

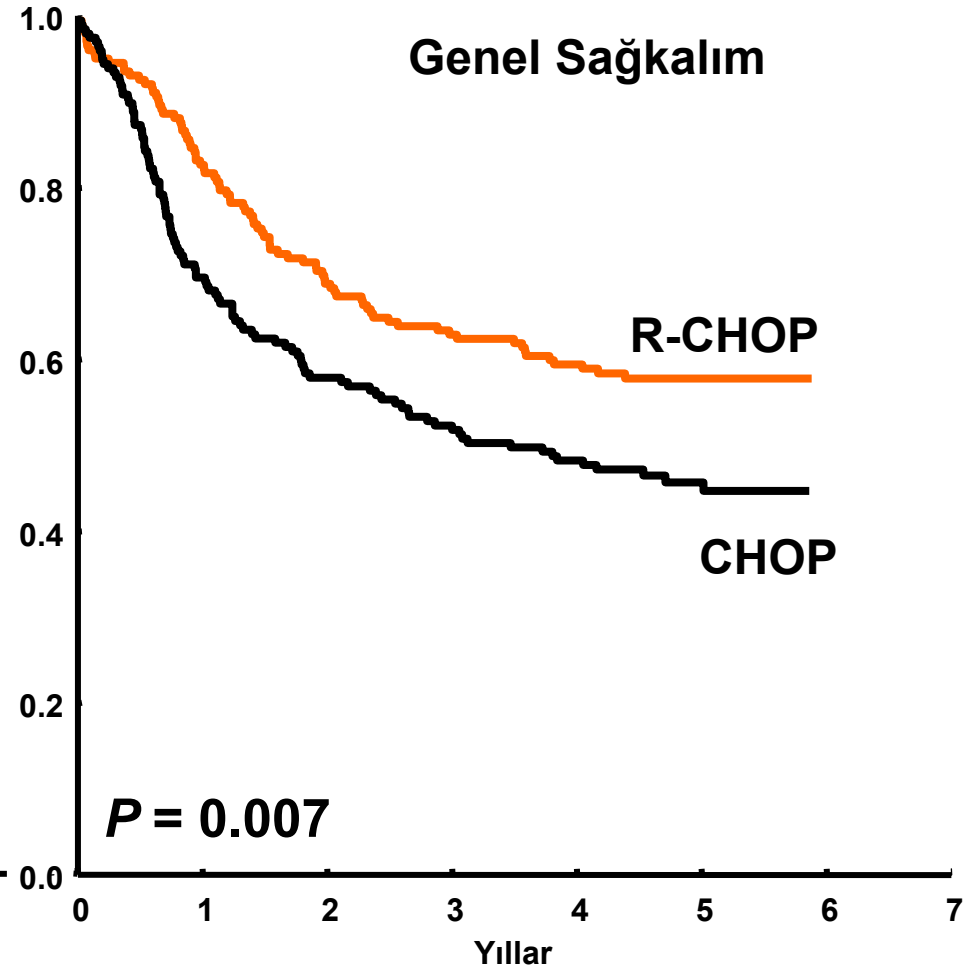
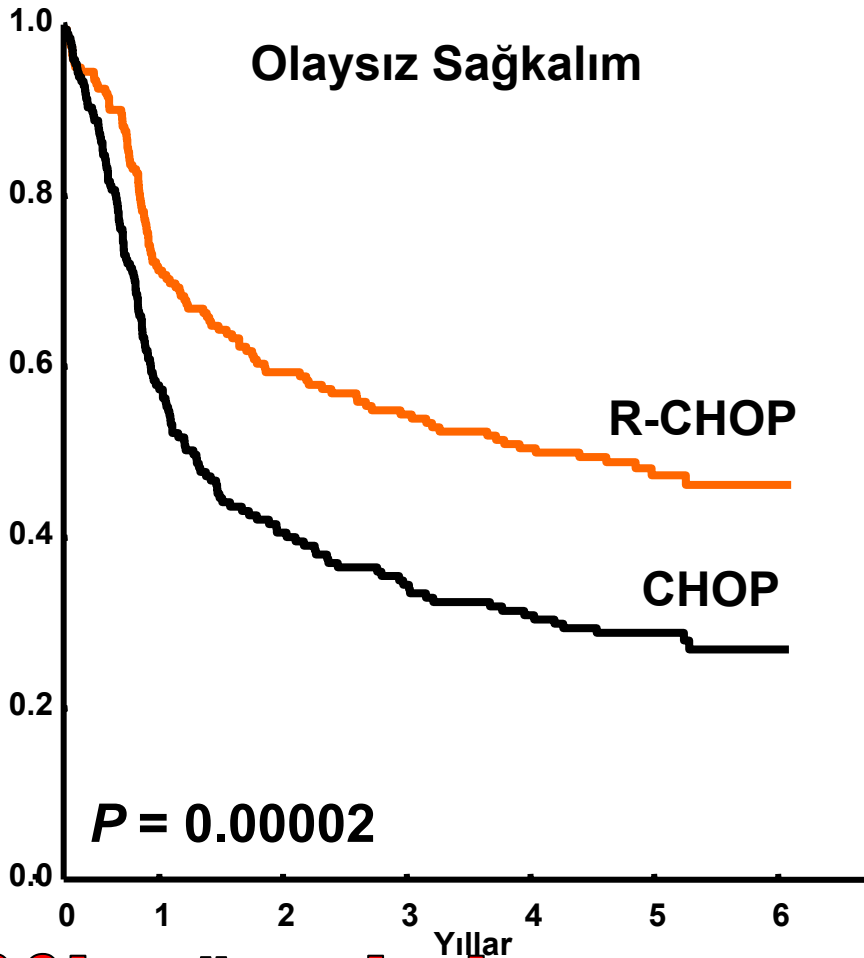
ASH ve ASCO Toplantıları Derlemesi

Dr. İbrahim Barışta

Febril Nötropeni Sempozyumu, 23 Şubat 2008

Non- Hodgkin Lenfoma

GELA-LNH 98.5 Çalışması – Median 5 Yıllık İzlem



60'in üzerinde yaş

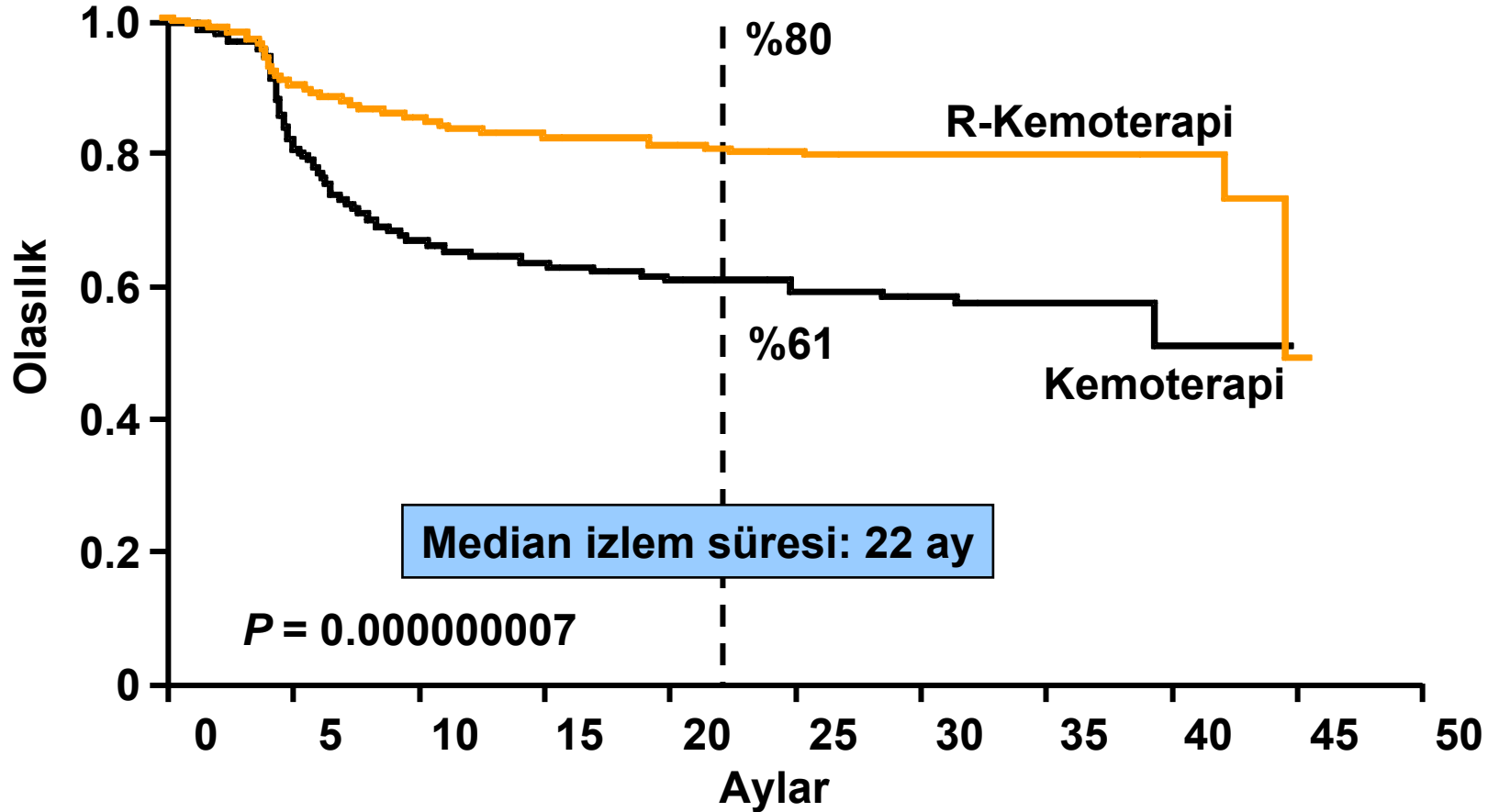
GELA-LNH 98.5 Çalışması – Median 7 Yıllık İzlem

Kol	Tam yanıt	Tedavi sırasında progresyon	Relaps
R-CHOP	%75	%9	%23
CHOP	%63	%22	%35

60'ın üzerinde yaş

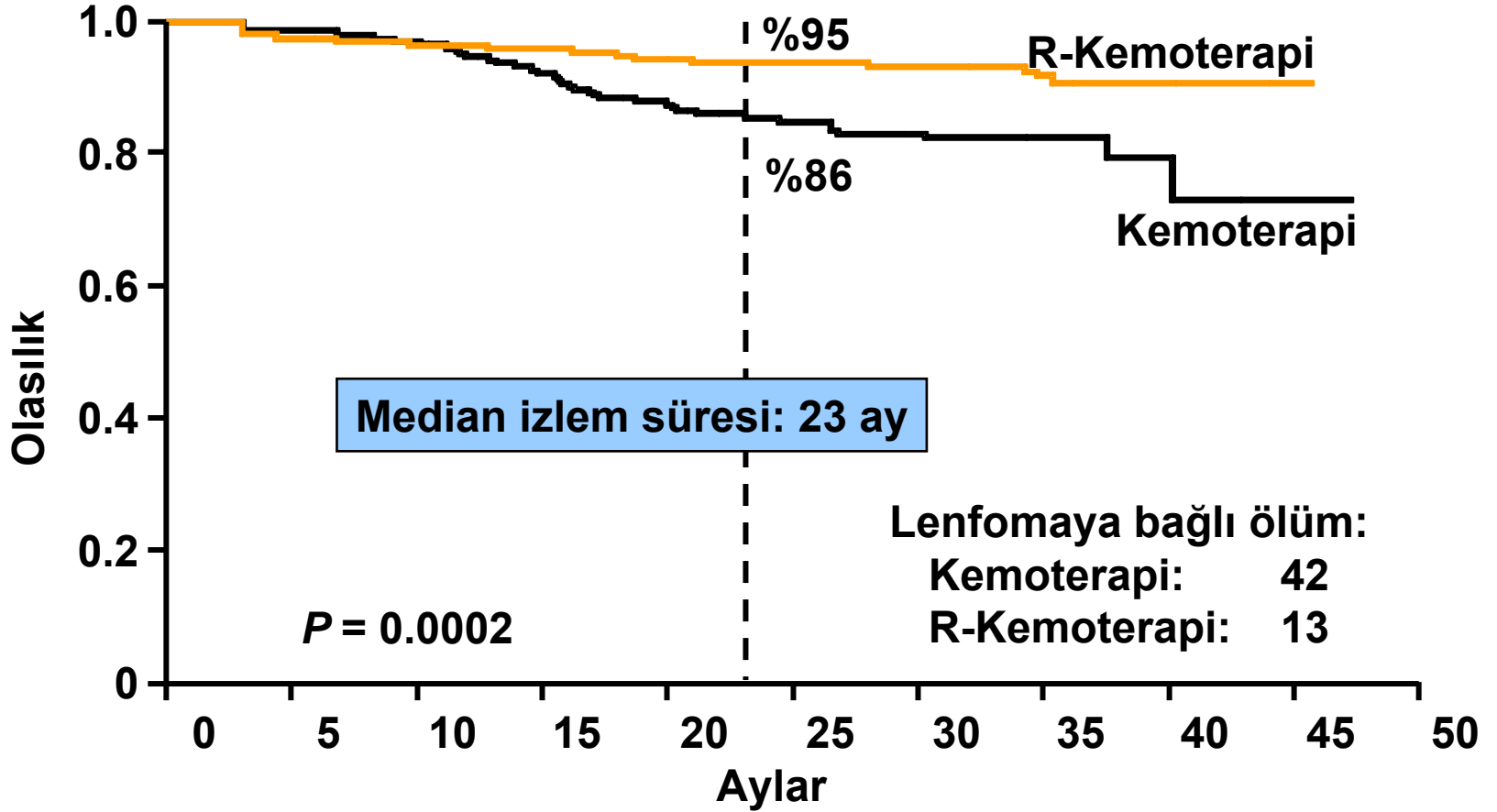
Coiffier, ASCO 2007 # 8009

MInT – Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süre



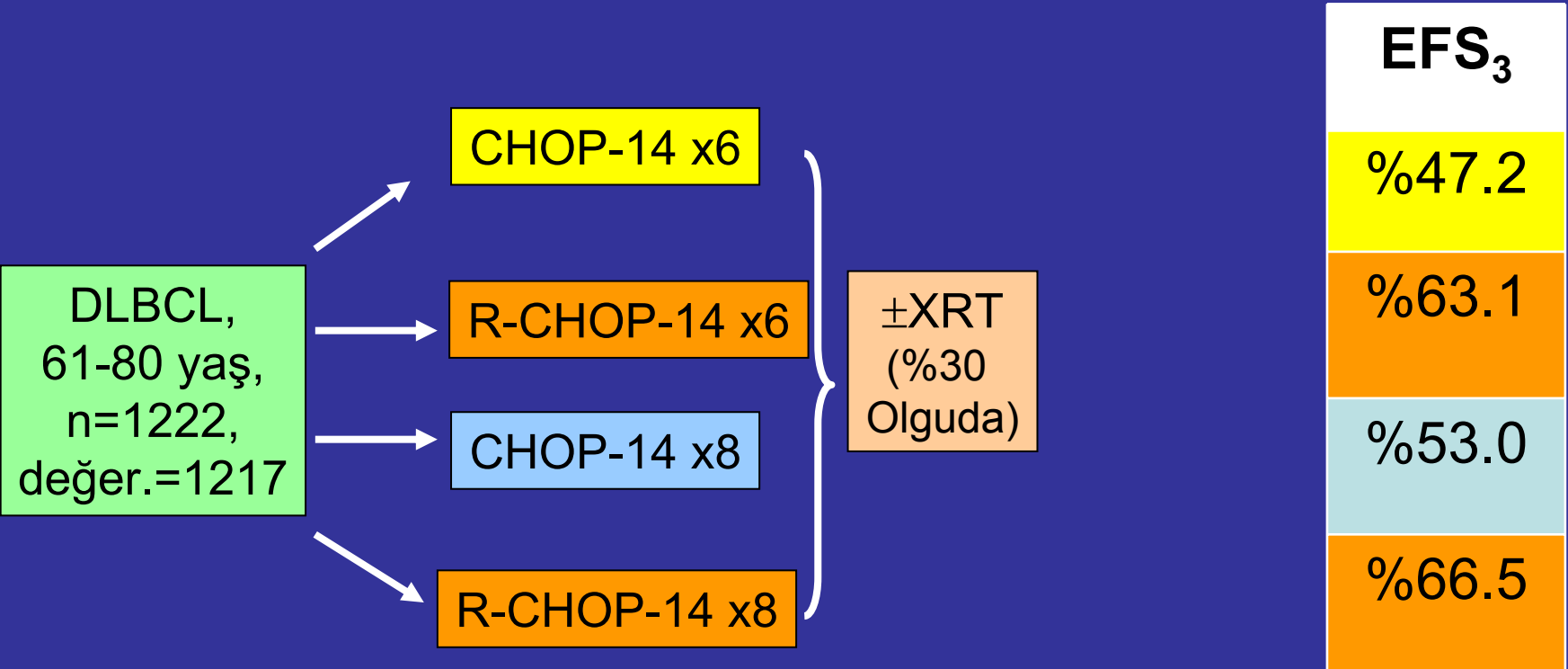
60'in altında yaş

MInT – Genel Sağkalım



60'in altında yaş

RICOVER - 60 Çalışması



4. Günde G-CSF başlanıyor

Pfreundschuh, ASH 2005 # 13



Schubert, ASH 2007 # 788

RICOVER - 60 Çalışması

➤ R-CHOP > CHOP

➤ 6 x R-CHOP ≡ 8 x R-CHOP

Pfreundschuh, ASH 2005 # 13



Schubert, ASH 2007 # 788

Doz Yoğun R-CHOP-14

Standart

6 + 8R



R-CHOP-14

Gün

1 15 29 43 57 71 85 99

Doz Yoğun

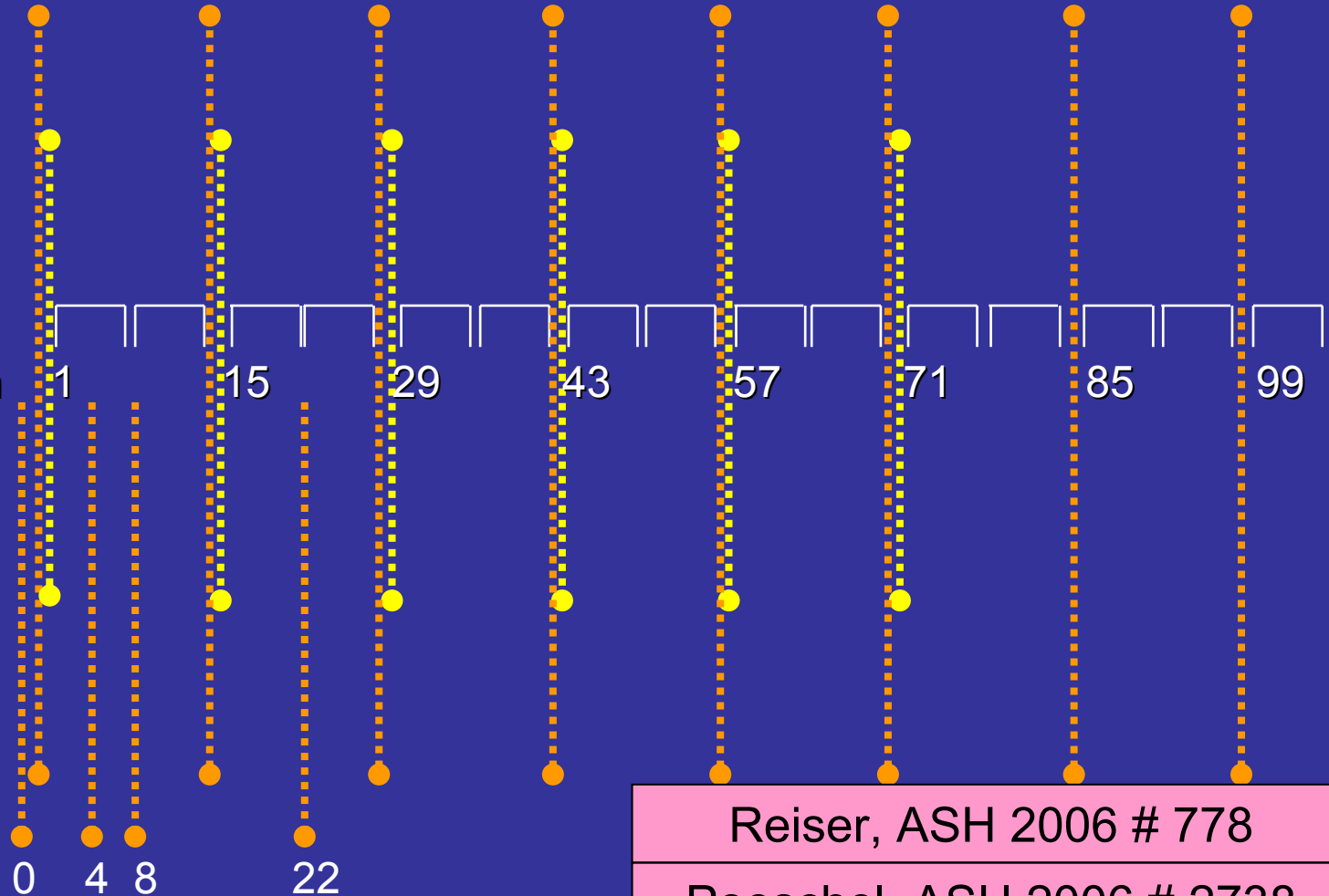
6 + 12R

Gün

0 4 8 22

Reiser, ASH 2006 # 778

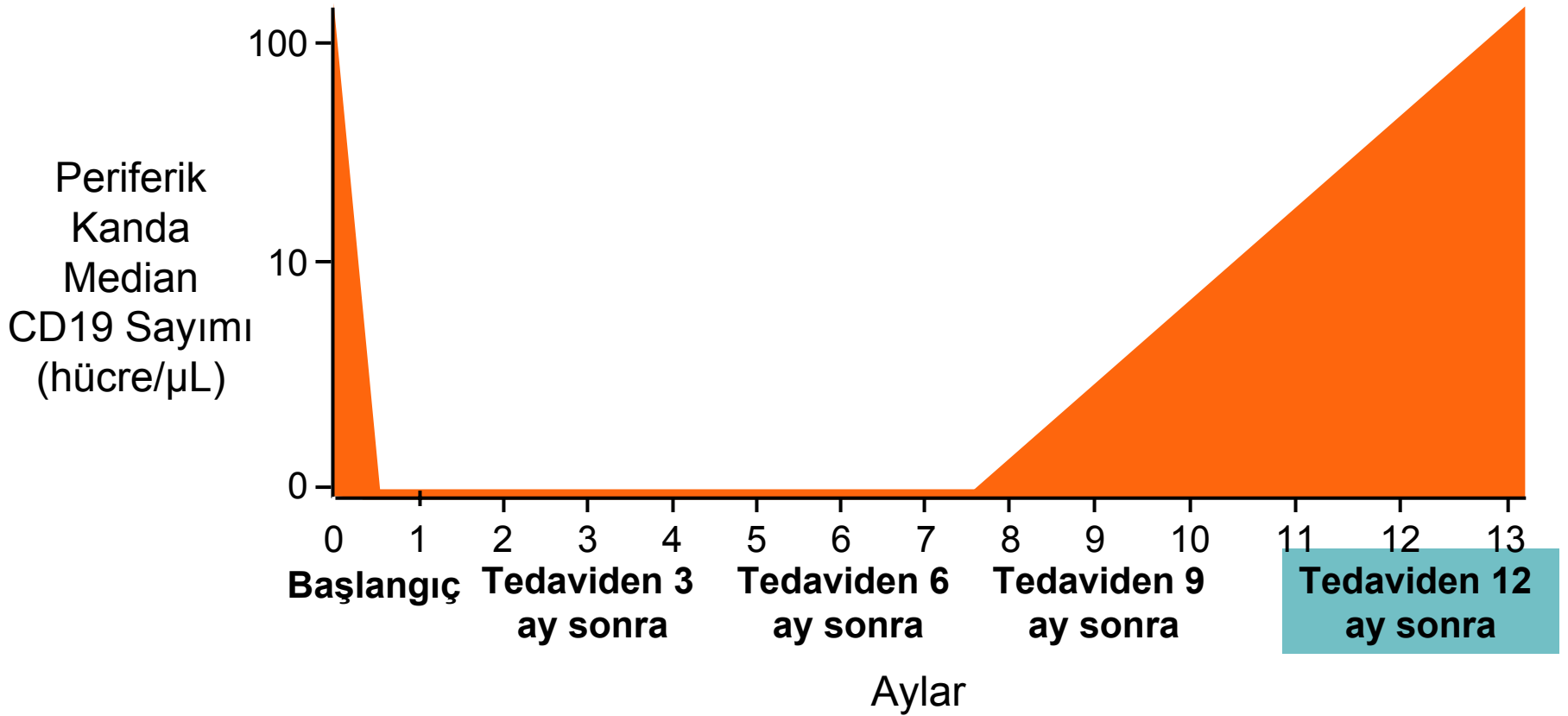
Poeschel, ASH 2006 # 2738



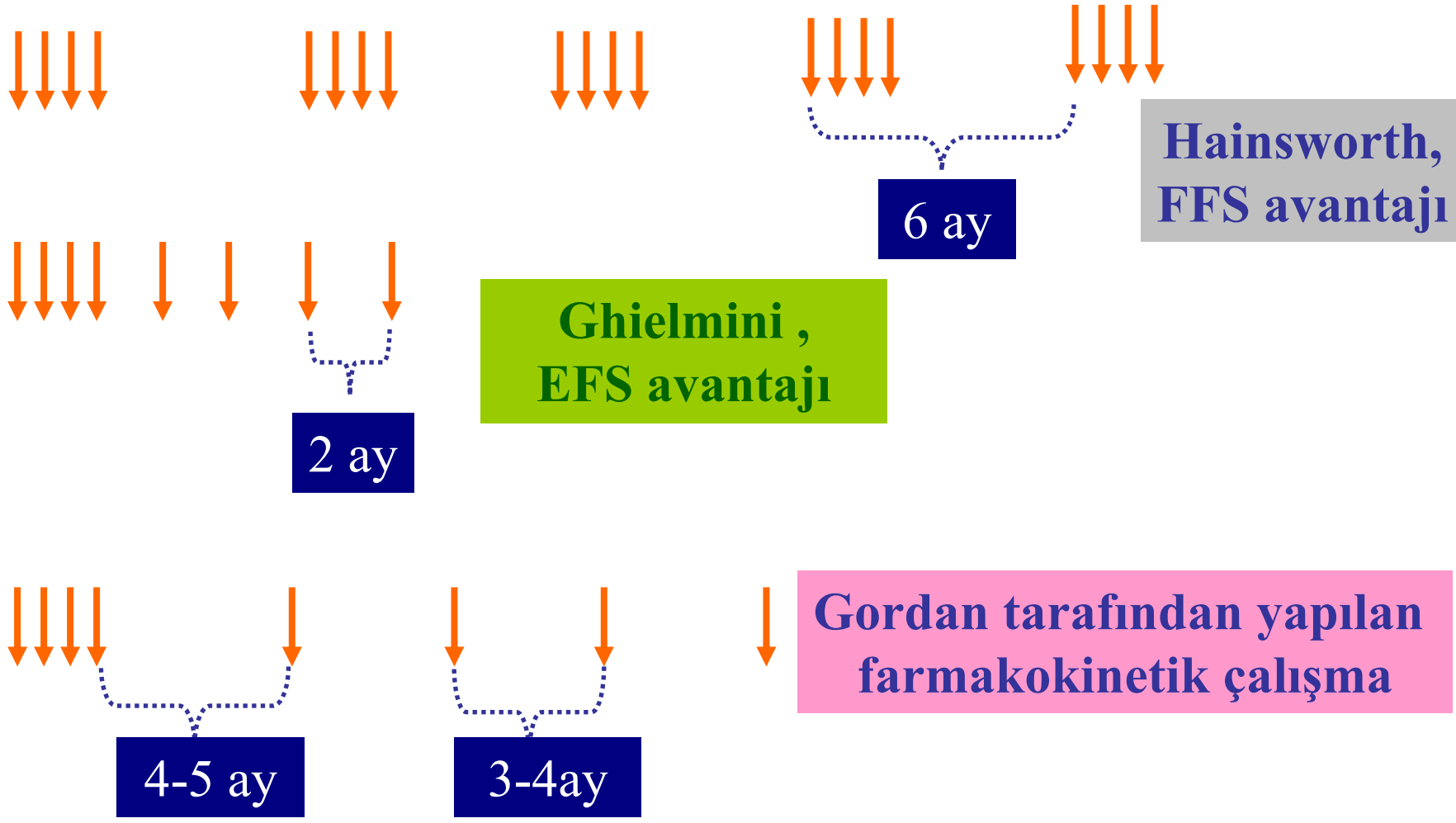
Doz Yoğun R-CHOP-14

- Serum Rituksimab düzeyleri ilk hafta sonunda 140-160 ng/ml düzeyine ulaşmaktadır.
- Ancak, klasik R-CHOP₁₄ şemasına göre daha toksiktir ⇒ Daha fazla pnömoni izlenerek, CMV ve PCP profilaksisi önerilmiştir.
- Siklus başına grade III/IV infeksiyon oranı %12.7 olarak bulunmuştur. Bu oran profilaktik levofloksasin, asiklovir ve kotrimoksazol kullanımı ile ancak %6.4'e indirilebilmiştir.

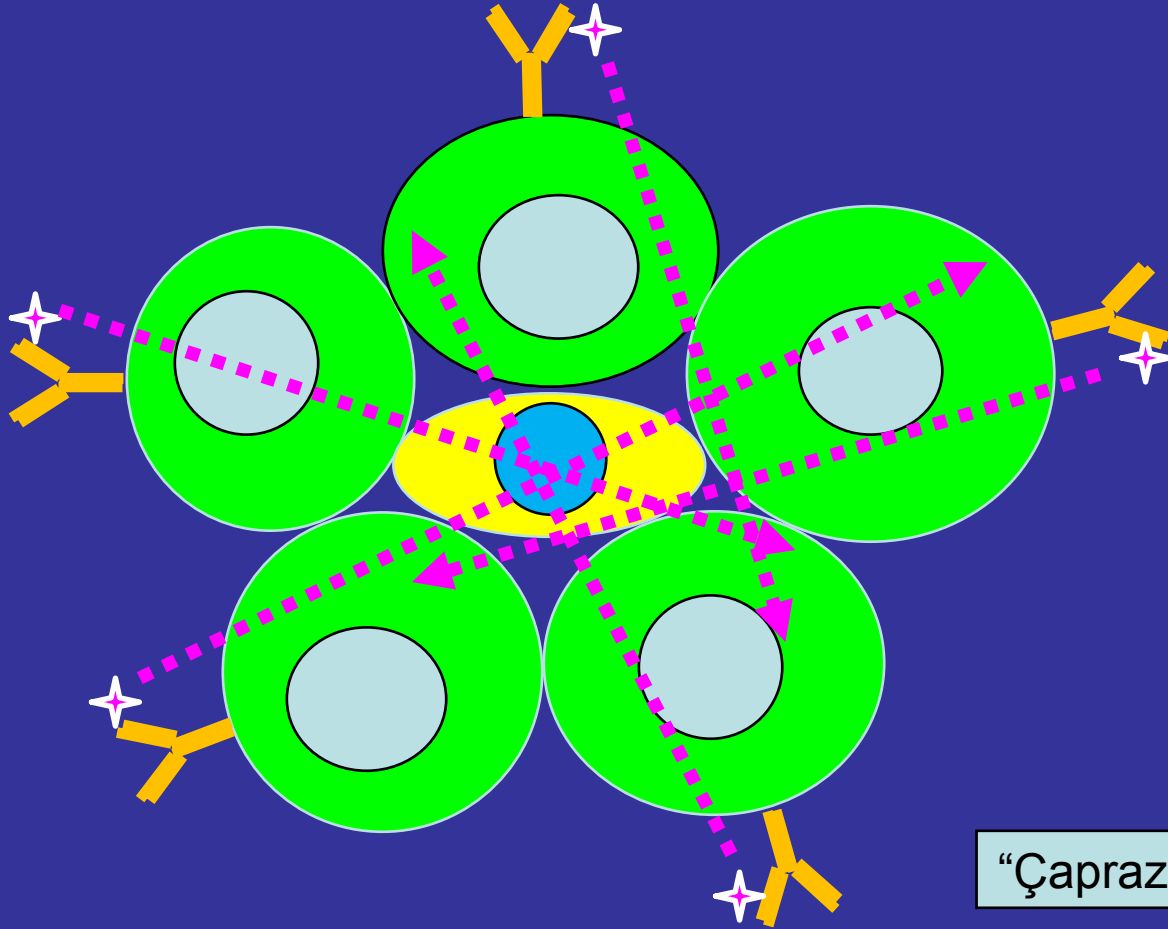
Rituksimab Tedavisine Bağlı B Lenfositlerde Azalma



Foliküler Lenfoma Tedavisinde **İdame** Rituksimab



Monoklonal Antikor ile Birlikte Radyoizotopun Etkileri

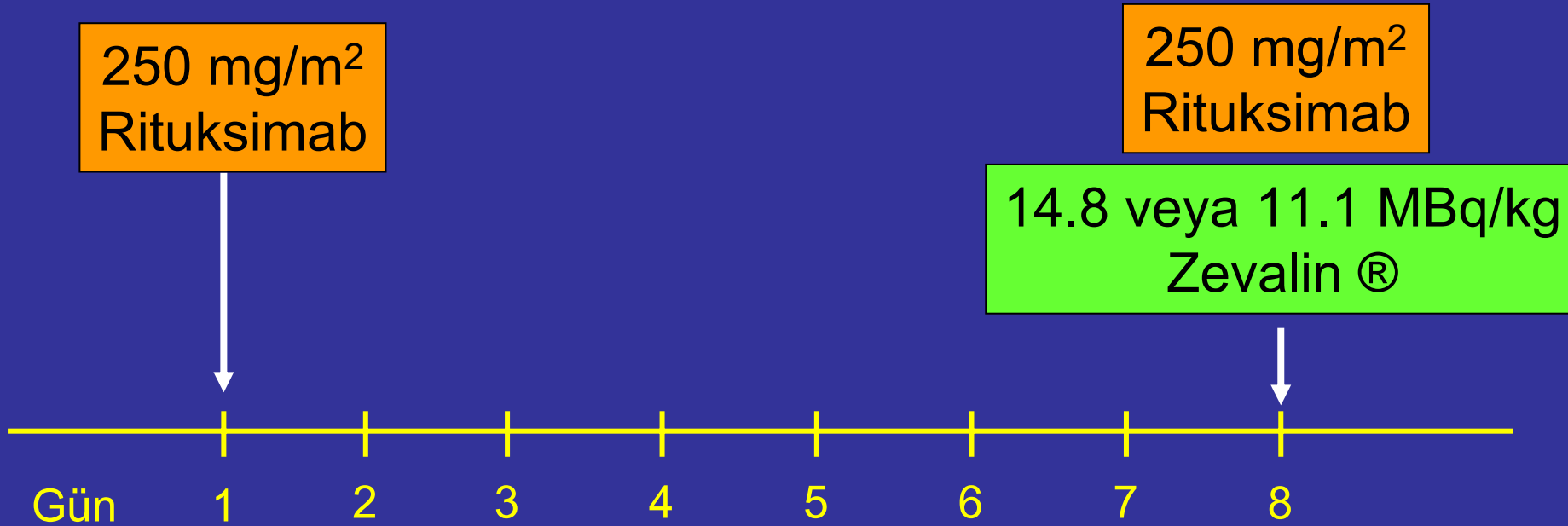


“Çapraz ateş” etkisi

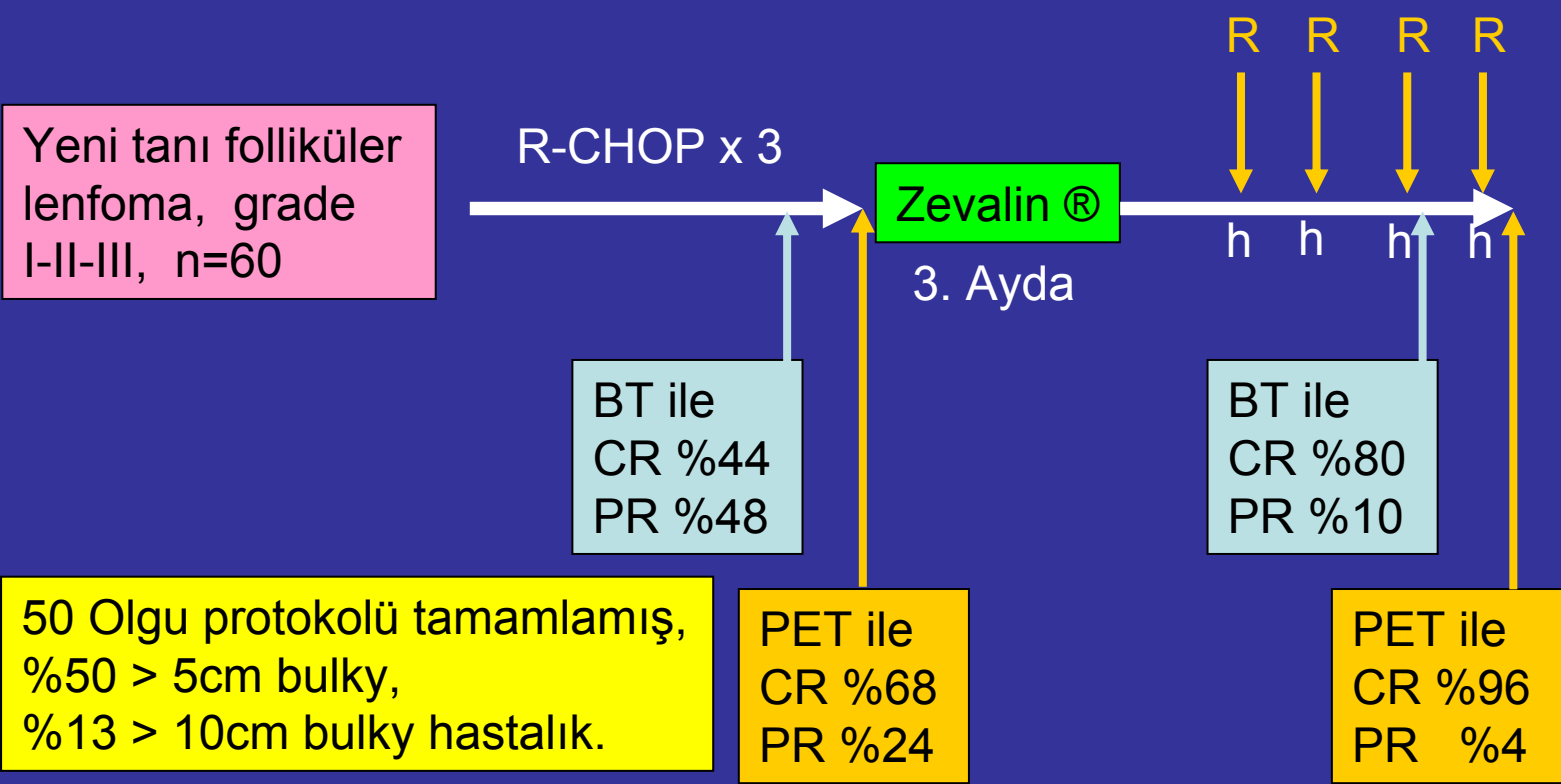
Radyoizotop Seçimi

	İyot-131 Bexxar®	Yttrium-90 Zevalin®
Enerji	Beta ve gamma birlikte (0.6Mev)	Yüksek enerjili beta (2.2 MeV)
Dokuda kat ettiği mesafe	1-2 mm (beta) Penetran (gamma)	5-10 mm
Uygulanması	Yatarak / Ayaktan	Ayaktan

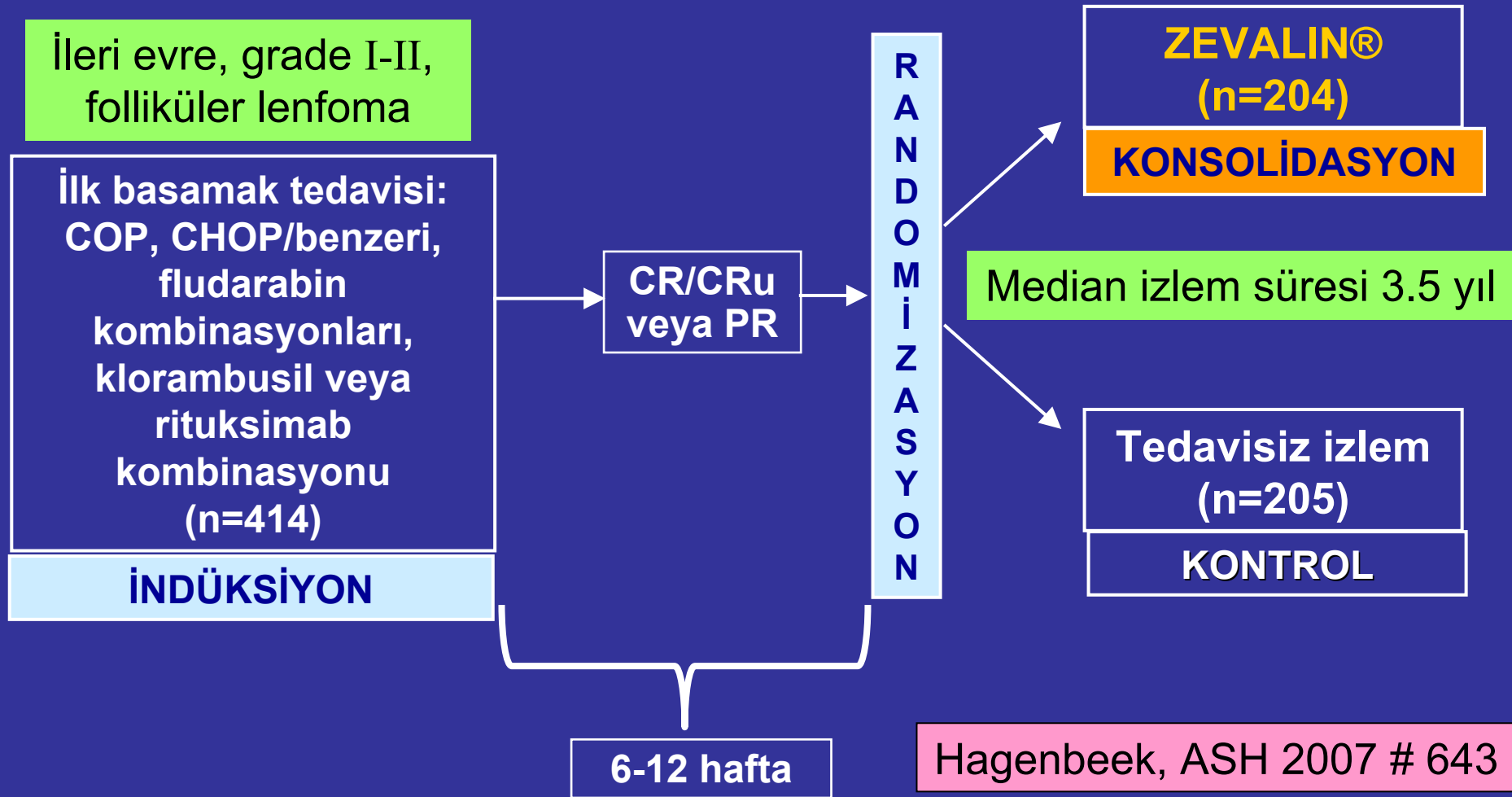
Avrupa Birliđi Zevalin® Çalışması



Yeni Tanı Folliküler Lenfomada R-CHOP Sonrası Radyoimmünoterapi



Foliküler Lenfomada İlk Basamakta Radyoimmünoterapi ile Konsolidasyon

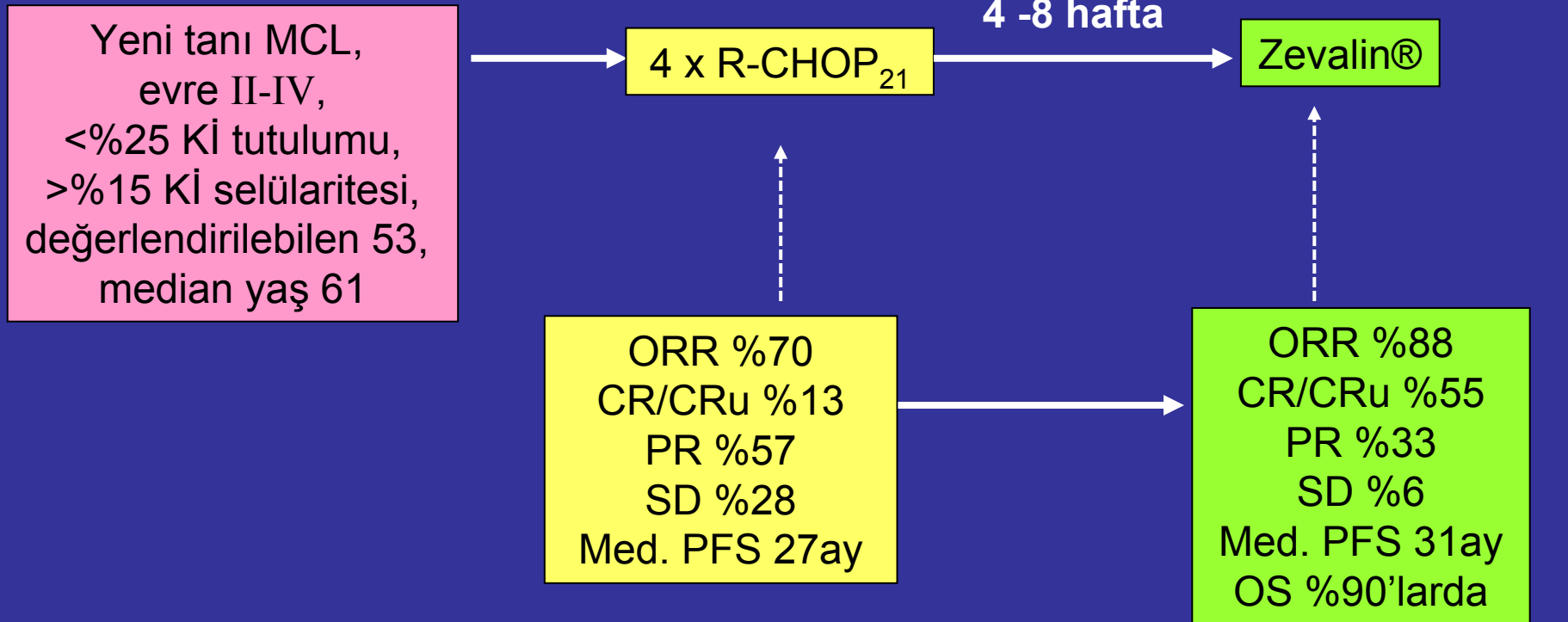


Foliküler Lenfomada İlk Basamakta Radyoimmünoterapi ile Konsolidasyon

- Zevalin® alanlarda grade III/IV infeksiyon %8 gözlenmiş
- Kontrol kolunda 5, Zevalin® kolunda 6 ölüm izlenmiş

	Kontrol kolu	Zevalin® kolu
CR / CRu	% 53.3	% 87.4
Yanıta iyiye gidiş	% 17.5	% 77.2
Median PFS	13.5 ay	37.0 ay

Yeni Tanı Mantle Hücreli Lenfomada R-CHOP Sonrası ⁹⁰Y-Ibritumomab (ECOG E1499 Çalışması)



65 Yaş üzerinde PFS daha kötü

Smith, ASH 2007 # 389

Rituksimab ile İlişkili Viral İnfeksiyonlar

ORIGINAL ARTICLE: CLINICAL

Rituximab-related viral infections in lymphoma patients

SERCAN AKSOY, HAKAN HARPUTLUOGLU, SAADETTIN KILICKAP,
DIDEM SENER DEDE, OMER DIZDAR, KADRI ALTUNDAG, & IBRAHIM BARISTA

Department of Medical Oncology, Hacettepe University Institute of Oncology, Ankara, Turkey

(Received 29 December 2006; revised 4 April 2007; accepted 21 April 2007)

Abstract

Recently, a human/mouse chimeric monoclonal antibody, rituximab, has been successfully used to treat cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma and some autoimmune diseases. However, several viral infections related to rituximab have been reported in the literature, but were not well characterized. To further investigate this topic, relevant English language studies were identified through Medline. There were 64 previously reported cases of serious viral infection after rituximab treatment. The median age of the cases was 61 years (range: 21–79). The median time period from the start of rituximab treatment to viral infection diagnosis was 5.0 months (range: 1–20). The most frequently experienced viral infections were hepatitis B virus (HBV) (39.1%, $n = 25$), cytomegalovirus infection (CMV) (23.4%, $n = 15$), varicella-zoster virus (VZV) (9.4%, $n = 6$), and others (28.1%, $n = 18$). Of the patients with HBV infections, 13 (52.0%) died due to hepatic failure. Among the 39 cases that had viral infections other than HBV, 13 died due to these specific infections. In this study, about 50% of the rituximab-related HBV infections resulted in death, whereas this was the case in only 33% of the cases with other infections. Close monitoring for viral infection, particularly HBV and CMV, in patients treated with rituximab should be recommended.

Lenfomada Rituksimab İlgili Viral İnfeksiyonlar Üzerine Derleme

- HBV %39 \Rightarrow % 52 ölümlle sonuçlanıyor
 - CMV %23
 - VZV %9
 - Diğer %28
- } % 33 ölümlle sonuçlanıyor

Lenfomalı Olgularda Hepatit C İnfeksiyonu ile İlgili Derleme

- HCV (+) \Rightarrow % 45 ölümlle sonuçlanabiliyor
- Risk faktörleri
 - Kronik aktif hepatit
 - HCV RNA yüksekliği
 - HBV ile ko-infeksiyon
 - Kemoterapi, steroid, rituksimab kullanımı \Rightarrow bunların özellikle birlikte kullanılması

Hacettepe Onkoloji Deneyimi

2000-2006 Arasında izlenen 356 NHL olgusu



309 B hücreli lenfoma olgusu



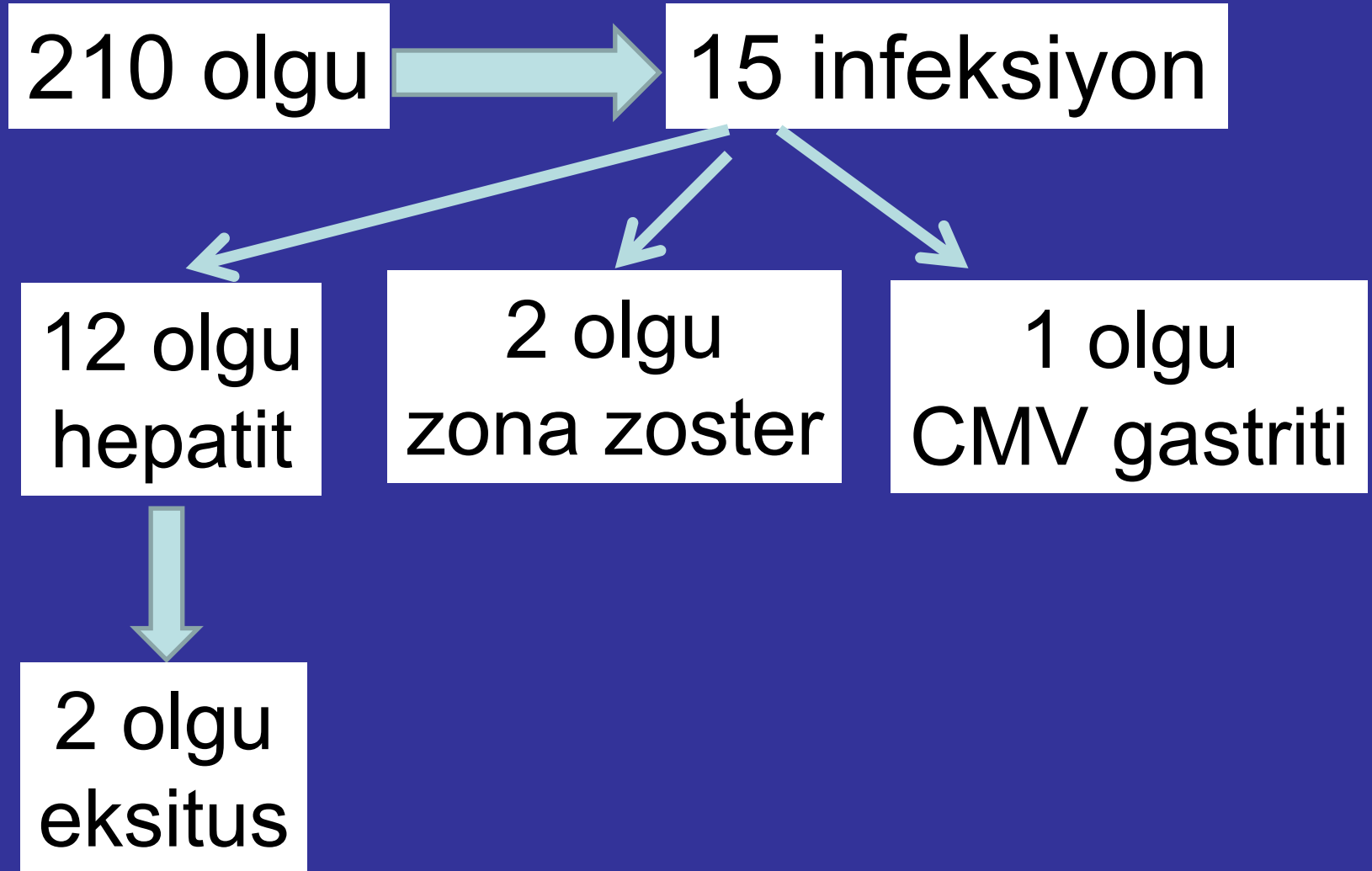
Rituksimab kullanan 210 olgu



Rituksimab ile ilişkili olabilecek **15** viral infeksiyon

Hacettepe Onkoloji Deneyimi

Rituksimab İlişkili Olabilecek İnfeksiyonlar



Hepatite Yaklaşım

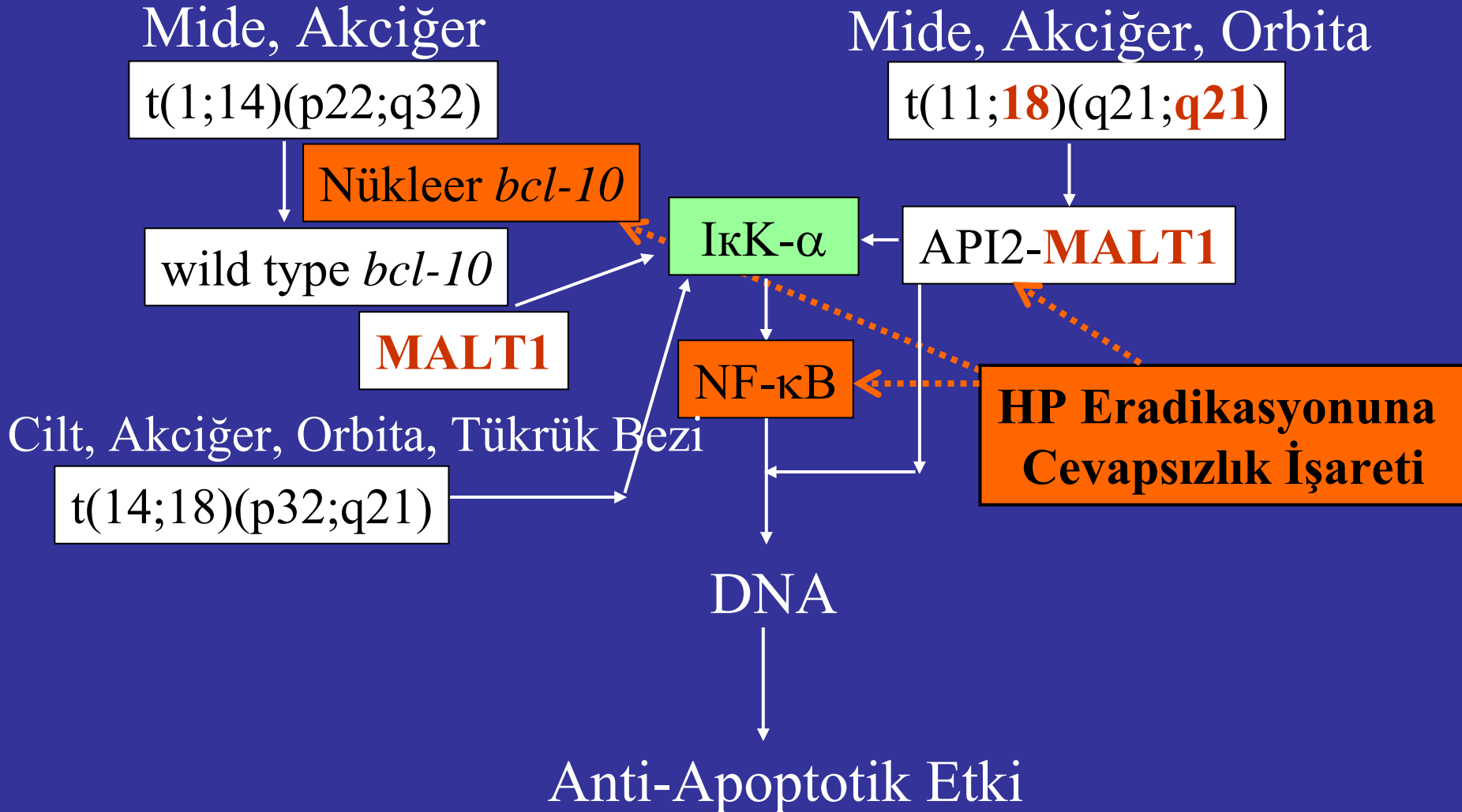
- HBS pozitif ancak sadece taşıyıcı olan olgularda profilaktik olarak antiviral tedaviye başlanarak, bu tedavinin kemoterapi bittikten 3 ay sonrasına kadar sürdürülmesi önerilmektedir.
- Lamivudin kullanım süresi uzadıkça bu ilaca direnç artmaktadır. Direnç, birinci yıl sonunda %24, üçüncü yıl sonunda %60'a ulaşabilmektedir.
- Hepatit C infeksiyonlarında en sık tercihler:
 - İnterferon veya pegile interferon
 - Ribavirin

Mukoza ile İlişkili
Lenfoid Doku (MALT)
Lenfomaları

Mikroorganizmalar ve MALT

<i>Helicobacter pylori</i>	Gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Primer B hücreli cilt lenfoması (MALT)
<i>Chlamydia psittaci</i>	Oküler adneks lenfoması
<i>Campylobacter jejuni</i>	Akdeniz tipi intestinal lenfoma (IPSID)

MALT Lenfomalarda Moleküler Değişmeler



Gastrik MALT Lenfoma Tedavisi

- Antibiyotik sonrası lenfoid infiltrasyonda gerilemenin başlamasına kadar geçen süre değişkendir: 3-24 ay
 - Antibiyotik tedavisi sonrası ilk 2 yıl, yılda 2 kez endoskopi önerilmektedir.
- Tedavide diğer seçenekler :
 - Radyoterapi
 - Kemoterapi
 - Rituksimab

Mide Dışı MALT Lenfomaları (246 Olgu)

❖ Oküler adneks %24

❖ Akciğer %12

❖ Cilt %12

❖ Barsak (IPSID) %8

❖ Tiroid %7

❖ Meme %2

❖ Genitoüriner %1

✓ Antimikrobiyal tedavi bazılarında etkilidir

✓ Diğer seçenekler:

- Kemoterapi
- Radyoterapi
- Cerrahi
- Rituksimab

Chlamydia Psittaci ⇒ Oküler Adneks Lenfomaları

40 Olgudan doku

32 olguda *C. Psittaci* (+)

23 Olgudan periferik kan

9 olguda *C. Psittaci* DNA (+)

7 olguya 3 hafta süre ile
2x100 mg doksisiklin verilmiş ve
tüm olgularda negatiflik elde edilmiştir

Ölçülebilir 4 oküler adneks lenfomasında:
1 CR (12+ ay), 1 MR (18+ ay), 1 SD (6 ay), 1 PD

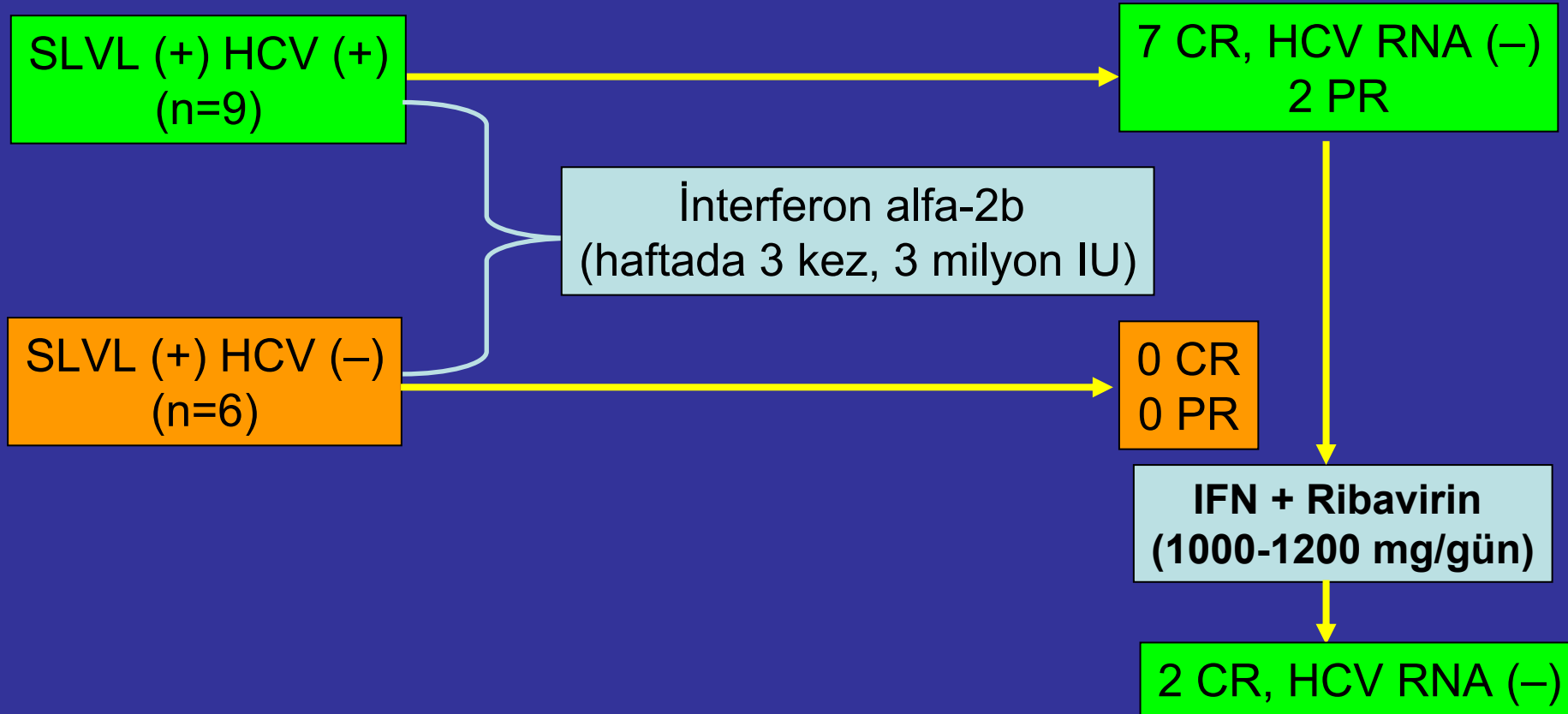
Chlamydia Psittaci ile Oküler
Adneks Lenfoması **İlişkisizdir**
(ASH 2005 Kongresi Posterleri)

<i>C. Psittaci</i> ile OAL	Ülke / Olgu	Kaynak
İlişkisiz	ABD / 57	ASH 2005, Rosado # 978
İlişkisiz	ABD / 11 (7 MALT)	ASH 2005, Rothberg # 998
İlişkisiz	ABD / 24 (15 MALT)	ASH 2005, Zhang # 999

Virüsler ve Lenfoma


<i>Ebstein-Barr virüsü</i>	Hodgkin hastalığı Burkitt lenfoma
<i>HTLV-1</i>	Erişkin T hücreli lösemi / lenfoma
<i>Hepatit C virüsü</i>	Lenfoplazmasitik lenfoma, Splenik marjinal zon lenfoma
<i>Simian virüs 40</i>	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
<i>Human Herpes virüs-8</i>	Primer effüzyon lenfomaları, Castleman hastalığı

Hepatit C ile SLVL İlişkisi



Hermine, N Engl J Med 2002;347:89-94

Hepatit C ile Lenfoma İlişkisi – Ülkemizde Durum

➤ Yayınlanmış 4  çalışma ışığında, ülkemizde lenfomalı olgularda HCV pozitifliğinin **%5-9** arasında değiştiğini söyleyebiliriz.

Paydaş, Am J Hematol
2003;74:89-93

Işıkdoğan, Leuk
Lymphoma 2003;
44:1745-1747

Yamaç, Eur J Epidemiol
2000;16:685

Arıcan, Med Oncol
2000;17:123-6

HIV

AMC 010 Çalışması

DLCL = 79

4. günden itibaren G-CSF,
kombine retroviral tedavi

n=143	R-CHOP n=96	CHOP n=47
Median CD4	128	154
Gr IV nötropeni	%20	%15
Gr IV infeksiyon	%36	%15
İnfeksiyöz ölüm	%14 †	%2
NHL'den ölüm	%10	%19.5
CR	57	49
Progresyon	7	19
EFS	52 hf	53 hf
OS	120 hf	153 hf

$CD_4 > 100/mm^3 \Rightarrow$ seyir daha iyi

ASCO 2003, abstract # 2268

HIV – 1

- İmmünsupresyon azalınca ($CD_4 \uparrow$), Kaposi sarkomu ve non-Hodgkin lenfoma insidansı da azalmaktadır.
- Buna karşın, $CD_4 \uparrow$ olgularda Hodgkin hastalığı daha sık izlenmektedir.

HIV – 2

- HAART (NRTI, NNRTI, PI) plazma HIV RNA düzeyini (viral yük) mililitrede 50 kopyanın altına indirmeyi, CD₄ sayısını ise milimetreküpte 250'nin üzerine çıkarmayı amaçlamaktadır.
- Zidovudin hematotoksisiteyi arttırmaktadır. Zidovudin içermeyen bir şema tercih edilmesi, kemoterapinin 6. günü G-CSF başlanması önerilmektedir (Mounier, Br J Haematol 2007).

Hodgkin Hastalığı

Hodgkin Hastalığı Biyolojisi – EBV

- HIV \Rightarrow HAART \Rightarrow CD₄ \uparrow \Rightarrow SIR HD \uparrow
 - Düşük CD₄ \Rightarrow Mikst sellüler HD
 - Yüksek CD₄ \Rightarrow Nodüler sklerozan HD
- HIV pozitif olgularda, yüksek CD₄ sayımları artmış **EBV⁺HD** ile birlikte.

Hodgkin Hastalığı Biyolojisi – İnfeksiyöz Mononükleozis (IM)

- ✓ IM ile Hodgkin ilişkisinin en belirgin olduğu yaş grubu genç erişkindir.
- ✓ IM sonrası Hodgkin hastalığı gelişen olgularda iki antite arasındaki median süre 2.9 yıldır.
- ✓ IM sonrasında CD₈ pozitif T ve NK hücreleri IL-15 reseptör alfa ekspresyonunu kaybederler ⇒ hayat boyu kalabilen bir “immünolojik skar” söz konusudur.

Hodgkin Hastalığında Uzun Süreli Takipte Ölüm Nedenleri

ABD ve Avrupa'da 14 kanser kayıt sistemindeki olgular

İzlem süresi 1 yıldan uzun olan **41,146** Hodgkin olgusu

İzlem süresi 10 yıl ve üzerinde **17,025** olgu

İzlem süresi 20 yıl ve üzerinde **5,899** olgu

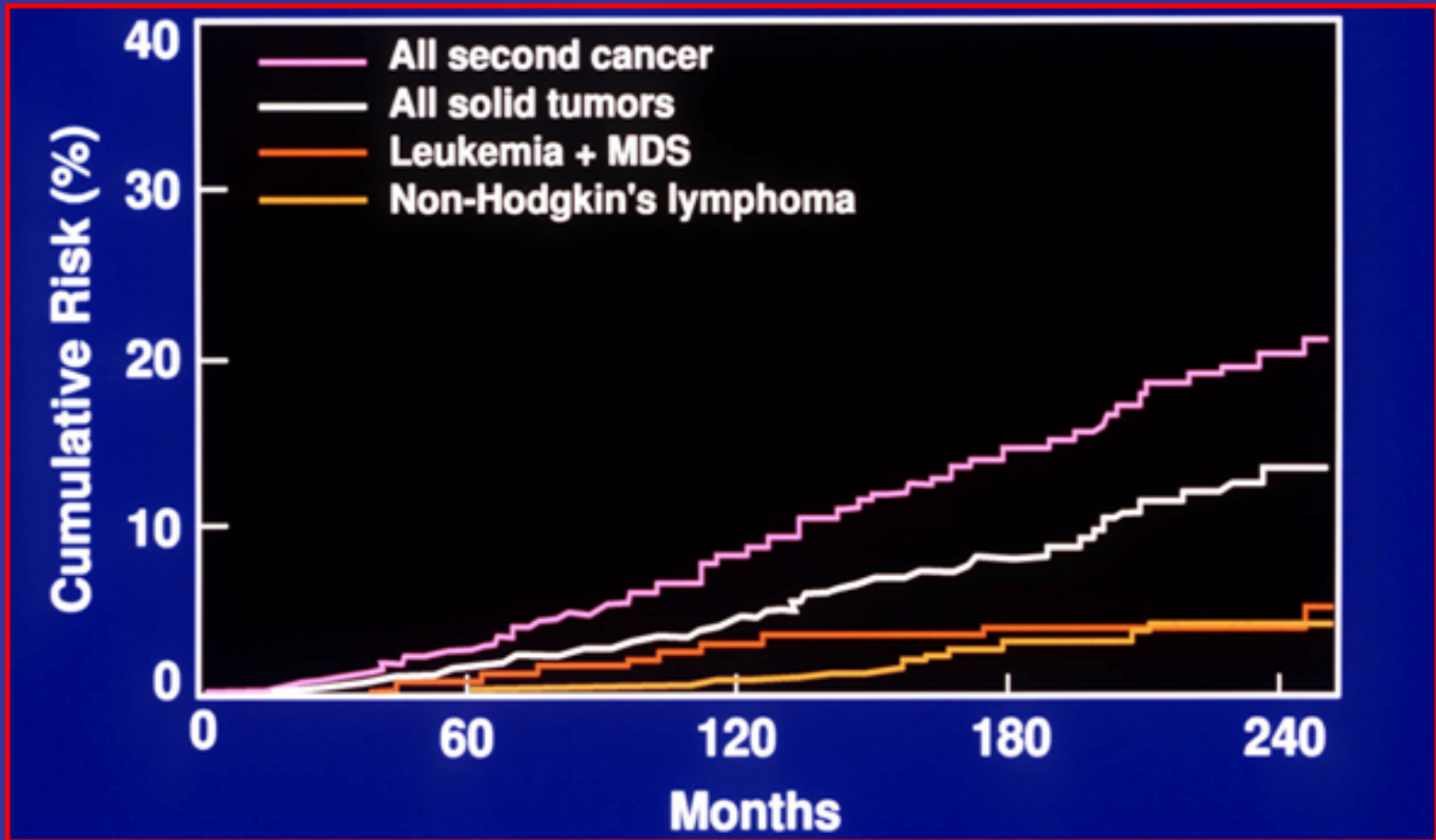
İzlem süresi 30 yıl ve üzerinde **1,273** olgu

➤ Hodgkin dışı nedenler ile olan 8,270 ölüm incelenmiştir

Hodgkin Hastalığında Uzun Süreli Takipte Ölüm Nedenleri

Ölüm nedenleri	O/E oranı
İkinci kanserler	4.1
Kanser dışı nedenler	1.8
Kardiyovasküler	1.7
Solunum sistemine ait	2.4
İnfeksiyöz	8.6
Hematolojik	8.2

Hodgkin Sonrası İkinci Kanserler



Günümüzde Hodgkin Tedavisi

- Erken Evre – Olumlu Risk → 2 kür
ABVD + 30Gy IF
- Erken Evre – Olumsuz Risk → 4 kür
ABVD + 30Gy IF
- İleri Evre – Bulky hastalık dahil → 8
kür ABVD veya Doz Arttırılmış
BEACOPP şeması ± 30Gy IF

Standart ve Doz Arttırılmış BEACOPP Şemalarının 10 Yıllık Sonuçları – HD9 Çalışması

GHSG

Tedavi almamış HD (n=1196),
risk faktörleri olan evre IIB-III A,
ve evre IIIB-IV

A Kolu:

COPP + ABVD
4 + 4 siklus ± XRT[†]
(n=261)

B Kolu:

BEACOPP
8 siklus ± XRT[†]
(n=469)

C Kolu:

Doz Arttırılmış
BEACOPP
8 siklus ± XRT[†]
(n=466)

[†]Başlangıçta “bulky” olan veya
rezidüel hastalık bölgelerine

C Kolunda daha yüksek
hematotoksisite izlenmiştir

Diehl, ASCO 2007 # LBA 8015



Diehl, ASH 2007 # 211

Standart ve Doz Arttırılmış BEACOPP Şemalarının 10 Yıllık Sonuçları – HD9 Çalışması

	A Kolu (n=261)	B Kolu (n=469)	C Kolu (n=466)
Hodgkin'e bağlı ölüm	%11.5	%8.1	%2.8
FFTF ₁₀ (fark %18)	%64	%70	%82
OS ₁₀ (fark %11)	%75	%80	%86
AML / MDS	%0.4	%1.4	%3

Diehl, ASCO 2007 # LBA 8015



Diehl, ASH 2007 # 211

Hodgkin Hastalığında PET Sonucuna Göre Radyoterapi Konsolidasyonu

- Evre III/IV veya risk faktörleri olan evre I/II, 52 değerlendirilebilir olgu
- 6 Kür ABVD \Rightarrow BT ile ≥ 2 cm üzerinde rezidüel hastalık var ise \Rightarrow PET :
 - PET negatif 40 olgu \Rightarrow sadece izlem \Rightarrow 37 olgu remisyonda kalmıştır
 - PET pozitif 12 olgu \Rightarrow 10 olguya konsolidatif radyoterapi \Rightarrow 6 olguda remisyon

PET'in Zayıf Yönleri

Yalancı Negatiflik	Yalancı Pozitiflik
Minimal rezidüel hastalık	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Sarkoidoz, Wegener, Gastrit, Tiroidit
Düşük dereceli NHL (SLL, MCL, MALT)	Kas ve Kahverengi Yağ Dokusu
Kemik İliği	Timik Rebound
	Koloni stimüle edici faktörler

Kronik Lenfositik Lösemi

KLL Tedavisinde Yeni Seçenekler

- Fludarabin + Siklofosfamid (FC)
- Fludarabin + Rituksimab (FR)
- Fludarabin + Siklofosfamid + Rituksimab (FCR)
- Alemtuzumab (Anti-CD52 Antikoru)

KLL Tedavisinin Getirdiği Artmış İnfeksiyon Riskleri

- Fludarabin

- Listeria
- Mycobacteriae
- Nocardia
- Candida
- Aspergillus
- Cryptococcus
- Pneumocystis
- Herpesviridae (CMV, VZV, HSV)

- Alemtuzumab

- Pneumocystis
- Aspergillosis
- Zygomycosis
- Candidiasis
- Listeriosis
- CMV Reactivation

Alemtuzumab ile Konsolidasyon – CALGB 10101 Çalışması

- ✓ Yeni tanı almış semptomatik KLL olguları
- ✓ 6 Kür Fludarabin + Rituksimab ile CR veya PR elde edilen olgulara tedavi bitiminden 4 ay sonra Alemtuzumab konsolidasyon yapılmıştır.
- ✓ Alemtuzumab tedavisi sırasında veya sonrasında 16 ay içerisinde, 51 olgudan 18'inde grade III-V infeksiyon gelişmiştir.

Kronik Myeloid Löseme

KML Tedavisinde Yenilikler

- İmatinibden yaklaşık 300 kez daha potent olan dasatinib, imatinib dirençli olgularda ruhsat almıştır.
- Oral yoldan 70-100mg dozunda kullanılan dasatinib, imatinibe göre daha sık **nötropeni, trombositopeni** ve plevral effüzyon yapmaktadır.

KML Tedavisinde İlk Basamakta Dasatinib

Zaman İçerisinde Yanıt	Dasatinib 100mg/g (n=34)	Imatinib 400mg/g (n=50)	Imatinib 800mg/g (n=205)
CCyR – Ay 3	%77	%37	%62
CCyR – Ay 6	%92	%54	%82
CCyR – Ay 12	%95	%65	%86
CCyR: Tam sitogenetik yanıt			

Multiple Myeloma

Multiple Myelomada Yeni Tedavi Seçenekleri

- Günümüzde indüksiyon için VAD şeması yerine, deksametazon + yeni bir ajan (talidomid, bortezomib, lenalidomid) tercih edilmektedir.
- Relaps / refrakter multiple myelomada hem tek başına bortezomib, hem de tek başına lenalidomid deksametazondan daha üstün bulunmuştur.

ECOG E4A03 Çalışması

Lenalidomide + Yüksek doz Deksametazon (n=217)
Bir yıllık sağkalım %87

Yeni Tanı Almış
Multiple Myeloma

Yanıt oranları aynı, ancak takipte
enfeksiyon, DVT ve pulmoner
emboli nedeni ile mortalite
yüksek doz grubunda fazla

Lenalidomid + Düşük Doz Deksametazon (n=116)
Bir yıllık sağkalım %96

Multiple Myelomada Transplantasyonun Yeri

- Transplantasyon 1 \Rightarrow CR / Tama yakın yanıt \Rightarrow Transplantasyon 2 gereksizdir.
- 65 Yaş üzerindeki olgularda yeni ajanlara ile yapılan tedaviler transplantasyon ile benzer, hatta daha iyi sonuç verebilmektedir.