



Kemik İliği Transplantasyonu Sonrası Akciğer Sorunları

Dr. Sevgi Pekcan



Kemik İliği Transplantasyonu Sonrası Akciğer Sorunları

Özellikle Hematolojik hastalıklarda otolog ve allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunda (KİT) son zamanlardaki ilerlemeye rağmen, pulmoner komplikasyonlar hala yüksek mortaliteye neden olabilmektedir

- Özellikle allojenik transplantasyondan sonra hastaların yaklaşık % 40-70'inde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir

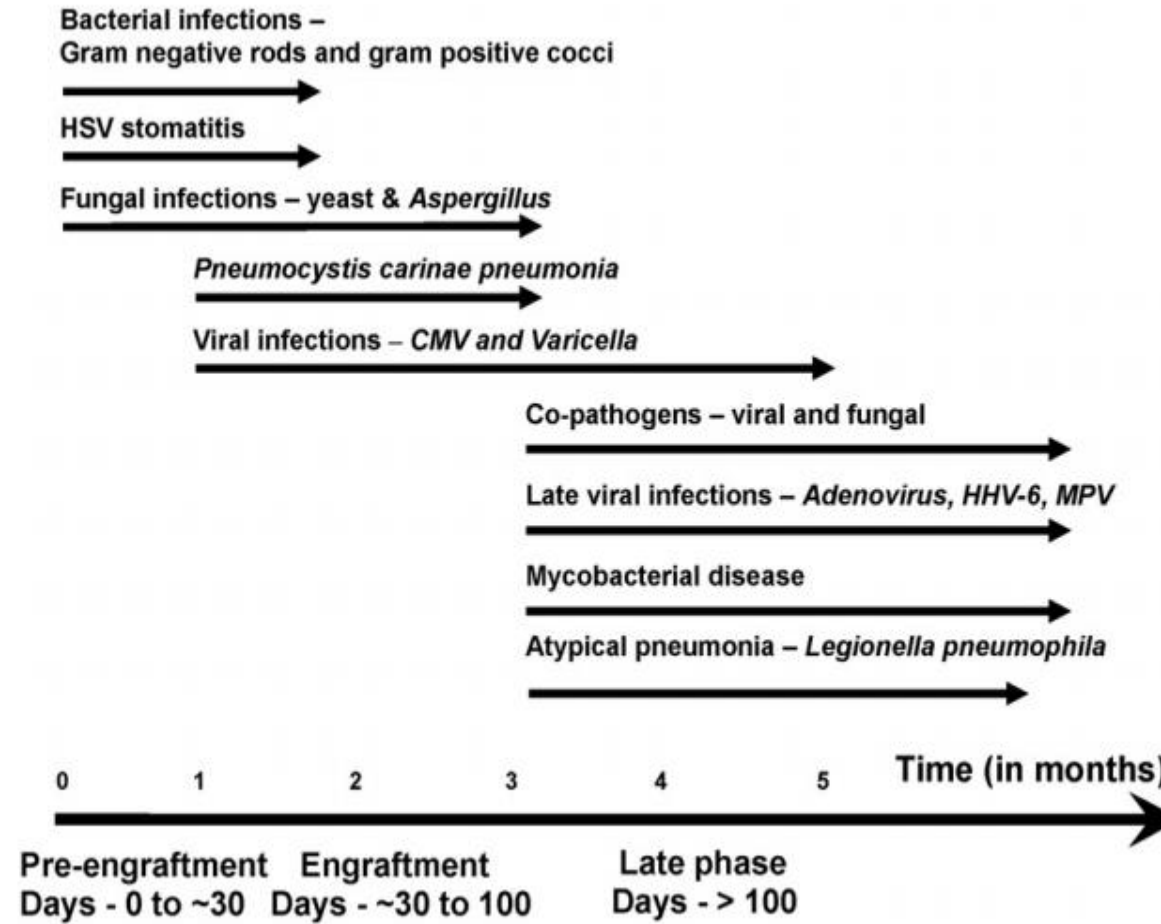


Figure 2 Timeline of infectious pulmonary complications.

PULMONARY COMPLICATIONS OF HAEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

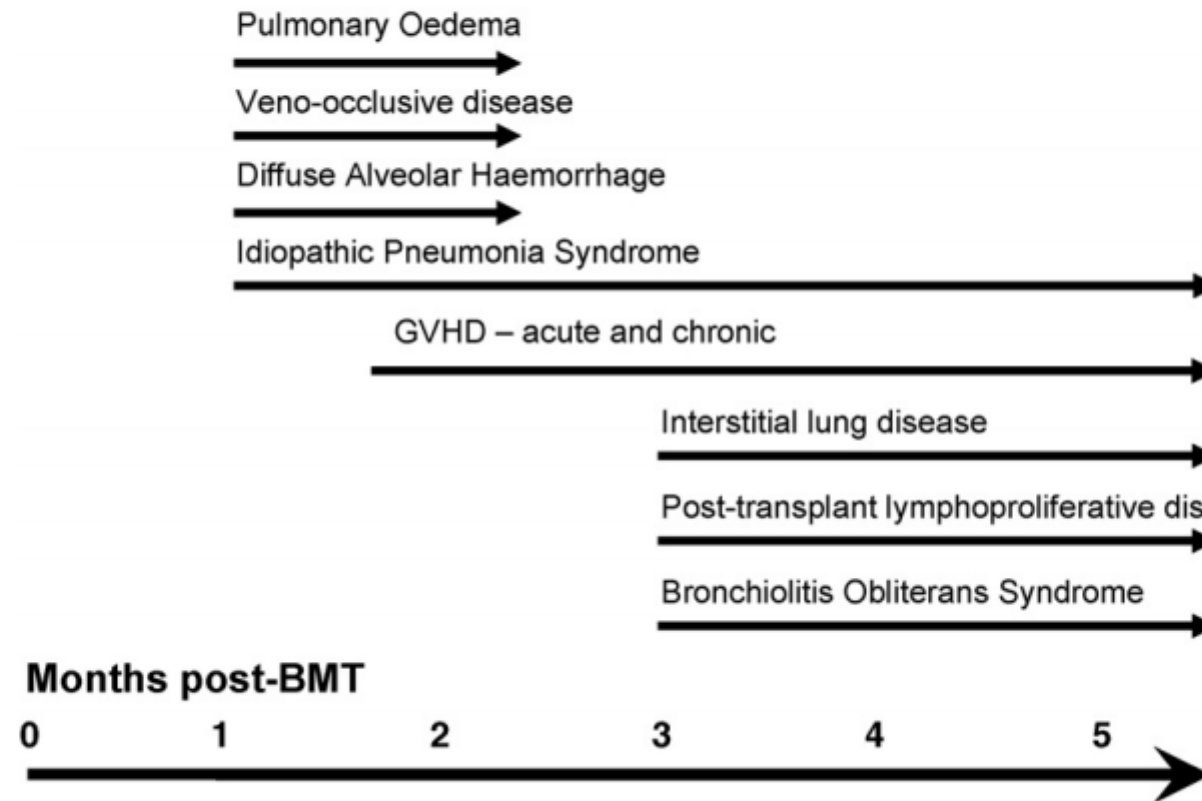


Figure 1 Timeline of non-infectious pulmonary complications.

KİT sonrası enfeksiyon dışı komplikasyonlar

- İdiyopatik pnömoni sendromu
- Yaygın alveolar kanama
- İnterstisiyel akciğer hastalığı
- Pulmoner veno-oklüzif hastalık
- Bronşiolitis obliterans
- Pulmoner alveolar proteinozis
- Pulmoner sitolitik trombuslar
- İlaç toksisitesi ve radyasyon pnömonitisi
- Bronşiolitis obliterans organize pnömoni
- Pulmoner alveoler proteinozis
- Malignite gelişimi



Pulmonary complications within the first year after bone marrow transplantation

Amal Abd El-Azem Sadon^a, Rehab S. El-Hagrasy^c, Mohamed A. Saraya^b

Transplantasyon sonrası faz 1 (günler 1–30)

- Faz 1 engraftasyondan önce gelir uygulanan rejiminin doğrudan bir sonucu olarak mukozal bariyerde bozulma ve uzamış nötropeni ile karakterizedir

Transplantasyon sonrası faz 2 (31–100 gün)

- Nötropeni genellikle KİT'den sonraki ikinci ayda düzelir, ancak 2. aşamada hümmoral ve hücre aracılı immünite bozulur.
- Bu fazda pulmoner enfeksiyonlar, sitomegalovirüs (CMV), respiratuar sinsityal virüs, grip ve parainfluenza gibi viral enfeksiyonlardan kaynaklıdır.
- Pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) de bu aşamada ortaya çıkabilir

Transplantasyon sonrası faz 3 (100++)

- Transplantasyon sonrası üçüncü faz da kronik GVHD ve CMV ve mantar enfeksiyonları belirgindir.
- Bu fazdaki nonenfeksiyöz komplikasyonlar, bronşiyolit obliterans (BO) ve kriptojenik organize pnömoni gibi obstrüktif ve restriktif hava yolu hastalıklarından oluşur.
- Bu çalışmada, KİT'den sonraki ilk yıl içinde akciğer komplikasyonları gözden geçirilmiş

Pulmonary complications within the first year after bone marrow transplantation

Amal Abd El-Azem Sadon^a, Rehab S. El-Hagrasy^c, Mohamed A. Saraya^b

- Bu retrospektif çalışmada, Kasım 2012 ile Aralık 2016 arasındaki dönemde KİT yapılmış [KİT ünitesine ya da Kuveyt Kanser Merkezi Poliklinik Departmanına KİT'den sonraki ilk yıl içinde akciğer komplikasyonu düşündüren solunumsal belirtilerle başvuran 60 hasta çalışmaya dahil edildi.

Pulmonary complications within the first year after bone marrow transplantation

Amal Abd El-Azem Sadon^a, Rehab S. El-Hagrasy^c, Mohamed A. Saraya^b

Çalışmaya başlamadan önce ve ayrıca bronkoskopi öncesi tüm hastalardan yazılı onay alındı.

Tüm hastalarda

(1) Öykü ve klinik muayene.

(2) Balgam çalışmasında:

a) Direkt mikroskopik inceleme.

b) Gramın lekesi ve Ziehl – Neelsen lekesi

(3 ardışık gün).

(c) Kültür ve duyarlılık. (d) Viral ve fungal elementler için ve PJP için özel test.

Balgam çıkarmayan tüm olgularda balgam indüksiyonu

(3) Kan testleri:

(a) Kültür ve duyarlılık.

(b) Mantar kültürü.

(c) Mantar enfeksiyonu için galaktomanan antijeni.

(d) CMV, herpes simpleks virüsü (HSV), Epstein-Barr virüsü (EBV) için PCR.

(e) CMV, HSV ve EBV için seroloji.

(f) Atipik organizmalar için seroloji (mikoplazma, legionella ve klamidya)

(4) İdrar lejyonella antijeni.

(5) Tam kan sayımı.

(6) Karaciğer ve böbrek fonksiyonları.

(7) İdrar analizi ve kültürü.

(8) Göğüs radyografisi.

(9) kontrast ile veya kontrastsız BT göğüs.

(10) Pulmoner fonksiyon testi.

(11) Bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj (BAL).

Pulmonary complications within the first year after bone marrow transplantation

Amal Abd El-Azem Sadon^a, Rehab S. El-Hagrasy^c, Mohamed A. Saraya^b

Enfeksiyöz komplikasyonlar aşağıdaki kriterlere göre teşhis edidi:

(a) Akciğer konjesyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu veya özofageal reflü dahil olmak üzere başka nedenlerle açıklanmayan, ateşli veya ateşsiz öksürük, balgam veya göğüs ağrısı gibi solunum semptomları varlığı.

(b) XR'de pulmoner ödem vakalarının dışlanmasıyla yeni gelişen infiltratlar

(c) Bakteriyel pnömoni için balgam veya BAL örneğinde 10³ koloni 'den fazla mikro organizma üremesir.

(d) Balgam veya BAL'da PJP (Gomori metenamin gümüş boyası) veya mikobakteriler için (Ziehl – Neelsen) pozitifliği

(e) Mikoplazma, klamidya veya lejyonella için yükselmiş IgM titresi.

(f) Fungal pnömonide balgam veya BAL'da hiphae ve pozitif mantar kültürünün varlığı.

(g) Balgam veya BAL'de PCR pozitifliği veya virüsünün IgM titresinin yükselmesi.

Pulmonary complications within the first year after bone marrow transplantation

Amal Abd El-Azem Sadon^a, Rehab S. El-Hagrasy^c, Mohamed A. Saraya^b

Enfeksiyöz olmayan akciğer komplikasyonları aşağıdaki kriterlere göre teşhis edildi:

(a) Pulmoner ödem tipik olarak nakilden sonra ikinci veya üçüncü haftada ortaya çıkar.

Hastalar genellikle dispne vardır, kilo alımında azalma, bilateral raller ve hipoksemi gibi tipik klinik bulgulara sahiptirler.

radyografik anormallikleri arasında plevral efüzyon veya plevral efüzyon olmadan çoğunlukla perihilar olmak üzere iki taraflı interstisyel infiltratlar yer alır.

(b) Diffüz alveolar hemoraji (DAH), ani başlayan dispne, balgamsız öksürük, ateş ve hipoksemi ile karakterizedir; hemoptizi nadirdir.

Çoğu DAH atak, KİT'den 12 gün sonra meydana gelir. İnfiltratlar genellikle iki taraflı, interstisyel ve merkezi olarak gözlenmiş

BAL sıvısının ardışık olarak giderek hemorajik olması tipiktir

Tüm sitolojik, patolojik ve mikrobiyolojik çalışmaların akciğer enfeksiyon bulgusu içermemesiyle tanı konur

Pulmonary complications within the first year after bone marrow transplantation

Amal Abd El-Azem Sadon^a, Rehab S. El-Hagrasy^c, Mohamed A. Saraya^b

Table 1 Characteristics of the recipients in the study (N=60)

| | n (%) |
|---------------------------------|-----------|
| Sex | |
| Female | 27 (45) |
| Male | 33 (55) |
| Age at transplant (mean±SD) | 47±10 |
| Smoking status | |
| Ex-smoker | 41 (68) |
| Current smoker | 9 (15) |
| Nonsmoker | 10 (17) |
| Indications for transplantation | |
| Leukemia | 25 (42) |
| Lymphoma | 20 (33) |
| Multiple myeloma | 7 (12) |
| Aplastic anemia | 8 (13) |
| Type of transplant | |
| Allogeneic | 49 (81.7) |
| Autologous | 11 (18.3) |
| Stem cell source | |
| Bone marrow | 11 (18.3) |
| Peripheral blood | 49 (81.7) |
| Mortality | |
| Died | 13 (22) |
| Survived | 47 (78) |

Table 2 Pulmonary complications within the first year after (hematopoietic stem cell transplantation) transplantation

| | n/N (%) |
|---|------------|
| Infectious complications [n (%)] | 42 (70) |
| Bacteria | |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 8/42 (19) |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 4/42 (10) |
| <i>Acinetobacter</i> | 3/42 (7) |
| <i>Pseudomonas</i> | 6/42 (14) |
| <i>Escherichia coli</i> | 1/42 (2) |
| <i>Klebsiella</i> | 3/42 (7) |
| <i>Legionella</i> | 1/42 (2) |
| Fungi | |
| <i>Candida</i> spp. | 17/42 (40) |
| <i>Aspergillus</i> | 3/42 (7) |
| Yeast (<i>pneumocystis jiroveci</i> pneumonia) | 4/42 (10) |
| Virus | |
| CMV | 5/42 (12) |
| Epstein-Barr virus | 2/42 (5) |
| Herpes simplex virus | 1/42 (2) |
| Noninfectious complications [n (%)] | 18 (30) |
| Pulmonary edema | 10/18 (55) |
| Graft-versus-host disease | 5/18 (28) |
| Bronchiolitis obliterans | 2/18 (11) |
| Diffuse alveolar hemorrhage | 1/18 (6) |

Pulmonary complications within the first year after bone marrow transplantation

Amal Abd El-Azem Sadon^a, Rehab S. El-Hagrasy^c, Mohamed A. Saraya^b

Table 3 Early versus late pulmonary complications, mechanical ventilation, radiographic infiltrate, cause of death, and mortality rate among the studied patients within the first year after hematopoietic stem cell transplantation

| Complications | Early (<100 days) [n/N (%)] | Late (>100 days) [n/N (%)] | Mechanical ventilation [n (%)] | Radiographic infiltrate | Cause of death | Mortality rate [n (%)] |
|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------|---|------------------------|
| Bacterial infection (n=26) | 19/26 (73) | 7/26 (27) | 9 (34.6) | Lobar and patchy | Respiratory failure and sepsis | 6 (23) |
| Fungal infection (n=24) | 6/24 (25) | 18/24 (75) | 8 (33) | Multifocal and nodular | Respiratory failure and sepsis | 4 (17) |
| Viral infection (n=8) | 2/8 (25) | 6/8 (75) | 4 (50) | Widespread interstitial | Respiratory failure and sepsis | 2 (25) |
| Pulmonary edema (n=10) | 10/10 (100) | 0/10 (0) | 0 (0) | Diffuse alveolar | No death | 0 (0) |
| Graft-versus-host disease (n=5) | 2 (40) | 3 (60) | 1 (20) | Patchy ground glass | Respiratory failure and gastrointestinal tract bleeding | 1 (20) |
| Bronchiolitis obliterans (n=2) | 0 (0) | 2 (100) | 0 (0) | Diffuse ground glass | No death | 0 (0) |
| Diffuse alveolar hemorrhage (n=1) | 1 (100) | 0 (0) | 0 (0) | Diffuse ground glass | No death | 0 (0) |

Pulmonary complications within the first year after bone marrow transplantation

Amal Abd El-Azem Sadon^a, Rehab S. El-Hagrasy^c, Mohamed A. Saraya^b

Table 4 Comparison between autologous versus allogenic hematopoietic stem cell transplantation regarding the recurrence of infection and mortality rate

| | Autologous [n/N (%)] | Allogenic [n/N (%)] |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------|
| Infectious | | |
| Bacterial infection (n=26) | 7/26 (27) | 19/26 (73) |
| Fungal infection (n=24) | 5/24 (21) | 19/24 (79) |
| Viral infection (n=8) | 3/8 (38) | 5/8 (62) |
| Noninfectious | | |
| Pulmonary edema (n=10) | 2/10 (20) | 8/10 (80) |
| Graft-versus-host disease (n=5) | 0/5 (0) | 5/5 (100) |
| Bronchiolitis obliterans (n=2) | 0/2 (0) | 2/2 (100) |
| Diffuse alveolar hemorrhage (n=1) | 0/1 (0) | 1/1 (100) |
| Mortality rate (n=13) | 1/13 (8) | 12/13 (92) |

Pulmonary complications within the first year after bone marrow transplantation

Amal Abd El-Azem Sadon^a, Rehab S. El-Hagrasy^c, Mohamed A. Saraya^b

- KİT'de en sık mortalite nedeni akciğer komplikasyonları bulundu.
- Bağışıklık sistemi, KİT'den sonraki ilk 5 ay içinde bozulmuştu, lökositler 2-4 haftada iyileşti ve lenfosit sayısının normale dönmesi uzun sürdüğünden, diğer sistemlerde de ciddi hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açtı.
- En yaygın akciğer komplikasyonu enfeksiyon (**% 70**),
- En sık bakteriyel etiyoloji Staphylococcus spp(% 19), fırsatçı fungal enfeksiyonlardan Candida spp (%40), Viral enfeksiyonlardan ise CMV en sık (% 12) idi.
- Enfeksiyöz olmayan akciğer komplikasyonu vakaların sadece **% 30**'unda saptandı
- Daha önceki benzer çalışmalarda da enfeksiyöz komplikasyonların enfeksiyöz olmayan komplikasyonlardan daha yüksek olduğu ve CXR'de görülen pulmoner infiltratların başlıca nedenleri olduğu belirtilmiş.

Pulmonary complications within the first year after bone marrow transplantation

Amal Abd El-Azem Sadon^a, Rehab S. El-Hagrasy^c, Mohamed A. Saraya^b

- Bu çalışmada, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar ciddi komplikasyon oluşturmuştur, bu da artan mekanik ventilasyon ihtiyacı ve daha yüksek mortalite ve morbiditeye yol açmıştır.
- Bu çalışmada, mekanik ventilasyon kötü sonuç ve daha yüksek morbidite ve mortalitenin bir göstergesi olarak bulundu.
- Akciğer komplikasyonları ve solunum yetmezliği, otolog kemik iliğinden daha çok allojenik ile ortaya çıkmıştır
- Bunun nedeni, allojenik transplantasyonda meydana gelen GVHD'nin ve bunun önlenmesi için kullanılan yoğun immünosupresif terapinin etkileri olarak yorumlandı
- KİT alıcılarının % 25'inden fazlasının, transplantasyondan sonraki 1 yıl içinde akciğer komplikasyonları geliştirdiği diğer çalışmalarda da görüldü

Management of Late Pulmonary Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

2018 March/April;13(2):41-48

Table 3. Late Noninfectious Pulmonary Complications of HSCT

| Complication | Comments |
|-----------------------------------|---|
| Bronchiolitis obliterans syndrome | New-onset airflow obstruction after transplantation, considered pulmonary GVHD |
| Cryptogenic organizing pneumonia | Bilateral infiltrates, restriction, fevers, nonspecific changes on BAL |
| Interstitial pneumonia | Restriction and interstitial infiltrates on CT chest |
| Pulmonary veno-occlusive disease | Rare disease with pulmonary hypertension and changes consistent with pulmonary edema on imaging |
| Chronic eosinophilic pneumonia | Rare; several cases reported of BAL eosinophilia with bilateral infiltrates; responsive to steroids |
| Air leak syndrome | Recurrent pneumothoraces, pneumomediastinum |

BAL, bronchoalveolar lavage; CT, computed tomography; GVHD, graft-versus-host disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation.

Management of Late Pulmonary Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

2018 March/April;13(2):41-48

- KİT sonrası hastalarda geç pulmoner komplikasyonlar sıklıkla görülür.
- Geç başlangıçlı komplikasyonlar, allojeneik transplantasyonlarda daha yaygındır çünkü kronik GVHD ile ilişkilidir.
- Bu komplikasyonlar pulmoner GHVD'nin belirtileri veya uzun süreli immünsüpresyon ile ilişkili enfeksiyöz komplikasyonlar olabilmekte
- BOS'un gelişimi için uygun izleme esastır.
- Solunum yolu enfeksiyonlarının erken ve agresif tedavisi ve BAL ile tanısal bronkoskopi en sık görülen enfeksiyöz nedenlerin aydınlatılmasına yardımcı olabilir.
- Yine de, tanı koydurucu zorluklar devam etmekte ve KİT sonrası hastada eş zamanlı olarak solunum şikayetinin birden çok nedeni bulunabilmektedir.
- Enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyonların çoğu için steroid tedavisi halen en etkin tedavi ve enfeksiyon etkili bir şekilde kontrol altına alındığında kuvvetle düşünülmelidir.



Published in final edited form as:

Bone Marrow Transplant. 2018 February ; 53(2): 193–198. doi:10.1038/bmt.2017.238.

Transbronchial biopsy in the management of pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation

David N. O'Dwyer, MB, BCh, PhD¹, Adam S. Duvall, MD, MPH², Meng Xia³, Timothy C. Hoffman², Kiernan S. Bloye², Camille A. Bulte², Xiaofeng Zhou, PhD¹, Susan Murray, ScD³, Bethany B. Moore, PhD^{1,4}, and Gregory A. Yanik, MD²

Hematopoetik kök hücre transplantasyonunun pulmoner komplikasyonlarının tedavisinde transbronşiyal biyopsi

- KİT sonrası hastalarda % 30-60 pulmoner komplikasyonlar gelişmektedir.
- KİT alıcılarında solunum semptomlarının ve göğüs radyografik opasitelerinin başlangıcı, klinisyenlere tanı ve tedavide yol gösterir
- Fleksible bronkoskopi, KİT hastalarında pulmoner radyografik opasitelerin incelenmesinde erken bronkoalveolar lavaj (BAL)'la birlikte kullanıldığında tanımlayıcı rol oynamaktadır.
- Bu hasta popülasyonunda Transbronşiyal biyopsinin (TBBx) bronkoskopiye ek rolü hakkında çok az sayıdaki retrospektif çalışma mevcuttur



Transbronchial biopsy in the management of pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation

David N. O'Dwyer, MB, BCh, PhD¹, Adam S. Duvall, MD, MPH², Meng Xia³, Timothy C. Hoffman², Kiernan S. Bloye², Camille A. Bulte², Xiaofeng Zhou, PhD¹, Susan Murray, ScD³, Bethany B. Moore, PhD^{1,4}, and Gregory A. Yanik, MD²

- Çalışma popülasyonu, 2000 ve 2015 yılları arasında Michigan Üniversitesi Tıp Merkezi'nde bronkoskopi uygulanan 600 KİT alıcısından oluşmaktadır.
- KİT sonrası bronkoskopi, TBBx ve BAL uygulanan 130 hastanın tıbbi kayıtları gözden geçirildi.
- 130 TBBx olgu ve klinik tanısal yaklaşım ve tedavi değişiklikleri incelendi.
- Primer amaç, bronkoskopi sonrası medikal tedavide değişiklikleri belirlemek.
- Bronkoskopi sonuçlarının hasta tedavisindeki değişikliğe katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için tıbbi kayıtlar bronkoskopi sonrası 7 gün boyunca gözden geçirildi.



Transbronchial biopsy in the management of pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation

David N. O'Dwyer, MB, BCh, PhD¹, Adam S. Duvall, MD, MPH², Meng Xia³, Timothy C. Hoffman², Kiernan S. Bloye², Camille A. Bulte², Xiaofeng Zhou, PhD¹, Susan Murray, ScD³, Bethany B. Moore, PhD^{1,4}, and Gregory A. Yanik, MD²

- Değişiklikler arasında a) idame tedavi artışı veya azalışı, antimikrobiyal tedavi başlanması, b) sistemik kortikosteroid tedavisinin arttırılıp, azaltılması c) tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri gibi ajanların eklenip çıkarılması.
- Her kategorideki çoklu terapi değişiklikleri kaydedildi.
- TBBx'de histopatolojik anormallik ve /veya histopatoloji veya doku kültüründe patojenin tesbiti pozitif olarak tanımlandı.
- Histopatoloji bulguları normal ve doku kültürü negatif ise TBBx negatif veya tanısal olarak tanımlandı.
- BAL'da enfeksiyöz patojen kültürü ise pozitif BAL olarak belirtildi.

**Transbronchial biopsy in the management of pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation**

David N. O'Dwyer, MB, BCh, PhD¹, Adam S. Duvall, MD, MPH², Meng Xia³, Timothy C. Hoffman², Kiernan S. Bloye², Camille A. Bulte², Xiaofeng Zhou, PhD¹, Susan Murray, ScD³, Bethany B. Moore, PhD^{1,4}, and Gregory A. Yanik, MD²

- 130 TBBx olgusunun 61'inde (% 47) anormal histolojik bulgu saptandı.
- Bronşiolitis obliterans 12 olguda (% 9) tespit edildi. Bunların 7'inde bronkoskopi öncesi SFT'de obstrüktif bulgular varken 5 olguda normal pulmoner fizyoloji vardı.
- TBBx'de sadece 5 olguda (% 4) etken tanımlandı, nokardia (n = 1), aspergillus sp (n = 1), tanımlanmamış fungal hastalık (n = 2) ve bir mycetoma tesbit edildi.
- BAL sıvı kültürleri de aynı şekilde aspergillus sp. Aynı vakada TBBx üzerinde aspergillus tespit edildi ve ayrıca mysetomada da aspergillus tespit edildi.



Published in final edited form as:

Bone Marrow Transplant. 2018 February ; 53(2): 193–198. doi:10.1038/bmt.2017.238.

Transbronchial biopsy in the management of pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation

David N. O'Dwyer, MB, BCh, PhD¹, Adam S. Duvall, MD, MPH², Meng Xia³, Timothy C. Hoffman², Kiernan S. Bloye², Camille A. Bulte², Xiaofeng Zhou, PhD¹, Susan Murray, Sc.D.³, Bethany B. Moore, PhD^{1,4}, and Gregory A. Yanik, MD²

- TBBx'den ve BAL'dan sonra antibiyotiklerde değişiklik yapılan 60 (% 47) olgu vardı
- Pozitif TBBx sonucu ile antibiyotik tedavisindeki değişiklik arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p = 0.96$)
- Transbronşiyal biyopsi ile saptanan patojenler vakaların <5%inde görülmüştür.
- Çok değişkenli analizde, antibiyotik tedavisindeki değişiklikle anlamlı derecede ilişkilendirilen değişkenler; BAL pozitifliği ($p < 0.0001$), bronkoskopi öncesi uygulanan antibiyotik sayısı ($p = 0.01$) ve KİT'den bronkoskopiye kadar geçen süre ($p = 0.01$) idi



Published in final edited form as:

Bone Marrow Transplant. 2018 February ; 53(2): 193–198. doi:10.1038/bmt.2017.238.**Transbronchial biopsy in the management of pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation****David N. O'Dwyer, MB, BCh, PhD¹, Adam S. Duvall, MD, MPH², Meng Xia³, Timothy C. Hoffman², Kiernan S. Bloye², Camille A. Bulte², Xiaofeng Zhou, PhD¹, Susan Murray, Sc.D.³, Bethany B. Moore, PhD^{1,4}, and Gregory A. Yanik, MD²**

44

Histopathological diagnosis by Transbronchial biopsy

| | (N=130) |
|---|----------------|
| TBBx Positive (%) | 61 (47) |
| Bronchiolitis Obliterans (%) ^a | 12 (20) |
| Organizing Pneumonia (%) | 4 (7) |
| BO-OP ^b (%) | 7 (11) |
| Malignancy (%) | 1 (2) |
| Infection (%) | 5 (8) |
| Pneumonitis (%) | 24 (39) |
| Fibrosis (%) | 6 (10) |
| Other (%) | 2 (3) |

^a% of positive biopsy^bBronchiolitis obliterans-organizing pneumonia








Transbronşiyal biyopsi ile ilgili en sık görülen histolojik bulgu, nonspesifik interstisyel pnömoni (n = 24 olgu,% 18)

**Transbronchial biopsy in the management of pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation**

David N. O'Dwyer, MB, BCh, PhD¹, Adam S. Duvall, MD, MPH², Meng Xia³, Timothy C. Hoffman², Kiernan S. Bloye², Camille A. Bulte², Xiaofeng Zhou, PhD¹, Susan Murray, ScD³, Bethany B. Moore, PhD^{1,4}, and Gregory A. Yanik, MD²

- Pozitif transbronşiyal biyopsi, kortikosteroid tedavisindeki değişimin olasılığını önemli ölçüde artırdı (OR = 3.12,% 95 CI 1.18–8.23; p = 0.02) ancak antibiyotik tedavisinde (OR = 1.01,% 95 CI 0.40). -2.54; p = 0.98) ve genel tedavide değişikliğe neden olmadı (OR = 1.92,% 95 CI 0.79-4.70; p = 0.15).
- Transbronşiyal biyopsi yapılan hastalarda bronkoskopi ile ilişkili komplikasyon oranı yüksekti(OR = 3.33, % 95 CI 1.63–6.79; p= 0.001)
- Transbronşiyal biyopsi, enfeksiyöz olmayan akciğer komplikasyonlarında KİT sonrası tanısal yönetimine katkıda bulunabilirken, KİT'nin enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlarının yönetiminde katkısı düşük bulundu
- KİT alıcılarında optimal bronkoskopik yaklaşım için kılavuzların oluşturulması, pulmoner komplikasyonları olan hastalarda tedaviyi yönlendirmede faydalı olacağı düşünüldü

Long-Term Outcomes Among 2-Year Survivors of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Hodgkin and Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Regina M. Myers, MD¹; Brian T. Hill, MD, PhD²; Bronwen E. Shaw, MD, PhD ³; Soyoung Kim, PhD ^{3,4}; Heather R. Millard, MPH⁵; Minoo Battiwalla, MD, MS⁵; Navneet S. Majhail, MD, MS ⁵; David Buchbinder, MD⁷; Hillard M. Lazarus, MD⁸; Bipin N. Savani, MD ⁹; Mary E. D. Flowers, MD¹⁰; Anita D'Souza, MD, MS ³; Matthew J. Ehrhardt, MD, MS ¹¹; Amelia Langston, MD¹²; Jean A. Yared, MD¹³; Robert J. Hayashi, MD¹⁴; Andrew Daly, MDCM¹⁵; Richard F. Olsson, MD, PhD^{16,17}; Yoshihiro Inamoto, MD, PhD¹⁸; Adriana K. Malone, MD¹⁹; Zachariah DeFilipp, MD ²⁰; Steven P. Margossian, MD, PhD²¹; Anne B. Warwick, MD, MPH²²; Samantha Jaglowski, MD, MPH²³; Amer Beitinjaneh, MD, MPH²⁴; Henry Fung, MD²⁵; Kimberly A. Kasow, DO²⁶; David I. Marks, MD, PhD²⁷; Jana Reynolds, MD²⁸; Keith Stockerl-Goldstein, MD²⁹; Baldeep Wirk, MD³⁰; William A. Wood, MD, MPH³¹; Mehdi Hamadani, MD³; and Prakash Satwani, MD³²

- Bu çalışmada 1990 ve 2008 yılları arasında cHL veya DLBCL için otolog-KİT sonrası 2 yıl progresyonsuz 1617 hastada sağ kalım, mortalite, geç etki ve sonraki malign neoplazmlar incelendi
- Oto-KİT'deki medyan yaşı 40 idi; ortanca takip süresi 10.6 idi
- 5 yıllık sağkalım oranı, cHL'de % 90 (% 95 güven aralığı [CI],% 87-% 92) ve DLBCL'de % 89 (% 95 CI,% 87-% 91) idi
- Genel popülasyona göre geç mortalite riski cHL 9.6 kat yüksekken, DLBCL'li hastalarda ise 3.4 kat yüksekti
- Relaps geç ölümlerin % 44'ünü oluşturuyordu
- Hastaların % 9'unda en az 1 geç etki bildirilmiştir

Long-Term Outcomes Among 2-Year Survivors of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Hodgkin and Diffuse Large B-Cell Lymphoma















Regina M. Myers, MD¹; Brian T. Hill, MD, PhD²; Bronwen E. Shaw, MD, PhD ³; Soyoung Kim, PhD ^{3,4}; Heather R. Millard, MPH⁵; Minoo Battiwalla, MD, MS⁵; Navneet S. Majhail, MD, MS ⁶; David Buchbinder, MD⁷; Hillard M. Lazarus, MD⁸; Bipin N. Savani, MD ⁹; Mary E. D. Flowers, MD¹⁰; Anita D'Souza, MD, MS ³; Matthew J. Ehrhardt, MD, MS ¹¹; Amelia Langston, MD¹²; Jean A. Yared, MD¹³; Robert J. Hayashi, MD¹⁴; Andrew Daly, MDCM¹⁵; Richard F. Olsson, MD, PhD^{16,17}; Yoshihiro Inamoto, MD, PhD¹⁸; Adriana K. Malone, MD¹⁹; Zachariah DeFilipp, MD ²⁰; Steven P. Margossian, MD, PhD²¹; Anne B. Warwick, MD, MPH²²; Samantha Jaglowski, MD, MPH²³; Amer Beitinjaneh, MD, MPH²⁴; Henry Fung, MD²⁵; Kimberly A. Kasow, DO²⁶; David I. Marks, MD, PhD²⁷; Jana Reynolds, MD²⁸; Keith Stockerl-Goldstein, MD²⁹; Baldeep Wirk, MD³⁰; William A. Wood, MD, MPH³¹; Mehdi Hamadani, MD³; and Prakash Satwani, MD³²

TABLE 1. Patient Characteristics

| Variable | cHL | DLBCL |
|--|------------|-------------|
| No. of patients | 836 | 781 |
| Age at auto-HCT, median (range), y | 33 (15-77) | 51 (15-77) |
| Age, No. (%) | | |
| 15-19 y | 79 (9) | 9 (1) |
| 20-29 y | 274 (33) | 66 (9) |
| 30-39 y | 253 (30) | 117 (15) |
| 40-49 y | 132 (16) | 169 (22) |
| 50-59 y | 66 (8) | 213 (27) |
| 60-69 y | 27 (3) | 180 (23) |
| ≥70 y | 5 (<1) | 27 (3) |
| Sex, No. (%) | | |
| Male | 504 (60) | 441 (56) |
| Female | 332 (40) | 340 (44) |
| Karnofsky/Lansky score at auto-HCT, No. (%) | | |
| <90% | 240 (29) | 238 (31) |
| ≥90% | 575 (69) | 509 (65) |
| Missing | 21 (2) | 34 (4) |
| Race/ethnicity, No. (%) | | |
| White | 691 (83) | 686 (88) |
| Other | 139 (17) | 91 (12) |
| Unknown/declined | 6 (<1) | 4 (<1) |
| Disease remission status at auto-HCT, No. (%) | | |
| Complete response | 240 (29) | 338 (43) |
| Partial response | 417 (50) | 353 (45) |
| Chemorefractory | 77 (9) | 57 (7) |
| Untreated | 41 (5) | 6 (1) |
| Unknown | 61 (7) | 27 (4) |
| Extranodal involvement at auto-HCT, No. (%) | | |
| No | 648 (77) | 556 (71) |
| Yes | 158 (19) | 197 (25) |
| Missing | 30 (4) | 28 (4) |
| Interval from diagnosis to auto-HCT, median (range), mo | 25 (2-374) | 13 (<1-184) |
| No. of lines of chemotherapy before auto-HCT conditioning, No. (%) | | |
| 1 | 95 (11) | 134 (17) |
| 2 | 462 (55) | 356 (46) |

Long-Term Outcomes Among 2-Year Survivors of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Hodgkin and Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Regina M. Myers, MD¹; Brian T. Hill, MD, PhD²; Bronwen E. Shaw, MD, PhD ³; Soyoung Kim, PhD ^{3,4}; Heather R. Millard, MPH⁵; Minoo Battiwalla, MD, MS⁵; Navneet S. Majhail, MD, MS ⁶; David Buchbinder, MD⁷; Hillard M. Lazarus, MD⁸; Bipin N. Savani, MD ⁹; Mary E. D. Flowers, MD¹⁰; Anita D'Souza, MD, MS ³; Matthew J. Ehrhardt, MD, MS ¹¹; Amelia Langston, MD¹²; Jean A. Yared, MD¹³; Robert J. Hayashi, MD¹⁴; Andrew Daly, MDCM¹⁵; Richard F. Olsson, MD, PhD^{16,17}; Yoshihiro Inamoto, MD, PhD¹⁸; Adriana K. Malone, MD¹⁹; Zachariah DeFilipp, MD ²⁰; Steven P. Margossian, MD, PhD²¹; Anne B. Warwick, MD, MPH²²; Samantha Jaglowski, MD, MPH²³; Amer Beitinjaneh, MD, MPH²⁴; Henry Fung, MD²⁵; Kimberly A. Kasow, DO²⁶; David I. Marks, MD, PhD²⁷; Jana Reynolds, MD²⁸; Keith Stockerl-Goldstein, MD²⁹; Baldeep Wirk, MD³⁰; William A. Wood, MD, MPH³¹; Mehdi Hamadani, MD³; and Prakash Satwani, MD³²

Long-Term Outcomes After Auto-HCT/Myers et al

TABLE 2. Causes of Death for Deceased Patients Who Survived Progression-Free for ≥ 2 Years

| Cause of Death | cHL (n = 256), No. (%) | DLBCL (n = 223), No. (%) |
|--|------------------------|--------------------------|
| Relapse | 113 (44) | 96 (43) |
| SMN | 23 (9) | 24 (11) |
| Organ failure | 17 (7) | 15 (7) |
| Infection | 7 (3) | 13 (6) |
| Graft rejection (after allogeneic HCT) | 1 (<1) | 0 |
| GVHD (after allogeneic HCT) | 2 (1) | 0 |
| Other | 37 (14) | 36 (16) |
| Unknown | 56 (22) | 39 (17) |

Abbreviations: cHL, classic Hodgkin lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; GVHD, graft-versus-host disease; HCT, hematopoietic cell transplantation; SMN, subsequent malignant neoplasm.

Long-Term Outcomes Among 2-Year Survivors of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Hodgkin and Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Regina M. Myers, MD¹; Brian T. Hill, MD, PhD²; Bronwen E. Shaw, MD, PhD³; Soyoung Kim, PhD^{3,4}; Heather R. Millard, MPH⁵; Minoo Bhattiwalla, MD, MS⁵; Navneet S. Majhail, MD, MS⁶; David Buchbinder, MD⁷; Hillard M. Lazarus, MD⁸; Bipin N. Savani, MD⁹; Mary E. D. Flowers, MD¹⁰; Anita D'Souza, MD, MS¹¹; Matthew J. Ehrhardt, MD, MS¹¹; Amelia Lanegon, MD¹²; Jean A. Yared, MD¹³; Robert J. Hayashi, MD¹⁴; Andrew Daly, MDCM¹⁵; Richard F. Olsson, MD, PhD^{16,17}; Yoshihiro Inamoto, MD, PhD¹⁸; Adriana K. Malone, MD¹⁹; Zachariah DeFilipp, MD²⁰; Steven P. Margossian, MD, PhD²¹; Anne B. Warwick, MD, MPH²²; Samantha Jaglowski, MD, MPH²³; Amer Beitinjaneh, MD, MPH²⁴; Henry Fung, MD²⁵; Kimberly A. Kasow, DO²⁶; David I. Marks, MD, PhD²⁷; Jana Reynolds, MD²⁸; Keith Stockerl-Goldstein, MD²⁹; Baldeep Wirk, MD³⁰; William A. Wood, MD, MPH³¹; Mehdi Hamadani, MD³; and Prakash Satwani, MD³²








Original Article

TABLE 5. Incidence of Nonmalignant Late Effects Occurring ≥ 2 Years After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation

| Organ Impairment | No. (%) |
|---|---------|
| Hypothyroidism | 50 (3) |
| Diabetes | 23 (1) |
| Gonadal dysfunction | 16 (<1) |
| Cataracts | 16 (<1) |
| Congestive heart failure | 14 (<1) |
| Interstitial pneumonitis/idiopathic pneumonia syndrome | 12 (<1) |
| Myocardial infarction | 11 (<1) |
| Stroke/seizures | 10 (<1) |
| Noninfectious liver toxicity | 8 (<1) |
| Renal failure (severe) warranting dialysis | 7 (<1) |
| Avascular necrosis | 6 (<1) |
| Hemorrhagic cystitis | 4 (<1) |
| Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome | 4 (<1) |
| Bronchiolitis obliterans | 2 (<1) |
| Pulmonary hemorrhage | 2 (<1) |
| Pancreatitis | 1 (<1) |

En sık bildirilen nonmalign geç komplikasyon arasında interstisyel pnömoni / idiyopatik pnömoni sendromu 12 hastada görüldü. Bronşiolitis obliterans ve pulmoner hemoraji ise 2 hastada

Long-Term Outcomes Among 2-Year Survivors of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Hodgkin and Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Regina M. Myers, MD¹; Brian T. Hill, MD, PhD²; Bronwen E. Shaw, MD, PhD ³; Soyoung Kim, PhD ^{3,4}; Heather R. Millard, MPH⁵; Minoo Bhattiwala, MD, MS⁵; Navneet S. Majhail, MD, MS ⁶; David Buchbinder, MD⁷; Hillard M. Lazarus, MD⁸; Bipin N. Savani, MD ⁹; Mary E. D. Flowers, MD¹⁰; Anita D'Souza, MD, MS ³; Matthew J. Ehrhardt, MD, MS ¹¹; Amelia Langston, MD¹²; Jean A. Yared, MD¹³; Robert J. Hayashi, MD¹⁴; Andrew Daly, MDCM¹⁵; Richard F. Olsson, MD, PhD^{16,17}; Yoshihiro Inamoto, MD, PhD¹⁸; Adriana K. Malone, MD¹⁹; Zachariah DeFilipp, MD ²⁰; Steven P. Margossian, MD, PhD²¹; Anne B. Warwick, MD, MPH²²; Samantha Jaglowski, MD, MPH²³; Amer Beitinjaneh, MD, MPH²⁴; Henry Fung, MD²⁵; Kimberly A. Kasow, DO²⁶; David I. Marks, MD, PhD²⁷; Jana Reynolds, MD²⁸; Keith Stockerl-Goldstein, MD²⁹; Baldeep Wirk, MD³⁰; William A. Wood, MD, MPH³¹; Mehdi Hamadani, MD³; and Prakash Satwani, MD³²

- Toplam 105 malign neoplazm görüldü. cHL grubunda 44 ve DLBCL grubunda 61 hastada.
- Çok değişkenli analize göre, büyük yaş, erkek cinsiyet, Karnofsky performans skorunun <90, total vücut ışınlaması (TBI) ve oto-KİT öncesi daha yüksek sayıda kemoterapi alanlar cHL'de genel mortalite için risk faktörlerini oluşturdu.
- DLBCL'deki risk faktörleri yüksek yaşlı ve total vücut ışınlamasıydı.
- 798 ergen ve genç yetişkinin alt analizinde benzer şekilde genel çalışma popülasyonunun sonuçlarını yansıtıyordu.
- **SONUÇ:** Genel olarak olumlu sonuçlara rağmen, CHL veya DLBCL, 2 yıllık oto-KİT'de genel popülasyona göre daha yüksek ölüm riskine sahip.
- Farklı çeşitlilikte geç komplikasyonlar ve **nonmalign akciğer komplikasyonları** da bu grupta nadir değildir



Late effects of blood and marrow transplantation

Yoshihiro Inamoto¹ and Stephanie J. Lee²

¹Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan and ²Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA

- KİT sonrası iki-beş yıl içinde hastalıksız olanlar %80'dan fazla 10 yıllık sağ kalım oranına sahiptir, ancak birçok çalışmada, KİT sonrası morbidite, mortalite ve yaşam kalitesinin geç dönemde de etkilendiği gözlenmiştir
- 1974 -1998 yılları arasında prospektif çalışmada 1022 KİT uygulanmış hasta değerlendirilmiştir.
- Hayatta kalanların %66'sının en az bir kronik hastalık ve % 18'inde ciddi ya da yaşamı tehdit eden faktörlere sahip olduğu gösterilmiştir
- 1087 güncel sağ kalan olduğu retrospektif bir çalışma da KİT'den beş yıl sonra malign olmayan geç etkilerin kümülatif insidansının otologda %45, allogeneik de %79 olduğu gösterilmiştir
- Otologların % 2.5'inde ve allojenik alıcıların ise % 26'sında üç veya daha fazla geç etki gösterilmiştir

EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

Late effects of blood and marrow transplantation

Yoshihiro Inamoto¹ and Stephanie J. Lee²¹Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan and ²Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USAHaematologica 2017
Volume 102(4):614-625

ABSTRACT

- 5 yıllık hayatta kalanlar arasında yaşam beklentisi genel popülasyona göre % 30 daha düşük bulunmuş
- 5 yıllık hayatta kalanlarda ölümlerin önde gelen nedenleri sekonder maligniteler (% 27), tekrarlayan hastalık (% 14), enfeksiyonlar (%12), kronik graft versus host hastalığı (GvHD) (% 11), kardiyovasküler hastalıklar (% 11) ve **solunum hastalıkları (% 7)**
- BOS tanısından altı ay önce% FEV1'de hızlı düşüş gözlenmiş ve daha düşük FEV1 oranı daha az hayatta kalma ile ilişkili bulundu.
- Çalışmada aktif kronik GVHD olan hastalarda FEV1 ve FEV1 / FVC de dahil olmak üzere her üç ayda bir pulmoner fonksiyon testleri yapıлып, testler, yeni bir obstrüksiyonu gösterdiğinde, stabil olana kadar her ay test tekrarlanmış

Late effects of blood and marrow transplantation

 Yoshihiro Inamoto¹ and Stephanie J. Lee²
¹Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan and ²Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA

ABSTRACT

 Haematologica 2017
Volume 102(4):614-625

Table 1. Late effects after blood and marrow transplantation

| Late effect | Incidence | Mortality | Morbidity | Treatable | Preventable |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| Cardiovascular | + | + | + | + | + |
| Pulmonary | | | | | |
| Bronchiolitis obliterans syndrome | + | ++ | ++ | + | - |
| Cryptogenic organizing pneumonia | + | + | + | ++ | - |
| Pulmonary hypertension | + | ++ | ++ | + | - |
| Endocrine | | | | | |
| Thyroid dysfunction | ++ | - | -/+ | +++ | - |
| Diabetes | ++ | + | + | +++ | - |
| Dyslipidemia | ++ | - | -/+ | +++ | - |
| Adrenal insufficiency | + | - | -/+ | +++ | -/+ |
| Gonadal dysfunction/ infertility | +++ | - | - | -/+ | -/+ |
| Iron overload | ++ | - | - | ++ | - |
| Liver | | | | | |
| Hepatitis B | + | - | + | ++ | + |
| Hepatitis C and cirrhosis | + | - | + | ++ | -/+ |
| Nodular regenerative hyperplasia | + | - | - | - | - |
| Focal nodular hyperplasia | + | - | - | - | - |
| Kidney | | | | | |
| Thrombotic microangiopathy | + | + | ++ | -/+ | - |
| Nephrotic syndrome | + | - | ++ | ++ | - |
| Idiopathic chronic kidney disease | + | - | ++ | + | - |
| Bone | | | | | |
| Osteoporosis/osteopenia | ++ | - | - | ++ | + |
| Avascular necrosis | + | - | ++ | ++ | - |
| Infection | ++ | + | + | +++ | + |
| Second cancer | + | ++ | +++ | -/+ | - |
| Neuropsychological | ++ | - | ++ | + | - |
| Recurrent disease | ++ | +++ | +++ | -/+ | - |
| Chronic graft-versus-host disease | ++ | + | ++ | + | - |

+ : <20%; ++ : 20%-50%; +++ : >50%.



Late effects of blood and marrow transplantation

 Yoshihiro Inamoto¹ and Stephanie J. Lee²
¹Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan and ²Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA

 Haematologica 2017
Volume 102(4):614-625

ABSTRACT

Table 2. Tests, preventive approaches and treatment of late effects.

| Late effect | Tests | Preventive approaches | Treatment |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Cardiovascular | | | |
| Anthracycline-related cardiomyopathy | Physical exam, chest X-ray, electrocardiogram, echocardiogram, brain natriuretic peptide level | Dexrazoxane, ACE inhibitors, ARBs, beta-blockers | ACE inhibitors, ARBs, beta-blockers |
| Others | Blood pressure, lipid panel, glucose level, HbA1c, glycoalbumin | Lifestyle modification, ACE inhibitors, ARBs | |
| Pulmonary | | | |
| Bronchiolitis obliterans syndrome | %FEV1, FEV1/FVC | Prednisone, FAM | |
| Cryptogenic organizing pneumonia | CT, lung biopsy | Prednisone, macrolides | |
| Pulmonary hypertension | High-resolution chest CT, echocardiography, cardiac catheterization | | Oxygen, phosphodiesterase-5 inhibitors, inhaled nitric oxide, diuretics, bipyridine inotropes, after-load reducing agents |
| Endocrine | | | |
| Hypothyroidism | Thyroid-stimulating hormone, thyroxine levels | | Replacement therapy |
| Diabetes | Glucose level, HbA1c, glycoalbumin | | Lifestyle modification, hyperglycemic agents, insulin |
| Dyslipidemia | Lipid panel | | Lifestyle modification, statins, fibrates, fish oil (omega-3 fatty acids), ezetimibe |
| Adrenal insufficiency | Cortisol-stimulation test | Alternate-day regimen when corticosteroids are used | Hydrocortisone, low-dose prednisone |
| Gonadal dysfunction | | | |
| Male patients | Testosterone level | | Testosterone replacement |
| Female patients | Follicle-stimulating hormone, lutenizing hormone, estradiol levels | Reduced-intensity conditioning | Hormone replacement |
| Infertility | Sperm test | Semen banking, cryopreservation of testicular or ovarian tissues | Assisted reproduction, surrogate pregnancy, adoption |
| Iron overload | Serum ferritin levels, transferrin saturation, Prussian blue-stained marrow biopsy, T2* MRI, FerriScan, SQUID | | Phlebotomy, desferoxamine, deferasirox |
| Liver | | | |
| Hepatitis B | ALT, HBV DNA levels | Entecavir, lamivudine | Entecavir, lamivudine |
| Hepatitis C and cirrhosis | ALT, HCV RNA levels | Direct acting antiviral agents | Direct acting antiviral agents, interferon |

EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATIONFerrata Storti
Foundation

Late effects of blood and marrow transplantation

Yoshihiro Inamoto¹ and Stephanie J. Lee²¹Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan and ²Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USAHaematologica 2017
Volume 102(4):614-625

ABSTRACT

- Pulmoner hipertansiyon, KİT sonrası nadir görülen ancak potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyon olup, % 2.4'lük bir prevalansı bildirilmiştir.
- En sık görülen semptomları hipoksi, taşipne, dispne ve akut solunum yetmezliği ve tedavi edilmezse pulmoner hipertansiyon, pulmoner vasküler direnç, sağ ventrikül yetersizliği ve ölüme yol açabilir. Başlangıç semptomları spesifik olmadığından, KİT'den sonra tanı konulması zordur
- Kardiyak kateterizasyon pulmoner hipertansiyon tanısında altın standart olmasına rağmen, yüksek çözünürlüklü göğüs bilgisayarlı tomografi ve ekokardiyografi non-invaziv ve yararlı tanı modaliteleri olarak bu grupta uygulanmış
- Birinci basamak tedaviler olarak hastalara ek oksijen ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri verilmiş, bunu inhale nitrik oksit, diüretikler, inotropolar takip etmiş.



Late effects of blood and marrow transplantation

Yoshihiro Inamoto¹ and Stephanie J. Lee²

¹Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan and ²Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA

Haematologica 2017
Volume 102(4):614-625

ABSTRACT

continued from the previous page

| Late effect | Tests | Preventive approaches | Treatment |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Kidney | | | |
| Thrombotic microangiopathy | CBC, schistocytes, serum creatinine, lactate dehydrogenase, haptoglobin, renal biopsy | | Taper or stop calcineurin inhibitors, GvHD treatment required in some cases |
| Nephrotic syndrome | Urine protein, renal biopsy | | Prednisone, rituximab, mycophenolate mofetil, ACE inhibitors, ARBs |
| Idiopathic chronic kidney disease | Renal biopsy | | |
| Bone | | | |
| Osteoporosis/osteopenia | Dual-energy X-ray absorptiometry | Calcium intake, vitamin D intake, bisphosphonate, estrogen, testosterone | Bisphosphonate, estrogen, testosterone, (calcitonin, raloxifene, denosumab, romosozumab, blososumab) |
| Avascular necrosis | MRI | | Conservative treatment, surgery |
| Infection | | | |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> | Bronchoalveolar lavage, PCR, β -D-glucan | Trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone, atovaquone | Prednisone, trimethoprim-sulfamethoxazole, atovaquone, pentamidine |
| Encapsulated bacteria | | Trimethoprim-sulfamethoxazole, penicillin, azithromycin, vaccination against <i>Haemophilus influenzae type b</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Antibiotics |
| Fungi | Galactomannan assay, β -D-glucan, CT | Posaconazole, voriconazole | Antifungal agents |
| Varicella-zoster virus | PCR | Acyclovir, valacyclovir | Acyclovir, valacyclovir |
| Cytomegalovirus | PCR, antigenemia | Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet | Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet |
| Respiratory syncytial virus | PCR | Aerosolized ribavirin, palivizumab | |
| Influenza virus | Immunoassay | Vaccination | Oseltamivir |
| Solid cancer | Recommended screening tests (see reference ¹⁵) | (Human papillomavirus vaccination) | Site- and stage-specific treatment |
| Neuropsychological | Neuropsychological test, MRI | | Rehabilitation, methylphenidate, modafinil |

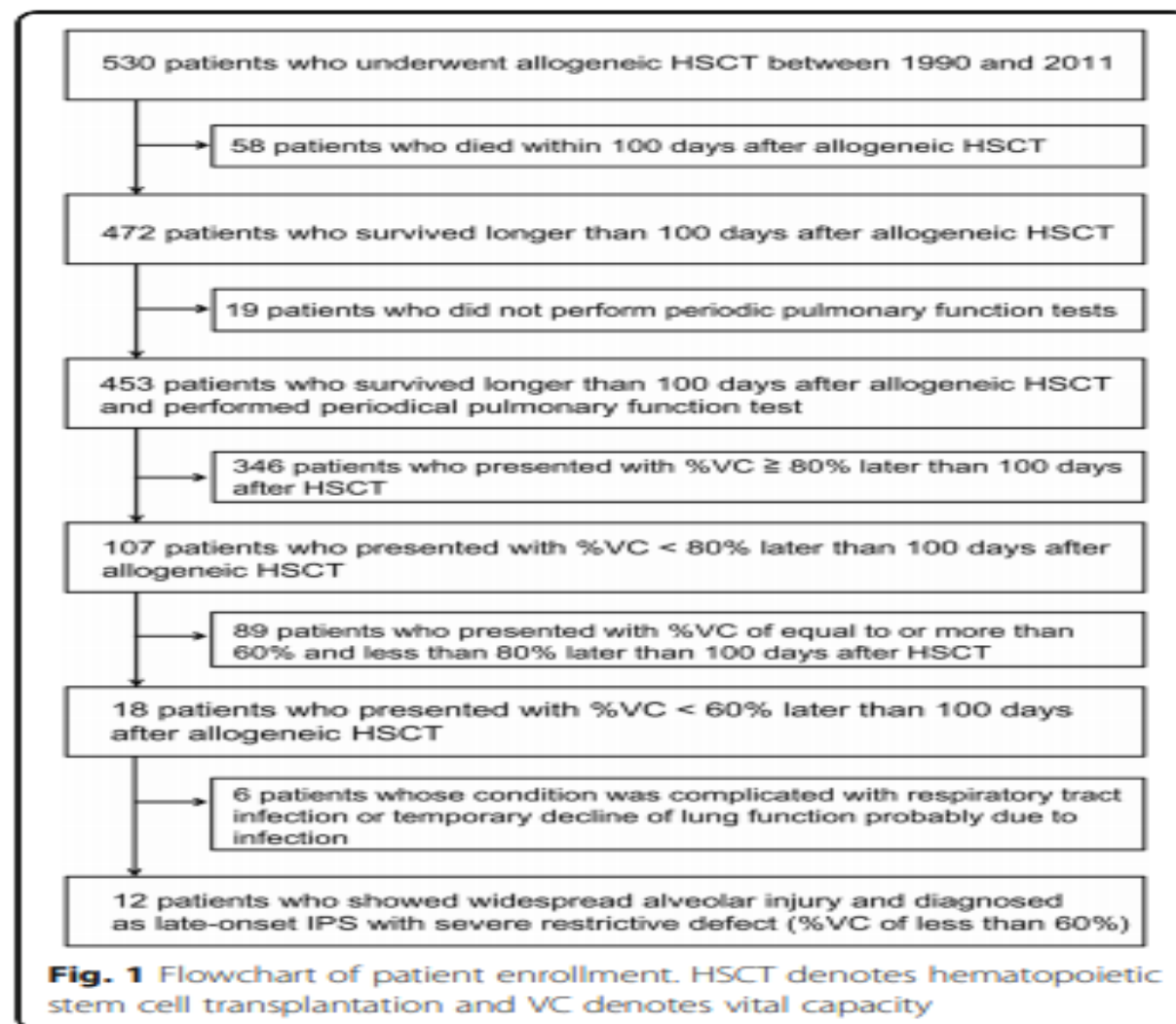
ACE: angiotensin-converting enzyme; ARBs: angiotensin II receptor blockers; FAM: inhaled fluticasone propionate, azithromycin and montelukast; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; SQUID: superconducting quantum interference device; ALT: alanine aminotransferase; GvHD: graft-versus-host disease; PCR: polymerase chain reaction.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical and radiological characteristics of patients with late-onset severe restrictive lung defect after hematopoietic stem cell transplantation

Ho Namkoong¹, Makoto Ishii^{1*}, Takehiko Mori^{2,3}, Hiroaki Sugiura⁴, Sadatomo Tasaka^{1,5}, Masatoshi Sakura¹, Yuya Koda², Jun Kato², Naoki Hasegawa³, Shinichiro Okamoto² and Tomoko Betsuyaku¹



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical and radiological characteristics of patients with late-onset severe restrictive lung defect after hematopoietic stem cell transplantation

Ho Namkoong¹, Makoto Ishii^{1*}, Takehiko Mori^{2,3}, Hiroaki Sugiura⁴, Sadatomo Tasaka^{1,5}, Masatoshi Sakura Yuya Koda², Jun Kato², Naoki Hasegawa³, Shinichiro Okamoto² and Tomoko Betsuyaku¹

- Kronik GvHD için 2005 Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tanı ölçütlerine göre, kronik GVHD olanlarda BOS insidansı % 5.5 ve prevalansı% 15 idi.
- BOS semptomları, efor, nefes darlığı ve hırıltılı nefes
- Ancak erken dönemde belirgin akciğer fonksiyonu kayboluncaya kadar asemptomatik olabilir.
- Pleuroparenkimal fibroelastoz (PPFE), İdiyopatik bir hastalık olarak, KİT sonrası geç dönemde pulmoner hastalığı olan hastalarda yeni bir radyolojik ve patolojik özellik olarak bildirilmiştir.
- Ancak, özellikle geç fazda, KİT sonrası pulmoner komplikasyonların ayrıntılı klinik ve radyolojik özellikleri hala büyük ölçüde bilinmemektedir.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical and radiological characteristics of patients with late-onset severe restrictive lung defect after hematopoietic stem cell transplantation

Ho Namkoong¹, Makoto Ishii^{1*}, Takehiko Mori^{2,3}, Hiroaki Sugiura⁴, Sadatomo Tasaka^{1,5}, Masatoshi Sakura Yuya Koda², Jun Kato², Naoki Hasegawa³, Shinichiro Okamoto² and Tomoko Betsuyaku¹

Namkoong et al. *BMC Pulmonary Medicine* (2017) 17:123

Page 5 of 9

HRCT de, 12 hastadan

- 7 (% 58.3) hastada üst lobda (PPFE paterni) fibrozis bulguları ile ilişkili volüm kaybı ve plevro parenkimal kalınlaşma,
- 5 hastada (% 41,7) bronşektazi,
- 5 hastada BO (% 41.7),
- 6 hastada pnömotoraks (% 50)

Table 2 Characteristics of cases with severe late-onset restrictive lung defect developed after hematopoietic stem cell transplantation

| Case | Months from HSCT to Dx of LONIPCs | Months of survival from Dx of LONIPCs | Months from HSCT to respiratory symptoms | PPFE pattern | Unclassifiable IP pattern | Airway-predominant pattern (Centrilobular nodules with BO) | Bronchiectasis | BO | Pneumothorax | Pneumomediastinum |
|------|-----------------------------------|---------------------------------------|--|--------------|---------------------------|--|----------------|----|--------------|-------------------|
| 1 | 90 | 42 | 103 | + | - | - | + | - | - | - |
| 2 | 26 | >84 | 67 | + | - | - | + | - | + | - |
| 3 | 41 | 132 | 62 | + | - | - | + | - | + | - |
| 4 | 40 | >33 | 54 | + | - | - | - | - | + | - |
| 5 | 109 | 60 | 109 | + | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 60 | 16 | 64 | - | + | - | - | - | + | - |
| 7 | 16 | 3 | 16 | - | + | - | - | + | + | - |
| 8 | 22 | 44 | 19 | - | - | + | - | + | - | - |
| 9 | 50 | >80 | 69 | - | - | + | + | + | - | - |
| 10 | 126 | 10 | 124 | - | - | + | - | + | - | - |
| 11 | 36 | >117 | 30 | + | - | - | - | + | - | - |
| 12 | 48 | 25 | 54 | + | - | - | + | - | + | + |

HSCT hematopoietic stem cell transplantation, Dx diagnosis, LONIPCs late-onset noninfectious pulmonary complications, PPFE pleuroparenchymal fibroelastosis, IP interstitial pneumonia, BO bronchiolitis

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical and radiological characteristics of patients with late-onset severe restrictive lung defect after hematopoietic stem cell transplantation

Ho Namkoong¹, Makoto Ishii^{1*}, Takehiko Mori^{2,3}, Hiroaki Sugiura⁴, Sadatomo Tasaka^{1,5}, Masatoshi Sakura Yuya Koda², Jun Kato², Naoki Hasegawa³, Shinichiro Okamoto² and Tomoko Betsuyaku¹

- Ortanca takip 100.3 (dağılım 30.5-138.0) aydı.
- KİT öncesi medyan % VC % 91 (dağılım% 83–131)
- Bununla birlikte, geç başlangıçlı ağır restriktif akciğer hastalığı tanısı sonrası median % VC seviyesi önemli ölçüde azaldı (% 40, dağılım% 18–55).
- FVC ve FEV1 seviyeleri de KİT'den sonra azalmıştır.
- KİT'den sonra TLC ve DLco seviyesi belirgin olarak azalırken, KİT'den sonra RV / TLC oranı artmıştır.
- Allogeneik KİT'den 100 gün sonra hayatta kalan ve spirometri uygulanan hastalarda (453'de 12 hasta) geç başlangıçlı ciddi restriktif akciğer hasar insidansını (%VcC %60↓) %2,6 olarak tesbit edildi

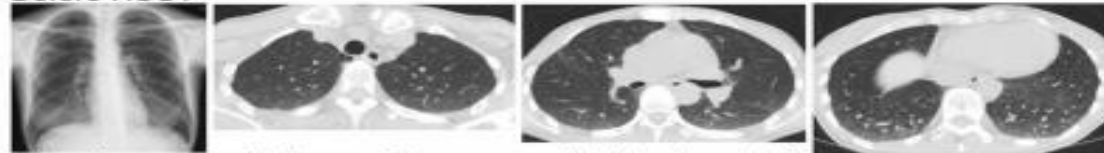
RESEARCH ARTICLE

Open Access

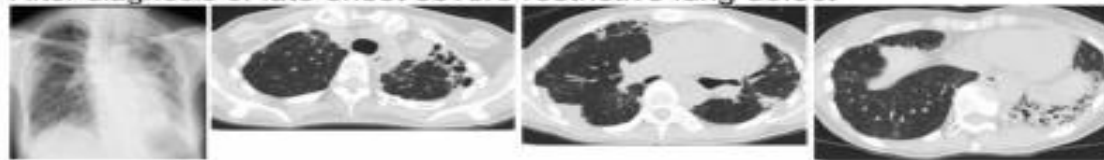
Clinical and radiological characteristics of patients with late-onset severe restrictive lung defect after hematopoietic stem cell transplantation

Ho Namkoong¹, Makoto Ishii^{1*}, Takehiko Mori^{2,3}, Hiroaki Sugiyama⁴, Sadatomo Tasaka^{1,5}, Masatoshi Sakura¹, Yuya Koda², Jun Kato², Naoki Hasegawa³, Shinichiro Okamoto² and Tomoko Betsuyaku¹

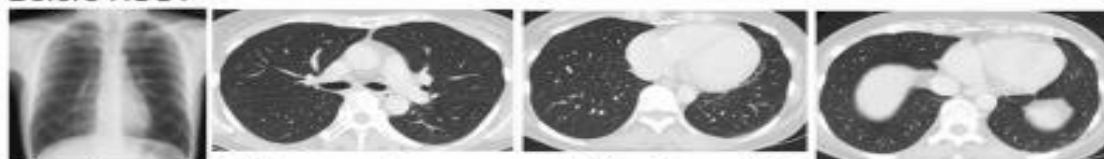
a Before HSCT



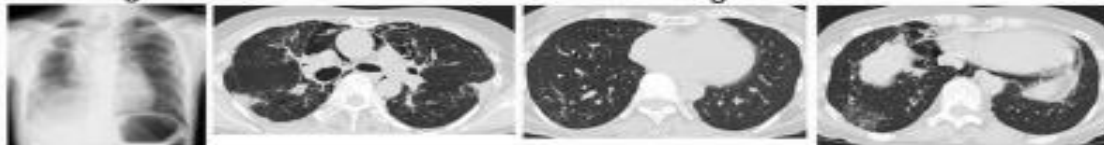
After diagnosis of late onset severe restrictive lung defect



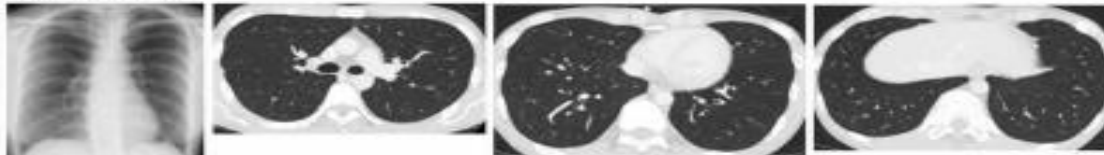
b Before HSCT



After diagnosis of late onset severe restrictive lung defect



c Before HSCT



After diagnosis of late onset severe restrictive lung defect

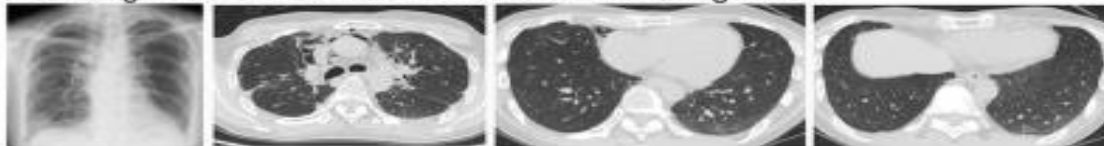


Fig. 2 Representative CT findings of PPFE pattern in patients with late-onset severe restrictive lung defect. Chest radiograph and chest CT of representative cases [a] case No. 2, b) No. 4, and c) No. 12] with late-onset severe restrictive lung defect cases before HSCT and after diagnosis of

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical and radiological characteristics of patients with late-onset severe restrictive lung defect after hematopoietic stem cell transplantation

Ho Namkoong¹, Makoto Ishii^{1*}, Takehiko Mori^{2,3}, Hiroaki Sugiyama⁴, Sadatomo Tasaka^{1,5}, Masatoshi Sakura¹, Yuya Koda², Jun Kato², Naoki Hasegawa³, Shinichiro Okamoto² and Tomoko Betsuyaku¹

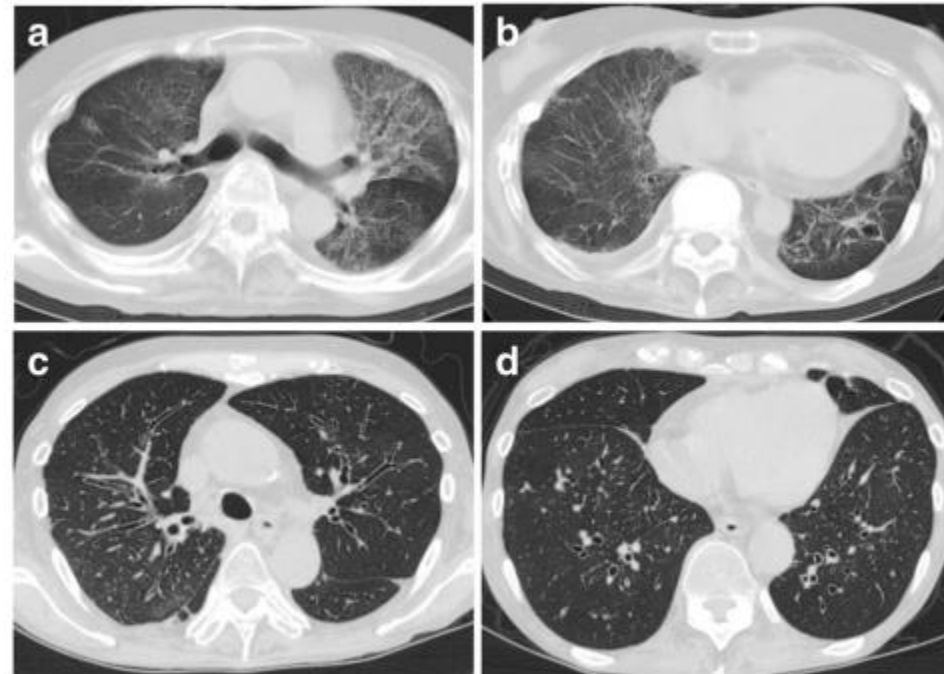


Fig. 3 Representative CT findings of non-PPFE pattern in patients with late-onset severe restrictive lung defect. **a, b** CT findings of unclassifiable IP in case No. 6 are shown. **c, d** CT findings of airway-predominant disease with BO in case No. 8 are shown

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical and radiological characteristics of patients with late-onset severe restrictive lung defect after hematopoietic stem cell transplantation

Ho Namkoong¹, Makoto Ishii^{1*}, Takehiko Mori^{2,3}, Hiroaki Sugiura⁴, Sadatomo Tasaka^{1,5}, Masatoshi Sakura Yuya Koda², Jun Kato², Naoki Hasegawa³, Shinichiro Okamoto² and Tomoko Betsuyaku¹

İdiyopatik Pnömoni Sendromu

- Orijinal olarak pnömoni semptomları ve belirtileri, restriktif pulmoner fonksiyon testi anormalliği ve belgelenmiş alt solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın alveoler inflamasyonla karakterize KİT'den sonra ortaya çıkan ciddi bir pulmoner komplikasyon
- IPS klinik olarak üç kriterle tanımlanır: yaygın alveoler hasar, belgelenmiş enfeksiyonun olmaması ve kardiyak, renal veya iatrojenik etyolojinin yokluğu. Yaygın alveoler hasar asıl
- Göğüs radyografilerinde veya bilgisayarlı tomografide multilobar infiltratlar, pnömoni semptomları , bulguları ve restriktif pulmoner fonksiyon testi anormalliği saptanmakta
- IPS için başlangıç zamanı 4 ila 106 gün arasında değişmekte
- Yaygın alveolar hemoraji (DAH) ise KİT sonrası erken dönemde ortaya çıkmakta olup, medyan başlangıç zamanı 12–15 gün

Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience

Mark Greer^{1,2}, Cristina Berastegui³, Peter Jaksch⁴, Christian Benden⁵, John Aubert⁶, Antoine Roux⁷, Elodie Lhuillier⁸, Sandrine Hirschi⁹, Martine Reynaud-Gaubert¹⁰, François Pilit¹¹, Johanna Claustre¹², Pierre LePalud⁷, Marc Stern⁷, Christiane Knoop¹³, Robin Vos¹⁴, Erik Verschuuren¹⁵, Andrew Fisher¹⁶, Gerdt Riise¹⁷, Lennart Hansson¹⁸, Martin Iversen¹⁹, Pekka Hämmäinen²⁰, Hans Wedel²¹, Jacqueline Smits²², Jens Gottlieb^{1,2} and Are M. Holm^{23,24,25}

- KİT protokollerindeki düzeltmeler erken sonuçları iyileştirmiş olsada, geç başlangıçlı nonnfeksiyöz akciğer komplikasyonları (LONIPC'I) uzun süreli sağkalımı sınırlamaya devam etmektedir
- Geç başlangıçlı nonenfeksiyöz akciğer komplikasyonları % 20 oranında KİT hastalarında görülür ve interstisyel akciğer hastalığından, pleuroparenkimal fibroelastoz, pulmoner veno-oklüzif hastalığa ve bronşiolitis obliteralara kadar değişen bir spektrumunu kapsar.
- Yeni çalışmalar bazı hastalarda ek interstisyel akciğer tutulumunu düşündürmektedir.
- Oral makrolidlerde ,yoğunlaştırılmış immünosupresyona değişen tedavi stratejileri fayda sağlayabilmektedir.
- Akciğer transplantasyonu, çeşitli son dönem akciğer hastalıkları olan dikkatle seçilmiş hastalarda uygulanabilir bir tedavi olarak kabul edilir.

Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience

Mark Greer^{1,2}, Cristina Berastegui³, Peter Jaksch⁴, Christian Benden⁵, John Aubert⁶, Antoine Roux⁷, Elodie Lhuillier⁸, Sandrine Hirschi⁹, Martine Reynaud-Gaubert¹⁰, François Pihit¹¹, Johanna Claustre¹², Pierre LePalud⁷, Marc Stern⁷, Christiane Knoop¹³, Robin Vos¹⁴, Erik Verschuuren¹⁵, Andrew Fisher¹⁶, Gerdt Riise¹⁷, Lennart Hansson¹⁸, Martin Iversen¹⁹, Pekka Hämmäinen²⁰, Hans Wedel²¹, Jacqueline Smits²², Jens Gottlieb^{1,2} and Are M. Holm^{23,24,25}

- 1995'ten bu yana, dünya çapında 47.000'den fazla yetişkin akciğer transplantasyonu yapılmıştır
- Geç başlangıçlı nonenfeksiyöz akciğer komplikasyonları için akciğer transplantasyonu 1992'den beri yapılmaktadır ancak veriler oldukça sınırlıdır.
- Son 20 yılda bronşiyoliis obliterans için yapılan 450 akciğer transplantasyonundan 65'i (% 1.1) geç başlangıçlı nonenfeksiyöz akciğer komplikasyonları nedeniyle.
- Uygun donör akciğerleri bulmadaki zorluklar, akciğer naklini evrensel olarak sınırlar; bu nedenle birçok merkezde hastalıkla ilişkili erken hayatta kalma olasılığına odaklanan skorlama sistemleri benimsenmektedir

Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience

Mark Greer^{1,2}, Cristina Berastegui³, Peter Jaksch⁴, Christian Benden⁵, John Aubert⁶, Antoine Roux⁷, Elodie Lhuillier⁸, Sandrine Hirschi⁹, Martine Reynaud-Gaubert¹⁰, François Philit¹¹, Johanna Claustre¹², Pierre LePalud⁷, Marc Stern⁷, Christiane Knoop¹³, Robin Vos¹⁴, Erik Verschuuren¹⁵, Andrew Fisher¹⁶, Gerdt Riise¹⁷, Lennart Hansson¹⁸, Martin Iversen¹⁹, Pekka Hämmäinen²⁰, Hans Wedel²¹, Jacqueline Smits²², Jens Gottlieb^{1,2} and Are M. Holm^{23,24,25}

- Geç başlangıçlı nonenfeksiyöz akciğer komplikasyonlarında akciğer transplantasyon oranları beklenenden çok daha düşüktür. Yayınlar genellikle olgu sunumları, vaka serileri ve küçük kohortlarla sınırlıdır
- Bu grupta KİT adayları, immünsüpresyona bağlı perioperatif sepsis, uzun dönem steroid tedavisinin komplikasyonları, mevcut mikrobiyal kolonizasyon ile “yüksek riskli” dir.
- Ayrıca primer malitenin tekrarlama riskide vardır
- Bu çalışmada çok merkezli kohortla KİT sonrası LONIPC nedeniyle akciğer transplantasyonu yapılan hastaların sonuçlarını değerlendirilmiş

Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience

Mark Greer^{1,2}, Cristina Berastegui³, Peter Jaksch⁴, Christian Benden⁵, John Aubert⁶, Antoine Roux⁷, Elodie Lhuillier⁸, Sandrine Hirschi⁹, Martine Reynaud-Gaubert¹⁰, François Philit¹¹, Johanna Claustre¹², Pierre LePalud⁷, Marc Stern⁷, Christiane Knoop¹³, Robin Vos¹⁴, Erik Verschuuren¹⁵, Andrew Fisher¹⁶, Gerdt Riise¹⁷, Lennart Hansson¹⁸, Martin Iversen¹⁹, Pekka Hämmäinen²⁰, Hans Wedel²¹, Jacqueline Smits²², Jens Gottlieb^{1,2} and Are M. Holm^{23,24,25}

- 1996-2014 yılları arasında 20 Avrupa merkezindeki allojenik KİT’i takiben geç başlangıçlı nonenfeksiyöz akciğer komplikasyonları için akciğer transplantasyonu yapılan tüm hastalar retrospektif olarak incelendi.
- Akciğer transplantasyonu öncesi görüntüleme ve doğal akciğer histolojisi verileriyle birlikte hasta demografisi, KİT tedavi protokolleri, GvHD insidansı ve sonraki takip ile ilgili klinik veriler incelendi.
- Takip verileri detaylı raporlama protokolleri kullanılarak standardize edildi.

Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience

Mark Greer^{1,2}, Cristina Berastegui³, Peter Jaksch⁴, Christian Benden⁵, John Aubert⁶, Antoine Roux⁷, Elodie Lhuillier⁸, Sandrine Hirschi⁹, Martine Reynaud-Gaubert¹⁰, François Philit¹¹, Johanna Claustre¹², Pierre LePalud⁷, Marc Stern⁷, Christiane Knoop¹³, Robin Vos¹⁴, Erik Verschuuren¹⁵, Andrew Fisher¹⁶, Gerdt Riise¹⁷, Lennart Hansson¹⁸, Martin Iversen¹⁹, Pekka Hämmäinen²⁰, Hans Wedel²¹, Jacqueline Smits²², Jens Gottlieb^{1,2} and Are M. Holm^{23,24,25}

- Sonuçlar
- Toplamda 112 hasta tespit edildi. Yedisi analizle çıkarıldı; (dördü sigara ile ilişkili amfizem ve üçü allojenik KİT'değil otolog olarak kabul edildiğinden)
- Analiz edilen 105 hastanın 66'sı (% 63) erkekti.
- Akciğer transplantasyonu sonrası medyan yaş 31.4 (20.5-43.5)di.
- 105 hastadan 18'i'i (% 17) <18 yaşındaydı.
- 105 hastanın 38'in(% 36) KİT nedeni AML.
- 12 hastada talasemi, şiddetli kombine immün yetmezlik, Wiskott – Aldrich sendromu ve paroksismal noktürnal hematüri gibi benign hastalıklar vardı.

Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience

Mark Greer^{1,2}, Cristina Berastegui³, Peter Jaksch⁴, Christian Benden⁵, John Aubert⁶, Antoine Roux⁷, Elodie Lhuillier⁸, Sandrine Hirschi⁹, Martine Reynaud-Gaubert¹⁰, François Philit¹¹, Johanna Claustre¹², Pierre LePalud⁷, Marc Stern⁷, Christiane Knoop¹³, Robin Vos¹⁴, Erik Verschuur¹⁵, Andrew Fisher¹⁶, Gerdt Riise¹⁷, Lennart Hansson¹⁸, Martin Iversen¹⁹, Pekka Hämmäinen²⁰, Hans Wedel²¹, Jacqueline Smits²², Jens Gottlieb^{1,2} and Are M. Holm^{23,24,25}

TABLE 1 Summary of stem cell transplantation (SCT) patient demographics, including treatment up to and including lung transplantation

| Demographics | |
|---|-------------------|
| Patients | 105 |
| Male | 66 (63) |
| Age at lung transplantation years | 31.4 (20.5–43.5) |
| Patients <18 years | 18 (17) |
| Never-smoker | 88 (84) |
| FEV ₁ % pred | 18 (15–21) |
| FVC % pred | 35 (25–48) |
| TLC % pred [#] | 103 (74–119) |
| Restrictive GvHD phenotype | 51 (49) |
| Airway colonisation | 39 (37) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 20 (19) |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 8 (8) |
| eGFR (CKD-EPI) mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² | 93.1 (84.5–119.3) |
| SCT | |
| Indication | |
| Acute myeloid leukaemia | 38 (36) |
| Acute lymphoblastic leukaemia | 16 (15) |
| Chronic myeloid leukaemia | 18 (17) |
| Chronic lymphocytic leukaemia | 2 (2) |
| Non-Hodgkin lymphoma | 6 (6) |
| Hodgkin lymphoma | 6 (6) |
| Myelodysplastic syndrome | 7 (7) |
| Nonmalignant disease | 12 (11) |
| Type | |
| Bone marrow | 51 (49) |
| Peripheral blood | 54 (51) |
| Age at first SCT years | 22.7 (14.4–36.3) |
| >1 SCT attempt | 6 (6) |
| Timing of SCT after diagnosis months | 11.2 (4.5–21.0) |


- Tüm hastalarda medyan FEV1% 18 ve FVC %35 idi.
- 105 hastanın çıkarılan akciğerlerinin 51'inde intersititial fibrozis bulundu.
- Takipde 37 ölümden (% 41) 15'i sepsis nedenliydi.
- BOS fenotipini gösteren ileri kronik akciğer allogreft disfonksiyonu(KAD) olan üç hasta öldü.
- 12 ölümün sekizi, perioperatif olarak değerlendirildi, medyan sağkalım 42 (24-67) gündü.
- Akciğer transplantasyonu öncesi sadece iki kolonizasyon bildirilmiştir (*Pseudomonas aeruginosa* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*).

Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience

Mark Greer^{1,2}, Cristina Berastegui³, Peter Jaksch⁴, Christian Benden⁵, John Aubert⁶, Antoine Roux⁷, Elodie Lhuillier⁸, Sandrine Hirschi⁹, Martine Reynaud-Gaubert¹⁰, François Pilit¹¹, Johanna Claustre¹², Pierre LePalud⁷, Marc Stern⁷, Christiane Knoop¹³, Robin Vos¹⁴, Erik Verschuuren¹⁵, Andrew Fisher¹⁶, Gerdt Riise¹⁷, Lennart Hansson¹⁸, Martin Iversen¹⁹, Pekka Hämmäinen²⁰, Hans Wedel²¹, Jacqueline Smits²², Jens Gottlieb^{1,2} and Are M. Holm^{23,24,25}

- Akciğer transplantasyonu sonrası 1, 3 ve 5 yıl greft sağkalımı sırasıyla % 85, % 72 ve % 67 idi.
- 37 Hasta (% 35) öldü, sepsis ve kronik akciğer allogreft disfonksiyonu (CLAD) önde gelen ölüm nedenleri idi. Kontrollerle karşılaştırıldığında 1, 3 veya 5 yılda sağkalım da greftte fark yok
- 16 hasta (% 15) 12 ay içinde öldü; bunların 14'ü hastaneden taburcu olamadı Sepsis bu ölümlerin 10'unu oluşturdu. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde, sadece KİT' özgü risk akciğer transplantı öncesi 6 ay içinde Calcineurin inhibitör tedavi almasıydı.
- Malignite nedeniyle KİT yapılan 93 hastadaki 37 ölümden sekizi maligniteydi (% 22) .Bu sekiz vakadan, sadece yarısı orijinal malignitenin nüksünden kaynaklanmıştır. Primer malignitenin rekürrens oranları % 4'tü
- KİT sonrası 2 yıl içinde akciğer transplantasyonu yapılan 2 AML transplantasyonu sonrası 34 ve 72. ayda AML ile kaybedildi. Diğer iki vaka ise transplant sonrası 5. yılında non-Hodgkin lenfoma oldu.
- Geri kalan dört ölümcül malignite, primer maligniteyle ilişkili olmayan malignitelereydi.
- Bu hastalardaki malignite riski KİT'de myeloablatif indüksiyon tedavisi ve KİT' den sonra 2 yıl içinde akciğer transplantasyonu olduğu düşünüldü

Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience

Mark Greer^{1,2}, Cristina Berastegui³, Peter Jaksch⁴, Christian Benden⁵, John Aubert ⁶, Antoine Roux⁷, Elodie Lhuillier⁸, Sandrine Hirschi⁹, Martine Reynaud-Gaubert¹⁰, François Philit¹¹, Johanna Claustre¹², Pierre LePalud⁷, Marc Stern⁷, Christiane Knoop¹³, Robin Vos¹⁴, Erik Verschuuren¹⁵, Andrew Fisher¹⁶, Gerdt Riise¹⁷, Lennart Hansson¹⁸, Martin Iversen¹⁹, Pekka Hämmäinen²⁰, Hans Wedel²¹, Jacqueline Smits²², Jens Gottlieb^{1,2} and Are M. Holm^{23,24,25}

- Ekstrapulmoner kronik GvHD
- 105 hastanın 74'ünde (% 70) bildirildi, en yüksek prevalansı gastrointestinal hastalık (% 49) en düşük deri tutulumuydu (% 30) Kohortta, spesifik organların tutulumunun ($p = 0.88$) akciğer transplantasyonu sağ kalımına etkisi görülmedi.

Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience

Mark Greer^{1,2}, Cristina Berastegui³, Peter Jaksch⁴, Christian Benden⁵, John Aubert⁶, Antoine Roux⁷, Elodie Lhuillier⁸, Sandrine Hirschi⁹, Martine Reynaud-Gaubert¹⁰, François Philit¹¹, Johanna Claustre¹², Pierre LePalud⁷, Marc Stern⁷, Christiane Knoop¹³, Robin Vos¹⁴, Erik Verschuuren¹⁵, Andrew Fisher¹⁶, Gerdt Riise¹⁷, Lennart Hansson¹⁸, Martin Iversen¹⁹, Pekka Hämmäinen²⁰, Hans Wedel²¹, Jacqueline Smits²², Jens Gottlieb^{1,2} and Are M. Holm^{23,24,25}

- Bu çalışma Allojenik KİT'i takiben yaşamı sınırlandıran LONIPC'li seçilmiş adaylarda akciğer transplantasyonunu, için büyük en büyük bilinen kohortur
- En önemli bulgu, bu kohortta 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalımın diğer son dönem akciğer hastalıklarına benzemesiydi
- Bu hasta grubunda akciğer transplantasyonunun fizibilitesini göstermek ve farkındalık yaratmak hem pulmonologlar hem de hematologlar için önemlidir.
- Her ne kadar hepsinin uygun akciğer transplantasyon adayları olamayacağı düşünülse de bu gurubada transplant için şans tanınmalı
- Sonuç olarak, akciğer transplantasyonu LONIPC'ler için ayrıntılı olarak değerlendirilen, dikkatle seçilmiş adaylarda, diğer endikasyonlarla karşılaştırılabilir sağkalım oranları ile uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir.

Prognostic Factors in Lung Transplantation After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Toyofumi F. Chen-Yoshikawa, MD, PhD,¹ Seiichiro Sugimoto,² Takeshi Shiraishi, MD, PhD,³ Masato Minami, MD, PhD,⁴ Yasushi Matsuda, MD, PhD,⁵ Masayuki Chida, MD, PhD,⁶ Sumiko Maeda, MD, PhD,⁶ Akihiro Aoyama, MD, PhD,¹ Yoshinori Okada, MD, PhD,⁵ Meinoshin Okumura, MD, PhD,⁴ Akinori Iwasaki, MD, PhD,³ Shinichiro Miyoshi, MD, PhD,² Takahiro Oto, MD, PhD,⁷ and Hiroshi Date, MD, PhD¹

- Bu çalışma, KİT'nin son dönem pulmoner komplikasyonları için Japonya'da akciğer transplantasyonu yapılan hastaların retrospektif bir gözden geçirmesi
- Nisan 2000 ve Ekim 2015 arasında, Japonya'da çeşitli son dönem akciğer hastalıkları için 445 akciğer transplantasyonu yapılmış.
- Bunların 62'sine (% 13,9) allojenik KİT'nin pulmoner komplikasyonları nedeniyle 6 değişik merkezde akciğer transplantasyonu yapılmış.
- Hasta özellikleri ve postoperatif sonuçlar ayrı ayrı değerlendirilmiştir.



Prognostic Factors in Lung Transplantation After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Toyofumi F. Chen-Yoshikawa, MD, PhD,¹ Seiichiro Sugimoto,² Takeshi Shiraishi, MD, PhD,³ Masato Minami, MD, PhD,⁴ Yasushi Matsuda, MD, PhD,⁵ Masayuki Chida, MD, PhD,⁶ Sumiko Maeda, MD, PhD,⁶ Akihiro Aoyama, MD, PhD,¹ Yoshinori Okada, MD, PhD,⁵ Meinoshin Okumura, MD, PhD,⁴ Akinori Iwasaki, MD, PhD,³ Shinichiro Miyoshi, MD, PhD,² Takahiro Oto, MD, PhD,⁷ and Hiroshi Date, MD, PhD¹

- On yedi hastaya kadavra akciğer transplantasyonu uygulandı, buna karşın 45 hastaya canlı donör lob akciğer transplantasyonu yapıldı (LDLLT).
- LDLLT grubundan **18 hastadan donörlerden biri öncesinde KİT** vericisiydi.
- Yedi hastaya tek canlı donör lob akciğer transplantasyonu yapıldı. **Bunlarda da KİT donöründe aynı kişi.**
- Preoperatif hiperkapni 52 hastada (% 84) görüldü. On üç hasta (% 21) ameliyat öncesi mekanik ventilasyon gerektirdi.
- Hematolojik maligniteler için KİT yapılan 4(%7) hastada akciğer transplantasyonu sonrası relaps gözlemlendi.
- 5 yıllık sağkalım oranı% 64.2 idi.
- **Çok değişkenli bir analizde, 45 yaşından küçük ve her iki işlem için aynı donöre sahip olan hastalar anlamlı olarak daha iyi sağkalım sergiledi (sırasıyla P = 0.012 ve 0.041).**
- Sonuçlar olarak KİT sonrası pulmoner komplikasyonlar için akciğer transplantasyonu güvenli bir şekilde gerçekleştirildi ve özellikle hem akciğer transplantasyonu hem de KİT'nin aynı donöre dahil olduğu genç alıcılarda daha iyi sağkalım sağlandı

TABLE 1.**Preoperative patient characteristics****Variables**

| | |
|---|-------------------------|
| Age at lung transplantation, y | 8-57 (median, 24.5) |
| Sex (male:female) | 33:29 |
| BMI | 10.2-24.3 (median 15.0) |
| Type of pulmonary complications | |
| Obstructive | 20 |
| Restrictive | 14 |
| Mixed | 28 |
| Indication for HSCT | |
| Hematologic malignancy | 55 |
| AML | 25 |
| ALL | 15 |
| MDS | 8 |
| Other | 7 |
| Hematologic nonmalignancy | 7 |
| Refractory anemia | 4 |
| Other | 3 |
| Type of HSCT | |
| BMT | 38 |
| PBSCT | 21 ^a |
| CBSCT | 5 ^a |
| Interval between HSCT and advent of pulmonary complications, mo | 3-144 (median, 11) |
| Interval between HSCT and lung transplantation, mo | 9-180 (median, 54) |
| mMRC dyspnea scale | |
| 2 | 1 |
| 3 | 20 |

TABLE 2.**Operative procedures****Variables**

| | | |
|--|-----|----|
| Surgical procedures | | |
| Cadaveric lung transplantation | 17 | |
| Double | | 12 |
| Single | | 5 |
| LDLLT | 45 | |
| Bilateral | | 31 |
| Single | | 14 |
| Additional procedures | | |
| Cadaveric lung transplantation | 0 | |
| LDLLT | 5 | |
| Native left pneumonectomy | | 2 |
| Right-to-left inverted lobar transplantation | | 2 |
| Native lung sparing lobar transplantation | | 1 |
| Cardiopulmonary bypass | | |
| Cadaveric lung transplantation | Yes | 11 |
| | No | 6 |
| LDLLT | Yes | 44 |
| | No | 1 |
| Existence of the same donor as in HSCT | | |
| Cadaveric lung transplantation | Yes | 0 |
| | No | 17 |
| LDLLT | Yes | 18 |
| | No | 27 |

transplantation. Five (8%) patients died in hospital (Table 3). Two patients died of severe primary graft dysfunction. 1 died

Prognostic Factors in Lung Transplantation After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Toyofumi F. Chen-Yoshikawa, MD, PhD,¹ Seiichiro Sugimoto,² Takeshi Shiraishi, MD, PhD,³ Masato Minami, MD, PhD,⁴ Yasushi Matsuda, MD, PhD,⁵ Masayuki Chida, MD, PhD,⁶ Sumiko Maeda, MD, PhD,⁶ Akihiro Aoyama, MD, PhD,¹ Yoshinori Okada, MD, PhD,⁵ Meinoshin Okumura, MD, PhD,⁴ Akinori Iwasaki, MD, PhD,³ Shinichiro Miyoshi, MD, PhD,² Takahiro Oto, MD, PhD,⁷ and Hiroshi Date, MD, PhD¹

TABLE 3.

Perioperative and postoperative outcomes

| Variables | | |
|--------------------------------------|-------|---------------|
| Hospital death | 5 | (8%) |
| Primary graft dysfunction (grade >3) | 9 | (15%) |
| Episodes of acute rejection | 40 | (33 patients) |
| Overall 5-year survival | 64.2% | |
| Cause of death | | |
| Infection | | 4 |
| PTLD | | 4 |
| Recurrence of hematologic malignancy | | 3 |
| CLAD | | 3 |
| Severe primary graft dysfunction | | 2 |
| Other | | 4 |
| Postoperative complications | | |
| Infection | 18 | |
| Bacterial pneumonia | | 10 |
| Fungal infection | | 4 |
| CMV infection | | 3 |
| Sepsis | | 1 |
| De novo malignancy | 13 | |
| PTLD | | 6 |
| Recurrence of hematologic malignancy | | 4 |
| Breast cancer | | 1 |
| Glioblastoma | | 1 |
| Uterine cancer | | 1 |
| CLAD | 10 | |

CLAD, chronic lung allograft dysfunction; CMV, cytomegalovirus; PTLD, posttransplant lymphoproliferative disease.

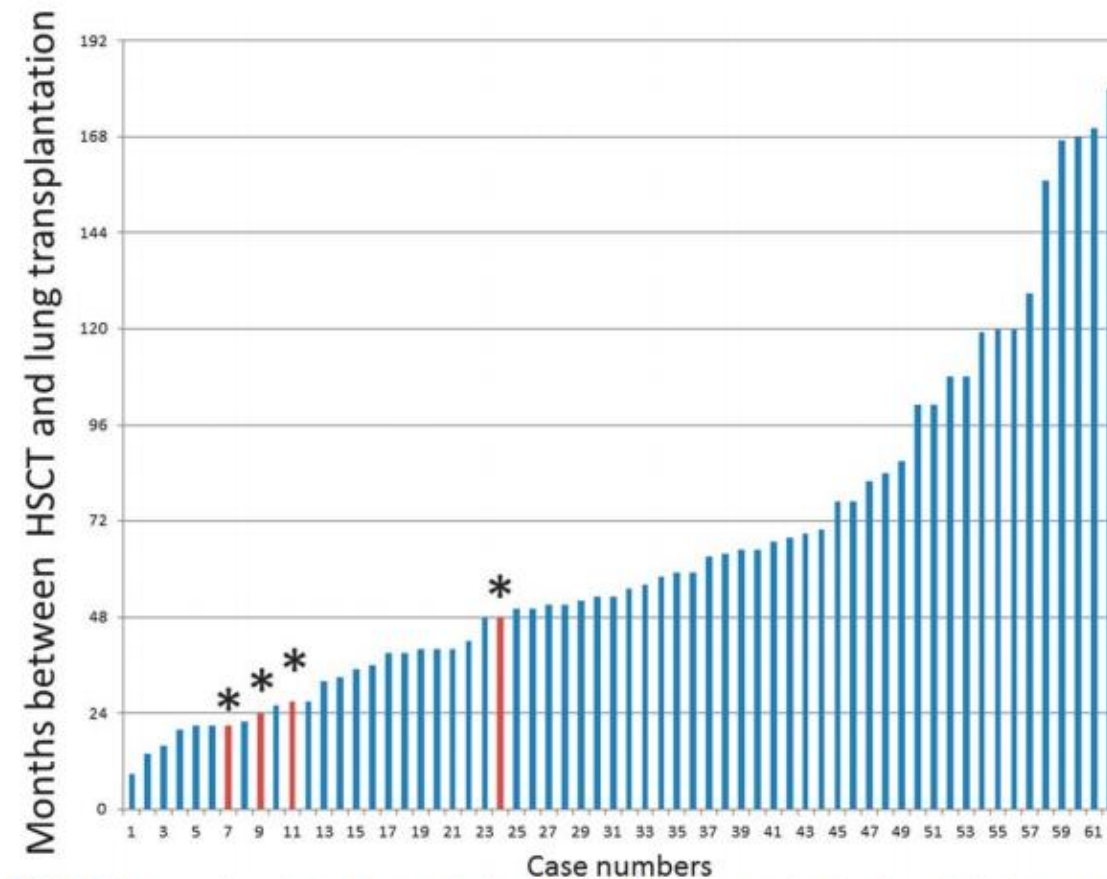


FIGURE 2. Recurrence of hematologic malignancy per the interval between HSCT and lung transplantation. *A case developing a recurrence of hematologic malignancy.

Prognostic Factors in Lung Transplantation After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Toyofumi F. Chen-Yoshikawa, MD, PhD,¹ Seiichiro Sugimoto,² Takeshi Shiraishi, MD, PhD,³ Masato Minami, MD, PhD,⁴ Yasushi Matsuda, MD, PhD,⁵ Masayuki Chida, MD, PhD,⁶ Sumiko Maeda, MD, PhD,⁶ Akihiro Aoyama, MD, PhD,¹ Yoshinori Okada, MD, PhD,⁵ Meinoshin Okumura, MD, PhD,⁴ Akinori Iwasaki, MD, PhD,³ Shinichiro Miyoshi, MD, PhD,² Takahiro Oto, MD, PhD,⁷ and Hiroshi Date, MD, PhD¹

Survival rate

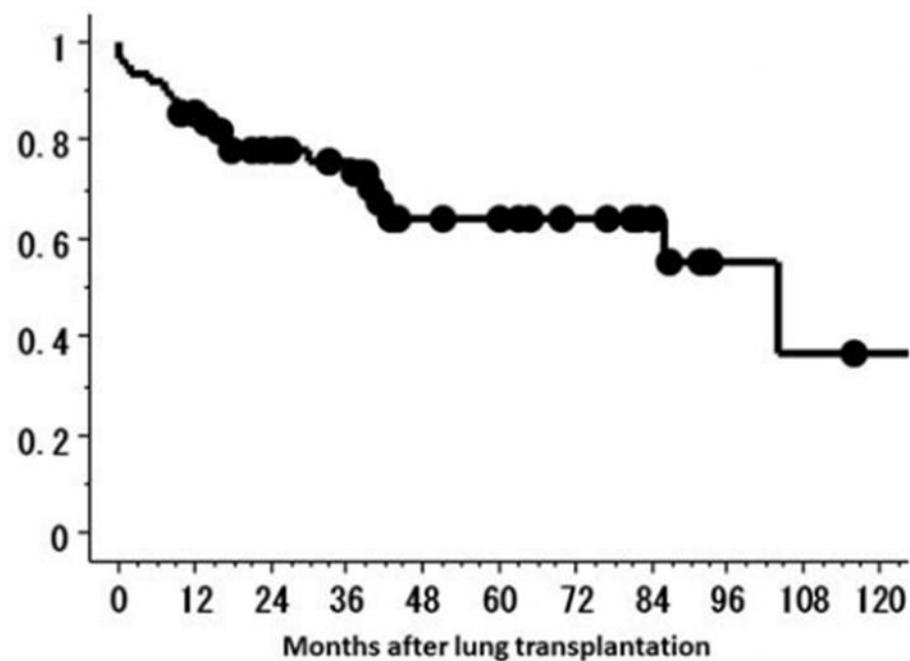
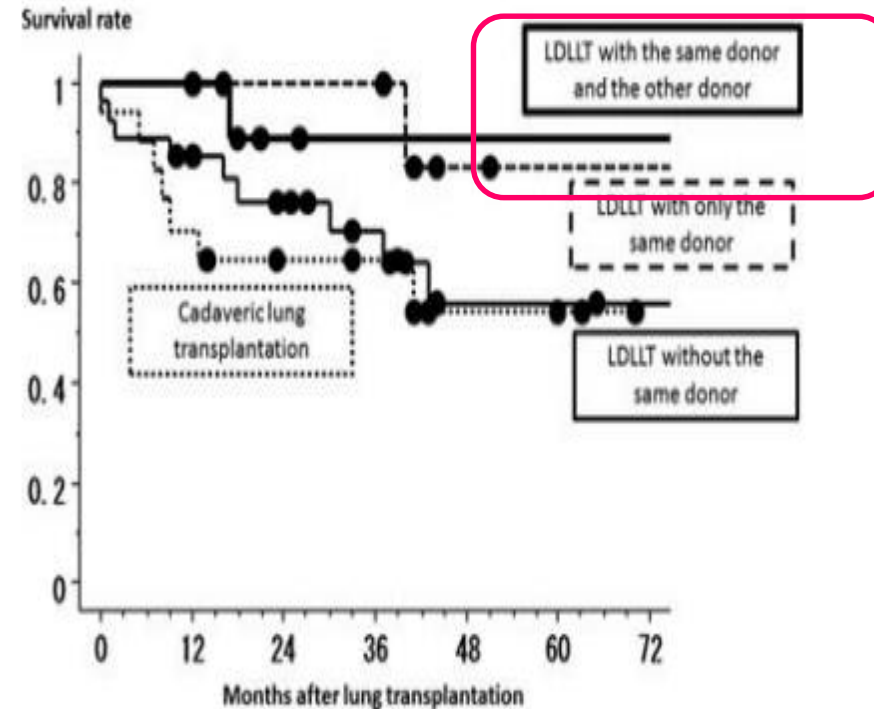


FIGURE 1. Overall survival after lung transplantation.

Survival rate





Prognostic Factors in Lung Transplantation After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Toyofumi F. Chen-Yoshikawa, MD, PhD,¹ Seiichiro Sugimoto,² Takeshi Shiraishi, MD, PhD,³ Masato Minami, MD, PhD,⁴ Yasushi Matsuda, MD, PhD,⁵ Masayuki Chida, MD, PhD,⁶ Sumiko Maeda, MD, PhD,⁶ Akihiro Aoyama, MD, PhD,¹ Yoshinori Okada, MD, PhD,⁵ Meinoshin Okumura, MD, PhD,⁴ Akinori Iwasaki, MD, PhD,³ Shinichiro Miyoshi, MD, PhD,² Takahiro Oto, MD, PhD,⁷ and Hiroshi Date, MD, PhD¹

TABLE 4.

Univariable analysis

| Variables | n | 5-year survival | P |
|---|----|-----------------|-------|
| Age at lung transplantation, y | | | |
| ≥45 | 7 | 35.7 | 0.018 |
| <45 | 55 | 68.4 | |
| Sex | | | |
| Male | 33 | 57.0 | 0.54 |
| Female | 29 | 70.5 | |
| Type of pulmonary complications | | | |
| Obstructive | 21 | 59.4 | 0.88 |
| Restrictive and mixed | 41 | 66.5 | |
| Indication for HSCT | | | |
| Hematologic malignancy | 55 | 61.3 | 0.28 |
| Hematologic nonmalignancy | 7 | 85.7 | |
| Interval between HSCT and advent of pulmonary complications, mo | | | |
| ≥12 | 30 | 50.4 | 0.18 |
| <12 | 32 | 74.4 | |
| Interval between HSCT and lung transplantation, mo | | | |
| ≥24 | 54 | 60.0 | 0.57 |
| <24 | 8 | 87.5 | |
| mMRC dyspnea scale | | | |
| 2-3 | 21 | 62.5 | 0.95 |
| 4 | 41 | 64.4 | |
| Hypercapnia | | | |
| Yes | 51 | 67.2 | 0.35 |
| No | 11 | — | |
| Acute GVHD other than lungs | | | |
| Yes | 30 | 59.5 | 0.75 |
| No | 32 | 68.9 | |
| Chronic GVHD other than lungs | | | |
| Yes | 20 | 46.4 | 0.27 |
| No | 42 | 72.7 | |
| Preoperative comorbidities | | | |
| Yes | 47 | 63.8 | 0.64 |
| No | 15 | 65.0 | |
| Patients involving the same donor as for HSCT | | | |
| Yes | 18 | 85.2 | 0.048 |
| No | 44 | 54.7 | |

TABLE 5.

Multivariable analysis

| Variables | Hazard ratio | 95% confidence interval | P |
|---|--------------|-------------------------|-------|
| Age at lung transplantation, y (≥45) | 3.79 | 1.35-10.67 | 0.012 |
| Patients involving the same donor as for HSCT No | 3.70 | 1.06-12.93 | 0.041 |



Prognostic Factors in Lung Transplantation After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

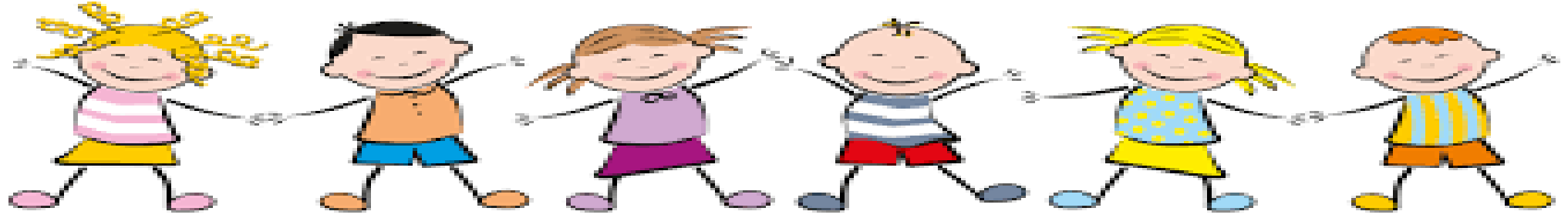
Toyofumi F. Chen-Yoshikawa, MD, PhD,¹ Seiichiro Sugimoto,² Takeshi Shiraishi, MD, PhD,³ Masato Minami, MD, PhD,⁴ Yasushi Matsuda, MD, PhD,⁵ Masayuki Chida, MD, PhD,⁶ Sumiko Maeda, MD, PhD,⁶ Akihiro Aoyama, MD, PhD,¹ Yoshinori Okada, MD, PhD,⁵ Meinoshin Okumura, MD, PhD,⁴ Akinori Iwasaki, MD, PhD,³ Shinichiro Miyoshi, MD, PhD,² Takahiro Oto, MD, PhD,⁷ and Hiroshi Date, MD, PhD¹

- 45 yaşından küçük olmak, KİT'le aynı donörün olması sağkalım için, prognostik faktörlerdi .
- İkinci olarak, düşük BMI, yüksek PaCO₂ ve ventilatöre bağlı olmak preoperatif akciğer transplantasyonu için potansiyel risk faktörleriydi.
- KİT ile aynı vericiden tek LDLLT uygulanan 7 hastanın 6'sında immünosüpresyon azaltılması yapıldı.

Sonuç olarak, KİT alanında medikal tedavide düzelme, KİT sonrası uzun dönem sağkalımın sonucu olarak ölümcül pulmoner komplikasyonların sıklığında zamanla artışa neden olmuştur.

Akciğer transplantasyonu bu tür komplikasyonlar için tek tedavi seçeneği olmasına rağmen, bu prosedürün özelliklerini ve sonuçlarını açıklığa kavuşturmak için az sayıda çalışma bildirilmiştir.

Bu çalışmada, KİT sonrası pulmoner komplikasyonlar için akciğer transplantasyonu, özellikle 45 yaşın altındaki hastalarda ve KİT'le aynı donörü içeren olgularda güvenli bir şekilde yapılmış ve diğer gruba göre daha başarılı olmuştur.



Teşekkürler...

