

10. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi

3 – 6 Haziran 2015, Ankara

[Barış Kuşkonmaz]

BEYANI

Araştırma Destekleri/ Baş Araştırmacı	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.
Çalıştığı Firma (lar)	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.
Danışman Olduğu Firma (lar)	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.
Hisse Senedi Ortaklığı	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.
Konuşmacı Bürosu	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.
Onursal Ödenti (ler)	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.
Bilimsel Danışma Kurulu	Sunumum ile ilgili çıkar çatışmam yoktur.

Sunumumda aşağıda yer alan ruhsat dışı ilaç ve tıbbi cihazlar ile ilgili bilgi yer almaktadır: “Yoktur ya da isimleri”

Juvenil myelomonositer lösemi

Doç. Dr. Barış Kuşkonmaz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Pediyatrik Hematoloji

Giriş ve Epidemiyoloji

- ❑ İnsidans (yıllık): 1.2/1000.000
- ❑ Çocukluk çağı hematolojik malignansileri içindeki oranı: %2-3
- ❑ Median tanı yaşı: 2 yıl (0.1-11.4 yıl); %90'ı <4 yaşta tanı alır
- ❑ Erkeklerde daha çok (2-3:1)
- ❑ WHO sınıflamasında overlap miyeloprolifetatif/miyelodisplastik neoplazi
- ❑ Klinik ve moleküler özellikler bakımından erişkinlerdeki CMML'ye benzer
- ❑ Kötü prognozlu, agresif seyirli: HKHT yapılmazsa median yaşam 10-12 ay
- ❑ Hepatosplenomegali ve organ infiltrasyonu (dalak, karaciğer, akciğer, barsaklar) ile karakterize



monositik ve granülositik seri hücrelerinin aşırı çoğalması

Nadir görülmesi

Klinik bulguları heterojen



Tanı güçlüğü

Patofizyoloji ve genetik-1

Bazı genetik sendromlarda JMML riskinde artış

+

Bu sendromlar ile ilgili genlerin belirlenmesi

Nörofibromatozis-1
Noonan sendromu

JMML'de NRAS ve KRAS'da onkogenik mutasyonun gösterilmesi

JMML patogenezinin anlaşılmasında anahtar rol

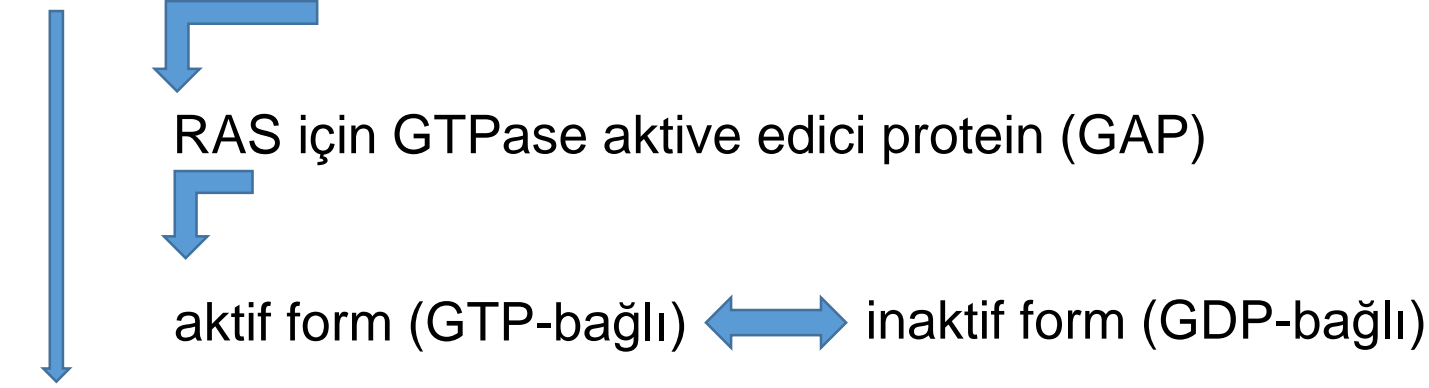


RAS yolağının hiperaktivasyonu

RAS yolağı ekstraselüler uyarılara (GM-CSF, diğer hematopoetik büyüme faktörleri) hücre çoğalması, farklılaşması, yaşam cevabının regülasyonunda çok önemli.

Patofizyoloji ve genetik-2

NF1: nörofibromin proteinini kodluyor



Gende defekt → Hiperaktif RAS

RAS mutasyonu → GTPase aktive edici proteine direnç → GTP-bağlı formda artış → Hiperaktif RAS

CBL → E3 ubiquitin ligazı kodluyor → Tirozin kinazın ubiquitinasyonu ile yıkılmasında azalma → Hiperaktif RAS

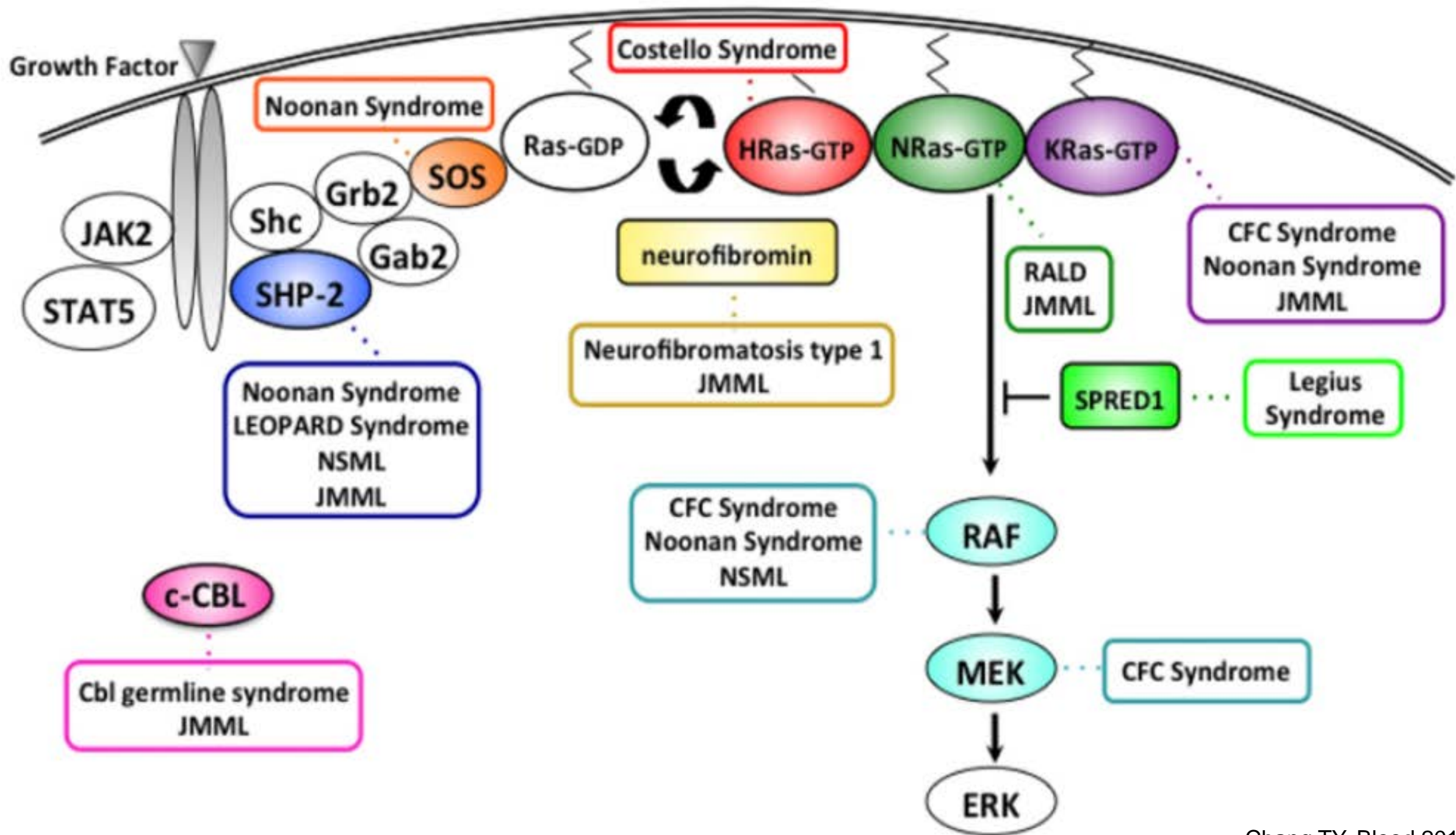
Sitokinden bağımsız çoğalma

PTPN11: SHP-2 proteinini kodlar (non-reseptör tirozin fosfataz)

Fonksiyon kazandıran mutasyon

Hiperaktif RAS

JMML vakalarının yaklaşık %90'ında mutasyon belirleniyor



Klinik bulgular

Önemli klinik bulgular ile şiddetli hastalık

- Ateş
- Masif HSMG bulunur (SMG vakaların %90'ında)
 - Nadiren dalak boyutu başlangıçta normal olsa da sonrasında hızla büyür
- Enfeksiyon
- Akciğer tutulumu: Kuru öksürük, takipne, peribronşial ve interstisyel infiltrasyonlar
- Barsak tutulumu: ishal (kanlı olabilir) gastrointestinal enfeksiyon
- Trombositopeniye bağlı kanama
- Cilt: Peteşi, egzematöz erüpsiyon, eritematöz makulopapül, endüre yüzeyden kabarık lezyonlar, çok sayıda ksantogranülom
- Büyüme geriliği

Laboratuvar bulguları-1

❑ **Tam kan sayımı:** Anemi, lökositoz, trombositopeni

Median lökosit sayısı: 25.000-33.000/mm³; nadiren >100.000/mm³

Lökosit sayısı bazen (özellikle monozomi 7 pozitifliğinde) <10.000/mm³

Trombositopeni ağır, yaşamı tehdit eder

❑ **PY:** tanıda çok önemli

Belirgin monositoz (displazi sıklıkla eşlik eder)

İmmatüre monosit ve miyeloid hücreler, çekirdekli eritrositler, blast

❑ **Kİ:** tek başına tanısal değil, tanı ile uyumlu bulgular (+)

Hiperselüler, granülositik seride (her evresinde) artış; bazen eritorid seride artış olabilir

Anormal miyelopoezis, megakaryopoezis

❑ HbF düzeyinde artış (%50)

❑ BCR/ABL füzyon geninin olmaması

Laboratuvar bulguları-2

- ❑ Kromozomal çalışmalar: monozomi 7; %25'inde

(alt tipler arasında değişik oranlarda, en sık KRAS'da)

diğer anomaliler; %10

normal karyotip; %65

- ❑ Hastaların yaklaşık %90'ında mutasyon (+): PTPN11 (somatik): %35



RAS sinyal yolağındaki genlerde

NRAS }
KRAS } %20-30

NF1: %15

CBL: %10-15

- ❑ Hafif immünolojik anormallikler: IgG, IgM ve IgA düzeylerinde artış

Otoantikörler (ANA, antiglobulin test pozitifliği)

Laboratuvar bulguları-3

GM-CSF hipersensitivitesi

- Laboratuvarlar arasında standardize edilmiş bir yöntem değil
- Az sayıdaki CLIA onaylı laboratuvarda yapılabiliyor
- Sensitif ama spesifik değil
 - ↪ Bazı viral enfeksiyonlarda da (CMV, HHV6) pozitif olabilir
- Mutasyon saptanamayan hastalarda önemli

GM-CSF aracılı STAT5 proteinin hiperfosforilasyonu testi

- Fosfo-spesifik flow sitometri yöntemi
- Umut verici bir teknik
- Fakat sadece araştırma amaçlı

Tanısal kriterler

Kategori 1 (Hepsi olmalı)	Kategori 2 (En az biri olmalı)	Kategori 3 (En az ikisi olmalı)
Splenomegali	RAS veya PTPN 11'de somatik mutasyon	Dolaşımda miyeloid öncüller
Absolü monosit sayısı >1000/mm ³	NF1 klinik tanısı veya NF1 gen mutasyonu	Lökosit>10.000/mm ³
Blast (PK/Kİ)<%20	CBL'de homozigot mutasyon	Yaşa göre HbF'de artış
t(9;22) BCR/ABL füzyon geni olmaması	Monozomi 7	Monozomi 7 dışında klonal sitogenetik anomali
Yaş <13 yıl		GM-CSF hipersensitivitesi

Güncel klinik ve laboratuvar tanı kriterleri

Klinik ve hematolojik bulgular	Onkogenetik testler	Onkogenetik testlerin negatif olduğu hastada 4 klinik ve hematolojik özelliğın tamamına ek olarak aşağıdakilerden en az ikisi bulunmalı
Monosit >1000/mm ³	PTPN11/KRAS/NRASda somatik mutasyon	Monozomi 7 veya herhangi bir kromozomal anomali
Blast oranı (PK/Kİ)<%20	NF1 klinik tanısı veya NF1'in germline mutasyonu	HbF düzeyinde yaşa göre artış
Splenomegali	Germline CBL mutasyonu veya CBL'de heterozigosite kaybı	Spontan çoğalma veya GM-CSF hipersensitivitesi
Ph (BCR/ABL rearrangement) olmaması		STAT5 hiperfosforilasyonu

Klinik Seyir ve prognoz-1

❑ Transplantasyon yapılmazsa median yaşam süresi yaklaşık 1 yıl

❑ Terminal dönemde AML'ye dönüşüm (blast >%20)

Genellikle miyelositik veya miyelomonositik lösemi

Çoğu kanama, enfeksiyon, respiratuvar yetmezlik (lösemik infiltrasyon) nedeni ile kaybediliyor

❑ AML'ye dönüşüm gösteren hastalarda transplantasyon sonrası yaşam çok kötü

EWOG-MDS/EBMT çalışmasında olaysız sağ kalım %0 olarak bulunmuş Locatelli F, Blood, 2005

❑ Tanı yaşının >2 yıl olması

Trombosit sayısının $\leq 33.000/\text{mm}^3$

HbF ≥ 10

PTPN11 pozitifliği

} Kötü prognoz

Klinik seyir ve prognoz-2

- Gen ekspresyon profillerine göre iki gruba ayrılıyor: AML benzeri, AML benzeri olmayan
10 yıllık olaysız sağkalım AML benzeri olmayanda %63-74; AML-benzeri olanda %6-7

Bresolin S, JCO, 2010

- Epigenetik değişiklik (DNA metilasyon değişikliği):

Yüksek metilasyon fenotipi kötü prognostik faktör

RASA4 izoform-2 promotör metilasyonu

 HKHT'u öncesi DNA metiltransferaz inhibitörleri kullanımı

Spontan gerileme:

CBL mutasyonu olan bazı hastalarda spontan düzlenme olabilir

Somatik NRAS (özellikle NRAS_{G12S}) ve KRAS (özellikle KRAS_{G12V}) bulunan hastalarda yavaş klinik seyir veya spontan gerileme olabilir

Ayırıcı tanı

Ateş

Splenomegali

Lökositoz

Monositoz

PY'de miyeloid öncüller

Non-spesifik bulgular

Enfeksiyon (bakteriyel, viral)

LAD varyant

WAS

İnfanıl malign osteopetrozis

HLH

KML

AML

HKHT öncesi tedavi-1

- ❑ Transplantasyon sonrası yaşam üzerinde kesin olarak etkinliği gösterilmemiş
- ❑ Semptomları kontrol etmek için (örneğin organomegali, pulmoner sorunlar) ve teorik olarak sonuçlar üzerinde olumlu etki amacı ile farklı tedaviler uygulanmakta
- ❑ Görüş birliği bulunan bir uygulama yok (düşük doz/yüksek doz, ilaç tipi)
- ❑ Semptomlara göre yaklaşım; semptom yoksa klinik izlem uygulanabilir
- ❑ Oral merkaptopürin (50 mg/m²/gün)±cisretinoik asit (100 mg/m²/gün) ±düşük doz sitarabin (iv, 40mg/m²/ gün-5 gün)
- ❑ Yanıt alınamayan veya daha ciddi hastalık: yüksek doz sitarabin (2g/m²/gün-5 gün)+fludarabin (30 mg/m²/gün-5 gün)

HKHT öncesi tedavi-2

Asemptomatik	Beyaz küre yüksekliği, Pumoner problemler ve/veya belirgin organomegali	Orta/ağır hastalık
Tedavi verilmez	Oral merkaptopürin (50 mg/m ² /gün)	Düşük doz sitarabin (iv, 40mg/m ² /gün-5 gün), Semptomlarda iyileşme olmazsa yüksek doz sitarabin (2g/m ² /gün; 5 gün) + fludarabin (30 mg/m ² /gün-5 gün)

HKHT öncesi splenektomi

Hastalık/blast yükünü azaltmak
Transplant sonuçlarında iyileşme
Kök hücre sekestrasyonu (engraftman üzerine etki?)

Kapsüllü bakteri enfeksiyon riskinde artış
Cerrahi komplikasyon



EUROCORD, EBMT, EWOG-MDS, CIBMTR
çalışmasında
(110 hasta, 28 splenektomi)
Splenektomi yapılanlarda yapılmayanlara göre
DFS'de artışa eğilimi (56% vs 36%; P= 0.098)

Locatelli F, Blood, 2013



EWOG-MDS/EBMT çalışmasında
(100 hasta, 24 splenektomi)
Splenektomin HKHT'u sonrası relaps, TRM ve
EFS üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiş

Locatelli F, Blood, 2005

Tartışmalı bir konu

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu

JMML hastalarının büyük çoğunluğunda ispatlanmış tek küratif tedavi şekli

JMML ve NF1

Somatik PTPN11 mutasyonu

KRAS mutasyonu

Somatik NRAS mutasyonu pozitif olanların büyük kısmında

HKHT

- CBL mutasyonu: izlem/bekle ve gör; progresyon varsa HKHT
- NRAS mutasyonu olup HbF düzeyi normal, yüksek trombosit sayısı olan az sayıda hastada HKHT yapılmadan uzun süreli yaşam
- Haploidantik HKHT az sayıda hastada yapılmış; deneysel

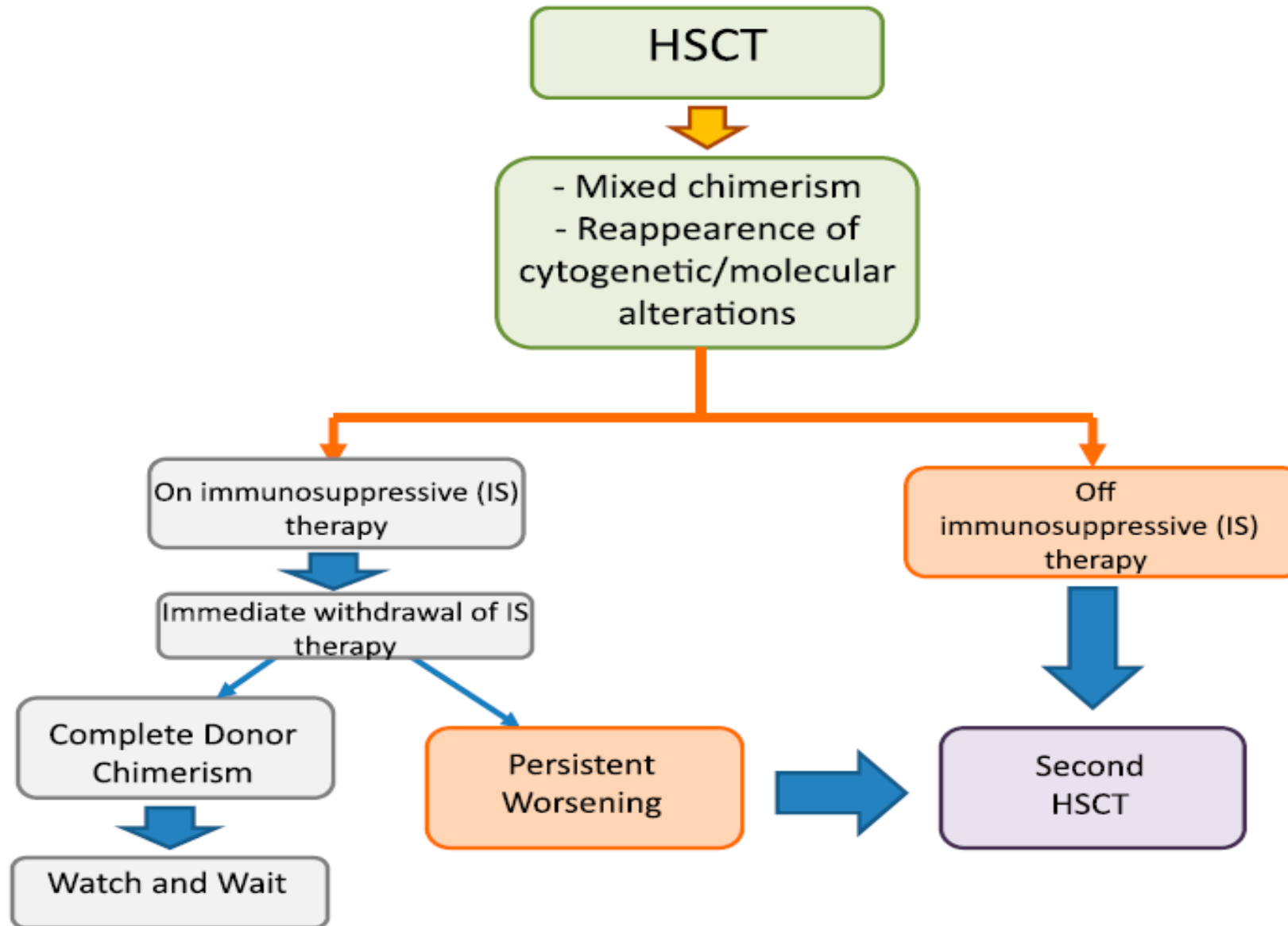
HKHT-sonuçlar

- ❑ 5 yıllık toplam yaşam %52-64
- ❑ HKHT sonrası en önemli tedavi başarısızlığı nedenleri **relaps**
- ❑ >4 yaş kötü prognoz
- ❑ Cinsiyetin kız olması kötü prognoz
- ❑ Blast>%20 kötü prognoz
- ❑ Bir çalıřmada monozi 7'nin kötü prognoz olduğu bulunmuřsa da, daha büyük serilerde fark yok
- ❑ Gene ekspresyon özelliėine göre AML benzeri olanda prognoz kötü
- ❑ Artmış metilasyon: relaps fazla
- ❑ Son yıllarda akraba dışı donör ile HLA uyumlu kardeş arasında minimal fark/fark yok

HKHT'u sonrası relaps

- ❑ Relaps (%35-50)
- ❑ Median HKHT'dan 2-4 ay sonra; genellikle ilk yılda
- ❑ Kurtarma tedavisi ile de başarı düşük
- ❑ DLI büyük ölçüde etkisiz
- ❑ 2. transplantasyon hastaların 1/3'ünde başarılı

Miks kimerizm, sitogenetik/moleküler değişikliklerin tekrarlaması





Meeting Report

Juvenile myelomonocytic leukemia: A report from the 2nd
International JMML Symposium

Rebecca J. Chan^a, Todd Cooper^b, Christian P. Kratz^c, Brian Weiss^d, Mignon L. Loh^{e,*}

	Tam cevap	Parsiyel cevap
Lökosit	<20.000/mm ³	%50 azalma ama >20.000/mm ³
Splenomegali	Normal dalak boyutu	%25 azalma

Criteria for evaluating response and outcome in clinical trials for children with juvenile myelomonocytic leukemia

Charlotte M. Niemeyer,¹ Mignon L. Loh,² Annamaria Cseh,¹ Todd Cooper,³ Christopher C. Dvorak,⁴ Rebecca Chan,⁵ Blanca Xicoy,⁶ Ulrich Germing,⁷ Seiji Kojima,⁸ Atsushi Manabe,⁹ Michael Dworzak,¹⁰ Barbara De Moerloose,¹¹ Jan Starý,¹² Owen P. Smith,¹³ Riccardo Masetti,¹⁴ Albert Catala,¹⁵ Eva Bergstraesser,¹⁶ Marek Ussowicz,¹⁷ Oskana Fabri,¹⁸ André Baruchel,¹⁹ Hélène Cavé,²⁰ Michel Zwaan,²¹ Franco Locatelli,²² Henrik Hasle,²³ Marry M. van den Heuvel-Eibrink,²⁴ Christian Flotho,¹ and Ayami Yoshimi¹

EWOG-MDS, COG, Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology

Önceki sınıflamanın eksik yönleri

- Lökosit sayısı hastalarda >20.000 olmayabilir (%30)
- Dalak >2 cm olmayabilir (%12)
- Moleküler ve genetik değişkenleri içermiyor
- HKHT'u sonrası moleküler ve sitogenetik değişikliklerin tekrar ortaya çıkmasını kapsamıyor
- Klinik bulguların heterojen olduğu göz önüne tutulmalı

Yeni sınıflama

- 6 klinik 3 genetik değişkeni içeriyor
- Her bir değişken için tam remisyon, parsiyel remisyon, progresif hastalık şeklinde değerlendirme
- Farklı tedavi ajanlarına bireysel yanıt paterni

Tam remisyon, parsiyel remisyon, stabil hastalık, progresyon, relaps

Parametreler	Cevap tanımı			Progresyon veya relaps tanımı
	Değerlendirme için gerekli kriterler	Tam remisyon	Parsiyel remisyon	
1. Lökosit sayısı	>20.000/mm ³	3000-15000/mm ³	≥%50↓ ama >15000/mm ³	≥%50 artma ve ≥20000/mm ³
2. PY'de miyeloid ve eritroid öncüller ve blast	≥%5	%0-1	≥%50↓ ama ≥%2	< 5% ise: ≥ 50%↑ ve ≥ 5% ≥ 5% ise: ≥ 50%↑
3. Trombosit sayısı	<100.000/mm ³	≥100.000/mm ³	≥20.000/mm ³ ise: 30.000/mm ³ artış <20.000/mm ³ ise: ≥%100 artış ve >20.000 olması	Transfüzyon bağımlılığı gelişmesi veya ≥30.000/mm ³ için: ≥%50 azalma veya >100.000/mm ³ olması
4. Kİ blast oranı	≥%5	<%5	%50↓ ama ≥%5	<%5 ise: ≥ 50%↑ ve ≥%5 ≥%5 ise: ≥ 50%↑
5. Dalak boyutu (klinik)	≥ 2cm (kosta altı)	SMG yok	%50↓	<4 cm ise: ≥%100↑ 5-10 cm ise: ≥%50↑ 10 cm ise: ≥%30↑
Dalak boyutu (USG)	≥%50 büyük	SMG yok	%25 azalma ama SMG(+)	≥%25↑

Parametreler	Cevap tanımı			Progresyon veya relaps tanımı
	Değerlendirme için gerekli kriterler	Tam remisyon	Parsiyel remisyon	
6. Ekstramedüller hastalık	Ekstramedüller lösemik infiltrasyon	Kaybolma	-	Kötüleşme veya yeni infiltrasyon
7. Sitogenetik cevap	Somatik sitogenetik değişiklik	Normal karyotip	-	Sitogenetik anomalilerin edinilmesi veya yeniden ortaya çıkması
8. Moleküler cevap	Somatik genetik değişiklik	Kaybolma	-	JMMLye özgü somatik gen anomalilerinin edinilmesi veya yeniden ortaya çıkması
9. Kimerizm cevabı (HKHT hastalarında)	>15 otolog hücre	Tam donör kimerizmi	-	%50 artış ya da otolog hücrelerde > %5 artış

Genetik tam remisyon olduğunda klinik remisyon durumundan bağımsız olarak JMML hücrelerinin ortadan kalktığı düşünülür

HKHT sonrası tam remisyon kriterleri

Tam remisyon: Nötrofil engraftmanı ile beraber

1. Tam donör kimerizmi (PK veya KI)
2. Daha önceden bulunan sitogenetik veya moleküler değişikliğin kaybolması

Tanıda sitogenetik veya moleküler değişikliği olmayan, tam donör kimerizminin gelişmediği hastalarda; tam remisyon için aşağıdaki klinik kriterlerin hepsi karşılanmalıdır

1. Splenomegalinin, başlangıçta varsa, muayene ve görüntüleme ile düzeldiğinin gösterilmesi
2. Lökosit < 15.000/mm³
3. KI blast < %5
4. PY'de blast dahil miyeloid/eritroid öncüller ≤ %1

HKHT sonrası relaps kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden birinin olması relapsı gösterir:

1. JMML'nin klinik bulgularının gelişmesi ve miks kimerizm $>5\%$
2. Kİ blast oranının $\geq 5\%$ olması, PY'de toplam blast ve myeloid/eritroid öncül oranının $\geq 5\%$ olması
(PY'de bulgularına yol açabilecek, engraftman sonrası rejenerasyon dönemi, ağır enfeksiyon, G-CSF kullanımı gibi nedenler ekarte edilmelidir)
3. Sitogenetik relaps, klonal sitogenetik anomalinin tekrar ortaya çıkması
4. Moleküler relaps: Kazanılmış genetik değişikliğin tekrar ortaya çıkması

Yeni geliştirilen hedef tedaviler

Altta yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması

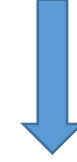


Yeni ilaçların bulunma potansiyeli ?



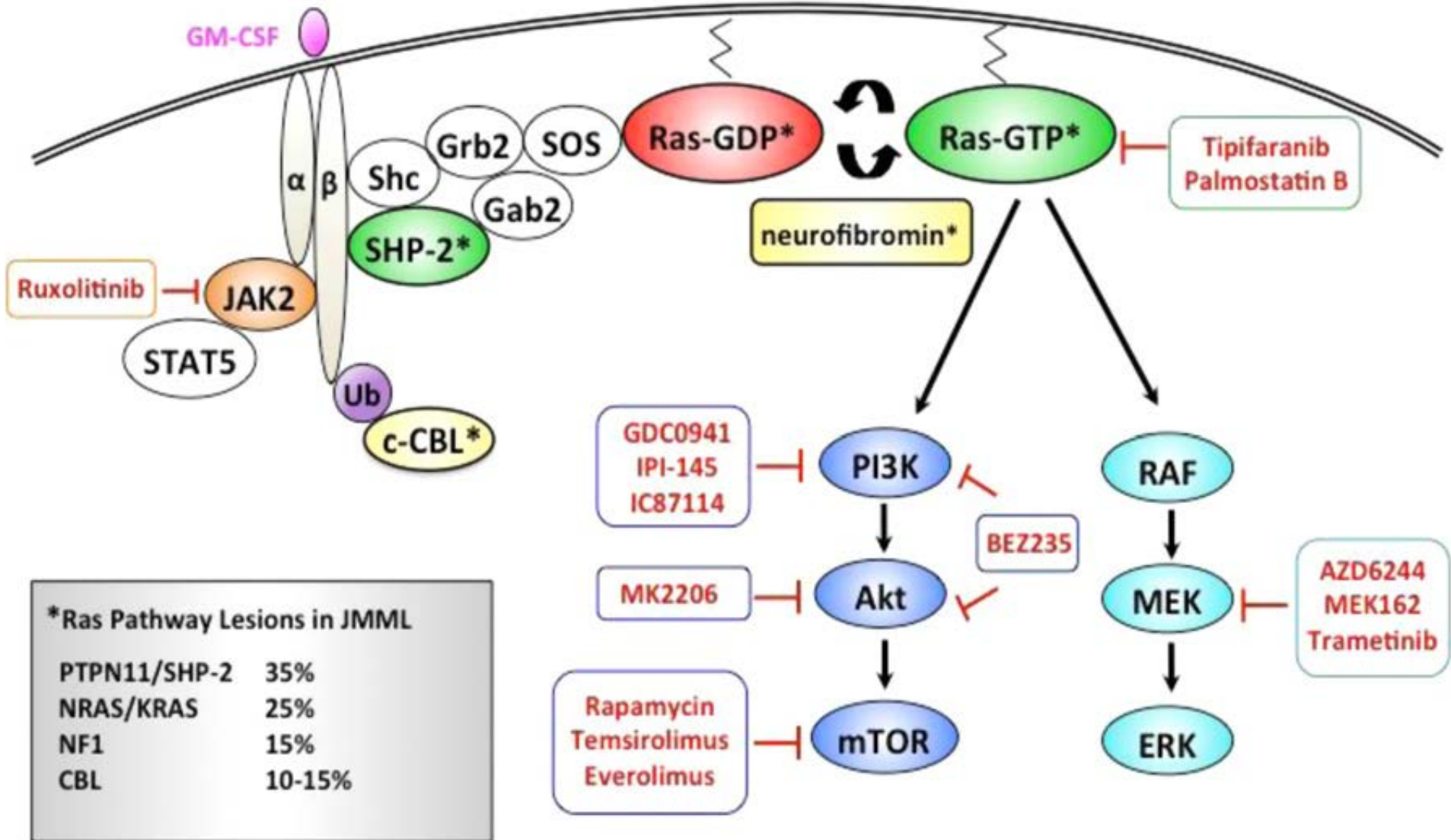
Hedef tedaviler
KML'de çok olumlu

Nakil
öncesi
döneminde



Patogeneizde temel olan RAS sinyal yolağı

Hedef tedaviler



Hedef tedaviler

Hedef : RAS proteinleri

RAS proteinlerinin post-translasyonel modifikasyonu

❑ **Farneziltransferaz inhibitörü** (tipifarnib, zarnesta):başarısız

➡ RAS'ın hücre zarında yerleşmesi için gerekli

❑ **Sorafenib**: BRAF inhibitörü (melanom tedavisinde kullanılıyor)
paradoks yanıtlar

❑ **MEK inhibitörleri**: fare deneylerinde etkinliği gösterilmiş

Umut verici sonuçlar elde edilememiş

DNA metil transferaz inhibitörü

5- azasitidin ile **başarılı** olgu raporları

5- azasitidin JMML'de HKHK'na kadar geçen sürede kullanılabilirliği araştırılmakta

(faz II çalışma; EUDRACT no:2010-022235-10)

Değerlendirme

- JMML tanısında güçlük
- HKHT'u öncesi remisyon elde edilememesi/standart tedavi yaklaşımı bulunmaması
- HKHT'u sonrası yüksek relaps oranı
- HLA uygun donörü olmayan hastalarda haploidantik HKHT'un denysel olarak kabul edilmesi
- Hedef tedavi denemeleri KML'deki kadar başarılı değil
- Yeni tanı ve tedaviye yanıt kriterleri
- Moleküler testlerin önemi