



NÜKS/DİRENÇLİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD/Hematoloji BD Öğretim Üyesi

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Hematoloji Kliniği ve Kök Hücre Nakli Merkezi Sorumlusu



Sunum Planı



- ① Nüks/Refrakter ALL genel bilgiler
- ② Nüks/Refrakter ALL'nin klinik anlamı
- ③ Mevcut konvansiyonel tedavi yaklaşımları
- ④ Nüks/Refrakter ALL tedavisinde yenilikçi yaklaşımlar
 - Monoklonal antikolar
 - Antikor ilaç kombinasyonları
 - Hücresel tedaviler
 - Geliştirilmiş formülasyonlu konvansiyonel ajanlar
- ⑤ Allojenik KHN
- ⑥ Özet
- ⑦ Nüks/Refrakter ALL tedavisinde gelecek perspektifi



Nüks/Dirençli ALL- Genel Bilgiler



■ Nüks hastalık=

- TR elde edildikten sonra, Kİ ya da PK'da lösemi hücrelerinin yeniden ortaya çıkması

■ Dirençli hastalık=

- İndüksiyon tedavisi ile TR elde etme başarısızlığı

■ Nüksler genellikle **ilk 2 yıl içinde** görülür.

- Nüks oranı %74
- AKHN sonrası 2.yılda TR'da olan hastalarda, 9.yılda TR'da olma şansı %82

■ Nüks genellikle **kemik iliğinde** olur.

- 1/3'ünde SSS, testis, deri, ya da plevra vb tutulum olabilir.

Erişkin ALL: Remisyon oranları yüksek, Fakat Nüks riski de yüksek

- EU5: İngiltere, Almanya, Fransa, İtalya, İspanya
- Erişkin ALL çalışma grupları remisyon oranları yüksek, Nüks oranları

Study	Year	n	CR	OS	
MDACC			92	38%, 5 years	
EORTC ALL			74	36%, 6 years	
LALA		33	84	36%, 5 years	
		33	86	41%, 6 years	
		222	27	34%, 5 years	
GM	2007	713	34	89	54%, 5 years
MRC-	2008	1646	NR	90	39%, 5 years

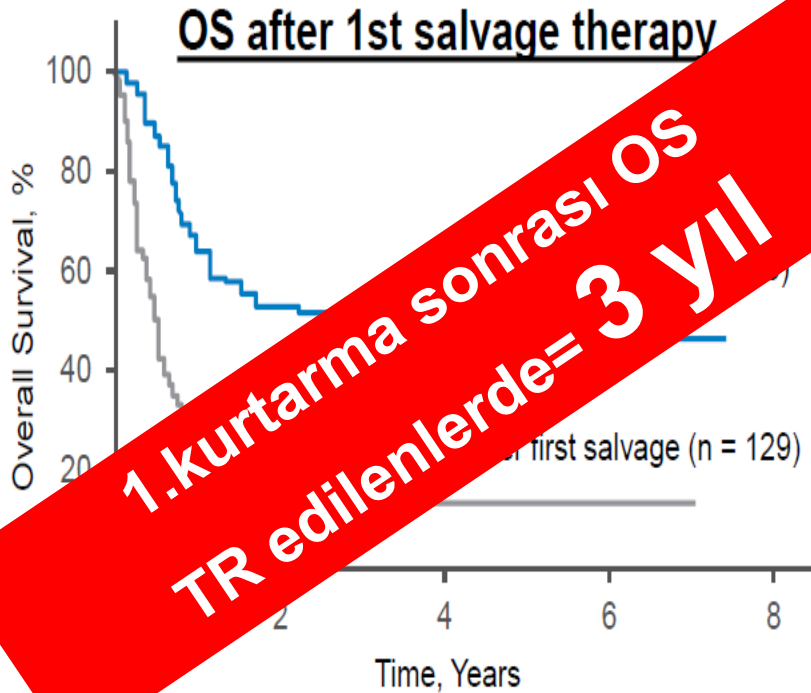
**Avrupa 5 Ülke ve ABD:
Yanıt 80-90 ancak
5 yıllık OS 30-40.**

*EU5, European Union 5 countries (UK, Germany, France, Spain, Italy)

1. Kantarjian H, et al. Cancer. 2004;101(12):2788-2801. Labar B, et al. Haematologica. 2004;89(7):809-817. Thomas C, et al. J Clin Oncol. 2004;22(20):4075-4086. Hunault M, et al. Blood. 2004;104(10):3028-3037. Ribera JM, et al. Haematologica. 2005;90(10):1346-1356. Gökbuget N, et al. Blood. 2007;110: Abstract 12. Goldstone AH, et al. Blood. 2008;111(4):1827-1833. 2. Katz AJ, et al. Cancer Causes Control. 2015;26(11):1627-1642

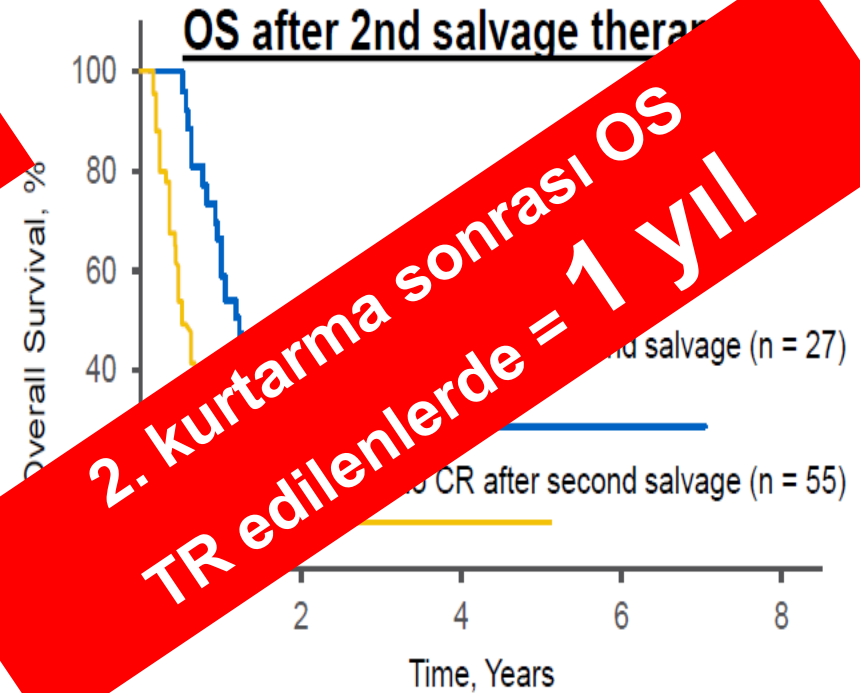
Her bir kurtarma rejimi ile birlikte Prognoz aşamalı olarak azalmakta

■ Ph Negatif R / R ALL - GMALL çalışması 06/99 ve 07/03



**1. kurtarma sonrası OS
TR edilenlerde = 3 yıl**

	3-Year OS, %	Median OS, Months	P Value
CR	47 ± 6	33.3	<.0001
No CR	13 ± 3	5.8	



**2. kurtarma sonrası OS
TR edilenlerde = 1 yıl**

	3-Year OS, %	Median OS, Months	P Value
CR	35 ± 9	14.2	.0003
No CR	8 ± 4	6.6	

Nüksün Klinik Anlamı – Kısa Sağkalım

MRC UKALL2/ ECOG2993 Study (n=609)



Fielding A, et al. *Leukemia* 2007;109(3):944-950.

Tavernier E, et al. *Leukemia* 2007;21:1907-1914.

ALL'de nüks ölümcül bir durum ve ancak AKHN ile kür elde edilebiliyor (?)
Alman ALL çalışmasında nüks gelişen 547 hastadan nakil olmayan hiçbir hasta 1 yıldan uzun yaşayamamıştır.



Nüksün Klinik Anlamı – Kısa Sağkalım Nedenleri



- Kemorezistans klonların varlığı
- Elde edilen ilk remisyon süresi
- Kurtarma tedavisine cevap (TR2):
 - <6 ay= %14
 - 7-18 ay= %36
 - >18 ay= %57
- Kök hücre nakline uygunluk
 - Yanıt elde etseniz dahi hastanın AKHN uygun olabilecek performans durumunu idame ettirmesini sağlamak zor
- AKHN yapılamaması
 - AKHN yapılamadığı sürece yanıt yaklaşık 3 ay ile sınırlı



Nüks/Dirençli ALL: Tedavi



- **Araştırma** temelli yaklaşımlar
- **Klasik kurtarma tedavileri**
 - CALGB
 - Linker, Larson, Dana Farber, ABC rejimleri
 - HiperCVAD
 - GRALL/LALA
 - BFM
 - FLAG-IDA
 - CLAEG
- **Yeni ilaçlar** ile yenilikçi yaklaşımlar
- **AKHN**



Nüks/Dirençli ALL: Kurtarma Tedavileri AVRUPA



Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians

Deborah Saltman^{1,2*}, Arie Barlev³, Divyagiri Seshagiri¹, Ioannis Katsoulis¹, Vincent Lin³ and Beth Barber³

- 5 ülke, 75 merkez, **33 kurtarma** tedavisi kullanıyor
- En sık kullanılan protokoller
 - Hiper-CVAD (siklofosfamid, vinkristin, dokso, dxm) (%15, n = 11),
 - FLAG-IDA (fludarabin, yüksek doz ARA-C-idarubisin) (%12, n = 9)
 - GMALL 07/03 (%9, n = 7)
- **Çoğunluğu yayınlanmış kurtarma terapisi rejimleri (%81, n = 61);**
- Yayınlanmış rejimlerin değiştirilmiş versiyonları (%16, n = 12).
- Çok azı devam eden klinik araştırma rejimleri (%3, n = 2) .

Table 4 Regimens used for salvage therapy, per country

Regimen	Number of respondents, n ^{a,b}			Total, n (%)
	France N=15	Germany N=15	Italy N=15	
Published regimens				
Augmented hyper-CVAD	3	1	1	5 (15)
CALGB 8811/Larson	1			1 (4)
EORTC ALL-3 (induction phase)	1			1 (4)
FLAG-AMSA				2 (3)
FLAG-IDA			6	6 (12)
GMALL 07/03				7 (9)
GRAAL				3 (4)
				3 (4)
Hyper			1	1 (5)
MRC UK			1	1 (5)
PETHEMA ALL			2	2 (3)
Modified published				
FLAG-IDA			1	1 (4)

**Kurtarma tedavisi için 33 farklı rejim;
en sık kullanılan hiper-CVAD rejimidir;
(FLAG>GRAAL).
Her biri en az bir sitotoksik ajan içeren
10 farklı sitotoksik ajan vardı.**



Nüks/Dirençli ALL: Kurtarma Tedavileri- AVRUPA



- Yayınlanan rejimlerin sık görülen bileşenleri:
 - Siklofosfamid, vinkristin, prednizon ve L-asparaginaz
- Tüm rejimlerde en sık bildirilen ajanlar
 - Vinkristin (%61, n = 46)
 - L-asparaginaz (%49, n = 37)
- En sık kullanılan sitotoksik ajan:
 - antrasiklinler (%88, n = 64)
- Yan etkilerin azaltılmasına yönelik en sık kullanılan ajanlar:
 - G-CSF ve folinik asit (% 70, n = 50)
- En sık immunsupresif / antiinflamatuvar ajanlar
 - deksametazon ve prednisolone (%68, n = 51),
- SSS profilaksisi (%66, n = 48)



Nüks/Dirençli ALL: Kurtarma Tedavileri-AVRUPA



- Merkezlerin %70'i bir sıra kurtarma tedavisi kullanmakta (n= 51)
- Merkezlerin %23'ü ikinci bir kurtarma tedavisi kullanmış (n = 17).

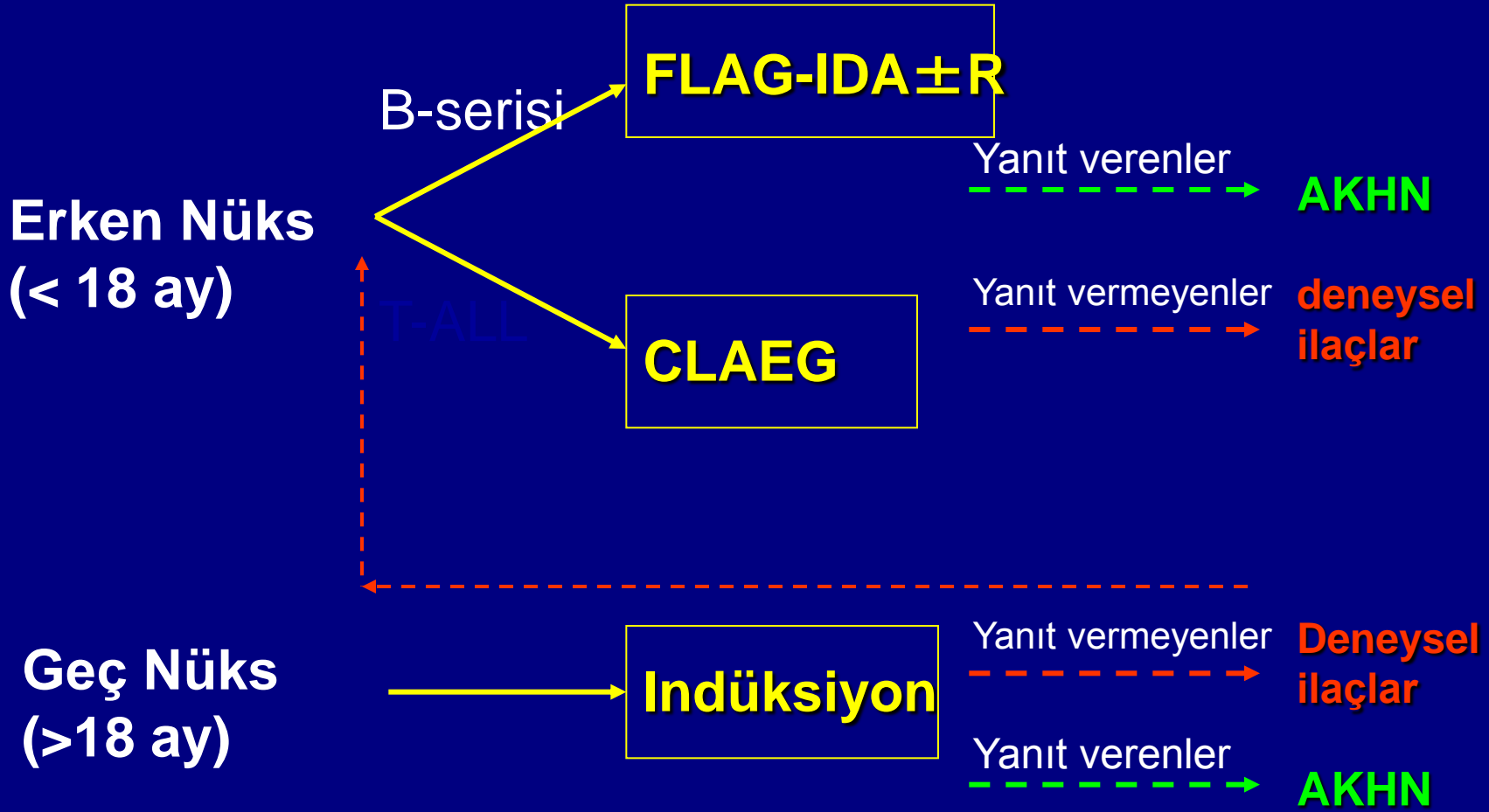


Nüks/Dirençli ALL: Yüksek doz hiper-CVAD



- Hiper-CVAD (V ve Dx dozu artmış) + L-Asparajinaz
- N= 90 (PIF:10)
- Medyan yaş= 34 (14-70)
- % 76= ilk kurtarma
- Medyan TR1 süresi= 12.6 ay (1-78 ay)
- İlk 30 günlük mortalite= %9
- TR= %47
- % 32 hasta= AKHN
- OS= 6 ay

Nüks/Dirençli ALL: Alman GMALL Yaklaşımı





Nüks/Dirençli ALL: Fransız GRAALL-Klofarabin tabanlı



PROTOKOL	VANDEVOL	ENDOVL
İLAÇLAR	Dex 20 mg/m ² D1-5 Mitoksantron 8 mg/m ² D3,4 Etoposid 150 mg/m ² D3-5 Peg-Asp 2500 IU/m ² D7 Clofarabin 30 mg/m ² D1-5	Cy 300 mg/m ² D1-3 Clofarabin 30 mg/m ² D1-5
Hasta sayısı	37	18
Medyan yaş	34	53
TR	% 41	% 50
Mortalite	% 14	% 6
AKHN	13	3
Median OS	6.5 ay	

ASH 2011; 118: 2586a



Nüks/Dirençli ALL: Liposomal vinkristin



- Faz II
- En az iki dize tedaviye dirençli **65 hasta**
- Doz: 2.25 mg/m² D1, 8, 15, 22
- Medyan tedavi: 4 siklus
- **ORR (TR/TRi): %35 (%20)**
- Median TR + TRi süresi 23 hafta
- **12 hasta: AKHN (köprü) (%20)**
- 30 günlük mortalite: % 12
- Ağustos 2012: **FDA onayı**
- Hiper CMAD şeklinde çalışmaları sürmekte

O'Brien S. High-dose vinTRistine sulfate liposome injection for advanced, Nüksed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2013;31(6):676-83.

Nüks/Dirençli ALL: HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

A. Monoklonal Antikorlar (MoAb)

1. Anti-CD20;
Rituximab/ofatumumab/obinutuzuma
b
2. Anti-CD22; epratuzumab
3. Anti-CD52; *alemtuzumab*

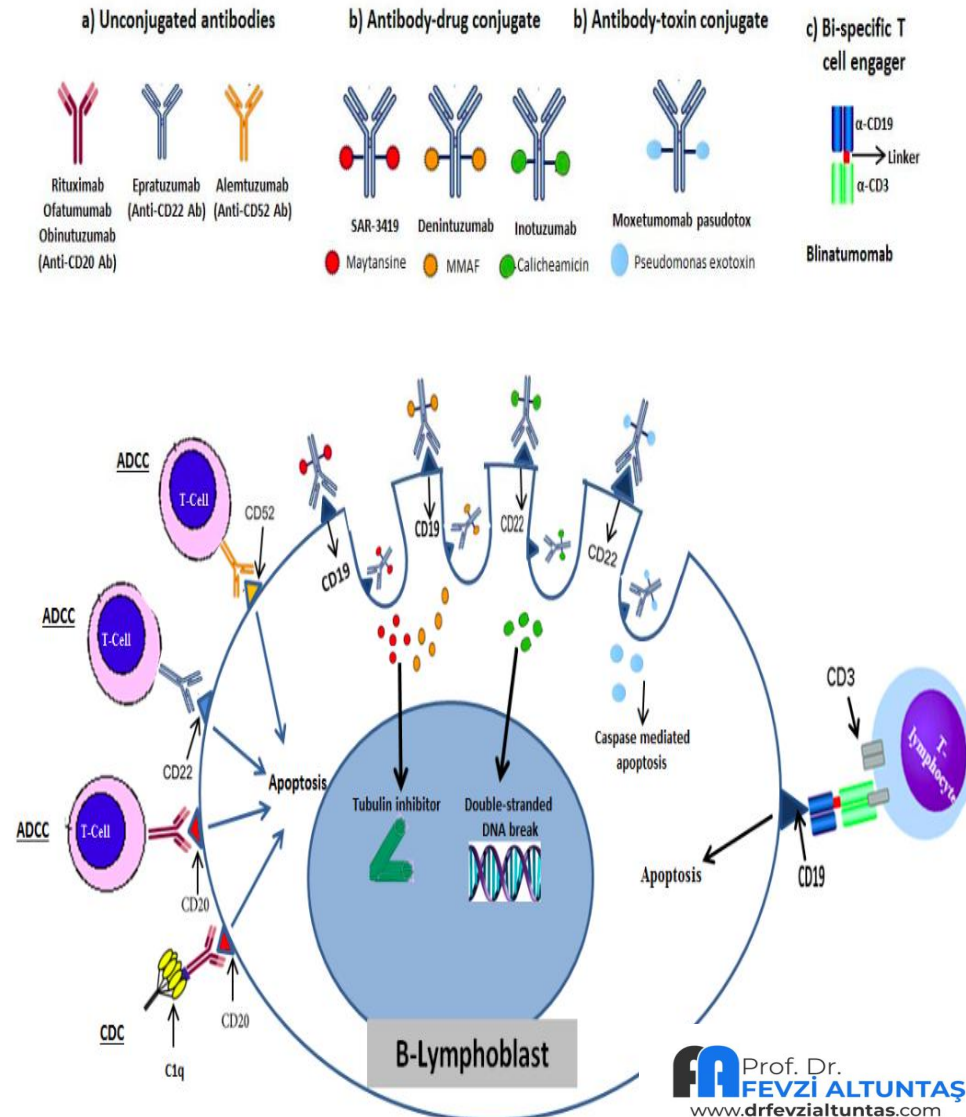
B. Bispesifik Antikorlar

*Blinatumomab; anti-CD19/anti-CD3

C. Antikor-İlaç Konjugatları

1. İnotuzumab ozogamisine; anti-CD22
+ kalikeamisin
2. *Coltuximab ravtansine* (SAR3419);
anti-CD19 + maytansine derivatives

D. Kimerik Antijen Reseptör (CAR) T



Nüks/dirençli ALL: Epratuzumab: SWOG çalışması

- Matür B ALL'de %100, pre-B-ALL'de > %90 başarı sağlanıyor.
- Epratuzumab CD22'ye bağlandığında B hücre aktivasyonu ve sinyal yolağı da etkileniyor, B hücre proliferasyonu ve sinyal yolağı da etkileniyor, B hücre proliferasyonu inhibe oluyor.
- **36 Nüks erişkin ALL'de epratuzumab, klofarabin ve yüksek doz sitarabin kombinasyonu başarı sağlanmıştır (sadece klofarabin ve yüksek doz sitarabin kombinasyonunda %17)***
- En sık görülen etki myelosüpresyon (ateş, bulantı ve transaminaz yüksekliği de görülebilir).

CD22 iyi bir terapötik hedef....



ALL –60 yaş üzeri Ino + miniHCVD



- mini-hiperCVD
- % 50 doz azalmış siklofosfamid ve deksametazon
- antrasiklin
- % 50 doz azalmış sitarabin

Yaşlılarda azaltılmış yoğunluklu KT ile birlikte INO etkin

- 60 yaş üzeri ALL ile;
- miniHCVD ile;
- Ino- miniHCVD ile;
- mortalitesi=%10
- medyan sağkalım= 15 ay
- 3 yıllık OS= %20
- Ino-miniHCVD ile;
- ORR= %98
- 3 yıllık OS=%54

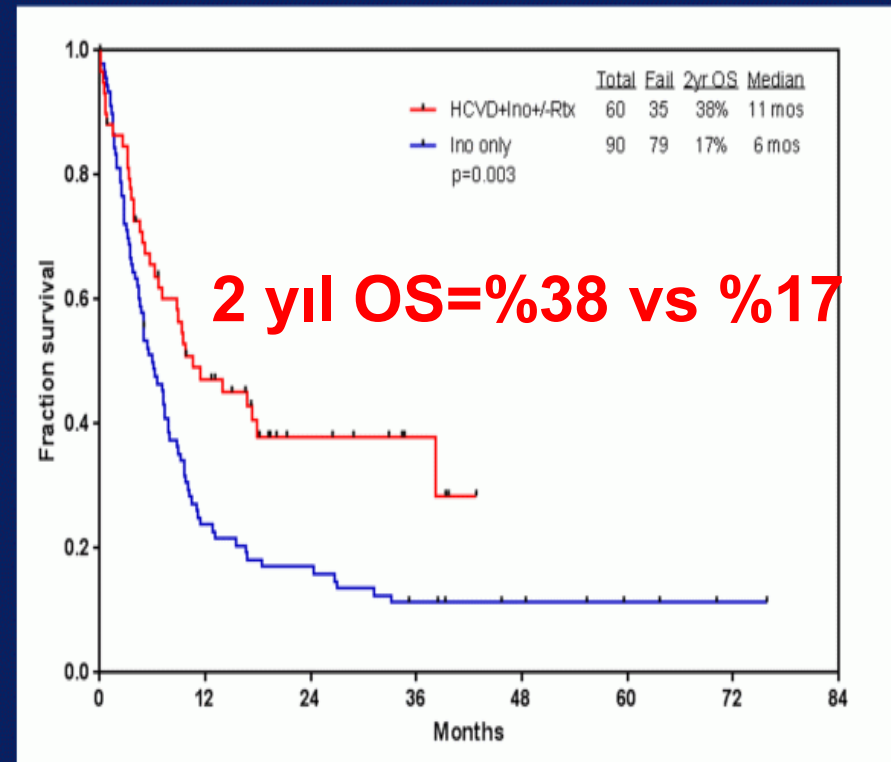
Nüks/dirençli ALL: KT+İnotuzumab vs Ino

MiniHCVD-INO in R/R ALL.

Response (N=60)

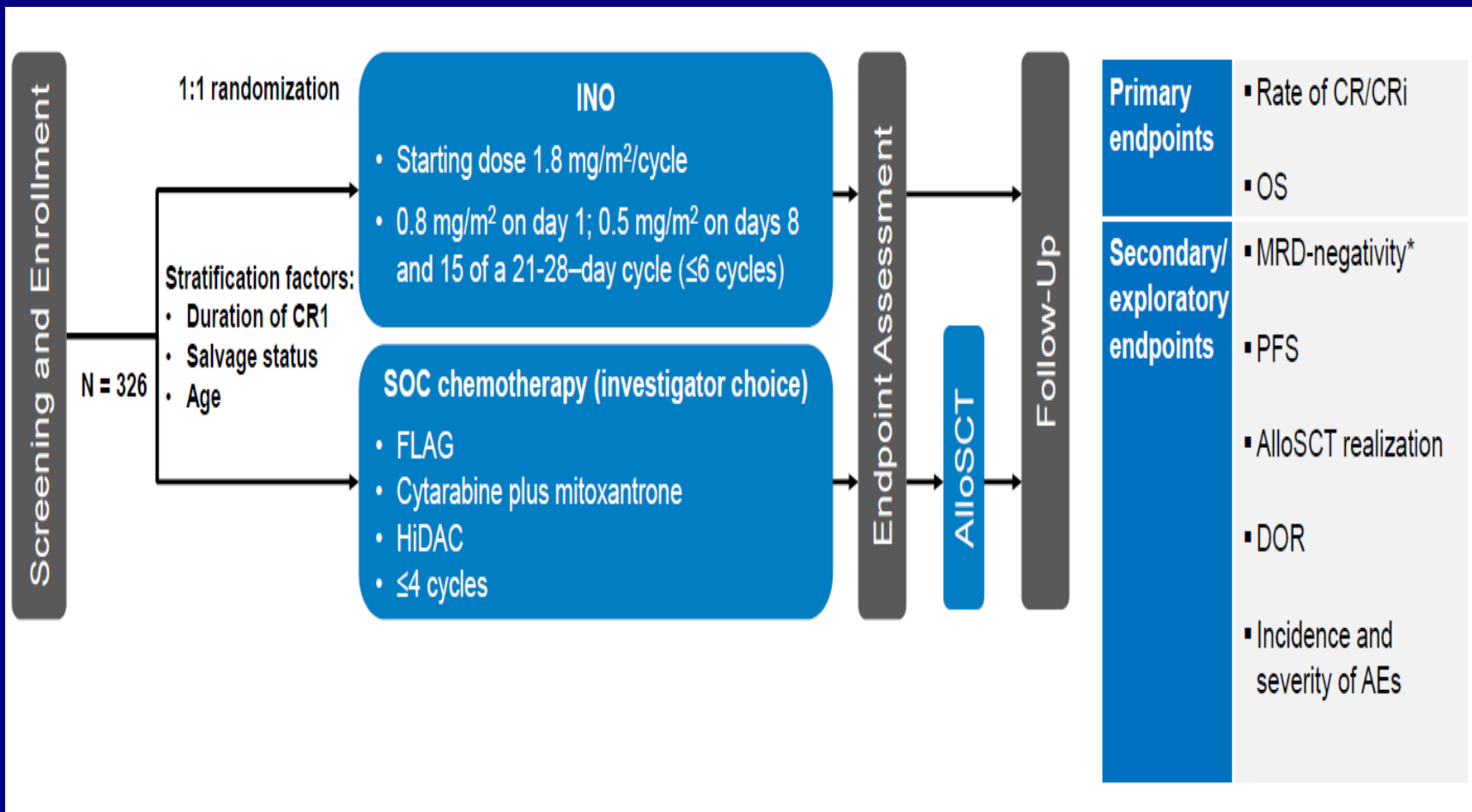
Response	N	(%)
CR	32	54
CRp	14	24
CRi	1	2
ORR	47	80
MRD negativity		
at response	23/44	52
Overall	37/45	82
No response	5	8
Too Early	1	
Early death	7	12

MiniHCVD-INO vs INO in R/R ALL. Survival



- Median survival in S1: 24 and 9.2 months

Nüks/dirençli ALL: Faz-III INO-VATE : Inotuzumab vs KT



*Defined as <0.01% by central flow cytometry

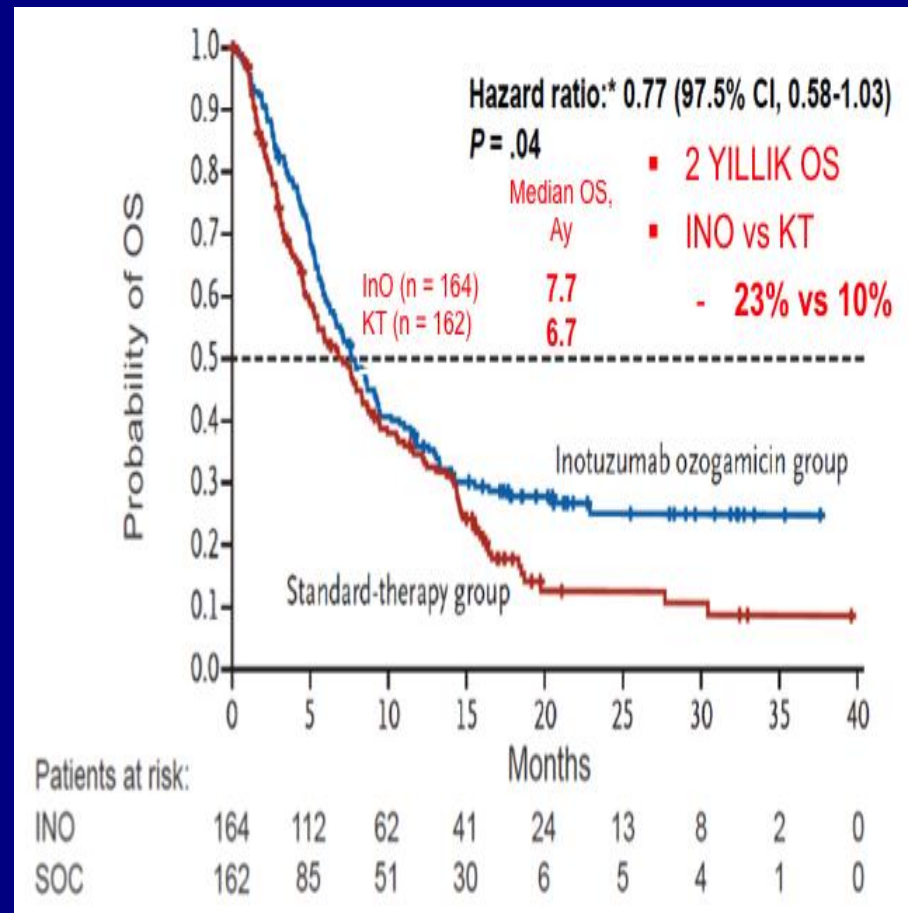
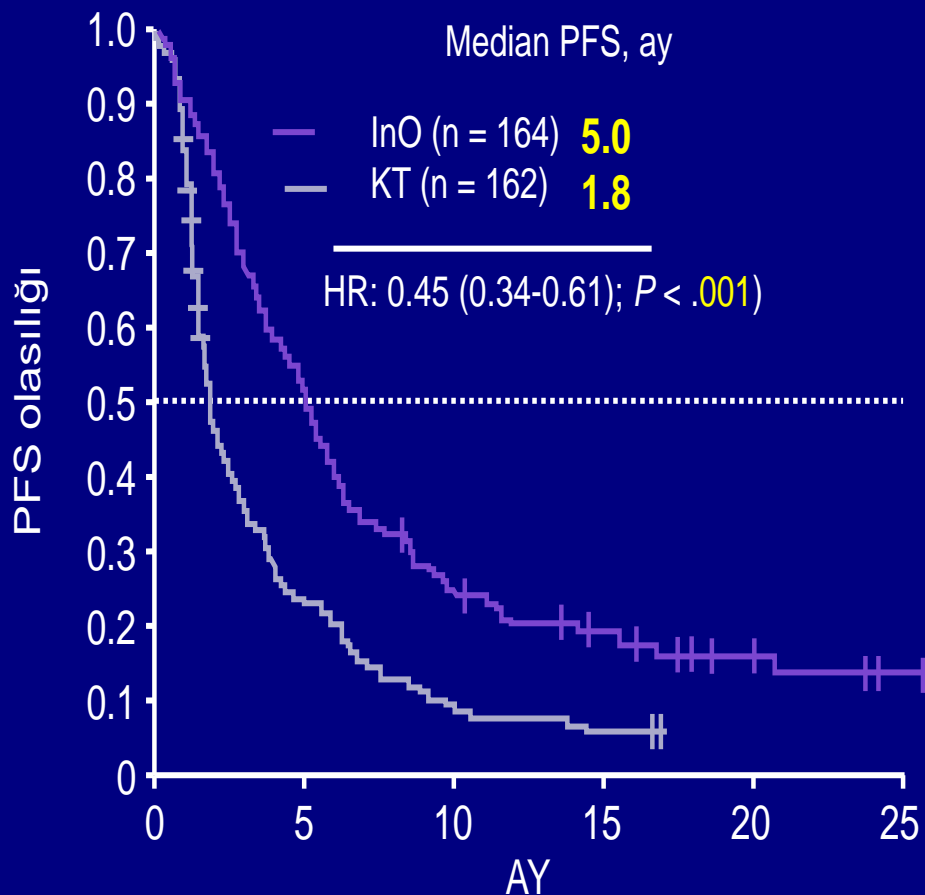
AE, adverse event; AlloSCT, allogeneic stem cell transplant; TRi, TR with incomplete hematologic recovery; DOR, duration of response; HiDAC, high-dose AraC; MRD, minimal residual disease; PFS, progression-free survival; SOC, standard of care
Kantarjian HM, et al. N Engl J Med. 2016;375(21):740-753.

Nüks/dirençli ALL: Faz-III INO-VATE : Inotuzumab vs KT

- Faz III randomize çalışma
- N=218 (109 Inotuzumab kolu vs standart yoğun KT kolu)*
- TR oranı= %80.7 vs %78.4 (p=0.001)
- MRD (-)= 78.4 vs 78.4 (p=0.0001)
- AKHN oranı= 10/109 (p<0.0001)
- Medyan OS= 4.6 ay vs 3.1 ay
- Medyan PFS= 5 ay vs 1.8 ay (p=0.001)
- Medyan OS=7.7 ay vs 6.7 ay (p=0.02)
- VOD sıklığı= %11 vs %1

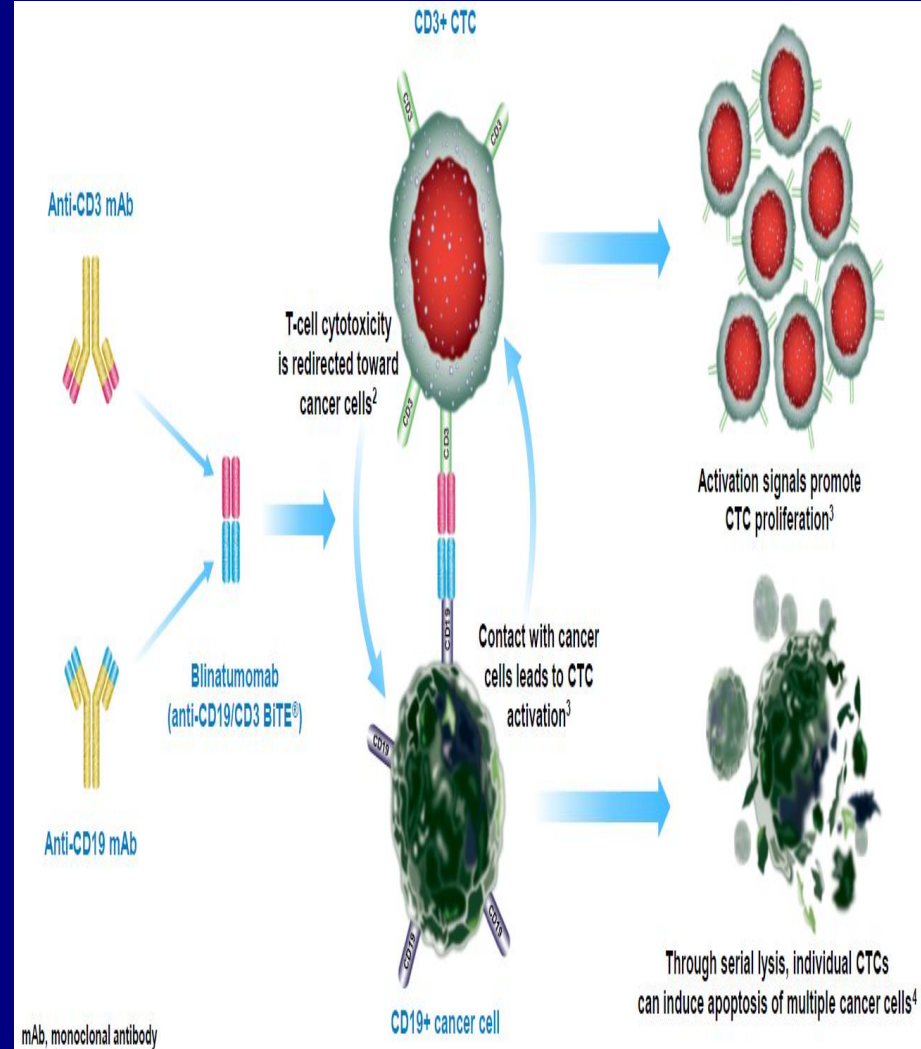
INO yanıt ve sağkalımı uzatıyor

Nüks/dirençli ALL: Faz-III INO-VATE : PFS ve OS



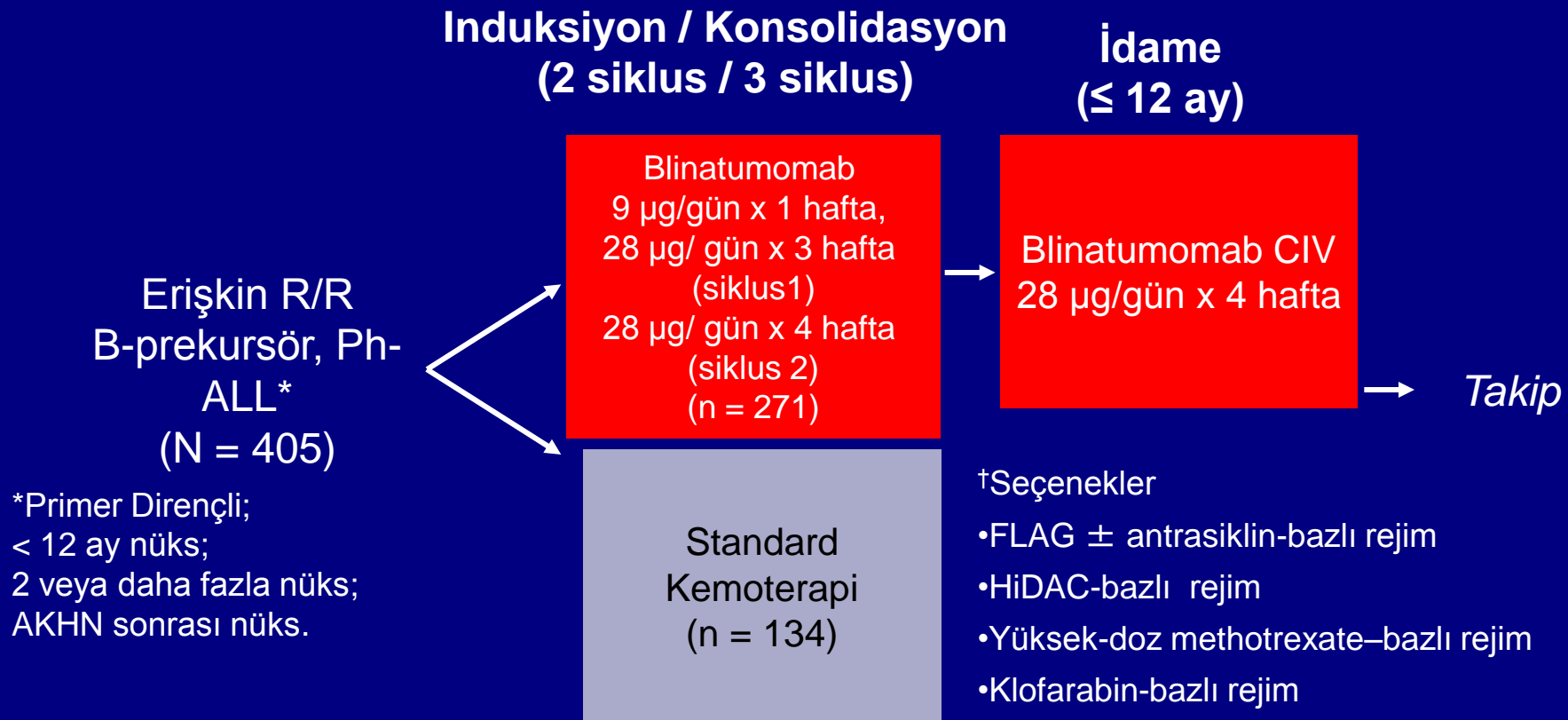
Nüks/dirençli ALL: BiTE Antikoru -Blinatumomab

- Bispesifik Ab; anti-CD19/anti-CD3
- T hücre **aktivasyon** ve **proliferasyon** artışı → **perforin** aracılı sitotoksisite ve ölüm.
- **Granzim** blastlarının içine giriyor ve **kaspaz** aktivasyonu gerçekleşiyor ve hücre apoptoza gidiyor.



Nüks/dirençli Ph(-) ALL: Blinatumomab-Faz-III TOWER çalışması

- Çok merkezli, randomize, açık etiketli Faz III çalışma

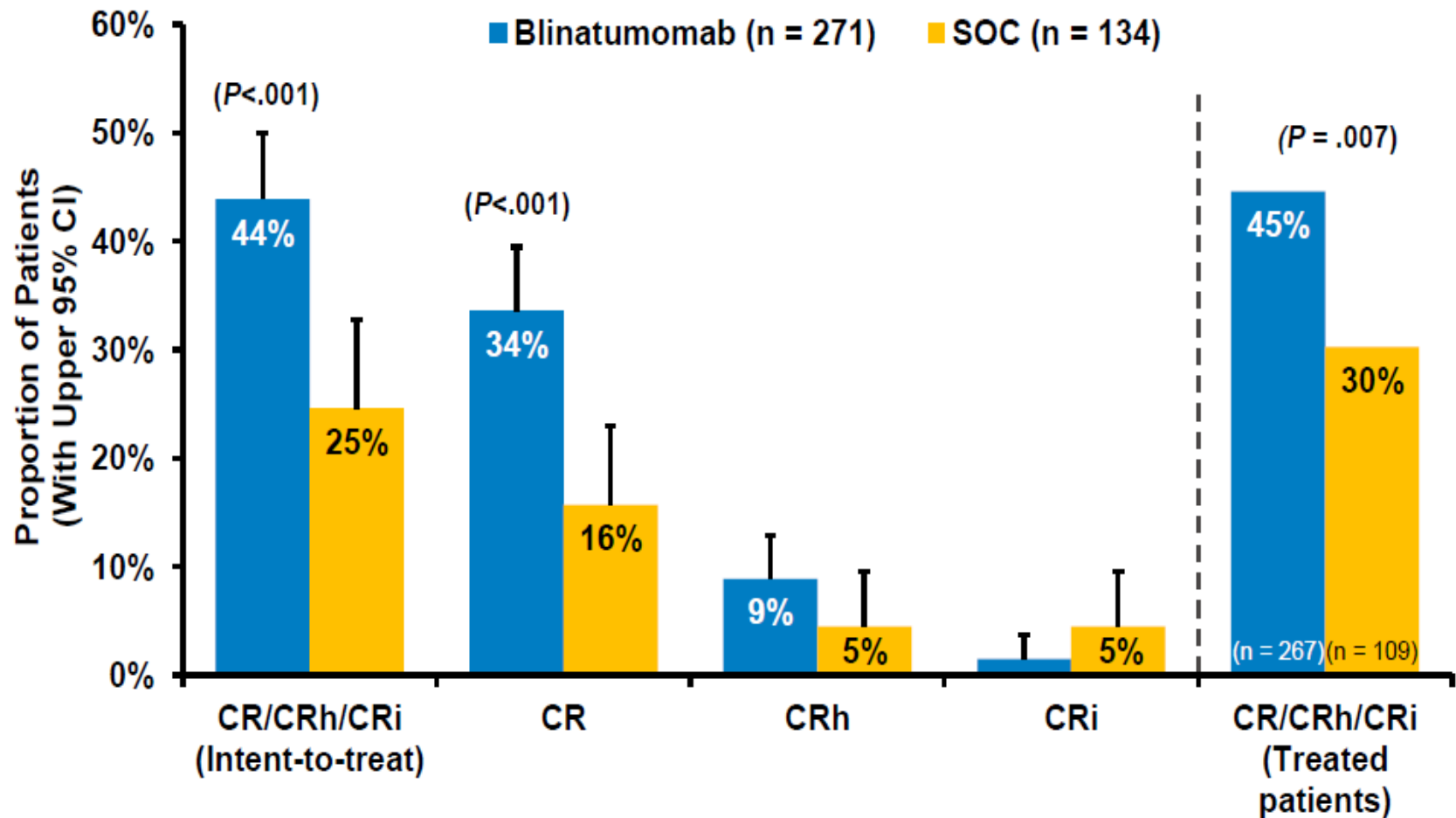


- Primer sonlanım: OS

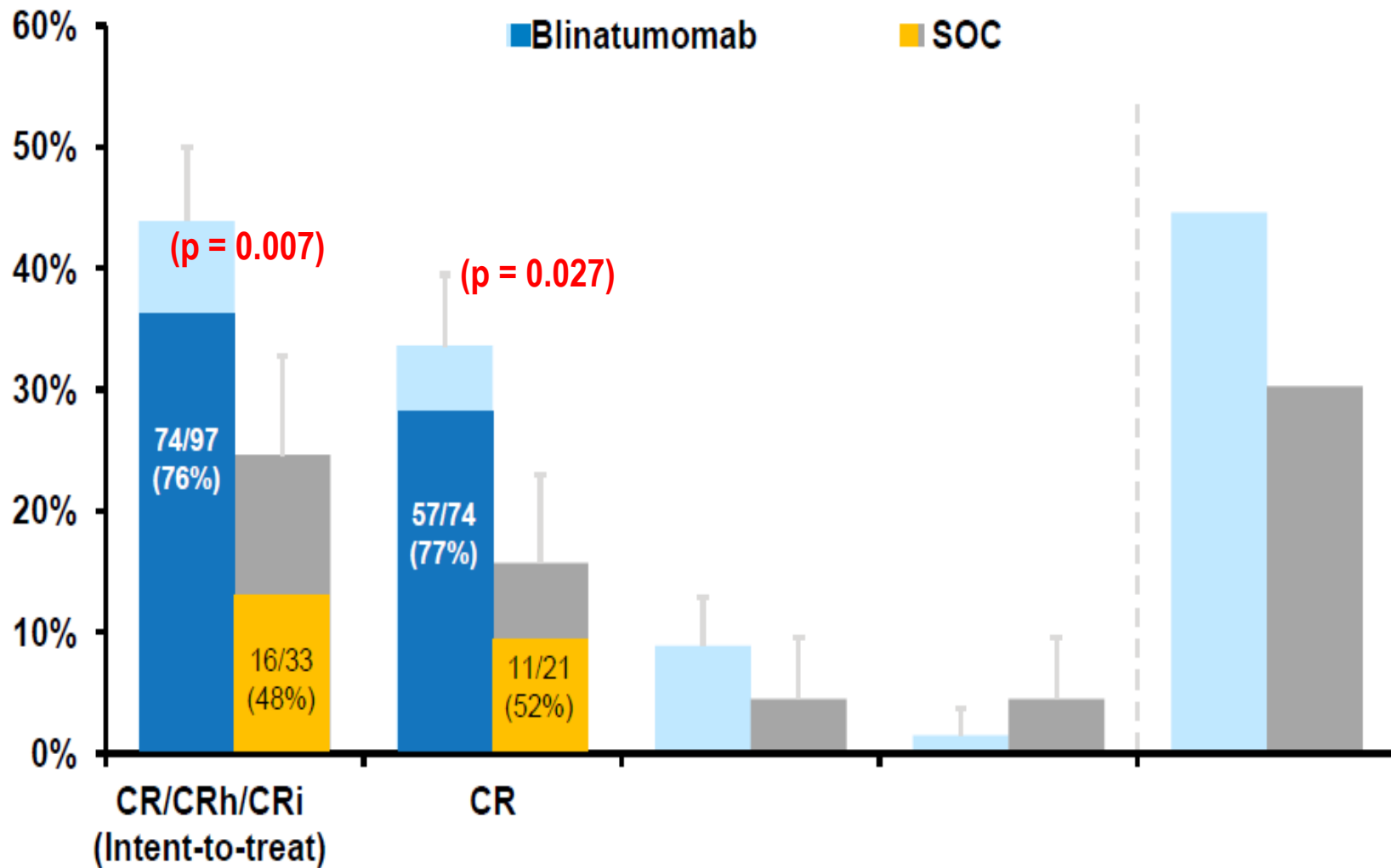


- 267 Ph (-) R/R ALL hastası
- blinatumomab ile standard tedaviye göre; HiDAC-based; high-dose
- Blinatumomab ile tedavi edilmiş hastaların tolerans edebilirliği
- TR= %35-45
- MRD(-)= %75-80
- %40-50 AKHN gidiyor
- %52 (p=0.027)
- Blinatumomab ile tedavi edilen hastaların yaşam açısından daha avantajlıdır.
- AKHN sağlığına benzerdir.

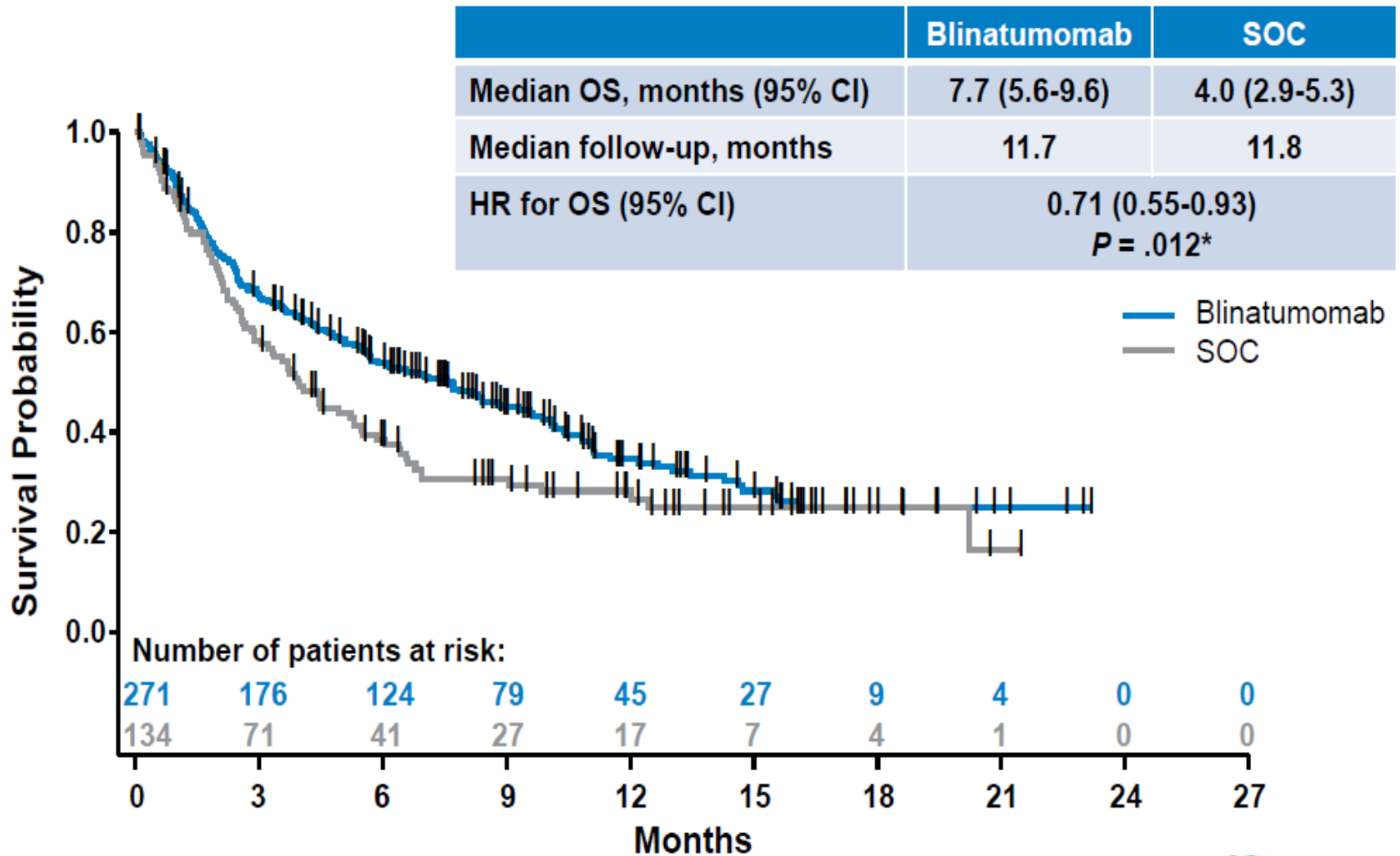
Nüks/dirençli Ph(-) ALL: Faz-III TOWER : 12 hafta içinde yanıt oranı



Nüks/dirençli Ph(-) ALL: Faz-III TOWER : Moleküler yanıt oranı



Nüks/dirençli Ph(-) ALL: Faz-III TOWER : OS



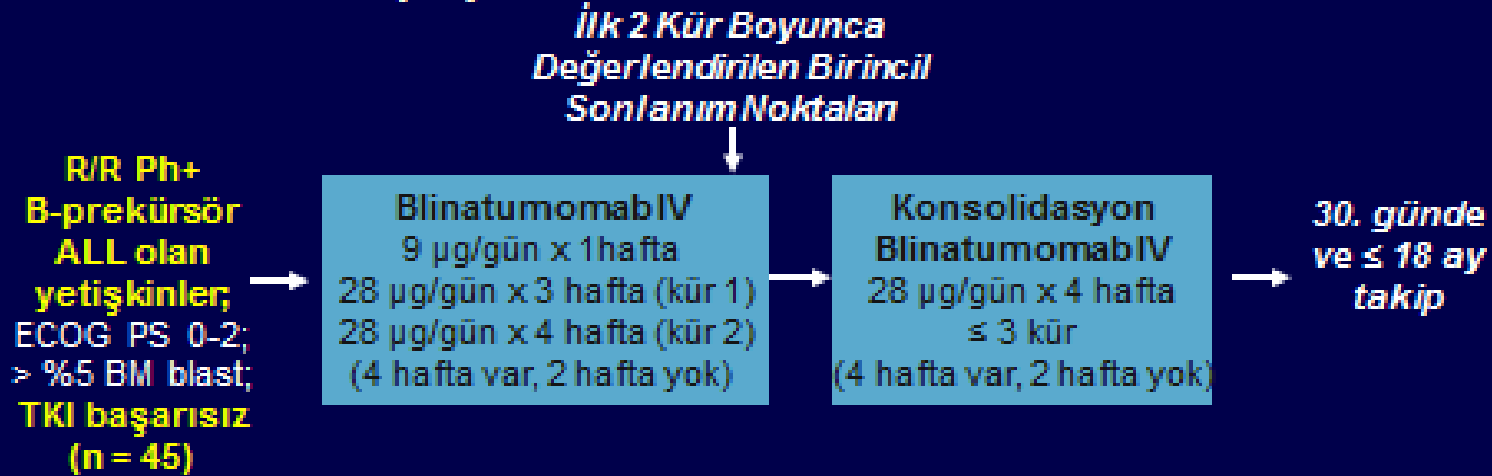
		Phase 2 '206 Blinatumomab ⁶	Phase 2 '211 Blinatumomab ⁷	Phase 3 TOWER Blinatumomab ⁴	Phase 3 TOWER Chemotherapy
Demographics	Patient Number (N=xx)	36	189	271	134
	1 st salvage, late relapse	25%	0%	0%	0%
	1 st salvage <12mo	22%	20%	42%	49%
	2 nd salvage+	53%	80%	58%	51%
	Prior transplant	42%	34%	35%	34%
Safety Endpoints	Neurologic AEs, Gr 3+	14%	13%	9%	8%
	Cytokine Release, Gr 3+ (CTCAE) (no premedication)	6%	2%	5%	0%
Efficacy Endpoints	CR/CRh/CRi*	69%	43%	44%	25%
	CR	42%	33%	34%	16%
	Median RFS (95% CI)	7.6 mo (4.5 to 9.5)	5.9 mo (4.8 to 8.3)	7.3 mo (5.8 to 9.9)	4.6 mo (1.8 to 19)
	MRD- rate for CR**	88%	82%	76%	48%
	Median OS (95% CI)	9.8 mo (8.5 to 14.9)	6.1 mo (4.2 to 7.5)	7.7 mo (5.6 to 9.6)	4.0 mo (2.9 to 5.3)
*Only CR/CRh was defined for studies 206 and 211					
**Minimal residual disease by PCR or flow cytometry as defined in study					

Gökbuget ve ark. faz 2 Blinatumomab çalışmasına dahil edilen 20 hastalarının uzun dönem verilerini yayınladılar. Blinatumomab alan ve AKHN'e ilerleyen 9 hastanın 5'inde, allo uygulanmayan 11 hastanın 5'inde 5. yılda halen korunan TR bildirdiler

Nüks/dirençli Ph(+) ALL: Blinatumomab: ALCANTARA çalışması

ALCANTARA: Çalışma tasarımı

- Tek kollu Faz II çalışması



- Birincil sonlanım noktası: İlk 2 kür boyunca CR/CRh
- İkincil sonlanım noktaları: en iyi CR, MRD, RFS, OS, allojenik HSCT oranı ve güvenlilik



Nüks/dirençli Ph(+) ALL:



Blinatumomab: ALCANTARA faz II çalışması

- 45 Ph (+) R/R ALL hastası
- en az bir TKI'ya yanıtız
- TR+TRi = %36 (ilk 2 kürde)
 - T315I mutasyonu + olanlarda CR/CRh= %40
 - En az 2 ikinci jenerasyon TKI dirençli olanlarda CR/CRh: %41
 - Önceden Ponatinib kullanmış olanlarda CR/CRh: %35
- MRD (-)=%88
- Median OS= 7.1 ay
- Blinatumomab cevaplı %25 hastaya AKHN uygulanmış

Blinatumomab Yan Etkileri

Event, n (%)	Blinatumomab (n = 267)	SOC Chemotherapy (n = 109)
Any	263 (98.5)	108 (99.1)
Leading to discontinuation of study treatment	33 (12.4)	9 (8.3)
Serious AE	165 (61.8)	49 (45.0)
Fatal AE	51 (19.1)	19 (17.4)
Any grade ≥ 3 AE	231 (86.5)	100 (91.7)
Grade ≥ 3 AEs of interest categories*		
Neutropenia	101 (37.8)	63 (57.8)
Infection	91 (34.1)	57 (52.3)
Elevated liver enzymes	34 (12.7)	16 (14.7)
Neurologic events	25 (9.4)	9 (8.3)
Cytokine release syndrome	13 (4.9)	0 (0)
Tumor lysis syndrome	8 (3.0)	1 (0.9)
Lymphopenia	4 (1.5)	4 (3.7)
Any decrease in platelets	17 (6.4)	13 (11.9)
Any decrease in WBC count	14 (5.2)	6 (5.5)



Nüks/dirençli ALL: Blinatumomab-Pratik



- Kısa yarı ömür (2 saat) nedeniyle sürekli infüzyonu gerekiyor. Diğer Antikorların genelde 21 gündür.
- Maksimum tolerabl doz: 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 'dir.
- Kısıtlayıcı yan etki nörotoksisitedir.
- Hastalar ilk 9 gün hastanede gözlemleniyor. Bir problem yoksa infüzyon çantası ile taburcu ediliyor. 2 günde bir kontrole geliyorlar.
- İnfüzyonla ilişkili bir reaksiyon, blinatumomab ile ilişkilidir ve yaklaşımım, hastaları 9 gün boyunca yatırmak ve başlangıç doz yükseltme periyodundan geçirmek, sonra taburcu edip poliklinik ortamında ayaktan uygulamaktır.
- Blinatumomab 28 gün boyunca sürekli uygulanır ve FDA her 48 saatte bir infüzyon torbasının değiştirilmesini önerir.



Nüks/dirençli ALL: Blinatumomab-SONUÇ

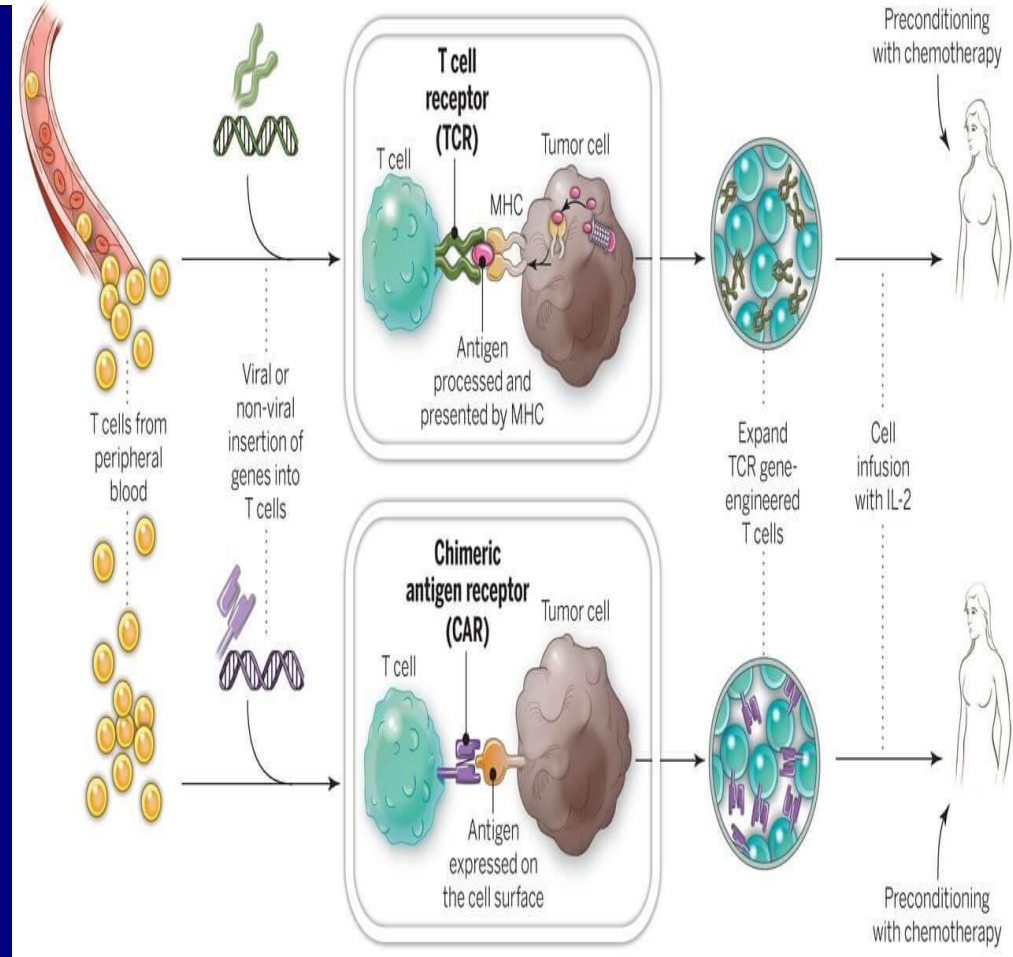


- Blinatumomabın **pahalı** olması (**her bir siklus için 89.000 \$**),
- sürekli IV kullanım zorunluluğu,
- idame verisinin net olmaması (12 ayda en fazla 7 doz)
- ajan kesildikten sonra kısa sürede nükslerin görülmesi
- En uygun yaklaşım;
 - AKHN öncesi 1-2 kür ile köprüleme amaçlı kullanımdır.
 - 1-2 kür ile tam yanıt elde edilen hastalar en kısa sürede AKHN'e yönlendirilmelidir.

Kimerik Antijen Reseptor -T- Hücresi

CAR-T Hücre Teknolojisi

- Hastanın T hücreleri lökaferez yoluyla elde edilir.
- Bu hücreler, lenfoblastları tanıyan protein kompleksini ifade etmek için gerekli olan genetik bilgiyi yerleştirerek manipüle edilir.
- Kullanılan gen vektörleri lentiviral veya retroviraldir.
- Lenfodeplezyon için FC kullanılır (30 mg/m² 4gün, 500mg/m², 2 gün); 2-14 gün sonra 10-50cc IV
- <50 kg; 0.2-5x10⁶ Car-T hücre/kg
- >50 kg; 0.1-2.5x10⁸ Car-T hücre/kg



Nüks/dirençli ALL - CAR-T Hücresi Faz-II Çalışmalar

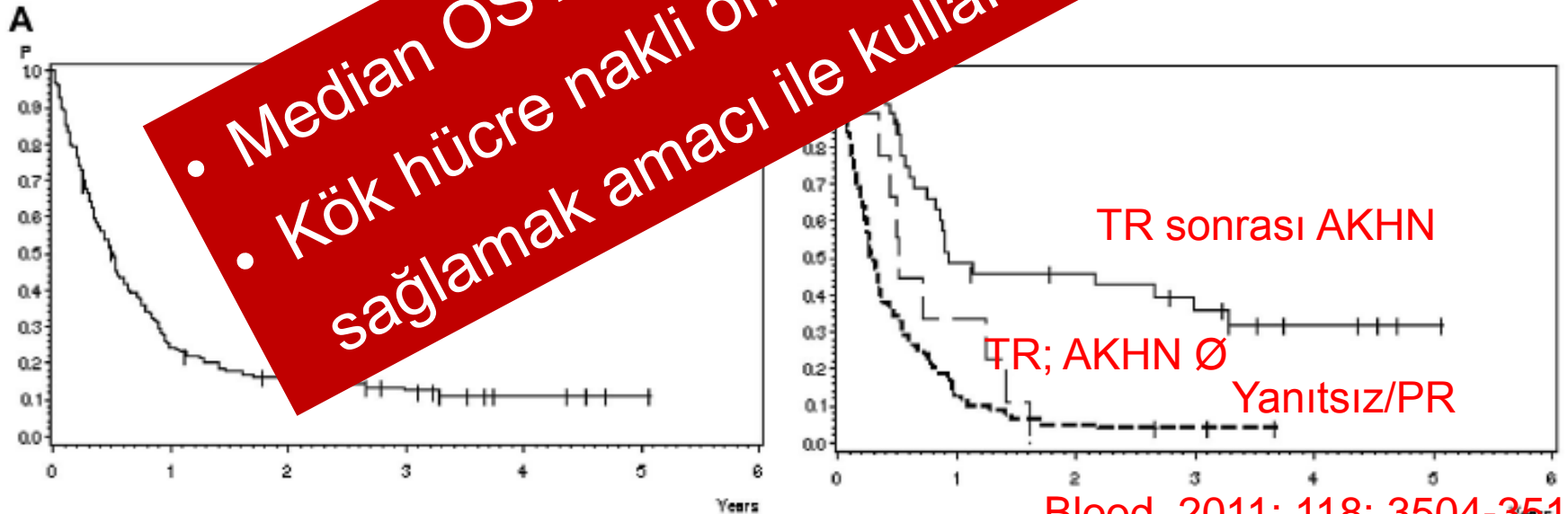
Institution	Product	Patient Population	n	CR (%)	MRD-negative (%)	OS (%)
NCI ¹	KTE-C19	Adults	14	100%	100%	52% (all patients)
MSKCC ^{2,3}	JCAR019	Adults	37	100%	100%	65% (all patients)
SCH ⁴	CTL019	Adults	43	93%	100%	69.5%
FHC ⁵	CTL019	Adults	29	100%	93%	71%
UPenn/CHOP ⁶	CTL019	Pediatric	53	94%	90%	78%
UPenn/CHOP ⁸	CTL019	Adults	12	75%	75%	-
UPenn/CHOP ⁹	CTL119	Pediatric/AYA	30	87%	92%	-

**TR ve MRD (-) elde etme oranı yüksek,
500.000 Dolar/infüzyon torbası
Henüz KHN yerine geçebilecek
standarda sahip değil...**

Nüks/dirençli T-ALL: Nelarabin Faz-II GMALL

- Relaps/refrakter (n: 53)
- T-ALL (n: 47); T-LBL (n: 6)
- Nelarabin 1.5 g/m² D1, 3, 5
- TR= %47; PR= %13
- TR sonrası 19 hasta (%76)
- Medyan 13 ay izlem

• Median OS 20 hafta, 1 yıllık OS %28
• Kök hücre nakli öncesi remisyon sağlamak amacı ile kullanılabilir



AKHN

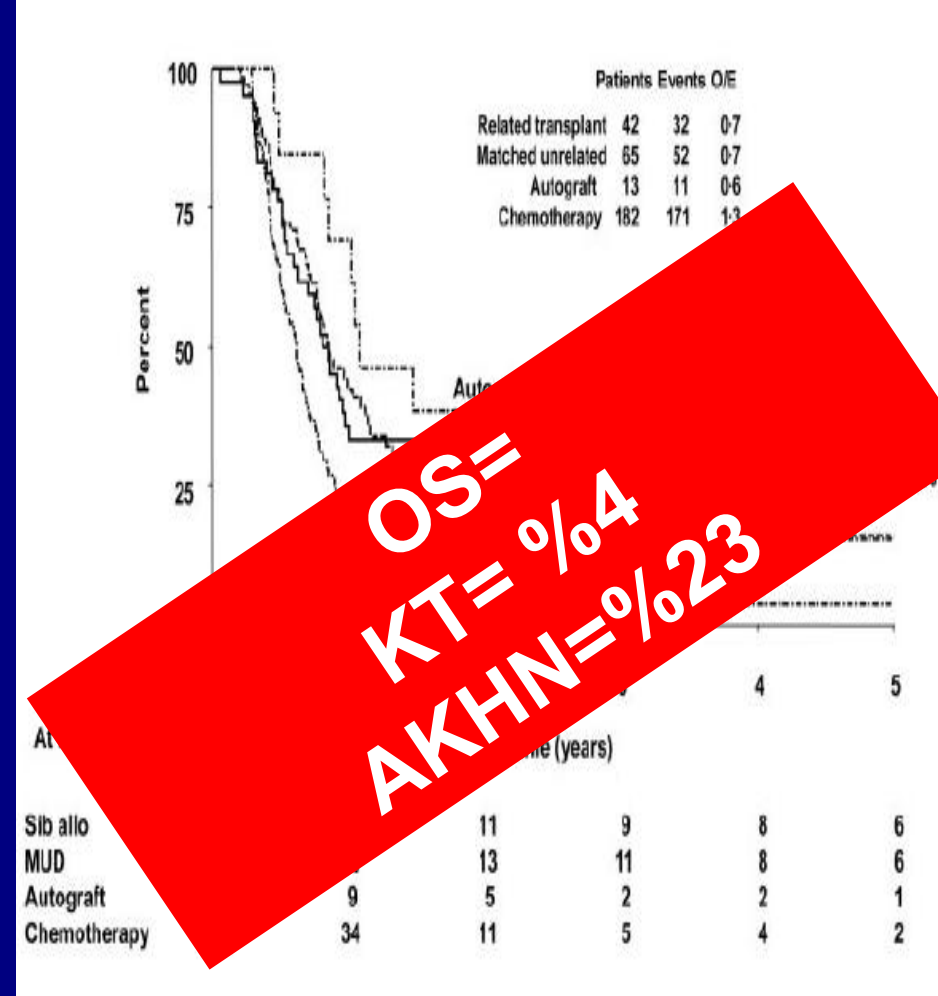


Nüks/Dirençli ALL: AKHN vs KT



MRC UKALL12/ECOG 2993 çalışması

- 609 nüks ALL
- 5-yıllık OS=
 - HLA uyumlu kardeş=%23
 - MUD/OKHN= %16
 - KT=%4



Fielding AK. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007; 109: 944–950

Nüks/Dirençli ALL: AKHN

- Kurtarma rejimi ile TR2 ulaştıktan sonra en kısa sürede AKHN yapılmalıdır. Çünkü;
 - TR2 genellikle kısa sürelidir.
 - AKHN bu aşamada en iyi kür şansı sunar.
- HLA uygun kardeş veya akraba dışı verici kullanılabilir.
- Myeloablatif veya RIC hazırlayıcı rejimler kullanılabilir.

■ AKHN- Kötü sağkalım oranları:

1. İlk tam yanıt <36 ay
2. Kemik iliği blast > % 50
3. Trombosit sayısı <50.000 / uL
4. Serum albümin düzeyi <3 g/L

Faktör	1-yıl OS
0-1	%33
2	%14
3	%8
4	%0



Nüks/Dirençli ALL: TR sayısı ve AKHN



■ Kolb ve ark.

- n: 213 (TR2: 66; > TR2/aktif hastalık: 147); AKHN
- OS(5): %40/20 (TR2 lehine);
- TBI/Cy ile TBI/Etoposid farksız

■ Kiehl ve ark.

- n: 221 (akraba ve > TR2/aktif hastalık)
- DFS(5): %40/20 (TR2 lehine);

■ Done

- n: 1 (akraba ve > TR2/aktif hastalık)
- DFS(5): %40/20 (TR2 lehine);

■ TR3: uzun süreli LFS % 10-25; nüks büyük sorun

IBMTR

Her bir sonraki remisyon ile artan başarısızlık

3-yıllık LFS = %54, %40 ve %20



Nüks/Dirençli ALL: MUD AKHN



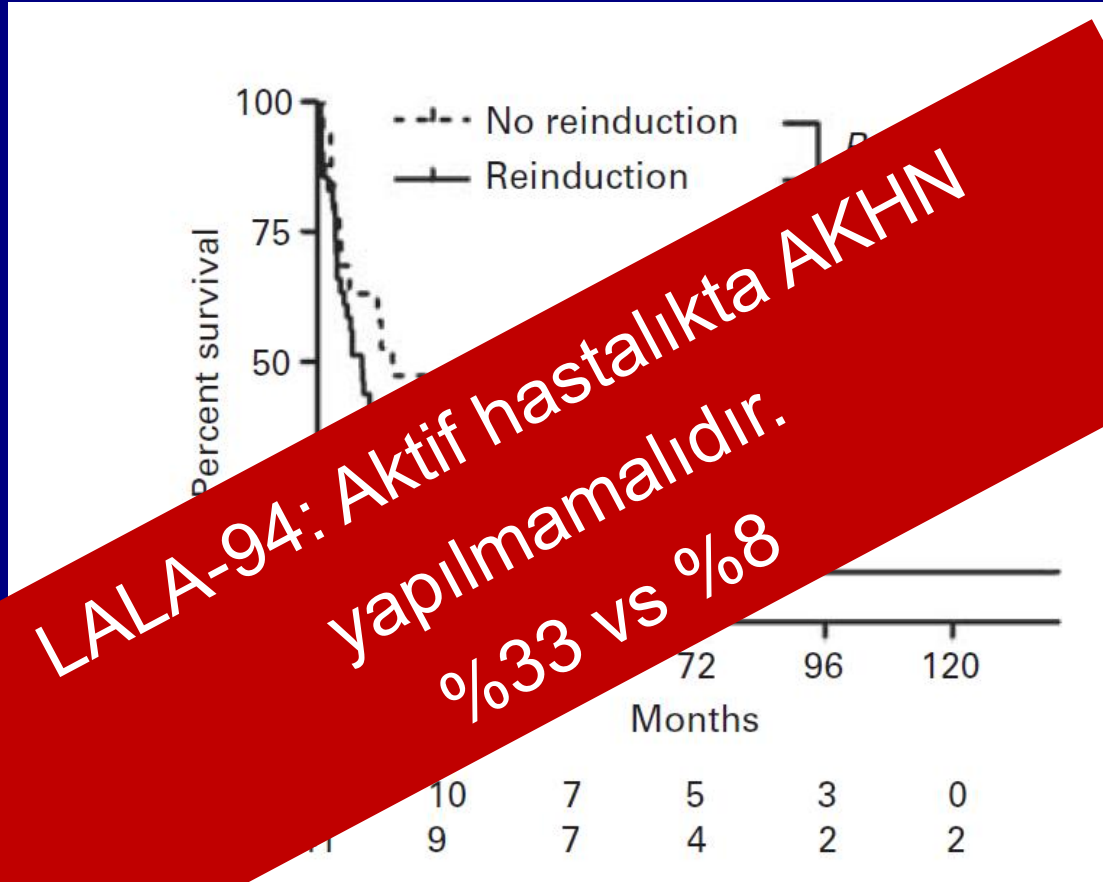
■ NMDP

- MUD AKHN DFS (5): TR1 → %35
TR2 → %25
primer dirençli/nüks → %5

■ IBMTR: MUD/otolog KHN karşılaştırması

- TR1 → DFS/OS benzer
- TR2 → MUD AKHN ile DFS ve OS↑

Nüks/Dirençli ALL: Reinduksiyonsuz AKHN



Bone Marrow Transplantation 2008; 42: 791-8
Tavernier E. LALA-94 trial. Leukemia 2007;21:1907-14.



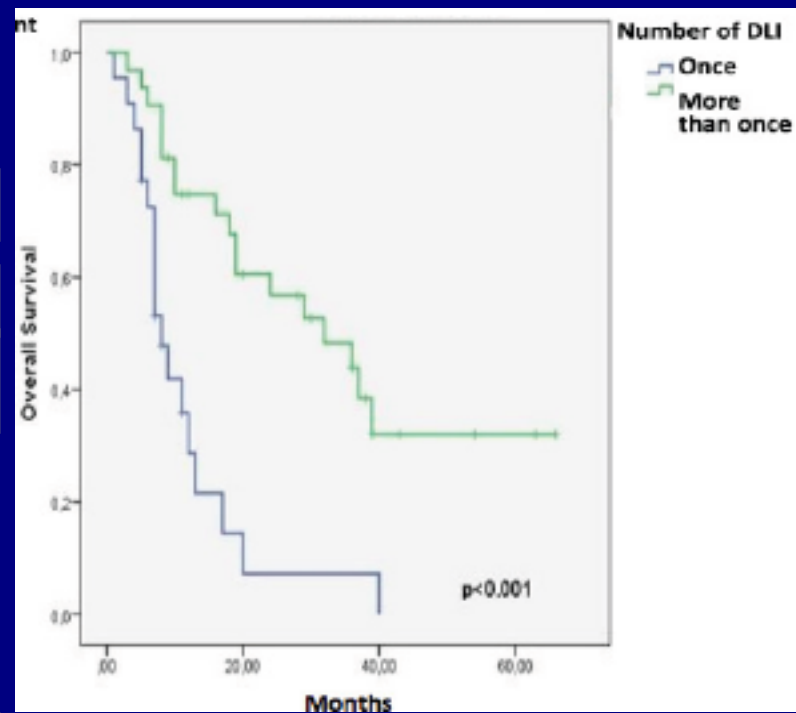
Nüks/Dirençli ALL: DLI



ORIGINAL ARTICLE

Factors affecting survival in acute leukemia with donor lymphocyte infusion in the first relapse after allogeneic stem cell transplantation

AML	26 (48.1)	60.9	30.65±5.07	
ALL	28 (51.9)	62.7	18.52±72.58	0.151
GVHD				
Present	27 (50)	69.2	30.01±4.83	0.189
Absent	27 (50)	49.8	21.73±4.16	
Acute leukemia risk status				
Low risk	20 (57)	88.8	45.88±5.42	<0.001
High risk	30 (55.6)	42.8	14.81±2.28	
Number of DLI				
1	22 (40.7)	34.4	11.91±2.29	<0.001
>1	32 (59.3)	74.8	35.12±4.56	
Disease status				
CR1	39 (72.2)	70.7	30.21±4.07	0.014
> CR1	15 (27.8)	29.2	13.93±3.41	
Bone marrow blast (%)				
< 5	20 (37)	75	33.53±5.48	0.064
> 5	30 (63)	49.4	21.95±3.93	
Tissue match				
Full match	49 (90.7)	57.5	25.03±3.4	0.355
Incompatible/unrelated	5 (9.3)	73.3	33.66±10.73	
Amount of stem cells administered				
< median	18 (33.3)	55	30.21±6.62	0.488
> median	36 (66.7)	61.9	23.01±3.37	
Regimen				
Myeloablative	49	57.6	23.03±3.33	0.032
Non-myeloablative	(90.7)			





Birincil Önceliğimiz:

Nüksü Tedavi Etmek mi? Nüksü Önleyebilmek mi?



Nüksü ÖNLEMEK olmalıdır.

- Genç erişkinlerde pediyatrik protokollerden esinlenmek (?)
- Ph+ ALL'de etkin ve güçlü TKI inhibisyonu ile TMY hedeflemek
- Yüksek riskli hastalarda nakil başarısını artırabilmek
- Ph benzeri ALL'de etkin TKI ve diğer hedeflenebilir yolları (JAK) inhibe edebilmek
- Tedavi toksisitelerini etkin yönetebilmek (Özellikle L-asparajinaz)
- Yaşlı hastalarda INO-miniHCVD gibi hedefe dönük toksisitesi düşük yanıt oranı ve sürdürülebilirliği yüksek yaklaşımları benimsemek
- Yeni uygulamaları ön sıra tedavilere entegre etmek (BiTE? CART? Hedefe yönelik tedaviler?)

- Matur-B ALL:
 - R/O-HiperCVAD ----- R/O-EPOCH
- Pre-B-ALL:
 - R/O-HiperCVAD-- 4xBlinatumomab, POMP idame 2-2.5 yıl
- Ph(+) ALL:
 - Ponatinib+HiperCVAD ----- TKI+Vcr/Dxm idame
 - PCR+>3 ay ise AKHN veya Ponatinib+Blinatumomab veya Dasatinib+Inotuzumomab
- T-ALL:
 - HiperCVAD+Nelarabine+PegAsparajinaz
- Yaşlı ALL:
 - R-miniCVD+Inotuzumab X4+ Blinatumomab X4 ---- POMP idame
- AKHN:
 - Prekürsör T-ALL (CD1a-, sCD3-, CD5+, My+)
 - t(4;11)
 - MRD+



Nüks/Dirençli ALL: SON SÖZ-2017



- R/R ALL prognozu kötü
- Hemen her zaman **klirik çalışma** önerilir.
- Standart bir kurtarma rejimi halen yok.
- **2 yıldan sonra** nükste indüksiyon rejimine **benzer** reindüksiyon önerilir (Derece 2C).
- Primer dirençli hastalık veya erken nükste, bir **alkilleyici** ajan (ifosfamid +etoposid ve dxm) veya **ARA-C** + antrasiklin veya yüksek doz ARA-C içeren bir kurtarma tedavisi (FLAG) önerilir (Derece 2C).
- **Blinatumomab** (Prekursor B-ALL) ve **nelarabin** (T-ALL) bu hasta grubunda eş kabul gören alternatiflerdir.
- Hedef; TR elde edilen hastada, hemen her zaman hastayı AKHN'e götürmektir. **TR2 AKHN önerilir** (Derece 1B). MUD kardeş vericisi olmayanlar için iyi bir seçenektir

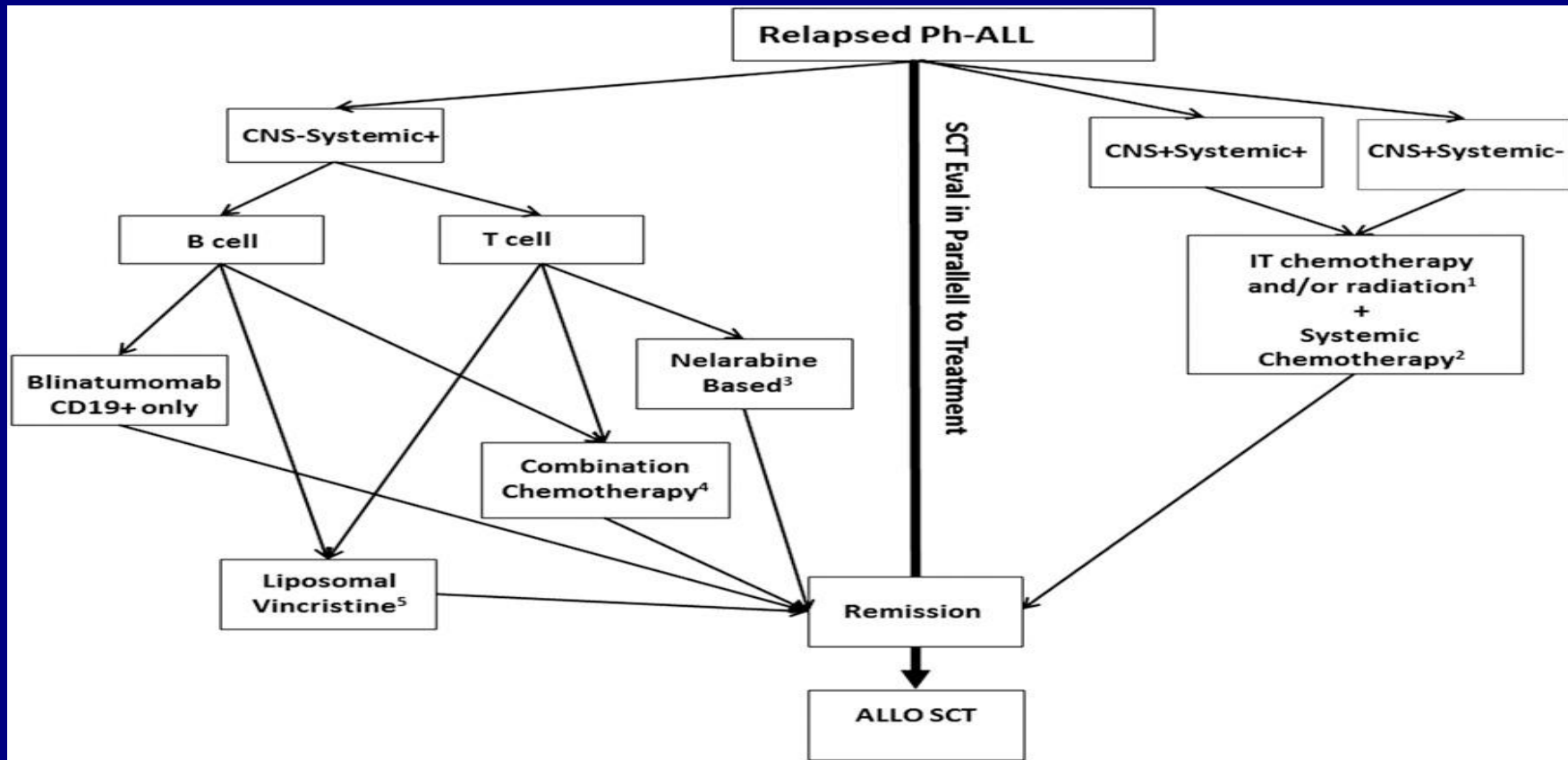


Nüks/Dirençli ALL: ÖZET- Gelecek



- Next generation sekans sayesinde Ph benzeri ALL grubunun farkına vardık. Bu grupta hedefe yönelik moleküller (TKİ/JAK inh) fark oluşturabilir.
- Nüks hastalıkta şimdilik AKHN tek küratif yaklaşım gibi görünmekle birlikte
- TOWER'a dahil edilen ve Blinatumomab ile herhangi bir TR elde edebilmiş ve MRD negatifliği sağlanabilmiş (ki yaklaşık %80'inde sağlanabiliyor) hastaların uzun dönem verilerini takip etmekte fayda var (Gokbuget ve ark. 20 hastada 5 yıllık takipte Blinatumomab ile yanıtli hastaların %50'sinde kalıcı TR)
- Monoklonal antikor ve sinyal yollarına etkili hedefe yönelik ajanların kombinasyonu gündeme gelebilir.

Nüks/Dirençli ALL: Tedavi Algoritması



¹Radiation: Consider over IT chemotherapy if cranial nerve palsies or focal neurologic deficits. Note: Allow window between Radiation and systemic or IT methotrexate

²Consider regimens with CNS penetration (such as high dose methotrexate and/or AraC.

³Consider Nelarabine if no neuropathy or CNS deficits

⁴Choice of combination chemotherapy dependent on 1) prior therapy (asparaginase containing regimen?) and duration of prior remission

⁵Consider if multiple relapse, poor candidate systemic chemotherapy.

www.drfevziantuntas.com
faltuntas@hotmail.com