



ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLDİRİ KİTAPÇIĞI

2 - 4 NİSAN 2021



2-4 NİSAN 2021
www.AHOG.org

DAVET

Değerli Katılımcılar,

Onkoloji'de güncel eğilim tek başına kanser tedavisi değil, kanser yönetimi felsefesi ile bütüncül yaklaşımdır. Bu bağlamda ileri düzeyde bilgi birikimi, alt yapı ve yapılanma gerektirir.

Erken tanı, tedavi, takip, destek, bakım ve yönetimine kadar her aşama multidisipliner bir ekip anlayışı gerektirir. Sağlık sadece fiziksel değil aynı zamanda ruhsal, sosyal ve manevi iyilik halidir. Bu kapsamda psiko-onkoloji, onkolojik rehabilitasyon, onkolojik sosyal hizmet, klinik eczacılık ve ilaç danışma, uğraş terapileri, nutrisyon, hijyen ve enfeksiyon kontrolü, palyatif bakım, yan etki ve semptom yönetimi, manevi bakım ve klinik araştırmalar son derece önemlidir.

Bu nedenle siz değerli katılımcıların ilgisini çekecek, doyurucu bilimsel içeriğe sahip bilimsel organizasyonlar çok önemlidir. Tanıdan tedaviye, standart yaklaşımdan uzman görüşüne, klinik araştırmadan yapısal gelişmelere kadar çok geniş bir yelpazede bilimsel program oluşturuldu. Tıbbi onkoloji, hematoloji, radyasyon onkoloji, cerrahi onkoloji, kök hücre nakli, kanser patolojisi, genetiği ve immünolojisi, destek tedavileri ve kanser yönetimi güncel bilimsel veriler ışığında tartışılacaktır. Gündemde her daim yer bulan yapay zeka gibi farklı konu ve alanlarda söyleyişi aktivitelerine katılım imkanı da bulacaksınız. Kongre boyunca iyi klinik uygulamalar, immünoterapi ve kök hücre nakli gibi kurs programları ile beraber olacağız. Ayrıca sözel bildiri ve poster sunumları organizasyona değer katacaktır.

Dünya gündemini hala ilk günkü gibi meşgul etmeye devam eden Covid-19 ve önlemleri nedeniyle kongremizi çevrimiçi platform üzerinden gerçekleştireceğiz.

Bu duygu ve düşüncelerle 2-4 Nisan 2021 tarihleri arasında gerçekleştireceğimiz Ankara Hematoloji ve Onkoloji Günleri'nde sizleri de aramızda görmekten onur duyacağız. Hepinize sağlıklı, huzurlu günler temenni eder, kongre organizasyon komitesi adına en iyi dileklerimizi sunarız.

Sağlıcakla kalınız...

Prof. Dr. Fevzi Altuntaş



Prof. Dr. Ö. Berna Öksüzoğlu



İÇİNDEKİLER

Sözel Bildiriler

Nadir Bir Olgu; Splenik Diffüz Kırmızı Pulpanın Küçük B hücreli Lenfoması	2-3
Multiple Myeloma Hastasında Rakun Göz Gelişimi ve Tedavisi, Vaka Sunumu	4-6
Santral Sinir Sistemi Tutulumu Olan Kronik Lenfositik Lösemide İbrutinib Deneyimi	7
Ig M Paraproteinemisi Ve Hiperviskozitenin Eşlik Ettiği Nadir Bir Mantle Hücreli Lenfoma Vakası	8-9
Nüks Kronik Lenfositik Lösemi Olgusunda Rituksimab Venetoklaks Kombinasyonu Deneyimi	10-11
Paroksizmal Noktürnal Hemoglobüri: Tek Merkez Deneyimimiz	12-13
Doksorubusin İçeren Kemoterapi Rejimi Alan Lenfoma Hastalarında Kardiyoprotektif Amaçlı Dekssazoksan Kullanımı	14
Metastatik Her2-Pozitif Gastroözofageal Bölge Ve Mide Kanseri Tanılı Hastalarda Trastuzumab Bazlı Kemoterapi Pratiği: Tek Merkez Deneyimi	15-16
Pandemi Sürecinde Radyoterapisi Geciken Meme Kanseri Hastalarımız	17-18
Malign Plevral Mezotelyoma: Tek Merkez Deneyimi	19-22
Onkoloji Hasta Ve Hasta Yakınlarının Manevi İhtiyaçlarının Belirlenmesi	23-24
Covid-19 Pandemisinin Cerrahi Operasyonlar Üzerine Etkisi	25
Cyberknife ile Stereotaktik Radyoterapi Uygulanan Vestibüler Schwannom Tanılı Hastalardaki Tedavi Sonuçlarımız	26
Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) Hastalarda Krizotinib Tek Merkez Deneyimi	27
Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Yapılan Meme Kanseri Hastalarda Sentinel Lenf Nodu Metastazını Etkileyen Faktörler	28
Covid 19 Enfeksiyonu Sırasında Alectinib Tedavisi	29-30
Postmastektomi Lenfatik Bölge Radyoterapisinde Etkilenen Klavikula ve Kot (1.2.3.ve 4. Kot) Dozlarının Değerlendirilmesi	31-33
Tümör Markerlerinin Klinik Kullanımı	34-35
Covid-19 Salgını Kanseri Tanısını Geciktirdi mi ? Pandemi Öncesi ve Sonrası Tek Merkez Yeni Tanı Kanseri Hastası Deneyimi	36-39
Malign Kemik Tümörlerinde En-Blok Rezeksiyon, İntraoperatif Ekstrakorporeal Radyoterapi ve Reimplantasyon Deneyimlerimiz	40

İÇİNDEKİLER

Senkron ve Metakron Gelişen Primer Akciğer Kanseri ve Primer Pankreas Kanseri Vakaları	41-42
Gastroözefagial Bileşke Adenokanserlerinde Tek Merkez FLOT Deneyimi	43
Hepatosellüler Kanserde MST1/2 Kinaz İnhibitörünün Etkisi	44
Postmastektomi Lenfödemde Hipotiroidinin Lenfödem Tedavisine Etkisi	45-47
Kolorektal Kanseri Hastaların Postoperatif Erken Dönem Komplikasyonlarında Clavien-Dindo ve Common Terminology Criteria For Adverse Events Sınıflamalarının Karşılaştırılması	48
Lokal İleri Mide Kanseri Nöoadjuvan Mdcf Rejiminin Etkinliği	49-50
Erken Evre Larenks Kanseri Hastalarda Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Difüzyon Görüntülerinin Karşılaştırılması	51
Nadir Trombositopeni Nedenleri: Üç Olgu Sunumu	52-54

Poster Bildirileri

Malign Transformasyon Gösteren Angiosentrik Glioma: Olgu Sunumu	56-57
Kronik Lenfositik Lösemi ve Meme Karsinomu: Atipik Bir Olgu Sunumu	58
Aml Hastasında Toksoplazmozis Olgusu	59-61
Sinonazal Mukozal Malin Melanomu: Olgu Sunumu	62-63

Konuşma Metinleri

Kronik Lenfositik Lösemide Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörleri Kullanımı	65
T Hücreli Lenfomalarda Güncel Tedavi	66-68
Solid Tümörlerde Genetik ve Klinik Uygulamaları	69
Rekürren Tiroid Kanseri Hastalarında ROLL ve Lenfatik Haritalama ile Cerrahi	70-71
Primeri Bilinmeyen Metastatik Boyun Kitlelerinde Tanı Yöntemleri	72-77
Primeri Bilinmeyen Metastatik Boyun Kitlelerinde Radyoterapi	78-81

İÇİNDEKİLER

Kanser Hastalarına ve Yakınlarına Manevi Bakım Uygulamaları	82-87
Multiple Myelom Tedavisinde Monoklonal Antikorların Yeri	88-90
Mikst Fenotipik Akut Lösemi (MPAL)	91
Mantle Lenfoma 2021	92-93
Kronik Graft Versus Host Hastalığı Yönetimi	94-97
Katater Enfeksiyonlarına Yaklaşım	98
Kanser ve Palyatif Bakım	99-106
Kanser Hastalarında Psikiyatri	107-108
Kanser Hastalarında Beslenme	109-113
Indolen B Hücreli Lenfomalarda Güncel Tedavi Yaklaşımı	114-125
İmmünoterapi Yan Etki Yönetimi	126-130
Hodgkin Lenfoma Tedavisinde Monoklonal Antikorların Yeri	131-134
Akılcı İlaç Kullanımı Ve Hematoloji	135-136
Malign Kemik Tümörlerinde En-Blok Rezeksiyon, İntraoperatif Ekstrakorporeal Radyoterapi ve Re-implantasyon Deneyimlerimiz	137
Multipl miyelomda proteozom inhibitörlerinin yeri	138-143
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Histolojik Alt Tiplere Göre Tedavi	144-145
Primeri Bilinmeyen Metastatik Boyun Kitlelerine Yaklaşım Oturumu	146-149
Kök Hücre Naklinde Kullanılan Güncel Hazırlama Rejimleri	150-151
Engraftman Sendromu Ve Graft Yetmezliği	152
Hastalıklarda Genetiğin Hematolojik Önemi	153-154
Mds'de Güncel Sınıflama Ve Tedavi Yaklaşımları	155-156
Akut Myeloid Lösemide Hedeflenmiş Tedaviler	157-159

ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLİMSEL PROGRAMI

Saat	1.GÜN - 2 NİSAN 2021 / CUMA
13:30-14:00	Açılış Konuşması Konuşmacı: Prof. Dr. Fevzi Altuntaş – SBÜ Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi Konuşmacı: Prof. Dr. Mehmet Gülüm – Ankara İl Sağlık Müdürü Konuşmacı: Prof. Dr. Cevdet Erdöl - Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörü Konuşmacı: Prof. Dr. Emine Alp Meşe - T.C. Sağlık Bakanlığı Bakan Yardımcısı
14:00-14:30	Kanser ve Erken Teşhisin Önemi, Bakanlığın Faaliyetleri Konuşmacı: Prof. Dr. Emine Alp Meşe
14:30-15:30	HücreSEL İmmünoterapi: "CAR" T Hücre Tedavisi Konuşmacı: Prof. Dr. Fevzi Altuntaş
SALON 1 "HEMATOLOJİ" Oturma Başkanları: Dr. Fevzi Altuntaş, Dr. Mehmet Sinan Dal, Dr. Merih Kızıl Çakar	
15:30-16:00	Hematolojik Hastalılarda Genetiğin Önemi Konuşmacı: Dr. Haktan Bağış Erdem
16:00-16:30	Hematologlar İçin Temel İmmünoloji Konuşmacı: Dr. İshak Özel Tekin
16:30-17:00	Hematolojik Malignitelerde Patolojinin Önemi Konuşmacı: Dr. Mehmet Doğan
SALON 2 "ONKOLOJİ" Oturma Başkanları: Dr. Ö. Berna Öksüzoğlu, Dr. Mutlu Doğan	
15:30-15:50	Solid Tümörlerde Genetik Konuşmacı: Dr. Taha Bahsi
15:50-16:10	Solid Tümörlerde İmmunoloji Konuşmacı: Dr. Dicle Güç
16:10-16:30	Solid Tümörlerde Patoloji Konuşmacı: Dr. Nazan Bozdoğan
16:30-17:00	Tartışma ve Sorular

ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLİMSEL PROGRAMI

Saat	2.GÜN - 3 NİSAN 2021 / CUMARTESİ
SALON 1 (HEMATOLOJİ)	
AKUT LÖSEMİ OTURUMU	
Oturum Başkanları: Dr. İsmet Aydoğdu, Dr. Orhan Ayyıldız, Dr. Turgay Ulaş	
09:00-09:20	MPAL Tedavisi Konuşmacı: Dr. Gülsüm Akgün Çağlayan
09:20-09:40	AML'de Hedefe Yönelik Tedaviler Konuşmacı: Dr. Mehmet Bakırtaş
09:40-10:00	ALL'de Hedefe Yönelik Tedaviler Konuşmacı: Dr. Emine Gültürk
10:00-10:15	Tartışma ve Sorular
10:00-10:45	Johnson & Johnson FAMILY OF CONSUMER COMPANIES KLL'de Tedavisinde Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Yeri - UYDU Oturum Başkanı: Dr. Mehmet Ali Erkurt Konuşmacı: Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu
KRONİK LÖSEMİ OTURUMU	
Oturum Başkanları: Dr. İlhami Kiki, Dr. Serdal Korkmaz	
10:45-11:05	R/R KLL'de BCL-2 İnhibitörleri Konuşmacı: Dr. Tuba Hacibekiroğlu
11:05-11:25	KML 2021 Yeni Ne Var? Konuşmacı: Dr. Bahar Uncu Ulu
11:25-11:40	Tartışma ve Sorular
MULTİPLE MYELOMA OTURUMU	
Oturum Başkanları: Dr. Gülsüm Özet, Dr. Meltem Aylı, Dr. Simten Dağdaş	
11:40-12:00	MM'da İmmunomodulator Ajanlar Konuşmacı: Dr. Ayşegül Tetik
12:00-12:20	MM'da Protezom İnhibitörlerinin Yeri Konuşmacı: Dr. Didar Yanardağ
12:20-12:40	MM'da Monoklonal Antikorların Yeri Konuşmacı: Dr. Selim Sayın
12:40-12:55	Tartışma ve Sorular
12:55-13:20	Öğle Yemeği / Standlarda Sanal Gezinti
LENFOMA OTURUMU - I	
Oturum Başkanları: Dr. İtr Şirinoğlu Demiriz, Dr. Füsün Gediz	
13:20-13:40	Hodgkin Lenfomada İmmun Checkpointlerinin Yeri Konuşmacı: Dr. Hikmetullah Batgi
13:40-14:00	Hodgkin Lenfomada Monoklonal Antikorların Yeri Konuşmacı: Dr. Seda Aydın
14:00-14:20	Lenfoma Tedavisinde Radyoterapinin Yeri Konuşmacı: Dr. Ebru Karakaya
14:20-14:35	Tartışma ve Sorular

ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLİMSEL PROGRAMI

LENFOMA OTURUMU - II	
Oturum Başkanları: Dr. Vahap Okan, Dr. Abdülkadir Baştürk	
14:35-14:55	T Hücreli Lenfoma Güncel Tedavisi Konuşmacı: Dr. Gülten Korkmaz Akat
14:55-15:15	İndolen B Hücreli Lenfomalarda Güncel Tedavi Yaklaşımı Konuşmacı: Dr. Nuran Ahu Baysal
15:15-15:30	Tartışma ve Sorular
LENFOMA OTURUMU - III	
Oturum Başkanları: Dr. Düzgün Özatlı, Dr. Mehmet Hilmi Doğu	
15:30-15:50	DBBHL Histolojik Alt Tiplerine Göre Tedavi Yaklaşımı Konuşmacı: Dr. Jale Yıldız
15:50-16:10	Mantle Lenfoma 2021 Yeni Ne Var? Konuşmacı: Dr. Filiz Yavaşoğlu
16:10-16:25	Tartışma ve Sorular
MDS OTURUMU	
Oturum Başkanları: Dr. Burhan Turgut, Dr. Bahriye Payzın	
16:25-16:45	MDS Güncel Sınıflandırmalar ve Tedavi Yaklaşımı Konuşmacı: Dr. Atakan Tekinalp
16:45-17:05	MDS'de Demir Şelasyonu? Konuşmacı: Dr. Abdullah Karakuş
17:05-17:20	Tartışma ve Sorular
SALON 2 (ONKOLOJİ)	
Akciğer Kanseri Tedavisinde Gelişmeler	
Oturum Başkanları: Dr. Sibel Yenidünya, Dr. Ahmet Demirkazık	
09:00-09:20	Akciğer Kanseri ve Moleküler Patoloji Konuşmacı: Dr. Nalan Akyürek
09:20-09:40	Akciğer Kanseri Hedefe Yönelik Tedaviler Konuşmacı: Dr. Umut Demirci
09:40-10:00	Akciğer Kanseri İmmünoterapi Konuşmacı: Dr. Özlem Sönmez
10:00-10:15	Tartışma ve Sorular Tartışmacılar: Dr. Nurten Kandemir, Dr. İrem Bilgetekin, Dr. Ahmet Özgen Yıldırım
Lokal İleri Evre Rektum Kanseri Multidisipliner Yaklaşım	
Oturum Başkanları: Dr. Suat Kutun, Dr. Yıldız Güney	
10:15-10:35	Neoadjuvan Tedavide Güncel Gelişmeler: 'Total Neoadjuvan Tedavi' Konuşmacı: Dr. Mutlu Doğan
10:35-10:55	Neoadjuvan Tedavide Radyoterapi Optimizasyonu: "Kısa Dönem Radyoterapi vs Standart Kemoradyoterapi" Konuşmacı: Dr. Esra Kekilli
10:55-11:15	Rektum Kanseri Cerrahisi Standardizasyonu: "TME, Cerrahi Zamanlaması" Konuşmacı: Dr. Bülent Aksel
11:15-11:30	Tartışma ve Sorular
11:30-12:15	 HR+ HER2- mMK Hastalarının Yaşamında Valamor ile Fark Yaratmak Elinizde - UYDU Oturum Başkanı: Dr. Saadettin Kılıçkap Konuşmacı: Dr. Mutlu Hızal

ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLİMSEL PROGRAMI

Meme Kanseriinde Neoadjuvan Tedavi Yaklaşımları Oturum Başkanları: Dr. Berna Öksüzoğlu, Dr. Cihangir Özasan	
12:15-12:35	HER2 Pozitif Ve Üçlü Negatif Meme Kanseriinde Neoadjuvan Tedavide Değişen Paradigmalar Konuşmacı: Dr. Narmin Talibova
12:35-12:55	Neoadjuvant Tedavi Planlanan ve Uygulanan Hastada Aksillaya Yaklaşım Konuşmacı: Dr. Lütfi Doğan
12:55-13:15	Neoadjuvan Tedavi Hastalarında Radyoterapi Optimizasyonu Konuşmacı: Dr. Bektaş Kaya
13:15-13:30	Tartışma ve Sorular
13:30-14:15	 HR+ HER2- MMK Hastalarının Tedavisinde Güç Katın Yaşamı Uzatın – UYDU Oturum Başkanı: Dr. Nilüfer Güler Konuşmacı: Dr. Dilek Erdem
Sarkomların Tedavisinde Neler Değişti? Oturum Başkanları: Dr. Necatî Alkış, Dr. Bülent Yalçın	
14:15-14:30	Sarkom Patolojisi Konuşmacı: Dr. Fisun Ardiç
14:30-14:45	Osteosarkom Medikal Tedavisi Optimizasyonu Konuşmacı: Dr. Ayşe Durnalı
14:45-15:00	Yumuşak Doku Sarkomlarında Güncel Tedavi Seçenekleri Konuşmacı: Dr. Ümmügül Üyetürk
15:00-15:15	Tartışma ve Sorular Tartışmacılar: Dr. Emrah Eraslan, Dr. Gülnihal Tufan, Dr. Ferit Arslan
15:15-16:00	 Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseriinde Enzalutamid: Veriler, Vakalar, Sonuçlar – UYDU Oturum Başkanı: Dr. Ahmet Özet Konuşmacı: Dr. Nuri Karadurmuş
Üst Gastrointestinal Traktus Tümörleri Oturum Başkanları: Dr. Ülkü Yalçıntaş Arslan, Dr. Burçin Budakoğlu	
16:00-16:15	Erken ve Lokal İleri Evre Özefagus Kanseri Tedavisinde Güncel Gelişmeler Konuşmacı: Dr. Onur Eşbah
16:15-16:30	Metastatik Özefagus Kanseri Tedavisi Konuşmacı: Dr. Ayşe Ocak Duran
16:30-16:45	Erken ve Lokal İleri Evre Mide Kanseri Tedavisinde Yenilikler Konuşmacı: Dr. Ahmet Şiyar Ekinci
16:45-17:00	Metastatik Mide Kanseri Tedavisinde Gelişmeler Konuşmacı: Dr. Fatih Yıldız
17:00-17:15	Tartışma ve Sorular Tartışmacılar: Dr. Fatma Buğdaycı Başal, Dr. Ayşe Demirci, Dr. Erkan Erdur

ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLİMSEL PROGRAMI

SALON 3 (CERRAHİ)	
Mide Kanseri Cerrahi Tedavisinde Gelişmeler Oturum Başkanı: Dr. Ekrem Ünal	
09:00-09:20	Erken Evre Mide Kanserinde Endoluminal Tedavi Konuşmacı: Dr. Tahsin Dalgıç
09:20-09:40	Mide Kanserinde Robotik Cerrahi Konuşmacı: Dr. Yılmaz Özdemir
09:40-10:00	Mide Kanseri Cerrahi Tedavisinde Optimal Diseksiyon Konuşmacı: Dr. Kerim Bora Yılmaz
10:00-10:15	Tartışma ve Sorular
Lokal İleri Evre Rektum Kanserinde Multidisipliner Yaklaşım Oturum Başkanları: Dr. Suat Kutun, Dr. Yıldız Güney	
10:15-10:35	Neoadjuvan Tedavide Güncel Gelişmeler: 'Total Neoadjuvan Tedavi' Konuşmacı: Dr. Mutlu Doğan
10:35-10:55	Neoadjuvan Tedavide Radyoterapi Optimizasyonu: "Kısa Dönem Radyoterapi vs Standart Kemoradyoterapi" Konuşmacı: Dr. Esra Kekilli
10:55-11:15	Rektum Kanseri Cerrahisi Standardizasyonu: "TME, Cerrahi Zamanlaması" Konuşmacı: Dr. Bülent Aksel
11:15-11:30	Tartışma ve Sorular
11:30-12:15	 HR+ HER2- mMK Hastalarının Yaşamında Valamor ile Fark Yaratmak Elinizde - UYDU Oturum Başkanı: Dr. Saadettin Kılıçkap Konuşmacı: Dr. Mutlu Hızal
Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Yaklaşımları Oturum Başkanları: Dr. Berna Öksüzoğlu, Dr. Cihangir Özasan	
12:15-12:35	HER2 Pozitif Ve Üçlü Negatif Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavide Değişen Paradigmalar Konuşmacı: Dr. Narmin Talibova
12:35-12:55	Neoadjuvant Tedavi Planlanan ve Uygulanan Hastada Aksillaya Yaklaşım Konuşmacı: Dr. Lütfi Doğan
12:55-13:15	Neoadjuvan Tedavi Hastalarında Radyoterapi Optimizasyonu Konuşmacı: Dr. Bektaş Kaya
13:15-13:30	Tartışma ve Sorular
11:30-12:15	 HR+ HER2- MMK Hastalarınızın Tedavisinde Güç Katın Yaşamı Uzatın – UYDU Oturum Başkanı: Dr. Nilüfer Güler Konuşmacı: Dr. Dilek Erdem

ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLİMSEL PROGRAMI

Rekürren Tiroid Kanserlerinde Güncel Yaklaşımlar Oturum Başkanları: Dr. Mehmet Ali Gülçelik, Dr. Gülin Vural	
14:15-14:30	Lokal-Bölgesel Rekürren Tiroid Kanserinde Tanı ve Takip Konuşmacı: Dr. Ilgın Şahiner
14:30-14:45	ROLL ve Lenfatik Haritalama ile Cerrahi Konuşmacı: Dr. Niyazi Karaman
14:45-15:00	Rekürren Tiroid Kanserlerinde Güvenli Cerrahi Konuşmacı: Dr. Hüseyin Yüce Bircan
15:00-15:15	Tartışma ve Sorular
Prostat Kanseri Tedavisinde Güncel Yaklaşım Oturum Başkanları: Dr. Hakkı Perk, Dr. Arslan Ardıçoğlu	
15:15-15:30	Prostat Kanserinde Tanı ve Tedavi Prensipleri: Gereğinden fazla mı tanı koyup tedavi ediyoruz? ('overdiagnosis', 'overtreatment') Konuşmacı: Dr. Halil Başar
15:30-15:45	Prostat Kanserinde Lokalize Tedavi Sonrası Biyokimyasal Nüks Konuşmacı: Dr. Eşref Oğuz Güven
15:45-16:00	Lokal İleri Evre Ve Oligometastatik Prostat Kanserinde Güncel Tedavi Yaklaşım Konuşmacı: Dr. Erdem Öztürk
16:00-16:15	Tartışma ve Sorular
SALON 4 (HEMŞİRELİK)	
1. OTURUM (HEMATOLOJİ OTURUMU)	
Oturum Başkanları: Dr. Merih Kızıl Çakar, Hem. Esra Atakul	
09:00-10:30	Hematoloji Tanılı Hastalarda Güncel Yaklaşımlarla Semptom Yönetimi Nötropeni ve Nötropenik Ateş Konuşmacı: Hem. Elife Kılınç Mukozit Yönetimi Konuşmacı: Hem. Arife Aydoğan Bulantı-Kusma Yönetimi Konuşmacı: Hem. Eda Gül
10:30-14:40	Tartışma ve Sorular
10:40-11:10	İntravenöz Kateterler Bakımı ve İlişkili Komplikasyonlar Hem. Ümit Gündoğdu Maral
11:10-11:20	Tartışma ve Sorular
2. OTURUM (MEDİKAL ONKOLOJİ OTURUMU)	
13:00-13:20	İmmünoterapi-Temel Kavramlar Konuşmacı: Dr. İrem Bilgetekin
13:20-13:30	Tartışma ve Sorular
13:30-14:00	Klinik Pratikte Kanser İmmünoterapisinde Kullanılan İlaçlar – Türkiye Endikasyonları Konuşmacı: Dr. Fatih Yıldız
14:00-14:10	Tartışma ve Sorular
14:10-14:40	İmmünoterapi İlaçlarını Saklama, Hazırlama, Pratik Uygulamada Karşılaşılan Zorluklar Konuşmacı: Dr. Ayşe Kaban
14:40-14:50	Tartışma ve Sorular
14:50-15:20	Kanser İmmünoterapisinde Yan Etkiler Konuşmacı: Dr. Gülnihal Tufan
15:20-15:30	Tartışma ve Sorular

ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLİMSEL PROGRAMI

SALON 5 - İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KURSU

08:30-08:45	Açılış
08:45-09:00	Beklentilerin Sorgulanması Konuşmacı: Dr. Oğuz Akbaş
09:00-09:30	Ön Test Konuşmacı: Dr. Oğuz Akbaş
09:30-10:00	Klinik Araştırma Tanımı ve Tarihçesi Konuşmacı: Dr. Merih Kızıl Çakar
10:00-10:30	Ülkemizin Klinik İlaç Araştırmalarındaki Yeri ve Potansiyeli Konuşmacı: Dr. Fevzi Altıntaş
10:30-10:45	Kahve Molası
10:45-11:15	Araştırma Ürününün Ruhsatlandırma ve Patentleme Süreci TITCK
11:15-11:45	Klinik Araştırmalarda Yasal Mevzuat Konuşmacı: Dr. Ecz. Zeliha Bayram
11:45-12:15	Tıbbi Cihazlar ve İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları ile Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları Konuşmacı: Fatih Topuz
12:15-13:15	Öğle Yemeği
13:15-13:45	Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı Başvuru Süreçleri Konuşmacı: Dr. Özlem Şen
13:45-14:15	Klinik Araştırmaların Etik Boyutu ve Tarihsel Gelişimi Konuşmacı: Dr. Lütfi Doğan
14:15-14:45	Bilimsel Yayınların Hazırlanmasında Uyulması Gereken Etik ve Temel İlkeler Konuşmacı: Dr. Lütfi Doğan
14:45-15:00	Kahve Molası
15:00-16:00	Farmakokinetik, Farmakogenetik, Farmakogenomik, Farmakovijilans Ve Advers Olay Raporlama Konuşmacı: Dr. Recep Selim Şentürk

Saat 3. GÜN - 4 NİSAN 2021 / PAZAR

SALON 1 (HEMATOLOJİ)

KİT OTURUMU - I

Oturum Başkanları: Dr. Bülent Eser, Dr. Mahmut Yeral

09:00-09:20	Kök Hücre Mobilizasyonu Konuşmacı: Dr. Sinem Namdaroğlu
09:20-09:40	Kök Hücre Naklinde Güncel Hazırlama Rejimleri Konuşmacı: Dr. Sinan Demircioğlu
09:40-09:55	Tartışma ve Sorular

KİT OTURUMU - II

Oturum Başkanları: Dr. İlhami Kiki, Dr. Songül Şerefhanoglu

09:55-10:15	Akut GVHD Yönetimi Konuşmacı: Dr. İlhami Berber
10:15-11:35	Kronik GVHD Yönetimi Konuşmacı: Dr. Dicle İskender
10:35-10:50	Tartışma ve Sorular

ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLİMSEL PROGRAMI

KİT OTURUMU - III

Oturum Başkanları: Dr. Mustafa Ertek, Dr. Cengiz Demir

10:50-11:10	KİT Hastalarında Cmv Yönetimi Konuşmacı: Dr. Alparslan Merdin
11:10-11:30	KİT Hastalarında Fungal Enfeksiyon Yönetimi Konuşmacı: Dr. Duygu Mert
11:30-11:45	Tartışma ve Sorular
11:45-12:05	AKILCI İLAÇ KULLANIMI Oturum Başkanı: Dr. Ömer Ekinci Konuşmacı: Dr. Birgül Karakuş

SALON 2 (ONKOLOJİ)

Kolon Kanseri Tedavisinde Yenilikler

Oturum Başkanları: Dr. Murat Koçer, Dr. Saadet Tokluoğlu

09:00-09:20	Evre II Kolon Kanseriinde Adjuvan Tedavi: Kime, Nasıl Uygulayalım? Konuşmacı: Dr. Cengiz Karaçin
09:20-09:40	Kolorektal Kanserde Hedefe Yönelik Tedaviler Konuşmacı: Dr. Öztürk Ateş
09:40-10:00	Kolorektal Kanserde İmmunoterapinin Yeri Konuşmacı: Dr. Nadire Küçüköztaş
10:00-10:10	Tartışma Ve Sorular Tartışmacılar: Dr. Havva Yeşil Çinkır, Dr. Hüseyin Kanmaz, Dr. Serdar Karakaya, Dr. İbrahim Karadağ

Metastatik Meme Kanseri Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Oturum Başkanları: Dr. Tarkan Yetişiği, Dr. Erkan Arpacı

10:10-10:30	Luminal Tip Meme Kanseri Tedavisinde Yenilikler Konuşmacı: Dr. Öznur Bal
10:30-10:50	Üçlü Negatif Meme Kanseriinde Gelişmeler Konuşmacı: Dr. Kübra Aydın
10:50-11:10	HER2 Pozitif Meme Kanseri Tedavisinde Neler Değişti? Konuşmacı: Dr. Ece Esin
11:10-11:20	Tartışma ve Sorular Tartışmacılar: Dr. Recep Ak, Dr. Tahsin Özatlı, Dr. Selay Gündoğdu, Dr. Ayşegül İlhan Güleşen
11:20-12:05	 Onkoloji Hastasında Nütrisyon Tedavisi Hakkında Merak Edilenler - UYDU Konuşmacılar: Dr. Özlem Sönmez, Dr. Umut Demirci

SALON 3 (CERRAHİ)

Kemik Tümörlerine Yaklaşım

Oturum Başkanı: Dr. Bedii Şafak Güngör

09:00-09:15	Klinik Değerlendirme (Tanı, Görüntüleme) Konuşmacı: Dr. Recep Öztürk
09:15-09:30	Benign ve Malign Kemik Tümörlerinde Evreleme Konuşmacı: Dr. İsmail Burak Atalay
09:30-09:45	Benign ve Malign Kemik Tümörlerinin Cerrahi Tedavi Prensipleri Konuşmacı: Dr. Güray Toğral
09:45-10:00	Tartışma ve Sorular

Primeri Bilinmeyen Metastatik Boyun Kitlelerine Yaklaşım

Oturum Başkanları: Dr. Samet Özlügedik, Dr. Caner Kılıç

10:00-10:15	Tanım ve Epidemiyoloji Konuşmacı: Dr. Elif Akyol Şen
-------------	---

ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLİMSEL PROGRAMI

10:15-10:30	Tanı Yöntemleri Konuşmacı: Dr. Tuncay Tunçcan
10:30-10:45	Baş Boyun Cerrahisi Açısından Tedavi Yaklaşımları Konuşmacı: Dr. Arzubetül Duran
10:45-11:00	Primeri Bilinmeyen Metastatik Boyun Kitlelerinde Radyoterapi Konuşmacı: Dr. Ebru Atasever Akkaş
11:00-11:20	Tartışma ve Sorular
11:20-12:05	 Onkoloji Hastasında Nutrisyon Tedavisi Hakkında Merak Edilenler - UYDU Konuşmacılar: Dr. Özlem Sönmez, Dr. Umut Demirci
SALON 4 (HEMŞİRELİK)	
OTURUM (KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON OTURUMU) Oturma Başkanları: Dr. Mehmet Sinan Dal, Hem. Kübra Çıtlak	
09:00-09:30	Hematopoetik Kök Hücre İnfüzyonu ve İnfüzyona Bağlı Komplikasyonlar Konuşmacı: Hem. Kezban Şen
09:40-10:10	Kök Hücre Naklinde Kullanılan Güncel Hazırlama Rejimleri Konuşmacı: Dr. Semih Başçı
10:20-12:00	Nakil Sonrası Semptom Yönetimi ve Hemşirelik Bakımı - Akut Ve Kronik Graftversus Host Hastalığı Konuşmacı: Hem. Vildan Çeliker - Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu Konuşmacı: Hem. Esra Atakul - Engrafman Sendromu ve Graft Yetmezliği Konuşmacı: Hem. Dila Başçı
SALON 5 - İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KURSU	
08:30-08:45	Bir Önceki Gün Yapılan Eğitimin Özeti Konuşmacı: Dr. Oğuz Akbaş
08:45-09:15	Araştırma Bütçesi ve Sigorta Konuşmacı: Dr. Oğuz Akbaş
09:15-09:45	Klinik Araştırma Tasarımı ve Tipleri Konuşmacı: Dr. Halil Kara
09:45-10:15	Farmakokinetik, Farmakogenetik, Farmakogenomik, Farmakovijilans ve Advers Olay Raporlama Konuşmacı: Dr. Halil Kara
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:00	Temel İstatistik Analiz Konuşmacı: Dr. Mesut Akyol
11:00-11:30	Klinik Araştırmalarda Kayıt Sistemleri Klinik Araştırma Sonuçları Nasıl Sunulmalı Konuşmacı: Dr. Oğuz Akbaş
11:30-12:00	Bilimsel Çalışmalarda Standart Çalışma Yöntemleri, Yoklama (Audit)/Denetim Konuşmacı: Dr. Oğuz Akbaş
12:00-13:00	Öğle Yemeği
13:00-15:00	Atölye Çalışması – 2 Adet Konuşmacı: Dr. Oğuz Akbaş
15:00-15:15	Geri Bildirim

ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLİMSEL PROGRAMI

	Konuşmacı: Dr. Oğuz Akbaş
15:15-15:45	Düzyey Ölçme Sınavı Konuşmacı: Dr. Oğuz Akbaş
SALON A "ONKOLOJİDE DESTEK TEDAVİLER" Oturum Başkanları: Dr. Gülçin Şenel, Dr. Gökhan Çelenkoğlu, Dr. Arife Ulaş	
12:10-12:30	Türkiye'de Palyatif Bakım Konuşmacı: Dr. Fatih Göksel
12:30-12:50	Kanser Hastalarında Ağrı Palyasyonu Konuşmacı: Dr. Gonca Oğuz
12:50-13:10	Kanser Hastalarında Nutrisyon Konuşmacı: Dr. Kaan Helvacı
13:10-13:30	Kateter Enfeksiyonlarına Yaklaşım Konuşmacı: Dr. Sabahat Çeken
13:30-13:50	Yara Bakımı Konuşmacı: Dr. Sevim Turanlı
13:50-14:10	Kanser Hastalarında Klinik Eczacılığın Önemi Konuşmacı: Z. Derya Çetin
14:10-14:30	Tartışma ve Sorular
SALON B "ONKOLOJİDE PSİKOSOSYAL YAKLAŞIMLAR" Oturum Başkanları: Dr. Burhan Turgut, Dr. Merih Kızıl Çakar	
12:10-12:30	Kanser Hastalarında Psiko-onkoloji Konuşmacı: Dr. Hayriye Dilek Hamurcu
12:30-12:50	Kanser Hastalarında Sosyal Hizmet Uzmanının Rollerini Konuşmacı: Dr. Tarık Tuncay
12:50-13:10	Kanser Hastalarına ve Yakınlarına Manevi Bakım Uygulamaları Konuşmacı: Dr. Öznür Özdoğan
13:10-13:30	Onkoloji Alanında Sanatla Sosyal Hizmet Uygulamaları Konuşmacı: Dr. Çağrı Sevin
13:30-13:50	Onkolojik Rehabilitasyon Konuşmacı: Dr. Sibel Ünsal Delialioğlu
13:50-14:10	Kanserde Yapay Zeka Konuşmacı: Dr. Şükrü Özsürekcı
14:10-14:30	Tartışma ve Sorular
Sözel Bildiriler Oturum Başkanı: Dr. Erkan Erdur	
14:30-16:30	SÖZEL BİLDİRİLER
KAPANIŞ	
14:30-16:30	Dr. Mutlu Doğan / Dr. Mehmet Sinan Dal

2-4 NİSAN 2021
www.AHOG.org



SÖZEL BİLDİRİLER

Nadir Bir Olgu; Splenik Diffüz Kırmızı Pulpanın Küçük B hücreli Lenfoması

Bahar Uncu Ulu¹, Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Nurgül Özcan², Aykut Onursever³, Merih Kizil Çakar¹, Mehmet Sinan Dal¹, Fevzi Altuntaş^{1,4}

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Kliniği
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya
3. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği
4. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı ve Hematoloji Bilim Dalı

Giriş:

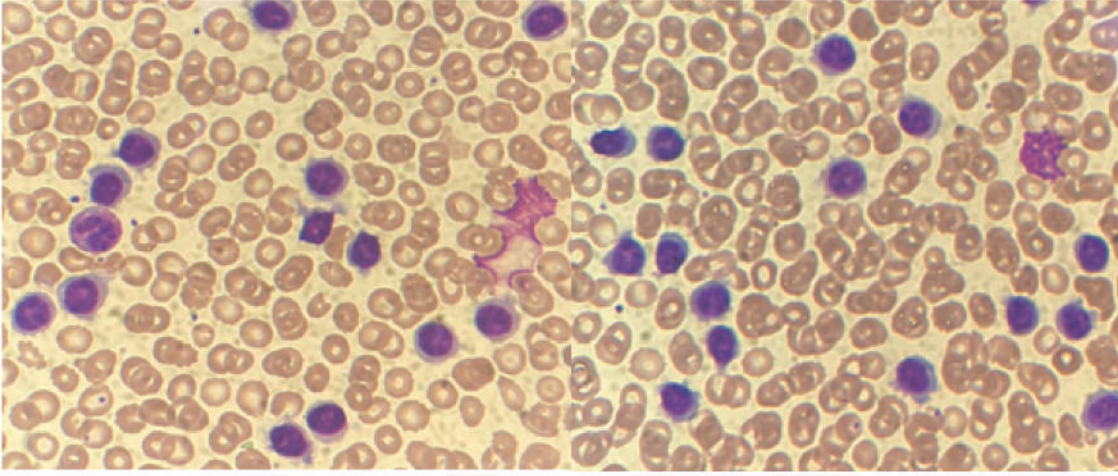
Splenik Diffüz Kırmızı Pulpanın Küçük B hücreli Lenfoması dalağın kırmızı pulpasının monomorfik küçük B lenfoid hücreler ile diffüz infiltrasyonu ile karakterize çok nadir bir lenfomadır. Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflamasında Splenik lenfoma/ lösemi, sınıflandırılmayan grubunun altında provizyonel antite olarak yer almaktadır. Masif splenomegali, lenfositoz ile klinik gösterirken genellikle periferik lenfadenopati saptanmaz. Periferik kanda villöz lenfositler görülür. Ayırıcı tanıya splenik marginal zon lenfoma(SMZL), saçlı hücreli lösemi (SHL) ya da varyant formu, veya sınıflanamayan splenik lösemi/ lenfoması girmektedir. Standart bir tedavi rejimi yoktur. Bu vaka sunumu ile oldukça nadir görülen bu hastalık için literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

Vaka:

75 yaşında kadın hasta Ocak 2019'da 3 aydır devam eden karında şişlik, nefes almada güçlük şikayetleriyle başvurdu. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi yoktu. Fizik Muayenesinde genel durumu orta, ECOG performans değerlendirilmesinde 1 olarak saptandı. Batın distandü görünümde, dalak sol inguinal ve batın alt-orta hatta kadar uzanmaktaydı. Periferik lenfadenopati saptanmadı. Tam kan sayımında WBC: 57.38x10³/uL, lenfosit: 52.84x10³/uL, nötrofil: 4x10³/uL, Hb:12.8 gr/dl, trombositleri 143x10³/uL saptandı. Periferik yayma değerlendirilmesinde %90 oranında orta büyüklükte çekirdeği matur, sitoplazmik saçakları olan lenfoid hücreler izlendi (Şekil 1). Biyokimyasal tetkilerinde LDH, böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal sınırlardaydı. Batın ultrasonografisinde dalak 30 cm olarak değerlendirildi, periplenik alanda serbest sıvı saptandı. Hastada splenik marginal zon lenfoması, saçlı hücreli lösemi, dalağın tanımlanmamış lösemi/lenfoması ön tanılarıyla kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda eritroid ve myeloid seride baskılanma izlenirken, ilik hücrelerinin %60'ını geniş bazofilik sitoplazmalı, çekirdek kromatin yapısı matur, sitoplazmik saçakları olan atipik lenfoid hücre infiltrasyonu görüldü. Akım sitometri incelemesinde %71 lenfosit, bunların %85'i B lenfosit olarak izlendi. CD5 negatif, CD19 pozitif izlendi. CD 20 parlak, CD200, CD11c, FMC7, CD8, CD22, lambda ve Ig G pozitif saptanırken; CD23, CD123, CD10, CD103, CD4, CD8, CD56, CD43, CD38 negatif saptandı. Kemik iliği kromozom analizinde patoloji saptanmadı. Kemik iliği patolojik değerlendirilmesinde; selülarite %80, M/E oranı 3/1; myeloid seride maturasyon izlendi. Sinüzoidal paternde %20 oranında monoton, hiperkromatik nükleuslu infiltrasyon izlendi. İmmunhistokimyasal değerlendirmede CD20, T-bet, TRAP, BCL-2, CD25 pozitif saptanırken; CD23, Ig G, mannexin A1, CD123, Siklin D1, CD5 negatif saptandı. Morfolojik ve immünhistokimyasal olarak saçlı hücreli lösemi ekarte edilirken; SMZL'dan ayırt edilemedi. Ancak ağırlıklı olarak sinüzoidal paternde infiltrasyon olması nedeniyle ön planda splenik diffüz kırmızı pulpanın küçük B hücreli lenfoması olarak değerlendirildi. Hastaya 5 gün 80 mg metilprednizolon ardından haftalık 375 mg/m², 4 hafta boyunca rituksimab verildi. Bir ay sonrasında WBC: 41.42x10³/uL, lenfosit: 26x10³/uL, nötrofil:11.6x10³/uL, Hb:14.5 gr/dl, trombositleri 234x10³/uL saptandı. Tedavi sonrası dalak boyutu 23.6 cm bulunurken; batında yaygın asit sonrası ana portal vende trombus saptandı. Düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. Stabil hastalık nedeniyle konvansiyonel kemoterapi planlanırken, tedavinin ikinci ayında hasta sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle exitus oldu.

Tartışma:

Splenik Diffüz Kırmızı Pulpanın Küçük B hücreli Lenfoması çok nadir görülen indolen bir lenfoma türüdür. Masif splenomegali ile seyreden hastalıklardan ayırıcı tanısı önemlidir. Kesin tanı için dalağın histopatolojik incelenmesi gereklidir ancak vakamızda ileri yaş ve performans düşüklüğü nedeniyle splenektomi planlanılmadı. Masif splenomegali ve sitoplazmik villöz çıkıntılar olan lenfoid hücre infiltrasyonu nedeniyle SMZL, SHL ya da varyant formu ayırıcı tanıya girmektedir. İmmühistokimyasal değerlendirmeler ve tutulum paterni ayırıcı tanıda önemlidir. Hastalarda organ tutulumu veya hastalık progresyonu varsa, splenektomi, radyoterapi ve kemoterapi dahil tedaviler düşünülmelidir. Rituximab veya kombine kemoterapi klinik sonuçları iyileştirebilir. Her ne kadar indolen seyirli olsa da vakamızda erken dönemde mortalite görülmüştür. Çok nadir görülse de masif splenomegali ve villöz lenfositozun eşlik ettiği vakalarda akla getirilmelidir.



Şekil 1 : Tanıda Periferik yayma değerlendirilmesi

Kaynaklar

- 1.Suzuki T, Miyoshi H, Shimono J,et al. Clinicopathological analysis of splenic red pulp low-grade B-cell lymphoma. Pathol Int. 2020 May;70(5):280-286.
- 2.Julhayan HL, Al-Radi LS, Moiseeva TN,et al. A Single-center Experience in Splenic Diffuse Red Pulp Lymphoma Diagnosis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016 Aug;16 Suppl:S166-9.

Multiple Myeloma Hastasında Rakun Göz Gelişimi Ve Tedavisi, Vaka Sunumu

Dr. Burcu Aslan Candır¹, Doç.Dr.Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Mehmet Sinan Dal¹, Merih Kızıl Çakar¹, Prof. Dr. Fevzi Altuntaş¹²

1-Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Ve Kök Hücre Nakli Ünitesi, Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara, Türkiye

2-Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş:

Multiple miyeloma (MM) hematolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görünen hematolojik kanserdir ve yılda ortalama 7/100.000 yeni hastaya tanı konmaktadır (1). MM hastalığı kemik iliğinde plazma hücre artışı ve organ hasarı ile seyretmektedir. Amiloidoz MM hastalığının komplikasyonlarından biridir. Amiloidoz, birçok organda immunglobulin hafif zincirin depolanması sonucu organın fonksiyonlarında bozulmaya sebep olan bir MM komplikasyonudur. Rakun göz, kafa tabanı kırıklarında, travma sonrasında ve MM hastalarında göz çevresinde ani gelişen mor siyah renk değişimi olarak tanımlanmaktadır. MM hastalarında rakun göz gelişimi, hastalığın seyrinin ağır olacağını ve diğer organlarda da amiloidoz olabileceğini düşündürmektedir. Göz çevresindeki mor renk değişimi, kapiller membranda amiloid fibrinlerinin birikimi ile incelen kapiller duvardan kanın cilt altına sızması ile oluşmaktadır (2). Burada MM tanılı bir hastamızda spontan gelişen tek taraflı rakun göz vakası paylaşılmaktadır.

Vaka sunumu:

Hastanımız 62 yaşında erkek hasta, şubat 2016'da IgA lamda MM tanısı kondu. Durie salmon (DS) evresi 3A, uluslararası sınıflama sistemi skoru (ISS) 3, revize ISS 2 olarak tespit edildi. Hastaya 4 kür VCD(bortezomib, siklofosfamid, deksametazon) kemoterapisi uygulandı ve tam yanıt elde edildi. Hastaya ocak 2017 de tam yanıt altında hastaya OKHN yapıldı. Hasta OKHN sonrası 7. Ayda nüks etmiş ve 3 kür VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) kemoterapisi uygulandı. Hasta ikinci tam yanıtı almış olup sosyal sebeplerden ötürü kemoterapisi lenalidomid+deksametazon(Len-Dex) olarak değiştirildi. Toplam 14 kür Len-Dex sonrası temmuz 2019'da intrabdominal LAP ve kemik iliğinde %25 plazma hücre artışı ile nüks etti. Nüks sonrası hastaya pomalidomid+deksametazon (POM-DEX) başlandı. 3 kür POM-DEX sonrası stabil hastalık ile izlenirken 14 kür POM-DEX sonrası intrabodminal LAP boyutlarında artış ve kemik iliğinde %80 plazma hücre artışı ile hastada progresyon gelişti.

Progresyon da; Hg: 8,4 g/dl, PLT: 8000/mm³, BK: 3120/mm³, PMNL:1740/mm³ ESR: 119, total protein/albumin: 8,5/3,4g/L, kre: 1,5 mg/dl, Ca: 10,8 mg/dl, LDH: 401Ü, ÜA: 10,4mg/dl ölçüldü. Kemik iliği flowsitometrisinde %80 plazma hücresi, plazma hücrelerinde CD56 %95 idi. İdrar immunfiksasyonunda monoklonal band izlenmedi. Serum immunfiksasyon elektrofrezinde IgA lamda monoklonal gamapati izlendi. Protein elektrofrezinde 1,34 g/L M proteini tespit edildi.

PET BT incelemesinde; bilateral retrokrural alanı doldurup aort içine alan, en geniş yerinde 10cm çapa ulaşan, konglomere lenf bezlerinde patolojik artmış FDG tutulumu (SUVmaks : 4.8); abdomende gastrohepatik, perigastrik, çölyak, paraaortik, aortakaval, mezenterik büyüklüğü yaklaşık 3cm ye ulaşan yer yer konglomere lenf bezlerinde patolojik artmış FDG tutulumu gözlenmiştir (SUVmaks : 4.2). Her iki klavikulada, bilateral skapulada, sternumda, sol humerus shaftı proksimal kesimde, vertebralarda ve kostalarda yer yer, solda belirgin her iki iliak kemik posteriorunda, sağ femur trokanterik, sol femur subtrokanterik bölgede, solda belirgin her iki femur shaftında, sol femurda bilateral kondiler alanda ve sağda belirgin her iki tibia proksimal kesimde çoğunluğunda BT de net lezyon izlenmeyen, bir kısmı hipodens-litik izlenen kemik lezyonlarında ve kemik iliği alanlarında patolojik artmış FDG tutulumu gözlemlendi (SUVmaks : 8.5).

Hastanın bulky kitlesinden plazmasitom ve lenfoma ayırıcı tanıları için biyopsi planlandı ancak kitle lokalizasyonu ve hastanın replasmanlara rağmen düzeltilemeyen derin trombositopenisi nedeni ile yapılamadı.

Mevcut lezyonlar ile hasta progresif hastalık kabul edilip hastaya VRD-PACE (bortezomib-lenalidomid-dexametazon, doksorubisin, cisplatin, etoposid, siklofosfamid) rejimi başlanması planlandı. Kemoterapi öncesi kardiyak değerlendirmede hastanın septal duvar kalınlığı, EF %55 ve PAB 70mmHg yüksekliği nedeni ile kemoterapi rejiminden vazgeçildi. Bakılan ProBNP düzeyi 8,20ng/ml (normal<0,1) olduğu görüldü. Mevcut bulgularla hastada kardiyak tutulum düşünülüyor. Takiplerde kreatinin: 2 mg/dl, T.prot: 8,4g/L, Alb: 3,3 g/L olan ve kardiyak tutulumu olup ProBNP yüksekliği olan hastaya lenalidomid tedavisinden vazgeçildi. Aynı günün sabahında hastanın sol gözünde rakun göz ortaya çıktı. Yapılan göz muayenesinde görmenin normal olduğu, göz dibinde ve konjunktivada kanama olmadığı görüldü. Hastanın tiroid fonksiyon testleri normaldi, makroglossi bulgusu ve travma öyküsü yoktu.

MM bağlı kalp, böbrek tutulumu, gözde rakun göz gelişen hastada amiloidoz düşünülüyor. Organ hasarının geriletilmesi için hastaya Daratumomab-bortezomib-dexametazon (DVD) ve konglemere LAP sebebi ile de PACE (doksozobisin, cisplatin, etoposid, siklofosfamid) rejimi planlandı. DVD tedavisinin ilk dozundan iki gün sonra hastanın göz bulgusu kaybolurken kreatinin değeri: 0,9mg/dl düzeyine geriledi. Yapılan yeni kardiyak incelemede EF %60, PAB:50 mmHg olduğu, ProBNP değeri 2,6ng/ml ye düştüğü gözlemlendi. Tedaviden 10 gün sonra hastanın kreatinin değerlerinde ani artış oldu (kre 3.5mg/dl). İkinci doz tedavi (ilk kür DVD rejiminin 14. Günü) verildi. Ancak kreatinin değeri progresif artmaya devam etti sağ jugulere geçici kateter takılıp hemodiyalize (HD) alındı. Toplam 2 kez HD yapıldı. Takiplerde sepsis gelişen hasta sepsik şok nedeni ile kaybedildi.

Tartışma:

MM, hematoloji kanserlerin %10'unu oluşturmakta ve sıklığı yaş ile artmaktadır. Hastalık seyri sırasında özellikle böbrek tutulumu sık izlenmektedir. Hafif zincir birikimine bağlı dokularda amiloid gelişebilmektedir. Özellikle kardiyak ve renal amiloidoz hastalık progresyonun kötü olduğunun bulgusudur.

Tümör yükü fazla olan ve diğer organlarda amiloidoz gelişen hastalarda ani gelişen rakun göz görülebilir (3). Rakun göz, tek yada çift taraflı periorbital ekimoz ve ödemin eşlik ettiği proptozisden oluşan bir klinik durumdur. Kafa tabanı kırıklarında, miks ödemde, amiloidozda, orbital metastazlarda, lenfoma ve MM'da görülebilir. Hastamızda tiroid fonksiyon testleri normaldi ve travma öyküsü yoktu. Vakamız, dört yıldır MM IgA lamda tanısı ile tedavi görmekte, renal ve kalp tutulumu olan bir hastaydı. Ayrıca göz incelemesinde herhangi bir ek patoloji saptanmamıştı. Bu sebeple atravmatik rakun göz bulgusu MM hastalığına sekonder gelişen AL tip amiloidoza bağlı olabileceği düşünülüyor. Literatürde tanı anında rakun göz ile başvurup MM tanısı alan hastalar mevcuttur (4-6). Hastamızda olduğu gibi, organ hasarının geri döndürülmesinde rol alan daratumumab ve bortezomib tedavisi (7-9) ile rakun gözün ani düzeldiği vakalar nadirdir. Rakun göz düzelmesine rağmen tümör yükünün fazla olduğu ve tedavilere rağmen hızlı organ hasarı gelişen hastamızda ek tedavilere ve HD desteğine ihtiyaç duyulmuştur. Hem kardiyak hem böbrek tutulumu olan hastamızda daratumumab- bortezomib-dexametazon tedavisine devam edilmiştir.

Organ hasarına neden olmuş, yüksek tümör yükü olan hastalarda daratumumab ve bortezomib gibi organ hasarını gerileyen, amiloidoz tedavisinde etkili olan (8-10) tedavi rejimlerinin daha erken basamaklarda kullanılmasının bu hastalarda fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Özellikle vakamıza benzer şekilde ani rakun göz gelişimi olan hastalarda, henüz gelişmedi ise, diğer organ hasarlarının habercisi olabileceği ve bu açıdan öncelikle kardiyak ve renal değerlendirilmenin daha erken ve sık yapılmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir. Rakun göz bulgusunun klinisyenler için bir erken uyarı sinyali olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç:

Sonuç olarak, rakun göz gelişimi MM tanılı hastalarda amiloidoz ve organ tutulumlarının bir göstergesi olabilir. Rakun göz, yıllardır MM tanısı olan hastalarda hastalık seyrini gösterebileceği gibi, literatürde olduğu gibi bazen MM veya amiloidoz hastalıklarının en erken bulgusu da olabilir. Ayrıca organ hasarı ve amiloidoz gelimiş olan MM hastalarında daratumumab ve bortezomib gibi etkili tedavilerin daha erken kullanılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: rakun göz, amiloidoz, multiple miyelom

Kaynaklar

- 1.Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan;71(1):7-33.
- 2.Loo H, Forman WB, Levine MR, Crum ED, Rassiga AL. Periorbital ecchymoses as the initial sign in multiple myeloma. Ann Ophthalmol. 1982 Nov;14(11):1066-8
- 3.Forsyth CJ, Tiley CR. Raccoon eyes in systemic light chain amyloidosis. Med J Aust. 2017 May 15;206(9):384.
- 4.Pereira VG, Jacinto M, Santos J, de Abreu TT. Periorbital purpura (raccoon's eyes). BMJ Case Rep. 2014 Aug 19;2014:bcr2013201407.
- 5.Varım C, Ergenc H, Uyanık MS, Kaya T, Nalbant A, Karacaer C, Sunu C, Tamer A. A Very Rare Presentation of Multiple Myeloma: Unilateral Raccoon Eye. Open Access Maced J Med Sci. 2015 Sep 15;3(3):436-8
- 6.Matsuura H, Anzai Y, Kuninaga N, Maeda T. Raccoon Eye Appearance: Amyloidosis. Am J Med. 2018 Jul;131(7):e305.
- 7.Mahmood S, Palladini G, Sanchorawala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. Haematologica. 2014 Feb;99(2):209-21.
- 8.Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. Blood. 2017 Aug 17;130(7):900-902.
- 9.Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, Bumma N, Kaufman JL, Medvedova E, Kovacsovics T, Rosenzweig M, Sanchorawala V, Qin X, Vasey SY, Weiss BM, Vermeulen J, Merlini G, Comenzo RL. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. Blood. 2020 Jul 2;136(1):71-80.
- 10.Khouri J, Kin A, Thapa B, Reu FJ, Bumma N, Samaras CJ, Liu HD, Karam MA, Reed J, Mathur S, Faiman BM, Devries G, Zonder J, Valent J. Daratumumab proves safe and highly effective in AL amyloidosis. Br J Haematol. 2019 Apr;185(2):342-344.

Santral Sinir Sistemi Tutulumu Olan Kronik Lenfositik Lösemide İbrutinib Deneyimi

Derya Şahin¹, Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Merih Kızıl Cakar¹, Mehmet Sinan Dal¹, Fevzi Altuntaş^{1,2}

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

Giriş:

Kronik lenfositik lösemi (KLL) monoklonal B hücre artışıyla karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. WHO 2016 sınıflamasında olgun B hücreli lenfoid neoplaziler başlığı altında sınıflandırılmaktadır. Hastalığı evrelemede geleneksel olarak Binet veya modifiye RAI evreleme sistemleri kullanılmaktadır. 2008 yılında Uluslar arası Kronik Lenfositik Lösemi Çalıştayında (IWCLL) tedaviye başlama endikasyonu oluşturan aktif hastalık için tedavi kriterleri belirlenmiştir. Bu tedavi kriterleri çoğunlukla tümör yüküne ve hastalığın ilerleyici durumuna bağlıdır. KLL yönetimi enfeksiyonlar, otoimmün hemolitik anemi ve Richter dönüşümü gibi diğer komplikasyonlarla belirlenebilir. Santral sinir sistemi(SSS) tutulumu, KLL de nadir görülen bir komplikasyondur(1).

Olgu:

Altmışdokuz yaşında kadın hasta RAI:0,Binet:A KLL tanısı ile merkezimizde tedavisiz takipli iken ani olarak gelişen kuvvet kaybı şikayeti ile başvurduğu nöroloji kliniğinde beyinde sol parietotemporal kitle tespit edildi. Stereotaktik beyin biyopsisinde küçük lenfositik lenfoma tanısı konuldu. ECOG performansı 2 olan hastaya endikasyon dışı onay alınarak ibrutinib tedavisi başlandı. Haftada bir kez toplamda 8 defa olmak üzere üçlü (metotreksat 12 mg, sitarabin 40mg, deksametazon 4 mg) intratekal(İT) tedavi yapıldı. Son yapılan intratekal tedavide alınan beyin omurilik sıvı örneği aselüler değerlendirilmiş olup akış sitometrisinde %4 CD5/CD19 pozitif hücre tespit edildi. Hastanın tedavisine ibrutinib ve üçlü İT olarak devam edilmekte olup üçüncü ayda kranyal MR(manyetik rezonans) görüntüleme planlanmaktadır.

Sonuç:

KLL de SSS tutulumu nadir olduğundan, klinik ve radyolojik bulgular hakkında net veriler yoktur ve tanı yöntemleri standardize edilmemiştir. Literatürde tedaviye dair standart bir öneri olmayıp vaka bildirileri mevcuttur. İbrutinib, Brutontirozinkinazın (BTK) oral olarak geri döndürülemez bir inhibitörüdür ve nükseden veya refrakter KLL hastaları için tercih edilen tedavilerden biridir(2).Yüksek dozda ibrutinib, SSS tutulumu olan KLL hastalarında önemli aktivite gösterebilmektedir. Bazı vaka serilerinde performansı iyi olan hastalara yüksek doz sistemik metotreksat , radyoterapi ile ibrutinib tedavisi verilmiş olup ibrutinib idamesi ile 26 aylık olaysız sağkalım elde edilmiştir(3). Ancak bu agresif rejimler ciddi toksisiteyle sonuçlanabilmekte olup ibrutinib ile kombine İT daha düşük toksisiteye sahip, daha düşük pulmoner enfeksiyon riski olan ve sikluslar arasında gecikmeler olmadan idare edilmesi daha kolay olan ve böylece hastaya daha fazla konfor sağlayan bir seçenek olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, merkezi sinir sistemi, ibrutinib.

Kaynaklar:

- 1.Ratterman M, Kruczek K, Sulo S, et al. Extramedullarychroniclymphocyticleukemia: systematicanalysis of casesreportedbetween 1975 and 2012. LeukRes. 2014;38:299-303.
2. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Brutontyrosinekinaseinhibitoribrutinib (PCI-32765) has significantactivity in patientswithrelapsed/refractory B-cellmalignancies. J ClinOncol 2013; 31:88.
3. Mousinho F, Mendes T, Sousa E Santos P, et al. TreatmentSequencing in a ChronicLymphocyticLeukemiaPatientwith Central NervousSystemInvolvement. Case RepHematol. 2018;2018:7817918.

Ig M Paraproteinemisi Ve Hiperviskozitenin Eşlik Ettiği Nadir Bir Mantle Hücreli Lenfoma Vakası

Ersin Bozan¹,Fevzi Altuntaş¹

1- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Kliniği

Giriş:

Mantle hücreli lenfoma(MHL) olgun B hücrelerinden kaynaklanan bir non-hodgkin lenfoma tipidir. Diğer indolen lenfomalarla birlikte anılmasına rağmen, aksine klinik olarak daha agresif seyre sahiptir. MHL tüm non-hodgkin lenfoma olgularının yaklaşık %7'sini oluşturmaktadır. Avrupa ve Amerika'da milyonda 4-8 görülme insidansına sahiptir. Erkeklerde ve beyaz ırkta daha sık görülmekle beraber ortalama görülme yaşı 68'dir. MHL'nin klasik ve lösemik varyant olmak üzere 2 tipi mevcuttur. Klasik tipte; lenf nodları ve gastrointestinal sistem gibi extranodal alan tutulumu görülür. SOX-11 mutasyonu görülür. SOX-11'in B hücre farklılaşmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Lösemik varyant MHL'de periferik kan, kemik iliği ve dalak tutulumu görülür. Lenf nodu tutulumu az görülür. SOX-11 pozitifliği görülmez ve klinik olarak daha iyi bir seyre sahiptir. Mantle hücreler yüzeylerinde yüksek Ig M ve Ig D ekspresyonu sergilerler. İmmün fenotiplemede CD5,CD19, CD20 ve FMC ekspresyonu pozitif ve CD23 negatif olarak görülür.

Vaka:

70 yaşında erkek hasta terleme, halsizlik, karında şişlik şikayetiyle polikliniğe başvurdu. Yapılan fizik muayenede perifer lenfadenopati saptanmadı. Batın muayenesinde dalak kot altından 10 cm palpe edildi. Laboratuvar tetkiklerinde Ig G: 10 g/L Ig M: 12,5 g/L Ig A: 0,8 g/L B2 mikroglobulin: 12 mg/L BUN: 20 mg/dl kreatinin: 1,7 mg/dl AST: 23 U/L ALT: 31 U/L ürik asit: 12 mg/dl LDH:245 U/L WBC: 18.670 hücre/uL HB: 10 g/dL PLT: 207.000 hücre/uL olarak ölçüldü. PET-BT'de mediastinal, abdominal lenf bezlerinde ,kemik iliğinde ve dalakta patolojik tutulum saptandı. Dalak boyutu 23 cm olarak ölçüldü. Yapılan kemik iliği biyopsisinde immünohistokimyasal olarak CD20, CD5, siklin D1 ve SOX-11 pozitif olarak saptandı. Ki67 % 5-10 olarak ölçüldü. Bcl-6, CD10, CD23 negatif olarak saptandı. Kemik iliği biyopsisi sonucu MHL tanısı aldı. Evre: 4 olarak değerlendirildi ve MIPI skoru: 9, biyolojik MIPI skoru 6,2 olarak hesaplandı. Solunum sıkıntısı olan ve göz dibinde hiperviskozite bulguları olan hastaya plazmaferez yapıldı. Hastaya R-CHOP kemoterapi protokolü başlandı. Takiplerinde hastanın splenomegalisi ve nefes darlığı gerileyen hasta taburcu edildi.

Tartışma:

Mantle hücreli lenfoma çoğunlukla lenfadenopatiyle seyreden ve kemik iliği tutulumu görülmeyen bir kliniğe sahip olmasına rağmen bizim vakamızda farklı olarak splenomegali ve hiperviskozite semptomları görülmüştür. Bu yönüyle çok nadir olan bu olgumuzda Ig M paraproteinemisine SOX-11 mutasyonu eşlik etmiştir. Literatürde splenomegalinin görüldüğü ve lösemik varyant mantle lenfoma vakalarında SOX-11 mutasyonu negatif olarak gözlenmiştir. Olgumuz bu yönüyle de oldukça dikkat çekicidir. Paraproteineminin eşlik ettiği splenomegalinin görüldüğü olgularda mantle hücreli lenfoma tanısı göz önünde bulundurularak konulan erken tanı ve başlanan tedavi hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Kaynaklar

- 1- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90.
- 2- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011 Nov 22;105(11):1684-92.

- 3- Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Beà S et al. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. Cancer. 2007 Jun 15;109(12):2473-80.
- 4- Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, et al; European Mantle Cell Lymphoma Network. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. Ann Oncol. 2013 Aug;24(8):2119-23.
- 5- Bertoni F, Zucca E, Cotter FE. Molecular basis of mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2004 Jan;124(2):130-40
- 6- Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Rätty R, Jerkeman M, Eriksson M, et al. Nordic Lymphoma Group. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). Blood. 2010 Feb 25;115(8):1530-3.
- 7- Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. Cancer. 2008 Aug 15;113(4):791-8.
- 8- DiRaimondo F, Albitar M, Huh Y, O'Brien S, Montillo M, Tedeschi A, et al. The clinical and diagnostic relevance of CD23 expression in the chronic lymphoproliferative disease. Cancer. 2002 Mar 15;94(6):1721-30.

Nüks Kronik Lenfositik Lösemi Olgusunda Rituksimab Venetoklaks Kombinasyonu Deneyimi

Dr. Samet Yaman¹, Dr.Fevzi Altuntaş¹

1-Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi¹

Giriş:

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) erişkinlerde en sık görülen lösemi türüdür. İleri yaş hastalığı olup, ortalama görülme yaşı 72'dir. Erkeklerde kadınlara göre ortalama 1,5 kat daha sık gözükmetedir. Periferik kanda, kemik iliğinde ve lenfoid organlarda monoklonal, olgun CD5 + B hücrelerinin birikmesi ile karakterizedir. KLL'de kromozomal materyalin kaybı veya eklenmesi (örn., delesyon 13q, delesyon 11q, trizomi 12) hastalık patogenezinde rol oynamaktadır. Evrelendirmede en sık RAİ ve Binet evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. [SB2] Her hastaya tedavi önerilmemektedir [SB3]. Tedavi endikasyonu olan hastalarda tedavi seçiminde hastanın yaşı, performans durumu ve genetik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Biz burada nüks KLL olgumuzda tedavi yönetimimizi sunacağız.

Olgu:

Eşlik eden hastalığı olmayan 48 yaşında erkek hasta 6 yıl önce RAİ evre-3 KLL tanısı aldı. 6 kür R-CVP (Ritüksimab- Siklofosfamid, Vinkristin, Prednison) kemoterapi protokolü sonrasında hasta tam yanıtta izlendi. Remisyonunda, tedavisiz takip edilen hasta, 2 yıl sonra trombositopeni ile başvuran hasta nüks RAİ evre-4 KLL olarak kabul edilip 6 kür R-FC (Fludarabin, Siklofosfamid) kemoterapi protokolü alıp tam yanıt elde edildi. 3 yıl sonra tekrar başvurusunda beyaz küre: $170,62 \times 10^3$ hücre/uL Hemogloblin: 4,1 gr/dl, trombosit: $52,000 \times 10^3$ hücre/uL saptanan hasta RAİ evre-4 nüks olarak kabul edildi. Kemik iliği biyopsisi yapılan hastanın değerlendirmesinde %95 oranında atipik B lenfoid hücre saptandı ve kemik iliği KLL tutulumu ile uyumlu geldi. Sitogenetik incelemesinde kompleks karyotip ve 17 p delesyonu saptanan allojenik kök hücre nakli için uyumlu donörü olmayan hastayahastaya aile içi verici taraması başlatıldı ancak donör bulunamadı. Hastaya R-venetoklaks kemoterapi protokolü başlandı. Kemoterapiyi tolere eden ve kan parametreleri kontrol altına alınan hastanın 7 uygulama sonrasında beyaz küre: $4,88 \times 10^3$ hücre/uL Hemogloblin: 17,4 gr/dl, trombosit: $162,000 \times 10^3$ hücre/uL saptandı. Kemik iliği biyopsi değerlendirmesinde, lenfoid hücrelerde CD5 ve CD23 ile boyanma gözlenmekle beraber normoselüler olarak değerlendirilmiştir.

Tartışma ve Sonuç:

KLL erişkinlerde en sık görülen lösemi tipi olup genel olarak semptomatik hastalar, bulky hastalık nedeni bası semptomları, progresif anemi, trombositopenisi olan hastalar tedavi edilmelidir. p53 mutasyonu, kompleks karyotip ve immunglobulin ağız zincir mutasyonun %2 altında olması kötü prognoz ilişkilidir. Tedavide hastanın yaşı, performans durumu ve genetik özellikleri göz önünde tutulmalıdır. R-Venetoklaks kombinasyonu 17p delesyonu saptanan hastalarda ilk basamakta önerilmektedir ve çalışmalarda MURANO çalışmasına göre bu kombinasyonda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım avantajı gösterilmiştir. Tümör lizis profilaksisi açısından dozu 20 mg dan başlanıp kademeli olarak 400 mg'a kadar artırılmalıdır. Bruton kinaz inhibitörleri, bcl-2 inhibitörleri, CD20 hedef molekülleri, fosfotidil inositol 3 fosfat inhibitörleri hedefe yönelik tedavi olarak kullanılmaktadır. Genetik bazlı olarak hasta tedavileri bireyselleştirilmeli ve refrakter hastalarda klinik çalışma açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, venetoklaks, rituksimab

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan;71(1):7-33.
2. Crassini K, Stevenson WS, Mulligan SP, Best OG. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2019 Sep;186(5):668-84.
3. Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):460-73.
4. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol. 2019 Feb 1;37(4):269-77.
5. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):1266-87.



Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri: Tek Merkez Deneyimimiz

Semih Başcı¹, Fevzi Altuntaş¹

1-Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Kliniği

Giriş ve Amaç:

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri (PNH), hematopoetik kök hücrenin somatik mutasyonu sonucu gelişen, klonal, kompleman temelli intravasküler hemoliz bulguları ile seyreden, kronik, hayatı tehdit edici sistemik bir hastalıktır. Biz burada merkezimizde takip edilen PNH hastalarının sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Yöntem:

Merkezimizde tanı alan ve 2013-2021 tarihlerinde takipli olan yedi hastanın PNH alt tipi, klon boyutları, tedavileri kayıt edilmiştir.

Bulgular:

Hastaların dördünde kemik iliği yetmezliği ile birlikte seyreden PNH varken hastaların üçünde klasik PNH izlenmiştir. Hastaların 4'ü (%57) ekulizumab tedavisi aldı. 2(%28) hastaya allojenik nakil uygulandı, 1 hasta immünsüpresif tedavi ile takip edilirken 1 hasta tedavisiz takip edildi. Ekulizumab tedavisi alanlardan 2 hasta CR ile takip edilirken, 1 hasta PR, 1 hasta da CR ile allojenik kök hücre nakline alındı (Tablo).

Tartışma:

PNH heterojen bir hastalık olup tedavi alt tipe göre değişkenlik göstermektedir. AKHN ve Ekulizumab etkili ve onaylanmış tedavilerdir. Kemik iliği yetmezliği sendromlarına eşlik eden, ağır sitopenileri olmayan, yüksek hastalık aktivitesi izlenmeyen olgularda sadece izlem yeterli olabilir. AKHN kemik iliği yetmezliğine eşlik eden olgularda ve klonal evölüsyon ya da ekulizumaba rağmen tekrarlayan trombozların izlendiği klasik PNH da tedavisinde de önerilmektedir. 1-2

Sonuçlar:

PNH hastalarında tedavi endikasyonları değerlendirilmeli, tedavi endikasyonları olan olgularda alt tipe göre ve hasta bazlı karar verilerek uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, ekulizumab, allojenik kök hücre nakli

Kaynaklar

1. PNH Eğitim ve Çalışma Grubu (PESG) PNH Tanı, Takip ve Tedavi Kılavuzu (2016)
2. Devos T, Meers S, Boeckx N, et al. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. Eur J Haematol. 2018 Dec;101(6):737-749.

Tablo:

HASTA	YAŞ	CİNSİYET	PNH TİPİ	KLON-İLK-SON	SON DURUM
#1	70	K	AA/BMF	GRANÜLOSİT %84,4-78,51 ERİTROSİT 40,7 -16,39 MONOSİT 94,8-88,58	KİSMİ YANIT, 52 KÜR EKULUZİMAB ALDI. AYDA 1 ES REPLASMANI ALMAKTA
#2	24	K	AA/BMF	GRANÜLOSİT %6,1-29 ERİTROSİT %35-26 MONOSİT %4,4-2	TEDAVİSİZ İZLEMDE
#3	26	E	AA/BMF	GRANÜLOSİT %92 -88 ERİTROSİT %1,4-4,7 MONOSİT % 93-74	ATG+İST ALDI, PR EKULUZİMAB VERİLMEDİ. AKHN PLANI VAR
#4	43	E	KLASİK	GRANÜLOSİT %79,8-60 ERİTROSİT %30,3-31 MONOSİT %76,3-63	4 YILDIR EKULUZİMAB TEDAVİSİ ALIYOR, CR
#5	29	E	KLASİK	GRANÜLOSİT %95,3-72 ERİTROSİT %8,1-67 MONOSİT %91,1-94	4 YILDIR EKULUZİMAB TEDAVİSİ ALIYOR, CR
#6	22	E	AA/BMF	GRANÜLOSİT %18 ERİTROSİT %6 MONOSİT %25	10 KÜR EKULUZİMAB SONRASI, 10/10 KARDEŞTEN AKHN; CR
#7	36	E	KLASİK	GRANÜLOSİT %3 MONOSİT %8	ECULUZİMAB ALMADI, 10/10 KARDEŞTEN AKHN; VOD-EX

Doksorubusin İçeren Kemoterapi Rejimi Alan Lenfoma Hastalarında Kardiyoprotektif Amaçlı Deksrazoksan Kullanım

Tahir Darçın, Tuğçe Nur Yiğenoğlu, Merih Kızıl Çakar, Mehmet Sinan Dal, Fevzi Altuntaş

SBU Ankara Onkoloji Hastanesi

Giriş:

Hodgkin lenfoma (HL) ve Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) en sık görülen hematolojik malignitelerdendir. Antrasiklin içeren çoklu ajan kemoterapi rejimleri hem HL hem de NHL tedavisinde standart olmaya devam etmektedir. NHL tedavisinde rituksimabla birlikte siklofosamid, doksorubusin, vinkristin ve prednizon içeren R-CHOP rejimi, HL tedavisinde doksorubusin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin içeren ABVD rejimi standart olarak uygulanmaktadır. Her iki rejimde de hastalar 300 mg/m² dozunda doksorubusine maruz kalmaktadırlar. Hastalığın kendisi , eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar sistemik toksisitelere neden olmaktadır. Kardiyak toksisite de sık görülen bir durum olup kemoterapi rejiminde bulunan doksorubusine bağlı gelişebilir. Doksorubusine bağlı kardiyak toksisiteyi önlemek amacıyla onaylanmış tek ajan olan deksrazoksan kullanımına ilişkin deneyimimizi sunmak istiyoruz.

Metod:

2019 kasım ve 2020 aralık ayları arasında lenfoma tanısı alıp doksorubusin içeren kemoterapi rejimi başlanan ve deksrazoksan tedavisi almayı kabul eden hastaların yaş, cinsiyet, ECOG performans durumları, lenfoma alt tipi , evresi ve prognostik skoru, aldığı doksorubusin dozu, eşlik eden hastalıkları kaydedildi.

Sonuç:

Yaşları 22-71 arasında olan (medyan yaş: 49) altısı kadın beşi erkek 12 hastanın verileri değerlendirildi. Bir hastanın ECOG skoru 1, diğerlerinin 0'dı. Beş hasta Hodgkin lenfoma, üç hasta difüz büyük B hücreli lenfoma, iki hasta folliküler lenfoma , bir hasta periferik T hücreli lenfoma tanısı almıştı. Beş hasta erken evre, 6 hasta ileri evreydi. Üç hasta malignite nedeniyle daha önce tedavi almıştı (bir hasta meme kanseri, bir hasta akciğer kanseri, bir hasta kolon kanseri). Bir hastanın diyabetes mellitusu , bir hastanın aterosklerotik kalp hastalığına bağlı koroner arter stent yerleştirilme öyküsü vardı Her hasta 300 mg/m² doksorubusin almıştı.

Tartışma:

Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma tedavisinde doksorubusin içeren kemoterapi rejimleri standard birinci basamak tedavilerdir. Eşlik eden hastalıklar, lenfomanın kendisi kardiyak toksisiteye neden olabileceği gibi doksorubusin kullanımı da toksisite gelişimine neden olabilir. Kardiyak toksisiteyi önleme amacıyla farklı yollara başvurulmuştur: doksorubusin bolus yerine sürekli infüzyon şeklinde uygulanması , doksorubusin lipozomal formu , beta bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim ile birlikte kullanılması . Deksrazoksan antrasiklin ilişkili kardiyotoksisiteyi önlemede etkinliği kanıtlanmış tek ajandır. Deksrazoksan etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda bu ajanın artmış sekonder malignitelerle ilişkili olmadığı , geri dönüşlü kemik iliğini baskıladığı , artmış mortalite ile ilişkili olmadığı ve antrasiklinlerin antitümör etkinliğini azaltmadığı da gösterilmiştir.

Sonuç:

Kardiyak toksisite gelişme riski nedeniyle doksorubusin içeren kemoterapi rejimi alan hastalarda deksrazoksan kullanımı etkili ve güvenlidir. Toplam sağkalıma etkisinin de değerlendirileceği daha çok hasta sayısına sahip çalışmalar planlanabilir.

Kaynaklar:

1. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. S. Limat , E. Daguinda , J.-Y. Cahnş et al. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2014; 39, 168–74
2. Reichardt P, Tabone M-D , Mora J , Morland B , Jones R L. Risk–benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling. Future Oncol 2018;14, 2663–76

Metastatik Her2-Pozitif Gastroözofageal Bölge Ve Mide Kanseri Tanılı Hastalarda Trastuzumab Bazlı Kemoterapi Pratiği: Tek Merkez Deneyimi

Uzm. Dr. Ayşegül İlhan¹, Uzm. Dr. Emrah Eraslan¹

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

Giriş:

Faz III ToGA çalışmasında HER-2 pozitif mide ve gastroözofageal yerleşimli karsinomu olan hastalarda kemoterapiye (KT) trastuzumab eklenmesinin ortalama genel sağ kalımı 2,7 ila 4,2 ay arasında iyileştirdiği gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda metastatik HER-2 pozitif gastroözofageal ve mide kanseri tanılı hastalarda, trastuzumab içeren tedavi protokollerine ait deneyimimizi ortaya koymayı amaçladık.

Materyal-Metod:

Eylül 2013-Ekim 2020 arasında metastatik HER-2 pozitif gastroözofageal ve mide adenokarsinomu tanısıyla SBÜ Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takipli, trastuzumab içeren KT protokolleri ile tedavi edilmiş, on sekiz yaş ve üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait demografik ve klinik veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular:

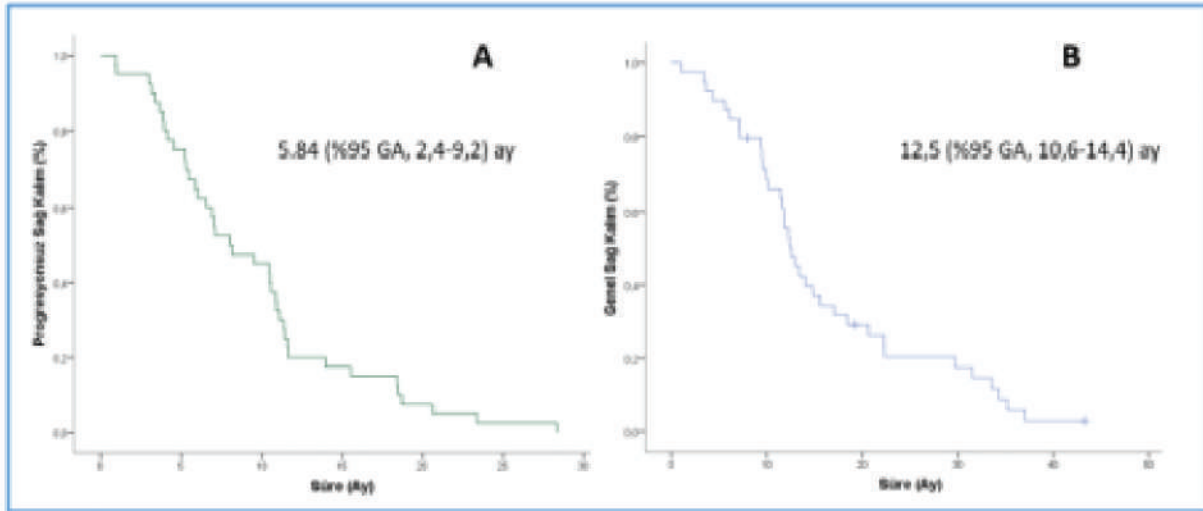
Çalışmaya ortalama yaşı 62 (34-78) olan 40 hasta dahil edildi. Hasta özellikleri tablo-1 de görülmektedir.

Özellik	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	6 (%15)
Erkek	34 (%85)
Yaş, Ortanca (Aralık)	62 (34-78)
Tanıdaki Evre	
Erken Evre	6 (%15)
Metastatik	34 (%85)
Tümör Yerleşim Yeri	
Mide	25 (%62,5)
Gastroözofageal	15 (%37,5)
Operasyon Öyküsü	
Var	10 (%25)
Yok	30 (%75)
Histolojik Alt Tip	
İntestinal	25 (%62,5)
Diffüz	5 (%12,5)
Mikst	1 (%2,5)
Belirlenemeyen	9 (%22,5)
HER-2 Değerlendirme Materyali	
Endoskopik biyopsi	22 (%55)
Operasyon materyali	7 (%17,5)
Metastaz	11 (%27,5)
HER-2 Durumu	
IHC +2/ FISH+	11(%27,5)
IHC+3/FISH+	29(%72,5)

Tümör lokalizasyonu sırasıyla 25 (%62,5) ve 15 (%37,5) hastada mide ve gastroözofageal bölgeydi. Hastalar ortalama 6 siklus trastuzumab tedavisi almıştı. Tedaviyle en sık (n = 23, %57,5) stabil hastalık yanıtı elde edildi (Tablo-2). Bir (%2,5) hastada tedavi ilişkili akut böbrek yetmezliği nedeniyle ölüm izlendi; bunun dışında toksik ölüm yoktu. Tedavi ile ilgili özellikler tablo 2'de gösterilmektedir.

Özellik	n (%)
Tedavi süresi (ay), ortalama (aralık)	3,1 (20-15,6)
Tedavi Protokolleri	
CF + Trastuzumab	25 (%62,5)
FOLFOX + Trastuzumab	14 (%35)
Paklitaksel + Trastuzumab	1 (%2,5)
Tedaviye Verilen En İyi Yanıt	
Parsiyel Remisyon	8 (%20)
Stabil Hastalık	23 (%57,5)
Progresif Hastalık	7 (%17,5)
Değerlendirilemeyen	1 (%2,5)
Tedaviyi Sonlandırma Nedeni	
Tedavi sürecinde ölüm	1 (%2,5)
Hastalık progresyonu	39 (%92,5)
CF; sisplatin ve 5-florourasil kombinasyonu, FOLFOX; Folinik asit, 5-florourasil ve oksaipların kombinasyonu	

Trastuzumab içeren tedavi protokolü ile elde edilen tahmini ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 5.84 (%95 GA, 2,4-9,2) ay (Şekil-1A), ortalama genel sağ kalım süresi 12,5 (%95 GA, 10,6-14,4) aydı (Şekil1B).



Şekil 1. Trastuzumab içeren tedavi protokolü ile elde edilen progresyonsuz sağ kalım (A) ve genel sağ kalım (B) Kaplan-Meier eğrileri

Sonuç:

Metastatik HER-2 pozitif gastroözofageal ve mide kanserinde kemoterapiye trastuzumab eklenmesiyle ToGA çalışmasındakine yakın bir sağ kalım süresi elde edilmiştir. Tedavi sırasında izlenen toksik ölüm de trastuzumabdan ziyade kemoterapiye atfedilmiştir. Metastatik HER-2 pozitif gastroözofageal ve mide kanserinde trastuzumab tedavisi günlük pratikte de etkin ve uygulanabilir bir seçenek olarak kabul edilebilir.

Pandemi Sürecinde Radyoterapisi Geciken Meme Kanseri Hastalarımız

¹Muzaffer Bedri Altundağ, ²Cafer Atar, ³Gülçin Ertaş, ⁴Can Azak

1- S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Amaç:

COVID-19 salgını; kanser teşhisi ve tedavisinde istenmeyen gecikmelere neden olmuştur. Ancak bunun boyutu ve sonuçlarını değerlendirmek için biraz zaman geçmesi gerekmektedir. Her hastalık grubu için çeşitli öneriler ve kılavuzlar hazırlanmıştır. Meme kanseri tedavisi için de genel cerrahi, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi klinikleri için farklı öneriler getirmişler ve kısa süre içinde uygulanmaya başlamıştır. Kliniğimizde de ulusal ve uluslararası kılavuzların önerileri uygulanmıştır(1). Bu çalışmada; 11 Mart 2020 tarihinden sonra COVID-19 tanısı alan tüm meme kanseri hastalarımızın radyoterapisindeki değişiklikleri ve gecikmeleri retrospektif olarak inceledik. Materyal-Metot Mart 2020 ile Mart 2021 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu geçiren meme kanseri hastaları kliniğimizin COVID-19 pandemi birimi tarafından tutulan kayıtlardan tespit edildi. Her hastanın hem klinik ve hem radyoterapi plan özellikleri kaydedildi. Radyoterapiden önce ve radyoterapi sırasında enfekte olup tedavi edilen/karantina altına alınan hastalar-daki gecikmeler hesaplandı. Bulgular Belirlenen tarihlere radyoterapi uygulanan 472 opere meme kanseri, 165 metastatik meme kanseri olmak üzere toplam 642 meme kanseri hastasının 16'sı (%2.5) COVID-19 tanısı aldı. Yaş ortalaması 55 (40-69) olan hastaların 5'i mastektomize, 8'i meme koruyucu cerrahili, 3'ü kemik metastazlı meme kanseri idi. Bir hasta Evre 0, 2 hasta Evre I, 4 hasta Evre IIA, 2 hasta Evre IIB, 1 hasta Evre IIIA, 2 hasta Evre IIIB, 1 hasta Evre IIIC ve 3 hasta Evre IV idi. Dokuz hasta invaziv meme karsinomu, 3 hasta invaziv lobüler karsinom, 3 hasta medüller karsinom ve 1 hasta duktal karsinoma histopatolojisine sahipti. 13 hasta hormon pozitif, 4 hasta Her-2 pozitif. 5 hastaya sadece hormonoterapi başlanmıştı. 7 hastaya postoperatif kemoterapi, 4 hastaya neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştı. Mastektomize hastalarda(n=5); göğüs duvarı +/- lenf nodlarına 50 Gy/25 fraksiyon/5 hafta, meme koruyucu cerrahili hastalarda; 6 hastada meme+/- lenf nodlarına 50 Gy/25 fraksiyon/5 hafta ve tümör yatağına 10-16 Gy/5-7 fraksiyon/1-2 hafta boost, 1 hastada memeye 48 Gy/20 fraksiyon/4 hafta ve tümör yatağına 12.5 Gy/5 fraksiyon/1 hafta boost ve 1 hastada 48 Gy/18 fraksiyon/4 hafta ve tümör yatağına 16 Gy/6 fraksiyon boost adjuvan RT planlandı. Metastatik hastalara 20 Gy/5 fraksiyon/1 hafta palyatif RT planlandı(Tablo 1). Sonuçlar İlk COVID enfeksiyonu geçiren hasta 27 haziran 2020 tarihinde ateş ve boğaz ağrısı şikayeti olan meme kanseri hastasıydı. Diğer hastalarımız haziran(n=1), ağustos(n=2), eylül(n=1), ekim(n=3), kasım(n=5) ve aralık(n=4) 2020 tarihinde saptandı. Hastaların 8'i RT sırasında, 8'i radyoterapiden önce COVID-19 tanısı aldı. Radyoterapi sırasında enfekte olan hastaların tedavileri ortalama 10. fraksiyon sonrası (2-24 fraksiyon) ve ortalama 25 gün(21-44 gün) uzadı. Radyoterapi öncesi postoperatif radyoterapi planlanıp (n=3) enfekte olan hastalar ortalama 22 gün (14-30 gün) sonra tedaviye başlayabildiler. (Tablo 2). Kemik metastazlı 3 hasta RT öncesi tanı aldı ve ortalama 20 gün(14-30 gün) sonra tedaviye başladılar. RT'nin 18. fraksiyonunda enfekte olan 1 hasta (25 fraksiyon planlanmıştı) ve 27. fraksiyonunda (33 fraksiyon planlanmıştı) enfekte olan 1 hasta kalan tedavilerini istemediğinden tedaviye devam edilmedi. RT'nin 5. fraksiyonunda enfekte olan bir hastanın ise yaklaşık 4 ay sonra kalan tedavisini başka merkezde tamamladığı tespit edildi. Diğer hastalar (n=5) ise tedavilerini planlandığı gibi tamamladılar.

Tartışma:

Radyoterapi sırasında semptomatik olan(n=1) ve asemptomatik olup radyoterapi öncesi rutin bakılan Polymerase Chain Reaction(PCR) ile COVID-19 tanısı konan (n=8) toplam 9 hasta en çok kasım ve aralık 2020 aylarında tespit edildi (n=9). Bu tarihlerde daha sık görülmeye nedeni olarak, Türkiye'de yaşanan vaka sayısı artışı ve radyoterapi öncesi rutin PCR bakılması olduğu düşünüldü. Bu dönemde radyoterapi uyguladığımız hastaların %2.5'unda COVID-19 saptandı. Bu oran oldukça düşüktür ve aldığımız tedbirlerin etkili olduğu görülmüştür. Yapılan pandemi risk değerlendirmesinde hastaların dış teması olduğu tespit edilmiş, klinik içi bulaş görülmemiştir. Kemoterapi verilmeyen opere erken evre meme kanserli ve neoadjuvan kemoterapi sonrası opere olan lokal ileri meme kanserli hastalarda cerrahiden 1-2 ay sonra radyoterapi başlanmalıdır. Kemoterapinin postoperatif başlandığı meme kanserli hastalarda ise ameliyattan sonraki 7 ay içinde radyoterapiye başlanmalıdır(2). Radyoterapi öncesi PCR + çıkan ve postmastektomize kemoterapi alan bir hastamız 8 ay sonra, neoadjuvan kemoterapi sonrası opere olan 2 hastamız ise 2 ay sonra radyoterapiye başladı. Radyoterapi sırasında enfekte olanlar ise karantina süreleri ve iyileşmenin uzun sürmesi nedeniyle tedaviye ortalama 3 hafta (21, 21, 22, 24 ve 44 gün ara) sonra devam edebildiler. Tedaviye ara verdiğimiz hastalarda doz değişikliği yapılmadı. Tüm hastalara planlanan dozlarda tedavi uygulandı

Sonuç:

Salgın döneminde COVID-19 ile enfekte olan meme kanserli hastalara tavsiye edilen sürelerde radyoterapi başlanamadı ve tedavilere ara vermek zorunda kalındı. Bu nedenle bu hastaların takibinde daha dikkatli olunmalı; lokal nüks ve metastaz yönünden riskli hastalar olarak kabul edilmelidir.

Kaynaklar

1. Coles CE, Aristei C, Bliss J, Boersma L, Brunt AM, Chatterjee S, Hanna G, Jagsi R, Kaidar Person O, Kirby A, Mjaaland I, Meattini I, Luis AM, Marta GN, Offersen B, Poortmans P, Rivera S. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2020 May;32(5):279-281. doi: 10.1016/j.clon.2020.03.006. PMID: 32241520; PMCID: PMC7270774.
2. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacemi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. Crit Rev Oncol Hematol. 2009 Aug;71(2):102-16. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.09.002. Epub 2008 Oct 14. PMID: 18922700.

Yaş	Ort. 55 yaş (40-69)
Operasyon Tipi	Mastektomi (n=5) Meme Koruyucu Cerrahi(n=8)
Evreleme(TNM)	Evre 0 (n=1) Evre I (n=2) Evre II (n=6) Evre III (n=4) Evre IV (n=3)
Histopatoloji	İnvaziv meme karsinomu (n=9) İnvaziv lobuler karsinom (n=3) Medüller karsinom (n=3) Duktal karsinoma insitu (n=1)
Kemoterapi/Hormonoterapi	Postoperatif kemoterapi (n=7) Neoadjuvan kemoterapi(n=4) Hormonoterapi (n=5)
Radyoterapi Doz/ Fraksiyonizasyon/Süre	50 Gy/25 fx/5 hf (n=5) 50 Gy/25 fx/5 hf + 10-16 Gy/5-8 fx/2 hf (n=6) 48 Gy/20 fx/4 hf + 12.5 Gy/5 fx/1 hf (n=1) 48Gy/18 fx/4 hf + 16 Gy/6 fx/1 hf (n=1) 20 Gy/5 fx/1 hf (n=3)

Tablo 1. Hastaların Genel Özellikleri (n=16)

*fx:fraksiyon, hf:hafta, n:hasta sayısı, ort:ortalama

Radyoterapi sırasında PCR+	8 hasta
Radyoterapi öncesi PCR +	8 hasta
PCR+ zaman aralığı	Haziran 2020 1 hasta Ağustos 2020 2 hasta Eylül 2020 1 hasta Ekim 2020 3 hasta Kasım 2020 5 hasta Aralık 2020 4 hasta
Radyoterapi sırasında PCR+ gecikme süreleri	25 gün (21-44 gün) Ort. 10. fx sonrası(2-24 fx)
Radyoterapi öncesi PCR+ gecikme süreleri	22 gün (14-30 gün) post-op RT 20 gün(14-30 gün) palyatif RT

Tablo 2. COVID-19 Enfeksiyonunda Yaşanan Gecikmelerin Parametreleri (n=16 hasta)

*fx: fraksiyon, ort:ortalama

Malign Plevral Mezotelyoma: Tek Merkez Deneyimi

Erkan Erdur¹, Ahmet Özgen Yıldırım¹

1- Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü

Giriş:

Malign plevral mezotelyoma (MPM), plevral yüzeyin agresif malign tümörüdür. Asbeste çevresel ve mesleki maruziyet en sık nedendir. Asbest maruziyeti ile hastalığın ortaya çıkması arasındaki uzun latent dönem nedeniyle hastalarda tanı gecikmesi yaşanır. Tedavisiz MPM tanısı alan hastalarda beklenen ortalama sağkalım 4-12 ay arasındadır. Günümüzde ki kombine tedavi modaliteleri ve yeni tedavi ajanlarına rağmen hastaların çok küçük bir kısmında 5 yıllık sağkalım elde edilebilmektedir (1-3). Bizde bu çalışmamızda merkezimizde takip ve tedavi edilen 42 MPM tanısına sahip hastanın klinik, demografik, laboratuvar ve tedavilerine ait verileri derlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

2013-2021 yılları arasında Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde takip ve tedavi edilen 42 MPM tanısına sahip hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular:

Ortanca yaş 65 idi (aralık: 45-84). Hastaların 32 (% 76)'si erkek, 10 (% 24)'u kadındı. 38 (%90) hastanın bilinen asbest maruziyeti ve 35 (%83)'inin sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Tanı sırasında hasta evre 1 hastalığa sahip hasta yok iken, 9 (%21) hasta evre 2, 18 (%43) hasta evre 3, 15 (%36) hasta da evre 4 hastalığa sahipti. Patolojik tanılarına bakıldığında 20(%48) hasta epitelioid, 10 hasta (%24) sarkomatoid, 2 (%4) hasta desmoplastik, 10 (%24) hasta ise alt grup belirlenemeyen MPM tanısına sahipti. Hastalık yerleşimine bakıldığında 24(%57) hasta sağ torasik yerleşimli hastalığa sahipken 16 (%39) hasta sol torasik yerleşimli idi. İki (%4) hasta ise bilateral hastalığa sahipti. 34(%81) hastada plevral effüzyon mevcut iken 8(%19) hastada plevral effüzyon yoktu. En sık başvuru nedeni nefes darlığı idi ve 31 (%74) hastada mevcuttu. Hastaların 28 (%67) inde göğüs ağrısı mevcuttu . Başvuru sırasında 3(%7) hastanın performans skoru :ECOG 0 iken 20(%48) hastanın performans skoru :ECOG 1, 17(%41) hastanın performans skoru :2, 2 (% 4) hastanın performans skoru :3-4 idi

Evre 2 de yer alan 9 hastanın 5 (%56)'ine upfront cerrahi uygulanırken 1(%11) hasta indüksiyon cisplatin-pemetrexed kemoterapisi sonrası opere edildi. Hastaların 5(%56)'ine plörektomi ve dekortikasyon uygulanırken 1 (%11) hastaya ekstraplevral pnömonektomi uygulandı. Evre 2'deki 3(%33) hasta ise komorbid hastalıkları nedeniyle inoperabl kabul edilip sistemik emoterapi uygulandı. Upfront cerrahi uygulanan hastaların tümüne adjuvan cisplatin pemetrexed kemoterapisi verilirken 3(%50) hastaya kemoterapi sonrası hemitorasik radyoterapi uygulandı. Cerrahi tedavi uygulanmış hastalarda median progresyonsuz sağkalım (PS) 27,3 (aralık 12-66) ay idi. Hastalardan 3'ü halen nüks olmadan kontrollere devam etmektedir.

Evre 3 ve 4 de yer alan hastaların hiçbirine cerrahi tedavi uygulanamadı. Cerrahi sonrası nüks metastaz gelişen, tanı sırasında rezeke edilemeyen veya metastatik 39 hastanın 17(%44)'si birinci basamak tedavi olarak cisplatin-pemetrexed, 5(%13)'i cisplatin-pemetrexed-bevacizumab, 4(%10)'ü karboplatin-pemetrexed, 8(%21) hasta tek ajan pemetrexed tedavisi alırken, 5(%12) hasta ise yaşı, performans skoru ve komorbiditeleri nedeniyle kemoterapi tedavisi alamadı. Tedavi alamayan grubun median genel sağkalımı 4.3 aydı (aralık 2.1-7.3 ay). Cisplatin - pemetrexed kombinasyonu ile elde median progresyonsuz sağkalım 7,8 (aralık:4-11,3) ay idi. Cisplatin-pemetrexed-bevacizumab kombinasyonu alan grupta median PS:9,8 (aralık: 5.3-12,3) ay tek ajan pemetrexed tedavisi alan hastalarda ise PS :6,3(Aralık 3,2-8,4) ay idi.

2.Basamak tedaviye ulaşan 21 hastanın 13 (%64)'üne gemsitabin tedavisi 2 (%9) hastaya gemsitabin vinorelbin kombinasyonu, 2(%9) hastaya vinorelbin tedavisi verildi. 4(%18) hasta ise performans skoru nedeniyle kemoterapi alamadı. Gemsitabin tedavisi ile median PS: 3,8 (aralık 1,5-7,3) ay iken, gemsitabin-vinorelbin alan hastalarda median PS:4,9 (aralık: 2,8-8,7) , vinorelbin alan hastalarda PS :3,2 (aralık 2,3-6,7) ay idi.

3.Basamak tedaviye ulaşan 8 hastadan 3(%37)'ü vinorelbin tedavisi alırken, 2(%25)si gemsitabin tedavisi aldı. Üçüncü basamakta gemsitabin ile elde edilen ps :2,4 (aralık 1,5-3,6), vinorelbin ile elde edilen PS:2,2 (aralık 1,1-3,2) ay idi.

Tüm hastalar dahil edildiğinde median genel sağkalım 12,3 (aralık 2,1-66) ay, 2 yıllık sağkalım %11,9,5 yıllık sağkalım %4,7 idi.

Sonuç:

MPM nadir görülen sinsi ilerleyen bir kanser türüdür. Türkiye'de özellikle bazı kırsal bölgelerde asbestli toprağın yalıtım malzemesi olarak kullanımı nedeniyle görülme sıklığı bölgeler arasında değişkenlik göstermektedir(4) Asbest'in 1980'lere kadar yaygın kullanımı ve mezotelyoma gelişimi için mesleki temasta latent sürenin 30-40 yıl olması dikkate alındığında, endüstrileşmiş ülkelerde mezotelyoma insidansının 2020 - 2030 yıllarında en üst değere ulaşp, sonra yavaş yavaş azalması, 2050'den sonra genel insidansa yaklaşılarak önemli bir sorun olmaktan çıkması öngörülmektedir(5) Günümüzde MPM tedavisinde yeni tedavi ajanları kullanılmaya başlansa da, tedavi konusunda gelişmeler yavaş ilerlemekte ve hastalarda elde edilen genel sağkalım 6 ila 18 ay arasında değişmektedir(6).Hastalarımız da elde edilen 12,3 aylık median genel sağkalım da literatürü destekler niteliktedir. Her ne kadar MPM hastalarında 5 yıllık sağkalım oranları oldukça düşük olsa da erken tanı ve multimodaliter tedavi yaklaşımları ile uzun süreli sağkalım elde edilebilmesi mümkündür.

Anahtar kelimeler: Mezotelyoma, Cisplatin, Pemetrexed, Bevacizumab,Gemsitabin

	Hasta Karakteristikleri	n	%
Cinsiyet	Erkek	32	76
	Kadın	10	24
Yaş	Erkek	63 (aralık 45-84)	
	Kadın	67 (aralık 49-78)	
Sigara	Var	35	83
	Yok	7	17
Asbest Maruziyeti	Var	38	90
	Bilinmiyor	4	10
Performans Skoru	ECOG 0	3	7
	ECOG 1	20	48
	ECOG 2	17	41
	ECOG 3-4	2	4
Histolojik Subtip	Epiteloid	20	48
	Sarkomatoid	10	24
	Desmoplastik	2	4
	Belirlenemeyen	10	24
Evre	Evre 1	-	-
	Evre 2	9	21
	Evre 3	18	43
	Evre 4	15	36
Yerleşim	Sağ Torasik	24	57
	Sol Torasik	16	39
	Bilateral	2	4
Plevral Effüzyon	Var	34	81
	Yok	8	19
Şikayet	Nefes Darlığı	31	74
	Göğüs Ağrısı	28	67
Cerrahi	Evet	6	14
	Hayır	36	86
Radyoterapi	Evet	3	7
	Hayır	39	93
1.Basamak Tedavi	Cisplatin-Pemetrexed	17	44
	Karboplatin-Pemetrexed	4	10
	Cisplatin-Pemetrexed-Bevacizumab	5	13
	Pemetrexed	8	21
2. Basamak Tedavi	Gemsitabin	13	64
	Gemsitabin-Vinorelbin	2	9
	Vinorelbin	2	9
3.Basamak Tedavi	Gemsitabin	3	37
	Vinorelbin	2	25

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Kaynaklar

- 1-Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2010; 35: 479-495.
- 2-Roe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. Eur Respir Rev 2015;24:115-31.
- 3- Jaklitsch MT, Grondin SC, Sugarbaker DJ. Treatment of malignant mesothelioma. World J Surg 2001;25:210-7.
- 4-Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Onder U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. Chest 2002; 122: 2224-29
- 5-Carbone M, Ly BH, Dodson R F, et al . Malignant mesothelioma: Facts, myths, and hypotheses. J Cell Physiol 2012; 227: 44-58.
- 6- Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR et al. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. CA Cancer J Clin. 2019;69(5):402. Epub 2019 Jul 8.



Onkoloji Hasta Ve Hasta Yakınlarının Manevi İhtiyaçlarının Belirlenmesi

Funda Eldemir

1- Ankara Üniversitesi İlahiyat Fakültesi / Din Psikolojisi Anabilim Dalı/ Doktora /Ankara

Amaç:

Kanser tanısı insanlarda belirsizlik, ağrı ve acı içinde ölümü düşündüren, suçluluk, terk edilme, karmaşa, panik ve kaygı uyandıran bir süreçtir. Hasta ve hasta yakını için kanser tedavi ve bakım süreci yaşamlarının bütün yönlerini etkileyen fiziksel, psikolojik, manevi pek çok ihtiyaçları barındırmaktadır. Bu araştırmanın amacı, beden, zihin ve psikolojik sağlığın dengesini merkeze alan manevi bakım uygulamaların gerçekleştirilmesi için hasta ve hasta yakınlarının manevi ihtiyaçlarını belirlemektir.

Yöntem:

Araştırmanın örneklemi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji bölümünde de yatan 11 hasta ve 15 hasta yakınıdır. Kanser hasta ve hasta yakınlarının manevi ihtiyaçlarının tespit etmede karma yöntem kullanılmıştır. Hasta ve hasta yakınlarına uygulanan Tanrı algısı ölçeği, kısa semptom envanteri sonuçları nicel veri analizleri elde edilmiştir. Diğer yandan fenomenolojik araştırma kapsamında hazırlanan ikili görüşmeler ve tema odaklı toplantılardan nitel veri analizleri elde edilmiştir. Bu veriler kullanılarak hasta ve hasta yakınlarının manevi ihtiyaçları belirlenmiştir.

Sonuç:

Hasta ve hasta yakınları anlamlı şekilde Tanrı'ya korku yönelimidir. Korku yönelimli Tanrı algısında "Cezalandıran, Affetmeyen, Uzak, Korkutucu Tanrı ile ilgili ifadeler anlamlı çıkmıştır. Kısa semptom envanteri sonuçlarında ise kendini gergin ve tedirgin hissetme anksiyete boyutu gelecekle ilgili umutsuzluk depresyon boyutu suçluluk duyguları olumsuz benlik anlayışı baygınlık baş dönmesi bir şeyleri kırma isteği anlamlı çıkmıştır. İkili görüşmeler ve tema odaklı toplantıların verilerinin nitel analizleriyle de bu bulgular desteklenmiştir. Hastalık öncesi dönemde alma verme dengesi olmadığı, sabır tahammül, özveri fedakârlık ayırımı yapılamadığı, duygusal ihtiyaçların karşılanmadığı olumsuz düşüncelerin ve şikâyet tutumunu hâkim olduğu özellikle de hastaların sorunlarını içe atıp biriktirdikleri gözlenmiştir.

Manevi ihtiyaçlar sevgi, olumlu düşünme, şükür, anlamlandırma, umut, sabır-tahammül ayırımı, aşkınlık, özveri-fedakârlık ayırımı, affetme, tevekkül ve şefkat gibi değerler olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kanser Hastası; Hasta Yakını, Manevi İhtiyaçlar

Objective:

Diagnosis of cancer is a process that makes people think of death with uncertainty, pain, guilt, abandonment, confusion, panic and anxiety. Cancer treatment and care process for patients and their relatives includes many physical, psychological and spiritual needs that affect all aspects of their lives. The aim of this study is to determine the spiritual needs of patients and their relatives for the realization of spiritual care practices that center the balance of body, mind and psychological health.

Method:

The sample of the study, consists of 11 patients and 15 relatives of patients hospitalized in Dr. Abdurrahman Yurtaslan the Hematology Department of Ankara Oncology Training and Research Hospital. The mixed method was used to determine the spiritual needs of cancer patients and their relatives. Quantitative data analysis was performed with the God perception scale applied to the patients, their relatives and the results of the brief symptom inventory. On the other hand, qualitative data analyzes were obtained from bilateral interviews and theme-focused meetings prepared within the scope of phenomenological research. The spiritual needs of patients and their relatives were determined using these data.

Conclusion:

The perception of God by the patients and their relatives is significantly fear-oriented towards God. In the fear-oriented perception to God, the statements about "Punishing, Unforgiving, Distant, Frightening God" have been found to be meaningful. In the short symptom inventory results, feeling tense and anxious, anxiety dimension, hopelessness about the future, depression dimension, guilt feelings, negative self-perception, fainting dizziness and desire to break something were found to be significant. These findings were also supported by qualitative analysis of data from bilateral interviews and theme-focused meetings. There was no balance between giving and taking in the pre-illness period; It has been observed that patience, endurance, self-sacrifice cannot be distinguished, emotional needs are not met, negative thoughts and complaints prevail, and especially patients' problems are accumulated. Spiritual needs have been determined as values such as love, positive thinking, gratitude, interpretation, hope, patience-tolerance distinction, transcendence, self-sacrifice, forgiveness, trust and compassion.

Keywords: Cancer Patient; Relative of the Patient, Spiritual Needs

Covid-19 Pandemisinin Cerrahi Operasyonlar Üzerine Etkisi

Gamze Kızıltan¹, Bilge Kağan Çetin Tümer¹, Onur Can Güler¹, Cihangir Özasan²

1- Genel Cerrahi Kliniği, SBU Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Hastanesi, Ankara, Türkiye

2- Cerrahi Onkoloji Kliniği, SBU Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Hastanesi, Ankara, Türkiye

Giriş:

COVID-19 pandemisi, tüm dünyada ve ülkemizde sağlık hizmetlerinde ciddi değişiklikler ve sorunlara sebep oldu. Hastanemiz temiz hastane olarak hizmet vermesine rağmen, elektif cerrahi operasyonların ertelenmesi ve hasta başvuru sayılarında azalma operasyon çeşitliliği ve sayılarında değişikliklere yol açmıştır. Bu çalışmada, hastanemiz genel cerrahi ve cerrahi onkoloji kliniğinde uygulanmış operasyonların sayı ve çeşitliliği üzerine etkisi araştırılmıştır.

Materyal ve Metod:

Çalışmamızda son iki yıl içerisinde hastanemiz genel cerrahi ve cerrahionkoloji kliniğinde yapılan operasyonlara ait veriler retrospektif olarak derlendi. Pandemi başlangıcından bu yana geçen yaklaşık bir yıllık süre içerisinde yapılan operasyon sayısı, bir önceki yıl ile karşılaştırıldı. Pandemi dönemi (1 Mart 2019- 28 Şubat 2020) ve pandemi öncesindeki dönem (1 Mart 2020 -28 Şubat 2021) tarihleri arasındaki dönem değerlendirildi.

Sonuçlar:

Pandemi döneminde yapılmış toplam ameliyat sayısı 2477 olarak belirlenirken, pandemi öncesi dönemdeki ameliyat sayısı 3786 idi. Pandemi döneminde yapılan ameliyat sayılarında genel bir düşüş göze çarpmakla birlikte, gruplandırılmış operasyon çeşitlerine göre farklılıklar Tablo-1'de açıklanmıştır. Pandemi döneminde acil ve malign nedenler ile operasyonlar yapılabildiğinden, benign operasyon sayısında belirgin azalma göze çarpmaktadır. Ayrıca diğer tüm vaka sayılarındaki azalmanın tersine, pandemi döneminde yapılan appendektomi sayısında artış olduğu gözlenmektedir.

Tartışma ve Sonuç:

Hastanemiz temiz hastane sınıfında hizmet vermesine rağmen, başvuru sayılarında azalma, günlük operasyon sayılarında kısıtlama, acil ve malignite dışındaki operasyonlardaki kısıtlamalar nedeni ile genel cerrahi klinikleri operasyon sayılarında belirgin azalmalar dikkati çekmektedir.

Appendektomi sayısındaki artış, erken dönemde pandemi hastanelerinden sevklerin artışına bağlanabilir.

Pandemi döneminde hastanelere ayaktan başvuru sayılarında belirgin bir düşüş yaşandı. Bu durum malign hastaların tanısında ve tedavisinde gecikmelere neden olmuş olabilir.

Tablo 1:

	1 Mart 2019 - 28 Şubat 2020	1 Mart 2020 - 28 Şubat 2021
Meme cerrahisi	1426	925
Tiroid - paratiroid	255	126
Fıtık	495	156
Ösofagus - Mide	172	97
Kolorektal	327	292
GIS diğer	184	176
Kolesistektomi	409	214
Appendektomi	115	187
Diğer	397	304
TOPLAM	3786	2477

Cyberknife İle Stereotaktik Radyoterapi Uygulanan Vestibüler Schwannom Tanılı Hastalardaki Tedavi Sonuçlarımız

Gülçin Ertaş

1-S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Amaç:

Stereotaktik radyoterapi uygulanan vestibüler schwannom tanılı hastalardaki tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem:

Ocak 2015- Ağustos 2020 tarihleri arasında Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde 13 hastaya vestibüler schwannom tanısı ile Cyberknife cihazı kullanılarak 3-5 fraksiyonda stereotaktik radyoterapi uygulanmıştır. Tedavi öncesi operasyon uygulanan hasta sayısı 1'dir .Tedavi bitiminden sonra hastalar 3-6 ayda bir beyin MRG istenerek kontrole çağırılmışlardır.

Bulgular:

Hastaların 8'i kadın, 5'i erkektir. Median yaş 65'tir (min.41- max.94) . Median takip süresi 36 aydır(min.8 – max.60).

Hastalığın başlangıç yakınması sıklıkla kulakta çınlama, işitme kaybı, denge kaybı ve baş dönmesidir. Bunlara ek olarak bir hastada başağrısı, iki hastada ise fasial paralizi görülmüştür.

Median doz 25 Gy (min. 21-max.25), median prescribed isodose %83'tür(min. % 80-max. %86). Median tümör volümü 4.1 cc (min 1.2-max. 19.9 cc), median kohlea dozu 7.8 Gy 'dir (min.4 – max.17.8

Takipte 1 hastada radyolojik olarak tümör volümünde %40 , 3 hastada ise %20-25 oranında küçülme saptanmıştır. Diğer 9 hastada ise tümör boyutu stabil olarak seyretmiş olup progresyon saptanmamıştır. Hastaların hiçbirinde radyoterapiye sekonder işitme kaybı gözlenmemiştir.

Sonuç:

Fraksiyone stereotaktik radyoterapi vestibüler schwannom gibi kritik lokalizasyonlu benign tümörlü hastalarda lokal tümör kontrolü ve radyoterapiye bağlı geç yan etkiler açısından etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir.

Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) Hastalarda Krizotinib Tek Merkez Deneyimi

İbrahim Karadağ¹, Berna Öksüzoğlu¹

1- Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Giriş ve Amaç:

Akciğer küçük hücreli dışı adenokarsinom hastalarında Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) %5, ROS-1 ise %1-2 oranında pozitifliği saptanmaktadır. Genellikle sigara öyküsü olmayan, daha genç ve adenokarsinom histolojisine sahip hastalarda görülmektedir. Bu çalışmada Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ve ROS-1 pozitif metastatik KHDAK tanılı hastalarda tek merkezde krizotinib etkinlik ve güvenlik verisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Metod:

2016-2019 yılları arasında SBÜ, Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde takip edilen metastatik KHDAK'lı krizotinib kullanan 21 hastanın verileri elektronik kayıt sistemi ve hasta dosyaları taranarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, performans skorları, tanı ve nüks tarihleri, tedavi şekilleri, tedavi süreleri, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri, progresyon zamanları, son kontrol ve ölüm tarihleri hastane dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Hastaların her kürde kan sayımları ile hematolojik toksisiteyi ayrıca diğer toksisitelerin takibi yapıldı.

Bulgular:

20 hasta ALK+ metastatik KHDAK ve 1 hasta da ROS1+ metastatik KHDAK nedeniyle krizotinib kullanmıştı. 12 kadın (%57.1) toplam 21 hastanın medyan yaşı 56 (39-69) idi. Hastalarımızın krizotinib altında medyan takip süresi 14.5 aydı (0-56 ay). Tanıda %85 hasta metastatik evredeydi. Tanı anında hastalarda; %30 (n= 6) beyin, %35 (n= 7) akciğer, %20 (n= 4) kemik ve %5 (n= 1) karaciğer metastazı vardı. Krizotinib 6 hastada birinci basamakta, 10 hastada ikinci basamakta, 4 hastada üçüncü basamakta, 1 hastada da altıncı basamakta kullanılmıştı. Krizotinib yanıtı değerlendirildiğinde; %75 (n= 15) kısmi yanıt, %5 stabil hastalık, %10 progresif hastalık saptandı. ECOG PS 3 olan ve 1 haftadan daha kısa süre krizotinib kullanan 2 hasta eksitus olduğu için yanıt değerlendirilemedi. Krizotinib ile medyan progresyonsuz sağ kalım (PFS) 13 ay (3.7-22.2 ay), genel sağkalım (OS) 14 ay (0-43.2 ay) idi. Hastaların krizotinib altında progresyon yerleri değerlendirildiğinde; 6 hastada (%30) SSS, 4 hastada (%20) akciğer ve bir 1 hastada (%5) karaciğer progresyonu mevcuttu. Santral sinir sistemi (SSS) progresyonu olan hastaların birinde aynı zamanda kemik metastaz progresyonu da mevcuttu.

Krizotinib kullanımı ile 17 hastada (%80.9) herhangi bir grade yan etki izlendi. Ciddi (grade 3/4) toksisite 7 hastada (%33.3) görüldü. 3 hasta krizotinib tedavisinin ilk haftasında kaybedildi. Bu hastalardan 2'sinin performans skoru kötü olup ölüm nedeni krizotinibe bağlanmazken, ROS1+ metastatik KHDAK'lı hasta krizotinibe bağlı pnömonit nedeniyle kaybedildi. 3 hastada karaciğer toksisitesi nedeni ile doz azaltımı yapılmıştı. 1 hastada doz azaltılmasına rağmen devam eden grade 3 karaciğer toksisitesi nedeni ile, diğer bir hastada ise pnömonit nedeni ile krizotinib tedavisi kesildi. 2 hastanın pnömoni nedeni ile yoğun bakım yatışı yapıldı. 2 hastada (%9.5) derin ven trombozu gelişti. 2 hastada hipotiroidi, 1 hastada hipertiroidi gelişmişti. En sık grade 1/2 yan etkiler; halsizlik (n=5, %23.8), iştahsızlık (n=3, %14.2), ishal (n=2, %9.5), karaciğer toksisitesi (n=1, %4.8), konstipasyon (n=1, %4.8), bulantıkusma (n=1, %4.8) idi. En sık ciddi (grad 3/4) yan etkiler ise; karaciğer toksisitesi (n=3, %14.3), enfeksiyon (pnömoni, n=2, %9.5), halsizlik (n=1, %4.8) idi.

Sonuç:

Çalışmada medyan PFS 13 ay iken medyan OS 14 ay idi. Hastaların yalnızca %28.5'i krizotinibi 1. basamakta alırken %71.5'i 2. basamak ve sonrasında almıştı. Literatürde krizotinibin 1. basamak çalışmasında PFS 10.9 ay iken 2. basamak ve sonrası için yapılan çalışmada ise 7.7 ay PFS avantajı sağladığı gösterilmişti. Hastaların krizotinib aldığı tedavi basamaklarının heterojen olması, hasta sayısının az olması ve medyan takip süresinin de görece kısa olması nedeniyle PFS açısından literatüre göre farklılık ortaya çıktığı düşünüldü. Hastaların çalışmada objektif yanıt oranları literatürle benzer oranlarda idi (%75 vs %74). Literatür ile benzer olarak, metastatik ALK+ KHDAK'lı hastaların önemli kısmında (%30) tanı anında SSS metastazı saptanmış olup krizotinib tedavisi sırasında da benzer oranda hasta SSS progresyonu göstermiştir. Yan etki profilleri açısından değerlendirildiğinde krizotinib ilişkili karaciğer toksisitesi tedavi modifikasyonunda en önemli neden iken, hipotiroidi ve görme bozuklukları literatüre göre daha az oranda izlenmiştir.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Yapılan Meme Kanserli Hastalarda Sentinel Lenf Nodu Metastazini Etkileyen Faktörler

Mehmet Furkan Sağdıç¹, Cemil Yüksel¹, Serdar Çulcu¹, Bülent Aksel¹, Cihangir Özasan¹, Suat Kutun, Lütfi Doğan¹

1- Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

Amaç:

Çalışmanın amacı güncel tümör biyolojik özellikleri ve hastalara ait faktörlerin ışığında doğrudan ve neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi yapılan ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) uygulanan hastalarda sentinel lenf nodu metastazına etkili faktörlerin araştırılmasıdır. Bu şekilde sentinel lenf nodu biyopsisi gereği olmayacak bir grup hastanın belirlenebilmesi için yapılacak çalışmalara ışık tutmak hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya 01.01.2017-01.08.2019 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle opere edilen ve sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 1050 hasta dahil edildi. Hastalar doğrudan cerrahi grubu (900 hasta) ve neoadjuvan kemoterapi grubu (150 hasta) olmak üzere 2 grupta incelendi. Hastaların yaş, menstruel durumu, meme tarafı, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümörün histolojik alt tipi, grade; ER, PR, CERB-2, Ki-67 durumu; luminal subtipi, lenfovasküler invazyon durumu, SLNB lenf nodu sayısı, SLNB durumu, SLNB metastatik lenf nodu sayısı, aksiller diseksiyon durumu incelendi. Tüm hastalarda SLNB kombine yöntem ile yapıldı. Hastalar SLNB(-) ve (+) gruplara ayrıldı. Grupların ortalama değerlerinin kıyaslanması için Student-t test kullanıldı. Sentinel lenf nodu metastazına (SLNM) etkili faktörlerin araştırılması için univaryant analizler Fisher exact test ya da Ki-kare test kullanılarak yapıldı. Bu analizlerde SLNM ile ilişkili bulunan parametreler için lojistik regresyon ile çok değişkenli testler yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Hazard ratio (HR) ve %95 güven aralıkları [confidence intervaller (CI)] belirlendi. Analizler için SPSS v.19.0 Software (SPSS, Chicago, IL, <http://www.spss.com>) programı kullanıldı.

Bulgular:

Doğrudan cerrahi grubunda çok değişkenli analizler yapıldığında Grade III özellik, lenfovasküler invazyon (LVI), Her2(+) ve üçlü negatif biyolojik alt tipler SLNM'ye etkili faktörler olarak belirlenmiştir. LVI, SLNM için en önemli risk faktörü olarak karşımıza çıkmıştır [OR: 7.23 (%95 CI:3.09-9.32)]. Neoadjuvan kemoterapi (NAK) grubunda ise 150 hasta yer aldı. Çok değişkenli analizlerde, neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik nod pozitifliği [Pre-NAK cN(+)] ve luminal A alt tip olması etkili faktörler olarak karşımıza çıkmıştır.

Sonuç:

Sentinel lenf nodu metastazına etkili faktörlerin bilinmesi, doğrudan ya da neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi yapılacak hastaların girişim türü, rekonstrüksiyon ve radyoterapi planlaması için ipuçları verebilir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Sentinel lenf nodu, Sentinel lenf nodu biyopsisi, Sentinel nod metastazı.

Covid-19 Enfeksiyonu Sırasında Alectinib Tedavisi

Mehmet Hadi Akkuş, Mutlu Doğan, Ömür Kaman

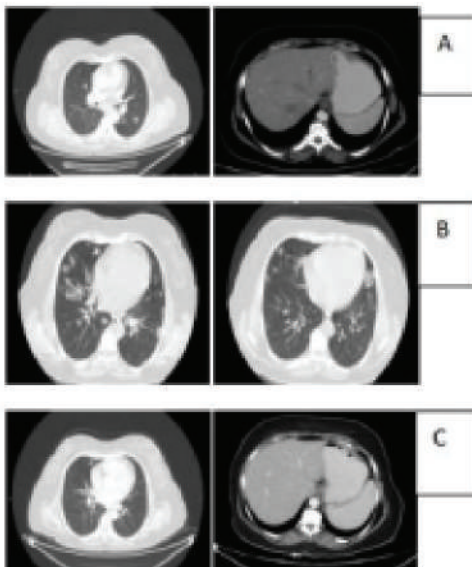
Giriş:

Aralık 2019 Çin'de ilk Covid 19 vakalarının rapor edilmesinin üzerinden çok geçmeden Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü Covid 19'u pandemi olarak kabul etti. (1,2). Bir yılı aşkın deneyimiz, bize Covid 19'un hematolojik kanserler ve akciğer kanseri başta olmak üzere kanser hastalarında insidansının ve hastalığı ağır geçirme riskinin artmış olduğunu gösterdi (3,4). Kanser tedavilerinin ek olarak getirdiği risk nedeniyle bu süreçte kanser tedavilerinin değişmesi veya geciktirilmesi gündeme geldi. Ancak akciğer kanseri gibi hızlı progresyona eğilimli kanserlerde bu gecikmeler, hastalık progresyonuna neden olabilmektedir. Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısıyla birinci basamakta alectinib tedavisi alan ve aktif Covid enfeksiyonu sırasında alectinib tedavisine devam eden bir vaka sunacağız.

Vaka:

47 yaşında kadın hasta, evre 4 anaplatik lenfoma kinaz (ALK) pozitif akciğer adenokarsinom tanısı ile birinci basamakta alectinib ile tedavi edilen hasta 8 Ekim 2020'de acil servise dispne, miyalji, öksürük ve ateş (38,5 C) şikayeti ile başvurdu.

Hastaya alectinib tedavisi 3 ekim 2020'de başlanmıştır.tedavi başlangıcından 2 gün sonrasında beyin metastazlarına yönelik radyoterapi başlandı. Hastane başvurusunda yapılan Covid 19 boğaz sürüntü testi pozitif gelen hastanın; laboratuvar testlerinde orta düzeyde lökositoz ve hafif düzeyde CRP artışı görüldü. Toraks BT'de Covid 19 ile uyumlu subplevral buzlu cam dansitesinde lezyonları görüldü. Covid 19 tanısı konulan hastaya favipiravir başlandı. Hasta 1 gün hastanede takip edildikten sonra reçete verilerek, alectinib tedavisi ve radyoterapinin kesilmesi önerilerek taburcu edildi. Ancak 17 Ekim 2020'de Covid 19 tedavisi biten ve sürüntü testi Covid 19 açısından negatif raporlanan hastanın ; Covid 19 tedavisi sırasında da alectinibe devam ettiği anlaşıldı. Ancak hasta bu süreçte herhangi bir yan etki tariflemeydi. Sonrasında hastanın beyin radyoterapisine devam edildi. Toplamda 10 gün RT verildi. 3 ay alectinib tedavisi sonrası yapılan görüntüleme tetkiklerinde Covid 19 bulgularının kaybolduğu, akciğer ve metastatik bulgularının gerilediği görüldü.



A) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı anındaki BT'ler. B) Covid 19 sırasında çekilen BT'ler . (C) 3 aylık alectinib sonrası BT'leri

BT =Bilgisayarlı tomografi; COVID-19 = coronavirus disease 2019; KHDAK = küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Tartışma:

Bu vaka, bildiğimiz kadarıyla ileri evre KHDAK tanısı ile alectenib başlanan ve Covid 19 sırasında alectinibe devam eden ilk vaka olma özelliği taşımaktadır. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) uygun hastalarda sıklıkla kullanılan ajanlardır. Son çalışmalar,TKİ'lerin Covid 19 pandemisi sırasında uygun hastalarda öncelikle değerlendirilmesi gerektiğini ve bu dönemde ertelenmesi gerektiğini belirtmektedir (5). Ancak TKİ'lerin Covid 19 hastalığı sırasında devam edilmesi ile ilgili yeterli veri yoktur.

Bu kararın hasta bazlı verilmesi gerekmektedir. Covid 19'un akciğer kanseri hastalarında daha ağır seyrettiği ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, alectinib alan hastalarda hastalık seyrinin daha hafif olduğu ile ilgili yayınlar da mevcuttur. Yakın zamanda, Leonetti ve ark.ları 62 yaşında radyolojik bulguları Covid 19 için şüpheli olan ancak sürüntü testi negatif olan bir vaka rapor etti. Bu vakada hafif semptomlar nedeniyle alectinib tedavisine devam edilmiş ancak antiviral tedavi verilmemişti. (6). Diğer bir vakada ise; 69 yaşında Covid 19 sürüntü testi pozitif olan ağır hastalık nedeniyle alectinib tedavisi kesilen hastanın Covid 19'u daha hafif atlattığı rapor edildi. Yaklaşık 20 gün alectinib kesilmesinin ise hastalık progresyonu oluşumadığı da belirtilmişti. (7). Eğer alectinib hafif ve orta düzeyde covid 19 hastalığı sırasında tedaviye devam edilecekse antiviral tedavi ile etkileşimine dikkat etmek gerekmektedir. Bizim vakamızda başlanan favipiravirin CYP3A4 üzerine belirgin inhibitör etkisinin olmaması ilaç etkileşimini engellemiş olabilir (8). Bizim vakamız ve önceki vakalar, alectinib tedavisinin hafif ve orta düzey Covid 19 hastalığı sırasında devam edilebileceğini göstermektedir. Ancak ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunması gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. WHO. Novel coronavirus—China. Jan 12, 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (accessed Feb 12, 2020).
2. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. Published March 12, 2020. Accessed April 17, 2020. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>.
3. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS et al; Quantin Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. Lancet Respir Med 2020 Published Online December 17, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30527-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30527-0).
4. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled MetaAnalysis. JCO Glob Oncol. 2020;6:557. doi: 10.1200/GO.20.00097.
5. Dingemans AC, Soo RA, Jazieh AR et al: Treatment Guidance for Patients With Lung Cancer During the Coronavirus 2019 Pandemic Journal of Thoracic Oncology Vol. 15 No. 7: 1119–36
6. Leonetti A, Facchinetti F, Zielli T et al: COVID-19 in lung cancer patients receiving ALK/ROS1 inhibitors. Eur J Cancer. 2020 Jun; 132: 122–124. Published online 2020 Apr 23. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.004
7. Montrone M, Catino A, Vincenzo O et al: Favourable outcome of coronavirus disease 2019 in a patient with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer receiving alectinib. Eur J Cancer. 2020 Oct; 138: 109–112. Published online 2020 Aug 11. doi: 10.1016/j.ejca.2020.07.030
8. SURMELIOGLU N, DEMIRKAN K: COVID-19 Drug Interactions. J Crit Intensive Care 2020;11(Suppl. 1):43–45 <https://doi.org/10.37678/dcybd.2020.2409>

Postmastektomi Lenfatik Bölge Radyoterapisinde Etkilenen Klavikula ve Kot (1.2.3.ve 4. Kot) Dozlarının Değerlendirilmesi

Muzaffer Bedri Altundağ, Tuğba Ulu

1-S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Amaç:

Meme kanseri postoperatif adjuvan radyoterapisinde tedavi alanına giren kemik dozları göz ardı edilmektedir. Bu çalışma ile postmastektomi lenfatik bölge radyoterapisinde klavikula ve ilk 4 kotun aldığı dozlar ve patolojik kırık gelişme riskini değerlendirmek istedik.

Materyal ve Metod:

Meme kanseri tanısı ile postmastektomi adjuvan radyoterapi uyguladığımız 15 hastanın supraklavikular fossa(SKF) ve aksilla lenf nodu bölgesi (level 1,2,3) içinde kalan klavikula ile 1.2.3. ve 4. Kot konturlanıp aldığı dozlar hesaplandı. Radyoterapi planlamada: Varian Rapid Arc cihazı, Eclipse Tedavi Planlama Sistemi kullanıldı. Lenf nodu bölgesine; ön-arka oblik alan, göğüs duvarına; Field in Field (FIF) tekniği tanjansiyel günlük 200 cGy'lik fraksiyonlar ile toplam 5000 cGy radyoterapi uygulandı. Tedavi planlarından konturlanan her kemiğin volümü (cc), minumum, maksimum, mean dozları (cGy), 40 Gy doz alan (V40) kemik volüm yüzdesi (%) hesaplandı. Hastaların yaşı, menapoz durumu, tümör özellikleri, sistemik tedavileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Sonuçlar:

Ortalama yaşı 54 (38-87) olan hastaların 10'u postmenapozal, 5'i premenapozal idi. 10 hasta sol meme, 5 hasta sağ meme yerleşimli idi. 13 hastada invaziv meme karsinom, 2 hastada invaziv lobuler karsinom patolojik tanısı vardı. 5 hasta evre 2B, 5 hasta evre 3A, 4 hasta evre 3B, 1 hasta evre 3C idi. 11 hasta hormon pozitif, 4 hasta Her-2 pozitif idi. 10 hastaya postoperatif, 5 hastaya preoperatif kemoterapi uygulanmıştı. 11 hasta hormonoterapi alıyordu. 11 hastanın SKF ve tüm aksillar bölgesine (Level 1,2,3), 4 hastanın SKF ve level 3 aksilla bölgesine 5000 cGy radyoterapi uygulanmıştı (Tablo 1).

Lenf nodu bölgesinin sınırları superiorda krikoid kırık, inferiorda 2.-3. kotlar arası, medialde orta hatta, lateralde level 1 aksillayı kapsayacak şekilde idi (Şekil). Konturlanan ortalama kemik volümleri: klavikula; 23.4 cc, 1. kot; 7.9 cc, 2. Kot;10.2 cc, 3. Kot;13.6 cc, 4. Kot; 16.3 cc idi. Ortalama minumum dozlar: klavikula; 793 cGy, 1. kot; 2683 cGy, 2. Kot;3139 cGy, 3. Kot;570 cGy, 4. Kot; 264cGy idi. Ortalama maksimum dozlar: klavikula; 5525 cGy, 1. kot;5273 cGy, 2. Kot;5238 cGy, 3. Kot;5389 cGy, 4. Kot;5421cGy idi. Ortalama mean dozlar: klavikula;4514cGy, 1. kot;4868 cGy, 2. Kot;4921 cGy, 3. Kot;4299 cGy, 4. Kot;3266cGy idi. Ortalama 40 Gy alan volüm yüzdesi (V40): klavikula; % 75, 1.kot; % 94, 2. Kot;% 97.9, 3. Kot;% 78.6, 4. Kot; % 55.6 idi (Tablo 2).

Tartışma:

Radyoterapiye bağlı kemik hasarının derecesi hastanın yaşına, verilen toplam doza ve ışınlanan doku hacmine bağlıdır. Radyoterapiden sonra kemik kırığı, osteokondrom, osteoradyonekroz ve hatta radyasyona bağlı kemik malignitesi görülebilir. Direkt grafi ve BT görüntülerinde kemik değişiklikleri tipik olarak kemik ışınlanmasından 1 yıl sonra görülür ve osteopeni olarak kendini gösterir. Bunun nedeni, radyasyonun osteoblast işlevini bozması ve bunun sonucunda matriks üretiminin azalmasıdır. Osteopeni, kemiğin zayıflamasına ve spontan patolojik kırıklara neden olabilir. Kotlar, klavikula, humerus ve skapula, minimum 5000 cGy dozlarda spontan olarak kırılabilir. Kot kırıkları genellikle çoklu ve ağrısızdır. Çalışmamızda tüm kemiklerin 5000 cGy üzeri maksimum doz aldığı tespit edildi. 4000 cGy üstü mean dozlar 1., 2. kotta (4868 cGy,4921 cGy) ve klavikulada (4514cGy) tespit edildi. 1. ve 2. kotların tamamına yakın volümü (%94,%97.9) 4000 cGy üstü doz almıştı.

Radyoterapiye bağlı geç dönemde gelişen klavikula ve kot kırıkları meme kanserinin konvansiyonel fraksiyone radyoterapisinde % 0.1-5 oranında bildirilmiştir(1,2). Literatürde çok az sayıda doz-volüm çalışması ve spontan kırıkların tespit edildiği çalışmalar vardır (3,4). Bir çalışmada kemik sintigrafisi ve tomografi ile tespit edilen %18'e varan oranda spontan kot kırıkları tespit edilmiştir(5).

Yaptığımız çalışma ile aksilla ve supraklavikular bölge radyoterapisinde tedavi alanına giren tüm kemiklerde kırık oluşturabilecek dozlar saptandı(>5000 cGy) . En fazla doz alan kemikler ise 2. ve 1. kotlar olduğu gözlemlendi. Kırık riski yüksek olan (ileri yaş, kemoterapiye bağlı menapoz giren, postmenapozal ve aromatoz inhibitörü kullanan) hastalarda radyoterapi sonrası klavikula ve kot kırıklarının beklenenden daha fazla oranda olabileceği düşünüldü.

Kaynaklar

1. Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, Vlastos G, Ames FC, Ross MI, et al: Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. Ann Surg Oncol 2002;9:543-549.
2. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al: Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002;94:1143-1150
3. M Overgaard; Spontaneous radiation-induced rib fractures in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. A clinical radiobiological analysis of the influence of fraction size and dose-response relationships on late bone damage. Acta Oncol;1988;27(2):117-22
4. Do Wook Kim, JaeSik Kim , Kyubo Kim , KyungHwan Shin. Spontaneous Rib Fractures After Breast Cancer Treatment Based on Bone Scans: Comparison Of Conventional Versus Hypofractionated Radiotherapy. clin Breast Cancer 2021 Feb;21(1):e80-e87.
5. Kim, HaeWon; Won, KyoungSook ; Zeon, Seok Kil ; Kim, JinHee. Radiation Induced Rib Fractures on Bone Scan after Breast Cancer Surgery and Radiation Therapy. Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2009; 43(4); p. 287-293

Tablo 1. Hastaların Genel Özellikleri

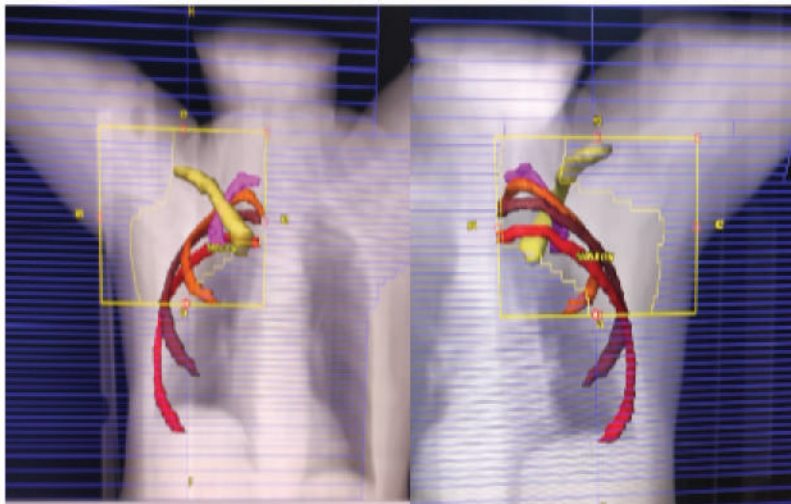
Yaş	Ortalama 54 (38-87)	n=15
Menapoz	Postmenapozal	10
	Premenapozal	5
Evreleme	T2N1/ Evre 2B	5
	T2N2/ Evre 3A	5
	T3N1/ Evre 3A	
	T3N3/ Evre 3C	1
	T4N1/ Evre 3B	4
	T4N2/ Evre 3B	
Sistemik Tedavi	Preoperatif Kemoterapi	5
	Postoperatif Kemoterapi	10
	Hormonoterapi	11
Radyoterapi Alanları	SKF+Tümaksilla(Level 1,2,3)	11
	SKF+Level 3 Aksilla	4

Tablo 2. Klavikula ve Kotların(1.,2.,3. ve 4. Kot) Doz-Volüm Değerleri

Ortalama	Klavikula	1. kot	2. Kot	3. Kot	4. Kot
Volüm (cc)	23.4	7.9	10.2	13.6	16.3
Minumum(cGy)	793	2683	3139	570	264
Maksimum(cGy)	5525	5273	5238	5389	5421
Mean(cGy)	4514	4868	4921	4299	3266
V40 (%)	75	94	97.9	78.6	55.6

a. Ön Alan

b.Arka Alan



Şekil: SKF+Aksilla Lenf Nodu Radyoterapi Alanı: Ön(a) ve Arka(b) alandan kemiklerin görünümü

Tümör MarkerleRinin Klinik Kullanımı

Ömür Kaman

Amaç:

Tümör markerleri (TM); tümör hücreleri veya non-tümör hücrelerden salınan veya bu hücreler tarafından salınımı indüklenen çeşitli karakteristiklere sahip molekülerdir. Genellikle tümörün prognoz ve rekürrens gelişiminin takibinde kullanılırlar (1,2). Ancak TM konsantrasyonlarının yükselmesine sebep olan fizyolojik veya neoplastik olmayan patolojik durumlar da vardır (3). TM'lerinin uygunsuz kullanımları hastalar için gereksiz ve bazen hastaya zarar verebilecek testlerin yapılmasına ve beraberinde psikolojik travma ve artan tedavi maliyetlerine sebep olabilir (4,5). Bu sebeple, TM'lerinin klinik kullanımı hem tedavi maliyetleri hem de hasta güvenliği açısından önem teşkil etmektedir. Çalışmamızda TM'lerinin kliniklerimizde ne sıklıkla, hangi tanılarla kullanıldığı ve benign durumlarda kullanım sıklığını ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamız tanımlayıcı, longitudinal ve retrospektif olarak dizayn edildi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine Şubat 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında başvuran tüm hastaların medikal kayıtları tarandı. Bu hastalardan AFP (alpha feta protein), CA125 (Cancer Antigen 125), CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3), CA 19-9 (Carbonhydrate Antigen), PSA (Prostat spesifik Antigen) ve CEA (carcinoembriyonic Antigen) TM'lerinden herhangi biri veya birkaçının isteminin yapıldığı hastalar çalışmamıza dahil edildi. Uyumsuz veriler ve tekrarlayan istemler klinisyen tarafından gözden geçirilerek çalışma dışı bırakıldı. Elde edilen veriler SPSS 18 veritabanı kullanılarak kayıt altına alındı ve tanımlayıcı istatistik analizleri yapıldı.

Çalışma dışı bırakılan kayıtlar sonrasında toplam 50840 kişi çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların %54'ü kadın, %46'sı erkekti. TM'leri 28377 (%55,8) hastada malign tanılar ile istenmiş iken 22463 (%44,2) hastada benign tanılar ile istenmiştir. TM istemlerinin dağılımı Tablo1 de özetlenmiştir. Malign tanılar ile istenen AFP, CA125, CA15-3, CA19-9, PSA ve CEA (sırasıyla % 82,6, %91,9, %93,5, %92,1, %61,7 ve %94,3) için istemler en sık Tıbbi Onkoloji Bilim Dalından yapılmıştır. Tablo2 de benign ve malign hastalıklarda istenen TM istem sıklıkları ve karakteristikleri gösterilmiştir. Totalde TM'lerinin en sık istendiği klinik % 51,9 ile Tıbbi Onkoloji olurken bunu sırasıyla % 10,1 ile Genel Cerrahi, % 7,4 ile Gastroenteroloji, % 7,1 ile Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) ve % 5,4 ile Kadın Hastalıkları ve Doğum (KHD) klinikleri izlemektedir. Benign hastalık ön tanıları ile yapılan TM istemlerinde AFP için; %26,7 Gastroenteroloji, %15,4 Genel cerrahi, %12 FTR klinikleri, CA 125 için; %24,4 KHD, %23,2 Genel Cerrahi, %21,6 FTR, CA 15-3 için; %26,5 Genel Cerrahi, %24,7 FTR, % 16 KHD, CA 19-9 için; %20,6 Genel Cerrahi, %18 Gastroenteroloji, %16,3 FTR, PSA için %53,6 Üroloji, %11 FTR, %5,9 Nefroloji ve CEA için; %20,5 Genel Cerrahi, %19,4 Gastroenteroloji, %15,4 ile FTR yer almaktadır. FTR kliniğinin hem totalde hem de benign ön tanılardaki istemlerde üst sıralarda olması bazı inflamatuvar kas ve eklem hastalıklarının maligniteler ile birlikte seyredebilmesi ve son dönemde bu hastalıkların tedavisinde kullanımı artan birtakım ilaçların yan etkileri içinde malignite gelişimi olasılığı nedeni ile yakın monitorizasyon gereksinimleri olabilir. Benign hastalıklar içinde PSA dışında tüm TM'leri en çok 'abdominopelvik ağrı' ön tanısı ile istenmiştir. Benign hastalık ön tanıları ile yapılan istem oranları halen dünyanın bu konu ile ilgili önde gelen kuruluşları ve derneklerinin klavuzlarındaki öneriler göz önüne alındığında yüksek görünmektedir. Bu durumlar dışında hastanemizde TM'lerinin kullanımı ulusal ve uluslararası birçok klinik verileri ile karşılaştırıldığında genel olarak oldukça tutarlı ve yerinde görünmektedir.

Günümüzde TM'lerinin kullanım alanları halen belirli kurallara oturtulamamıştır. TM'ları rutin testler olmaktan çıkarılmalı ve kullanımları net klinik ve bilimsel temellere oturtulmalıdır. Yanlış pozitif ve negatif sonuçlar da akılda tutularak gereksiz, hastaya zararlı olabilecek, maliyeti artıran tetkiklerden kaçınılmalı, hastalar bilimsel veriler ışığında aydınlatılmalıdır. Benzer çalışmalar, her merkez için ayrı ayrı yapılmalı ve klinisyenlerin farkındalığı artırılarak hasta güvenliği sağlanmalıdır.

Tablo 1: Tümör Markeri istemlerinin dağılımı

Tümör Markeri	n	%
CEA	12682	24,9
CA 19-9	10083	19,8
AFP	7850	15,4
CA 15-3	7764	15,3
CA 125	7501	14,8
PSA	4960	9,9
Total	50840	100

Tablo 2: Benign ve malign hastalıklarda istenen TM insidansları ve karakteristikleri

Karakteristik	AFP	CA 125	CA15-3	CA19-9	PSA	CEA
Yaş	53,67±16,95	56,55±14,50	55,73±13,66	58,48±14,13	63,09±12,35	59,21±13,61
Kadın/Erkek	4182/3668	5584/1917	6447/1317	5273/4810	12/4948	6177/6505
Malign hastalıklarda istenme %	30,2	59	65,1	59,3	36,7	68,9
Benign hastalıklarda istenme %	69,8	41	34,9	40,7	63,7	31,1
En sık istendiği benign hastalık tanıları(%)	Kronik Viral Hepatit B (15,0) Abdominopelvik ağrı (7,1) Ankilozan Spondilit (6,2)	Abdominopelvik ağrı (13,7) Ankilozan Spondilit (7,9) Over kisti (4,7)	Abdominopelvik ağrı (12,6) Ankilozan Spondilit (9,2) Romatoid Artrit (5,1)	Abdominopelvik ağrı (12,5) Ankilozan Spondilit (8,3) Karin ağrısı, diğer (4,5)	Benign prostat hipertrofisi (37,1) Üriner sistem bozuklukları (5,2) Ankilozan Spondilit (5,1)	Abdominopelvik ağrı (11,9) Ankilozan Spondilit (8,3) Karin ağrısı, diğer (4,1)

Referanslar

1. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. Clinical review. Br Med J 2009;339:852–58. (b3527)
2. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. Med Princ Pract 2013;22:4–11.
3. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. BMC Med 2012;10:86.
4. Wade J, Rosario DJ, Macefield RC, Avery KN, Salter CE, Goodwin ML, et al. Psychological impact of prostate biopsy: physical symptoms, anxiety, and depression. J Clin Oncol 2013;31:4235–41.
5. Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Identifying risk in the use of tumor markers to improve patient safety. Clin Chem Lab Med. 2016 Dec 1;54(12):1947-1953

Covid-19 Salgını Kanser Tanısını Geciktirdi mi? Pandemi Öncesi ve Sonrası Tek Merkez Yeni Tanı Kanser Hastası Deneyimi

Özgen Ahmet Yıldırım¹, Erkan Erdur¹

1- Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Birimi

Giriş:

Resmi olarak 7 ocakta ilan edilen Covid-19 salgını içinde bulunduğumuz yüzyılın en önemli sağlık hadisesi haline gelmiş, tüm beşeri ve ekonomik hayatı etkilemiştir. Sağlık hizmetinin işleyişine ciddi darbe vuran salgın koşulları, yüksek risk grubu hasta popülasyonları açısından yıkıcı neticelere neden olmaya devam etmektedir. Her ne kadar branş otoriteleri organize olup söz konusu kaybı azaltıcı tedbirler almaya çalışsa da, kaçınılmaz neticeler dökümente edilmektedir¹. Covid salgını sürecinde, kanser mortalitesinde kaydedeğer artış olduğu gösterilmiştir². Çalışmamızdaki amaç; pandeminin yeni onkoloji hasta başvurusuna etkisini değerlendirmek, pandemi döneminde tanıda gecikme yaşanmış mı, ne kadar yaşanmış ve bu gecikmelerin ne gibi sonuçları olmuş, sorularına yanıt bulmaktır.

Metod:

Çalışmamızda Diyarbakır Gazi Yaşargil eğitim ve araştırma hastanesi tıbbi onkoloji polikliniğine 2019 ve 2020 yılları içerisinde başvuru yapmış yeni tanı kanser hastaları karşılaştırılmıştır. Hastaların; yaş, cinsiyet, ECOG performans skoru, tanı evresi, opioid reçete edilme oranı, gelişmiş kemik olayı, gelişmiş organ disfonksiyon bulgusu, gelişmiş organ yetersizliği, beyin metastazı, covid-19 enfeksiyonu öyküsü ve covid-19 enfeksiyonu aile öyküsü kaydedildi. 2019 hastaları ile 2020 hastaları bu açıdan retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS yazılım versiyonu 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler, ortalama $\pm$ SD olarak sunulur. Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. İki bağımsız grup arasındaki farklar, normal dağılmış değişkenler için bağımsız örneklem t-testi ve normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Üç bağımsız grup arasındaki farklılıklar, normal dağılımlar için Tukey post hoc testi ile tek yönlü ANOVA ve normal olmayan dağılımlar için Bonferroni düzeltilmeli Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar:

2019 yılında 581, 2020 yılında 263 yeni hasta başvurusu tesbit edildi. Pandemi hastanesi ve bölge onkoloji merkezi hizmetlerini bir arada veren hastanemize onkoloji hasta başvurusunun %54 oranında azaldığı saptandı ($p < 0,001$). Kanser tipine göre dağılım figür 1 ve 2 de gösterilmiştir. Yeni hasta havuzundaki meme kanseri oranı artmıştır ($p < 0,05$), jinekolojik kanser oranı nümerik olarak artmıştır, prostat kanseri oranı sabit kalmıştır, diğer kanserlerin oranında düşüş izlenmiştir (figür 1-2). Yeni tanı kanser hastalarının klinik özelliklerine baktığımızda, cinsiyet dağılımının 2019 ve 2020 yılları arasında anlamlı değişiklik göstermediği görülmüştür. Evre 4 kanser oranına baktığımızda 2019 yılında, dördüncü evrede tanı konan kanser hastası oranı %17 iken, 2020 yılında bu oran %30.7'ye yükseldiği görülmüştür ($p:0.02$). kemik metastazı oranı 2019 da %9.2 iken 2020 yılında %21.2'ye yükselmiştir ($p:0.017$). Semptomatik kemik olayı oranına baktığımızda 2019 yılında bu oran %1.4 izlenirken 2020 yılında %7.9'a yükseldiği görülmüştür ($p:0.016$). Yeni tanı hastalarında organ metastazı oranı 2019 yılında %12.3 iken, 2020 yılında bu oran %23.1'e yükseldiği izlenmiştir ($p:0.023$). İki yıl arasında tanıda böbrek yetersizliği görülme oranı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Tanıda karaciğer yetersizliği oranına baktığımızda 2019 yılında %1.3 olan bu netice, 2020 yılında %9.1'e yükselmiştir ($p:0.011$). Malign plevral efüzyon 2019'da %1 oranında görülür iken, 2020 yılında %5.3'e yükselmiştir ($p:0.041$). Yeni tanı hastalarının tanı anında opioid reçetelendirme oranlarına baktığımızda 2019 yılında %4.6 olan bu oran 2020 yılında %18.6'ya yükselmiştir ($p:0.04$) (tablo 1).

2019 yılında bu oran %3.2 iken 2020 yılında 11.7'ye yükselmiştir ($p:0.047$) (tablo 1). Yeni tanı kanser hastalarımızın 2020 pandemi döneminde başvuranları sorgulandığında 34 hastada (12.9%) kendisinde veya aynı evi paylaşan ailesinde covid öyküsü saptanmıştır.

Yeni tanı kanser hastalarımızın 2020 pandemi döneminde başvuruları sorgulandığında 34 hastada (12.9%) kendisinde veya aynı evi paylaşan ailesinde covid öyküsü saptanmıştır.

Tartışma:

Çalışmamızda pandemi süreci olarak değerlendirdiğimiz 2020 yılında, pandemi öncesi olan 2019 yılına nazaran, yeni tanı alan kanser hastalarının, daha ileri evrede tanı aldığı ve daha yüksek oranda kanser komplikasyonu ile presente olduğu görülmüştür. Pandemi koşulları global olarak tüm hasta gruplarının sağlık hizmetine ulaşımını kısıtlamıştır³. Onkoloji hastaları bu açıdan kısa vadede katastrofik sonuçlara erişebilecek tabiatı nedeni ile en ölçülebilir zarara uğrayan hasta gruplarından biri olmuştur⁴.

Pandemi koşullarında elektif sağlık hizmetlerinin büyük çoğunluğundan mecburi ödünler verildiği açıktır. Onkoloji hekimleri penceresinden baktığımızda, pandemi stresi altındaki hastanelerde, nasıl koroner acillerin veya trawma acillerinin hizmetinden taviz verilmiyor ise onkoloji hizmetinden de en ufak gevşeme olmamalıdır. Cai ve arkadaşları ileri evre akciğer kanseri hastalarında pandemi baskısı altında, covid hastalığına yakalanma durumundan bağımsız bir mortalite artışı olduğunu ortaya koymuşlardır⁵. Colombo ve arkadaşları pandemi koşullarında jinekolojik kanser tedavisinin nasıl standardize edileceği ile ilgili değerlendirme yapmışlar ve işleyişin pandemi öncesi seviyesine yakın tutulması gerektiğini vurgulamışlardır⁶.

Pandemi dışı sağlık hizmetindeki mecburi küçülmenin yanında, pandemi koşullarının hastaların hastaneye başvuru yolundaki alışkanlıklarını da değiştirdiği açıktır. Özellikle pandeminin ilk aylarındaki psikolojik durum, ciddi bir hastaneden kaçış ile sonuçlanmıştır. Bu dönemde aktif tedavi alan hastalar dahi tedavisini aksatmışlardır. Bu hastalarda artan anksiyete ve depresyon ile kuvvetli korelasyon gösteren tedaviye gecikme ve tedavi atlama durumu gösterilmiştir⁷. Üstün ve arkadaşları pandeminin toplumsal psikolojik etkisini kapsamlı şekilde ele almış, gerek öğrenci popülasyonlarında, gerekse kadın cinsiyette daha belirgin olan olumsuz değişimi ortaya koymuşlardır⁸.

Sonuç olarak Covid 19 pandemisi hem hastane işleyişlerini, hem de hastaların davranış profillerini derinden etkilemiştir. Onkoloji hasta popülasyonu, mücadele edilen hastalığın tabiatı gereği olumsuz neticelerin kısa zaman diliminde alınabildiği bir hasta grubudur. Geri dönüşü olmayan kitlesel kayıpların önüne geçmek için sağlık hizmeti sağlayıcılarının çetin pandemi koşullarında dahi onkoloji klinik işleyişlerini koruyucu ve idame ettirici tutumdan taviz vermemeleri gerekir. Bu koşullarda onkoloji hekimleri olarak gerek yüzyüze gerek tele-video iletişim metodları ile hastalara erişim sağlamalı ve aydınlatıcı diyaloglar konusunda çaba göstermeliyiz.

Kaynaklar

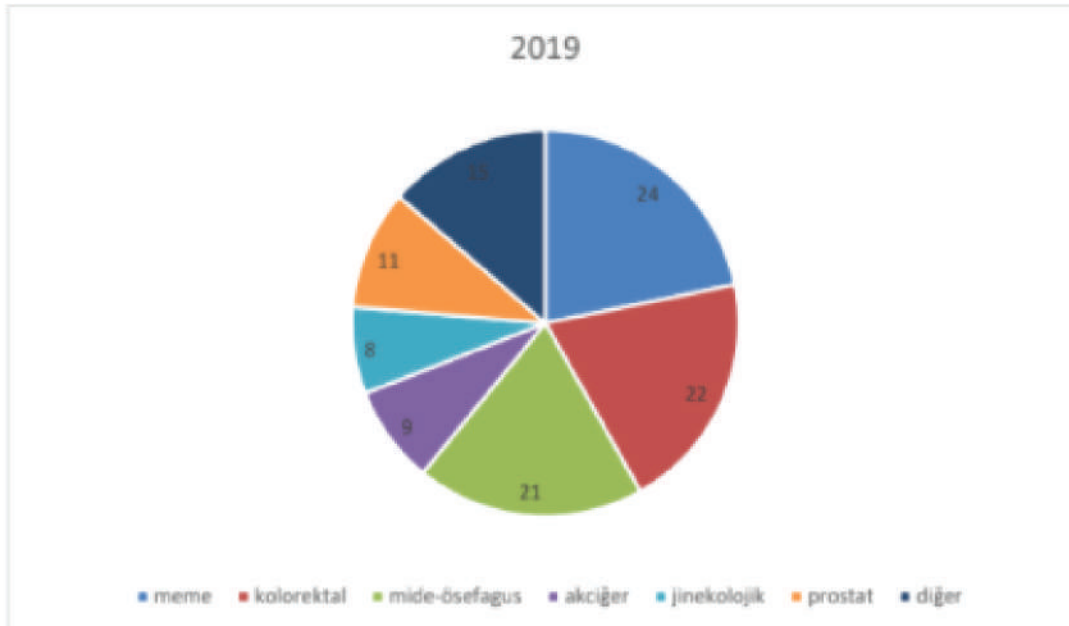
1. Hui, D. S., Azhar, I., Madani, E., Ntoumi, T. A., Kock, F., & Dar, R. O. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 91, 264–266.
2. Hui, D. S., Azhar, I., Madani, E., Ntoumi, T. A., Kock, F., & Dar, R. O. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 91, 264–266.
3. G  n  reux M, Schluter PJ, Hung KK, Wong CS, Mok CPY, O'Sullivan T, et al. One virus, four continents, eight Countries: An interdisciplinary and international study on the psychosocial impacts of the COVID-19 pandemic among adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(22):8390.
4. De Las Heras B, Saini KS, Boyle F, Ades F, De Azabuja E, Bozovic-Spasojevic I, et al. Cancer treatment and research during the COVID-19 pandemic: Experience of the first 6 months. *Oncology and Therapy*. 2020;4:1–12.
5. Cai Y, Xu Y, Xu D, Wang Y, Wang X, Sun C, et al. Considerations in treating patients with advance lung cancer during the epidemic outbreak of novel coronavirus. *Medical Oncology (Northwood, London, England)* 2020;37(9):78.

6. Colombo I, Zaccarelli E, Del Grande M, Tomao F, Multinu F, Betella I, et al. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Gynaecological malignancies. ESMO Open. 2020;5

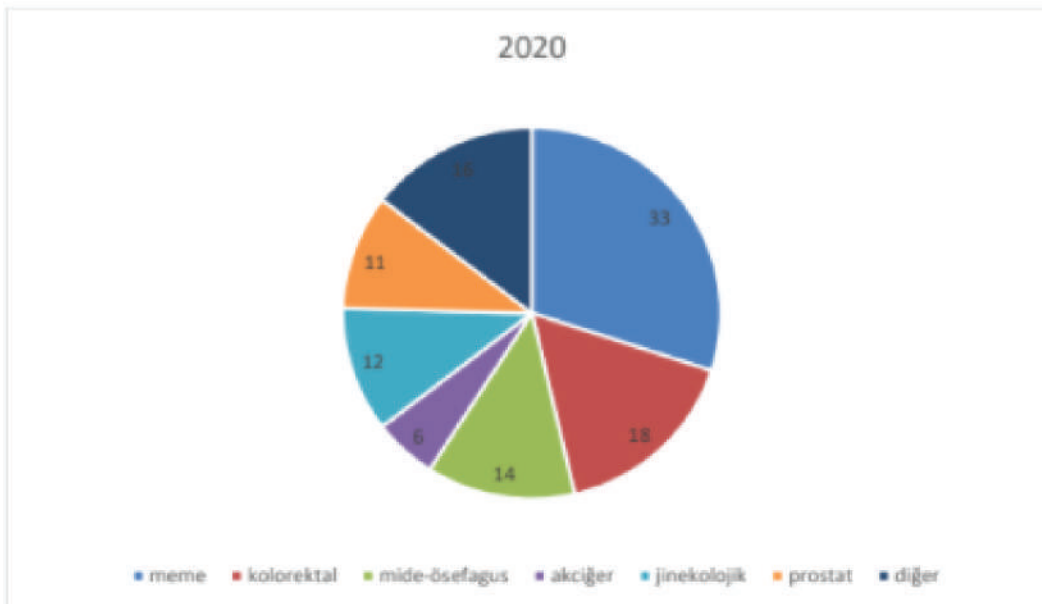
7. Yildirim OA, Poyraz K, Erdur E. Depression and anxiety in cancer patients before and during the SARS-CoV-2 pandemic: association with treatment delays. Qual Life Res. 2021 Feb 26:1-10. doi: 10.1007/s11136-021-02795-4. Epub ahead of print. PMID: 33635508; PMCID: PMC7907665.

8. Ustun G. Determining depression and related factors in a society affected by COVID-19 pandemic. International Journal of Social Psychiatry. 2020 doi: 10.1177/0020764020938807.

Figür 1: 2019 yeni tanı kanser hastaları kanser tipine göre dağılım



Figür 2: 2020 yeni tanı kanser hastaları kanser tipine göre dağılım



Tablo 1: 2019 ile 2020 yılı yeni hasta başvurularının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	2019	2020	p değeri
Hasta sayı	581	263	0.000
Median yaş	67	66	0.094
Kadın %	%47	%49	0.071
Evre 4 n (%)	99 (17.0%)	81 (30.7%)	0.02
Kemik metastazı: n (%)	54 (9.2%)	56 (21.2%)	0.017
Kemik olayı: n (%)	8 (1.4%)	21 (7.9%)	0.016
Organ metastazı: n (%)	72 (12.3%)	61 (23.1%)	0.023
Beyin metastazı: n (%)	9 (1.5%)	11 (4.1%)	0.044
Böbrek yetersizliği: n (%)	13 (2.2%)	11 (4.1%)	0.07
Karaciğer yetersizliği: n (%)	8 (1.3%)	24 (9.1%)	0.011
Malign plevral efüzyon: n (%)	6 (1%)	14 (5.3%)	0.041
Tanıda opioid reçetelendirme: n (%)	27 (4.6%)	49 (18.6%)	0.004
Ecog: 3-4 n(%)	19 (3.2%)	31 (11.7%)	0.047

Malign Kemik Tümörlerinde En-Blok Rezeksiyon, İntraoperatif Ekstrakorporeal Radyoterapi ve Re-implantasyon Deneyimlerimiz

¹Recep Öztürk, ²Muzaffer Bedri Altundağ, ¹Emin Kürşat Bulut, ²Gülçin Ertaş, ¹Bedii Şafak Güngör

1-Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji
2-Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi

Amaç:

Ekstrakorporeal Radyoterapi (EKRT), malign kemik tümörlerinin tedavisinde kullanılan nadir bir yöntemdir. Bu yöntem tümör taşıyan kemik segmentinin blok halinde çıkarılması, tümörün kemik segmentinden çıkarılması, radyoterapi (50 Gy) ve segmentin vücuda yeniden implantasyonundan oluşur. Bu çalışmada sınırlı sayıda hasta ile ekstrakorporeal radyoterapi deneyimlerimizi rapor etmeyi amaçladık.

Materya ve Metod:

Ocak 2017- Temmuz 2020 tarihleri arasında malign kemik tümörlü 4 hastaya ekstrakorporeal radyoterapi uygulandı. Uygunluk kriterleri arasında malignitenin histopatolojik kanıtı, uzak metastaz kanıtı olmaması ve uzuv koruma tedavisi için uygunluk yer alıyordu. Yeni tanı almış Ewing's sarkomlu 2 hastaya neoadjuvan kemoterapi tamamlandıktan yaklaşık 4 hafta sonra cerrahi yapıldı. Osteosarkom ve kondrosarkom tanılı iki hastaya üçüncü nüksü nedeniyle EKRT uygulandı. Etkilenen kemik segmenti rezeke edildi ve segmentin tümöral komponenti eksize edildi. Doku segmenti 1 cm lik bolusla (doku eşdeğeri materyal) çepeçevre kaplandı. Lineer akseleratör cihazı ve 6 MV foton enerjisi kullanıldı. Ön-arka alanlardan orta hat derinliği verilerek 50 Gy'lik bir dozla yaklaşık 30 dakika içinde ışınlandı. Işınlanan doku yeniden implante edildi. Lokal kontrol, komplikasyonlar ve kısa süreli sağ kalım sonuçları incelendi.

Bulgular:

Yaşları sırasıyla 5, 17, 22 ve 40 olan 4 erkek hastaya EKRT uygulandı. Histopatolojik olarak 2 hastada Ewing sarkomu(ES), 1 hastada high grade osteosarkom ve 1 hastada Kondrosarkom (Grade 3) tanısı vardı. Primer yerleşim yeri dağılımı değerlendirildiğinde Ewing's sarkomlu hastalarda sırasıyla yerleşim yerleri humerus ve femur iken, diğer iki hastada asetabulum idi. Ewing sarkomlu hastalara EKRT sonrası adjuvant kemoterapi uygulandı. Sırasıyla 12 ve 46 aylık takiplerde nüks ya da metastaz saptanmadı. High grade osteosarkom tanılı hasta nüksüz takipte iken 6. Ayda takibi bıraktı (başka merkezde takip planlandı). High grade kondrosarkom tanılı hastada ise lokal nüks ile birlikte akciğer metastazları saptandı (13. ayda). Hastaya nüks rezeksiyonu yapıldı.

Tartışma:

Dört hastalık az sayıda uyguladığımız ekstrakorporeal radyoterapi çalışmamızın sonuçları, EKRT'nin, malign kemik tümörlerinin yönetiminde teknik olarak uygulanabilir olduğunu ve uygun lokal kontrol ve uygun kısa dönem sağkalım oranları sağladığını göstermektedir.

Resim:

Ekstrakorporeal radyoterapi uyguladığımız sol asetabulum yerleşimli nüks osteosarkom

Senkron ve Metakron Gelişen Primer Akciğer Kanseri ve Primer Pankreas Kanseri Vakaları

Selin Aktürk Esen¹, Gökhan Uçar¹, Öznur Bal¹, Efnan Algın¹, Doğan Uncu¹
1-Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

Giriş:

Senkron çift primer tümörler aynı anda ya da 6 ay arayla ortaya çıkan; metakron çift primer tümörler, ilk maligniteden 6 aydan daha uzun bir süre sonra ortaya çıkan tümörlerdir. Multipl senkron primer tümör sıklığı %1-3'tür. Senkron ve metakron kanserlerin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte diyet, komorbiditeler, genetik ve kronik inflamasyon bu durumdan sorumlu tutulmaktadır. Bu yazıda senkron ve metakron primer akciğer ve primer pankreas kanserli 4 vaka anlatılmıştır.

Vakalar:

72 ve 52 yaşında iki erkek hasta senkron primer akciğer ve primer pankreas kanserine sahipti. Aktif sigara kullanımları mevcuttu. Her iki hasta da tanı anında metastatikti. İlk vaka akciğer squamoz hücreli karsinomu (SCC)+primer pankreas küçük hücreli karsinomu morfolojisinde; ikinci vaka küçük hücreli akciğer karsinomu+ primer pankreas küçük hücreli karsinomu morfolojisindeydi. Metakron primer akciğer ve primer pankreas kanserli, 68 ve 62 yaşında iki vaka mevcuttu. İlk vaka akciğer SCC tanısıyla pnömonektomiden 4 yıl sonra gelişen, ikinci vaka ise akciğer SCC tanısıyla pnömonektomiden 7 yıl sonra gelişen pankreas adenokarsinomuydu. Her iki hasta da aktif sigara kullanımı ve metakron kanser gelişiminde karaciğer metastazları mevcuttu. Vaka özellikleri tablo-1'de detaylandırılmıştır.

Tartışma:

Bir Japon kohortunda 7 yıl içinde akciğer kanserli 24 multisenkron tümör vakasının 2 tanesini primer akciğer ve primer pankreas kanseri oluşturmuyordu. Başka bir çalışmada, primer pankreas kanseri ile birlikte gelişen senkron tümörlerin %14.9'unu akciğer kanseri oluşturmaktaydı. Sigaranın bu senkron ve metakron birliktelikteki rolü bilinmektedir. Bizim senkron tümör vakalarımızda eşlik eden pankreas kanseri morfolojisi, tüm pankreas kanseri vakalarının yalnızca % 1'ini oluşturan küçük hücreli karsinom morfolojisiydi. Nadir görülen senkron ve metakron akciğer ve pankreas kanseri vakalarına dikkat çekilmek istenmiştir.

	VAKA 1	VAKA 2	VAKA 3	VAKA 4
	SENKRON	SENKRON	METAKRON	METAKRON
Yaş (yıl)	72	52	68	62
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
Sigara	40 paket yıl	50 paket yıl	40 paket yıl	30 paket yıl
Özgeçmiş	KOAH	Hipotiroidi	4 yıl önce evre 1 akciğer SCC nedeniyle sol üst lobektomi	7 yıl önce evre 1 akciğer SCC sağ üst lobektomi
Soygeçmiş	Erkek kardeş akciğer ca	Özellik yok	Dayı pankreas ca	Özellik yok
Şikayet	Nefes darlığı	Göz kapağında düşme	Karın ağrısı	Kilo kaybı
ECOG-PS	1	2	1	1
Akciğer kitle patolojisi	KHDAK (SCC)	KHAK	KHDAK (SCC)	KHDAK (SCC)

Pankreas kitle patolojisi	'Small Cell' karsinom (primer pankreas)	'Small Cell' karsinom (primer pankreas)	Pankreas adenokarsinomu	Pankreas adenokarsinomu
PET-BT	Sol hiler bölgeye uzanan 80*75*97 mm lezyon, sağ akciğer üst lob 35*30 mm metastatik lezyon, pankreas gövdesinde 30*35 mm lezyon, mediastinal patolojik lenf nodları	Sol hiler bölgeye uzanan 94*56*98 mm lezyon, sol plevral efüzyon, sağ akciğerde metastatik nodüller, pankreas kuyruğunda 44*52 mm lezyon, sağ sürrenal glandda 20*12 mm ve sol sürrenal glandda 16*11 mm, 13*8 mm metastatik lezyonlar	Pankreas başında 54*35 mm kitle lezyonu, karaciğerde multipl metastatik kitleler	Pankreas başında sınırları net ayırt edilemeyen, SMA'yı çevreleyen, abdominal aortayı ve VCI'yı 180° saran kitle lezyonu, karaciğerde multipl metastatik kitleler
Kranial MR	Metastaz yok	Sellar düzeyde optik kiazmaya uzanan ICA kavernöz segmentini çevreleyen metastatik kitle lezyonu	-	-
Kemoterapi	5 kür Sisplatin + Etoposit	6 kür Sisplatin + Etoposit + Kranial RT	6 kür Gempitabin+Sisplatin	1 kür Gempitabin+Sisplatin
Yanıt değerlendirme (3 kür sonrası)	Parsiyel yanıt	Parsiyel yanıt	Parsiyel yanıt	1 kür sonrası akut böbrek hasarı+akut akciğer ödemi-exitus
Yanıt değerlendirme (son KT sonrası)	Stabil hastalık / tedavi bitiminden 3 ay sonra progresyon	Progresif hastalık	Stabil hastalık / tedavi bitiminden 6 ay sonra progresyon	
Genel sağ kalım	12 ay	8 ay	16 ay	2 ay

Gastroözefagial Bileşke Adenokanserlerinde Tek Merkez FLOT Deneyimi

Serdar Karakaya¹, Ö. Berna Öksüzoğlu¹

1-Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara.

Giriş ve Amaç:

Gastroözofagial bileşke (GÖB) tümörleri adenokarsinom histolojisine sahip olup insidansı hızla artmaktadır. Lokal ileri, rezektabl gastrik veya GÖB adenokarsinom tanılı hastalarda son dönemde yapılan pivotal çalışma FLOT4 çalışmasıdır. Hastalarda bu rejimle 50 aylık genel sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Bu verilere dayanarak gastrik ve GÖB tümörlerinde özellikle medikal fit hastalarda perioperatif FLOT seçimi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızın temel amacı onkoloji merkezimizde GÖB adenokanser tanısı almış ve FLOT protokolü ile tedavi edilmiş hastaları etkinlik ve toksisite yönünden değerlendirmektir.

Materyal ve Metod:

2018-2020 yılları arasında hastanemiz medikal onkoloji kliniğinde GÖB karsinomu tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, performans skorları, tanı ve nüks tarihleri, tedavi şekilleri, tedavi süreleri, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri, progresyon zamanları, son kontrol ve ölüm tarihleri hastane dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Hastaların her kürde kan sayımları ile hematolojik toksisiteleri ayrıca diğer toksisitelerin takibi yapıldı. Cerrahi sonrası patolojik yanıt oranları, nüks veya hastalıksız sağ kalım (DFS) ve OS hesaplandı.

Sonuçlar:

Çalışmamızda 31 hastanın 8'i kadın olup medyan yaş 58 idi (31-75). Tanı anında lenf nodu tutulumu pozitifliği % 93,5 (n=29) idi. Neoadjuvan tedavi sonrası hastaların %61'i (n=19) opere olabildi. 3 hasta tedavi sırasında progrese olurken 3 hasta performans düşüklüğü nedeniyle tedaviyi tamamlayamadı. Operasyon sonrası hiçbir hastada tam patolojik yanıt elde edilemedi. 9 hastada (%29) patolojik tedavi yanıtı hiç yoktu. Tedavi sonrası takipler sırasında % 12,9 (n=4) oranında nüks gelişti. Hastalarda medyan OS'ye ulaşamadı. 1.yıl ve 2. yıl OS sırasıyla %88, 2 ve %59 idi. Medyan DFS'ye de ulaşamadı. 1 yıllık DFS % 78, 2 yıllık %58 idi.

Hematolojik yan etki profilleri incelendiğinde grade 1-2 anemi 17 hastada (% 55) görüldü. Grade 3 veya 4 anemi izlenmedi. Grade 1-2 nötropeni % 9,7, grade 3-4 nötropeni yine %9,7 oranında idi. Grade 1-2 trombositopeni %16 oranında saptandı. Grade 3-4 trombositopeniye rastlanmadı. Yan etki nedeniyle hastaların %35'inde tedavi ertelenmek zorunda kalındı.

Tartışma-Sonuç:

GÖB'de FLOT rejimi tek merkez deneyiminin değerlendirildiği bu çalışmada operasyon sonrası hiçbir hastada tam patolojik yanıt elde edilemedi. Ayrıca neoadjuvan tedavi sonrası hastaların %61'i (n=19) opere olabildi. 2 yıllık OS %59 idi. Al-Batran ve arkadaşlarının yaptığı FLOT4 çalışmasında alınan hastaların %56'sı bileşke tümörü olup bunların 85'i (%24) Swiert tip 1, 115'i (% 32) Swiert tip 2-3 hastalardan oluşmaktadır. 43 aylık medyan takip sonunda gastrik ve GÖB tümörlerinde medyan OS 50 ay olarak saptanmış ve Swiert tip1 de dahil olmak üzere GÖB ve gastrik alt gruplarında benzer oranda tedavi faydası gösterilmiş olup GÖB tümörlerinde % 24 ek bir sağ kalım katkısı sağlamıştır. Çalışmamızda ise 31 GÖB ADC hastası FLOT rejimi almış ve 2 yıllık OS %59 dur. Çalışmamızda hiçbir hastada patolojik tam yanıt elde edilemedi. Bu durum çalışmamızda hastalarının tanı anında daha ileri evrelerde olmasına bağlı olabilir. Tanı anında hastalarının %93,5 inde klinik olarak nod pozitifliği mevcuttu. Postop patolojiknod pozitifliği %47,7 idi. Pivotal FLOT4 çalışmasında ise postopnod pozitifliği çalışmamıza benzer olarak %51 oranında idi. Yan etki profillerini değerlendirdiğimizde en sık görülen yan etki anemiydi. %54 sıklıkta anemi görülmesine karşın grade 3-4 hayati tehdit edici bir anemi izlenmedi. Pivotal FLOT4 çalışmasında grade 1-2 anemi %80 oranında görülse de grade 3-4 anemi %3 civarında düşük oranda saptandı. Pivotal FLOT4 çalışmasında grade 3-4 nötropeni %50 oranında seyrederken bizim çalışmamızda ise bu veriye uyumsuz olarak grade 3-4 nötropeni %9,7 oranında seyretti. Sonuç olarak GÖB ADC'lerde perioperatif FLOT protokolünün tek merkez deneyiminin sunulduğu bu çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası hiçbir hastada tam patolojik yanıt elde edilememiş olup 2 yıllık tahmini OS oranları ise 59% idi. Hastalarda hayati tehdit edici yan etki oranları ise düşüktü. Büyük prospektif çalışmalar yapılması konuyla ilgili daha net bilgiler edinmemizi sağlayacaktır.

Hepatosellüler kanserde MST1/2 kinaz inhibitörünün etkisi

Sezen Güntekin Ergün¹, Şeyda Ünsal², Pervin Dinçer¹

1-Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

2-University of Nottingham

Karaciğer kanserinin en sık görülen formlarından biri olan hepatosellüler kanser (HSK) kansere bağlı ölümler arasında 3. sırada yer almaktadır. HSK'dan sorumlu olduğu bilinen birçok sinyal yolağı bulunmaktadır. Bunlardan biri olan Hippo yolağı ilk kez *Drosophila melanogaster*'de yaklaşık 20 yıl önce tanımlanmış ve son yıllarda insanda da çalışılmaya başlanmıştır. Hippo yolağı evrimsel olarak korunmuş ve genel olarak büyümeyi düzenleyen ve kontrol eden bir yolak olarak tanımlanmaktadır. Hippo yolağı üzerine yapılan çoğu çalışma bu yolağın esas görevinin, organ gelişiminin kontrolü, kök hücre işlevi, rejenerasyon ve tümör baskılaması olduğunu söylemektedir. Ancak bir kısım çalışma ise farklı kanser türlerinde bu yolağın, tümörün başlangıcı ve ilerlemesinde rol oynadığını bildirmektedir. Hippo sinyal yolağının en önemli bileşeni olan YAP proteininin çekirdekte veya sitoplazmada bulunup bulunmamasına göre transkripsiyon gerçekleşir. Hippo yolağı aktif iken, MST1/2 ve SAV1 bir kompleks oluşturup, LATS1/2 ve MOB1A/B'yi fosforiller ve fosforile LATS1/2 ve MOB1A/B ise YAP/TAZ kompleksini fosforilleyerek YAP/TAZ'ın sitoplazmada kalarak yıkıma gitmesini sağlar. Hippo yolağı inaktif durumda iken MST1/2, LATS1/2 sonuçta da YAP fosforillenemez ve çekirdeğe girerek TEAD transkripsiyon faktörleri ile kompleks oluşturur ve transkripsiyonel koaktivatör görevi görerek ilgili genlerin transkripsiyonunu başlatır. Bugüne kadar kanser ve Hippo yolağının ana bileşenlerinden YAP'ın ilişkisi ile ilgili bildirilen yayınlar kısıtlı olmakla beraber sonuçları da birbiriyle çelişkiler içermektedir. MST1/2 kinazın doku tamiri ve rejenerasyonu için yeni bir hedef olabileceği ve bu hedef için de ilk kez XMU-MP-1 adlı molekülün kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan molekülün HSK üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Buradan hareketle yaptığımız çalışmalar sonucu elde ettiğimiz ön veriler; Hippo sinyal yolağı bileşenlerinden biri olan MST1/2'nin, bir kinaz inhibitörü ile inhibe edilmesi sonucunda YAP'ın inhibe olmasına bağlı olarak, HSK hücrelerinde apoptoz olması ve bunun sonucunda hücre döngüsü basamaklarından biri olan G2'da arrest gerçekleşmesine neden olduğudur. Tüm verilerimiz ve literatür birlikte değerlendirildiğinde Hippo yolağının YAP proteini üzerinden farklı bir dinamiği olduğu anlaşılmış ve YAP proteininin iyi bir tedavi hedefi olabileceği öngörülmüştür.

Postmastektomi Lenfödemde Hipotiroidinin Lenfödem Tedavisine Etkisi

Sibel Mandıroğlu¹

1-Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Reabilitasyon

Amaç:

Bu çalışmanın amacı meme kanseri tedavisi sonrası üst ekstremitelerde lenfödem gelişen hastalarda hipotiroidinin lenfödem tedavisine etkisini araştırmaktır.

Metaryel-Method:

Retrospektif olarak planlanan çalışmaya meme kanserine bağlı, üst ekstremitelerde mastektomi sonrası lenfödem gelişen 75 olgu çalışmaya dahil edildi. Demografik veriler; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), medeni durum, eğitim durumu, komorbid hastalık varlığı ve lenfödem tarafı kayıt edildi. Lenfödem evresi Uluslararası Lenfoloji Birliği'nin evreleme sisitemine göre belirlendi. Meme kanseri tedavisi sonrası üst ekstremitelerde tek taraflı lenfödem gelişen ve kompleks dekonjestif terapi (KDT) gören olgular çalışmaya dahil edildi.

Bilateral mastektomisi olan, metaztatik hastalığı olan, aktif olarak kemoterapi ve/veye radyoterapi gören, tiroidektomi geçirmiş olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen her olgunun mevcut kayıtlı bilgilerinden tedavi öncesi ve sonrası kol volümetrik ölçümleri (bir bilgisayar programı kullanılarak, koni formülü ile hesaplanmış olan) ml ve yüzde değer olarak değerlendirmeye alındı. Her olgunun üst ekstremitede için uygulanan yaşam kalitesi ölçesi (LYMQOL) tedavi öncesi ve sonrası olarak kayıt altına alındı. Olgularımızın mevcut bilgilerinden, tiroid ilacı kullanıp kullanmadıkları ve TSH değerleri kayıt altına alındı. TSH 5.5 (normal aralık 0,55-4,78 mIU/L)'in üzerinde olan olgular hipotiroidi olarak kabul edildi.

Bulgular:

Yetmişbeş kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Olgularımıza ait demografik bulgular Tablo 1 de gösterilmiştir. Olguların 22(%29)'de hipotiroidi mevcuttu. Hipotiroidi olan ve olmayan gruplarda, tedavi öncesi ve sonrası lenfödem ölçüm parametreleri ve yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırmasında anlamlı fark saptandı (Tablo 2). Hipotiroidisi olan ve olmayan (n:53) gruplar arasında yaş, VKİ, lenfödem süresi arasında fark yoktu. Her iki grup arasında tedavi öncesi-sonrası her iki kol volüm volüm farkı ve LYMQOL değişimi arasında fark tespit edilmedi (Tablo 3).

Sonuçlar:

Sonuç olarak lenfödem hastalarında hipotiroidi sıklığı normal popülasyona göre yüksek oranda tespit edilmiş olmakla birlikte, hipotiroidinin lenfödem tedavisi üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, lenfödem, kompleks dekonjestif terapi

Tablo 1. Olguların demografik bulguları

	n:75
Yaş (yıl)	60,06±11,30
VKİ (kg/m ²)	32,97±6,38
Medeni durum	
Evli	53(%70,6)
Bekar	22(%29,3)
Eğitim durumu	
Okur-yazar değil	12(%16)
İlkokul	43(%57,3)
Lise	15(%20)
Üniversite	5(%6,6)
Komorbid hastalık	
DM	10(%13,3)
HT	18(%24)
DM+ HT	9(%12)
Diğer	4(%5,3)
Lenfödem tarafı	
Sağ	46(%61,3)
Sol	29(%38,7)
Lenfödem evresi	
Evre 1	9(%12)
Evre 2	37(%49,3)
Evre 3	28(%37,3)
Lenfödem süresi (ay)	26,69±23,58
Hipotiroidi	22(%29)



VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KDT: Kompleks Dekonjestif Terapi

Tablo 2. Hipotiroidi olan ve olmayan gruplarda, tedavi öncesi ve sonrası lenfödem ölçüm parametreleri ve yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırması

	KDT öncesi	KDT sonrası	P değeri
Hipotiroidisi olan (n:22)			
Her iki kol volüm farkı (ml)	719,00±436,32	243,93±148,38	P<0,001*
Her iki kol volüm farkı (%)	30,41±15,99	10,87±4,81	P<0,001*
LYMQOL	55,07±12,66	14,5±8,23	P<0,001*
Hipotiroidisi olmayan (n:53)			
Her iki kol volüm farkı (ml)	709,34±549,65	267,26±183,46	P<0,001*
Her iki kol volüm farkı (%)	29,38±21,84	12,19±7,63	P<0,001*
LYMQOL	43,87±10,24	15,68±10,24	P<0,001*

KDT: Kompleks Dekonjestif Terapi, *Paired-Samples T Test

Tablo 3. Lenfödem parametreleri açısından hipotiroidisi olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

	Hipotiroidisi olan n:22	Hipotiroidisi olmayan n:53	P değeri
Yaş (yıl)	61,27±10,18	59,56±11,78	0,55*
VKI(kg/m ²)	32,66±7,17	33,29±6,19	0,69*
Lenfödem süresi (ay)	22,36±17,34	28,49±25,66	0,91*
Lenfödem tarafı			0,19**
Sağ	11(%50)	35(%66)	
Sol	11(%50)	18(%34)	
Lenfödem evresi			0,24**
Evre 2	16(%72,7)	31(%58,5)	
Evre 3	6(%27,3)	22(%41,5)	
Volüm farkı (ml)	819,31±462,20	771,81±555,80	0,72*
Volume farkı (%)	35,38±16,43	32,30±22,35	0,56*
LYMQOL	55,43±13,69	49,18±11,54	0,06*
Tedavi sonrası vol farkı (ml)	290,22±200,21	286,32±237,29	0,94*
Tedavi sonrası vol farkı (%)	12,2±7,62	12,60±8,65	0,85*
Tedavi sonrası LYMQOL değişim	14,40±7,56	15,37±14,75	0,77*

VKi: Vücut Kitle Indexi, KDT: Kompleks Dekonjestif Terapi

*Independent sample test, **Chi-Square Test

Kolorektal Kanserli Hastaların Postoperatif Erken Dönem Komplikasyonlarında Clavien-Dindo ve Common Terminology Criteria For Adverse Events Sınıflamalarının Karşılaştırılması

Op. Dr. Veysel Cem Özcan, Prof. Dr. Suat Kutun, Dr. Kubilay Kenan Özlük, Dr. Eda Güner, Doç. Dr. Bülent Aksel, Prof. Dr. Lütfi Doğan, Prof. Dr. Cihangir Özasan

Amaç:

Kolorektal kanser tanısı ile opere edilen hastalarda Clavien-Dindo ve CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) komplikasyon sınıflamaları kullanılarak, erken dönem komplikasyon oranları ve komplikasyon oluşmasındaki risk faktörleri, hastanede kalış süreleri ve maliyet-etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal-Metod:

SBÜ Ankara Onkoloji SUAM Genel Cerrahi ve Cerrahi Onkoloji Kliniği'nde, Mart 2019 ve Haziran 2020 tarihleri arasında kolorektal kanser tanısıyla operasyona alınan, erken dönem komplikasyon gelişen 222 hasta prospektif gözlemsel olarak çalışmaya dahil edildi.

Kolorektal kanser tanısıyla operasyon uygulanan hastalarda iyileşme süreci içerisinde taburcu edilemeyip, klinik takiplerinde erken dönem komplikasyon gelişen hastalar incelemeye alındı. Kolorektal malignite nüksü ile opere edilen hastalar, 18 yaşından küçük hastalar, benign hasta grubu, intraoperatif değerlendirilmede inoperabl kabul edilen hastalar ve gebeler çalışma grubuna alınmadı. Postoperatif erken dönemde gelişen komplikasyonlar, Clavien-Dindo ve CTCAE sınıflamalarına göre derecelendirildi.

Hastaların demografik verilerinin, ameliyat tekniğinin, tümör yerleşiminin, neoadjuvan kemoradyoterapi öyküsünün, peroperatif transfüzyon öyküsünün, operasyonun aciliyeti, ek organ rezeksiyonunun, yandaş hastalıkların, patolojik evre ve ameliyat süresinin komplikasyon üzerine etkisi karşılaştırıldı.

Bulgular:

Clavien-Dindo sınıflanmasına göre I. derecede 161(%72.5) hasta, II.derecede 13(%5.9) hasta, IIIA derecede 14 (%6.3) hasta, IIIB derecede 20 (%9) hasta, IVA derecede 11 (%4.9) hasta ve V. derecede 3 (%1.4) hasta mevcuttu. IVB olarak derecelendirilen grupta hasta yoktu. CTCAE sınıflanmasına göre II. derecede 162 (%73) hasta, III. derece 36 (%16.2) hasta, IV. derece 21 (%9.5) hasta ve V. derece 3 (%1.4) hasta raporlandı. I. derecede hasta yoktu.

Clavien-Dindo ve CTCAE sınıflamaların komplikasyon dereceleri ile hastanede yatış süresi ve paket ücret değerleri arasındaki ilişkisi değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Clavien-Dindo sınıflanmasına göre erkek cinsiyet, açık cerrahi teknik ve diabetes mellitusun komplikasyon gelişiminde risk faktörleri olduğu bulundu. CTCAE sınıflanmasına göre karaciğer rezeksiyonu ve açık cerrahi teknik komplikasyon gelişiminde risk faktörüdür.

Sonuç: Postoperatif komplikasyonları derecelendirirken iki sınıflama sistemi klinik semptomların şiddetini benzer şekilde derecelendirdi. Clavien-Dindo ve CTCAE sınıflama sistemlerine göre açık cerrahi girişim komplikasyon gelişmesinde risk faktörü olarak bulundu; operasyon sırasında karaciğer rezeksiyonu, erkek cinsiyet ve diabetes mellitusun komplikasyonları artırdığı tespit edildi. Komplikasyon oluşumundaki riskleri belirlemede iki sınıflama sisteminin bir arada kullanılmasıyla daha fazla veri elde edilebileceği için, iki sistemin bir arada kullanımının yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, cerrahi, komplikasyon, Clavien-Dindo, CTCAE

Lokal İleri Mide Kanseriinde Neoadjuvan Mdcf Rejiminin Etkinliği

Yusuf Açıkgöz¹, Doğan Uncu¹

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

Amaç: Lokal ileri mide kanserlerinde perioperatif tedavi önerilen yaklaşımdır. Güncel yaklaşımda perioperatif tedavi olarak FLOT (5-fluorourasil, lökovorin, oksaliptatin, dosetaksel) önerilmektedir. DCF(dosetaksel, sisplatin, 5-fluorourasil) kemoterapi protokolü ise metastatik aşamada kullanılan kemoterapi rejimlerinden birisidir. Bu çalışmanın amacı mDCF rejiminin neoadjuvan etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Hastanemiz Tıbbi Onkoloji kliniğinde takipli 32 adet lokal ileri mide kanseri tanısı ile neoadjuvan mDCF alan ve opere olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, histolojik alttipler, cerrahi bilgileri, neoadjuvan tedaviyle elde edilen patolojik yanıtlar, tedavi süreleri, nüks varlığı ve tarihleri kaydedilmiştir. Hastaların hastalıksız sağkalım süreleri, operasyon tarihinden nükse kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı ve sonuçlar Log-rank testi ile analiz edildi. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda 32 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların median yaşı 63 yıl (41-77), erkek hastaların sayısı 22 (%69), kadın hastaların sayısı 10 (%31) idi. Histolojik olarak en sık Lauren intestinal tip (%72) saptanmıştır. Hastaların %69' una total gastrektomi yapılmıştı. Hastaların tanı esnasında ki median CEA düzeyi 2.7 ng/mL (0.5-44) iken CA 19-9 düzeyi 9.8 U/mL (0.8-1177) idi. D2 lenf nodu disseksiyonu yapılan hasta sayısı 25 (%78) olup, 7 (%22) hastaya D1 lenf nodu disseksiyonu yapılmıştı. Hastalara verilen median mDCF kür sayısı 3.2 (2-6) idi (Tablo-1). Neoadjuvan mDCF tedavisi ile, 2 (%6) hastada ypT0 elde edilmiş iken, 8 (%25) hastada ypN0 yanıt elde edildi (Tablo-2). Tüm grupta hastalıksız sağkalım süresi 14.2 ay (%95 GA; 9.9-18.5) idi.

Sonuç: Çalışmamızda neoadjuvan mDCF tedavisi ile primer tümörde %6 oranında patolojik tam yanıt elde edilmiş iken, lenf nodu patolojik tam yanıt oranının ise %25 olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda ki hasta grubunda D1 lenf nodu disseksiyon oranı literatür verilerine göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. mDCF rejimi metastatik hastalıkta olduğu gibi neoadjuvan şartlarında da etkinliği olabilecek seçenekler arasında yer alabilir.

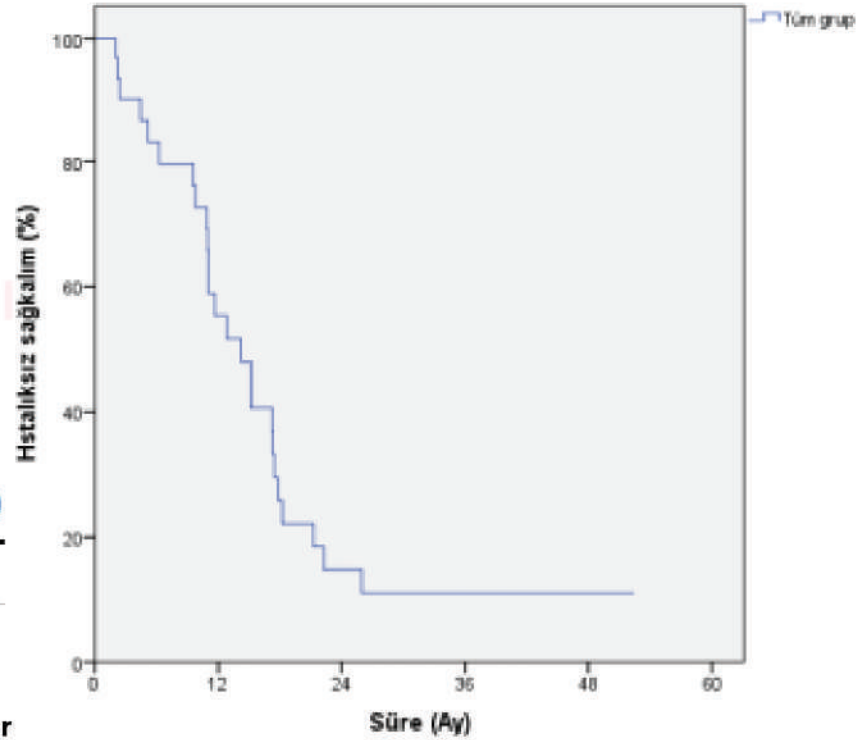
Anahtar Kelimeler: mide kanser, neoadjuvan, DCF.

Tablo 1 Hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Özellikler n (%)
Hasta sayısı	32
Yaş	63 (41-77)
Cinsiyet	
Erkek	22 (69)
Kadın	10 (31)

Lauren alttip	
İntestinal tip	23 (72)
Diffüz tip	7 (22)
Mikst tip	2 (6)
Tümör lokalizasyonu	
Gastrik	30 (94)
Gastroözefageal junction	2 (6)
ECOG PS	
0	10 (31)
1	19 (60)
2	3 (9)
Ailede malignite	
Var	5 (16)
Yok	27 (84)
Cerrahi şekli	
Total gastrektomi	22 (69)
Subtotal gastrektomi	10 (31)
Lenf nodu disseksiyonu	
D1 disseksiyon	7 (22)
D2 disseksiyon	25 (78)
Bazal CEA düzeyi (ng/mL)	
Median (min-max)	2.7 (0.5-44)
Bazal CA 19-9 düzeyi (U/mL)	
Median (min-max)	9.8 (0.8-1177)
Median kür sayısı (min-max)	3.2 (2-6)

Figur 1: Hastalıksız sağkalım analizi



Tablo 2: Neoadjuvan tedaviye patolojik yanıtlar

Tedavi yanıtı	Hasta sayısı n (%)
Primer tümör yanıtı	
ypT0	2 (6)
ypT1	3 (9)
ypT2	4 (13)
ypT3	18 (56)
ypT4	5 (16)
Lenf nodu yanıtı	
ypN0	8 (25)
ypN1	3 (9)
ypN2	9 (28)
ypN3	12 (38)

Erken Evre Larenks Kanserli Hastalarda Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Difüzyon Görüntülerinin Karşılaştırılması

Fatih Demircioğlu¹, Özlem Demircioğlu²

1. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi AD
2. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji AD

Amaç:

Larenks kanseri, en sık görülen baş-boyun tümörüdür. Etiyolojisinde ana etkenlerin sigara ve alkol olduğu bu hastalıkta tanı amacı ile bir çok görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Ancak genellikle görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen erken evre larenks kanserlerinde ana tanı endoskopik muayene ve biyopsidir. Bu doğrultuda çalışmamızda, görüntüleme yöntemlerine katkı sağlamak amacı ile, erken evre larenks kanserli hastaların Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülerinde (MRG) RT (Radyoterapi) öncesi ve sonrasındaki ADC (Apparent Diffusion Coefficient) değerleri karşılaştırılmıştır.

Materyal ve Metod:

2019-2020 yıllarında T1N0 glottik larenks tanısı ile RT alan 10 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların hiçbirinde tedavi öncesi yapılan kontrastlı MRG'lerinde kitle formasyonu saptanamadı fakat endoskopik olarak tarif edilen bölgeden DAG üzerinden ADC değerleri alındı. Hastaların hepsine 2,12 Gy günlük dozlarda 33 fraksiyonda 69,96 Gy küratif lokal RT uygulandı ve RT bitiminden 3 ay sonra kontrol amaçlı yeniden kontrastlı MRG yapıldı. Aynı bölgeden ADC değerleri alınarak ortalama değerler SPSS versiyon 21'de Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular:

Hastaların 9'u erkek 1'i kadındı. Ortalama yaş 53,2 idi. Radyoterapi öncesinde hastalarda elde edilen ortalama ADC değeri $1,21 \pm 0,35 \times 10^{-3}$ mm²/s olarak hesaplandı. Bu değer RT sonrası 3. ayda ise $1,67 \pm 0,35 \times 10^{-3}$ mm²/s olarak bulundu. Hastaların tamamında RT sonu alınan ADC değerleri ortalama 71,4 Gy alan bölgeden elde edildi. Ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında, tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı ADC değer yüksekliği tespit edildi (p=0,043).

Sonuç:

Yapılan çeşitli çalışmalarda benign ve malign lezyonlar arasında anlamlı ADC farklılıkları elde edilmiştir. Biz de bu doğrultuda RT sonrasında malign hücrelerin ortadan kalkacağı düşüncesiyle çalışmamızı dizayn ettik ve anlamlı fark tespit ettik. Ayrıca yüksek doz radyasyonun, ADC değerlerini çok etkilemediği görüşüne vardık. Bu sonuçlar eşliğinde erken evre larenks kanserleri tanı aşamasında yapılacak ADC haritalaması hem tanıya katkı sağlanabilir hem de biyopsi alınacak bölgeler hakkında bize bilgi verebilir. Ayrıca hastalık takibinde şüpheli durumlarda ADC değerlerinin bize yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

Nadir Trombositopeni Nedenleri: Üç Olgu Sunumu

Hikmettullah BATGI

1- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş:

Trombositopeni ($<150,000/\text{microL}$) etyolojisi; yaşamı tehdit eden riskli hastalıklardan etmeyenlere kadar geniş bir hastalık spektrumunda değerlendirilmelidir. Trombosit sayısı, $10.000/\text{mm}^3$ altındayken spontan kanamalardan, $50.000/\text{mm}^3$ altında ise cerrahi kanamalardan endişe duyulmaktadır. Bu vaka paylaşımlarında trombositopeninin nadir nedenleri için farkındalık yaratmak amaçlanmaktadır.

Olgu-1:

32 yaşında erkek hasta diş eti kanaması şikayeti ile acil servisimize başvurdu. Yapılan tetkiklerde trombositopeni tespit edilmesi nedeniyle yatırıldı. Mesleği inşaat boyacılığı olan hastanın özgeçmişinde hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde diş eti kanaması ve bacaklarda peteşileri vardı, diğer muayene bulguları ise normaldi. Tetkiklerinde hemoglobin 14gr/dL , lökosit $7500/\text{mm}^3$, nötrofil $3910/\text{mm}^3$, trombosit $5000/\text{mm}^3$ idi. Periferik yaymasında trombositopeni ile uyumlu, şistosit ve atipik hücre izlenmedi. Biyokimya ve koagülasyon parametreleri normaldi. İmmün trombositopeni ön tanısı ile oral metilprednizolon 1 mg/kg ve traneksamik asit başlandı. Trombositopeni etyolojisini araştırmak için yapılan tetkiklerinde; tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamini, folat, ferritin, HBsAg, Anti-HIV, Anti HCV, TORCH paneli, EBV, Sifiliz, IgG, IgA, IgM, ANA değerleri ve abdomen ultrasonografisi normaldi.

Metilprednizolon tedavisinin ikinci gününde diş eti kanamasının devam etmesi nedeni ile intravenöz immünglobulin 1gr/kg başlandı ve 2 gün verildi. Tedavinin 4. gününde trombosit değerinin $15.000/\text{mm}^3$, 8. günde ise $10.000/\text{mm}^3$ olması nedeni ile periferik yayma tekrar değerlendirildi, trombositler tekli $10.000/\text{mm}^3$ ile uyumluydu, şistosit ve blast tespit edilmedi, nötrofillerde yeryer hipogranülasyon ve displazi izlendi. Kemik iliği biopsisi yapıldı. Aspirasyon ve imprint değerlendirmesinde mikromegakaryositler, eritroid ve myeloid seride displastik değişiklikler izlendi. Kemik iliği biyopsisinde ortalama sellülarite %45, yer yer mikromegakaryositler, myeloid seride displastik değişiklikler ve yer yer pseudo pelger –huet hücreleri, eritroid seride yer yer megaloblastik değişiklikler ve nükleer düzensizlikler, internükleer köprüleşmeler, blast ya da lenfoid hücre artışı görülmedi ve MDS ile uyumluydu. Endikasyon dışı onay ile oral Eltrombopag 50 mg/gün başlandı. MDS prognoz skorlaması yapıldı. Kromozom analizinde 46 XY(5 metafaz), FISH panelinde genetik anomali tespit edilmedi. IPSS :0 (düşük risk) R-IPSS:2(düşük risk) WPSS:1 (düşük risk) idi. Hasta Eltrombopag tedavisinin 14. gününde trombosit değerinin $19.000/\text{mm}^3$ olması, periferik yaymada 5-6'lı kümeli trombositler izlenmesi üzerine taburcu edildi. Takiplerinde trombosit değeri 1. ayında $102.000/\text{mm}^3$, 2. ayında $251.000/\text{mm}^3$ ve 10. ayında ise $297.000/\text{mm}^3$ olup, 2 yıldır eltrombopag ile izlenmektedir.

Olgu-2:

56 yaşında kadın hasta idrarından kan gelmesi şikayeti ile acil servisimize başvurdu. Hastada bir hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu ve 5 gün boyunca parasetamol kullanma öyküsü vardı. Fizik muayenesinde ateş 36.7°C , nabız $80/\text{dk}$, kan basıncı $130/80\text{ mmHg}$ idi. Laboratuvar verilerinde hemoglobin 11.9 g/dL , trombosit $5 \times 10^9/\text{L}$, retikülosit %3.6, LDH 1.226 U/L ve haptogloblin 0.02 mg/dL idi ve anemi ile trombositopeni tespit edildi. Tam idrar tahlilinde hematüri saptandı. Periferik kan yaymasında trombositopeni, şistositler ve parçalanmış eritrositler gözlemlendi. Pıhtılaşma testlerinde PT, APTT, FDP ve D-dimer normal idi. TSH, ferritin, B12 vitamini, folik asit normal ve direkt coombs testi negatifti. Antifosfolipid antikor sendromu veya vaskülit düşündürülen otoantikor saptanmadı. HBsAg, Anti-HIV, Anti HCV, TORCH paneli negatifti. Akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografisi normaldi. Hemolitik anemi, trombositopeni bulguları ile trombotik trombositopenik purpura (TTP) düşünüldü. ADAMTS13 testi istendi. Tedaviye günlük plazma değişimi (PEX) ve steroid (günde 1 mg/kg intravenöz metilprednizol) ile başlandı. ADAMTS13 aktivitesi <0.20 (referans aralığı % 40-130), ADAMTS13 antijeni $<0.10\text{ IU/mL}$ (referans aralığı $0.19-0.81\text{ IU / mL}$) ve ADAMTS13 inhibitör 11.83 U/mL (referans $<12\text{ U / mL}$, negatif) idi. PEX toplam 5 gün boyunca uygulandı sonrasında tedavi yaklaşımı sadece plazma infüzyonu olacak şekilde değiştirildi. Trombosit sayısının ard arda 2 gün boyunca $150.000/\mu\text{L}$ 'nin üzerinde olması nedeniyle plazma infüzyonu sonlandırıldı. Upshaw-Schulman sendromu teşhisi kondu. Ailede TTP öyküsü ve ebeveynler arasında akraba evliliği yoktu. Hastada 4 gebelik ve canlı doğum öyküsü mevcut olup düşük öyküsü yoktu. ADAMTS13 tüm gen dizi analizinde; patojenik bir değişiklik tespit edilmediği ancak bu durumun hastalık olasılığını kesin olarak ekarte ettirmediği rapor edildi. Hasta takiplerinde iyilik hali sağlanması üzerine taburcu edildi.

Poliklinik takiplerinde 2 ay boyunca ayda 10 mL/kg TDP verildi. Hemoliz parametreleri ve trombosit değerleri normal olması üzerine TDP verilmeksizin aylık takibe alındı. Klinik ve laboratuvar olarak 24 aylık takibinde hemoliz, tromboz gelişmemiştir.

Olgu-3:

62 yaşında erkek hasta, burun kanaması nedeniyle acil servise başvurdu. Herhangi bir ilaç kullanımı, yakın zamanda geçirilmiş bir hastalık öyküsü, tütün, alkol veya uyuşturucu kullanımı yoktu. Hastaya 10 gün önce yıllık grip aşısı (Sinovac) yapılmıştı. Fizik muayenesinde; ateş 36.5 °C, nabız 95/dk, kan basıncı 110/70 mmHg, solunum hızı 18/dk ve SpO2 %98 idi. Aktif burun kanaması vardı. Deri muayenesinde alt ekstremitelerinde peteşi lezyonları mevcuttu, kardiyak, pulmoner, abdominal, nörolojik ve lenf nodu muayeneleri normaldi. Lökosit $10.1 \times 10^9 / L$, hemoglobin 15.5 g/dL ve trombosit sayısı $7 \times 10^9 / L$ idi. Hastanın periferik kan yaymasında trombositopeni izlenirken, şistosit veya başka anormallikler yoktu. PT, PTT ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. HBsAg, Anti-HIV, Anti HCV negatifti. ANA ve direkt antiglobulin testi negatifti. Akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografisi normaldi. Yatış verilen hastaya 1 mg/kg/gün metilprednizon başlandı. Trombosit sayısı kademeli olarak düzeldi ve yatışının 5. gününde trombosit sayısı $65 \times 10^9 / L$ olması üzerine taburcu edildi. Takiplerinde tam remisyon elde edilip, prednol dozu azaltılarak kesildi.

Tartışma:

MDS'li hastalarda trombositopeni, trombosit üretimindeki azalmaya, kemik iliği megakaryositlerin veya dolaşımdaki trombositlerin artmış yıkımına bağlı gelişir 1. Jenny N. ve arkadaşları kimyasal (kurum, katran yağı, mürekkepler, boyalar, bronzlaşma çözeltileri, kömür tozu, benzen ve vinil klorür) maruziyeti ile MDS ve AML gelişimi arasında ilişki gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Tüm maruziyetler vakaların sadece küçük bir yüzdesinde ($\leq 10\%$) bildirilmiştir. Kimyasal maruziyetler miyeloid malignite etiyolojisinde açık bir şekilde rol oynarken, vakaların çoğunda maruziyet bildirilmemiştir 2. Mesleği inşaat boyacılığı olan olgumuzda; beş yıl ve haftalık 8 saatten fazla kimyasal maruziyete maruz kaldığından MDS gelişmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Eltrombopag, MDS hastalarından izole edilen kemik iliği hücrelerinde in vitro megakaryopoezisi arttırdığı gösterilmiş bir TPO reseptör agonistidir 3. MDS tanılı 70 hasta faz II, çok merkezli, prospektif, plasebo kontrollü çalışmada Eltrombopag veya plasebo 2:1 randomize edilmiş, düşük riskli veya IPSS orta-1 riskli, ciddi trombositopenisi olan hastalar dahil edilmiştir. Ara analizde, Eltrombopag alan gruptaki 23 hastada (% 50) ve plasebo kontrol grubundaki 2 hastada (% 8) iyileşme görülmüştür ($p = 0.016$) 4. İlave hastalar ile ($n = 90$) yayınlanan raporda, Eltrombopag grubunda plasebo grubuna kıyasla (sırasıyla % 47'ye karşı % 3; $p = 0.0017$) trombosit yanıtının iyileştiği gösterilmiştir 5. Düşük riskli MDS olgumuzda literatürle uyumlu olarak Eltrombopag tedavisi ile tam yanıt elde edilmiş olup takip süreci devam etmektedir. Trombositopeni tespit edilen genç hastalarda da trombositopeni etiyolojisinde MDS düşünülmelidir.

Konjenital Trombotik Trombositopenik Purpura (cTTP) kalıtsal bir ADAMTS eksikliğinin neden olduğu ultra nadir bir trombo mikroadeniyopatidir. Birleşik Krallık'ta retrospektif olarak son 15 yılda genetik analizle doğrulanan 73 cTTP vaka incelenmiştir. Tipik olarak gebelik (medyan tanı yaşı 31) ve çocukluk döneminde (ortalama tanı yaşı 3,5 yıl) görülmüştür. Genetik mutasyonlar, yaşa göre farklılık göstermiş, çocukluk dönemiyle ilişkisinin daha yüksek olduğu ($p = 0.0011$), yetişkin vakaların % 69'unun ise gebelikle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Tedavi olarak taze donmuş plazma ve orta saflıkta faktör VIII konsantresi kullanılmıştır 6. Bizim vakamız ilginç olarak gebelikte tetiklenmeyip, üsye sonrası atak gelişmişti. Tedavi sonrası idame tedavisi net olmamakla birlikte hasta bazlı takip edilip plazma infüzyonu verilebilir 6. Vakamızda iki ay idame verildikten sonra idame kesilip hemoliz ve trombosit değerleri takibi yapılarak değerleri normal olması nedeniyle idamesiz takip etmekteyiz.

Aşılar'dan özellikle Kızamık-kabakulak-kızamıkçık (MMR) aşılama sonrasında sonraki 6 hafta içinde 1/25.000-40.000 oranında, diğer aşılarla ise daha nadir İTP gelişme riski bildirilmektedir. Aşılama sonrası trombositopeni gelişimi, kızamık içeren aşı uygulananlarda ortalama 16.4 gün iken, kızamık içermeyen aşı uygulananlarda 12.8 gün olarak bildirilmiştir 7. Bir pediatrik vaka raporunda, daha önce 1,5 ve 3,5 yaşlarında İTP gelişen hasta, 4,5 yaşında iken üç değerlikli inaktif influenza aşı uygulamasından sonraki 1 hafta içinde İTP başvuru olduğu geliştiği bildirilmiştir⁸. İnfluenza aşılama sonrasında gelişen Evans Sendromu gelişen bir olgu bildirilmiştir⁹. Ayrıca Avrupa Birliği'nde yürütülen gözlemsel bir çalışmada, mevsimsel grip aşısına maruz kaldıktan sonra trombositopeni bildirilmiştir. Hastamızda influenza aşı uygulaması sonrası 10. günde İTP gelişmiş olup literatür ile uyumluydu. Naranjo algoritma puanı "altı" olarak hesaplandı ve "olası" olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak üç farklı nadir trombositopeni nedeni tartışılarak ayırıcı tanı için öykünün önemi ve tedaviye yanıtızlık durumlarında nadir nedenlerin akılda tutulması gerekmektedir.

Kaynakça

1. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, et al. Increased peripheral platelet destruction and caspase-3-independent programmed cell death of bone marrow megakaryocytes in myelodysplastic patients. *Blood* 2005;105:3472-3479.
- 2- Poynter JN^{1,2}, Richardson M¹, Roesler M¹, et al. Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study. *Int J Cancer*. 2017 Jan 1;140(1):23-33.
3. Mavroudi I, Pyrovolaki K, Pavlaki K, et al. Effect of the nonpeptide thrombopoietin receptor agonist eltrombopag on megakaryopoiesis of patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2011;35:323-328.
4. Oliva EN, Santini V, Alati C, et al. Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: Interim results on efficacy, safety and quality of life of an international, multicenter prospective, randomized, trial. *Blood* 2015;126:91-91.
5. Oliva EN, Alati C, Santini V, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e127-e136.
- 6-Alwan F, Vendramin C, Liesner R, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019 Apr 11;133(15):1644-1651.
7. Laura J Sauvé Julie Bettinger , David Scheifele , et al. Postvaccination thrombocytopenia in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jun;29(6):559-61.
- 8.Hamiel U, Kventsel I, Youngster I. Recurrent Immune Thrombocytopenia After Influenza Vaccination: A Case Report. *Pediatrics*. 2016 Dec;138(6):e20160124.
9. Gil ZS, Sandeep J. A case of Evans' syndrome following influenza vaccine. *J Emerg Med*. 2013 Feb;44(2):e149-51.

2-4 NİSAN 2021
www.AHOG.org



POSTER BİLDİRİLER

Malign Transformasyon Gösteren Angiosentrik Glioma: Olgu Sunumu

Meral Sayın

1- Ankara Eğit. Ve Araş. Hastanesi Radyasyon Onkolojisi

Vaka:

73 yaşında erkek hasta Temmuz 2008 tarihinde sağ tarafında güçsüzlük şikayetiyle başvurdu. Hastanın kranial Tomografisinde sol arka parietalde subkortikal yerleşimli 3 cm çapında nispeten düzgün sınırlı lezyon (abse?, tümör?)saptandı.

Hastanın kitlesi Temmuz 2008'de gross total olarak eksize edildi. Patolojisi angiosentrik glioma (WHO grade 1)olarak geldi. Hasta herhangi bir tedavi başlanmadı ve hasta hiçbir kontrollerine gelmedi.

Hasta Şubat 2009 yılında tekrar yürüme bozukluğu şikayeti ile başvurdu. Çekilen kranial MRG'ında sol oksipitoparyetalde büyüğü 35*27 mm, diğeri 17*14 mm boyutlarında birbirine yakın 2 adet lobüle konturlu kitle (nüks) olarak yorumlandı. Hastanın 19.2.2009 tarihinde iki lezyonuda gross total olarak eksize edildi. Patolojisi anaplastik angiosentrik glioma olarak geldi.

Hastaya postoperatif adjuvan kranial Radyoterapi ve ardından adjuvan 6 kür Temozolomid planı yapıldı. Tedavilerini düzenli alan hastanın kontrollerinde herhangi bir şikayeti olmadı.Hastanın diğer kontrollerinde (Şubat 2011 –Şubat 2012))Beyin MRG'ında nüks veya rezidü saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç:

Angiosentrik glioma 2007 yılında santral sinir sistemi tümörleri sınıflandırmasına giren bir tümördür(1-2).Tümör hücrelerinde astrositik ve ependimal farklılaşmalar immünohistokimya veya elektron mikroskobu (EM) analizi ile gösterildi(10,12,13)

Literatüre angiosentrik glioma benign biyolojik karakterli ve düşük gradeli malign tümörler içinde,çok nadir ve genellikle çocuk ve genç yaşta görülen bir tümör olarak girmiştir. Cerrahi yapılan ortalama yaş 17olup WHO 2007 sınıflamasına göre grade 1 tümör olarak sınıflandırılmıştır(1-2).

Vakaların hemen hepsinde ilaçlara dirençli epilepsi öyküsü mevcuttur. Tanı konulmasına en önemli sebep nöbettir. Ancak bizim olgumuz hem ileri yaşı hem de epilepsi öyküsü olmamasıyla ayrılmaktadır(2).

Literatürde tümörün yerleşiminin yüzeysel yerleşimli ve en çok fronta-paryetal korteks, temporal lob ve hipokampal alanlar olduğundan bahsediyor(2-4). Sadece bir vaka talamusta (15) da bildirilmiştir. Bizim vakamıza ise tümörün occipito-paryetal lobda yerleştiği görülüyor. Literatürde kortikal displazi ile ilişkili olan 6 vaka var (14). Kortikal gelişim anomalileri/kortikal displazi ile ilişkili olabilen, yavaş büyüyen tümörlerdir (17,18).

Radyolojik olarak Anjiosentrik Gliomlar; solid, keskin sınırlı, T2 hiperintens, kontrast tutmayan, ventriküle doğru uzanım gösteren, kama şeklinde lezyonlardır. Etkilenen gyrusta fokal genişlemeye neden olurlar (24). MR görüntülerinde sınırları net olmayan hiperintens, kontrast tutmayan kortikal lezyon olarak görülmektedir.Sıklıkla komşu ventriküle doğru stalk benzeri bir uzantısı bulunmaktadır(2,11).

Genelde stabil ve yavaş büyüyen bir tümördür. WHO sınıflamasında anaplastik angiosentrik glioma diye bir sınıflama yok(1,2). Bu tümörün anaplastik hale gelmiş formundan hiç bahsedilmiyor. Sadece literatürde bir olguda önceki patolojisinde benign olarak tariflenen kitlenin rekürrensinde yüksek dereceli tümöre transformasyon olduğundan bahsedilmiştir(5). Bu tümörün nüksünün çok uzun bir zamanda olduğundan bahsediliyor. Oysa bizim vakamızda ise 7 ay gibi kısa bir sürede nüks görüldü(2,3,4).

Monomorfoz angiosentrik gliom ismini kullanan çalışmada MIB-1 etiketleme indexinin yüksek(%8) çıkması nedeniyle bu türün atipik bir form olabileceği ve düşük dereceli malign glial tümörler içinde yer alması gerektiği savunuluyor(4).

Anaplastik özelliklere sahip anaplastik anjiosentrik veya malign transformasyon gösteren vakalarda ependimal farklılaşma ile diferansiyasyon değişikliği olduğu ve nüks veya ölüme neden olduğu iddia edildi(16) Ayrıca bazı raporlarda yüksek mitotik sayıya sahip ancak iyi huylu davranış gösteren Angiosentrik gliom vakaları var. (15,16) Bildirilen vakaların çoğuna dayanarak, genel prognoz oldukça iyi huylu görünüyor.

Yine monoforfoz angiosentrik gliom olabileceğini düşündükleri 8 olgudan oluşan bir çalışmada mevcut. Bu çalışmada ependimom ve astrositom tanısı almış olguların klinik ve patolojik özelliklerinden bahsediliyor. Sonuç olarak da monoforfoz angiosentrik gliomun atipik bir patolojisi olduğunu belirtiyorlar(5). Literatürde bu tarihe kadar angiosentrik gliom tanısı almış 71 vaka mevcut(17). Angiosentrik gliom tanısı almış 8 hastanın klinik-patolojik değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada sonuçların literatürle benzer olduğu belirtiliyor (7). Anaplastik Angiosentrik gliom tanısı almış iki olgudan bahsedilen bir çalışmada ise 38 yaşındaki ilk olguda ilk operasyondan 12 yıl sonra nüks olduğundan bahsediliyor (8). Ki-67 etiketleme indexi %10 olan tek bir Anaplastik nüks olgusundan bahseden ve mitotik aktivitenin tek başına surveyi etkilemediğini belirten çalışmada mevcut(9). Sonuç olarak Angiosentrik Gliom tümörleri iyi huylu nadir görülen tümörler olsa da, bizim vakamızda olduğu gibi malign transformasyon gösterebilme özelliğide vardır. Hastaların ne kadar iyi huylu olsada nüks açısından takiplerinin önemi vurgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Dünya sağlık örgütü (DSÖ/WHO) Santral sinir Sistemi tümörleri sınıflaması (2007) Türk Nörosirürji Derneği (TURNOG) Bülten 6/Kasım 2008
2. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System David N. Louis · Hiroko Ohgaki · Otmar D. Wiestler · Webster K. Cavenee · Peter C. Burger · Anne Jouvett · Bernd W. Scheithauer · Paul Kleihues Acta Neuropathol (2007) 114:97–109
3. Pathology and Genetics of tumours of the Nervous System Paul Kleihues, Webster K. Cavenee, International Agency for Research on Cancer Sayfa 92–93
4. Brain surface spindle cell glioma in a patient with medically intractable partial epilepsy :A variant of monomorphous angiocentric glioma asua Sugita, Tomonori Ono et all, Neuropathology, volume 28 issue 5, pages 516–520
5. Monomorphous angiocentric glioma a distinctive epileptogenic neoplasm with features of infiltrating astrocytoma and ependymoma Wang M, Tihan T, et al. J. Neuropathol Exp Neurol 2005 oct; 64 (10) 875–81
6. Angiocentric glioma: Presentation of two cases with dissimilar histology Arsene D, Ardeleanu C, OGREZEANU I et al. Clin Neuropathol. 2008 Nov-Dec; 27 (6):391–5
7. Angiocentric glioma: Report of Clinico-Pathologic and Genetic Findings in 8 cases Preusser, Matthias MD; Hoischen, Alexander MSc; et all The American Journal of Surgical Pathology Volume 31(11), November 2007, pp 1709–1718
8. Anaplastic Angiocentric Glioma: A Report of two cases Kiliment Donev, Bernd Scheithauer and Rhett Ketteling The FASEB Journal 2008,22:706.4
9. Angiocentric glioma: elevated proliferation rate at clinical presentation does not preclude extended recurrence-free survival Jianyi Li, Lauren A Lanford, Adekunle Adesina. The FASEB journal 2008,22:706.6
10. Ersen A , M. Serefettin Canda M.S and. Angiocentric Glioma: The Infiltrative Glioma with Ependymal Differentiation Angiosentrik Gliom: Türk Patoloji Dergisi/Turkish Journal of Pathology 2014.
11. Çalışkan K.E , Eraslan C . Gliomlarda Nöroradyolojik Görüntüleme Neuroimaging of Gliomas. Türk Nöroşir Derg 29(3):234–243, 2019
12. Preusser M, Hoischen A, Novak K, Czech T, Prayer D, Hainfellner JA, Baumgartner C, Woermann FG, Tuxhorn IE, Pannek HW, Bergmann M, Radlwimmer B, Villagrán R, Weber RG, Hans VH. Angiocentric glioma: Report of clinico-pathologic and genetic findings in 8 cases. Am J Surg Pathol. 2007;31:1709–18.
13. Sugita Y, Ono T, Ohshima K, Niino D, Ito M, Toda K, Baba H. Brain surface spindle cell glioma in a patient with medically intractable partial epilepsy: A variant of monomorphous angiocentric glioma? Neuropathology. 2008;28:516–20.
14. Marburger T, Prayson R. Angiocentric glioma: A clinicopathologic review of 5 tumors with identification of associated cortical dysplasia. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:1037–41
15. Mott RT, Ellis TL, Geisinger KR. Angiocentric glioma: A case report and review of the literature. Diagn Cytopathol. 2010;38:452–6.
16. Li JY, Langford LA, Adesina A, Bodhireddy SR, Wang M, Fuller GN. The high mitotic count detected by phospho-histone H3 immunostain does not alter the benign behavior of angiocentric glioma. Brain Tumor Pathol. 2012;29:68–72.
17. da Silva JFC, de Souza Machado GH, Franco Pedro MK, Vosgerau R, Hunhevicz SC, Ramina R: Angiocentric glioma: Literature review and first case in Brazil. Interdisciplinary Neurosurgery 18:100508, 2019
18. Harmsen H, Mobley BC, Davis LT: Angiocentric glioma mimicking encephalomalacia. Radiol Case Rep 14(6):700–703, 2019

Kronik Lenfositik Lösemi ve Meme Karsinomu: Atipik Bir Olgu Sunumu

Gokhan Tazegul¹, Gökhan Karakaya²

1. Ankara Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara/Türkiye
2. Mardin Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Mardin/Türkiye

Giriş:

Kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında, 3. kromozomun 3. lokusunun BRCA2'yi içine alan somatik delesyonları görülmekte ve bu hastalarda artmış meme malign neoplazi riski bildirilmektedir. Her iki malignitenin eşzamanlılığı, özellikle de bir erkek hastada, nadirdir. Bu olgu sunumunda, KLL nedeniyle takipte olan ve eşzamanlı meme karsinomu saptanan bir erkek hasta sunulmuştur.

Olgu:

67 yaşında KLL tanılı erkek hasta, altı kür fludarabin, deksametazon ve siklofosfamid sonrası iki yıldır izlenmekte olup, sağ memede kitle ve sağ aksillada lenfadenopati ile başvurdu. Hastanın biyopsisi invazif duktal karsinom olarak raporlandı. Cerrahi kararı alınan hastanın PET-BT'sinde bilateral servikal, aksiller, abdominal ve pelvik hipermetabolik, bir kısmı patolojik boyutta lenf nodları, sağ meme başı ve aksillada hipermetabolik nodüler lezyonlar saptandı. Hastaya modifiye radikal mastektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Patolojisinde invazif duktal karsinom ile iki adet metastatik aksiler lenf nodu saptandı. Hormon reseptörleri ER %80 (+), PR ve cERB2 negatifti. Servikal lenf nodu biyopsisi ise KLL ile uyumlu izlendi. Bu bulgular ile hasta lokal ileri meme kanseri olarak kabul edildi. Her iki hastalık değerlendirilerek, hastaya dört kür siklofosfamid ve adriamisin uygulanması planlandı, tamoksifen başlandı, ancak hasta üçüncü kürden sonra düşüklük ve pansitopeniler nedeni ile tedavi alamadı. Yüksek doz metilprednizolon ve intravenöz immünoglobulin ile takip edilen hastanın, progrese olan servikal lenf nodu eksize edildi ve metastatik meme karsinomu saptandı. Metastaz saptanınca adjuvan radyoterapi planlanmadı. Genel durumu sitotoksik kemoterapiyi tolere edemeyecek hastaya palyatif takip planlandı ve hasta dört ay sonra vefat etti.

Tartışma:

KLL'li hastalarda artmış meme kanseri riski görülmekle beraber, literatürde sadece bir erkek hastada KLL'ye eşlik eden duktal meme karsinomu olgusu bildirilmiştir. Sunduğumuz olgu, hem erkek hastada meme kanseri olması hem de olgu yönetiminin değerlendirilmesi açısından nadirdir. Çift tümörlü olan bu hastada kemoterapi rejimi kararı ve eşlikçi komplikasyonların yönetimi zordur. KLL'li hastalarda eşlikçi malignitelerin geliştirebilmesine neden olan genetik özelliklerin saptanması için yeni çalışmalar gereklidir.

Aml Hastasında Toksoplazmozis Olgusu

Sema Seçilmiş¹ , Merih Kızıl Çakar¹ , Sabahat Çeken³ , Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹ , Mehmet Sinan Dal¹ , Fevzi Altuntaş^{1,2}

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

Giriş:

Toxoplasma Gondii, memeliler ve kuşlar dahil olmak üzere hemen hemen tüm sıcakkanlı hayvanları enfekte edebilen, tüm dünyada yaygın olarak görülen bir parazittir. Görülme sıklığı coğrafi bölgelere, iklim şartlarına, beslenme alışkanlıklarına ve sosyoekonomik, kültürel özelliklere göre farklılıklar göstermesine rağmen dünya nüfusunun yaklaşık yarısını etkilediği tahmin edilmektedir (1). Türkiye'deki veriler değerlendirildiğinde anti-T. Gondii IgG pozitifliği %17,5 ile %69,5 arasında, anti-T. Gondii IgM pozitifliği ise % 0-5,4 arasında değişmektedir (2).

T.gondii, karmaşık bir yaşam döngüsüne sahiptir. Kedigiller (felidae) ailesi T.gondii'nin tek kesin konağıdır (3). Ara konaklarda aseksüel döngü gerçekleşir (4). Zorunlu hücre içi paraziti olan T.gondii fonksiyonel olarak farklı üç patolojik formda bulunur: Sporozoidler (konak dışında ookistlerde), takizoitler (tek tek veya gruplar halinde bulundukları evre) ve bradizoitler (doku kistlerinde). Takizoitler ve bradizoitler, ara konakların dokularında ortaya çıkar (3). Takizoitler hızlı çoğalır. Akut enfeksiyon ya da latent enfeksiyonun alevlenmesi durumunda görülen semptomlara neden olur. Bradizoitler, doku kistlerinde bulunur ve yavaş çoğalır (5). Doku kistleri ara konakların beyin, kas, karaciğer, göz, miyokart dokusunda bu canlıların yaşam süresi boyunca kalıp, AIDS gibi immünsüpresif durumlarda enfeksiyonun reaktivasyonuna neden olarak şiddetli ensefalite yol açarlar (6). Kedi, ana konaktır ve çoğalma döngüsü kedide olur; ara konak dokusunda bulunan kistlerin alımından sonra, kist duvarı ana konak midesinde gastrik enzimler tarafından yıkılır (7). Kedilerin barsak epitelinde ookist oluşur ve 1- 3 hafta süre ile her gün milyonlarca enfeksiyöz olmayan ookist dışkı ile çevreye yayılır (8). Ookistler 22 °C'de, nemli ve oksijenli ortamda 1-3 gün içinde enfektif hale gelirler (5).

Enfeksiyonun yayılmasından sorumlu olan formlar doku kistleri ve ookistlerdir. İnsanlar toxoplazmozis gondiye bradizoit formları içeren çiğ veya az pişmiş etin yenmesiyle, kedi dışkısıyla atılan ookistlerle temasla (fekal oral), konjenital (transplasental) olarak veya enfekte donörlerden kan ve organ nakli yoluyla alırlar. Ayrıca pastörize edilmemiş süt ve yumurtadan da geçiş olabilir (9).

Genellikle etkenle karşılaşma ve enfeksiyon gelişimi çocukluk ve ergenlik yaşlarında gerçekleşir. Parazit tüm çekirdekli hücreleri enfekte edebilmektedir. Etkenle karşılaştıktan sonra etken kişide yaşam boyu farklı dokularda canlılığını sürdürür. İnsanda oluşturduğu parazitoza toksoplazmozis denir (10).

İmmün sistemi normal bireylerde edinsel toksoplazmozis sıklıkla subkliniktir(11). Semptomatik olgularda ise; yorgunluk, ateş, boğaz ağrısı, kas ağrısı gibi hafif soğuk algınlığı şeklindedir. Servikal lenf düğümlerinde büyüme en çok izlenen bulgudur. Bazı olgularda makülopapüler döküntü, karaciğer ve dalak büyüklüğünün izlendiği enfeksiyöz mononükleoza benzer şekilde ya da koryoretinit olarak görülebilir. Gebe kadınlar ilk kez enfekte olursa fetüsün gelişmesinde ciddi anomalilere yol açabilir (12). İmmünsüpresif bireylerde yani bağışıklık sistemini baskılayan sitotoksik ilaç veya kortikosteroid alan, T hücre aracılı immün yetmezliği, kemik iliği ya da retikuloendotelial sistem hastalığı olan, kök hücre ya da organ nakli yapılmış veya HIV pozitif hastalarda, ensefalit, pnömoni, miyokardit, hepatit gibi ciddi organ tutulumuyla giden hızlı bir klinik tablo ile seyreder (5). Bağışıklık sistemi baskılanmış bu bireylerde latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonu ölümcül olabilir (9).

Hastalığın tanısında, Sabin-FeldmanDye (hayvan inokülasyonu), İmmun Floresan Antikor (IFA), İndirekt Hemagglütinasyon (IHA), Kompleman Birleşmesi ve Enzyme Linked Immuno-SorbantAssay (ELISA) gibi testler kullanılmaktadır. Sabin-FeldmanDye testi son derece duyarlı ve özgündür, altın standart olarak kabul edilir. Toksoplazma izolasyonunda, hastadan alınan numune fare peritonuna inoküle edildikten 6-7 gün sonra peritoneal sıvıda takizoitler görülür. Günümüzde laboratuvarlarda ekonomik, güvenilir ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması sebebiyle daha çok ELISA tercih edilmektedir (13).

Tedavi seçeneği olarak, pirimetamin, sülfadiazin ve folinik asit kombinasyonu önerilmektedir. Primetaminin doza bağlı oluşturduğu kemik iliği toksisitesini önlemek için folinik asit desteği yapılır. Sülfonamid yan etki olarak kristalüri ve oligüriye yol açtığından, oluşturacağı nefrotoksisiteyi engellemek için hastanın idrar çıkışının iyi olması gerekmektedir. Gebeliğin ilk 16 haftasında teratojenitesi nedeniyle primetamin kullanılmamalı, bu dönemde tek başına sülfadiazin verilmelidir. Koryoretinit tedavisinde kortikosteroid kullanımı önerilmektedir. Parenteral tedavi gerekirse trimetoprim-sulfometaksazol kullanılabilir.

Olgu Sunumu:

Bir aydır bacak ağrısı ve ateş yakınması olan 38 yaş erkek hasta dış merkezden pansitopeni araştırılmak üzere kliniğimize yönlendirildi. Hemogloblin değeri 6,7 gr/dl; hemotokrit değeri %16,4; MCV değeri 111 fL; nötrofil sayısı $0,21 \times 10^3$ hücre / μ L, lenfosit sayısı $0,53 \times 10^3$ hücre / μ L; trombosit sayısı 44×10^3 hücre / μ L; beyaz küre değeri $1,73 \times 10^3$ hücre / μ L olarak geldi. CRP değeri 25 mg/L, LDH değeri 176 U/L, vitamin B12 ve folik asit normaldi. Pansitopeni etyolojisi nedeniyle hasta yatırıldı. Fizik muayenede sağ ve sol servikalde büyüğü 1,5x1 cm'lik LAP'lar izlendi. Karaciğer kot altında 2 cm palpabl idi. Splenomegali saptanmadı. Her iki aksiller bölgede 1x1,5 cm'lik LAP saptandı. Periferik yayması ileri derecede hiposellüler olup, blast izlenmedi. Akut lösemi ön tanısıyla yatırılan hastaya derin nötropeni nedeniyle oral flukonazol 1x200 mg, valasiklovir 2x500 mg, trimetoprim-sülfometaksazol 1x1/gün, haftada 3 gün olacak şekilde profilaksi başlandı. Hastanın kemik iliği aspirasyonu ileri derecede hiposellüler olup, mevcut hücrelerin %40'ını oluşturan dar, bazofilik, agranüler sitoplazmalı, çekirdek kromatin yapısı immatür, çekirdeğinde 1-2 adet çekirdekçiğin izlendiği blastlar izlendi. Yine kemik iliği biyopsisinin ortalama sellülaritesi %15-20 olup, yaşına göre hiposellüler olarak değerlendirildi. Kemik iliğinde myeloid elemanlar belirgin olarak az olup myeloid seride matürasyonda belirgin azalma dikkati çekti. Megakaryositer hücrelerde sayıca azalma görüldü. İmmünohistokimyasal olarak CD34 ile %20 oranında yer yer gruplar oluşturan blastik hücreler izlendi. Histokimyasal olarak orta derecede retikülün lif artışı saptandı (grade 2/3). Sonuç olarak %20 oranında blastik hücre içeren ve hiposellüler kemik iliği olan hasta MDS zemininde gelişmiş AML yönünde değerlendirildi. Kemoterapi öncesi rutin gönderilen COVID-19 PCR test sonucu negatif bulundu. Hastaya 3+7 standart remisyon indüksiyon tedavisi başlandı ve antifungal profilaksisi posakanazol olarak değiştirildi. Kemoterapinin birinci gününde ateşi oldu. Febril nötropeni tanısıyla sulbaktam sefaperazon başlandı. Tekrarlanan COVID-19 PCR sonucu yine negatif olarak raporlandı. Beş ateşsiz günden sonra ateşi tekrarlaması nedeniyle antibiyotik tedavisi meropenem olarak değiştirildi. Febril nötropeni nedeniyle odak araştırılması nedeniyle yapılan Toraks BT incelemesinde her iki aksillada büyüğü sol aksillada 16x12 mm boyutlara ulaşan lenf nodları, sağ ana bronş komşuluğunda 13 mm çapa ulaşan kalsifiye lenf nodu izlendi. Bunun dışında anlamlı bir patoloji saptanmadı. Hastanın günde 2-3 kez olan 5 gündür ateşinin devam etmesi üzerine tedavisine ampirik olarak lipozomal amfoterisin-B 3mg/kg'dan eklendi. Yutma güçlüğüne neden olan mukozit varlığı nedeniyle ayrıca vankomisin eklendi, fakat vankomisine bağlı cilt döküntüleri gelişmesi nedeniyle teikoplanin ile değiştirildi. Ateşin devam etmesi nedeniyle odak açısından kardiyoji ve göz muayeneleri yapıldı ve patoloji saptanmadı. Kan, idrar ve dışkı kültürlerinde üreme olmadı. Toraks BT'de izlenen kalsifiye nodüler görünüm için göğüs hastalıklarına konsulte edildi. Balgam ARB 3 kez negatif geldi. Meropenem, teikoplanin ve lipozomal amfoterisin B tedavisi altında devam eden, günde 2-3 kez olan ateşinin devam etmesi üzerine olası fırsatçı enfeksiyon nedenleri araştırıldı ve Toksoplazma gondi IgM ve IgG antikorları pozitif olarak saptandı. Kontrol testi yine pozitif olan hastadan Sabin feldmandye testi istendi ve 1/256 titrede pozitif olarak saptandı. Toksoplazmozis tedavisinde birinci seçenek olan primetamin (200 mg yükleme, 75 mg idame) + sülfodiazin (4x1 gr) + folinik asit (10-20 mg/gün) tedavisi temin edilerek hastaya uygulanmaya başlandı. Bu tedaviye ulaşamayan dönemlerde trimetoprim-sülfometaksazol ile devam edildi (10mg/kg dozundan). 400 mg/kg/gün dozunda beş gün IVIG desteği verildi. T. Gondie enfeksiyonu nedeniyle olası diğer odaklar açısından beyin BT çekildi, patoloji saptanmadı. T. Gondieye yönelik tedavi ile ateş yanıtı alınan ve hematolojik tablosu düzelen hastanın kontrol kemik iliği incelemesinde hematolojik tam yanıt elde edildi (ölçülebilir kalıntı hastalık negatif saptandı). Trimetoprim-sülfametoksazol tedavisinin altı haftaya tamamlanması planlandı.

Tartışma:

Akut lösemide mortalitenin en önemli nedenlerinden birisi enfeksiyonlardır. İmmünsüpresif hastalarda, IgG ve IgM antikorlarının seropozitifliği ile ortaya çıkan T.gondie enfeksiyonunun sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık olduğu bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada neopazili hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve toxoplazmozis için IgG antikor %63'e %19,4 (P değeri anlamlı); IgM antikor %6,5'a %0,9 olarak bulundu (14). Başka bir çalışmada ise lösemi hastalarıyla kontrol grubu karşılaştırılmış; IgG antikor %56,4'e %42,4; IgM antikor %5,9'a %1,8 olarak bulundu (15). Bu durum, lösemi hastalarında T.gondii enfeksiyonunun olası reaktivasyonunun bir göstergesidir. Akut lösemi için uygulanan sistemik kemoterapi, inaktif enfeksiyonun aktifleşmesine yol açabilir. Devam eden ateş durumunda, fırsatçı enfeksiyonlardan toksoplazmozisin de akılda tutulması ve bu amaçla ELISA yöntemi ile T.Gondii IgG ve IgM antikorlarının değerlendirilmesi, bu enfeksiyonun erken aşamada saptanıp tedavi edilerek morbidite ve mortalitede azalmaya önemli ölçüde katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Liu Q, Singla LD, Zhou H. Vaccines against *Toxoplasma gondii*: status, challenges and future directions. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Sep;8(9):1305-8.
2. Malatyalı E, Yıldız İ, Tileklioğlu E, Ertabaklar H, Ertuğ S. Retrospective Analysis of *T.gondii* Serology Results from Adnan Menderes University Faculty of Medicine Parasitology Laboratory from 2007 to 2017. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2019;43:1-4.
3. Ma J, He JJ, Hou JL, Zhou CX, Zhang FK, Elsheikha HM, et al. Metabolomic signature of Mouse cerebral cortex following *T.gondii* infection. *Parasit Vectors* 2019;12:373).
4. Dubey JP. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*. 2009 Jul 1;39(8):877-82.
5. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *T.gondii*: from animals to humans. *International Journal for Parasitology* 2000;30:1217-58
6. Robert-Gangneux F, Sterkers Y, Yera H, et al. Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients: a 3-year multicenter retrospective study. *J Clin Microbiol*. 2015 May; 53(5):1677-84
7. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews* 2012;25:264-96
8. Güleşçi E, Oktun M. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Anti-Toxoplasma Antikorlarının Araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2005;29:85-8
9. Liu Q, Wang ZD, Huang SY, Zhu XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasit Vectors*. 2015 May 28;8:292
10. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre O, Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Bursa: Bursa Güneş & Nobel Tıp kitapçevleri; 1996.p.295-9
11. Blader IJ, Coleman BI, Chen CT, Gubbels MJ. Lytic Cycle of *Toxoplasma gondii*: 15 Years Later. *Annu Rev Microbiol*. 2015; 69():463-85.
12. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363:1965 – 76
13. Mete M, 1999. *Toxoplasma gondii*. Mete Ö. ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. s.1231-1235
14. Yazar S, Yaman O, Eser B, Altuntaş F, Kurnaz F, Şahin I. *J Med Microbiol*. 2004 Dec; 53(Pt 12):1183-1186.
15. Gharavi MJ, Roozbehani M, Mandeh Z. Detection of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in chronic

Sinonazal Mukozal Malin Melanomu: Olgu Sunumu

Naziyet Köse Baytemür¹

1- Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

Olgu:

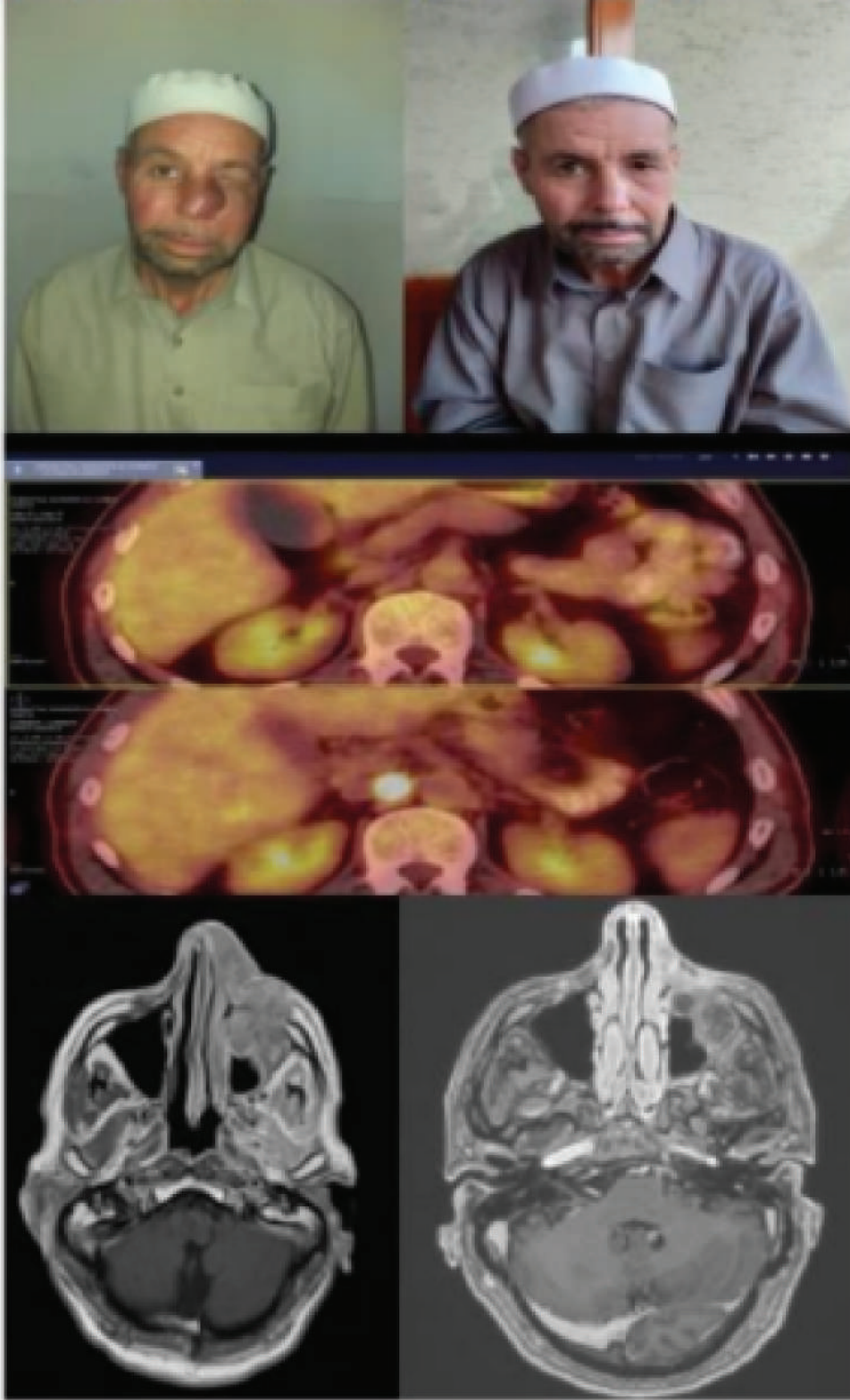
56 yaşında, erkek hasta, sol maksiller sinüs bölgesinde oluşan ve iki aydır giderek büyüyen ağrısız şişlik nedeniyle ilk olarak temmuz 2018'de Libya'da hastaneye başvurmuş. Yapılan ultrasonografide saptanan sol maksiller yumuşak doku kitlesinden kor biyopsi alınmış. Patoloji Malin melanoma ile uyumlu, immünohistokimyasal incelemede S100-HMB45-Melan-A pozitif, CK negatif saptanmış. Temozolamid 340 mg/gün-5 gün, 28 günlük kürlerde, 3 kür almış. Yanıt alınamaması üzerine 16.02.2019-21.03.2019 tarihleri arasında Tunus'ta maksiller sinüs bölgesine 54 Gy IMRT uygulanmış. Radyoterapi sırasında ve sonrasında klinik progresyon gözlenmiş. Bunun üzerine hasta mayıs 2019'da hastanemize başvurdu. Kontrastlı MR'da burun kanadı sol yarısı, sol maksiller sinüs anterior-inferior kesiminde, cilt-cilt altı dokuları içine alan ve maksiller sinüsü doldurarak ekspanse eden, en geniş yerinde 6.2x3.2 cm'ye ulaşan, lobule konturlu kitle lezyonu mevcuttu. Kitle orbita inferior duvarını invaze ederek sol bulbus okülünün superiora deplasmanına neden olmaktaydı. Kitle muhtemel foramen laserumdan intrakranial mesafeye uzanım göstermekte, prepontin mesafedeki komponenti en geniş yerinde 2.8x2.6 cm boyutlarındaydı. PET/BT'sinde MR bulgularına ek olarak L1 vertebra seviyesinde, 12x12 mm boyutundaki yüksek FDG tutulumu bulunan retrokaval lenf nodu uzak metastaz ile uyumlu saptandı. Hastanın anti-ödem ve analjezik tedavisi düzenlendi. Ardından 27.05.2019-31.05.2019 tarihleri arasında, sol serebellopontin köşedeki etrafı ödemli lezyona, 3 fraksiyonda, günlük 900 cGy dozlarında, 2700 cGy stereotaktik radyoterapi uygulandı. Bu arada likid biyopside BRAF V600E Mutasyonu saptanmadı. Hastaya 31.05.2019 tarihinde Nivolumab (1 mg/kg) ve İpilimumab (3 mg/kg) 21 günlük kürlerde kombinasyon tedavisi başlandı. 2 uygulanma sonrası belirgin klinik yanıt sağlandı. 4 uygulama sonrası kontrastlı MR'da kitle boyutlarında belirgin gerileme izlendi, en geniş yerinde 4x2.6 cm boyutlarında, kontrastlanma belirgin azalmış ve medial duvarı etkileyen komponent tama yakın gerilemiş, intrakranial komponent büyük oranda gerilemiş, en kalın yerinde 3.5 mm ölçülen kontrastlanan yumuşak doku mevcuttu. PET/BT'sinde önceki çalışmasında izlenen retrokaval lenf nodunda metabolik aktivite izlenmedi ve boyutunun 5 mm'ye gerilediği görüldü. Hastanın tedavisine 14 günde bir Nivolumab 3 mg/kg olarak devam edildi. Son değerlendirmesi şubat 2021'de yapılan hasta tam yanıtı olarak Nivolumab (3 mg/kg, 14 günde bir) tedavisine devam etmektedir. Ciddi toksisite bulgusu gözlenmemiştir ancak yüz bölgesinde ve ellerinde vitiligo lezyonları gelişmiştir.

Tartışma:

Mukozal malin melanom, nadir görülen ve agresif bir melanom alt grubudur. Tanı anında olgular çoğunlukla lokal ileri veya metastatik evrededir. Değişken anatomik yerleşimler evrelemede zorluklar oluşturur. Oral ve sinonazal kaviteelerde (%55), anorektal bölgede (%24), vulvo-vajinal bölgede (%18) ve ürotelyal (%3) alanda görülebilirler. Mukozal melanom hastaları, checkpoint inhibitörleri ile yapılan geniş popülasyonlu immünoterapi çalışmalarına dahil edilmişlerdir. Genel olarak yanıt oranları, kütanöz melanomdan az; üveal melanomdan fazladır. KIT ve BRAF'ı hedefleyen tedaviler de bu hasta grubunda araştırılmış ve tedavi seçeneği durumundadırlar.

TEDAVİ ÖNCESİ

TEDAVİ SONRASI



2-4 NİSAN 2021
www.AHOG.org



KONUŞMA METİNLERİ

Kronik Lenfositik Lösemide Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörleri Kullanımı

Doç. Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu

S.B.Ü. Dr. A. Y. Ankara Onkoloji EAH, Hematoloji Bölümü

B hücrenin gelişimi ve sağkalımı için B hücre antijen reseptörü (BCR) kaynaklı sinyalizasyon elzemdir. Bruton tirozin kinaz (BTK), TEC kinaz ailesinin bir üyesidir ve BCR sinyal kaskadında yer alan bir sinyal molekülüdür. İbrutinib, BTK'nın kovalent inhibitörüdür. İbrutinib, BTK enziminin sistein-481 aminoasidine bağlanarak; nükleer faktör kappa B deoksiribonukleik asit bağlanmasını, sitozin-fosfat-guanin aracılı hücre proliferasyonunu, tümör hücre migrasyonu, adezyon ve yerleşmesi gibi çeşitli basamakları inhibe eder. İbrutinib, kardiyak BTK üzerine on target inhibitör etki yaparken, TEC protein tirozin kinaz üzerine off target inhibitör etki yapar. Stres koşullarında kardiyak korunmanın kritik bir düzenleyicisi olduğu düşünülen fosfoinositid3kinaz Akt yolağı BTK ve TEC tarafından regüle edilir. Bu yolağın inhibisyonu ile hem atriyal hem de ventriküler aritmi riski artar. Diltizem ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri hızlı ventrikül yanıtları ile atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında hız kontrolü için yaygın olarak kullanılırlar ancak bu ajanlar CYP3A4'ü inhibe ederler ve bu nedenle ibrutinibin plazma düzeylerini artırırlar. İbrutinib P-gp inhibisyonu nedeniyle digoksinin plazma düzeyini artırır ve digoksin toksisitesine yol açabilir. Digoksin kullanan hastalarda digoksin ve ibrutinib arasında 6 saat olmalıdır. Bu grup hastalarda ventriküler hız kontrolü istenildiğinde ilk basamakta tercih edilmesi gereken ajanlar beta blokerlerdir. Öncesinde AF olan hastalarda eğer hasta kalsiyum kanal blokerleri veya digoksin kullanıyorsa mümkünse beta blokera geçilmelidir. İbrutinib, CYP3A4'ün indükleyicisi ve P-gp'nin inhibitörüdür. İbrutinib CYP3A4'ün indükleyicisi olduğu için warfarin düzeylerini arttırabilir. Dabigatranın CYP3A4 etkileşimi yoktur ancak P-gp substratıdır ve ibrutinib, dabigatranın plazma seviyesini ve kanama riskini arttırabilir. Faktör Xa inhibitörleri olan rivaroxaban, apixaban ve edoxaban üzerine ibrutinibin etkileri net olmamakla birlikte hem CYP450 hem de P-gp faktör Xa metabolizmasında önemli olduğu için ibrutinibin bunların plazma düzeyini artırma ve kanama riskini artırma potansiyeli vardır. İbrutinib kullanımı, antikoagülasyon için mutlak bir kontrendikasyon değildir. Tromboemboli ve kalp yetmezliği; AF'nin yaygın komplikasyonlarıdır ancak kanser hastalarında yeni gelişen AF 2 kat daha fazla emboli ve 6 kat daha fazla kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Klinik araştırmalarda gözlenen kanamaların çoğu grade 1-2'dir ve çoğu erken dönemde olur. Çoğu kanama doz modifikasyonuna yada ilaç ara verilmesine ihtiyaç duymaz. Ciddi kanamalar özellikle tedavinin ilk 6 ayından sonra nadir görülür. Oral antikoagülan kullanan hastalarda kanama riskini tahmin etmek için en yaygın kullanılan skorlama olan HAS-BLED skorlamasının ibrutinib kullanan hastalarda kanamayı predikte edici özelliği düşüktür ve skorun ≥ 3 olması antikoagülan tedavinin kesilmesi yada ara verilmesine neden olmamalıdır. Ristosetin indüklemeli trombosit agregasyonunun (RIPA) kantitatif değerlendirmesi ibrutinib kullanan hastalarda kanama eğilimini göstermede kullanılabilir. Minör kanamalar için ibrutinib tedavisi kesilmemelidir yada doz azaltılmamalıdır. Major kanama sırasında ibrutinibe ara verilir, potansiyel nedenler çözüldükten sonra tekrar aynı dozda devam edilir. Eğer tekrar kanama olursa doz 140 mg azaltılır. Tekrar kanama olursa doz 140 mg daha azaltılır. İbrutinib ancak 2 doz redüksiyonuna rağmen kanama devam ederse kalıcı kesilmelidir. Santral sinir sistemi dışı major kanamalarda ibrutinibe ara verilir, trombosit desteği verilir. İbrutinib IGHV mutasyonu olmayan KL L hastalarında kemoimmunoterapi ile gözlenen prognoz üzerindeki olumsuz etkiyi kırar. Bu nedenle hastalarda ilk basamak tedavi öncesinde IGHV mutasyonu bakılması önemlidir. İbrutinib alan hastalarda AF ve kanama görülebilir ancak iyi bir yönetimle bunların %85'inden fazlasında doz redüksiyonu yada ibrutinib kesilmesine gerek kalmaksızın tedaviye devam edilebilir.

Kaynaklar

- 1.Stühlinger MC. Recommendations for ibrutinib treatment in patients with atrial fibrillation and/or elevated cardiovascular risk. Wien Klin Wochenschr (2020) 132:97-109.
- 2.Ayyıldız O, et al. Ibrutinib: From Molecule to Medicine. International Journal of Hematology and Oncology 2014. Number: 3, Volume: 24.

T Hücreli Lenfomalarda Güncel Tedavi

Dr. Gülten Korkmaz
Ankara Şehir Hastanesi

T hücreli lenfomalar (THL) tüm Non-Hodgkin lenfomaların (NHL) %5-10'u agresif NHL %15-20'ni oluşturur. Erkeklerle kadınlara oranla yaklaşık iki kat fazla görülmektedir. Medyan tanı yaşı 59'dur. İnsidansı yılda 1,77/100.000'dir. Asya'da daha sık görülmektedir. Bu durum Epstein Barr virüse (EBV) ve İnsan T-hücre lenfotropik virüs tip I (HTLV-I) gibi viral enfeksiyonlaradaha sık maruziyet ile açıklanmaktadır. (1) Tanımlanmış genetik aberasyonlar, B hücreli lenfomalara göre klasifikasyonda net kriterler daha sınırlıdır ve genellikle kötü prognozludurlar. Dünya Sağlık Örgütü 2006 yılındaki sınıflamayı 2016 yılında güncellemiş, buna göre 27 farklı alt tür tanımlamıştır. Bu yazı nodal THL'lar olan; Periferik THL -NOS (PTHL-NOS), Anjiyoimmünoblastik THL(AİTHL), Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (ABHL) -ALK (-) ve ALK(+)'in güncel tedavi önerilerini içermektedir. 2016'da güncellenmiş sınıflama klinik, patolojik, immünohistokimyasal, bilinen genetik özelliklere dayanmaktadır. Son gen ekspresyon profillemesi ve genomik dizileme teknolojileri, yalnızca çeşitli alt türleri ayırt etmede değil, patogeneze ışık tutmada da yararlı bilgiler sağlamıştır.

22 merkezin katıldığı 1314 vaka içeren çalışmada 5 yıllık toplam sağkalıma bakıldığında ALK(+) ABHL %70, ALK(-) ABHL %49, PTHL-NOS %32 olduğu görülmüştür (2). Günümüzde ABHL-ALK (-) ve PTHL'nin farklı alt grupları tanımlanmıştır. DUSP22 ve TP63 rearanjmanı bakılmış, DUSP22 olan ABHL-ALK (-) hastalar, ABHL-ALK (+) hastalara benzer şekilde iyi klinik seyir gösterdiği, TP63 pozitif olanların ise kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (3). GATA3 veya TBX21 ekspresyonuna göre iki majör moleküler alt grubu tanımlanmış olan PTHL'li hastalarda GATA3 ekspresyonu yüksek olanların genel sağkalımının kötü olduğu görülmüştür(4).

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi (Lugano sınıflaması) kullanılır. Yaş, LDH, performans durumu, evre ve extranodal tutulumu içeren Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) risk belirlemede ve tedavi planlamada halen önerilen önemli bir belirteçtir.

ABHL-ALK (+) tedavi önerileri:

ALK pozitifliği iyi prognostik etki oluşturduğundan bu hastaların tedavisi diğer PTHL grubundan farklılıklar içermektedir. Optimal kemoterapi kür sayısında kanıta dayalı bir veri olmamakla birlikte 6 kür çoklu ajan kemoterapisi önerilmektedir. Tercih edilecek çoklu ajan kemoterapi protokolleri CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin prednizon), CHOEP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid, prednizon) ve DA-EPOCH'dir (doz ayarlı etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin). (5,6) CHOP rejimi ile THL'da toplam sağ kalım B hücreli lenfomalara göre düşüktür. CHOP rejimine Etoposid eklenmesi ile daha iyi progresyonsuz sağ kalım elde edilmiş ancak toplam sağkalım farkı olmadığı görülmüştür (7).

PTHL'nin CD30 eksprese eden alt grubunda, ECHELON-2 çalışması ile brentuximab vedotin ve CHP (siklofosfamid, doksorubisin, prednizon) (BV + CHP) kombinasyonu onay almıştır. Önceden tedavi edilmemiş CD30 eksprese eden PTHL'li hastaların dahil edildiği bu çalışmada, BV + CHP ile CHOP karşılaştırıldığında BV + CHP ile hastalısız sağkalımı ve toplam sağkalımda anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır. (8) Düşük riskli (düşük/orta IPI) ABHL ALK (+) hastalarda konsolidasyon amaçlı olog kemik iliği nakli (OKİT) önerilmez, çünkü bu grupta 5 yıllık sağkalım %60-80 olup klinik seyir diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha iyidir(2). Relaps/ Refrakter hastalarda platin bazlı kurtarma tedavisi ve kemosensitif hastalarda OKİT önerilmektedir. Morbidite ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle Allojenik KİT ilk tedavi seçeneklerinden değildir. Fakat refrakter veya OKİT sonrası nüks olan hasta grubunda bir seçenek olarak değerlendirilebilir (9,10). Klinik araştırma varsa öncelikle hastaların klinik çalışmalara yönlendirilmesi tavsiye edilir.

Diğer nodal PTHL alt gruplarında tedavi önerileri:

Hastalar birinci ve ikinci sıra tedavilerde mümkünse klinik çalışmalara dahil edilmelidir. Klinik çalışmaya dahil edilemeyen hastalarda ALK(+) ABHL grubundakine benzer şekilde 6 kür çoklu ajan kemoterapi rejimleri tercih edilir (11,12). İlk remisyonda hastanın durumuna göre klinik çalışma, OKİT veya takip önerilmektedir. OKİT planlanan ve kemoterapiye yanıtı hastaların yaklaşık %25-30'unun 3 ay içinde nüks ettiği dikkate alınarak konsolidasyona kadar geçen sürenin mümkün olduğunca kısa tutulması önerilir.

Yapılan çalışmalarda ilk remisyonda nakil yapılanlarda başarı oranının daha yüksek 5 yıllık toplam sağkalımın tam yanıtlılarda parsiyel yanıtlılara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (13). CHOP protokolüne etoposid eklenmesi, 60 yaş altı hastalarda olaysız sağkalımı iyileştirmiş ancak toplam sağkalıma katkı sağlamamıştır. Altmış yaşın üzerindeki hastalar için tedaviye etoposid eklenmesi toksisiteyi arttırmaktadır. DUSP22 rearanjmanı olan ABHL ALK (-) hastalar, ABHL ALK (+) hastalar ile benzer prognoza sahip olduğundan tedavileri ABHL ALK (+) algoritmine göre yapılabilir (3,4). CD30 ekspresyonu $\geq 10\%$ olan ABHL, AITL ve PTHL- NOS alt gruplarının indüksiyon tedavisinde ECHELON-2 çalışması ile BV-CHP kombinasyonu onay almıştır (8).

Relaps/Refrakter hastalıkta tedavi önerileri:

Relaps hastalıkta medyan yaşam 6-10 aydır. Platin bazlı kurtarma rejimimleri DHAP; ICE; ESHAP; GDP; GemOx tercih edilmektedir. Yanıt veren hastalarda daha önce yapılmadıysa OKİT uygun bir seçenektir. Allojeneik KİT küratif bir seçenektir ancak yaş, donör bulunamaması, remisyona sağlanamaması, hastanın performansı, komobriditeler gibi pek çok faktör söz konusudur bu nedenle her hastada düşünülmemektedir. Kemik iliği nakline uygun olmayan hastalarda ise amaç kür sağlamak değil, tolere edilebilir tedavi rejimleri ile hastalığı kontrol altında tutabilmektir. Daha düşük yoğunluklu tedaviler veya palyatif radyoterapi tercih edilebilir.

Yeni ajanlar:

Brentuksimab Vedotin: Daha önce bir seri çoklu ajan kemoterapisi almış ABHL'li hastalarda brentuksimab vedotinin onayı mevcuttur. Relaps refrakter ABHL tanılı hastalarda %57 tam yanıt, %17 parsiyel yanıt alınmış ve ortalama yanıt süresi 12.6 ay bulunmuştur.(14) Histon Deasetilaz İnhibitörleri: Romidepsin ve belinostatın, relaps veya refrakter PTHL'li hastalarda tek ajan olarak kullanımı onaylanmıştır. BELIEF çalışmasında, belinostat ile tüm PTHL alt gruplarında (ABHL ALK (+) hariç) yanıt elde edilmekle birlikte AITL'de yanıt oranları daha yüksektir (15). Pralatreksate, anti folat ajan; PROPEL çalışmasında ortalama 3 sıra tedavi alan (1-12 sıra) relaps/refrakter 111 THL hastası değerlendirilmiş AITL'de diğer alt gruplara göre daha düşük genel yanıt oranı elde edilmiştir, yanıt verme olasılığı önceki tedavilerin sayısı ile ilişkili görülmemiştir (16). Krizotinib, in vitro ve in vivo ALK inhibitörü; ALK(+) ABHL kemoterapiye yanıt verir, ancak kötü prognoz taşıyan relapslar görülür. Relaps/refrakter 11 ALK (+) ABHL hastasına monoterapi olarak uygulanmış %90 yanıt alınmıştır. ALK (+) ABHL olgularında oral olarak kullanıldığında tam yanıt sağlayabilir.(17)

Siklosporin, steroid veya çoklu ajan kemoterapisi veya OKİT sonrası AITL için bir alternatif olabilir. THL'da kullanılabilecek diğer ajanlar Bendamustin, Bortezomib, Alisertib, JAK inhibitörleri (Ruxolitinib, Cerdulatinib), 5-Azasitidin, PI3K İnhibitörü (Duvelisib), Alemtuzumab, Lenalidomid sayılabilir.

Kaynaklar:

- 1-Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008; 26:4124.
- 2- Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008;111:5496-504.
- 3- Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. Blood 2014;124:1473-1480
- 4- Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. Blood 2014;123:2915-29
- 5- Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010;116:3418-3425
- 6- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Phase II trial of dose-adjusted EPOCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. Haematologica 2016;101:e27-29

- 9- Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2013;31:3100-9.
- 10-Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in Adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. J Clin Oncol 2008;26:2264-71.
- 11-Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 2004;103:2474-9.
- 12-Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West- JHOG PTCL0707. Haematologica 2017;102:2097- 2103.
- 13- Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. J Clin Oncol 2013; 31:1970.
- 14- Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. J Clin Oncol 2012;30:2190-2196.
- 15- O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. J Clin Oncol 2015;33:2492- 2499.
- 16- O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study. J Clin Oncol 2011;29:1182-1189.
- 17- Gambacorti-Passerini C, Farina F, Stasia A, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. J Natl Cancer Inst 2014;106:378

Solid Tümörlerde Genetik ve Klinik Uygulamaları

İbrahim Şahin

Solid tümörlerdeki genetik değişimler germline veya somatik olarak ikiye ayrılabilir. Germline mutasyonlar doğumdan ölüme kadar vücuttaki bütün hücrelerde tespit edilebilir ve sonraki nesillere aktarılabilir. Bu mutasyonlar genellikle DNA onarım ve kontrol noktalarından sorumlu genlerde oluştuğunda, herediter meme over kanser sendromu, Lynch sendromu, Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) gibi ailesel kanser sendromlarına yol açar. Bu gruptaki en önemli genler BRCA1 ve BRCA2'dir. Somatik mutasyonlar ise herhangi bir zaman diliminde vücudun belli bir bölgesinde (özellikle kanserler) oluşmakta ve sonraki nesillere aktarılmamaktadır. Somatik mutasyonlar dokudan veya kandan (likit biyopsi) değerlendirilebilir. Tanı, tedavi, takip, prognoz, ilaç direnci mekanizmaları ve minimal reziduel hastalık gibi faktörleri değerlendirmede kullanılır. Kanserde ilaç direncinden sorumlu somatik mutasyonlar, özellikle MAPK yolağı gibi proliferasyonu tetikleyen, kanserin apoptoz ve immun sistemden kaçmasına yardımcı olan yolların genlerinde ortaya çıkmaktadır. Bunlardan en önemlileri EGFR (T790M), ALK, ROS1, KRAS, NRAS, BRAF, NTRK1-2-3 (füzyonları), HER2, MET, RET gibi genlerdeki mutasyonlardır. Mutasyonların değerlendirilmesi Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Kurulu'nun yayınladığı kılavuzlara göre yapılmaktadır. Saptanan germline mutasyonlarda aile taraması unutulmamalıdır. Kanser genetiği çalışmalarının daha kapsamlı hale getirilmesi, hastaların tedavi başarılarına önemli ölçüde yardımcı olacaktır.



Rekürren Tiroid Kanserlerinde ROLL ve Lenfatik Haritalama ile Cerrahi

Dr Niyazi Karaman
(SBU Ankara Onkoloji SUAM, Genel Cerrahi Kliniği)

Giriş:

Papiller tiroid kanserinde (PTK) residü (persistan) hastalık ve nüks hastalık ayrımı her zaman mümkün olmayabilir. PTD' de nüks hastalık sıklığı yaklaşık %30' dur ve bu sıklık 10. yılda yaklaşık %66' ya yükselir. TPK'in en sık nüks bölgesi servikal lenf nodları (LN) dir. Santral bölgede rekürrens en sık düzey VI (özellikle sağda) ve düzey VII bölgelerinde görülür. Nüksün sebebi %60-75 olguda yetersiz lateral diseksiyondur. Residü hastalık ise %5'den azdır ve en sık; piramidal lob, tirotimik ligaman, rekürren laringeal sinir (RLN) girişi bölgelerinde görülür. Lokal-bölgesel nükslerde ve LN metastazında cerrahi gerekir. Nükslerde TSH süpresyonu ve/veya rTSH uyarısı altında Tg düzeyleri hemen daima yüksektir. En iyi tanısal teknik, yüksek çözünürlüklü ultrason (USG) dur.

Ultrasonda Malignite Bulguları:

Major bulgular; yağlı hilus kaybı, kalsifikasyon, kistik değişim ve santral hilus damar dağılımının değişimi ile oluşan periferik vaskülarizasyondur. Minör bulgular ise hipoekoik değişim, yuvarlak şekil ve hiperekoik hilus kaybıdır. Çok değişkenli analizde; santral (SCM mediali) yerleşim (4.07 kat artmış risk) ve boyut (>7.5 mm) (5.14 kat artmış risk) artmış riskle ilişkili bulunmuştur.

Ultrasonun Kısıtlılıkları:

Genel toplumda LN boyutu ile malign/benign ayırım yapılamaz. Yaşlı diyabetik ve/veya obez hastalarda lipoplastik lenfadenopatiler olabilir. Çocukluk ve ergenlik döneminde enflamatuvar lenfadenopatiler siktir. USG erken postop dönemde (3-4 ay) kullanılmamalıdır. Çünkü bu dönemde; reaktif değişiklikler, postoperatif ödem ve enflamasyon ve hemostatik ajanlar tanıyı güçleştirir.

Tanı:

LN metastazı tanısı USG eşliğinde ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) ile konur. Ancak %10 olguda yetersiz veya yanlış negatif sonuç alınabilir. Sensitiviteyi artırmak için Tg washout yapılabilir. 131-I ile tüm vücut taramanın spesifitesi yüksek, ancak sensitivitesi düşüktür.

Rekürrens Açısından Yüksek Riskli Hastalar:

Onaltı yaş altı ve 45 yaş üstü hastalar, belirli histolojik alt tipler, 3 cm' den büyük tümörler, tiroid dışı uzanım, LN diseksiyon genişliği ve ilk tanı anında bilateral çok sayıda LN metastazı olanlarda rekürrens daha siktir. Metastatik LN' larının toplam LN' larına oranının yüksek olması, metastatik LN sayısının 5' ten fazla olması ve LN kapsülü dışına taşan metastazlarda risk daha yüksektir. Yüksek riskli hastalarda rekürrens oranı %20 iken, orta risk ve düşük risk gruplarında bu oran sırasıyla %5-20 ve %5' ten az şeklinde bildirilmiştir.

PET/CT:

Iyot negatif nüks ve/veya metastatik hastalıkta endikasyonu vardır. [18F] FDG PET/CT hibrid görüntüleme daha üstündür. 131-I tarama negatif ve Tg yüksek hastalıkta pozitif öngörü değeri (PPV) %92 iken, 131-I tarama negatif ve Tg düşük hastalıkta negatif öngörü değeri (NPV) %93' tür.

Lokal-Bölgesel LN Rekürrens Tedavisi:

Hastalığın morfolojik, fonksiyonel ve klinik özelliklerine göre; 131-I, cerrahi ve radyoterapi (RT) seçilebilir. 131-I tedavisinin etkinliği; lezyonun boyutu (1cm' den büyük lezyonlarda etkinlik düşer), 131-I uptake ve tutulumu ve emilen doza bağlıdır. Cerrahi endikasyonları; santral LN varlığı (>0.8 cm), lateral LN varlığı (>1.5 - 2 cm), büyüyen LN (herhangi bir boyutta >3-5 mm/yıl), SUV değeri 5-10 olan FDG-PET pozitifliği ve yükselen Tg düzeyleri olarak tanımlanabilir. Özellikle RAI tutmayan nüks tümörlerde cerrahi önerilir. Ancak bu durumda primer cerrahiye oranla komplikasyon oranları yüksek bulunur. Bunun nedenleri ise oluşmuş skar dokusu ve anatomi ve fascial planların bozulmasıdır. Bu hastalarda preoperatif görüntüleme ile nüksün yeri ve yaygınlığını anlayabilmek için boyun haritalama önerilir. USG, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılarak skar dokusu ve bozulmuş anatomik planların ortaya konması önemlidir. Bu hastalarda özellikle 1 cm' nin altındaki lezyonlarda canlı tümör dokusu ile skar dokusunun ayrımı yapılabilmelidir.

Preoperatif Tümör İşaretleme:

Bu amaçla kalıcı boya, karbon solüsyonu, guide wire ve intraoperatif USG de kullanılmıştır. Radioguided cerrahi ise bu konudaki yeni alternatif bir yaklaşımdır. ROLL (Radioguided occult lesion localization) yerine bazı kaynaklarda GOSTT (Guided Intraoperative Scintigraphic Tumour Targeting) kavramı da kullanılmaktadır. Başlangıçta radyoaktif madde (131-I ya da 123-I) değişik aktivitelere sistemik uygulanmıştır. Ancak lenf nodlarının lyot yakalama yeteneği düşüktür. Spesifik olmayan tümör tarayıcı maddeler (ör. 99mTc sestamibi ya da 99mTc tetrafosmin) de kullanılmıştır. Özellikle lyot negatif nükslerde 99mTc sestamibi kullanılmıştır. Ancak tümörden hızlı washout ve düşük hedef/zemin oranı (TBR: target to background ratios) gibi dezavantajları nedeniyle her ikisi de yaygın kullanılmamıştır.

ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization):

Radyofarmosütik ajanının lokal rekürrense direk uygulanması şeklinde tanımlanır. İlk kullanımı okkült meme lezyonlarında olmuştur. 99mTc MAAs (MakroAgregat Albumin) kullanılır. Molekül boyutu 10–90 µm olduğu için migrasyon gözlenmez. Amaç cerrahi başarıyı artırırken, komplikasyonları azaltmaktır. En düşük 4 mm çapa kadar olan lezyonlar için preoperatif USG haritalama ve ROLL kombine kullanmak mümkün olabilmektedir.

Pre-operatif dönem:

Cerrahiden 2-3 saat önce (2 - 18 saat), 22 G iğne ile 99mTc MAA (5–10 MBq) 100–200 mL SF içinde, 10 MHz linear probe ile sürekli USG rehberliğinde lezyona enjekte edilir. İğneyi çıkarırken minimal aspirasyon uygulanarak iğne traktına bulaş engellenir. Lezyonun cilt izdüşümü de USG eşliğinde işaretlenir. Hybrid SPECT/CT görüntüleme de yapılarak lokalizasyon sonuçları iyileştirilebilir.

Intraoperatif süreç:

Genel anestezi altında cilt markeri, gama kamera ölçümü ve kozmetik (eski insizyon vb) dikkate alınarak insizyon seçilir. En yüksek sayım alınan bölgeden tekrarlayan ölçümler yapılarak sesli ve görsel uyarı alınır. Yüksek sayım alınan lenfoadipöz dokunun rezeksiyonu gerçekleştirilir. Rezeksiyon sınırı genellikle ölçümün aniden bittiği alandır. Cerrahi yatağın gama prob ile kontrolü ile background aktivite kontrol edilir. Bu işlem biyopsi ile ispatlı nüks/residü lezyona uygulanır. Gerektiğinde tiroid yatak eksplorasyonu da yapılır. Boyun haritası eşliğinde injeksiyon uygulanmamış tümör odaklarının da araştırılması ve gereğinde rezeksiyonu önerilir. Bu yöntemde; tüm ölçümler kayıt altına alınabilir ve hedef lezyonun saptandığı ve tümüyle eksize edildiği garanti altına alınır. Radyasyon maruziyeti ihmal edilebilir düzeydedir ve öğrenme eğrisi kısadır. Bu işlemde geride hastalık bırakmama oranı %97 olarak bildirilmiştir.

Sonuçlar:

Tiroid kanseri tedavisinde primer cerrahi çok iyi planlanmalı ve ileride bilateral cerrahi gerektirecek işlemlerden kaçınılmalıdır. Nükslerin doğru saptanması cerrahi tedavi için önemlidir. Bu amaçla önceki ameliyat notları ve patoloji raporları çok iyi incelenmelidir. Morbiditesi yüksek olduğundan (RLN ve paratiroidler) re-operasyonlar deneyimli merkezler ve ekiplerce mümkünse ROLL ve lenfatik haritalama eşliğinde yapılmalıdır.

Önerilen Kaynaklar

- 1-Combination of preoperative ultrasonographic mapping and radioguided occult lesion localization in patients with locally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: a practical method for central compartment reoperations. Ilgan S, Oztürk E, Yıldız R, et al. Clin Nucl Med. 2010 Nov;35(11):847-52.
- 2-The rate of operative success achieved with radioguided occult lesion localization and intraoperative ultrasonography in patients with recurrent papillary thyroid cancer. Giles YŞ, Sarıcı İS, Tunca F, et al. Surgery. 2014 Nov;156(5):1116-26.
- 3-Radioguided occult lesion localization in patients with recurrent thyroid cancer. Tuncel M, Süslü N. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019 Jun;276(6):1757-1766.
- 4-Radio-guided excision of metastatic lymph nodes in thyroid carcinoma: a safe technique for previously operated neck compartments. Erbil Y, Sari S, Ağcaoğlu O, et al. World J Surg. 2010 Nov;34(11):2581-8.
- 5-Radioguided occult lesion localization for locally recurrent thyroid carcinoma. Gulcelik MA, Karaman N, Dogan L, Ilgin Şahiner, et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 Jul;274(7):2915-2919.
- 6-Guided intraoperative scintigraphic tumor targeting of metastatic cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a single-center report. Cerit ET, Yalçın MM, Özkan Ç, et al. Arch Endocrinol Metab. 2018 Oct;62(5):495-500.

Primeri Bilinmeyen Metastatik Boyun Kitlelerinde Tanı Yöntemleri

Dr. Tuncay TUNÇCAN

- Primeri bilinmeyen baş boyun metastazı; servikal lenf nodunda biyopsi ile kanıtlanmış bir metastaz mevcudiyetinde kapsamlı tanısal değerlendirmeye rağmen primer odağın tespit edilemediği durum olarak tanımlanabilir(1).
- Boyunda metastatik lenf nodu varlığı ile karşımıza çıkan hastaların %2-%9'unda primer odak belli değildir.
- En sık jugulodigastrik lenf nodu tutulumu görülür.
- Primeri bilinmeyen kitle sıklıkla yassı hücreli kanser, indifferansiye kanser yada adenokanser metastazı olarak karşımıza çıkar.
- Genel bir kural olarak boyun üst ve orta kesimindeki kitlelerde primer daha çok baş boyun bölgesinde iken supraklavikuler kitlelerde primer sıklıkla klavikula altındadır. Ancak troid kaynaklı metastazlara hem alt boyun hem üst boyun bölgesinde rastlanılabileceği unutulmamalıdır.
- Bu nedenle boyunda kitle şikayeti ile başvuran her hastadan ayrıntılı anamnez alınmalı ve ayrıntılı baş boyun muayenesi yapılmalıdır.
- Boyundaki lenfadenopatinin yerleşim yeri, lenf noduna drene olan bölgeler nedeni ile olası primer nedeni belirlemede önemlidir.

Lenf Nodu Bölgesi	Drenaj Bölgesi
Level 1A LN	Mentum, alt dudak orta 2/3'lük kısım, anterior gingiva, anterior dil
Level 1B LN	İpsilateral alt dudak ve üst dudak, çene, burun, medial kantus, oral kavite
Level 2A-2B LN	Oral kavite, nazal kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larinks, parotid gland
Level 3 LN	Oral kavite, orofarinks, nazofarinks, hipofarinks, larinks
Level 4 LN	Hipofarinks, larinks, tiroid, servikal özefagus
Level 5A-5B LN	Nazofarinks, orofarinks, posterior skalp ve boyun cildi
Level 6 LN (pretrakeal, paratrakeal, peritiroidal, delphian)	Tiroid gland, transglottik-subglottik larinks, piriform sinüs apeksi, servikal özefagus

LN: Lenf nodu

Zone IIB

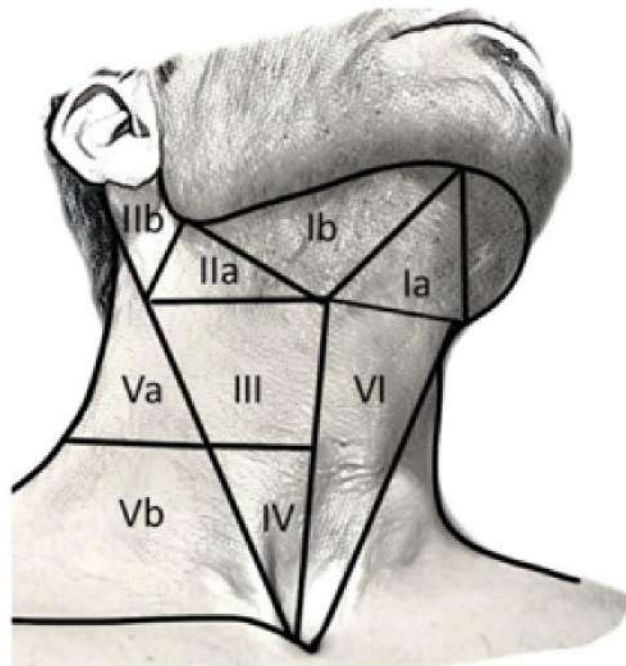
Nasopharynx, Parotid gland, Oropharynx

Zones IIA, III, IV

Oral cavity, Oropharynx, Larynx, Hypopharynx, Thyroid

Zones VA, VB

Nasopharynx, Thyroid



Zone IA

Oral cavity, Lip, Submaxillary gland

Zone VI

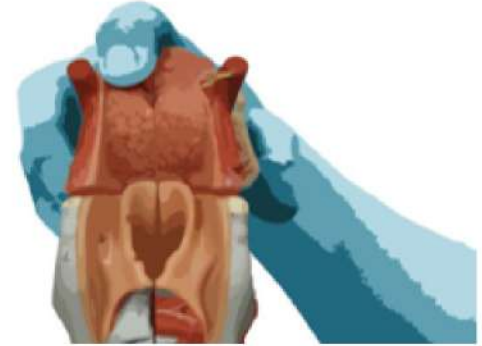
Thyroid, Larynx, Hypopharynx, Cervical esophagus

Anamnez:

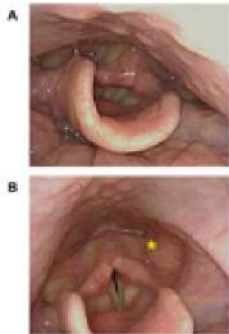
- Burun tıkanıklığı, epistaksis, OM: Nazofarenks Ca
- Disfaji, odinofaji: Orofarenks , Farenks
- Otalji: hipofarenks, tonsil, dilkökü
- Ses kısıklığı: Larenks
- Aspirasyon : Orofarinks, larinks

Muayene:

•Skalp ve dış kulak yolu cildi de dahil olmak üzere tüm cilt ve mukozaların inspeksiyon ve palpasyonu dikkatli şekilde yapılmalıdır. İnspeksiyon ile saptanamayacak submukozal lezyonlarda, özellikle dil ve tonsil dokusunun palpasyonu önem taşımaktadır. •Troid ve tükrük bezleri ayrıntılı değerlendirilmelidir. Kranial sinir muayenesi yapılmalıdır.

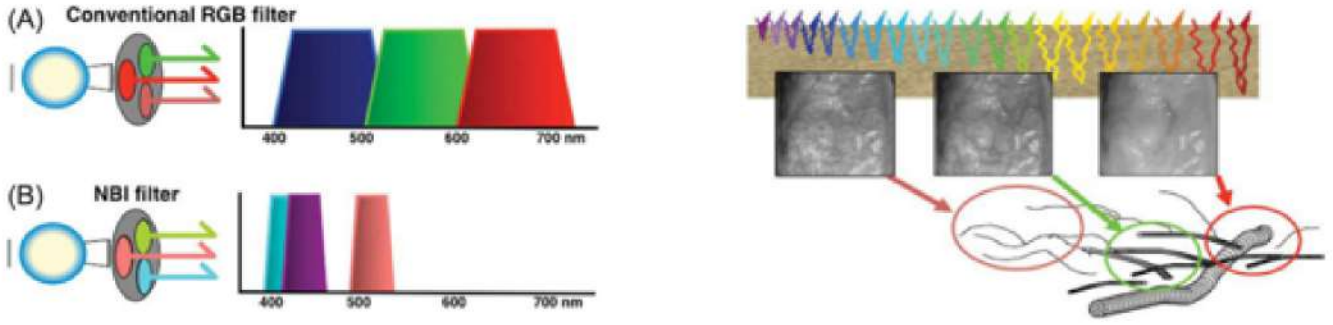


•Ayrıntılı endoskopik muayene yapılmalıdır, fleksible - rijit endoskop ile yapılan indirekt laringoskopi sırasında valsalva manevrası ile piriform sinüsler değerlendirilmelidir.



Dar Bant Görüntüleme Endoskopisi:

•LAA ile uygulanır. Bant genişliğini daraltmak için optik bir renk ayırma filtresi kullanılır. Filtre 2 dar dalga boyu haricinde tüm dalga boylarında aydınlatmayı azaltır. Bu bantların dalga boyları 415 ve 540 nm'dir. Dar bant filtreler mikrovaskülatüresi artmış lezyonları gösterir böylece malign lezyonların görülme olasılığını artırır(2).



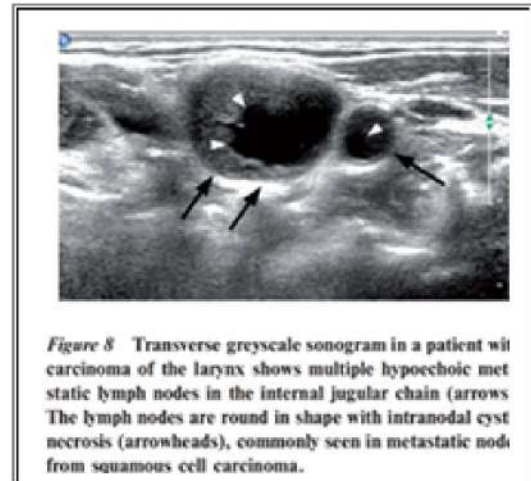
- Yapılan muayeneler ile primer lezyon saptanamıyor ise genel anestezi altında panendoskopik muayene yapılmalıdır.
- Panendoskopide nazal mukozalar, velofarinks, nazofarinks, orofarinks, hipofarinks, özafagus muayene edilir.
- Malign vaskülarizasyona bağlı flagil damarlar kanama nedeni olabilir bu nedenle özellikle tonsil, tonsil plikası ve dil kökü panendoskopi sırasında palpe edilmeli, palpasyonla oluşan küçük kanama odaklarının varlığı primer lezyon için uyarıcı olmalıdır.
- Şüpheli lezyon varlığında biyopsiler alınır, eğer şüpheli lezyon yok ise random biyopsiler alınır.
- Geçmişte kör biyopsi olarak adlandırılan bu random biyopsiler aslında kör biyopsi değil belli bir amaca yönelik ve seçilmiş bölgelerden alınan biyopsilerdir.
- Özellikle supraklavikular lenf nodu varlığı, adenokanser metatazi tanısı varlığında ve pulmoner şikayetlerin varlığında bronkospi endikasyonu vardır.
- Alt servikallerde metastatik lenf nodu varlığında torasik ve abdominal primer odakların ekarte edilmesi amaçlı torakal ve abdominal BT çekilmeli, endoskopik değerlendirme (bronkoskopi, özafagoskopi, gastroskopi, kolonoskopi) yapılmalıdır.

Görüntüleme:

- Primer odağı bulmak için çeşitli görüntüleme yöntemleri mevcuttur.
- Bu yöntemler USG, BT, MR ve PET olarak sıralanabilir.
- USG daha çok troid kaynaklı primer düşünüldüğünde endikedir. USG ayrıca boyunda kitle şikayeti ile bir hastada hızlı, düşük maliyetli ve noninvaziv olarak malignite açısından uyarıcı bilgiler edinmemizi sağlar.
- BT ve MR mutlaka kontrastlı çekilmelidir.

USG'de Malignite Uyarıcı Bulguları:

- Yuvarlak şekil
- En boy oranının 1.5'in altında olması
- Heterojenik yapı
- Hiler ekojenite kaybı
- Düzensiz sınır varlığı
- Mikrokalfisikasyon varlığı
- Primeri bilinmeyen boyun kitlesi olan hastalarda elde edilen kontrastlı BT veya MRI incelemeleri, kitlenin lokalize edilmesine ve karakterize edilmesine, palpe edilemeyen kitlelerin değerlendirilmesine ve potansiyel primer alanın taranmasına yardımcı olur.
- Hem BT hem de MR, boyun kitlelerinin değerlendirilmesinde etkili araçlardır.
- Nekrotik alanlar içermesi

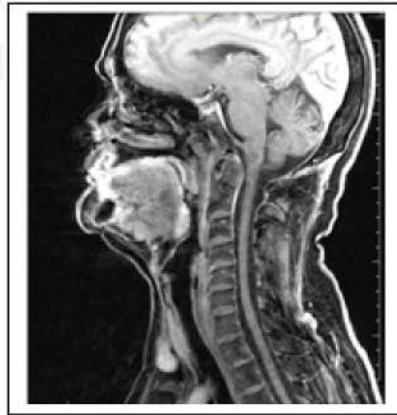


Bilgisayarlı Tomografi:

- Daha hızlıdır ve MR'a göre daha düşük maliyetlidir.
- Yumuşak dokulardaki kalınlaşmayı, faringeal ve laringeal yapılardaki asimetrisi göstererek klinisyeni primer tümör açısından şüpheli alanlara yönlendirir.
- Ayrıca metastatik lenf nodlarının yerleşimini göstererek primer aramamıza yardımcı olur.
- Baş boyun bölgesinde metastaz varlığı ile başvuran hastalarda BT ile hastalığın yerinin %30 oranında tespit edildiği bildirilmiştir(4).

Manyetik Rezonans:

- BT'ye benzer anatomik bozuklukları ve kitle formasyonunu gösterir.
- MR'ın avantajı daha yüksek kontrast çözünürlük vermesidir.
- Tetkik BT'ye nazaran uzun sürdüğünden hareket kaynaklı artefakt riski mevcuttur.
- Radyasyon kullanmaksızın yumuşak dokuyu ideal kontrast ve çözünürlükte değerlendirme gücü nedeniyle oldukça etkin bir tanı aracıdır.
- Atmış perfüzyon ve küçük alanlarda difüzyon kısıtlamasını göstererek primer odağın bulunmasına yardımcı olur.
- Bu faydalarının yanısıra rezidüel hastalık, nüks ve kemoradyoterapi sonrası fibrozis değerlendirmesinde her zaman güvenilir değildir. RT'nin neden olduğu mukozal değişiklikler tanısal zorluklara neden olabilir.
- Klostrofobik hastalarda BT, MR'a tercih edebilir.
- Radyasyona maruz kalma endişesi varsa MRI tercih edilebilir.
- Görüntüleme önerileri hamilelikte değişebilir.
- Kontrast uygulama protokolü, kontrast alerji veya böbrek yetmezliği durumunda değiştirilebilir.



PET-CT:

- Baş boyun bölgesi de dahil pek çok malignite FDG tutar ve primeri bilinmeyen baş boyun metastazlarında primer odağın saptanmasında etkin olduğu gösterilmiştir (5).
- Yeni yayınlar göstermektedir ki Primer odağın saptanmasında PET-CT, kontrastlı BT'den ve Kontrastlı MR'dan belirgin şekilde üstündür.
- Bununla birlikte PET ile panendoskopi, BT veya MR ile tespit edilemeyen 3-4 mm çapındaki orofarenks kanserlerini de tespit edilebildiği gösterilmiştir.
- 20 yıllık veriler incelendiğinde sadece PET-CT ile primer odakların %8-74 oranında tespit edilebildiğini gösterilmiştir(6).
- PET-CT duyarlılık ve özgüllüğü %94'ün üzerindedir.
- Normal ve metastatik lenf nodunun ayrımının sağlanması, sinüsdeki opasite nedeninin sekresyon mu yoksa tümör nedeniyle mi olduğu, fibrotik doku ile tümör ayrımı sağlanması ve tek tetkik ile tüm vücudu taraması PET'in metastatik tümör tanısında en etkin tanı yöntemi olmasını sağlamıştır.
- Konvansiyonel BT / MRI görüntüleme ile karşılaştırıldığında, PET-BT baş ve boyun kanserli hastalarda boyun metastazının varlığını ve yerleşimini öngörmede daha doğru ve güvenilir veriler sağlar(7).
- Yüksek etkinliğine rağmen PET'de tutulum olması tümöral yapı için spesifik değildir ve inflamasyon, enfeksiyon artmış glikoz metabolizmasına neden olan benign süreçler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir.
- PET-CT'nin bir avantajı da baş boyun bölgesi dışındaki maligniteleri uzak metastazları ikincil tümörleri gösterme yeteneğinden dolayı sadece tanıyı optimize etmede değil, aynı zamanda tedavi seçimine rehberlik etmede de önemli rol oynayabilmesidir.

Results of ¹⁸F FDG PET/CT in the Detection of Primary Tumors

Primary Site	Positive Confirmed Finding	True-Positive Finding	False-Positive Finding	False-Negative Finding
Palatine tonsil	26*	18*	0	8
Base of tongue	2	0	0	2
Pyiform sinus	2	2	0	0
Nasopharynx	2	2	0	0
Total	32*	22*	0	10

Note.—Data are numbers of sites.

* Includes one patient with bilateral cervical metastases of both palatine tonsils. Primary tumors were found in 31 (55%) of 56 study patients.

Relationship between the Results of ¹⁸F FDG PET/CT and Contrast-enhanced CT or CT/MR Imaging and Primary Histopathologic Results

Imaging Technique and Statistics	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
PET/CT	22	3	10	22	69 (51, 82)	88 (70, 96)	77 (66, 88)	88 (70, 96)	69 (51, 82)
Contrast-enhanced CT	5	6	27	19	16 (7, 32)	76 (57, 89)	42 (29, 55)	45 (21, 72)	41 (28, 56)
CT/MR imaging	11	7	16	10	41 (22, 61)	59 (33, 82)	48 (32, 63)	61 (36, 83)	38 (20, 59)
P value*									
PET/CT vs. contrast-enhanced CT	...	...	...	...	<.001	.375	<.001	...	...
PET/CT vs. CT/MR imaging	...	...	...	...	.039	.219	.007	...	...

Note.—Data in parentheses indicate 95% confidence intervals. CT/MR imaging results were calculated and compared with ¹⁸F FDG PET/CT results in 43 patients who underwent both contrast-enhanced CT and MR imaging. One of the study patients had bilateral cervical metastases of both palatine tonsils. FN = false-negative finding, FP = false-positive finding, NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value, TN = true-negative finding, TP = true-positive finding.

* P values were calculated with the McNemar test.

Random Biyopsiler:

- Metastatik lenf nodu varlığında primer lezyonu saptamak için genel anestezi altında muayene yapılır.
- Şüpheli bir lezyon varlığında biyopsi alınır ve frozen incelemeye gönderilir.
- Şüpheli bir lezyon yok ise random biyopsiler alınır.
- Random biyopsi alınacak bölgeler literatürde tartışmalıdır.
- Farklı serilerde farklı sonuçlar bulunabilmektedir.
- Tanzler ve ark. yayınladığı 156 olguluk seride alınan random biyopsiler, hiç bir olguda primer lezyonu nazofarenks ve hipofarenkste gösterememiştir. Bu nedenle nazofarenks ve hipofarenksten random biyopsi alınmasının gerekmediği bildirilmiştir (8).
- Tonsil değerlendirmesinin şekli de tartışmalıdır.
- Biyopsi almak, ipsilateral tonsillektomi ve bilateral tonsillektomi yapmak şeklinde farklı uygulamalar mevcuttur.
- Tonsil SCC'nun kontralateral metastaz oranı nedeni ile bilateral tonsillektomi yapılmasını öneren literatür bilgisi mevcuttur (9).
- Karşı tonsilde primer %10-23 oranında bulunmuştur(9). Genel yaklaşım olarak Nazofarenks, Dil kökü ve hipofarenks orta hat yerleşimli alanlar olduğundan karşı taraf boyuna metastaz yapma özellikleri nedeniyle biyopsilerin bilateral alınması primerin bulunması açısından daha değerlidir.
- Tonsil dokusundan biyopsi almak yerine sıklıkla tonsillektomi uygulanır. Mukozal alanda tm bulunmaması derindeki tümörün tonsillektomi ile saptanma olasılığı daha yüksektir.
- Bilateral tonsillektominin bir avantajı da ileride gelişebilecek sekonder maligniteler olması halinde oluşabilecek asimetrinin kafa karışıklığını gidermesidir.
- Daha önce tonsillektomi geçirmiş hastalarda ise tonsil yatağından biyopsi alınmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Ichiro Ota , Tadashi Kitahara. Cancer of unknown primary in the head and neck: Diagnosis and treatment. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522
- 2- Shinozaki T , Hayashi R , Ebihara M , Miyazaki M , Daiko H , Saikawa M , et al. Narrow band imaging endoscopy for unknown primary tumor sites of the neck. Head Neck 2012;34(6):826-9
- 3- Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:122-37
- 4- Muraki AS, Mancuso AA, Harnsberger HR. Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT. Radiology 2009; 152: 749-53
- 5- Johansen J, Petersen H, Godballe C, Loft A, Grau C. FDG-PET/CT for detection of the unknown primary head and neck tumor. Q J Nucl Med Mol Imaging 2011;55(5):500-508
- 6- Nanni C, Rubello D, Castellucci P, et al. Role of 18F-FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32(May (5)):589-92
- 7- Jae Ryung Lee 1 , Jae Seung Kim, Jong-Lyel Roh et al. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of (18)F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging-prospective study. Radiology. 2015 Mar;274(3):764-71
- 8- Tanzler ED, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Challenging the need for random directed biopsies of the nasopharynx, pyriform sinus, and contralateral tonsil in the work up of unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2014 doi: 10.1002/hed.23931
- 9- Berta E, Atallah I, Reyt E, Boyer E, Karkas A, Righini CA. The role of tonsillectomy in the initial diagnostic work-up of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2014; 131(5): 305-308

Primeri Bilinmeyen Metastatik Boyun Kitlelerinde Radyoterapi

Ebru ATASEVER AKKAŞ¹

1- S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Primeri bilinmeyen baş ve boyun karsinomu (PBBK), fiziksel veya radyolojik olarak primer tümör bölgesi belirlenemeyen ancak servikal lenf nodlarında metastazla saptanan kanserlerdir. Baş ve boyun skuamöz hücreli tümörlerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (1). Çoğu hastada skuamöz hücreli karsinom patolojisi mevcuttur. Primer tümörün potansiyel lokalizasyon arasında nazofarenks, orofarenks, larinks ve hipofarenks bulunmaktadır. PBBK için en yaygın primer lokalizasyon tonsiller ve dil kökü (~%90) olduğu bildirilmiştir (2). Birçok PBBK, klinik olarak okült kalmış orofarinks kanseri olabileceği düşünülmektedir. Adenokarsinom seyrek ve genellikle tükrük bezi veya infraklaviküler bölge kökenlidir. İzole supraklaviküler lenfadenopati, skuamöz hücre kökenli olanlar da dahil olmak üzere hemen her zaman, cilt kanseri veya infraklaviküler bölge altındaki primer bölgelerden köken alır (ör., Akciğer, meme, kolon, prostat, özofagus, serviks vb) ve nod (N)+ değil metastaz (M1) olarak tanımlanır (3,4). En sık karşılaşılan lenf nodu seviyesi, II ve III'tür (5).

Tanısal Değerlendirme:

Hikaye, sigara içme öyküsü, kranial sinir muayenesini de içeren fiziksel muayene, boyun ve supraklaviküler bölgenin dikkatli incelenmesi, infraklaviküler primer kaynakları (örn. torasik, jinekolojik, gis) değerlendirilmesi, oral kavite, farinks ve larinks muayenesi (fleksibl endoskop ile beraber indirekt laringoskopi), radyografik çalışmalardan, Göğüs röntgenografisi, baş ve boyun Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) (nazofarenks, farinks ve larinks için özel dikkat), laboratuvar çalışmalarından, tam kan hücresi sayımı, kan biyokimyası profili, direkt endoskopi ve biyopsilerden, nazofarenks, tonsiller, dil kökü, hem piriform sinüsler, hem de şüpheli veya anormal mukozal alanlardan, ipsilateral tonsillektomi, Servikal lenf nodlarının ince iğne aspirasyon biyopsisi veya core iğne biyopsisi yapılmalıdır (6).

Primer bölge görüntüleme yöntemleriyle tanımlanamıyorsa, hasta panendoskopi ve biyopsiler için cerrahiye yönlendirilir. Palatin tonsillektomi ve lingual tonsillektomi, trans-oral robotik cerrahi (TORS), trans-oral lazer mikrocerrahi (TLM) veya transoral endoskopik yardımcı mukosektomi de yapılabilir. Her iki tonsilde incelenmelidir çünkü hastaların yaklaşık %5'inde kontralateral senkron tonsil tümörü olabilmektedir (7,8).

PBBK'nin, çoğu orofarinkste bulunur. Orofarinkste bulunan kanserin çoğunluğu (~%75) p16 / HPV-pozitif ve bilinen tonsil ve dil kökü kanserlerine benzer şekilde davranacaktır; bu nedenle tedavi stratejileri de benzer olacaktır. Nazofarinks kanserinin endemik olarak görüldüğü bölgelerde, EBV-DNA'nın saptanması, primerin nazofarinks olabileceğini gösterebilir. Endemik alanların dışında, primer bölgenin nazofarenks veya hipofarenkste olma olasılığı düşüktür (9-11).

Primer lokalizasyonun belirlenmesi birkaç nedenden dolayı önemlidir. İlki, lezyonun tamamen rezeksiyonuna izin verebilir, bu da önlenemez radyoterapi (RT) ihtiyacı veya daha düşük adjuvan RT dozuna izin verebilir. İkincisi, hastaların %50'sinde grade 3 disfajiye neden olduğu bilinen tüm orofarinkse yüksek doz RT ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Primer bölge tanımlanarak, RT alanları potansiyel olarak daha düşük dozlarla daraltılabilir ve böylece uzun dönem morbidite azalabilir. Tonsil kanseri olan hastalar, akut ve kronik toksisiteyi önemli ölçüde azaltacak olan ipsilateral boyun tedavisine ihtiyaç duyabilir (12-14). Hastaları evrelemek için üç ayrı yaklaşım kullanılır. Birincil T kategorisi T0 olarak tanımlanır ve N kategorisi EBV ve HPV durumuna göre ilgili anatomik bölgeye göre belirlenir: (1) EBV ile ilişkili servikal adenopatili hastalar Nazofarenks ca gibi evrelendirilir. (2) HPV ile ilişkili servikal adenopatili hastalar (HPV ilişkili orofaringeal kanser (p16 +)) gibi; (3) EBV ve HPV ile ilişkili olmayan servikal adenopatili diğer tüm hastalar ise açıklanan N kategorisine göre evrelendirilir (15).

Tedavi algoritması:

Klinik olarak bir pozitif lenf nodu varsa; boyun diseksiyonu yapılır, bir lenf nodunda patolojik olarak pozitif ancak ekstrasüpler ekstensiyon (ECE) (-) ise takip, iki veya fazla patolojik lenf nodu pozitifliği veya ECE (+) ise postoperative RT endikasyonu vardır.

Klinik olarak iki veya daha fazla lenf nodu pozitifliğinde; erken N2 hastalığı varsa, RT, ileri evre N2-N3 hastalığı varsa; RT ve konkomitant kemoterapi yapılır. RT'den 1 ay sonra BT çekilir. Riskli rezidüel hastalık oranı $\leq$ %5 ise takip, %5' in üzerinde ise boyun diseksiyonu önerilir (16).

Nihai patoloji daha sonra adjuvan RT / kemoradyoterapi (KRT) planlarını belirleyecektir. Adjuvan tedavi için en yaygın endikasyonlar yakın / pozitif cerrahi sınırlar, perinöral invazyon ve ekstrakapsüler ekstensiyondur. Diğer seçenekler, tutulu boyunun tek başına boyun diseksiyonu veya planlı bir boyun diseksiyonu sonrasında şüpheli primer bölgenin ve bilateral boyunun RT'si önerilmektedir.

Tutulu boyunda RT endikasyonu varsa, genellikle nazofarenks ve orofarinks ve ayrıca bilateral boyun ışınlanır. Tutulu boyna tek başına veya riskli olduğu düşünülen ipsilateral mukozal bölgelerle birlikte RT vermek cazip gelse de, dil kökü ve muhtemelen tonsiller fossa gibi sıklıkla tespit edilmemiş primer bölgeyi barındırdığı için, tüm orofarenksi tedavi etmek daha doğrudur. Bunun yapılmaması durumunda muhtemelen nüks riski artacaktır (17).

Tedavi sonuçları:

Hastalığın nadir olması nedeniyle verilerin çoğu heterojendir. Graboyes ve ark., TLM ve boyun diseksiyonu yaklaşımı ile tedavi edilen 65 PBBK hastasına ilişkin verileri yayınladı. Tüm hastalara palatin ve lingual tonsillektomi veya cerrahi sırasında tespit edilirse bir orofaringeal primer tümörün geniş lokal eksizyonu yapıldı. 5 yıllık genel sağkalım (OS) ve hastalığa özgü sağkalım oranları sırasıyla %98 ve %97 idi. Örneklerde primer yerleşim yeri bulunmayan hastalarda 5 yıllık OS oranı %100'dür. Bu hastaların %26'sı adjuvan RT almadı (18). Dalhousie Üniversitesi'nde benzer bir yaklaşım, %100 kontrol oranı ile 5 yıllık OS ve 3 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları %80 olan primer kanserin % 93 oranında tespit edilmiştir (19). Patel ve ark., 2017'de, primer cerrahi yaklaşımla tedavi edilen PBBK çok merkezli bir çalışmada primer tonsiller veya glossotonsiller sulkus tümörleri bulunan hastaların % 46'sında RT volümünde bir azalma sağlanabileceğini bulmuşlardır. Primer tümör bulunduğu, hastaların % 30'unda kontrateral boyunun tedavi edilmesinden kaçınıldı (20).

İsveç'te PBBK 'i inceleyen popülasyon tabanlı bir kohort çalışması, p16-pozitif ve p16-negatif tümörlerin 5 yıllık OS oranının %88'e karşı %61 olduğunu bulmuştur. Cerrahi ve adjuvan RT veya KRT ile tedavi edilen hastalar için 5 yıllık OS oranı sırasıyla %81 ve %88 olarak bildirmişlerdir (21). Lou ve ark. 133 PBBK vakası sunmuş ve primer boyun diseksiyonu ile tedavi edilenlerde lokal-bölgesel başarısızlığın %13,5 iken, primer boyun RT ile tedavi edilenler için %38 olduğunu bildiren çalışmaları, PBBK tedavisinde boyun diseksiyonunun devam eden önemini göstermiştir (22). Yakın zamanda yapılan bir Alman çalışması, boyun diseksiyonu ve adjuvan RT ile optimal sağkalımın elde edildiği sonucuna varmıştır (23). Hindistan'dan yapılan bir çalışma da boyun diseksiyonu ve adjuvan 50 Gy RT, 50 aylık medyan sağkalım %74 ile çok olumlu sonuçlar vermiştir. Daha düşük RT dozuna verilen olumlu yanıt muhtemelen çoğu vakanın p16 pozitif olduğunu düşündürmekteydi (24).

Erkal ve ark. tedavi sonrası mukozal primer lezyonların insidansını, Florida Üniversitesi'nde PBBK tanısı ile tek başına RT ve cerrahi sonrası adjuvan RT ile tedavi edilen 126 hastadan oluşan bir seride tartışmışlardır. Her iki grup için insidans 5 yılda benzerdi, bu da mukozal RT'nin primer lokal başarısızlığı önemli ölçüde azalttığını ve RT sonrası sekonder bir primer baş ve boyun kanseri riskinin düşük olduğunu göstermektedir. PBBK 126 hasta için 5 yıllık mutlak ve nedene özgü sağkalım oranları sırasıyla %47 ve %67 olarak bildirmişlerdir (25).

Reddy ve Marks, tek başına boyuna (16 hasta) veya boyun ve potansiyel baş ve boyun primer bölgelerine (36 hasta) tedavi edilen 52 hasta bildirdi. Baş boyun mukozasında başarısızlık, tek başına boyuna tedavi uygulananların %44'ünde görülürken, baş boyun mukozasından RT uygulananların %8'inde görüldü ($p = 0.0005$). 5 yıllık sağkalım oranları iki tedavi grubu için benzerdi (26). Grau ve ark., 1975 ile 1995 yılları arasında Danimarka'daki beş kanser merkezinde tedavi edilen 273 hastayı tek başına cerrahi (23 hasta), ipsilateral boyuna tek başına veya cerrahiyle kombine RT (26 hasta), ve tek başına veya cerrahiyle birlikte boyun ve baş ve boyun mukozasına RT (224 hasta) alan hastayı rapor etmişlerdir. Tek başına ipsilateral boyuna tedavi edilen hastalarda, tedavi tekniğine bağlı olarak, ipsilateral orofarenks istemeden bir miktar RT almıştır. Baş boyun mukozasında 5 yıllık başarısızlıktan kurtulma oranları şu şekildedir: tek başına cerrahi, %45; Aynı taraf boyuna cerrahi veya cerrahi yapılmadan RT, %77; ve cerrahi veya cerrahi yapılmadan baş ve boyun mukozasına RT %87 olarak bildirilmiştir (27).

Komplikasyonlar:

PBBK hastalar için RT'nin ana komplikasyonları, kserostomi ve disfajidir. Boyun RT komplikasyonları arasında larinks ve submentumda fibrozis ve lenf ödemi yer alır. Komplikasyon olasılığı doğrudan RT dozu ve tedavi volümü ile ilgilidir.

Kaynaklar

1. Grau, C., Johansen, L.V., Jakobsen, J., et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumors. Results from a national survey by the Danish Society of Head and Neck Oncology. *Radiother. Oncol.*, 2000; 55, 121-129.
2. M Cianchetti, AA Mancuso, RJ Amdur, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *The laryngoscope.*, 2009; 119 (12), 2348-2354.
3. Motz K, Qualliotine JR, Rettig E, et al. Changes in Unknown Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck at Initial Presentation in the Era of Human Papillomavirus. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142:223.
4. Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the assessment of palpable supraclavicular lymph nodes: a study of 218 cases. *Cytopathology* 2003; 14:201.
5. Grau, C., Johansen, L.V., Jakobsen, J., et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumors. Results from a national survey by the Danish Society of Head and Neck Oncology. *Radiother. Oncol.*, 2000 55, 121-129.
6. From Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al. Head and neck: management of the neck. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3d ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1998:1135-1156.
7. Dziegielewski PT, Boyce BJ, Old M, et al. Transoral robotic surgery for tonsillar cancer: addressing the contralateral tonsil. *Head Neck*. 2017; 39:2224-2231.
8. Durmus K, Rangarajan SV, Old MO, et al. Transoral robotic approach to carcinoma of unknown primary. *Head Neck*. 2014; 36:848-852.
9. Liu X, Li D, Li N, Zhu X. Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7: 78736-78746.
10. Hu KS, Mourad WF, Gamez ME, et al. Five-year outcomes of an oropharynx-directed treatment approach for unknown primary of the head and neck. *Oral Oncol*. 2017; 70:14-22.
11. Keller LM, Galloway TJ, Holdbrook T, et al. p16 status, pathologic and clinical characteristics, biomolecular signature, and long-term outcomes in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary. *Head Neck*. 2014;36: 1677-1684.
12. Madani I, Vakaet L, Bonte K, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71:1158-1166.
13. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002; 259:325-333.
14. Koivunen P, Laranne J, Virtaniemi J, et al. Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. *Acta Otolaryngol*. 2002; 122:569-574.
15. Huang SH, Sullivan BO. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*. 2017; 18 (40):1-13..

16. Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy: the role of neck dissection for clinically positive neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986; 12:733-740.
17. Barker CA, Morris CG, Mendenhall WM. Larynx-sparing radiotherapy for squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site. *Am J Clin Oncol.* 2005;28: 445-448.
18. Graboyes EM, Sinha P, Thorstad WL, et al. Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the head and neck with a transoral surgical approach. *Head Neck.* 2015; 37:1603-1611).
19. Kuta V, Williams B, Rigby M, et al. Management of head and neck primary unknown squamous cell carcinoma using combined positron emission tomography-computed tomography and transoral laser microsurgery. *Laryngoscope.* 2017; 128(10): 2307-2311.
20. Patel SA, Parvathaneni A, Parvathaneni U, et al. Post-operative therapy following transoral robotic surgery for unknown primary cancers of the head and neck. *Oral Oncol.* 2017; 72:150-156.
21. Axelsson L, Nyman J, Haugen-Cange H, et al. Prognostic factors for head and neck cancer of unknown primary including the impact of human papilloma virus infection. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 46:45.
22. Lou J, Wang S, Wang K, et al. Squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of neck dissection. *J Cancer Res Ther.* 2015;11(suppl 2):C161-C167.
23. Al Kadah B, Papaspyrou G, Linxweiler M, et al. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274:2557-2566.
24. Krishnatreya M, Sharma J, Katakia A, Kalita M. Survival in carcinoma of unknown primary to neck nodes treated with neck dissection and radiotherapy. *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4: S165-S166.
25. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50:55-63.
26. Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37:797-802.
27. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol.* 2000; 55:121-129.

Kanser Hastalarına ve Yakınlarına Manevi Bakım Uygulamaları

Öznur Özdoğan

Manevi bakım uygulamaları hasta, hasta yakınları ve sağlık çalışanlarının manevi ihtiyaçlarını kapsar. Maneviyat, bireyin yaşamında değer, amaç ve anlam aramasıyla ilgilidir. Bütün insanların içsel ve özgün olarak ortaya koyduğu kapasite ve yönelimdir. Bu ruhsal yönelim bireyi, bilgiye, sevgiye, anlama, umuda, aşkınlığa, bağlanmaya ve şefkate ulaştırır. Manevi olan her şey acıları öğrenmeye, düşmanlığı işbirliğine, kayıtsızlığı sevgiye dönüştürür. Derin bir bütünlük duygusu, bağlanmak ve sonsuza kendini açmaktır. Maneviyat, insan ruhunun, kendine ve başkalarına mutluluk veren sevgi, şefkat, sabır, hoşgörü, affetme, uyum duygusu ve sorumluluk nitelikleriyle iletişim kurmasıdır. Maneviyat doğuştan bir insan yeteneğidir. Sadece yaşamsal gücümüz değil, bu yaşamsal gücü deneyimlememizdir. Her ne kadar bu yaşamsal gücü yaşamak, deneyimlemek bizim bir parçamız olsa da, aynı zamanda bizi aşmaktadır. O bizi doğaya ve hayatın kaynağına bağlar. Maneviyatı yaşamak çeşitli hayat deneyimleriyle baş etmemize yardımcı olur.

Maneviyyat insanın varedenle olan bağıdır ve dolayısıyla ilahi kaynaklıdır. İnsan kendisiyle, yani özüyle iletişime geçtiğinde ilahi olanla da iletişime geçmiş olur. Çünkü özü, ilahi olanın niteliklerini taşımaktadır. Maneviyyatın, var olanı anlamlandırma, yüksek düşüncelere kaynaklık etme, arayış içindeki insan ruhuna açık olma gibi amaçlarının yanında insan ruhunun kendi olma arzusunu tatmin etme gibi yüce bir amacı daha vardır.¹

Ülkemizdeki gelişim sürecinde Din Psikolojisi biliminin yola çıktığı “Kendini bilen Rabbini bilir.” yaklaşımı bu bakış açısıyla açıklanmaktadır. Özniteliklerimizi, yani ilahi yanımızı ne kadar fark eder ve yaşarsak, o kadar Yaradan’ımızı tanırız, anlarız, biliriz. Biz özümüzle iletişime geçemediğimizde, gerçekte ilahi olanla da iletişime geçememiş oluyoruz. Psikolojik sorunları yaşadığımız süreçte, özümüzle olan iletişimin kopukluğu söz konusudur. Bu sorunların çözümünde, insanın maddesel ve ruhsal boyutunu birlikte değerlendiren, yani psikoloji biliminin verilerini ilahi öğretilerle bütünleştiren yaklaşım önemlidir.¹

Dünya Sağlık Örgütü’nün bütüncül yaklaşımla sağlığı tanımlaması önemlidir: “Sağlık, yalnız hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, beden, zihnen, ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir. Genel olarak hastalıklar; bireylerin fiziksel, psikolojik ve sosyal ihtiyaçlarının yanı sıra manevi ihtiyaçlarını da artırır.”

Manevi İhtiyaçlar:

- *Var olmak (değerler; sevmek, affetmek, uzlaşma, doğruluk, özgüven, üretkenlik, mutluluk, sabır)
- *Ait olmak (Bağlılık, ilişkiler, toplum ve kültür)
- *Anlam bulmak (yolculuk, ölüm, acı çekme ve ümit)
- *Kendini aşmak (Tanrı, ölüm sonrası yaşam)

Karşılanmamış Manevi İhtiyaçlar-Klinik Belirtiler:

- *Kontrol edilemez ağrı ya da başka fiziksel belirtiler
- *Anksiyete, üzüntü ve depresyon, doğrudan çaresizliğin ifade edilmesi, ümitsizlik, intihar fikri ve ötenazi isteği
- *Tedirginlik, öfke ve agresiflik

Başa Çıkma:

Başa çıkma kavramı dıştan gelen stresli durumlara veya olumsuz olaylara bilinçli bir cevap veya tepki olarak tanımlanmaktadır.

Lazarus ve Folkman’a göre başa çıkma birey ve çevresi arasında bilişsel ve davranışsal boyutları olan devamlı bir süreçtir. Buna göre insan sürekli bir şeylerle başa çıkma durumunda olduğu için bu yaşamın doğal bir parçasıdır. Bu süreçte kişi o anki kendi durumunu, çevresini ve tehdit, kayıp veya yaşadığı durumu faydalı olarak algılama ile yaşadığı tecrübenin ilişkisini değerlendirir.³

Manevi Başa Çıkma:

Kişinin karşı karşıya kaldığı stresli olaylar ile ilgili kutsal bir alanla ilişkilendirilerek rahat ve huzur aramasıdır. Hemen hemen bütün manevi gelenekler insanlara anlamsız, taşınamaz veya adil olmayan durumlarla karşılaştıklarında anlamı korumalarına yönelik bir bilişsel yeniden yorumlama sistemi sunarlar.⁴

²Metin Yasa, Din Felsefesi Açısından Yunus Emre Açısından Aşk- Yaradılış-Kendi Olma,2002, 68,69

Olumlu-Olumsuz Manevi Başa Çıkma:

Pargament acılı durumlarla ilgili, manevi başa çıkmanın olumlu olumsuz şekillerini tanımlar. Faydalı başa çıkma yöntemi olumlu ve etkili iken zararlı başa çıkma yöntemi olumsuz ve etkisizdir. Olumlu dini manevi başa çıkma stratejisine bir örnek "öfkemi gidermesi için Allah'tan yardım dilerim" olumsuza örnek olarak " Allah tarafından cezalandırmayı hak edecek ne yaptığımı düşünürüm"

Olumlu Manevi Başa Çıkma:

- 1-Yardımseverlik
- 2-İşbirliği
- 3-Manevi Destek
- 4- Manevi Bağlanma
- 5- Arınma
- 6- Hoşgörü, Bağışlama

Olumsuz Dini/Manevi Başa Çıkma:

- 1- Cezalandırıcı dini anlayış
- 2- Yaratıcının gücünü sorgulama
- 3- Manevi memnuniyetsizlik
- 4-Kişisel yönelimli dini başa çıkma (sorunu Yaradan'ıyla bağ kurmadan, Ondan güç almadan sadece kendi kendine halletmeye çalışma).

*Olumlu - Olumsuz Manevi Başa Çıkma En Önemli Soru: Kişinin Yaşadığı Olaydan Sonra Hayata Uyumu Devam Ediyor mu, Etmiyor mu? Eğer yaşama uyum varsa olumlu yoksa olumsuz dini başa çıkma diyoruz.

Manevi Başa Çıkma Etkili Olan Değişkenler:

- 1- Bireysel Özellikleri
- 2- Eğitim
- 3- Yaş
- 4-Allah'a Bağlanma Şekli

Olumlu Dini/Manevi Başa Çıkmanın Etkileri:

- * Sağlığı olumlu etkiler,
- * Daha sağlıklı bir yaşam için kişiye umut aşılır,
- * Stres ve depresyon düzeyini önemli ölçüde azaltır,
- * Zihinsel sağlığı destekler. ⁶

Olumsuz Manevi Başa Çıkmanın Etkileri:

- * Yaşadığı olayları sürekli olumsuz olarak gören saplantılı kişilik gelişimi,
- * Artan stres ve depresif eğilimler,
- * Kaygı bozuklukları,
- * Yaşama ve kendisine dair süregelen eleştirel bakış ve söylem,
- * Kendisine ve diğerlerine karşı tepkisizlik ve duyarsızlaşma,
- * Psikosomatik semptomlar
- * Fibromiyalji, romatizma, kalp ve damar sorunları...⁷

Değer Odaklı Manevi Güçlenme ve Bakım Programı (DOMAB):

Onkoloji tedavisi gören hastalar ve yakınları ile yapılan ikili görüşmelerde elde edilen veriler üzerinde yapılan ihtiyaç analizinde değerleri yanlış yaşamının suçluluğu, öfkeyi tetiklediği, bağışıklık sistemini olumsuz etkilediği görülmüştür. Pargament'in geliştirdiği "Dini Başa Çıkma" kuramı çerçevesinde, değerleri doğru anlama ve yaşamayı içeren "manevi güçlenme ve bakım programı" geliştirilmiştir. Program, yaşamın aşkın boyutlarını anlamamızı sağlayarak ve bizi yeni anlamlara ve olgunluğa ulaştırmayı hedeflemektedir. Program kadın mahkûmlara, onkoloji tedavisi gören hastalara, hasta yakınlarına, şehit ailelerine, öğretmenlere uygulanmış, uygulama sonrası Tanrı algısı, psikolojik iyi oluş ve kendini gerçekleştirme ölçeklerinin puanları yükselmiştir.

Ölüm Algısı

İnsanın Yaratıcısıyla ilişkisinde sevgi ya da korkunun baskın olması onun ölüm algısını da şekillendirmektedir. En saf şekliyle sevgi, yani koşulsuz sevgi, sonsuz bağışlama ve dualarımıza cevap verme yönüyle Yüce Yaradanın niteliğidir. Yüreğimiz güzelliği, merhameti, bağışlamayı ve sevgiyi ifade etmek üzere yaratılmıştır.

Sevgi bizim yaptığımız bir şey değil, olduğumuz bir şeydir. Sevgi insanın özüdür varlığımızın ta kendisidir, her şey sevgiden yaratılmıştır. Anadolu bilgelerinin Yaratıcıyla bağları sevgi ile örülmüştür. Mevlana bu sevgiyle ölümü Yaratıcıya, gerçek sevgiliye kavuşmak olarak açıklamış ve bütün insanlığa muhteşem mesajını vermiştir.

“Ölüm günüm düşün günüm”

Kutsal kitaplar dinlerin temel kaynaklarıdır. İnsanlar bu kitapları, Yaratıcıyla bağ kurmak, O'nu tanımak, O'nun kurduğu düzeni ve kendilerini anlamak, varoluşlarına anlam kazandırmak gibi nedenlerle okumaktadırlar." Kutsal diğerlerinden ayıran bir farkın olduğuna ilişkin ön kabulümüz vardır. Yani insan kutsal kabul ettiği bir şeyle karşılaştığında herhangi bir iradi çaba sarf etmeden duygusal bir iletişim içine girmektedir.”²

İnanan insan kutsal kabul ettiği kitaba kendini açabilmekte, onun verdiği mesajı içinde hissedebilmektedir. İnsanın inandığı dinin kitabıyla anladığı dilde tanışmış olması ve anlamak amacıyla okuyor olması bu açıdan önemlidir. Kur'an-ı Kerim de ölüm şöyle açıklanmaktadır:

“Her canlı ölümü tadacaktır. Sizi hayır ve şer- iyilik ve kötülükle arıtacağız, temizleyeceğiz. Hepiniz de sonunda bize döndürüleceksiniz.” (Enbiya/35)

Ayette ölenin ruh değil, beden olduğu vurgulanmaktadır. Bu bilgiyi YUNUS EMRE şöyle dizelere döküyor:

“Yunus öldü diye sala verilir. Ölen hayvan imiş âşıklar ölmez.”

Bu nedenle ölüm bir kayıp değil, bir geçiştir. Anadolu kültürünün ürettiği kavramlar kutsal kitabın açıklamasıyla uyum içindedir: Sonsuzluğa göçtü, hakka uğurladık, dünyasını değiştirdi, Hakka göçtü, Hakkın rahmetine-sevgisine kavuştu, vefat etti...

Üniversite öğrencisi tek evladı kazada vefat eden ve yas sürecinde destek isteyen anneyle görüşmede sürekli kızımı kaybettim diyordu. Ruhun ölümsüzlüğü üzerine konuşuldu. Görüşme sonrası kendini daha iyi hissettiğini söyledi. Size bu görüşmede en iyi ne geldi diye sorulduğunda, “kaybetmediğimi, Hakka uğurladığımı, düşünmek ruhuma iyi geldi. Kaybettim dememek huzur veriyor”.

Palyatif Bakım Uygulama Örnekleri

Uygulama-1:

C. Sağlık Bakanlığı Ulus Devlet Hastanesi ile Ankara Üniversitesi İlahiyat Fakültesi, Arasında Manevi Bakım Alanında İşbirliği Protokolü çerçevesinde ülkemizin ilk palyatif bakım merkezlerinden Ulus Devlet hastanesinde manevi bakım uygulamaları gerçekleştirildi.

Çalışmanın başlangıç tarihi: 11.04.2014

Çalışmanın bitiş tarihi: 28.06.2014

Hasta ve hasta yakınlarına Manevi Bakım uygulamak üzere görevlendirilen en az lisansüstü seviyede din psikolojisi eğitimi alan akademisyen ve öğrenciler ile “Palyatif Bakım Ünitesinde” çalışmalar yapıldı.

Çalışma Alanları:

*Palyatif Bakım Ünitesindeki hastalar ve yakınları

*Ayrıca hastane personeli ile “Tükenmişlik ve Maneviyat” konusunda Hemşireler Haftasında konferans gerçekleştirildi. Ardından sağlık personelinin isteği üzerine “Ruhun Ölümsüzlüğü ve sonsuzluğa göç” ve “Yaşam olayları ve manevi baş etme” konularında ikili görüşmeler ve tema odaklı grup toplantıları gerçekleştirildi.

Çalışma Süreci:

Özdoğan tarafından geliştirilen Değer Odaklı Manevi Güçlenme Ve Bakım Programı uygulandı. Programda öne çıkan temalar şunlardır:

- *Korkunun baskın olduğu Yaradan Algısı yerine Sevginin baskın olduğu Yaradan Algısı
- * Tahammül yerine Sabır
- *Fedakârlık yerine Özveri
- *Mukayeseli Şükür yerine anda var olarak Şükretmek
- *İmtihan yerine deneyim ve öğrenme
- *Suçluluk yerine Arınma(Tövbe) Süreci
- *Olumsuz Düşünme yerine Olumlu Düşünme - Olumsuz Düşünce Orucu
- *Yaşadıklarını anlamlandırma ve bırakma, Affetme süreci

Uygulanan Teknikler:

- * İkili Görüşmeler (Aktif Dinleme, Bibliyoterapi)
- * Tema Odaklı Grup Toplantıları

Aşağıdaki satırlarda palyatif bakım ünitesinde bir hasta yakını ile yapılan uygulama paylaşılmıştır:

Vaka:

Ulus Devlet Hastanesi Palyatif Bakım Ünitesine yatan kanser hastası annesini ziyarete geldiğinde tanıdık Sevda'yı. Ziyarete içten gelmediğini, annesiyle arasının iyi olmadığını dile getirdi ve şu sözlerle devam etti: "Zaten hak etmişti bu hastalığı". Bu bakış açısı annesine gerekli özeni göstermesine, annesinin ona en ihtiyaç duyduğu zamanda ilgi ve bakımına engel oluyordu. İkili görüşmelerde Sevda'nın Yaradan algısında korkunun ve cezanın baskın olduğu görüldü. Çok seven ve çok şefkatli bir Yaraticımız olduğu, affediciliği kaynaklarla anlatıldı ve bibliyoterapi tekniği uygulanarak üç kutsal kitapta da geçen Eyüp Peygamber kıssası anlatıldı. Eyüp peygamberin hastalık sürecinin bir ceza olmadığı, bir deneyim ve öğrenme süreci olduğu Eyüp peygamberin sabretmeyi öğrendiği ve deneyimlediği vurgulandı. Annesi için de bu süreç bir ceza değildi. Ardından Victor Frankl'ın geliştirdiği logoterapi yöntemi manevi değerlerle bütünleştirilerek, Sevda'nın annesiyle yaşadığı bizimle paylaştığı bazı deneyimleri anlamlandırma çalışmaları yapıldı. Süreçte anne ve kızın ilişkilerinin olumluya doğru gittiği gözlemlendi. Ve kızı bakımı üstlenince doktorları tarafından tedavinin evde devam edilmesine karar verildi. Aylar sonra Sevda'dan mektup aldık. Annesini kaybettiğini ve bu süreci eğer manevi bakım çalışması olmadan yaşasaydı çok ağır geçireceğini, ölmeden önce annesiyle helalleştiğini, güzel zamanlar geçirdiklerini annesi için elinden geleni yaptığı için vicdanının önceye göre daha rahat olduğunu yazıyordu. Defalarca teşekkür ediyordu. Mektupta paylaştığı telefonda Sevda'yı arayarak, maneviyat kaynaklarına göre ruhun sonsuz olduğu kaybetmek kelimesi yerine "hakka göçtü, Allah'ın rahmetine kavuştu" gibi ifadeleri kullanabileceği söylendi. Ayrıca yaptığı her güzel şeyin annesine ulaşacağı kaynaklarıyla açıklandı.

Uygulama-2:

18.10.2019 tarihinde TC Sağlık Bakanlığı ile Ankara Üniversitesi Arasında Manevi Bakım Alanında İşbirliği Protokolü imzalandı.

Protokol çerçevesinde Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde **Manevi bakım uygulamaları bilgilendirme etkinlikleri** gerçekleştirildi.

Hastanenin hematoloji bölümü hasta okulu çerçevesinde hasta ve yakınlarının katıldığı tema odaklı grup toplantıları düzenlendi.



Ankara Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Din Psikolojisi Ana Bilim Dalı
Katkılarıyla
"MANEVİ GÜÇLENME ve ŞİFA"

Yer:Hasta Okulu/Dr.Abdurrahma Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

Tarih :06/02/2020

Saat:14:00

ANKARA ÜNİVERSİTESİ İLAHİYAT FAKÜLTESİ DİN PSİKOLOJİSİ
MANEVİ BAKIM BİRİMİ



MANEVİ GÜÇLENME ;SEVGİ

TARİH.11/02/2020

YER:HASTA OKULU/DR ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ HEMATOLOJİ BÖLÜMÜ

SAT 114:00

ANKARA ÜNİVERSİTESİ İLAHİYAT FAKÜLTESİ
DİN PSİKOLOJİSİ ANABİLİM DALI MANTIK DERSİ BİRİMİ

"OLUMLU DÜŞÜNCEYLE GÜÇLENME"

**MANEVİ BAKIM BİRİMİNİN GERÇEKLEŞTİRECEĞİ
ETKİNLİĞE KATILIMINIZDAN MUTLULUK DUYARIZ.**



YER: HASTA OKULU ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ HEMATOLOJİ BÖLÜMÜ
TARİH: 10 MART 2020 SALI
SAAT: 14.00

1-Özdoğan, Ö. (2010) İsimsiz Hayatlar. Ankara: Özdenöze, s.197.

2-Catane, R., Cherny, N. I., Kloke, M., Tannaberger, S., Schrijvers, D. İleri Evre Kanserde Bakım El Kitabı, Türkiye Klinikleri Çev. Editörü, Dr. Şeref Kömürcü (Türkiye Klinikleri: 2009).

3-Endler, N. S., Parker, J. D. Multidimensional Assessment of Coping: A Critical Evaluation. Journal of Personality and Social Psychology, 1990:58(5), 844-854.

4-Granqvist, P. Building A Bridge Between Attachment and Religious Coping: Tests of Moderators and Mediators. Mental Health, Religion&Culture, 2005:8(1), 35-47.; Pargament, K.I. The psychology of religion and coping: Theory, research, practice. (New York, Guilford Press: 1997); bkz. Pargament, K. I., Ensing, D. S., Falgout, K., Olsen, H., Reilly, B., Van Haitsma, K., & Warren, R. God help me:(I): Religious coping efforts as predictors of the outcomes to significant negative life events. American Journal of Community Psychology, 1990:18(6), 793-824. Koch, J. R. (2008). Is religion a health resource for the poor? The Social Science Journal, 45(3), 497-503.

5-Pargament, K. I. (1997) The Psychology of Religion and Coping: Theory, Research, And Practice. New York: Guilford Press, ss.298-300.

6-Koenig, H.G., Larson, D.B. Religion and mmental health: Evidence for an association. International Review of Psychiatry, 2001:13, ss.67-78.; bkz. Koenig, H.G., Pargament, K.I., Nielsen, J. Religious coping and health status in medically ill hospitalized older adults. The Journal of Nervous and Mental Disease, 1998:186(9), ss.513-521.; bkz. Litman, J. A. The COPE inventory: Dimensionality and relationships with approach-and avoidance-motives and positive and negative traits. Personality and Individual Differences, 2006:41(2), ss.273-284.

7-Pargament, K. I. The psychology of religion and spirituality? Yes and no. International Journal for the Psychology of Religion, 1999:9(1), ss.3-16.; bkz. Abernethy, A.D., Chang, H.T., Seidlitz, L., Evinger, J.S., & Duberstein, P.R. Religious Coping and Depression Among Spouses of People with Lung Cancer. Psychosomatics, 2002:43(6), ss.456- 463.; bkz. Bergin, A.E. Religiosity and Mental Health: A critical reevaluation and meta-analysis. Professional Psychology: Research and Practice, 1983:14(2), ss.170-184.; bkz. Hebert, R., Zdaniuk, B., Schulz, R., & Scheier, M. Positive and Negative Religious Coping and Well-Being In Women with Breast Cancer. Journal of Palliative Medicine, 2009:12(6), ss.537-545.

Multiple Myelom Tedavisinde Monoklonal Antikorların Yeri

Dr Selim SAYIN
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş:

Multiple Myelom (MM) hematolojik maligniteler içinde 2.en sık görülen malignitedir. Yıllık insidansı 100000'de 4.6-6 ve ortalama tanı yaşı 65 olup 2000'li yıllarda 5 yıllık sağkalım %10-15'lerdeyken şu an %10-15 hastanın beklenen yaşam süresini tedavi altında ulaştığı biliniyor. Yine çalışmalarda tüm sağkalım: 2000:32ay, 2010:49ay, 2020:72ay olarak bildirilmiş. Bu olumlu gelişmeler geliştirilen yeni ilaçlara bağlı olup monoklonal antikorlardaki gelişmeler son beş yıl içerisinde olmuştur. Monoklonal antikorlardaki gelişmeler myelom hastalarında ayrıca kür şansı elde edilip edilmediği de merak konusudur. Bu alanda ilk kullanıma giren ve çoğu kliniğimizin tecrübe edindiği ilaç daratumumab'dır

Daratumumab:

CD38'e bağlanarak etki gösteren daratumumab ilaç-antikor konjugat etkisi dışında monoklonal antikorların etki mekanizmalarının tamamı üzerinden etkilidir. Bunlar: antikorların çarpaz bağlanmasına bağlı hücre apoptozisine neden olması, NK ilişkili antikor bağımlı hücrel sitotoksikite, makrofaj ilişkili antikor bağımlı hücrel fagositoz ve kompleman ilişkili sitotoksik etkileridir. Bunların yanında immünmodulator etkileri olup, tedaviyle birlikte Treg ve Breg hücre oranlarında azalmaya yol açmanın yanında, Thelper ve Tsitotoksik hücrelerinde artışa yol açarak myelom hastalarındaki immünsüpresif durum üzerine de etki göstermektedir. Bu immünmodulator etkisi daratumumab monoterapisinin uygulandığı GEN 501 ve SIRIUS çalışmalarında akimsitometri ile de gösterilmiştir.

1)Yüksek Riskli Smoldering Multiple Myelom (SMM)'da Monoklonal Antikor Kullanımı:

Yüksek riskli SMM monoklonal antikor kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz Faz II-III aşamasında olup kesinleşmiş veriler yayınlanmamıştır(NCT03301220, NCT03236428, NCT03937635, NCT04775550, NCT04270409). Henüz kullanımı konusunda net veriler olmadığı için yorum yapmak doğru değildir.

2)Transplanta Uygun Yeni Tanı MM Hastalarında 1. Basamakta Daratumumab Kullanımı:

Transplanta uygun, yeni tanı MM hastalarının dahil edildiği ilk çalışmada (GRIFFIN) 207 hasta 1:1 randomizasyonla Dara+VRd'ye karşı VRd sonuçları karşılaştırılmış. 4 siklus Daratumumab+ Bortezomib + Lenalidomid +Deksametazon (Dara-VRd) ya da Bortezomib + Lenalidomid +Deksametazon sonrası hastalar Melfalan hazırlama rejimi ile olog periferik kök hücre nakli (OPKH) yapılmış. OPKH sonrasında 2 kür konsolidasyon tedavisini takiben RD yada Dara-Rd idame tedavisi verilen hastaların sağkalım verileri karşılaştırıldığında, Dara VRd kolunda %99'a karşı VRd kolunda %91.8 bir tüm sağkalım avantajı saptanmıştır. Yine Dara-VRd kolunda VRd koluna göre MRD negatifliği %51'e karşı %20.4 saptanmıştır. 1085 hastanın 11 merkezden dahil edildiği 2. çalışmada ise (CASSIOPEIA) Dara+VTd'ye Karşı VTd karşılaştırılmış. Önceki çalışma gibi dizaynında 4 siklus tedavi sonrası OPKH ve devamında 2 kür konsolidasyon tedavisi sonrası hastalar değerlendirilmiştir. Tüm cevap oranı Dara-VTd kolunda %84'e karşı VTd kolunda %78 saptanmıştır. MRD negatifliği ise Dara-VTd kolunda %63, VTd kolunda ise %43 oranında saptanmıştır. MRD negatifliği elde edilen Dara-VTd grubunda 2 yıllık PFS anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. En önemli yan etki ise hematolojik yan etkiler olup yönetilebilir olması tedavinin uygulanabilirliğini sınırlandırmamaktadır. 3.Çalışmada ise (LYRA) Dara VCD'nin etkinliği değerlendirilmiş olup çalışmaya dahil edilen 101 hastadan 87'si yeni tanı ve 14 relaps hastadır. 4 kür indüksiyon sonrası VGPR ve üzeri yanıt oranı %44, tüm cevap oranı ise %79.1'dir.

3)Transplanta Uygun Olmayan Yeni Tanı MM Hastalarında 1. Basamakta Daratumumab Kullanımı

Transplanta uygun olmayan yeni tanı MM hastalarının dahil edildiği ilk çalışmada (MAIA) Dara+Rd'ye Karşı Rd karşılaştırılmış olup, 30 aylık progresyonsuz sağkalım Dara-Rd kolunda Rd koluna göre %71'e karşı %56 saptanmıştır. VGPR ve üzeri yanıt oranı %79'a karşı %52'dir. 4 yıllık progresyonsuz sağkalım ise Dara-Rd kolunda %60, Rd kolunda %38'dir.Bu çalışma sonucunda Daratumumab'ın Rd'ye eklenmesi hastaların %44'ünde ölüm ve progresyon riskini azaltmış, Dara+Rd ile stringent CR/CR oranları 2 kat ,MRD negatifleşme oranı 3 kat arttığı saptanmıştır.

Diğer çalışmada (ALCYONE) Dara-VMP'ye karşı VMP karşılaştırılmış olup, Dara-VMP kolunda 3 kat yüksek MRD oranı ve belirgin yüksek tüm yanıt oranı saptanmıştır. Uzun dönem sonuçlarında ise Dara-VMP kolunda progresyon ve ölüm riskinde % 50 azalma saptanmıştır. Transplanta uygun olan/olmayan yeni tanı MM'da daratumumab kullanımı ile ilgili çalışmalardan çıkarılacak sonuçlar:

- SMM tanılı hastalarda daratumumab kullanımı ile ilgili çalışmalar devam ediyor
- Yeni tanı MM transplanta uygun hastalarda Daratumumab'ın VRd, VTd ve VCD'ye eklenmesi VGPR ve daha iyi (VGPR, CR, sCR) sonuç oranlarında belirgin artış, progresyonsuz sağkalımda belirgin avantaj sağlamaktadır. MRD negatifliğinde belirgin artış sağlamaktadır.
- 4'lü tedavide en önemli sorun ilaç yan etkileri; sitopeniler ve enfeksiyonlardır. Ancak yönetilebilir düzeyde olması önemlidir.
- Dara-VRd'de kök hücre mobilizasyonu problem olabileceği akılda tutulmalıdır.
- Transplant uygun hastalarda Dara+3'lü kombinasyon (4 kür indüksiyon) +OKIT+2 kür konsolidasyon+idame tedavi klasik algoritma olabilir mi?
- Sekonder malignite riskinde artış saptanmamıştır.
- Yeni tanı MM transplanta uygun olmayan hastalarda Daratumumab'ın Rd, VMP'ye eklenmesi progresyonsuz sağkalımda ve yanıt derinliği ve MRD negatifliğinde avantaj sağlamaktadır

4)En az bir basamak tedavi almış MM hastalarında Daratumumab kullanımı:

Bu alanda yapılmış ve daratumumab'ın FDA onayı almasını sağlayan iki çalışma POLLUX ve CASTOR çalışmalarıdır. POLLUX çalışmasında Dara-Rd koluyla Rd kolu karşılaştırılmış olup 2. Yıl verilerinde tüm cevap oranı %93'e karşı %76 olarak saptanmış. 48. ay verilerinde ise Dara-Rd kolunda progresyonsuz sağkalım ortalama 53 ay iken, Rd kolunda 19.6 ay saptanmıştır. Bu avantaj yüksek sitogenetik risk grubu için de geçerli olup Dara-Rd ile progresyonsuz sağkalım yüksek risk grubunda 26.8 ay iken, Rd kolunda 8.3 ay olarak saptanmıştır. 6 aydan uzun sürdürülebilir MRD negatifliği Dara-Rd kolunda % 20 iken, Rd kolunda % 2'dir. CASTOR çalışmasında ise Dara-Vd ile Vd karşılaştırılmış olup, 4. Yıl verilerinde tüm cevap oranı %85'e karşı %63 olarak saptanmış. Yüksek sitogenetik riskli hastalarda progresyonsuz sağkalım Dara-Vd kolunda 12.6 ay iken, Vd kolunda 6.2 ay saptanmıştır. 6 aydan uzun sürdürülebilir MRD negatifliği Dara-Vd kolunda % 10 iken, Vd kolunda % 1'dir.

Bu iki çalışmanın uzun dönem sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde;

- Vd ve Rd tedavisine daratumumab eklenmesi, önceki tedavi basamağı sayısından bağımsız olarak PFS ve ORR'yi iyileştirmektedir
- DaraVd ve DaraRd'den en fazla fayda görenler, önceden 1 basamak tedavi almış olanlardır
- ≥CR ya da ≥ VGPR oranları Dara-Rd ile daha iyidir
- MRD negatif hastaların oranı Dara-Rd ve Dara-Vd kolunda daha fazladır
- Dara-Rd Dara-Vd tedavisinde gözlenen advers olaylar öngörülebilir ve yönetilebilir

5)En az iki basamak tedavi almış MM hastalarında Daratumumab kullanımı:

Daratumumab'ın pomalidomid deksametazona eklenmesi ile ilgili karşılaştırmalı çalışmada (APOLLO) Dara-Pd ile progresyon ve ölüm riski %37 azaldığı saptanmıştır. Lenalidomid refrakter olanlarda progresyonsuz sağkalım Pd ile 6.5 ay iken, Dara-Pd ile 9.9 ay saptanmıştır. Tüm cevap oranları ise Dara-Pd kolunda %69, Pd kolunda ise %46 saptanmış ve MRD negatifliği Dara-Pd kolunda 4.3 kat fazla saptanmıştır. 2. Çalışmada karfilzomib deksametazona daratumumab eklenmesiyle yapılan çalışmadır (CANDOR). Bu çalışmanın sonucunda ise Kd tedavisine dara eklenmesi ile progresyon ve ölüm oranlarında % 37 azalma saptanmış. Bu yarar tüm risk gruplarında gözlenmiş. Daha yüksek derin yanıt oranları elde edilmiş ve 12. ayda MRD negatiflik oranı dara eklenen kolda 10 kat yüksek bulunmuş. Bu çalışmalar doğrultusundan relaps/refrakter MM hastalarında daratumumab kullanımı ile ilgili çıkarılacak sonuçlar;

- R/R MM hastalarında daratumumabın Rd, Vd, Kd, Pd ile kombinasyon genel olarak progresyonsuz sağkalım, ölüm oranları üzerine olumlu etkileri vardır. Bu fayda sıklıkla genetik risk grupları arasında farklılık göstermektedir.
- Alınan yanıt daha çok aldığı tedavi hat sayısı ile ters orantılıdır.
- MRD negatiflik oranı Daratumumab kombinasyonu ile 6-10 kat artmaktadır
- R/R MM hastalarında tüm tedavi basamaklarında daratumumab kombinasyonu iyi bir tercih olabilir

Isatuximab:

CD38'e karşı geliştirilen ikinci monoklonal antikor olup etki mekanizması daratumumab ile benzerdir. Relaps/refrakter MM hastalarında ICARIA-MM çalışmasında isatuximab'ın pomalidomid-deksametazon tedavisine eklenmesi ile elde edilen tüm yanıt oranı %60 iken, Pd kolunda %35 saptanmıştır. Bu hasta grubunun daha önce 3 seri tedavi aldığı ve %94'ünün lenalidomide refrakter % 77'sinin de PI refrakter olduğu düşünülecek olursa dirençli bir hasta grubu olup elde edilen başarı da ümit vadetmektedir.

Elotuzumab:

Signaling lymphocyte activation molecule F7 (SLAMF7) olarak adlandırılan hücre yüzey glikoproteini olan CD2 alt grubu'ne (CS1) karşı geliştirilmiş ilk humanize monoklonal antikordur. CS1 multiple myeloma hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelerine adezyonunu sağlayarak proliferasyon ve survival avantajı kazanmalarına yol açar. NK hücre yüzeyinde de CS1 resptörü bulunmakta olup, elotuzumumab antikor aracılı hücrel toksisite etkisi vardır. R/R MM hastaarında pomalidomid-deksametazon tedavisine elotuzumumab eklendiği karşılaştırmalı çalışmada (ELOQUENT-3) porgresyonsuz sağkalım elo-Pd kolunda 10.3 ayken, Pd kolunda 4.7 saptanmıştır. Tüm yanıt oranı ise Elo-Pd kolunda %53 iken, Pd kolunda %27 olarak değerlendirilmiştir.

Belantamab Mafodotin:

Olgun B hücrelerde ve plazma hücre yüzeyinde bulunan BCMA reseptörüne karşı oluşturulmuş bir ilaç-antikor konjugatıdır. Doz çalışması olan DREAMM-2 çalışmasında 2.5 mg/kg 3 haftda bir dozu ile 3.4 mg/kg dozu karşılaştırılmış ve etkinlik farkı bulunmamıştır. Çalışmada tüm sağkalım oranı 14.9 ay saptanmıştır. En sık yan etki hematolojik toksisitenin yanında oküler yan etkilerdir. Kombinasyon çalışmaları devam etmekte olup Bela-Vd 'nin erken sonuçlarına göre tüm cevap oranı%78'dir. Relaps refrakter ve en az 3 seri tedavi almış hasta grubu için ümit vaadettmektedir.

BCMA Karşı Bispesifik Monoklonal Antikorlar:

AMG420, CC-93269, Teclistamab ile ilgili erken faz çalışma sonuçları umut vaadedicidir. Tüm cevap oranları %67-88.9 aralığındadır.

Mikst Fenotipik Akut Lösemi (MPAL)

Gülsüm Akgün Çağlıyan¹

1-Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli

Mikst Fenotipik Akut Lösemi (MPAL), tüm akut lösemilerin %1.5-2.8 'ini oluşturmaktadır. MPAL, 2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması ile son halini almıştır. MPAL'da blastlarda birden fazla seriye ait immunofenotipik markerlar bulunur. B/T//Myeloid için sırasıyla CD19, CD3 ve myeloperoxidaz pozitifliği zorunludur. MPAL, bimodal olarak 19 yaş ve 60 yaş üzerinde görülmektedir. MPAL hastalarında en sık görülen sitogenetik anormallik t(9,22) translokasyonudur (erişkinde %25-38, pediatrik %3). İkinci sıklıkta t(v;11q23)/MLL görülür (4 bantlı q21AF4 formu pediatrik sıklıktır). En sık görülen MPAL immunfenotipi B/Myeloid'dir (%59). B/Myeloid'de ZNF384 yaygın iken, T/Myeloid'de WT1 daha sık görülür. MPAL, hem akut lenfoblastik lösemi (ALL)'ye hem de akut myeloid lösemi (AML)'ye göre daha kötü prognozluudur. Yaş, t(9,22) pozitifliği ve AML tedavisi olumsuz prognostik faktörlerdir. Allojenik transplant tedavisi ile 3 yıllık genel sağ kalım %67'dir (Lösemisiz sağ kalım %56). Hastalıkta ALL tedavileri daha fazla remisyon ve sağkalım oranları nedeniyle tercih edilmektedir. Eğer olgularda t(9,22) translokasyonu pozitifse tedaviye tirozin kinaz inhibitörleri eklenmelidir. Uygun donörü olan olgulara mümkünse ilk remisyonunda allojenik transplantasyon yapılmalıdır. Hastalıkta remisyon oranları %61-85, median genel sağkalım 15-18 ay civarındadır. MPAL tedavisi ile ilgili yeni ajanlarla çalışmalar devam etmektedir (FLT3, IDH, BCL2 inhibitörleri, venotoklaks, venotoklaks ile hipometile edici ajan kombinasyonları, blinatumomab, bispesifik CD3/CD19 monoklonal antikorlar ve CAR T hücrelerine yönelik tedaviler) Sonuç olarak MPAL, morfolojinin sınırlı bilgi verdiği, immunfenotipik değerlendirmenin zorunlu olduğu, nadir görülen, kötü prognozlu bir akut lösemidir.

Kaynaklar

1. Manola KN. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview. Br J Haematol 2013; 163:24–39.
2. Wolach O, Stone RM. Optimal therapeutic strategies for mixed phenotype acute leukemia. Curr Opin Hematol. 2020 Mar;27(2):95-102
3. Raikar SS, Park SI, Leong T, et al. Isolated myeloperoxidase expression in pediatric B/myeloid mixed phenotype acute leukemia is linked with better survival. Blood 2018
4. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114: 937-951
5. Khan, M., Siddiqi, R. & Naqvi, K. An update on classification, genetics, and clinical approach to mixed phenotype acute leukemia (MPAL). Ann Hematol 97, 945–953 (2018).

Mantle Lenfoma 2021 Yeni Ne Var?

Dr Filiz YAVAŞOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi / Afyonkarahisar

Mantle hücreli lenfoma; lenfomaların %6-7'sini oluşturan ve siklin D1 translokasyonu ile karakterize malign hematolojik hastalık grubudur. Erkeklerde daha sık gözükme ve pik insidansına 7. dekatta ulaşmaktadır. Mantle hücreli lenfomaya tanı konulduktan sonra medyan yaşam süresi 5 yıldır(1). Tanısı eksizyonel lenf düğümü biyopsisi ile konulmaktadır.

Mantle hücreli lenfomanın indolen ve klasik olmak üzere 2 klinik tipi mevcuttur: İndolen hastalık lösemik nodal tutulum göstermeyen sadece kemik iliği tutulumu ve splenomegali ile seyreden hastalardır. Bu tablonun en önemli belirtici SOX11 negatifliğidir. Bunun dışında düşük tümör yükü olan ve Ki-67 proliferasyon indeksi <%10 olanlardır. İndolen seyri gösteren kesin bir belirteç olmaması nedeniyle bu hastaların tedavisiz izlenirken yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Evrelemede Ann Arbor sistemi kullanılır. Evreleme amaçlı kontrastlı toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır. Pozitron emisyon tomografi (PET)/BT yapılması zorunlu değildir. Kemik iliği tutulumunu saptamak için kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır. Prognostik değerlendirme için mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (MIPI) kullanılmaktadır. Yaş, ECOG, LDH, lökosit sayısı MIPI'deki prognostik faktörlerdir. MIPI'ye göre 5 yıllık survi düşük risk grubunda %60 iken, yüksek risk %20'lere düşmektedir (2). Mantle hücreli lenfoma hem indolen hem de agresif NHL'nin özelliklerini taşır. Konvansiyonel kemoterapiler ile kür edilemediğinden incurabl bir hastalıktır. Mantle cell lenfomada gelişen tedaviler ile yaşam süresi uzamıştır. Tedavi seçimi hastanın performansı, hastalığın seyri, MIPI ve doz yoğun tedavi yaklaşımlarının uygulanabilirliğine göre yapılmalıdır. Genç ve fit hastalar için önerilen tedavi: yüksek doz sitarabin ve otolog kemik iliği transplantasyonudur (3).

R-hyperCVAD ve yüksek doz ARA-C ve metotrexate kombinasyonu genç ve fit hastalarda uygulanabilecek kemoterapi protokolüdür. OKHN ile benzer mortaliteye sahiptir (4).

Hastalığın ilerleyen yaşlarda insidansının artması nedeniyle hastaların çoğunluğu doz yoğun tedavileri almaya uygun değildir. Yaşlı hastalar için daha az agresif tedaviler Bortezomib + rituximab + siklofosamid + doksorubisin and prednizon (VR-CAP), Bendamustin + rituximab (BR), Rituximab + bendamustin + sitarabin (R-BAC). Yaşlı hastalarda kullanılabilecek bir diğer kemoterapi protokolü R-CHOP'tır. R-CHOP sonrası Rituximab idamesi ile de hastaların sonuçları iyileşmektedir. OKHN sonrası rituximab (5) ve lenalidomid idamesi (6) ile PFS ve OS artmaktadır.

Allo -SCT mantle hücreli lenfoma tanısı konan hastaların için küratif tedavidir (7). %20 transplant ilişkili mortalite, %40 grade 2-4 akut graft versus host hastalığı, %30 kronik graft versus host hastalığı riski mevcuttur. 5 yıllık OS %40-60, 5 yıllık PFS %30-50'lerdedir. Yapılan çalışmaların retrospektif ve heterojen hasta grubu içermesine rağmen; allojenik graft versus MCL etkisi nedeniyle ; AKHN'nin uzun süreli remisyon elde edilmesine yol açmaktadır (8-9).

Relaps refrakter MCL'de kullanılabilecek ajanlardan ilki ibrutinibdir. Ibrutinib, ilk oral bruton tirozin kinaz inhibitörüdür. Ibrutinib tedavisi ile %68 oranında OS , %21 CR elde edilebilmektedir (10). Ibrutinib tedavisi altında progrese olanlara da allo SCT önerilmektedir.

Relaps refrakter MCL'de kullanılabilecek diğer bir ajan Acalabrutinib (ACP- 196)'tir. Acalabrutinib de irreversible BTK inhibitörüdür. Ibrutinibten daha selektiftir, daha az toksiktir. AF insidansı daha azdır (11).

Diğer bir BTK inhibitörü; Zanubrutinib (BGB-3111)'tir. BTK inhibisyonunda Zanubrutinib; ibrutinibe göre daha seçicidir (12). En sık yan etkiler hematolojik yan etkilerdir. En sık rastlanan nonhematolojik yan etkiler pnömoni ve interstisyel akciğer hastalığıdır. Zanubrutinib tedavisi altında hastaların %78'inde yanıt elde edilmiştir. TP53 mutasyonu olanlarda PFS daha kısa olarak saptanmıştır.

Venetoclax relaps refrakter MCL'de kullanılabilecek diğer bir ajandır. Potent, selektif oral BCL 2 inhibitörüdür(13). İbrutinib+venetoclax kombinasyonu da kullanılabilecek diğer bir tedavi seçeneğidir. Yeni ilaçlarla beraber Allo-SCT halen relaps-refrakter MCL'de küratif tedavidir. Allo-SCT'ye köprü görevi görecek standart bir tedavi yoktur. İbrutinib, 2. kuşak BTK inhibitörleri, ibrutinib ve venetoclax kombinasyonları Allo-SCT'ye geçişte köprü görevi görebilecek tedavilerdir. Allo-SCT sonrası nüks eden MCL' de standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. DLI+Rituximab kombinasyonu kullanılabilecek ajanlardandır (14). Allo SCT sonrası nüks eden MCL hastaları ile ilgili devam eden çalışmalar mevcuttur. BREXUCABTAGENE: FDA tarafından Mantle hücreli lenfoma tedavisinde onaylanmış ilk CART cell tedavisidir. %93'lere ulaşan yanıt, %67'lere varan CR oranları mevcuttur (15).

Kaynaklar

1. M. European Mantle Cell Lymphoma Network Mantle cell lymphoma: Biology, clinical presentation, and therapeutic approaches. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book 2014, 34, 191-198.
2. Hoster, E.; Dreyling, M.; Klapper, W.; Gisselbrecht, C.; Van Hoof, A.; Kluin-Nelemans, H.C.; Pfreundschuh, M.; Reiser, M.; Metzner, B.; Einsele, H.; et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008, 111, 558-565.
3. Hermine, O.; Hoster, E.; Walewski, J.; Bosly, A.; Stilgenbauer, S.; Thieblemont, C.; Szymczyk, M.; Bouabdallah, R.; Kneba, M.; Hallek, M.; et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): A randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma N. Lancet 2016, 388, 565-575.
4. Chihara, D.; Cheah, C.Y.; Westin, J.R.; Fayad, L.E.; Rodriguez, M.A.; Hagemeister, F.B.; Pro, B.; McLaughlin, P.; Younes, A.; Samaniego, F.; et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. Br. J. Haematol. 2016, 172, 80-88.
5. Le Gouill, S.; Thieblemont, C.; Oberic, L.; Moreau, A.; Bouabdallah, K.; Dartigeas, C.; Damaj, G.; Gasteinne, T.; Ribrag, V.; Feugier, P.; et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1250-1260.
6. Ladetto, M.; Cortelazzo, S.; Ferrero, S.; Evangelista, A.; Mian, M.; Tavarozzi, R.; Zanni, M.; Cavallo, F.; Rocco, A. Di; Stefoni, V.; et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma (MCL): Results of a "Fondazione Italiana Linfomi" (FIL) multicentre randomised phase III trial. Lancet Haematol. 2021, 8, e34-e44.
7. Sandoval-Sus, J.D.; Faramand, R.; Chavez, J.; Puri, S.; Parra, P.; Sokol, L.; Khafan-Dabaja, M.A.; Shah, B.; Ayala, E. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is potentially curative in mantle cell lymphoma: Results from a single institution study. Leuk. Lymphoma 2019, 60, 309-316.
8. Vaughn, J.E.; Sorror, M.L.; Storer, B.E.; Chauncey, T.R.; Pulsipher, M.A.; Maziarz, R.T.; Maris, M.B.; Hari, P.; Laport, G.G.; Franke, G.N.; et al. Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. Cancer 2015, 121, 3709-3716.
9. Le Gouill, S.; Kröger, N.; Dhedin, N.; Nagler, A.; Bouabdallah, K.; Yakoub-Agha, I.; Kanouni, T.; Bulabois, C.E.; Tournilhac, O.; Buzyn, A.; et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A multicenter experience. Ann. Oncol. 2012, 23, 2695-2703.
10. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jedrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreivoy J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, Blum KA. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507-16. doi: 10.1056/NEJMoa1306220. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23782157; PMCID: PMC4513941.
11. Witzig TE, Inwards D. Acalabrutinib for mantle cell lymphoma. Blood. 2019 Jun 13;133(24):2570-2574. doi: 10.1182/blood.2019852368. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30967367.
12. Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, Zhang H, Ji J, Xu W, Jin J, Lv F, Feng R, Gao S, Guo H, Zhou L, Elstrom R, Huang J, Novotny W, Wei R, Zhu J. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. Clin Cancer Res. 2020 Aug 15;26(16):4216-4224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3703. Epub 2020 May 27. PMID: 32461234.
13. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory nonHodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(8):826-833.
14. Cavattoni, I.; Zabelina, T.; Ayuk, F.; Wolschke, C.; Bacher, U.; Zander, A.; Kröger, N. Pilot study of rituximab plus donor lymphocyte infusion to prevent or treat relapse in B-cell lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. Leuk. Lymphoma 2010, 51, 146-148.
15. Mian A, Hill BT. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Expert Opin Biol Ther. 2021 Mar 11:1-7. doi: 10.1080/14712598.2021.1889510. Epub ahead of print. PMID: 33566715.

Kronik Graft Versus Host Hastalığı Yönetimi

Dr.Dicle İskender

Dr.Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Hematoloji ve KHNÜ

Graft Versus Host Hastalığı(Gvhd):

•GVHD: Donör kaynaklı T lenfositlerin alıcı dokuları ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan, esas olarak transforme edilen immün sistemin aracılık ettiği sistemik inflamatuvar bir durumdur.Nakil hastalarında morbidite ve non-relaps mortalitenin en sık nedenidir. AKHN hastalarında görülen majör komplikasyondur. KHN yapılan hastaların kabaca %50'de GVHD gelişmekte ve bu hastaların >%10'u bu nedenden ex olmaktadır.İnsidansı yaşla ve herhangi bir derecede HLA uyumsuzluğu halinde artar.

Kronik Graft Versus Host Hastalığı:

Yeni gelişebileceği gibi akut GVHD sonrası ya da devamında oluşabilir. Allojenik kök hücre nakli sonrasında en sık görülen komplikasyondur.(%6-80 aralığında ortalama%40)

Alıcı doku hücrelerindeki allojenik MHC Class II moleküllerine karşı donör CD4+T hücre aktivasyonu ve IL-2, IL-4 ve IL-10 salınımı patogeneizde baş rol oynar. Hem akut hem de kronik GVHD gelişiminde Treg'in önemli fonksiyonları vardır. CD4+ ve CD25+ Treg hücreler, T hücrelerin fonksiyonlarını ve proliferasyonunu baskılar. cGVHD hastalarında Treg sayısının azaldığı gösterilmiştir

cGVHD İçin Risk Faktörleri

- * Yüksek dereceli HLA uyumsuzluğu
- * Donör ya da alıcının ileri yaşta olması
- * Donör /alıcı cinsiyet farklılığı (kadından erkeğe)
- * Donörün alloimmunizasyonu (gebelik,kan tx.gibi)
- * Kök hücre kaynağı
- * Daha öncesine ait akut GVHD
- * Splenektomi öyküsü
- * CMV seropozitifliği (donör ve/veya alıcı)
- * Donör EBV seropozitifliği

cGVHD Tanı:

Tanı için NIH 2014 konsensus kriterleri kullanılır. Kronik GVHD ,AKHN sonrası herhangi bir zamanda görülebilir. Tanı için bir zaman sınırlaması yoktur. Çoğu vakada kronik-GVHD bir dışlama tanısıdır. Klinik semptomların diğer muhtemel sebepleri göz önünde bulundurulmalıdır (ilaç etkisi, enfeksiyon, malignite vb) ve akut GVHD'nin dışlanmasını gerektirir

Tanı için en azından bir diagnostik bulgu (poikiloderma, özefagial web) ya da ayırt edici bulgunun ilişkili bölgeden alınan biopsi veya ilişkili bir test ile desteklenmesi (örneğin Şirmer testi) gerekmektedir. Enfeksiyon veya yeni malignite gibi semptomların diğer nedenlerinin dışlanması önemlidir

cGVHD'de Organ Tutulumu/Klinik Bulgular:

- * Cilt – %67
- * Ağız –% 60
- * Karaciğer– %52
- * Akciğer– %50
- * Göz – %48
- * Eklem ve bağ doku – %48
- * Gastrointestinal sistem – %30
- * Genital organlar– %12

cGVHD Tanısal Testler:

- * Deri ve oral mukoza muayenesi
- * Deri biyopsisi,dudak biyopsisi
- * Yükselmiş CPK ve/veya aldolaz, EMG bulguları,
- * Schirmer testi
- * Karaciğer biyopsisi,USG
- * Jinekolojik muayene
- * Endoskopik ve kolonoskopik biyopsi
- * HRCT,bronkoalveoler lavaj

cGVHD Tedavi:

Çoğu tedavi seçeneği donör T hücrelerinin immunsupresyonuna dayanır. cGVHD profilaksisi tedaviden daha başarılıdır.

* Farmakolojik profilaksi

*glukokortikoid,siklosporin,IVIg)

*hazırlık rejiminde ATG

*post transplant Rituximab(cGVHD insidansında ve sistemik kortikosteroid ihtiyacında anlamlı düşüş)

* Bir diğer alternatif, donör kök hücre vasatından T lenfositlerini uzaklaştırmaktır (T hücre depleasyonu)

Başlangıç tedavisinin temelinde kortikosteroidler vardır.Sistemik immüsupresif tedavinin süresi oldukça farklılık gösterebilir Yaklaşık % 80 hastada 2 yıl ve bunların da %40'ında en az 4 yıllık sistemik tedavi gerekmektedir.İkinci basamak tedavilere yanıt primer olarak Faz 2 çalışmalara dayanılarak yaklaşık %25-50 olup, herhangi bir tedavinin diğerine üstünlüğü yoktur.Tedavi seçimi genellikle hastanın mevcut komorbiditeleri, organ tutulumu ve klinisyenin deneyimine göre olmaktadır.

Sistemik tedavi endikasyonu:

*≥ 3 organ tutulumu

*Ciddiyet skoru > 2 olan tek organ tutulumu

*Persistan trombositopeni

*Akut GVHD'den dönüşen cGVHD

cGVHD 1.Basamak Tedavi: Steroid(Prednisone)

*Orta-şiddetli cGVHD tedavisinde ilk seçenek diğer immüsupresiflerle birlikte veya tek başına steroidlerdir

*Genelde 1 mg /kg/gün başlanır.Klinik cevaba göre doz yavaş yavaş azaltılır.

*Steroide refrakter cGVHD :2 haftalık 1mg/kg/gün dozuna rağmen progresyon olması veya 4-6 hafta içinde yanıt alınmaması halidir.

CI: CSA

*IL-2 üretimini baskılar.T hücre aktivasyonunu inhibe eder.

*Tedaviye eklenmesi prednison maruziyetini azaltır

*cGVHD ; akut GVHD profilaksi alındığı dönemde gelişirse CsA düzeyinin hedef değerlere uygun optimizasyonu sağlanır. CsA doz azaltımı döneminde ise bir önceki doza geçilebilir.

Organ spesifik 1.basamak tedavi:

Cilt: nemlendirici, topikal steroid, takrolimus, güneşten korunma

Ağız: topikal flor, topikal steroidler (clobetasol), suni tükrük

Gözler: güneş gözlüğü, suni göz yaşı, otolog serumdan elde edilen göz yaşı, steroid/topikal takrolimus,topikal siklosporin

İmmunolojik: Ampirik antibiyotik, aşılama, CMV takibi, IVIG , GCSF Gastrointestinal sistem: mekanik dilata-syon, pankreatik replasman, nütrisyon desteği, UDCA, antidiareik ajanlar (loperamid)

Akciğer: Oksijen desteği, inhaler kortikosteroid, flutikazon+azitromisin+montelukast

Fizik tedavi: Elektrolit takibi, osteopenisi olanlara bifosfonat,kalsiyum desteği

Endokrin sitem: DM, hipotiroidizm, hipogonadizm açısından yakın takip

NIH cGVHD Çalışma Grubu 2014 (Kronik GVHD ile ilgili klinik çalışmalarda tedaviye cevabın ölçülmesi):

- * Kronik GVHD'ye özgü temel ölçümler
 - a) Klinisyen veya hasta tarafından değerlendirilen bulgu ve semptomlar
 - b) Lee Kronik GVHD Semptom Skalası
 - c) Klinisyen veya hastanın rapor ettiği global derecelendirme cetveli.
- * Ölçümler düzenli aralıklarla, örneğin her üç ayda bir ve yeni bir sistemik immünosupresif tedavi başlatıldığında veya hasta çalışma tedavisini durdurduğunda yapılmalıdır.
- * Organ spesifik terapilerde
 - *Deri: cilde özgü skorlama sistemleri, histopatoloji,
 - *Gözler: kornea boyama derecelendirme, konjonktival derecelendirme,
 - *Ağız: ağız sağlığı etki profili, tükürük analizi, ağız mukoza derecelendirme ölçeği
 - *Vulvar-vajinal: organa özgü derecelendirme
 - *İşlev: gonyometre ile ölçülen hareket aralığı, yorgunluk şiddeti ölçeği kullanılır.

cGVHD 2.Basamak Tedavi:

- * ECP /PUVA
- * Mikofenolat Mofetil (Cellcept)
- * İmatinib(TKI)
- * Rituximab: Haftalık 375 mg /m2, 4 hafta verilir.Yüksek yanıt oranları mevcuttur. Özellikle cilt ,oral kavite ve kas-iskelet sistemi tutulumunda tercih edilir.%80 civarında yanıt ,hayat kalitesinde artış saptanmıştır.
- * UDCA
- * Azothiopürin
- * Talidomid
- * Pentostatin

cGVHD 2.Basamak /Yeni Tedaviler:

1- Janus kinase inhibitörleri

- *baricitinib
- *ruxolitinib: Sitopeniler en yaygın yan etkidir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği için doz ayarlaması gerekebilir. Nörolojik şikayetler, viral enfeksiyonların reaktivasyonu ve bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.Yanıtın %85 civarında olduğu yayınlarda mevcuttur.

2- İbrutinib: Yapılan çalışmalarda hastaların yarısından çoğunda yanıt ≥ 5 ay sürmüştür.2/3 ünde glukokortikoid dozu ≤ 0.15 mg/kg/gün ün altına inmiş,hayat kalitesinde artış olmuştur.

3- Dalak tirozin kinaz (syk) inhibitörleri

4- Rho kinaz inhibitörleri

5-İmmün-checkpointblokağı (sitotoksik t lenfosit ilişkili protein -4 (ctla-4)(abatacept))

6-Sitokin modülasyonu: IL-2(yalnız ya da ECP ile birlikte)

7-Proteazom inhibitörleri : *bortezomib *karfilzomib *ixazomib

8-Anti-CD20 monoklonal antikorlar

*ofatumumab: 1000 mg ofatumumab IV 0 ve 14.günlerde (1 mg/kg/day prednisone tedavisi ile birlikte) verildiğinde 6 aylık ORR %62.5 saptanmış olup ,sadece steroid alanlarla ORR açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

*obinutuzumab

9-Adoptif hücre tedavisi : *regulator t hücreler (tregs) *mezenkimal stromal hücreler

10-mTOR inhibitörü (Sirolimus (=Rapamisin)): Miyelosupresyon belirtir.Hiperlipidemi, renal disfonksiyon,konvulziyon,HÜS,SOS gibi yan etkiler gözlenmiştir.

cGVHD 2.Basamak Tedavi Non-Farmakolojik Tedaviler

1-ECP(extrakorporeal fotoferez) Cilt bulgularında %50-65 e yakın tam remisyon sağlar. Genelde 2 ardışık gün 15 günde bir olmak üzere 6 ay devam edilir.Ciddi kardiyovasküler hastalık/böbrek yetmezliğinde kontrendikedir. Cilt yanıkları ve katarakt oluşumundan korunmalıdır
2-PUVA: Yaklaşık %30 tam remisyon sağlar

Sonuç:

Kronik GVHD tedavisinde multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir. Kutanöz malignite riskinin artması nedeniyle cGVHD'li tüm hastalara bir dermatolog tarafından yıllık cilt kontrolü yaptırılmalıdır.Sklerodermoid hastalarında fizyoterapi önerilmelidir.Antibakteriyel,antifungal (posakonazol),antiviral profilaksi (asiklovir,valsiklovir),PCP profilaksi(kotrimoksazol) başlanmalıdır. Hastalara CMV takibi yapılmalıdır.Canlı aşılar yapılmamalı, ancak inaktive aşılar prednisolon dozu < 0.5 mg/kg iken yapılabilir(pneumokok, influenza ve Hemophilus influenza) c GVHD, allojenik hematopoietik hücre transplantasyonunu takiben uzun vadeli sonucu ve yaşam kalitesini belirleyen tek ana faktördür.

Prednizona ve bir kalsinörin inhibitörüne rağmen ilerleyici veya kalıcı hastalığı olan hastalar için en iyi tedavi ve klinik uygulama değişkenlik göstermektedir. Yüksek riskli hastalarda güncel standart tedavilerin, yüksek morbidite ve azalmış sağkalımla ilişkili olması nedeniyle, hastalar klinik araştırmaya kaydolmaya teşvik edilmelidir.

Referanslar

- 1-Lazaryan A. New is forgotten old: IMiDs against chronic GVHD. Blood. 2021 Feb 18;137(7):862-864. doi: 10.1182/blood.2020009282. PMID: 33599761.
- 2-Shapiro RM, Antin JH. Therapeutic options for steroid-refractory acute and chronic GVHD: an evolving landscape. Expert Rev Hematol. 2020 May;13(5):519-532. doi: 10.1080/17474086.2020.1752175. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32249631.
- 3-Treatment of chronic graft-versus-host disease- UpToDate 2021
- 4-Sarantopoulos S, Cardones AR, Sullivan KM. How I treat refractory chronic graft-versus-host disease. Blood. 2019 Mar 14;133(11):1191-1200. doi: 10.1182/blood-2018-04-785899. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30674472; PMCID: PMC6418480.
- 5-Cutler CS, Koreth J, Ritz J. Mechanistic approaches for the prevention and treatment of chronic GVHD. Blood. 2017 Jan 5;129(1):22-29. doi: 10.1182/blood-2016-08-686659. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27821505; PMCID: PMC5216263.
- 6-Jamil MO, Mineishi S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. Int J Hematol. 2015 May;101(5):452-66. doi: 10.1007/s12185-015-1785-1. Epub 2015 Apr 12. PMID: 25864189.
- 7-Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease. Dermatol Clin. 2019 Oct;37(4):569-582. doi: 10.1016/j.det.2019.05.014. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31466596.
- 8-Clinical manifestations, diagnosis, and grading of chronic graft-versus-host disease- UpToDate 2021
- 9- Moon JH, Sohn SK, Lambie A, Ellis L, Hamad N, Uhm J, Gupta V, Lipton JH, Messner HA, Kuruvilla J, Kim D. Validation of National Institutes of Health global scoring system for chronic graft-versus-host disease (GVHD) according to overall and GVHD-specific survival. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Apr;20(4):556-63. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.010. Epub 2014 Jan 18. PMID: 24447907.
- 10- Arora M. Therapy of chronic graft-versus-host disease. Best Pract Res Clin Haematol. 2008 Jun;21(2):271-9. doi: 10.1016/j.beha.2008.02.015. PMID: 18503992; PMCID: PMC2772969.
- 11- von Bubnoff N, Ihorst G, Grishina O, Röthling N, Bertz H, Duyster J, Finke J, Zeiser R. Ruxolitinib in GvHD (RIG) study: a multicenter, randomized phase 2 trial to determine the response rate of Ruxolitinib and best available treatment (BAT) versus BAT in steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGVHD) (NCT02396628). BMC Cancer. 2018 Nov 19;18(1):1132. doi: 10.1186/s12885-018-5045-7. PMID: 30453910; PMCID: PMC6245867

Katater Enfeksiyonlarına Yaklaşım

Dr. Sabahat Çeken

Tıp bilimi ve teknolojinin ilerlemesi ile pek çok yeni teşhis ve tedavi araçları gelişmektedir. Günümüz tıp uygulamalarında damar içi kateterler yaygın kullanılmaktadır. Bu da lokal enfeksiyon ve kateterle ilişkili kan akımı enfeksiyonu (Kİ-KAE) riski ni arttırmaktadır. Nozokomiyal kan akımı enfeksiyonlarının çoğu intravasküler kateterler (özellikle santral venöz kateterler) ile ilişkilidir.

Kİ-KAE tanımı: Damar içi kateteri (DİK) olan bir hastada en az bir kan kültüründe üreme ve eşlik eden klinik enfeksiyon bulguları (Ateş, titreme ve/veya hipotansiyon) olması, başka bir enfeksiyon kaynağının bulunmaması ve aşağıdakilerden en az birinin bulunması gereklidir:

Kan ve kateter kültüründe aynı mikroorganizma üremesi

Eş zamanlı kantitatif kan kültürlerinde periferik venden alınana göre ≥ 3 kat daha fazla koloni mikroorganizma üremesi

Kateterden alınan kan kültüründe, eş zamanlı olarak alınan periferik kan kültürüne oranla > 2 saat erken üreme saptanması

Kİ-KAE için risk faktörleri; hasta ile ilişkili ve kateter ile ilişkili olabilir. Hasta ile ilişkili faktörler; altta yatan kronik hastalık, kemik iliği nakli, immün yetmezlik (özellikle nötropeni) , malnütrisyon, total parenteral nütrisyon, daha önce kan akımı enfeksiyonu (KAE) geçirmiş olmak ve uç yaşlardır. Kateter ile ilişkili faktörler; Kateterin tipi (tünelsiz kateterler $>$ Tüneli kateterler $>$ Tamamen implante cihazlar, antibiyotiksiz kateterler $>$ antibiyotik emdirilmiş kateterler, kateterin yerleştirildiği anatomik bölge (femoral , juguler $>$ subklavyen), kateterizasyon süresi, kateterin materyali (polivinil ve polietilen kateterler $>$ teflon veya poliüretan kateterler), takılma koşulları ve kateter bakımındır.

1980'lerden önce, gram-negatif bakteriler hastane kökenli KAE etkenleri arasında birinci sıradaydı. İlerleyen yıllarda gram-pozitif etkenler (Koagülaz negatif stafilokok, S. aureus ve Enterococcus) ve Candida türleri öne çıkmaya başladı. 2011-2014 yılları arasında ABD'nin Hastalık Kontrol Merkezleri Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (CDC-NHSN) verilerine göre KAE etkenleri arasında ilk üçü; KNS (%16,4), S. aureus (%13,2) ve Enterococcus spp (%15,2). Son yıllarda gram negatif etkenler öne çıkmıştır. Ülkemizde Halk Sağlığı Kurumu'nun verilerine göre ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar surveyans ağı etken dağılımı ve direnç raporuna göre 2019 yılında Kİ-KAE etkenleri arasında; Enterobacteriaceae: %31,8, non fermenter gram negatif basil %23,2, gram pozitif kok %25,6 ve mantarlar: %17,9 olarak bildirilmiştir.

Kİ-KAE tedavisinde kateterin yönetimi ve antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi gerekmektedir. Ağır sepsis, endokardit, süpüratif tromboflebit gibi komplikasyonlar, 72 saatlik uygun antibiyotiğe karşın baktereminin devamı, tünel enfeksiyonu veya port rezervuarı enfeksiyonu olması durumunda kateterin çıkarılması gerekmektedir. Etken olarak S. aureus, P.aeruginosa, mantar ve mikobakteriler veya virulansı düşük ancak eradikasyonu güç bakteriler (Bacillus spp, Micrococcus spp, veya Propionibacterium spp.) gibi ürettiğinde kateterin çıkarılması gerekmektedir. Diğer etkenlerde kateter yerinde bırakılabilir (Koagülaz negatif stafilokok). Antimikrobiyal tedavide, etken MRKNS veya MRSA ise vankomisin daptomisin, gram negatif etken düşünüldüğünde; nötropeni veya şiddetli yanık olan hastada antipseudomonal beta-laktam antibiotik (seftazidim, sefepim, piresilin-tazobaktam, meropenem, imipenem) kullanılabilir. Nötropeni, şiddetli yanık, hemodinamik instabilite yoksa seftriason kullanılabilir. Dirençli gram negatifle kolonize hastaya uygun antibiyotik tedavi başlanır. Etken Candida spp. ise tür düzeyinde tiplendirme ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. Ampirik tedavide sepsiste ekinokandinler kullanılmalıdır. Tedavi süresi kateter çıkarıldıktan sonra en an 2 haftaya tamamlanmalıdır.

Kanser ve Palyatif Bakım

Fatih Göksel (S. Yazar)

Dr. A. Yurtaslan Ankara Onkoloji E.A.H. Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Abstract

Palliative care, which is a holistic care philosophy, can only be achieved with the awareness of the society and health professionals, palliative care training and a good integration into the health system. There are differences in palliative care models and organization according to the structure of health system organization in different countries. In this study, we tried to evaluate the status of palliative care services and the place of cancer patients in palliative care, which is strongly supported by National Health Policies in Turkey. In this context, 422 palliative care centers and 5941 beds opened between 2014-2020 were evaluated. In addition, the diagnosis of the disease that causes palliative support, symptoms, opioid use, length of stay and discharge rates were evaluated by reviewing the literature considering the facts of our country. It was evaluated that steps should be taken to improve the quality of palliative care, non-hospital organizations and the continuity of the integration of home care and palliative care.

Keywords: Cancer, Palliative Care

Özet

Bütüncül bir bakım felsefesi olan palyatif bakım, ancak toplum ve sağlık profesyonellerinin farkındalığı, palyatif bakım eğitimi ve sağlık sistemine iyi bir entegrasyon ile sağlanabilir. Değişik ülkelerde sağlık sistemi organizasyonundaki yapılanmaya göre palyatif bakım modelleri ve örgütlenmede farklılıklar görülmektedir. Bu çalışmada, Türkiye’de Ulusal Sağlık Politikaları ile güçlü bir şekilde desteklenen palyatif bakım hizmetlerinin durumu ve kanser hastaların palyatif bakımdaki yeri değerlendirilmeye çalışıldı. Bu kapsamda 2014-2020 yılları arasında açılan 422 palyatif bakım merkezi ve 5941 yatak değerlendirilmiştir. Ayrıca palyatif destek gereksinimine neden olan hastalık tanısı, semptomlar, opioid kullanımı, yatış süresi ve taburculuk oranları ülkemiz gerçekleri dikkate alınarak literatürler taranarak değerlendirilmiştir. Palyatif bakımın nitelik yönünden iyileştirilmesine yönelik eğitimi, hastane dışı organizasyonlar ve evde bakım ile palyatif bakımın entegrasyonunun sürekliliği yönünde adımlar atılması gerektiği değerlendirilmiştir.

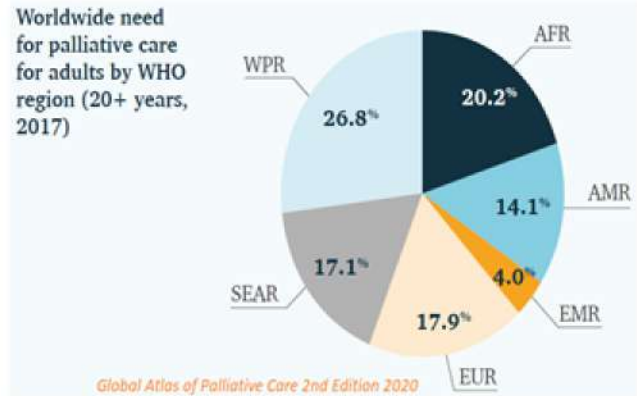
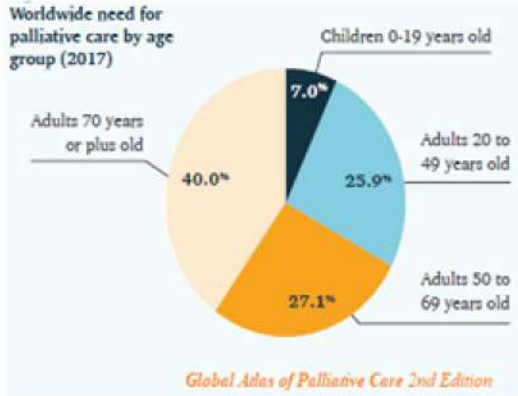
Anahtar Kelimeler: Palyatif Bakım , Kanser

Palyatif Bakım tanımı yıllar içerisinde değişiklikler göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) tanımına göre, **“Palyatif bakım, yaşamı tehdit eden hastalıklardan kaynaklanan problemler ile karşılaşan hastaların ve hasta yakınlarının yaşam kalitesini, başta ağrı olmak üzere tüm fiziksel, psikososyal ve ruhsal problemlerin erken tespit edilerek ve etkili değerlendirmeler yapılarak önlenmesi veya giderilmesi yolları ile arttıran bir yaklaşımdır”**. Palyatif bakım, yeni teşhis edilmiş hastalara, hâlihazırda tedavi gören hastalara ya da son safhadaki hastalara uygulanabilir. Hatta **ölümden sonra dahi devam eder** çünkü geride bizleri bekleyen acı ve keder içerisinde hasta yakınları vardır.

Palyatif bakım ve evde sağlık hizmetleri bütünleşik hizmetlerdir. Sağlık hizmetleri sunumunda klinik kalite ve etkinliğin artırılabilmesi için palyatif bakım ve evde sağlık disiplinlerinin işbirliği elzemdir. Palyatif bakım kliniklerinde tedavisi tamamlanmış hastaların taburculuk sonrası tıbbi, psikolojik ve sosyal ihtiyaçları doğrultusunda takipleri evde sağlık birimleri tarafından verilmesi sağlanmalıdır.

Bütüncül bir bakım felsefesi olan palyatif bakım, ancak toplum ve sağlık profesyonellerinin farkındalığı, palyatif bakım eğitimi ve sağlık sistemine iyi bir entegrasyon ile sağlanabilir. Değişik ülkelerde sağlık sistemi organizasyonundaki yapılanmaya göre palyatif bakım modelleri ve örgütlenmede farklılıklar görülmektedir.

Palyatif Bakım, yaşamı tehdit eden hastalık sürecinde karşılaşılan başta ağrı olmak üzere fiziksel semptomların erken tanınmasını ve tedavisini, psikososyal ve manevi destek sağlanarak yaşam kalitesinin artırılmasını, aile ve bakım verenlerin desteklenmesini hedefleyen multidisipliner bütüncül bir bakım modelidir. Günümüzde yaşanan dünya popülasyonu ile artan kanser ve kronik hastalık insidansının palyatif bakıma gereksinimi daha fazla artırdığı da bilinmektedir (1).



Dünya çapında, 31,1 milyonu yaşamdan önce ve 25,7 milyonu yaşamın sonuna yakın olmak üzere, her yıl 56,8 milyondan fazla insanın palyatif bakıma ihtiyaç duyduğu tahmin edilmektedir. Çoğunluğu (% 67,1) 50 yaş üstü yetişkinler ve en az % 7'si çocuktur. Çoğunluğu (% 54,2) hayatlarının son yılından önce palyatif bakıma ihtiyaç duyan kişilerdir (11).

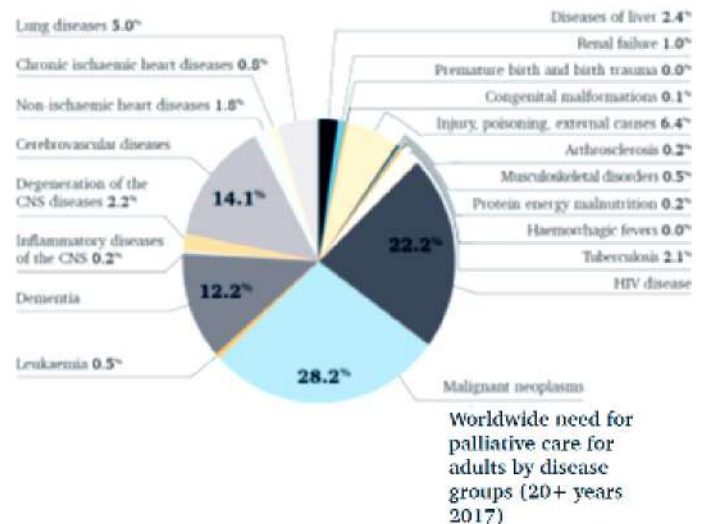
Türkiye'de 1990'lı yıllarda başlayan palyatif bakım farkında lığındaki artış Sağlıkta Dönüşüm Programı ile ivme kazanmıştır. Bu programın merkezinde bireyin sağlığının toplumla birlikte korunması yer almaktadır. "Herkes için ulaşılabilir, nitelikli ve sürdürülebilir sağlık hizmeti" bu programın ana temasıdır (1,2). 2009'da hazırlanan 5 yıllık Ulusal Kanser Kontrol Programı ana başlıklarından biri palyatif bakım olarak belirlenmiştir (3). 2010 yılında ise Sağlık Bakanlığı Kanser Kontrol Dairesi tarafından başlatılan Pallia-Türk Projesi opioide erişim ve toplum temelli palyatif bakım modeline odaklanmıştır (4). "Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge" Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanarak Ekim 2014'te yürürlüğe konulmuş Temmuz 2015'de revize edilmiştir (5,6). Bu tarihten itibaren açılan palyatif bakım merkezleri ve artan palyatif bakım farkında lığı ile birlikte sağlık profesyonellerine yönelik eğitim programları düzenlenmeye devam etmektedir (1).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2015-2017 yılları arasında 199 palyatif bakım merkezi ve 2429 yatakta 48,953 kişiye hizmet verilmiş olup 1 000 000 nüfusa 30.4 palyatif bakım yatağına ulaşıldığı görülmüştür (1). Avrupa'da palyatif bakım ve hospis için yatak sayısının 1 000 000 nüfusa 80-100 olması önerilmektedir (Standarts and Norms for Hospice and Palliative Care in Europe – The EAPC White Paper) (8,9). Palyatif bakım merkezlerine en sık yatış nedeni kanserdi (%35). Diğer yatış nedenleri sırasıyla nörolojik hastalıklar (%22), kronik akciğer hastalıkları (%11), kronik kalp hastalıkları (%5) ve diğer hastalıklar (%27) olduğu gösterilmiştir (1).

Palyatif bakım merkezlerine en sık yatış nedeni kanser (%35). Diğer yatış nedenleri sırasıyla nörolojik hastalıklar (%22), kronik akciğer hastalıkları (%11), kronik kalp hastalıkları (%5) ve diğer hastalıklardır (%27). En sık bildirilen semptom ağrıdır (%25) (1).

Hastalarda En Sık Yatış Nedeni (1)

Hastalık tanısı	n	%
Kanser	17133	35
Nörolojik hastalıklar	10769	22
Kronik akciğer hastalıkları	5384	11
Kronik kalp hastalıkları	1896	5
Diğer	12238	27



Yatan hasta tanılarına bakıldığında ilk sırada %35 ile kanser olduğu saptandı. Dünyada palyatif bakım, terminal dönem kanser hastalarına verilen destekle başlamıştır. Günümüzde palyatif bakım endikasyonları kanser dışında yaşamı tehdit eden diğer ciddi hastalıkları da kapsayacak şekilde genişlemiştir. Türkiye’de kanser insidansı diğer ülkelerle benzerlik göstermektedir (1).

En Sık Semptom (1)	
Semptomlar	%
Ağrı	25
Beslenme yetersizliği	23
Dispne	13
Yatak yarası	11
Diğer	28

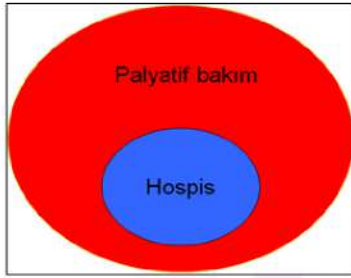
Halen uzmanlaşmış palyatif bakım desteği alan hastaların %95 gibi çok büyük bir oranını kanser hastaları oluşturmaktadır ve eşit erişim olanağı sağlandığında uzmanlaşmış palyatif bakım kliniklerinde %60 kanser dışı tanısı olan hastalara destek ve bakım verileceği öngörülmektedir (7).

Türkiye 2006 yılında “hospis ve/veya palyatif bakım aktiviteleri yapılanmamış ve yeterli olmayan” Grup 2 (8), 2011 yılında ise “hospis ve/veya palyatif bakım aktivitelerinin yerel/bölgesel olarak desteklendiği” Grup 3b ülkeler arasında yer almaktaydı (9,10). Yapılan düzenlemeler, açılan palyatif bakım merkezleri, farkındalık, opioid ilaçlara erişim ve eğitim faaliyetleri ile ülkemizde palyatif bakımın sağlık sistemine entegrasyonunda çok önemli adımlar atıldı. Palyatif bakımın hedef kitleye ulaşabilmesi ve daha nitelikli olabilmesi için yapılması gerekenler olmakla birlikte, bu veriler doğrultusunda Türkiye “hospis ve/veya palyatif bakım aktiviteleri sağlık sistemi içerisinde yaygın olarak entegre olmuş” Grup 4b ülkeler kategorisinde değerlendirilmelidir (1,7,10).

Türkiye’de açılan Palyatif Bakım Merkezleri ve Yatak Sayıları

Yıl (Ocak-Aralık)	Palyatif Bakım Merkezi Sayısı	Toplam Yatak Sayısı	1 Milyon/Yatak Sayısı Oranı
2014	15	179	2,3
2015	98	1294	16
2016	197	2020	25
2017	200	2429	31
2018	294	3730	45
2019	398	5340	64
2020	422 (2 Özel, 23 D.Ün., 397 S.B.) (86 Üniv+EAH)	5941	71

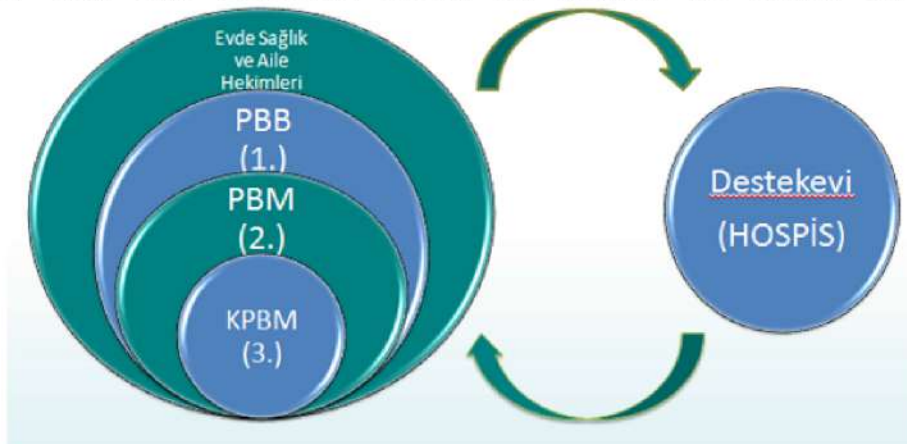
Palyatif bakım; tanı konulduğu andan itibaren başlamakta, ölüme kadar tedavi ile birlikte devam etmekte, ölüm sonrası yas sürecinde aile ve diğer bakım vericileri destekleyen bir bakımla sona ermektedir.



*Tüm hospis bakımı palyatiftir, ancak her palyatif bakım hospis değildir

Palyatif Bakım Basamakları;

- * **Birinci basamak palyatif bakım hizmetlerine** yönelik ekip üyesi olarak hemşireler hastasının ağrı ve diğer semptomlarını yönetme ve psikososyal destek sağlar. Kompleks vakalar, uzman bir ekibin bulun-duğu ikinci ya da üçüncü basamak palyatif bakım hizmeti sunulan merkezlere yönlendirir
- * **İkinci basamak palyatif bakım hizmetlerinde**, ekip üyelerinden hemşire ve doktorlar hastanın ağrı ve diğer semptomlarını yönetme ve psikososyal destek sağlar. Kompleks vakalar, palyatif bakım uzmanı bir doktor veya palyatif bakım uzmanı bir hemşirenin, yarı zamanlı çalışan bir sosyal hizmet uzmanı ve farmakologun yer aldığı uzmanlık düzeyinde palyatif bakım hizmeti sunulan merkeze yönlendirilir. Bu ekip aynı zamanda yerel bir kaynak ve eğitim grubu şeklinde çalışır
- * **Üçüncü basamak palyatif bakım hizmetlerinde**, doktorlar ve hemşireler hastanın ağrı ve diğer semptomlarını yönetme ve psiko-sosyal destek sağlar. Kompleks vakalar palyatif bakım uzmanı olan bir doktor, bir hemşire, yarı zamanlı çalışan bir sosyal çalışmacı, psikiyatrist ve farmakoloğun yer aldığı palyatif bakımda uzman bir ekip tarafından hizmet sunulan merkeze yönlendirilir . **Bu ekip aynı zamanda ulusal bir kaynak ve eğitim grubu şeklinde çalışır**



Palyatif Bakım Hizmet Modelleri;

- * Palyatif bakım yatan hasta servisleri:
- * Akut, Subakut ve Kronik
- * Palyatif bakım poliklinik hizmetleri:
- * Palyatif bakım konsültasyon hizmeti:
- * Evde bakım (home care):
- * Gündüz bakım üniteleri (day care):
- * Nursing Home (3. Basamak Huzurevi)
- * Destekevi (Hospis)

Palyatif bakım modelinde bulunması gereken bileşenler;

- * Primer hastalığın kontrolü
- * Fiziksel semptomlar
- * Psikiyatrik sorunlar
- * Manevi sorunlar
- * Sosyal sorunlar
- * Ekonomik sorunlar
- * Yaşam sonu ihtiyaçların saptanması
- * Yas dönemiyle baş etme

* Türkiye’de 1990’ların başında ulusal palyatif bakım programına gereksinim olduğu fark edilmiş ancak bu da kanser hastalarında ağrı tedavisi sunumunun daha ötesine gidememiştir.

* “Kanser Bakımevi” İstanbul’da 1993–1997 yıllarında hizmet vermiştir. Bu süre içinde yatan hastalara sosyal güvenlik sistemlerince ödeme yapılmaması, hospis kavramının yeterince anlaşılmaması bu öncü kuruluşun kapanmasına yol açmıştır.

* Kanser hastalarına yönelik ikinci girişim ise hospis bakımı amaçlı kurulan “Hacettepe Umut Evi” dir. 2006 yılında kurulmuş ve Hacettepe Onkoloji Hastanesi’ne bağlı olarak 12 odalı bir hospise dönüştürülmüştür.

* Sağlık Bakanlığı 2009’da palyatif bakımı da kapsayan 5 yıllık ulusal kanser kontrol programını açıklamıştır.

* 2010 yılında Sağlık Bakanlığının Palya-Türk projesiyle palyatif bakım medikal disiplin olarak kabul edilmiştir.

* Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Kanserle Savaş Daire Başkanlığınca yönerge alt yapı çalışmalarını başlattık. 12-17 Aralık 2011 tarihlerinde MECC’in düzenlediği palyatif bakım eğitiminde, daha önce oluşturulan taslak uluslararası düzeyde tekrar değerlendirilmiştir.

* Ulusal bazda palyatif bakım hizmetlerinin geliştirilmesine yönelik 2012 yılında sivil toplum kuruluşu olarak “Palyatif Sağlık Hizmetleri Derneği” kurulmuştur.

Palya-Türk Projesi Paydaşlar

- Sağlık Bakanlığı
 - Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
 - Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
 - Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
 - Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
- Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı
- Diyanet İşleri Başkanlığı
- STK’lar
- Gönüllüler

Yasal Mevzuatlar;

- Palyatif Bakım Hizmetleri Yönergesi
- SUT’ta Palyatif Bakım
- Planlama
- Mevcut Merkezler

Evde Sağlık Yönetmeliği

• 27.02. 2015 tarihinde "Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşları Tarafından Evde Sağlık Hizmetlerinin Sunulmasına Dair Yönetmelik "

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, kapsam, dayanak ve tanımlar

Amaç

MADDE 1 – (1) Bu Yönergenin amacı, yaşamı tehdit eden hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan sorunlarla karşılaşan hastalarda ağrı ve diğer semptomları erken tanımlamak ve değerlendirmek, bu kişilere ve aile bireylerine tıbbi, psikolojik, sosyal ve manevi destek vererek acılarını hafifletmek veya önlemek, yaşam kalitesini geliştirmek için faaliyet göstermek üzere palyatif bakım merkezleri kurmak, bunların işleyişini, fiziki şartlarını, bulundurulması gereken araç, gereç ve personel asgari standardını, personelin görev yetki ve sorumluluklarını ve uygulamanın denetimine ilişkin usul ve esasları belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2 - (1) Bu Yönerge, Sağlık Bakanlığı ve bağlı kuruluşları, üniversite, Türk Silahlı Kuvvetleri, belediye ve özel sağlık kuruluşlarına ait sağlık hizmet sunucularına bağlı olarak faaliyet göstermek üzere kurulan palyatif bakım merkezleri ile buralarda görevlendirilen personeli kapsar.

- Hayatı tehdit eden hastalıklar kapsama alınmıştır.
- Hasta ile birlikte aileleri de hizmet kapsamına alınmıştır.
- Sorumlu hekim, tercihen anestezi uzmanı olmak üzere uzman tabip
- Yataklı sağlık tesislerinde palyatif bakım merkezleri, yataklı sağlık tesisleri dışında ise aile hekimleri ve evde sağlık hizmet birimleri tarafından
- Hastanenin yatak sayısı 100 ve altı ise %25'ini, 101-300 arası ise %20'sini, 301-500 arası ise %17'sini, 501 ve üstü ise %15'ini geçemez
- I.II. ve III. seviye yoğun bakım yatak sayısının %50'sini geçmemeli
- Tescil işlemleri İl Sağlık Müdürlüğüne yürütülmeli(üniversite hastaneleri, belediye ve askeri hastaneleri ile özel hastanelere bağlı)

Ulaşım Tahsil Aracı

- Evde sağlık hizmetleri ile müşterek kullanılabilir,
- Acil durumlarda sağlık kuruluşu veya 112 ambulansı ile nakledilir

Ulaşım aracı tahsisi

MADDE 7- (1) Evde sağlık hizmeti veren müdürlük veya sağlık tesislerindeki evde sağlık hizmeti için tahsis edilmiş ulaşım ve nakil araçları, ihtiyaç duyulması halinde merkezlerle birlikte ortak kullanılabilir.

(2) Acil durumlarda hasta, sağlık kuruluşunun kendi ambulansı veya 112 acil sağlık hizmetleri ambulansı ile nakledilir.

- 24 saat esasına göre çalışılır,
- Mesai saatleri haricinde hizmet, sorumlu tabibin planlamasına ve nöbet esasına göre sunulur.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM Çalışma esasları ve hizmetin kapsamı

Çalışma

MADDE 11- (1) Merkezler, hasta ve aile bireylerine verilen palyatif bakım hizmetini bir bütün olarak değerlendirir ve hizmetten iyi şekilde yararlanmaları için ekip anlayışı içerisinde her türlü önlemi alır.

(2) Merkezlerde idame tedavisi sağlanan hastaların farmakolojik ve diğer tedavilerine düzenli devam edip etmediği, opioidlerin doğru zamanda ve dozda kullanıp kullanmadığı, yan etkilerinin olup olmadığı gibi süreçlerin takip edilmesi esastır.

(3) Yeni tespit edilen veya önceden tespit edilmekle birlikte durumunda değişiklik olan hastalarla ilgili olarak merkezlerde tedavi, yatış ve bakım gibi hizmet unsurlarıyla ilgili kurum ve kuruluşlarla irtibat kurularak gerekli bilgilendirme ve yönlendirmeler yapılır.

(4) Merkezler, yerel yönetimler, bölgedeki diğer sağlık kuruluşları, üniversiteler ve ilgili diğer kuruluşlarla işbirliği yaparak, gerekirse yazılı ve görsel medya aracılığı ile palyatif bakım hakkında toplumu bilinçlendirme çalışmalarını yapar.

(5) Merkezler 24 saat esasına göre çalışır. Mesai saatleri haricinde hizmet sorumlu tabibin planlamasına ve nöbet esasına göre yürütülür.

(6) Merkezlerde verilen poliklinik hizmetleri hastane poliklinik hizmetleri ile uyumlu olarak yürütülür.

Sorumlu tabibin denetim ve sorumluluğunda;

- Tabip,
- Hemşire,
- Tıbbi sekreter,
- İdari ve teknik personel
- Temizlik elemanından oluşmaktadır
- Psikolog*,
- Sosyal çalışmacı*,
- Fizyoterapist/fizyoterapi teknikeri*,
- Diyetisyen*,
- *Hasta ve aile grup toplantıları

Personel görevlendirilmesi ve asgari personel standardı, görev yetki ve sorumluluklar Personel görevlendirilmesi

MADDE 8- (1) Merkezlerde sorumlu tabip ve personel görevlendirmeleri, ilgili mevzuatına uygun olarak yapılır. Merkez hizmetleri, sorumlu tabibin denetim ve sorumluluğunda, tabip, hemşire, tıbbi sekreter, idari ve teknik personel, temizlik elemanı ile diğer unvanlarda personel ile yürütülür.

(2) Psikolog, sosyal çalışmacı, fizyoterapist veya fizyoterapi teknikeri ve diyetisyenin merkezde tam zamanlı olarak çalışma zorunluluğu bulunmamakta olup ihtiyaç halinde hastane içinden veya dışından karşılanır.

Merkezlerin Çalışma Esasları ;

- Hastaların farmakolojik ve diğer **tedavilerine düzenli devam edip etmediği, opioidlerin doğru zamanda ve dozda kullanıp kullanmadığı, yan etkilerinin olup olmadığı gibi süreçlerin takip edilmesi esastır.**
- Toplum **bilinçlendirme** çalışmaları yapılır.
- Yeni tespit edilen veya durumunda değişiklik olan hastalarla ilgili kurum ve kuruluşlarla irtibat kurularak **gerekli bilgilendirme ve yönlendirmeler** yapılır.
- Tedavisi düzenlenmiş hastalar için, aile hekimi ve evde sağlık hizmetleri birimleriyle **gerekli koordinasyon** sağlanarak hizmetin verilmesi sağlanır.

Hizmetin Kapsamı

- Muayene, tetkik, tahlil, tedavi, tıbbi bakım ve rehabilitasyon hizmetleri verilir.
- Psikososyal destek,
- Psikososyal değerlendirme,
- Ağrı yönetimi,
- İlaç, tıbbi cihaz ve malzeme kullanımına ilişkin sağlık raporlarının çıkarılması sağlanır.

Hizmetinin sonlandırılması:

Evde sağlık hizmetleri birimine yönlendirilen hastanın hizmetinin sonlandırılmasında Evde Sağlık Hizmetleri Yönergesi esas alınır. Hastanın kendisi veya kanuni temsilcilerinin hizmeti sonlandırmayı talep etmesi, hasta veya aile bireylerinin tedaviye uyumsuz davranış sergilemeleri, önerilere uymayarak direnç göstermeleri halinde hizmetin faydası sorumlu uzman tabip tarafından sorgulanır. Hasta ve aile bireyleri ile görüşülerek hizmetin sonlandırılmasına karar verilebilir

MADDE 12 - (1) Merkezlerde aşağıdaki hizmetler verilir.

ç) Yatarak tedavi gören hastalar **stabil hale getirilerek idame tedavisinin aile hekimi veya evde sağlık hizmetlerince devamı sağlanır.**

Merkezde Bulunması Gereken Alanlar ;

- Girişim ve muayene odası,
- Meşguliyet odası,
- Çok amaçlı salon/alan,
- Medikal gaz ve vakum içeren hasta başı paneli,
- Ekip odası
- Lavabo, tuvalet, duş,
- Temel monitörizasyon

SUT'ta Palyatif Bakım

- Yataklı sağlık tesislerince faturalandırılır.
- Yalnızca tescilli palyatif bakım yatağında yatan hastalara verilen hizmettir.
- Bunun dışındaki herhangi bir yataktan verilen hizmet bedelleri SGK'ca karşılanmaz.
- Palyatif bakım tedavisi günde en fazla 1(bir) kez faturalandırılır.

Palyatif Bakım Merkezleri 09/08/2015 tarihli ve 29440 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Yönetmelik ile 01/09/2015 tarihinden geçerli olmak üzere özellik arz eden birimler arasına alınmıştır.

Kaynaklar

1. Göksel, F, Şenel, G, Oğuz, G, et al. Development of palliative care services in Turkey. Eur J Cancer Care. 2020; 29:e13285. <https://doi.org/10.1111/ecc.13285>
2. Turkey Health Transformation Program Assessment report (2003-2011), Republic of Turkey Ministry of Health, Ankara 2012.
3. Tuncer M, Ozgul N, Gültekin M (eds). National Cancer Control Programme, 2009-2015; Turkish Ministry of Health Publications, Ankara, 2011. Available at www.kanser.gov.tr (October 2011, date last accessed).
4. Özgül N, Koc O, Gültekin M, Göksel F, Kerman S, Tanyeri P, Ekinçi H, Tuncer MA, Sencan I. Opioids for cancer pain availability, accessibility, and regulatory barriers in Turkey and Pallia-Turk Project. J Pediatr Hematol Oncol 2011; 33:29-32.
5. Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge. <http://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/4297.palyatif-bakim-yonergesidoc.x> (January 2018, date last accessed).
6. Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge. <http://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/2817.palyatifbakimhizmetleriyonergesipdf.pdf> (January 2018, date last accessed).
7. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2. Recommendations from the European Association for Palliative Care. European Journal of Palliative Care, 2009;16(6):278-89.
8. Wright M, Wood J, Lynch T, Clark D. Mapping levels of palliative care development: A global view. Journal of Pain and Symptom Management 35;5:469-85.
9. Lynch T, Connor S, Clark D. Mapping levels of palliative care development: A global update. Journal of Pain and Symptom Management 45;6:1094-106.
10. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1. Recommendations from the European Association for Palliative Care. European Journal of Palliative Care, 2010;17(1):22-33.
11. Global Atlas of Palliative Care 2nd Edition, 2020

Kanser Hastalarında Psiko-onkoloji

Doç. Dr. Hayriye Dilek Hamurcu

S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğit. ve Araşt. Hastanesi

Psiko-onkolojinin tarihsel gelişimi:

Psiko-onkolojinin gelişimi esas olarak 20. yüzyılın son çeyreğinde meydana gelse de, öncesinde kansere ve akıl hastalığına yönelik tutumları (tıbbi hastalıkta psikiyatrik komorbidite ve psikolojik sorunlar) anlamak çok önemlidir. Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) 1937'de Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Enstitülerinin ilki olarak kurulmuştur. İkinci dünya savaşı sonrasında, kanser hastalarına yönelik verilen tek resmi psikolojik destek, Amerikan Kanser Derneğinin 'ziyaretçi' programları aracılığıyla olmuştur. Larenjektomi veya kolostomi operasyonu geçiren hastalardan, bu prosedürlerden korkan hastalarla konuşmaları istenmiş, süreçte hastalar tarafından larenjektomi ve ostomi kulüpleri adıyla kendi kendine yardım grupları oluşturulmuştur. Bunları 1950'lerde Amerikan Kanser Derneği tarafından başlatılan ve o günlerde genellikle radikal mastektomi geçiren kadınların postoperatif dönemdeki meme kanseri hastalarını ziyaret ettiği dünya çapında "Reach to Recovery" programı izlemiştir. Hastalar tarafından yaygın olarak kabul görmesine rağmen, bu programların tıp camiasında kabul görmesi zorlu bir mücadeleyi gerektirmiştir. Deneyimler, sosyal desteğin yararlarının risklerinden çok daha fazla olduğunu gösterse de hastaları birbirleriyle konuşmaya teşvik etmeye yönelik güçlü önyargı, yirminci yüzyılın son çeyreğinde de devam etmiştir. Yine 1950'lerde ileri evre kanseri olan hastalara ilk kez psikoterapi uygulanmış, hastaların kansere ve radikal cerrahiye psikolojik tepkileri üzerine ilk yayınlar bildirilmiştir. Psikolojik fenomenlerin fizyolojiyi nasıl etkilediğini anlamaya çalışan George Libman Engel, 1960'larda hastalarını değerlendirirken biyopsikososyal yaklaşımı geliştirmiş, Kübbler-Ross, ölüm hakkında konuşma tabusuna meydan okuyarak ölmekte olan hastalara yaklaşımla ilgili çalışmalarını yayınlamıştır. Elisabeth Kübler-Ross'un (1926-2004) kanser ve ölümcül hastalıklarda psikolojik savunma ve süreçlere ilişkin bulgu ve görüşleri, kanser hastasına psikolojik yaklaşım ve destek çabalarına önemli katkı sağlamıştır. 1970'lerde kanserin psikososyal ve davranışsal yönleri ele alınarak etkili başa çıkma üzerine çalışmalar yapılmıştır. 1980'lerde tedavi protokolleri için onam alınması, hastaların kararlara katılması gibi konular tıp hukuku ve etik yönleriyle tartışılmış, psikososyal araştırmalar desteklenmiş, yaşam kalitesi ölçekleri geliştirilmiştir. 1990'larda özellikle gruplar olmak üzere psikososyal ve davranışsal müdahaleler daha fazla kullanılmış, 2000'lerde kanser hastalarına iyileştirilmiş psikososyal bakım gündem olmuştur. 2008 yılında yayınlanan Tıp Enstitüsü (IOM) Raporunda 'Günümüzde kaliteli kanser bakımı, hastaların psikososyal ihtiyaçlarının rutin kanser bakımına entegre edilmesini gerektirir' yaklaşımı psikososyal politikalara entegre edilmiştir. 2010'lu yıllarda distres 6. vital bulgu olarak kabul edilmiş ve kanserli hastalar için çeşitli kanıta dayalı psikoterapiler yayınlanmıştır.

Kanser gibi yaşamı tehdit eden bir hastalık deneyimi, kişide duygusal, tıbbi, sosyal ve varoluşsal gereksinimleri gündeme getirmektedir. Son 40 yılda kanser tedavilerinde değişiklik olsa da, hastaların emosyonları değişmemiştir. Kanserle yolculuğu daha tolere edilebilir hale getirmekte psiko-onkolojinin katkıları önem taşımaktadır. Psiko-onkolojinin katkılarıyla, ilk olarak, önceden ölçülemez olduğu düşünülen psikolojik semptomları değerlendirme araçları geliştirilmiştir. İkincisi, bu ölçüm araçlarıyla, kanıta dayalı müdahalelerin sonuçlarının klinik olarak araştırılması sağlanmıştır. 1990'ların sonlarında Distres Yönetimi NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Klinik Uygulama Kılavuzuna entegre edilmiştir. Üçüncü olarak 2008 yılında yayınlanan psikososyal bakımın rutin kanser bakımına entegre edilmesi Tıp Enstitüsü Raporunda vurgulanmıştır. 2015 yılında, Amerikan Cerrahlar Koleji Komisyonu, akredite kanser merkezlerinin, distresi olan hastaları belirleyip sevk edecek bir programa sahip olmasını gerekli kılmıştır. Bu durum tıbbi onkoloji, hematoloji, radyasyon onkolojisi klinikleriyle psikiyatrist, psikolog, sosyal hizmet uzmanı, onkoloji hemşiresi, manevi bakım uzmanının karşılıklı etkileşim biçiminde multidisipliner çalışmasını gerektirmiştir.

Distres tanımı ve yönetimi:

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) distresi kırılganlık, üzüntü ve korku gibi olağan duygulardan depresyon, anksiyete, panik, sosyal izolasyon, varoluşsal ve ruhsal krize kadar uzanan bir süreklilik içinde tanımlanmaktadır.

Distresin yönetiminde bakım standartları şunlardır:

- Hastalığın tüm aşamalarında stres tanınmalı, izlenmeli, dökümente edilmeli ve tedavi edilmelidir.
- Tarama distresin doğasını ve şiddetini ayırt etmelidir.
- Hasta merkezli bakımların bir özelliği olarak her tıbbi vizitte hastalara distres açısından tarama yapılmalıdır.
- Distres klinik uygulama klavuzlarına göre değerlendirilmeli ve yönetilmelidir.
- Distres yönetiminde standartları belirlemek için disiplinler arası kurumsal komiteler oluşturulmalı.
- Sağlık profesyonellerinin ve sertifikalı din görevlilerinin distres değerlendirme ve yönetiminde bilgi ve becerilerini sağlamak için eğitim ve öğretim programları geliştirilmelidir.
- Tıbbi bakım sözleşmeleri ruh sağlığı uzmanları tarafından sağlanan hizmetler için yeterli geri ödemeyi sağlamalıdır.
- Klinik sağlık çıktılarının ölçümü psikososyal değerlendirmeyi (yaşam kalitesi, hasta ve aile memnuniyeti) kapsamalıdır.
- Hasta, aile ve tedavi ekibi, stres yönetiminin tüm tıbbi bakımın ayrılmaz parçası olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca tedavi merkezi ve toplumdaki psikososyal merkezler hakkında uygun bilgiler sağlanmalıdır.
- Stres yönetim programlarının kalitesi, kalite iyileştirme hizmetlerinde kurumsal sürekliliği kapsamalıdır.
- Rutin tarama programları ile hastalık seyrinde gelecekteki hastalar daha erken teşhis edilmelidir.
- Bununla birlikte, yeni prosedür, distresi olan hastaların tedavi edilmesini veya daha uzmanlaşmış psikososyal bakıma sevk edilmesini sağlamak için yoğun tempoda çalışan onkologlara daha büyük bir yük getirmektedir.

Stres termometresinde 4 ve üzeri puan ileri değerlendirme gerekmektedir. Kanser hastasının sorun listesinde işaretlediği sorun alanlarına göre ruh sağlığı profesyonellerine, sosyal hizmet uzmanlarına veya manevi bakım uzmanlarına yönlendirilmektedir. Düzenli aralıklarla kanser hastası stres termometresiyle takip edilmektedir. Psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar, bilişsel sorunları olanlar, dil veya iletişim sorunları, komorbid tıbbi hastalıkları, sosyal sorunları, manevi veya dini endişeleri olanlar distrese daha yatkın olan hastalardır. Kanserle yolculukta distrese yatkın olunan bazı dönemler vardır. Bu dönemler kanserden şüphelenilen bir semptomun olması, kanser teşhisinin öğrenilmesi, biyopsi sonuçlarının beklenmesi, tedaviye geçişler, iyileştirici tedavinin bitişi, palyatif bakıma geçiş, kanserin ilerlemesi ve yaşamın sonu, tekrarlama korkusudur. Kanser sürecinde görülebilecek psikiyatrik tanılar uyum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, ilaç yoksunluğu, depresyon, intihar riski, uyku bozuklukları, deliryumdur. Farmakoterapi, bireysel ve grup psikoterapileri psikiyatrik müdahaleler arasında yer almaktadır.

Kaynaklar:

- 1-Hamurcu HD. Meme kanseri hastalarında grup psikoterapisi uygulamaları. Çayköylü A, editör. Psiko-onkoloji-Kanserli Hastaya Psikososyal Bakış. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.34-40.
- 2-Holland JC. History of Psycho-Oncology: Overcoming Attitudinal and Conceptual Barriers. Psychosom Med. 2002;64(2):206-21.
- 3-Holland JC, Wiesel TW. Introduction: History of Psycho-Oncology. In: Holland JC, Breitbart WS, Butow PN, Jacobsen PB, Loscalzo MJ, McCorkle R, eds. Psycho-Oncology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2015.p.xxv-xxxv.
- 4-Holland JC, Wiesel TW. Principles of psycho-oncology. Holland-Frei Cancer Medicine, Ninth Edition. Edited by Robert C. Bast Jr., Carlo M. Croce, William N. Hait, Waun Ki Hong, Donald W. Kufe, Martine Piccart-Gebhart, Raphael E. Pollock, Ralph R. Weichselbaum, Hongyang Wang, and James F. Holland. 2017 John Wiley & Sons, Inc. DOI: 10.1002/9781119000822.hfcm048.
- 5-National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines Version 1.2021-September30,2020). Distress Management. www.nccn.org. Accessed November 24, 2020.

Kanser Hastalarında Beslenme

Dr. Kaan Helvacı

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

Kanser dünyada mortalite 2. sırada yer almaktadır. Kanser tedavilerinde bireysellik ve karmaşa her geçen gün hızla artmaktadır. Artık birçok kanser kronik hastalığa dönüşmektedir. Artık hayat kalitesi de sağ kalım kadar önemli hale gelmiş durumdadır. Kanser hastası terimi Tüm evrelerdeki ve tüm tedavi aşamalarındaki hastaları palyatif bakımdaki hastaları dahil içeren genel bir terimdir.

Kanser hastaları genel olarak yetersiz beslenme riski altındadırlar. Yetersizlik kanserin fiziksel ve metabolik etkileri veya anti-kanser tedavilerinin yan etkileri sebebiyle gelişebilmektedir.

Kanser hastalarında ayrıca katabolik değişimler olmaktadır. 3 major değişim olmaktadır.

- 1) Yetersiz besin alımı (Tümöre bağlı veya tedaviye bağlı)
- 2) Kas proteini kaybı (kansere kaşeksisinin ana özelliği)
- 3) Sistemik inflamasyon

- Protein döngüsü bozulur, akut faz reaktanları artar
- İnsülin rezistansı ve glukoz tolerans bozukluğu
- Lipit oksidasyon kapasitesi artar

Kanser hastasında beslenmedeki amaç 3 major katabolik değişim aşamasına müdahale etmeye çalışmaktır. Kanser hastasında beslenme neden önemlidir ? Çünkü Kanser tedavilerin başarısı sekteye uğrayabilir. Kilo/kas kaybı olan hastalarda; fiziksel yetersizlik artar, post op komplikasyonlar artar, kemoterapi toksisitesi artar, hayat kalitesi düşer, mortalite artar.

		BMI (kg/m ²)				
		28	25	22	20	
Weight loss (%)	0	0	0	1	1	3
	2.5	1	2	2	2	3
	6	2	3	3	3	4
	11	3	3	3	4	4
	15	3	4	4	4	4

İleri evre kanserlilerde genel sağ kalımı ön görmek için oluşturulmuş gradeleme şeması.

Median sağ kalım açısından 0: en iyi, 4: en kötü prognozu ifade etmektedir.

mOS (ay): grade 0 için 20.9 ay, grade 1 için 14.6 ay, grade 2 için 10.8 ay, grade 3 için 7.6 ay, grade 4 için 4.3 ay (p < 0.001; yaş, cinsiyet, hastalık bölgesi, evre ve performans durumuna göre ayarlanmış).

Kas kitlesinde ciddi kayıp demek için antropometrik olarak üst kol kası orta çevresinin erkekte 32 cm2 kadında 18 cm2 altında olması gerekir.

Kanser hastasında beslenme nasıl olmalıdır diye özetlemek gerekirse;

- Tüm kanser hastaları düzenli olarak takip edilmeli (Erken ve uygun müdahale için)
- Diyetisyen yardımı alınmalı (ilk yapılacak iş)
- Tercihen normal yiyecekler kullanılmalı
- Geretiğinde ek gıda takviyeleri kullanılmalı
- Yapay beslenme
 - a) Enteral beslenme (örn: NG tüpten)
 - b) Parenteral beslenme

-Fiziksel aktivite - egzersiz (kas kitlesini arttırmaya yönelik) teşvik edilmeli

-ilaç tedavisi ?? (İştah açmaya / GIS motilite artırmaya yönelik, Sistemik inflamasyonu / Katabolik süreci azaltmaya yönelik, Kas kitlesini / anabolizmayı arttırmaya yönelik)

Beslenme ne zamana kadar devam etmeli? Ölüme haftalar kala faydası bitiyor. Bu dönemde Kar / Zarar değerlendirilmeli. Karar verirken hastaların sosyal, kültürel, duygusal ve varoluşsal yönleri yanı sıra manevi ve etnik geçmişi ve ihtiyaçları göz önüne alınmalı.

Bir konuda karar verirken randomize Kontrollü Çalışmaların (RKÇ) en iyi kanıtı oluşturduğu bilinmektedir. Ancak büyük çalışmalarda hiçbir sponsorun bulunamayacağı önemli klinik sorular eksik kalabilmektedir. Bu durumda da veriler düşük kaliteli, zayıf çalışmalardan elde edilebilmekte ve ilgili konu ile ilgili öneriler uzman görüşü seviyesinde ulaşabilmektedir.

Kanser hastalarında beslenme ile ilgili ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) tarafından yayınlanan öneriler dizisi bu konuda en geniş içeriğe sahiptir. Bu öneriler ışığında bakarsak:

Beslenme bozukluklarını erken bir aşamada tespit etmek için kanserin teşhisi ile başlayarak hastadaki besin alımını, kilo değişimini ve VKİ'yi (vücut kitle indeksi) düzenli olarak değerlendirilmelidir. Klinik durumuna bağlı olarak aralıklarla tekrarlanmalıdır. Taramada kullanılabilecek birkaç araç vardır sık kullanılanlardan birisi Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) olarak bilinir.

Bu araçta (MUST) ilk basamakta VKİ skorlanır (18,5 kg/m² altında ise skor 2, 18,5 - 20 kg/m² arasında ise skor 1, >20 kg/m² üzerinde ise skor 0) daha sonra kilo kaybı (son 3-6 ayda ve istemsiz olan) skorlanır (%5 altında ise skor 0, %5-10 arasında ise skor 1, %10 dan fazla ise skor 2), 3. Basamakta ise hastadaki akut hastalık durumuna bakılır (hasta akut hasta ve > 5 gündür beslenmiyorsa skor 2) Bu üç basamaktan elde edilen skorlar toplanır 0 ise düşük risk (rutin klinik takip) 1 ise orta risk (3 günlük sıkı takip ile karar ver) 2 ise yüksek risk (tedavi başla).

Tarama sonuçları anormal olan hastalarda, Beslenme durumu (Subjective Global Assessment (SGA), Minimal Nutrition Assessment (MNA) ile) Kas kitlesi (Dual X-ray absorptiometry (DEXA), Anthropometry veya Bio-impedans analizi ile), Fizik performansı (ECOG, Karnofsky skorlaması ile), Sistemik inflamasyonun (CRP, Albumin ile hesaplanan modified Glasgow Prognostik Skoru ile) objektif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi gerekir.

Hastalardaki günlük enerji ihtiyacı normal kişi gibi düşünülmelidir (aktiviteye göre 25-30 kcal/kg/gün) Hastalardaki Günlük protein alımı >1gr/kg/gün mümkünse (özellikle sistemik inflamasyonlularda) >1,5gr/kg/gün olarak hesaplanmalıdır. Hastada hiperaminoasitemi sağlamak anabolik protein sentezini artırabilir (25 hastalık bir çalışmada 40gr/gün aminoasit alanlarda 24gr/gün standart aminoasit alanlara göre protein sentezinin daha fazla olduğu gösterilmiştir) Glutamin kullanımı ise halen tartışmalı bir konudur. Glutaminin oral kullanıldığı 24 çalışmanın 8'inde ve IV kullanıldığı 12 çalışmanın 6 sında faydası görülmüştür.

İnsülin direnci olan, kilo veren kanser hastalarında, enerji substratı oranının yağ / karbonhidrat tarafına artırılması öneriliyor. Bunun amacı diyetin enerji yoğunluğunu artırmak ve glisemik yükü azaltmak olarak kabul edilmekte. İnsülin rezistansı durumunda glukozun kaslarda kullanımı bozulmuş iken yağların kullanımında bozulma görülmüyor.

Vitamin ve minerallerin günlük ihtiyaçtan daha fazla alınması ve eğer eksiklik yok ise mikro besinler yüksek doz kullanılması önerilmiyor. D vitamini eksikliği bazı kanserlerde insidansı artışı ve prognoz ile ilişkili (meme, kolon, non Hodgkin), biz genellikle replase etsekte replasmanın gerçekten faydalı etkisi var mı henüz net kanıtlanmış değil.

Vitamin replasmanı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış bunlara örnek verirek bir meta-analizde (68 çalışma/n=230bin) antioksidan kullanımının kanserden koruyucu etkisi gösterilememiş. Vit E ve Vit C kombinasyonunun kullanıldığı çalışmada (RKÇ/n=14641): Kanser insidansı azalmamış. Erken kolon Ca 'da multivitamin desteğinin uygulandığı çalışmada mortalite-rekürrens farkı görülmemiştir. Selenyum veya E vit kullanımı prostat ca riskini azaltmamış. Sigara içenlerde B-karoten veya Tokoferol desteği verilmesi Akc Ca riskini daha da artmış. Prostat Ca'da multivitamin desteği mortaliteyi arttırmış. Prostat Ca da (n=4451) selenyum desteği mortaliteyi arttırmış.

Kanserde etkinliği kanıtlanmış hiçbir diyet yok! Beslenmesi yetersiz olan veya bu riski taşıyan hastalarda enerji alımını kısıtlayan diyet hükümleri kullanılmamalı (malnutrisyonu artırabilir). Kısa dönem açlık yöntemi faydalı olabilir mi? Kısa dönem açlık diyetlerinde hipotenz enerjinin hücredeki üreme ve büyüme süreçlerinden idame süreçlerine kayması ile hücrenin korunması sağlanabilir diye düşünülmekte. Kısa dönem açlığın KT başarısını artırdığını ve tolerable olduğunu gösteren küçük çalışmalar var ancak yeterli kanıt oluşmadan önerilmemeli.

Beslenme müdahalelerine (danışmanlık, Oral BS) rağmen oral beslenme yetersiz kalırsa, erkenden Ya enteral Beslenme (NG, PEG, Enteral tüp) veya enteral beslenme yeterli/uygun değilse parenteral beslenme başlanmalıdır. Beslenme desteği ile kilo kontrolü sağlanabilir, hayat kalitesinde artar ama sağ kalım etkisi halen netleşmemiştir. Uygun hastalarda evde yapay beslenme önerilir.

Ağızdan gıda alımı uzun bir süre ciddi şekilde azalmışsa, yeniden beslenme sendromunu önlemek için beslenmenin birkaç gün içinde yavaşça artırılması (oral, enteral veya parenteral) önerilmektedir. Kas kütlelerini, fiziksel fonksiyonu ve metabolik düzeni desteklemek için kanser hastalarında idame veya artırılmış bir fiziksel aktivite (Orta ağırlıkta, 10-60 dak/gün, haftada 3 defa, Kalp hızı %50-75 artacak şekilde) önerilmektedir. Kas gücünü ve kas kütlelerini korumak için aerobik egzersize ek olarak kişiselleştirilmiş direnç egzersizi önerilir. Egzersizin anti inflammatuar etkisi de vardır.

Kanser hastalarında beslenme ürünlerinden başka neler kullanılmış? Sonuçları nasıl? Antiemetikler, Antimikrobialler, Analjezikler, Tükürük artırıcılar / azaltıcılar, PPI, İntestinal motilite düzenleyiciler, Antidepresanlar lüzum halinde kullanılmalıdır.

Steroidler:

(Metil prednizolon, Prednizolon, Deksametazon) İlerlemiş hastalığı olan anorektik kanserli hastaların iştahını artırmak için, kısıtlı bir süre (1-3 hafta) düşünülmeli. Yan etkiler: Kas kaybı, insülin direnci, enfeksiyonlar olarak akılda tutulmalı. Özellikle kısa ömür beklenen, ağrısı ve bulantısı da olanlarda düşünülmeli

Progestinler:

(Megesterol asetat, Medroksi progesteron asetat) İlerlemiş hastalığı olan anorektik kanserli hastaların iştahını artırmak için progestinler düşünülmeli. Kilo artışı yapar ancak kas kitlesinde artış yapamıyorlar. Yan etkileri tromboemboli, ödem.

Kanabinoidler:

Endo/Fito/Sentetik Kannabinoidler var, fito formu (esrar/marihuana) tıp alanında belki binlerce yıldır kullanımda. Kanser hastalarında tat bozukluklarını veya anoreksiyi iyileştirmek amaçlı kanabinoidleri önermek için yeterli tutarlı klinik veri yoktur. Amerikada mevcut MarinolR kapsül: Dronabinol (THC – Tetrahidrokannabinol içermekte); İştahta Megesterol asetata ek katkı sağlamamış (n=469, RKÇ) ancak dirençli ağrı durumunda adjuvan ted olarak düşünülebilir(n=117 olan çalışması var) ayrıca anksiyolitik ve anti emetik etkileri var

Tat alma bozukluklarında çinko 58 hastalık bir çalışmada denenmiş fark yaratamamış. İştah arttırıcı olarak Ghrelin (açlık hormonu) denenmiş ancak çok kısa ömürlü ve sadece parenteral kullanılabilmekte. İştah arttırıcı olarak Ghrelin resp agonisti olan Anamorelin ise, oral formu olan ve Japonyada onaylı bir molekül (kolon-mide-pankreas-akc Ca ya bağlı malnutrisyonda)

Androjenler:

(Nandrolon dekonat, Oksandrolon, Fuoksimesteron) Anabolik steroidler vücut yağ kitlesini azaltıp kas gelişimini artırdıklarından atletik performansı iyileştirir. Fakat kanser hastalarında kas kütlelerini artırmak amaçlı androjenik steroidleri önermek için yeterli tutarlı klinik veri yoktur.

Aminoasitler:

(Lösin, Arginin, Glutamin...) Anabolik rezistansa bağlı diyetle alınan aminoasitlerin birleşmesi de bozulmuştur. Çalışmalarda bazı umut verici sonuçlar olsa da tutarsızlık var o sebeple kas kitlesini artırmak amaçlı dallı zincirli veya diğer amino asitler veya metabolitleriyle takviyeyi önermek için yeterli tutarlı klinik veri yoktur.

Omega3 (ω -3) yağ asitleri:

(α -linolenic acid (ALA) (bitkisel) eicosapentaenoic asit (EPA) ve docosahexaenoic asit (DHA) (hayvansal)) Genel sağ kalımı artırıyor diyen randomize olmayan çalışmaları var. Akciğer kanserinde faydası görülmüş. Nöroprotektif etkileri var. Kilo kaybı veya yetersiz beslenme riski olan, kemoterapi gören, ilerlemiş kanserli hastalarda; iştahı, gıda alımını, yağsız vücut kütlelerini ve vücut ağırlığını dengelemek veya iyileştirmek için uzun zincirli ω -3 yağ asitleri veya balık yağı ile takviye kullanılması önerilebilir.

Prokinetik ilaçlar: (metoklopramid, domperidon)

Erken doymaktan şikayet eden hastalarda, kabızlığı teşhis edip tedavi ettikten sonra, prokinetik ajanlar düşünülebilir. İştah veya kalori alımı artışına katkıları yoktur. Metoklopramid; merkezi sinir sistemindeki yan etkileri domperidonun ise kardiyak ritim üzerine yan etkileri bulunmaktadır.

Siyah yılan kökü bitkisi: (Black cohosh, Actaea racemosa)

Kuzey Amerika 'nın bir yerli bitkisidir. 50 yıldır menopozal semptomlar için kullanılmaktadır (40mg/gün) Endojen opioid sistem üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Gözlemsel çalışmalarda faydası var ancak RKÇ da (vs plasebo) semptomlarda fark görülmemiştir. Meme ca dan koruyucu etkisi yoktur (gözlemsel çalışmalar). Tamoksifen kullananlarda etkinlik azalması olmamış (Retrospectif Ç)

Zerdeçal:

Geleneksel Asya tıbbında uzun bir geçmişe sahiptir. Pivotal çalışmalarının bazılarında KT/RT alan hastaların oksidatif durumunda düzelme, Mukozit başlangıcı ve ciddiyetinde azalma, Radyasyon dermatitinin şiddetinde azalma, Yan etki olmaksızın yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmış, ancak çalışmalarında; farklı formül, farklı doz, farklı kanser, farklı evre, farklı sürelerde kullanıldığından sonuçlarda farklı olmuştur. Kanser tedavisi veya yardımcısı olur demek için veri yetersizdir.

Sarı kantaron (St. John's Wort):

Yara iyileşmesi, uykusuzluk, depresyon gibi durumlarda kullanılmaktadır. Ancak çalışmalarda (irinotekan, imatinib, doceaksel) plazma seviyelerini azalttığı görülmüştür.

Yeşil çay:

Kilo kaybını sağlamak, kolesterol düşürme, sindirim problemlerini düzeltmek umudu ile kullanılmaktadır. Ancak çalışmalarda (florourasil, irinotekan, palbociclib, Erlotinib, lapatinib) plazma seviyelerini değiştirdiği görülmüştür.

Koenzim Q:

Daha çok kanser tedavisinin yan etkilerini önlemek (kardiyotoksisite ve halsizlik) ve / veya kanser tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüş ancak klinik çalışmaları çok sınırlı ve uzun vadeli takip yok Tek kollu çalışmada fayda görenler olmuş (n=32) Meme kanserli hastalarda gözlemsel çalışma (n=1134), kanser tedavisi öncesinde ve sırasında koenzim Q10 dahil olmak üzere antioksidan takviyelerinin kullanımının artmış nüks ve azalmış sağ kalım ile ilişkili olabileceğini bulunmuş.

Ökse otu (Misletoe): Hayat kalitesinde artış sağlayabilmiş.

Deve Dikeni (Milk Thistle): Mukozit ve hayat kalitesi için iyi deniyor

Ginseng: CYP'ye bağlı bitki-ilaç reaksiyonu için düşük risk var denmiş

Amigdalın (C20H27NO11) 1830 yılında, Prunus Dulcis ağacının (acıbadem) tohumlarından izole edilen bir glikozittir. Daha sonra kayısı tohumundan da elde edilmiş. Vaka bazında başarıları olunca 1982 de (n=173) faz 1/2 si yapılmış (ama sadece 1 hastada yanıt olmuş)

Trametes Versicolor veya Coriolus Versicolor (Turkey Tail):

Polysaccharide-K(PSK) bu mantardan elde edilen üründür. Japonyada 1970 lerden beri KT yardımcısı olarak kullanılmakta. Bir çok çalışmada başarılı sonuçları var.

- Mide Ca, 1994, n=262, adj tedaviye ek, 5yıl mOS %73 vs %60 (+)
- Mide Ca, 2007, n=8000, adj kullanım, meta-analiz, 8 RKÇ, HR:0,88 (+)
- Mide Ca, 2000, n=756, adj kullanım, Gran/Lenfosit oranları 2.0'ın üzerinde olanlarda 5 yıllık sağkalım % 68.7 vs % 55.4 (P = 0.007) (+)
- Kolon kanserinde, meta-analiz, n=1094, adj kullanım, RKÇ lar, OS için P=0,006 ile anlamlı katkı (+)
- Akciğer kanseri, 5 non-RKÇ, RT ve/veya KT ile kombinasyonda OS artışı (+)

Ganoderma Lucidum (Reishi):

Akciğer ca için yeterli çalışma yok. japonyada adenomlar üzerindeki etkisi bakılmış, sonuç olarak premalign kolorektal adenomların gelişimini baskılayabilir diye düşünülmekte.

Lentinus Edodes (Shiitake): yeterli çalışması yok
Grifola Frondosa (Maitake): yeterli çalışması yok

Sonuç olarak hastalara (Riskliler?) tanıdan itibaren tarama ve takip gereklidir. Mutlaka diyetisyen desteği olmalıdır. İnflamasyon sürecinin ciddiyeti için markerlara bakılabilir. Erken dönemde öneri/oral beslenme ürünü verilmelidir. Fiziksel aktivite sağlanmalıdır. Hayat kalitesi de sonlanım noktası olarak önemlidir.

İndolen B Hücreli Lenfomalarda Güncel Tedavi Yaklaşımı

Uzm. Dr. Nuran Ahu Baysal

S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ankara Hematoloji ve Onkoloji Günleri 03.04.2021

Tanım:

Düşük dereceli lenfoma olarak da bilinen ağrısız, yavaş büyüyen bir Hodgkin dışı Lenfoma (NHL) grubudur. Sessiz lenfoma genellikle çok yavaş büyüdüğü ve yayılması yavaş olduğu için, ilk teşhis edildiğinde daha az belirti ve semptom gösterme eğilimindedir.

İndolen Lenfoma

- * Görece daha iyi prognozlu
- * İleri evrelerde genelde tedavi edilebilirliği zordur
- * Ortanca ömür yaklaşık 10 yıl
- * Evre I ve II genelde izole RT ile tedavi edilebilir.
- * İndolen tiplerde morfolojinin çoğu nodüler (veya folliküler)

Agresif Lenfoma

- * Kötü seyirli
- * Daha kısa bir doğal geçmişe sahiptir.
- * Anlamlı sayıdaki hasta grubu kombinasyon
- * Kemoterapileri ile tedavi edilir.

Ayırıcı Tanı: Morfolojik Özellikler

Lenfoma Antitesi	Morfolojik Patern	Hücre Özellikleri	Transformasyon durumunda hücreler
SLL / KLL	Diffüz patern, + yalancı folliküler (proliferasyon merkezleri)	Yuvarlak küçük nukleus, dar sitoplazma	Prolenfosit, paraimmunoblast
LPL	Diffüz patern, - yalancı folliküler (proliferasyon merkezleri)	Plazma hücreleri, plazmositoid lenfositler	Sentroblast, immunoblast
S-MZL E-MZL NMZL	Diffüz patern İnterfolliküler patern, Marjinal zon patern Folliküler kolonizasyon	Monositoid B lenf. Plazma hücreleri Villöz lenfositler (SMZL)	Sentroblast, immunoblast
HCL	İntrasinuzal, intrasinuzoidal	Küçük çentikli nukleus, saç benzeri çıkıntılar bulunduran sitoplazma	Yok.
FL	Folliküler + diffüz alanlar	Sentrosit, sentroblast	Sentroblast
MCL	Mantle zon patern, silik nodüler patern, diffüz patern	Küçük çentikli nukleus, dar sitoplazma	Lenfoblast benzeri, pleomorfik büyük çentikli

Risk Tahmini Ve Prognostik Genomik Biyobelirteçler

Çoğunlukla FL ile yapılan birçok çalışma, iNHL'de daha kötü prognozun klinik ve moleküler belirteçlerini belirlemeye çalışmıştır. Orijinal Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (FLIPI), prerituksimab döneminde takip edilen 4167 hastalardan oluşan bir kohort temel alınarak geliştirilmiş ve daha sonra güncel tedavi yaklaşımları ile doğrulanmıştır. Rituximab döneminde geliştirilmiş güncellenmiş bir versiyon olan FLIPI2, evre ve nodal bölgeleri yerine BM tutulumunu ve en büyük kütleyi > 6 cm ve LDH yerine beta-2-mikroglobulini (β2M) kullanır.

FLIPI

- * Yaş (>60)
- * Evre (III ve IV)
- * Hb (<12)
- * >4 nodal bölge
- * LDH yüksekliği

FLIPI-2

- * Yaş (>60)
- * Lenf nodu (>6 cm)
- * Hb (<12)
- * Kemik iliği tutulumu
- * Beta2-M yüksekliği

Tedavi:

Amaç; en iyi yaşam kalitesini sürdürmek, bunun için de genelde hastalar semptom geliştirdiğinde tedavi etmek

- Bekle gör
- Radyoterapi
- Sistemik Tedavi

Hastaların %15-30'unda görülen lokalize hastalık, iNHL'nin tedavi edilebilir kabul edildiği birkaç durumdan biridir. RT'yi takiben, hastaların %90'ından fazlası tam bir yanıt (CR) elde edilip tutulan alanda çok az oranda nüks görülmekte, 10 yılda yaklaşık %50 si progresyonsuz takip edilebilmektedir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile gelişmiş evreleme, kemik iliğinin (BM) moleküler testi ve azaltılmış toksisite ile RT sunumundaki modern gelişmeler nedeniyle günümüzdeki yanıt oranları önemli ölçüde daha yüksek olabilir.

Radyoterapi:

-SRT (involved-site radiotherapy) : Kanserin başladığı lenf düğümlerini ve bu düğümlerin yakınındaki kanserli kitleleri seçici olarak tedavi eder.

-Genel olarak, düşük toksisitesi ve olası PFS faydası nedeniyle ISRT'yi lokal hastalık için tercih edilmekte

-Lokalize grade 1-2 FL olan 6568 hastanın SEER analizi, RT almayan hastalara (10 yıl ve 20 yıl) kıyasla, RT'nin iyileştirilmiş hastalığa özgü sağkalım (DSS) ve genel sağkalım (OS) ile ilişkili olduğunu bulmuştur

-Primer RT'den sonra progresyon gösteren hastaların sonuçları olumludur ve 3 yıllık PFS %57'dir.

-RT toksisitesinin daha yüksek olabileceği veya uzun süreli RT'nin külfetli olabileceği bazı durumlarda (örn., Orbital MALT, tükürük bezi MALT), hastalara çok düşük seviyeden başlayan aşamalı bir yaklaşım tercih edilir.

Sistemik Hastalık – Tedavi Endikasyonları

-Çok sayıda çalışma, düşük yüklü iNHL'li asemptomatik hastaların erken tedavisinin OS'yi uzatmadığını veya histolojik transformasyon (HT) oranını azaltmadığını göstermiştir.

-Tipik olarak, tedavi, Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) ve British National Lymphoma Investigation (BNLI) tarafından yapılan erken FL çalışmalarına dayalı olarak semptomatik veya yüksek tümör yüklü hastalığı olan ve uç organ hasarı olan hastalar için endikedir.

Modifiye GELF kriterleri

- Yüksek tm yüküne bağlı bulgular
- 7 cm'lik herhangi bir kitle olarak tanımlanır;
- her biri en az 3 cm olacak şekilde ≥ 3 nodal bölgesinin tutulumu;
- Semptomatik splenomegali;
- plevral veya peritoneal efüzyon;
- B semptomları
- ECOG performansı >1
- Yüksek LDH düzeyleri veya $\beta 2$ -mikroglobulin (≥ 3 g/dl)

BNLI Kriterleri

- Takip eden son 3 ayda hastalık progresyonu
- Hayati organ tutulumu
- Böbrek veya makroskopik karaciğer tutulumu
- Kemik lezyonları
- B semptomları veya kaşıntı
- Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler (lökosit $<3.000\text{mm}^3$ veya Hb $<10/\text{gr}$ veya trombosit $<100.000\text{mm}^3$)

Bununla birlikte, hayatta kalma avantajının olmaması, mutlaka fayda eksikliği anlamına gelmez. Belirli hasta gruplarında erken anti-CD20 monoterapisi uygun olabilir. İlerleyici, düşük tümör yüklü hastalığı olan bazı yaşlı veya zayıf hastalarda, tek ajan rituksimab ile erken tedavi kemoterapisiz aralığı uzatabilir. Bu hastalarda rituksimab monoterapisi; 4 yıllık % 71'lik bir genel yanıt oranı (ORR), %12 tam yanıt (CR) oranı, ve medyan tedavi başarısızlığı (TTF) süresi ile ilişkilidir ve bu durum idame tedavisi eklenerek veya progresyonda tekrar tedavi ile uzatılabilir.

Hastaların %20-30'u en az 10 yıl tedavi kriterlerini karşılamamakta ve yeni tanı konulan hastalarda tedavi süresi medyan 3 yıl olarak hesaplanmıştır. Sağkalım yararı olmadığı için ileri, düşük yüklü iNHL'li asemptomatik hastalar için tedaviye başlanması önerilmemektedir.

Birinci Basamak Tedavi:

Tedavi kriterlerini karşılayan hastalarda, rejimler bir anti-CD20 ajan bazlıdır (rituksimab, R; ofatumumab; obinutuzumab, G). FL 'da, anti-CD20 tedavisi; kemoterapi (BR / G veya R / G-CHOP) veya R-lenalidomid ile birleştirilir. Kemoterapi omurgası seçimine gelince, bendamustin bazlı tedavi 5 yıllık PFS %65 ile sonuçlanırken, CHOP bazlı tedavi için %56 dır. Anti-CD20 ajanının ilk seçimi ile ilgili olarak, GALLIUM çalışması FL'li 1202 hastada R-kemoterapi ile G-kemoterapiyi karşılaştırdı ve obinutuzumab ile daha uzun PFS gösterdi (3 y PFS %80'e karşı %73), ancak bu avantaj bendamustin alt grubu ve 60 yaşın altındaki hastalar tarafından sağlanmıştır. STiL çalışmasının ilk bulguları, BR'nin R-CHOP'a üstün olduğunu, özellikle MZL'de olmasa da MCL, FL ve WM'de öne sürdü. Bununla birlikte, bu bulgular daha büyük GALLIUM çalışmasında tekrarlanmadı ve STiL, potansiyel olarak R-CHOP aktivitesinin eksik tahmin edilmesine yol açan çapraz tasarım nedeniyle eleştirildi.

Özetle:

- Birinci basamakta R / G-CHOP, B-R / G ve R-Lenalidomid, FL'de benzer yanıt oranlarına sahiptir ve tedavi seçimi hastaya özgü faktörlere dayanmalıdır.
- Kemoterapiden kaçınan veya sitotoksik kemoterapinin yan etkilerinin sorunlu olacağı hastalarda R-Lenalidomid tercih edilebilir.
- Hâlâ emekleme döneminde olsa da, genomik biyobelirteçler yönetim kararlarına katkıda bulunur.
- FL'de, GALLIUM çalışmasının yakın tarihli bir raporu, EZH2 ile mutasyona uğramış vakalarda (popülasyonun %20-25'i; HR 0.25) R-CHOP'un BR'ye üstünlüğünü öne sürdü. TP53, NOTCH1 ve SF3B1 mutasyonları olan hastalar için hedefe yönelik ajanlar veya klinik araştırmalar düşünülmelidir.

Semptomatik İleri Evre Hastalık İçin Radyoterapi:

Semptomatik ileri evre hastalıkta RT'nin rolü öncelikle palyatiftir. 24-30 Gy'lik standart tam doz rejimlerine kıyasla çok düşük dozlarda RT (VLDRT) kullanılabilir. VLDRT'nin genel hastalık evresi, histolojisi veya önceki sistemik tedavi sıralarının sayısına bakılmaksızın lenfomatöz lezyonları kontrol etmede oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır. VLDRT, $>80\%$ 'lik bir ORR ile ilişkilidir ve beklenen 5 yıllık yerel PFS yaklaşık % 75'tir. ISRT yerine VLDRT'yi birden fazla hastalık bölgesine RT gerektiren, saptanabilir BM tutulumu olan ve / veya zayıf olan hastalar için ayırıyoruz. Hastaları VLDRT'den 10 hafta sonra değerlendiriyoruz ve kalan hastalığa bağlı olarak ek 4 Gy veya tam doz RT'ye yükseltilebilir.

Tanı ve yanıt değerlendirme için görüntüleme ve biyobelirteçler

PET'in agresif lenfomalarda rezidüel hastalığın saptanması için duyarlı ve spesifik olduğu bilinmesine rağmen, FDG alımındaki yüksek değişkenlik nedeniyle PET'in iNHL'de kullanımı tartışmalıdır. Başlangıç PET, dönüşüm vakalarının belirlenmesinde önemlidir. Kemoimmunoterapi (CIT) 'yi takiben, PET tarafından yanıt değerlendirmesi, BT'ye göre daha üstündür (Deauville ≤ 3 , hastaların %76'sında CR ile tutarlıdır). Bu, Deauville > 3 olan hastalar için %55'e kıyasla % 87'lik 30 ay, PFS ile ilişkilidir. Daha yakın zamanlarda, dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA), yeni bir MRD değerlendirme yöntemi olarak dikkat çekmiştir. Yüksek verimli dizileme (HTS) tabanlı yaklaşımların ortaya çıkışı, sürekli olarak kan dolaşımına dökülen küçük miktarlarda ctDNA'nın tespit edilmesini mümkün kılmıştır. DLBCL, HL ve FL'deki ön veriler, ctDNA'nın MRD'nin bir belirteci ve rekürensini bir öngörücüsü olarak umut verdiğini göstermektedir.

Extranodal Lenfomalar

iNHL'lerin çoğunluğu ağırlıklı olarak nodal ve BM tutulumu ile ortaya çıkarken, farklı tedavi stratejilerini gerektiren organa özgü ektranodal lenfomaların farklı olarak izole klinik sunumları vardır.

Splenik Lenfoma

NHL'nin nadir bir kliniğidir; splenomegali olsun veya olmasın, LAP olsun veya olmasın dolaşımda periferik kan lenfoma hücreleri görülebilir. Bu klinik SMZL'nin karakteristiğidir, ancak kronik lenfositik lösemi / küçük lenfositik lenfoma (CLL / SLL), MCL, HCL ve WM'nin bir alt grubunda da görülebilir. SMZL için bazı vakalar hepatit C virüsü (HCV) ile ilişkilidir ve MZL'nin gerilemesi antiviral tedavi ile sağlanabilir; bu nedenle, tedaviye devam etmeden önce yeni tanı almış SMZL'li hastaları HCV için test ediyoruz. Birinci basamakta tercihimiz rituksimab monoterapisidir, % 95'lik bir yanıt oranı ile ilişkilidir, 5y PFS% 73 (splenektomi için% 58) ve 10y PFS% 60, sonuçlar rituksimab artı kemoterapi ile karşılaştırılabilir. Rituksimab başarısız olan hastalarda, yakın gözlemler BR (ORR% 91, CR oranı% 73, 3y PFS% 90) kullanıyoruz ve iyi bir yanıt alamayan veya erken ilerleme gösterenlerde splenektomi için yönlendirilir.

Gastrointestinal

*GI yolu, ektranodal lenfomaların en yaygın kaynaklandığı bölgesidir ve hastaların yaklaşık % 10'unda ikincil GI tutulumu meydana gelebilir.

*Aktif H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili mide MALT lenfoması için, bakterinin yok edilmesi ile tahmini 10 yıllık OS %95 ve EFS %86'ya (CR oranı %50-90) yol açarken, geri kalanında, mide radyasyonu ile %100'e varan CR oranı ve 10 yıllık hastalıksız sağkalım %77 ile ilişkilidir. Dikkat çekici bir şekilde, hastaların %15-30'u, kromozom 18'de (API2-MALT1) MALT1 genini içeren t(11;18) translokasyonu ile başvurur ve antibiyotiklere daha düşük yanıt oranına sahiptir ve bazı durumlarda rituksimab monoterapisine dirençlidir.

*GI kanalındaki diğer bölgeleri içeren iNHL, çoğunlukla MALT lenfomaları ve FL'dir ve çoğu durumda aşırı derecede sessiz bir seyir ile karakterize edilir. Bu bakımdan, alfa ağır zincirleri salgılayan bir MALT varyantı olan immünoproliferatif ince bağırsak hastalığının (IPSID, veya Akdeniz lenfoması olarak da bilinir) nadir bir tipidir. Bu alt tip tipik olarak daha genç erkek hastalarda ortaya çıkar, Akdeniz kökeniyle ilişkilidir ve sıklıkla karın ağrısı, kronik ishal, emilim bozukluğu ve ciddi kilo kaybı ile kendini gösterir.

Akciğerler

*Akciğerin primer malign lenfomaları çok nadirdir. Bunlar çoğunlukla bronşiyal ilişkili lenfoid dokunun (BALT) ektranodal MZL'leridir, ancak akciğerlerin primer FL veya MCL'si anekdot olarak veya yaygın hastalık parçası olarak bildirilmiştir.

*Pulmoner MALT lenfomalarında Chlamydia pneumoniae, C. trachomatis ve C. psittaci ile düşük sıklıkta kalıcı enfeksiyon tanımlanmıştır, ancak BALT tek bir patojenik ajana doğrudan bağlanmamıştır. BALT'ı erken tedavi edilmeye mecbur hissedilse de, son zamanlarda BALT lenfomanın uzun yıllar sistemik tedavi olmaksızın çoğu hastada lokal eksizyonla veya beklentiyle tedavi edilebilen sessiz bir hastalık olduğunu gösterildi.

Santral sinir Sistemi

- İNHL tarafından SSS tutulumu hastaların % 3'ünden daha azında görülür. LPL / WM'de en iyi Bing-Neel sendromu olarak tanımlanmış olmasına rağmen, SLL, MCL ve FL'de de ortaya çıkabilir.
- Sistemik ve intratekal kemoterapiyi içeren tedavi, düşük yanıt oranları ve yüksek toksisite nedeniyle dikkatle düşünülmelidir. Son veriler, WM, MCL ve SLL'de tercihimiz olan rituksimab ile veya onsuz 420 mg ve 560 mg'lık bir dozda verilen ibrutinib tedavisine önemli yanıt oranları göstermiştir. Fokal RT ve tüm beyin RT (WBRT) bazı durumlarda güvenli ve etkili gösterilmiştir, ancak daha fazla çalışma gerekmektedir.

Cilt

- Kutanöz İNHL'nin iki ana alt tipi, primer kutanöz folikül merkezi lenfoması (PCFCL) ve primer kutanöz marjinal zon lenfomasıdır (PCMZL).
- PCFCL, genellikle kafa, kafa derisi veya gövdede lokalize olan büyük bölünmüş hücrelerden (DLBCL ile karıştırılabilir) oluşur ve t (14; 18) translokasyonu olmadan çoğunlukla BCL2-negatiftir.
- Kutanöz lenfomaların altta yatan etiyolojisi net olmasa da, Borrelia burgdorferi enfeksiyonu (Lyme hastalığı) endemik coğrafi bölgelerde primer kutanöz lenfomalarla önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir, ancak B. burgdorferi enfeksiyonunun tedavisinin lenfomada gerilemeye yol açıp açmadığı belirsizliğini korumaktadır.
- Hem PCMZL hem de PCFCL, lokalize RT veya rituksimab monoterapisi ile tedavi edilebilen ağrısız hastalıklardır.

Göz

- Ekstranodal MZL, nadir ve en sık lokalize olan oküler adneksiyal lenfomalar olguların (OAL)% 50'sinden fazlasını oluşturur.
- Diğer MZL'lerde görülen potansiyel enfeksiyöz sorumlulara benzer şekilde, OAMZL hastalarının bir alt kümesinde altta yatan bir C. psittaci enfeksiyonu olacaktır.
- Doksisisiklin ile tedavi edilen, yeni tanı konmuş veya nükseden OAMZL'li 27 hastayı içeren bir faz II çalışması ORR% 48 ve 2 yıllık hastalıksız sağkalım % 66 gösterse de, bu standart uygulama değildir.
- Literatürde bildirilen vakaların çoğu ya standart doz (24-30.6 Gy) ya da yüksek doz (> 30.6 Gy) IMRT ile tedavi edilmektedir ve genel yanıt oranı % 90'dan fazladır ve 5 yıllık lokal kontrol oranları % 100'e yaklaşmaktadır ve genel sağkalım % 90'dan fazla.

Relaps Refrakter Hastalık

Nüksden şüphelenildiğinde, HT'ı yani daha agresif bir lenfoma gelişimini dışlamak, özellikle ilk tedaviden sonraki ilk 12-24 ay içinde progresyon meydana gelirse önemlidir. Tedavi seçimi; yaş, ECOG durumu, komorbiditeler, birinci basamak tedaviyi takiben remisyon süresi, yeni ajanların mevcudiyeti ve klinik araştırmalar gibi birçok faktöre bağlıdır. HT dışlandıktan sonra, hastalar asemptomatik ise, uç organ yetersizliği belirtileri olmadan bir süre gözlemlenebilir. Düşük hastalık hacmi veya komorbiditeler varsa, relaps tedavisi, relapsa kadar geçen süre dikkate alınarak tek ajanlı bir rituximab kürü ile düşünülebilir, bu da ortalama hastalıksız sağkalım 4 yıllık medyan süre ile sonuçlanır. Sonuç olarak, tedavi kriterlerini karşılayan hastalarda (birinci basamakta olduğu gibi), tercihimiz çapraz reaksiyon göstermeyen bir ajan seçmektir, tipik olarak R-CHOP için %85, BR için %82 ve R-Lenalidomid için %78 yanıt oranları ile ilişkilidir.

Hedefe yönelik tedaviler:

PI3K3 inhibitörleri

- Birçok İNHL, fosfatidilinozitol 3-kinaz delta (PI3Kδ) yoluna bağlıdır ve şu anda, önceki iki sıra tedaviden sonra R / R FL tedavisi için onaylanmış üç PI3K inhibitörü (PI3Ki) (idelalisib, copanlisib ve duvelisib)
- Önceden yoğun şekilde tedavi görmüş bir popülasyonda – ORR % 50-60, CR % 5-15, medyan PFS 10-12 ay. PI3Ki'ye verilen yanıtlar tedavinin ilk birkaç ayında görülmelidir (medyan ~ 3 ay) ve daha önce POD24 olan hastalar arasında ve çeşitli R / R İNHL alt tipleri arasında benzer yanıt oranları gözlenmiştir
- Bir PI3Kδ inhibitörü olan Idelalisib, üzerinde çalışılan ilk ilaçtı (N = 125) ve ORR % 57 (% 6 CR), medyan PFS 11 ay ve OS 20 ay gösterdi.
- PI3K-δ ve -γ izoformlarının oral bir inhibitörü olan Duvelisib, ORR% 47, medyan PFS 10 ay gösteren açık etiketli, küresel bir faz II çalışmasına (DYNAMO) (N = 129) dayalı olarak onayını aldı.

- Ayrıca, **şiddetli transaminit (~% 15), diyare (~% 15), pnömoni (~% 5) ve bağırsak perforasyonu (~% 0.5) (idelalisib)** için kara kutu uyarıları vardır.
- Diğer **yaygın grade 3 AE'ler, nötropeni (% 27) ile PJP profilaksisi ve düzenli CMV RNA takibi gerektiren artmış pnömosistis jiroveci pnömonisi (PJP) ve CMV reaktivasyonu** (her ikisi de nadir) riskidir.
- **İshal** için, erken ve 6 aydan sonra (iltihaplı kolite benzer) olmak üzere iki tepe noktası vardır. Kolit ve transaminit, daha önce aldığı tedavi sıraları daha az olan hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır.
- **Transaminitis** ilk 3 ay içinde erken ortaya çıkma eğilimindedir (ilk 6 ay boyunca her 1-2 haftada bir laboratuvarların izlenmesi önerisi).
- Bir PI3K α -inhibitörü olan **Copanlisib**, ORR% 59 (CR% 15), medyan PFS 11 ay ile bir faz II çalışmada (CHRONOS-1) (N = 142) değerlendirildi. Toksikite nedeniyle hastaların % 25'inde ilacın kesilmesine, % 37'sinde doz azaltılmasına ve % 74'ünde tedavinin kesilmesine veya gecikmesine ancak **en yaygın olarak hiperglisemi (% 50) veya ishal (% 35)** neden olmuştur. PCP veya CMV profilaksisi gerektirmez ve kara kutu uyarıları yoktur.
- **ME-401'den** (yeni bir PI3Ki) elde edilen ön veriler, 28 günlük bir döngüde 7 gün süreyle aralıklı tedavinin, yüksek yanıt oranlarını korurken şiddetli AE riskini telafi edebileceğini düşündürmektedir.
- Yüksek oranda seçici PI3K δ -inhibitörü olan **parsaclisib** için ön veriler, nükseden veya dirençli iNHL'ler için ~% 70'lik objektif yanıt oranları göstermektedir.
- **Umbralisib**, otoimmün benzeri toksisitelerin daha az atakla olduğu ve araştırılmakta olan başka bir PI3Ki'dir.

BTK İnhibisyonu

- **Ibrutinib, acalabrutinib ve zanabrutinib**, BTK reseptörü üzerindeki sistein 481 bölgesinde kovalent olarak bağlanır ve SLL, WM ve MZL'de aktiviteye sahiptir.
- Hepsi nadiren CR'ye yol açar, ancak çoğu hasta stabil veya daha iyiye sahiptir ve 2 yıllık PFS'den WM'de % 80 iken MZL'de medyan 14 aylık bir PFS ile fayda elde edilir.
- WM'de, MYD88 mutasyonları ve CXCR4 wild tipli olgular ibrutinib'e daha iyi yanıt verir.
- MZL'de, MYD88 mutasyonunun sıklığı %5'ten azken, ORR'den **ibrutinib'e** % 48 olup, bu durum yanıtların MYD88 mutasyon durumundan bağımsız olduğunu düşündürmektedir.
- Buna rağmen, R / R MZL'de yakın zamanda yapılan bir analizde, TNFAIP3 mutasyonları olan hastaların ibrutinib'e daha iyi yanıtları vardı ve MYD88 L265P mutasyonlarına sahip olanlar daha uzun PFS'ye sahipti. Tersine, KMT2D ve CARD11'de mutasyonları olan hastalar tedaviden daha az fayda elde etmiş, CARD11 mutasyonları, diğer bazı çalışmalarda, ibrutinib'e primer direnç ile ilişkili olarak da gösterilmiştir.
- BTK'nın C481 bölgesinde ve PLC-gama'da mutasyonların gelişimi bu ilaç sınıfına karşı kazanılmış dirençle ilişkilidir. Bu mekanizmaların üstesinden gelmek için şu anda; BTK'yı kovalent olmayan bir şekilde hedefleyen, ek hücrel hedeflere (örneğin, SRC kinazlar) sahip veya IRAK-4 ve MALT1 gibi MYD88'den aşağıda yer alan hedeflere sahip klinik çalışmalarda yeni ajanlar var (NCT03740529, NCT03893682, NCT03328078, NCT03900598, NCT03162536).

BCL-2 İnhibisyonu

- BCL-2, en çok FL'de BCL2: IGH (t14; 18) translokasyonu bağlamında bilinen birçok iNHL'nin patobiyolojisinde yer alan bir anti-apoptotik proteindir.
- Oral bir BCL2 inhibitörü olan Venetoclax, CLL ve MCL'de önemli aktiviteye sahiptir, ancak FL'de şaşırtıcı derecede hayal kırıklığı yaratan aktivitesi izlenmiştir (ORR %38, CR %14 PFS 13 ay). Diğer iNHL'deki değerlendirme sınırlıdır, ancak ilacın MZL ve WM'de aktiviteye sahip olması beklenmektedir.
- İlacın yönetilebilir bir toksisite profili vardır.
- FL'de aktiviteyi teşvik etmek için birkaç çalışma, PI3K inhibisyonu ile kombinasyon terapisini ve EZH2 inhibitörleri ile epigenetik hedeflemeyi değerlendirmektedir.

EZH2 İnhibisyonu (FL)

- Yeni nesil derin dizileme, çekici terapötik hedefler sağlayan FL hastalarının çoğunda KMT2D, CREBBP ve EZH2 dahil olmak üzere kromatin değiştirici genlerde (CMG) mutasyonları ortaya çıkarmıştır.
- EZH2'yi hedefleyen bir ilaç olan Tazemetostat, EZH2 mut'ta % 77 ORR ve EZH2wt'de % 34 ORR, sırasıyla 14 ay ve 11 aylık medyan PFS ve yönetilebilir bir toksisite profili ile FL'de en umut verici yeni terapötiklerden biri haline gelmiştir.
- İlaç, yakın zamanda FDA tarafından, en az iki sıra tedavi başarısız olan ve nükseden FL hastalarında onaylanmıştır.
- Birkaç devam eden denemeler, EZH2'yi diğer hedeflenen ajanlarla kombinasyon halinde değerlendirmektedir (NCT04224493, NCT02601950).

Antikorlar, antikor-ilaç konjugatları (ADC) ve bispesifik T hücre etkileşimleri (BİTE)

- Çeşitli yeni antikorlar, ADC'ler ve BİTE'ler, son zamanlarda NCCN kılavuzları tarafından önerilmiştir. Bunlar, anti-CD79b ADC polatuzumab vedotin, CD3- CD20 BİTE mosunetuzumab ve anti-CD47 antikor magrolimab'ı (Hu5F9-G4) içerir.
- Daha önce 2 sıra tedaviden sonra relapsta kullanılmak üzere FL ve MCL'de, Polatuzumab Rituksimab ile birlikte kombine olarak ((ORR 70%, CR 45%, median PFS 15 ay; N = 20)), (ancak MZL'de değil) veya BR ile kombinasyon halinde (PET% 70 CR, medyan PFS 17 ay; N = 39)) NCCN tarafından önerilmektedir [214-216].
- Muhtemelen periferik nöropati için kesilme eşiğinin yüksek seçilmesine bağlı olarak BR-polatuzumab ve tek başına BR arasında bir fark yoktu (% 40'ta grade 1-2 gözlemlendi).
- İlaç aynı zamanda yaklaşık% 40'lık bir grade 1-2 diyare insidansı ile ilişkilidir.
- Mosunetuzumab FL'de (n = 69) ORR% 64 ve CR% 44 ile değerlendirildi.
- Bu ajanla ilgili temel endişe, hastaların yaklaşık % 25'inde görülen ve genellikle kendi kendini sınırlayan ve tocilizumab dahil standart bakım yönetimine yanıt veren sitokin salınım sendromudur (CRS).
- Benzer şekilde CD3-CD20 BİTE'ler, monoterapi olarak ve diğer ajanlarla (örneğin, lenalidomid, polatuzumab ve anti-PD-L1 antikor atezolizumab) kombinasyon halinde araştırılmaktadır (NCT04246086, NCT03671018, NCT02500407).
- Rituksimab ile kombinasyon halinde magrolimab (anti-CD47 antikor),% 61'lik bir ORR ve % 24 CR ve olumlu bir toksisite profili ile 2 aylık bir medyan yanıt süresi ile ilişkilidir.
- Son olarak, ibritumomab tiuxetan (Zevalin), FL'de FDA onaylı olan ve sitopeniler ve sekonder miyelodisplastik sendrom endişesi ve lojistik zorluklar nedeniyle yaygın olarak kullanılmayan radyoizotoplara bağlı bir anti-CD20 antikorudur.
- Genel PFS sadece 9 ay iken, CR'ye ulaşan hastaların % 35'inde PFS yaklaşık 4 yıldır.
- Tedavi, ayakta tedavi ortamında iki doz rituksimabdan sonra tek bir infüzyon olarak uygulanır. Bu tedavi diğer seçenekleri tüketen hastalar için tercih edilebilir.

Hematopoietik hücre transplantasyonu (HCT) ve kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücreleri endikasyonları

- Hematopoietik hücre transplantasyonunun (HCT) iNHL'deki rolü, yeni ajanların ortaya çıkması ve HCT'den sonra non-relaps mortalitede (NRM) zaman içinde istikrarlı azalmalar göz önüne alındığında tartışmalıdır.
- Konsolidatif otolog HCT (AHCT) en çok, çeşitli raporların 3-5 yıllık bir medyan PFS gösterdiğini gösteren POD24 ile iNHL hastalarında çalışılmıştır.
- Bu, tek başına CIT ile beklenen PFS'den daha uzundur ve ilk tedavi başarısızlığından sonraki bir yıl içinde AHCT uygulanan yüksek riskli hastalarda potansiyel olarak üstün OS sağlayabilir.
- Bununla birlikte, bu veriler geriye dönük doğaları gereği sınırlıdır ve AHCT, R-Lenalidomid gibi yeni tedavilerle doğrudan karşılaştırılmamıştır.

- Uygun şekilde seçilmiş yaşlılarda bile NRM oranları% 4'ün altında, kurtarma tedavisinden sonra kemosenstif remisyonda olan refrakter veya erken relaps gösteren, yüksek riskli FL hastalarına AHCT konsolidasyonu sunuyoruz ve sonraki tedavi yöntemleri için yeni tedavileri rezerve etmemize olanak tanıyor.
- Allojenik (allo) - HCT'nin kullanımı ve uygun zamanlaması, yüksek NRM oranları ve graft-versus-host hastalığı (GVHD) ile ilgili endişeler göz önüne alındığında, R / R iNHL'li hastalarda karmaşık bir tedavi kararı olmaya devam etmektedir.
- allo-HCT, akraba ve akraba olmayan donörler için sırasıyla % 75 ve % 50'lik etkileyici 5 yıllık OS ile ilişkilendirilmiştir.
- POD24 öyküsü olan, önceden ağır şekilde tedavi görmüş hastalardan oluşan geniş bir retrospektif kayıt koortunda, allo-HCT, akraba ve akraba olmayan donörler için sırasıyla % 75 ve % 50'lik medyan üç sıra tedaviye rağmen ve refrakter hastalıkla nakledilen hastaların % 40'ı etkileyici 5 yıllık OS ile ilişkilendirilmiştir.

Kaynaklar:

1. Lowry L, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in nonHodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. Radiother Oncol. 2011;100:86–92.
2. Wilder RB, et al. Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas. Int J Radiat Oncol. 2001;51:1219–27.
3. Brady JL, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. Blood. 2019a;133:237–45.
4. Lo A, et al. Long-term outcomes for patients with limited-stage follicular lymphoma: update of a population-based study. Blood. 2020;136:1006–10.
5. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation. Cancer. 2010;116:3843–51.
6. Binkley MS, et al. Salvage treatment and survival for relapsed follicular lymphoma following primary radiation therapy: a collaborative study on behalf of ILROG. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;104:522–9.
7. Gunther JR, et al. Radiation therapy for salivary gland MALT lymphoma: ultra-low dose treatment achieves encouraging early outcomes and spares salivary function. Leuk Lymphoma. 2020;61:171–5.
8. Pinnix CC, et al. Ultra-low-dose radiotherapy for definitive management of ocular adnexal B-cell lymphoma. Head Neck. 2017;39:1095–100.
9. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low grade non-Hodgkin's lymphomas. N Engl J Med. 1984;311:1471–5.
10. Young RC, et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. Semin Hematol. 1988;25:11–6.
11. Brice P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997;15:1110–7.
12. Ardeshtna KM, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advancedstage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;362:516–22.

13. Ardeshtna KM, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: An open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:424–35.
14. Kahl BS, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol E4402. *J Clin Oncol.* 2014;32:3096–102.
15. Nooka AK, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24:441–8.
16. Bachy E, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood.* 2018;132:49–58.
17. Marcus R, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1331–44.
18. Hiddemann W, et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol.* 2018;36:2395–404.
19. Salles G, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:42–51.
20. Bachy E, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol.* 2019;37:2815–24.
21. Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantlecell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381:1203–10.
22. Eskelund CW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood.* 2017;130:1903–10.
23. Stilgenbauer S, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014;123:3247–54.
24. Jurinovic V, et al. Evaluation of the m7-FLIPI in patients with follicular lymphoma treated within the gallium trial: EZH2 mutation status may be a predictive marker for differential efficacy of chemotherapy. *Blood.* 2019;134:122–122.
25. Chau K, et al. Outcomes of 210 patients with follicular and marginal zone lymphomas treated with 4 Gy of radiation therapy. *Blood.* 2019;134:2827.
26. Russo AL, et al. Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:121–7.
27. Hoskin PJ, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:457–63.
28. Batlevi CL, et al. Positron-emission tomography-based staging reduces the prognostic impact of early disease progression in patients with follicular lymphoma. *Eur J Cancer.* 2020b;126:78–90.
29. Trotman J, et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: A pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol.* 2014;1:e17–27.

30. Trotman J, et al. Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1530–42.
31. Pantel K, Alix-Panabieres C. Liquid biopsy and minimal residual disease—latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16:409–24.
32. Kurtz DM, et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. *Blood.* 2015;125:3679–87.
33. Kalpadakis C, et al. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance. *Blood.* 2018;132:666–70.
34. Tsimberidou AM, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer.* 2006;107:125–35.
35. Iannitto E, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. *Br J Haematol.* 2018;183:755–65.
36. Zullo A, et al. Effects of helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:105–10.
37. Levy M, et al. Rituximab and chlorambucil versus rituximab alone in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma according to t(11;18) status: a monocentric non-randomized observational study. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:940–4.
38. Ye H, et al. MALT lymphoma with t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT1 is characterized by strong cytoplasmic MALT1 and BCL10 expression. *J Pathol.* 2005;205:293–301.
39. Marks E, Shi Y. Duodenal-type follicular lymphoma a clinicopathologic review. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:542–7.
40. Cabannes-Hamy A, et al. Efficacy of ibrutinib in the treatment of Bing-Neel syndrome. *Am J Hematol.* 2016;91:E17–9.
41. Bernard S, et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. *Blood.* 2015;126:1695–8.
42. de la Fuente MI, et al. Marginal zone dural lymphoma: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center and University of Miami experiences. *Leuk Lymphoma.* 2017;58:882–8.
43. Simon L, et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of waldenstrom macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Haematologica.* 2015;100:1587–94.
44. Castillo JJ, et al. Central nervous system involvement by Waldenstrom macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study. *Br J Haematol.* 2016;172:709–15.
45. Skala SL, Hristov B, Hristov AC. Primary cutaneous follicle center lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1313–21.
46. Travaglino A, et al. *Borrelia burgdorferi* in primary cutaneous lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *JDDG J German Soc Dermatol.* 2020.
47. Goodlad JR, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1279–85.

48. Suarez AL, et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: Part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:343.e1-343.e11
49. Holm F, et al. Ocular adnexal lymphoma in Denmark: a nationwide study of 387 cases from 1980 to 2017. *Br J Ophthalmol.* 2020;85:220.
50. Rehn S, et al. Radiotherapy dose and volume de-escalation in ocular adnexal lymphoma. *Anticancer Res.* 2020;40:4041-6.
51. Ferreri AJM, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:586-94.
52. Ferreri AJM, et al. Regression of ocular adnexal lymphoma after *Chlamydia psittaci*-eradicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:5067-73.
53. Leonard JP, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37:1188-99.
54. Rummel M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:57-66.
55. Ghielmini M, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly $\times 4$ schedule. *Blood.* 2004;103:4416-23.
56. von Keudell G, Moskowitz AJ. The role of PI3K inhibition in lymphoid malignancies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14:405-13.
57. Flinn IW, et al. DYNAMO: a Phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019a;37:912-22.
58. Dreyling M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by Copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:3898-905.
59. Flinn IW, et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase- δ , as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2014b;123:3406-13.
60. Coutre S, et al. Safety of idelalisib in B-cell malignancies: Integrated analysis of eight clinical trials. *J Clin Oncol.* 2015;33:e18030-e18030.
61. O'Brien SM, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2015;126:2686-94.
62. Burris HA, et al. Umbralisib, a novel PI3K δ and casein kinase-1 ϵ inhibitor, in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia and lymphoma: an open-label, phase 1, dose-escalation, first-in-human study. *Lancet Oncol.* 2018;19:486-96.
63. Pagel J, et al. (2020) The PI3K δ inhibitor ME-401 is well-tolerated on intermittent... EHA library. Pagel J. 2020;2020:293663.
64. Forero-Torres A, et al. Parsaclisib, a potent and highly selective PI3K δ inhibitor, in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. *Blood.* 2019;133:1742-52.

65. Dimopoulos MA, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378:2399–410.
66. Noy A, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/ refractory marginal zone lymphoma. *Blood*. 2017;129:2224–32.
67. Noy A, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. *Blood Adv*. 2020;4:5773–84.
68. Wu C, et al. Genetic heterogeneity in primary and relapsed mantle cell lymphomas: impact of recurrent CARD11 mutations. *Oncotarget*. 2016;7:38180–90.
69. Bartlett NL, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood*. 2018;131:182–90.
70. Davids MS, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:826–33.
71. Castillo J, et al. Multicenter prospective phase II study of venetoclax in patients with previously treated Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19:e39–40.
72. Seymour JF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1107–20.
73. Green MR. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma. *Blood*. 2018;131:595–604.
74. Morschhauser F, et al. Phase 2 multicenter study of tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2019a;134:123–123.
75. Dornan D, et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2009;114:2721–9.
76. Sehn LH, et al. Randomized phase 2 trial of polatuzumab vedotin (pola) with bendamustine and rituximab (BR) in relapsed/refractory (r/r) FL and DLBCL. *J Clin Oncol*. 2018;36:7507–7507.
77. Morschhauser F, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol*. 2019b;6:e254–65.
78. Schuster SJ, et al. Mosunetuzumab induces complete remissions in poor prognosis non-hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell (CAR) therapies, and is active in treatment through multiple lines. *Blood*. 2019;134:6.
79. Advani R, et al. The first-in-class anti-CD47 antibody HU5F9-G4 + rituximab induces durable responses in relapsed/refractory DLBCL and indolent lymphoma: interim phase 1B/2 results. *Hematol Oncol*. 2019;37:89–90.
80. Emmanouilides C, et al. Safety and efficacy of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in older patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22:684–91.
81. Jurinovic V, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the german low grade lymphoma study group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:1172–9.
82. Gyan E, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 year. *Blood*. 2009;113:995–1001.
83. Dahi PB, et al. Favorable outcomes in elderly patients undergoing high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for non- Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:2004–9.
84. Majhail NS, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1–7.
85. Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: does one size fit all? *J Oncol Pract*. 2017;13:798–806.
86. Smith SM, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*. 2018;124:2541–51.

İmmunoterapi Yan Etki Yönetimi

Dr. Gülnihal Tufan

Monoklonal antikörlerle CTLA4, PD-1 ve PD-L1 hedefleyen immünoterapi giderek artan endikasyonda standart olmaktadır. Bu tedavileri alan hasta sayısı arttıkça yan etkileri de daha fazla sık olarak görülecektir. İmmün checkpoint inhibitör (ICPI) toksisitesi; infüzyon reaksiyonları ve immün-ilişkili yan etkiler olarak iki gruba ayrılır. Bu yan etkiler herhangi bir organ veya dokuda görülebilir. Bu yan etkilerin sık görüldüğü organlar cilt, kolon, endokrin organlar, karaciğer ve akciğerdir. Diğerleri (nörolojik bozukluklar veya myokardit) daha nadir ancak çok ciddi, hatta ölümcül olabilmektedir.

İpilimumaba bağlı immün-ilişkili toksisiteler:

İpilimumab 3mg/kg dozunda %60-85 hastada immün-ilişkili yan etki görülürken bunların çoğunluğu grad 1-2 olmaktadır. Ancak %10-27 hastada grad 3-4 toksisite görülmektedir ve ilk faz 3 çalışmasında %2.1 ipilimumab-ilişkili ölüm bildirilmiştir. Toksisite başlangıcı genelde tedavinin ilk 8-12 haftasında olur ve ilk olarak cilt toksisitesi gelişir. Bu toksisiteler doz-bağımlıdır ve 0.3 mg/kg dozunda grad 3-4 toksisite hiç görülmezken 10mg/kg dozunda %30 grad 3-4 toksisite görülür. Adjuvan tedavi çalışmasında 10mg/kg dozda grad 3-4 toksisite %41.6 ve grad 5 irAE oranı %1.1 olarak rapor edildi.

PD-1/PD-L1 blokajı immün-ilişkili toksisiteler:

Anti-PD-1/PD-L1 ile en sık bildirilen yan etki halsizliktir. Halsizlik patogenezi çok anlaşılmamıştır, anti-PD-1 için %16-37, anti-PD-L1 için %12-24 oranında görülmektedir. Çok az bir kısmı hipotiroidizme bağlanabilir. Anti-PD-1 (nivolumab/pembrolizumab) ile yüksek gradlı toksisiteler ipilimumaba göre daha az sıklıkta görülür.

CTLA-4 ve PD-1/PD-L1 kombinasyonu immün-ilişkili toksisteler:

Metastatik melanomda kombinasyon tedavisi onayı mevcuttur. Tedavi ilişkili yan etkiler %95 hastada görülürken %55 hastada $\geq$ grad 3 yan etki görülür. Grad 3-4 yan etki başlangıcı nivolumab monoterapisi ve kombinasyon tedavisinde farklılık gösterir (kombinasyon tedavisinde daha erken ve daha uzun süreli). İmmün-ilişkili yan etkiler tedavi başlangıcından itibaren haftalar ile 3 ay içinde oluşur. İmmün tedavi toksisite tanısında biyopsinin yeri gösterilmemiştir. Grad 3-4 toksistede etiyoloji ile ilgili şüphe varsa biyopsi ile ilgili bazı öneriler vardır. Biyopsi yapılacaksa patolog biyopsinin spesifik nedenleri için bilgilendirilmelidir.

Hasta seçimi ve bazal değerlendirmeler:

Tedaviye başlanılmadan önce hastalar immün-ilişkili yan etki geliştirmeye yatkınlık açısından değerlendirilmelidir. Özgeçmiş, soygeçmiş, otoimmün hastalıklar, bazal laboratuvar testleri ve radyolojik incelemeler (toraks-batın CT, beyin MR) yapılmalıdır. Otoimmün hastalık öyküsü olanların hastalığın kötüleşme riski vardır. İpilimumab tedavisi ile yan etki gelişenlerde daha sonra anti-PD-1 tedavisi ile yan etki gelişim riski veya tersi varken grad 3-4 yan etkilerin daha fazla oranda olduğu retrospektif serilerde gösterilmiştir. Bu yan etkilerde birinci ilaç ile ikinci ilacın başlanması arasında geçen süre önemlidir (MoAbs yarı-ömürleri uzun). Hastalar potansiyel yan etkiler açısından bilgilendirilmelidir.

İmmün-ilişkili cilt toksisitesi:

Cilt yan etkileri sıktır (ipilimumab ile %43-45, nivolumab/pembrolizumab ile %34) ve erken dönemde görülür (tedavi başlangıcından sonraki ilk birkaç hafta içinde). Ciddi yan etkiler nadir olur ve genellikle tedavi kesilmesi ve doz azaltılması gerekli olmaz. En sık görülen cilt yan etkileri; raş, pruritus ve vitiligidir.

Vitiligo; anti-PD-1 ile tedavi edilen melanomlu hastalarda %8 oranında görülür, melanomda anti-PD-1 tedavisine iyi yanıtla ilişkilidir. Tüm cilt muayenesi rutin olarak yapılmadığından insidans olduğundan az bildirilmektedir.

Raş; ipilimumab tedavisi ile %24, anti-PD-1 ile %15 oranında görülür.

Pruritus; ipilimumab ile %25-35, anti-PD-1 ile %13-20 oranında görülür.

Diğer cilt yan etkileri; alopesi areata, stomatit, kserosis kutis, fotosensitivite, psöriasis alevlenmesi, likenoid cilt reaksiyonlarıdır.

Tanıda enfeksiyon, diğer ilaçlara sekonder veya sistemik başka bir hastalık varlığı dışlanmalıdır. Mukozal bölgeler dahil tüm cilt dikkatlice değerlendirilmeli, fizik muayene (ateş? LAP?) ve gerekiyorsa kan tetkikleri yapılmalıdır. Dermatolojik acillerin dışlanması önemlidir (DRESS, Sweet sendromu, Steven Johnson sendromu, TEN). Dermatolojik aciller fatal olabilir, ilaç kesilmelidir, hasta hospitalize edilmeli, semptomatik tedavi başlanmalıdır.

Makulopapüler raş - CTCAE:

- Grad 1: Makül – papüller, $<$ %10 vücut yüzey alanı, semptom yok
- Grad 2: Makül – papüller, %10-%30 vücut yüzey alanı, semptomlu veya semptomsuz,
- Grad3: Makül – papüller, $>$ %30 vücut yüzey alanı, semptomlu veya semptomsuz
- Grad 4: Papülopüstüler raş + hayatı tehdit eden süperenfeksiyon, Steven Johnson sendromu, TEN, büllöz dermatit $>$ %30, YBÜ gerektiren

Raş yönetimi:

- Grad 1; ICPI tedavisine devam edilebilir. Topikal nemlendirici, oral antihistaminik, hafif topikal steroid ile semptomatik tedavi uygulanır.
- Grad 2; ICPI devam edilebilir ancak yan etki ilerlemesi açısından haftada bir takip edilmeli, düzelmezse grad 1 oluncaya dek tedavi kesilmelidir ve semptomatik tedavi uygulanır.
- Grad 3; ICPI tedavisi grad 1 oluncaya dek kesilmelidir, topikal nemlendirici, antihistaminik ve güçlü topikal steroid tedavisi uygulanır. Semptom şiddetine göre sistemik steroidler 0.5–1mg/kg uygulanır.
- Grad 4; ICPI tedavisi kesilmeli, hasta yatırılmalı ve dermatolog tarafından değerlendirilmelidir. Tedavide iv metilprednizolon 1-2 mg/kg toksisite gerilemesi ile doz azaltılarak uygulanır.

İmmün-ilişkili tiroidit:

Tiroid bezi bozuklukları immunoterapi, IL-2 ve IFN tedavileri ile sık görülür. Hipertiroidizm ve hipotiroidizm görülebilirken, hipotiroidizm daha fazla oranda görülür. Hipertiroidizm genelde geçici ve hipotiroidizm öncesi olabilir. 51 hastalık kohortta (pembrolizumab-Keynote-001) tiroid hormon replasman ihtiyacı olan tiroid bozukluğu %21 hastada görüldü, bu hastaların %80'inde anti-tiroid ab gelişimi varken, tiroid disfonksiyonu gelişmeyen hastaların %8'inde anti-tiroid ab vardı. Bu sonuçlar otoimmün tiroid hastalığına benzer bir patogenezi düşündürmektedir. İpilimumab 3mg/kg ile %1-5, anti-PD-1/PD-L1 (%5-10) ve kombinasyon tedavisi (+CTLA4) (%20) ile daha sık görülür. Nadiren > grad 2 yan etki görülür. Çoğu hastada rutin kan testi ile tespit edilir, her infüzyon öncesi FT4 ve TSH görülmelidir (en azından ayda bir). Tedavide hipotiroidizmde tiroid hormon replasmanı yapılır, semptomatik hastalarda özellikle hipertiroidizmde B-bloker (propranolol veya atenolol) uygulanır, nadiren karbimazol veya steroid ihtiyacı olur. Bu hastalarda semptomlar düzelinceye kadar ICPI tedavisine ara verilir. Hormon replasman tedavisi genellikle uzun süreli olur.

İmmün-ilişkili-hipofizit:

Anti-CTLA4 tedavisi öncesinde hipofizit çok nadir bir yan etki olarak bilinirken ipilimumab 3 mg /kg ile %1, ipilimumab 10mg/kg ile %16 ve ipilimumab-nivolumab kombinasyonunda %8 görülmüştür. Anti-PD-1ve anti-PD-L1 tedavileri ile çok nadir görülür. Anti-CTLA4 ilişkili hipofizit etiyolojisi bilinmemektedir. Hastalarda farklı yakınmalar görülebilir; baş ağrısı, görme bozuklukları olduğunda metastaz/leptomeningeal hastalık ve serebrovasküler hastalıktan ayırım için hızlı değerlendirme yapılmalıdır. Beyin MRda pitüiter bez genişlemiş görülebilir. Sıklıkla düşük TSH, ACTH, FSH, LH düzeyleri hipofizit tanısına işaret eder. Hastalar hipotiroidizm, hipokortizolizm ve düşük testosteron düzeyi yakınmaları ile prezente olabilir. Tanı konulduktan sonra ≥ grad 2 hipofizit olduğunda ICPI tedavisi kesilir ve HRT başlanır. Baş ağrısı ve diğer nörolojik problemlerde yüksek doz steroid verilmelidir. Çoğu vakada ICP inhibisyonuna devam edilebilmektedir. Çoğu hastada uzun süreli HRT gerekli olmaktadır.

İmmün-ilişkili Tip 1 DM:

ICPI tedavisi ile de novo diyabet oranı <%1'dir. PD-1 ve PD-L1 blokajı ile daha çok görülmektedir. Sıçan modellerinde PD-1 yolağının otoimmün DM gelişiminde rolü gösterilmiştir. Daha fazla hasta anti-PD-1 ve anti-PD-L1 tedavisi aldığı anda tip1 DM insidansı artabilir. ICPI tedavisi alan hastalarda kan glukoz düzeyleri DM gelişimi açısından düzenli takip edilmelidir. Tip2 DMli hastalarda nadir de olsa hayatı tehdit eden ketoasidoz gelişebilir. Yüksek doz steroid tedavisinin beta hücre kaybını önleyip önlemediği bilinmemektedir. Steroidler bu hastalarda diyabet kontrolünü negatif etkileyecektir. Tip1 ve tip2 ayırımı için C-peptid, glutamik asit dekarboksilaz ve adacık hücresine karşı antikorlar ölçülmelidir. İnsülin tedavisi ile kan şekeri regüle edildikten sonra ICPI tedavisine tekrar başlanması düşünülebilir.

İmmün-ilişkili hepatit:

İpilimumab, nivolumab ve pembrolizumab ile %5-10 (grad 3: %1-2) oranında görülür. Her kür öncesi tüm hastalar hepatit bulgu ve semptomları açısından değerlendirilmeli, transaminaz ve bilirubin düzeyleri ölçülmelidir. Genellikle asemptomatiktir, rutin kan tetkikleri ile fark edilir. Hepatit geliştiğinde hastalıkla ilişkili faktörler, eş zamanlı ilaç kullanımı (+ alkol), enfeksiyöz nedenler (viral hepatit) dışlanmalıdır. Çok daha şiddetli hepatik reaksiyonlarda karaciğer biyopsisi düşünülebilir. En sık lobüler hepatit bildirilmiştir. Sinüzoidal histiyositoz ve santral ven endotelit, ipilimumab-ilişkili inflamasyon tanısına yardımcı olabilir. Nadir vakalarda portal alan inflamasyonu ve kolanjit (NASHden ayırımı zor) görülür. Grad 2 transaminaz veya bilirubin yükselmesinde ICPI tedavisine ara verilir ve haftada 2 kez düzey ölçülür. 1-2 haftadan daha fazla devam eden yüksekliklerde diğer nedenler ekarte edildikten sonra kortikosteroid 1mg/kg/gün başlanır. Düzelince kortikosteroid azaltılarak kesilir ve ICPI tekrar başlanır. Düzelme olmaz veya daha da kötüleşirse steroid 2mg/kg/gün dozuna artırılır ve ICPI tedavisi kalıcı olarak kesilir. Grad 3-4 yüksekliklerde ICPI tedavisi kalıcı olarak kesilir, steroid 1-2mg/kg/gün başlanır. 2-3 gün içinde steroid tedavisine cevap alınmazsa mikofenolat mofetil 1000mg günde 2 kez eklenmelidir. Steroid ve mikofenolat refrakter hastalarda hepatologla konsülte edilmeli ve karaciğer biyopsisi düşünülmelidir. 3. basamak immünsupresif tedavi iyi tanımlanmamışsa da anti-timosit globulinle steroid-mikofenolat refrakter ipilimumab-ilişkili hepatitte başarılı sonuç bir vakada bildirilmiştir. Başka bir 3. basamak tedavi takrolimustur. İnflksimab, immün-ilişkili hepatitte önerilmez. Hepatit genellikle 4-6 haftada düzelir. Düzelme olmazsa diğer katkısı olabilecek nedenler (bitkisel tedaviler), hepatotoksik ilaçlar ve CMV reaktivasyonu akla gelmelidir.

İmmün-ilişkili gastrointestinal toksisite:

Gastrointestinal toksisite (GI), CTLA4 antikorları için iyi tanımlanmıştır. Anti-CTLA4 ab kullanımında diyare % 27-54 oranında görülür. Çoğu seride hastaların üçte birinde diyare, kolit görülmüştür. GI toksisite, anti-CTLA4-ilişkili en sık ve en şiddetli ($\geq$ grad 3) ve tedavi kesilmesine neden olan en sık ilk görülen yan etkidir. İpilimumab alan melanomlu hastalarda kolon perforasyonu % 1-1.5, renal hücreli karsinomlu hastalarda % 6.6 oranında görülmüştür. Hastaların % 1.1'i ipilimumab-ilişkili enterokolit komplikasyonu nedeni ile hayatını kaybetmiştir.

NSAID kullanımının, anti-CTLA4-ilişkili enterokolit risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Crohn ve ülseratif kolit hastalığı olan hastalarda immün-ilişkili kolit riski ile ilgili yeterli veri yoktur, 6 hastanın ikisinde ipilimumab-ilişkili kolit veya Crohn-ülseratif kolit relapsı görülmüştür. Anti-CTLA4 , 1-0 infüzyonlarının herhangi zamanında GI toksisite gelişebilir. Enterokolit, ipilimumab son dozundan birkaç ay sonra bile oluşabilir.

En sık semptom diyaredir. Bir seride anti-CTLA4 ilişkili enterokolitte hastaların %92sinde diyare görülmüştür. Diğer semptomlar; karın ağrısı, hematokezya, kilo kaybı, ateş ve kusmadır. Ağız ülserleri, anal lezyonlar (fistül, apse, fissür) ve ekstra-intestinal bulgular enterokolitle birlikte olabilir.

Anemi, CRP artışı, hipoalbuminemi başlıca laboratuvar bulgularıdır. Bir çalışmada ipilimumab-ilişkili enterokolitte fekal calprotectin düzey artışı bulunmuş, ancak diğer serilerde GI toksisite ile korelasyon tespit edilememiştir. Anti-CTLA4 enterokolitinin GI enfeksiyon ve tümör-ilişkili semptomlardan ayırıcı tanısı önemlidir. Diyareli her hastada bakteriyel patojenler için gaita ve Clostridium difficile toksin tetkikleri yapılmalıdır. Dissemine melanomlu hastalarda GI metastazları çok nadir değildir, dolayısı ile ekarte edilmelidir. Fleksibl sigmoidoskopi veya kolonoskopi ile biyopsi alınarak CTAL4-ilişkili enterokolit konfirme edilmelidir. Endoskopik lezyonlar: eritem, vasküler paternin kaybı, erozyonlar ve ülserler olabilir. Çoğu vakada sigmoid kolon ve rektum tutulur, tanıda fleksibl sigmoidoskopi genelde yeterlidir. Ancak hastaların üçte ikisinde endoskopik lezyonlar çok yaygındır ve sigmoid proksimaline uzanır. Histolojik görüntü inflamatuvar barsak hastalığından farklıdır; çoğu vakada akut kolit (nötrofil ve eozinofil infiltrasyonu), diffüz veya fokal, yamalı kript apseleri ile birliktedir. Bazı vakalarda kronik IBD özellikleri (granulomlar, bazal plazmositoz, kript anormallikleri) bildirilmiştir. Üst GI semptomları (disfaji ve epigastrik ağrı) ve endoskopik lezyonlar (özefageal ülserler, gastroduodenit) bildirilmiştir. Anti-CTLA4-ilişkili enterokolitli hastaların yarısında mide ve duodenumda kronik, hafif, yamalı infiltrasyon vardır. İpilimumab yarı-ömrü 2 haftadır, ancak ilaç klirensinden sonra ilacın biyolojik etkisi devam edebilir.

Evreleme ve risk değerlendirmesi CTCAE versiyon4'e göre yapılır. Şiddetli diyare; Grad 3-4 diyare ve dehidratasyon, ateş, taşikardi ve hematokezya ile birlikte olan grad 1-2 diyare olarak tanımlanır. Fleksible sigmoidoskopi, şiddetli diyaresi olan veya persistan grad2 diyaresi olan hastalara önerilir. İki randomize çalışmada oral budesonid uygulamasının ipilimumab-ilişkili enterokoliti önlemede etkili olmadığı gösterilmiştir. CBC, serum elektrolitleri, enteropatojenler için gaita tetkikleri, Clostridium difficile toksin tetkikleri yapılmalıdır.

Şiddetli olmayan diyare, anti-diyareik ilaçlar, sıvı-elektrolit replasmanı ile tedavi edilir, Anti-CTLA4 tedavisine devam edilebilir. Persistan grad 2 diyare veya şiddetli diyarede anti-CTLA4 tedavisi kesilir, steroid 1-2 mg/kg/gün başlanır. 3-5 gün içinde steroide cevap veren hastalarda oral tedaviye geçilip, 8-12 haftada azaltılarak kesilir. 3-5 gün içinde steroide yanıt vermeyen hastalarda kontraendike değilse infliksimab tedavisine geçilmelidir. Hastaların 1/3-2/3'ü ya yüksek doz steroid tedavisine cevap vermez ya da steroid azaltımı sırasında doz artımı gerektiren relaps gösterir. Bu hastalarda infliksimab ihtiyacı vardır ve genellikle çok iyi yanıt verir. Tek doz infliksimab (5 mg/kg) genelde yeterlidir. Bazı hastalarda ilk dozdan 2 hafta sonra 2. doz ihtiyacı olabilir. Vedolizumab, integrin $\alpha 4\beta 7$ karşı MoAb, UC ve Crohnda onaylanmış gut-spesifik immünsupresif ajandır. Bir seride steroid-bağımlı veya steroid-refrakter 7 hastanın altısında vedolizumab ile remisyon sağlanmıştır. İpilimumab-ilişkili enterokolitte, vedolizumab etkinliği ve güvenliği ile ilgili başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Medikal refrakter bir enterokolit vakasında CMV reaktivasyonu bildirilmiştir. Bu durumda CMVnin önemli rol oynayıp oynamadığı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Bazı hastalarda başlangıçta veya tedavi sırasında kolonik perforasyon +/- batınıçi apse gelişebilir, bu hastalara acil segmental kolektomi yapılmalıdır. İleostomi ve sigmoidostomi ile subtotal kolektomi önerilmektedir. İpilimumab-ilişkili kolitin ön görülmesi ile ilgili tespit edilmiş bir biyomarker yoktur. Bazal mikrobiyota kompozisyonu ipilimumab-ilişkili koliti öngörebilir. Bacteroidetes phylum artışı, ipilimumab tedavisinden sonra kolit görülmeyen hastalarda tespit edilmiştir. Bir çalışmada Firmicutes filotipler (e.g. Faecalibacterium prausnitzii ve Gemmigerformicilis) kolitle ilişkili bulunurken, Bacteroidetes filotipler bulunmamıştır. Birkaç çalışmada ipilimumab-ilişkili kolit, tümör regresyonu ve sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bir doz eskalasyon çalışmasında yüksek ve uzun süreli uygulamanın grad 3-4 yan etkileri artırırken tedavi yanıt oranlarını artırmadığı görülmüştür. Steroid ve infliksimab kullanımı, yanıt ve sağkalımı etkilemiyor görünmektedir. Bir çalışmada bazı hastalarda enterokolit geliştikten birkaç ay sonra endoskopik veya histolojik kolon inflamasyonu olduğu gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada enterokolit düzeldikten sonra ek ipilimumab tedavisi uygulanan 6 hastanın dördünde steroid ihtiyacı olmuş ve 1 hastaya steroid-refrakter olması üzerine infliksimab uygulanmıştır. Daha önce enterokolit gelişmiş hastalara tekrar anti-CTLA4 tedavisi uygulanması yüksek relaps riski taşımakta ve hasta bazında değerlendirilmelidir. Ardışık ipilimumab ve nivolumab tedavisi uygulanan melanom hastalarında ilk ajanla ciddi yan etki görülmesi diğerini predikte etmemektedir. GI toksisite ve anti-PD-1 ajanlarla ilgili konuda çok az veri vardır. Yayınlanan 19 hastalık bir seride; tedavi başlangıcından semptoma kadar geçen median sürenin 3 ay, en sık semptomların diyare, bulantı/kusma ve karın ağrısı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %87.5 steroid tedavisine cevap vermiştir. Anti-CTLA4 + anti-PD-1 kombinasyonu ile GI toksistelerde diyare ve kolit daha erken dönemde oluşur ve tek ajana göre daha sık görülür. Pankreatit, ince barsak enteriti gibi diğer GI toksisiteler de görülebilir. Bu nadir toksisitelerde ICPI tedavisinin kesilmesi ve immünsupresif tedavisi başlanması gerekebilir.

İmmün-ilişkili pnömonit:

Pnömonit daha çok anti-PD-1 ve PD-L1 ile, daha nadir de anti-CTLA4 ile görülür. Kombinasyon tedavisinde daha siktir. Anti-CTLA4 ile birkaç hayatı tehdit eden olay bildirilmiştir. Akut interstisyel pnömoni/diffüz alveolar hasar sendromu (DADS) en akut, hayatı tehdit eden olaydır. Organize inflamatuvar pnömoni, sarkoidoz benzeri pulmoner granülomatozis de tanımlanmış ve hastalık progresyonundan ayırıcı tanısı zordur. Nadiren immünsupresyona rağmen pnömonit kötüleşip, enfeksiyon ve hastalık progresyonu ile fatal olabilir. Anti-PD-1 ve PD-L1 tedavi ile öksürük ve dispne %20-40 (grad 3-4 öksürük %2-9, grad 3-4 dispne %1-2) görülür. Fatal pnömonit oranı %0.2'dir. Anti-PD-1 ve anti-PD-L1 arasında insidans farkı olup olmadığı bilinmemektedir. İmmün-ilişkili pnömonit çok iyi tariflenmemiştir. Pulmoner yan etkiler sıklıkla hastalık progresyonu veya akciğer metastazı ile ilişkili olduğundan semptomlar akciğer toksisitesini dışlamak için ayrıntılı değerlendirilmelidir. Üst solunum yolu enfeksiyonu, yeni ortaya çıkan öksürük, nefes darlığı veya hipoksi, tüm hastalarda CT ile değerlendirilmelidir. Anti-PD-1 tedavisi alanlarda ipilimumab ile karşılaştırıldığında pnömonit insidansı 1.5-2 kat daha yüksektir. Melanom çalışmasında ipilimumab-nivolumab kombinasyonu ile insidans 3 kat daha fazladır. Çok merkezli retrospektif bir analizde 915 hastada; pnömonit insidansı %4.6 olmuş, pnömonit gelişme zamanı 9 gün-19.2 ay arasında değişmiş (median 2.8 ay) ve kombinasyon tedavisi alanlarda daha erken (2.7 ay karşın 4.6 ay) görülmüştür. Melanom ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda insidans benzerdir (%5 vs %4). Hastaların %72'sinde grad 1-2 pnömonit görülürken, %86'sında tedavi kesilmesi ve immünsupresyon ile düzelmiştir. Radyolojik özellikler patognomik değildir; buzlu cam, kriptojenik organize pnömoni benzeri görünüm, intersitsiyel pnömoni paterni ve hipersensitivite pnömoniti özellikleri görülebilir. Genelde hasta yönetimi için akciğer biyopsisi gerekli değildir. Ancak etiyoloji konusunda radyolojik veya klinik şüphe varsa biyopsi cevap olabilir. Biyopsi; akut enfeksiyon, NSCLCnin lepidik veya lenfanjitik yayılımının ayırımında yardımcı olabilir. DADS tanımlanması, tedavi ve prognoz için yararlı olabilir. Transbronşiyal veya VATS ile biyopsi seçimi; hastalık lokalizasyonu, dağılımı ve hastaya göre değişir. Biyopsi alındığında patolog hastanın kliniği ve biyopsi nedeni ile ilgili bilgilendirilmelidir.

İmmün-ilişkili pnömonit dokümente edildiğinde immünsupresif tedavi hemen başlanmalıdır. İdeal olarak grad 2 pnömonitte güvenli bir şekilde immünsupresif uygulayabilmek için bronkoskopi ile enfeksiyon dışlanmalıdır. Enfeksiyon durumu güvenilir olarak değerlendirilemiyorsa immünsupresif tedavi ile birlikte oral veya İV geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi önerilir. Grad 1-2 pnömonitte prednizon 1 mg/kg uygulanır. 2-3 günde bir hasta değerlendirilmelidir. 4-6 haftada steroid azaltılması ile steroid dozu ≤10mg/gün olana kadar ICPI tedavisi başlanılmamalıdır. Grad 3-4 pnömonitte hospitalize edilir, metilprednizolon 2-4mg/kg başlanır, immunoterapi kalıcı olarak kesilir. 2 gün sonra hastanın durumunda düzelmeye olmazsa ek immünsupresif stratejiler uygulanmalıdır. İnfliksimab, MMF veya siklofosfamid kullanılan immünsupresif ajanlardır. Steroid doz azaltılması yavaş ve dikkatli yapılmalıdır (6 hafta ve üzeri sürede). Steroid azaltımı sırasında relapslar bildirilmiştir.

Nörolojik toksisite:

Nörolojik toksisite insidansı %1'dir. Ancak yakın zamanda 59 çalışmanın dahil edildiği bir analizde (9208 hasta) anti-CTLA4 ile insidans %3.8, anti-PD-1 ile %6.1 ve kombinasyon ile %12 olarak bildirilmiştir. Yan etki başlangıcı 6-13 hafta arasında değişir. Polinöropati, fasyal sinir paralizi, demyelinizasyon, myastenia gravis, Guillan Barre sendromu, posterior lökoensefalopati, transvers myelit, enterik nöropati, ensefalit, aseptik menenjit tanımlanmıştır. Altta yatan kanserin progresyonu, nöbet, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar dışlanmalıdır. Klinik prezentasyona göre CNS görüntüleme, sinir iletim çalışmaları ve lomber ponksiyon tanıya yardımcı olabilir. Nörolog ile erken konsültasyon önerilir. Grad 1 hariç tüm nörolojik semptomlarda sebep buluncaya kadar tedaviye ara verilmelidir. Orta şiddette semptomlarda steroid 0.5-1mg/kg, ciddi nörolojik toksisite durumunda yüksek doz steroid 1-2mg/kg uygulanır. Myastenia ve Guillan Barrede plazmaferez ve İV Ig ihtiyacı olabilir.

Kardiak toksisite:

Kardiak yan etki insidansı %1'in altındadır. Myokardit, perikardit, aritmiler, kardiyomyopati, ventriküler fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Kombinasyon tedavisi ile daha fazla (ipi+nivo ile %0.27, tek nivo ile %0.06) görülür. Erken dönemde kardiyoloji konsültasyonu önerilir. Tedavide yüksek-doz steroid uygulanır. Steroid ile düzelmeyen vakalarda infliksimab, MMF ve ATG gibi immünosupresif ihtiyacı olabilir.

Romatolojik toksisite:

Hafif-orta myalji ve artralji hastaların %2-12 sinde görülür. Anti-PD-1 ajanlarla daha sık görülür. Vaskulit, polimiyozit, myozit, temporal arterit tanımlanmıştır. Hafif-orta semptomlar için prednizolon 10-20mg/gün uygulanır. Şiddetli semptomlarda Romatoloji konsültasyonu gerekli ve yüksek-doz steroid tedavisi ile TNFα-bloke eden ajanlar düşünülmelidir.

Renal toksisite:

Renal disfonksiyon ipilimumab ve anti-PD-1 ile nadir bir yan etkidir (<%1). İpilimumab+Nivolumab kombinasyonunda %4.9 görülür. Ardışık tedavide (ipi-nivo) daha yüksek insidans (%5.1, grad 3-4 %2.2) bildirilmiştir. Serum sodyum, potasyum, kreatinin, üre düzeyleri her infüzyon öncesi ölçülmelidir. Renal fonksiyon bozulduğunda nefrotoksik olabilecek ilaçlar kesilmeli, enfeksiyon, üriner obstrüksiyon dışlanmalı, hipovolemi düzeltilmelidir. Belirgin renal disfonksiyon olduğunda ICPI tedavisine ara verilmeli ve steroid tedavisi (0.5-2mg/kg) başlanılmalıdır. Nefroloji konsültasyonu önerilir. Ayırıcı tanıda güçlük olduğunda böbrek biyopsisi yapılabilir. Bir seride akut böbrek hasarı olan hastalara biyopsi yapıldığında en sık bulgu akut tubulointerstisyel nefrit olmuştur. Pembrolizumab tedavisi alan timik karsinomlu bir hasta ANCA-ilişkili RPGN bildirilmiştir. Hastaların dörtte birinde granülomatöz değişiklikler tanımlanmış ve 1 hastada trombotik mikroanjyopati bildirilmiştir.

Oküler toksisite:

Göz ile ilgili yan etkiler nadir (<%1) görülür. Bu yan etkiler; okuler inflamasyon (periferik ülseratif keratit, üveit, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu), orbital inflamasyon (tiroid-ilişkili orbitopati, idiyopatik orbital inflamasyon), retinal ve koroidal hastalık (koroidal neovaskularizasyon, melanom-ilişkili retinopati) olarak ayrılır. Tedavi yan etkinin şiddetine göre topikal steroid (episklerit, anterior üveit) ve sistemik steroid (şiddetli okuler inflamasyon ve orbital inflamasyon) ile yapılır. Koroidal neovaskularizasyonda intra-vitreale anti-VEGF endikedir.

Hematolojik toksisite:

İmmün-ilişkili hematolojik yan etkiler olarak letal aplastik anemi, otoimmün hemolitik anemi ve İTP bildirilmiştir. Ciddi yan etkide optimal tedavi bilinmemektedir. Hematolog ile birlikte yüksek-doz steroid tedavisi ve diğer immünsupresif tedaviler uygulanmalıdır.

Allograft rejeksiyonu:

Tek ajan ipilimumab kardiyak, renal veya KC allograftlarına rejeksiyona neden olmadan verilebilir. Ancak anti-PD-1 tedavisinden sonra akut allograft rejeksiyon riski ile ilgili vaka raporları bildirilmiştir. Bu nedenle allograftlı hastalarda sistemik tedavi seçenekleri ile ilgili olarak bu önemli risk düşünülmelidir.

İmmunoterapi için kendine özgün hasta eğitimi, hasta takibi ve toksisite yönetimi gereklidir. Başarılı immunoterapi yan etki yönetimi için; erken tanıma, iyi hasta-hekim ilişkisi, hızlı ve agresif steroid ve diğer immünsupresif ajanların kullanımı önemlidir.

Hodgkin Lenfoma Tedavisinde Monoklonal Antikorların Yeri

Uzm. Dr. Mürüvvet Seda AYDIN,
Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Hodgkin lenfoma (HL), median tanı yaşı 39 olan B-hücreli lenfomadır. En sık genç erişkinlerde 20-40 yaşları arasında görülür. Görülme sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir artış gösterir. Risk faktörleri; ailevi faktörler, viral maruziyet (EBV, HIV), immün baskılanma olarak sayılabilir. İmmünsupresif ve HIV pozitif kişilerde hastalık daha ileri aşamalarda, daha nadir bölge tutulumlarıyla ve daha kötü bir seyirle karşımıza çıkar. Tanıyı kesinleştirmek için, post-germinal merkez B-hücre kökenli Reed-Steinberg hücrelerinin, normal reaktif lenfosit, eozinofil ve histiositlerin oluşturduğu uygun hücresel çevre içinde gösterilmesi gereklidir. Nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) tanısı için ise LP (lenfosit predominant) hücrelerin gösterilmesi önemlidir. Reed-Steinberg hücreleri; CD30 ve CD15 pozitif iken, CD20 bazen pozitif ve CD 45 negatiftir. Lenfosit baskın hücreler; CD20 ve CD45 pozitif iken CD30 ve CD15 negatiftir (1).

Yeni tanı klasik HL tedavisinde monoklonal antikorlar:

Klasik HL'da öncelikle hastalık erken (evre I-II) ve ileri (evre III-IV) olarak evrenir. Erken evre HL'da tedavide öncelikle risk sınıflaması yapılır. Burada; GHSG, EORTC ve NCCN kriterlerine göre hastanın kötü prognostik kriteri olup olmadığına bakılır. Erken evre iyi veya kötü prognostik gruba ait hastalarda tedaviye standart olarak 2 siklus ABVD ile başlanarak; ara PET'e göre hasta yeniden evrelenerek tedavinin devamı belirlenir. Erken evre HL tedavisi ile ilgili farklı çalışmalar mevcut olup, merkezler güncel rehberler ışığında tedavi planı çizerler. Burada hastaya radyoterapi verilmek istenip istenmemesi de tedavi seçeneklerinde belirleyicidir. Güncel rehberlerde erken evre HL'da monoklonal antikorlar henüz yer etmemiştir. İleri evre HL'da hastanın IPS-7 kriterlerine göre risk durumu belirlenir. İleri evre HL'da da tedaviye 2 siklus ABVD olarak başlanıp ara PET'e göre hasta yeniden evrelenerek tedavinin devamı belirlenir. İleri evre HL'da seçili hastalarda monoklonal antikorlar gündeme gelmektedir.

Antikorlar, antikor-ilaç konjugatları oluşturularak kullanılabilir. Bu konjugatlar hücresel immüniteyi modifiye etmekten ziyade özgün bir hücre türüne karşı sitotoksik ajanların salınmasını sağlar. Brentuximab vedotin (BV), bir mikrotübül inhibitörü monometil auristatin (MMAE) ile konjuge anti-CD30 antikorudur. Her bir antikora ortalama dört MMAE molekülü konjüge edilmiştir. CD30, HL ve ALCL hücreleri gibi bazı kanser hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen TNF ailesinin bir üyesidir. Antikor, CD30'a bağlanır. Konjugat, hücre içerisine alınmasının ardından lizozomlara iletilir ve proteolitik enzimlerle parçalandıktan sonra MMAE serbest kalır. MMAE, tübülün polimerizasyonunu inhibe ederek hücre döngüsünün G2/M fazında durmasına ve apoptoza neden olur (2).

Daha önceden tedavi almamış evre III veya IV klasik HL'da kemoterapi ile kombinasyon halinde brentuximab (ECHELON-1 çalışması ile) 2018 yılında FDA onayı almıştır. Bu çalışmada; ABVD (n=670), AAVD (n=664) ile karşılaştırılmıştır. AAVD kolunda daha fazla nöropati ve hematolojik toksisite gözlenmesine karşın, daha az pulmoner toksisite ve daha fazla hastalıksız sağ kalım avantajı elde edilmiştir. Nöropatisi olmayan, IPS 4 ve üzeri olan, bleomisin kontrendike olduğu durumlarda AAVD, iPET'e göre modifikasyon yapılmadan 6 küre tamamlanarak verilir. Büyüme faktörü desteği mutlak önerilmektedir (3). Bu çalışmanın Kuzey Amerikalı vakalardaki 2 yıllık hastalıksız sağ kalım AAVD'de % 84,3 iken ABVD'de % 73,7 olarak bulunmuştur (4). NCCN rehberine göre AAVD, kategori 2B öneridir. Nöropatisi olmayan hastalarda ise kategori 2A'dır. Tedavi şemasının PET adapte olmadığı unutulmamakla beraber; Deauville skoru 5 olan hastalarda yeni biyopsi önerilmektedir. Tedavi sonu PET Deauville skoru 3-4 ise, yakın izlem ya da TART (tutulu alan radyoterapisi) önerilmektedir.

Yeni tanı ileri yaş HL'da, faz II çalışmada 2 kür BV sonrası 6 kür AVD ile toplam yanıt % 95, tam yanıt ise % 90 bulunmuştur. Toksisite açısından güvenilir bir rejimdir (5). Yeni tanı ileri yaş klasik HL'da dakarbazin BV'le kombine edildiğinde de toplam ve hastalıksız sağ kalım avantajı elde edilmiştir (6). Ancak BV, bendamustinle kombine edildiğinde etkinlik açısından dakarbazin ve BV kombinasyonuna benzer ancak toksisitesi tolere edemeyecek düzeyde fazla bulunmuştur (7). İleri yaş ya da kemoterapiye uygun olmayan hastalarda ilk basamakta BV'in nivolumabla kombine edildiği faz II çok merkezli çalışma olan ACCRU'da istenen etki gözlenememiştir (8).

Relaps refrakter klasik HL tedavisinde monoklonal antikorlar:

Yüksek kür oranlarına rağmen, HL hastalarının % 5-10'u ilk tedaviye refrakter iken, % 10-30'u ise başlangıçta tam remisyona elde edildikten sonra nüks olur. Böyle hastalarda yüksek doz kemoterapi sonrası otolog kök hücre nakli (OKHN) standarttır. Daha intensif rejimlerle primer refrakter olan hasta oranı % 2'den daha az bildirilmiştir. Faz II çalışmalar OKHN ile daha iyi uzun dönem hastalık kontrolü sağlandığını göstermişlerdir. Arkadan gelen 2 randomize kontrollü çalışmada da otolog nakille kemoterapiye kıyasla daha iyi sonuçlar alınmıştır. Otolog nakille 3 yıllık olaysız sağ kalım %50 civarındadır (2).

Konvansiyonel kurtarma rejimleri ile metabolik tam remisyona % 50-60 arasında seyrederek kurtarma rejimleri ile kür oranları %30-60 arasında değişkendir. Kurtarma rejimine yanıt vermeyen hastalar ya da kurtarma sonrası nüks olan hastalarda seyir çok kötüdür. DHAP (deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin) en sık kullanılan kurtarma rejimlerindendir. İfosfamid, karboplatin, etoposid (ICE); gemesitabin, deksametazon, sisplatin (GDP); ifosfamid, gemesitabin, vinorelbin (IGEV) diğer rejimlerdir. Kurtarma tedavilerinin birbiri ile karşılaştırmalı randomize çalışması bulunmamaktadır; bu nedenle en uygun kurtarma rejimi bilinmemektedir. Kurtarma rejiminin en önemli hedefi tam remisyona ulaşan hasta sayısını artırmaktır. Bu protokollerin kaç kür uygulanacağına dair bir kanıt bulunmamakla birlikte çoğunlukla 2 kür uygulama şekli kabul görmektedir. Kurtarma rejimlerinin ciddi toksisite sorunları mevcuttur. Her hasta nakil için uygun olmayabilir. Yaşlı hastalarda nakille tedavi ilişkili mortalite daha yüksektir. Bazı hastalarda ise otolog nakle rağmen hastalık progresyon göstermeye devam eder. Böyle durumlarda hastalar allojeneik nakil ve diğer tedaviler açısından değerlendirilmelidir.

Post-transplant relaps HL'da (n=102) faz II çalışmada, 3 haftada bir 1,8 mg/kg BV uygulanmıştır. Genel yanıt % 75 olup, tam yanıt % 34 bulunmuştur. Medyan yanıt süresi 47 hafta olup, tam yanıt hastalar için 20,5 aydır. 5 yıllık hastalıksız sağ kalım % 22, toplam sağ kalım % 41 hesaplanmıştır. En sık görülen yan etkiler periferik duyuşal nöropati (% 80), bulantı, yorgunluk, nötropeni ve diyare olarak raporlanmıştır (9). Bu çalışma ile relaps veya refrakter klasik HL tedavisinde BV 2011 yılında FDA onayı almıştır. Çalışmanın uzun dönem takibinde ise 5 yıllık toplam sağ kalım tahmini % 41 olup, birçok hasta BV dışında ek tedaviye gereksinim duymuştur. Ek tedavi gereksinimi duymadan 5 yıldan daha uzun süre yaşayan hasta oranı % 9'dur (10).

Post-OKHN 30-45. gün (n=329) 16 doz BV ya da plasebo rezidüel HL riski yüksek olan hastalara (1 yıldan önce nüks, 1 yıldan sonra ektranodal hastalık ile nüks, primer refrakter hastalık) uygulanmıştır. BV kolunda ortanca progresyonsuz sağ kalım anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (42,9 aya karşı 24,1 ay) (11). BV, bu çalışma ile OKHN sonrasında relaps veya progresyon riski yüksek olan klasik HL tanılı hastaların tedavisinde kullanılmak üzere 2015 yılında FDA tarafından onay almıştır.

Son zamanlardaki faz II çalışmalar BV'nin yüksek doz kemoterapiye eklenmesinin uygun olduğunu ve kemoterapiye kıyasla muhtemelen % 15 daha fazla PET negatifliği ve 2-3 yıllık progresyonsuz sağ kalım elde edilebileceğini göstermiştir. BV+ DHAP, R/R klasik HL 'da etkin bir kurtarma rejimidir (12). BV, başka çalışmalarda farklı kemoterapilerle (bendamustin, ICE, ESHAP) kombine edilmiştir (2, 13, 14). BV uygulama şeması ve sayısının farklı olduğu ve genelde >3 siklus olduğu unutulmamalıdır.

903 hastalık relaps/refrakter HL'da brentuksimabın incelendiği bir meta-analizde ortanca yaş 31 (26-45) olup; % 86 hasta ≥ 3 sıra tedavi almıştı. % 58,7 yüksek doz tedavi almış ve % 25,7 OKHN yapılmış hastalardı. Toplam yanıt % 62,7, tam yanıt % 31,8 ve 1 yıllık HSK % 47,6 saptanmıştı. Relaps refrakter klasik HL'da başka bir monoklonal antikor olan ofatumumab, ESHAP ile kurtarma rejimi olarak verildiği faz II bir çalışmada (n=62); toplam yanıt % 73, tam metabolik yanıt % 44 bulunmuştur. Diğer ajanlara yanıt yoksa klasik HL'da denenebilecek bir rejim olmakla beraber; relaps refrakter NLPHL'da çalışılması önerilmektedir (15)

Nodüler lenfosit-predominant HL tedavisinde monoklonal antikorlar:

NLPHL'da R-CHOP verilmiş ve uzun süre remisyonda izlenmiş vakalar bildirilmiştir. Tekbaşına haftalık 4 doz rituksimab da hem yeni tanı hem de relaps refrakter NLPHL'da özellikle ileri evrelerde yüz güldürücü sonuçlar göstermiştir. Erken evrelerde ise daha çok radyoterapi ve gözlem ön plandadır. Rituksimab monoterapisi ile geç relapslar ya da yaygın büyük B-hücreli lenfoma transformasyonu görülebilir. Özellikle abdominal tutulumlar transformasyon riski açısından risklidir, ve gereğinde re-biyopsi yapılmalıdır. Relapslarda re-biyopsi mutlaka düşünülmelidir. Relaps hastalarda, rituksimab ve kemoterapi kombinasyonu (daha önce tercih edilmeyen) kullanılmalıdır. İdame rituksimab daha önce sadece rituksimab alan vakalar için uygun olabilir (16-21).

Referanslar:

1. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology. 2020;95(8):978-89.
2. Makita S, Maruyama D, Tobinai K. Safety and Efficacy of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Classic Hodgkin Lymphoma. Onco Targets Ther. 2020;13:5993-6009.
3. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. The New England journal of medicine. 2018;378(4):331-44.
4. Ramchandren R, Advani RH, Ansell SM, Bartlett NL, Chen R, Connors JM, et al. Brentuximab Vedotin plus Chemotherapy in North American Subjects with Newly Diagnosed Stage III or IV Hodgkin Lymphoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2019;25(6):1718-26.
5. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, et al. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(30):3015-22.
6. Friedberg JW, Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt JH, Boccia RV, Bordoni R, et al. Long-term follow-up of brentuximab vedotin ± dacarbazine as first line therapy in elderly patients with Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):7542-.
7. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, Cline VJM, Patel Donnelly D, Flynn PJ, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥60 years with HL. Blood. 2017;130(26):2829-37.
8. Cheson BD, Bartlett NL, LaPlant B, Lee HJ, Advani RJ, Christian B, et al. Brentuximab vedotin plus nivolumab as first-line therapy in older or chemotherapy-ineligible patients with Hodgkin lymphoma (ACCRU): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Haematology. 2020;7(11):e808-e15.
9. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(18):2183-9.
10. Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, et al. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2015;21(12):2136-40.
11. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2015;385(9980):1853-62.
12. Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM, Plattel WJ, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. Haematologica. 2021;106(4):1129-37.
13. Pinczés LI, Szabó R, Illés Á, Földeák D, Piukovics K, Szomor Á, et al. Real-world efficacy of brentuximab vedotin plus bendamustine as a bridge to autologous hematopoietic stem cell transplantation in primary refractory or relapsed classical Hodgkin lymphoma. Annals of hematology. 2020;99(10):2385-92.

14. Iannitto E, Romano A, Scalzulli PR, Bonanno V, Scalone R, Chiarenza A, et al. Brentuximab vedotin in association with bendamustine in refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. A retrospective real-world study. *European journal of haematology*. 2020;104(6):581-7.
15. Martínez C, Díaz-López A, Rodriguez-Calvillo M, García-Sanz R, Terol MJ, Pérez-Ceballos E, et al. Phase II trial of ofatumumab plus ESHAP (O-ESHAP) as salvage treatment for patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *British journal of haematology*. 2016;174(6):859-67.
16. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(9):912-8.
17. Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, Klimm B, Halbsguth T, Böll B, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2011;118(16):4363-5.
18. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2003;101(11):4285-9.
19. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(4):472-7.
20. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*. 2008;111(1):109-11.
21. Unal A, Sari I, Deniz K, Ozkan M, Kontas O, Eser B, et al. Familial nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: Successful treatment with CHOP plus rituximab. *Leukemia & lymphoma*. 2005;46(11):1613-7.

Akılcı İlaç Kullanımı Ve Hematoloji

Uzm. Dr. Birgül Ay Kararkuş

Hastalıklardan korunma, teşhis, tedavi veya vücudun herhangi bir faaliyetini değiştirmek amacıyla kullanılan; kimyasal, bitkisel, biyolojik kaynaklı ürünlerdir.

Akılcı İlaç Kullanımı tanımı ilk defa 1985 yılında Kenya'da Dünya Sağlık Örgütü toplantısında yapılmıştır.

Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı uygun süre ve dozda en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri olarak tanımlanmıştır.

Akılcı ilaç kullanım ilkeleri; Etkinlilik, Güvenlilik, Uygunluk, Maliyet olarak sıralanabilir.

Etkinlik; ilaç istenilen etkileri gösterebilir olmalıdır.

Güvenlilik; ilaçların istenmeyen etkileri kabul edilebilir düzeyde olmalıdır.

Uygunluk; ilaç kolayca kullanılabilir formda olmalıdır.

Tedavi Maliyeti; Tedavinin maliyeti düşük olmalıdır.

İlaç kullanımında özensiz davranılması, ilaçların gereksiz ve aşırı kullanımı, gerekmediği halde çoklu ilaç kullanımı, hekim önerisi dışında uygunsuz kişisel tedavilere başvurulması, akılcı olmayan ilaç kullanım örnekleri olarak sayabiliriz.

Akılcı olmayan ilaç kullanılması; hastaların tedaviye uyumunun azalmasına, ilaç etkileşimlerine bağlı istenmeyen sonuçlara, bazı ilaçlara karşı direnç gelişmesine, hastalıkların tekrarlamasına ya da uzamasına, yan etki görülme sıklığının artmasına, tedavi maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır. Akılcı ilaç kullanılmasında ve teşvikinde hekim, eczacı, hemşire gibi diğer sağlık personelleri, hasta- hasta yakını, üretici ve düzenleyici otorite, medya, akademi vb. gibi mecralar sorumludur. 12 Ekim 2010 tarihinde Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde; **“Akılcı İlaç Kullanımı Şube Müdürlüğü”** kurulmuştur. 81 ilde Akılcı İlaç Kullanımı İl Temsilcisi bulunmaktadır.

Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı (2014-2017):

Tıp ve Diş hekimliği eğitim müfredatına AİK'nın eklenmesi, bilimsel toplantılarda konunun işlenmesi, AİK konusunda konuşmacı ve eğitici havuzunun oluşturulması, reçete bildirim sisteminin işlerliğinin artırılması olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak; bu konuda farkındalığın artırılması, bu alanda çalışacak ekibin desteklenmesi, akademik ilgi ve desteğin teşviki, disiplinler arası işbirliğinin geliştirilmesi, Tıp ve Eczacılık Fakülteleri müfredatlarında akılcı ilaç kullanımına daha geniş yer verilmesi, uluslararası işbirliğinin geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Hematolojik İlaçların Akılcı Kullanımı:

Tüm kanser tedavilerini (cerrahi, radyoterapi ve sitotoksik kemoterapi dahil) kansere karşı hedeflenmiş tedavi olarak değerlendirebilmek mümkündür.

Ancak KML'de imatinib tedavisinin ve akut promiyelositik lösemide de (APL) alltrans-retinioik asid'in (ATRA) keşfi ve sonuçları yeni bir milad oluşturmuş ve “hastalığa hedeflenmiş tedaviye” en güzel örnekleri oluşturmuşlardır. Yirmi birinci yüzyılda hematolojik malign hastalıklar biyolojik, genetik ve immünolojik özelliklerine göre sınıflandırılmakta ve tedavileri de bu yönde düzenlenmeye çalışılmaktadır. Hematolojik malignitelerde kullanabileceğimiz tedavi seçenekleri de her geçen gün artmakta ve çeşitlenmektedir, bu ilaçların büyük bir kısmı biyolojik ilaçlardan oluşmaktadır.

Biyolojik ilaçlarda dahil olmak üzere, tüm yeni hedefe yönelik ilaçlar yüksek maliyetli ve kısa-uzun dönem yan etkileri netleşmeyen tedavi ajanlarıdır.

Yapılan faz çalışma verileri ve uluslararası klavuz önerileri tedavi seçimimizde etkili faktörlerdir. Yan etkiler iyi bilinmeli ve yönetimi iyi yapılmalıdır.

Dünya genelinde gerçek bir problem olan 'maliyet' unsuru göze alınarak geliştirilen biyobenzer ilaçlar iyianaliz edilmelidir. Güvenilirliğini ortaya koyacak immunojenisite, farmakokinetik veya farmakodinamik değerlendirme verileri iyi bilinmeli, onaylı orijinal biyolojik ürün ile direkt olarak karşılaştırılabilirlik analizlerinin yapılmış olmasına dikkat edilmelidir.

Hematologları ilgilendiren bir diğer konu da kanser tedavisi alan, nakil yapılan ya da immun sistemi baskılanmış hastalarda bu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılmasıdır.

Bu alanda, özellikle febril nötropenik hastalardaki profilaktik ve tedavi edici yaklaşımlar mevcuttur ve akılcı ilaç kullanım kapsamında çalışmalar sürmüştür.

Bu çalışmalar daima enfeksiyon hastalıkları, onkologlar, mikrobiyologlar ve konu ile ilgili çeşitli disiplinler ile işbirliği içerisinde yapılmıştır.

Yıllardır süren bu çabalar sonucunda önemli bir birikim oluşmuş, Türk Febril Nötropeni Kılavuzu meydana gelmiş, uygulamalar standardize edilmiş ve çok sayıda yurtiçi ve dışı kuruluşla bilimsel işbirliği kurulmuştur ve akılcı ilaç kullanım çerçevesinde sınırlar ve doğrular belirlenmiştir.

Malign Kemik Tümörlerinde En-Blok Rezeksiyon, İntraoperatif Ekstrakorporeal Radyoterapi ve Re-implantasyon Deneyimlerimiz

¹Recep Öztürk, ²Muzaffer Bedri Altundağ, ¹Emin Kürşat Bulut, ²Gülçin Ertuş, ¹Bedii Şafak Güngör
1-Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji
2-Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi

Amaç:

Ekstrakorporeal Radyoterapi (EKRT), malign kemik tümörlerinin tedavisinde kullanılan nadir bir yöntemdir. Bu yöntem tümör taşıyan kemik segmentinin blok halinde çıkarılması, tümörün kemik segmentinden çıkarılması, radyoterapi (50 Gy) ve segmentin vücuda yeniden implantasyonundan oluşur. Bu çalışmada sınırlı sayıda hasta ile ekstrakorporeal radyoterapi deneyimlerimizi rapor etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod:

Ocak 2017- Temmuz 2020 tarihleri arasında malign kemik tümörlü 4 hastaya ekstrakorporeal radyoterapi uygulandı. Uygunluk kriterleri arasında malignitenin histopatolojik kanıtı, uzak metastaz kanıtı olmaması ve uzuv koruma tedavisi için uygunluk yer alıyordu. Yeni tanı almış Ewing's sarkomlu 2 hastaya neoadjuvan kemoterapi tamamlandıktan yaklaşık 4 hafta sonra cerrahi yapıldı. Osteosarkom ve kondrosarkom tanılı iki hastaya üçüncü nüksü nedeniyle EKRT uygulandı. Etkilenen kemik segmenti rezeke edildi ve segmentin tümöral komponenti eksize edildi. Doku segmenti 1 cm lik bolusla (doku eşdeğeri materyal) çepeçevre kaplandı. Lineer akseleratör cihazı ve 6 MV foton enerjisi kullanıldı. Ön-arka alanlardan orta hat derinliği verilerek 50 Gy'lik bir dozla yaklaşık 30 dakika içinde ışınlandı. Işınlanan doku yeniden implante edildi. Lokal kontrol, komplikasyonlar ve kısa süreli sağ kalım sonuçları incelendi.

Bulgular:

Yaşları sırasıyla 5, 17, 22 ve 40 olan 4 erkek hastaya EKRT uygulandı. Histopatolojik olarak 2 hastada Ewing sarkomu(ES), 1 hastada high grade osteosarkom ve 1 hastada Kondrosarkom (Grade 3) tanısı vardı. Primer yerleşim yeri dağılımı değerlendirildiğinde Ewing's sarkomlu hastalarda sırasıyla yerleşim yerleri humerus ve femur iken, diğer iki hastada asetabulum idi. Ewing sarkomlu hastalara EKRT sonrası adjuvant kemoterapi uygulandı. Sırasıyla 12 ve 46 aylık takiplerde nüks ya da metastaz saptanmadı. High grade osteosarkom tanılı hasta nüksüz takipte iken 6. Ayda takibi bıraktı (başka merkezde takip planlandı). High grade kondrosarkom tanılı hastada ise lokal nüks ile birlikte akciğer metastazları saptandı (13. ayda). Hastaya nüks rezeksiyonu yapıldı.

Tartışma:

Dört hastalık az sayıda uyguladığımız ekstrakorporeal radyoterapi çalışmamızın sonuçları, EKRT'nin, malign kemik tümörlerinin yönetiminde teknik olarak uygulanabilir olduğunu ve uygun lokal kontrol ve uygun kısa dönem sağkalım oranları sağladığını göstermektedir.



Resim: Ekstrakorporeal radyoterapi uyguladığımız sol asetabulum yerleşimli nüks osteosarkom

Multipl miyelomda proteozom inhibitörlerinin yeri

¹Didar Yanardağ Açık

1-SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği

Multipl miyelom (MM), tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Kür sağlanamayan bir hastalıktır (1).

İlk vaka 1844'de tanımlanmıştır ve bu hastaya tedavide ravent (kuzu kulağı bitkisi) verilmiştir. Portakal kabuğu infüzyonu uygulanmıştır (1,2). Daha sonra kinin, flebotomi denenmiştir. 1947'de Alwall, Üretan'ın (etil karbamat), multipl miyelomlu bir hastada serum globülünde azalma, hemoglobinde artış, proteinürinin kaybolması ve kemik iliği plazma hücrelerinde azalma sağladığını bildirdi. Üretan 15 yıldan fazla bir süre multipl myelomda standart tedavi olarak kullanıldı. 1958'de sarcolysin (melfalan) yararı keşfedildi. 1962'de prednizolon kullanıldı. 1969'da melfalan + prednizolonun (MP), melfalana göre 6 ay sağ kalım avantajı sağladığı gösterildi. 1974'de M-2 protokolü (karmustin, siklofosfamid, melfalan, vinkristin ve prednizon) tanıtıldı. 1998'de yapılan bir metaanalizde MP'nin diğer kombinasyonlardan daha üstün olduğu gösterildi ve onlarca yıldır miyelom tedavisinin temel dayanağı olarak kaldı. 1957'de kemik iliği transplantasyonu gündeme getirildi. 1994'de Talidomid'in antianjiojenik özelliği keşfedildi. 2003'de proteozom inhibitörü olan Bortezomib FDA onayı aldı. 2006'da ise lenalidomid FDA onayı ile kullanıma girdi (1).

Proteozom ubiquitin yolu:

Ubikitin proteazom yolu (UPP), ökaryotik hücrelerin çekirdeğinde ve sitoplazmasında protein katabolizması için temel mekanizmadır. Proteazom, multikatalitik proteazlardan oluşan büyük bir çoklu protein kompleksidir ve hücre içi proteinlerin parçalanmasından veya işlenmesinden sorumludur. Nuclear Factor kappa B (NF-κB) bir transkripsiyon faktörüdür, NF-κB'nin aktifleşmesi hücre canlılığını ve proliferasyonunu sağlar. Hücre sitoplazmasında NF-κB, IκB ile bağlı, inaktif halde bulunur. Hücre uyarı alınca IκB ubiquitinlenerek fosforlanır. Sitoplazmada protein degradasyonundan sorumlu proteozom kompleksleri (26S proteozom kompleksi) aktifleşmiş IκB'yi parçalayarak NF-κB'den ayırır. NF-κB serbest kalınca aktif bir transkripsiyon faktörü olarak hücre nükleusuna geçip DNA'ya bağlanarak, DNA'da canlılığı, proliferasyonu ve antiapoptotik ilişkili birçok genin ekspresyonunu uyarır (3).

MM hücrelerinde, büyük miktarlarda monoklonal protein üretilir ve salgılanır. Proteazom fonksiyonunu inhibe ederek, yanlış katlanmış veya katlanmamış proteinler, ER stresi olarak bilinen endoplazmik retikulumda (ER) birikir. ER stresi pro ve antiproliferatif sinyalleri aktive eder, hücre döngüsü düzenlemesini bozar, apoptotik yolları aktive eder ve nihayetinde hücre ölümü ile sonuçlanır (4,5).

PI'ler, inhibitör molekül IκB'yi stabilize ederek NF-κB aktivitesini baskılar ve transkripsiyon faktörü olarak işlev yapamaz, hücre çoğalması engellenir (6).

Proteozom inhibitörleri:

Bortezomib: Sınıfının ilk PI'ü olan bortezomib, 2003 yılında ABD gıda ve ilaç idaresi (FDA) tarafından onaylandı.

Carfilzomib: 2012 yılında ABD FDA tarafından onaylandı; RRMM hastalarının tedavisi için tek bir ajan olarak veya deksametazon (Kd) veya lenalidomid artı deksametazon (KRd) ile kombinasyon halinde endikedir.

Ixazomib: Oral olarak biyoyararlanabilen bir PI'dır. Ixazomib, 2015 yılında FDA tarafından onaylandı; RRMM'li hastaların tedavisi için lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde endikedir (1, 7).

Birçok çalışmada bortezomib kombinasyonlara eklenmiş, neredeyse tüm çalışmalarda cevap oranlarının arttığı ve ortalama sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (7). Çalışmalar tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Nakil için uygun MM hastalarında ilk basamak tedavisi için seçilmiş bortezomib içeren rejimler.

Çalışma	Faz	Hasta, n	ORR (CR)	Median PFS (ay)	Median OS (ay)
IFM2005-01(8) (VD vs VAD)	III	482	%75 vs %62,8 (≥nCR:14.8% vs. 6.4%)	36.0 vs. 20.7	81,4 vs. 77.4
DSMM-XI (9) (VCD)	II	414	%85,4 (%7,4)	35.3	NR
GIMEMA (10) (VTD vs. TD)	III	480	93% vs. 79% (≥nCR: 31% vs. 11%)	68% vs. 56% at 3-yr	86% vs. 84% at 3-yr
GEM05-MENOS65	III	386	85% vs. 64% vs. 75%	56.2 vs. 28.2 vs. 35.5	(not reported)
(11) (VTD vs. TD vs. CTx +V)			(≥nCR:35% vs. 14% vs. 21%)		
IFM2013-04 (12) (VTD vs. VCD)	III	340	>VGPR:66.3% vs. 56.2% (13% vs. 8.9%)	(not evaluated)	(not evaluated)
HOVON-65/GMMG-HD4 (13) (PAD vs. VAD)	III	744	78% vs. 77% (≥nCR: 31% vs. 15%)	36 vs. 27	78% vs. 70% at 3-yr
IFM2009 (14) (VRD ± ASCT)	III	700	99% vs. 97% (59% vs. 48%)	50 vs. 36	81% vs. 82% at 4-yr
CASSIOPEIA (15) (D-VTD vs. VTD)	III	1085	92.6% vs. 89.9% (sCR: 29% vs. 20%)	NR vs. NR	(not reported)

VD, bortezomib + dexamethasone; VCD, bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone; TD, thalidomide + dexamethasone; VTD, TD + Bortezomib; CTx + V, chemotherapy + bortezomib; PAD, doxorubicin + bortezomib + dexamethasone; VAD, vincristine + doxorubicin + dexamethasone; VRD, bortezomib + lenalidomide + dexamethasone; ASCT, autologous stem-cell transplantation; D-VTD, daratumumab + VTD; ORR, overall response rate; CR, complete response; nCR, near CR; sCR, stringent CR; VGPR, very good partial response; NR, not reached; PFS, progression-free survival; OS, overall survival.

Transplant için uygun olmayan MM hastalarında başlangıç tedavisi için bortezomib içeren rejimlerle yapılan çalışmalarda da genel yanıt oranlarında, median progresyonsuz sağkalımda ve toplam sağkalımda avantajlı olduğu gösterilmiştir (7). Bu çalışmalar tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Nakil için uygun olmayan MM hastalarında ilk tedavi için seçilmiş bortezomib içeren rejimler.

Çalışma	Faz	Hasta, n	ORR (CR)	Median PFS(ay)	Median OS(ay)
VISTA (16) (VMP vs. MP)	III	682	71% vs. 35% (30% vs. 4%)	TTP 24.0 vs. 16.6	56.4 vs. 43.1
ALCYONE (17) (D-VMP vs. VMP)	III	706	90.9% vs. 73.9% (42.6% vs. 24.4%)	36.4 vs. 18.1	NR vs. NR
SWOG-S0777 (18) (VRd vs. Rd)	III	525	82% vs. 72% (16% vs. 8%)	43 vs. 30	75 vs. 64
VRd Lite (19)	II	50	86% (≥VGPR 66%)	35.1	NR

MP, melphalan + prednisone; VMP, bortezomib + MP; D-VMP, daratumumab + VMP; Rd, lenalidomide + dexamethasone; VRd, bortezomib + Rd; ORR, overall response rate; CR, complete response; VGPR, very good partial response; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; OS, overall survival; NR, not reached.

Relaps/refrakter multipl miyelomda karfilzomib bazlı kombinasyonların etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (7). Çalışmalar tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Relaps/refrakter MM için seçilmiş karfilzomib veya ixazomib içeren rejimler.

Çalışma	Faz	Hasta, n	ORR (CR)	Median PFS (ay)	Median OS (ay)
ENDEAVOR (20) (Kd vs. Vd)	III	929	77% vs. 63%	18.7 vs. 9.4	47.6 vs. 40.0
A.R.R.O.W. (21) (weekly Kd vs. twice-weekly Kd)	III	478	62.9% vs. 40.8% (7.1% vs. 1.7%)	11.2 vs. 7.6	(not reported)
ASPIRE (22) (KRd vs. Rd)	III	525	82% vs. 72% (16% vs. 8%)	26.3 vs. 17.6	48.3 vs. 40.4
DKd (23)	Ib	85	84% (33%)	(74% and 66% at 12- and 18-months)	NR (82% at 17-months)
TOURMALINE-MM1(24) (IRd vs. Rd)	III	722	78% vs. 72% (12% vs. 7%)	20.6 vs. 14.7	NR vs. NR

Kd, carfilzomib + dexamethasone; Vd, bortezomib + dexamethasone; Rd, lenalidomide + dexamethasone; KRd, carfilzomib + Rd; DKd, daratumumab + Kd; IRd, ixazomib + Rd; ORR, overall response rate; CR, complete response; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; NR, not reached.

Kuzu kulağı ve portakal kabuğu ile başlayan MM tedavisi proteozom inhibitörleri, immunmodulator ajanlar, monoklonal antikorlar ve histon deasetilaz inhibitörleri ile gelişmeye devam ediyor.

Tüm gelişmelere rağmen 177 yıllık bir süre sonrasında da multipl miyelom hala tedavi edilebilir bir hastalık değildir.

Kaynaklar

- 1- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood. 2008 Mar 15;111(6):2962-72. doi: 10.1182/blood-2007-10-078022.
- 2- Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium with cases. Med Chir Trans Lond. 1844;27:435-461.
- 3- Budenholzer L, Cheng CL, Li Y, Hochstrasser M. Proteasome Structure and Assembly. J Mol Biol. 2017 Nov 10;429(22):3500-3524.
- 4- Adams J. The proteasome: A suitable antineoplastic target. Nat. Rev. Cancer. 2004;4:349-360.

- 5- Niewerth D., Jansen G., Assaraf Y.G., Zweegman S., Kaspers G.J.L., Cloos J. Molecular basis of resistance to proteasome inhibitors in hematological malignancies. *Drug Resist. Updat.* 2015;18:18–35.
- 6- Hideshima T., Richardson P., Chauhan D., Palombella V.J., Elliott P.J., Adams J., Anderson K.C. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res.* 2001;61:3071–3076.
- 7- Shigeki Ito. Proteasome Inhibitors for the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers (Basel).* 2020 Feb; 12(2): 265.
- 8- Harousseau J.L., Attal M., Avet-Loiseau H., Marit G., Caillot D., Mohty M., Lenain P., Hulin C., Facon T., Casa-ssus P., et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:4621–4629.
- 9- Einsele H., Engelhardt M., Tapprich C., Müller J., Liebisch P., Langer C., Kropff M., Mügge L.O., Jung W., Wolf H.H., et al. Phase II study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone as induction therapy in multiple myeloma: DSMM XI trial. *Br. J. Haematol.* 2017;179:586–597.
- 10- Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F., Petrucci M.T., Pantani L., Galli M., Di Raimondo F., Crippa C., Zamagni E., Palumbo A., et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A randomized phase 3 study. *Lancet.* 2010;376:2075–2085.
- 11- Rosiñol L., Oriol A., Teruel A.I., Hernández D., López-Jiménez J., de la Rubia J., Granell M., Besalduch J., Palomera L., González Y., et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: Randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012;120:1589–1596.
- 12- Moreau P., Hulin C., Macro M., Caillot D., Chaletteix C., Roussel M., Garderet L., Royer B., Brechignac S., Tiab M., et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: Results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016;127:2569–2574.
- 13- Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G., van der Holt B., El Jarari L., Bertsch U., Salvender H., Zweegman S., Vellenga E., Broyl A., Blau I.W., et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:2946–2955.
- 14- Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C., Leleu X., Caillot D., Escoffre M., Arnulf B., Macro M., Belhadj K., Garderet L., et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1311–1320.
- 15- Moreau P., Attal M., Hulin C., Arnulf B., Belhadj K., Benboubker L., Béné M.C., Broijl A., Caillon H., Caillot D., et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (Cassiopeia): A randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394:29–38.
- 16- San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K., Dimopoulos M.A., Shpilberg O., Kropff M., Spicka I., Petrucci M.T., Palumbo A., Samoilova O.S., et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:906–917.
- 17- Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M., Suzuki K., Jakubowiak A., Knop S., Doyen C., Lucio P., Nagy Z., Kaplan P., et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:518–528.

- 18- Durie B.G.M., Hoering A., Abidi M.H., Rajkumar S.V., Epstein J., Kahanic S.P., Thakuri M., Reu F., Reynolds C.M., Sexton R., et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): A randomized, open-label, phase 3 trial SWOG S0777. *Lancet*. 2017;389:519–527.
- 19- O'Donnell E.K., Laubach J.P., Yee A.J., Chen T., Huff C.A., Basile F.G., Wade P.M., Paba-Prada C.E., Ghobrial I.M., Schlossman R.L., et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br. J. Haematol*. 2018;182:222–230.
- 20- Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A., Joshua D., Pour L., Hájek R., Facon T., Ludwig H., Oriol A., Goldschmidt H., et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (endeavor): A randomized phase 3, open-label, multicenter study. *Lancet Oncol*. 2016;17:27–38.
- 21- Moreau P., Mateos M.V., Berenson J.R., Weisel K., Lazzaro A., Song K., Dimopoulos M.A., Huang M., Zahlten-Kumeli A., Stewart A.K. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): Interim analysis results of a randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:953–964.
- 22- Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Masszi T., Špička I., Oriol A., Hájek R., Rosiñol L., Siegel D.S., Mihaylov G.G., et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:142–152.
- 23- Chari A., Martinez-Lopez J., Mateos M.V., Bladé J., Benboubker L., Oriol A., Arnulf B., Rodriguez-Otero P., Pineiro L., Jakubowiak A., et al. Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2019;134:421–431.
- 24- Moreau P., Masszi T., Grzasko N., Bahlis N.J., Hansson M., Pour L., Sandhu I., Ganly P., Baker B.W., Jackson S.R., et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2016;374:1621–1634. doi: 10.1056/NEJMoa1516282.

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Histolojik Alt Tiplere Göre Tedavi

Dr. Jale Yıldız

1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada (Dbbhl) Epidemiyoloji Ve Tanı

DBBHL, nonhodgkin lenfomaların (NHL) en sık görülen tipi olup tüm B hücreli lenfomaların yaklaşık %30 nu oluşturmaktadır. Denovo olarak gelişebildiği gibi indolen lenfomalardan (KLL, MZL..) da transforme olabilir. Sıklığı 3,8/100000 dir. İnsidansı yaşla birlikte artmakta olup median görülme yaşı 64 tür. Aile öyküsü, otoimmün hastalık, HIV, HCV, EBV, HHV8 enfeksiyonları, solid organ transplantasyonu olası risk faktörleri olarak suçlanmaktadır. Tanı için eksizyonel lenf nodu biyopsisi tercih edilmeli, deneyimli hematopatolog tarafından değerlendirme yapılmalıdır. Hücre kökeninin belirlenmesi prognoz ve tedavi açısından önemlidir. Gen ekspresyon profili ve immünohistokimyasal boyama bu amaçla kullanılan iki yöntemdir.

2. DBBHL Sınıflaması

DBBHL köken aldığı hücreye göre iki sınıfa ayrılır. Bunlar germinal merkez kaynaklı B hücreli lenfoma (GBC tipi), germinal merkez dışı yani aktive B hücre tipi lenfoma(ABC tipi) 2000 li yılların başında Alizadeh ve arkadaşlarının gen ekspresyon profili ile DBBHL yı GBC ve ABC tipi diye iki gruba ayırarak yaptıkları çalışmada GBC tipinde genel sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadan sonraki çalışmalar yeni tedavilere yoğunlaşmıştır. Son olarak Dünya Sağlık Örgütü de 2016 yılında yaptığı lenfoma sınıflamasında bu faktörleri göze alarak DBBHL, NOS grubunu GBC ve ABC tipi diye ikiye ayırmıştır.

3. Histolojik Alt Tiplere Göre Tedavi

3.A. Erken Evre Hastalık Tedavisi

Erken evre hastalık Ann Arbor sınıflamasına göre evre 1 ve 2 hastalık olup tüm DBBHL ların % 30u oluşturmaktadır.

Erken evre hastalıkta standart tedavi günümüzde 3 kür R-CHOP sonrası tutulu alan radyoterapisidir. Fakat uzun dönemde görülen radyoterapiye sekonder maligniteler radyoterapinin mutlak gerekliliğinin sorgulanmasına yol açmış, bu yönde pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri Poeschel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma olup bu çalışmada; erken evre nonbulky hastalıkta 4R-CHOP+2R tedavisi 6R-CHOP ile karşılaştırılmış 4R-CHOP+2R tedavisinin 6R-CHOP dan daha etkisiz olmadığı (noninferior) gösterilmiştir. Lamy ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada nonbulky hastalıkta 4-6 R-CHOP 14 ile 4-6 R-CHOP 14+ RT (40 GY) karşılaştırılmış RT siz kolun noninferior olmadığı gösterilmiştir. Erken evre ileri yaş hastalarda yapılan bir database analizinde 3-4 R-CHOP + RT ile 6-8 R-CHOP kıyaslanmış her iki kolda da genel sağkalımların benzer olduğu tespit edilmiştir. Erken evre bulky hastalıkta yapılan RICOVER-nORTH çalışmasında ise tedaviye RT eklenmesiyle EFS, PFS ve OS de iyileşme tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmalara dayanılarak erken evre nonbulky hastalıkta NCCN klavuzuna göre 3R-CHOP+RT kategori 1 düzeyinde öneri olup 6R-CHOP+/-RT, 4 R-CHOP, 4 R-CHOP+2R kategori 2a düzeyinde önerilen tedavilerdir. Erken evre bulky hastalık ise ileri evre hastalık gibi kabul edilerek 6R-CHOP+RT önerilmiştir.

3.B. İleri Evre Hastalık Tedavisi

GELA grubunun ileri yaş hastalarda yaptığı LNH98-5 çalışması ve gençlerde yapılan MINT çalışması ile ileri evre hastalıkta 6-8 R-CHOP tedavisi standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Ancak tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi açısından pek çok çalışma yapılmaya devam etmiştir. Bunlardan bir kaç tanesi şöyle özetlenebilir. Doz yoğunluğunu artırılmasının tedaviye katkısı olabilir mi düşüncesi ile yapılan bir çalışmada R-CHOP21 ile R-CHOP14 kıyaslanmış; hem PFS hem OS de farklılık tespit edilmemiştir. LNH03-2B çalışmasında 4 kür R-ACVBP ile 8 kür R-CHOP 21 karşılaştırılmış medyan 44 aylık izlem sonucu hem PFS hem de OS; ACVP kolunda üstün bulunmuştur. Ancak bu kolda grade 3-4 hematolojik toksite ve febril nötropeni de daha yüksek oranda görülmüştür. Bir başka doz yoğun tedavi olan DA-R-EPOCH da R-CHOP ile karşılaştırılmış ancak bu çalışmada iki kol arasında bir fark bulunmamıştır. Hedefe yönelik olarak kullanılan monoklonal antikor rituksimab ile obinotuzumabın karşılaştırıldığı 1418 DBBHL hastasını içeren bir çalışmada (G-CHOP vs R-CHOP) 29 aylık medyan izlem sonucu her iki kol arasında farklılık bulunmamıştır.

R-CHOP'ın farklı genetik ve moleküler subtiplerdeki etkinliğinin değerlendirildiği 344 hasta (%51 i erken evre) içeren bir çalışmada GCB tipinde; PFS %73, DSS %82, OS%78 ABC tipinde; PFS %48, DSS %61, OS%56 olarak tespit edilmiştir. Bu farklı sonuçların görülmesinin temel nedeni her iki hastalık subtipinin farklı onkojenik mekanizmalarla ortaya çıkmasıdır. Özellikle ABC tipte kronik B hücre yolağı sinyallenmesi ve NF- κ B aktivasyonu bunların inhibe edilmesine yönelik tedavileri gündeme getirmiştir. ABC tipi hastalıkta yapılan çalışmaların bazıları şunlardır. Faz 2 REAL 07 çalışmasında öncesinde tedavi almamış ileri yaş hastalarda R-CHOP tedavisinde lenalidomid eklenmesinin hem güvenilir hem de etkin olduğu tespit edilmiş olsa da sonuçları çok yakın zamanda açıklanan faz 3 ROBUST çalışmasında primer sonlanım noktası olan PFS'de fark saptanmamıştır. Ancak grad 3-4 hematolojik yan etkiler R2-CHOP (lenalidomid+R-CHOP) kolunda daha fazla görülmüştür. Bir oral bruton tirozin kinaz enzim inhibitörü olan ibrutinib (560 mg/gün) standart tedaviye eklendiği 838 hastalık bir çalışmada ibrutinib kolunda primer sonlanım noktası olan olaysız sağkalımda fark gösterilememiştir. Ancak aynı çalışmanın alt grup analizinde ibrutinibin 60 yaş altında EFS ve OS de üstün olduğu, 60 yaş altında oldukça toksik ve detritmental olduğu tespit edilmiştir. Özellikle 60 yaş altındaki hastalarda ibrutinib çalışmasına ihtiyaç vardır. Bir reversible proteozom inhibitörü olan bortezomibin 164 hasta içeren çalışmasında, bortezomib+R-CAP (vinkristinsiz) ile R-CHOP karşılaştırılmış genel yanıt oranında, PFS ve OS de fark saptanmamıştır. Bir başka faz 2 çalışmada da 6R-CHOP + Bortezomib ile 6R-CHOP karşılaştırılmış genel yanıt oranı, PFS ve OS de fark saptanmamıştır.

İleri evre hastalıkta upfront naklin önemi de tartışılmaya devam eden bir konudur. GELA grubunun prirituksimab dönemde yaptığı bir çalışmada IPI skoru orta-yüksek veya yüksek 236 hastalık bir çalışmada 1.CR sonrası konsolidasyon amaçlı YDT/OKHN ile KT karşılaştırılmış, 8 yıllık genel sağkalım nakil kolunda üstün bulunmuştur. 253 hasta içeren SWOG 9704 çalışmasında IPI orta-yüksek veya yüksek olan hastalara 5 R-CHOP/CHOP sonrası 1.CR'da YDT/OKHN ile 3R-CHOP kıyaslanmış 2 yıllık genel sağkalım yüksek riskli grupta nakil kolu lehine üstün bulunmuştur. 2019 yılında yayınlanan bir metaanalizde (1173 hasta – 4 çalışma) DBBHL'da yüksek riskli hasta grupları da dahil olmak üzere upfront YDT/OKHN'nin faydasının olmadığı gösterilmiştir.

Tüm bu çalışmalara dayanılarak NCCN klavuzuna göre 6R-CHOP tedavisi halen standart tedavi olup tedaviye başka molekül eklenmesi ya da upfront naklin faydası henüz kanıta dayalı olarak net gösterilememiştir.

3.C. Relaps/Refrakter Hastalık Tedavisi

R-CHOP ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %10-15 i primer refrakter olup %20-25'inde de ilk 2 yıl içerisinde nüks görülmektedir. Kurtarma tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda prognoz kötü olup sağkalım yaklaşık 6 ay civarındadır. Relaps veya refrakter hastalıkta kurtarma tedavisini takiben nakle uygun hastalarda OKHN standart tedavidir.

Rituksimab öncesi dönemde yapılan PARMA çalışmasında salvage tedavi sonrası okhn yapılan hastalarda hem olaysız sağkalımda hem de genel sağkalımda artış tespit edilmiştir.

Salvage rejimleri karşılaştırma amaçlı yapılan çalışmalardan biri olan CORAL çalışmasında R-ICE ve R-DHAP karşılaştırılmış, 2 grup arasında yanıt farkı tespit edilmemiştir. Ancak subgrup analizinde germinal merkez kaynaklı olanlarda DHAP la yanıt oranları daha iyi bulunmuştur. Salvage rejimlerden GDP ve DHAP in karşılaştırıldığı bir çalışma da LY12 çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonucunda her iki kolda yanıt farkı ve transplantasyona gidişte fark tespit edilmemiş olup toksiste açısından GDP üstün bulunmuştur.

Sonuç olarak hastaların yaklaşık% 50'si ilk kurtarma tedavisine yanıt vermekte olup ardından uygulanan OKHN ile % 25-35 aralığında bir hastada kür sağlanmaktadır. Salvage tedavi merkez ve klinisyenlerin tecrübesine göre seçilebilir. Bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur.

OKHN ne uygun olmayan relaps/refrakter hastalarda tedavi seçenekleri arasında R-GemOx, Polatuzumab + Bendamustin + rituksimab, CEEP, CEOP, R-GDP, DA-R-EPOCH, Tafasitamab+lenalidomid, ibrutinib (non-germinallerde), Lenalidomid (non-germinallerde) bulunur. Bu tedavilerden Polatuzumab + Bendamustin + rituksimab kombinasyonunun faz 2 çalışmasında hem PFS hem de OS avantajı gösterilmiş olup son zamanlarda en gündemde olan tedavidir. NCCN klavuzuna göre kategori 2a öneridir. Kurtarma tedavilerine yanıtsız veya OKHT sonrası relaps olgularda; CAR-T hücreleri ile hücresel tedavi, Selinexor, AKHN, Klinik çalışmalar, Destek tedavileri denenebilir.

Primeri Bilinmeyen Metastatik Boyun Kitlelerine Yaklaşım Oturumu

Dr. Arzubetül Duran

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Baş Ve Boyun Cerrahisi Kliniği

Baş Boyun Cerrahisi Açısından Tedavi Yaklaşımları

1. Giriş:

Primeri Bilinmeyen Baş – Boyun Kanseri (BBK), tüm BBK içinde %1,5 – 5 oranında görülmektedir (1). Başvurudan itibaren tanısız anlamda zorlayıcı olan bu tümörler, tüm BBK hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olmayı gerektirir. Az görülmesi nedeniyle primeri bilinmeyen BBK hakkında prospektif çalışmalar planlanamamaktadır. Bilindiği üzere en son 2017 yılında değişen American Joint Comitee on Cancer (AJCC) sınıflaması, primeri bilinmeyen BBK sınıflandırmasında da köklü değişikliklere neden olmuştur (2). Tetkikler sırasında metastatik lenf nodunda Epstein-Barr Virus (EBV) ile ilgili bulgular olması, primerin Nazofarenks karsinomu olarak kabul edilmesine, Human papilloma Virus (HPV) ile ilgili bulgular olması primerin Orofarenks karsinomu olarak kabul edilmesine yol açacak şekilde AJCC sınıflaması değişmiştir.

2. Human Papilloma Virus ve Primeri Bilinmeyen Baş – Boyun Kanseri Tedavisi

Bilindiği gibi HPV'ye bağlı Skuamöz Hücreli Karsinomlar (SCC) diğer SCC göre daha az agresif seyretmektedir. Özellikle Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda, primeri bilinmeyen BBK nedeniyle başvuran olgularda yapılan ileri tetkiklerde primerin %80'e varan oranda orofarenkste saptandığı ve bunlarında yaklaşık %90'ının HPV (+) olduğu bildirilmektedir (3). Bu nedenle primeri bilinmeyen BBK tedavisinde daha az agresif yaklaşımların seçilmesini kasteden tedavi deintensifikasyonu veya deeskalasyonu lehine çalışmalar yapılmaktadır. Ancak sadece BBK değil tüm Kulak Burun Boğaz Hastalıkları pratiğinde HPV pozitiflik oranının coğrafi açıdan farklılık gösterdiği bilinmektedir. HPV pozitiflik oranı ile ilgili olarak her coğrafyada net veri yoktur. Fransa'da kısıtlı sayıda hastanede yapılan bir çalışmada orofarenks kanserlerinde HPV pozitiflik oranı %27 olarak bildirilmiştir (4). Ayrıca ülkemize ait net veriler de bulunmamaktadır. 2016 yılına ait "Türkiye Kanser İstatistikleri"nde, HPV ile ilişkili tüm kanserlerin birleşik hızı sunulmuştur (5). Bu nedenle Kıta Avrupası'nda olduğu gibi ülkemizde de özellikle HPV negatif olgularda tedavi basamağını azaltma yaklaşımı uygun bulunmamaktadır (6).

3. Primeri Bilinmeyen Baş Boyun Kanseri Olarak Malign Melanoma Yaklaşım

Bilindiği gibi primeri bilinmeyen BBK yaklaşımda kutup yıldızı mahiyetinde yol gösterici olan yöntemin ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) olduğu söylenebilir. Anamnez ve muayene ile primer odakla ilgili bulgu elde edilemeyen ve İİAB sonucu malign melanom olarak bildirilen olgularda yaklaşım, diğer tümörlerden farklı olması nedeniyle ayrıca aktarılacaktır. Bilindiği gibi mukozal malign melanomlar evrelemede doğrudan Evre III olarak kabul edilir (7). Benzer şekilde baş ve boyun derisi malign melanomlarında da, primeri bulunamadığı için T evresi 0 olmakla birlikte, boyuna metastatik olması nedeniyle evreleme III. aşamadan başlar (8). Sonuç olarak bulunamayan primer ister mukozal malign melanom ister deri malign melanomu olsun, tedavide ilk aşama rezektabilite durumuna göre boyun diseksiyonu olacaktır. İhtiyaca göre boyun diseksiyonları genişletilmiş olarak uygulanabilir. Cerrahi sonrası tedavileri belirleyen ise öncelikle yüksek risk getiren özelliklerin bulunması ve BRAF mutasyonu sonuçlarıdır.

4. Yeni Tanı ve "Tedavi" Yaklaşımlarından Dil Kökü Mukozal Rezeksiyonu

Primeri aramaya yönelik yapılan çalışmalarda İİAB sonucunda SCC, adenokarsinom, andiferansiye/anaplastik tümör saptanan olgularda immunohistokimyasal çalışmalarla da ipucu bulunamazsa genel anestezi altında değerlendirmeler yapılması önerilir (7). Bu değerlendirmeler genel anestezi altında endoskopi, palpasyon, tonsillektomi (unilateral veya bilateral), lingual tonsillektomi, bronkoskopi, özefagoskopi ve şüpheli alanlardan biyopsiler yapılmasını içerir. Üst seviye olarak tanımlanan Level I, II veya III'te lokalize kitlelerin değerlendirilmesi için özellikle son yıllarda daha sık uygulanan lingual tonsillektomiden ayrıca söz etmek uygun olacaktır. Bu teknik aslında dil kökündeki lenfoepitelyal dokunun rezeksiyonu içerir.

Dil kökündeki lenfoid dokulara yerleşmiş mikroskobik tümörlerin tanılanması amaçlanır. Lingual tonsillektomi hem transoral robotik cerrahi (TORS) hem de lazer asiste cerrahi ile yapılabilir. İşlem sonrasında akut dönemde solunum yolunu tehlikeye atacak doku ödemi riski, geç dönemde orofarengeal stenoz riski nedeniyle metastatik boyun kitlesinin olduğu tarafa unilateral yapılması uygun görülür. Aynı seansta unilateral veya bilateral tonsillektomi de uygulanması primeri bulma olasılığını artırır (9). Lingual tonsillektomiyi, primeri bilinmeyen BBK tedavisi ile ilişkilendiren konu, daha fazla primerin saptanması ve bunların HPV ile ilişkisi olması nedeniyle tedavi de-eskalasyonu sağlaması olarak bildirilmiştir (10). Bu konuyu tedavi kılavuzları ile ilişkilendiren bir başka çalışmada ise lingual tonsillektomi aşamasına kadar boyundaki metastatik kitlenin primeri saptanamayan 35 olgunun 26'sında (%74.3) primerin saptandığı bildirilmiştir. Bu olguların neredeyse yarısında ise tümörün lateralize edilebilmiş olması ve mukozal alanın saptanmış olması sonucunda karşı boyuna radyoterapi (RT) uygulanmamış veya daha dar mukozal alanlara RT uygulanmıştır (11). Radyoterapi toksisitesinin uzun dönemde yaşam kalitesi üzerine etkisi düşünüldüğünde bu tekniğin yaygınlaşması hastalar açısından olumlu olacaktır.

5. Primeri Bilinmeyen Boyun Skuamöz hücreli Karsinomuna Cerrahi Açından Yaklaşım

Daha önce ayrıntılı bilgi verilen tüm tanısal yöntemlere rağmen primeri bulunamayan BBK tedavisi için lokalizasyon, büyüklük ve ekstrasnodüler yayılım varlığına göre farklı tedavi yöntemleri mevcuttur. Üst boyunda yerleşmiş İİAB adenokarsinom olarak bildirilmiş Tiroglobulin ve kalsitonin negatif kitleler öncelikle tükürük bezi adenokarsinomu olasılığı nedeniyle boyun diseksiyonu ve gerekirse parotidektomi ile tedavi edilmektedir. Ameliyat materyalinin patolojik incelemesi sonucunda RT veya kemoterapi (KT) gibi ek tedavilerin gerekliliği değerlendirilecektir. Daha aşağı bölgede yerleşen adenokarsinomlar için ise klavikula altı primer araştırması tekrar yapıldıktan sonra yine boyun diseksiyonu yapılması uygun yaklaşımdır (7). Patoloji sonucuna göre adjuvan tedaviler uygulanabilir.

Az diferansiye veya non keratinize skuamöz karsinomu, tiroid dışı anaplastik karsinomu veya skuamöz hücreli karsinomda ise klinik evrelemeye göre tedavi seçimi yapılır.

Tek lenf nodunda 3 cm'den küçük tümörlerde, ekstrasnodal yayılımın klinik bulguları olan deri tutulumu, kaslara veya vasküler yapılara fiksasyon, sinir invazyonunun klinik bulguları gibi bulgular yoksa; kılavuzlarda öne çıkan tedavi boyun diseksiyonudur (7,12). Boyun diseksiyonunun alternatifleri olarak RT kılavuzlarda yer almakla birlikte kanıt düzeyi daha düşüktür.

Daha büyük, bilateral veya ekstrasnodal yayılım bulguları olan kitleler içinse cerrahi dışı tedavilerin öncelenebildiği görülmektedir. Ancak bu olgularda multidisipliner konseyler sonucu olguya göre karar verilmesi daha uygun bulunmaktadır. Bu olgular için indüksiyon KT önerilmemektedir. Primeri bilinmeyen BBK için cerrahi demek boyun diseksiyonu demektir. Boyun diseksiyonları çıkarılan yapılar ve lenf nodu seviyelerine göre kapsamlı veya selektif olarak sınıflandırılır. Kapsamlı bir boyun diseksiyonunda boynun I ila V. seviyelerindeki lenf nodu içeren yağlı gözeli dokular çıkarılırken sternokleidomastoid kas, juguler ven ve XI. Kranial sinir duruma göre spesimene dahil edilebilir veya üçü de korunabilir. Selektif boyun diseksiyonlarında ise bu üç yapı korunarak ilgili boyun seviyeleri disseke edilir. Klinik sınıflamada N1 olarak kabul edilen primeri bilinmeyen BBK için kılavuzlarda önerilen seviye IIA-III-IV bölge selektif diseksiyonudur (12). Bu seviyeler orofarenks karsinomunda yapılan minimum boyun diseksiyonu seviyeleridir. Kitlenin yerleşimi ve olgunun özelliklerine göre başka bölgeler de diseksiyon materyaline eklenebilir. Genel olarak BBK cerrahisinde rezektabilite ek morbidite veya fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Bazı durumlarda rezeksiyonun kesin kontrendikasyonundan bahsedilemez, olguya göre değerlendirme yapılır. Örneğin deri tutulumu veya rezektabl pterigoid kas/derin fasya/mediastinal yapı bu şekilde değerlendirilir. Ancak klinik olarak veya preoperatif tetkiklerde kafa tabanı tutulumu, foramen ovale genişlemesi gibi durumlarda veya konumuz olan boyunda internal/ortak karotis arter tutulumlarında kitlenin rezektabil olmadığı varsayılır

Boyun diseksiyonu yapılmış olan bir olgunun evrelemesi artık patolojik sınıflamaya göre yapılacaktır. Burada yine ekstrasnodal yayılım (ENE) tedavi açısından önem arz eder. Minör (≤ 2 mm) veya majör (> 2 mm) olması ENE pozitifliğini etkilemez.

Patolojik evresi de N1 olarak saptanan kitleler için yakın takip veya HPV/EBV durumu, tümör boyutuna göre adjuvan RT seçenekleri mevcuttur. Ameliyat materyalinin incelenmesi sonucu daha büyük ama ENE negatif N2 veya N3 kitlelerde adjuvan RT önerilmektedir. Kemoradyoterapi (KRT) ise daha düşük kanıt düzeyine sahip

Uygun olmayan hastalarda sadece RT uygulaması mevcuttur. Cerrahi (boyun diseksiyonu), RT ve KT tedavilerinin tamamının bir olguya uygulanması anlamında kullanılan trimodalite tedavinin hem toksisiteler açısından hem de elde tedavi seçeneği kalması açısından ilk baştan uygun bulunması görüşü mevcuttur. Ancak multidisipliner konseyler ile olgu bazında karar verilen olguların değerlendirildiği bir çalışmada ilk tedavi olarak boyun diseksiyonu yapıp ardından adjuvan tedaviler (RT veya KRT) uygulandığında, toksisiteler açısından sadece RT veya KRT uygulanan olgular ile aralarında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (13). Aynı çalışmaya göre önden boyun diseksiyonu yapmak lokal ve bölgesel kontrol açısından daha faydalıdır, ancak sağ kalım açısından anlamlı fark oluşturmamaktadır. Bir Avrupa kılavuzuna göre ise boyun diseksiyonu sonrası KRT veya KRT sonrası planlı boyun diseksiyonu kararını multidisipliner konseyde tartışılmalıdır (14). Trimodalite yaklaşımdan ayrıca bir çekince belirtilmemiştir.

6. Diğer Nadir Görülen Primeri Bilinmeyen Boyun Metastazlarına Cerrahi Açısından Yaklaşım

Primeri bulunamayan, subklavikuler metastazı olmayan rezektabl malign lenfadenopatilerde, ancak ameliyata boyun diseksiyonu ile devam edecek şekilde yapılan açık biyopsinin frozen sonucuna göre bazı nadir karsinomlar saptanabilir.

Seviye I, II veya III'te yukarıda sayılan şartlarda yapılan açık biyopside adenokarsinom saptanması, tükürük bezi tümörü olarak değerlendirilir. Bu tümörler boyuna metastatik olamsı nedeniyle yüksek grade olarak değerlendirilir, yani radyorezistandırlar. Bu durumda boyun diseksiyonu yapılarak materyale submandibuler ve sublingual bezler de eklenir. Ameliyat esnasında aksesuar bez açısından gerekirse endoskopik muayeneler yapılır. Tüm bunlara rağmen primer saptanamazsa başka bir seansta parotidektomi yapılır.

Aynı koşullar altında yapılan biyopside nöroendokrin tümör bildirilirse boyun diseksiyonuna devam edilir. Patoloji sonucuna göre adjuvan tedavi verilebilir. Merkel hücreli karsinomu ise takiplerde dermatolojik inceleme yapılmalıdır.

Andiferansiye karsinomlarda tedavi EBV durumuna göre seçilir. EBV negatif ise tedavi SCC gibi devam edilir (7). Epitelyal olmayan andiferansiye tiroid karsinomu, anaplastik tiroid kanseri olarak adlandırılır. Evrelemesi doğrudan evre IV olarak başlar. Genelde ilerlemiş hastalık ile başvuran olgularda tümör rezektabl ise total tiroidektomi ve bilateral boyun diseksiyonu sonrası RT veya KRT uygulanır (15). Bu olgular baş boyun cerrahisinin palyatif yönü açısından önemlidir.

7. Prognoz

Primeri bilinmeyen BBK prognozunda beş yıllık sağ kalımı %50 olarak bildiren çalışmalar olduğu gibi, üç yıllık sağ kalımı %80,3 (n=232) olarak bildiren daha yeni çalışmalar da mevcuttur (16). İleri evre hastalıkta multimodalite ile daha yüksek sağ kalım oranları bildirilmektedir.

8. Özet:

Primeri bilinmeyen baş boyun kanserlerinde uygun değerlendirme ve tedavi ile kür mümkündür. Takip esnasında az sayıda olguda primer ortaya çıkabilir, bu durumda daha kötü prognoz beklenmektedir. Boyun diseksiyonu olguya göre RT veya sistemik tedavi sonrasında da yapılabilir. Terapötik deeskalasyon tedavi toksisiteleri açısından önemli olmakla birlikte HPV negatif olan primeri bilinmeyen BBK olguları için uygun değildir.

9. Kaynaklar

- 1.Ota I, Kitahara T. Cancer of unknown primary in the head and neck: Diagnosis and treatment. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Feb;48(1):23–31.
- 2.Saltman BE, Yom SS. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary [Internet]. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. Available from: https://www.uptodate.com/contents/head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-of-unknown-primary?topicRef=3393&source=related_link#H1714853
- 3.Motz K, Qualliotine J, Rettig E, Richmon J, Eisele D, Fakhry C. Changes in Unknown Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck at Initial Presentation in the Era of Human Papillomavirus. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142:223–8.
- 4.Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study - PubMed. [cited 2021 Mar 11]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28351578/>
- 5.T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri 2016 [Internet]. [cited 2019 Nov 1]. Available from: [http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/article/8653/Ana%20Rapor%202016%20\(v01.2\).pdf](http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/article/8653/Ana%20Rapor%202016%20(v01.2).pdf).
- 6.Kennel T, Garrel R, Costes V, Boisselier P, Crampette L, Favier V. Head and neck carcinoma of unknown primary. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019 Jun;136(3):185–92.
- 7.Head and Neck Cancers, NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site, 8th Edition. 2017.
- 8.Melanoma, NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site, 8th Edition. 2017.
- 9.Müller von der Grün J, Tahtali A, Ghanaati S, Rödel C, Balermipas P. Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site – current status and challenges. *Radiat Oncol Lond Engl* [Internet]. 2017 May 10 [cited 2021 Mar 11];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5424363/>
- 10.van Weert S, Rijken JA, Plantone F, Bloemena E, Vergeer MR, Lissenberg- Witte BI, et al. A systematic review on Transoral robotic surgery (TORS) for carcinoma of unknown primary origin: Has tongue base mucosectomy become indispensable? *Clin Otolaryngol* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Mar 18];45(5):732–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7496155/>
- 11.Patel SA, Parvathaneni A, Parvathaneni U, Houlton JJ, Karni RJ, Liao JJ, et al. Post-operative therapy following transoral robotic surgery for unknown primary cancers of the head and neck. *Oral Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Mar 28];72:150–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837517302105>
- 12.Maghani E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J, et al. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2021 Mar 28];38(22):2570–96. Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.0027>
13. Amsbaugh MJ, Yusuf M, Gaskins J, Silverman C, Potts K, Bumpous J, et al. Neck dissection for unknown cancer of the head and neck in the era of chemoradiation. *Am J Otolaryngol*. 2017 Oct;38(5):588–92.
- 14.Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, Bhide S, Simo R. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2016 May [cited 2021 Mar 11];130(Suppl 2):S170–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873921/>
- 15.Thyroid Carcinoma, Head and Neck Cancers, NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site, 8th Edition. 2017.
- 16.Cheraghilou S, Torabi SJ, Husain ZA, Otremba MD, Osborn HA, Mehra S, et al. HPV status in unknown primary head and neck cancer: Prognosis and treatment outcomes. *The Laryngoscope* [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 11];129(3):684–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.27475>

Kök Hücre Naklinde Kullanılan Güncel Hazırlama Rejimleri

Dr.Semih Başcı

SBÜ Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Hazırlama Rejimi

Otolog ve allogeneik kök hücre öncesinde kullanılan kimyasal ve fiziksel ajanların kombinasyonudur

Hazırlık Rejiminin Amaçları

İlk amaçlardan biri kemik iliği ve/veya solid organ malignitesinin yüksek doz kemoterapi ile eradikasyonu, alıcının immün sistemini baskılamak suretiyle vericinin yabancı kök hücrelerinin reddinin engellenmesi, verilen kök hücrelerin Kİ yerleşmesi için yer açılması = Homing (yerleşme) ve graft lösemi etkisi (GVL) etkisi yaratılması olarak özetlenebilir. Hazırlık rejimi, erken mortalitenin ana sebebidir aynı zamanda uzun dönem hastalık kontrolü ve kürün belirleyicisidir. Hazırlık rejimi uygulamasında hatalar ciddi ve hatta fatal sonuçlanabilir.

1) Hastalık eradikasyonu

Hazırlama rejiminin en önemli amacı uzun dönem hastalık kontrolü sağlamasıdır. Bu malign hastalıklarda ana amaçtır fakat hiperplastik Kİ (Ör: talasemi) ile karakterize hastalıklarda da hayati öneme sahiptir.

2) İmmüsupresyon

Alıcı immün hücreleri tarafından verici hücrelerinin reddini önlemek için gereklidir. İmmüsupresyon ihtiyacı major HLA uyumsuzluğunun artması ile artmaktadır. Alıcı minör HLA antijenlerine önceden duyarlı ise örneğin AKHN öncesi çok sayıda kan ürünü transfüzyonu gibi rejeksiyon riski artmaktadır.

3) Boşluk oluşturmak

İmmatür progenitör hücreler Kİ stroması içinde gerekli proliferasyon ve diferansiasyon desteği elde etmek için nişlerde otururlar. Bu teoriye göre alıcı kök hücreleri hazırlık rejiminin yardımıyla eradike edilir (bu nişlere verici kök hücrelerin ulaşması ve engraftmanın oluşması için).Boş kemik iliğinde (Dolu Kİ göre) RIC KHN sonrası engraftman daha hızlıdır.

İdeal Hazırlık Rejimi

İlgili tümörde etkin olmalı (Myeloablatif), immünosüpresif olmalı, doz/cevap eğrileri dik olmalı (dik yanıt eğrisi), rejimde kullanılan ilaçların toksisiteyi additif olmamalı (overlap toksisite yapmaması), maksimum tolere edilen doz/standart doz oranları büyük olmalı, ve rejimdeki ilaçlar arasında çapraz direnç olmamalıdır.

Hazırlık Rejimleri Özellikleri

İndirgenmiş yoğunluklu (RIC) hazırlık rejimleri sonrası uygulanan allojeneik kök hücre naklinde bilindiği gibi genel olarak graft-versus-tümör (GVT) etkisinin sağlanması ön plandadır. Myeloablatif hazırlık rejimleri sonrası uygulanan allojeneik kök hücre naklinde ise, hem uygulanan rejime bağlı sitoredüktif etki hem de graft-versus-tümör etkisi beklenmektedir.

İleri yaşlarda kullanılan myeloablatif (MA) rejimlere bağlı mortalitenin yüksekliği olması nedeniyle, klasik olarak myeloablatif rejimler 50-55 yaş altı hastalara uygulanırken, yaşlı ya da transplant ilişkili mortalite riski yüksek hastalarda RIC uygulanmaya başlanmıştır.

Myeloablatif ajanlar(TBI, busulfan, karmustin, melfalan, treosulfan gibi) ile immünoablatif ajanlar (TBI, siklofosamid, fludarabin, tiotepa, atg gibi) sıklıkla kombine olarak hazırlık rejiminde yer almaktadır.

Kök hücre desteği gereksinimi hazırlık rejiminden rejimine farklılık gösterebilir. MA rejimlerde irreversibl pansitopeni izlenirken, kök hücre desteği gereklidir. RIC rejimlerde pansitopeni ağır olmakla birlikte geri dönüşlü olabilir, genellikle kök hücre desteği önerilir. NMA rejimlerde ise pansitopeni hafiftir ve çoğunlukla reverzibldir, kök hücre desteği gerekmemektedir. Hazırlama rejiminin seçimine etki eden faktörler, hasta yaşı, kök hücre nakli öncesinde hastalığın tipi, evresi, remisyon durumu, eşlik eden hastalıklar, kök hücre kaynağı, HLA uyumu ve hastalığın GVL etkisine duyarlılığı (KML, KLL, FL).

Multiple Myeloma Ototog Hazırlama Rejimleri

Melfalan 200 mg/m² halen standart rejim olarak değerlendirilmektedir. Kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin üzerindeki hastalarda ve 70 yaş üzeri hastalarda 140 mg/m² ile nakile gitmek daha uygundur. Bortezomib, Lenalidomid, Karfilzomib, Radyo-işaretli hedefe yönelik antikolar (Anti-CD38) gibi yeni ajanların hazırlama rejimlerine eklenmesi denense de henüz randomize kontrollü prospektif çalışma sonuçlarını beklemekte fayda var (Faz 2 IFM 2005-01). Lenfoma benzeri hazırlık rejimleri özellikle ekstremiteler hastalığında yararlı olabilir (Dexa-BEAM).

Lenfoma Ototog Hazırlama Rejimleri

Kanıt düzeyini yükseltebilecek randomize ileriye dönük çalışmalar oldukça sınırlıdır. Her ne kadar ileriye dönük randomize çalışmalar sonucu elde olmasa da, CIBMTR kayıt verilerine dayanarak Hodgkin Lenfoma'da BEAM'in, Folliküler Lenfoma'da CBVlow sağkalım avantajı gösterdiğinden daha önde görünmektedir. Kanıt düzeyi artana dek BEAM, BuCy+-E, CBV (Cy,bicnu,E) deneyim genişliği nedeniyle rasyonel seçenekler olarak görülmektedir. Gem/Bu/Mel Hodgkin Lenfomada umut verici BEAM ile prospektif çalışmalara ihtiyaç var. Akciğer problemi olan hastalarda BEAM de karmustin yerine tiotepa ve bendamustin kullanılabilir. (TEAM ya da TECAM, BeEAM)

Mds/Aml Hazırlama Rejimleri

Konvansiyonel rejimler olan BU/CY ve CY-TBI halen kullanılmaktadır. Treosulfan ve Tiotepa kullanım sıklığı artma eğilimindedir. Her iki ajanda yüksek anti lösemik etkinlik göstermektedir. Çoğu çalışma retrospektif natürde olduğundan net bir öneri getirmemektedir. Merkezler tecrübeleri doğrultusunda tedavi seçimi yapılmalıdır.

All Hazırlama Rejimleri

TBI halen standart tüm hastalarda kontraendikasyon olmadıkça öneriliyor. TBI yanına eklenecek ajanlara yönelik Cy ya da etoposid, alternatif iv busulfan öneriliyor. Yeni ajanlar olarak treosulfan ve tiotepa TBI yanında çalışmalar sürmektedir.

Kaynaklar

- 1.Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. Blood. 2014 Jul 17;124(3):344-53. doi: 10.1182/blood-2014-02-514778. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24914142; PMCID: PMC4102707.
- 2.Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, McBride A, Iftikhar A, Anwer F. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep. 2017 Jun;12(3):217-226. doi: 10.1007/s11899-017-0382-1. PMID: 28478586; PMCID: PMC5607634.
3. Jethava YS, Sica S, Savani B, Socola F, Jagasia M, Mohty M, Nagler A, Bacigalupo A. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant. 2017 Nov;52(11):1504-1511. doi: 10.1038/bmt.2017.83. Epub 2017 May 15. PMID: 28504666.
4. Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553942/> doi: 10.1007/978-3-030-02278-5
- 5.Ragon BK. The Art of Transplantation: Conditioning Intensity for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Mar;25(3):e71-e72. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.067. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30562588.
6. Isidori A, Christofides A, Visani G. Novel regimens prior to autologous stem cell transplantation for the management of adults with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: alternatives to BEAM conditioning. Leuk Lymphoma. 2016 Nov;57(11):2499-509. doi: 10.1080/10428194.2016.1185785. Epub 2016 May 31. PMID: 27243412.

Engraftman Sendromu Ve Graft Yetmezliği

Dila Başçı

SBÜ Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Engraftman

Hazırlık rejimini takip eden aplazi sonrası hücre serilerinin tekrar ortaya çıkarak tam kan tablosunun düzelmesi durumu ya da verilen lenfohematopoetik hücrelerin konakçıda yerleşmesi engraftman olarak tanımlanır. Nötrofil engraftmanı, ardışık 3 gün boyunca mutlak nötrofil sayısının $\geq 500 /m^3$ olduğu ilk gün olarak tanımlanırken, trombosit engraftmanı ise ardışık 3 gün boyunca desteksiz trombositlerin >20000 olduğu ilk gün olarak tanımlanmaktadır. Engraftman süresi kök hücre kaynağına göre değişkenlik göstermektedir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanıldığında engraftman süresi 3-4 hafta iken, periferik kök hücre kaynağında bu süre 2-3 hafta, kord kanı kullanıldığında ise 4-6 hafta olarak izlenilmektedir.

Engraftman Sendromu

Hematopoietik kök hücre transplantasyonunun erken evre komplikasyonudur. Transplante edilen hücrelerin hızlı engraftmanı ile ilişkili olarak ani sitokin salgılanmasına neden olmaktadır. Salgılanan sitokinlerin artmış inflamatuvar cevap ile kendini gösterdiği tablodur. Patogenezinde, nötrofil engraftmanı sırasında salınan sitokinler, nötrofil degranülasyon ve oksidatif metabolizma ürünlerinin salınımı ve sistemik endotel doku hasarı rol oynamaktadır. Risk faktörleri olarak ise verilen yüksek hücre dozu, kök hücre kaynağı olarak otolog periferik kan kullanımı, lökosit sayısında ani artış ve otoimmün hastalık gösterilebilir. Belirtileri arasında özellikle non-enfeksiyöz ateş, ciltte döküntü, kilo artışı ve pulmoner semptomlar yer alır. Tanısında Spitzer ve Maiolino kriterleri kullanılabilir. Tanısında, birden fazla faktörün bir arada olması gerekmektedir. Nedeni bilinmeyen veya saptanamayan ateş ($>38.0-38.5^{\circ}C$), ilaç reaksiyonuna veya viral enfeksiyonlara bağlı olmayan ve genellikle vücut yüzeyinin %25'inden fazlasını kaplayan eritemli cilt döküntüsü, %2,5 oranında kilo artışı, dispne, hipoksi ve akciğer grafisinde infiltrasyon ile birlikte görülen pulmoner sistem bulguları tanıda önemlidir. Tedavisinde ise immünsupresifler, steroid uygulaması, diüretik kullanılması ve GCSF dozu atlanması yer alır.

Graft Yetmezliği

Primer graft reddi (yetmezliği), kemik iliği kaynaklı KHN sonrası 28 gün, periferik KHN sonrası 21 günden fazla süren pansitopeni ve ciddi hiposellüler kemik iliği olması, verici hücre engraftmanının olmaması olarak tanımlanır. Sekonder graft reddi (yetmezliği), primer engraftman sonrası takipte hastanın graftını kaybetmesidir. Düşük graft işlevi ise haftada 2'den fazla sitopeni varlığı, allo KHN +28. günde kimerizm $\geq 5\%$ olarak tanımlanır. Graft yetmezliği için genel risk faktörleri olarak HLA uyumu, donör yakınlık derecesi, üründeki T hücre miktarı, düşük CD34 sayısı ve kök hücre kaynağı (kord kanı) yer alır. Alıcı kaynaklı risk faktörleri ise altta yatan hastalık (MDS, myelofibrozis, splenomegali), alloimmünizasyon, hazırlama rejimi ve sonraki immünsüpresyon, viral enfeksiyon (CMV) ve ilaç toksisitesi yer alır. Graft yetmezliği durumunda etyolojiye yönelik, tam kan sayımı ve periferik yayma takibi, viral incelemeler (CMV, HHV-6 gibi), kimerizm takibi, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ve altta yatan hastalık için sitogenetik gibi tetkikler yapılmalıdır. Tedavi ise etyolojiye yönelik değişmekle birlikte granülosit stimüle edici faktör, kemik iliğini etkileyen ilaçların kesilmesi, donör lenfosit infüzyonu, immünsüpresif tedaviyi azaltma veya artırma, donör CD34 hücreleri infüzyonu ve ikinci HKN kullanılabilir.

Kaynaklar

- 1.Mutlu Arat, Engraftman, Tanımı ve Belirlenmesi, Kimerizm Tayini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Nakli Ünitesi
- 2.<http://www.bmtcare.com/index.php?view=article&idengraftment-syndrome-es>
- 3.David Valcárcel and Anna Sureda, GRAFT Failure, EBMT 2019 307 ,The EBMT Handbook, https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_41
- 4.Engraftment Syndrome and Acute Graft-versus-Host Disease: A Meta-Analysis Kittika Poonsombudlert, Jakrin Kewcharoen,Chattip Prueksaprapong and Nath Limpruttidham, Hawaii J Health Soc Welf. 2020 Jun 1; 79(6): 194–201
- 5.Clin Transplant 2020 Mar;34(3):e13797. doi: 10.1111/ctr.13797. Epub 2020 Feb 17. Postautologous stem cell transplantation engraftment syndrome: Improved treatment and outcomes Ziyang Liu , Shuyao Zhang , Biljana Horn , Jan S Moreb.

Hematolojik Hastalılarda Genetiğin Önemi

Haktan Bağış ERDEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

Giriş

Hematolojik hastalıkların ve bilhassa malignitelerin genetik ile ilişkisi, son dönemde “Kanser genetik bir hastalıktır.” düşüncesinin sıkça kullanımına yol açmıştır (1). Amerikan Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü (NHGRI - National Human Genome Research Institute) koyduğu 20 yıllık hedefler doğrultusunda, genomik verinin hastalık tanısında ve klinik takipte daha etkin kullanılmasına yönelik araştırmaları destekleme kararı aldı. Amerika Birleşik Devletleri’nde ulusal bir politika haline gelip “hassas tıp girişi” (precision medicine) adını alan bu hamle özellikle kanser alanına yönelerek, çok merkezli çalışmaların önünü açmış ve bu amaçla hem klinik hem de genomik verilerin araştırmacıların kullanımına sunulmasını amaçlamıştır (2). Sıkça görülen hematolojik malignitelerden olan kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında bundan yaklaşık 62 yıl önce tespit edilen Philadelphia kromozomu – t(9; 22)(q34; q11), hassas tıp (precision medicine) uygulamalarının tarihinde kilometre taşı olmuştur (3).

Hematolojik hastalıkların rutin tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan genetik yöntemler sitogenetik, moleküler sitogenetik (Floresan in Situ Hibridizasyon - FISH), eş-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time polymerase chain reaction - RT-PCR) ve NGS yöntemleridir.

Sitogenetik

Karyotip analizi, hematolojik malignitelerde görülebilecek kromozomların yapısal ve sayısal anomalilerinin analiz edildiği sitogenetik yöntemin adıdır. Bu yöntem dâhilinde, hücre kültürleri 37°C’de 24-48 saat boyunca inkübe edilir. İnkübasyonun sonlandırılmasına 30 dakika kala kültüre kolşisin eklenerek, harvest (çıkartım) aşamasına geçilir. Hazırlanan preparatlara Giemsa bantlama yapılarak metafaz plağındaki kromozomlar analiz edilir. Uluslararası standartlar gereğince en az 20 metafaz plağı incelenerek, güncel olan ISCN’ye (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) uygun olarak rapor edilir.

Floresan in Situ Hibridizasyon (FISH)

FISH yöntemi, metafaz ya da interfaz aşamasındaki hücrelerde, analiz edilecek bölgeye yerleştirilen özel problemlerin floresan ışıma ile sinyal vermesi esasına dayanarak uygulanmaktadır. FISH sinyallerinin değerlendirilmesi, floresan ataçmanlı ışık mikroskobu ile sağlanır. FISH yönteminin, konvansiyonel sitogenetik yöntemlere göre sensitivitesinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Örneğin, karyotip analizi ile t(9;22) %1 kopya oranına kadar tespit edilebilirken, FISH yönteminde bu oran %0.2 civarındadır (4).

Real Time-PCR (RT-PCR)

Hematolojik malignitelerin tanı ve tedavi takibi sırasında en sık kullanılan yöntem RT-PCR yöntemidir. Bu yöntemin çalışma prensibi, analiz edilen markıra ait transkriptlerin, kontrol bölgesine ait transkriptlere oranlanması esasına dayanır. RT-PCR yöntemi, kabaca 100.000 hücre içerisindeki bir lösemik hücreyi saptayabilecek duyarlılıktadır. Rezidüel lösemik hücrelerin tespiti özellikle ölçülebilir rezidüel hastalığın (MRD – measurable residual disease) erken tanısında önemlidir.

Yeni Nesil Dizileme (NGS)

İnsan Genom Projesi (Human Genome Project – HGP) tamamlandıktan sonra her alanda yeni nesil yaklaşım ve çözümler gündeme gelirken, klinik bilimlerde de yepyeni bakış açıları kazanmıştır (5). Hastalıkların genetik arka planının keşfedilmesiyle, hedefe yönelik tedavi alternatifleri gündeme geldi. Genom verisinin yüksek çıktılı yeni nesil dizileme sistemleri (next generation sequencing –NGS) sayesinde, maliyet ve zaman açısından daha etkin bir yolla elde edilmesi; hastalıktan sorumlu genlerin ve ilgili yolların hızla daha net bir şekilde tanımlanmasını sağladı. Bu durum, klinik karar verme süreçlerinde genom verisinin önemli bir rol oynamasına ön ayak oldu.

Referanslar

- 1.Chakravarty D, Solit DB. Clinical cancer genomic profiling. Nat Rev Genet (2021). <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00338-8>
- 2.Aronson SJ, Rehm HL. Building the foundation for genomics in precision medicine. Nature 2015;526(7573):336-342.
- 3.Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine 1999; 340: 1330-40.
- 4.Schoch C, Schnittger S, Bursch S, Gerstner D, Hochhaus A, Berger U, et al. Comparison of chromosome banding analysis, interphase-and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases. Leukemia 2002; 16: 53-9.
- 5.Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. Science 200;300(5617):286-90.

Mds'de Güncel Sınıflama Ve Tedavi Yaklaşımları

Dr.Öğr.Üyesi Atakan Tekinalp

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

Myelodisplastik sendrom (MDS) ileri yaş hastalığı olup yıllık insidansı 70 yaş üstü popülasyonda 50/100.000'dir. Anemi başta olmak üzere, sıklıkla sebebi açıklanamayan pansitopeni ile tanıya gidilir. Görüldüğü yaş grubunda sitopeni ve displaziye neden olan pek çok faktör bulunduğu için MDS tanısı koymak kolay değildir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2008 tanı kriterleri halen geçerliliğini korumaktadır. Kemik iliği morfolojik bulguları, sitopeniye neden olacak diğer nedenlerin dışlanması ve sitogenetik inceleme tanının temelini oluşturmaktadır.

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

Tablo: MDS'de Tedavi Amaçlı Risk Grupları

Düşük Risk	• IPSS; düşük risk ve orta-1 risk grubu • R-IPSS; çok düşük, düşük ve orta risk grubu • WPSS; çok düşük, düşük ve orta risk grubu • Kemik iliği blast <%10
Yüksek Risk	• IPSS; orta-2 ve yüksek risk grubu • R-IPSS; yüksek ve çok yüksek risk grubu • WPSS; yüksek ve çok yüksek risk grubu. • Kemik iliği blast ≥%10

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

Yüksek Riskli Hastalarda Tedavi: Bu hasta grubunda halen HMA yerini korumaktadır. AML benzeri kemoterapiler tolere edebilen ve iyi sitogenetik özellikli hastalarda kullanılabilir. Uygun hastalar için tek küratif tedavi allojenik kök hücre naklidir. Yüksek sitogenetik riskli ve kemik iliği blast oranı ≥%10 olan olgularda kök hücre nakli öncesi köprü amaçlı sitoredüktif tedavi önerilmektedir. Son yıllarda HMA azasitidin ile venetoklax ile ileri yaşlı hastalarda %77'ye ulaşan yanıt oranları elde edilmiştir. Ayrıca azasitidin ile magrolimab (Anti CD47), pevonedistat (NEDD8 inhibitörü) ve check-point inhibitörleri (nivolumab, ipilimumab) kombinasyonları ile %60-92 oranda toplam yanıtı ulaşılmıştır. Halen yeni moleküllerle devam eden çalışmalar mevcuttur.

Yeni Risk Skorlamaları:

Güncel veriler IPSS'e göre düşük klinik riskli olan hastalardan bazılarının kötü prognoza sahip olduğu, bunların da belirlenmesi ve erken dönemde tedavi gerektirdiği görüşü mevcuttur. Bu amaçla Garcia-Manero ve arkadaşları tarafından IPSS'ye göre düşük ve orta-1 riskli hastaların sitogenetik, yaş, Hb, trombosit ve kemik iliği blast oranına göre değerlendirdiği yeni bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Düşük puanlı hastalarda medyan sağ kalım 80 ay iken, yüksek skorlu hastalarda 14,6 ay bulunmuştur. Günlük pratikte kullanılan prognostik değerlendirmelerde hastaların ko-morbidite durumu yer almamaktadır. MD Anderson merkezi ACE-27 ko-morbidite indeksinin de dahil edildiği iki prognostik değerlendirme modellemesi geliştirmiştir. IPSS/R-IPSS, yaş ve ko-morbiditenin birlikte değerlendirildiği bu modellemelerde en önemli ko-morbidite durumları; kardiyovasküler hastalık, renal hastalık, sekonder malignite varlığı ve endokrin bozukluklar olarak belirtilmiştir.

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

Kaynaklar:

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

Akut Myeloid Lösemide Hedeflenmiş Tedaviler

Mehmet Bakırtaş

1- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Ünitesi

Akut myeloid lösemi , erişkinlerde lösemilerin yaklaşık %30 unu oluşturur. Ortalama medyan yaş 65 'tir. Son 2 dekatta insidansı 1/3 oranında artmıştır. Günümüzde yeni kuşak sekanslama ile yeni tanımlanan driver mutasyonlar AML patogenezinde yeni ufuklar açmıştır. Genomik karmaşayı ve genetik farklılığı kısmen de olsa aydınlatmıştır. Hedefe yönelik tedaviler aslında spesifik olarak tek bir yolak üzerinden etki etmemektedirler; birden fazla sinyalizasyon yolağını kullanmaktadırlar. Yeni potansiyel hedefe yönelik AML tedavisi gerekmektedir.

AML de tedavi hedefleri: Genç erişkin (<60 yaş) grupta ; remisyon sağlamak, kür amacıyla kemoterapi veya allojenik kök hücre nakli (AKHN) ile konsolide etmektir. Fit yaşlı (>60 yaş) grupta remisyon sağlamak, seçilmiş hastalarda allojenik kök hücre nakli (AKHN) dir. Fit olmayan yaşlı grupta remisyon sağlamak, hayat kalitesini düzeltmektir. Günümüz tedavi yaklaşımı , sitotoksik kemoterapi , hipometile edici ajanlar ve kemoterapi + hedefe yönelik ajanlardır.

Hedefe yönelik tedaviler:

1.Mutasyon hedefli tedaviler

•FLT3 ve IDH inhibitörleri

2.Mutasyon dışı hedefe yönelik yeni tedaviler

•DNA veya onun tamirine direkt zarar vermeyen ama hücre metabolizmasını veya hücre yaşam yolağında yola alan mekanizmaları bloke eden tedaviler

•Epigenetik düzenleyiciler veya apoptozu hedefleyen tedaviler

3.Sitotoksik ilacı hücreye ulaştıran tedaviler

•Antikor ilaç konjugatları

1. FLT 3 İnhibitörleri:

AML hastalarının %25-30 u FLT3 ITD , %5-10 u tirozin kinaz domain (FLT3-TKD) pozitifdir. FLT-3 ITD de tanıda yüksek beyaz küre görülür. Yüksek FLT3-ITD allelik oranın relaps riski yüksek, prognozu kötüdür. Eş zamanlı NPM mutasyonu varsa prognoz daha iyidir. AML hastalarında, FLT3 lösemik blastların ≈ %90'ında eksprese edilmektedir ve hastaların yaklaşık üçte birinde mutasyona uğramış durumdadır.

a.Sorafenib:

Tam yanıt 1 (CR1) ile izlenen ve konsolidasyon tedavisi sonrası sorafenib 2x400 mg/gün idame tedavisi verilen hastaları içeren SORAML çalışmasında, sorafenib grubunda plasebo grubuna göre, median 36 aylık takipte belirgin EFS avantajı gösterilmekle birlikte OS avantajı gösterilememiştir .

SORMAİN çalışmasında, sorafenib tedavisi faydası yanıt nakil öncesi MRD (-) CR ve post HSCT MRD(+) CR da görülmüştür.

b.Midastaurin:

Midostaurin FLT3 aktivitesini ve AML patogenezinde adı geçen diğer kinazları bloke eden bir multikinaz inhibitörüdür. RATIFY çalışması, randomize, faz 3, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmadır. 18-60 yaş arası, FLT3 mutasyonu pozitif, yeni tanı AML hastalarında standart indüksiyon / konsolidasyon kemoterapisi ile kombine ya da idame tedavisinde tekli ajan olarak etkinliğinin araştırıldığı çalışmadır. Sonuç olarak hem genç hem de yaşlı AML hastalarında konsolidasyon sonrası sorafenib idame tedavisinin faydası gösterilememiştir.

Faz 3 RATIFY çalışmasında, hem FLT3-ITD hem de FLT3-TKD inhibitörü olan midostaurin, 2x50 mg/gün olarak indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi sırasında ve sonrasında 12 ay boyunca idame tedavisi olarak kullanılmış ve FLT3 mutasyonu olan olgularda EFS(8.0 vs 3.0 ay; $p = .044$) ve OS (74.7 vs 26.0 ay, $p = .007$)de standart tedaviye göre anlamlı düzelme gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada midostaurin, indüksiyon ve konsolidasyon sırasında da kullanıldığı için idame tedavideki rolünü değerlendirmek zordur.

c: Gilteritinib:

Relaps /Refrakter AML de ,faz 3 ADMİRAL çalışmasında, gilteritinib günlük 120 mg kullanımının kurtarma kemoterapisiyle karşılaştırıldığı çalışmada,gilteritinib kolunda ortalama sağ kalım 9,3 ay; kemoterapi kolunda 5,6 ay ($p=0.0007$) olarak görülmüştür.

d: Quizartinib:

Relaps /Refrakter AML de, faz 3 QuANTUM-R ÇALIŞMASINDA , quizartinib 15 gün 30mg,sonrasında günlük 60 mg kullanımının kurtarma kemoterapisiyle karşılaştırıldığı çalışmada, quizartinib kolunda ortalama sağ kalım 6,2 ay; kemoterapi kolunda 4,7 ay ($p=0.0177$) olarak görülmüştür.

2.IDH inhibitörleri:

IDH1 sitoplazmada; IDH2 mitokondride ; IDH3 TCA döngüsünde bulunur.Mutasyon sonucu sitoplazmada 2-HG düzeylerinde artış , hipermetilasyon ve hücrel farklılaşmada duraksama görülür. IDH 1 ve 2 mutasyonları AML de %20 oranında görülür. Sıklıkla yaşlı grupta, normal karyotip ve NPM mutasyonu ile birlikte.

a: İvosidenib:

IDH 1 inhibitörüdür. Günlük 500 mg ivosidenib ile tedavi edilen IDH1 mutasyonlu R / R AML'si olan 174 yetişkin için ortalama 8.3 ay takip ile CR + CRh oranı% 33 (% 95 güven aralığı [CI] 26-40), medyan yanıt süresi 8.2 (% 95 CI 5.6-12) ay ve % 37 oranında transfüzyon bağımlıdan transfüzyon bağımsız dönüşüm görülmüştür. Ayrıca günlük 500 mg ivosidenib ile tedavi edilen IDH1 mutasyonlu yeni tanı AML'si olan 33 yetişkin için ortalama 23.5 ay takip ile CR + CRh oranı% 42,4 (% 95 güven aralığı [CI] 25.5-60.8), ortalama sağ kalım 12.6 ay olarak görülmüştür.

b: Enasidenib:

IDH 2 inhibitörüdür. IDH2 mutant R/R AML'de Enasidenib, Faz 1/2 çalışmada, genel yanıt oranı %38,5 enasidenib 100 mg ile , %40,3 enasidenib tüm dozlarda görülmüştür.CR a ulaşan hastalarda ortalama sağ kalım 19.7 ay olarak görülmüştür.

3.Glasdegib:

Lösemi kök hücre sağ kalımı ve genişlemesi için kritik sinyal veren aberrant Hedgehog (HH) yolu inhibitörüdür. Faz 2 BRIGHT AML 1003 çalışmasında ; Glasdegib 100 mg + LDAC 20 mg 2*1 vs LDAC 20 mg 2*1 ,yeni tanı AML ve yüksek risk MDS grubunda karşılaştırılmıştır. Glasdegib 100 mg + LDAC 20 mg 2*1 kolunda ortalama sağ kalım 8,8 ay, LDAC 20 mg 2*1 grubunda ise 4,9 ay olarak saptanmıştır (HR: 0.513 (80% CI: 0.394-0.666); $P = .0004$) .

4.BCL 2 inhibisyonu (Venetoclax):

BCL2 sinyal yolağı, mitokondrideki aşırı bcl2 ekspresyonu normal apoptozu engeller. Bcl2 inhibitörü bcl2'ye bağlanarak pro-apoptotik molekülleri serbestleştirir. Bcl 2 , antiapoptotik protein, onkogendir. Bcl-2 inhibisyonu, AML hücre dizilerinde ve lösemik blast, progenitör ve kök hücrelerde hücre ölümünü indüklemektedir. Venetoclax, selektif, potent Bcl-2 inhibitörüdür. 65 yaş üstü için umut vericidir.

21 Kasım 2018 de, FDA ≥ 75 yaş ya da yoğun indüksiyon kemoterapisinin kullanılmasını önleyen komorbiditeleri olan yetişkinlerde azasitidin, desitabin ya da düşük doz sitarabin ile kombinasyon halinde venetoclax kullanımını onayladı. Randomize olmayan, faz I/II açık etiketli 2 tane çalışma; yeni tanı AML'de M14-358 çalışmasında, CR oranı venetoclax + azasitidin ile % 37 ve venetoclax + decitabine ile % 54 idi. Yeni tanı AML'deki M14-387 çalışmasında ise, hematolojik bozukluk için önceden hipometile edici ajan içeren tedaviler alan hastalarda, venetoclax + düşük doz sitarabin, % 21'lik bir CR oranı ile ilişkilendirildi.

5.Gemtuzumab Ozagamisin:

Rekombinant insan IgG4 anti-CD33 antikor, kalicheamisin (potent sitotoksik antibiyotik) ile konjugedir .Monoklonal anti-CD33 antikor kalicheamisin-y1 ile bağlı lizozomlara alınıp kalicheamisin serbestleştirilir. Kalicheamisin çekirdeğe girer ve çift sarmal kırıkları oluşturulur ; apoptozis başlar. 2000 yılında yaşlı AML de ilk relaps ta onaylanmış fakat sonra geri çekilmiştir (Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu nedeniyle). 2004 Faz 3 çalışmasında sağ kalım avantajı gösterilememiş , indüksiyon mortalitesi GO alanlarda daha yüksek görülmüştür. Daha sonra 5 randomize çalışmada düşük ve orta risk hastalık grubunda relapsı azaltıp OS avantajı göstermesi nedeniyle 2017 yılında tek başına veya standart kemoterapi ile kullanımı tekrar onaylanmıştır. GO ilavesi ile TR oranı artmasa bile , relaps riski (RR) azalmış (OR 0.81, 95% CI 0.73–0.9, P=0.0001), 5-yıllık OS artmıştır (OR 0.9, 95% CI 0.82–0.98, P=0.01). Asıl yararı iyi risk grubunda görüldü. 6 yıllık ortalama sağ kalımı iyi risk grubunda %20,7 artırdı ancak intermediate risk de 6 yıllık OS yi yalnızca %5,7 artırdı. Transplant olan hastalarda 3 mg doz grubunda 100 gün mortalite artmamış ama 6 mg doz grubunda ise artış olduğu gösterildi. NPM1 ya da FLT3 mutasyonu, yaş,cinsiyet ilişkili GO yararı gösterilemedi.

6. IMG632:

CD123-hedeflenmiş antikor bağımlı sitotoksikite ajanlar ; Flotetuzumab (MGD006): CD123 x CD3 Bispesifik DART Molekülleri ; Vibecotamab (XmAb14045): CD123 x CD3 Bispesifik Antikorları ; PD 1 inhibitörleri olan çalışmalar sürmektedir.

Kaynaklar

- 1.Shallis RM, et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Blood Reviews 36 (2019) 70–87
2. Lancet Oncol. 2015; 16:1691-1699.
3. Stone R, ve ark. New Engl J Med.2017;377:454-464
4. Perl. NEJM. 2019;381;1728
- 5.Cortes,Lancet Oncology,2019;20:984
- 6.Pollyea. ASCO 2018. Abstr 7000. DiNardo. NEJM. 2018;378:2386
7. Roboz. Blood. 2020;135:463.
8. Roboz. ASH 2018. Abstr 561.
- 9.Stein. Blood. 2019;133:676.
- 10.Stein. Blood. 2017;130:722. NCT01915498
- 11.Cortes. Leukemia. 2019;33:379
- 12.Venetoclax PI. 2. FDA. FDA approves venetoclax. Updated November 23, 2018. 3. NCT02203773. 4. NCT02287233
- 13.Hills. Lancet Oncol. 2014;15:986.
14. Kovtun. Blood Adv. 2018;2:848.
15. Kuruvilla. ASH 2019. Abstract
16. Uy. ASH 2018. Abstr 764. Uy. Blood. 2020;Sep 14:[Epub].
17. Uy. Blood. 2020;Sep 14:[Epub].
18. Ravandi F, et al, ASH 2018, Abstract 763
- 19.ASH Education Book 2020
- 20.Clinical Care Options

Yazar İndeksi

Ahmet Özgen Yıldırım	19,36	Jale Yıldız	144
Arzu Betül Duran	146	Kaan Helvacı	109
Aykut Onursever	2	Kubilay Kenan Özlük	48
Ayşegül İlhan	15	Lütfi Doğan	28,48
Atakan Tekinalp	155	Mehmet Bakırtaş	157
Bahar Uncu Ulu	2	Mehmet Furkan Sağdıç	28
Bedii Şafak Güngör	40,137	Mehmet Hadi Akkuş	29
Berna Öksüzoğlu	27,43	Mehmet Sinan Dal	2,4,7,14,59
Bilge Kağan Çetin Tümer	25	Meral Sayın	56
Birgül Ay Karakuş	135	Merih Kızıl Cakar	2,4,7,14,59
Burcu Aslan Candır	4	Mutlu Doğan	29
Bülent Aksel	28,48	Muzaffer Bedri Altundağ	17,31,40,137
Cafer Atar	17	Mürüvvet Seda Aydın	131
Can Azak	17	Naziyet Köse Baytemür	62
Cemil Yüksel	28	Nuran Ahu Baysal	114
Cihangir Özasan	25,28,48	Nurgül Özcan	2
Derya Şahin	7	Niyazi Karaman	70
Dicle İskender	94	Onur Can Güler	25
Didar Yanardağ Açık	138	Ömür Kaman	29,34
Dila Başçı	152	Özlem Demircioğlu	51
Doğan Uncu	41,49	Öznur Bal	41
Ebru Atasever	78	Öznur Öztürk	82
Eda Güner	48	Pervin Dinçer	44
Efnan Algın	41	Recep Öztürk	40,137
Emin Kürşat Bulut	40,137	Sabahat Çeken	59,98
Emrah Eraslan	15	Samet Yaman	10
Erkan Erdur	19,36	Selin Aktürk Esen	41
Ersin Bozan	8	Selim Sayın	88
Fatih Demircioğlu	51	Sema Seçilmiş	59
Fatih Göksel	99	Semih Başçı	12,150
Filiz Yavaşoğlu	92	Serdar Çulcu	28,43
Fevzi Altuntaş	2,4,7,8,10,12,14,59	Serdar Karakaya	43
Funda Eldemir	23	Sezen Güntekin Ergün	44
Gamze Kızıltan	25	Sibel Mandıroğlu	45
Gokhan Tazegul	58	Suat Kutun	28,48
Gökhan Karakaya	58	Şeyda Ünsal	44
Gökhan Uçar	41	Tahir Darçın	14
Gülçin Ertaş	17,26,40,137	Tuncay Tunçcan	72
Gülsüm Akgün	91	Tuğba Ulu	31
Gülten Korkmaz	66	Tuğçe Nur Yiğenoğlu	2,4,7,14,59,65
Haktan Bağış Erdem	153	Veysel Cem Özcan	48
Hayriye Dilek Hamurcu	107	Yusuf Açıkgöz	49
Hikmetullah Batgi	52		
İbrahim Karadağ	27		
İbrahim Şahin	69		



ANKARA HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ GÜNLERİ BİLDİRİ KİTAPÇIĞI

2 - 4 NİSAN 2021



2-4 NİSAN 2021
www.AHOG.org