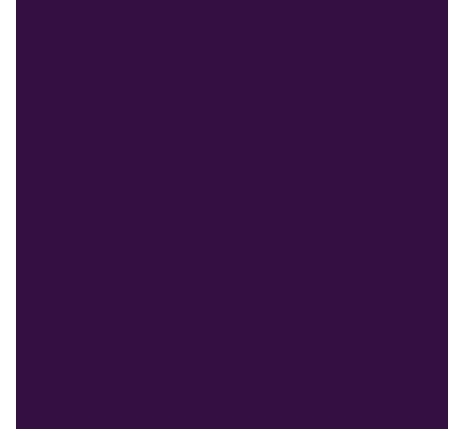




YAŞLI PHILADELPHIA POZITIF ALL'DE TEDAVİ

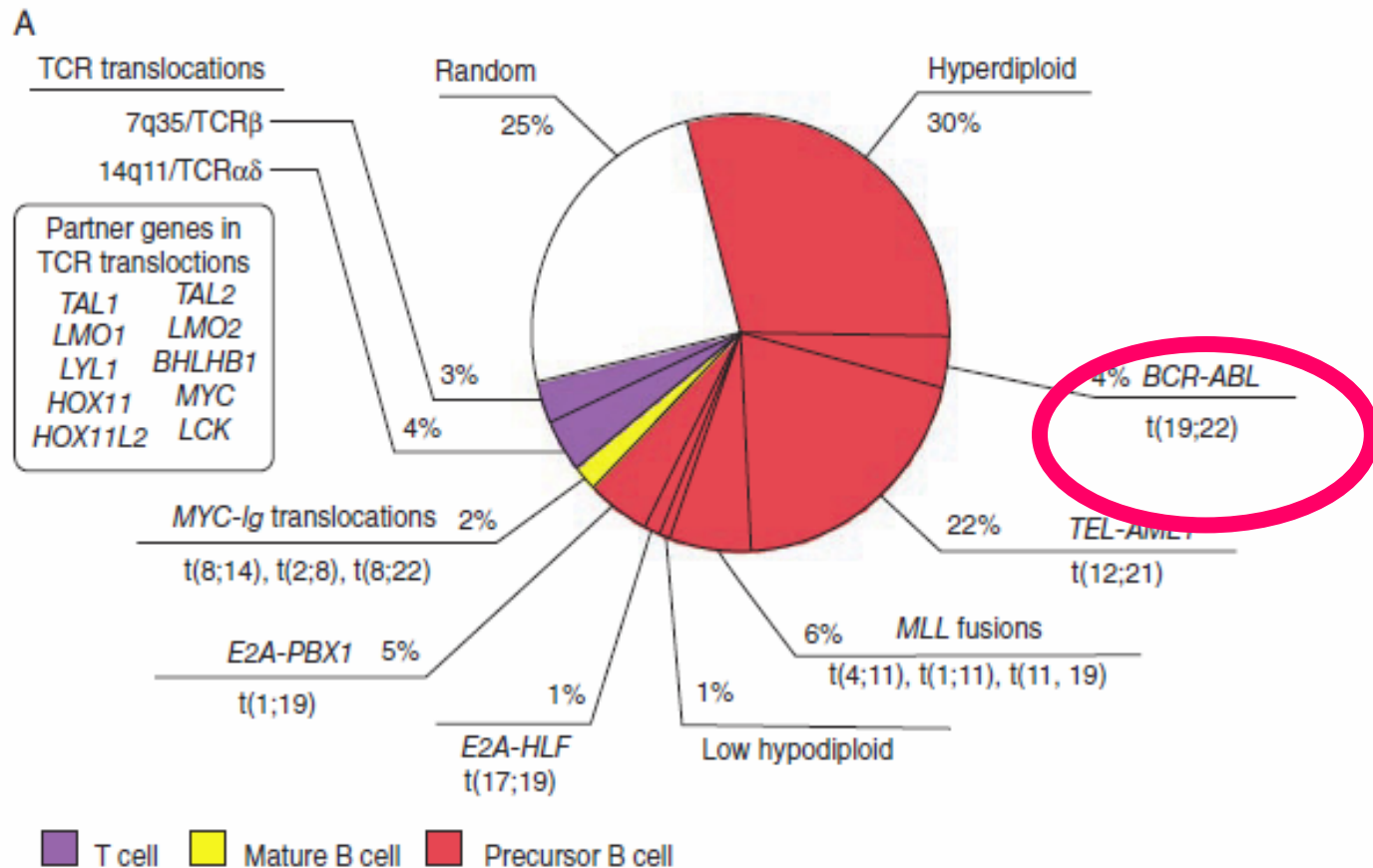
ALEV AKYOL
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA HASTANESİ

- Giriş
- Tanı
- Başlangıç tedavisi
- Yaşlı hastalarda yaklaşım
- Remisyon sonrası tedaviler

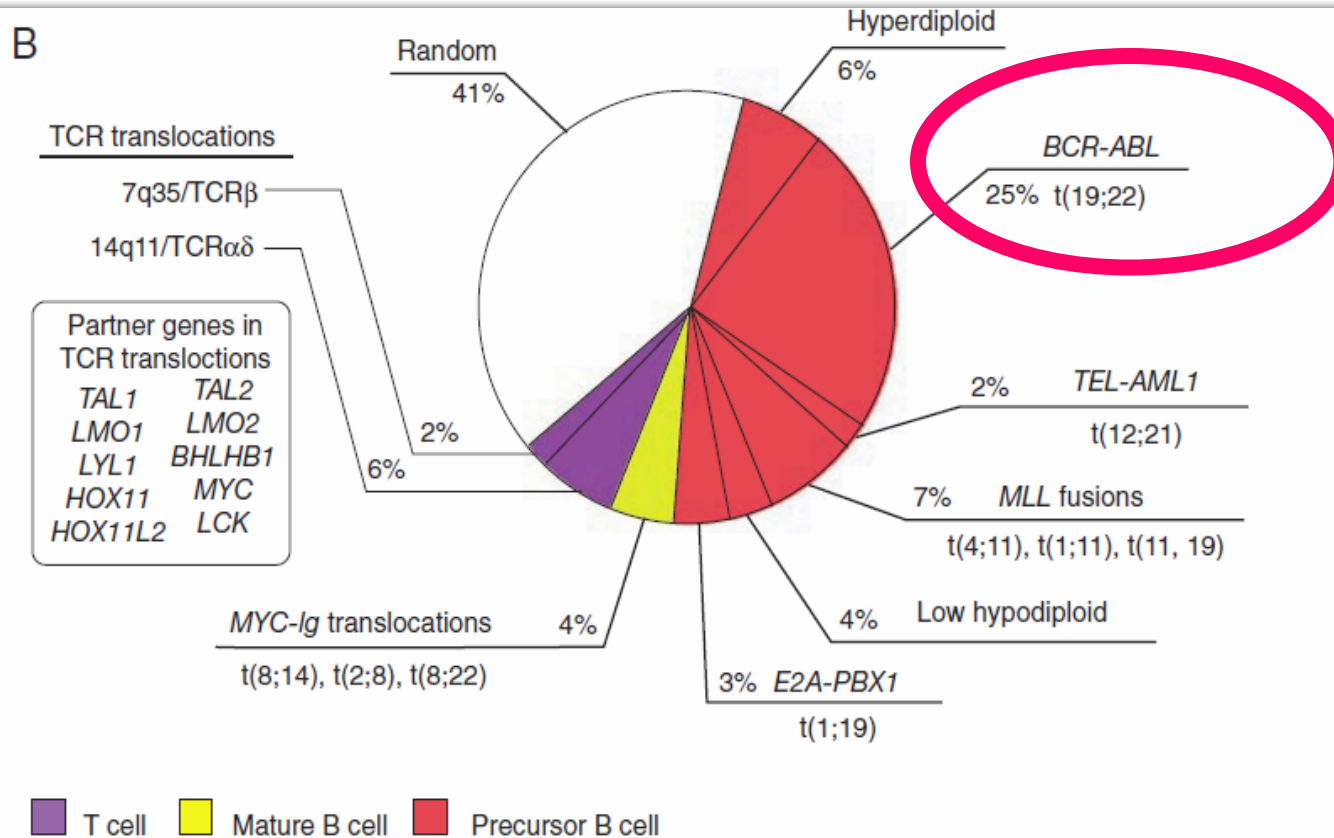
İmmünofenotipik alt gruplar

İmmünofenotipik Alt grup	Sıklığı (%)		Hastalıksız yaşam süresi (%, 5yıl)	
	<u>erişkin</u>	<u>çocuk</u>	<u>erişkin</u>	<u>çocuk</u>
Pre-B	75-80	80-85	30-40	80
Mature B	3-5	2	45-65	45-85
T-lineage	20-25	15	40-60	65-75

Çocukluk çağı ALL'de sitogenetik alt gruplar



Erişkin ALL'de sitogenetik alt gruplar



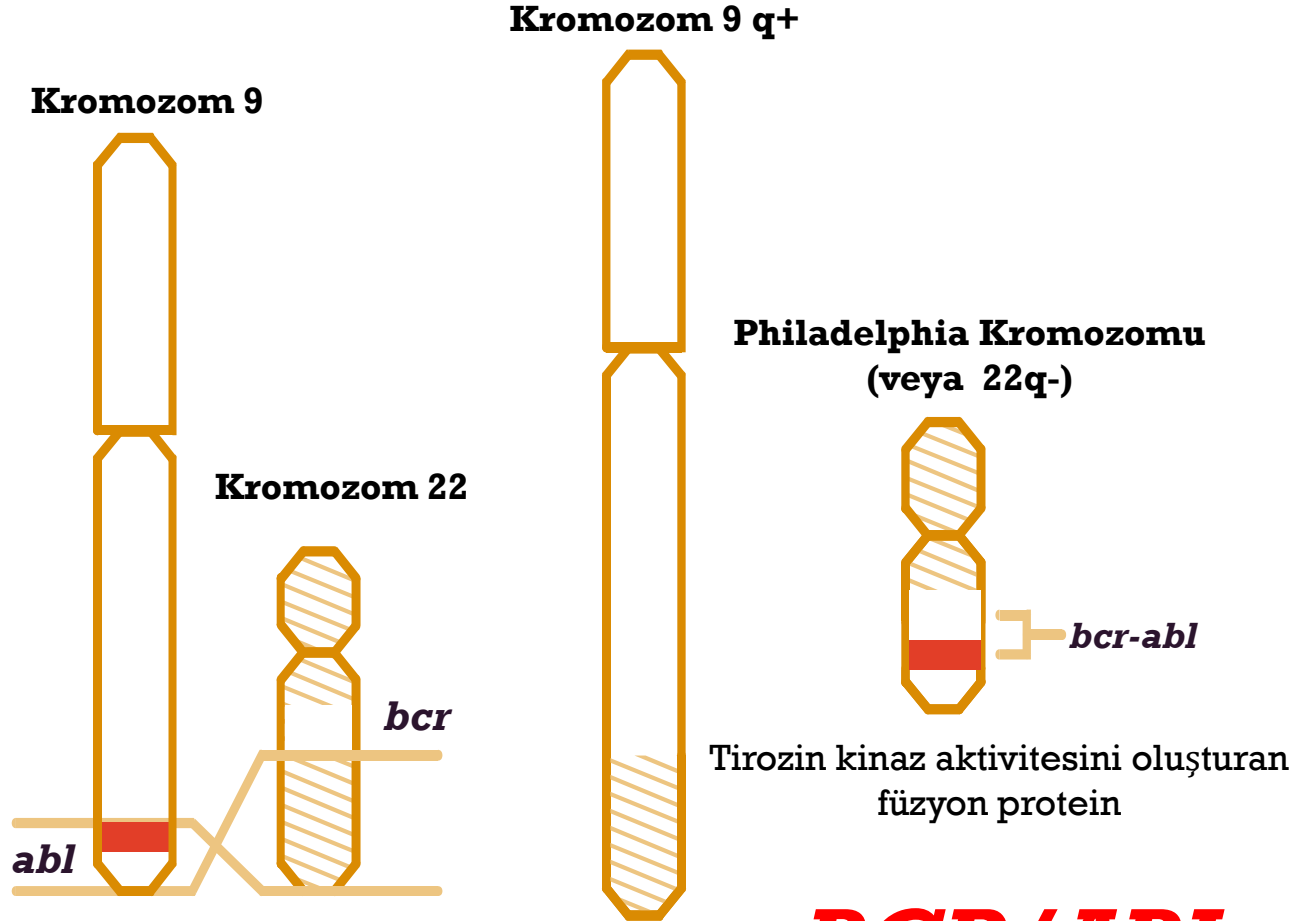
Erişkin ve çocuklarda sitogenetik alt grupların görülme sıklığı

Sitogenetik	Erişkin (%)	Çocuk (%)
t(9;22)	20-25	2-4
t(v;11)	7	4-6
t(1;19)	3	5
t(12;21)	2-3	20-25
Hiperdiploid	5-10	25-30
Random	25-30	40
Normal	15-34	10-20

Sitogenetik alt gruplar

sitogenetik alt grup	Sıklığı (%)		Hastaliksız yaşam süresi (%, 5yıl)	
	<u>erişkin</u>	<u>çocuk</u>	<u>erişkin</u>	<u>çocuk</u>
<i>TEL/AML1</i> t(12;21)	1-3	20-25	rare	90
<i>MLL/AF4</i> t(4;11)	5-7	2	20	20
<i>BCR/ABL</i> t(9;22)	25-30	5	<u>< 10</u>	20-40
Hyperdiploid	5	25	10-40	80-90
Normal karyotype	30	9-37	40	70-87

Philadelphia kromozomu (Ph)



BCR/ABL



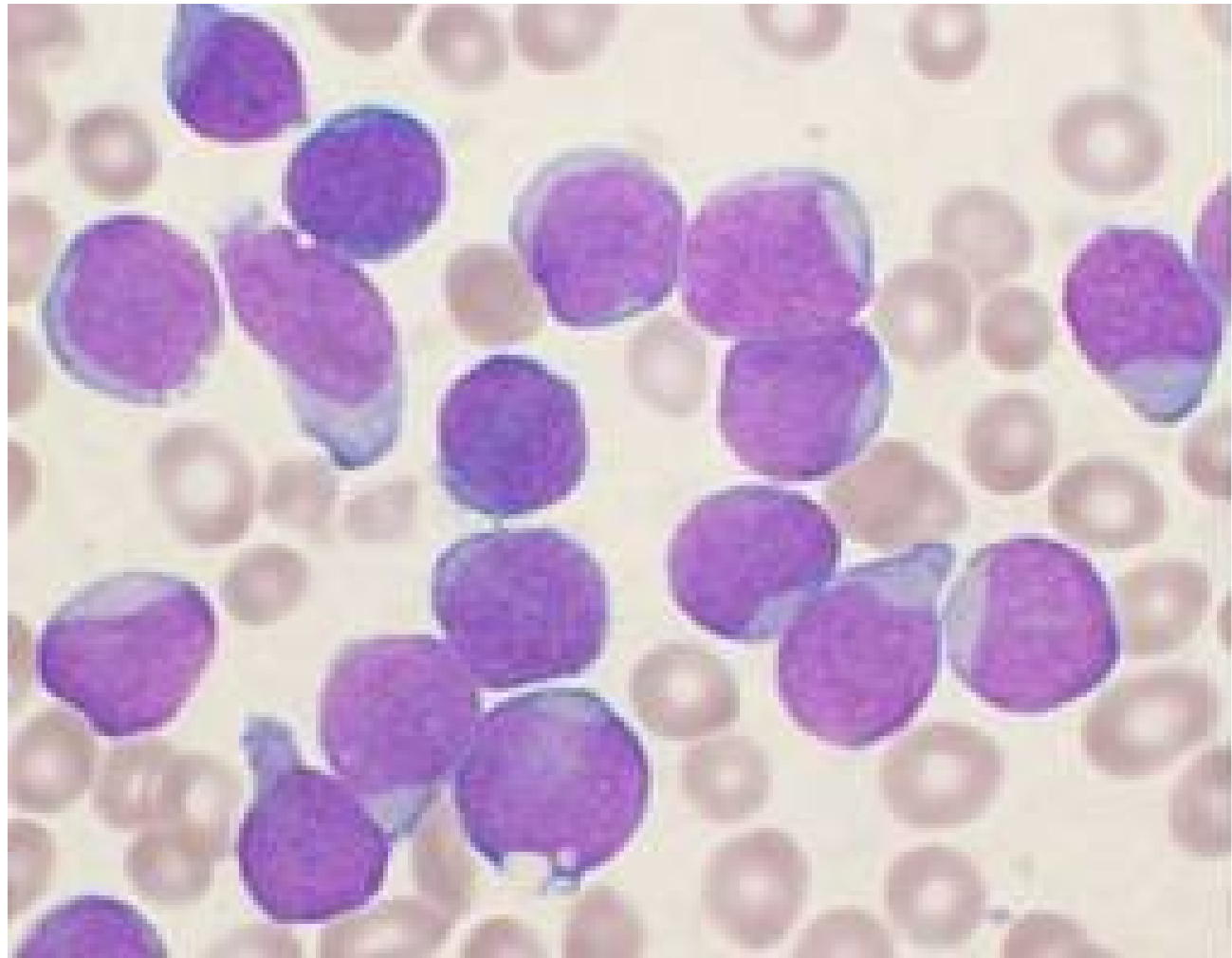
- devamlı bir tirozin kinaz aktivitesi sağlayan onkojenik bir proteini kodlamaktadır.
- Akut lenfoblastik lösemili olguların çoğu 190-kDa proteinini (p190) eksprese ederler.
- Geri kalanı ise kronik myeloid lösemide (KML) yaygın olarak görülen 210-kDa onkoproteinini (p210) eksprese ederler.

Ph⁺ ALL

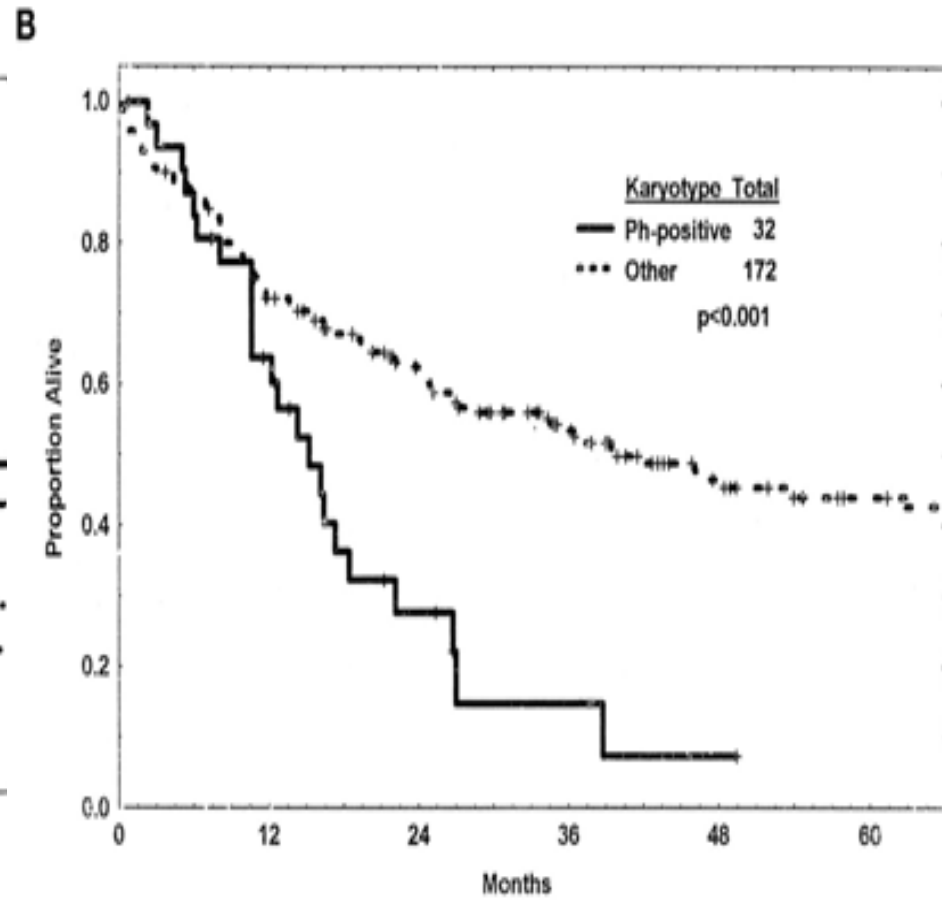
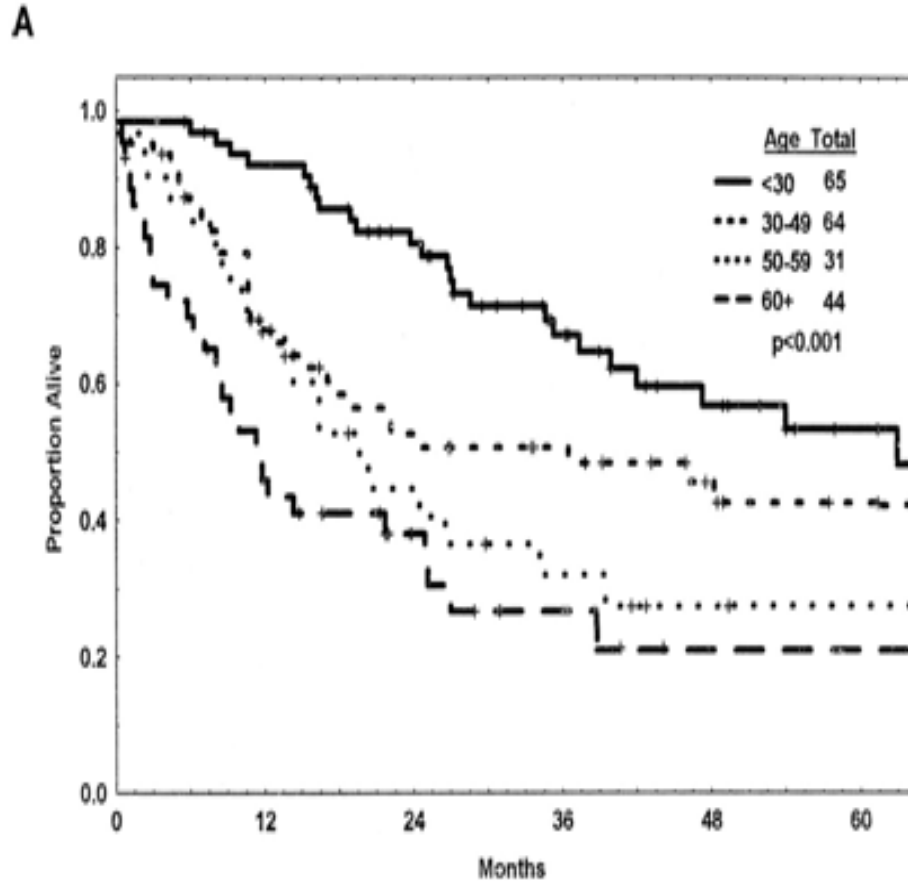
- Erişkin ALL'lerin %20-30'unu oluşturur.
- Tek başına %11-34,
 - p190 (%50-78)
 - p210
- %41-86 'sında kombine SG bozukluk olarak görülür
 - +del22, 9p yeniden yapılanma, hiperploidi, +8, -7
- Yaşla pozitiflik artarak 50 yaş üstünde %50 düzeyine çıkar.

Ph⁺ ALL

- Blastik hücreler prekürsör B hücre fenotipi gösterirler ancak sıklıkla myeloid belirteçler (CD13, CD33) eşlik eder.
- Hastalığın, tanı da olmasa bile SSS tutma olasılığı yüksektir.



ALL ve Ph⁺ ALL hastalarında kemoterapi ile genel sağkalım



Ph⁺ ALL' de yanıtlar

- Konvansiyonel tedavi ile TY oranları
 - PH - ALL' de %70-90

Ph⁺ ALL' de % 60-90

- TY süreleri 6-12 ay gibi kısadır.
- Relaps sonrası tedavilerin OS etkisi oldukça sınırlıdır.
- 5 yıllık yaşam kemoterapi alan hastalarda %0-10 arasındadır.

Tanı

- Erken tespit
- Kemik iliği aspirasyon & biyopsisi
- PCR

Başlangıç Tedavisi

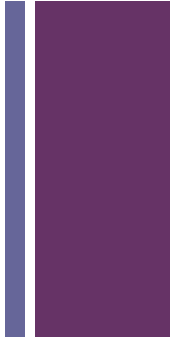
- Erişkinler
- çalışmalar pediatrik grupta



- Batılı ülkelerde nüfus yaşlanmakta olup yaşlı ALL tedavisi henüz tam netleşmemiştir.
- Tam yanıt oranları daha düşük
- Erken mortalite
- Nüks yüksek oranda
- Yüksek doz kemoterapi ve/veya kök hücre nakli genç hastalar daha iyi tolere ederler.



Yaşlı hasta tanımı

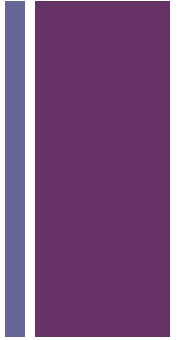


- 55_ 65 yaş arası orta yaş
- >65 yaş yaşlı
- Biyolojik yaş önemli
- %74 çocuk
- %10 >60 yaş
- B hücreli ALL daha sık
- T ALL %29



- Ph pozitifliği yaşla birlikte artmakta
- >60 yaş %24- 36
- <60 yaş %15-19

+ Prognostik faktörler



- Artan yaş
- Erken ve matür T ALL
- Pro-B ALL
- Artmış lökosit sayısı
- Ph pozitifliği
- MRH (yaşlılarda veri az)
- GMALL çalışmasında ECOG>2 olanların daha kötü

+ İndüksiyon tedavisi

- En kritik faz
- İndüksiyon mortalitesi %0-42
- %7-10 tedavi başlamadan ölüyor
- Enfeksiyon
- Doz azaltımına rağmen >%95 hematolojik grade 3-4 toksisite



Table 1. Outcome with different treatment approaches in older patients with ALL

Approach	Age range (y)	No. of studies	No. of patients	CR (range) (%) [*]	Early death (range) (%) [*]	Survival (range) [†]	
						%	Months
Population-based studies ^{1,11,40,42}	>65	4	N/R	40 ⁴⁹	N/R	6-30	
Supportive treatment ^{4,5,41,43}	60-91	4	94	43 (34-53)	24 (18-42)		7 (3-10)
Intensive chemotherapy designed for adult ALL without focus on older patients ^{6,14,15,38,39,44-50}	60-92	12	519	56 (40-81)	23 (6-42)	14 (3-29)	
Prospective studies for older ALL patients ^{‡13,14,51-56}	55-81	9	447	71 (43-90)	15 (0-36)	33 (16-71)	

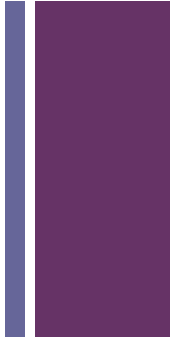
N/R, not reported.

^{*}Weighted means and range from cited studies for CR rates, early death rates, and survival.

[†]Weighted means and ranges for survival probability at 2 or more years, as reported in the cited studies, or median survival time and ranges, respectively.



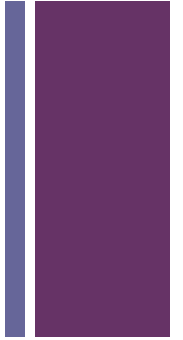
Destek tedavisi



- Optimal destek tedavisi
- G-CSF
- Antibiyotik
- Antifungal (azol kanıtlanmamış vincristine toksisitesi)
- Tedavi başlangıç zamanı

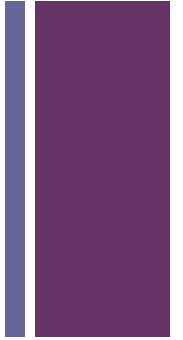
+ Yaşlı hastalarda tedavi

- ABD'de >65 yaş %10
- >75 yaş %6 yaşıyor.
- İngiltere'de fit kemoterapi alan >60 yaş
- 2 yıllık survi %20
- 5 yıllık survi %12
- İsveç'te 65-74 yaş
- 2 yıllık survi %25
- >75 yaş survi %10

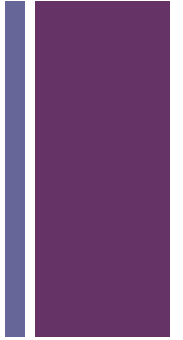


- Dört grup palyatif tedavi ve kemoterapiyi retrospektif olarak karşılaştırmışlar.
- Çalışmaların çoğunda intensif kemoterapi etkili
- Yüksek TY
- Az erken ölüm
- Artmış medyan survi

- [Acute Lymphoblastic Leukemia In The Elderly. A Twelve-Year Retrospective, Single Center Study L Pagano, L Haematologica January 2000 85: 1327-1329](#)
- [Br J Haematol. 1997 Jun;97\(3\):596-602.Prognostic factors in elderly acute lymphoblastic leukaemia.Legrand](#)
- [Blood. 2010 Jan 14;115\(2\):206-14.A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia.Moorman AV](#)
- [Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: results of two different treatment approaches in 49 patients during a 25-year period. Ferrari A,Leukemia. 1995](#)



- Genellikle özelleştirilmiş bir protokol yok.
 - Prospektif çalışmalara bakıldığında
 - Hangi antrasiklin?
 - Idarubisin +vincristine+prednizon+asparaginaz
 - TY %59
-
- Bassan R, Di Bona E, Lerede T, et al. Age-adapted moderate-dose induction and flexible outpatient postremission therapy for elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 1996



- Daha yüksek dozlarda lipozomal daunorubisin

- (remisyon oranı %41vs%76)

- Vindesin kullanımı vincristine nörotoksisitesini değiştirmemiş.

- Delannoy A, Sebban C, Cony-Makhoul P, et al; French Group for Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Age-adapted induction treatment of acute lymphoblastic leukemia in the elderly and assessment of maintenance with interferon combined with chemotherapy. A multicentric prospective study in forty patients. Leukemia 1997

Pegile Doksorubisin

- Devamlı doksorubisininfüzyonu+vinkristin vs
- peg.doksorubisin+vinkristin+deksametazon+siklofosfamid

Pegile formda

- Enfeksiyon az
- Kardiyak olay az
- TY daha yüksek (%90 vs %72)
- Relaps daha az (%52 vs % 32)

- Asparaginaz tedavide önemli
- Enfeksiyona bağlı indüksiyon mortalitesi yüksek
- Yaşlılarda önerilmemekte

- Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B, et al; PETHEMA Group. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol 2007

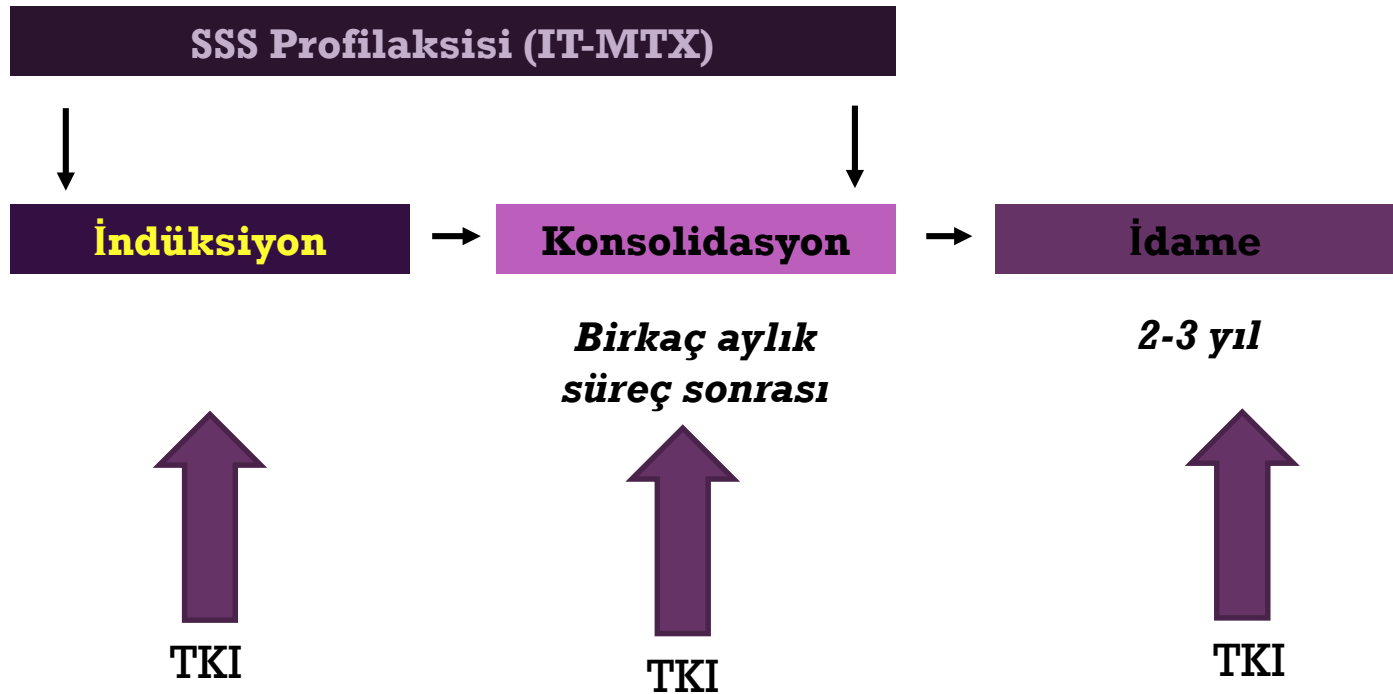
EWALL

- İndüksiyon dexta+vinkristin+ida
- Siklofosfamid+ sitarabin
- Konsolidasyon mtz+asparaginaz+yüksek doz sitarabin(6kür)
- Idame
- Ortalama yaş 66
- Bir yıl sonra TY %85 survi%61
- Ana mesaj indüksiyonda asparaginaz kullanmamanın olumlu etkileri
- Gökbüget N. Treatment recommendation of the European working group for adult ALL. 1st ed. Unimed Science; 2011

***Ph⁺ ALL'de TİROZİN KİNAZ
İNHİBİTÖRLERİ***

ALL Tedavi

- Indüksiyon, konsolidasyon, idame fazları
 - IT-MTX* ile SSS profilaksisi
 - Ph+ ALL' de TKI her aşamaya eklenebilir.



Tablo 1 Philadelphia pozitif hastalarda TKI ile yapılmış çalışmalar

Yayın	Study group	Drug, dose, mg	N	CR, %	Transplantation rate, %	OS
Published studies						
Thomas ⁸	MD Anderson	Im 400	20	93	50	75% at 20 mo
Canada ²⁹	JALSG	Im 600	80	96	61	75% at 1 year
Passmann ³⁸	GMALL	Im 4–600	92	95	77	36% (alternating schedule) 43% (concurrent schedule) at 2 y
de Labarthe ³⁹	GRAALL	Im 600	45	96	48	65% at 18 mo
Gnetti ⁴	GIMEMA	Im 800	30	100	N/A	74% at 12 mo
Attman ²⁷	GMALL	Im 600	55	96 (imatinib) 50 (chemo)	N/A	42% at 24 mo
Bera ⁴⁰	PETHEMA	Im 400	30	90	70	30% at 4 y
Assan ⁴¹	NILG	Im	59	92	63	38% at 5 y
Chultz ¹⁴	COG	Im 340/m ²	92	Not stated	N/A*	80% (EFS) at 3 y
Avandi ⁹	MD Anderson	Das 50 bd (or 100 od)	35	94	N/A as not part of protocol	64% at 24 mo
Unpublished studies						
Welding ¹¹	NCRI/ECOG	Im 600	145	95	44	43% at 3 y
Halandonk ⁵	GRAALL	Im 800	188	100 (imatinib DIV) 96 (imatinib hyper-CVAD)	62	62% at 2 y
Ma ³	GIMEMA	Das 70 bd 12 weeks	48	100	N/S	80,7% at 10 mo
Dusselot ⁶	EWALL	Das 140 od (100 od > 70 y)	71	90	N/A	Median 27.1 mo

TKI

- Yaşlı hastalarda TKI kullanımı umut vadedicidir.

Table 3. Prospective trials in older patients with Ph/BCR-ABL–positive ALL

Reference	Median age (y)	No. of patients	Induction	Postinduction	CR rate (%)	Survival	
						Rate (%)	Years of follow-up
Delannoy et al ⁶⁷	66	30	CH	IM + CH	72	66	1
Vignetti et al ⁷⁰	69	29	IM + PRED	IM + PC	100	74	1
Ottmann et al ⁶⁸	68	28*	IM	IM + CH	96	57	1.5
		27	CH	IM + CH	50	41	1.5
Liao et al ^{71†}	54	53	DASA + PRED	DASA + PC	100	69	1.5
Mousset et al ⁷³	69	71	DASA + CH	DASA + CH	94	45	3
Apayannidis et al ⁷²	66	39	NILO + IM	NILO + IM	94	64	2
Teifner et al ⁶⁹	66	121	IM ± CH	IM + CH	88	22	5

CH, chemotherapy; DASA, dasatinib; IM, imatinib; NILO, nilotinib; PC, physician's choice; PRED, prednisone.

*Randomization.

†Not specifically designed for older patients.

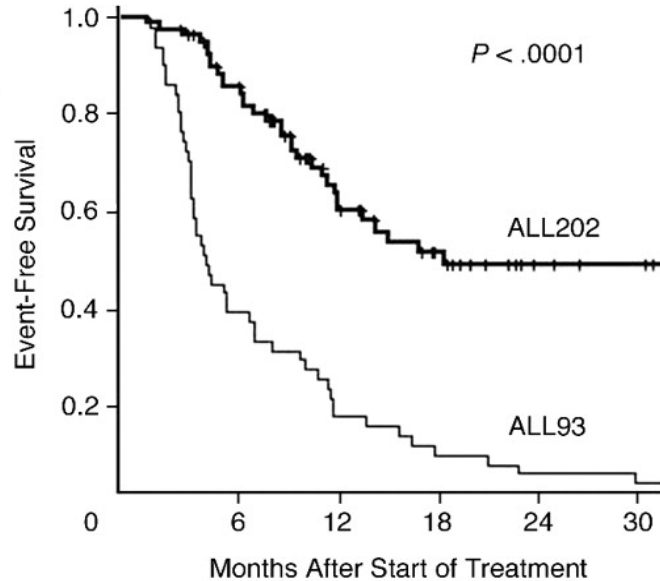
Ph⁺ ALL' de imatinib + prednison

- Yaşlı hastalarda [n:30, Median 69 (61-83) yaş]
- imatinib 800mg/g + prednisone (-7 ile +45 gün)
 - 29 hastada yanıt değerlendirilmiş
 - hastaların tamamında THY elde edilmiş ancak;
 - ortalanca HY süresi yanıt süresi 8 ay ve
 - ortalanca genel sağ kalım 20 ay olarak bulunmuştur.

İmatinib + KT vs KT (Yeni tanı)

Olaysız Sağkalım

A

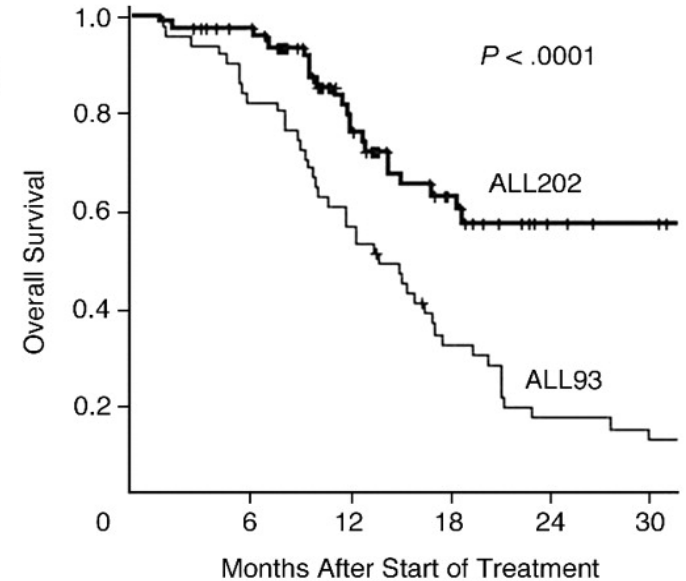


Patients at risk:

ALL202	80	62	32	21	9	7
ALL93	51	20	9	5	3	2

Toplam Sağkalım

B



Patients at risk:

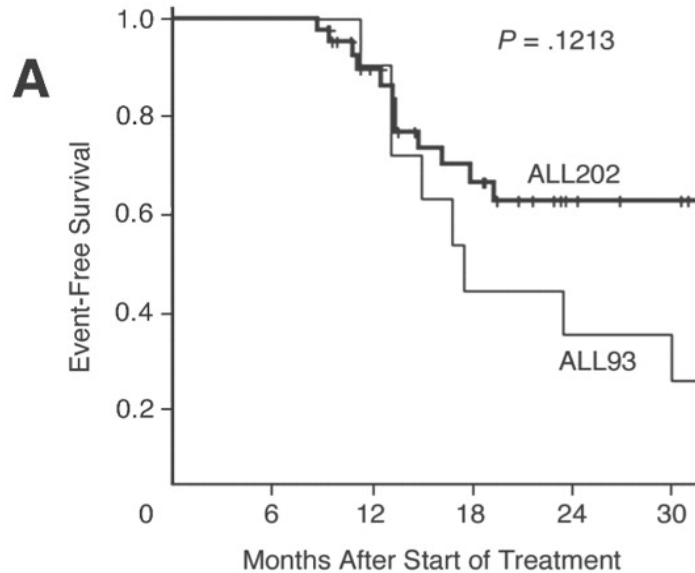
ALL202	80	71	40	23	9	7
ALL93	51	42	29	15	8	6

(Tüm Hastalar)

ALL202 imatinib + KT

İmatinib + KT vs KT

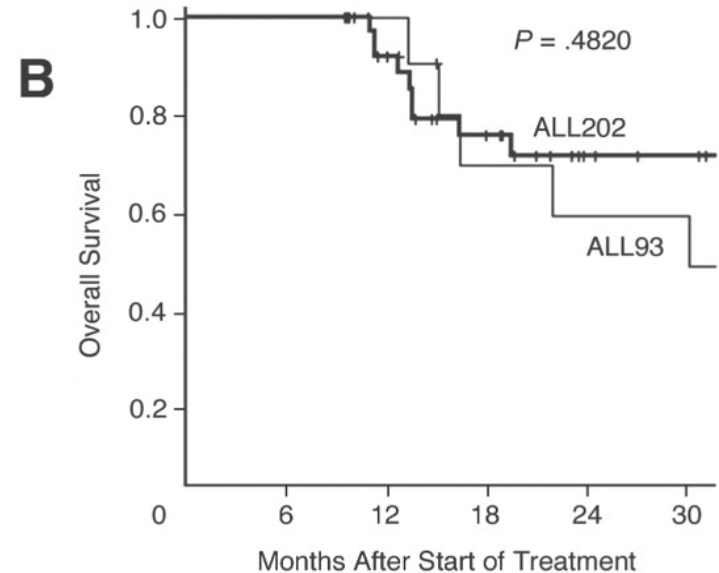
Olaysız Sağkalım



Patients at risk:

ALL202	39	39	21	15	5	4
ALL93	10	10	7	4	3	2

Toplam Sağkalım



Patients at risk:

ALL202	39	39	22	16	5	4
ALL93	10	10	9	6	5	4

ALL202 imatinib + KT

AlloKHN olanlar (n=39)

- Ph+ ALL hastalarında indüksiyon tedavisi sonrası başlanan imatinib tedavisinin genel sağkalımı etkilemediğini belirtilmiştir.

- KML hastalarında 3 log veya daha fazla azalma hastalıksız yaşam süresi açısından önemli iken
- Ph+ ALL hastalarında herhangi bir eşik değeri yok.
- MRH olması önemli bir prognostik faktör.

Dasatinib

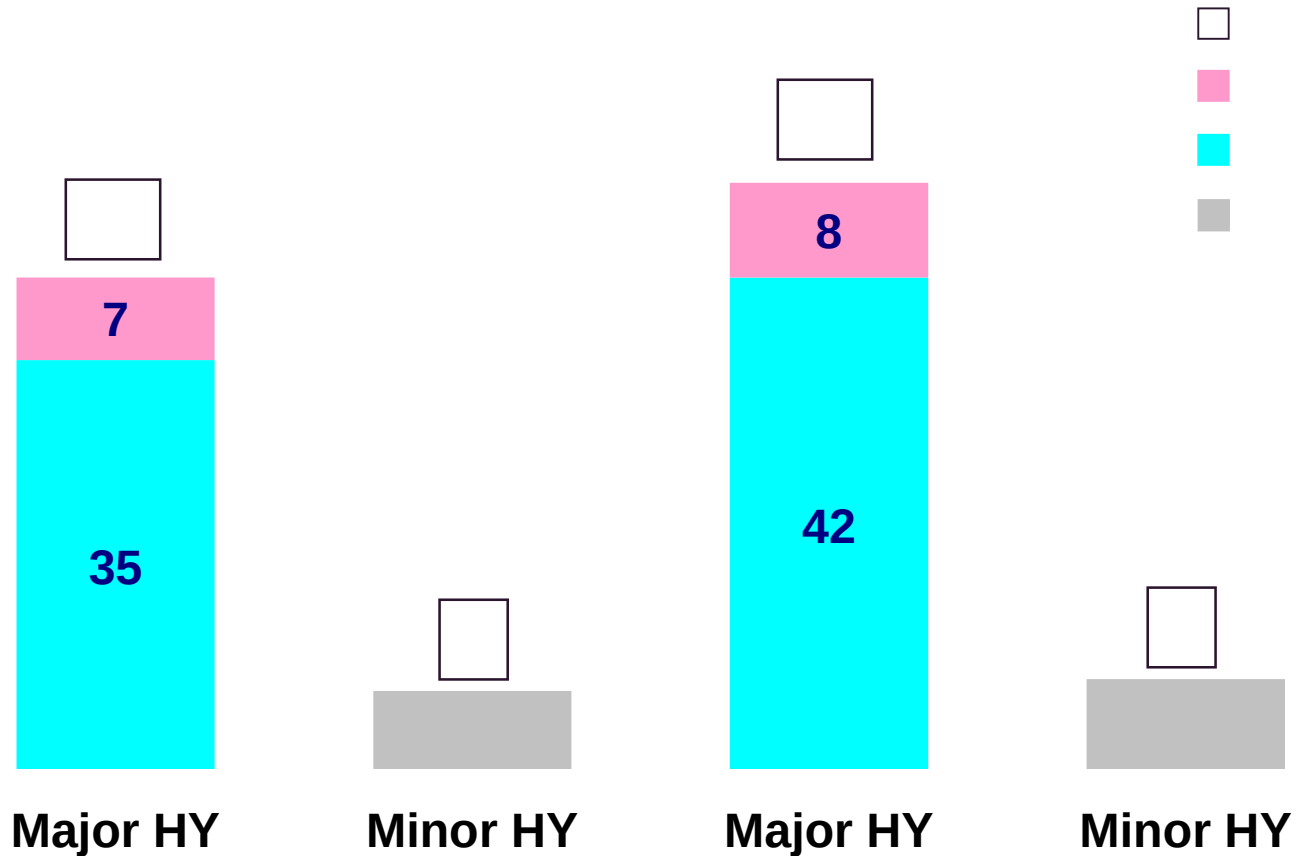
- Multikinaz inhibitörü;
 - Bcr-abl
 - C-kit
 - PDGFR
 - Src kinaz
- İmatinib dirençli olguların çoğunda etkin olup, diğer TKI' lerinde olduğu gibi T315I mutasyonu dasatinibe de direnç oluşturuyor.
- Karşılaştırmalı çalışma yok.

Temel Hastalık Özellikleri

	Total(N=46)	
	n	(%)
Median yaş (yıl)	48	(15–85)
Imatinib dirençli	44	(96)
Önceki imatinib tedavisi		
>600 mg/gün	17	(46)
≥12 ay tedavi alanlar	20	(56)
Imatinib direnci öncesi MSY	23	(50)
KHN yapılanlar	17	(37)
BCR-ABL mutasyonları*	31	(78)

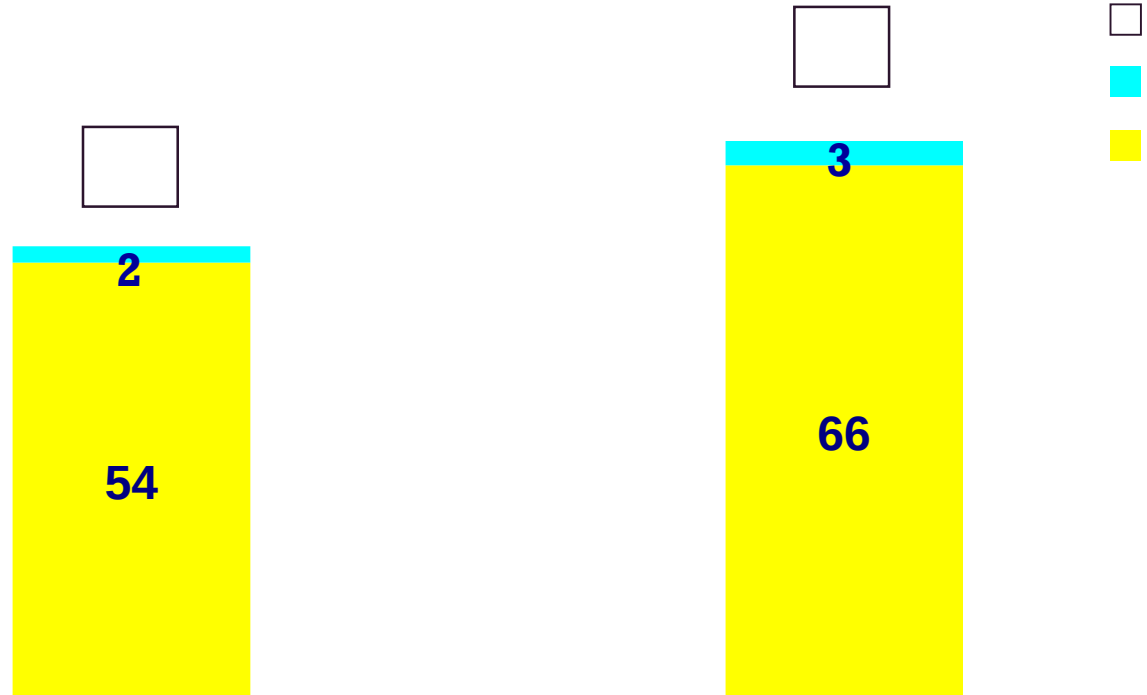
Ph⁺ ALL' de 70 mg BID Dasatinib

Dasatinibe Hematolojik Yanıt

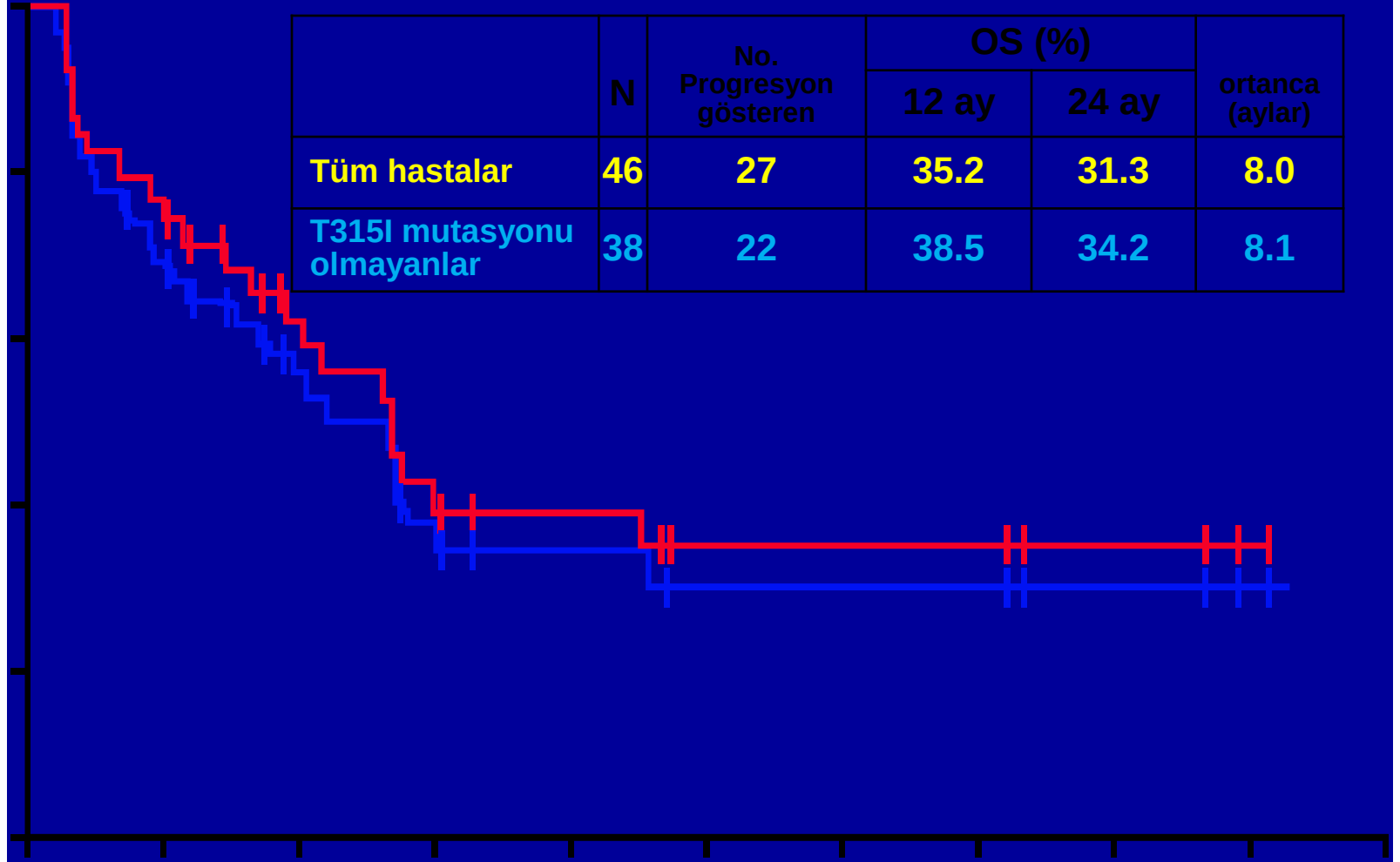


Ph⁺ ALL' de 70 mg BID Dasatinib

Dasatinibe sitogenetik yanıt



Genel sağkalım



Yeni tanı Ph⁺ ALL hastalarında dasatinib

Reference	N (evaluated)	Age, y (range)	Dasatinib, mg/d	ChThx regimen	Schedule of TKI and ChThx	CR, %	PCR negative, %	Induction death, n (%)	Relapse, n (%)	Outcome
Ravandi F 2008 ¹⁸	28*	52 (21-79)	100 QD	HyperCVAD	D1-14 of each cycle	93	50	2 (7)	5 (18)	CR (10 mo): 18 (64%) OS (10 mo): 21 (75%)
Rousselet P 2008 ¹⁹	22	71 (61-83)	140 QD 100 QD	EWALL elderly	IND: parallel, then alternating	95	28	1 (4.5)	1 (4.5)	na
Foa R 2008 ²⁰	48 (34)	54 (24-76)	70 BID	Steroid prephase, then 12 wk dasatinib	Post-induction therapy not defined	100	na	0	9 (27)	OS (10 mo): 81%

*22 patients with de novo Ph⁺ALL, 6 pts. with one prior treatment cycle

OS indicates overall survival; CR, complete remission; ChThx, chemotherapy; hyper-CVAD, fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; IND, induction; na, not applicable; EWALL: European Working Group for Adult ALL of the European LeukemiaNet

Dasatinib 1x140 mg/g vs 2x70 mg/g

■ Hematolojik yanıt

- HTY: %50 vs %38

■ Sitogenetik yanıt

- TSY: %50 vs %39
- Major SY: %70 vs %52

■ DFS

- 4.0 ay vs 3.1 ay (p:0.73)

■ OS

- 6.5 ay vs 9.1 ay (p:0.33)

P>0.05

140 mg günde tek doz ve 70 mg BID
ile benzer etkinlik

Yan etki daha az

Yaşlı Transplanta Uygun Olmayan Olgular

- Alman GMALL grubu
- Minimal kemoterapi+imatinib ile yoğunluğu az kemoterapi karşılaştırılmış
- İmatinibli grupta CR daha yüksek
- Erken nüks yaşam oranları %20.

Diğer TKI'lar

- Nilotinib
- Kantarjian faz I çalışma %39 hastada hematolojik yanıt
- %27 sitogenetik yanıt
- FDA onayı yok.
- Bosutinib
- Ponatinib
- DCC_2036

5.4 Older adults with Ph-positive ALL

Chart 5.4.1 Remission induction for older adults with Ph-positive ALL

Health status	Induction therapy options	Response
Patients <65 years of age or patients with no other serious health problems	Clinical trial, or	Complete remission, monitor for MRD
	Multiagent chemotherapy regimen + TKI	Less than complete remission
Patients ≥65 years of age or patients with other serious health problems	Clinical trial,	Complete remission, monitor for MRD
	TKI + corticosteroids, or	Less than complete remission
	TKI + chemotherapy	Less than complete remission

REGIMENS FOR RELAPSED OR

Ph-positive ALL:

- Dasatinib^{26,27,e} (preferred)
- Ponatinib^{28,f} (preferred)
- Imatinib²⁹ (preferred)
- Nilotinib^{30,g}
- The TKIs noted above may also given.
- The regimens listed below for P

Ph⁺ ALL de SSS tutulumunda dasatinib

- Imatinib Kan Beyin Bariyerini yeterli düzeyde geçmez
- BOS ta Imatinib konsantrasyonu plazmanın %1' i kadardır
- Dasatinib

blood

2008 112: 1005-1012
Prepublished online May 13, 2008;
doi:10.1182/blood-2008-02-140665

Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome –positive leukemia

Kimmo Porkka, Perttu Koskenvesa, Tuija Lundán, Johanna Rimpiläinen, Satu Mustjoki, Richard Smykla, Robert Wild, Roger Luo, Montserrat Arnan, Benoit Brethon, Lydia Eccersley, Henrik Hjorth-Hansen, Martin Höglund, Hana Klamova, Håvar Knutsen, Suhag Parikh, Emmanuel Raffoux, Franz Gruber, Finella Brito-Babapulle, Hervé Dombret, Rafael F. Duarte, Erkki Elonen, Ron Paquette, C. Michel Zwaan and Francis Y. F. Lee

Dasatinib

- Terapötik düzeyde Kan-Beyin Bariyerini geçerek SSS proflaksisinde/nüksünün önlenmesinde/tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.
- *De novo* veya İmatinib dirençli Ph⁺ALL olgularında olumlu etkinlik ve güvenilirlik profili sergilemiştir

Sonuç-1

- PH+ ALL tek başına kemoterapi ile yanıt oranları düşüktür.
- Tek başına TKI ile yanıt almak mümkün ancak yanıt süreleri kısa.
- TKI + steroid yanıt oranlarını arttırıyor, ancak yanıt süreleri yine de kısa.

Sonuç-2

- Kemoterapiye TKI eklenmesi ile yanıt oranları %90' ın üzerine çıkmakta ve yanıtlı kalma sürelerini uzamaktadır.
- Kemoterapi + TKI + AlloKHN ve TKI idamesi en uygun tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

■ TEŞEKKÜRLER....