



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

KONGRE ÖZET / SÖZEL BİLDİRİ KİTAPÇIĞI

İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü

Urla/İzmir 03-05 Eylül 2021

www.deneyselhematoloji2021.com



Bilimsel Sekreteryä

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

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

Organizasyon Sekreteryä



0342 339 97 20 - www.bistur.com.tr

**SANAL
KONGRE**



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

KONGRE ÖZET / SÖZEL BİLDİRİ KİTAPÇIĞI

İçindekiler

Önsöz

Kurullar

Bildiri Jürisi

Sponsorlar

Kongre Bilimsel Programı

Konuşma Özetleri

Sözlü Bildiriler



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

Önsöz

Değerli Meslektaşlarımız ve Sevgili Öğrencilerimiz

Gaziantep'te 05 - 07 Haziran 2020 tarihlerinde, Gerçekleştirmeyi Planladığımız

VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi'ni tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 Pandemisi nedeni ile ileri bir tarihe ertelemiştik. Güncel gelişmeleri paylaşmak ve sizlerle olan etkileşimimizi canlı tutmak amacıyla VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi'ni, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü ev sahipliğinde **03-05 Eylül 2021** Tarihinde Sanal Kongre Olarak Planladık

Kongremizde iç hastalıkları, hematoloji, onkoloji, immünoloji, moleküler biyoloji , genetik gibi temel, klinik ve uygulamalı bilimlerinden alanlarında uzman bilim insanlarını ve öğrencilerimizi bir araya getirerek interaktif bir ortam yaratmayı hedefledik ve başarmaya çalıştık.

Kongremizde temel olarak kanser biyolojisi, akut ve kronik lösemiler, malign ve benign hematoloji, hematolojide temel ve klinik araştırmalar, lösemi genetiği, immunoematoloji, hedefe yönelik tedaviler, hücresel tedaviler gibi önemli ve güncel konuları ele aldık

VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi'nin temel ve klinik bilimler alanında çalışan bilim insanlarının araştırmalarına ve öğrencilerimizin vizyonlarına önemli katkılar sunacağına inanıyoruz.

Siz değerli Meslektaşlarımızı ve sevgili öğrencilerimizi de deneySEL hematolojinin temel konularını en güncel hali ile tartıştığımız ve ilk kez düzenlediğimiz, değişik tecrübeler yaşadığımız Sanal Kongremiz **VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi'** ne Katkı ve Katılımlarınızdan dolayı tüm meslektaşlarımıza , öğrencilerimize ve ilaç endüstrisinin değerli temsilcilerine Teşekkür ediyoruz.

Saygılarımızla.

DeneySEL Hematoloji Derneği

Yönetim Kurulu Adına

Prof. Dr. Ali Ünal

İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü

Rektör

Prof.Dr. Yusuf Baran



Sanal Kongre 03-05 Eylül 2021



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

Kurullar

VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi Düzenleme Kurulu

Onursal Başkan

Prof. Dr. Osman İlhan

Kongre Başkanı

Prof. Dr. Ali Ünal

Kongre Bilimsel Sekreteryası

Prof. Dr. Güray Saydam

Prof. Dr. Mehmet Yılmaz

Kongre Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Ali Uğur Ural

Prof. Dr. Yusuf Baran

Prof. Dr. Mehmet Şencan

Prof. Dr. Emin Kaya

Doç. Dr. Muzaffer Keklik

Organizasyon Sekreteryası

Bistur Turizm & Organizasyon

Erkan Özsvaş

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



Sanal Kongre 03-05 Eylül 2021



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

Bildiri Değerlendirme Kurulu

Prof. Dr. Ali Ünal

Prof. Dr. Güray Saydam

Prof. Dr. Mehmet Yılmaz

Prof. Dr. Ali Uğur Ural

Prof. Dr. Yusuf Baran

Prof. Dr. Mehmet Şencan

Prof. Dr. Emin Kaya

Doç. Dr. Muzaffer Keklik



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

Sponsorlar

VII.
Uluslararası Katılımlı
DeneySEL Hematoloji
Kongresi
03-05 Eylül 2021

abbvie

Bristol Myers Squibb™

Takeda
ONKOLOJİ

Pfizer

ALEXION®
AstraZeneca Rare Disease

SANOFI GENZYME

AMGEN®

neutec
pharmaceutical

KONSINA

KATKILARINDAN DOLAYI TEŞEKKÜR EDERİZ.

bistur
Turizm & Organizasyon

SANAL
KONGRE



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

Kongre Bilimsel Programı



VII. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ 03-05 EYLÜL 2021 SANAL KONGRE

BİLİMSEL PROGRAM

03.09.2021 - CUMA

KONGRE AÇILIŞ OTURUMU

16.00-16.15 Açılış Konuşmaları

Oturum Başkanları ; Dr. Osman İlhan Dr. Ali Ünal

16:15 - 16:45 Lösemilerde Terapötik hedefleme

Dr. Yusuf Baran

16:45 - 17:15 Klinik Araştırmalar, Biyolojik İlaçlar , Yeni Gelişmeler

Dr. Mehmet Ali Özcan

MÜLTİPLE MYELOMA OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Tülin Fırat Tuğlular, Dr. Sevgi Kalayoğlu Beşişik

17.15-17.35 Multiple Myeloma Genetiği

Dr. Pelin Kaya

17.35-17.55 Multiple Myeloma Tedavisinde Monoklonal Antikorlar

Dr. Ömür Gökmen Sevindik

17.55-18.15 CAR-T cell, BCMA hedefli tedaviler

Dr. Ali Ünal

18.15-18.25 Tartışma

Satellite sempozyum

Moderatör: Dr. Ali Ünal

18:30- 19.10 KML de İkinci Basamakta Bosutinib
Dr. Muzaffer Keklik



Sanal Kongre 03-05 Eylül 2021

04.09.2021 - CUMARTESİ

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ OTURUMU

Oturum başkanları; **Dr. Birol Güvenç - Dr. Hakan Göker**

11.00-11.20. Kronik lenfositler Lösemi Genetiği

Dr. Orhan Ayyıldız

11.20-11.40. Kronik lenfositler Lösemide Hedefe Yönelik Tedaviler ve kombinasyonlar

Dr. Mehmet Turgut

11.40-12.00 Kronik Lenfositler Lösemide Bcl-2 İnhibitörleri; Kime ? Ne zaman ?

Dr. Mehmet Sönmez

12.00 12.10 Tartışma

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları; **Dr. Gülsüm Özet – Dr. Hakan Özdoğu**

12.10-12.30. Lösemilerde DNA Hasarı ve Tamir Mekanizmaları

Dr. Geylani Can

12.30-12.50. Kan Hücrelerinin Farklılaşmasında Rol Oynayan Epigenetik mekanizmalar

Dr. Semir Beyaz

12.50-13.10. AML'de hedefe yönelik tedaviler

Dr. Mehmet Yılmaz

13.10- 13.20 Tartışma

Kahve Molası


13.20-13.30

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları; **Dr. Hasan Kaya-Dr. Cafer Adıgüzel**

13.30-13.50. ALL Genetiği, Moleküler Hedefler

Dr. Anıl Tombak

13.50-14.10. ALL'de monoklonal antikor tedavisi; Yeni Moleküller ?

Dr. Engin Kelkitli

14.10-14.30. Philedelphia Like-ALL ve ETP-ALL; Yeni Bir Şey Var mı ?

Dr. Müzeyyen Aslaner

14.30 -14.40 Tartışma

KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Rıdvan Ali - Dr. Muzaffer Demir

14.40-15.00. KML'de Tirozin Kinaz Direnci

Dr. Çığır Biray Avcı

15.00-15.20. KML'de komorbiditeler; Tedavi seçimini etkiliyor mu ?

Dr. Filiz Vural

15.20-15.40. KML'de tedaviyi kesebilecekmiz? Ne Zaman?

Dr Güray Saydam

15.40-15.50 Tartışma

Kahve Molası

15.50 - 16.00

LENFOMA OTURUMU

Oturum Başkanları ; Dr. Burhan Ferhanoğlu - Dr. Vahap Okan

16.00-16.20 T cell lenfoma tedavisinde Yeni ajanlar

Dr. Cem Kis

16.20-16.40 Relaps Refrakter Folliküler Lenfomada yeni yaklaşımlar

Dr. Meltem Olga Akay

16.40-17.00 B Hücreli Lenfomalarda Kişiselleştirilmiş Tedavi Seçenekleri; Yeni Hedefler, Yeni Kılavuzlar

Dr. Özgür Mehtap

17.00-17.20 Relaps/Refrakter Hodgkin lenfoma tedavisi

Dr. Hüseyin Saffet Beköz

17.20-17.30 Tartışma

MYELODİPLASTİK SENDROM OTURUMU

Oturum başkanları; Dr.Serdar Bedii Omay - Dr. Mahmut Töbü

17.30-17.50 MDS genetiği

Dr. Hatice Terzi

17.50-18.10 MDS tanı ve tedavisinde Yeni Gelişmeler

Dr. Selami Koçak Toprak

18.10-18.20 Tartışma

Kahve Molası

18.20 - 18.30

GENÇ ARAŞTIRMACILAR OTURUMU 1 sözlü sunumlar

Oturum Başkanları; Dr. İrfan Kuku Dr. Mehmet Dağlı

18.30- 20.00 Sözlü sunumlar



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

05.09.2021 - PAZAR

AKILCI İLAÇ KULLANIMI OTURUMU

Oturum Başkanları; Dr. Mehmet Yılmaz - Dr. Emin Kaya

09.40- 10.00 Akılcı İlaç Kullanımı

Dr. Mehtap Özkur

GENÇ ARAŞTIRMACILAR OTURUMU 2 sözlü sunumlar

Oturum Başkanları; Dr. Erdal Kurtoğlu - Dr. Tayfur Toptaş

10.00- 11.00 Sözlü Sunumlar

NADİR HASTALIKLAR OTURUMU

Oturum Başkanları; Dr. Fahri Şahin - Dr. Emin kaya

11.00-11.20 Gaucher Hastalığı

Dr. Muzaffer Keklik

11.20-11.40 Sistemik Mastositoz

Dr. Nur Soyer

11.40-12.00 Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

Dr. Gül İlhan

12.00-12.10 Tartışma

İMMÜN YETMEZLİKLER OTURUMU

Oturum başkanları; Dr. Ali Ünal - Dr. Zahit Bolaman

12.10-12.30 Hematolojide Sekonder immün yetmezlikler ve Hipogammaglobulinemi

Dr. İshak Özel Tekin

12.30-12.50 Kanser İmmünoterapisinde Makrofajlar

Dr. Duygu Sağ

12.50-13.10. Hematolojide Diagnostik Biyomarkırlar ve Terapötik Hedefler

Dr. Abdullah Karakuş

13.10- 13.25 KLL de İmmün Yetmezlik yönetimi

Dr. Neslihan Mandacı Şanlı

13.25-13.30 Tartışma



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE TIBBİ GENETİK OTURUMU

Oturum başkanları; **Dr. Mehmet Şencan - Dr. Duygu Sağ**

13.30-13.50 Hematolojik Maliğnitelerde Epigenetik Disregülasyon

Dr. Didem Seven

13.50-14.10 Füzyon Genler tarafından üretilen Onkogenleri Hedefleyen Tedaviler

Dr. Atakan Ekiz

14.10-14.30 Hedefe yönelik ajanlar ile bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri; Zor evlilikler.

Dr. Şehmus Ertop

14:30-14.40 Tartışma

KAPANIŞ OTURUMU

14.40 Dr. Ali Ünal

Konuşma Özetleri

SİSTEMİK MASTOSİTOZ

Dr. Nur Soyer Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Sistemik Mastositosis (SM), mast hücrelerinden (MH) köken alan neoplastik, klonal bir hastalıktır. Morfolojik ve immünolojik olarak anormal olan MH'leri organlarda birikir ve hastalık kliniği, hem birikime hem de MH'lerden salınan mediyatörlere bağlı ortaya çıkar. WHO 2016'da ayrı bir hastalık grubu olarak tanımlanmıştır. SM sıklıkla KİT içinde yer alan D816V bölgesindeki fonksiyon kazandıran somatik mutasyonla ortaya çıkar. Bunu dışında daha nadir görülen somatik KİT mutasyonları olduğu gösterilmiştir. SM klinik bulgularına göre İndolen SM (ISM), Smoldering SM (SSM), Agresif SM (ASM), hematolojik malignite ilişkili SM (HMI-SM) ve Mast hücreli lösemi olarak sınıflandırılmıştır. Semptom ve bulgular tutulan organa göre değişir bu yüzden bu hastalar farklı kliniklere ilk başvuruyu yapabilirler ve tanı süreci oldukça gecikebilir. Ürtikeria pigmentosa gibi karakteristik deri bulguları olan, genç yaşta patolojik fraktür ya da osteoporoz gelişen veya sebebi açıklanamayan organomegalisi olan hastalar ile mast hücre aktivasyon bulguları (flushing taşikardi, ishal ve/veya hipotansif senkop gibi) olan hastalar SM yönünden taranması gereken hastalardır. Mast hücre aktivasyonu spontan veya tetikleyici nedenlerle (örn: ilaçlar, böcek ısırması, sıcaklık değişikliği, fiziksel nedenler gibi) olabilir. Tanı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bir majör ve bir minör ya da üç minör kriterin bulunması gerektiğini tanımlamıştır. Kemik iliği aspirasyon/ biyopsisi veya başka bir ekstrakutanöz organ biyopsisi ile multifokal, yoğun MH infiltrasyonu (bir agregat içinde en az 15 MH bulunması) saptanması majör tanı kriteri iken %25 den fazla MH'nin iğsi şekilli ya da atipik morfolojide olması, MH'lerinde CD25 ve/veya CD2 ekspresyonunun bulunması ve kan veya dokuda D816V KİT mutasyonunun saptanması ise minör kriterdir. Total serum triptaz düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olması da minör kriterdir fakat SM hastalarının %10 kadarında 10 ng/ml'nin altında saptanabilmektedir. Tedavi hastanın özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Tüm vakalarda MH aktivasyon semptomlarının tedavisi düşünülmelidir. Agresif vakalarda ve MH'li lösemide ise organ infiltrasyonu yapan artmış MH kitlesinin azaltılması ve uygun hastalarda küratif bir tedavi olan allojeneik kök hücre nakli yapılmasıdır. Semptomların kontrolünde H1 ve H2 blokerler, kromalin sodyum, epinefrin, kortikosteroidler, kalsiyum, D vitamini ve bifosfanatlar kullanılmaktadır. Sitoredüktif tedavide ise interferon, imatinib, hidroksiüre, midastaurin, avapritinib, kladribin ve sistemik kemoterapiler kullanılabilir. Nadir görülen ve tanısı geciken bir hastalık olan SM'da tanıda farkındalık ve izlemde multidisipliner yaklaşım çok önemlidir.



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

Kaynaklar:

1. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2021; 96: 508–525.
2. Keklik Karadağ F, Davulcu EA, Soyer N. Sistemik mastositozis. Vural F, editör. Kronik Miyeloid Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.97-103.



T-Hücreli Lenfoma Tedavisinde Yeni Ajanlar

Cem Kis

Olgun T ve NK hücreli lenfomalar tüm lenfoid malignitelerin %10-15'ini oluşturur. B hücreli lenfomaların aksine hâlâ günümüzde bu grup hastalıkta tanıdan tedaviye tüm aşamalarda sorunlar yaşanmaktadır.

PTCL hastaların çoğu ilk basamak tedavi olarak CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin , prednizon) kemoterapi protokolü alır. CHOP'un etkinliği, PTCL'li çoğu hasta için yetersizdir ve 5 yıllık PFS oranları %13-36'dır. Genel yanıt oranları kabul edilebilir düzeydedir (OS %50-60) ancak nüks oranları yüksektir ve uzun vadeli sonuçlar kötüdür (1,2). 60 yaşın altındaki hastalarda CHOP'a yaygın olarak kullanılan alternatif CHOEP (CHOP + etoposide) ve ardından yüksek doz kemoterapi-otolog kök hücre nakli (OHKHT) dir.

Relaps sonrasında, transplantasyon yapılmayan PTCL-NOS hastalarında medyan OS yaklaşık 6,5 ay olarak bildirilmiş ve bir klinik araştırmaya katılma önerilmektedir (1,3). Son on yılda, nükseden veya refrakter PTCL'nin tedavisi için FDA tarafından dört ajan onaylanmıştır.

Bu ajanlar, Pralatreksat, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri romidepsin ve belinostat ve anti-CD30 antikoru olan brentuksimab vedotindir.

AHKHT ile daha yüksek transplantla ilişkili mortalite riski mevcut olup açık bir avantajı da görülemediğinden, ilk basamakta OHKHT öncelikli olarak tercih edilmektedir (1,4). Nüks hastalarda AHKHT ile daha yüksek bir iyileşme şansı göz önüne alındığında, HLA-uyumlu kardeşi olan genç, zinde hastalar için bu seçeneğin OHKHT'ye tercih edilebilir olduğunu düşünebilir.

Brentuximab vedotin, CD30 + lenfoması olan hastalarda önemli aktiviteye sahiptir. HDAC inhibitörleri , romidepsin ve belinostat gibi ajanların antrasiklin içeren tedaviye eklenmesini değerlendirmek için daha büyük doğrulama çalışmaları gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1- Düzgün Ö et all. T-hücreli Lenfomalar. Türkiye Klinikleri Hemtoloji Özel Konuları. 2021
- 2- Broccoli A, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(9):1103-12.
- 3- Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, 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(16):1970-6.
- 4- Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2015. *Am J Hematol*. 2015;90(7):665-73.



Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Hüseyin Saffet Beköz (Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD)

Hodgkin lenfoma (HL), Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl teşhis edilen yaklaşık on lenfomadan birini temsil eden B hücreli malignitedir. HL hastalarının çoğu kemoterapi ile tedavi edilebilir; bununla birlikte, %5-10'u birinci basamak tedaviye dirençli hastalığa sahip olacak ve %10-30'u nüks edecektir. Nükseden veya refrakter (R/R) HL'si olanlar vakalarda kurtarma kemoterapisini takiben otolog kök hücre nakli (ASCT), nakle uygun hastalar için standart yaklaşımdır, ancak daha sonra hastaların yarısında hastalık progresyonu olacaktır. Otolog hematopoietik kök hücre naklini (ASCT)'yi takiben nüks, yalnızca 26 aylık bir medyan sağkalım ve belirgin kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, son yıllarda, brentuksimab vedotin (BV) ve programlanmış hücre ölümü protein 1 monoklonal antikoru (anti PD-1, nivolumab ve pembrolizumab) dahil olmak üzere yeni ajanların, R/R HL'de genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. ASCT'den sonra nüks eden hastalıkta yeni ajanların başarısı ile bu tedavilerin ASCT'den önce yapılan klinik uygulamaları ile anlamlı yanıt oranları göstermeye başlamıştır.

Brentuksimab vedotin, klasik HL'da kullanılan, CD30-pozitif kanser hücrelerine karşı aktif olan hedeflenmiş bir antikor-ilaç konjugatıdır (ADC). Karşılaştırmalı olmayan, faz 2 çalışmalarında ve gerçek gerçek yaşam verilerinde, brentuksimab vedotin ile kurtarma tedavisi, nükseden veya refrakter CD30 pozitif HL hastalarında yüksek objektif yanıt (tam ve kısmi remisyon) oranları ile sonuçlanmıştır. Bu faydalı sonuçlar, uzun süreli takip sırasında kalıcı olmuştur. Çok uluslu, faz 3 AETHERA çalışmasında ASCT den sonra konsolidasyon tedavisi olarak, brentuksimab vedotin, 5 yıllık medyan takipte plaseboya kıyasla progresyonsuz sağkalımı (PFS) uzatmıştır. Hastalığın ilerlemesi veya ölüm riskinde %43 azalma sağlamıştır. Brentuksimab vedotin konsolidasyon tedavisinin faydalı etkileri, uzun süreli takip sırasında korunmuştur. Klinik çalışma ve gerçek yaşam verilerinde, brentuksimab vedotin kabul edilebilir bir tolerabilite ve güvenlik profiline sahiptir. R/R HL'si olan birçok hasta için brentuksimab vedotin, yüksek doz kemoterapi/ASCT veya önceki en az iki kemoterapi rejiminde başarısız olan hastaların yönetimi için ve ASCT sonrası konsolidasyon tedavisi olarak hastalarda önemli bir seçeneği olmuştur.



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

PD-1 reseptör antikolarları gibi immun kontrol noktası inhibitörleri, R/R cHL'yi tedavi etmek için yakın zamanda onaylanmıştır ve R/R cHL'li hastaların sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Nükseden ve refrakter cHL için onaylanmış bağımsız kontrol noktası inhibitörleri nivolumab ve pembrolizumab'dır. Checkmate 205 çalışmasında nivolumab, kabul edilebilir bir güvenlik profili ile %69'luk bir objektif yanıt oranı göstermiştir. Benzer şekilde, pembrolizumab, KEYNOTE-087 çalışmasında R/R cHL'li ağır ön tedavi görmüş hastalarda %22,4'lük bir tam remisyon oranı (CR) ile %69'luk bir genel yanıt oranı (OR) göstermiştir.

Tedaviye bağlı toksisite ve graft versus host hastalığı riski göz önüne alındığında, allojenik kök hücre transplantasyonu tipik olarak ASCT'yi takiben tekrarlayan hastalık gelişen hastalar için kür şansı veren önemli bir seçenektir. Belli bir hasta alt grubunda, BV ve kontrol noktası inhibitörleri ile uzun süreli hastalık kontrolü elde edebilmesine rağmen, yeni ajanlarla tedavi edilen hastaların çoğu nihayetinde nüks edecektir. Allojenik kök hücre nakli, yaklaşık %30'luk kalıcı remisyon oranı sağlayan bir seçenek olarak karşımızda durmaktadır.

Son olarak, R/R HL'deki yeni araştırmalar, CD30'a yönelik kimerik antijen reseptör T hücreleri tedavisini (CAR-T) de içeren ASCT'den sonra bile umut verici tedavi seçenekleri üretmeye devam etmektedir. Yeni monoklonal antikor tedavileri üzerindeki çalışmalar da mevcuttur.

Önümüzdeki hedeflerden biri de prognozu ve tedaviye yanıtı belirleyen biyobelirteçleri tanımlamanız ve kullanmanız olacaktır.

Füzyon genleri tarafından üretilen onkogenleri hedefleyen tedaviler (Özet)

Dr. Atakan Ekiz

Gen füzyonları çeşitli kromozomal bozukluklar sonucunda oluşabilen ve kanserleşmede önemli rol oynayan etkenlerdir. Bu seminerde genetik füzyon mekanizmaları, füzyon onkogenlerinin fonksiyonları, füzyon proteinlerin hedeflenmesi ve tedaviye dirençlilik konularının yanı sıra füzyon genlerini hedefleyen CRISPR genom düzenlemesi ve immünoterapi gibi yeni tedavi yaklaşımları incelenecektir.

Füzyon genlerinin oluşumuna neden olan kromozomal değişim mekanizmalarına örnek olarak delesyon, insersiyon, inversiyon ve translokasyon verilebilir. Bu durumlarda, genomun farklı yerlerinde bulunan iki gen anormal bir şekilde bir araya gelip yeni fonksiyonlar edinebilir. Kansere sebep verdiği bilinen füzyon partnerleri arasında kinaz genleri ve transkripsiyon faktörlerini kodlayan genler vardır. Bu seminer, kinaz füzyonları ve özellikle kronik miyeloid lösemiye (KML) sebep olan BCR-ABL füzyon onkogenine odaklanacaktır. Kinaz füzyonları, otokontrol mekanizmalarının kaybı ile birçok sinyal iletim yolağını aktive ederek hücrelerde kontrolsüz bölünmeye ve apoptozun baskılanmasına sebep verebilir. Onkogenik kinaz füzyonları hem hastalığın tanı ve prognostik analizinde önem taşır, hem de tedavi amaçlı hedeflenebilirler.

BCR-ABL füzyon geni 1960'lı yıllarda keşfedilen ve kanserleşmeye sebep olduğu gösterilen ilk füzyon onkogenidir. Bu onkogen 9'uncu ve 22'inci kromozomlar arasında gerçekleşen bir translokasyon sonucunda oluşur ve oto-inhibisyon yetisi yok olan ABL kinazının sentezlenmesine sebep olur. BCR-ABL onkoproteini JAK-STAT ve MAPK sinyal yollarını aktive eder, apoptozun baskılar ve KML hücrelerinin kontrolsüz bölünmesine sebep olur. KML hücreleri BCR-ABL sinyaline bağımlı olduğundan dolayı, bu füzyon proteini güçlü bir klinik hedef teşkil etmektedir. Bu özelliğinden dolayı, BCR-ABL füzyon proteini hedefleyen ilk ilaç olarak imatinib (Glivec, STI-571) yüksek verimli ilaç taraması aracılığıyla keşfedilmiştir. İmatinib, ABL kinaz bölgesine yarışmalı olarak bağlanarak onkogenik sinyalleri bloke edip KML'de korkulan blast krizini engellemeyi başarmış ve KML'yi kronik bir şekilde kontrol edilebilen bir hastalık haline getirmiştir. Ancak önemli bir kısım hastada, lösemi hücreleri çeşitli mekanizmalar aracılığıyla imatinib'e direnç geliştirebilirler. Bu mekanizmalar arasında ilacı hücre dışına atan P-GP gibi moleküler pompaların sentezlenmesi, ilacı hücre içine alan OCT1 gibi moleküler pompalarının az miktarda üretilmesi, alternatif sinyal yollarının aktivasyonu, füzyon onkogen amplifikasyonu ve ilaç bağlanma bölgelerinde meydana gelen nokta mutasyonları vardır. Dirençli kansere karşı tedavi yaklaşımları arasında doz artımı, rasyonel ilaç gelişimi ile üretilen ikinci kuşak inhibitörler ve ilaç kombinasyonları gelebilmektedir.



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

Seminerin son bölümünde, füzyon genlerinin kanser tedavisindeki geleceğinden bahsedilecektir. Kanserlerin %20'sine yakın bir bölümünde füzyon genleri rol oynadığından, yeni füzyon genlerinin araştırılması ve onkogenез mekanizmalarının aydınlatılması önemini korumaktadır. Bu hususta, çok sayıda yeni nesil dizileme yöntemleri ve biyoinformatik yaklaşımlar geliştirilmeye devam etmektedir. Öte yandan, füzyon proteinlerinin ve bunları hedefleyen inhibitörlerin kristal yapılarının açıklığa kavuşturulması, rasyonel ilaç tasarımı için büyük önem taşımaktadır. Bunlara ek olarak, CRISPR-Cas9 genom düzenlemesi ve immünoterapi gibi ileri teknoloji uygulamalar aracılığıyla da füzyon genleri hedeflenebilmektedir. Özetle, füzyon genleri kanserde önemli roller oynamakta ve kanserle mücadelede güçlü klinik hedefler olmayı sürdürmektedirler.



KML'de Tirozin Kinaz Direnci

Dr. Çığır BİRAY AVCI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD

Kronik miyeloid lösemi (KML), BCR-ABL1 füzyon onkoproteininin ekspresyonuna yol açan 'Philadelphia' kromozomunun t(9;22)(q34;q11) dengeli resiprokal translokasyonu ile karakterize klonal miyeloproliferatif bir hastalık ve hematopoietik bir kök hücre malignitesidir. Yapısal olarak aktif bir tirozin kinaz görevi gören BCR-ABL1, lösemik hücrelerin düzensiz büyümesine ve hiperproliferasyonuna yol açan aşağı akış sinyal yollarını tetikler. BCR-ABL'yi hedefleyen ilk spesifik tirozin kinaz inhibitörü (TKI) imatinibin 2001 yılında piyasaya sürülmesi, standart KML tedavisi olan interferon-alfa'nın tamamen yerini alarak yüksek remisyon oranları, daha az yan etki ve önemli ölçüde iyileştirilmiş hasta sağ kalımını sağlamıştır. Bununla birlikte, KML hastalarının yaklaşık %20'sinin imatinib'e dirençli ve/veya intoleransı olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, BCR-ABL'ye bağımlı ve bağımsız olmak üzere TKI direnci, imatinib tabanlı KML tedavisinde önemli bir sorundur. BCR-ABL'ye bağımlı mekanizmaya esas olarak, ABL kinaz alanının mutasyonu, BCR-ABL aşırı ekspresyonu veya MDR1 upregülasyonu aracılık eder. Bu durum, daha yüksek seçiciliğe sahip ikinci nesil TKI'lerin (dasatinib, nilotinib ve bosutinib) geliştirilmesine yol açarak, daha hızlı ve derin terapötik dönüm noktalarına öncülük etmiştir. Daha sonra 2012 yılında, toksisitesi nedeniyle bazı hastalarda kullanımı sınırlı olan TKI ponatinib, iki veya daha fazla TKI'ye dirençli hastalarda, özellikle TKI tedavisine yanıt olarak BCR-ABL'de ortaya çıkan yaygın T315I "gatekeeper" mutasyonunu geliştiren vakalarda tedavi için onaylanmıştır. Öte yandan, BCR-ABL'den bağımsız TKI direncinin altında yatan mekanizmalar hala araştırılmaktadır. KML'deki lösemi kök hücrelerinin (LSC'ler), BCR-ABL'den bağımsız bir şekilde TKI'ye duyarsız olduğu ve böylece nüksetmeye ve minimal rezidüel hastalığa yol açtığı bildirilmiştir.



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

Ek olarak, PI3K ve RAS/MAPK sinyal yollarının anormal aktivasyonu, sitokrom P450 etkileri, ilaç akış taşıyıcı varyantları ve ekspresyonları, mikroRNA deregülasyonu ve ayrıca alternatif sinyal yollarının rolü gibi potansiyel mekanizmalar da BCR-ABL'den bağımsız TKI'ye karşı dirence katkıda bulunur. İmatinib'in kullanıma sunulmasından sonra, çoğu KML hastasının yaşam süresi genel popülasyonunkine yaklaşmıştır. Tedavisiz remisyon (TFR) ek bir tedavi hedefi haline gelmektedir. İmatinib ile tedavi edilen hastaların %30-40'ının ve ikinci kuşak TKI'ler ile tedavi edilen hastaların %40-50'sinin geri çekilme kriterlerini karşıladığı tahmin edilmektedir. Bugüne kadar, derin moleküler yanıtı ulaşan KML hastaları için tedavi rejimleri durdurulmaktadır. Şimdiye kadar, TKI tedavisi kesilen hastaların yaklaşık %50'si, sürekli TFR'ler gösterirken, nüks hastaları TKI'nin yeniden tedavisine duyarlı kalmakta ve BCR-ABL mutasyonları geliştirmemektedir. Bununla birlikte, bu hastaların neden tedavinin kesilmesinden sonra nüks ettiği araştırılmaya devam etmektedir. Bu hastalarda hızlı nüks için çeşitli teoriler öne sürülmektedir.

Yapısal olarak aktif BCR-ABL1 kinaz ekspresyonlarına rağmen, KML LSC'lerin kemik iliği nişi içinde hareketsiz bir durumda kalıcı olduğu gösterilmiştir. İmatinib, kök benzeri KML hücrelerinde BCR-ABL kinazı ve aşağı akış sinyal yollarını etkili bir şekilde inhibe etmesine rağmen, in vitro hücre ölümünü indüklememekte, bu da LSC'lerin TKI tedavisine dirençli olduğunu düşündürmektedir. Gerçekten de, BCR-ABL transkripti saptanamayan KML hastalarında, BCR-ABL+ kök hücreleri oldukça hassas testler kullanılarak saptanabilmektedir. Ayrıca çalışmalar, TKI tedavisi altında KML LSC'lerinin hayatta kalmasının ve çoğalmasının BCR-ABL kinazdan bağımsız yollarla gerçekleştiğini kuvvetle önermektedir.



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

KML'de TFR'yi muhtemelen sürdüren bir diğer önemli faktör, immün sürveyanstır. Periferik kandaki yüksek doğal öldürücü (NK) hücreler, imatinibin kesilmesinden sonra pozitif klinik sonuçlar sunmakta, bu da doğuştan gelen bağışıklık bağlamında, NK hücre aracılı immün sürveyansın TKI kesilmesinden sonra KML'nin kontrolüne katkıda bulunduğuna işaret etmektedir.

NK hücrelerine ek olarak, FoxP3+ düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) ve miyeloid türevli baskılayıcı hücreler (MDSC'ler) gibi eşzamanlı olarak azalmış bağışıklık baskılayıcılarla birlikte T ve B hücre alt kümeleri dahil olmak üzere diğer bağışıklık efektörlerindeki artışlar da başarılı bir TFR'ye aracılık etmek için uyum içinde çalışabilmektedir.

Tirozin kinaz inhibitörleri KML tedavisinde devrim yaratmış olsa da mevcut tedavi modaliteleri, KML tedavisinin ana hedefi olan kalıcı derin moleküler yanıt elde edilen hastalar arasında başarılı tedavisiz remisyona sağlamamaktadır. Bu nedenlerle, LSC'leri hedeflemenin veya immün modülasyon terapilerini kullanmanın, tüm KML hastaları için tedavi seçeneklerini TFR'ye yaklaştıracağı kuşkusuzdur. Potansiyel olarak tek başına TKI tedavisinden daha derin ve daha hızlı moleküler remisyona neden olacak aşılardan ve immün kontrol noktası inhibitörleri gibi yeni immünoterapötik stratejileri ile LSC'leri hedefleyen bir dizi ajan ile kombinasyonel TKI tabanlı stratejilerin nasıl kullanılabilceğine odaklanmak KML tedavisinde önem taşımaktadır.



KLL' DE İMMÜN YETMEZLİK YÖNETİMİ

Dr. Neslihan Mandacı Şanlı

Erciyes Üniversitesi Hematoloji Ve Kemik İliği Transplantasyon Merkezi/Kayseri

İmmün sistem, infeksiyöz mikroorganizmalara ve bunların toksinlerine karşı savunmada önemlidir. İmmün sistem komponentlerinden bir veya daha fazlasını ilgilendiren defektler ciddi ve fatal olabilecek hastalıklara neden olur ki bu hastalıklara "immün yetmezlik ilişkili hastalıklar" adı verilir. İmmün yetmezlik primer immün yetmezlikler (genetik) ve kazanılmış/sekonder immün yetmezlikler (sistemik) olarak ikiye ayrılır. Sekonder immün yetmezlikler hastalıkla ilişkili ve immünsüpresif tedavi kullanımı olarak ikiye ayrılarak incelenir.

Hastalıkla ilişkili nedenler: lenfoproliferatif hastalık, splenektomi, enfeksiyonlar (örneğin, insan immün yetmezlik virüsü), şiddetli yetersiz beslenme, siroz, metabolik bozukluklar (örn., üremi, diyabet) ve protein kaybetme durumları (örn. nefrotik sendrom, protein-enteropatisi, ciddi yanıklar)

İmmünsüpresif kullanımı nedeniyle iyatrojenik sekonder immün yetmezlik: anti-inflamatuar ve biyolojik ilaçlar, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) ve organ nakli, kemoterapi, immünosupresanlar, kortikosteroidler, monoklonal antikolar, (örneğin anti-CD20 ajanlar ve B hücre farklılaşması ve olgunlaşma inhibitörleri), radyasyon tedavisi, splenektomidir.

Lenfoproliferatif malignitelerde (örneğin, multipl miyelom (MM), kronik lenfositik lösemi (KLL) ve lenfoma), her iki tip de (hastalık ve immünosupresif tedaviye sekonder) olabilir.

***KLL' De İmmün Yetmezlik:** Hücre aracılı bağışıklıkta, kompleman sisteminde, nötrofil veya fagositik fonksiyonlarında bozukluk, antikor üretiminde bozukluk mevcuttur.



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

Destekleyici tedavi: Alemtuzumab alan hastalar için destekleyici tedavi CMV profilaksisini içerir (tedavi kesildikten 2 ay sonrasına kadar profoksi alınmalıdır.). Haftalık CMV PCR ile control önerilir. S. pneumoniae ve H influenzae'ya karşı aşılama özellikle erken evrede yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda profektik IVIG uygulamasının enfeksiyonları azalttığı fakat toplam sağkalıma etki göstermediğini göstermiştir. Sık tekrarlayan enfeksiyon hikayesi ve çok düşük seviyede hipogamaglobulinemisi olan hastalarda verilebilir. KLL için şiddetli **hipogamaglobulinemi** ve **tekrarlayan enfeksiyonlarda** düzenli profektik immünoglobulin önerilmektedir. pnömokok aşısı ve influenza aşısı erken evre KLL' de önerilir. Serum IgG <5 g/L ise önerilen immünoglobulin dozu 0,4 g/kg' dir. Bronşiektazi gibi kronik hastalıklarda Ivig dozu arttırılabilir.



HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE EPİGENETİK DİSREGÜLASYON

Dr. Didem Seven

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Epigenetik mekanizmaları oluşturan histon modifikasyonları, DNA metillenmesi ve kodlanmayan RNA'larda meydana gelen düzensizlikler belirli genlerin baskılanmasına yada etkinleştirilmesine neden olur ve bu düzensizlikler birçok kanser türünde olduğu gibi hematolojik malinitelerde de karşımıza çıkmaktadır. Düzensiz DNA metilasyon bölgeleri Miyelodisplastik sendrom ve AML hastalarında metilasyon array ile aydınlatılmıştır. T hücreli akut lenfoblastik lenfoma ve Burkitt lenfomada DNA metilasyonlarından sorumlu genlerden DNMT3B'nin myc onkogeni tarafından kontrol edildiği ortaya çıkmıştır ve günümüzde DNMT genlerini hedef alan terapötikler rutin lösemi tedavisinde yerini almıştır. Yüksek performanslı dizileme cihazlarının ışık tuttuğu transkriptom değerlendirmelerinde her geçen gün daha çok tanımlanan long noncoding RNA'lardan HOTAIR lncRNA'nın H3K27 metilasyonuna neden olarak, p15 geninin ifadesini baskılamasına ile lösemik kök hücrelerin proliferasyonunu tetiklenmesine neden olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı hücrelerde c-myc geninin ifadesini baskılayan mir 193, lösemi hücrelerinde HOTAIR long noncoding RNA'ya bağlanır ve c-myc ifadesi artmasına neden olur. Bu örnekler kodlanmayan RNA'ların hematolojik malinitelerdeki önemini ortaya koymaktadır.

Histon Deasetilazlar (HDAC) ise hematolojik malinitelerde transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek AML, ALL, CML, CLL, lenfoma gibi malinitelerin patogeneğinde etkinleşmektedir. Klinikte HDAC inhibitörleri için klinik öncesi araştırmalar ve Faz (II-III) çalışmaları devam etmektedir. Hematolojik malinitelerin patogeneğinde ve progresyonunda rolü olan epigenetik mekanizmaların, gelişen teknolojilerle değerlendirilerek aydınlatılması, bu düzensiz mekanizmaların tanımlanması ve tedavisinde büyük öneme sahiptir.

Sözlü Bildiriler

Haploidentik Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Toksoplazma Ensefaliti: Olgu Sunumu

Yazarlar : Dr. Serhat Çelik - Prof. Ali Ünal
Kurum : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

GİRİŞ - AMAÇ

Toxoplasma gondii, bir hücre içi protozoonudur. Hematopoetik kök hücre nakli(HKHN)'nden sonra nadir görülen fırsatçı bir parazittir. En sık tutulum alanı, hastaların %48'inde izole serebral enfeksiyon ve yaygın hastalığı olan hastaların %76'sında beyin tutulumu gösteren santral sinir sistemi (SSS)'dir (1).

METOD

Olgu Sunumu: 52 yaşında kadın hasta, Ocak 2018'de kronik miyelomonositik lösemi tanısı aldı. Desitabin 4 kür uygulandı. Haziran 2018'de kontrol kemik iliği(Kİ) biyopsisinde %25 miyeloid blastlar gözlemlendi. Sitarabin/Daunorubisin (7/3) indüksiyon kemoterapisi (KT) verildi. Ancak KT sonrası Kİ kontrolünde %30 miyeloid blastlar gözlemlendi. FLAG KT verildi ve Ekim 2018'de remisyona sağlandı. 5/10 uyumlu kardeşinden haploidentik allojeneik HKHN (AKİT) yapıldı. Lökosit ve trombosit engraftmanı sırasıyla 22 ve 23. günlerde elde edildi. 24. günde trimetoprim-sülfametoksazol haftada 3 kez 800/160 mg uygulandı. 30. günde kimerizm %100 olarak gözlemlendi. 46. günde baş ağrısı şikayeti gelişti. Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin ödemi görüldü ve günde dört kez 4 mg deksametazon uygulandı. PRES dışlanamadığı için siklosporin kesildi. Lomber ponksiyon yapıldı. 48. günde konfüzyon gelişen ve glasgow koma skalası (GKS) 9 olan hasta yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alındı. 49. günde beyin omurilik sıvısı PCR'sinde Toxoplasma gondii saptandı. Aynı gün YBÜ'de entübe edildi. Trimetoprim-sülfametoksazol günde iki kez 320/1600 mg olarak değiştirildi ve günde 3 kez 600 mg klindamisin eklendi. Ancak hastamız AKİT 57. günde yoğun bakımda exitus oldu.

BULGULAR

Tartışma: Toxoplasma gondii'nin reaktivasyon riski immünosupresif protokole ve dolayısıyla graft tipine göre değişmektedir (2); seronegatif graft alan seropozitif allo-HSCT alıcıları için risk en yüksektir. Kemoprofilaksi ile ilgili olarak, çok merkezli bir çalışma, tedavi rejimi ve süresi açısından değişken uygulamaları göstermiştir (3). Hatta bazı kliniklerde, survival oranlarını iyileştirmek için Toksoplazma reaktivasyonunun erken teşhisini amaçlayan HSCT hastaları için sıkı bir klinik ve moleküler takip protokolü uygulanmaktadır (4), ancak bu stratejinin maliyet/fayda oranı hala tartışılmaktadır. Gangneux ve arkadaşlarının çalışmasında, 5 yıllık çalışma döneminde, 8 ülkedeki 15 merkezden HSCT hastalarında 58 Toksoplazma enfeksiyonu vakası rapor edilmiş ve serebral toksoplazmozlu hastaların sadece %15'inin genel sağkalım süresi 6 aydır. (5).

SONUC

AKİT'i takiben serebral toksoplazmoz oldukça nadir görülen ve ölümcül bir hastalıktır. Toksoplazma reaktivasyonunun erken tespitini amaçlayan HSCT hastaları için katı bir klinik ve moleküler takip protokolü oldukça önemlidir. AKİT sonrası SSS bulguları olan ve özellikle rutin incelemelerde herhangi bir sebep bulanamayan hastalarda serebral toksoplazmoz akılda bulundurulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELELER

AKİT, ensefalit, trimetoprim-sülfametoksazol, toksoplazma

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI GELİŞEN KRONİK MYELOİD LÖSEMİLİ HASTADA COVID SEYRİ: OLGU SUNUMU

Yazarlar : Dr. SOYKAN BİÇİM - Dr. AHMET SARICI - Prof. EMİN KAYA - Prof. İRFAN KUKU - Prof. MEHMET ALİ ERKURT - Doç.Dr. İLHAMİ BERBER - Araştırma Görevlisi MUSTAFA ÖZGÜL
Kurum : İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TURGUT ÖZAL TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ BÖLÜMÜ

GİRİŞ - AMAÇ

Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) seyrinde hastalar bakteriyel, viral, ve fungal birçok patojene maruz kalmaktadır. Bu ajanlarla ilişkili enfeksiyonlar hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Herpes simpleks virüs (HSV) tüm dünyada oldukça sık görülen, nörovirulansa sahip ve latent enfeksiyon yapabilen bir virüstür. Sitomegalovirus (CMV) ise yine sık görülen ve GVHH ile klinik ilişkisi gösterilmiş virus ailesidir (1). Koronavirüs hastalığı (COVID-19) 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinden ortaya çıkan ve hâlihazırda etkisi devam eden pandemiye yol açan bir solunum yolu virüsüdür. Kliniğimizde GVHH ile takip edilen hastada dökümanite edilen kandida, HSV, CMV ve COVID olgusunun klinik seyri sunulmuştur.

METOD

BULGULAR

2020 yılında kız kardeşinden allojenik kemik iliği nakli yapılan ve kronik GVHH tanısı ile takipli 48 yaşındaki kadın hasta halsizlik, oral alım azlığı, ciltte döküntü ve ağız içinde yara yakınmaları ile polikliniğe başvurdu. Allojenik kök hücre naklinin 290. gününde gelen hasta siklosporin 2x50 mg, günde iki kez benzidamin hidroklorür içerikli gargara ve triamsinolon asetonid içeren pomad kullanıyordu. Hastaya servise yatışında cilt biyopsisini takiben 2 mg/kg dozunda metilprednizolon başlandı. Siklosporin dozu ayarlandı. Cilt biyopsi sonucu grade 1 graft versus host hastalığı olarak sonuçlanan hastaya fotofrez tedavisi başlandı. Ağız içinden alınan yara yeri örneklerinde HSV ve CMV PCR pozitif olarak sonuçlandı. Yine ağız içinden alınan yara yeri örneklerinin direk bakısında kandida tespit edildi. Enfeksiyon hastalıkları bölümünce hastaya Valgansiklovir (2x900 mg), Asiklovir (3x400 mg), Kaspofungin (1x70 mg ilk gün, 1x50 mg idame) başlandı.

Yatışı sonrasında ishal ve solunum sıkıntısı şikâyeti başlayan hastadan alınan COVID PCR testi pozitif olarak sonuçlanması ve toraks tomografi görüntülemelerinde buzlu cam dansiteleri saptanması üzerine hastaya Favipravir (2x1600 yükleme, 2x600 idame) tedavisi başlandı. Hasta, çoklu organ yetmezliği tablosu ile COVID PCR testi pozitifliğinin 4. gününde hayatını kaybetti.

SONUC

GVHD başlı başına mortalitesi %15'e ulaşabilen bir kemik iliği nakil komplikasyonudur (2). Eşlik eden enfeksiyon hastalıkları varlığı ile bu oranın artması kaçınılmazdır. Kandida, aspergillus ve mukor gibi fungal enfeksiyonlar; CMV, HSV gibi viral enfeksiyonlar immünkompetan kişilerde genellikle ciddi bir hastalık kliniğine yol açmazken GVHD hastalarında önemli morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. Bizim hastamızda pandemiye bağlı COVID-19 ile beraber HSV, CMV ve kandida bir arada görüldü. Hasta uygun antifungal ve antiviral tedavi almasına rağmen hayatını kaybetti. Günümüzde COVID için aşılama dışında standart önleyici bir tedavinin olmaması kişisel koruyucu önlemlerin önemini arttırmaktadır. GVHD gibi immünsupresyona yol açan hastalıklara sahip kişilerin profilaktik ilaçlarının yanı sıra koruyucu önlemlere dikkat etmesi morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkısı olacaktır.

KAYNAKÇA

1 Cantoni N, Hirsch H H, Khanna N, Heim D, Halter J, Tsakiris D, et al. The Bidirectional Relationship Between Cytomegalovirus Replication and Graft-Versus-Host Disease a Retrospective Single Center Study. Blood (2009) 114 (22):

2236 <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.2236.2236>

2 Palmer J, Chai X, Pidala J, Inamoto J, Martin P J, Storer B, et al. Predictors of survival, nonrelapse mortality, and failure-free survival in patients treated for chronic graft-versus-host disease Blood (2016) 127 (1): 160–166 <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-662874>

ANAHTAR KELİMELELER

HSV, CMV, COVID-19, KANDİDA , GVHD



VII. Uluslararası Katılımlı
DeneySEL Hematoloji
Kongresi

Relaps / Refrakter Multipl Myelom Hastalarında Daratumumab Deneyimi-Tek Merkez Deneyimi

Yazarlar : Dr. Ahmet Sarıcı - Dr. Soykan Biçim - Prof. Emin Kaya - Doç.Dr. İlhami Berber - Prof. Mehmet Ali Erkurt - Prof. İrfan Kuku

Kurum : İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Ana bilim dalı, Hematoloji bilim dalı

GİRİŞ - AMAÇ

Multipl miyelom (MM), monoklonal plazma hücrelerinin kemik iliğinde çoğalarak kemik yıkımı, osteopeni ve osteolitik lezyonlarla sonuçlandığı lenfoproliferatif bir hastalıktır. Hematolojik malignitelerin yaklaşık %15'ini oluşturan MM'un insidansı 40 kişi/milyon/yıldır (1). Otolog hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) öncesinde üç ila dört ay uygulanan indüksiyon tedavisi yaş ve komorbid durumu uygun MM hastalarında standart tedavi modalitesidir (2). MM tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan birden fazla ilaç grubu mevcuttur. MM tedavisi için mevcut olan bu aktif ilaçlardan iki veya daha fazlasının kombine kullanıldığı çok sayıda tedavi rejimi vardır. Ana sınıflar arasında alkilleyici ajanlar (melfalan, siklofosamid), kortikosteroidler (deksametazon, prednizon), immünomodülatör ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) ve proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, ixazomib) bulunur. Daratumumab ve isatuksimab, CD38'i hedefleyen monoklonal (M) antikordlardır ve MM tedavisinde giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada MM'da daratumumab kullanımına ait merkezimizin deneyimi sunulmuştur.

METOD

Daha önce MM için 3 ile 4 sıra arasında değişen tedavileri kullanmış MM hastalarında daratumumab tedavisi progresyona veya kabul edilemez yan etki görülene kadar kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların yaş aralığı 53-77 arasında (ort: 67.6), erkek /kadın: 1/1 idi (Tablo 1). Hastaların 4/6'sına daha önce otolog HKHN uygulanmıştı. Hastalara 1/1 oranında Daratumumab-Bortezomib-Deksametazon (DVD) ve Daratumumab-Lenalidomid-Deksametazon (DRD) tedavileri verildi. Hastalara 1-3 (ort: 1.5) sıra daratumumab içeren tedavi rejimi uygulandı. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre yanıt değerlendirildi. Hastaların 1'inde CR, 2'sinde VGPR, 2'sinde PR, 1'inde progresyon izlendi. Hastaların 3'ünde nötropenik ateş, 2'sinde periferik nöropati, 1'inde pulmoner emboli görüldü. Hastaların 3'ü kaybedildi.

SONUC

Yeni tanı MM tedavisine yaklaşımı yönlendiren iki ana faktör otolog HKHN için uygunluk ve risk sınıflandırmasıdır. Genel olarak HKHN için uygunluk yaş, performans durumu ve komorbiditelerden etkilenir. Anti-CD38 monoklonal antikor daratumumab içeren üç ilaçlı rejimler, ilk nüksün tedavisi için tercih ettiğimiz rejimlerden bazılarıdır. Randomize çalışmalar lenalidomid artı deksametazon (DRd), bortezomib artı deksametazon (DVd), karfilzomib artı deksametazon (DKd) veya pomalidomid artı deksametazon (DPd) kombinasyonlarına daratumumab eklenmesiyle daha derin yanıt ve progresyonsuz sağkalım bildirilmiştir (3). Bu umut vadeden sonuçlara rağmen ilacın etkinliğinin ve yan etkisinin değerlendirilmesi için diğer ilaçlarla karşılaştırmalı, daha fazla hastanın alındığı ve uzun süreli takibin yapılacağı çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER

Multipl myelom, Monoklonal antikor, Daratumumab

Hasta	Yaş (tedavi sırasında)	Cinsiyet	Tanı tarihi	Myelom alt tipi	Daha önce kaç sıra tedavi aldı	Tedavi öncesi ECOG	Daha önce aldığı tedavi	Daratu muhab rejimi	Kaç siklus daratumu mab uygulandı	Yanıt	Yan etki	Son durum
1	77	Kadın	01.11.2016	KAPPA HAFİF ZİNCİR	4	2	OTOLOG KÖK HC NAKLI OLANLAR	DVD	2	VGPR	Periferik nöropati, nötropenik ateş	Yaşıyor
2	73	Kadın	24.02.2011	IGG LAMBDA	3	2	PROTEOZOM+ İMMUNMODÜL ATÖR ALANLAR	DRD	3	CR	Yok	Yaşıyor
3	68	Erkek	25.04.2018	KAPPA HAFİF ZİNCİR	4	2	OTOLOG KÖK HC NAKLI OLANLAR	DVD	1	PROGRESYON	Nötropeni, lenfopeni, nötropenik ateş	Exitus
4	69	Kadın	08.02.2021	IGG KAPPA	4	1	OTOLOG KÖK HC NAKLI OLANLAR	DVD	1	VGPR	Pulmoner emboli	Yaşıyor
5	66	Erkek	01.09.2010	KAPPA HAFİF ZİNCİR	4	3	PROTEOZOM+ İMMUNMODÜL ATÖR ALANLAR	DRD	1	PR	Periferik nöropati pnömoni, nötropenik ateş	Exitus
6	53	Erkek	13.11.2017	IGG KAPPA	3	2	OTOLOG KÖK HC NAKLI OLANLAR	DRD	1	PR	Nötropeni, lenfopeni	Exitus

DMU-212 IncRNA ifadelerini düzenleyerek lösemi kök hücrelerini hedefler

Yazarlar : Dr. Çağla Kayabaşı
Kurum : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

GİRİŞ - AMAÇ

Proteine kodlanmayan 200 nükleotidden uzun RNA molekülleri olan IncRNA'lar DNA, RNA ve protein etkileşimi ile transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel pek çok mekanizmada rol oynarlar. Bu sayede apoptozdan hematopoeze kadar geniş biyolojik fonksiyonlara sahiptirler ve bozulmuş ifadeleri çeşitli hastalıklarla yakından ilişkilidir. Lösemi kök hücreleri (LKH) kontrolsüz sağkalım ve kendilerini yenilemelerine katkıda bulunan genetik veya epigenetik değişiklikler sonucu normal hematopoietik kök hücrelerden (HKH) türeyebilirler. Ciddi yan etki profiline sahip mevcut lösemi tedavileri primitif LKH'leri üzerinde etkili olmadıkları için tedavinin etkinliği düşük olabilmekte, zamanla direnç ve relaps gözlenebilmektedir. Bu nedenle LKH'lerin etkili olarak hedeflenmesi lösemi tedavisinde tam kür elde edilmesinde esansiyeldir. Fitoaleksin resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroksi-stilben), üzüm, çilek, fıstık gibi bitkilerde enfeksiyon ve yaralanmayı takiben resveratrol sentaz tarafından sentezlenen flavonoid olmayan doğal bir polifenolik bileşiktir. Potansiyel bir kemopreventif ve kemoterapötik ajan olan resveratrolün anti-lösemik aktiviteleri (proliferasyonu, apoptoz, otofaji) birçok çalışma kapsamında araştırılmış, normal HKH'leri etkilemezken LKH'lerinde spesifik olarak apoptozu indüklediği ortaya koyulmuştur. DMU-212 (trans-3,4,5,4'-tetrametoksi-stilben) resveratrole göre daha güçlü bir anti-tümör aktiviteye sahip sentetik bir resveratrol analogudur. Önceki çalışmalarımız ile DMU-212'nin LKH'ler üzerindeki spesifik anti-lösemik etkisi olduğu belirlendi. Bu çalışmada ise, DMU-212 uygulaması sonrasında LKH popülasyonlarında meydana gelen anti-proliferatif ve apoptotik süreçlere dahil olan IncRNA'ların tanımlanması amaçlanmıştır. Ayrıca, aynı DMU-212 dozlarının sağlıklı HKH'ler üzerindeki IncRNA ekspresyonuna etki profilinin de belirlenmesi hedeflenmiştir.

METOD

Çalışmada LKH modeli olarak "İnsan Lösemi Kanser Kök Hücre Hattı, Celprogen" (LSC, CD34+/Oct4+/CD44+/CD133+C/D38-), sağlıklı kontrol olarak ise HKH modeli "İnsan Embriyonik Hematopoietik Kök Hücre Hattı, Celprogen" (HSC, CD34+/CD117+/CD38-) kullanıldı. DMU-212'nin LSC hücreleri üzerinde belirlenen sitotoksik dozu (IC50: 16,7 µM) hem LSC hem de HSC hücrelerinde uygulandı ve tRNA izolasyonu gerçekleştirildi. Doksan lncRNA'nın ekspresyon seviyeleri qRT-PCR ile kantite edildi. İki "housekeeping" gen ve 3 küçük RNA transkripti normalizasyon için kullanıldı. lncRNA'ların rölatif ekspresyon seviyeleri 2-ΔΔCT metodu ile hesaplandı. lncRNA ekspresyonundaki ±2 katlık değişiklikler ve p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada HKH'lere kıyasla LKH'lerinde ifadesinin azaldığını belirlediğimiz lncRNA'lardan PTENP1, anti-NOS2A, UM9-5, SNHG4, Y1, TMEVPG1, TncRNA, MER11C, LincRNA-SFMBT2, Air, Dio3os, WT1-AS, SAF, lincRNA-p21, DHFR upstream transcripts, NRON, GAS5, HAR1A ekspresyonlarının DMU-212 uygulamasını takiben 2,12-12,35 kat arasında baskılandığı belirlendi. Benzer şekilde HKH'lere kıyasla LKH'lerinde ifadesinin arttığını belirlediğimiz lncRNA'lardan L1PA16, Alpha 280, MALAT1, HOTAIRM1, DLG2AS, UCA1, HULC, HOTAIR, NDM29, NEAT1, H19, snaR seviyelerinin DMU-212 uygulamasını takiben 2,97-12,23 kat arasında arttığı belirlendi. Özellikle onkogenik PI3K/Akt/mTOR sinyalizasyonu baskıladığı bilinen tümör supresör PTENP1 ifadesindeki 8,5 kat, aşırı-ekspresyonu PTEN artışına neden olan SNHG4 ifadesindeki 5,52 kat, p53'ün hedef transkripti olan TncRNA ifadesindeki 5.15 kat, AML'de tümör supresör olarak rol oynadığı tanımlanan LincRNA-SFMBT2 ifadesindeki 4.62 kat artış dikkat çekicidir. Ayrıca ifadesi Myc onkogeni ile korelasyon gösterdiği belirlenen L1PA16 ifadesindeki 12,23 kat, belirli miRNA süngerleyerek AML, ALL, CML ve CLL hücre proliferasyonlarına katkı sağladığı belirlenmiş MALAT1 ifadesindeki 6,09 kat azalma ön plana çıkmaktadır. Bunun yanında LKH'lerin hedeflendiği DMU-212 dozu normal HKH'ler üzerinde daha az etkiye sebep olmuştur.

SONUC

LKH'lerinin hedeflenmesinde düşük yan etkiye ve yüksek terapötik etkinliğe sahip potansiyel bir tedavi stratejisi olabileceğiniz düşündüğümüz DMU-212'nin anti-lösemik aktivitelerinde çok sayıda lncRNA'nın rol oynadığı ortaya koyulmuştur. Elde edilen sonuçlar LKH eliminasyonunda DMU-212'nin umut verici bir tedavi stratejisi olabileceğini görüşünü desteklemektedir.

ANAHTAR KELİMELELER

Lösemi kök hücre, lncRNA, DMU-212

Lösemi Kök Hücreleri			Hematopoietik Kök Hücreler		
lncRNA	Kat Değişimi	p değeri	lncRNA	Kat Değişimi	p değeri
PTENP1	8,50	0,000137	PTENP1	3,95	0,000064
anti-NOS2A	6,34	0,000184	DISC2	3,25	0,000053
UM9-5	6,00	0,000048	WT1-AS	3,21	0,000086
SNHG4	5,52	0,000005	E2F4 antisense	3,05	0,000112
Y1	5,45	0,000066	UM9-5	2,85	0,000094
TMEVPG1	5,28	0,000038	SNHG4	2,78	0,000048
TncRNA	5,15	0,000013	Y1	2,76	0,000367
MER11C	4,85	0,000056	lincRNA-SFMBT2	2,75	0,000007
DISC2	4,63	0,000035	anti-NOS2A	2,73	0,000014
lincRNA-SFMBT2	4,62	0,000353	p53 mRNA	2,72	0,000022
Air	4,53	0,000008	EgoA	2,69	0,000065
Dio3os	4,36	0,000014	Air	2,57	0,000015
WT1-AS	4,32	0,000116	CAR Intergenic 10	2,52	0,000212
SAF	4,20	0,000147	MER11C	2,51	0,000193
p53 mRNA	4,15	0,000257	TEA ncRNAs	2,49	0,000115
TEA ncRNAs	4,11	0,000068	DHFR upstream transcripts	2,41	0,000201
lincRNA-p21	3,78	0,000002	TncRNA	2,39	0,000027
DHFR upstream transcripts	2,87	0,000063	GASS	2,38	0,000268
NRON	2,85	0,000142	HOTAIR	2,35	0,000006
GASS	2,52	0,000025	lincRNA-p21	2,33	0,000003
HAR1A	2,50	0,000018	HULC	2,24	0,000018
MEG9	2,39	0,000004	SAF	2,04	0,000322
BACE1AS	2,15	0,000222	BACE1AS	2,01	0,000265
Emx2os	2,06	0,000135	PRINS	-2,12	0,001322
snaR	-2,41	0,000677	MALAT1	-2,41	0,000149
H19	-2,97	0,000054	IPW	-2,47	0,000052
NEAT1	-3,18	0,00031	LIPA16	-2,49	0,000175
NDM29	-3,19	0,000011	NTT	-2,94	0,000449
HOTAIR	-3,41	0,000013	Alpha 280	-3,74	0,000708
HULC	-3,62	0,000214	ZEB2NAT	-4,33	0,000034
UCA1	-4,24	0,000096	Nespas	-4,57	0,000065
DLG2AS	-4,38	0,000662	PRINS	-2,12	0,001322
HOTAIRM1	-4,89	0,000156			
MALAT1	-6,09	0,000019			
Alpha 280	-7,84	0,000312			
LIPA16	-12,23	0,000126			

NAKİL ÖNCESİ YÜKSEK SERUM D-DİMER DÜZEYİ ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA SAĞKALIMI BELİRLEMEDE PROGNOSTİK BİR BELİRTEÇ OLABİLİR

Yazarlar : Dr. Neslihan Mandacı Şanlı - Dr. M. Emeklioğlu - Doç.Dr. Muzaffer Keklik - Prof. Ali Ünal

Kurum : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı , Erciyes Transplant Merkezi / KAYSERİ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Bilim Dalı / KAYSERİ

GİRİŞ - AMAÇ

Yüksek plazma D-dimer seviyeleri, hemostaz ve fibrinoliz aktivasyonunu gösterir ve bu aktivasyon, tümör anjiyogenezi, metastazı ve invazyonu ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca fibrin polimerinden üretilen D-dimer inflamasyon için bir belirteç olarak kullanılır. Yapılan çalışmalarda kronik inflamasyon ve kanser oluşumu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (allo-HKHT) yapılan hastalarda transplantasyon öncesi plazma D dimer düzeyleri ile transplantasyon sonrası prognoz arasındaki ilişkiyi incelemektir.

METOD

2016-2019 yılları arasında alloHKHN yapılan 98 hastanın verilerini geriye dönük olarak analiz ettik. Hastalar akut lösemi, miyelodisplastik sendrom, lenfoma hastaları ve diğer hematolojik hastalık tanısına sahip hastalar olarak kategorize edildi. Sağkalımı tahmin etmek için D dimer cut off değeri ROC analizi ile 1630 mg/dl olarak belirlendi. Buna göre hastalar; transplantasyon öncesi D dimer seviyeleri ≤ 1630 mg/dl'den düşük ve 1630 mg/dl'den yüksek olan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. İstatistiksel değerlendirme için Kaplan-Meier survival analiz yöntemi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların %64,3'ü (n=63) erkek, %35,7'si (n=35) kadındı. Toplam sağkalım bakımından serum D-dimer düzeyleri <1630 mg/dl'den düşük olan hastalar serum D-dimer düzeyleri ≥1630 mg/dl'den yüksek olan hastalar ile karşılaştırıldığında, D-dimer düzeyi 1630 mg/dl' nin altında; 64 olgunun yaşadığı (%84,2); 12 ölümün gözlemlendiği, D-Dimer 1630 mg/dl ve üzerinde 10 olgunun yaşadığı (%45,5); 12 ölümün gözlemlendiği ve buna göre D-dimer değeri yüksek olgularda sağkalım süresinin kısaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p:0.001; p<0.01). Hastalısız sağkalım bakımından değerlendirildiğinde ise D-dimer düzeyi 1630 mg/dl'nin altında olan 76 olgudan; 66 olguda (%86,8) nüks gözlenmediği; 10 olguda ise nüks gözlemlendiği, D-Dimer düzeyi 1630 mg/dl ve üzerinde olan 22 olgudan; 15 olguda (%68,2) nüks gözlenmediği; 7 olguda ise nüks gözlemlendiği; izlenmiş olup D-dimer değeri yüksek olgularda nüksüz sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalmaktadır (p:0.034; p<0.05). Nüks gözlenen olguların D-dimer değeri, nüks gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.045; p<0.05). Ex olan olguların D-dimer değeri, sağ olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0.005; p<0.01).

SONUC

Tartışma:

Çalışmamızda allo-HKHN öncesi yüksek D-dimer seviyesine sahip olan hastalarda, hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım oranının anlamlı derecede daha düşük olduğunu tespit ettik. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu, fibrinolizis ile fibrinojenin yıkılmasıyla D-dimer oluşmaktadır. Artmış D-dimer düzeyi hemostaz ve fibrinolizisin aktivasyonu için önemli bir göstergedir ve trombotik olayların risk tahmininde kullanılır. Meme, kolorektal, akciğer ve gastrik kanser gibi solid organ kanserlerinde, NK/T hücre tipi lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda d-dimer düzeyi artışı ile hastaların kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Malignite etyolojisinde ise D dimerin tümör hücrelerinin proliferasyonuna, adezyonuna, anjiogenezisine neden olduğunu üzerinde yoğunlaşmaktadır. Ayrıca D-dimer inflamasyon için bir gösterge olarak kullanılır. Artmış inflamasyon ve kanser gelişimi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da D dimerin bu özelliklerini destekler nitelikte olup nakil öncesi yüksek D-dimer seviyesine sahip hastalarda mortalite ve nüks daha fazla oranda gözlenmiştir.



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi

Sonuç: Allo-HKHN uygulanan hastalarda, nakil öncesi bakılan plazma D-dimer seviyesi, prognozun basit ama etkili bir öngörücüsü olarak hizmet edebilir.

ANAHTAR KELİMELER

D- dimer, Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Sağkalım, prognoz



VII. Uluslararası Katılımlı DeneySEL Hematoloji Kongresi



Sanal Kongre 03-05 Eylül 2021