

ASH 2007 Derlemesi ve Hematolojik Kanserlerde Yenilikler

İbrahim Barışta

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Hematolojik ve onkolojik hastalıkların tedavisindeki gelişmeler bir yandan yüksek oranda remisyon ve sağkalım oranı sağlarken, diğer yandan artmış enfeksiyon riski getirmektedir. On yıl öncesine dek sadece kemoterapi, kök hücre nakli ve radyoterapinin enfeksiyon riskini arttırdığından söz edilirken, günümüzde monoklonal antikorlar ve radyoimmünoterapi gibi B ve T-hücrelerini uzun süre baskılayabilen tedaviler kullanıma girmiştir. Zaman içerisinde enfeksiyona yönelik önlemlerin arttığı dikkati çekmektedir. Örneğin; daha önceki “American Society of Clinical Oncology (ASCO)” kılavuzunda kemoterapiye bağlı febril nötropeni riski %40 ve üzerinde olan olgularda koloni stimüle edici faktör (G-CSF)’lerin kullanımı önerilirken, 2006 yılı itibarı ile bu sınır %20’ye kadar indirilmiştir. Üç-yedi gün süre ile günde tek doz klasik granülosit G-CSF kullanımına bir alternatif olarak, kemoterapiden 48 saat sonra sadece bir kez verilmesi yeterli olan pegile (PEG) G-CSF kullanımı pratiğe girmeye başlamıştır. G-CSF’lerin özellikle ileri yaştaki hastaların tedavi protokollerine standart olarak eklenmesi bu olgularda febril nötropeni ve hospitalizasyon oranlarını azaltmıştır. Ancak bu faktörlerin kullanımı malign hastalıklarda kemoterapiye yanıt oranını arttırmamış ve sağkalım sürelerini uzatmamıştır.

On yıl öncesine dek hepatit B ve C gibi enfeksiyonların etyolojisinde en önemli nedenin transfüzyon olduğu sanılırken, günümüzde başta rituksimab olmak üzere monoklonal antikorların hepatit B reaktivasyonu yapabildiği; kortikosteroid, kemoterapi, rituksimab alan veya kök hücre nakli yapılan olgularda hepatit C enfeksiyonunun çok yüksek oranlara ulaşabildiği anlaşılmıştır. Bu olgularda gelişen hepatitlerin seyri sırasında venooklüzif hastalık, graft versus host hastalığı (GVHH) ve bazen hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliği ortaya çıkabilmektedir.

Hematoloji ve onkoloji ile uğraşan hekimler için diğer bir güncel konu, tedavi ile remisyon elde edilebilecek lösemi-lenfoma gibi hastalığı olan olgulardaki viral hepatitlerdir. Bu durumda, viral yükün haftalar içerisinde azaltılarak fazla zaman kaybetmeden hematolojik malign hastalığın tedavisinin başlanması amaçlanmaktadır. HBs pozitif, ancak sadece taşıyıcı olan olgularda profilaktik olarak antiviral tedaviye başlanarak, bu tedavinin kemoterapi bittikten üç ay sonrasına kadar sürdürülmesi önerilmektedir. Hepatit B reaktivasyonlarında bir yıl süre ile lamivudin kullanımı

önerilmektedir. Ancak lamivudin kullanım süresi uzadıkça bu ilaca direnç artmaktadır. Hepatit C infeksiyonlarında ise en sık tercih edilen ajanlar PEG interferon (IFN) ve/veya ribavirindir.

Monoklonal antikor tedavilerinde B hücreleri hem tedavi sırasında hem de tedavi tamamlandıktan sonraki altı ay içerisinde baskı altında kalmaktadır. B hücrelerinin uzun süre baskı altında kaldığı ve tekrarlayan infeksiyonların söz konusu olduğu olgularda intravenöz (IV) immünglobulin (Ig) kullanımı bir seçenek oluşturmaktadır. Kapsüllü mikroorganizmalar ile infeksiyon sıklığının arttığı multipl miyeloma, kronik lenfositik lösemi ve düşük dereceli B hücreli non-Hodgkin lenfoma (NHL) olgularında pnömokok aşısı önerilmektedir. T-hücrelerinin uzun süre baskılandığı antikor tedavilerinde (örneğin; alemtuzumab), sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu oldukça sık izlenmektedir. Bu olgularda viral belirleyicilerin yakından izlenmesi, infeksiyon düşündürülen bulgular olması halinde gansiklovir başlanması önerilmektedir.

Lenfomalarda tedavi planlamasında, tedaviye yanıt değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası izlemde pozitron emisyon tomografisi (PET) giderek daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Dokuda artmış florodeoksiglikoz tutulumu lenfoma tutulumuna işaret edebileceği gibi, infeksiyon sarkoidoz veya diğer nedenlere bağlı olabilmektedir. Bazı olgularda ise hiçbir hastalık bulunmaksızın yalancı pozitiflik izlenebilmektedir. Son birkaç yıldaki yayınlar ve ASH 2007 toplantısında sunulan çalışmalar, şüpheli PET pozitifliklerinde biyopsi yapılarak doku tanısına gidilmesi gerektiği konusunda görüş birliği içerisinde. Ülkemizde bu tetkik henüz çok yaygın olarak kullanılmamaktadır. Klinisyenlerin maliyet faktörünü de göz önüne alarak, gerçekten gerektiğinde PET tetkiki yaptırılmalarının uygun olduğunu düşünüyorum.

Sisplatin, metotreksat gibi klasik nefrotoksik ajanlara, son dönemde interlökin-2 (IL-2) gibi immünoterapötikler ve bazı hedefe yönelik tedaviler eklenmiştir. Bu tür tedavi alan olgularda antibakteriyel, antifungal ve antiviral ajanların potansiyel nefrotoksiteleri mutlaka dikkate alınmalıdır. Antibiyotiklerde olduğu gibi bazı kemoterapötik ajanların (örneğin; metotreksat) serum düzeylerini izleme ve buna göre ek önlem alma imkanı bulunmaktadır. Emetojenik ilaçları alıp, ciddi kusması olan dehidrate kalan olgularda nefrotoksisite daha da artmaktadır.

Solid tümörlü olgularda önce infeksiyon tedavisinin tamamlanması, daha sonra kemoterapi uygulanması tercih edilirken; hematolojik malignansilerde infeksiyon ve malign hastalığın tedavisi genelde birlikte yürütülmektedir. Zira kemik iliğini baskı altında tutan hematolojik hastalık tam olarak iyileşmediği sürece infeksiyonların uzun vadeli kontrolü mümkün olamamaktadır. Dosyasına veya epikrizine infeksiyona bağlı kaybedildiği yazılan birçok olguda gerçek ölüm nedeninin altta yatan malign hastalık olduğu unutulmamalıdır.

Hematoloji ve onkolojideki uzun süreli ve yoğun tedavilerle birlikte IV portlar ve kalıcı kateterler yaygın olarak kullanıma girmiştir. Bunlarda gelişen infeksiyonlarda ilk epizodda antimikrobiyal tedavi yapılmakta, ancak daha sonraki infeksiyon epizodlarında intravasküler aracın çıkartılması gündeme gelmektedir. Uzun süreli, bir kısmı ev şartlarında ambulator olarak yapılan kemoterapilerin gittikçe arttığı günümüzde, tedavilerin damar yolu sorunu ile aksamaması için eğitim ve antisepsi olmazsa olmazları oluşturmaktadır.

T-lenfositlerin baskılandığı HIV pozitif olgularda gelişen hematolojik kanserlerde tedavi için rituksimab veya rituksimab içeren kemoterapi şemaları kullanıldığında, B lenfositleri de baskılanmaktadır. Böyle olunca, malign hastalığın tedavisindeki başarı oranı artsa dahi, hastanın infeksiyondan kaybedilme riski artmaktadır. HIV pozitif olgularda CD4 sayısının düşmesi ile özellikle santral sinir sistemi gibi bazı özel lokalizasyonlarda B hücreli agresif NHL gelişme riski artmaktadır. Hodgkin hastalığında ise ilginç olarak CD4 sayısının düşmesi gelişme riskini arttırmamakta, hatta beklenenin tersine CD4 artışı daha riskli olmaktadır. Bu olgularda gelişebilen Hodgkin hastalığı, ileri evreli, ektranodal bölgeleri tutabilen ve çoğu kez mikst sellüler histolojide olmaktadır. EBV infeksiyonu ile Hodgkin ilişkisi eski yıllardan beri bilinmektedir. Nedeni net olmamakla birlikte, genç yaşta infeksiyöz mononükleozis geçiren olgularda Hodgkin hastalığı gelişme riski, bu infeksiyonu ileri yaşlarda geçirenlere göre daha fazla bulunmuştur.

2007 yılı “American Society of Hematology (ASH)” toplantısında yapılan sözlü ve poster sunumlarının yaklaşık %5’i infeksiyon ile ilgili konuları direkt olarak irdelemektedir. Hematolojik kanserlerin tedavisi ile ilgili çalışmaların hemen tümü, yan etkiler bölümünde grade III-IV hematolojik toksisiteye ve grade III-IV infeksiyona yer vermiştir. Bu gözlem, başarılı bir hematoloji ve onkoloji pratiği için hematolog, onkolog ve radyoterapistlerin mutlaka infeksiyon ünitesi ile birlikte çalışması gerekliliğini tekrar vurgulamaktadır.