKOSİT SAYISI İLE BAŞVURAN AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA, LOKOFEREZ VE RASBURİKAZ GEREKLİ MİDİR?

Sema Aylan Gelen[1], Nazan Sarper[1], Emine Zengin[1], Mehmet Azizoğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Lokoferez ve rasburikazın tümör yıkımı ile oluşabilecek böbrek yetersizliğini, beyin, akciğer gibi dokularda damar tıkanıklığı sonucu gelişebilecek organ hasarlarını ve ölümleri önlemek için kullanılmasının gerekliliği tartışma konusudur. Lokoferezin yararını gösterebilecek ileriye dönük, karşılaştırmalı çalışma yoktur. Lokoferezin yanı sıra kemoterapiye de başlanması, allopurinol ve bazı merkezlerde koruyucu rasburikaz uygulanması lokoferezin tek başına yararının gösterilmesine engel oluşturmaktadır. Pahalı bir yöntem olan lokoferez ve yine pahalı bir ürün olan rasburikazın önleyici tedavide kullanılmasının sorgulanması gerekir. Son on yılda artık lokoferez uygulamadıklarını belirten merkezler de vardır.

Yöntem ve Bulgular: Bu geriye dönük çalışmada, başvuru lokosit sayısı ≥100.000/µl olan 0-18 yaştaki tüm hastaların kayıtları değerlendirildi. Kayıtlarına ulaşılamayan hasta yoktu. Kırk-sekiz akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve 13 akut myeloblastik lösemi tanılı hasta (AML) saptandı. ALL tanılı hastalarda ortanca lokosit sayısı 224.000/µl (102.000-743.000), AML tanılı hastalarda 173.000/µl (108.000-1000.000) ve ALL ve AML'li hastaların sırasıyla %54,1 ve %46,2 sinde lokosit sayısı ≥200.000/µl idi. Yaşları 0-12 ay olan 18 hastada beklendiği gibi yüksek lokosit sayısı sıklığı fazlaydı (ALL'lerin %63,6 ve AML'lerin %42,8 inde). Bu ALL ve AML tanılı hastalarda sırasıyla ortanca lokosit sayıları 283.000/µl (102.000/µl-630.000/µl) ve 173.000/µl (143.000/µl-260.000/µl) saptandı. Destek tedavisi ve kemoterapi ile organ hasarı geliştirmediler ve erken ölüm gözlenmedi. Merkezimizin yüksek lokosit sayılı hastalardaki uygulaması, tanısal işlemleri hızla yaparak hastalara gereksinimlerinin en az iki katı kadar sıvı tedavisi başlamak, allopurinol uygulamak, klinik ve laboratuvar bulgularını yakın izlemek ve yeterli idrar çıkışı sağlanıyorsa indüksiyon ilaçlarının başlatılması şeklindeydi. Hastalar solunum cihazı desteği gerekmedikçe hematoloji servisinde izlendiler. Hastaların %59,0 unda (n=36) evre 0-II laboratuvar değerleri ile tümör yıkımı tablosu gelişti, %14,7 sinde (n=9) klinik tümör yıkımı gelişti ancak hiçbirisinde evre III-IV tümör yıkımı gelişmedi ve diyaliz gerekmedi. Hastaların %21,3'ünde (n=13) başvuru sırasında akciğerde lokositazis bulguları vardı ancak yukarıdaki tedaviler ve maske ile oksijen desteğiyle iyileştiler. İlimizde 2020 yılına kadar ruhsatlı bir lokoferez merkezi olmadığından hiçbir hastaya lokofererez uygulanmadı. Rasburikaz,üç ALL'li hastada ürik asit yüksekliği nedeniyle 1-3 doz uygulandı. İki hastada beyin kanaması, bir hastada beyinde enfarkt başvuruda mevcuttu. Toplam dört hasta beyin kanaması ve infarkt nedeniyle yoğun bakımda solunum cihazına bağlandı. İlk 14 günde dört hasta kaybedildi (ölüm oranı %6,5), bunlardan üç hasta lokositoz ilişkili beyin hasarı (4,9%), bir hasta ise enfeksiyon ilişkili idi (%1,6). Enfeksiyon ilişkili ölüm çekum bölgesi enfeksiyonu (tiflit) ile başvuran AML tanılı hastada gerçekleşti. Bu hastada lokosit sayısı 133.000/µl idi. Laboratuvar değerlerini değiştiren tümör yıkımı lokositin 200.000/µl ve üstünde olduğu hastalarda daha sık gelişti; tüm rasburikaz tedavileri ve yoğun bakım girişimleri bu hastalara uygulandı.

Sonuç: Çalışmamız, yüksek lokosit sayısı olan akut lösemili hastaların, lokoferez uygulanmadan ve rasburikazı sadece ürik asitin yükseldiği durumlarda kullanarak, sıvı tedavisi, allopurinol, erken lösemi ilaçlarının başlatılması ile, diyaliz gerekmeden tedavi edilebileceğini göstermektedir. Bu hastalar artık böbrek yetersizliği ile kaybedilmemektedir. Başvuru sırasında mevcut olan yüksek lokosit sayısına bağlı beyin kan dolaşımına ilişkin sorunlar başlıca ölüm nedenini oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, Çocuk, Lokoferez, diyaliz

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-11 Referans Numarası: 4

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANISINDA CD200, CD43, ROR1 VE CD81 YÜZEY ANTİJENLERİNİN ÖNEMİ

Mehmet Baysal[1], Konca Altınkaynak[2], Can Özlü[3]

[1]Bursa Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, Bursa
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Erzurum
[3]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kütahya

Giriş: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) periferik kanda 5000/ mm3'den daha fazla monoklonal B lenfositlerinin bulunduğu lenfoproliferatif bir hastalıktır. Tanısında immünfenotipleme öne çıkmaktadır. Akım Sitometrik incelemede diğer T hücre belirteçlerinin yokluğunda B hücresi belirteçlerinden olan CD19, CD20, CD23 ve bir T hücresi belirteci olan CD5'in ifade edildiği monoklonal B hücre artışı mevcuttur. Bu alanda geliştirilen Matutes skorlama sistemi tanı koymada temel alınmaktadır. Bu skorlama sistemi CD5 ve CD23'ün güçlü ifadesi, CD79b, sIgM ve FMC7'nin düşük ifadesi ile tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, sIgM gibi mevcut skordaki bazı belirteçler yüksek bir değişkenlik göstermektedir ve bu durum klinisyenleri zorlamaktadır. Son yıllarda CD200, CD81, CD43 ve ROR1 gibi B hücre belirteçlerinin KLL hastalarının tanısında faydalı olabileceği öne sürülmektedir. Çalışmamızda yukarıdaki bilgiler ışığında KLL ön tanılı hastalarımızdaki CD200, CD81, CD43 ve ROR1 ifadelerini akım sitometrik olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2017 ile Mart 2019 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji polkliniğine lenfositozla başvurup KLL ön tanısı alan hastaların akım sitometri sonuçlarını incelendi. Navios EX sistem, 10 renk / 3 lazer (Beckman Coulter, ABD) akım sitometri cihazında, yüzey belirteçleri periferik kan örneğinden çalışıldı. Akım sitometrik inceleme ile CD5,CD10, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD23, CD25, CD43, CD81, CD200, ROR1, CD5+CD19+, CD19+anti Kappa+, CD19+anti Lambda+ değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 40 hasta dahil edilmiş olup; 25 hastamız erkek 15 hastamız kadın idi. Hastalarımızın ortalama yaşı 67,62 olup 47 ila 87 arasında değişmekteydi. (Hastalarımızın Demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir). CD200 ifadesi hastalarımızın 39'unda (%97,5) saptanırken, CD 43 ve ROR1 ifadesi 31 hastamızda (%77,5) saptanmıştır. CD81 ifadesi ise 8 hastamızda saptanmıştır (%20). (Hastaların detaylı akım sitometrik incelemeleri Tablo 2'de verilmiştir).

Sonuç ve Tartışma: Çalışmamızda kısıtlı sayıda hasta ile de olsa KLL teşhisinde yeni belirteçlere ihtiyaç duyulabileceğini gösterdik. CD200 pozitif ifade edilmesi ve CD81'in ifade edilmemesinin KLL teşhisinde dikkat çekici olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositer Lösemi, Akım Sitometeri, CD 200, CD81

Tablo1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellik	*Ortalama ± Standart Sapma veya Sayı (%)*
Cinsiyet Erkek	25 (%62,5)
Kadın	15 (%37,5)
Yaş	67,62 ± 10,81
Hemoglobin gr/dl	12,4 ± 1,74
Lökosit x 109/L	48474 ± 41960
Lenfosit x109/L	40158 ± 41600
Trombosit x109/L	178,10 ± 70,17
LDH U/L	244,65 ± 129,70
Evre 0	14 (%35,0)
Evre 1	6 (%15,0)
Evre 2	15 (%37,5)
Evre 3	3 (%7,5)
Evre 4	2 (%5,0)

Tablo 2. Hastaların Akım Sitometride incelenen yüzey belirteç sonuçları

Yüzey Belirteci	*Pozitiflik oranı (%)*
CD5	40/40 (%100)
CD 19	40/40 (%100)
CD 10	0/40 (%0)
CD 23	40/40 (%100)
CD 22	28/40 (%70)
CD5 +CD19+	40/40 (%100)
CD 11c	20/40 (%50)
CD79b	10/40 (%25)
CD 200	39/40 (%97,5)
CD 43	31/40 (%77,5)
ROR1	31/40 (%77,5)
CD 81	8/40 (%20)
CD 19+anti Kappa+	24/40 (%60)
CD19 +anti Lambda+	16/40 (%40)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-12 Referans Numarası: 157

İNDOLENT NON-HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA EZH-2 İFADESİNİN PROGNOZ ÜZERİNDE ETKİSİ

Meryem Şener[1], Emine Bağır[2], Hüseyin Derya Dinçyürek[3], Gülşah Seydaoğlu[4], Semra Paydaş[5], Emel Gürkan[3]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı
[5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) patogenezinde proto-onkogenlerdeki mutasyonlar, epigenetik modifiye edici faktörler ve karyotipik anormallikler önemli role sahiptir. Epigenetik faktörlerden biri olan EZH2, policomb baskılayıcı kompleks 2 (PRC2)'nin fonksiyonel enzimatik komponentidir. EZH2 aşırı ifadesi veya mutasyonu çeşitli kanserlerle ilişkilendirilmiştir. EZH2'nin aktif SET bölümündeki tirozin 641'in fenilalanin mutasyonu sonucu oluşan H3K27 trimetilasyonu lenfoma ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda düşük dereceli NHL hastalarında EZH2 ifadesini ve prognoz üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD'nda takip edilen 141 indolent NHL (iNHL) tanılı olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları, hastalığa özgü prognostik risk skorları (IPI), sağkalım durumu yanında tümörün histopatolojik tipi, tutulum yeri, klinik evresi, EZH2 ifade oranı değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaların biyopsi örneklerinde (lenf bezi, kemik iliği, diğer ekstranodal bölgeler) EZH2 ifadesi immünohistokimyasal yöntem ile değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyama için Ventana marka BenchMark XT model otomatik immünohistokimya boyama cihazında ultraView Universal DAP Detection Kit (Ventana) ile EZH2 Mouse Monoclonal Antibody (415M-15, Cell Marque) ve H&E uygulandı. EZH2 değerlendirmesi nükleer boyanma şiddetine ve boyanma yoğunluğuna göre yapıldı.

Bulgular: Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Hastaların ortanca yaşı 56 (28-87) idi. İmmünhistokimyasal yöntem ile bakılan EZH2 boyanma yüzdesine göre 47(%33,3) hastada pozitif boyanma saptandı. EZH2 boyanma şiddetine göre ise 39 (%27,7) hastada pozitif boyanma saptandı. EZH2 ifade oranı, sırasıyla kronik lenfositik lösemi (KLL) %20,3, mantle hücreli lenfoma (MHL) %44,4, folliküler lenfoma (FL) %68,8, ekstranodal marjinal zon lenfoma (ENMZL) %33,3, tipi tanımlanamayan düşük dereceli lenfoma olgularında %25 olarak saptanmıştır (Şekil 1). EZH2 ifadesi yüksek riskli hastalarda daha yüksek bulundu (P<0.05). EZH2 ifadesinin yüksek olduğu hastalarda genel sağkalım belirgin olarak azalmaktaydı (P<0.05). Genel sağkalım analizinde, EZH2 boyanması yüksek olan hastalarda ölüm riski 2,2 kat artmakta iken hastalıksız sağkalım analizinde EZH2 ifadesi yüksek hastalarda nüks veya hastalık progresyon riskinin 1,7 kat arttığı tespit edildi. Güçlü EZH-2 ifadesinin daha kısa genel ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç: Aberan EZH2 aktivitesi onkojenik olup birçok kanser patogenezinden sorumlu tutulmaktadır. EZH2 ifadesinin düşük dereceli NHL hastalarında prognostik açıdan sağkalım üzerinde önemli bir etkisi vardır. EZH2 hedefleyen tedaviler indolent NHL'larda etkin bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar kelimeler: EZH2, İndolent Non-Hodgkin Lenfoma, Prognoz

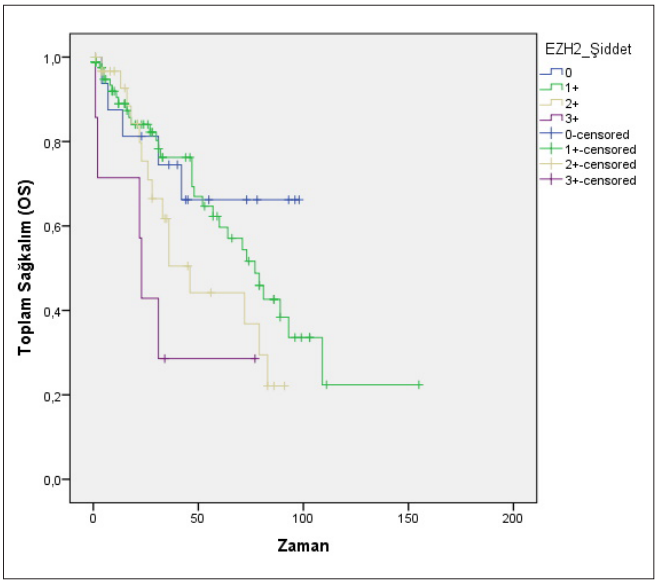
Kaynaklar

1- Lund K, Adams PD, Copland M. EZH2 in normal and malignant hematopoiesis. Leukemia. 2014;28(1):44-9.

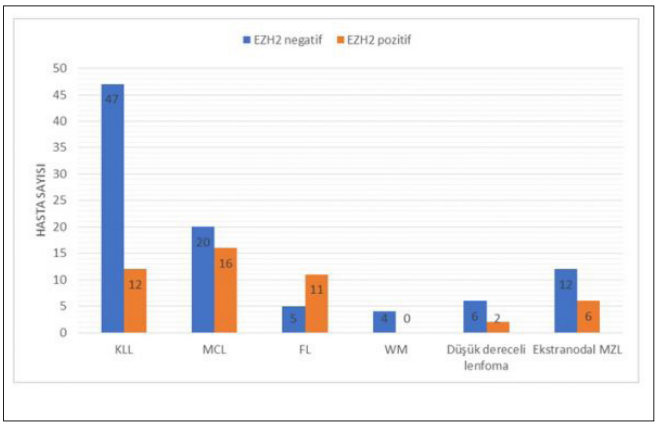
2-Knutson SK, Kawano S, Minoshima Y, Warholic NM, Huang KC, Xiao Y, et al. Selective inhibition of EZH2 by EPZ-6438 leads to potent antitumor activity in EZH2-mutant non-Hodgkin lymphoma. Mol Cancer Ther. 2014;13(4):842-54.

3-Tian X, Pelton A, Shahsafaei A, Dorfman DM. Differential expression of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) protein in small cell and aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas and differential regulation of EZH2 expression by p-ERK1/2 and MYC in aggressive B-cell lymphomas. Mod Pathol. 2016;29(9):1050-7.

4-Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, Goya R, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. Nature genetics. 2010;42(2):181-5.



Şekil 2. EZH2 boyanma şiddetine göre genel sağkalım



Şekil 1. Düşük dereceli lenfomalarda EZH2 dağılımı

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	47(33,3)
	Erkek	94(66,7)
Yaş grupları	0-44	25(17,7)
	45-54	37(26,2)
	55-64	48(34,0)
	65 +	31(22,0)
Tanı	KLL	59(41,8)
	MHL	36(25,5)
	FL	16(11,3)
	WM	4(2,8)
	Tanımlanamayan iNHL	8(5,7)
	Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma	18(12,8)
Biyopsi yeri	Lenf Nodu	85(60,3)
	Kemik İliği	31(22,0)
	Diğer Ekstranodal Bölgeler	25(17,7)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-13 Referans Numarası: 92

HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA KALPROTEKTİNİN (S100A8/A9) TANI VE TEDAVİ İZLEMİNDEKİ ROLÜ: BİR PİLOT ÇALIŞMA

Şeyma Şumnu[1], Özgür Mehtap[1], Sinan Mersin[1], Meral Uluköylü Mengüç[1], Ayfer Gedük[1], Kemal Aygün[1], Gökçen Polat[1], Serkan Ünal[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1], Tayfur Toptaş[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Hastanesi
[2]Marmara Üniversitesi Hastanesi

Giriş ve Amaç: İçlerinde S100A8 ve A9'unda bulunduğu S100 proteinleri, kalsiyum bağlayan bir protein ailesidir. S100 proteinlerinin protein fosforilasyonu, hücre büyümesi ve hareketliliği, hücre döngüsünün düzenlenmesi, transkripsiyon, differensiyasyon ve hücre sağkalımı gibi pek çok fonksiyonları vardır. S100A8 /A9 (kalprotektin) nötrofil ve monositlerin sitoplazmasında yüksek miktarda bulunan heterodimerik bir proteindir. İnflamatuar yanıtın düzenlenmesinde ve onkogenezde rolü gösterilmiştir. S100 proteinlerinin hematolojik hastalıklar ve lenfomadaki rolüne ilişkin veriler literatürde oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda Hodgkin hastalarında S100A8/A9'un tanı ve tedavi izlemindeki rolünü araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli pilot çalışmamıza hematoloji polikliniğine başvurup Hodgkin lenfoma tanısı koyulan 33 hasta dahil edildi. Kontrol grubu ise 20 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Hastaların demografik verileri, bazal laboratuar değerleri, hastalık ilişkili evre ve klinik özellikleri kaydedildi. Kalprotektin düzeyleri Human S100A8/A9 Heterodimer Quantikine ELISA kit (Minneapolis, USA) ile ölçüldü. Kalprotektin düzeyleri hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında, ayrıca kontrol grubunda çalışıldı. Tedavi yanıtları standart olarak PET-CT ile değerlendirildi. Veriler SPSS 24.0 veri tabanına kaydedildi.

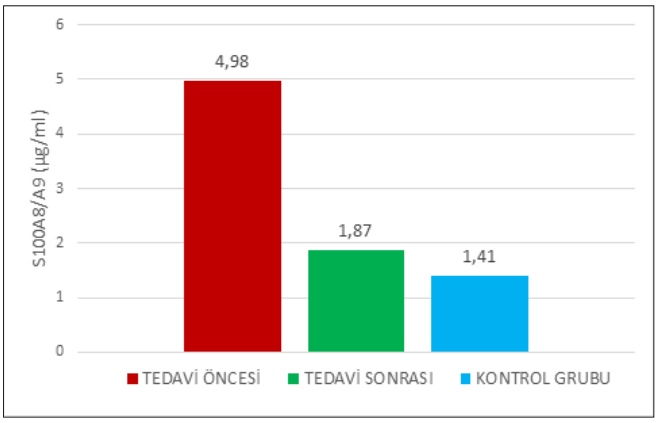
Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 33 hastanın yaş ortalaması 44,3±18,1 (%66,3 erkek, %36,4 kadın) idi. Hasta grubunun Hodgkin lenfoma ilişkili klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası S100A8/A9 median değerleri sırasıyla 4,98 µg/ml (IQR: 2,6-7,8) ve 1,87 µg/ml (IQR: 1,1-4,8) bulundu. Kontrol grubunda ise S100A8/A9 median değeri ise 1,41 µg/ml (IQR: 0,98-2,73) saptandı (Şekil 1). Hasta grubunda tedavi öncesi S100A8/A9 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu S100A8/A9 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda tedavi öncesi S100A8/A9 median değerleri tedavi sonrası değerlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,001) (Şekil 2). Hasta grubu tedaviye yanıtlı ve yanıtsız olarak ikiye ayrıldığında iki grup arasında bazal S100A8/A9 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine Hasta grubunda tedavi öncesi bakılan CRP ve ESR değerleri ile S100A8/A9 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda S100A8/A9'un yeni tanı almış HL hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması S100A8/A9'un HL için potansiyel bir biyomarker kılmakla beraber, S100A8/A9'un HL patogenezinde ve hastalık prognozundaki rolüne yönelik ileri çalışmalar gerekmektedir. Sonuç olarak çalışmamız HL ile S100A8/A9 ilişkisine dair literatüre ilk verileri sunmuştur.

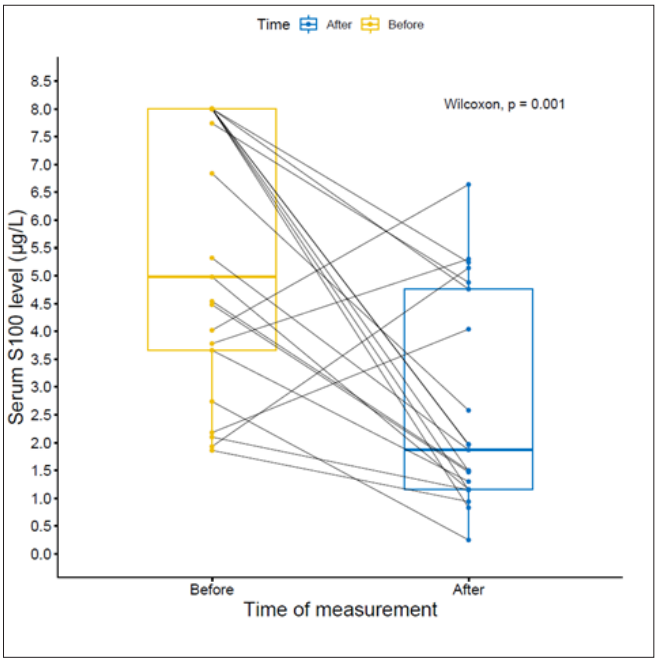
Anahtar kelimeler: Anahtar sözcükler: Hodgkin lenfoma, S100A8 /A9, kalprotektin

Kaynaklar

1. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol. 2013;13(3):159-175.
2. Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. J Leukoc Biol. 2007;81(1):28-37.
3. Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, Vogl T, Roth J. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. J Leukoc Biol. 2009;86(3):557-566.
4. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(3):499-505.
5. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2001;7(4):460-465.
6. Viemann D, Strey A, Janning A, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. Blood. 2005;105(7):2955-2962.
7. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2009;36(10):2190-2194.
8. Seth A, Kitching R, Landberg G, Xu J, Zubovits J, Burger AM. Gene expression profiling of ductal carcinomas in situ and invasive breast tumors. In: Anticancer Research. Vol 23.; 2003:2043-2051.



Resim 1. Hasta ve kontrol grubu S100A8/A9 median değerleri



Resim 2. Hasta grubu tedavi öncesi ve sonrası S100A8/A9 düzeyleri

Tablo 1: Hasta grubunun klinik özellikleri				
	Min	Max	Ortanca	Ortalama
Yaş	18	81	46	44,3±18,1
	Kadın		Erkek	
Cinsiyet n (%)	12 (36,4)		21 (63,6)	
			n	%
Evre	Evre 1		1	3
	Evre 2		4	12,1
	Evre 3		9	27,3
	Evre 4		19	57,6
Histolojik tip	Nodüler sklerozan		16	48,5
	Mikst sellüler		12	36,4
	Lenfositten zengin		4	12,1
	Lenfositten fakir		0	0
	Tiplendirelemeyen		1	3
	Var		Yok	
B semptomları n (%)	17 (57)		13 (43)	
Extranodal tutulum n (%)	20 (61,6)		13 (39,4)	
Dalak tutulumu n (%)	19 (57,6)		14 (42,4)	

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-14 Referans Numarası: 6

MM HASTALARINDA; TANI SIRASINDA, TEDAVİ SONRASINDA IL-10, VEGF DÜZEYLERİ VE KEMİK İLİĞİNDEKİ PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Fulya Memiş[1], Güldane Cengiz Seval[2], Yıldız Göker[2], Klara Dalva[2], Selami Koçak Toprak[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: IL-10 ve VEGF, MM'nin patofizyolojisinde yer almaktadır. Bu belirteçlerin ekspresyonlarını, tanı sırasında ve tedavi sonrasında analiz ederek ve sağlıklı bireylerle kıyaslayarak; hastalık tanısındaki, takibindeki ve dolayısıyla prognozundaki yerini değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde Ekim 2017 - Ekim 2018 tarihleri arasında MM tanısı alan 15 hastadan tanı sırasında ve tedavi sonrasında, 20 hastadan sadece tanı sırasında ve 15 sağlıklı gönüllüden periferik kan örneklemesi yapıldı. Numuneler ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Hastaların klinik ve rutin laboratuvar bulguları, organ tutulumları, komorbiditeleri, kemik iliği örneğinde flow sitometri ile bakılan CD27-CD81 değerleri, tedavi özellikleri ve tedavi yanıtları incelendi. Ayrıca otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda mobilizasyon akıbeti de irdelendi.

Bulgular: Hastaların IL-10 düzeyleri ile ISS arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0,371, p:0,035) (Spearman's rho). Böbrek tutulumu olanlarda IL-10 ortalaması 14,17 pg/ ml iken tutulum olmayanlarda 7,54 pg/ ml izlendi. Böbrek tutulumu olanlarda VEGF ortalaması 124,46 pg/ ml iken tutulum olmayanlarda 295,28 pg/ ml izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı (p:0,011/ p:0,012) (Mann-Whitney testi). Tedavi ile VEGF düşüşü istatistiki olarak anlamlı görüldü (p:0,001) (t test). Tedavi yanıtları ile IL-10 ve VEGF arasında ilişki saptanmadı. CD27'si yüksek olanlarda VGPR'ye kıyasla CR yanıtı elde edildiği görüldü (p:0,004) (Kruskal-Wallis analizi). Mobilizasyon ile toplanan CD34 hücre sayısıyla CD27 arasında negatif (r:-0,753, p:0,007), VEGF ile pozitif korelasyon (r:0,645, p:0,032) saptandı (Spearman's rho).

Sonuç ve Tartışma: MM hastalarında ISS evresi artıkça serum IL-10 düzeylerinin de arttığı buna karşın tedavi ile ekspresyonlarında azalma olmadığı ve dahası tedavi yanıtı ile ilişkisi bulunmadığı saptanmıştır. Ek olarak IL-10 seviyesi yüksek olan hastalarda böbrek tutulumunun daha sık olduğu gözlenmiştir.

VEGF düzeyi MM hastalarında tedavi ile düşmektedir fakat bu düşüş tedavi yanıtları ile ilişkili değildir. Ayrıca serum VEGF seviyeleri ve mobilizasyonla toplanan kök hücre sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Hastalık seyri ile ilişkili olduğu düşünülen CD27 ve CD81 ile tedavi yanıtları karşılaştırdığında CD27'si yüksek olanlarda VGPR yerine CR yanıtı alınmaktadır. Bu nedenle CD27 yoğunluğuna göre tanı sırasında tedavi yanıtı hakkında fikir edinebileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra CD27 ve mobilizasyonla toplanan kök hücre sayısı arasında da önemli bir ilişki bulunmaktadır. CD27 ekspresyonu artıkça mobilizasyonda toplanan kök hücre sayısının azaldığı görülmektedir. Düşük bazal CD27 düzeyleri iyi bir kök hücre mobilizasyonunu öngörmektedir.

Anahtar kelimeler: IL-10, VEGF, CD27, CD81, Multipl myelom

Kaynaklar

1. Alexandrakis MG, Goulidaki N, Pappa CA, Boula A, Psarakis F, Neonakis I, Tsirakis G. Interleukin-10 Induces Both Plasma Cell Proliferation and Angiogenesis in Multiple Myeloma. Pathol Oncol Res. 2015 Sep;21(4):929-34.
2. Vacca A, Ria R, Ribatti D, Semeraro F, Djonov V, Di Raimondo F, Dammacco F. A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis and growth inmultiple myeloma. Haematologica. 2003 Jan.; 88: 176-185.
3. Wang H, Wang L, Chi PD, et al. High level of interleukin-10 in serum predicts poor prognosis in multiple myeloma. Br J Cancer. 2016; 114(4): 463– 468.

Hasta özelliklerine göre tanıdaki IL-10, VEGF ortalamaları ve gruplar arası fark açısından anlamlılık değeri

Hasta özellikleri (n:35)	IL-10 Ort.*	p değeri	VEGF Ort.*	p değeri
Kadınlar (n:19)	9,26	0,987	247,06	0,518
Erkekler (n:16)	9,21		256,46	
Yüksek LDH'ı olanlar (n:7)	9,77	0,772	250,02	0,635
Normal LDH'ı olanlar (n:28)	9,10		251,68	
Yüksek β2M'ı olanlar (n:21)	10,63	0,113	205,35	0,102
Normal β2M'ı olanlar (n:14)	7,15		320,35	
Kemik tutulumu olanlar (n:19)	9,50	0,934	239,54	0,882
Kemik tutulumu olmayanlar (n:16)	8,92		265,38	
Sinir sis. tutulumu olanlar (n:6)	8,93	0,965	280,06	0,793
Sinir sis. tutulumu olmayanlar (n:29)	9,30		245,41	
Böbrek tutulumu olanlar (n:9)	14,17	0,011	124,46	0,012
Böbrek tutulumu olmayanlar (n:26)	7,54		295,28	

*IL-10 ve VEGF birimi: pg/ ml

Tedavi yanıtları ile CD27 ve CD81 arasındaki ilişkinin anlamlılık değerleri

İLK SIRA TEDAVİ YANITI	CD27 (p değeri)	CD81 (p değeri)
CR	0,004	0,183
VGPR		
PR		
SON DURUM YANIT		
CR	0,504	0,321
VGPR		
PR		

Tablo 1. ISS ile tanıdaki IL-10 ve VEGF ilişkisi (Spearman's rho)

ISS	*IL-10*	*VEGF*
Correlation coefficient	0,371	-0,357
Sig.(2-tailed)	0,028	0,035

Tablo 2. Mobilizasyon ve tanıdaki CD27, CD81, IL-10, VEGF ilişkisi (Spearman's rho)

MOBİLİZASYON	*CD27*	*CD81*	*IL-10*	*VEGF*
Correlation coefficient	-0,753	-0,360	0,123	0,645
Sig.(2-tailed)	0,007	0,277	0,719	0,032

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-15 Referans Numarası: 52

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA CD5 POZİTİFLİĞİNİN SAĞKALIM VE TEDAVİ ŞEKİLLERİ İLE İLİŞKİSİ

Ufuk Demirci, Volkan Baş, Sedanur Gülsaran, Hakkı Onur Kırkızlar, Elif Gülsüm Ümit, Ahmet Muzzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü

Giriş: Diffüz Büyük B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma (DBBHL) Non-Hodgkin Lenfomalar içinde en agesif tip oluğ heterojenik bir gruptan oluşur. R-CHOP (Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon) en sık tercih edilen tedavi şeklidir. Bu tedavi ile hastaların %60'ında kür elde edilebilir. Bu tedavi ile kür edilemeyen ya da nüks eden hastalarda ne yazık ki sağ kalım azdır (1).

Bilindiği üzere klinik gidişi öngören birçok sınıflama mevcuttur (Rituksimab Uluslararası Progresyon İndeksi, yaş ilişkili IPI, NCCN-IPI). Bunlarla birlikte morfolojik özellikler ve (Sentroblastik, anaplastik, immunoblastik, vb.) moleküler tipler de (Germinal merkez,aktive B hücreli) activated B-cell) prognoz açısından önem taşır. Özellikle FISH yöntemi ile gösterilen double / triple hit özelliği prognoz ve tedavi için özellikli bir alt grup olarak görülmektedir. Tüm bu bulgular eşliğinde klinisyen hastaya yaklaşımını dikkatlice yapmalıdır.

Literatürde, immunohistokimyasal olarak CD5 pozitifliğinin gösterilmesinin prognoza etkisi ile ilgili yayınlar sınırlı da olsa yer almaktadır. Biz de bu görüşler eşliğinde kendi verilerimizi yayınlamak istedik.

Materyal-Yöntem: 01.01.2015-01.01.2020 yılları arasında DBBHL tanısı alan ve takip edilen hastaları incelemeyi planladık. Bu görüşle yola çıkarak, geriye dönük olarak toplayacağımız bu hastaların labaratuar, radyolojik ve patoloji verilerini belirledik. Kötü prognoza sahip olan ve tedavisi ve izlemi daha özel olan santral sinir sitemi lenfomalarını çalışma dışı bıraktık. Yazımızdaki veriler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bölümüne aittir. Çalışma Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Alt Grubunun da onamı ile çok merkezli planlanmış ve çok merkezli verilerin toplanmasına devam edilmektedir.

Sonuçlar: Toplamda 146 DBBHL tanısı alan hasta belirledik. 6 hasta santral sinir sistemi tutulumu nedeniyle çlışma dışı bırakıldı. 9 hastada immunohistokimyasal olarak CD5 pozitifliği görüldü (Tablo- 1).

Tartışma: Literatürde CD5-pozitif DBBHL hastalarında agresif gidişi gösteren ve tedavi yanıtının zayıf olduğunu belirten az sayıda yayın mevcuttur (2). İmmunohistokimyasal olarak CD5 pozitifliğinin DBBHL hastalarında görülme sıklığı, geniş ölçekli çalışmalarda, %5 – 10 oranındadır. Bu çalışmalara bakıldığında, CD5 pozitif hastalar negatif olanlara oranla daha yaşlı popülasyonu oluştuğu ve kadın cinsiyetin daha sık olduğu görülmektedir. Yine hastalarda daha sık >1 ECOG performans statüsü, laktat dehidrogenaz yüksekliği, ileri evre Ann-Arbore skoru, B semptomları, kemik iliği tutulumu ve yüksek IPI skoru olduğu görülmektedir. Bu popülasyonda hastaların ortalama sağkalımı anlamlı olarak daha azdır (Germinal merkez dışı hastalar da dahil)(p <0.05) (3). Ayrıca double / triple ekspresör sıklığı da bu popülasyonda daha fazladır (4).

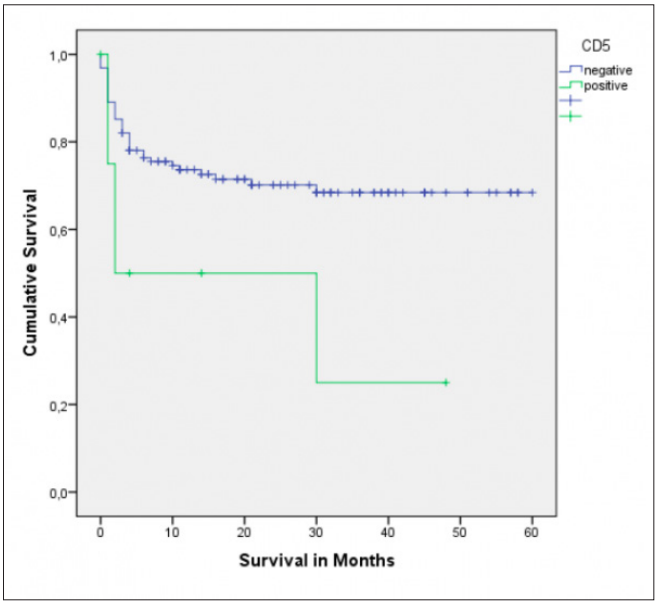
Hastalarımıza baktığımızda, CD5 + DBBHL hastalarının tüm popülasyonun %6.5'unu oluşturduğu görülmektedir. CD5 + ve CD5 – gruplarda ortalama yaşve cinsiyet sıklığı benzerdir. Germinal merkez kökenli olma oranı her iki grupta da (%55) olduğu görüldü. CD5 + hastalarda negatif gruba göre sırayla, Ann-Arbor ≥ 3, B semptomu, LDH yüksekliği, %89 / %55, %78 / %44, %100 / %64 sıklıkları olduğu görüldü. Tüm CD5 %hastalarda R-IPI ≥ 3 ve NCCN - IPI ≥ 4 olarak saptandı (p <0.05). CD5 negatif hasta grubunda sağkalım %70 iken CD5 hasta grubunda %55'di. Ortalama sağkalım pozitif grupta 11.4 ay, negatif grupta 19.8 aydı (p<0.05).

Tek merkez veileri değerlendirildiğinde hasta sayısı az olmakla birlikte literatürü destekler nitelikte idi. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Alt Grubu ile yapılması planlanan çok merkezli çalışmanın sonuçlarını sunmayı planlamaktayız.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma CD5

Kaynaklar

1. Liu Y, and Barta S. K. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. 2019
2. Chuang WY, Chang H, Shih LY, et al. CD5 positivity is an independent adverse prognostic factor in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. Virchows Arch. 2015
3. Tang H, Zhou H, Wei J, et al. Clinicopathologic significance and therapeutic implication of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma. Hematology, 24:1, 446-454
4. Na HY, Choe J-Y, Shin SA, Kim H-J, et al. Characteristics of CD5-positive diffuse large B- cell lymphoma among Koreans: High incidence of BCL2 and MYC double- expressors. PLoS ONE. 2019; 14(10): e0224247.



Figür 1. Ortalama Sağ Kalım

Hasta Dağılımı

Tablo- 1

Parametreler	Hastalar	
	CD5 + DBBHL	diğer DBBHL
Sayı	9	131
Ortalama Yaş	65	64
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	5 / 4	71 / 60
GM / GM dışı	5 / 4	73 / 58
Ann-Arbor ≥ 3	8 hasta (89 %)	72 hasta (55 %)
B semptomları	7 hasta (78 %)	58 hasta (44 %)
LDH yüksekliği	9 hasta (100 %)	84 hasta (64 %)
Ekstranodal tutulum	6 hasta (67 %)	89 hasta (68 %)
Double / Triple Expresor	CD 5 + DBBHL içinde % 30 hastada	
R-IPI ≥ 3	9 hasta (100 %)	61 hasta (46 %)
NCCN - IPI 4-5	5 hasta (55 %)	44 hasta (34 %)
NCCN - IPI ≥ 6	4 hasta (45 %)	31 patients (24 %)
Sağkalım	4 hasta exitus (45 %)	39 hasta exitus (30 %)
Ortalama Sağkalım	11,4 ay	19,8 ay

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-16 Referans Numarası: 136

BAŞVURU ANI TAM KAN SAYIMI PUANLAMASININ COVID-19 HASTALARINDA İLERLEYİCİ HASTALIĞI GÖSTERMEDE ROLÜ

Murat Özbalak[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1], Yavuz Burak Tor[2], Alpay Alibeyoğlu[2], Murat Köse[2], Naci Şenkal[2], Elif Aksoy[2], Atahan Çağatay[3], Mustafa Erelel[4], Ahmet Gül[5], Figen Esen[6], Serap Şimşek Yavuz[3], Ümmühan İşoğlu Alkaç[7], Tufan Tükek[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anestezi Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[7]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Dünya sağlık örgütü Çin'de yeni bir virus(SARS-CoV2) ile gelişen ön planda ağır alt solunum yolu infeksiyonu olan hastalığı Şubat 2020'de COVID-19 olarak isimlendirmiştir. Bu gün için 213 ülkenin etkilendiği hastalıkta hastaneye başvuru sırasında yüksek riskli olarak tanımlanan grupta kötü seyir, yoğun bakım ünitesine(YBÜ) yatış daha sık ve ölüm oranı yüksektir. Kötüleşecek olguların, tanı anında ayrıştırılabilmesi ve erkenden yönlenmiş tedavi belirlenmesi önemlidir. Tam kan sayımı(TKS) vücuttaki enflamasyonu yansıtabilmekte ve kötüleşecek olgulara ilişkin bilgi verebilmektedir. Çalışmamızda ilk başvuru sırasında TKS verileri hastalık kötü seyri, antisitokin tedavi ihtiyacı, YBÜ'ye sevk, entübasyon ihtiyacı ve ölüm sonlanım noktaları ile ilişkisi açısından değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Merkezimize orta-ciddi COVID-19 ile başvurup yatırılmış 285 hastanın bilgileri geriye dönük incelenmiştir. COVID-19 genel tedavi yaklaşımı hafif olgularda hidroksiklorokin ve azitromisin ile, daha ağır olgularda favipiravir, makrofaj aktivasyonu bulguları olması durumunda ise anti-sitokin tedavi eklenmesi şeklinde olmuştur. Her hastaya antikoagulan koruma uygulanmıştır. Tek değişkenli analizde chi-square testi kullanılmıştır. Anlamlı değerler, ROC analizi ile belirlenmiştir. Anlamlı p değeri<0.05 olarak kabul edilmiştir. Analizimizde STATA MP-64 kullanılmıştır. (İ.Ü.İstanbulTıpFakültesi EtikKurul no:22/05/2020-84932).

Bulgular: Mart-Mayıs 2020 tarihleri arasında PCR pozitif çıkan ve yatırılarak tedavi edilen 285 hasta analize dahil edildi. Median yaş 55yıl (24-90) olup 183 hasta(%64.2) erkekti. Hastaların çoğu(%68) orta dereceli, %32'si ise ciddi hastalık nedeniyle yatırılmıştı. Median yatış süresi 9(2-61) gündü. Orta ve ciddi dereceli hastalık olgularında TKS verilerinde anlamlı fark bulunmamıştır(Tablo1). Kötüleşme(ilerleyici hastalık) %21 hastada tespit edilmiştir. Anti-sitokin tedavi hastaların %33.7'sine uygulanmıştır. Hastaların %16'sı YBÜ'e transfer edilmiş, bu hastaların %89'u entübe edilmek durumunda kalınmıştır. Toplam 26 hastamız(%9.1) vefat etmiştir.

Sonlanım noktalarımız açısından tek değişkenli analizde başvuru sırasındaki lenfosit<620/mcl, nötrofil lenfosit oranı(NLO)>6, trombosit lenfosit oranı(TLO)>350 olması anlamlı bulunmuştur(Tablo2).

Lenfosit<620/mcl olan hastaların ilerleyici pnömoniye (AUC:0.55; 95%CI:0.49-0.60), anti-sitokin tedaviye (AUC0.55, 95%CI:0.51-0.60), YBÜ sevkine (AUC:0.60; 95%CI:0.53-0.67), entübasyona (AUC:0.58; 95%CI:0.51-0.65) ve ölüme (AUC:0.58; 95%CI:0.49-0.67) meyilli olduğu tespit edildi.

NLO>6 ise ilerleyici pnömoni (AUC:0.59; 95%CI:0.52-0.66), anti-sitokin tedavi (AUC:0.62, 95%CI:0.56-0.67), YBÜ sevki (AUC:0.68; 95%CI:0.60-0.75) ve entübasyon (AUC:0.64; 95%CI:0.56-0.72) sıklığı artmış bulundu.

PLO>350 olması durumunda daha sık ilerleyici hastalık (AUC:0.55; 95%CI:0.49-0.61), anti-sitokin tedavi (AUC:0.54, 95%CI:0.49-0.59), YBÜ sevki (AUC:0.61; %95CI:0.54-0.68), entübasyon (AUC:0.58; 95%CI:0.51-0.65) ve ölüm (AUC:0.58; 95%CI:0.49-0.68) gözlendi.

Yukardaki 3 TKS verisi ile puanlama oluşturulmuş; 0-1 ve 2-3 puan şeklinde sınıflama yapıldı. Puanı 2-3 olan olgularda ilerleyici hastalık (AUC:0.55; 95%CI:0.49-0.60), anti-sitokin tedavi (AUC:0.55, 95%CI:0.51-0.60), YBÜ sevki (AUC:0.61; 95%CI:0.54-0.68), entübasyon (AUC:0.57; 95%CI:0.50-0.65) ve ölüm (AUC:0.57; 95%CI:0.48-0.66), puanı 0-1 olanlara göre daha sık gözlendi(Tablo2). Puanı 2-3 olan hastaların yatış süresi (median 11.5gün, ortalama 15.6, aralık:4-49) puanı 0-1 (median 9gün, ortalama 11.3, aralık:2-61) olanlara göre daha uzundu. Puanı 0-1 olan %89'u, puanı 2-3 olan hastaların ise %73.6'sı iyileşip taburcu olmuştur(p=0.009).

SONUÇ: Önerdiğimiz puanlama, enflamatuar süreci öngörmesi açısından basit ama önemli 3 TKS verisini içermektedir. İlerleyici hastalık, anti-sitokin ihtiyacı, entübasyon ve ölümü öngörmemize yardımcı olmakta, orta ve ciddi pnömonili olgulara daha erken ve agresif destek tedavisi uygulamaya yönlendirebilmektedir.

Anahtar kelimeler: coronavirus, VOVID-19, tam kan sayımı, mutlak nötrofil, nötrofil lenfosit oranu, trombosit lenfosit oranı

Kaynaklar

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-733. Prepublished on 2020/01/25 as DOI 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513. Prepublished on 2020/02/03 as DOI 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. Prepublished on 2020/01/28 as DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. Prepublished on 2020/02/08 as DOI 10.1001/jama.2020.1585.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020. 10.1001/jama.2020.2648.
6. Peng J, Qi D, Yuan G, et al. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, croSS-sectional study. J Clin Lab Anal. 2020:e23475. Prepublished on 2020/07/19 as DOI 10.1002/jcla.23475.

Tablo 1. Hastalık ciddiyetine göre başvuru sırası tam kan sayımı (TKS) sonuçları

Median (aralık)	*Tüm hastalar*	*Orta dereceli hastalık (n=194)*	*Ciddi dereceli hastalık (n=91)*	*p*
Lökosit (/mcl)	6100 (1510-97110)	5800 (2310-12710)	6630 (1510-97110)	0.584
Nötrofil (/mcl)	4090 (1020-18500)	3790 (1020-10290)	5000 (1100- 18500)	0.281
Lenfosit (/mcl)	1160 (100-81150)	1255 (100-3230)	1000 (160-81150)	0.283
Monosit (/mcl)	490 (10-6520)	500 (150-1340)	420 (10-6520)	0.197
Eozinofil (/mcl)	0 (0-740)	0 (0-310)	0 (0-740)	0.346
Hemoglobin (g/dl)	13.5 (6.1-17.7)	13.7 (9.1-17.3)	13 (6.1-17.7)	0.266
Trombosit (/mcl)	197200 (75000-552000)	191050 (75000-552000)	222000 (85900-515000)	0.445

Tablo 2. Hastaların tam kan sayımlarının ayrıntılı analizi

n (%)	*Tüm hastalar (n=285)*	*İlerleyici hastalığı olanlar (n=60)*	*p*	*Anti-sitokin tedavi ihtiyacı olanlar (n=96)*	*p*	*YBÜ ihtiyacı olanlar (n=48)*	*p*	*Entübe olan olgular (n=41)*	*p*	*Ölen hastalar (n=26)*	*p*
Lenfosit											
<620/mcl	34 (%11.9)	12 (%35.2)		19 (%55.9)		14 (%41.2)		11 (%32.4)		7 (%20.6) 0.013	
≥620/mcl	251 (%88.1)	48 (%19.1)	0.03	77 (%30.7)	0.004	34 (%13.5)	<0.001	30 (%11.9)	0.002	19 (%7.6)	0.013
Nötrofil lenfosit oranı (NLO)											
>6	67 (%23.5)	23 (%34.3)		38 (%56.7)		26 (%38.8)		20 (%29.9)		10 (%14.9)	
≤6	218 (%76.5)	37 (%16.9)	0.002	58 (%26.6)	<0.001	22 (%10)	<0.001	21 (%9.6)	<0.001	16 (%7.3)	0.059
Trombosit lenfosit oranı (PLO)											
>350	42 (%14.7)	14 (%33.3)		20 (%47.6)		16 (%38)		12 (%28.6)		8 (%19)	
≤350	243 (%85.3)	46 (%18.9)	0.034	76 (%31.3)	0.042	32 (%13.2)	<0.001	29 (%11.9)	0.005	18 (%7.4)	0.016
Tam kan sayımı (TKS) puanlama											
0-1	247 (%86.6)	47 (%19)		76 (%31)		32 (%13.2)		30 (%12.2)		19 (%7.7)	
2-3	38 (%13.4)	13 (%34.2)	0.033	20 (%52.6)	0.009	16 (%42.1)	<0.001	11 (%28.9)	0.006	7 (%18.4)	0.032

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-17 Referans Numarası: 160

İNVAZİF ASPERGİLLOS TANISINDA LATERAL FLOW TESTİ: TEK MERKEZ ÇALIŞMA

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Liv Hospital Ulus, İç Hastalıkları Ve Hematoloji Kliniği

Giriş: İmmunsuprese hastalarda bir çok fırsatçı enfeksiyon gözükmekte iken, bunların en önemli kısmını invazif mantar enfeksiyonları (İMİ) oluşturmaktadır. İMİ'nin en önemli grubunu ise Aspergillus ve türleri karşılamaktadır. Özellikle immunsuprese, uzamış nötropenisi olan, solid organ transplantasyonu geçiren, kök hücre nakli olan veya uzun süreli immunsupresif ilaç kullanan hastalar hedef populasyonu olarak gözükmektedir. Galaktomannan antijeni polisakkarit yapıda bir antijen olup Aspergillus türlerinin duvar yapısında yer almaktadır. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) klavuzlarında erken tanı amacıyla kullanımı önerilmektedir. Biz de kendi hastalarımızda, invazif aspergilloz (IA) erken tanısı amacıyla, IMMY Sona Aspergillus Galaktomannan lateral flow testini (LFT) kullanarak ve eş zamanlı ELISA sonuçları ile kıyaslayarak, test etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Method: Ekim 2019 ile Mayıs 2020 arasında, XXX Hematoloji Servisi'nde yatarak takip edilmiş olan hastalardan alınan serum örneklerinde, hem LFT hem de ELISA yöntemi ile galaktomannan çalışıldı. Çalışmaya toplam 87 hasta dahil edildi. Serum örnekleri alınan tüm hastalar EORTC/MSG klavuzu hasta alt gruplarına göre "proven", "probable", "possible" olarak sınıflandırıldı. Hastaların galatomannan değerleri için ise, hem 0.5 hem de 1.0 cut off alınarak ayrı ayrı eş zamanlı ELISA ile LFT duyarlılığı karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Hastaların 49'u akut miyeloid lösemi (AML) (%56.3), 13'ü akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%14.9), 10'u multipl miyelom (MM) (%11.5), 12'si ise non Hodgkin lenfoma (NHL) (%13.8) tanılı idi. Çalışmaya alınan 11 hasta (%12.6) "proven" gruba uymaktaydı. Geri kalan 54 hasta (%62.1) ise "probable", 22 hasta (%25.3) "possible" enfeksiyon kriterlerini karşılamaktaydı. Onbir (11) "proven" hastanın 7'si sinonazal enfeksiyon (%63.6), 4'ü fungal pnömoni (%36.4) tanılı idi. Yapılan ROC analizi sonuçlarına göre; eş zamanlı ELISA ve LFT ile bakılan ve cut off değerinin 0.5 alındığı galaktomannan değeri için; ELISA (p=0.022; AUC=0.533) ve LFT için (p<0.001; AUC=0.818) istatistiksel anlamlılık olduğu tespit edilmiştir. Lateral flow testinin duyarlılığı %72.73, özgüllüğü ise %90.79 olarak sonuçlanmıştır. Cut off değeri 1.0 olarak alındığında ise, ELISA testi ile galaktomannan bakılan grupta istatistiksel anlamlı sonuç elde edilemezken (p=0.155, AUC= 0.513); lateral flow yöntemi ile bakılan galaktomannan değerinde ise (p<0.044; AUC= 0.656) istatistiksel anlamlılık olduğu görülmüştür. LFT duyarlılığı bu noktada %36.36, özgüllüğü ise 94.74 olarak sonuçlanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Özellike hematolojik maligniteli, derin sitopenik ve oldukça frajil hasta grubunda BAL gibi invazif methodların uygulama zorluğu ve uygun kültür alma güçlüğü nedeniyle; indirekt mikrobiyolojik yöntemlerin güçlendirilmesi daha da fazla önem taşımaktadır. Kolay, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile çalışılabilir bir parametre olması galaktomannan ve lateral flow testine önem kazandırmaktadır. Çalışmamız ülkemiz verileri açısından ilk olma özelliğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Lateral Flow, Galaktomannan, İnvazif Aspergilloz, Duyarlılık, Özgüllük

Kaynaklar

Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8):1091-100. doi: 10.1086/651263.

Perkhofer S, LaSS-Flörl C, Hell M, Russ G, Krause R, Hönigl M et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. Int J Antimicrob Agents. 2010 Dec;36(6):531-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.08.010.

Heldt S, Hoenigl M. Lateral Flow Assays for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: Current Status. Curr Fungal Infect Rep. 2017;11(2):45-51. doi: 10.1007/s12281-017-0275-8.

Borlenghi E, Cattaneo C, Capucci MA, Pan A, Quaresmini G, Franco F et al. Usefulness of the MSG/IFICG/EORTC diagnostic criteria of invasive pulmonary aspergillosis in the clinical management of patients with acute leukaemia developing pulmonary infiltrates. Ann Hematol. 2007 Mar;86(3):205-10. doi: 10.1007/s00277-006-0204-3.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların dağılımı

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	44	50.6
Erkek	43	49.4
Tanı		
AML	49	56.3
ALL	13	14.9
Miyelom	10	11.5
Lenfoma	15	17.3

Tablo 2. EORTC/MSG Kriterlerine Göre Hastaların Dağılımı

	n	%
Toplam	**87**	**100**
"Proven"	**11**	**12.6**
AML	8	72.7
ALL	2	18.1
NHL	1	9.2
"Probable"	**54**	**62.1**
AML	31	57.4
ALL	9	16.6
NHL	13	24.1
MM	1	1.9
"Possible"	**22**	**25.3**
AML	10	45.4
ALL	2	9.1
NHL	1	4.5
MM	9	41

Tablo 3. "Proven" Hastaların Dağılımı ve Hastalık Alt Tipleri

	n	%
"Proven"	**11**	**12.6**
Sinonazal	**7**	**63.6**
AML	4	57.1
ALL	2	28.5
NHL	1	14.4
Pnömoni	**4**	**36.4**
AML	4	100

Tablo 4. Galaktomannan cut off değerlerine (0.5 ve 1.0) göre ROC analizi

Galaktomannan Cut-Off: 0.5 OD				Galaktomannan Cut-Off: 1.0 OD			
	Duyarlılık-Özgülllük	AUC (95% CI)	p		Duyarlılık - Özgüllük	AUC (95% CI)	p
ELISA	100.00-60.58	0.533 (0.423-0.641)	0.022	**ELISA**	100-20.63	0.513 (0.404-0.622)	0.155
Lateral Flow	72.73-90.79	0.818 (0.720-0.892)	**<0.001***	**Lateral Flow**	36.36-94.74	0.656 (0.546-0.754)	**<0.044***

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-18 Referans Numarası: 125

KOVİD-19'UN AKCİĞER TUTULUMU-ŞİDDETİNİ TESPİTTE TROMBOSİT-LENFOSİT, NÖTROFİL-LENFOSİT ORANLARININ PERDİKTİF DEĞERİ

Yusuf Aksu[1], Ali Uğur Uslu[2], Gülten Tarhan[2], Mustafa Karagülle[2]

[1]*Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanersi Radyoloji Anabilim Dalı*
[2]*Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanersi Dahiliye Anabilim Dalı*

Hedefler: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Şubat 2020'de COVID-19 adını veren yeni koronavirüs önemli bir küresel sağlık problemidir. İnsanlarda enfeksiyona yol açan birkaç koronavirüs var. 2000'li yılların başlarında MERS (Orta Doğu Solunum Sıkıntısı Sendromu) ve SARS (Şiddetli Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu) salgın yaptmıştır günümüzde ise COVID-19 pandemi yapmıştır. COVID-19 hastalığı ile ilgili güncel literatür sürekli değişmektedir. Bu çalışmanın amacı, COVID 19'lu hastaların akciğer tutulumu ve şiddetinin Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit Lenfosit Oranı (PLR)ile tahminedilebilirliğinin araştırılmasıdır

Yöntemler: Çalışmamız, 10 Mart 2020 ile 1 Haziran 2020 tarihleri arasında burun ve boğaz örneklerinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tanısı almış 215 COVID-19 hastasını içeren retrospektif bir çalışmadır. Temel laboratuvar, klinik özellikler ve görüntüleme verileri Hastanemiz dosya ve arşiv kayıtları incelenerek hastalar elde edildi. COVID-19 hastaları arasında tanı anında akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) taraması bulgularına göre 2 grup oluşturuldu. Birinci gruba BT bulgusu olan 131 hasta, ikinci gruba BT bulgusu olmayan 84 hasta alındı.

Sonuçlar: COVID-19 hastalarının ortalama yaşı 44.6 ± 16.0 (aralık; 18.0-83.0) ve 102 (%47.4) kadın ve 113 (%52.6) erkekti. Bu hastaların 131'inde (%60,9) BT'de akciğer tutulumu tespit edilirken, 84 hastanın (%39,1) BT'sinde akciğer tutulumu saptanmadı. Tablo 1'de akciğer tutulum oranları, tutulum örüntüleri ve şiddet skorları sunulmaktadır. BT bulgusu olan ve olmayan hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir (p <0.0001, p = 0.247). BT bulgusu olan hastalarda NLR 2,22 (11,15) ve PLR 142,77 (387,10), BT bulgusu olmayan hastalarda NLR 1,88 (7,47) ve PLR 130,65 (203,68) idi. NLR ve PLR'nin iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi (sırasıyla p = 0,001, p = 0,005) (Tablo 2). NLR, PLR ve diğer parametreler tablosu 2. NLR ile PLR ve TLSS arasında pozitif korelasyon gözlendi (sırasıyla r = 0,225, p = 0,010, r = 0,244, p = 0,005). Tablo 3'te sunulan korelasyon analizi sonuçları

NLR'nin pulmoner tutulumu COVID-19 hastaları arasında ROC analizi ile değerlendirildiğinde, cut-off değeri 1.87 duyarlılık%62, özgüllük%52 ve P = 0.006 olarak bulundu (Eğri altındaki alan [AUC]: 0.611,%95 Güven aralığı [CI]: 0.534-0.687) (Şekil 3). Öte yandan, PLR'nin%64 duyarlılık,%52 özgüllük ve P = 0,030 ile 125,47 kesme değerine sahip olduğu bulunmuştur (AUC: 0,588,%95 CI: 0,511-0,664) (Şekil 3). Aşamalı regresyon analizleri, NLR, PLR ve TLSS arasında bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir (sırasıyla β = 4.370, p = 0.036; β = -4.161, P = 0.024). TLSS, NLR ve PLR'nin doğrusal regresyon analizi yöntemi ile değerlendirildiğinde, çeşitli değişkenlerden bağımsız olarak TLSS'yi yordadığı görüldü (sırasıyla β = 4.370, p = 0.036; β = -4.161, P = 0.024). Doğrusal regresyon analizi sonuçları tablo 4'te gösterildi. Akciğer tutulumu olan hastalarda lober dağılım; sol üst lob, 53 (%40.5), Sol alt lob 108 (%82.4), Sağ üst lob 74 (%56.5), Sağ orta lob, 64 (%48.9) ve Sağ alt olarak belirlendi. lob 101 (%77.1). güncel literatürle uyumlu idi.. Akciğer tutulum paternleri buzlu cam opasiteleri 125 (%95.4) konsolidasyon, 65 (%49.6), retiküler paternn, 78 (%59.5), crazy paving pattern, 45 (%34.4) olarak teyit edildi. En belirgin akciğer tutulum paterni buzlu cam opasiteleri idi.

Sonuç: NLR ve PLR, COVID-19 hastalarının akciğer tutulumunu göstermek ve BT pozitif COVID 19 olan hastaların toplam akciğer şiddet skorlamasının ciddiyetini değerlendirmek için tomografiden bağımsız bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: NLR, PLR, toplam akciğer şiddet skoru, covid 19 pnömoni,

Kaynaklar

1. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, vd. Şiddetli akut solunum sendromu: 138 hastada radyografik görünüm ve ilerleme paterni. Radyoloji 2003; 228 (2): 401–406.
2. Mackay IM, Arden KE. MERS koronavirüsü: teşhis, epidemiyoloji ve bulaşma. Virol J 2015; 12 (1): 222.
3. Al-Tawfiq JA, Zumla A, Memish ZA. Koronavirüsler: gezginlerde şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü. Curr Opin InfectDis 2014; 27 (5): 411–417.
4. DSÖ Genel Direktörü'nün 11 Şubat 2020'de 2019-nCoV ile ilgili tema dia brifingindeki yorumları. Şu adresten ulaşılabilir: www.who.int/dg/ Speeches / detail / who-direktör-general-s-remarks-at-the-media -briefingon-2019-ncov-on-11-şubat-2020. Erişim tarihi 11 Şubat 2020.
5. Li Q, Guan X, Wu P, vd. Yeni Koronavirüs - Enfekte Pnömoninin Wuhan, Çin'deki Erken Bulaşma Dinamikleri. NEngl J Med 2020 Ocak 29. doi: 10.1056 / NEJMoa2001316. [Baskı öncesi epub]
6. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, vd. Yeni Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. Am J Respir Crit Care Med 2020 Şubat 15; 201 (4): 7-8.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, vd. Çin'de Pnömonili Hastalardan Yeni Bir Koronavirüs, 2019. N Engl J Med 2020 24 Ocak. Doi: 10.1056 / NEJMoa2001017. [Baskı öncesi epub]

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-19 Referans Numarası: 216

AHKN OLAN AML TANILI HASTALARDA SEKONDER İNVAZİF MANTAR ENFEKSİYONU PROFİLAKSİSİNİN YERİ- TEK MERKEZ DENEYİMİ

Cemaleddin Öztürk, Uğur Şahin, Atilla Uslu, Hülya Yılmaz, Ekin Kircali, Derya Koyun, Güldane Cengiz Seval, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Günhan Gürman, Sinem Civriz Bozdağ

Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş ve Yöntem: İnvazif mantar enfeksiyonları allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKN) olan hastalarda önemli bir ölüm ve morbidite nedenidir. Bu çalışmada, Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde AHKN nakli olmuş, erişkin akut myeloid lösemili hastaların klinik bilgileri geriye dönük olarak incelenmiş, sekonder invazif mantar enfeksiyonu profilaksi tedavisi alma sıklığı araştırılmıştır. Ayrıca sekonder profilaksi tedavisi alan hastaların, almayanlara kıyasla gelişen klinik sonuçları; nüks dışı ölüm, hastalıksız sağkalım, tüm sağkalım yönünden

değerlendirilmiştir. Hastalara invazif mantar enfeksiyonu tanıları konulurken EORCT invazif mantar enfeksiyonu tanı kriterleri kullanılmıştır.

Bulgular: Ocak 2015 ve Nisan 2020 tarihleri arasında AHKN olan AML tanılı 98 hasta araştırmaya eklenmiştir. Hastaların %48'i erkek iken %52'si kadındır. Ortanca yaş 48 (18-68)'dir. Hastaların AHKN sonrası ortanca izlem süresi 10,3 (0.1-55 ay) aydır. Hastaların %31'inde (n=31) nakilden önce mantar enfeksiyonu öyküsü mevcuttur. Bu enfeksiyonların %87'si (n=27) akciğer kaynaklı, %8'i (n=3) sinonazal kaynaklı, %3' (n=1) ise dalak kaynaklıdır. Hastaların %34'ünde (n=34) nakilden sonra mantar enfeksiyonu gelişmiştir. Hastaların %62'si (n=61) AKHN'ne flukonazol profilaksisi ile girmiş, %38 (n=37) ise sekonder küf profilaksisi almıştır. Sekonder profilaksi alan hastaların %18,4'ünde (n=18) vorikonazol, %12,2'sinde (n=12) posakonazol, %5,1'inde (n=5) LAMB ve %2'sinde (n=2) ekinokandin grubu ilaçlar tedavide kullanılmıştır. Sekonder küf mantarı profilaksisi alan hastaların %39'unda (n=12) invazif mantar enfeksiyonu gelişmiş ve bu hastaların 6'sına LAMB, 4'üne vorikonazol 2'sine ise posakonazol tedavisi verilmiştir. Sekonder profilaksi almayan hastaların %36'sında (n=22) fungal enfeksiyon gelişmiş, bu hastaların 10'unda LAMB, 6'sında Vorikonazol, 4'ünde Posakonazol ve 2'sinde ise LAMB ve Vorikonazol birlikte tedavileri uygulanmıştır. Sekonder profilaksi alan ve almayan hasta grupları arasında fungal enfeksiyon gelişim riski açısından farklılık bulunmamıştır (p=0.714). Sekonder profilaksi alan ve almayan hasta grupları arasında, yaş, nakil öncesi hastalık durumu, kök hücre kaynağı, hazırlama rejimi yoğunluğu (myeloablatif hazırlama rejimi, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi, myeloablatif olmayan hazırlama rejimi), ATG kullanımı, nakil sonrası (post-transplant) siklofosfamid kullanımı, verici tipi, kan grubu ve cinsiyet uyuşumsuzluğu, 2-4. derece akut GVHD, TPN kullanımı açısından farklılık saptanmamıştır. Nakilden önce mantar enfeksiyonu geçiren hastalarda ortanca antifungal ilaç kullanım süresi 44 gündür. Sekonder profilaksi alan ve sekonder profilaksi gerekmeyen hastalar arasında hastalıksız sağkalım (PFS), nüks dışı mortalite (NRM) ve tüm sağkalım (OS) açısından istatistiki farklılık saptanmamıştır (p=0.83 ve p=0.92).

Tartışma ve Sonuç: Literatürde AHKN öncesi küf mantarlarına karşı sekonder profilaksinin kullanımına dair veri yok denecek kadar azdır. Nakil öncesi mantar enfeksiyonu olan ve sekonder profilaksi alan hastaların NRM riskinin sekonder profilaksi gereksinmeyen hastalarla aynı olması, nakil öncesi uygulanan sekonder profilaksinin mantar enfeksiyonları başat bir ölüm nedeni olmaktan çıkarması olarak yorumlanmıştır. Sekonder profilaksi alan hastalarda nakilden sonra daha az invazif fungal enfeksiyon gelişimi olmuştur ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Geniş ölçekli çalışmalar, söz konusu sonuçların daha iyi şekilde aydınlatılmasını sağlayacaktır.

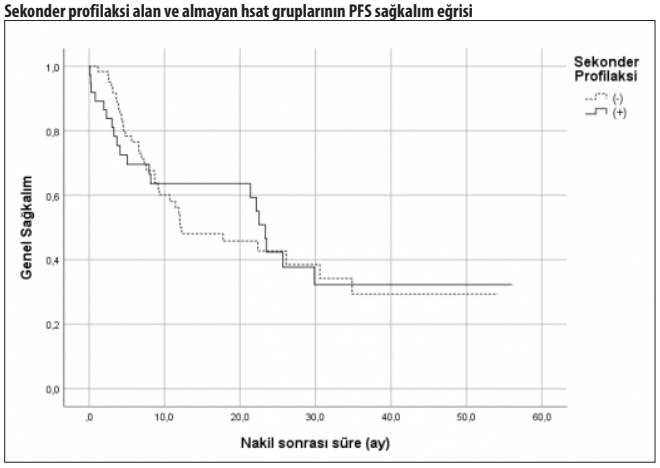
Anahtar kelimeler: allojeneik hematopoetik kök hücre nakli, invazif mantar enfeksiyonu, sekonder profilaksi, akut myeloid lösemi

Kaynaklar

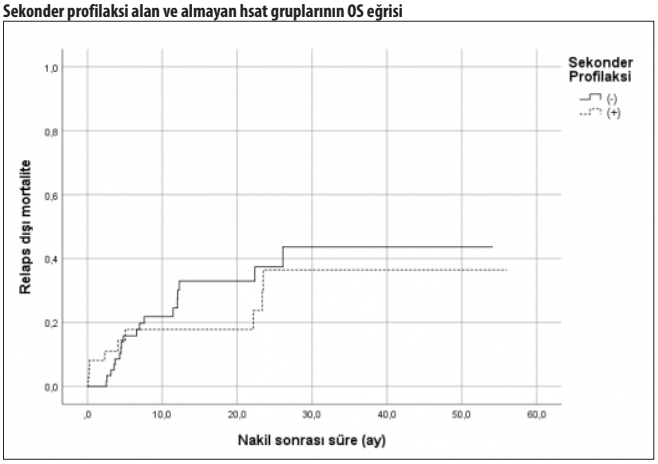
Cordonnier, C., Rovira, M., Maertens, J., Olavarria, E., Faucher, C., Bilger, K.,... & De la Cámara, R. (2010). Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. Haematologica, 95(10), 1762-1768.

De Pauw, B., Walsh, T. J., Donnelly, J. P., Stevens, D. A., Edwards, J. E., Calandra, T.,... & Denning, D. W. (2008). Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. Clinical infectious diseases, 46(12), 1813-1821.

Sekonder profilaksi alan ve almayan hsat gruplarının PFS sağkalım eğrisi



Sekonder profilaksi alan ve almayan hsat gruplarının OS eğrisi



■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozukluklari

SS-20 Referans Numarası: 282

KOVID-19 HASTALARINDA HİPERKOAGULABİLİTE ROTASYONEL TROMBOELASTOMETRE İLE SAPTANABİLİR

Olga Meltem Akay[4], Mehmet Gökhan Gönenli[1], Zeynep Kömesli[1], Said İncir[2], Özlem Yalçın[3]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
[4]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Yeni Koronavirüs infeksiyonu (KOVID-19), ilk olarak Aralık 2019 tarihinde Çin'in Vuhan Eyaleti'nde tanımlanmış olup tüm dünyada katlanarak artan enfekte hasta sayısı ile birçok ülkede mortalitede belirgin artışa yol açmıştır. En ağır hastaların büyük çoğunluğu başlangıçta tek organ yetmezliği (Örnek; solunum yetmezliği) ile başvurmaktadır, ancak bu hastaların bir kısmı daha sistemik bir hastalığa ve çoklu organ yetmezliğine ilerlemektedirler. KOVID-19 hastalarında çok sayıda kompleks ve değişken koagülasyon anormallikleri (hiperkoagulabl durum lehine) görülmekte ve trombozu önleme veya tedavi etmek için uygun değerlendirme ve girişimler konusunda soruları gündeme getirmektedir. Bu hastalarda en önemli kötü prognostik özelliklerden biri koagülopati gelişimidir. Literatürde, hastaneye yatırılması gereken KOVID-19 hastalarında, konvansiyonel hemostaz testlerinin (trombosit sayısı, PT, fibrinojen, D-dimer) hastalık şiddeti ve prognozun belirlenmesinde yardımcı olduğu gösterilmiştir.

Rotasyonal tromboelastometri (ROTEM), pıhtının viskoelastik ve mekanik özelliklerini ölçerek kan pıhtılaşma sürecini global olarak değerlendirir ve in vivo hemostazı yansıtır. Çalışmamızda, hemostatik sistemin izole kısımlarını değerlendiren konvansiyonel hemostaz testlerinin aksine ROTEM analizi ile COVID-19'da gelişen hemostatik değişikliklerin global olarak değerlendirilmesi ve hastalığın şiddeti ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya, PCR yöntemi ile SARS-Cov-2 virüsü tespit edilmiş toplam 27 hasta ve 37 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm hastalardan hastaneye yatış anında tam kan sayımı, PT, aPTT, fibrinogen, D-dimer ve ROTEM ile INTEM ve EXTEM analizi yapılarak CT (pıhtılaşma zamanı=sn), CFT (pıhtı oluşma zamanı=sn) ve MCF (maksimum pıhtı sertliği=mm) parametreleri değerlendirildi. CT ve CFT'de kısalma, MCF'de artma olması hiperkoagulabilite lehine yorumlandı.

Sonuçlar: EXTEM analizinde KOVID-19 hastalarında MCF kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek (p=0.001) saptandı. EXTEM-CFT'in istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KOVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre kısa olduğu görülmüştür. INTEM analizinde KOVID-19 hastalarında MCF kontrol grubuna göre yüksek (p<0.0001), INTEM-CFT ise kısa (p=0.006) saptandı. INTEM-CT 'in istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KOVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre kısa olduğu görülmüştür. INTEM-MCF ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki mevcuttu (p =0.001).

Tartışma: Çalışmamızda KOVID-19 hastalarında INTEM analizinde saptadığımız CT'de kısalma ve MCF'de artma, EXTEM analizinde saptadığımız MCF'de artma hiperkoagülabilite lehine yorumlanmıştır. Sonuçlarımız,

KOVID-19 hastalarında hiperkoagülabiliteye eğilim olduğu ve viskoelastik analizlerin bu amaçla kullanılabileceğini göstermektedir. ROTEM, KOVID-19 hastalarında prognostik önemi olan tromboz riskini belirlemede ve tromboprofilaksi için aday hastaların seçiminde kullanılabilecek hızlı ve duyarlı bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, koagulasyon, ROTEM

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-22 Referans Numarası: 205

FANCONİ ANEMİLİ HASTALARIMIZDA FENOTİP- GENOTİP İLİŞKİSİ VE VACTERL-H BİRLİKTELİĞİ

Canan Albayrak[1], Davut Albayrak[2]

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü, Samsun
[2]Samsun Medicalpark Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü

Fanconi anemisi esas olarak otozomal resesif bir sendrom olup hastaların %60'ından fazlasında fiziksel anomaliler görülmektedir. Hastaların izleminde kemik iliği yetmezliği, AML ve solid tümörler gelişmektedir. En az 22 gende patolojik değişiklikler tanımlanmıştır. En sık FANCA %60, FANCC %14 ve FANCG %10 genlerinde değişiklik tanımlanmıştır. VATER birlikteliği ise, daha genişletilmiş haliyle VACTERL veya VACTERL-H, vertebra anomalisi, anal atrezi, kardiak anomaliler, trekea- ösefagial fistül, renal anomali, ekstremite (radius ve baş parmak) anomalisi ve hidrosefali kelimelerinin baş harflarinden oluşan bir kısaltmadır ve bu konjenital anomalilerin üç yada daha fazlasının kombinasyonu ile tanımlanmış bir hastalıktır. Sporadik olarak görülmekte ve sıklığı genel popülasyonda on binde veya kırk binde bir olarak bildirilmektedir. VACTERL-H birlikteliği ile eş zamanlı veya sonradan Fanconi anemisi tanısı alma olasılığı %5-30 olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda erken başlangıçlı orta hat beyin tümörleri, Wilms tümörleri ve AML riski çok artmıştır.

Bölümümüzde klinik, laboratuvar ve mitomisin C testi pozitifliği ile Fanconi anemisi tanısı konulan hastaların genetik mutasyonları çalışılarak fenotip-genotip ilişkisi araştırıldı. Hastalarımız özellikle VACTERL-H birlikteliği açısından değerlendirildi.

Kliniğimizde izlenen 40 Fanconi anemisinden 11 hastanın mutasyonu tespit edildi. Hastalarımızın üçü erkek, sekizi kızdı. Yaşları 2- 21 arasında olup ortanca yaş 10 idi. Üç ailede iki hasta kardeş tanımlanmıştı. On hastanın FANCA geninde mutasyon tespit edildi. İkisi kardeş dört hastada bileşik heterozigotluk, ikisi kardeş üç hastada büyük homozigot delesyon, ikisi kardeş üç hastada ise homozigot missense mutasyon tespit edildi. FANCA geninde sekiz farklı patolojik alel gösterildi. VACTERL-H birlikteliği olan bir hastada FANCG geninde c.2504+1G>C homozigot mutasyonu tespit edildi.

Fanconi anemisi ülkemizde sıklıkla görülmektedir. Ancak genotip belirleme çalışmaları son yıllarda başlamıştır. Bu çalışma Türkiye'den bildirilen ilk Fanconi anemisi genotip sonuçlarıdır. Daha çok sayıda hastamızda genotip sonuçları elde edilerek ülkemizdeki Fanconi genotip sıklığı belirlenmeli ve fenotiple ilişkisi araştırılmalıdır. Ayrıca VACTERL-H birlikteliği görülen hastalar Fanconi anemisi açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: fankoni anemisi, fenotip- genotip, vacterl-H birlikteliği

Kaynaklar

1. Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. Br J Haematol. 2017;177(4):526-542.
2. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. Blood Rev. 2019;37:100589.

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-23 Referans Numarası: 50

APLASTİK ANEMİ İLE BİRLİKTELİĞİ OLAN VE OLMAYAN PNH HASTALARINDA ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ DENEYİMİ

Fergün Yılmaz[1, 12], Nur Soyer[2, 12], Güldane Cengiz Seval[3], Sinem Civriz Bozdağ[3,12], Pervin Topçuoğlu[3], Ali Ünal[4, 12], Leylagül Kaynar[4], Gokhan Ozgur[5,12], Gulsan Sucak[5], Hakan Göker[6], Mustafa Velet[6], Hakan Özdoğu[7], Mehmet Yılmaz[8, 12], Emin Kaya[9, 12], Ozan Salim[10, 12], Burak Deveci[11], İhsan Karadoğan[11], Güray Saydam[2, 12], Fahri Şahin[2, 12], Filiz Vural[2, 12]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[5]Medical Park Bahcesehir Hastanesi, Hematoloji Ve Transplantasyon Kliniği
[6]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[7]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı, Adana Kemik İliğ Transplantasyon Merkezi
[8]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[9]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[10]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[11]Medstar Antalya Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, İstanbul Gelişim Üniveristesi
[12]Pesg, Pnh Eğitim Ve Çalışma Grubu

Giriş: Paroksismal nocturnal hemoglobunüri (PNH) hastalarının tedavisinde kompleman sisteminin değişik basamaklardaki inhibisyonu umut vaat edici bir tedavi yöntemidir. Hastalığın belirti ve bulgularını kontrol etmekte etkin bir tedavi olsa da küretif bir tedavi seçeneği değildir. Özellikle kompleman inhibisyonuna rağmen devam eden hemolizi, replasman ihtiyacı ve kemik iliği yetmezliği ile birlikteliği olan hasta grubunda halen tek küratif tedavi seçeneği allojeneik kök hücre naklidir. Bu çalışmamızda aplastik anemi ile birlikteliği olan (PNH/AA) ve olmayan PNH hastalarında yapılmış allojeneik kök hücre naklinin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: PNH/ PNH –AA tanısı olan ve on nakil merkezinde allojeneik kök hücre nakli yapılan toplam 35 hasta retrospektif olarak tarandı.

Sonuçlar: 16 (%45.7) PNH ve 19 (%54.3)PNH –AA hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 32 (18-51) idi. 18 (51.4%) hastada devam eden hemoliz ve replasman ihtiyacı, 12 (34.3 %) hastada PNH/AA ve 5 hastada (14.3%) her iki endikasyon birlikteliği nakil endikasyonlarını oluşturmaktaydı. Hastalardaki sağkalım analizlerine baktığımızda; 2 yıllık genel sağ kalım (OS) ve GVHH'sız ve graft yetmezliksiz sağ kalım (GFFS) oranları sırasıyla %81.2 ve %78.1 idi. 2 yıllık sağ kalım PNH ve PNH / AA hastalarında sırasıyla %81.3 ve %79.9 olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel bir fark tespit edilmedi (p =0,87).Tam uyumlu akraba donor ve tam uyumlu akraba dışı donor alt grupları karşılaştırıldığında 2 yıllık OS ve GFFS oranlarında istatistiksel fark gözlenmedi.

Sonuç: Seçilmiş PNH ve PNH /AA hasta grubunda akraba veya akrabadışı tam uyumlu donor ile yapılan allojeneik kök hücre nakli uygun bir seçenektir. Özellikle refrakter hemolizi ve replasman ihtiyacı devam eden ve kemik iliği yetmezliği bulguları olan hasta grubunda allojeneik kök hücre nakli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Paroksismal nokturnal hemoglobinuri, allojeneik kök hücre nakli, sağ kalım

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-24 Referans Numarası: 62

RELAPS/ REFRAKTER KLL HASTALARINDA VENETOKLAKSIN ETKİLİLİĞİ: ULUSLARARASI FAZ 3B ÇALIŞMA (VENICE I)

Fatih Demirkan[1], Önder Arslan[2], Burhan Ferhanoğlu[3], Mehmet Turgut[4]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
[4]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Relaps / refrakter (R/R) kronik lenfositik lösemili (KLL) hastalarda, 17p / TP53 aberasyonlarının ortaya çıkardığı zorluklar nedeniyle karşılanmamış tıbbi ihtiyaç devam etmektedir. Venetoclax (VEN), seçici bir BCL-2 inhibitörüdür. Biz, burada, bugüne kadar R / R KLL hastalarında VEN monoterapisinin etkililiğini değerlendiren en büyük çok merkezli çalışma olan VENICE-I'den (NCT02756611) elde edilen sonuçları sunmaktayız.

Amaç: R/R KLL hastalarında VEN monoterapisinin etkinliğini değerlendirmek.

Yöntem: Bu açık etiketli, tek kollu, Faz 3b çalışmada, 17p / TP53 aberasyonları olanlar da dahil olmak üzere R/ R KLL hastaları, 20 mg/gün'den 400 mg/güne yükseltilecek şekilde 5 haftalık doz titrasyonunun ardından. 2 yıl VEN aldılar. Hastalardan bilgilendirilmiş onamları alındı. Klinik cevap 24, 36 ve 48. Haftalarda (iwCLL 2008 e göre) değerlendirildi. Minimum rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmeleri için periferik kan (PB) başlangıçta (BL) ve 24 ve 48. haftalarda toplandı. Birincil sonlanım noktası, 48. haftadaki BCRi-naïf (BCRi-N) hastalarında eksik kemik iliği geri kazanımı olan tam remisyon (CRi) veya tam remisyondu(CR). İkincil sonlanım noktaları ise şunları içerir: Genel Yanıt Oranı (ORR), Progresyonsuz Sağkalım (PFS), Genel Sağkalım (OS), Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi - Lösemi Anketi (FACT-Leu) ve güvenlik ile değerlendirilen yaşam kalitesi (QOL),. Yeni nesil dizileme ile MRD durumu ise keşifsel son noktaydı.

Sonuçlar: 30 Haziran 2019 itibariyle, çalışma 191'i BCRi-N ve 67'si daha önce BCRi-tedavisi (BCRi-EXP) olan 258 hastayı (%69.8 erkek; ≥65 yaşında%63.6) içermiştir. BCRi-N grubundaki hastalar önceden medyan 1 ve BCRi-EXP grubundakilerse medyan 3 (VEN başlamadan önce 9 aylık medyan BCRi tedavisi) sıra tedavi almışlardı. BCRi-N hastalarının %16.8'inde ve BCRi-EXP hastalarının %43.3'ünde 17p/TP53 sapması bildirilmiştir. BCRi-EXP grubunda 20 hasta, R/R veya progresif hastalık (PD) nedeniyle; 36 hasta ise toksisite nedeniyle bruton tirozin kinaz tedavisini (BTKi) tedavisini bırakmışlardır. Ortalama VEN süresi BCRi-N ve BCRi-EXP grubu için sırasıyla 20.4 ay ve 23.2 aydı. 48 haftada PB saptanamayan MRD (uMRD), BCRi-N ve BCRi-EXP grupları için sırasıyla %35.6 (68/191) ve %26.9 (18/67) idi. 24 aydaki PFS (24 mos PFS tahmini%) genel olarak 30.5 (%77.0), 17p/TP53 aberasyonu olan hastalarda 28.6 (%67.1) ve BCRi-N için 30.5 (%79.4) ve BCRi -EXP için 28.6 (%69.9) idi. UMRD veya CR/CRi olan hastalarda medyan PFS'ye ulaşılamamıştır. Kısmi remisyon / nodüler kısmi remisyon (PR / nPR) olan PFS 30.5 aydı. OS %83.7 ve BCRi-N ve -EXP grupları için sırasıyla %88.0 ve %71.6 idi. İlave MRD ve BCRi başarısızlık dağılımı (PD'ye karşı toksisite) analizleri planlanmaktadır. QOL, 48 haftada klinik olarak anlamlı iyileşmeyi gösterdi (FACT-Leu lösemi alt ölçeğinde BL'den ortalama değişim: BCRi-N, 6.5; BCRi-EXP, 7.8).

Sonuç: Bu Faz 3b çalışma, VEN monoterapisi ile R/R KLL'si olan hastalarda derin yanıtlar (CR ve / veya uMRD) elde edebildiğini ve tolere edilebilir ve yönetilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu doğrulamaktadır. UMRD olan, daha iyi iwCLL cevabı olan hastalarda ister BCRi-N isterse de BCRi-EXP hastalarında PFS süresi daha uzundu.

Anahtar kelimeler: venetoclax, kll, tedavi

Tablo 1. BCRi-naif ve BCRi- almış hastalarda VEN tedavi yanıt oranları

	Tüm populasyon (N = 258)	*BCRi-naif (n = 191)*	*BCRi almış (n = 67)*
48. Haftada Yanıt, n (%) [%95 CI]			
CR / CRi	84 (32,6) [26,9, 38,6]	67 (35.1) [28.3, 42.3]	17 (25,4) [15,5, 37,5]
PR / nPR	121 (46.9) [40.7, 53.2]	96 (50.3) [43.0, 57.6]	25 (37.3) [25.8, 50.0]
Toplam yanıt oranı, n (%) [%95 CI]	206 (79.8) [74.4, 84.6]	163 (85.3) [79.5, 90.0]	43 (64,2) [51,5, 75,5]
Cut off'da genel sağkalım *, n (%)	216 (83.7)	168 (88.0)	48 (71.6)
Progresyonsuz sağkalım, ay, medyan [%95 CI]	30.5 [28.6, 30.5]	30.5 [29.6, 30.5]	28,6 [28,6, -]
17p / TP53	28,6 [28,6, 30,5]	-	-
En iyi PB u MRD	Erişilmemiş		
CR / CRi	Erişilmemiş		
PR / nPR	30.5 [-, -]		
24 aylık progresyonsuz sağkalım tahmini,%, [%95 GA]	77,0 [70,7, 82,2]	79.4 [71.9, 85.2]	69,9 [56,8, 79,7]
En iyi PB uMRD (10-4, yeni nesil sıralama kullanarak; ITT), n (%)	98 (38.0)	77 (40.3)	21 (31.3)
CR / CRi	-	30/67 (44.8)	12/17 (70,6)
PR / nPR		43/96 (44,8)	8/26 (30.8)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-25 Referans Numarası: 209

RELAPS REFRAKTER HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA BENDAMUSTİN TEDAVİSİ İLE BİRLİKTE BRENTİKSUMAB VEDOTİN KULLANIMI

Sinan Mersin, Özgür Mehtap, Ayfer Gedük, Pınar Tarkun, Serkan Ünal, Merve Gökçen Polat, Kemal Aygün, Emel Merve Yenihayat, Hayrunnisa Albayrak, Abdullah Hacıhanifioğlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Uygulama Hastanesi

HLGiriş: Hodgkin lenfoma (HL) hematolojik maligniteler arasında %10 sahiptir [1, 2]. Klasik tip (%90) ve NLP (%10) olarak ikiye ayrılır [3]. Klasik tipteki HL kemosensitif olup, hastaların büyük kısmı ilk sıra kemoterapiden (ABVD, BEACOPP protokolü vb.) ve ardı sıra gelen radyoterapiden fayda görür. Fakat ileri evredeki (Lugano evre 3,4) yüksek riskli hastaların bir kısmı, bu tedavilere dirençlidirler veya sonrasında relaps geliştirirler. Tedavi yoğun bir kurtarma (salvage) tedavisi ve bunun ardından gelen otolog kök hücre naklidir [3-5]. Uzun bir progresyonsuz (PFS) ve toplam sağ kalım (OS) için bu tedaviler ile tam yanıt hedeflenmelidir ve en sık kullanılan kurtarma tedavileri ICE veya DHAP protokolleri gibi rejimlerdir. Bu tedaviler sırasında sitotoksisite gibi yan etkiler izlenmekte olup hedeflenen tama yakın yanıt hastaların %20 ila %50'si arasında yakalanabilir [6, 7]. Mortalitenin yüksek izlendiği bu hasta grubunda daha etkili tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Brentiksumab vedotin, güçlü bir anti-mikrotübül (MMAE) ile konjuge edilmiş bir anti-CD30 antikorudur. CD30 proteinine bağlandıktan sonra hücre içine alınıp, tubulinlere bağlandığı lizozomlara taşınılarak etki gösterir. Hücre döngüsünün durmasına ve apopitoza yol açar. Tedavide; yüksek riskli HL'da otolog nakil sonrasında konsolidasyonda, relaps HL tanılı hastalarda, sistemik - primer kütanöz anaplastik büyük veya t-hücreli lenfomalarda ve son olarak son yıllarda HL ilk sıra tedavisinde AVD tedavisi ile kullanılmaktadır [8]. BV son yıllardaki bazı çalışmalarda alkilleyici bir ajan olan bendamustin ile birlikte relaps ve refrakter HL'da kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda tam yanıt oranları %62,3 ila 76 arasında değişmekte, diğer tedavilere göre daha fazla umut vaat etmektedir. PFS (17,9 ay) ve OS (1 yıl için %95,7; 2 yıl için %72) sürelerinin uzun olduğu, yan etkilerin de daha az olduğu gösterilmiştir [9-12]. Biz de son iki yılda bu iki ajanı tedavide birlikte kullanan 6 relaps refrakter HL tanılı hastadaki verilerimizi sunmayı planladık

Sonuçlar: Kocaeli üniversitesinde 2016 ila 2019 arasında tanı alan refrakter- relaps toplam altı ileri evr hastanın verilerini retrospektif inceledik. Epidemiyolojik verilerini, tanı tarihleri, evreleri, tipleri, ECOG skorları, aldıkları ikinci sıra tedaviler ve tanı anı ortalama değerleri Tablo-1 de özetledik. İlk sıra olarak standart 6 kür ABVD alan yanıt değerlendirmeleri, nüks tarihleri, aldılarsa ikinci sıra tedavileri ve BV + bendamustin (BvB) tedavileri kayıt edildikten sonrayanıt değerlendirmeleri yapıldı. Tedaviyi alan hastalar 21 günde bir bendamustin dozu 90 mg/m2, BV dozu 1,8 mg/kg olarak toplam 2 kür olarak aldı. 2 hastada grade 1-2 nötropeni dışında hastalarda belirgin yan etki izlenilmedi. 2 kür tedavi aldıktan sonra hastaların değerlendirmeleri yapıldı tablo-2 de özetlendi. Altı hastanın dördü bu tedavi sonrası tam yanıt alırken iki hasta yanıt alınamadı. Yanıt alınan hastalara OKİT planlandı ve bu sunum hazırlanırken 3 hasta OKİT için mobilize edilmekteydi. Bir hasta tedavi sonrası nakil olmuştu fakat 14. Ayında nüks etti.

Tartışma: BvB tedavisi yeni çalışmalarla, tedavi şansı erken evre HL hastalarına göre düşük olan relaps refrakter HL hastaları için bir tedavi seçeneği olanağı olarak gelişmektedir. Yan etkisi daha az olan ve tedaviye yanıt daha yüksek olan bu tedavi ile ilgili tecrübe azdır. Çalışmamızda hasta sayısı az olmasına rağmen tedaviye yanıt oranları literatürdeki diğer çalışmalara benzemektedir [9-12]. Hastaların büyük bir çoğunluğunun yakın dönemde tedavi almış olması sebebi ile PFS hesaplanamamıştır. Yan etki değerlendirmesi ise diğer çalışmalara göre bizim hastalarımızda daha az olduğunu göstermiştir. Az hasta sayısına rağmen bu veriler relaps refrakter HL tanılı hastalarda bu kombinasyon tedavisinin bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Yine de sağlıklı bir değerlendirme yapılabilmesi için çok daha fazla hastanın olduğu geniş randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin Lenfoma, Brentiksumab vedotin, Bendamustin, ICE

Kaynaklar

Sant, M., et al., Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood, 2010.

Smith, A., et al., Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer, 201

Laurent, C., et al., Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. Medicine (Baltimore), 2015

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

Byrne, B.J. and J.P. Gockerman, Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. Oncologist, 2007.

endler, J.H. and J.W. Friedberg, Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. Oncologist, 2009.

moskowitz, C.H., et al., Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression phase 3 trial. Lancet, 2015.

Iannitto, E., et al., Brentuximab vedotin in association with bendamustine in refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. A retrospective real-world study. Eur J Haematol, 2020.

LaCasce, A.S., et al., Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma.

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

Özellik		Sayı (%)
Ortalama yaş (En küçük- büyük):		39 (25-64)
Cinsiyet (Kadın-Erkek):		3/3 (50/50)
Evre (Lugano)		
3A		3 (50)
4A		1 (16,7)
4B		2 (33,3)
Alt Tipi:		
Nodüler Sklerozan		3 (50)
Mikst Selüler		2 (33,3)
Lenfositten Fakir		1 (16,7)
Ortalama tanı laboratuvar değerleri:		Ortalama. (Min/Max)
Hemoglobulin (gr/dl)		12,0 (10,5/15,9)
Lökosit (x10^9/l)		8915 (1730/12000)
Platelet (x10^9/l)		321833 (185000/544000)
Kreatinin (mg/dl)		0,71 (0,5/0,95)
Kalsiyum (mg/dl)		9,24 (8,5/9,8)
LDH (U/L)		212 (168/244)
ALT (U/L)		18,3 (6/29)
AST (U/L)		18,6 (10/35)
Tanı sırasında;		
ECOG:0		6 (100)
BV+ Bendamustine tedavi sırası:	3	5 (83,3)
	2	1 (16,6)
İkinci sıra tedavi:	ICE	3 (50)
	BEACOPP	2 (33,3)

Kısaltmalar: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BV: Brentiksumab vedotin, ICE: ifosfamid, karboplatin ve etoposid, BEACOPP: Bleomisin, etoposid, doksorobusin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prenizolon.

Tablo 2. Yanıt değerlendirmeleri

	Sayı (%)
Birinci sıra ABVD sonrası refrakter;	
Deauville: 5	3 (50)
İkinci sırada yanıtlar;	
BEACOPP ile Deauville: 4	1
BEACOPP ile Deauville: 1	1
ICE ile Deauville: 2	1
ABVD sonrası Relaps;	3 (50)
İkinci sırada yanıtlar:	
ICE ile Deauville: 2	1
ICE ile Deauville: 5	1
BvB tedavi öncesi:	
Primer refrakter:	1 (16,7)
Relaps;	5 (83,3)
Öncesinde 2 sıra tedavi:	2 (33,3)
Öncesinde 3 sıra tedavi:	3 (50)
BvB yanıt değerlendirmesi	
Deauville: 5	2 (33,3)
Progresyon ve exitus	1
Nivolumab tedavisi	1
Deauville: 1	4 (%66)
İdame tedavi: Otolog nakil ve idame BV	

Kısaltmalar: BV: Brentiksumab vedotin, ICE: ifosfamid, karboplatin ve etoposid, BEACOPP: Bleomisin, etoposid, doksorobusin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prenizolon, BvB: Brentiksumab vedotin + Bendamustine.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-26 Referans Numarası: 153

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMA'DA EVEROLİMUS DENEYİMİ

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler, Ali Zahit Bolaman, Cem Selim, Atakan Turgutkaya, İrfan Yavaşoğlu

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji B.d.

Giriş: Everolimus, bir makrolid immünosupresan olup antiproliferatif ve antianjiyojenik özelliklere sahip olan rapamisin (mTOR) inhibitörünün mekanik hedefidir(1). Hodgkin Lenfoma'da kullanımını araştıran çalışma sayısı azdır. Beş hastada everolimus kullanımını değerlendirdik.

Materyal method: 2019-2020 tarihlerinde kliniğimizde Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma(R/R HL) tanısı ile everolimus tedavisi almış 5 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara endikasyon dışı onay alınarak everolimus 10mg/gün dozundan başlanmıştı. Özellikle pandemi sürecinde oral alımı olması nedeniyle tercih edilmişti. Tedavi yanıtı Lugano sınıflandırması, yan etki evrelemesi ise DSÖ toksisite skalası kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 54, cinsiyet dağılımı %20(1) kadın ve %80(4) erkek idi. Patolojik alt tiplerine göre 3 hastada Nodüler Sklerozan, 2 hastada ise Klasik Tip HL tanısı mevcuttu. Tanı anı evreleri 2 hastada evre 2B, 2 hasta evre 4B ve 1 hastada evre 4AESx idi. Everolimus tedavisi öncesi ortalama 3 basamak tedavi (ABVD, ESHAP, OKİT, Nivolumumab, Brentuksimab) almışlardı. Everolimus tedavisi; 1 hastada sadece brentuksimab, 2 hastada ise nivolumumab ve brentuksimab maruziyeti sonrası başlanmıştı.5 hastanın 2'sinde everolimus tedavisi öncesi brentuksimab ve nivolumumab maruziyeti yoktu. Everolimus tedavisi 3 hastada AKİT tedavisine köprü tedavi olarak başlanmıştı.Yanıt durumlarına bakıldığında bir hastada 4 aylık tedavi sonrası metabolik tam yanıt alınırken bir hastada progresif hastalık saptandı. Tam yanıt alınan hastada nivolumumab ve brentuksimab tedavileri ile progresyon olması nedeniyle everolimus tedavisine geçilmişti. Diğer 3 hastada yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. 1 hasta COVİD-19 enfeksiyonu nedeniyle, 1 hasta ise akut serebral iskemi nedeniyle kaybedildi. Yan etki profili incelendiğinde 1 hastada evre 1 anemi ve evre 3 trombositopeni saptanırken, 1 hastada evre 3 diyare, 1hastada ise evre 2 bulantı-kusma gelişti. Rx Media Pharma interaktif ilaç bilgilendirme kaynağından alınan 19/02/2020 fiyat tarihli 1 aylık tedavi maliyeti brentuksimab için(3kutu) 42.827,52 TL, nivolumumab için(5 kutu) 32.474,5 TL ve everolimus için(1 kutu) 9.940,89 TL'dir.

Tartışma: R/R HL tanılı, çok seri tedavi almış hastalar için halen karşılanmamış yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Covid-19 pandemisinin olduğu bu dönemde hematoloji hastalarının sık hastane ziyareti sekteye uğramaktadır. Sonuç olarak mevcut pandemi döneminde oral kullanım kolaylığı ve maliyeti daha düşük olması nedeniyle everolimusun kullanımı gündeme gelebilir.

Anahtar kelimeler: everolimus, Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma, Covid 19

Kaynaklar

1. Patrick B.Johnston, David J.Inwards, Joseph P. Colgan et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin Lymphoma. Am. J. Hematol. 2010. 85: 320-324.

Tablo 1. Hastaların yaş,hastalık evresi, tedavi ve yanıt değerlendirilmesi

Hasta no	Yaş	Tanı Anı Evre	Brentuksimab maruziyeti	Nivolumumab maruziyeti	Everolimus tedavi öncesi evre	Everolimus tedavi yanıtı	Sağkalım
1	79	2B	+	+	3B	Tam Yanıt	Ex
2	59	4B	+	-	1A	Değerlendirilemedi	Sağ
3	54	4B	+	+	3B	Progresyon	Sağ
4	46	2B	-	-	3B	Değerlendirilemedi	Sağ
5	34	4AESx	-	-	2A	Değerlendirilemedi	Ex

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-27 Referans Numarası: 214

PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİNDE BRENTUXİMAB VEDOTİN: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatma Keklik Karadağ, Ayşenur Arslan, Tural Pashayev, Nur Akad Soyer, Fahri Şahin, Filiz Vural, Mahmut Töbü, Güray Saydam

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş: Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL), non hodgkin lenfomaların %10-15' ini oluşturur. PTHL başka şekilde sınıflandırılmamış (BŞS), anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma (AİTL), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif veya negatif anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) tipleri en sık görülen PTHL' lardır. CD30 ekspresyonu pek çok T hücreli lenfomada görülmekle birlikte ABHL' da tipik olarak pozitiftir. Brentuximab vedotin (BV), anti-CD30 monoklonal antikordur ve CD30 pozitif hücrelere selektif olarak tutunarak hücre döngüsünü engeller. 2011 yılından itibaren relaps refrakter (R/R) ABHL tedavisinde; 2014 yılından itibaren R/R PTHL tedavisinde kullanılmaktadır.

Materyal ve metot: Ocak 2014 ile Haziran 2020 tarihleri arasında T hücreli lenfoma tanısı almış olup merkezimizde BV tedavisi alan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Toplam 22 hasta içerisinden 11 i kutanöz T hüceli lenfoma olması sebebi ile dışlanmıştır. PTHL tanısı olup brentuximab tedavisi kullanmış olan 11 hastanın verileri geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Bu hastalarda yaş, cinsiyet, T hücreli lenfoma subtipi, aldığı tedaviler, BV kür sayısı, BV ilişkili yan etkiler ve sağ kalım durumları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Medyan yaşı 58 (40-77) olan 11 hastanın 3' ü (%27) kadın; 8' i (%73) erkektir. Hastaların tamamında histopatolojik değerlendirme ile CD30 ekspresyonu saptanmıştır. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve BV tedavi kür sayısı ve son durumları tablo-1 de özetlenmiştir. Tanı anında evre-4 olan hasta sayısı 7 (%63,6); evre-3 olan hasta sayısı 4 (%36,4)' dür. PTHL alt tipleri değerlendirildiğinde; 5 hasta AITL, 5 hasta ABHL (4' ü ALK negatif, 1'i ALK pozitif), 1 hasta PTHL, BŞS tanılıdır. BV tedavisi medyan 2. sıra (1-4) olarak kullanılmıştır. Medyan takip süresi 24 ay (5-84 ay) saptanmıştır. ABHL tanılı 2 hastada 1. Sıra tedavi olarak CHOP tedavisine eklenerek verilmiştir. Her iki hastada da 6 kür tedavi sonrası tam remisyona ulaşılmıştır. Bu hastalardan olgu-5, 13 aylık takip süresinde; olgu-11, 4 aylık takip süresinde tam yanıtlıdır. PTHL, BŞS tanılı 1 hastada da (olgu-2) 1. Sıra tedavi olarak tek ajan BV kullanılmış ve 24 ay takip süresinde tam remisyonda izlenmiştir ancak iki yılın sonunda kalp yetmezliği nedeni ile kaybedilmiştir. Medyan 5 kür olmak üzere hastalar minimum 1 maksimum 16 kür BV tedavisi verilmiştir. Nöropati en sık görülen yan etkidir ve 3 hastada grade1-2 nöropati gelişmiştir. Hiçbir hastada yan etki nedeni ile BV tedavisi sonlandırılmamıştır. ABHL tanılı 5 hastanın 4' ü halen hayatta ve remisyondadır; 1 hasta ise akciğer tutulumu ile tanı almış ve 5 ay içerinde kaybedilmiştir. Bu hasta yalnızca 1 kür BV tedavisi alabilmiştir. AITL tanılı 5 hastanın 4 ü medyan 28 ayda kaybedilmiş; 1 hasta ise 36 aydır takip edilmekte ve halen hayattadır. Bu hasta BV tedavisi sonrasında pralatrexate ve belinostat tedavileri almış ve halen remisyonda takip edilmektedir.

Tartışma ve sonuç: PTCL tedavisi günümüzde halen standardize değildir ve beklenen yaşam süresi bu hasta grubunda oldukça kısadır. Hedeflenmiş yeni tedaviler ile (romidepsin, belinostat, pralatrexate, BV gibi) tedavi kombinasyonları değişmekte ve seçenekler artmaktadır. BV, bu ajanlar içerisinde anti-CD30 ekspresyonu görülen PTCL tanılı hastalarda umut verici, alternatif bir tedavidir.

Anahtar kelimeler: brentuximab vedotin, periferik T hücreli lenfoma, anaplastik büyük hücreli lenfoma, T hücreli, CD30

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Olgu No	Cinsiyet	Yaş	Tanı	BV kür sayısı	BV sonrası yanıt	Sağkalım
1	kadın	77	AITL	13	progresyon	kaybedildi
2	erkek	65	PTHL, BŞS	16	tam yanıt	kaybedildi
3	erkek	56	AITL	3	parsiyel yanıt	kaybedildi
4	erkek	54	ALK-, ABHL	1	-	kaybedildi
5	kadın	65	ALK-, ABHL	6	tam yanıt	hayatta
6	erkek	57	ALK-, ABHL	8	tam yanıt	hayatta
7	erkek	64	AITL	6	stabil hastalık	kaybedildi
8	erkek	58	AITL	3	stabil hastalık	kaybedildi
9	erkek	54	ALK-, ABHL	4	tam yanıt	hayatta
10	kadın	64	AITL	5	progresyon	hayatta
11	erkek	40	ALK+, ABHL	6	tam yanıt	hayatta

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-28 Referans Numarası: 113

İLERİ YAŞ RELAPS/REFRAKTER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA LENALİDOMİD KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mesut Göçer, Erdal Kurtoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Non-Hodgkin lenfomaların (NHL) en yaygın görülen ve en agresif seyreden alt tipidir(1). Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, prednizon ve vinkristin (R-CHOP) tedavisi ile DBBHL hastalarında uzun zamandır iyi sonuçlar elde edilmiş olsa da %30-40 oranında relaps ya da progresyon gelişebilmektedir. Bu durum özellikle komorbiditesi çok olan ileri yaş hastalarda acil olarak yeni tedavi ajanlarına ihtiyacı arttırmaktadır. Lenalidomid daha önce çoklu seri tedavi almış relaps/refrakter (R/R) DBBHL hastaları başta olmak üzere çeşitli NHL alt tiplerinde kullanılabilen immunmodulatör bir ajandır (2, 3).

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Haziran 2018-Haziran 2020 yılları arasında R/R DBBHL tanısı ile takip edilen ve tedavisinde lenalidomid kullanılan 70 yaşın üstündeki hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verileri, evreleri, prognoz skorları ve aldıkları tedaviler hasta dosyalarından tarandı. Lenalidomid tedavisinin süresi, etkisi ve yan etkileri değerlendirildi.

Bulgular: R/R DBBHL tanısıyla lenalidomid kullanan 7 ileri yaş hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 2 tanesinde 15 mg ve 5 tanesinde 25 mg lenalidomid kullanıldı. Hastaların lenalidomid tedavisinin başlangıcında ki yaş ortalaması 77.2 (71-87) idi. Hastaların 4 tanesi kadın ve 3 tanesi erkekti. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo-1'de özetlenmiştir. Hastaların tamamına lenalidomid tedavisinin ilk günü 375 mg/m2 rituksimab verildi ve siklus 28 günde bir tekrarlandı. Tedavi süresi ortalama 10.2 (6-12) aydı. Yanıt değerlendirmesinde 3 hastada parsiye yanıt (PY) ve 4 hastada tam yanıt (TY) görüldü. 2 hastada nötropeni, 1 hastada trombositopeni ve 1 hastada bulantı görüldü. 1 hasta tedavi bitiminden 6 ay sonra hastalık ilişkisiz ex oldu. 1 hastada ise tedavi sonrası 16.ayda relaps gelişti. 2 hastanın tedavisi devam etmekte iken 3 hasta remisyonda izlenmektedir.

Tartışma: İmmünomodülatör bir ajan olan lenalidomidin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte immun sistemi güçlendirerek agresif lenfomalarda etkili olmaktadır (4). Bununla birlikte tümör supresör genleri upregule ederek proliferasyonu ve anjiogenezi inhibe etmektedir. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda R/R agresif ve indolent lenfomalarda etkinliği gösterilmiştir (5, 6). Çalışmamızda PET-CT ile yapılan yanıt değerlendirmede tüm hastalarda en az PY izlendi. Hasta sayımız çok kısıtlı olsa da rituksimab ve lenalidomid kombinasyonu bizim çalışmamızda da etkinliğini göstermiştir. Bununla birlikte tedavinin kesilmesini ya da tedaviye ara verilmeyi gerektirecek yan etki olmamasıyla da güvenliliğini göstermiştir. Tedavi sonrası hastalık ilişkisiz ex olan 1 hasta dışında sadece 1 hastada relaps gelişmiştir. Bu sonuçlar lenalidomidin hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım üzerindeki olumlu etkisini göstermiştir. Lenalidomidin oral olarak kullanılan bir ajan olması tamamı ileri yaş olan hasta grubumuzda hastaların tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Lenalidomid, ileri yaş, lenfoma, DBBHL

Kaynaklar

1. Cultrera JL, Dalia SM. Diffuse large B-cell lymphoma: Current strategies and future directions. Cancer Control. 2012;19(3):204-213. doi:10.1177/107327481201900305
2. Witzig TE, Nowakowski GS, Habermann TM, Goy A. A comprehensive review of lenalidomide therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2015;26(8):1667-1677. doi:10.1093/annonc/mdv102
3. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. J OURNAL OF C LINICAL O NCOLOGY Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin ' s Lymphoma. 2020;26(30):0-5. doi:10.1200/JCO.2007.15.3429
4. Bartlett JB, Dredge K, Dalgleish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. Nat Rev Cancer. 2004;4(4):314-322. doi:10.1038/nrc1323
5. Zhang L, Qian Z, Cai Z, et al. Synergistic antitumor effects of lenalidomide and rituximab on mantle cell lymphoma in vitro and in vivo. Am J Hematol. 2009;84(9):553-559. doi:10.1002/ajh.21468
6. Zhang LH, Kosek J, Wang M, Heise C, Schafer PH, Chopra R. Lenalidomide efficacy in activated B-cell-like subtype diffuse large B-cell lymphoma is dependent upon IRF4 and cereblon expression. Br J Haematol. 2013;160(4):487-502. doi:10.1111/bjh.12172

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş	Cinsiyet	Alt grup	Ek hastalık	R-IPI	Bulky Lezyon	Önceki Tedaviler	RT	Evre	Tedavi Süresi	Yan etki	Yanıt
71	K	GCB	-	2	VAR	RCHOP	+	III-A	12	NÖTROPENİ	TY
72	E	GCB	CABG	4	YOK	RCHOP, RDHAP	-	IV-A	12	-	TY
72	K	non-GCB	-	3	YOK	RCHOP	-	II-A	12	-	TY
87	E	GCB	KY	3	YOK	RCVP	-	II-A	12	BULANTI	PY
86	E	non-gcb	DM, HT, KBH	4	YOK	RCHOP	-	IV-BS	6	TROMBOSİTOPENİ	PY
80	K	non-gcb	-	3	YOK	RCHOP	-	IV-A	12	NÖTROPENİ	TY
73	K	non-GCB	KC TX, MEME CA	3	YOK	RCHOP	-	III-BSE	6	-	PY

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-29 Referans Numarası: 295

TÜRKİYE MANTLE HÜCRELİ LENFOMA KAYIT ÇALIŞMASI – IBRUTİNİB DENEYİMİ

Fatih Demirkan[1], Ömür Gökmen Sevindik[2], Handan Haydaroğlu Şahin[3], Filiz Vural[4], Nur Hilal Büyükkurt[5], Orhan Kemal Yücel[6], Burhan Turgut[7], Meltem Kurt Yüksel[8], Nilgün Sayınalp[9], Volkan Karakuş[10], Mehmet Ali Erkurt[11], Düzgün Özatlı[12], Bahriye Payzın[13]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bd, İzmir
[2]Medipol Üniversitesi Hematoloji Bd, İstanbul
[3]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Gaziantep, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, İzmir, Türkiye
[5]Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Adana, Türkiye
[6]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Antalya, Türkiye
[7]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Tekirdağ, Türkiye
[8]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Ankara, Türkiye
[9]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Ankara, Türkiye
[10]Alanya Alaeddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Antalya, Türkiye
[11]Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Malatya, Türkiye
[12]On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Samsun, Türkiye
[13]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, İzmir, Türkiye

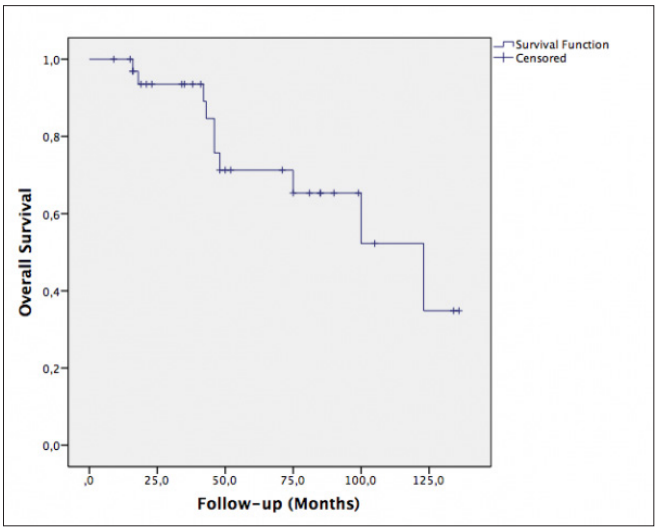
Giriş ve Amaç: Çalışmamızda ülkemiz özelinde öncelikle endikasyon dışı onam doğrultusunda, sonrasında da ruhsatlandırma sürecini tamamlayarak geri ödeme doğrultusunda birinci sıra ve/veya Nüks/Refrakter Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)'da kullanım alanı bulan Ibrutinib'in Türkiye Mantle Hücreli Lenfoma Kayıt Çalışması'na dahil edilmiş olan hastalardaki etkinlik verilerini paylaşmak istedik.

Yöntem: Çalışmaya toplam 13 farklı merkezden 34 MHL tanılı hasta dahil edildi. Hasta verileri internet üzerinden erişilebilir veri toplama arayüzü ile merkez bazlı ve retrospektif olarak toplandı. Veriler SAS 9.4 istatistik paketi kullanılarak tanımlayıcı ve ileri analiz yöntemleri ile değerlendirilerek sunuldu

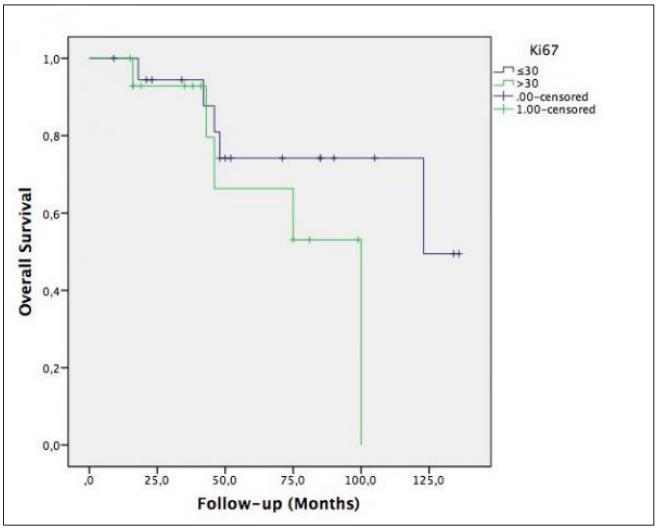
Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın ortanca yaşı 63 (34-84)'tü. Hastaların 26'sı (%76,5) erkek 8'i (%23,5) kadındı. Hastaların 7'si (%20,6) birinci sıra tedavilerinde, 9'u (%52,9) ilk nükste ve 18'i (%26,5) 2. Nükste Ibrutinib kullanmışlardı. Tanı anındaki histolojik alt tipler açısından değerlendirildiğinde baskın alt tipin klasik MHL olduğu (%70,6), bu alt tipi %17,9 ile blastoid varyantın, %8,8 ile küçük hücreli alt tipin ve %2,9 ile pleomorfik MHL alt tipinin izlediği görüldü. Hastaların ortanca Ki67 sunum oranları %30 (2-85) idi. Ortanca serum LDH düzeyi ise 247 (145-567) U/l olarak hesaplandı. Kitlesel (Bulky) hastalığı olan 5 (%14,7) hasta mevcuttu. Hastaların hesaplanan MIPI-B skorları %10 hastada yüksek, %20 hastada orta ve %70 hastada ise düşük idi. Birinci basamak tedaviler değerlendirildiğinde en sık kullanılan rejimin CHOP±R (%32,4) olduğu görüldü, sıklık sırasına göre takip eden tedavi seçeneklerinin ise %20,6 ile Ibrutinib, %14,7 ile Bendamustine±R, %11,8 ile 3CHOP(R)+3DHAP(R), %8,8 ile Hyper-CVAD, %5,9 ile NORDIC protokolü, %2,9 ile VCD, %2,9 ile DHAP(R) olduğu gözlendi. Hastaların %20,6'sında ilk sıra tedaviden sonra otolog kök hücre nakli pekiştirme tedavisi uygulanmıştı. Ortanca Ibrutinib maruziyeti süreleri, tedavi basamağına göre 1. Sıra tedavide 24,8 (2,1-86,7) ay, 1. Nükste 7,1 (0,7-28) ay, 2. Nükste ise 15,4 (2,3-37,3) ay olarak hesaplandı. Tüm hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %71,3 idi (Figür 1). Yapılan analizlerde genel sağkalım açısından Ki67 skorunun %30'un üzerinde veya altında olmasının istatistiki anlama erişmese de önemli bir risk gruplandırması sağladığı gözlendi (Figür 2).

Tartışma: Her ne kadar hasta grubunda Ibrutinib tedavisine hali-hazırda devam eden hastalar olsa da, kayıt çalışması doğrultusunda elde edilen sonuçlar Ibrutinib'in Mantle Hücreli Lenfoma seyrinde etkin bir seçenek olduğunu ortaya koymaktadır. Kayıt çalışmaları özellikle ülke bazında gerçek yaşam deneyimi sağlaması açısından yüksek öneme haizdir. Biz de çalışmamızın bu ön sonuçlarından sonra uzamış etkinlik ve güvenlik analizlerini ilerleyen yıllarda tekrar sunmayı ve bu doğrultuda ülke deneyimini literatüre aktarmayı planlamaktayız.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, mantle



Figür 1. Genel Sağkalım



Figür 2. Ki67 sunum oranına göre Genel Sağkalım

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-30 Referans Numarası: 147

HODGKİN LENFOMADA ULUSLARARASI PROGNOSTİK SKORA LÖKOSİT LENFOSİT ORANI VE PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS ENTEGRASYONU

Semra Paydas[1], Şahin Laçin[1], Mutlu Doğan[3], İbrahim Barışta[3], Birol Yıldız[4], Gülşah Seydaoğlu[9], Nuri Karadurmuş[4], Sinem Civriz[5], Muhammed Ali Kaplan[6], Munci Yagci[7], Emel Gurkan[8], Vehbi Ercolak[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bd
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bd
[3]Ankara Numune Hastanesi Onkoloji
[4]Gülhane Hastanesi Onkoloji Bd
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[6]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bd
[7]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[8]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[9]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ad

Amaç: Klasik Hodgkin lenfoma (kHL) olgularında Uluslararası prognostic skorlama (IPS) sistemleri IPS-3 ve IPS-7'ye lökosit lenfosit oranı (LLO) ve prognostic nutrisyonel indeks (PNİ) integrasyonunun daha fazla prognostik bilgi verip vermeyeceğini değerlendirmektir.

Hastalar ve yöntem: 8 merkezden 1012 kHL olgusu çalışmaya alındı. Erkek/kadın oranı 396/664, ortalama yaş: 37.6, olguların %75'i Evre III-IV idi. IPS-7 ve 3 parametrelerine LLO ve PNİ entegre edildi ve 2 adet IPS-4 skor elde edildi: IPS-3+PNİ ve IPS-3+LLO.

LLO ve PNİ için ROC analizi kullanılarak cut-off noktaları LLO için 5.7 ve 5.1, PNİ için 45.2 ve 47.5 olarak saptandı. LLO ve PNİ için sensitivite ve spesifite analizi Şekil 1'de gösterilmiştir. Yaşam analizleri için Kaplan-Meier ve Cox regresyon modelleri, gruplar arasında dağılımı kıyaslamak için log rank test kullanıldı. Parametrelerin toplam sağkalım (TSK) ve hastalıksız sağkalım (HSK) için prognostik önemini belirlemede tek ve çok değişkenli Cox regresyon modelleri kullanıldı.

Sonuçlar: Tek değişkenli analizde TSK ve HSK için IPS-7'deki bütün faktörler önemli iken çok değişkenli analizde cinsiyet ve albumin önemli bulunmadı. PNI≤45,2 ve LLO≥5,8 ROC analizinde kötü prognostik belirleyiciler olarak bulundu. LLR entegrasyonu ile IPS-4'e göre TSK ve HSK Şekil 2 ve 3'te, PNI entegrasyonu ile IPS-4'e göre TSK ve HSK Şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Cox regresyon ile TSK ve HSK için 2 farklı model yapıldı:

Model-I:IPS-3+LLO, Model-II: IPS-3+PNİ

Model-I: LLO, TSK için en büyük risk faktörü iken (OR:2.7) anemi PSK için en yüksek risk faktörü idi (OR:2.3).

Model-II: PNİ, TSK için en büyük risk faktörü iken (OR:3.2) anemi PSK için en yüksek risk faktörü idi (OR:2.9).

IPS-4 indekslerindeki parametrelerle yeniden risk skorlaması yapıldı: 0 faktör: düşük risk, 1-3 faktör: orta risk,4 risk faktörü: yüksek risk olarak belirlendi.

IPS-3, IPS-4 ve IPS-7 indeksleri arasındaki uyum kabul edilebilir olarak saptandı.

Yorum: IPS-4 skorları kHL olgularında IPS-3 sistemine LLO veya PNİ entegre edilerek bulundu. kHL'da hastanın tanı anındaki lökosit-lenfosit değerleri ile nutrisyonel durumunu yansıtan parametreleri içermesi nedeniyle yeni bir prognostik indeks olarak kullanılabileceği düşünüldü. IPS-4 skorlarının tanı anındaki PET/BT gibi metabolik parametrelerin kolaylıkla değerlendirilebildiği tanı yöntemleri ile birlikte kullanılması halinde tümör biyolojisini de yansıtması nedeniyle daha önemli prognostik bilgilere ulaşılabileceği düşünüldü.

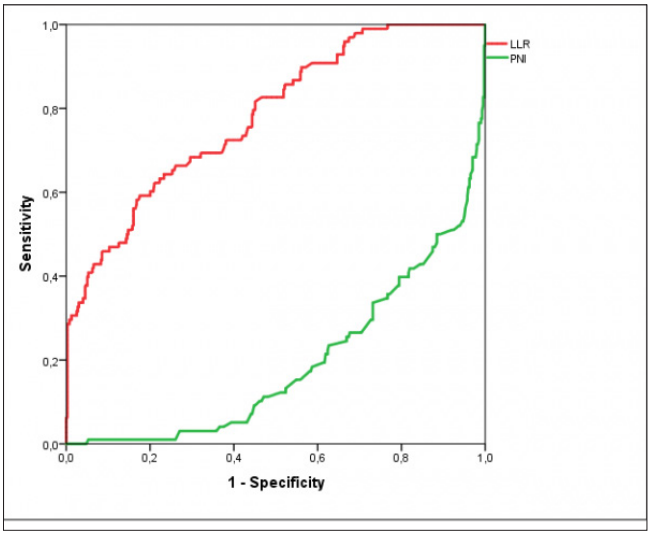
Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, uluslararası prognostik indeks, prognostik nutrisyonel indeks, lökosit lenfosit oranı

Kaynaklar

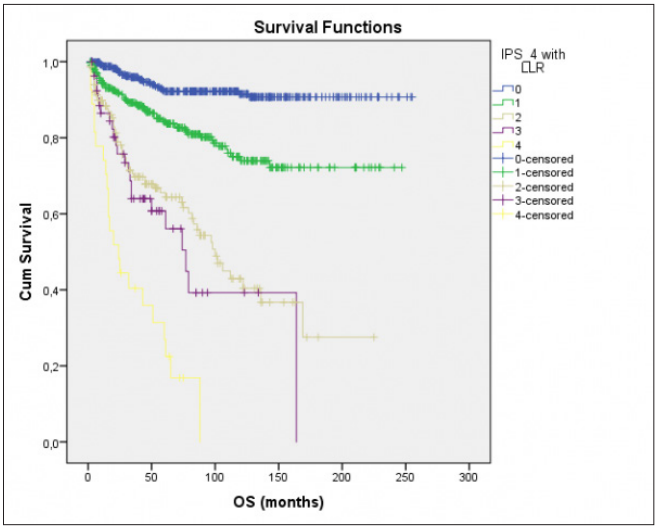
Is it more explanatory to integrate the leukocyte/lymphocyte ratio (LLR) and prognostic nutritional index (PNI) to international prognostic systems (IPS) in cases with Hodgkin lymphoma (HL). AACR meeting: Advances in Malignant lymphoma. August 17-19, 2020.

Tablo 1. IPS-4 için Cox regresyon modelleri

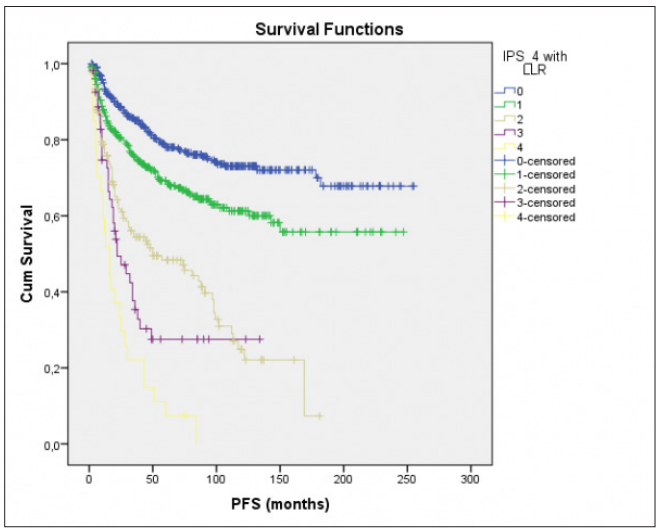
		TSK				HSK			
		HR	95%CI		p	HR	95%CI		p
Model 1	Yaş≥45	2,3	1,7	3,0	0,0001	1,4	1,1	1,7	0,002
	Evre IV	1,9	1,4	2,6	0,0001	1,9	1,5	2,4	0,0001
	Hgb<10.5g/dl	2,1	1,6	2,9	0,0001	2,3	1,8	2,9	0,0001
	LLO ≥5,8	2,7	2,0	3,7	0,0001	1,9	1,5	2,3	0,0001
Model 2	Yaş≥45	2,1	1,6	2,8	0,0001	1,4	1,1	1,7	0,007
	Evre IV	1,6	1,2	2,2	0,002	1,8	1,4	2,3	0,0001
	Hgb<10.5g/dl	2,0	1,5	2,8	0,0001	2,3	1,8	2,9	0,0001
	PNI≤ 45,2	3,2	2,4	4,4	0,0001	1,9	1,5	2,4	0,0001



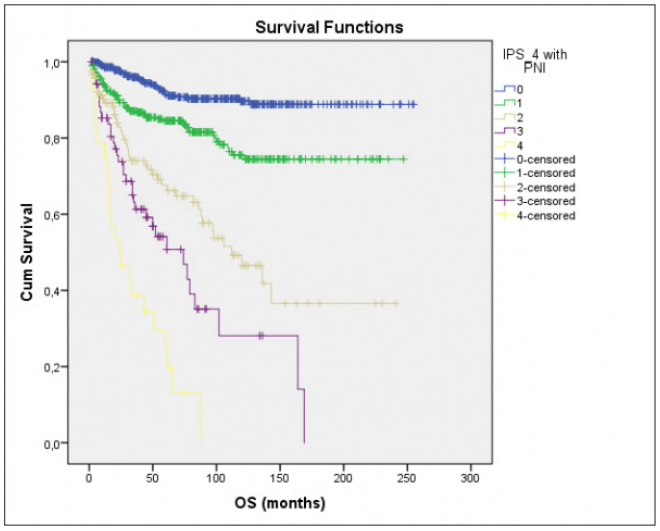
Şekil 1. Lökosit lenfosit oranı ve prognostik nutrisyonel indeks için sensitivite ve spesifite analizi



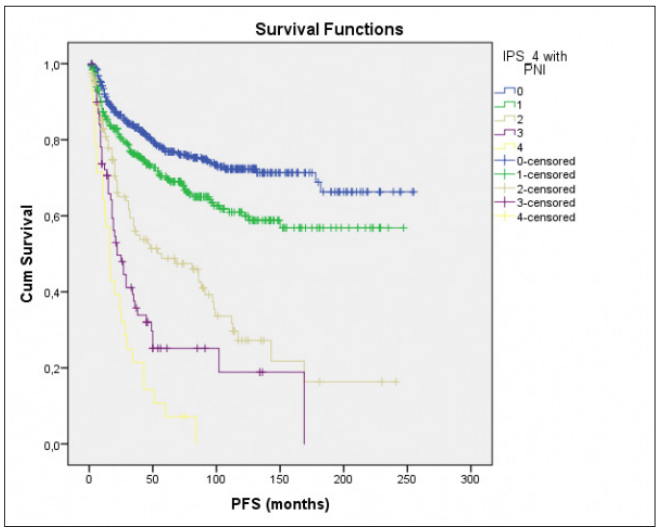
Şekil 2. Lökosit lenfosit oranı entegrasyonu ile IPS-4: toplam sağkalım



Şekil 3. Lökosit lenfosit oranı entegrasyonu ile IPS-4: hastalıksız sağkalım



Şekil 4. Prognostik nutrisyonel indeks entegrasyonu ile IPS-4: toplam sağkalım



Şekil 5. Prognostik nutrisyonel indeks entegrasyonu ile IPS-4: hastalıksız sağkalım

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-31 Referans Numarası: 264

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMA OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tahacan Aydın[1], Selin Küçükyurt[2], Tuğrul Elverdi[2], Umut Yılmaz[2], Tuba Özkan Tekin[2], Abdulkadir Erçalışkan[2], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Ahu Senem Demiröz[3], Şeniz Öngören[2], Hilal Aki[3], Zafer Başlar[2], Teoman Soysal[2], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Primer santral sinir sistemi (SSS) lenfomalar ekstranodal lenfomaların nadir bir türüdür. Tedavide yüksek doz sistemik metotreksatın (Mtx) önemi bilinmektedir ancak yeni tanı primer SSS lenfomada en etkili başlangıç ve pekiştirme tedavisinin hangisi olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. Nüks durumunda tedavi yaklaşımı ise daha karmaşıktır (1,2).

Sistemik NHL'de tanı anında SSS tutulumu hastaların az bir kısmında görülür. Daha sık olarak SSS tutulumu sistemik NHL tedavisinin tamamlanmasından sonraki ilk yıl içinde nüks olgularda ortaya çıkar. Sekonder SSS lenfomada da en uygun yaklaşım bilinmemekte ve klinik uygulamada farklılıklar görülmektedir (3,4).

Amaç ve Yöntem: Merkezimizde 2001-2020 yılları arasında tanı alan ve takip edilen primer ve sekonder SSS lenfoma tanılı 44 hastanın demografik özellikleri, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi seçimi, tedavi sonuçları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya primer ve sekonder SSS lenfoma tanılı 44 hasta dahil edildi. Olguların %40.9'u (n:18) kadın, %59'u (n:26) erkek, tanı sırasında median yaş 53.5 (18-78) idi. Kadınlarda ortalama yaş 46±18, erkeklerde ortalama yaş 54.1 ±11 idi. Olguların %38.6'sı (n:17) primer, %61.3'ü (n:27) sekonder SSS lenfoma tanılı idi. Primer SSS lenfomaların tanı sırasındaki ortalama yaşı 51.5 (18-73), sekonder SSS lenfomaların ise 50.6 (21-78) idi. Histolojik olarak olguların %79.5'i (n:35) diffüz büyük B hücreli lenfoma fenotipindeydi.

Başvuru semptomları sıklık sırasına göre; %34 (n:15) baş ağrısı, %27.2 (n:12) parezi-güçsüzlük, %25 (n:11) baş dönmesi idi. B semptomu olguların sadece %18'inde (n:8) mevcuttu ve B semptomu olanların hepsi sekonder SSS lenfoma idi. Olguların %31.8'inin (n:14) tanı sırasında nörolojik muayenesi doğaldı. Olguların sadece 1 tanesinde altta yatan edinilmiş immun yetersizlik (HIV +) mevcuttu. Olguların %29.5'inde (n:13) EBER değerlendirilmişti ve hepsinde negatifti. Lokalizasyon olarak derin bölge (periventriküler bölge, korpus kallosum, bazal gangliyonlar, beyin sapı, serebellum) tutulum oranı %43.1 (n:19) idi, bunların %36.8'i (n:7) primer SSS lenfoma idi. Olguların çoğunda tutulum multifokal idi (%59, n:26). Tanı sırasında %66 (n:29) olguda laktat dehidrogenaz yüksekti.

Primer SSS lenfomalarda merkezimizde en sık kullanılan başlangıç tedavileri sırasıyla MATRİX rejimi (%35, n:6), ve takiben yüksek doz metotreksat + sitarabin (%29.4, n:5) idi. Tüm SSS lenfomaları birlikte değerlendirildiğinde; 9 hasta (%20.4) MATRİX, 9 hasta (%20.4) yüksek doz metotreksat + sitarabin, ve 9 hasta (%20.4) radyoterapi aldı. Tedavi sonu değerlendirmesinde 19 hastada (%43.1) tam yanıt, 8 hastada (%18.1) kısmi yanıt elde edildi, 12 hastada (%27.2) ilerleme izlendi, 5 olguda (%11.3) ise tedavi devam ederken hastaların kaybedilmesi nedeniyle yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. Olguların %45'i (n:20) otolog nakil ile konsolide edildi, bunların %35'i (n:7) primer SSS lenfoma idi. Beşi primer SSS olmak üzere toplam 16 hastada izlem süresinde (%36.3) nüks ortaya çıktı. Yedi hastada (%43.7) nüks otolog nakil sonrası görüldü. Olguların %81'inde (n:13) hastalık aynı yerden nüks etti. Bir olguda sekonder malignite gelişti (metastatik akciğer kanseri). Ağustos 2020 itibarıyla ortalama 19.88 (1 – 167) aylık izlemde toplam sağkalım oranları sırasıyla %52 ve %29.6 olarak bulundu.

Sonuç: Literatürde yüksek doz metotreksat içeren rejimlerle toplam sağkalım oranlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir. NHL SSS nüksünün ise seyri daha kötüdür ve sağkalım oranları düşüktür. Mevcut sonuçlar merkezimizin verilerinin literatürle uyumlu olduğunu düşündürmektedir. SSS lenfomalarında modern tedavi imkanlarına karşın yanıt oranları ve sağkalım başarısı beklenen düzeylerde değildir. Doku penetrasyonu yüksek hedefe yönelik ilaçların tedavi rejimlerine yerleştirilmesi, otolog nakil

ve nakil sonrası idamenin tedavideki yerinin belirlenmesi ile daha etkin sonuçlar alınması beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: non hodgkin lenfoma santral sinir sistemi metotreksat

Kaynaklar

1. Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016; 2016 (1): 379–385.
2. Ferreri AJM. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017 (1): 565–577.
3. Gleissner, B., Chamberlain, M. Treatment of CNS dissemination in systemic lymphoma. J Neurooncol 2017; 84, 107–117.
4. El-Galaly TC, Cheah CY, Bendtsen MD, et al. Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Cancer. 2018;93:57-68.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-32 Referans Numarası: 278

FOLİKÜLER LENFOMADA BAZAL PET' TE TOPLAM METABOLİK TÜMÖR HACMİ VE TOPLAM LEZYON GLİKOLİZİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Ekin Kırcalı, Güldane Cengiz Seval, Cemaleddin Öztürk, Muhit Özcan, Pervin Topçuoğlu, Meltem Kurt Yüksel, Selami Koçak Toprak, Osman İlhan, Günhan Gürman, Sinem Civriz Bozdağ, Atilla Uslu, Hülya Yılmaz, Derya Koyun, Önder Arslan, Hamdi Akan, Meral Beksaç, Taner Demirer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

Giriş ve Amaç: Tümör değerlendirmelerinde, pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografideki (PET/ BT) kantitatif standard alım değeri (standardized uptake value- SUV) değerleri yaygın olarak kullanılmakta ve SUV> 2,5 genellikle malignite açısından anlamlı kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda, yalnızca metabolik bir ölçüt olan SUV' un değil, yüksek metabolik aktiviteli tümör hacminin ve tek tek lezyonların değil toplam tümör hacminin SUV değerlerinin de bu ölçüme katılması gerektiği; çünkü prognozu öngörebileceği görüşü öne çıkmıştır. Biz de bu çalışmada, nüks ve hastalık gidişatı açısından yüksek riskli olabilecek foliküler lenfoma hastalarının, tanı anında toplam metabolik tümör hacmi ve toplam lezyon glikolizine göre ayırt edilebilirliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü'nde 2012- 2020 yılları arasında tanı alıp tedavi edilmiş ve evrelemede PET/ BT kullanılmış olan foliküler lenfomalı hastaların verileri, geriye yönelik olarak toplanmış ve analiz edilmiştir. Veri toplamada hastaların dosyaları ve üniversitenin elektronik sistemi olan Avicenna kullanılmıştır.

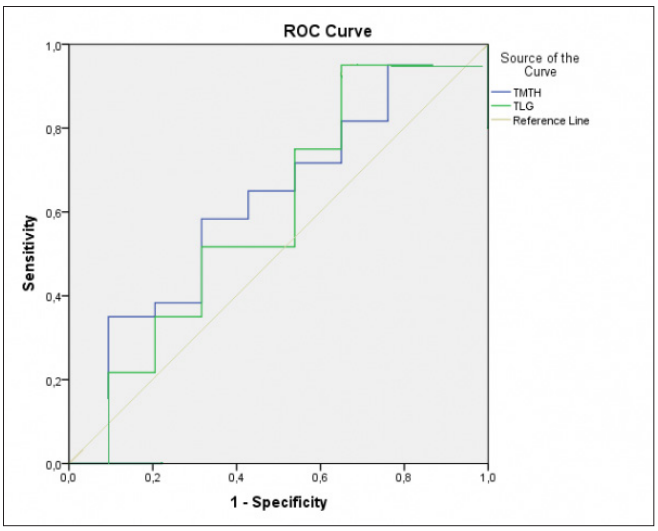
Toplam metabolik tümör hacmi (TMTH) yüksek glikolitik etkinliğe sahip tümör hücrelerinin hacimsel ölçütü, toplam tümör glikolizi (TLG) ise tüm vücuttaki tümör dokusunun SUV değerleri toplamını ifade etmektedir. TMTH ve TLG, mutlak 3 eşikleme yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. TMTH ve TLG değerlerinin sağkalımı belirtmede ideal eşik değerlerinin bulunmasında receiver operating curve (ROC) analizi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 21.0 versiyonuyla yapılmıştır.

Bulgular: Bahsedilen kıstaslara uyan 52 hasta çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 13' ünün tedavi öncesi PET değerleri verilerinde, eşik değerin üzerinde patolojik aktivite tutulumu olmadığı için analizler 39 hastayla yapılmıştır. Hastalarda kadın/ erkek oranı 19/ 20, yaş ortancası 55' tir (29-79). Hastaların tanı anındaki evreleri sırasıyla I/ II/ III/ IV: 8/ 10/ 8/ 13 şeklindedir. FLIPI skorları düşük (0- 1)/ orta (2)/ yüksek (3- 5): 16/ 10/ 13 şeklinde sıralanmıştır. Ortanca progresyonsuz sağkalım 35,6 aydır (6,8- 100).

ROC analizine göre, progresyonsuz sağkalımı (PFS) göstermede TMTH için optimal eşik değer 605,6 cm3 (duyarlılık: %66,7 özgüllük: %71,7 p= 0,01) TLG için optimal eşik değerse 74,21 (duyarlılık: %81,3 özgüllük: %82 p= 0,011) olmuş, bu değerlerden daha yüksek TMTH ve TLG gösteren tümörlere sahip hastalarda PFS belirgin azalmıştır (şekil- 1).

Sonuç: Birçok merkezde geleneksel olarak, birçok lenfomada PET/ BT' de SUVmax ölçümü ve Deauville kriter takibi önem kazanmaktadır. Halbuki, TMTH ve TLG değerlerinin de sağkalımı öngörmede yerinin olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da, foliküler lenfoma hastalarında, tedavi öncesi PET/ BT' de TMTH ve TLG tedavi sonuçlarını öngörmede önemli bir belirteç olarak görülmüştür. Çalışmamızın kısıtlılığı tek merkezde ve geriye yönelik olarak yürütülmesidir. Bu konuda çok merkezli ve daha fazla hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: foliküler lenfoma, metabolik tümör hacmi, toplam lezyon glikolizi



Resim 1. TMTH ve TLG ROC analizi

DÜZELTME / ERRATUM

SS-32 nolu bildiriye, Mine Araz[2] üçüncü, Elgin Özkan[2] ise sekizinci isim ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bilim Dalı kurum bilgisi olarak eklenmiş olup aşağıda düzeltilmiştir.

SS-32 Referans Numarası: 278

FOLİKÜLER LENFOMADA BAZAL PET' TE TOPLAM METABOLİK TÜMÖR HACMİ VE TOPLAM LEZYON GLİKOLİZİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Ekin Kırcalı[1], Güldane Cengiz Seval[1], Mine Araz[2], Atilla Uslu[1], Cemaleddin Öztürk[1], Derya Koyun[1], Hülya Yılmaz[1], Elgin Özkan[2], Selami Kocak Toprak[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topcuoglu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Gunhan Gurman[1], Meral Beksac[1], Osman İlhan[1], Hamdi Akan[1], Sinem Civriz Bozdag[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi Nükleer Tip Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-33 Referans Numarası: 243

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA HİPOGAMMAGLOBÜLİNEMİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ

Sinem Öztekin[1], Ünal Ataş[2], Utku Iltar[2], Orhan Kemal Yücel[2], Ozan Salim[2], Levent Ündar[2]

[1]Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı hastalarda prognostik skorlama sistemleri progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımı (OS) ön görmede kullanılmaktadırlar. Günlük pratikte 1993'de tanımlanan '*International Prognostic Index (IPI)*, 2007'de tanımlanan "*Revised-IPI (R-IPI)*" ve 2014'de tanımlanan "*National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-IPI*" en sık kullanılan prognostik skorlama sistemleridir. Heterojen bir hastalık grubu olması nedeniyle DBBHL için bu skorlama sistemlerinde yer almayan birçok klinik, histopatolojik ve moleküler genetik prognostik belirteç araştırılmıştır. Yavaş seyirli lenfomalarda ve kronik lenfositik lösemide (KLL) tanı anında hipogamaglobülinemi varlığı ile sağkalım ilişkisi üzerine çalışmalar mevcut iken agresif seyirli lenfomalarda bildiğimiz kadarıyla veri bulunmamaktadır. Merkezimizde takipli tüm erişkin DBBHL olgularında tanı anında hipogammaglobülinemi varlığı ve bunun sağkalıma etkisini araştırmak hedeflenmiştir.

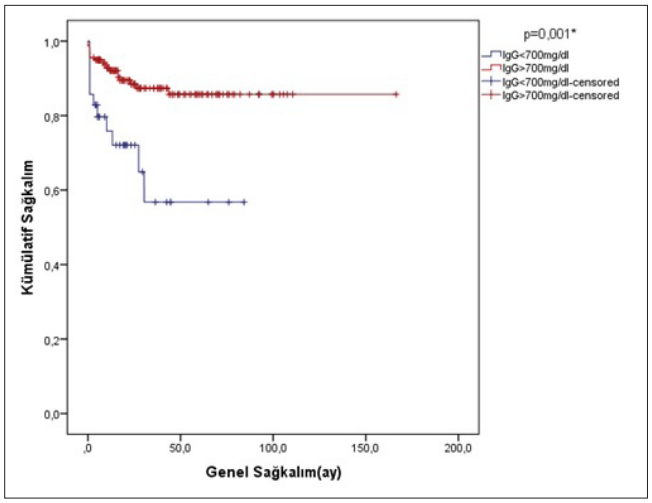
Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümünde kayıtlarına ulaşılabilen, 2007 - 2019 yılları arasında takip edilmiş, 18 yaş üstü, tanı sırasında serum IgG düzeyi istenmiş 195 yeni tanı DBBHL hastası geriye dönük olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, R-IPI skoru, tanı tarihleri, son vizit tarihi ve son vizit durumları (remisyon, relaps, exitus)

kaydedilmiştir. PFS; tanı tarihinden, hastalık progresyonuna veya herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. OS ise; tanı tarihinden, herhangi bir nedenden ölüm veya son vizit tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

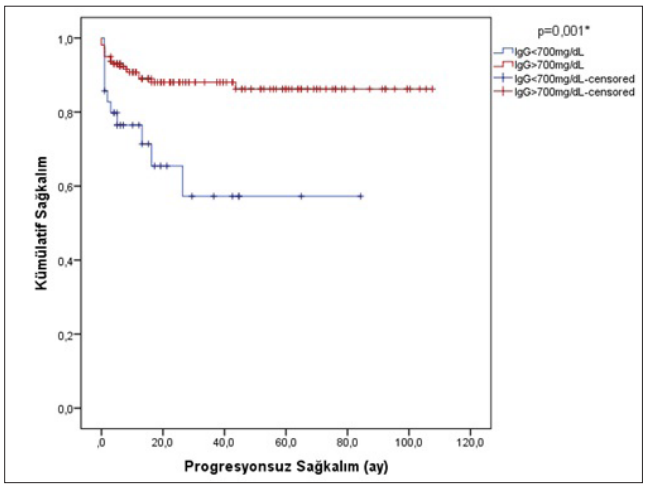
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 195 hasta tanı anı IgG düzeyleri 700mg/dL sınır alınarak 2 gruba ayrıldı. IgG>700mg/dL 160 kişi, IgG<700mg/dl 35 kişi olarak saptandı. Her iki grup; yaş, cinsiyet, evre, R-IPI skoru, ECOG performans skoru, kemik iliği tutulumu, *bulky* kitle varlığı ve beta-2 mikroglobülin düzeyleri açısından benzerdi. Hipogamaglobülinemi olan grupta B semptom varlığı ve LDH düzeyleri yüksekti. Hastaların ortanca takip süresi 32,8 aydı (0-166). IgG>700mg/dl ve IgG<700 mg/dL gruplarında PFS sırasıyla 31,5±28,7 ve 16,4±19,6 ay (p:0,001); OS ise 35,5±29,6 ve 21,1±21,3 ay (p:0,004) olarak saptandı. Her iki grupta B semptom durumu ve LDH homojen dağılmaması nedeni ile yapılan çok değişkenli analizinde de anlamlı farklılık korunmuştur. Alt grup analizde ilk sıra tedavi sonrası yanıt durumlarına bakıldığında, IgG<700mg/dl olan grupta diğer gruba göre daha düşük tam yanıt ve daha yüksek progresif hastalık ile ölüm oranları görülse de istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda tanı anında IgG düzeyleri düşük olan hastalarda düşük olmayanlara göre OS'nin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu fark tümör biyolojisi farklılığından, artmış enfeksiyon oranı ve buna bağlı tedavi gecikmesinden kaynaklanmış olabilir. Kısıtlı yönleri retrospektif tek merkezli çalışma olması ve toksisite analizinin yapılmamış olmasıdır. Hastalar tanı anında sık enfeksiyon geçirme öyküsü olmaması nedeni ile primer immünyetmezlikler açısından değerlendirilmemiştir. Hipogamaglobülineminin OS ve PFS'yi öngörmede bir prognostik gösterge olduğunu gösterebilmek için daha fazla hasta sayısı içeren prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: DBBHL, Hipogamaglobülinemi, Prognostik Faktör,



Resim 1. Genel Sağkalım Eğrisi



Resim 2. Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-34 Referans Numarası: 273

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARIMIZIN DEMOGRAFİK VE SAĞKALIM VERİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ:TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ali Yılmazer[1], Aybüke Olgun[2], Süreyya Yiğit Kaya[3], İnci Alacacıoğlu[4], Hayri Güner Özsan[4], Mehmet Ali Özcan[4], Sermin Özkal[5], Bülent Ündar[4], Fatih Demirkan[4]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]İzmir İl Sağlık Müdürlüğü İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[3]Manisa Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Mantle Hücreli Lenfoma (MHL) non-hodgkin lenfomanın az görülen agresif bir tipi olup, kür şansı çok düşüktür. Tedavi stratejileri hastanın semptomlarına ve performansına göre değişmektedir. Retrospektif bu çalışmada MHL hastalarının klinik özelliklerinin, tedavi yanıtlarının ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı..

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.01.2010 – 31.06.2020 yılları arasında DEÜTF Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı almış 56 MHL hastası dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuar verileri geriye dönük olarak hastane elektronik dosya sisteminde tarandı.

Bulgular: Ortalama izlem süresi 41,5 (2-119) ay olan hastaların %75'i erkek, ortanca yaşı ise 63 (38-84) olarak bulundu. Hastaların %98,2'si ileri evreydi ve %82,1 hastada ekstranodal tutulum vardı. Olguların %76.8'inde kemik iliği tutulumu mevcuttu. %12.5'u gastrointestinal sistemden tanı almıştı. Birinci sıra tedavi rejimlerine bakıldığında hastaların %55,4'ünün R-CHOP, %23,2'sinin R-CHOP/R-DHAP ardından OHKHN ile konsolidasyon, %14,3'ünün R-CHOP/R-DHAP, %1,8'inin R-CVP, %1,8'inin R-bortezomib, %1,8'inin ise eş zamanlı tanı konulan onkolojik rahatsızlığı nedeni ile onkolojik tedavi aldığı görüldü. Tüm hastalar kemoterapi ile kombine rituximab almıştı. Tedavi sonrası 29 (%51,8) hastada tam yanıt (CR), 18 (%32,1) hastada kısmi yanıt (PR), 3 (%5,4) hastada stabil hastalık, 6 (%10,7) hastada ise progresif hastalık saptandı. Sadece 13 hastaya otolog hematopoetik kök hücre nakli ile konsolidasyon yapıldı. İzlemde olguların %37.9'u nüks oldu. Nüks olan olgularda lenalidomid, ibrutinib ve bortezomib temelli tedaviler uygulandı. Medyan genel sağkalım (OS) 41,5 ay (2-119) ve medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 24,21 (1-87) aydı. OHKHN ile konsolide edilen hastaların diğer hastalara göre PFS ve OS'lerinde anlamlı farklılık saptandı (p=0,04 ve p=0,04). Tek değişkenli analizlerde, MIPI, MIPI-c, LDH, B2 mikroglobulin düzeyinin ve tanı anında B semptomu yokluğunun tüm gruplarda OS'yi etkilediğini gösterildi (p=0,001, p=0,002, p=0,016, p=0,01 ve p=0,006). Çok değişkenli analizlerde ise sadece yaş değişkeninin önemli bir faktör olduğu (p<0.05, %0,95 güven aralığı ile) bulundu. Yaş arttıkça ölüm riski de anlamlı olarak artıyordu.

Sonuç: MHL tedavisinde medyan OS, yeni tedavi yaklaşımları ile son yıllarda biraz uzamıştır, ancak hala tedavi edilemez bir hastalıktır. Ancak güncel immunmodülatör ajanlarla birlikte özellikle relaps/refrakter hastalarda tedavi modaliteleri değişmektedir. MHL hastalarında ilk tedavi seçeneği R-CHOP olarak görünmekle birlikte OHKHN ile konsolidasyon OS ve PFS'yi uzatmakta olup uygun hastalarda yapılması önerilir.

Anahtar kelimeler: Mantle hücreli lenfoma, kök hücre nakli, MIPI

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-35 Referans Numarası: 116

YENİ TANI MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİNİN PROGNOZ VE YANIT ÜZERİNE ETKİSİ VAR MIDIR?

Senem Maral[1], Volkan Karakuş[2], Murat Albayrak[1], Ömür Gökmen Sevindik[3]

[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[2]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Muğla
[3]Medipol Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul

Giriş: Kemik iliği fibrozisi, başlıca Transforming Growth Faktör Beta (TGF-β) olmak üzere büyüme faktörlerinin ve diğer çözünebilir sitokinlerin etyolojide rol aldığı, kemik iliğinde retiküler ve kollajen fibrin liflerin

artışı ile karakterize bir durumdur (1,2). Myeloid ve lenfoid kökenli pek çok hematolojik hastalığa eşlik edebilen fibrotik kemik iliği, multiple myelom(MM) hastalarında tanı veya nüks sırasında saptanabilmektedir (3). Sürecin etyolojisinden sorumlu sitokinler malign hücrelerin artışına, aktivasyonuna ayrıca kemoterapi direncine neden olmaktadır. Tanı anındaki fibrozisin bazı hematolojik hastalıkların yaşam süresi ve tedavi direnci üzerinde etkili olduğu, olumsuz genetik risk faktörleri ile birliktelik gösterdiğini ortaya koyan bulgular gösterilmişken, MM için kesin veriler mevcut değildir(4). Bu çalışmamızda indüksiyonda bortezomib bazlı tedavi alan MM vakalarında tanı anındaki fibrozis durumun prognoz ve yanıt üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal –Method: Retrospektif olarak Ankara Dıskapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği ve Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümünde, 2013-2020 yılları arasında yeni tanı MM ile takip edilen hastalar araştırılmıştır. Çalışmaya indüksiyonda bortezomib+deksametazon±siklofosfamid tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Hastalara tanı anında yapılmış olan kemik iliği biyopsi ve aspirasyon preperatları incelenmiş, fibrozis durumlarına göre iki gruba ayrılmıştır: ileri fibrotik grup (retikülin fibrozis derece 2-3/3) ve ileri fibrotik olmayan grup (retikülin fibrozis derece 0-1/3).Yanıt durumuna göre tam yanıtlı (TY) hastalar ve tam yanıtlı olmayan hastalar (ÇİKY-çok iyi kısmi yanıt, KY-Kısmi yanıt, DH-Durağan hastalık ve İH- ilerleyici hastalık) olarak iki grupta incelenmiştir. Gruplar kendi arasında nüks durumu ve tedavi yanıtı açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplamda yaş ortalaması 65.90±1.16 arasında değişen 80 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı anında hastaların 21 tanesinde (26.3%) fibrozis izlenmezken, 27 (%33.8) hastada ileri fibrozis izlenmiştir. Fibrozis durumuna göre değerlendirildiğinde her iki hasta grubunda da benzer oranda tam yanıt (ileri fibrotik grup %52.5, ileri fibrotik olmayan grup %51.8) elde edilmiştir. Tedavi öncesi fibrozis durumunun indüksiyon tedavisine yanıtta istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmüştür (p:0.94). Tedavisine otolog kök hücre nakli ile devam eden 30 hastanın nüks durumu ile tanıdaki fibrozis durumu arasında ilişki izlenmemiştir. (p:0.34). Ortanca 12 ay (1-88 ay) takip süresi içerisinde 18 hasta ex olmuş, 5 tanesi takipten çıkmıştır. Gruplar arasında hastalıksız sağ kalım(HSK) ve toplam sağ kalım(TSK) açısından üstünlük izlenmemiştir. (ortalama HSK45.5±4.0 karşı 41.9±7.2 ay; p:0.70 ve ortanca TSK 64.8±5.7 karşı 49.5±5.2 ay; p:0.67) Hastaların demografik ve klinik özellikleri,yanıt oranları ve yaşamsal veriler tablo1 de verilmiştir.

Tartışma-Sonuç: Literatürde, myelom hastalarında için tanı anında tek başına kemik iliği fibrozisinin prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır(5-7). Çalışmamızda proteozom inhibitörü ile tedavi alan hastalarda tek başına kemik iliği fibrozisinin yanıt ve yaşamsal veriler üzerine etkisi gözlemlenmemiştir. Yanısıra plazma hücre oranı artışı ile fibrozis arasında korelasyon dikkati çekmiştir. Bu durum tümör hücrelerinin fibroblastlar aracılığıyla büyüme faktörlerinin sentezi üzerinden etkili olabileceğini düşündürmektedir. MM da kemik iliği mikroçevresi ile kötücül plazma hücrelerinin etkileşimi hastalık progresyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle fibrozisin yanı sıra plazma hücre oranı, sellülerite plazma hücre maturasyonu histopatolojik olarak detaylı incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Multiple myelom, Kemik iliği fibrozisi, Proteozom inhibitörü

Kaynaklar

1. Rameshwar P, Chang VT, Thacker UF, et al. Systemic transforming growth factor-beta in patients with bone marrow fibrosis: pathophysiological implications. Am J Hematol. 1998;59:133-142.
2. Shehata M, Schwarzmeier JD, Hilgarth M, et al. TGF-beta1 induces bone marrow reticulin fibrosis in hairy cell leukemia. J Clin Invest. 2004;113:676-685.
3. Dolgikh TY, Domnikova NP, Tornuev YV, Vinogradova EV, Krinitsyna YM. Incidence of Myelofibrosis in Chronic Myeloid Leukemia, Multiple Myeloma, and Chronic Lymphoid Leukemia during Various Phases of Diseases. Bull Exp Biol Med. 2017;162(4):483-487

4Buesche G, Georgii A, Duensing A, et al. Evaluating the volume ratio of bone marrow affected by fibrosis: a parameter crucial for the prognostic significance of marrow fibrosis in chronic myeloid leukemia. Hum Pathol. 2003;34(4):391–401.

5. Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Significance of bone marrow fibrosis in multiple myeloma. Pathology. 2007;39(5):512-515.
6. Babarović E, Valković T, Štifter S, et al. Assessment of bone marrow fibrosis and angiogenesis in monitoring patients with multiple myeloma. Am J Clin Pathol. 2012;137(6):870-878.
7. Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Prognostic significance of bone marrow histology in multiple myeloma. Indian J Cancer. 2009;46(1):40-45.

tablo1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri,yanıt oranları ve yaşamsal veriler

Değerler	*Toplam n:80*	*Ileri olmayan fibrotik grup n:53 (66.3%)*	*Ileri fibriotik Grup n:27 (33.8%)*	*P – değeri**
Cinsiyet				0.58
erkek	44(%55)	28(%35)	16(%20)	
kadın	36(%45)	25(%31.3)	11(%17.3)	
Yaş(yıl)	65.90±1.16	65.96±1.55	65.78±1.63	0.94
Sellulerite %	59.09±1.83	58.24±2.41	60.77±2.91	0.52
Plazma hücre %	42,24±2.69	36±2.95	54.26±4.71	0.001
Hemogram (ortalama±ss)				
Hgb (g/dL)	9.98±0.18	10.06±0.19	9.83±0.39	0.49
Wbc x103	6593±272	6757±342	6272±448	0.40
Pltx103	222900±11728	231075±13834	206851±21727	0.33
ISS evreleme				
Evre I	18(%24.7)	11(%23.4)	7(%26.9)	0.08
Evre II	9(%12.3)	3(%6.4)	6(%23.1)	
Evre III	46(%63)	33(%70.2)	13(%50)	
Plazmasitom varlığı	24(%30)	14(%26.4)	10(%37.0)	0.32
Yanıt				0.94
Tam Yanıt	42 (%52.5)	28 (52.5%)	14 (%51.9)	
Tam Yanıt Dışı ¥	38 (%47.5)	25 (%47.2)	13 (48.1%)	
İdame İedavisi	16 (%20)	10 (%18.9)	6 (%22.2)	0,77
Nüks Görülme%	27 (33.8%)	16 (30.2%)	11 (%40.7)	0.34
Yaşam süresi, ay (ortalama±ss)				
Hastalıksız sağ kalım	43.9±4.3	45.5±4.0	41.9±7.2	0.70**
Toplam sağ kalım	61.8±5.5	64.8±5.7	49.5±5.2	0.67**

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-36 Referans Numarası: 276

DARATUMUMAB KULLANIMINA BAĞLI İNDİREKT COOMBS POZİTİFLİĞİ GELİŞEN HASTALARDA TRANSFÜZYON YAKLAŞIMI

Volkan Baş, Elif Gülsüm Ümit, Sedanur Karaman Gülsaran, Ufuk Demirci, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş: Multipl myelom (MM) relaps riski yüksek bir hematolojik malignitedir. Kök hücre nakline daha kolay ulaşım ve yeni ajanların kullanımı ile hastalıksız ve toplam sağkalımda uzama elde edilmesine rağmen, birçok hasta, relaps veya refrakter hastalık nedenli ikiden fazla sıra tedavi almak zorunda kalmaktadır.

Relaps hastalık, daha önce tedavi ile en az minör yanıt almış ve tedavisiz bir dönem sonrasında tekrar tedavi ihtiyacını tanımlarken, refrakter hastalık tedavi yanıtsız ya da tedavi sonrası 60 gün içinde progresyon gelişen hastalığı ifade eder. Son yıllarda birçok yeni ilacın kullanım izni alması tedavi seçeneklerini arttırmıştır. Daratumumab, CD38 e karşı geliştirilen IgG kappa insan monoklonal antikorudur. En sık yan etkileri akciğer enfeksiyonlarında artış ve lenfopeni olarak saptanmakla birçok yan etkisi bildirilmiştir. Biz de kliniğimizde daratumumab tedavisi verdiğimiz hastalarda gelişen yalancı coombs pozitifliği gelişen vaka serisini sunmayı amaçladık.

Vakalar

Vaka 1: 67 yaşında kadın hasta, 1. Sıra tedavi ile çok iyi parsiyel yanıt elde edilerek OKİT uygulanmış. Nakil sonrası 4.ayda plazma hücreli lösemi saptanan hastaya Dara-VRD kemoterapisi başlandı.

Vaka 2: 57 yaşında erkek hasta, 3 sıra tedavi ile OKİT sonrası idame lenalidomid 14 ay almış. Nüks gelişen hasta pomalidomid bazlı rejim ile yanıtsız ve replasman bağımlı olan hastaya Dara-Vd kemoterapisi başlandı.

Vaka 3: 58 yaş kadın hasta, 2 sıra tedavi sonrası OKİT yapılan hasta 4. Yıl nüks etmesi üzerine 1 sıra tedavi ile tekrar OKİT uygulanmış. 3 yıl sonra nüks gelişen hastaya bir kurs iksazomib içeren rejim verilmiş. Yanıtsız olan hastaya Dara-VCD başlandı.

Vaka 4: 67 yaş kadın hasta,2 sıra tedavi ile yanıtsız izlenen, tanı anında son dönem böbrek yetmezliği olan hastaya Dara-VTD tedavisi başlandı.

Bahsedilen 4 hastanın da transfüzyon öncesi kan bankasına gönderilen kan örneklerinde indirekt coombs pozitifliği, eritrosit transfüzyonları ile

cross uyumsuzluğu saptandı. Hepsinin daratumumab öncesi coombs testlerinin negatif olduğu izlendi.

Tartışma: CD 38,myelom hücreleri tarafından yüksek oranda bulunan bir hücre yüzey reseptörüdür. Daratumumab; CD38 e karşı geliştirilmiş insan monoklonal IgG1 kappa antikorudur. Plazma hücrelerinin yanında düzenleyici B ve T lenfositlerde bulunan CD38 hücrelerine olan etkisi immünsüpresif yan etkilerine neden olmaktadır. Eritrositler üzerinde bulunan CD38 in daratumumab bulunan serumlarda hedef olması ile ilaca bağlı indirekt coombs pozitifliği daha önce bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda da daratumumab tedavisi ile birlikte en erken 1. Günde olmak üzere indirekt commbs pozitifliği gelişti. İlk vakadan itibaren literatür incelemesi ile premedikasyon uygulanarak kendi kan gruplarında sorunsuz şekilde transfüzyon yapılabildi. Daratumumab kullanan hastaların commbs testleri çalışılmadan dithiotreithol veya tripsin ile muamele edilmesinin yalancı pozitifliği önleyebildiği bildirilmiştir. Anti-CD38 tedavisine başlanmadan önce coombs testlerinin ve minör kan gruplarının çalışılması ve mümkün olabilirse alt grup uyumlu transfüzyon önerilmektedir. İlacın bırakılmasına rağmen 6 aya kadar uzayan coombs pozitifliği olabileceği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: multipl myelom, daratumumab, coombs pozitifliği

Kaynaklar

1. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Sürüm 1.03-Mart 2020
2. Blood Transfusion Management and Transfusion-Related Outcomes in Daratumumab-Treated Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, Ajai Chari vd., Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 18, No. 1, 44-51
3. Transfusion management for patients taking ananti-CD38 monoclonal antibody, Carolina Bonet Bub vd., Hematol Transfus Cell Ther.2018;40(1):25-29

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

	Yaş	*Hastalık tipi*	*Hastalık yaşı(ay)*	*Almış olduğu tedaviler (sıra)*	*Kan grubu*	*Coombs pozitiflik süresi(gün)*
Vaka 1	67	PHL(IgG kappa)	15	1	B Rh(+)	40
Vaka 2	57	IgG kappa MM	43	4	AB Rh(+)	38
Vaka 3	58	kappa MM	101	4	0 Rh(-)	1
Vaka 4	67	IgG lambda MM	13	2	A Rh(+)	7

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-37 Referans Numarası: 155

R/ R MULTİPL MYELOM HASTALARINDA BENDAMUSTİN ETKİSİNİN GERİYE YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE MELFLUFENLE KIYASI

Ekin Kırcalı[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sevgi Çolak[2], Mehmet Gündüz[1], Mehmet Özen[1], Pınar Ataca Atilla[1], Erden Atilla[1], Muhit Özcan[1], Meral Beksaç[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmunoloji Bd

Giriş: Bendamustin, benzimidazol ve mustard gruplarının alkilleyici özelliklerini taşıyan sentetik bir kemoterapi ilacıdır. Genellikle klasik tedavi seçenekleri tükenmiş miyelom hastalarında kullanılır. Halen çalışmalar sürüyor olmakla birlikte, multipl miyelomda belirli bir standart bendamustin dozu veya ideal kullanım protokolü tanımlanmış değildir. Melflufen de peptidazlar tarafından metabolize edildikten sonra aktive olan bir alkilatördür [1]. Bu molekül, miyelom hücrelerinin aminopeptidazları aşırı ifade etmesi ilkesinden hareketle miyelom tümör hücrelerini seçerek etkinlik göstermektedir. Biz de bu çalışmada, bendamustin kombinasyon tedavileri alan hastalarımızın verilerini derlemeyi ve literatüre yeni giren melflufen verileriyle karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı' nda 2002-2020 yılları arasında hastalığı nükseden veya dirençli multipl miyelom nedeniyle bendamustinli kombinasyonlar alan hastaların verilerini geriye dönük olarak topladık ve işledik.

Pubmed taraması yapılarak, literatürdeki nüks/ dirençli miyelom hastalarına dair yayınlanan başlıca bendamustin kombinasyonları ve melflufen klinik verileri analize dahil edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS version 20.0 istatistik programıyla işlenmiştir.

Bulgular: Nüks/ dirençli miyelom nedeniyle bendamustin alan 32 hastanın 14' ü kadın (%43,7), 18' i (%56,3) erkektir. Hastaların yaş ortalaması 62 (36- 77)' dir. 22 hastada (%68,7) Ig G miyelom, 6 hastada(%18,7) Ig A miyelom ve 4 hastada (%12,6) hafif zincir miyelom vardır. ISS skorları: I / II / III: 8 (%25) / 17 (%53,1) / 7 (%21,9). FISH sonuçları tablo 1' de gösterilmiştir. Hastaların 6'sında (%33,3) yüksek riskli sitogenetik gözlenmiştir. R-ISS skorları şu şekildedir: I / II / III: 4 (%22,2) / 12 (%66,7) / 2 (%11,1). Önceki tedavi sayısının ortancası 3 (1-6) olarak bulunmuştur.

Bendamustin tabanlı tedavi protokolleriyle nükssüz sağkalım (PFS) ortanca 5,6 ay (1- 40,6) ve genel sağkalım (OS) 17,3 (2-79) ay olarak bulunmuştur. 15 hastada (%46,9) 3. derece ve üstü miyelosupresyon görülmüştür. 7 hastada (%21,9) nötropenik ateş ve 6 hastada (%18,7) bendamustin tedavisi sırasında CMV reaktivasyonu yaşanmıştır. İlaca bağlı ölüm görülmemiştir.

Yorum: Bendamustin nüks/ dirençli miyelom hastaları arasında etkili olsa da, toksisite profili, bağışıklık sistemiyle kemik iliğini baskılaması nedenleriyle uzun süreli kullanılamamaktadır. Hedeflenen ilaç profiline sahip başka bir alkilleyici ilaç olan melflufen, daha sonraki nükslerde bile benzer şekilde etkilidir ve bendamustine tercih edilebilir. Bu çalışmaya göre, her ikisi de alkilleyici ajan olan bendamustin ve melflufen, dirençli miyelom hastalarında benzer sonuçlara sahiptir.

Anahtar kelimeler: relapsed/ refractory, multiple myeloma, bendamustine, melflufen

Kaynaklar

1. Richardson, P.G., et al., Melflufen plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (O-12-M1): a multicentre, international, open-label, phase 1–2 study. The Lancet Haematology, 2020.
2. Knop, S., et al., The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. haematologica, 2005. 90(9): p. 1287-1288.
3. Grey-Davies, E., et al., Bendamustine, thalidomide and dexamethasone is an effective salvage regimen for advanced stage multiple myeloma. British journal of haematology, 2012. 156(4): p. 552-555.
4. Damaj, G., et al., Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program. Leukemia & lymphoma, 2012. 53(4): p. 632-634.
5. Ludwig, H., et al., Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2014. 123(7): p. 985-991.

Tablo1. Hastaların demografik özellikleri	
Kadın/ Erkek	14/ 18 (% 43,7/ % 56,3)
Yaş (medyan)	62 (36- 77)
Myeloma alttipi	
Ig G kappa	13 (% 40,6)
Ig G lambda	9 (% 28,1)
Ig A lambda	5 (% 15,6)
Kappa	3 (% 9,4)
Diğer	2 (% 6,2)
Tanıda ISS	
I	8 (% 25)
II	17 (% 53,1)
III	7 (% 21,9)
Tanıda FISH	
Normal	8
Del13q	3
Del13q ve t(4;14)	4
Del13q ve del17p	1
t(4;14) ve tri7	1
tri7	1
Bendamustinden önceki tedavi sırası	
1	2 (% 6,3)
2	5 (% 15,6)
3	13 (% 40,6)
4	8 (% 25)
5	3 (% 9,4)
6	1 (% 3,1)
Önceki tedaviler	
Bortezomib	30 (% 93,8)
Lenalidomid	21 (% 65,6)
Talidomid	9 (% 28,1)
OPKHN	21 (% 65,6)
Bendamustin önceki klinik durum	
Dirençli	15 (% 46,9)
Nüks	17 (% 53,1)
Bendamustinli protokol	
BendaDex	13 (% 40,6)
BendaVelDex	6 (% 18,8)
BendaRevDex	6 (% 18,8)
BendaPomDex	5 (% 15,6)
BendaTalDex	2 (% 6,3)
Bendamustine yanıt	
Tam yanıt	4 (% 12,5)
Çok iyi kısmi yanıt	12 (% 37,5)
Kısmi yanıt	8 (% 25)
Progresyon	4 (% 12,5)
Değerlendirilemeyen	4 (% 12,5)

Tablo 2. Dirençli/ nüks multipl miyelomda bendamustin ve melflufen

	Knop ve ark[1]	*Davies ve ark*[2]	*Damaj ve ark*[3]	*Ludwig ve ark*[4]	*Beksaç ve ark*	*Richardson ve ark*[5]
Çalışma tipi	Editöre mektup	Editöre mektup	Erken erişim	Faz 2 çalışma	Gerçek yaşam verisi	Faz 1- 2 çalışma
Ortanca takip süresi	-	-	10 ay	13,7 ay	26 ay	27,9 (22,8- 31,9) ay
Hasta sayısı	31	23	110	79	32	23+ 58= 81
Ortanca yaş	58 (42- 69)	65 (39- 83)	63 (34- 83)	64 (40- 86)	62 (36- 77)	64 (35- 86)
Önceki tedavi sayısı, ortanca	-	5 (3- 7)	4 (1- 9)	2 (1- 6)	3 (1- 6)	5 (2- 12)
Ortanca tedavi süresi	100 mg/ m^2	60 mg/ m^2	120- 150 mg/ m^2	70 mg/ m^2	100- 120 mg/ m^2	NA
Ortanca PFS	-	-	4 (1- 13) döngü	6 döngü	4 (1- 5) ay	4.1 (1.4- 7.4) ay

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-38 Referans Numarası: 148

YENİ NESİL ANTİ-MYELOM AJANLARIN PRİMER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ HASTALARINDA SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ünal Ataş, Utku Iltar, Ece Vural, Fadime Nurcan Alhan, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Prognozu oldukça kötü olan primer plazma hücreli löseminin (pPHL) eskiden bildirilen medyan sağkalım sadece 6-11 aydır [1]. Otolog kök hücre naklinin (OKHN) uygulanması, anti-myelom ajanlardaki çeşitlilik ve bu alandaki kullanımı progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalımda (GS) olumlu gelişme sağlamıştır. Tek merkez deneyimi olarak, yeni nesil anti-myelom ajanların kullanıldığı pPHL olgularımızın sağkalım verilerini sunuyoruz.

Olgular: Olgu-1: 49 yaş erkek hastaya Aralık 2013'de kappa-pPHL tanısı konuldu. Sitogenetik ve FİSH analizinde 2 komplex karyotip ve %63 t(11,14) saptandı. 2 kür bortezomib temelli olmak üzere 4 kür indüksiyon tedavisi verilen hastaya Nisan 2014'de OKHN yapıldı ve 48 ay bortezmib ve deksametazon ile idame tedavisi verildi. Sonrasında hastanın tercihi nedeniyle ilaçsız izlendi. Ekim 2019'da multiple myeloma olarak nüks gelişti. Bortezomib, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu (VRD) başlanan ve tedavinin 8. ayında çok iyi kısmi yanıtlı olan hastanın mevcut tedavisine devam edilmektedir.

Olgu-2: 50 yaş erkek hastaya Ağustos 2014'de IgG-lambda-pPHL tanısı konuldu. Sitogenetik normal ancak FİSH'de %21 t(11,14) saptandı. 3 kür bortezomib temelli indüksiyon tedavisi sonrası Mayıs 2015'de OKHN yapıldı. İdame tedavisine nöropati nedeniyle bortezomib yerine lenalidomid ile devam edildi. Nakil sonrası 12. ayda progresyon nedeniyle lenalidomid tedavi dozuna çıkıldı ve deksametazon tedaviye eklendi. Yaklaşık 18 ay stabil hastalık ile takip edilen hasta, Ocak 2018'de hastalık progresyonu ve sepsis nedeniyle vefat etti.

Olgu-3: 68 yaş erkek hastaya Mart 2016'da kappa-pPHL tanısı konuldu. Sitogenetik ve FİSH analizinde 82,XY (hiperdiploidi) ve %69 t(11,14) saptandı. Komorbiditeleri nedeniyle OKHN'e uygun görülmeyen hastaya 10 kür bortezomib, talidomid ve deksametazon kombinasyonu (VTD) verildi. Yanıtlı olan hasta nöropati nedeniyle Aralık 2016'dan itibaren lenalidomid idame tedavisiyle takip edilmektedir.

Olgu-4: 64 yaş erkek hastaya Aralık 2019'da IgG-Lambda-pPHL tanısı konuldu. Sitogenetik ve FİSH analizinde hipodiploidiye eşlik eden komplex karyotip saptandı. 2 kür VTD-PACE (Sisplatin,Adriamisin,Siklofosfamid ,Etoposit) verilen hastada uzamış sitopeni ve nöropati nedeniyle tedavisine lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu ile devam edildi. Haziran 2020'de OKHN yapılan hasta nakil sürecinde sepsis nedeniyle vefat etti.

Olgu-5: 84 yaş erkek hastaya Ocak 2020'de non-sekretuar-pPHL tanısı konuldu. Sitogenetik FİSH analizinde 16. Kromozomun trizomisi ve %82 t(11,14) saptandı. OKHN'e uygun olmayan ve VRD rejimi başlanan hastada klinik ve laboratuvar olarak yanıt alındı. Tedavinin 5. ayından itibaren takiplerine gelmeyen ve 2 ay takipsiz/tedavisiz kalan hastada progresyon gelişti. Temmuz 2020'de VRD rejimi yeniden başlanan hastanın takiplerine devam edilmektedir.

Tartışma: pPHL tanılı hastaların tanı aldığı yıllara göre 1973-1995, 1996-2000, 2001-2005, ve 2006-2009 ortanca sağkalımları sırasıyla 5, 6, 4, ve 12 aydı [2]. OKHN'e ek olarak, yeni nesil anti-myelom ajanlardan oluşan tedavilerin uygulandığı az sayıda hastanın ele alındığı birkaç çalışmada PS ve GS verilerinin eskiye göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. 2005-2016 yılları arasında tedavi almış 38 ve 26 pPHL hastasının ele alındığı iki retrospektif çalışmada GS sırasıyla 33 ve 34 ay olarak bildirilmiştir [3,4]. Son 10 yılda takip ettiğimiz 5 vakamızın 2'si (GS: 41 ve 7 ay) vefat etmiştir. Hala hayatta olan ve takiplerine devam edilen hastaların tanı sonrası GS süreleri sırasıyla 80, 53, 8 aydır. Henüz hangi ilaç kombinasyonunun daha iyi olduğunu gösteren prospektif çalışma olmasa da, OKHN ve yeni nesil anti-myelom ajanların sağkalım üzerine olumlu etkileri aşikardır. Yine de daha iyi sonuçlar ve ideal tedavi modalitesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Primer Plazma Hücreli Lösemi

Kaynaklar

1-) Ramsingh G, Mehan P, Luo J, Vij R, Morgensztern D. Primary plasma cell leukemia: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis between 1973 and 2004. Cancer 2009;115:5734-9.

2-) Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, Dispenzieri A, Gupta V, Singh PP, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: A population-based analysis. Blood 2014;124:907-12.

3-) Mina R, Joseph NS, Kaufman JL, Gupta VA, Heffner LT, Hofmeister CC, et al. Survival outcomes of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) treated with novel agents. Cancer. 2019 Feb 1;125(3):416-423.

4-) Nakaya A, Yagi H, Kaneko H, Kosugi S, Kida T, Adachi Y, et al. Retrospective analysis of primary plasma cell leukemia in Kansai Myeloma Forum registry. Leuk Res Rep. 2018 Jul 4;10:7-10.

Tablo 1.

Olgu	Yaş/ Cinsiyet	Tanı Tarihi	İndüksiyonda Anti-myelom Ajan	OKHN	İdame Tedavi	Progresyon (Tarihi)	Hayatta/ Vefat (Tarihi)	PS / GS (Ay)
1	49/E	Aralık 2013	Bortezomib	Var	Bortezomib	Ekim 2019	Hayatta	68 / 80
2	50/E	Ağustos 2014	Bortezomib	Var	Bortezomib/ Lenalidomid	Mayıs 2016	Vefat (Ocak 2018)	22 / 41
3	68/E	Mart 2016	Bortezomib	Yok	Lenalidomid	Yok	Hayatta	53 / 53
4	64/E	Aralık 2019	Bortezomib/ Lenalidomid	Var	Yok	Yok	Vefat (Haziran 2020)	- / 7
5	84/E	Ocak 2020	Bortezomib/ Lenalidomid	Yok	Yok (Takipsiz)	Temmuz 2020	Hayatta	7 / 8

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-39 Referans Numarası: 99

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA GLOBAL VE APC 2 GENİNİN PROMOTOR SPESİFİK METİLASYONU TEDAVİYE YANITTA ROLÜ NEDİR?

Sacide Pehlivan[1], İstemi Serin[2], Ayşe Feyda Nursal[3], Yasemin Oyacı[1], İlknur Gündeş[4], Mustafa Pehlivan[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[4]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Multipl miyelom (MM), monoklonal plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir malignitedir. Gen CpG (CpG dinükleotit tekrarları) adalarının hipermetilasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inhibisyonuna neden olmaktadır. Adenomatöz poliposis koli 2 (APC2) bir tümör baskılayıcı gendir ve Wnt (Wingless ve Int-1) sinyal yolunda işlev görür. Bu çalışmanın amacı, global DNA ve APC 2 geninin promotor metilasyonu ile MM arasındaki ilişkiyi araştırmak, Türk hastalarda metilasyon ile klinik özellikler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya, 38 MM'li hasta ve 50 yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 88 denek alındı. Global genomik DNA metilasyon seviyesi, Elisa bazlı yöntem kullanılarak belirlendi. APC 2 gen promotor metilasyonu, Metilasyon-spesifik PCR (MS-PCR) analizi kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar: Global metilasyon açısından, hem MM hastaları ve kontroller arasında hem de tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta grupları istatistiksel anlamlı olarak farklılık mevcuttu. Türk MM hastalarında kontrollere göre anlamlı global hipometilasyon vardı (p = 0.001). Ayrıca, global metilasyon, tedavi öncesine göre tedavi sonrası hastalarda anlamlı olarak artmıştı (p = 0.012). APC 2 gen promotor metilasyonu açısından ise hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p> 0.05).

Tartışma ve Sonuç: APC mutasyonları ile MM ilişkisini irdeleyen kısıtlı literatür bilgisi bulunmaktadır ve APC2 ekson 4 mutasyonunun MM gelişimi açısından etkin olduğ çalışmalarda bildirilmektedir; ancak metilasyon ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. İlk kez bu çalışmada MM da hem global DNA metilasyonu hem de APC2 promotor metilasyonu çalışılmış ve global DNA metilasyonunda anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Verilerimiz, bir Türk kohortunda MM'ye hem yatkınlık için hem de tedavi öncesi/sonrasında global metilasyonun potansiyel bir biyomarker rolü olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl Miyelom, APC 2, DNA, Metilasyon, Tedavi

Kaynaklar

1. Spaan I, Raymakers RA, van de Stolpe A, Peperzak V. Wnt signaling in multiple myeloma: a central player in disease with therapeutic potential. J Hematol Oncol. 2018 May 18;11(1):67. doi: 10.1186/s13045-018-0615-3.
2. van Andel H, Kocemba KA, Spaargaren M, Pals ST. Aberrant Wnt signaling in multiple myeloma: molecular mechanisms and targeting options. Leukemia. 2019 May;33(5):1063-1075. doi: 10.1038/s41375-019-0404-1.
3. Derksen PW, Tjin E, Meijer HP, Klok MD, MacGillavry HD, van Oers MH, Lokhorst HM, Bloem AC, Clevers H, Nusse R, van der Neut R, Spaargaren M, Pals ST. Illegitimate WNT signaling promotes proliferation of multiple myeloma cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Apr 20;101(16):6122-7. doi: 10.1073/pnas.0305855101.
4. Weißbach S, Heredia-Guerrero SC, Barnsteiner S, Großhans L, Bodem J, Starz H, Langer C, Appenzeller S, Knop S, Steinbrunn T, Rost S, Einsele H, Bargou RC, Rosenwald A, Stühmer T, Leich E. Exon-4 Mutations in KRAS Affect MEK/ERK and PI3K/AKT Signaling in Human Multiple Myeloma Cell Lines. Cancers (Basel). 2020 Feb 16;12(2):455. doi: 10.3390/cancers12020455.

Tablo 1. Klinik Özellikler ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırma

		Multiple Myeloma		Kontrol	Kontrol	p
		medyan	n* (%)	medyan	n* (%)	
Yaş		58 (41-82)		54 (29-72)		0.875 *
Cinsiyet	Kadın/Erkek		14/24 (36.8/63.2)		22/28 (44/56)	0.499 ^
5-mC değeri (%)		38.43 (4.03-87.84)		11.04 (2.79-18.82)		0.001 *
Ig subtipleri	κ/λ		23/15 (60.5/39.5)			
	G/A		25/8 (65.8/34.2)			
	Hafif zincir		5 (18)			
Evre (Salmon-Durie)	II/III		18/20 (16/84)			
	A/B		31/7 (71/29)			
IPI	I		12 (31.6)			
	II/III		6/20 (15.8/52.6)			
ECOG	>1		14 (31.6)			
Hemoglobin	gr/dL	10.5 (7.4-17)				
Lökosit	µL	7125 (3680-16800)				
Trombosit	10^3/µL	159 (37-680)				
C-reaktive protein	mg/dL	9 (2.1-82)				
LDH	IU/L	380 (151-2300)				
b2-mikroglobulin	mg/L	5.7 (1.4-59)				
Albumin	gr/L	3.4 (1.9-4.7)				
Tedavi	VCD, APBSCT, LD		22 (57.9)			
	VCD ± LD		16 (32.1)			
OS (2-years, %)		75				
PFS (2-years, %)		66				
Mortalite			10 (26.3)			
Ortalama takip (ay)		19.4 (4.1-34.2)				

n* = 38; n^ = 50; *median test, ^Pearson Chi-Square, VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone,; LD, lenalidomid, dexamethasone; APSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; ECOG, performance status; LDH, lactic dehidrogenase; IPI, International Prognostic Index; PFS, progression-free survival, OS: Overall survival,

Tablo 2. Tedavi Öncesi ve Sonrası APC 2 Metilasyon Durumları

	Tedavi Öncesi (Tanı da)	İlk sıra Tedavi sonrası	p
	medyan	medyan	
5-mC değeri (%) n=38	38.43 (4.03-87.84)	51.29 (11.74-96.55)	0.012*
APC2 n=19			
Unmetile	18	12	
Partial	1	7	0.368*

n = 38; *median test, ^Fisher's Exact Test.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-40 Referans Numarası: 141

MPN HASTALIK YÜKÜ VE TEDAVİ YÖNETİMİ HASTA VE HEKİM ALGILARI: ÇOK ULUSLU ANKET ÇALIŞMASI TÜRKİYE SONUÇLARI

Güray Saydam[1], Olgu Misir[2], Ebru Alnıgeniş[2], Ivana Rajkovic[3], Katie Mycock[3], Asif Siddiqui[4]

[1]Ege Üniversitesi, Hematoloji
[2]Novartis Onkoloji, Türkiye
[3]Adelphi Real World
[4]Novartis Pharma Ag, İsviçre

Giriş: Miyeloproliferatif neoplazmların (MPN'ler) hastalık yükü, yalnızca semptomlarla sınırlı değildir; fiziksel aktiviteler, duygusal ve genel iyilik hali üzerine de etki etmektedir. MPN tedavi yönetimi, ülkeden ülkeye çok değişiklik göstermektedir. Hastalar ve hekimler, hastalık yükü ve tedavi yönetimine dair farklı algılara sahiptir.

Yöntemler: Bu kesitsel anket çalışması; Çin, Türkiye, Rusya, Tayvan, Güney Kore ve Suudi Arabistan'da gerçekleştirilmiştir. MPN'li hastalar ve tedavi eden hekimleri (506 hasta ve 240 hekim), bağımsız olarak seçilmiş ve MPN'lere dair algılarını ölçmek internet üzerinden anketi doldurmuştur. Türkiye'den 30 hekim ve 75 hasta (MF: 37, PV: 16, ET: 22) katılmıştır.

Amaçlar: MPN LANDMARK devam çalışması kapsamında yürütülen bu çalışmada bildirilen genel sonuçlar ile Türkiye sonuçlarını karşılaştırarak MPN'lerde güncel tedavi yönetimi pratikleri, hastalık yükü, fiziksel ve

duygusal hastalık etkilerine dair hekim ve hasta algılarına ait analizleri sunmak amaçlanmıştır.

Bulgular: Son 12 ayda çalışmaya katılan Türk hekimlerine başvuran ortalama MPN hasta sayısı MF, PV ve ET'de sırasıyla 28.2, 24.6 ve 20.2 iken bu değer genel sonuçlarda MF, PV ve ET için 9.8, 13.2 ve 13.3'tür. MPN tanısı koyan hekimlerin yaklaşık olarak %18-24'ü, ilaç tedavisi yerine hastaları gözlemlemeyi tercih ederken bu değer Türk hekimlerin yaklaşık %9-24'üne karşılık gelmektedir.

Türk hastalar genel sonuçlara göre MPN ilişkili daha sık duygusal (%74'e karşı %52) ve fiziksel etki (%69'a karşı %56), günlük aktivitelerinde daha fazla etkilenme (%63'e karşı %48) ile aktivite kısıtlanması (%64'e karşı %48) yaşadıklarını bildirmiştir.

Tedavi değişikliğine ilişkin en yaygın 3 sebep, MF, PV ve ET arasında benzerlik göstermiştir. Türk hekimlerde, tedavi değişikliği için en yaygın sebep "yetersiz etkililik"tir. Hidroksiüre, her üç MPN'de (MF:%60, PV:%97, ET:%50) hekimler tarafından en yaygın reçetelenen ilaç olmuştur. Ruksolitinib, MF hastalarının %59'una reçetelenmiştir (Türk hekimler: %85). Flebotomi, Türk hekimlerin %97'si tarafından uygulanmaktadır; hekimlerin tümü, flebotominin hastalar için yük oluşturduğunu belirtmektedir. Muayene sırasında hiçbir Türk hekimi valide edilmiş bir semptom değerlendirmesi kullanmadığını belirtirken %93'ü, kendi derecelendirme yöntemini kullanmakta ve %10'u ise etkinin düzeyini hastalarının günlük yaşam aktiviteleri (ADL) puanlarına göre değerlendirmektedir. Çoğu Türk hekimi (%90), hastalarında kapsamlı ve tam bir semptomlar listesinin üzerinden geçtiklerini ve üçte ikisi hastalarına nasıl hissettiğini sorduklarını belirtirken; buna karşılık hastaların sırasıyla yalnızca üçte biri ve dörtte birinin aynı şekilde hissettiğini söylemektedir. Çoğu hasta (%84), doktorun hastalığı tedavi etme biçiminden memnun olduğunu belirtmiştir. İlginç bir şekilde hekimlere göre daha fazla hasta, hastalık yönetimi açısından memnun olduğunu belirtmiştir (Sırasıyla %57 ve %73).

SONUÇLAR: Bu ankette hastaların bildirdiği sonuçlar, MPN'lerin hastalıkla ilişkili semptomların ötesinde önemli fiziksel ve duygusal etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Türk hastalar, genel sonuçlarla karşılaştırıldığında daha sık olarak hastalıklarının duygusal ve fiziksel etkisini bildirmiştir. Hasta-hekim iletişiminin Türkiye'de iyi düzeyde olduğu bildirilmiş olsa da hastaların neredeyse üçte biri, semptomları tartışarak doktorlarını bunalttığını hissettiklerini bildirmektedir. Hastalık yönetimi algısı hekimlere göre hastalar tarafından daha iyi bildirilmiştir. Semptom değerlendirmede standardizasyon ihtiyacı ön plana çıkmıştır; bu durum, hastaların MPN'leri daha iyi anlamasıyla sonuçlanabilir. MPN10 semptom değerlendirme formunun, Türk kliniklerinde daha fazla kullanılması gerekmektedir.

Teşekkür: Novartis sponsorluğunda gerçekleştirilen çalışma tasarımına göre hekimler ve hastalar, çalışmaya gizlilik içinde katılmıştır. Prof. Dr Güray Saydam, bu analizde Türk hekimlerini temsil etmektedir.

Anahtar kelimeler: Miyeloproliferatif Hastalık, Primer Miyelofibroz, Polisitemia Vera, Esansiyel Trombositoz,

Kaynaklar

1. Saydam G ve ark. EHA 2020 EP1112.

2. Chang CS ve. ark. EHA 2020 EP1123

3. Xiao Z. ve ark., PF681, 24th congress of European Hematology Association, 13-16 Haziran 2019, Amsterdam

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-41 Referans Numarası: 77

POST-POLİSTEMİ VERA VE POST-ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ MİYELOFİBROZİS GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN PREDİKTİF FAKTÖRLERİN ANALİZİ

Pınar Akyol, Murat Albayrak, Abdulkerim Yıldız, Mesut Tığlıoğlu, Buğra Sağlam, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Senem Maral, Hacer Berna Afacan Öztürk, Ümit Yavuz Malkan[1]

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

Giriş: Miyelofibrozis (MF), kemik iliği stromasında fibroz gelişmi ve ekstramedüller hematopoez ile karakterizedir. Polistemi vera (PV) ve esansiyel trombositemi (ET)' nin de içinde bulunduğu BCR-ABL negatif miyeloproliferatif neoplazmlarda (MPN) altta yatan patogenez; kemik iliğindeki bir veya daha fazla miyeloid serinin aşırı üretimi ve klonal hematopoezdir. Bu hastalıkların teşhisi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre yapılır. MF, denovo (primer miyelofibroz [PMF]) olarak ortaya çıkabilse de, PV veya ET'nin klinik seyri sırasında gelişebilir. Post-polisitemi vera MF (PPV-MF) ve post-essential trombositemi MF (PET-MF), Uluslararası MPN Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu (IWG-MRT) tarafından belirlenen konsensüs kriterlerine göre teşhis edilir.

MF'ye dönüşüm genellikle ET ve PV hastalarında tanıdan 7-20 yıl sonra gerçekleşir.15. yılda MF gelişmesinin kümülatif insidansının PV için %12-21 ve ET için %9-10 olduğu bildirilmiştir. MF, PV veya ET seyri sırasında geliştiğinde, konstitüsyonel semptomların artması nedeniyle yaşam kalitesinde bozulmaya ek olarak hastaların genel sağkalımı da kısalır. En sık görülen semptomlar yorgunluk, gece terlemesi, ateş, kilo kaybı ve kemik ağrısıdır. PPV veya PET-MF hastaları PMF'li hastalara göre klinik prezentasyon veya prognoz açısından anlamlı derecede farklı hastalık özellikleri gösterebilir. PV ve ET sırasında MF'ye neden olabilecek prediktif faktörler birçok çalışmada araştırılmıştır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı PV ve ET hastalarında hem genel hem de ayrı ayrı miyelofibroz gelişimini etkileyebilecek parametreleri analiz etmektir.

Materyal-Metod: Bu çalışma 2008-2019 yılları arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğine başvuran PV ve ET hastaları üzerinde yapıldı. Toplam 231 hasta geriye dönük olarak incelendi. Takip sırasında MF gelişen hastalar kaydedildi. MF geliştiren hastalar, MF geliştirmeyen hastalarla karşılaştırıldı.

Bulgular: 126 ET ve 105 PV olmak üzere toplam 231 MPN hastası çalışmaya dahil edildi. Ortalama 226 (%95 CI: 199.0-253.0) aylık takip süresinde 15 (%6.4) hastada MF gelişti. Tüm hasta grubunda, JAK-2 mutant allel yükünün, lenfosit sayısının, B12 vitamini seviyelerinin ve tanı anındaki kemik iliği (Kİ) fibrozu derecesinin MF gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu saptandı ($p < 0.05$). Toplam 105 PV hastasının 6'sında (%5.7) ortalama 263 aylık takip süresi içinde MF gelişti. PV'li hastalarda MF durumuna dayalı lojistik regresyon analizi sonucunda; Hb, Hct, NLR ve monosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). 126 ET hastasının 9'unda (%7,1) ortalama 161 aylık takip süresinden sonra MF gelişti. ET'li hastalarda MF durumuna göre lojistik regresyon analizi sonucunda, B12 vitamini, splenomegali varlığı ve tanı anındaki BM fibrozu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$)

Sonuç: Bu çalışma, başlangıçtaki Kİ fibrozu, splenomegali varlığı ve yüksek vitamin B12 düzeylerinin PET-MF gelişiminde, artmış NLR ve düşük monosit, Hb ve Hct değerinin ise PPV-MF gelişiminde prediktif faktör olabileceğini göstermektedir. Tanı anında bu faktörlere sahip hastalar daha dikkatli izlenmelidir. Ancak daha kesin yorum yapabilmek için, daha fazla ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: plistemi vera, esansiyel trombositemi, myelofibrozis

Kaynaklar

1. Tefferi, A., et al., Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2007. 110(4): p. 1092-1097.

2. Arber, D.A., et al., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 2016. 127(20): p. 2391-2405.

3. Cervantes, F. and A. Pereira, Prognostication in primary myelofibrosis. Curr Hematol Malig Rep, 2012. 7(1): p. 43-9.

4. Tefferi, A., The forgotten myeloproliferative disorder: myeloid metaplasia. The Oncologist, 2003. 8(3): p. 225-231.

5. Barosi, G., et al., Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Leukemia, 2008. 22(2): p. 437-8.

6. Klampfl, T., et al., Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med, 2013. 369(25): p. 2379-90.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-42 Referans Numarası: 197

MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİDE PEG-IFN-α-2A ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ: TEK MERKEZ RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI

Derya Koyun, Güldane Cengiz Seval, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Önder Arslan, Osman İlhan, Meral Beksaç, Muhit Özcan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: İnterferon pegile formları (PEG-IFN) enjeksiyon sıklığı, immunojenite ve olası toksisitede azalma ile kısa etkili interferonlardan daha iyi farmakolojik profile sahiptir. Esansiyel trombositopeni (ET) ve polistemia vera (PV) hastalarında PEG-IFN-α-2a'nın çeşitli klinik çalışmalarda ümit verici sonuçları raporlanmıştır. Biz bu çalışmada, PEG-IFN-α-2a ile tedavi edilen MPN hastalarda tek merkez sonuçlarını sunduk.

Materyal-Metod: Çalışmaya Ocak 2014-Ekim 2019 tarihleri arasında 35 PEG-IFN-α-2a ile tedavi edilen hasta alındı. Tedavi yanıt durumları ET ve PV için revize edilmiş ELN/IWG-MRT kriterlerine göre, Myelofibrozis (MF) için EUMNET ve ELN/IWG-MRT kriterlerine göre değerlendirildi. Tedavi siklüsleri boyunca en iyi yanıtlar değerlendirildi.

Bulgular: 20 ET, 13 PV, 2 MF çalışmaya dahil edildi. Tanıda ortalama yaş 47 (aralık: 21-83 yaş) olup, 16 (%45.7) hastada JAK2 V617F mutasyonu tespit edildi. Hastaların büyük çoğunluğu (%62.9) altta yatan hastalıkları nedeniyle önceden en az bir kez sitoredüktif tedavi almıştı. PEG-IFN-α-2a ortalama başlangıç dozu 90 mcg/hafta idi (aralık: 45-135 mcg/hafta). Tedavi süresi ortalama 21.4 aydı (aralık: 1.2-109.8). PV/ET 33 hastada en iyi yanıt oranı %87.8 idi (15 hasta CR ve 14 hasta PR). MF 2 hastanın 1'inde CR, 1'inde PR görüldü. Tedavi sırasında gruplarda vasküler olay görülmedi. Aylık flebotomi alan 7 hasta tedavi ile flebotomi bağımsız hale geldi. 20 ET hastasının 12'sinde (%60) trombosit sayısının normalizasyonu (< 450 x 10^9/L) sağlandı. Tüm hastalar içinde en yaygın yorgunluk (%31.4), kas ağrısı (%20) ve depresyon (%8.6) advers etkileri (AEs) görüldü. PEG-IFN-α-2a ile herhangi bir hematolojik AEs görülmedi. 8 hasta tedavi ilişkili ciddi AEs, 2 hasta yanıtsızlık ve 1 hasta gebelik nedeniyle olmak üzere, toplam 11 hasta tedaviyi bıraktı. Takip aralığında ölüm görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda PEG-IFN-α-2a'nın özellikle uzun süreli sitotoksik tedaviden kaçınmak isteyen genç hastalarda geçerli bir tedavi seçeneği olduğunu gösterdik.

Anahtar kelimeler: pegile interferon alfa-2a,esansiyel trombositopeni, polistemia vera,myelofibrozis

Kaynaklar

Masarova L ve ark, Pegile interferon alfa-2a ET ve PV etkinlik ve güvenilirliği: ortalama 7 yıllık izlem sonrası faz-2 çalışma sonuçları, Lancet Haematol. 2017; 4(6): e257.

Crisa E ve ark. PV hastalarında PEG-IFN-α-2a sonuçları düzeltir mi? Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:15

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

DEĞİŞKEN n (%)	PV	ET	MF
CİNSİYET(Erkek/Kadın)	6/7	13/7	0/2
JAK2V617F pozitif	7 (%53)	7 (%35)	1 (%50)
Spelenomegali	7 (%53)	5 (%25)	1 (%50)
LÖKOSİT, 10^9/L			
Median	7	6	-
Aralık	(2.7-21.3)	(4-71)	(4.3-8.1)
TROMBOSİT, 10^9/L			
Median	259	419	
Aralık	(87-561)	(132-720)	(280-442)
HEMOGLOBİN, gr/dL			
Median	14.9	13.8	-
Aralık	(11.9-17.2)	(9.1-15)	(13.2-13.5)
ÖNCEKİ TEDAVİ SAYISI			
Median	1	1	-
Aralık	(0-2)	(0-3)	(1-2)
FLEBOTOMİ	6(%46.1)	1(%5)	0
TEDAVİ ÖNCESİ TROMBÜS	1(%7,6)	6(%30)	2(%100)

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-43 Referans Numarası: 255

KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA AKIM SİTOMETRİK DEĞERLENDİRME

Nur Oğuz Davutoğlu[1], Serap Aslan[2], Sevgi Işık[2], Oğuz Çilingir[2], Beyhan Durak Aras[2], Cengiz Bal[3], Eren Gündüz[1]

[1]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı*
[3]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı*

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML) tanısı konduğunda akselere ve blastik faz ayrımı yanısıra sitogenetik inceleme için kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Kemik iliği biyopsisi fibrozisin derecelendirilmesi ve aspiratta saptanamayan blastların saptanmasını sağlar.BCR-ABL1 transkriptlerini tanımlamak için periferik kandan kalitatif PCR çalışılması zorunludur. BCR-ABL1 moleküler olarak saptanır ancak sitogenetik ile Ph kromozomu saptanamazsa FISH yapmak gerekir. Tanısal işlemler fizik muayene, standart biyokimyasal profil, hepatit B serolojisi, kolesterol, lipaz, HbA1c ve EKG ile tamamlanır. Diğer testler ve tanısal işlemler bireysel olarak planlanmalıdır. Skorlama sistemlerinde kullanılan periferik kanda blast varlığı genellikle morfolojik olarak belirlenir. İzlemde tam kan sayımı, kantitatif PCR ve seçilmiş hastalarda FISH kullanılır. Akım sitometri birçok hematolojik malignitenin tanı ve izleminde vazgeçilmez olmakla birlikte özellikle kronik faz KML'de sınırlı bir role sahiptir. Bu çalışmada KML hastalarımızda tanı ve takipte akım sitometri (CD45 SSC) sonuçlarını değerlendirerek KML'de akım sitometrinin olası rolünü belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 22 kadın ve 34 erkek olmak üzere toplam 56 hasta dahil edildi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 52 (24-82) idi. Hastalar tanı dönemi yanısıra ortalama 8 (3-19) ay sonra tekrar değerlendirildi. Tedavi yanıtları ELN kriterlerine göre belirlendi. Değerlendirme sırasında tüm hastalar imatinib tedavisi almakta idi.

Bulgular: Veri toplama döneminde 50 (%89.3) hasta hayatta idi. Ölüm nedenleri pnömoni (n=2), kalp yetmezliği (n=1), kolon perforasyonu (n=1) iken 2 hastanın ölüm nedeni bilinmiyordu. Sokal risk skoru 26 (%46.4) hastada düşük, 22 (%39.3) hastada orta ve 8 (%14.3) hastada yüksekti. Kemik iliği biyopsisinde fibrozis 23 (%41.1), displazi ise 19 (%33.9) hastada saptandı. Sitogenetik değerlendirme 20 (%35.7) hastada yapılabilmişti. Sonuçlar 46,XX,t(9;22)(q34;q11)(n=16), 46,XY,t(9;22)(q34;q11) (n=2), 46,XY,t(1;9;22) (n=1) ve 46,XY,t(9;22;10)(n=1) şeklinde idi. Takipte majör moleküler yanıt (MMR) 25 (%44.6) hastada elde edilmişti. Kontrol kemik iliği biyopsisi sadece 26 (%46.4) hastada değerlendirilebilmişti ve fibrozis %42.3, displazi %11.5 hastada gözlendi. Tanı ve takipteki CD45 SSC sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalar MMR pozitif ve negatif olarak 2 gruba ayrıldığında Sokal risk grupları arasında fark gözlenmedi (p=0.378). Tanı dönemindeki fibrozis (p=0.33) ve displazi (p=0.087) açısından da fark yoktu. MMR pozitifliğine göre yapılan tanı ve takipteki akım sitometri sonuçları kıyaslandığında lenfosit, monosit, granülosit, normoblast ve blast yüzdeleri açısından fark saptanmadı (Tablo 2). MMR pozitif ve negatif hastaların sağkalımları da farklı değildi (101.438.42 ay vs 109.367.44 ay)

Sonuç ve Tartışma: Çalışmamızda kronik faz KML hastalarında hematolojik parametreler, CD45 SSC sonuçları ve moleküler yanıtları hem tanı hem takip döneminde değerlendirdik. Hastaların tanı ve takipteki hematolojik parametreleri (Hb hariç) yanısıra CD45 SSC sonuçları arasında fark bulundu ancak bu değişiklikler ile MMR varlığı ve yokluğu arasında ilişki gözlenmedi. Sonuç olarak çalışmamızda CD45 SSC'nin rutin tetkikler arasında olması gerektiğini destekleyen bir bulgu saptanamadı. Bunun nedeninin hasta sayısının azlığı ve moleküler yanıtı değerlendirme zamanındaki farklılıklar olabileceği düşünüldü. Daha geniş hasta serileri, farklı tirozin kinaz inhibitörü alan hasta grupları ve ilave monoklonal antikorlar eklenerek kronik faz KML'de akım sitometri için yeni kullanım alanları belirlenebileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, akım sitometri, CD45 SSC

Kaynaklar

1.Buesche G, Ganser A, Schlegelberger B, von Neuhoff N, Gadzicki D, Hecker H, et al. Marrow fibrosis and its relevance during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2007;21:2420–7.

2. Hidalgo-Lopez JE, Kanagal-Shamanna R, Quesada AE, Gong Z, Wang W, Hu S, et al. Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: assessment of potential value. Cancer. 2018;124:3849–55.

3. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free

survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. Blood. 2011;118:686–92.

Tablo 1: Tanı ve takipteki CD45 SSC sonuçları

Parametre (%) (n=56)	Tanı				Takip				
	Min	Max	Mean	Standart sapma	Min	Max	Mean	Standart sapma	p
Granulocsit	31.6	92	78.20	12.91	19.7	74.9	58.09	11.57	<0.001
Lenfosit	0	32.2	3.82	50.04	6	42.1	17.36	7.92	<0.001
Monosit	0	6.1	1.36	1.21	1.6	9.6	3.53	1.33	<0.001
Normoblast	0	47	8.68	9.60	4	39	12.4	6.66	<0.001
Blast	0	9.6	1.56	2.44	0	3.7	0.18	0.67	<0.001

Tablo 2: MMR pozitif ve negatif hastaların CD45 SSC sonuçları

Parametre (%)	MMR pozitif (n=25)				MMR negatif (n=31)				
	Min	Max	Mean	Standart sapma	Min	Max	Mean	Standart sapma	p
Granulosit	26	71	59.06	10.45	19.7	74.9	57.3	12.50	0.77
Lenfosit	8	42.1	16.36	6.97	6	35.4	18.1	8.63	0.42
Monosit	2.1	9.6	3.6	1.61	1.6	6.4	3.46	1.07	0.66
Normoblast	4	19.8	11.4	4.35	4	39	13.2	8.03	0.77
Blast	0	1	0.04	0.2	0	3.7	0.28	0.86	0.27

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-44 Referans Numarası: 294

KRONİK MYELOMONOSİTİK LÖSEMİ HASTALARIMIZDA ALLOJENİK NAKİL DENEYİMİMİZ

Ekin Kırcalı, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Önder Arslan, Muhit Özcan, Taner Demirer, Osman İlhan, Hamdi Akan, Meral Beksaç, Günhan Gürman, Pervin Topçuoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Kronik myelomonositik lösemi (KMML), hem myeloproliferatif neoplazilerin (MPN) hem de myelodisplastik sendromun (MDS) klinik ve patolojik özelliklerini gösteren malign hematopoetik bir bozukluktur. Çevre kanında monositoz ve sitopeniler, kemik iliğinde displazi, yapısal semptomlar ve/ veya splenomegaliyle kendini gösterir. Kronik lösemilerin en agresifi olup akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riski belirgindir (Tanıdan sonraki 3-5 yılda yaklaşık %15) [1].

Puanlama sistemlerine göre fit hastalarda, yüksek riskli hastalık ve donör adayı varlığında, semptoma bağlı kullanılan, tek başına hidroksiüre (HU) ya da hipometilleyici ilaçlar (HMA) yerine allojeneik kök hücre nakli (AKHN) uygun tedavi yöntemi olacaktır. Bu hastalarda kök hücre nakli için literatürde kesin bir yaş limiti, hazırlık rejimi, kök hücre kaynağı gibi standartlar yoktur. Biz de bu çalışmada, KMML sebebiyle allojenik kök hücre nakli yapılmış olan hastalarımızın tedavilerini özetledik.

Gereç ve Yöntemler: 2003- 2019 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü'nde KMML nedeniyle allojenik nakil yapılan, 18 yaşında büyük 9 hastanın verileri geriye yönelik olarak toplanmıştır. Veri toplamada hasta dosyaları ve üniversitenin elektronik sistemi olan Avicenna kullanılmıştır. Veriler SPSS version 21.0 ile işlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 9 hastanın ortanca yaşı 49' dur (34- 64). Hastaların 2' si kadın, 7' si erkektir. Hastaların 8' inde KMML-2, 1' inde KMML-1 vardır. KMML-1 hastasında tanıdan kök hücre nakline geçen süre 95,8 aydır ve bu hasta oldukça uzun süre tedavisiz izlenmiştir. Tüm hastalar nakilden önce HU ve HMA almışlardır. Tanıdan allojenik nakle kadar geçen süre ortanca 12,3 (3,- 95,8) aydır. Hastaların birinde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, 8' inde çevre kanı kullanılmıştır. Hastaların 5' inde miyeloablatif (BuCy, CyBu, TBF), 4' ünde azaltılmış yoğunluklu (FluBu, CyTBI) hazırlık rejimleri kullanılmıştır. Hastalara ortanca 5,2 (0,76- 9,79) x 106 / kg CD34 (+) kök hücre verilmiştir.

Allojenik nakille 1 hastada nakil ilişkili aplazik ölüm, 1 hastada engraftman yetmezliği, 3 hastada yanıtsızlık, 4 hastadaysa tam remisyon yanıtları alınmıştır. Bir hastada AKHN donör lenfosit infüzyonu (DLI) ile birlikte yapılmıştır. Bir hastada 2 kez AKHN uygulanmıştır. Bir hastada naklin 3. ayında nüks görülmüştür. Hastaların 4' ü ilk 100 günden önce vefat ettiğinden akut GvHH verisi elde edilememiştir. Diğer GvHH verileri tablo 2' de özetlenmiştir. Hastaların 2' sinde CMV reaktive olmuştur.

Bu makalenin yazıldığı zaman itibariyle 8 hasta vefat etmiş olup ölüm sebepleri aplazi (1/ 9), enfeksiyonlar ve sepsis (3/ 9), primer greft yetmezliği (2/ 9), şiddetli GvHH (1/ 9), nüks hastalık (1/ 9) şeklindedir. Toplam sağkalım ortanca 18,3 (7- 29) aydır.

KMML zemininde AML tanısı aldıktan sonra AKHN' ye giden 3 hastanın verileri de aşağıdadır:

Akut lösemiye ilerleyen tüm hastalarda 3+7 ile remisyon indüksiyonu, yüksek doz ara-c ile pekiştirme tedavisi uygulanmıştır. Bu 3 hastadan biri tam remisyonda, biri ölçülebilir kalıntı hastalıklı remisyonda, biriyse aktif hastalıkta AKHN' ye alınmıştır. Hazırlık rejimleri CyBu, FluBu ve ThioFluBu' dur. Bu hastalardan biri naklin +47. gününde, remisyondayken ve tam kimerikken özkıyımla, biri 18. ayda nüksle vefat etmiştir. Son hasta hayatta olup hastalığı naklin +2.ayında nüks etmiştir. Bu hastalarda ortanca toplam sağkalım 10,3 ay olup akut lösemiye dönüşmeyen hastaların toplam sağkalımına kıyasla belirgin kısadır (p< 0,05). Hayatta olan hastada şu ana kadar akut GvHH bulgusu yoktur, vefat eden hastalarda da GvHH görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: LÖSEMİ, Kronik

Kaynaklar

1. Patnaik, M.M. and A. Tefferi, Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. American journal of hematology, 2020. 95(1): p. 97-115.
2. Mittal, P., et al., Allogeneic transplantation: a therapeutic option for myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and Philadelphia-negative/BCR-ABL-negative chronic myelogenous leukemia. Bone marrow transplantation, 2004. 33(10): p. 1005-1009.
3. Kerbauy, D.M., et al., Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2005. 11(9): p. 713-720.
4. Elliott, M.A., et al., Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia. Bone marrow transplantation, 2006. 37(11): p. 1003-1008.
5. Germing, U., A. Kündgen, and N. Gattermann, Risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Leukemia & lymphoma, 2004. 45(7): p. 1311-1318.
6. Schuler, E., et al., Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. Leukemia research, 2014. 38(12): p. 1413-1419.

Tablo 1. Genel Özellikler (KMML)	
Kadın: Erkek	2: 7
	49 (34- 64)
Verici Türü	
Akraba Verici	6 (% 66,7)
Akraba Dışı Verici	3 (% 33,3)
HLA Uyumu	
10/ 10	5 (% 55,6)
9/ 10	4 (% 44,4)
Ortanca yaş (yıl)	
	5 (% 55,6)
	4 (% 44,4)
GvHH proflaksisi	
CsA+ MMF	3 (% 33,3)
CsA+ Mtx	6 (% 66,7)

Resim Açıklaması: Tablo 2. Sonuçlar

Tablo 2. Sonuçlar	
Nötrofil engraftmanı, ortanca (gün)	19 (14- 34)
Trombosit engraftmanı, ortanca (gün)	14 (10- 59)
GvHH	
Cilt	1
Cilt ve GİS	1
Cilt, GİS, karaciğer	1
Toplam sağkalım (ay)	18,3 (7- 29)

Resim Açıklaması: Tablo 3. Genel Özellikler (Akut lösemiye dönüşen hastalar)

Tablo 3. Genel Özellikler (Akut lösemiye dönüşen hastalar)	
Kadın: Erkek	1: 2
Ortanca yaş (yıl)	50 (34- 53)
Verici Türü	
Akraba Verici	2 (% 66,7)
Akraba Dışı Verici	1 (% 33,3)
HLA Uyumu	
10/ 10	3 (% 100)
Hazırlık Rejimi	
Miyeloablatif	2 (% 66,7)
İndirgenmiş yoğunluklu	1 (% 33,3)
GvHH proflaksisi	
CsA+ Mtx	3 (% 100)

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

SS-45 Referans Numarası: 106

PERİFERİK KAYNAKLI KÖK HÜCRE VERİCİLERİNDE İNSAN GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖRÜN GENOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Hasan Fatih Çakmaklı[1], Hafize Gökçe[1], Esma Söylemez[2], Pervin Topçuoğlu[3], Zeliha Kayaaltı[4], Talia İleri[1]

[1]Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bd.
[2]Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, Farmakoloji Bölümü
[3]Ankara Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bd.
[4]Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü

Dünyada yılda 50.000'den fazla hematopoetik kök hücre nakli (HKHT) yapılmaktadır. Otolog HKHT'lerin %99'unda, allojenik HKHT'lerin %72'sinde rhG-CSF, kök hücrelerin periferik kana mobilizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. rhG-CSF'in kısa dönem yan etkileri genellikle iyi tolere edilebilir. Uzun dönemli etkileri ile ilgili ise belirsizlikler bulunmaktadır. Uzun yıllardır rhG-CSF'in malinite sıklığını arttırdığı ile ilgili çekinceler vardır. Bu konuda yapılmış birçok klinik ve preklinik çalışmaya rağmen malin dönüşüme neden olup olmadığı günümüzde halen netleştirilememiştir. Bu durumun netleşmesi özellikle sağlıklı ve gönüllü olan allojenik periferik kan kaynaklı kök hücre vericileri (APK-HKHV) için büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, HKHT amacıyla rhG-CSF uygulanan APK-HKHV'lerde Mikronükleus ve Comet testleri kullanılarak ve prospektif olarak genotoksisite incelemeler yapıldı. APK-HKHV olarak 36 kişi, kontrol grubu olarak 16 cinsiyet-yaş uyumlu sağlıklı birey çalışmaya alındı. Vericiden rhG-CSF verilmeden önce, 5 günlük rhG-CSF verildikten sonra ve kök hücre toplanmasından 1 ay sonra kan örnekleri alınarak incelendi. Genotoksisite incelemelerine ek olarak periferik kanda CD34+ sayısı ve tam kan sayımı incelemeleri yapıldı. Genotoksisite testi ve tam kan sayımı sonuçları 26 vericide, CD34 sayımı üzerine etkili faktörler 34 vericide değerlendirildi.

Mikronükleus ve Comet incelemelerinden Comet uzunluğu, kuyruk uzunluğu, %DNA kuyruk ve kuyruk momenti sonucunda ilaca bağlı genotoksik etki lehine bulgu saptanmadı; Olive'in kuyruk momenti değerlerinde ise 1. ay takibinde bazale ve tedavinin 5. gününe göre istatistiksel anlamlı olarak artış saptandı (p=0,002 ve p=0,017). Nükleer bölünme indeksinin, 5 günlük rhG-CSF uygulaması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı (p<0,001) ve takiben 1. ayda eski değerlerinin üzerine çıktığı görüldü (p=0,004). Comet testi sonuçları kontrol grubunda verici grubunun bazal değerlerine göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Total mikronükleus değerlerinin ise çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,059). Periferik kandaki CD34 sayısının diğer değişkenler arasından sadece 5 günlük rhG-CSF uygulaması sonrasında bakılan beyaz küre sayısıyla istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde ve pozitif yönde korelasyon gösterdiği izlendi (Pearson R:0,495, p=0,004). Trombosit, nötrofil, monosit, bazofil ve eozinofil sayılarının rhG-CSF uygulamasıyla 5. günde bazale göre istatistiksel anlamlı şekilde arttığı ve 1. ay takibinde eski değerlerine düştüğü görüldü. Lenfosit sayılarının ise ilaç uygulaması sonrası artışı takiben 1. ay takibinde istatistiksel anlamlı şekilde bazal değerlerin de altına düştüğü görüldü.

Genotoksisite değerlendirmesinde kullanmış olduğumuz 3 ana incelemenin ikisinde (NBİ ve Olive'in kuyruk momenti) rhG-CSF'e bağlı genotoksik etki saptandı. Olguların izleminde NBİ değerlendirmesi ile 1. ayda bazal değerlere geri dönme elde edilebilmesine karşın, Olive'nin kuyruk momenti incelemesinde esas etkinin 1. ayda başladığı gözlendi. Mikronukleus testinde ise genotoksisite tespit edilemedi. Sonuç olarak elde edilen verilerde genotoksik etki geliştiğini destekleyici yönde sonuçlara ulaşılmakla birlikte bu çıkarım, uygulanan testler, hasarın gelişme zamanı ve hasarın devam süresi açısından homojenlik göstermemektedir. Bu konuda daha uzun süreyi kapsayan ve CD34 gibi daha homojen hücre gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Periferik Kan Kök Hücre Nakli, Comet testi, Genotoksisite, Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör, Mikronukleus Testi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-46 Referans Numarası: 29

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TEK VE ÇİFT OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Ümit Yavuz Malkan[1], Haluk Demiroğlu[2], Yahya Büyükaşık[2], Ayşe Karataş[2], Elifcan Aladağ[2], Hakan Göker[2]

[1]Sbü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Multipl miyelom (MM) ikinci en yaygın hematolojik malignitedir. Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli (OKN), MM'un klinik seyrini büyük ölçüde değiştirmiştir.MM hastalarının ortanca sağkalım süresi yeni ajanların yardımıyla 6-10 yıl arasında değişmektedir (1).Bazı yazarlar, MM hastalarının genel sağkalımının ikinci OKN ile uzadığını öne sürmüşlerdir (2).Diğer bazı yazarlar, tek OKN'nin sonuçlarının MM'da ikili OKN'den daha kötü olmadığını ileri sürmüşlerdir (3).Öte yandan, son zamanlarda ortaya çıkan yeni tedavi seçenekleri OKN prosedürünün rolü ve zamanlaması ile ilgili soruları gündeme getirmiştir (4).Biz bu çalışmada merkezimizdeki MM hastalarını analiz etmeyi ve tek veya çift OKN yapılan hastaların klinik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Metod: Bu çalışma geriye dönük olarak tasarlanmıştır. Hematoloji kliniğimizde 2003-2020 yılları arasında MM tanısı alan ve OKN uygulanan hastalar değerlendirildi.

Sonuçlar: İki gruptaki hastaların temel özellikleri, cinsiyet ve serum β-2 mikroglobulin düzeyi dışında benzerdi. OKN sonrası hastalık değerlendirmesinde,stabil veya ilerleyici hastalık, kısmi remisyon, çok iyi kısmi veya tam remisyon,tek ve çift OKN gruplarında sırasıyla 62/44/105 ve 8/4/5 idi,(p:0.22).Çift OKN uygulanan hastaların beşine ilk nakilden sonraki 1 yıl içinde ikinci OKN uygulandı. Birinci ve ikinci OKN arasındaki ortalama süre,çift OKN hastalarında 1322(414-4242) gündü. Tek ve çift nakledilen grupların genel sağ kalım süresi,sırasıyla 4011±266 güne karşılık 3526±326 gün idi,(p:0.33). Tek OKN grubunda tedavi ilişkili mortalite nedeniyle sadece 4 hasta ölürken, çift OKN grubunda hiç hasta ölmedi. Tek ve çift OKN uygulanan grupların ilerlemesiz sağ kalım süreleri sırasıyla 2344±228 güne göre 685±120 gün idi,(p:0.22).Çift OKN hastalarının genel sağ kalım ile ilişkili faktörleri analiz edildi. Tek değişkenli analizde serum kalsiyum düzeyleri ve IgA tip M proteininin çift OKN hastalarının genel sağ kalım süresi ile ilişkili olduğu bulundu(sırasıyla p: 0.09 ve p: 0.06); ancak bu ilişki çok değişkenli analizde bulunmadı.Tek değişkenli analizde serum ürik asit düzeyleri ve beta-2 mikroglobulinin,çift OKN hastalarının ilerlemesiz sağ kalım ile ilişkili olduğu bulundu (sırasıyla p: 0.04 ve p: 0.07);ancak bu ilişki çok değişkenli analizde bulunmadı.

Tartışma: 2003 yılında yapılan bir çalışmada, çift OKN'nin tek OKN'ne kıyasla olaysız sağ kalım (36 vs 25 ay; p:0.03) ve genel sağ kalım (58 vs 48 ay;p:0.01) yönünden üstün olduğu gösterilmiştir(5).Diğer bir çalışmada tandem OKN'nin tek OKN'ye göre tam remisyon oranları (%47 vs %33) ve olaysız sağ kalım (35 vs 23 ay; p:0.001) yönünden daha üstün olduğu ancak genel sağ kalım sürelerinde fark olmadığı gösterilmiştir(6).

1803 hastayı içeren altı randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, çift OKN'nin MM hastaları için genel sağ kalımda fark olmadan daha yüksek tedavi yanıt oranları sağladığı ancak tedaviye bağlı mortalitede artışa yol açtığı bulunmuştur (7). 758 hastayla yapılan bir başka çalışmada çift OKN ile tek OKN'nin benzer ilerlemesiz ve genel sağ kalım süreleri sağladığı bildirilmiştir(8).

Biz bu çalışmada MM hastalarında ilerlemesiz ve genel sağ kalım ile tam yanıt oranları açısından çift OKN'nin ek fayda sağlamadığı gösterdik. Çift OKN uygulanan grubumuzun ISS evresi tek OKN grubuna kıyasla daha düşüktü. Literatüre uygun olarak, çalışmamız çift OKN'nin standart risk MM'de yararlı olmayabileceğini göstermektedir. Bu çalışma,MM hastalarında çift OKN tedavi seçeneğinin, özellikle yeni MM ilaçları çağında, etkili olmayabileceğine işaret etmektedir.Çalışmamızın temel kısıtlamaları, çalışmaya alınan görece az sayıda hasta ve çalışmanın geriye dönük tasarımıdır.Sonuç olarak,özellikle yüksek riskli MM'de çift OKN'nin rolünü açıklığa kavuşturmak için ileriye dönük daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Çift otolog kök hücre nakli; multiple myelom

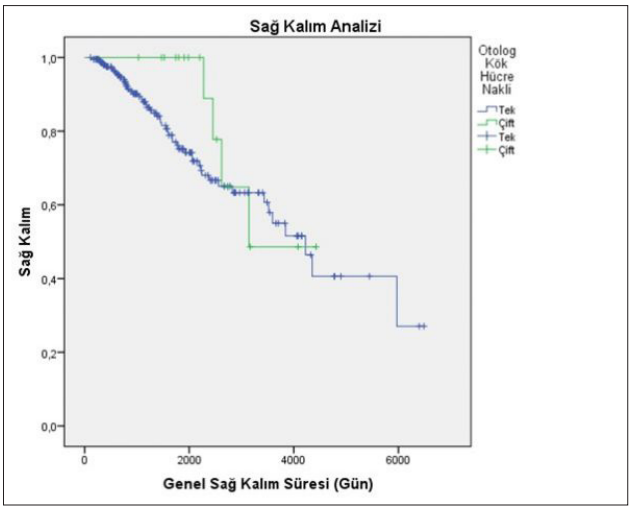
Kaynaklar

1. Larocca A, et al. Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. Oncotarget. 2017;8:60656-60672.
2. Elice F, et al. Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. Am J Hematol. 2006;81:426-431.
3. Mai EK, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. Br J Haematol. 2016;173:731-741.
4. Mina R, et al. Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? Cancer. 2019;125:2534-2543.
5. Attal M, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;349:2495-2502.
6. Cavo M, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol. 2007;25:2434-2441.
7. Kumar A, et al. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2009;101:100-106.
8. Stadtmauer EA, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. J Clin Oncol. 2019;37:589-597.

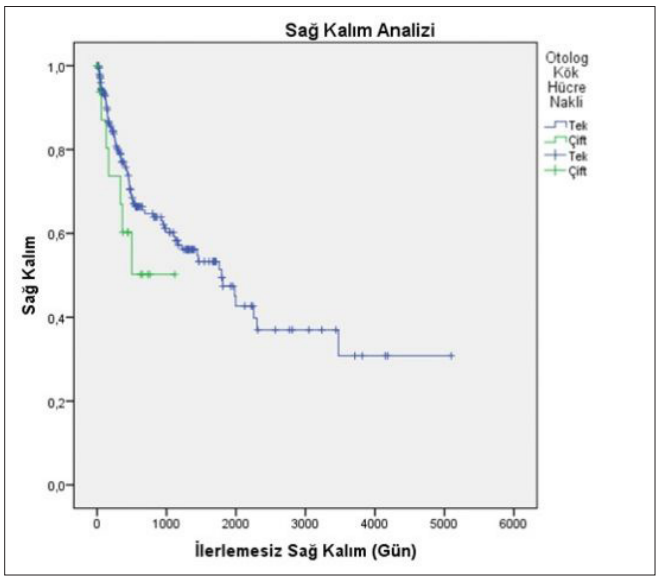
Tablo 1. Temel Özellikler

Parametreler	Tek OKN (N:211)	Çift OKN (N:17)	P
Yaş (Yıl)	55 (34-76)	54 (42-65)	0.56
Cinsiyet (K/E)	91/120	3/14	**0.04**
M protein tipi (IgA/IgG/Hafif Zincir Hastalığı/IgD/IgE/Non-sekretuvar)	39/114/50/4/1/3	3/9/5/0/0/0	0.97
OKN Öncesi Hastalık (SD or PD/ PR / VGPR or CR)	20/122/69	4/7/6	0.16
OKN Sonrası Hastalık (SD or PD/ PR / VGPR or CR)	62/44/105	8/4/5	0.22
Serum M protein (mg/dl)	3140 (26-72700)	3940 (1000-17100)	0.97
Ex/Sağ	51/160	4/13	0.95
ISS (I/II/III)	80/52/47	11/6/0	**0.05**
Tanıda kemik lezyonu (H/E)	69/142	3/14	0.19
β2-mikroglobulin (mg/l)	4.91	2.88	**<0.001**
Serum vitamin D (ng/ml)	18.8 (5.0-78.4)	19.8 (9.1-39.0)	0.87
Serum hemoglobin (gr/dl)	11.2 (3.0-16.6)	11.3 (6.1-14.2)	0.99
Sedimentasyon (mm/hr)	55 (2-144)	53.5 (2-147)	0.88
Serum kalsiyum (mg/dl)	9.5 (6.8-18.4)	9.6 (5.8-13.6)	0.82
Serum ürik asit (mg/dl)	5.9 (2.3-17.2)	5.0 (2.1-14.6)	0.19
Serum kreatinin (mg/dl)	0.98 (0.40-13.81)	0.92 (0.72-2.64)	0.31
Serum albumin (mg/dl)	3.9 (2.3-5.0)	3.9 (2.3-4.8)	0.78

Resim 1. Hastaların Temel Özellikleri



Resim 2. Genel Sağ Kalım



Resim 3. İlerlemesiz Sağ Kalım

EKO'da PAB mutlaka dikkatlice değerlendirilmelidir. EKG'deki ST segment ve T-dalga değişiklikleri, EKO'da değerlendirilen PAB, özellikle de PAB değeri >25 mmHg olması ve hazırlık rejimi olarak melpahalan kullanımı HKHN sonrası gelişebilecek kardiyak komplikasyonlar açısından en önemli risk faktörleridir.

Anahtar kelimeler: hematopoietik kök hücre tansplantasyonu, ciddi kardiyak komplikasyon

Kaynaklar

1. Bearman SI, Petersen FB, Schor RA, Denney JD, Fisher LD, Appelbaum FR, Buckner CD Radionuclide ejection fractions in the evaluation of patients being considered for bone marrow transplantation: risk for cardiac toxicity. Bone Marrow Transplant. 1990 Mar;5(3):173-7.
2. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, Scholz M, Göller V, Clausen M, Bunjes D, Wiesneth M, Novotny J, Kochs M. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant. J Clin Oncol. 1994 May;12(5):998-1004.
3. B Cazin, N C Gorin, J P Laporte, B Gallet, L Douay, M Lopez, A Najman, G Duhamel. Cardiac Complications After Bone Marrow Transplantation. A Report on a Series of 63 Consecutive Transplantations Cancer. 1986 May 15;57(10):2061-9.
4. M J Styler 1, D L Topolsky, P A Crilley, V Covalesky, R Bryan, S Bulova, I Brodsky. Transient High Grade Heart Block Following Autologous Bone Marrow Infusion. Bone Marrow Transplant. 1992 Nov;10(5):435-8.
5. T Murdych 1, D J Weisdorf. Serious Cardiac Complications During Bone Marrow Transplantation at the University of Minnesota, 1977-1997. Bone Marrow Transplant. 2001 Aug;28(3):283-7.
6. Sakata-Yanagimoto M, Kanda Y, Nakagawa M, Asano-Mori Y, Kandabashi K, Izutsu K, Imai Y, Hangaishi A, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Chiba S, Motokura T, Hirai H. Predictors for severe cardiac complications after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004 May;33(10):1043-7.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-47 Referans Numarası: 44

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SÜRESİNCE GELİŞEN CİDDİ KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR; HANGİ FAKTÖRLER PREDİKTÖRDÜR?

Hava Üsküdar Teke[1], Deniz Teke[2], Cengiz Bal[3], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[2]Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Abd

Amaç: Kardiyak toksisite, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) için en önemli sınırlayıcı faktörlerden biridir. HKHN hastalarında pre-transplant kardiyolojik değerlendirmenin kardiyak komplikasyonları öngörmedeki yararlılığı halen tartışmalıdır. Bu çalışmada amacımız, HKHN sonrası gelişen hayatı tehdit edici ve fatal kardiyak komplikasyon insidansını saptamak ve kardiyak komplikasyon gelişimine etkili olan faktörleri belirlemektir.

Materyal ve Metod: Ocak 2014-Ocak 2020 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversite Tıp Fakültesi kemik iliği nakil ünitesinde, HKHN yapılan 218 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta sonuçlarına hasta dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden, retrospektif olarak ulaşıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, primer tanısı, daha önceye ait kardiyak hastalık öyküsü, kök hücre nakli öncesi serum ferritin düzeyleri, kök hücre nakil türü, nakil öncesi standart 12-lead elektrokardiogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) bulguları, kümülatif antrasiklin dozları, mediastinal radyoterapi öyküsü, kardiyak tutulum varlığı, kök hücre nakli mobilizasyon rejimleri, hazırlama rejimleri ve kardiyak komplikasyon varlığı kaydedildi.

Bulgular: HKHN yapılan 218 hastanın %56'sı (n=122) erkek, hastaların ortanca yaşları 55 (47-63) yıl idi. Hastaların 85.3%'üne (n=186) otolog HKHN, 14.7%'sine (n=32) allojeneik HKHN yapılmıştı. En sık kullanılan üç hazırlama rejimi melphalan (n=126,57.8%), carmustine+etoposide+cyt arabine+melphalan (BEAM) (n=41,18.8%), busulfan+siklofosfamid (Bu/Cy) (n=32, 14.7%) idi. Sekiz hastada (3.6%) HKHN sonrası ilk 28 günde grade III-IV ciddi kardiyak komplikasyon gelişti. HKHN öncesi değerlendirilen EKG'de ST-T değişiklikleri olan hastalarda kardiyak komplikasyon gelişimi daha sık idi (ki-kare, p=0.019). EKO'da değerlendirilen PAB basıncı kardiyak komplikasyon gelişen hastalarda daha yüksek saptandı (30.5 vs 28.5, p=0.029). PAB değeri ≤ 25 olanlar ile >25 olan hastalar karşılaştırıldığında PAB>25 mmHg olanlarda kardiyak komplikasyon daha sık saptandı (ki-kare, p=0.031). EF değeri açısından hastalar EF<%55 ve EF≥%55 olarak iki gruba ayrıldığında iki grup arasında kardiyak komplikasyon gelişimi açısından fark saptanmadı (p>0.05). Hazırlama rejimleri içerisinde melphalan kullananlarda kardiyak toksisite daha sık saptandı (p=0.040). Sonuç: Transplant öncesi dönemde değerlendirilen ejeksiyon fraksiyonu HKHN hastalarında kardiyak toksisiteyi öngörmek için yeterli değildir. Pre-transplant kardiyak değerlendirme için EF dışında EKG ve EKO'da PAB mutlaka dikkatlice değerlendirilmelidir. EKG'deki ST segment ve T-dalga değişiklikleri, EKO'da değerlendirilen PAB, özellikle de PAB değeri >25 mmHg olması ve hazırlık rejimi olarak melpahalan kullanımı HKHN sonrası gelişebilecek kardiyak komplikasyonlar açısından en önemli risk faktörleridir.

Anahtar kelimeler: hematopoietik kök hücre tansplantasyonu, ciddi kardiyak komplikasyon

Kaynaklar

1. Bearman SI, Petersen FB, Schor RA, Denney JD, Fisher LD, Appelbaum FR, Buckner CD Radionuclide ejection fractions in the evaluation of patients being considered for bone marrow transplantation: risk for cardiac toxicity. Bone Marrow Transplant. 1990 Mar;5(3):173-7.
2. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, Scholz M, Göller V, Clausen M, Bunjes D, Wiesneth M, Novotny J, Kochs M. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant. J Clin Oncol. 1994 May;12(5):998-1004.
3. B Cazin, N C Gorin, J P Laporte, B Gallet, L Douay, M Lopez, A Najman, G Duhamel. Cardiac Complications After Bone Marrow Transplantation. A Report on a Series of 63 Consecutive Transplantations Cancer. 1986 May 15;57(10):2061-9.
4. M J Styler 1, D L Topolsky, P A Crilley, V Covalesky, R Bryan, S Bulova, I Brodsky. Transient High Grade Heart Block Following Autologous Bone Marrow Infusion. Bone Marrow Transplant. 1992 Nov;10(5):435-8.
5. T Murdych 1, D J Weisdorf. Serious Cardiac Complications During Bone Marrow Transplantation at the University of Minnesota, 1977-1997. Bone Marrow Transplant. 2001 Aug;28(3):283-7.
6. Sakata-Yanagimoto M, Kanda Y, Nakagawa M, Asano-Mori Y, Kandabashi K, Izutsu K, Imai Y, Hangaishi A, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Chiba S, Motokura T, Hirai H. Predictors for severe cardiac complications after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004 May;33(10):1043-7.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-48 Referans Numarası: 184

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI VENO-OKLUZİV HASTALIK GELİŞEN PEDİATRİK OLGULARDA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

Ayşe Burcu Akıncı[1], Didem Atay[1], Fatma Demir Yenigürbüz[1], Arzu Akçay[1], Gülyüz Öztürk[1]

[1]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acıbadem Altunizade Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bd

Giriş ve Amaç: Hepatik Veno-Okluziv Hastalık (VOH); çocukluk çağında hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sırasında gelişip mortal seyredebilen, hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı, sarılık ve asit ile karakterize ciddi bir komplikasyondur. Tedavisinde sıvı kısıtlaması yapılarak, standart olarak ursodeoksikolik asit ve defibrotid kullanılmaktadır. Son yıllarda plazmaferez de birçok hastalıkta destek ve hatta küratif tedavi yöntemi olarak kullanıma girmiştir. Bu çalışmanın amacı VOH tedavisinde plazmaferezin etkinliğini araştırmaktır.

Bireyler ve Yöntem: Bu çalışmaya, hastanemiz Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde Ağustos 2014 ve Temmuz 2020 tarihleri arasında HKHN yapılan ve klinik ve laboratuar bulguları ile EBMT klavuzlarına göre VOH tanısı konulan hastalar alındı. Hastaların ciddiyet derecelendirmesi yine EBMT kriterlerine göre hafif, orta, ağır, çok ağır şeklinde yapıldı. Tüm hastalara standart olarak sıvı kısıtlaması yapılarak; diüretik, defibrotid ve ursodeoksikolik asit tedavileri uygulandı. Bu olgulardan terapötik plazmaferez işlemi uygulanmış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Merkezimizde yapılan aferez işlemlerinde Fresenius cihazı, replasman sıvısı olarak da TDP seçildi. Olguların tamamında 1.5 volüm ile işlem yapıldı.

Bulgular: Merkezimizde 70 hastaya VOH tanısı konuldu. Bu hastaların yaş ortalaması 88 ay olup, kız/erkek oranı 0.5'di. Hastaların 31'ine çok ağır, 21'ine ağır, 9'una orta, 9'una hafif VOH tanısı konuldu. Yetmiş hastadan 31'ine (%44.2) terapötik plazma değişimi yapıldı. Çok ağır VOH tanısı almış olan hastaların 21'ine (%67.7), ağır VOH tanısı alan hastaların 10'una (%47.6) plazmaferez işlemi yapıldı. Otuzbir hastaya toplam 228 seans terapötik plazmaferez işlemi uygulandı. Hasta başına ortalama 7.3 (1-46) seans plazmaferez işlemi yapıldı. Plazmaferez yapılan hastalarımıza ortalama tanı konulma süresi 13 gün, ortalama plazmaferez başlama süresi 15.3 gün olarak saptandı. Olguların hiçbirinde işlem ile ilgili ciddi bir yan etki görülmedi. Yirmiyedi hastanın uygulanmış olan tedaviler sonrasında VOH bulguları tamamen kayboldu. Ancak 4 kişi bu süreçte VOH ve eşlik eden diğer komplikasyonlar ve multiorgan yetmezliği ile beraber kaybedildi.

Sonuç ve Tartışma: VOH, genellikle daha önceden hasar görmüş bir karaciğerde, nakil öncesi hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapi ilaçları ile beraber sinusoidal endotelial hücre hasarı ve pro-inflamatuar sitokin salınımı olması ile başlamaktadır. Plazmaferez de; hastalıkların patogenezinde rol oynayan immünkomplekslerin, immünglobulinlerin, makromoleküllerin ve sitokinlerin uzaklaştırılmasını sağlayan, gittikçe yaygınlaşan endikasyon listesine sahip bir tedavi yöntemidir. Tedavisi oldukça güç ve mortalitesi yüksek olan VOH için de ilk sıra tedaviler ile kontrol altına alınmayan olgularda çok gecikilmeden uygulamaya başlandığında görülen klinik faydalanım dikkat çekicidir.

Anahtar kelimeler: Hematopoietik kök hücre nakli, Veno-okluziv hastalık, Terapötik plazma değişimi

Kaynaklar

1.Mahadeo KM, Bajwa R, Abdel-azim H ve ark. Diagnosis, grading and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement. Lancet Haematol 2020;7-61-72

2.Corbacioglu S, Careras E, Ansari M, ve ark. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53:138-145

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-49 Referans Numarası: 233

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA GELİŞEN NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLARIN ELEKTROMİYOGRAFİ (EMG) BULGULARI

Sevil Sadri, Hüseyin Saffet Beköz

Medipol Mega Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

Hematopoetik kök hücre nakli erişkin hematolojik malignitesi olan hastalarda giderek artan sıklıkta kullanılmakta olan ve şifa sağlayan bir tedavi yöntemidir. Hastaya uygulanan yüksek doz kemoterapiden sonra kendisinin veya doku tipi uygun vericisinin kök hücrelerinin nakledilmesidir. Sağkalımı etkileyen bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, birçok komplikasyonu da beraberinde getirir.

Transplantasyon ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri graft-versus host hastalığıdır (GvHH). Ayrıca GvHH nörolojik komplikasyonların da önemli nedenlerinden birisidir ve erken tanısı konup tedavi edildiğinde, sağkalım üzerine etkisi büyüktür.

Amaç: Biz bu çalışmada nakil yapılan toplam 627 hastamızda nakil sonrası gelişen nörolojik semptomları ve yapılan EMG'lerin, hazırlık rejiminde ve GvHD profilaksisinde kullanılan ilaçlar ile ilişkisi değerlendirildi.

Metod: Bu çalışmada 2014-2020 tarihler arasında Medipol Mega Üniversitesi hastanesinde hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış, >18 yaş, erişkin hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Nakil sonrası ilk 90 günde nöroloji semptomu olan hastaları nöroloji görüşü alınarak EMG çekilerek sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Nakil sonrası ilk 90 günde toplam 31 hastaya (21 erkek, %67.7) nörolojik semptomları ve fizik muayenesi doğrultusunda, nöroloji görüşü ile EMG çekildi. Semptom ve/veya bulgusu olan hastaların tanılarına göre dağılımı: akut lenfoblastik lösemi 7 (22.6), akut myeloblastik lösemi 7 (%22.6), multipl myelom 5 (%16.1), non-Hodgkin lenfoma 5 (%16.1), hodgkin lenfoma 4 (%12.9), testis kanseri 1 (%3.2), medulloblastom 1 (%3.2) ve primer myelofibroz 1 (%3.2) olarak saptandı. EMG yapılan hastaların nakil tipine göre dağılımı: otolog 15 (%48.8), tam uyumlu kardeş 8 (%25.8), tam uyumlu akraba dışı 6 (%19.4) ve haploidentik nakil 2 (%6.5) vakadır. EMG sonucuna göre tespit edilen nörolojik bozukluklar: polinöropati (n:9), guillain barre sendromu (n:3), radikülopati (n:4) ve diğer 15 vakanın EMG'si normal olarak değerlendirildi.

Hastaların hepsinden EMG çekilmeden önce nöroloji konsültasyonu istenerek nörolojik muayeneleri yapıldı. Nörolojik muayene bulguları 16 hastanın normal, 3 hastada parestezi, 7 hastada kas gücü kaybı, 4 hastada fasial paralizi, 1 hastada tremor saptandı. Hastaların komorbiditelerine bakıldığında %16.1 hipertansiyon, %16.2 diabetes mellitus ve 1 hastada hipotiroidi mevcuttu. Allojenik nakil yapılan GVHH profilaksisi olarak, 12 hasta (%38.7) siklosporin 4 (%12,9) mikofenolat mofetil kullanımı mevcuttu. Hastalar tanısına göre intravenöz immünoglobulin, gabapentin ve fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alınarak takiplere devam edildi. Değişkenler arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir.(p>0,05)

Tartışma: Günümüzde Hematopoetik kök hücre nakil (HKHN) sayılarında ve sağkalım oranlarında artış gözükmekte. Bu artışlar nakle bağlı komplikasyonların da artışını beraberinde getirmektedir. Nörolojik komplikasyonlar, transplantasyon ilişkili morbidite ve mortaliteyi arttırmaları nedeni ile önemlidir. Hazırlık rejiminde kullanılan ilaçlar (busulfan, tüm vücut ışınlanması vb) nörolojik komplikasyonların artışına sebep olmaktadır. HKHN'de GVHH profilaksisinde kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin-A ve takrolimus sıklıkla kullanılmaktadır. En sık görülen nörolojik komplikasyonu tremordur. Bizim çalışmada da hasta sayısı az olması neden ile nörolojik komplikasyonlar değişkenler arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ancak sonuç olarak, nakil hastalarında nörolojik semptom ve bulgusu olan hastalar için nöroloji konsültasyonu yapılması ve ortak çerçevede takip edilmesi, hastaların takibi için önemlidir. EMG bu konuda vakaların tanı ve takibinde büyük yarar sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli,elektromiyografi, komplikasyon

Kaynaklar

1. Uckan D, Cetin M, Yigitkanlı İ, Tezcan I, Tuncer M, Karasimav D, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. Bone Marrow Transplant 2005; 35: 71-6. [CrossRef]

2. Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, Kaneda M, Watanabe N, Cho Y, et al. Neurological complications after stem cell transplantation in childhood. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 647-52. [CrossRef]

3. Weber C, Schaper J, Tibussek D, Adams O, Mackenzie CR, Dilloo D, et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following pediatric haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008; 41: 253-9. [CrossRef]

4. Zhang XH, Xu LP, Liu DH, Chen H, Han W, Chen YH, et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates. Clin Transplant 2013; 27: 80-9. [CrossRef]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-50 Referans Numarası: 283

GRAFT VS HOST HASTALIĞINDA ALFA- 1 ANTİTRİPSİN DENEYİMİMİZ

Derya Koyun, Ekin Kırcalı, Güldane Cengiz Seval, Atilla Uslu, Cemaleddin Öztürk, Hülya Yilmaz, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Muhit Özcan, Önder Arslan, Taner Demirer, Osman İlhan, Hamdi Akan, Meral Beksaç, Günhan Gürman, Meltem Kurt Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

Giriş ve Amaç: Alfa- 1 antitripsin (AAT), serumda yüksek miktarda bulunan, dokuları proteolitik bozunmadan koruyan, proinflamatuar sitokinleri baskılayan, T lenfositleri düzenleyen bir proteaz inhibitörüdür. Allojeneik kök hücre naklinden (AKHN) sonra gelişen ve birinci basamak tedavi olan steroide yanıt vermeyen graft vs host hastalığında (GvHH), insan kaynaklı AAT yer almaya başlamıştır. Biz de, kendi merkezimizde uyguladığımız AAT tedavisi sonuçlarımızı paylaşmaktayız.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü'nde 2019 ve 2020 yıllarında tanı alıp tedavi edilmiş ve steroide yanıtsız akut GvHH nedeniyle AAT kullanan hastaların verileri, geriye yönelik olarak toplanmış ve analiz edilmiştir. Veri toplamada hastaların dosyaları ve üniversitenin elektronik sistemi olan Avicenna kullanılmıştır.

Bulgular: Merkezimizde allojeneik nakilden sonra steroide yanıtsız akut GvHH nedeniyle AAT kullanan 4 hastamız olmuştur. Hastaların hepsine AAT haftada 2 gün, 60 mg/ kg/ gün dozunda uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi boyunca serum AAT etkinlikleri takip edilmiştir. Yanıt değerlendirmede, 28. gündeki barsak yanıtı, dışkının normal kıvam alması, ağızdan beslenebilme ve yeterli kalori alımı baz alınmıştır.

Hastaların 4' ünde de gastrointestinal sistem (GİS) GvHH endoskopik biyopsiyle doğrulanmıştır. Hiçbir hastada AAT' ye bağlı ciddi yan etki gözlenmemiştir. Hastaların tamamında tedavi öncesi AAT düzeyi normal (0,8- 2 g/ L) olup düzeyi düşük olan hastamız olmamıştır. Yani AAT eksikliği olup AAT tedavisinden sonra düzelen hastamız yoktur.

Tedavi alanlardan 3' ünde GvHH' ye tam yanıt alınmıştır. Yanıt alınamayan hasta, naklin 4. ayında siklosporin A ile posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) geçirmiş, bu nedenle tedavisi takrolimusla değiştirilmiş;

fakat bu tedaviyle de 5 ay sonra ikinci PRES atağı ve eşzamanlı trombotik mikroanjiopati (TMA) geçirmiş bir hastadır. Bu nedenle takrolimus da kesilerek hastada mikofenolat mofetil ve steroidle ilerlenmek zorunda kalınmıştır. Bu hastada AAT' ye yanıtsızlıkta immunsupresif tedavisinin kesilmek- değiştirilmek zorunda kalınmasının da payı olabilir.

Sonuç: Akut GvHH' de ilk basamakta kullanılan tedavi en etkin GvHH tedavisi olan steroidlerdir (metilprednizolon, prednizon). İkinci basamak tedavide de, birçok yeni ilaç klinik kullanıma girmiştir. Bu tedaviler seçilirken hastanın yaşı, GvHH' nin yeri ve şiddeti çok önemlidir. AAT, sadece proteaz inhibitörü değil, anti inflamatuar, immunmodulatuar ve antiproteolitiktir.

Steroide dirençli GvHH' de tedavi seçenekleri az olup, AAT iyi tolere edilen, etkin bir tedavi yöntemidir. Tedavi öncesi serum AAT düzeyi düşük olmayan hastalarda da etkili olabileceği bildirilmiştir. 4 hafta, haftada 2 gün, 60 mg/ kg/ gün tedavi bizim hasta serimizde yeterli olmuştur. En iyi tedavi süresi ve dozunun belirlenmesi için çok merkezli, prospektif çalışmalar faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: alfa 1 antitripsin, graft vs host hastalığı, gastrointestinal GvHH, steroide dirençli GvHH

Tablo 1. Demografik ve genel özellikler

Sayı	Yaş-Cinsiyet	Tanı	HLA	GİS GvHH derecesi (Glucksberg)	AAT kullanım süresi	Tedavi öncesi ortalama AAT düzeyi (g/ L)
1	24, erkek	Myelodisplastik sendrom	9/ 10	IV	4 hafta	1,51
2	47, erkek	Ph (+) B-ALL	9/ 10	IV	4 hafta	1,36
3	20, erkek	Diskeratozis konjenita	10/ 10	IV	4 hafta	1,73
4	28, kadın	Ph (+) B-ALL	haploidentik	IV	4 hafta	1,2

Tablo 2. AAT tedavi sonuçları

Sayı	AAT' den önceki tedaviler	Eşzamanlı Cilt GvHH	Tedavi sonu ortalama AAT düzeyi (g/ L)	AAT' ye yanıt
1	Ruksolitinib, steroid	+	2,09	+
2	Steroid	+	2,58	+
3	Ruksolitinib, steroid	+	2,09	-
4	Ruksolitinib, steroid	+	1,85	+

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-51 Referans Numarası: 174

ALLOJENEİK NAKİL YAPILAN HASTALARDA FEKAL KALPROTEKTİN VE GASTROİNTESTİNAL GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Fatih Mehmet Doğan[1], Erman Akkuş[1], Güle Çınar[2], Derya Biriken[3], Devran Gerçeker[3], Zeynep Ceren Karahan[3], Alpay Azap[2], Meltem Kurt Yüksel[4]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: İntestinal inflamasyon belirteci olup inflamatuar barsak hastalıklarının ayrıcı tanısında kullanılan fekal kalprotektin (fk), gastrointestinal graft versus host hastalığında (GİS GVHH), az sayıda çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada, merkezimizde allojeneik nakil (AHKHN) yapılan hastalarda fekal kalprotektinin GVHH hastalığı gelişimi ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç-yöntem: 05/2019 ve 01/2020 tarihleri arasında merkezimizde AHKHN uygulanan otuz üç hastadan naklin 0. günü, 1. günü, 7. günü, 14. günü, 21. günü, 35. günü, 49. günü, 63. günü olmak üzere toplamda sekiz gayta örneği toplandı. Nakil sonrası 100. güne kadar akut GİS GVHH gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların gayta örneklerindeki kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldı. GİS GVHH gelişim günü veya bir günü geçmemek üzere en yakın gündeki C-reaktif protein (CRP) düzeyleri de kaydedildi.

Bulgular: 33 hastanın 19'u (%57.5) erkek, 14'ü (42,5) kadın olup yaşları 22 ile 68 arasındaydı. Hastaların tanıları incelendiğinde 24'ü akut lösemi (%72,7), 3'ü (%9) kronik myeloproliferatif hastalık, 6'sı (%18,3) lenfoproliferatif hastalık idi. 33 hastanın 20'sinde (%60.6) GİS GVHH gelişmediği, 13'ünde (%39.4) GİS GVHH geliştiği saptandı. GİS GVHH gelişmeyen hastalarla gelişen hastaların 0.gün, 1.gün, 7.gün, 14.gün, 21.gün, 35.gün, 46.gün ve 63.gün fk değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05)(Tablo 1). Hastaların bazal fk değeri ile GİS GVHH geliştiği gündeki fk değeri arasında fark bulunmadı (p>0.05). GİS GVHH gelişen hastalarla gelişmeyen hastaların 0.gün, 1.gün, 7.gün,14.gün,21.gün crp değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05). GİS GVHH gelişen hastalarda ölçüm yapılan günlerde crp ile fk arasındaki korelasyon incelendiğinde anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızda fekal kalprotektin ile CRP ve GİS GVHH arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Allojeneik nakil, graft versus host hastalığı, fekal kalprotektin

Tablo 1. GİS GVHH Gelişmeyen Hastalarla Gelişenlerin FK Değerlerinin Karşılaştırılması

	GİS GVHH YOK	GİS GVHH VAR	
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	p
Fk 0.GÜN	87.96(5.49-1316.9)	94.88(13.69-314.12)	0.790
Fk 1.GÜN	62.45(5.62-470.25)	90.86(4.21-5556)	0.329
Fk 7.GÜN	74.26(5.94-386.64)	95.68(16.15-1266.6)	0.531
Fk 14.GÜN	93.36(21.76-1791.6)	77.96 (34.75-435.48)	0.724
Fk 21.GÜN	78.59(10.52-269.5)	112.56(54.76-5391)	0.108
Fk 35.GÜN	73.24 (8.42-218.9)	179.6 (30.54-5560)	0.165
Fk 46.GÜN	143.82(21.03-420.7)	234.52(32.64-3935)	0.340
Fk 63.GÜN	127.59(20.58-4452)	80.04(29.72-5560)	0.604

Tablo 2. Gis GVHH Gelişen Hastalarda Ölçüm Yapılan Günlerde CRP ile Fk Arasındaki Korelasyon Değerlendirmesi

	r		p
CRP 0.gün	0.082	Fk 0.gün	0.811
CRP 1.gün	-0.069	Fk 1.gün	0.823
CRP 7.gün	0.544	Fk 7.gün	0.055
CRP 14.gün	0.324	Fk 14.gün	0.280
CRP 21.gün	0.025	Fk 21.gün	0.949
İlk 21.gün en yüksek CRP	0.233	Fk 21.gün	0.546

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-52 Referans Numarası: 103

ALLOJENEİK NAKİL YAPILAN HASTALARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Fatih Mehmet Doğan[1], Erman Akkuş[1], Güle Çınar[2], Derya Biriken[3], Devran Gerçeker[3], Zeynep Ceren Karahan[3], Alpay Azap[2], Meltem Kurt Yüksel[4]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda, antibiyotik kullanımının intestinal mikrobiyotayı değiştirdiği ve graft versus host hastalığının (GVHH) oluşumunu etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, merkezimizde allojeneik nakil yapılan hastalarda, antibiyotik kullanımı ile graft versus host hastalığı ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: 03/2015 ve 01/2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. 190 hasta dahil edildi. Kullanılan antibiyotikler baskın özelliklerine göre aerobik etkililer, anaerobik etkililer ve glikopeptidler olarak üç gruba ayrıldı. Aerobik etkili antibiyotikler grubuna levofloksasin, siprofloksasin, amikasin, kolistin, amoksisilin, moksifloksasin; anaerobik etkililer grubuna piperasilin tazobaktam, meropenem, imipenem, metronidazol, tigesiklin, fosfomisin, linezolid; glikopeptit grubuna teikoplanin, vankomisin ve daptomisin dahil edildi. Antibiyotik grupları ile akut ve kronik GVHH özellikleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Beş yıllık takipte, 190 hastanın 122'sinde (%64.2) akut ve/veya kronik GVHH geliştiği saptanırken, 68 (%35,8) hastada GVHH gelişmediği saptandı. GVHH gelişen 122 hastanın 82 'sinde (%67.2) sadece akut, 30'unda (%24.6) akut ve kronik, 10'unda (%8.2) da sadece kronik GVHH geliştiği görüldü. Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastaların aerobik, anaerobik ve glikopeptit grup antibiyotik kullanım oran ve günleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Kronik GVHH gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların aerobik, anaerobik ve glikopeptit kullanma oranları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Antibiyotik kullanım günleri karşılaştırıldığında ise, kronik GVHH gelişen hastalarda anaerobik kullanma günleri (p<0.01) ve glikopeptit kullanma günleri (p<0.01), GVHH gelişmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde fazla bulunurken; aerob kullanım günleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Kronik GVHH gelişiminde antibiyotiklerin kullanma günlerinin ROC analizi ve eşik değer sonuçları, anaerobik kullanma günü için en iyi kesim noktası 22.5 gün, glikopeptitler için en iyi kesim noktası 14.5 gün olarak tespit edildi. Kronik GVHH gelişimine etkili olabilecek bağımsız değişkenlerle oluşturulan logistik model sonucunda, sadece glikopeptit kullanma günü kronik GVHH gelişiminde anlamlı bulunup, glikopeptit kullanım gününün 14.5 günün üzerinde olması kronik GVHH gelişimi için etkili bir faktör olarak bulundu (p<0.001). Glikopeptit kullanım süresinin 14.5 günden fazla olmasının, kronik GVHH gelişme riskini 6.6 kat arttırdığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda kronik GVHH gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre anaerob ve glikopeptit antibiyotik kullanım süresinin daha uzun olduğu ve glikopeptit antibiyotiğin 14.5 günden uzun kullanılmasının kronik GVHH riskini 6.6 kat arttırdığı saptanmıştır. Antibiyotik tür ve kullanım süresi, GVHH oluşumunu etkileyebilir.

Anahtar kelimeler: Allojeneik nakil, graft versus host hastalığı, antibiyotik

Tablo 1. Kronik GVHH Gelişen Hastalarla GVHH Gelişmeyenlerin Antibiyotik Kullanım Günlerinin Karşılaştırılması

	Kr. GVHH Gelişen (n=40)	*GVHH Gelişmeyen (n=68)*	
	Ortanca (Min-Maks)	*Ortanca (Min-Maks)*	*p*
Aerobik kullanma günü	26 (1-82)	22 (2-63)	0.095
Anaerobik kullanma günü	27 (1-90)	19 (1-52)	0.005
Glikopeptit kullanma günü	19 (1-70)	11 (1-35)	0.001

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-53 Referans Numarası: 91

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA TROMBOPOETİN RESEPTÖR AGONİSTİ TEDAVİSİ VE KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ İLİŞKİSİ

Başak Bostankolu Değirmenci, Asena Dikyar, Lale Aydın Kaynar, Zübeyde Nur Özkurt, Zeynep Arzu Yeğin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrası diyet, ilaçlar, otoimmun nedenler, enfeksiyonlar ve graft versus host hastalığı gibi birçok nedenden dolayı kemik iliği yetmezliği ve eşlik eden trombositopeni görülebilmektedir (1). Temelde mikroçevre ile ilişkili olan bu sorunların tedavisinde trombopoetin reseptör agonistlerinin (TRA) kullanımı önerilmektedir (2,3). Bu çalışmada, AKHN sonrası TRA kullanımı ile kemik iliği fibrozisi arasındaki olası ilişki değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen toplam 14 hastanın [ortanca yaş: 55(23-73) yıl; erkek/kadın: 8/6] dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastalara AKHN sonrası ortanca 182. günde (84-405) TRA tedavisi başlandı ve tedaviye 135(35-312) gün süreyle devam edildi. Uygulanan en yüksek TRA dozu 5 hastada 50 mg, 9 hastada 75 mg idi. Tedavi öncesinde bazal platelet sayısı 14(3-91)x10^9/mL idi. Tedavi süresince ulaşılan en yüksek platelet sayısı 72.5(7-265)x10^9/mL olarak hesaplandı. Tedavi başlangıcından itibaren platelet sayısı >50x10^9/mL oluncaya kadar geçen süre 48(6-95) gündü. Dokuz hasta (%64.3) tümüyle transfüzyon bağımsız hale gelirken, 5 hastada (%35.7) transfüzyon bağımlılığı devam etti. Hastaların tedavinin başlangıcından itibaren 42(1-85) gün sonra transfüzyon bağımsız hale geldikleri görüldü. Toplam 10 hasta TRA tedavisi sonrası kemik iliği fibrozisi açısından değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası kemik iliği hücresellik oranları sırasıyla %30(5-95) ve %40(15-50) idi. Tedavi öncesinde 8 hastada kemik iliğinde megakaryosit sayısı azalmış saptanırken, 6 hastada normal olarak değerlendirildi. Tedavi sonrasında 9 hastada megakaryosit sayısı normaldi. TRA tedavisi öncesinde 4 hastada kemik iliğinde ortanca 1(1-2) derece fibrozis saptanırken, tedavi sonrası 8 hastada 1.5(1-2) derece fibrozis saptandı. Bu hastaların 5'i tedavi öncesinde kemik iliği fibrozisi olmayan hastalardı. Hastaların birinde tedavi sonrası ilerleyici fibrozis gelişti. Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuç: Sınırlı sayıda olgu üzerinde yapılan geriye dönük bu ön-raporda, AKHN sonrası uygulanan TRA tedavisinin trombosit sayısı üzerine olumlu etkisinin olduğu, ancak kemik iliği fibrozisi gelişimi veya ilerleyişi üzerine olumsuz etkisinin olabileceği gösterilmiştir. Bu konuda, ilacın uzun dönem etkilerini irdeleyen ve ilaç kesildikten sonra fibrozisin geri dönüşümlülüğünü değerlendiren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Allojeneik kök hücre nakli Trombositopeni Trombopoetin reseptör agonisti Kemik iliği fibrozisi

Kaynaklar

1. Rivera, D., et al. "Usefulness of eltrombopag for treating thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation." Bone marrow transplantation 54.5 (2019): 757-761.
2. Dyba, J., et al. "Eltrombopag after allogeneic haematopoietic cell transplantation in a case of poor graft function and systematic review of the literature." Transfusion Medicine 26.3 (2016): 202-207.
3. Tanaka, Takashi, et al. "Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation." Biology of Blood and Marrow Transplantation 22.5 (2016): 919-924.

Tablo 1. Hasta ve Nakil Özellikleri

Yaş (yıl) [ortanca(aralık)]	55(23-73)
Cinsiyet (erkek/kadın) [n(%)]	8(57.1)/6(42.9)
Tanı [n(%)] Akut myeloid lösemi Akut lenfoblastik lösemi Kronik myeloid lösemi, blastik faz Hodgkin dışı lenfoma	7(50) 5(35.8) 1(7.1) 1(7.1)
Nakil öncesi hastalık durumu [n(%)] Tam yanıt (I) Tam yanıt (II) Kısmi yanıt İlerleyici hastalık	7(50) 3(21.4) 2(14.3) 2(14.3)
Nakil öncesi HCT-CI [ortanca(aralık)]	0(0-5)
Nakil öncesi EBMT skoru [ortanca(aralık)]	3(1-5)
Donör durumu [n(%)] HLA tam uyumlu kardeş HLA tam uyumlu akraba-dışı HLA uyumsuz akraba-dışı Haploidentik	8(57.2) 1(7.1) 3(21.4) 2(14.3)
Hazırlama rejimi [n(%)] Myeloablatif Azaltılmış yoğunluk	3(21.4) 11(78.6)
Nötrofil engrafman günü [ortanca(aralık)]	15(10-26)
Trombosit engrafman günü [ortanca(aralık)]	18(10-146)
Sitomegalovirüs reaktivasyonu [n(%)]	11(78.6)
Akut GvHH [n(%)] Gün [ortanca(aralık)] Derece [ortanca(aralık)]	7(50) 79(21-134) 2(1-3)
Kronik GvHH [n(%)] Sınırlı [n(%)] Yaygın[n(%)]	2(14.3) 2(14.3) -
Kimerizm kaybı [n(%)]	1(7.1)
Radyoterapi öyküsü [n(%)]	2(14.3)
İzlem süresi (gün) [ortanca(aralık)]	383(142-563)
Mortalite oranı [n(%)] Relaps ilişkili Nakil ilişkili	5(35.7) 1(7.1) 4(28.6)

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-54 Referans Numarası: 289

AKUT VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI TEDAVİSİNDE EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ UYGULAMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuğrul Elverdi[1], Gözde Kurtuluş[2], Selin Küçükyurt[1], Figen Aydoğan[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Ayşe Salihoğlu[1], Şeniz Öngören[1], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuba Özkan Tekin[1], Umut Yılmaz[1], Zafer Başlar[1], Teoman Soysal[1], Muhlis Cem Ar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kortikosteroidler hem akut hem de kronik GvHH için standart başlangıç tedavisi olmaya devam ederken, ekstrakorporeal fotoferez (ECP) steroid dirençli, steroid bağımlı, steroid

intoleran akut ve kronik GvHH'li hastalar için ikinci basamak bir tedavi seçeneğidir.

Merkezimizde 2014-2020 yılları arasında akut veya kronik GvHH tanısı ile ECP yapılan 21 hasta dahil edildi. Demografik özellikleri, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri, GvHH evreleri, aldıkları immünsupresif tedaviler, ECP süreleri, ECP yanıtları incelendi. ECP işlemi, aynı sistem içerisinde hem lökaferez hem de UVA ışınlaması yapılan in-line teknik (THERAKOS XTS) veya lökoferez ve ışınlama işlemlerinin ayrı cihazlarda uygulandığı off-line teknik (UVA-PIT) kullanılarak gerçekleştirildi. ECP; ilk 4 hafta, haftalık aralıklarla ardışık iki günde (bir siklus) verildi, takiben kısmi yanıt elde edilmesi durumunda 4 hafta daha haftalık olarak ECP'ye devam edildi. Tam yanıt elde edilmesi durumunda ECP sıklığı 2 haftada bire düşürüldü, yanıta göre sıklığı düzenlendi. ECP'nin başlangıcında tüm hastalar, prednizon ve eşlik eden en az bir immunsupresif ajan ile immünsüpresif tedavi alıyordu. Akut GvHH'de modifiye Glucksberg kriterleri, kronik GvHH'de NIH skorlaması kullanıldı. ECP sonrası evrede en az 1 derece azalma olması yanıt olarak kabul edildi.

Yirmi bir hasta dahil edildi. On hastaya akut GvHH, 10 hastaya kronik GvHH, 2 hastaya overlap sendromu nedeniyle ECP uygulandı(Bir hastaya hem akut hem overlap GvHH nedeniyle farklı zamanlarda ECP yapıldı). Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Akut GvHH'li olgulara en sık cilt tutulumu (%50, n: 5) nedeniyle ECP yapıldı ve akut GvHH nedeniyle ECP yapılan olguların %90'ında en az kısmi yanıt elde edildi. Akut GvHH tutulum bölgeleri, ECP yanıtları ve ECP seans sayıları ve kullanılan teknik Tablo 2'de özetlendi. Kronik GvHH'li olgulara en sık cilt tutulumu (%50, n: 6), ikinci en sık akciğer tutulumu (%41, n: 5) nedeniyle ECP yapıldı. Bunlardan %41'inde en az kısmi yanıt, %33'ünde stabil hastalık, %25'inde progresyon izlendi. Kronik GvHH tutulum bölgeleri, ECP yanıtları ve ECP seans sayıları ve kullanılan teknik Tablo 3'de özetlendi.

Sikka semptomlarında düzelme olmamıştır ve göz problemleri ECP dahil diğer sistemik tedavilerden fayda görmemiştir. ECP ilişkili komplikasyon gözlenmedi. Takipte olguların %42'si (n: 9) hayatını kaybetti, bunlardan %55.5'u akut GvHH, %44.5'u kronik GvHH ile takipliydi.

Özellikle steroide dirençli akut GvHH'si olan hastalarda, tedaviye daha erken başlanması ve yoğunlaştırılmış haftalık ECP programı, daha iyi yanıt oranlarıyla ilişkilidir. Kronik GvHH'de yanıt kriterleri NIH kriterlerine rağmen sıkıntılıdır. Overlap olan vakalarda akut kriterleri kullanılabiliyorken özellikle sklerotik deri GvHH'de skorlama değerlendiren kişiye göre çok fazla değişkenlik göstermektedir. Ek İST ihtiyacı olmaması, steroidi bırakabilme ve hasta beyanı önemli kriterler arasında kabul edilmektedir. Hızlı başlayan akciğer GvHH'de (BOS-BOOP) de akut GvHH'de olduğu gibi hızlı ve sık aralıklı uygulama daha etkin oluyorken; diğer kronik GvHH türlerinde daha az sıklık yeterli gibi görünmektedir.

Ek İST kullanımı tek başına ECP'nin başarılı sonuçlardaki etkinliğini değerlendirmeyi zorlaştırdı. Ama ECP'nin planlanandan erken kesildiği vakalarda GvHH nüksünü engelledi. Literatürde belirtilenin aksine hiç bir hastanın sikka semptomlarında düzelme olmadı ve göz problemleri ECP dahil diğer sistemik tedavilerden fayda görmedi. Randomize olmaması, standart ECP uygulaması olmaması ve ek İST kullanılmış olması bu retrospektif gözlemsel çalışmanın zayıf yönleridir. Ama akut visseral GvHH'deki yüksek başarı oranı ve orta-ağır akciğer GvHH'de görülen başarı oranları ümit vericidir ve ECP'nin tek veya kombine tedavilerdeki üstünlüğünü gösterir niteliktedir. Her iki ECP tekniği de benzer klinik etkinlik göstermektedir, teknik ve lojistik sebeplerden dolayı merkezimizde kapalı sistem ile açık sistem eş maliyetli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: allogeneik kök hücre nakli graft versus host hastalığı ekstrakorporeal fotoferez

Tablo 1. Akut ve Kronik GVHH Hasta Özellikleri

Hasta Sayısı	21
Cinsiyet	%71 erkek (n: 15) %29 kadın (n: 6)
Nakil sırasında yaş ortalaması	34 ± 13.8 (19 – 66)
Altta yatan hastalık	
Akut myeloid lösemi	8
Akut lenfoblastik lösemi	6
Myelodisplastik Sendrom	1
Hodgkin Lenfoma	3
Kronik myeloid lösemi	2
Aplastik anemi	1
Donör	
Akraba vs Akraba Dışı	19/2
HLA özdeş vs Tek HLA Antijen Uyumsuz	18/3
Akut GVHH	
Karaciğer	7
Cilt	12
GİS	4
Kronik GVHH	
Deri	12
Akciğer	8
Karaciğer	10
GIS	4
Göz	8
Diğer (fasya, böbrek)	2

Tablo 2. Akut GVHH ve ECP Tedavi Özellikleri

Akut GVHH	*ECP uygulanma nedeni*	*Yanıt durumu*	*ECP seans/sistem*
1) 30 yaş, erkek	Karaciğer / Cilt	Tam / Tam yanıt	25 / off-line
2) 46 yaş, erkek	Cilt	Tam yanıt	9 / off-line
3) 21 yaş, erkek	Cilt	Kısmi Yanıt	5 / off-line
4) 28 yaş, erkek	Cilt/ GIS	Kısmi / Tam Yanıt	38 / in-line
5) 27 yaş, erkek	Cilt	Kısmi Yanıt	23 / in-line
6) 28 yaş, kadın	GIS	Kısmi Yanıt	17 / in-line
7) 66 yaş, erkek	GIS	Progresyon	2 / in-line
8) 35 yaş, erkek	Karaciğer	Tam yanıt	11 / in-line
9) 20 yaş, kadın	Karaciğer	Tam yanıt	9 / in-line
10) 57 yaş, erkek	Karaciğer	Kısmi Yanıt	10 / in-line

Tablo 3. Kronik GVHH ve ECP Tedavi Özellikleri

Kronik GVHH	*ECP uygulanma nedeni*	*Yanıt durumu*	*ECP seans/sistem*
1) 19 yaş, erkek	Karaciğer	Tam yanıt	9 / off-line
2) 51 yaş, kadın	Akciğer	Stabil	16 / off-line
3) 25 yaş, erkek	Cilt	Stabil	15 / off-line
4) 28 yaş erkek	Karaciğer / akciğer	Tam / Kısmi yanıt	15 / in-line
5) 46 yaş, kadın	Karaciğer/ akciğer	Progresyon / Progresyon	5 / in-line
6) 21 yaş, erkek	Cilt	Stabil	20 / in-line
7) 28 yaş, erkek	Cilt	Kısmi yanıt	25 / in-line
8) 32 yaş, erkek	Böbrek	Kısmi yanıt	24 /in-line; 6 /off-line
9) 20 yaş, erkek	Cilt	Stabil	12 / in-line
10) 45 yaş, erkek	Akciğer	Progresyon	3 / in-line
11) 26 yaş, kadın	Cilt / Fasya	Progresyon / Progresyon	15 / in-line
12) 52 yaş, kadın	Cilt/ Akciğer	Stabil / Kısmi yanıt	14 / in-line

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-55 Referans Numarası: 277

ERİTROSİT ANTİJENLERİNE KARŞI GELİŞEN ALLOANTİKORLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hülya Yılmaz[1], Hakan Ersoy[3], Yeşim Özer[4], Osman Fırat Duran[2], Alparslan Ceran[2], Pervin Topçuoğlu[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Serpil Akdağ Kan Merkezi
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Kan Merkezi

Giriş: Alloantikor, kendinden olmayan antijenlere karşı üretilmiş antikorlardır. Hastaların yaklaşık %3'ünde eritrosit antijenlerine karşı alloantikor gelişmektedir. Transfüzyon, gebelik ve nakil sonrası alloantijenlere maruz kalan bireyler antikor üretebilir. Bazı toplumlarda eritrosit antijenlerinin sıklığı bilinirken, alloantikor sıklığı bilinmemektedir. Çalışmada eritrosit antijenlerine karşı oluşan alloantikorların cinsiyet, gebelik ve önceki transfüzyolar ile ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, ayrıca toplumumuzda tespit edilen eritrosit antijenlerine karşı gelişmiş alloantikorların sıklığını ve tipini belirlemek amaçlamıştır.

Materyal ve Metod: Temmuz 2016 ile Haziran 2019 arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi'nde alloantikor tespit edilen, ayaktan ve yatarak tedavi gören hastalar (Hematolojik ve non-hematolojik maliniteler, cerrahi, kardiyoloji, göğüs hastalıkları,kadın doğum hastaları, pediatrik hastalar) bu çalışmaya dahil edildi. Talasemi major tanılı hastalar çalışmaya alınmamıştır. Serolojik inceleme, eritrosit antikorlarının tespiti için immünohematolojik tekniklerle yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 487 alloantikor pozitif hastanın, ortanca yaşı 53 (2-95), kadın erkek oranı 334/153 idi. Alloantikor öncesi transfüzyon öyküsü olguların %25'inde (n=122) vardı. Antikor tanımlanması sırasında kadınların %27'si gebe idi. Erkek olguların %28.7'sinde, kadınların ise %21.5'inde öncesinde transfüzyon öyküsü vardı. Olguların %35'inde (n=171) alloantikor tanımlanamadı, kalanlarda 20 eritrosit antijenine karşı alloantikor tespit edildi. En sık saptanan alloantikorlar; anti-D (%35), anti-E (%15),anti-K(%20.3), anti-c(%7.2), anti-M(%6.9), anti-C(%6.3), anti-Fya(%3.7), anti-Jka (%3.7) ve anti-Lea (%3.7) idi. Alloantikorların tipi ve cinsiyete göre dağılımı tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma ve sonuç: Eritrosit antijenelerine karşı alloimmünizasyon transfüzyonlar, nakil ve gebelik ile uyarılabilir. Özellikle hematoloji hastaları ve çoklu transfüzyon almış cerrahi hastalarda tekrarlayan transfüzyonlara bağlı komplikasyonlara sebep olabilir ve kan bulunmasını zorlaştırabilir. Bu çalışmada, daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi toplumumuzda anti-D, anti-K ve anti-E en sık saptanan alloantikorlardı. Alloantikor taraması yapılarak kan merkezilerinde bir veri tabanı oluşturulabilir ve özellikle sık kan transfüzyonu ihtiyacı olan hematoloji hastalarında ürün seçimine katkıda bulunarak, transfüzyon reaksiyonlarını azaltabilir.

Anahtar kelimeler: alloantikor, transfüzyon, antikor tanımlama

Kaynaklar

1-Hoeltge, G. A., Domen, R., Rybicki, L. A., & Schaffer, P. A. (1995). Multiple red cell transfusions and alloimmunization: experience with 6996 antibodies detected in a total of 159 262 patients from 1985 to 1993. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 119(1), 42-45

2-Winters, J. L., Pineda, A. A., Gorden, L. D., Bryant, S. C., Melton III, L. J., Vamvakas, E. C., & Moore, S. B. (2001). RBC alloantibody specificity and antigen potency in Olmsted County, Minnesota. Transfusion, 41(11), 1413-1420.

3-Ahrens, N., Pruss, A., Kähne, A., Kiesewetter, H., & Salama, A. (2007). Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. Transfusion, 47(5), 813-816.

4-Schonewille, H., Van De Watering, L. M., Loomans, D. S., & Brand, A. (2006). Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. Transfusion, 46(2), 250-256.

5-Torun, Y. A., Kaynar, L., Karakukcu, C., Yay, M., Ergul, A. B., Turanoglu, C., & Eser, B. (2017). Phenotype frequencies of blood group systems and alloantibodies to red blood cells in blood transfusion recipients in Kayseri (Turkey). Lea, 3, 1-61.

Tablo 1. Alloantikorların tipi ve cinsiyete göre dağılımı

Alloantikor	Toplam (n)	Erkek(n)	Kadın (n)
anti-D	111	5	106
anti-E	49	15	34
anti-K	64	25	39
anti-c	23	9	14
anti-M	22	10	12
anti-C	20	7	13
anti-Fya	12	6	6
anti-Jka	12	5	7
anti-Lea	12	7	5
anti-e	8	5	3
anti-Kpa	6	3	3
anti-S	6	4	2
anti-Leb	5	2	3
anti-Cw	4	2	2
anti-Fyb	3	2	1
anti-Lua	3	1	2
anti-Lub	2	0	2
anti-Jkb	1	0	1
anti-s	1	1	0
anti-N	1	0	1
anti-k	1	0	1

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-56 Referans Numarası: 182

İNTRAKRANİAL KANAMA GEÇİREN HEMOFİLİ HASTALARINDA GELİŞEN UZUN VE KISA DÖNEM KOMLİKASYONLAR

Melike Sezgin Evim[1], Canan Albayrak[2], Davut Albayrak[2], Emine Zengin[3], Nazan Sarper[3], Ebru Yılmaz[4], Ekrem Ünal[4], Adalet Meral Güneş[1], Gülnihal Özdemir[5], Hülya Üzel[6], Murat Söker[6], Funda Tayfun Küpesiz[7], Ayşenur Karabayır[8], Hüseyin Tokgöz[9], Barış Yılmaz[10], Sinan Akbayram[11], Burçak Tatlı Güneş[12], Burcu Belen[13], Can Acıpayam[14], Yusuf Ziya Aral[15], Serap Karaman[16], Ayşegül Ünüvar[16], Hale Ören[17]

[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[2]On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[5]Kanuni Sultan Süleyman E.a. Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[6]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[7]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[8]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[9]Konya Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[10]Marmara Üniversitesi Pendik Ea Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[11]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[12]İzmir Tepecik Ea Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[13]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[14]Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[15]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[16]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[17]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji

Giriş: İlerleyen tanı ve tedavi imkanlarına rağmen intrakranial kanamalar (İKK) en çok korkulan ve ciddi komplikasyonlara neden olan kanama yeridir. Ülkemizde çocukluk döneminde İKK gelişen hastalarda komplikasyon sıklığını ve bunu ön görecek faktörleri bulmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Çocuk Hematoloji merkezlerine mail atılarak, İKK geçiren hemofili A ve B hastaları için anket formu gönderildi. Hastanın tanısı, faktör düzeyi, tanı yaşı, İKK zamanı ve travma öyküsü, İKK sırasında yakınmalar, görüntüleme sonuçları, cerrahi gereksinimi, komplikasyonlar sorgulandı.

Sonuçlar: On yedi merkezden 62 hastanın bilgisine ulaşıldı. Hastaların dağılımı; 45 hemofili A, 17 hemofili B idi. Hastalarda 1' kız, 61'i erkek idi. Bu hastaların 29'unun ilk bulgusu İKK idi. Yenidoğan döneminde 10 hasta, daha ileri dönemde ise 19 hasta İKK ile tanı aldı.

Yenidoğan döneminde kanayan 10 hastanın, A/B dağılımı: 8/2 idi. Ağır hemofili A:6, orta hemofili A:2, orta hemofili B: 2 hasta idi. Dokuz hasta NVY, bir hasta C/S ile doğurtulmuştu. Yenidoğan döneminde İKK geçiren üç hastada aile öyküsü vardı. Ortalama kanama günü 5,7 ± 3,4 (1-11 gün) idi. Bulgular; nöbet geçirme (4), huzursuzluk (3), arrest gelişmesi (2), beslenememe-uykuya meyil (1) idi. Kanama yeri; subdural (5), intraparankimal (3), epidural (1), intraventriküler (1) idi. Altı hastada şift vardı ve yedi hastaya cerrahi uygulandı. İki hastada inhibitör gelişti. Nörolojik sekel oranı; 7/10 idi. Sekeller; epilepsi (2), epilepsi+MMR(1), CP/ağırMR(1), kaba motor geriliği (1), hidrosefali (1), sağ hemiparazi/MMR (1).

Yenidoğan dönemi dışında İKK geçiren 52 hastanın, 19'u İKK geçirene kadar tanısız iken, 33 hastanın tanısı biliniyordu. A/B oranı: 37/15 idi. Ağır hemofili A:31, orta hemofili A:3, ağır hemofili B: 12, orta hemofili B: 1 hasta idi. Tanısı olan 33 hastanın sadece 5'i İKK öncesi profilaksi alıyor. Hastaların ortanca kanama ayı 17 (1-236 ay) idi. Geliş yakınmaları; nöbet geçirme (14), bilinç kaybı (11), bulantı-kusma (6), taraf bulgusu (5), baş ağrısı (4), uykuya meyil (2), huzursuzluk (1), bulgu olmayan (3), belirtilmeyen (6) idi. Kanama yerleri; subdural (17), subdural+parankimal (5), epidural (9), epidural+parankim (3), parankimal (7), SAK (3), İVH (2), İVH, parankimal (2) idi, raporuna ulaşılamayan (4) hasta vardı. On bir hastada şift gelişmişti. Cerrahi 25 hastaya uygulandı. Komplikasyonlar; İki hasta kaybedildi, ikisi de daha önce tanısı olan hastalardı ve birinin daha önce inhibitörü vardı. İnhibitör 7 hastada akut, 1 hastada daha ileri dönemde (1.5 yıl sonra) gelişti, hepsi ağır Hemofili A idi. Nörolojik sekel: 12/50 hastada gelişti. Bunlar; epilepsi (9), bu dokuz hastanın birinde hafif hemiparezi, birinde parapleji, birinde hidrosefali, birinde de ilaveten MR mevcuttu, spasitisite (1), 6.sinir paralizisi (1), otizm (1) saptandı. Dokuz hastada kanama tekrar etti.

Nörolojik sekel gelişimine etki eden faktörler; Yenidoğan döneminde İKK gelişmiş olması (p=0,02) ve MR'da şift olması idi (p=0.02). Şift gelişenlerde daha fazla cerrahi uygulandığı ve cerrahi yapılan hastalara daha fazla eritrosit transfüzyonu yapıldığı saptandı. Cerrahi yapılıp yapılmaması ya da kanama ile cerrahi zamanlama arasında sekel açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Daha önce tanı almış Hemofili hastalarında etkili profilaksi, hasta uyumunun sağlanması, travma önlemleri konusunda hastaların eğitimi ile İKK gelişimi ve nörolojik komplikasyonlar azaltılabilir. Daha önce tanı almamış olan hastaların erken tanısı, klinik şüphe çok önemlidir. Yenidoğan döneminde komplikasyonlar diğer dönemlere göre daha sık görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hemofili, İntrakranial Kanama, Çocuk

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-57 Referans Numarası: 11

SEKSENBEŞ YAŞ VE ÜZERİNDEKİ İLERİ YAŞLI HASTALARDA KEMİK İLİĞİ DEĞERLENDİRİLMESİ: ENDİKASYONLAR, MORBİDİTE VE TANI

Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Eren Gündüz[1], Cengiz Bal[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Abd

Amaç: Yaşlı nüfustaki artışla birlikte, yaşlı nüfusta görülen hematolojik ya da hematolojik dışı hastalıkların insidansında da bir artış gözlenmekte ve geriatrik hasta grubunda da kemik iliği aspirasyon ve biyopsi işlemi gerekli hale gelmektedir Çalışmamızın amacı, 85 yaş ve üzerindeki geriatrik hastalarda kemik iliği değerlendirme işleminin endikasyonlarını tanımlamak, morbiditesini ortaya koymak ve işlem sonucunda elde edilen tanıların ve uygulanan tedavi sonuçlarının özellikle geriatrik yaştaki hasta grubunda yapılmış az sayıdaki diğer çalışmalarla birlikte karşılaştırarak literatüre katkı sağlamaktır.

Materyal ve Metod: 2010-2020 yılları arasında Üniversite hastanesi hematoloji bölümünde takipleri ve Kİ aspirasyon/biyopsisi yapılmış olan 85 yaş ve üstü olan 114 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar hastanenin bilgi işlem servisinden Kİ aspirasyon ve biyopsi giriş kodları kullanılarak ve yaşları 85 yaş ve üzeri olacak şekilde tespit edildi. Hastaları demografik özellikleri, primer tanıları, komorbiditeleri, ayrıntılı hemogram sonuçları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), eritrosit indeksleri, C-reaktif protein (CRP), serum ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri, anormal serum biyokimya sonuçları, kemik iliği aspirasyon/biyopsi endikasyonları, sonuçları ve sonuçlarda saptanan hematolojik hastalık için kullanılan tedaviler, mortalite oranları ve nedenleri kaydedildi.

Bulgular: 114 hastanın %64.9'u (n=74) erkek, ortalama yaşları 86.3±1,7 (85-93) yıl idi. %83.3'ünde (n=95) en az bir tane komorbid hastalık mevcuttu. %93.9'unda (n=107) en az bir seride olmak üzere sitopeni mevcuttu. LDH düzeyine ulaşılabilen 99 hastanın %81.8'inde (n=81) LDH düzeyleri yüksek idi. Hiçbir hastada kemik iliği aspirasyon ve biyopsi işlemi sırasında ciddi bir komplikasyon gelişmedi. Kemik iliği aspirasyon/biyopsi endikasyonları ilk 3 sırada; %48.2'sinde (n=55) sitopeni, %18.4'ünde (n=21) anemi+eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, %15.8'inde (n=18) lökositoz+anemi+trombositopeni idi. Hastaların %85.9'unun (n=98) kemik iliği aspirasyon/biyopsi sonucu patolojik, %78.9'unda (n=90) ise hematolojik bir tanı saptandı. Hematolojik tanı saptanan 90 hastanın %88.8'inde (n=80) ise malign hematolojik bir tanı tespit edildi. En sık saptanan hematolojik maligniteler MDS, AML ve MM idi. Hematolojik tanı saptanan hastaların %96.6'i (n=87) hematolojik tanı için bir tedavi almış iken, tedavi alanların %41.3'ü (n=36) kemoterapi tedavisi almıştı. Kaplan-Meier kullanılarak yapılan analizde hemoglobin ve LDH düzeyleri mortalite üzerine etkili prognostik faktörler olarak saptandı. Multivariate Stepwise Cox regresyon analizine göre ise mortalite üzerine etkili prognostik faktörler; ürik asit (p= 0.018, HR= 1.134 95%CI: 1.022-1.258), laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri (p=0.092, HR= 1.001, 95%CI: 1.000-1.002) ve trombosit düzeyleri (p=0.007, HR= 1.000, 95%CI: 1.000-1.000) idi.

Tartışma ve Sonuç: 85 yaş ve üstü yaşlı hastalarda özellikle sitopeni ve açıklanamayan anemi ve ESH yüksekliği varlığında, tanı koyabilmek ve performans durumuna göre modifiye tedaviler verilerek yaşam süresini uzatmak için komplikasyon oranı %0.05 altında olan kemik iliği değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır. Bu hastalarda ürik asit, LDH ve trombosit

düzeyleri mortalite üzerine etkili bağımsız birer prognostik değişken olarak takipte yerini almalıdır.

Anahtar kelimeler: hematoloji, geriatri, kemik iliği değerlendirilmesi, sitopeni

Kaynaklar

Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC. ICSH guidelines for the standardizations of bone marrow specimens and reports. Int Jnl Lab Hem 2008; 30:349-364.

Bain BJ. Morbidity associated with bone marrow aspiration and trephine biopsy: a review of UK data for 2004. Haematologica. 2006;911293-1294.

Manion EM, Rosenthal NS. Bone marrow biopsies in patients 85 years or older. Am J Clin Pathol. 2008;130:832-835.

Gulati A, Mandal T, Kaushal V, Kaushik R, Thakur S. Bone Marrow Disease Profile in Geriatric Patients: An Institutional Experience. Indian J Hematol Blood Transfus. 2018;34:540-543.

Girodon F, Favre B, Carli PM, Nash N, Desbiolles N, Tatou E, et al. Minor dysplastic changes are frequently observed in the bone marrow aspirate in elderly patients without haematological disease.Clin Lab Haematol. 2001;23:297-300.

Bashawri LA. Bone marrow examination. Indications and diagnostic value. Saudi Med J. 2002;23:191-6.

Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. BMC Geriatr. 2008;8:1-8.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-58 Referans Numarası: 252

İLERİ YAŞTAKİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ NONHODGKİN LENFOMA HASTALARINDA PERFORMANS DEĞERLENDİRİLMESİNİN ETKİSİ

Sedanur Karaman Gülsaran, Volkan Baş, Ufuk Demirci, Elif Gülsüm Ümit, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Diffüz Büyük B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma (DBBHNHL) insidansı 65 yaş üzeri hastalarda 100.000 kişide 30 vaka olup, tüm toplum verilerinde DBBHNHL vakalarının üçte ikisini teşkil etmektedir. İleri yaş hastalarda genç hastalarda olduğu gibi standardize bir tedavi yaklaşımı önerilmemekte olup, diğer kanser türlerinde olduğu gibi bireyselleştirilmiş tedavi prensibi önerilmektedir.

Amaç ve Metodlar: Son 1 yıl içerisindeki 60 yaş üzeri DBBHNHL tanısı konulan 55 hastanın verisi incelenmiştir. Performans değerlendirmeye yönelik olarak ECOG, Karnofsky, CIRS-G skorları, hastalık parametreleri ve sağ kalım ile birlikte değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Yaş Ortalaması 71,87 yıl (60-92). 28 erkek 27 kadın (49,1%/50,9%). ECOG performans durumu 0-1-2 olan 22 hasta (40,0%), 3-4 olan 33 hasta (60%). 27 hastada B semptomu gözlendi (49,1%). 12 hastada bulky kitle izlendi (21,8%). 30 hastada ekstranodal tutulum tespit edildi (54,5%). 35 hastada LDH enzim yüksekliği izlendi (63,6%). Karnofsky performans skoru ortalama 70,55 %, CIRS-G skoru ortalama 7,58, R-IPI ortalama 2,91 NCCN-IPI ortalama 5,06 bulundu. Ortalama sağkalım 10,8 ay bulundu. 7 hastada tümör lizis gözlendiği (12,7%), 18 hastada febril nötropeni geliştiği (32,7%) izlendi.

ECOG ve Karnofsky performans skorları, NCCN IPI ve RIPI, tedavi süreci komplikasyonları (tümör lizis, febril nötropeni) ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak CIRS-G skoru yüksek olan hastalarda febril nötropeni gelişimi daha sık bulunmuştur (p=0,000). ECOG, Karnofsky ve CIRS-G skorları sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (p değerleri: 0,006, 0,04 ve 0,000)

Yorum: Tüm 60 yaş ve üzeri hastalar tedavinin başında ve takibeden her kurs arasında en az ECOG, Karnofsky ve CIRS-G ile değerlendirilmelidir. Tedavi komplikasyonlarını ön görmeye yönelik daha detaylı skorlama sistemlerine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, performans skorları ve hastalık seyri

Yaş Ortalaması (Yıl)		71,87 (60-92)
Cinsiyet (K/E)		27/28
B semptomu varlığı		27 (%49,1)
Bulky kitle varlığı		12 (21,8%)
Ekstranodal tutulum varlığı		30 (%54,5)
LDH yüksekliği varlığı		35 (%63,6)
ECOG performans skoru	0-1-2	22 (%40)
	3-4	33 (%60)
Karnofsky performans skoru		%70,55
CIRS-G skoru		7,58
R-IPI		2,91
NCCN-IPI		5,06
Sağ kalım (ortalama)		10,86 ay
Tümör lizis gelişimi		7 (%12,7)
Febril nötropeni gelişimi		18 (%32,7)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-59 Referans Numarası: 27

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA KOMORBİDİTE, NUTRİSYON VE PERFORMANS DURUMUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Buğra Sağlam, Murat Albayrak, Abdulkerim Yıldız, Pınar Akyol, Mesut Tığlıoğlu, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Senem Maral, Hacer Berna Afacan Öztürk

Sbü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Bu çalışmanın amacı, beslenme durumu, komorbidite ve performans durumunun diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı olan olgulara etkisini araştırmaktır.

Metod: Bu retrospektif çalışmaya 2009-2018 yılları arasında SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğine başvurmuş ve DBBHL tanısı almış 112 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalık ile ilişkili bulguları ve laboratuvar sonuçları kayıt altına alındı. Toplam sağ kalım (OS) ve hastalıksız sağ kalım (PFS) süreleri hesaplandı. Yaşa uyarlanmış charlson komorbidite indexi (CCI-A) komorbiteleri, albumin seviyesi nutrisyon durumu ve ECOG skoru performans durumunu değerlendirmek için kullanıldı.

Sonuç: Hastalara ait yaş ortalaması 62,63±15,16 (yıl) olduğu tespit edildi. 65 hastanın (%69,1) ECOG skorunun 0-1 aralığında olduğu, hastaların ortalama takip süresinin 25,24±25,11 (ay) olduğu, takip süresi sonunda 64 hastanın (%57,1) sağ olduğu gözlendi. 5 yıllık PFS ortancasının 13.2 ay ve 5 yıllık OS'nin %59,8 olduğu saptandı. CCI-A > 4 olanların PFS, 5 yıllık OS ve toplam sağkalım (OS) değerlerinin, CCI-A sınıfı ≤4 olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (p<0.05). Yapılan Cox-Regresyon (Backward: LR yöntemi) analizi sonucunda ECOG ve albumin değerlerinin hem OS hem de PFS açısından bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur (p<0.05).

Tartışma: Bu çalışma CCI-A, ECOG ve beslenme durumunun DBBHL hastalarında bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermektedir. Bu hastaların tanı anındaki risk değerlendirmesi bu parametreleri içermelidir ve riskli görülen hastalar daha yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: lenfoma, dbbhl, komorbidite, charlson komorbidite indeksi, albumin, ecog

Kaynaklar

1- Coiffier, B., et al., CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine, 2002. 346(4): p. 235-242.

2- Pasqualucci, L., The genetic basis of diffuse large B cell lymphoma. Current opinion in hematology, 2013. 20(4): p. 336.

3- Pasqualucci, L. and R. Dalla-Favera. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. in Seminars in hematology. 2015. Elsevier.

4- Ekström-Smedby, K., Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma–a review. Acta oncologica, 2006. 45(3): p. 258-271.

5- harlson, M.E., et al., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of chronic diseases, 1987. 40(5): p. 373-383.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-60 Referans Numarası: 293

MULTİPLE MYELOMLU HASTALARİMİZDA SARKOPENİNİN GENEL SAGKALİM UZERİNE ETKİSİ

Mahmut Bakır Koyuncu, Fatma Akbas, Eyup Nacı Tıftık

[1]Mersin Üniversitesi, Hematoloji Bd

Giris: Multiple myelomlu ozellikle yaşlı hastalarda prognozun daha kötü olmasının bir nedeni de sarkopeni olabilir. Sarkopeni kas kaybı olarak tanımlanır ve birçok malignitede kötü bir prognostik değer olarak son çalışmalarda öne çıkmaktadır.

Sarkopeni ölçümü için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Son yillarda en çok kullanılan yöntemlerden biri de tomografide L3 vertebra hizasından psoas kas değerlendirmesidir. Bunun için Psoas index ve Hounsfield unit average calculation formulleri tanımlanmıştır. Literatürdeki birçok çalışmada erkeklerde 524 mm2/m2 kadınlarda 485 mm2/m2 psoas index sınırı sarkopeni olarak kabul edilmiştir (1)

Multipl miyelom prognozu ve sarkopeni ilişkisi ile ilgili literatürde yayın sayısı yok denecek kadar azdır. Bir çalışmada subkutan yağ dokusunun azlığı ile miyelomda kötü prognoz ilişkisi saptanmış olup aynı çalışmada sarkopeni ile ilişki saptanmamıştır (2).

Bu çalışmanın amacı; literatür bilgileri ışığında; Multipl Myelomlu hastalarda sarkopeni insidansını belirlemek, sarkopenisi olan hastalarda diğer gruba göre genel sağkalım açısından fark olup olmadığını saptamak, sarkopenik hastalarda kemoterapi toksisitesinin insidansının değişip değişmediğini değerlendirmektir.

Yontem: 01.01.2016 - 30.06.2019 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında Multipl Myelom nedeniyle tedavi ve takip edilen ve tani adinda PET/BT cekilip goruntu kayitlarina ulasilabilen toplma 71 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmistir. Yapılan arşiv taraması sonrasında hastaların demografik bilgilerini (yaş, cinsiyet), tedavi öncesi görüntüleme kayıtları, patoloji sonucu, tedavi öncesi ve sonrası kan değerleri, hastaların kemoterapiye yanıt oranları, hastalıksız sağ kalım oranları, genel sağkalım oranları, tanı anındaki PET-BT ya da tomografide L3 vertebra hizasından alınan kesitlerdeki psoas kası değerlendirme parametreleri kayıt altına alınmistir. Hastaların kas kitleleri ile (sağ ve sol psoas kas alanı ve dansiteleri) sağkalım oranları, Kemoterapi ilişkili komplikasyon durumları, standart prognostik skorlamalar, progresyonsuz ve genel sağkalım oranları arasındaki ilişkiler istatistiki olarak değerlendirilmistir.

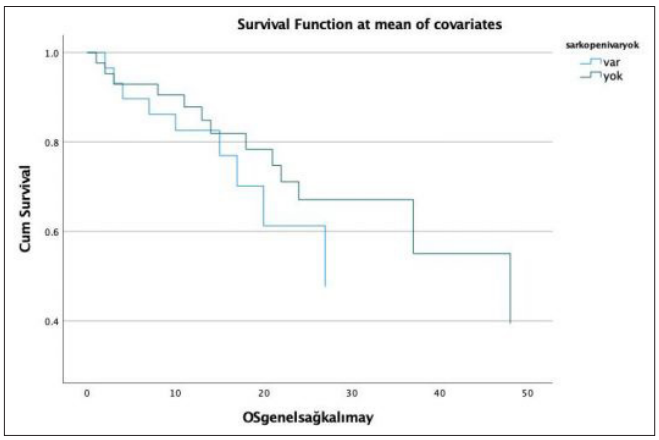
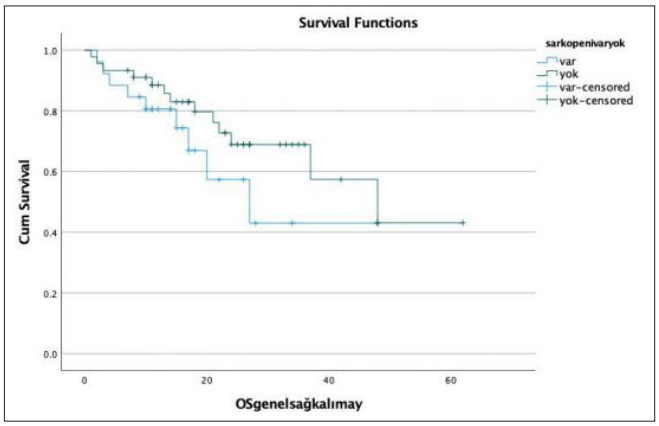
Sonuclar: Calismaya uygun ozellikteki toplam 71 hasta calismaya dahil edildi. Hastalarin median yasi 63 idi (min 37-max 83). Hastalarin 37 si (%44.9) erkekti. Hastalarin 22 si (%31) takipleri sirasinda hayatini kaybetti. Hastalarin 41 i (%57) takipleri sirasinda nuks etti. Hastalarin %26.8 sinde plazmositom da mevcuttu. Hastalarin 26 si (%36.6) tani aninda sarkopenikti. Hastalarimizin bazi BT olcum sonuclari ozeti Tablo-1 de izlenmektedir. Sarkopenik 26 hastanin 9'u (%34), sarkopenik olmayan 45 hastanin 13'u (%28) takipleri sirasinda kaybedilmistir (p=0.4). sarkopenik hastalarla olmayan hastalarin sagkalim egrileri tabloda goruldugu gibidir.

Anahtar kelimeler: myelom, sarkopeni, sagkalim

Kaynaklar

Prado C, Lieffers J, McCargar L, Reiman T, Sawyer M, Martin L et al (2008) Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol 9(7):629–635

Takeoka Y, Sakatoku K, Miura A, et al. Prognostic Effect of Low Subcutaneous Adipose Tissue on Survival Outcome in Patients With Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(8):434-441.



Resim Açıklaması: tablo-3