



8.

Hematolojik İmmünoloji Kongresi

5-7 Eylül 2024

Hilton Garden Inn Bayraklı, İZMİR

www.hematolojikimmunolojidernegi.org
www.hidkongre.org

Prof.Dr. PERVİN TOPÇUOĞLU
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi
topcuoglupervin@gmail.com

Organizasyon İletişim
E-posta: hematology@fortuna-events.com



Dernek Onursal Başkanı

Prof. Dr. Osman İlhami ÖZCEBE

Kongre Başkanı

Prof. Dr. Filiz VURAL

Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Pervin TOPÇUOĞLU

Doç. Dr. Nur SOYER

Prof. Dr. Devrim BOZKURT

Doç. Dr. Asu Fergün YILMAZ

Prof. Dr. Cengiz CEYLAN

Dr. Öğr. Üyesi Ömür KAYIKÇI

İÇERİK

Bilimsel Program

1. Gün.....	3
2. Gün.....	3-5
3. Gün.....	5-7

Konuşma Metinleri

Kemik İliği ve Çevre Kanında Hücreleri Tanımlama ve Analiz Prensipleri Doç. Dr. Klara DALVA	10
Karma Fenotipli Akut Lösemi (MPAL) Dr. Gülderen YANIKKAYA DEMİREL	12
Akut Miyeloid Lösemi ve Ölçülebilir Kalıntı Hastalık Dr. Gülderen YANIKKAYA DEMİREL	15
Akut Lenfoblastik Lösemide Minimal Rezidüel Hastalık (MRD) Takibi Uz. Dr. Mehmet SOYLU	18
Multipl Miyelomda Fcm ile Kalıntı Hastalığın (MRD Tespiti) Doç. Dr. Klara DALVA	20
Multipl Miyelomda İmmunoterapi Dr. Öğretim Üyesi Simge ERDEM	23
Periferik T Hücreli Lenfoma Yönetiminde Tedavi Seçenekleri Prof. Dr. Ali KUTLUCAN	26
Monoklonal Antikorların Yan Etki Yönetimi Doç. Dr. Muzaffer KEKLİK	59
Proteozom Sistemi, Endoplazmik Retikulum Stresi, Otofaji Doç. Dr. Alpay YEŞİLTAY	61
Olgu Sunumu Dr. Meral ULUKÖYLÜ MENGÜÇ	63
Lenfomada CNS Profilaksisi Kimlere Yapalım? Doç. Dr. Mehmet Can UĞUR	68
Relaps/Refrakter İtp Hastasını Nasıl Yönetelim? Dr. Bahar SEVGİLİ	69
Makrofaj Aktivasyon Sendromuna Yaklaşım Dr. Şükriye Miray KILINÇER BOZGÜL	71
Hiperinflamasyon Seyrinde Gelişen Akut Akciğer Ödemi Uz. Dr. İlkçe Akgün KURTULMUŞ	73
Polistemia Vera Yönetiminde Hidroksiüre ve Ötesi Doç. Dr. Ayşe UYSAL	77

5 EYLÜL 2024, PERŞEMBE

AKUT LÖSEMİLERDE VE MRD TAKİBİNDE AKAN HÜCRE ÖLÇER KURSU

12:30 - 12:35

AÇILIŞ

Dr. Klara DALVA, Dr. Pervin TOPÇUOĞLU

12:35 - 13:00

ASM Genel Bilgi

Konuşmacı: Dr. Emel EKŞİOĞLU DEMİRALP

13:00 - 13:35

Kemik İliği ve Çevre Kanında Hücreleri Tanımlama ve Analiz Prensipleri

Konuşmacı: Dr. Klara DALVA

13:35 - 14:15

AML Fenotipik Özellikler

Konuşmacı: Dr. İlknur KOZANOĞLU

14:15 - 14:55

ALL Fenotipik Özellikler

Konuşmacı: Dr. Volkan KARAKUŞ

14:55 - 15:15

SORU - CEVAP

15:15 - 15:25

KAHVE MOLASI



15:25 - 16:05

MPAL Fenotipik Özellikler

Konuşmacı: Dr. Gülderen YANIKKAYA DEMİREL

16:05 - 16:45

AML - MRD Takibi

Konuşmacı: Dr. Gülderen YANIKKAYA DEMİREL

16:45 - 17:05

SORU - CEVAP

17:05 - 17:15

KAHVE MOLASI



17:15 - 17:55

ALL - MRD Takibi

Konuşmacı: Dr. Mehmet SOYLU

17:55 - 18:35

Diğer (Myelomda MRD)

Konuşmacı: Dr. Klara DALVA

18:35 - 18:55

SORU - CEVAP

KAPANIŞ

Dr. Gülderen YANIKKAYA DEMİREL, Dr. Nur SOYER

6 EYLÜL 2024, CUMA

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

08:45 - 09:00

AÇILIŞ

Dr. Osman İlhami ÖZCEBE, Dr. Filiz VURAL

09:00-10:10

MM OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Seçkin ÇAĞIRGAN, Dr. Sevgi KALAYOĞLU BEŞİŞİK

09:00-09:20

MM'da İmmünoterapi

Konuşmacı: Dr. Simge ERDEM

09:20-09:40

AL-Amiloidozis Yönetimi

Konuşmacı: Dr. Ayşe SALİHOĞLU

09:40-10:00

MGUS ve Smoldering Miyelom Yönetimi

Konuşmacı: Dr. Güner Hayri ÖZSAN

10:00-10:10

Tartışma

10:10-11:20

BENİGN HEMATOLOJİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Mahmut TÖBÜ, Dr. Mehmet Ali ÖZCAN

10:10-10:30

Konsültasyon Hematolojisi: Trombositopenik Gebe Hastam Var...

Konuşmacı: Dr. Demet KİPER

10:30-10:50

Venöz Trombozlara Yaklaşım: Kime, Ne Zaman Trombofili Paneli Bakalım?

Konuşmacı: Dr. Fatoş Dilan KÖSEOĞLU

10:50-11:10

Hematolojide Sekonder İmmün Yetmezliklerde IVIG Kullanımı: Kime, Ne Zaman?

Konuşmacı: Dr. Fatma KEKLİK KARADAĞ

11:10-11:20

Tartışma

11:20-11:40

KAHVE MOLASI



11:40-12:50

AKUT LÖSEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Ayhan Gülsan SUCAK, Dr. Hakan GÖKER

11:40-12:00

Ph + ALL 'de Tedavi

Konuşmacı: Dr. Sinem CİVRİZ BOZDAĞ

12:00-12:20

FLT 3 + AML

Konuşmacı: Dr. Eren ARSLAN DAVULCU

12:20-12:40

AML'de Hedefe Yönelik Diğer Tedaviler

Konuşmacı: Dr. Ayla GÖKMEN

12:40-12:50

Tartışma

12:50-14:00

ÖĞLE YEMEĞİ



14:00-14:30

RELİV İLE YENİDEN BAŞLASIN! MULTİPLE MİYELOMDA LENALİDOMİD TEDAVİSİ

Oturum Başkanı: Dr. Güray SAYDAM

Konuşmacı: Dr. Fahri ŞAHİN

ABDİİBRAHİM



14:30-15:40

LENFOMA OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Haluk DEMİROĞLU, Dr. Meltem Olga AKAY

14:30-14:50

Periferik T Hücreli Lenfoma Yönetiminde Tedavi Seçenekleri

Konuşmacı: Dr. Ali KUTLUCAN

14:50-15:10

Yaşlı Hodgkin Lenfoma Yönetimi

Konuşmacı: Dr. Elif BİRTAŞ ATEŞOĞLU

15:10-15:30

Relaps Refrakter Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalarda Hedefe Yönelik Yeni Tedaviler

Konuşmacı: Dr. Ahmet Kürşad GÜNEŞ

15:30-15:40

Tartışma

15:40-16:00

KAHVE MOLASI



16:00-16:50

AKILCI İLAÇ KULLANIMI: İMMUNOTERAPİLERDE YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

Oturum Başkanları: Dr. Kamil VURAL, Dr. Salih AKSU

16:00-16:20

İmmuncheck Point İnhibitörleri

Konuşmacı: Dr. Zehra NARLI ÖZDEMİR

16:20-16:40

Monoklonal Antikorlar

Konuşmacı: Dr. Muzaffer KEKLİK

16:40-16:50

Tartışma

16:50-18:00

MİYELOMDA PRE-KLİNİK VE KLİNİK ÇALIŞMALAR

Oturum Başkanları: Dr. Mehmet YILMAZ, Dr. Mehmet SÖNMEZ

16:50-17:10

MGUS'tan Multiple Miyeloma; Mikroçevre ve Genetik Değişikliklerin Rolü

Konuşmacı: Dr. Ali ÜNAL

17:10-17:30

Miyelomda Otofaji, ER ve Proteozom Sistemi

Konuşmacı: Dr. Alpay YEŞİLALTAY

17:30-17:50

Türkiye'de Yürütülen Faz II-III Klinik Araştırmalar

Konuşmacı: Dr. Ömür Gökmen SEVİNDİK

17:50-18:00

Tartışma

7 EYLÜL 2024, CUMARTESİ

09:00-09:36

SÖZEL BİLDİRİLER OTURUMU I (II. SALON)

Oturum Başkanları: Dr. Devrim BOZKURT, Dr. Nur SOYER,
Dr. Asu Fergün YILMAZ

09:36-10:12

SÖZEL BİLDİRİLER OTURUMU II (II. SALON)

Oturum Başkanları: Dr. Cengiz CEYLAN, Dr. Bahriye PAYZIN

09:00-10:10

NAKİL OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Osman İLHAN, Dr. Zafer GÜLBAŞ

09:00-09:20

Miyelom ve Lenfoma Dışında Otolog Kök Hücre Naklinin Yeri

Konuşmacı: Dr. Elifcan ALADAĞ KARAKULAK

09:20-09:40

Aplastik Anemide Allojeneik Kök Hücre Nakli Kime, Ne Zaman?

Konuşmacı: Dr. Ajda GÜNEŞ

09:40-10:00

Demir Şelasyonu ve Nakil: Ne Zaman ve Kime Şelasyon?

Konuşmacı: Dr. Orhan Kemal YÜCEL

10:00-10:10

Tartışma

10:10-10:30

KAHVE MOLASI



10:30-12:00

UZMANLAR SORUYOR OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Selami Koçak TOPRAK, Dr. Işık ATAGÜNDÜZ

10:30-10:40

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Meral MENGÜÇ

10:40-11:00

Lenfomada CNS Profilaksisi Kimlere Yapalım?

Konuşmacı: Dr. Mehmet Can UĞUR

11:00-11:10

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Denis Sabriye BOZER

11:10-11:30

R/R ITP Hastasını Nasıl Yönetelim?

Konuşmacı: Dr. Bahar SEVGİLİ

11:30-11:40

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. İlkçe AKGÜN KURTULMUŞ

11:40-12:00

Makrofaj Aktivasyon Sendromuna Yaklaşım

Konuşmacı: Dr. Şükriye Miray KILINÇER BOZGÜL

12:00-13:00

ÖĞLE YEMEĞİ



13:00-14:10

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Mehmet TURGUT, Dr. Nilgün SAYINALP

13:00-13:20

Kronik Lenfositik Lösemi Yönetiminde BTK İnhibitörleri

Konuşmacı: Dr. Fatih DEMİRKAN

13:20-13:40

Kronik Lenfositik Lösemi Yönetiminde BCL2 İnhibitörleri

Konuşmacı: Dr. İtir ŞİRİNOĞLU DEMİRİZ

13:40-14:00

Richter Transformasyonu Yönetimi

Konuşmacı: Dr. Öznur AYDIN

14:00-14:10

Tartışma

14:10-15:20

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Güray SAYDAM, Dr. Emre TEKGÜNDÜZ, Dr. Şehmus ERTOP

14:10-14:30

Kronik Miyeloid Lösemi Yönetiminde Tirozinkiraz İnhibitörlerinin Ötesi

Konuşmacı: Dr. Sude Hatun AKTİMUR

14:30-14:50

ELN 2024'te Neler Bekleniyor?

Konuşmacı: Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN

14:50-15:10

Kronik Miyeloid Lösemi Yönetiminde Transplantasyonun Yeri

Konuşmacı: Dr. Burak DEVECİ

15:10-15:20

Tartışma

15:20-15:40

KAHVE MOLASI



15:40-16:30

MİYELOPROLİFERATİF SENDROM OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Osman İlhami ÖZCEBE, Dr. Nil GÜLER

15:40-16:00

Primer Myelofibrozinin Nakil Dışı Tedavisi

Konuşmacı: Dr. Nevin ALAYVAZ ASLAN

16:00-16:20

Polisitemia Vera Yönetiminde Hidroksiüre ve Ötesi

Konuşmacı: Dr. Ayşe UYSAL

16:20-16:30

Tartışma

16:30-17:40

MİYELODİPLASTİK SENDROM OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Vildan ÖZKOCAMAN, Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ, Dr. Oral NEVRUZ

16:30-16:50

Düşük Riskli MDS'de Tedavi: EPO Dışında Elimizde Ne Var?

Konuşmacı: Dr. İnci ALACACIOĞLU

16:50-17:10

Yüksek Riskli MDS 'de Tedavi Seçenekleri: HMA'nin Ötesi

Konuşmacı: Dr. Seval AKPINAR

17:10-17:30

KMML'de Güncel Tanı ve Tedavi

Konuşmacı: Dr. Ümit Yavuz MALKAN

17:30-17:40

Tartışma

Konuşma Metinleri



Akut Lösemilerde ve Mrd Takibinde Akan Hücre Ölçer Kursu



KEMİK İLİĞİ VE ÇEVRE KANINDA HÜCRELERİ TANIMLAMA VE ANALİZ PRENSİBİ

Doç. Dr. Klara DALVA

Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Flow Cytometry (FCM, Akan Hücre Ölçer) ile kan ve kemik iliği aspirasyon örneğindeki hücrelerin hangi seriden köken aldıklarının ve hangi gelişim evresinde bulunduğunun tanımlanması, varsa normalden sapmaların belirlenmesi mümkündür. Bu amaçla hücrelerin yüzeyinde (s, surface) ya da hücre içinde (c, cytoplasmic ve n, nuclear), bulunan antijenlere özgün, floresanla işaretlenmiş antikorlar kullanılır. Hücredeki antijene bağlanan antikorlar, bağlandıkları hücrenin floresan sinyaller vermesini sağlayacağından FCM cihazı ile tek tek değerlendirilen hücrelerden toplanan verilerin analizi ile her bir hücreye kimlik kazandırılması mümkün olur (İmmunfenotipleme). Hücredeki birkaç antijenin aynı anda değerlendirilmesi, multiparametrik FCM (MFC) olarak tanımlanmakta olup; kullanılan cihazların özelliklerine bağlı olarak MFC ile hücrelerin yüzeyindeki 4-50 antijen aynı anda değerlendirilebilirse de günlük pratikte en sık 8-10 parametrenin değerlendirilmesi söz konusu olmaktadır. Çok sayıdaki antijen ifadesinin değerlendirilmesi ancak daha maliyetli olan yeni nesil cihazların ehil ellerde kullanılması ile (Ör.:spektral FCM) mümkün olabilmektedir.

Kandaki hücrelerin hematopoietik kök hücreden başlayarak kemik iliği, sekonder lenfoid organ/dokulardaki gelişimi hücre serisine özgün bir yol izler, sağlıklı kişilerde, cinsiyet, yaş, etnik köken gibi farklılıklara bağlı bireysel farklılıklar göstermez. Her hücre gelişim evresiyle ilişkili olarak bazı antijenleri taşır, gelişim sürecinde bunları kaybeder ya da kazanır, hücre yüzeyindeki miktarları artıp azalabilir. Tüm bu dalgalanmalar, yapılan çalışmalarla çok iyi ortaya koyulmuştur.

Tüm kan hücreleri hematopoietik kök hücreden(HKH) köken alır. Kemik İliğinde sessiz halde bekleyen, kendini yenileme potansiyeli bulunan, çok az sayıda HKH gerektiğinde uzun ömürlü bir hematopoezi başlatabilir. İnsandaki HKH grupları genelde parlak CD34, CD133, orta düzeyde CD45 ifade etmeleri yanı sıra orta düzeyde CD38 ifade eder. CD90 ve düşük düzeyde CD123, CD13, CD33, HLA-DR gelişim süreci ile ilişkili olarak ifade edilir ya da edilmez. Kök hücreler bir seriye doğru farklılaşmaya giden öncü hücrelere (progenitor) dönüşürken CD34 ve CD45 ifadeleri biraz azalır, CD133 ve CD90 kaybedilir, CD38 ve HLA-DR ifadeleri ise artar. Bundan sonra T lenfositler dışında her bir hücre serisindeki öncü hücreler kana geçen fonksiyonel naif hücreler oluncaya kadar geçen gelişim evrelerini kemik iliğinde tamamlar. T lenfositlerin erken öncüleri, kemik iliğinden ayrılırlar ve büyük çoğunluğu olgunlaşma, fonksiyonel hücreye dönüşme süreçlerini timusta tamamlar. T, B lenfositler, NK hücrelerin, nötrofilik, monositer, eritroid seriye ait hücrelerin gelişimleri boyunca ifade ettikleri antijenler, çok sayıda çalışma ile ortaya koyulmuş ve doğrulanmıştır. FCM kullanarak bu standart gelişim evrelerinden görülen sapmalar aracılığı ile normal/anormal ayırımı yapılabilmekte anormal hücrelerin oranları belirlenmekte ve benign/malign hastalıkların tanısında /takibinde çok kıymetli bilgilere ulaşılabilmektedir. Ancak FCM ile sadece süspansiyon halindeki hücreleri değerlendirdiğimizi hatırlamak önemlidir. Bu amaçla geliştirilmiş cihazlar kullanılmadıkça hücrelerin dokudaki organizasyonu hakkında bilgi edinmemiz mümkün değildir. FCM ile alınacak sonuçlar, kullanılan cihazların özellikleri, kullanılan teknikler, verileri analiz eden kişilerin yetkinliği yanı sıra, laboratuvara iletilen örneğin kalitesi ile de doğrudan ilişkilidir. Sinüs kanı ile kontamine olmuş bir kemik iliği aspirasyon (KIA) materyalindeki blast oranları gerçeği tam yansıtamayacağından hatalı yorumlara sebep olabilecektir.

Önerilen Bazı Kaynaklar

Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):3941-67. doi: 10.1182/blood-2007-11-120535. Epub 2008 Jan 15. PMID: 18198345.

Wood B. Multicolor immunophenotyping: human immune system hematopoiesis. *Methods Cell Biol*. 2004;75:559-76. doi: 10.1016/s0091-679x(04)75023-2. PMID: 15603442.

Wood B, Borowitz M The Flow Cytometric Evaluation of Hematopoietic Neoplasia in Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods (2011) DOI: 10.1016/B978-1-4377-0974-2.00034-8

Perez-Andres M, Paiva B, Nieto WG, et al. Primary Health Care Group of Salamanca for the Study of MBL. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78 Suppl 1:S47-60. doi: 10.1002/cyto.b.20547. PMID: 20839338.

Practical Flow Cytometry in Haematology Diagnosis Mike Leach FRCP, FRCPath, Mark Drummond PhD, FRCPath, Allyson Doig MSc, FIBMS First published: 11 February 2013<https://doi.org/10.1002/9781118487969.fmatter>

Venglar O, Bago JR, Motais B, Hajek R and Jelinek T (2022) Natural Killer Cells in the Malignant Niche of Multiple Myeloma. *Front. Immunol*. 12:816499. doi: 10.3389/fimmu.2021.816499

Marti LC, Bacal NS, Bento LC, Correia RP, Rocha FA. Lymphoid Hematopoiesis and Lymphocytes Differentiation and Maturation [Internet]. *Lymphocyte Updates - Cancer, Autoimmunity and Infection*. InTech; 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69058>

Orfao A, Matarraz S, Pérez-Andrés M, Almeida J, Teodosio C, Berkowska MA, van Dongen JJM; EuroFlow. Immunophenotypic dissection of normal hematopoiesis. *J Immunol Methods*. 2019 Dec;475:112684. doi: 10.1016/j.jim.2019.112684. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31676343.

Flow Cytometry in Evaluation of Hematopoietic Neoplasms: A Case-Based Approach Ciltli

Kapak

KARMA FENOTİPLİ AKUT LÖSEMİ (MPAL)

Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı

MPAL terimi İngilizce ismi ile “Mixed Phenotype Acute Leukemia” için kullanılmakta olan bir kısaltmadır. Dilimizde henüz tam kabul görmüş olan bir karşılığı bilgilerin dâhilinde bulunmamaktadır. Bu yazıda herhangi bir kısaltma olmadan Karma Fenotipli Akut Lösemi terimi ve İngilizce kısaltma MPAL kullanılacaktır.

Daha önce bifenotipik lösemiler için immüno-fenotipik bulgular üzerinden sınıflandırma yapmak üzere üzerinde fikir birliğine varılan yayınlar ve rehber bilgiler yayınlanmıştır. Bu sınıflamalardan en çok bilinen ve kullanılan Catovsky ve Matutes tarafından geliştirilen ve EGIL-European Group for Immunophenotyping of Leukemias tarafından da kabul gören sınıflamadır (*Matutes E., 2011*).

Ancak ender de görülseler, bazı lösemilerin birden fazla hücre dizinine ait belirteçler taşıması (bifenotipik), bazen de aynı hücre dizininden olsalar da birbirinden net sınırlarla ayrılabilen farklı lösemik hücre klonları saptanması (bi-klonal) Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmaları yapılırken de bir çok farklı görüşün ortaya çıkması nedeni ile, MPAL ve Sınıflandırılmayan Akut Lösemiler için ayrı bir alt komite oluşturulmuş (ALAL: Acute Leukemias of Ambiguous Lineage), bu komite tarafından moleküler testlerle birlikte immüno-fenotipleme sonuçlarını ele alan güncel sınıflandırma ve öneriler ortaya çıkarılmıştır (*Weinberg O, 2023*). Aşağıda genetik ve immüno-fenotipik bulgularla yapılması önerilen sınıflandırmaya dair bilgileri içeren tablo sunulmuştur (Tablo 1).

Tablo. 1 Genetik ve İmmüno-fenotipik Değişikliklerle ALAL sınıflamaları

Dizini Belirlenmeyen Akut Lösemiler (ALAL)
Genetik değişikliklerle MPAL
BCR::ABL1 içeren MPAL
t(v;11q23.3); KMT2A yeniden düzenlemeleri içeren MPAL
ZNF384 yeniden düzenlemeleri içeren MPAL
BCL11B aktivasyonu olan MPAL
İmmüno-fenotipik değişiklikleri belirleyerek MPAL tanımlama
B/myeloid MPAL
T/myeloid MPAL
B/T/myeloid MPAL
B/T MPAL

Bu tablodan da görülebileceği gibi immüno-fenotipik değişiklikler sadece iki dizin değil bazen üç dizine ait değişiklikleri kapsayabilmektedir. Bu dizin belirteçlerinin yukarıdaki tablo ve Tablo 2’de sunulan belirteçler göz önünde bulundurularak değerlendirmesi gereklidir.

MPAL olgularında temel sorunlar blastların morfolojik incelemesinde tanıya yönelik özgül bulguların olmaması, immüno-fenotipleminin belirsizlikler içermesi (blastlar biklonal ya da bifenotipik olabilirler), sitogenetik ve moleküler bulguların patognomik özellikte olmamaları ve dizin değişiminin kendiliğinden ya da tedaviye bağlı olarak gelişmesi olarak sıralayabiliriz.

Aşağıda sunulan Tablo 2 daha önce kullanılan dizin belirleme tablolarından temel bir farklılık göstermemektedir, ancak her dizin için mutlak pozitifliği olması gereken belirteçleri özetlemektedir.

Tablo 2. BİFENOTİPİK LÖSEMİ TANISI İÇİN İMMÜNOFENOTİPİK KRİTERLER

Hücre Dizini	Belirteçler
B Hücreler	
Güçlü CD19* ve	≥1 belirteç CD10, CD22 ya da CD79a

Zayıf CD19 ve	≥ 2 güçlü ifade edilen CD10, CD22, CD79a
B hücreler-önerilen immunohistokimyasal boyamalar	PAX5, OCT2, BOB1
T hücreler	
CD3 (sitoplazmik ya da yüzeyde)	-
Myeloid dizin	
MPO ya da	-
Monositik Farklılaşma	NSE, CD64, CD11c, CD14 ya da lizozim

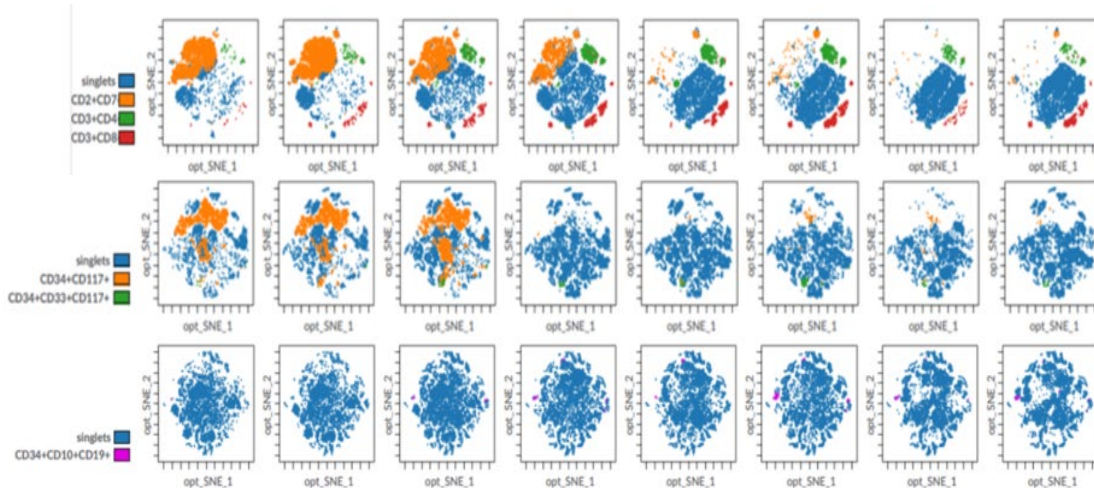
*En az gelişmenin 1. aşamasındaki B prekürsör veya olgun B hücrelerdeki gibi güçlü ifade edilmeli
Tüm ALAL kategorilerinde kemik iliği aspirasyon ya da periferik kan örneğinde >20 oranında blast olması gereklidir. Güncel WHO sınıflamasına göre ≥ 20 kesme değerinin AML olgularının bir bölümünde >10 olduğunu hatırlamamızda fayda var. MPAL olgularında birbirinden net sınırlarla ayrılabilen ayrı hücre popülasyonları olabileceği gibi, tek bir saçınım özelliği gösteren hücreler üzerinde ya da içinde farklı hücre dizinlerine ait belirteçler saptanabilmektedir.

Güncel sınıflamalarda özellikle ALL olgularının sınıflamasında sıkça kullanılan Philadelphia Kromozomu pozitifliği/negatifliğinin MPAL olgularında da kullanılması önerilmektedir (*Mixed phenotype acute leukemia – UpToDate, 2024*).

Bir blastik hücre popülasyonu üzerinde ifade edilen aberran belirteçlerin >5 olması halinde dikkate alınması önerilmektedir. Bu tür olgularda pozitifliklerin normal hücre popülasyonlarından ve kemik iliğinin normal üretimi olan projenitör hücrelerden ayırımının yapılması önemlidir. Örneğin, bir B-ALL olgusunda tedavi sonrasında blastik B hücrelerden daha yoğun oranda hematogonlar görülebilmektedir. Hematogonları blast olarak değerlendirdiğinizde iyi klinik uygulamalara ters düşen ek bir tedavi uygulamanız gerekliliği ortaya çıkacaktır. Analizlerde <5 oranında saptanan ek belirteçler için raporlamada bu durumun belirtilmesi gerekliliği de bildirilmektedir (*George BS vd., 2022*).

Son yıllarda artarak günlük uygulamalarda yer alan sitogenetik ve moleküler analizler, lösemilerde görülen aberran immünofenotipik pozitifliklerin sitogenetik ya da transkripsiyonel değişikliklerin bir işareti olduğunu göstermektedir, örneğin; AML olgularında CD2 ifadesi FLT3 mutasyonunun bir göstergesi olabilir, ya da B-ALL olgusunda MPO, CD13, CD15 ifadesi t(9;22) ile bağlantılı olabilir (*Crisan D., 1996*).

Aşağıda sunulan grafiklerde, laboratuvarımızda takibi yapılan bir MPAL olgusunun süreç içindeki değişimi izlenmektedir. Görüleceği üzere, tanı esnasında birbirinden net sınırlarla ayrılamayan bir AML ve T-ALL klonu varken tedaviye bağlı gelişen küçük de olsa bir B-ALL klonu gelişmiş bulunmaktadır. Tanı ve takipte aynı monoklonal antikorlardan oluşan panellerin kullanılması, laboratuvarında yetkin teknik eleman ve sonuç yorumlayıcıların olmasının önemi kadar, MPAL olgularının süreç içinde aynı laboratuvar hekimi ve klinik uzman tarafından değerlendirilmesi, süreç içindeki değişikliklerin doğru ve güvenilir takibini sağlayıcı olacaktır.



Şekil 1. Bi-klonal lösemi tanısı alan bir hastanın tedavi süreci içinde geçirdiği immünofenotipik değişiklikler. Her bir grafik ayrı bir zaman dilimini temsil etmektedir. Başlangıçta T-ALL ve AML fenotipinde iki ayrı klon izlenirken tedavi süreci içinde muhtemelen tedaviye bağlı gelişen bir B-ALL klonu da eklenmiştir. Görüntüler Yeditepe Üniversitesi, Koşuyolu Hastanesinde Hematoloji Bilim Dalı içinde yer alan Kök Hücre Laboratuvarında Navios ölçüm sistemi ve CytoBank yazılımı (Beckman Coulter, ABD) kullanılarak elde edilmiştir.

Tanıda MPAL bifenotipik ya da bi-klonal olan lösemi olgularında takip sorunlu olabilmektedir. Seçilen tedavi yöntemine göre klonalardan biri tümü ile kaybolabilirken, diğeri dirençli olup daha büyük boyutlu bir klona değişim gösterebilmektedir. Tedaviye bağlı değişim gösteren klonlar başlangıç klonlarından tümü ile farklı bir immünofenotipik imza ile de ortaya çıkabilmektedirler. Bu nedenle klinik ve laboratuvar arasında iyi bir iletişim ve bilgi paylaşımı nadir görülen bu lösemilerin tanı ve takibini kolaylaştırıcı olacaktır.

KAYNAKLAR

Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140:1200.

Crisan, D.; Topalovski, M.; O'malley, B. Myeloperoxidase mRNA Analysis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Diagn. Mol. Pathol.* 1996; 5, 236–248.

Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD vd. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140 (12): 1345–1377.

George, B.S, Yohannan, B, Gonzalez, A, Rios, A. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Clinical Diagnosis and Therapeutic Strategies. *Biomedicines* 2022; 10: 1974.

Matutes, E.; Pickl, W.F.; Van't Veer, M.V.; Morilla, R.; Swansbury, J.; Strobl, H.; Attarbaschi, A.; Hopfinger, G.; Ashley, S.; Bene, M.C.; et al. Mixed-phenotype acute leukemia: Clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 2011; 117, 3163–3171.

Olga K. Weinberg, Daniel A. Arber, Hartmut Döhner, Charles G. Mullighan, Etan Orgel, Anna Porwit, Richard M. Stone, Michael J. Borowitz. The International Consensus Classification of acute leukemias of ambiguous lineage. *Blood* 2023; 141 (18): 2275–2277.

Dr. Gülderen YANIKKAYA DEMİREL

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul

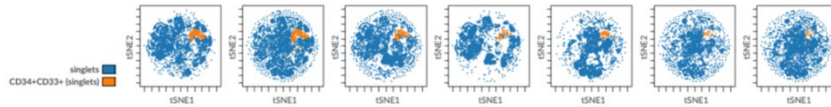
Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoietik öncül hücrelerin genetik değişimleri nedeni ile normal kemik iliği üretimini baskılayarak klonal çoğalması ile ortaya çıkan kötücül bir hematolojik hastalıktır. Hastalığın gidişi, hastalığa yol açan morfolojik, moleküler, sitogenetik ve immünojenotipik değişimlerin yanı sıra hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıklara bağımlı olarak bireye özgü seyir göstermektedir. Son yıllarda gelişen tedavi seçenekleri sayesinde sağkalım artmakla birlikte beş yıllık sağkalım halen <%50 oranındadır. Özellikle 65 yaş üstü kişilerde tanı sonrasında ilk iki yılda %20 oranında sağkalım bildirilmektedir (*Short NJ vd., 2022; Moritz J. vd., 2024*)

Yoğun tedavi sonrasında hematolojik tam iyileşme gelişmiş olsa da, kemik iliğinde tedaviye dirençli blastların kalması hastalığın nüksüne yol açmaktadır. Daha önce minimal kalıntı hastalık (“MRD-Minimal Residual Disease”) olarak adlandırılan bu kalıntı hücrelerin varlığı, günümüzde daha çok ölçülebilir kalıntı hastalık (“MRD-Measurable Residual Disease”) adı ile tanımlanmaktadır. Hastalığın yeniden ortaya çıkmasında rolü olan bu hücrelerin doğru ve güvenilir tanı yöntemleri ile tanınması klinik açıdan önemli bir unsur, bir gereklilik haline gelmiş bulunmaktadır.

MRD ölçümleri iyileşmenin derecesi, iyileşme sonrasında hastalığın yeniden ortaya çıkma riskinin belirlenmesi ve gelişmekte olan olası bir yeniden hastalanmada hızlı klinik girişimin yapılabilmesi için veri sağlayıcı özelliktedirler. MRD tanısı için morfoloji, görüntüleme, patolojik yöntemlerle birlikte moleküler ve immünojenotipik testler kullanılmaktadır. Moleküler testler akan hücre ölçer ile yapılan immünojenotipik analizlerden daha duyarlı sonuçlar sağladıkları varsayımı ile tercih edilen testler olsa da, hastaların her birinde moleküler değişikliklerin saptanabilir olmaması, standardizasyon sorunları olması ve yeni nesil akan hücre ölçerler geliştirilmesi nedeni ile her iki yöntemle de MRD ölçümü yapılmasının hasta ve hekim yararına olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. İmmünojenotipleme ile daha kısa sürede sonuç alınarak hücrelerin fenotipik özelliklerine göre kalıntı hücreler yüksek duyarlılıkla belirlenirken, moleküler testlerde henüz standardizasyonun tam gelişmemiş olması, sonuç sürelerinin uzaması ancak sonuç elde edildiğinde moleküler düzeyde izleme yapılmasına olanak vermesi iki yöntemin karşılaştırılmasında öne çıkan özelliklerdir. Bu yazıda moleküler testlerden bahsedilmeyecek, akan hücre ölçer sistemleri ile yapılan immünojenotipik MRD testleri ile ilgili teknik bilgiler üzerinde yoğunlaşılacaktır. Ancak, güncel MRD ölçümlerinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile yapılan testlerin giderek terk edildiği, yeni nesil dizi analizi ve dijital PZR yöntemlerinin daha çok kullanılmaya başlandığını belirtmek gerekir.

AML WHO sınıflaması sonrasında daha da heterojen hale gelen çok sayıda farklı alt grup sınıflaması olan bir hastalıktır. Bu nedenle MRD analizleri dikkatle, özenle mümkün olan en çok sayıda hücre sayılarak yapılması gereken analizlerdir. MRD analizi yapılırken temel olarak iki farklı yaklaşım; Normalden Farklı Olan (“DfN-Different from Normal”) ve LİİF-Lösemi İlişkili İmmünojenotip (“LAIP-Leukemia Associated Immunophenotyping”) yaklaşımları kullanılmaktadır. Akan hücre ölçer analizlerinde her iki yöntemi birlikte kullanarak MRD hücrelerinin saptanması önerilmektedir, bunun nedeni her iki yöntemin de mükemmel olmamasıdır. LİİF ile belirlenen miyeloid blastik hücreler kemoterapi sırasında baskılanırken kemoterapi sonrasında iyileşme döneminde artabilirler, bu durum lösemik hücrelerin saptanması için saptama limitlerini doğrudan etkileyebilir, DfN yaklaşımında ise kemik iliğinde iyileşme dönemi dinamiklerinin iyi bilinmesi gereklidir. Ayrıca olguların büyük bir kısmında hastalık yeniden tekrarladığında blastlar tanındaki LİİF’den tümü ile farklı LİİF ifade edebilirler (*Chea M vd., 2024*).

Avrupa Lösemi Ağı (“ELN-European Leukemia Network”) 2023 yılında yayınladığı rehberlerde MRD analizlerinin, hemodilüsyonun sonuçları etkilememesi için ilk çekilen kemik iliği aspiratından yapılmasını önermektedir (<5ml). Alınan kemik iliği aspirasyon örneklerinin ortam ısısında saklanması ve en geç 72 saat içinde immüfenotipik analizin yapılacağı laboratuvara iletilmesi gerekliliği bildirilmektedir. Ancak, pratik uygulamalarda ilk 24 saat sonrasında yapılan ölçümlerde sağlıklı sonuçlar elde edilmesinin zorluğu da bilinmektedir. ELN en az 500,000 CD45⁺ hücre sayılmasını, blast alanında 100 hücre oluncaya dek sayıma devam edilmesini de önermektedir. Akan hücre ölçer ile ilgili dergilerde yapılan yayınlarda ise en az 1 x 10⁶ hücre sayılması gerekliliği bildirilmektedir. İmmüfenotipik sonuçların klinik kararlara doğru yansıyabilmesi için sonuç raporları verilirken saptama limiti (“LOD-Limit of Detection”), nicel saptama limiti (“LOQ- Limit of Quantification”) değerleri ile birlikte sonuç verilmesi de öneriler arasındadır. hem LİİF hem de DfN dikkate alınarak analiz yapılmalıdır. Farklı laboratuvarlar arası sonuçlar değerlendirilirken mutlaka CD7, CD13, CD34, CD33, CD56, CD117, HLA-DR ve CD45 antikorları kullanılarak analiz yapılmış olduğunun görülmesi standart yaklaşım ve doğru/güvenilir kalıntı hastalık saptanması açısından önemlidir (Tetteo J. vd., 2022,).



Şekil 1. İlk kemoterapi alımı sonrasında 3-6 aylık periyotlarla izlenen bir hastaya ait MRD görüntüleri. Kalıntı hücreler için CD33⁺CD34⁺ LİİF ve DfN yaklaşımı kullanılmıştır.

Kalıntı hücrelerin saptanması için farklı çalışmalarda farklı yaklaşımlar önerilmektedir. Günümüzde kabul edilmiş olan bir kaç noktayı vurgulayarak bu kısa yazıyı sonlandırmak isterim, sayılacak hücre sayısı en az 500,000 hücre olmalıdır, ideal kabul edilen sayım 1 x 10⁶ hücre sayılmasıdır. 2016 öncesi üretilen cihazlarla yapılan ölçümlerde bu sayılara ulaşılması her zaman mümkün olmayabilir, deneyimli kullanıcılar bu sayılara ulaşılabilmesi ve güvenilir sonuçlar elde edilmesi için önemlidir. AML örneklerinde genel kabul gören MRD eşik değeri %0,1 değeridir, ancak farklı araştırmalarda farklı yaklaşımlar olabilir.

MRD ölçümlerin bir tür erken haberci gibi kabul edilip hastalığın gidişinde izlenmesi hasta ve hekim yararınadır, geniş kapsamlı klinik araştırmalarla MRD konusundaki doğrulama ve standardizasyon kriterlerinin ulusal ve uluslar arası düzeyde geliştirilmesi, kullanıma alınması gerekliliği bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

Short, N.J.; Fu, C.; Berry, D.A.; Walter, R.B.; Freeman, S.D.; Hourigan, C.S.; Huang, X.; Gonzalez, G.N.; Hwang, H.; Qi, X.; et al. Association of Hematologic Response and Assay Sensitivity on the Prognostic Impact of Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Leukemia* **2022**, 36, 2817–2826.

Moritz, J.; Schwab, A.; Reinisch, A.; Zebisch, A.; Sill, H.; Wölfler, A. Measurable Residual Disease Detection in Acute Myeloid Leukemia: Current Challenges and Future Directions. *Biomedicines* **2024**, 12,599. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030599>

Tettero, JM, Freeman, S, Buecklein, V, Venditti, A, Maurillo, L. vd. Technical Aspects of Flow Cytometry-based Measurable Residual Disease Quantification in Acute Myeloid Leukemia: Experience of the European LeukemiaNet MRD Working Party. *HemaSphere* 6(1):p e676, January 2022. | DOI: 10.1097/HS9.0000000000000676

Heuser, M, Freeman, S.D, Ossenkoppele, G.J, Buccisano, F, Hourigan, C.S, Ngai, L.L, Tettero, J.M, Bachas, C.; Baer, C, Béné, M.-C, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: A consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* **2021**, 138, 2753–2767.

Chea, M, Rigolot, L, Canali, A, Vergez, F. Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia: Old and New Concepts. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, 25, 2150. <https://doi.org/10.3390/ijms25042150>

AKUT LENFOLASTİK LÖSEMİDE MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK (MRD) TAKİBİ

Uz. Dr. Mehmet SOYLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), olgunlaşmamış lenfosit öncüllerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve normal kan hücresi üretiminin baskılanması ile karakterize olan bir hematolojik malignitedir. Hastalık bimodal seyirli olmakla beraber çocukluk çağında daha sık görülen ancak ileri yaşlarda da görülebilen ve genellikle daha agresif bir seyir izleyen bir lenfoid hücre grubu malignitesidir.

Minimal Rezidüel Hastalık (MRD) Nedir ve Neden Önemlidir?

Minimal Rezidüel Hastalık (MRD), tedaviye rağmen hastada kalan ve standart mikroskopik yöntemlerle tespit edilemeyen az sayıda lösemik hücrelerdir. MRD'nin varlığı, hastalığın nüks etme olasılığını önemli ölçüde artırır ve bu durum, tedavi sonrası izlemde MRD'nin hassas bir şekilde tespit edilmesini kritik hale getirir. MRD negatifliği, hastalığın remisyona girdiğini gösteren en güvenilir göstergelerden biridir, bu nedenle MRD değerlendirmesi, hem çocuk hem de yetişkin ALL hastalarında tedavi planlamasında önemli bir rol oynar.

MRD'nin varlığı, sadece nüks riskini değerlendirmekle kalmaz, aynı zamanda hastalığın biyolojik davranışını da yansıtır. Yüksek MRD seviyeleri, genellikle daha agresif bir hastalık seyri ve daha düşük sağkalım oranları ile ilişkilendirilir. Bu nedenle, MRD negatifliği sağlanması, ALL tedavisinde nihai bir hedef olarak kabul edilir ve tedavi protokolleri bu sonuca ulaşmak için optimize edilir.

Akım Sitometrik Tanı ve MRD Takibinde Kullanımı

Akım sitometrisi, ALL ve MRD'nin izlenmesi için önemli bir tanı aracıdır. Bu yöntem, hücrelerin yüzey ve sitoplazmik belirteçlerine dayalı olarak lösemik hücrelerin tespitine 10^{-5} duyarlılıkla olanak tanır. Akım sitometrik tanı, ALL'nin farklı alt tiplerinin ayırt edilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde geniş çapta kullanılmaktadır. Akım sitometrisinin avantajlarından biri, hücresel heterojeniteyi değerlendirme yeteneğidir, bu da MRD takibi için önemli bir özelliktir.

BCP-ALL ve MRD Takibi

B hücre prekürsör akut lenfoblastik lösemi (BCP-ALL), çocukluk çağında görülen lösemi türlerinden biridir. BCP-ALL, olgunlaşmamış B hücre prekürsörlerinin kontrolsüz çoğalması sonucu ortaya çıkar ve bu hücreler genellikle CD19, CD10, CD34 ve TdT gibi spesifik hücre yüzeyi belirteçlerini eksprese ederler. BCP-ALL tanısında ve tedavi sonrası izlemde bu belirteçlerin varlığı ve yoğunluğu kritik önem taşır.

MRD takibi, BCP-ALL hastalarında tedaviye yanıtın izlenmesi ve nüks riskinin değerlendirilmesi için temel bir araçtır. Akım sitometrisi, bu süreçte yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir ve yüksek hassasiyetle lösemik hücrelerin saptanmasını sağlar. Akım sitometrisi, çeşitli hücresel belirteçlerin kombinasyonlarını kullanarak lösemik hücreleri normal B hücrelerinden ayırt eder ve bu da tedavi etkinliğini değerlendirmek için güçlü bir araç sunar.

Ancak, akım sitometrisiyle BCP-ALL MRD takibi bazı zorluklar içerir. Özellikle Blinatumomab (Blinecto™) gibi B-ALL tedavisinde kullanılan CD19 hedefli immünoterapiler, CD19'un ekspresyonunu kaybetmiş lösemik hücrelerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu durum, akım sitometrisi ile yapılan MRD değerlendirmelerinde CD19'un güvenilir bir belirteç olmasını zorlaştırır. Blinatumomab tedavisi sırasında CD19 kaybı yaşayan hastalarda, diğer B hücresi belirteçleri (örneğin, CD22, CD24, cCD79a) kullanılarak alternatif bir MRD izleme stratejisi geliştirilmesi gerekebilir. Bu, MRD tespitinin doğruluğunu artırmak için ek B hücre belirteçlerinin akım sitometrik

panellere dahil edilmesini gerektirir. Ayrıca B-ALL takibinde tedavi sürecinde kemik iliğinin yüksek rejenerasyonu normal öncül hücrelerin MRD pozitifliği olarak algılanmasına yol açabilir. B lenfositlerin matürasyonu esnasında ortaya hematogon popülasyonlarının malign blastik popülasyondan ayrımında malign klonda CD58 ekspresyonunda artış, CD81 ekspresyonunda azalma görülmesi hematogonlardan ayrımında faydalı belirteçlerdir.

T-ALL ve MRD Takibi

T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (T-ALL), genellikle daha agresif bir klinik seyir gösterir ve hastaların %15-25'inde görülür. T-ALL'de MRD takibi, hastalığın yönetiminde ve prognozun belirlenmesinde hayati öneme sahiptir. T-ALL'nin immünofenotipik çeşitliliği ve tedavi sırasında fenotipik kaymaların meydana gelebilmesi, MRD takibini daha da karmaşık hale getirir. T-ALL'de MRD izleme, genellikle CD3, CD7, CD5 ve CD99 gibi T hücre belirteçlerine dayalı olarak yapılır. Bununla birlikte, T-ALL'de MRD değerlendirmesi için seçilen belirteçlerin ekspresyon seviyeleri tedaviye yanıt olarak değişebilir. Örneğin, kortikosteroid tedavisi sırasında CD99 ve CD7 gibi immatürite belirteçleri downregüle olabilir, bu da MRD izleminde fenotipik değişiklikleri dikkate almayı gerektirir.

T-ALL MRD takibinde en büyük zorluklardan biri, erken prekürsör T hücreleri (ETP-ALL) ile ilgili fenotipik değişikliklerdir. ETP-ALL, diğer T hücreli lösemi alt tiplerinden daha farklı bir fenotipe sahip olabilir ve sıklıkla myeloid belirteçleri (örneğin, CD13, CD33) eksprese edebilir. Bu durumun göz ardı edilmesi, MRD tespitinde yanlış sonuçlara yol açabileceğinden, T-ALL hastalarında MRD izlerken belirteçlerin dikkatlice seçilmesi ve izlenmesi gerekmektedir.

MRD'nin Prognostik Önemi ve Gelecekteki Uygulamaları

MRD'nin prognostik değeri, ALL tedavisinde daha iyi risk sınıflandırması ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanır. MRD negatifliği, daha iyi bir uzun dönem sağkalım ve düşük nüks riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, MRD izleme, tedavi protokollerinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Gelecekte, MRD'nin daha hassas tespiti ve daha az invaziv yöntemlerle izlenmesi, tedavi süreçlerinin optimizasyonunda yeni ufuklar açacaktır. Yeni nesil sekanslama teknikleri ve dijital PCR gibi yenilikçi yaklaşımlar, MRD tespitinde hassasiyeti artırmakta ve tedavi sonrası izlemede daha güvenilir sonuçlar sağlamaktadır. Ayrıca, akım sitometrisi ile yeni belirteç panellerinin geliştirilmesi, Blinotumomab gibi ilaçların MRD tespitindeki etkilerini en aza indirmek ve doğruluğu artırmak için önemlidir.

Sonuç ve Öneriler

Akım sitometrik yöntemlerle MRD'nin doğru ve zamanında tespiti, hastalığın seyrini izlemek ve tedavi stratejilerini kişiselleştirmek için vazgeçilmez bir araçtır. ALL tedavisinde hedef, yalnızca hastalığı remisyona sokmak değil, aynı zamanda MRD negatifliği sağlamak ve sürdürmektir. Bu amaçla, MRD izleme protokollerinin standart hale getirilmesi ve yeni teknolojilerle entegrasyonu, hasta yönetimini ve tedavi sonuçlarını iyileştirecektir.

MULTİPL MİYELOMDA FCM İLE KALINTI HASTALIĞIN (MRD) TESPİTİ

Doç. Dr. Klara DALVA

Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Son 15 yıl içinde farklı etki mekanizmaları olan çeşitli ilaçların kullanıma girmesi ile Multipl Miyelom (MM) tedavi uygulamalarında önemli gelişmeler sağlanmıştır. Çeşitli tedavi seçeneklerini takiben yüksek oranlarda yanıt /derin yanıtlar sağlansa da MM, kalan malin plazma hücreleri, ilaç direnci ve/veya sessiz alt hücre klonlarının varlıklarını sürdürmesi sebepleriyle nüks eden bir hastalıktır. Kalıntı hastalığın hastalıksız sağ kalım ve toplam sağ kalım ile yakından ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur Kalıntı hastalık, çok parametrelili akan hücre ölçer (FCM) uygulamaları (MFC) ya da alele özgün oligonukleotid kantitatif PCR (ASO PCR) ve yeni nesil dizileme (NGS) gibi moleküler teknikler ya da pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PETCT), magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi görüntüleme yöntemleri ile ortaya koyulabilmektedir. NGS ve NGF, görüntüleme yöntemleri dışında kullanılan dolaşan tümör hücrelerinin tespiti, plazmadaki serbest DNA ile yapılan NGS, proteomiks (MALDI ve Q-TOF) çalışmalarının MRD değerlendirmesindeki yeri ve kliniğe yansması henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır .

FCM ile MRD tespiti diğer yöntemlere göre daha kısa sürede tamamlanabilir (4-5 saat), nispeten ekonomiktir, hemen hemen tüm hastalara uygulanabilir. Uygulanabilmesi için atipik plazma hücrelerinin tanınması/gösterilmesi yeterlidir, tanı anındaki özelliklerin bilinmesi gerekmez. FCM ile yalancı negatif test sonuçlarına sebep olabilen sinüs kanı bulaşının anlaşılması da mümkündür. Buna karşın moleküler yöntemlerden farklı olarak örneklerin taze olması ve en geç 48 saat içinde incelenmesi gereklidir, beklemek gerek plazma hücreleri gerekse granulositlerde yıkıma sebep olabilir. Standart bir yöntem kullanılmıyorsa örneklerin hazırlanması, ve değerlendirilmesine bağlı farklılıklar gözlenebilir, değerlendirenin tecrübesi büyük önem kazanır. Karşılaştırılabilir sonuçlar alınabilmesi için kullanılan antikor ve fluorokrom birlikteliklerinin, örnek hazırlık aşamalarının, veri toplama ve analizinin tanımlanmış standartlara uygun yapılması, hücre seçim kriterlerinin doğru tanımlanmış olması gerekir Yapılan karşılaştırmalarda sitoplazmik hafif zincirler değerlendirilirken hücrelerin geçirgen hale getirilmeleri sürecinde hücre kayıpları olabileceği saptanmıştır bu durumda tek tüp ile ölçüm yapmaktansa 2 tüp*8 renk panellerin kullanılması ile daha çok hücreden veri toplanması mümkün olmaktadır. İki tüp kullanıldığında omurgayı oluşturan antikorlar her iki tüpte de ortak olduğundan bu iki tübün verilerinin birleştirilerek değerlendirilmesi de mümkün olabilmektedir

Yeni Nesil Akan Hücre Uygulamalarının (NGF) en önemli özelliği toplanan veri sayısının çok parametrelili standart FCM uygulamalarından daha yüksek olmasıdır. ICCS ve IMWG 2016 da yayınladıkları raporda en azından $2-5 \times 10^6$ hücreden veri toplanmasını ve en azından 1/100 000 atipik plazma hücresinin tespit edilebileceği duyarlılığa ulaşılmasını önermiştir.

Normal ve Anormal Plazma hücreleri fenotipik özellikleri ile birbirinden ayırt edilebilir. Normal plazma hücreleri orta/şiddetli düzeylerde CD38, CD138, CD81 ve CD27 ve daha değişken miktarlarda CD19, CD45 ifade ederken; genelde CD20, CD56, CD117 ifade etmezler. Atipik plazma hücrelerinde CD19, CD27, CD38, CD45, CD81 ifadeleri azalırken; CD28, CD56, CD117 ifadeleri ise artar ya da, normalde yokken, ortaya çıkar. Malin olan plazma hücrelerinin sitoplazmik hafif zincir ifadelerinin tek tip olması (kappa ya da lambda) yanı sıra en azından iki anormal özelliği bir arada taşımaları beklenir. Normal Plazma hücrelerinin %30unda CD19un ifade edilmediği, %5-

10unda CD56, %15 inde CD28in aberan ifade edilebildiği düşünöldüğünde miyelom hücrelerini seçerken en az 3 parametre kullanmanın önemi ortaya çıkmaktadır.

FCM analizlerinde plazma hücrelerini sağlıklı olarak seçebilmek için panellerde CD38, CD138, CD45 panelin omurgasını oluşturan antikorlar olarak yer alır. BU antikorlar yanı sıra en azından CD19, CD56, CD27, CD81, CD117 ve CD28, CD20 nin değeriendirilmesi görüşü benimsenmiştir. Monoklonal antikorlar ile tedavi edilen hastalarda (ör: CD38 antikorü) miyelom hücrelerindeki bu antijenlerin ifade edilme özellikleri değışebilir. Bu durumda plazma hücrelerinin belirlenmesi için tanıda kullanılan CD38 antikorunun kullanımı yeterli olmayabilir. Birden fazla epitopla reaksiyona giren antikorların kullanımı (multiepitope, ME antikorlar) bu sorunu önemli ölçüde çözmekte ve kalıntı hastalık takibinde tek epitopa değil; birden çok epitopa özgün olan CD38 antikorlarının kullanılması önerilmektedir. Diğeri bir seçenek, CD38vs, CD319, CD229 gibi alternatif antikorların kullanılmasıdır. CD38vs nin CD229 dan daha güçlü ifade edilmesine karşın sitoplazmik yerleşimi nedeniyle hücrenin geçirgen hale getirilmesi gereğı bir dezavantaj olabilmektedir.

MM da MRD ölçümünün Tanıda, başlangıç tedavisinden sonra, Kök hücre nakli uygulanıyorsa nakilden 15 gün önce kanda, aferez ürününde ve nakli takiben 100. günde ve takip tedavileri sürecince MRD tespiti önerilmektedir. Üç aylık aralarla yapılan ölçümlerde 2 yıl boyunca mrd negatif saptanmışsa (10^{-6} duyarlılıkla) tedaviye ara verilmesi konusu ise henüz tartışmalıdır.

Örnek alırken antikoagulan olarak EDTA kullanılmalıdır. Heparin, CD138 gibi bazı antikorların boyanma indekslerinde değışikliklere/azalmaya sebep olabileceğı için kullanılmamalıdır. KIA incelemesi için ilk 2 mL aspiratın laboratuvara işletilmesi gerekir, daha yüksek hacimler sinüs kanı kontaminasyon riskini de birlikte getirmektedir.

Klinik çalışmalarda verilerin kullanılabilmesi, MRD'nin klinik yansımalarının sağlıklı olarak değeriendirilebilmesi için çalışmalarda standardize edilmiş yöntemlerin kullanılması, analizlerin yeterli veri ile ehil ellerde yapılması ve sonuçların usulüne göre raporlanması vazgeçilmez öneme sahiptir.

Önerilen Bazı kaynaklar

1. Paiva B, Corchete LA, Vidriales M-B, et al. Phenotypic and genomic analysis of multiple myeloma minimal residual disease tumor cells: a new model to understand chemoresistance. **Blood**. 2016;127(15):1896-1906.
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**. 2017 Jul 1;28(suppl_4): iv52-iv61.
3. Romano A, Palumbo GA, Parrinello NL, Conticello C, Martello M and Terragna C (2019) Minimal Residual Disease Assessment Within the Bone Marrow of Multiple Myeloma: A Review of Caveats, Clinical Significance and Future Perspectives. *Front. Oncol.* 9:699. doi: 10.3389/fonc.2019.00699
4. Landgren, Ola , Rustad, Even. (2018). Meeting report: Advances in minimal residual disease testing in multiple myeloma 2018. *Advances in Cell and Gene Therapy*. e00026. 10.1002/acg2.26.

5. Soh KT, Tario JD Jr, Wallace PK. Diagnosis of plasma cell dyscrasias and monitoring of minimal residual disease by multiparametric flow cytometry. *Clin Lab Med*. 2017; **37**(4): 821- 853.
6. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, **Paiva B**, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. (2017) 31:2094–103. doi: 10.1038/leu.2017.29
7. Soh, K. T., Came, N., Otteson, G. Et al (2022). Evaluation of multiple myeloma measurable residual disease by high sensitivity flow cytometry: An international harmonized approach for data analysis. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 102(2), 88–106. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.22053>
8. David M. Foureau , Barry A. Paul Fei Guo et al. Standardizing Clinical Workflow for Assessing Minimal Residual Disease by Flow Cytometry in Multiple Myeloma Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia Volume 23, Issue 1 , January 2023, Pages e41-e50 <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.10.008>
9. Meseha, M., Hoffman, J., Kazandjian, D. et al. Minimal Residual Disease-Adapted Therapy in Multiple Myeloma: Current Evidence and Opinions. *Curr Oncol Rep* 26, 679–690 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01537-2>
10. Jesus San-Miguel, Hervé Avet-Loiseau, Bruno Paiva, et al Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood* 2022; 139 (4): 492–501. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020010439>

Kongre Konuşma Metinleri



MULTİPL MİYELOMDA İMMUNOTERAPİ

Dr. Öğretim Üyesi Simge ERDEM

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Hematoloji Bilim Dalı

Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin malign proliferasyonu ile karakterize bir hematolojik kanserdir. Son yıllarda, bu hastalığın tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiş olup, özellikle immünoterapilerin kullanımı, hastaların yaşam süresini ve kalitesini artırmada önemli bir rol oynamaktadır. İmmünoterapi, bağışıklık sistemini kanser hücrelerine karşı etkinleştirerek hastalığı kontrol altına almayı amaçlayan bir tedavi yaklaşımıdır. MM tedavisinde kullanılan başlıca immünoterapi türleri:

1. Monoklonal Antikorlar: Monoklonal antikorlar, spesifik kanser hücrelerini hedefleyen ve bağışıklık sisteminin bu hücreleri tanımasını ve yok etmesini sağlayan immünoterapi ilaçlarıdır. MM tedavisinde kullanılan başlıca monoklonal antikorlar arasında Daratumumab, Elotuzumab ve Isatuksimab yer almaktadır.

- **Daratumumab:** CD38 proteinini hedef alan Daratumumab, MM tedavisinde devrim niteliğinde bir gelişme olarak kabul edilmektedir. Hem tek başına hem de diğer tedavilerle kombinasyon halinde etkili olduğu gösterilmiştir. Daratumumab'ın, proteazom inhibitörleri ve immünmodülatör ilaçlarla (IMiD'ler) kombinasyonu, özellikle yeni tanı almış veya relaps/refrakter (RRMM) hastalarda yüksek yanıt oranları sunmaktadır.
- **Elotuzumab:** SLAMF7 proteinini hedefleyen Elotuzumab, lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde kullanıldığında, RRMM hastalarında daha uzun progresyonsuz sağkalım (PFS) sağlamıştır. Elotuzumab'ın temel etkisi, doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive ederek miyelom hücrelerini öldürmesidir.
- **Isatuksimab:** Daratumumab'a benzer şekilde CD38 proteinini hedefleyen Isatuksimab, pomalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde kullanıldığında, relaps/refrakter hastalarda önemli klinik yararlar sağlamıştır. Isatuksimab'ın etkinliği, özellikle dirençli hastalarda dikkat çekicidir.

2. CAR-T Hücre Tedavisi: CAR-T hücre tedavisi, hastanın kendi T lenfositlerinin genetik olarak modifiye edilmesi ve bu hücrelerin kanser hücrelerine karşı hedeflenmesi esasına dayanır. Bu tedavi yöntemi, son yıllarda MM'de önemli bir yenilik olarak öne çıkmıştır.

- **BCMA Hedefli CAR-T Hücreleri:** B hücresi matürasyon antijeni (BCMA), MM hücrelerinin yüzeyinde yaygın olarak bulunur ve bu hedefe yönelik CAR-T hücre tedavisi, özellikle refrakter hastalarda umut verici sonuçlar vermiştir. FDA tarafından onaylanan idecabtagene vicleucel (ide-cel) ve ciltacabtagene autoleucel, MM tedavisinde kullanılan ilk CAR-T hücre tedavileridir ve bu tedaviler, yüksek yanıt oranları ile dikkat çekmektedir. Ancak, bu tedavi yöntemi ile ilgili uzun vadeli veriler hala sınırlı olup, tedavi sonrası relapsların yönetimi üzerine çalışmalar devam etmektedir.

3. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri: İmmün kontrol noktası inhibitörleri, bağışıklık hücrelerinin kanser hücrelerine karşı olan etkinliğini artıran ve bu hücrelerin aktive olmasını engelleyen mekanizmaları ortadan kaldıran ilaçlardır. MM'de PD-1/PD-L1 inhibitörleri üzerine yapılan çalışmalar, bu grup ilaçların potansiyel faydalarını ve sınırlamalarını ortaya koymuştur.

- **Pembrolizumab:** Pembrolizumab, MM tedavisinde immünmodülatör ilaçlarla (örneğin, lenalidomid) kombinasyon halinde denendiğinde, klinik çalışmalarda karmaşık sonuçlar

vermiştir. KEYNOTE-185 çalışması, kombine tedavi ile ciddi advers olaylar gelişmesi üzerine erken sonlandırılmıştır, ancak PD-1/PD-L1 inhibitörlerinin potansiyeli halen araştırılmaktadır.

- 4. Diğer İmmünoterapiler ve Gelecek:** İmmünoterapilerdeki gelişmeler, yalnızca mevcut tedavi seçenekleri ile sınırlı kalmamakta, aynı zamanda yeni biyobelirteçler ve hedeflerin keşfi ile genişlemektedir. Bispesifik T-hücre angaje edici (BiTE) antikorlar gibi yeni immünoterapi yaklaşımları, özellikle BCMA hedefli ilaçlar ile kombinasyon halinde, MM tedavisinde yerini almaktadır.

MM’de immünoterapi, hastaların yaşam süresini ve kalitesini artıran, kanserin kontrol altına alınmasında önemli bir role sahip olan bir tedavi seçeneğidir. Gelecekte bu tedavi stratejilerinin daha da gelişmesi ve kombinasyon tedavilerinin optimize edilmesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Palumbo A, et al. "Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma." *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766. doi:10.1056/NEJMoa1606038.
2. Dimopoulos MA, et al. "Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma." *N Engl J Med*. 2018;379(19):1811-1822. doi:10.1056/NEJMoa1805762.
3. Attal M, et al. "Isatuximab plus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone versus Pomalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ICARIA-MM): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study." *Lancet*. 2019;394(10214):2096-2107. doi:10.1016/S0140-6736(19)32556-5.
4. Munshi NC, et al. "Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma." *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-716. doi:10.1056/NEJMoa2024850.
5. Mateos MV, et al. "Pembrolizumab Combined with Lenalidomide and Dexamethasone for Patients with Treatment-Naive Multiple Myeloma: KEYNOTE-185." *Lancet Haematol*. 2019;6(9) doi:10.1016/S2352-3026(19)30138-3.
6. Trudel S, et al. "Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): A dose-escalation and expansion phase 1 trial." *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1641-1653. doi:10.1016/S1470-2045(18)30576-X.

PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA YÖNETİMİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

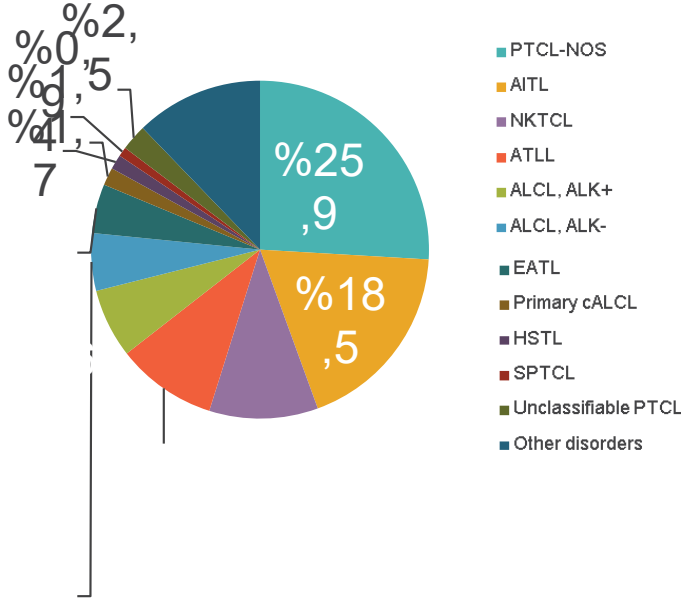
Prof. Dr. Ali KUTLUCAN

İzmir Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Uygulama Ve Araştırma Merkezi

WHO Classification, 5 th edition	WHO Classification, revised 4 th edition
Intestinal T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas	
Indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract	Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract
Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract	<i>Not previously included</i>
Enteropathy-associated T-cell lymphoma	(Same)
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	(Same)
Intestinal T-cell lymphoma, NOS	(Same)
Hepatosplenic T-cell lymphoma	
Hepatosplenic T-cell lymphoma	(Same)
Anaplastic large cell lymphoma	
ALK-positive anaplastic large cell lymphoma	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive
ALK-negative anaplastic large cell lymphoma	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative
Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma	(Same)
Nodal T-follicular helper (TFH) cell lymphoma	
Nodal TFH cell lymphoma, angioimmunoblastic-type	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Nodal TFH cell lymphoma, follicular-type	Follicular T-cell lymphoma
Nodal TFH cell lymphoma, NOS	Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype
Other peripheral T-cell lymphomas	
Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	(Same)
EBV-positive NK/T-cell lymphomas	
EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma	<i>Not previously included</i>
Extranodal NK/T-cell lymphoma	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type
EBV-positive T- and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas of childhood	
Severe mosquito bite allergy	(Same)
Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder	Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder
Systemic chronic active EBV disease	Chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form
Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood	(Same)

PTCL Heterojenliği

1314 olgunun konsensus teşhisi ile dağılımı



Vose JM. Et al, J. Clin Oncol 2008

- T hücreli lenfomalar, heterojen bir malignite grubudur
- Periferik T hücreli lenfomalar (PTCL'ler):
Olgun T hücrelerden kaynaklanır
Yeni tanı NHL vakalarını ~ %10'unu oluşturur
- Nadir olmaları ve biyolojik karmaşıklıkları nedeniyle, tanı ve sınıflandırmada sıklıkla önemli zorluklar taşımaktadır.

PERİFERİK T-HÜCRELİ LENFOMA ALT TİPLERİ

- Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS) (%26)
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) (%19)
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) (%13)
- Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma (EATL) (%5)
- Extranodal NK/T-cell lymphoma
- Adult T-cell leukemia/lymphoma
- Hepatosplenic T-cell lymphoma
- T-cell prolymphocytic leukemia
- Cutaneous T-cell lymphoma (including mycosis fungoides and Sézary syndrome, subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma, and others)
- T-cell granular lymphocytic leukemia

Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS)

- Genellikle nodal bölgeleri tutar
- Agresif B hücreli lenfomalardan, daha düşük genel sağ kalım (OS) ve olaysız sağkalım (EFS) oranlarıyla ilişkilidir.
- 2 ana moleküler alt grubunu tanımlamıştır (**GATA3** veya **TBX21**'in yüksek ekspresyonu)
- Yüksek IPI skoru ve PTCL-GATA3 alt tipi..... Kötü prognoz ile ilişkilidir.

T-foliküler yardımcı (TFH) hücre kökenli nodal T hücreli lenfomalar

WHO5'te; TFH hücre kökenli nodal lenfomaların üç alt tipi de yeni bir kategori olan nodal TFH hücreli lenfomalar altında listelenmiştir: anjioimmünoblastik; folliküler tip; NOS.

Daha iyi bir prognoza sahiptir ve histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri gibi epigenetiği hedefleyen tedavilere iyi yanıt verirler.

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)

- Nodal T –folliküler helper (TFH) hücreli lenfoma grubundandır
- Yaşlı hastalarda görülür ve genellikle yaygın LAP ile ortaya çıkar
- Sıklıkla hipergamaglobulinemi, hepatomegali veya splenomegali, eozinofili, deri döküntüsü ve ateşle birlikte.
- Sıklıkla EBV+ B hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Bazen de eş zamanlı EBV+ DLBCL ile birlikte görülebilir. Bu nedenle EBV değerlendirmesi yapılmalıdır.

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL)

- **CD30 ekspresyonlu** alt tiptir.
- ALCL'nin alt tipleri:
 - ALK+ ALCL
 - ALK- ALCL
 - Meme implantıyla ilişkili ALCL (BIA-ALCL)
- ALK+ ALCL; çocuklarda ve genç yetişkinlerde en yaygın olanıdır ve hastaların %40-60'ında t(2;5)'den kaynaklanan ALK-1 proteininin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir.
- **sALCL**'li hastaların çoğunda, evre III veya IV hastalık (ALK-pozitif için %65 ve ALK-negatif için %58) görülür.
- IHC, FISH ve Gen ekspresyon profil çalışmaları ile;
DUSP22 ve TP63 rearanjman varlığı ile karakterize edilen ALK-neg ALCL'nin moleküler alt tipleri tanımlanmıştır.
- Çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmış olsada genel kanı:
DUSP22 rearanjmanı olumlu bir prognozla ilişkilendirilirken;
TP63 rearanjman varlığı kötü bir prognozla ilişkilendirilmiştir.

Enteropatiye ilişkili T hücreli lenfoma (EATL)

- Tüm NHL'lerin %1'inden azını oluşturan, çok kötü bir prognozla ilişkili ince bağırsağın nadir bir lenfomasıdır.
- Ortanca tanı yaşı 60'tır.

Delabie J, Holte H, Vose JM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. Blood 2011;118:148-155.

PTCL'lerin klinik Prezantasyonları

Clinical Presentation of PTCL

- PTCL most commonly presents with advanced systemic symptoms.^[a] Compared with B-cell lymphoma (BCL), PTCL is more likely to present with the following:

Incidence of Clinical Characteristics in the LNH87 Trial^[b,c]

Clinical Characteristics	PTCL (N = 288)	BCL (N = 1595)	P value
Disseminated disease	78	58	
B symptoms	57	40	.001
Bone marrow positive	31	17	.001
Skin lesions	21	4	.001

^a Rodriguez-Abreu D, et al. Hematol Oncol. 2008;26:8-20.

^b Gisselbrecht C, et al. Blood. 1998;92:76-82.

^c Hermine O, et al. Blood. 1996;87:265-272.

MedscapeCME

PROGNOZ

- PTCL'lerde, 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %30-40'lık oranla kötü bir prognozla ilişkilidir: ALK pozitif ALCL'li hastalar için medyan 5 yıllık OS %70-80'e yakınken; ALK negatif ALCL, AITL, PTCL-NOS, HSTCL, EATL gibi diğer alt gruplar daha kötü sağ kalımla ilişkilidir.
- **PTCL'de prognoz;** alt tipe, evreye ve genetik gibi diğer faktörlere bağlı olarak değişir.
- Genetik, prognozda önemli, ancak tedavi seçimini etkilemez
- ALK-1 pozitifliğinin olumlu etkisi; ileri yaş ve daha yüksek prognostik risk skorlarında azalır.
- Diğer agresif lenfomalardaki gibi, PTCL'ler de genellikle sistemik tedavilerle tedavi edilebilir, ancak özellikle R/R durumlarda etkili tedavi seçenekleri sınırlıdır

- DLBCL için geliştirilen **IPI** ve **NCCN-IPI**; PTCL'li hastaların risk sınıflandırmasında da kullanılmıştır.

- Prognostik İndeks ve T hücre (**PIT**) skoru;

PTCL-NOS'lu hastaların risk sınıflandırması için geliştirilen yeni prognostik modeldir:

- yaş >60
- yüksek LDH
- ≥ 2 ECOG
- kemik iliği tutulumu değerlendirilir..

5 yıllık OS oranı:

- 2 risk faktörü olan hastalarda %33; 3 risk faktörü olanlarda %18

Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 2004;103:2474-2479.
Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network. Br J Haematol 2018;181:760-769.

Uluslararası T-hücre Projesi'nden elde edilen sağkalım analizinde

- ALK+ ile ALK-neg ALCL karşılaştırıldığında:
Antrasiklin içeren rejimlerle tedavide, ALK+ grupta; hem 5 yıllık PFS, (%60'a karşı %36; P = .015) hem de OS (%70'e karşı %49; P = .016), daha iyi prognozla ilişkilendirilmiştir.
- ALK-neg hastalar; PTCL-NOS ile karşılaştırıldığında da, ALK-neg grup daha iyi sağkalım oranlarıyla ilişkilendirilmiş.

Shustov A, Cabrera ME, Civalero M, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: features and outcomes of 235 patients from the International T-Cell Project. Blood Adv 2021;5:640-648.
Advani RH, Skrypets T, Civalero M, et al. Outcomes and prognostic factors in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: final report from the international T-cell Project. Blood 2021;138:213-220.

Uluslararası T-hücre Projesi'nin, %90'ı ileri evre olan hastalardaki sağkalım analizlerinde:

- Yaş ≥ 60 ,
- ECOG performans durumu >2 ,
- yüksek CRP ve
- Yüksek $\beta 2$ MG; kötü prognozla ilişkili bulunmuş.

Bu faktörler ile **AITL skoru** oluşturulmuş.

- 5 yıllık OS tahminleri: düşük, orta ve yüksek riskli alt gruplarda, sırasıyla %63, %54 ve %21 olarak bildirilmiş. Bu skor, bilinen prognostik endekslerden daha güçlü ayırım gücüne sahipmiş.
- Ayrıca; erkek cinsiyet, evre III-IV, 10 cm ve üzeri tm boyutu, yüksek LDH da kötü prognozla ilişkilendirilmiş.

Shustov A, Cabrera ME, Civalero M, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: features and outcomes of 235 patients from the International T-Cell Project. Blood Adv 2021;5:640-648.
Advani RH, Skrypets T, Civalero M, et al. Outcomes and prognostic factors in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: final report from the international T-cell Project. Blood 2021;138:213-220.

- 24 ay içinde progresyon (POD24) da çok önemli bir prognostik gösterge olarak bildirilmiş: Yeni tanı konmuş PTCL'li 775 hastayı kapsayan büyük bir çok uluslu kohort çalışmasında; 5 yıllık OS ortalamada %11 iken; 24 ayda nüks olmayanlarda %78 olarak bildirilmiş.
- Yeni tanı konmuş PTCL'li hastalarda POD24'ün prognostik önemi sonraki çalışmalarda da gösterilmiş.
- Bu sonuçlar, **primer refrakter hastalığı veya erken relapsı olan hastaların son derece düşük sağ kalım oranlarına sahip olduğunu ve POD24'ün PTCL'li hastaların risk sınıflandırmasında kullanılabileceğini göstermektedir.**

Maurer MJ, Ellin F, Srouf L, et al. International Assessment of Event-Free Survival at 24 Months and Subsequent Survival in Peripheral T-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2017;35:4019-4026

TANI

- PTCL tanısı koymak zor olabilir ve uzman bir hematopatolog gerektirir.
- Tanıda rutin olarak:
 - hücrel morfolojinin değerlendirilmesi
 - lenf nodu mimarisinin analizi
 - moleküler ve genetik analizle
 - immünofenotipik analiz yapılır. Bu nedenle mümkünse **eksizyonel** biyopsi tercih edilir.

IHC paneli aşağıdaki belirteçleri içerir:

CD20, CD3, CD10, BCL6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4, CD8, CD7, CD56, CD21, CD23, TCRβ, TCRδ, PD1/CD279, ALK ve TP63.

PTCL-NOS; T hücresiyle ilişkili farklı antijenlere sahiptir. Geniş panel boyamalar gerektirebilir

IHC ile CD30 ekspresyonu sALCL'de kuvvetli pozitifken; PTCL'nin diğer alt tiplerinde, değişken oranlarda pozitifdir (PTCL-NOS'ta %52 ve AITL'de %21).

Alternatif olarak, aşağıdaki belirteçler **flow sitometrisi** ile analiz edilebilir: CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7 ve CD2; ve TCRα, TCRβ ve TCRγ.

- **Nodal** vakaların çoğunda: CD4+, CD8 - tir.
- **AITL'yi** PTCL-NOS'tan ayırt etmek için;
TFH hücre kökeni belirteçlerinin (örn. CD10, BCL6, CXCL13, PD1, ICOS) IHC ile değerlendirilmesi; TET2, DNMT3A, IDH2 ve RHOAG17V genlerindeki tekrarlayan mutasyonlar araştırılması önerilir.
- ALK genini içeren t(2;5) translokasyonlarını tespit etmek için moleküler analiz, ALK pozitif ALCL hastaları için yararlı olur.
- ALK neg ALCL hastaları için, DUSP22 ve TP63 rearanjmanını tespit etmek yararlı olabilir.

DEĞERLENDİRME

- Diğer lenfoid neoplazmlar için yapılan çalışmalara benzerdir:
 - B semptomları
 - Tam cilt muayenesi dahil fizik muayene
 - Performans durumu
 - Evre
 - Skorelama
 - Rutin laboratuvar çalışmaları (kemik iliği biyopsisi ± aspirasyon, tam kan sayımı, LDH, CRP, B2MG dahil geniş biyokimya/ metabolik panel, genetik.....),
 - Görüntüleme çalışmaları.
- PET/BT taraması ve/veya kontrastlı boyun/torax/tüm abdomen BT gerekir.
- Kemoterapi genellikle antrasiklin bazlı olduğundan, EKO önerilir.
- Aktif HIV, HBV, HCV değerlendirilmelidir.

Bazı durumlarda:

- *SSS değerlendirmesi (klinik varsa)*
- *PCR ile EBV testi*
- *Yeni tanı EATL hastalarında Çölyak testleri*
- *İnsan T hücreli lenfotropik virüs (HTLV-1) için seroloji testi* yararlı olabilir.

Birinci Basamak Tedavi

PTCL'ler küçük örneklemeleri nedeniyle; prospektif randomize çalışmalarda, genellikle agresif B hücreli lenfomalarla birlikte değerlendirilmiştir

Yine nadir olmaları ve biyolojik heterojenlik nedeniyle; tedavilerdeki gelişmeler sınırlıdır.

Yeni tanı PTCL'nin tedavisinde, Kombinasyon kemoterapileri uygulanır.

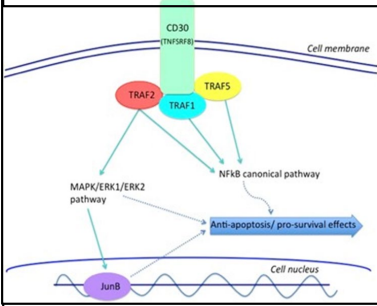
Antrasiklin bazlı kemoterapi rejimleri (**CHOP** [[siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon](#)]; **CHOP + etoposid**; **doz adjust EPOCH** [[etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid ve doksorubisin](#)]) mortalitede azalmalar sağlayabilen, sık kullanılan 1. basamak tedavi rejimleridir.

CD30 pozitif vakalar için; BV+CHP önerilen standart tedavidir.

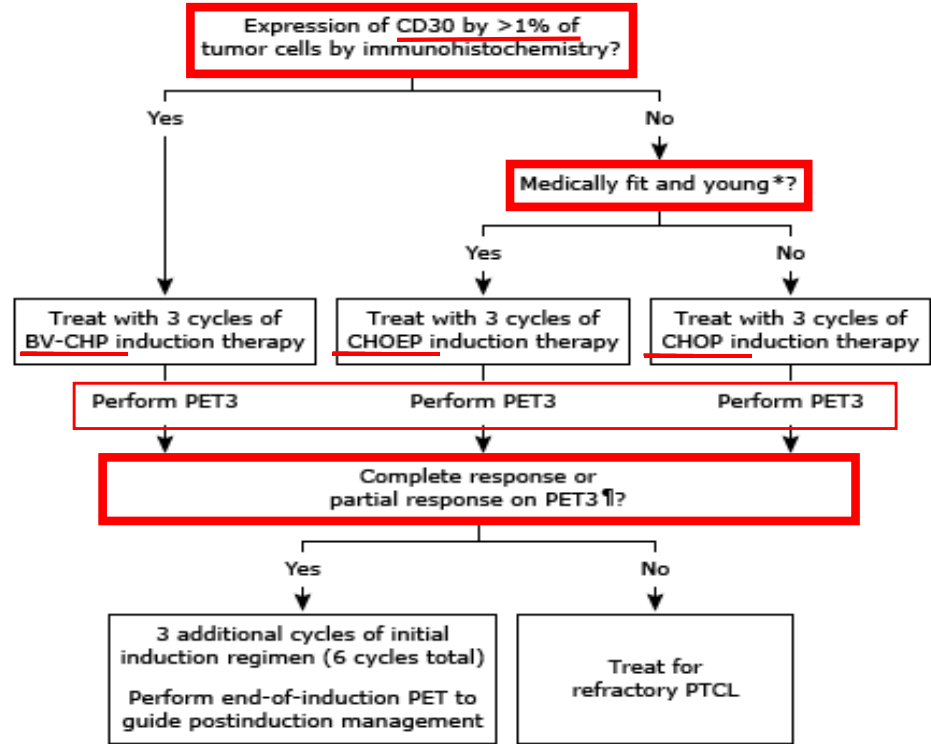
'Herpes zoster için, asiklovir veya valasiklovir; pneumocystis için TMP/SMZ ile profilaksi' kombinasyon kemoterapisi alan hastalara uygulanır.

İNDÜKSİYON tedavisi planı

CD30:(TNFRSF-8; TNF receptor superfamily, member 8)



- Tip 1 transmembran glukoprotein reseptör
- 1982'de RS hücrelerinde tanımlandı
- İntrasellüler; hücre içi sinyal yolları



John Matthew R. Pierce & Amitkumar Mehta. Diagnostic, prognostic and therapeutic role of CD30 in Lymphoma, Expert Review of Hematology. 2016. DOI: 10.1080/17474086.2017.1270202

Prognostic Factors and Treatment of Patients with T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma

The M. D. Anderson Cancer Center Experience

© 2005 American Cancer Society
DOI 10.1002/cncr.20999
Published online 6 April 2005 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

T hücreli Non-Hodgkin lenfoma hastalarının prognozu ve tedavisi: MD Anderson Kanser Merkezi deneyimi

- Retrospektif. 1996 ile 2002 yılları M. D. Anderson'da 1. basamak tedavideki 135 T-NHL hastası değerlendirilmiş.
- Hastaların %37'si **CHOP** tedavisi, %48'i **intensive tedavi** ve %15'i başka tedavi almış.
- Tahmini OS 46 ay.
- Tahmini 3 yıllık genel sağ kalım oranları: **CHOP tedavisi alanlarda %62; intensive tedavi alanlarda %56** saptanmış.
- ALCL hastaları hariç tutulduğunda:** Tahmini 3 yıllık genel sağ kalım **CHOP tedavisi alanlarda %43; intensive tedavi alanlarda %49** saptanmış

Regimen	Dose
Hyper-CHOP	Cyclophosphamide, 200 mg/m ² /dose every 12 hrs × 6 doses on Days 2, 3, and 4 Mesna, 400 mg/m ² /day × 3 days Doxorubicin, 16.7 mg/m ² /day × 3 days on Days 2, 3, and 4 Vincristine, 1.4 mg/m ² on Day 5 (maximum 2 mg/day) Prednisone, 100 mg on Days 1–5
Alternating triple therapy ^{20,21}	ASHAP Doxorubicin, 10 mg/m ² daily on Days 1–4 Methylprednisolone, 500 mg daily on Days 1–5
ASHAP, M-BACOS, and MINE were alternated for a total of nine treatment cycles	Cytosine arabinoside, 1.5 g/m ² i.v. on Day 5 Cisplatin, 100 mg/m ² administered by continuous infusion over 96 hrs M-BACOS Bleomycin, 10 mg/m ² on Day 1 Doxorubicin 50 mg/m ² administered by continuous infusion over 72 hrs on Days 1–3 Cyclophosphamide, 750 mg/m ² on Day 1 Vincristine, 1.4 mg/m ² on Day 1 (maximum: 2 mg/day) Methylprednisolone, 500 mg on Days 1–3 Methotrexate, 1 g/m ² on Day 10 Methotrexate was followed by leucovorin rescue MINE Ifosfamide, 1.5 g/m ² on Days 1–3 with mesna Mitoxantrone, 10 mg/m ² on Day 1 Etoposide, 80 mg/m ² on Days 1–3 Cyclophosphamide, 300 mg/m ² /dose every 12 hrs for 6 doses Mesna, 600 mg/m ² /day × 3 days Doxorubicin, 25 mg/m ² continuous infusion × 24 hrs for 2 days on Days 4 and 5 Vincristine, 1.4 mg/m ² on Days 4 and 11 (maximum: 2 mg/day) Dexamethasone, 40 mg on Days 1–4 and 11–14
Hyper-CVAD	
Bone marrow transplantation	Autologous or allogeneic transplantation with various conditioning regimens

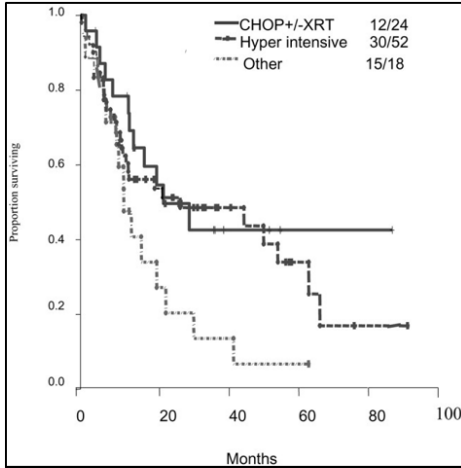
Mesna: sodium mercaptosuccinate; i.v.: intravenously.

Feature	All patient with T-NHL (N = 135)		Patients with T-NHL excluding ALCL (n = 95)	
	Median OS (mos)	P value	Median OS (mos)	P value
Age (yrs)				
≤ 60	63	0.02	22	0.40
> 60	21		20	
Histology		< 0.01		0.65
Angioimmunoblastic	37		37	
ALCL	NR		NR	
Sezary syndrome	10		6	
Peripheral T-cell	24		22	
Other	21		21	
Stage		0.03		0.39
Extranodal status				
0	56	0.01	45	0.10
1	24		18	
≥ 2	15		13	
Performance status		< 0.01		< 0.01
0	63		63	
1	32		15	
≥ 2	7		5	
Hemoglobin level		0.02		0.10
≤ 10 g/dL	16		13	
> 10 g/dL	56		22	
β-2M level		0.01		0.02
≤ 2.0 mg/L	63		45	
> 2.0 mg/L	22		18	
LDH level		0.03		0.04
Normal	51		27	
> Normal	16		12	
Bulk		0.41		0.03
< 7 cm	45		24	
≥ 7 cm	13		8	

ALCL: anaplastic large cell lymphoma; OS: overall survival; T-NHL: T-cell non-Hodgkin lymphoma; β-2M: β-2-microglobulin; LDH: lactate dehydrogenase.

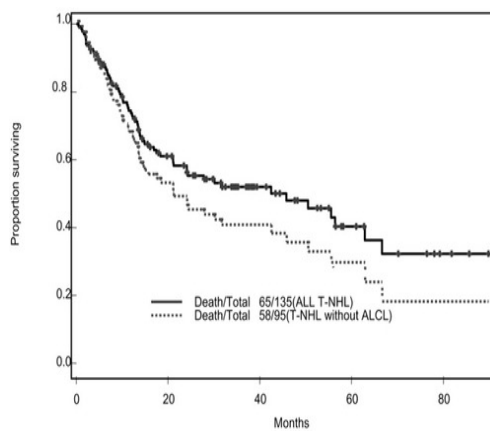
ALCL dışı T-NHL'de sağkalım için bağımsız prognostik faktörler;

- ECOG performans durumu ≥ 2,
- B2-MG düzeyi > 2 mg/L,
- normalden yüksek LDH,
- ≥ 7 cm hacimli hastalık
- yüksek IPI ve tümör skoru olarak bildirilmiş.

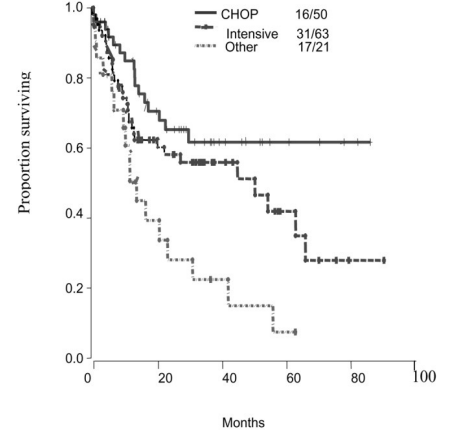


ALCL dışı T-NHL hastalarının tedavi grubuna göre sınıflandırılmış genel sağ kalımı:
CHOP, intensive tedaviler ve diğer tedaviler.

XRT: radyoterapi.



T-NHL hastalarının ve ALCL dışı T-NHL hastalarının tümünde genel sağ kalım: Çalışmanın takip süresinin sonunda, T-NHL'li 135 hastanın 65'i ve ALCL'siz T-NHL'li 95 hastanın 58'i ölmüştü.



T-NHL hastalarının tedavi grubuna göre sınıflandırılmış genel sağ kalımı: CHOP, intensive tedaviler ve diğer tedaviler.

CHOP ile tedavi edilen 50 hastanın 16'sı, yoğun rejimlerle tedavi edilen 63 hastanın 31'i ve diğer rejimlerle tedavi edilen 21 hastanın 17'si çalışma takip süresinin sonunda ölmüştü.

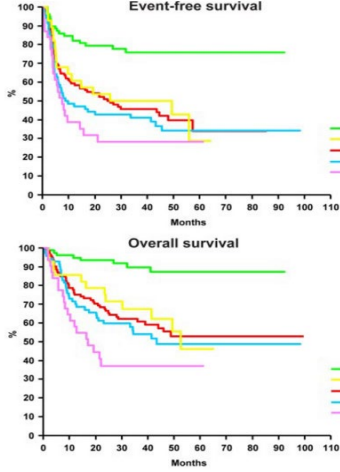
- Mevcut çalışma verilerinde; intensive tedavi, CHOP tedavisinden **üstün saptanmamış**
- T-NHL'li hastalar için yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesi gerekliliği önerilmiş.

Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group

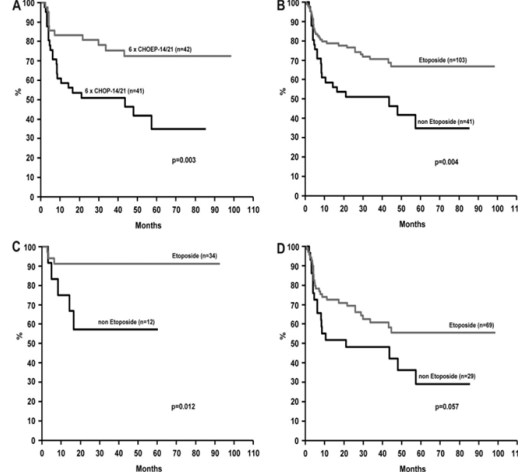
Norbert Schmitz,¹ Lorenz Trümper,² Marita Ziepert,³ Maike Nickelsen,¹ Anthony D. Ho,⁴ Bernd Metzner,⁵ Norma Peter,⁶ Markus Loeffler,³ Andreas Rosenwald,⁷ and Michael Pfreundschuh⁸

LDH ≤ normal, ≤ 60 yaşındaki hastalar için, etoposid 3 yıllık EFS'yi olumlu etkilemiş: %75,4'e karşı %51,0, P = .003.

> 60 yaşındaki hastalarda her 3 haftada bir uygulanan 6 kür CHOP standart tedavi olmaya devam etmektedir.



Histolojik alt tipe göre 3 yıllık EFS ve OS sırasıyla: ALK-pozitif ALCL'de: %75.8 ve %89.8; AITL'de %50 ve %67.5; ALK-neg ALCL'de: %45.7 ve %62.1; PTCL-NOS'de %41.1 ve %53.9



18-60 yaş, LDH ≤ UNV hastaların olaysız sağ kalımı:
*A) NHL-B1 çalışmasında tedavi edilen hastalar.
*B) NHL-B1 veya HI-CHOP faz II/III çalışmalarında tedavi edilen hastalar.
CHOP alan ve almayan hastalar karşılaştırılır.
*C ve D) ALK pozitif (C) ve diğer majör alt tiplere sahip (D) hastalar için EFS'yi gösterir.

Alman high-grade NHL grubu, çalışmalarındaki 289 PTCL hastasının tedavilerinin retrospektif analizinde, CHOP ile CHOEP karşılaştırılmış:

Table 3. Event-free and overall survival for all patients (n = 320) and patients without ALK-positive ALCL (n = 242) according to IPI factors (Cox modeling)

	RR	EFS 95% CI	P	RR	OS 95% CI	P
All						
Age > 60 y	1.8	(1.32,5)	< .001	2.2	(1.53,3)	< .001
LDH > UNV	1.6	(1.12,3)	.008	2.1	(1.43,3)	.001
ECOG > 1	1.6	(1.12,4)	.018	1.5	(0.92,3)	.098
Stage III/IV	1.1	(0.81,6)	.488	1.2	(0.81,8)	.407
Extranodal disease						
> 1	1.6	(1.12,4)	.011	1.1	(0.71,7)	.736
Without ALK+						
Age > 60 y	1.5	(1.12,2)	.016	1.7	(1.22,5)	.007
LDH > UNV	1.5	(1.02,2)	.041	1.8	(1.22,8)	.008
ECOG > 1	1.6	(1.02,4)	.040	1.5	(1.02,4)	.076
Stage III/IV	1.3	(0.91,9)	.206	1.3	(0.82,1)	.218
Extranodal disease						
> 1	1.7	(1.12,5)	.010	1.1	(0.71,8)	.0

- IPI faktörlerine göre; tüm hastaların (n = 320) ve ALK pozitif olmayan hastaların (n = 242) olaysız ve genel sağ kalım oranları

Blood. 2010;116(18):3418-3425

LETTERS TO THE EDITOR

Phase II trial of dose-adjusted EPOCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma

Kieron Dunleavy, Stefania Pittaluga, Margaret Shovin, Mark Roschewski, Catherine Lai, Seth M. Steinberg, Elaine S. Jaffe, Wyndham H. Wilson

Vol. 101 No. 1 (2016): January, 2016 <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.131151>

- ALK+ (n=15) ve ALK- (n=9), ALCL'li 24 hastada DA-EPOCH değerlendirilmiş

- Hastaların özellikleri iki grupta benzer.

- 14 yıllık takipte: ALK+ ve ALK- ALCL'de; EFS sırasıyla %72 ve %62,5 (P=0,54) ve OS sırasıyla %78 ve %87,5 (P=0,83).

- DA-EPOCH, ALK durumundan bağımsız olarak, sALCL'de olumlu olarak bildirilmiş.

- Ancak hasta sayısı az bir çalışma

Table 1. Patients' characteristics.

Characteristics	All patients (n=24)	ALK + ALCL (n=15)	ALK - ALCL (n=9)
Median age (range)	38 (19-68)	36 (19-68)	43 (27-60)
Male sex	16 (67%)	9 (60%)	7 (78%)
Stage III or IV	18 (75%)	12 (80%)	6 (67%)
Elevated LDH	12 (50%)	8 (53%)	4 (44%)
Extranodal sites	13 (54%)	8 (53%)	5 (56%)
Bone/bone marrow	6 (25%)	3 (20%)	3 (33%)
Lung	5 (21%)	3 (20%)	2 (22%)
Bowel	3 (12%)	2 (13%)	1 (11%)
IPI ≥ 2	14 (58%)	10 (67%)	5 (56%)

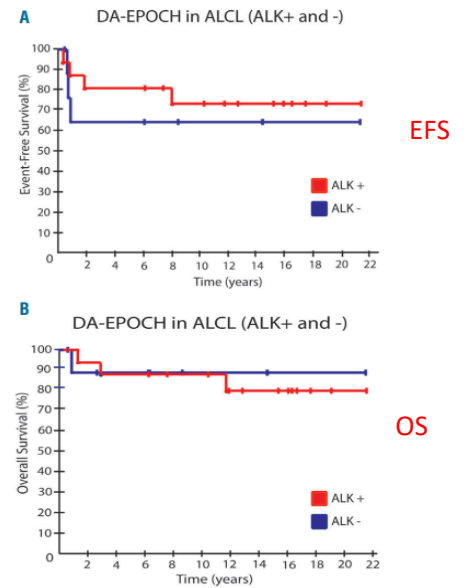


Figure 1. Outcome of 24 patients (15 ALK positive and 9 ALK negative) following DA-EPOCH. (A) Event-free survival (EFS) of ALK positive versus ALK negative patients. (B) Overall survival of ALK positive versus negative cases.

The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study

CHOP / CHOEP

- Sistemik ALK+ ALCL'li** hastalardan oluşan popülasyona dayalı iki uluslu bir kohortta **sağ kalım sonuçları ve risk faktörlerini analiz edilmiş**: Danimarka, İsveç. 122 erişkin hasta. Ortalama yaş:40
- 5 yıllık genel OS ve PFS sırasıyla %78 ve %64'tü.
- Yaş, ve kemik iliği tutulumu**, daha kötü PFS ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuş.
- CHOP+etoposid**; 41-65 yaş aralığındaki hastalarda genel sağ kalımın iyileşmesinde önemli saptanmış.

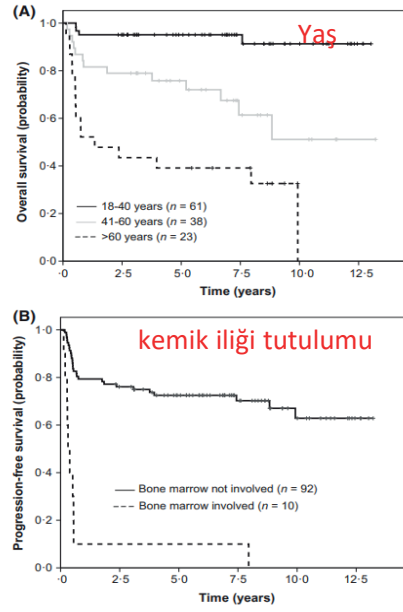


Fig 2. (A) Overall survival in ALK+ ALCL patients according to age group. (B) Progression-free survival in relation to bone marrow involvement in ALK+ ALCL patients.

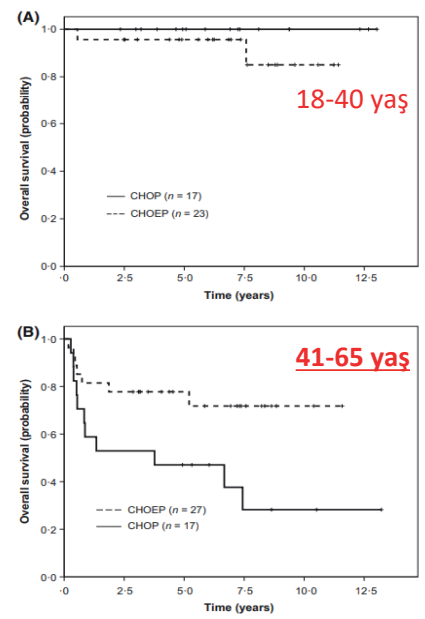


Fig 3. Comparison of overall survival in ALK+ ALCL patients aged (A) 18-40 years and (B) 41-65 years receiving CHOP and CHOEP treatment. CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; CHOEP, CHOP + etoposide.

H. Cederleuf et al. 2017 John Wiley & Sons Ltd, British Journal of Haematology.

PTCL'nin ilk sıra tedavisinde DA-EPOCH kemoterapisi: çok merkezli, bir faz II çalışma

Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707

Yoshinobu Maeda,¹ Hisakazu Nishimori,² Isao Yoshida,² Yasushi Hiramatsu,³ Masatoshi Uno,⁴ Yasufumi Masaki,⁵ Kazutaka Sunami,⁶ Taro Masunari,⁷ Yuichiro Nawa,⁸ Hiromichi Yamane,⁹ Hiroshi Gomyo,¹⁰ Tsutomu Takahashi,¹¹ Tomofumi Yano,¹² Keitaro Matsuo,¹³ Koichi Onshima,¹⁴ Shigeko Nakamura,¹⁵ Tadashi Yoshino¹⁶ and Mitsune Tanimoto¹⁷



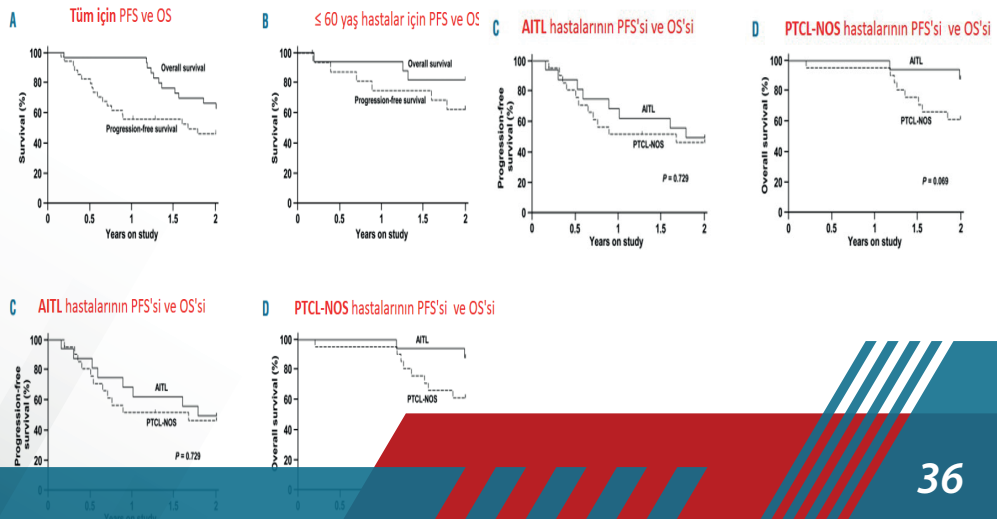
Haematologica 2017
Volume 102(12):2097-2103

Characteristic	n (%)	% PFS at 2 years	P	% OS at 2 years	P
Total patients	41 (100)	53.3		73.2	
Sex					
Male	21 (51.2)	33.8		61.9	
Female	20 (48.8)	73.3	0.014	85.0	0.003
Median age, y (range)					
≤ 60	17 (41.5)	62.5		82.4	
> 60	24 (58.5)	47.1	0.254	66.7	0.322
Performance status					
ECOG 0 to 1	35 (85.4)	55.3		74.3	
ECOG 2	6 (14.6)	40.0	0.527	66.7	0.676
B symptoms					
No	20 (48.8)	57.9		85.0	
Yes	21 (51.2)	47.4	0.716	61.9	0.109
Clinical stage					
I/II	8 (19.5)	87.5		87.5	
III/IV	33 (80.5)	44.0	0.059	69.7	0.348
LRI level					
Normal	13 (31.7)	75.0		76.9	
Above normal	28 (68.3)	42.9	0.095	71.4	0.708
Extranodal sites					
0 to 1	37 (90.2)	52.0		75.7	
> 2	4 (9.8)	66.7	0.778	50.0	0.161
BM involvement					
No	13 (31.7)	53.3		76.7	
Yes	28 (68.3)	56.3	0.826	70.0	0.600
Soluble IL-2 receptor					
Under median	17 (41.5)	70.1		88.2	
Over median	18 (43.4)	42.4	0.133	61.1	0.061
Pathology					
PTCL-NOS	21 (51.2)	47.1		61.9	
AITL	17 (41.5)	55.2		88.2	
ALK (+) ALCL	2 (4.9)	100.0		50.0	
ALK (-) ALCL	1 (2.4)	100.0	0.029	100.0	0.244
IPI score					
Low (I, 0 to 1)	19 (46.3)	80.0		90.0	
Low-intermediate (I/2)	10 (24.4)	55.6		70.0	
High-intermediate (I/3)	16 (39.0)	33.3		68.8	
High (II, 4 to 5)	5 (12.2)	50.0	0.200	60.0	0.591
II + II	20 (48.8)	68.4		80.0	
III + III	21 (51.2)	37.7	0.049	66.7	0.348
PET group					
Group 1 (I)	5 (12.2)	80.0		100.0	
Group 2 (I)	9 (22.0)	62.5		66.7	
Group 3 (II)	20 (48.8)	43.6		75.0	
Group 4 (II to IV)	7 (17.0)	51.4	0.572	57.1	0.433
Group 1-2	14 (34.1)	69.2		78.6	
Group 3-4	27 (65.9)	44.5	0.211	70.4	0.575
Base escalation					
No	17 (41.5)	55.5		76.5	
Yes	24 (58.5)	51.8	0.740	70.8	0.666

N: number; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; y: years; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LRI: lactate dehydrogenase; BM: bone marrow; PTCL-NOS: peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified; AITL: angioimmunoblastic T-cell lymphoma; ALCL: anaplastic large cell lymphoma; ALK: anaplastic large cell lymphoma; IPI: International Prognostic Index; PET: prognostic index for T-cell lymphoma.

- Genel yanıt ve tam yanıt oranları sırasıyla %78 ve %61.
- 2 yıllık PFS ve OS sırasıyla %53,3 ve %73,2
- ≤ 60 yaş hastalar; yüksek yanıt oranına (genel yanıt %94,1 ve CR %70,6) ve sağkalım oranına (PFS %62,5 ve OS %82,4) sahip.
- En sık görülen ≥ 3 dereceli yan etkiler: nötropeni (%74,5), anemi (%40,8), trombositopeni (%22,0) ve ateşli nötropeni (%9,0)
- Doz ayarlı EPOCH, tolere edilebilir bir toksisite profiliyle yüksek bir yanıt oranına sahip.

DA-EPOCH'un PTCL hastaları için makul bir 1 basamak yaklaşım olduğunu ve sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir.



Daha Yakın tarihli çalışmalarda:

- **PTCL hastalarında, 1. basamak tedavide, *CHOP* veya *CHOEP*'e; anti-CD52 monoklonal antikör (alemtuzumab) veya histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü veya lenalidomid** eklenmesinin, kısmen artan toksisite nedeniyle, **sağkalımı iyileştirmedeğini göstermektedir.**

Leukemia (2021) 35:143–155
https://doi.org/10.1038/s41375-020-0838-5

ARTICLE

Lymphoma

Alemtuzumab plus CHOP versus CHOP in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: the DSHNHL2006-1B/ACT-2 trial

Gerald G. Wulf¹ · Bettina Altmann² · Marita Ziepert² · Francesco D'Amore³ · Gerhard Held⁴ · Richard Greil^{5,6} ·

Br J Haematol. 2023 August ; 202(3): 525–529. doi:10.1111/bjh.18885.

Final Results of a Phase II Study of CHOEP Plus Lenalidomide as Initial Therapy for Patients with Stage II-IV Peripheral T-cell Lymphoma

Robert Stuver¹, Steven M. Horwitz¹, Ranjana H. Advani², Julie M. Vose³, Hun Ju Lee⁴, Neha Mehta-Shah⁵, Jasmine M. Zain⁶, Bradley Haverkos⁷, Mary Jo Lechowicz⁸, Alison J. Moskowitz¹, Luu Q. Pham⁹, Elizabeth Leyden³, Stephen M. Ansell¹⁰, Matthew A. Lunning³

PARTIAL ACCESS | ORIGINAL REPORTS | November 29, 2021

Romidepsin Plus CHOP Versus CHOP in Patients With Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Ro-CHOP Phase III Study (Conducted by LYSA)

Authors: Emmanuel Bachy, MD, PhD, Vincent Camus, MD, PhD, Catherine Thieblemont, MD, PhD, David Sibon, MD, PhD, René-Olivier Casanovas, MD, Loïc Ysebaert, MD, PhD, Gandhi Damaj, MD, PhD, ... SHOW ALL ... and Richard Delarue, MD

PUBLICATION: Journal of Clinical Oncology • Volume 40, Number 3 • https://doi.org/10.1200/JCO.21.01815

CLINICAL TRIAL UPDATES | February 16, 2024

Romidepsin Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Ro-CHOP Trial

Authors: Vincent Camus, MD, PhD, Catherine Thieblemont, MD, PhD, Philippe Gaulard, MD, PhD, Morgane Cheminart, MD, PhD, René-Olivier Casanovas, MD, Loïc Ysebaert, MD, PhD, Gandhi Laurent Damaj, MD, PhD, ... SHOW ALL ... and Emmanuel Bachy, MD, PhD

PUBLICATION: Journal of Clinical Oncology • Volume 42, Number 14 • https://doi.org/10.1200/JCO.23.01687

ARTICLE OPEN

Romidepsin-CHOEP followed by high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation in untreated Peripheral T-Cell Lymphoma: results of the PTCL13 phase Ib/II study

Annalisa Chiappella^{1,2}, Anna Dodero¹, Andrea Evangelista², Alessandro Re³, Lorella Orsucci⁴, Sara Veronica Usai⁵, Claudia Castellino⁶, Vittorio Stefoni⁷, Antonio Pinto⁸, Manuela Zanni⁹, Rosanna Ciancia¹⁰, Chiara Ghiggi¹¹, Francesca Gaia Rossi¹², Annalisa Arcari¹³, Fiorella Barucci¹⁴, Vittorio Ruggieri¹⁵, Leonardo Fienghi¹⁶, Melania Celli¹⁷, Stefano Volpetti¹⁸, Fabio Benedetti¹⁹, Filippo Ballerini²⁰, Gerardo Musuraca²¹, Riccardo Bruna²², Caterina Patti²³, Francesco Leonardi²⁴, Luca Arcani²⁵, Massimo Magagnoli²⁶, Federica Cavallo²⁷, Anita Bernama²⁸, Alessandra Tucci²⁹, Carla Boccini³⁰, Giovannino Ciccone³¹, Cristiana Carriti³², Stefano Aldo Pileri³³ and Paolo Corradini³⁴

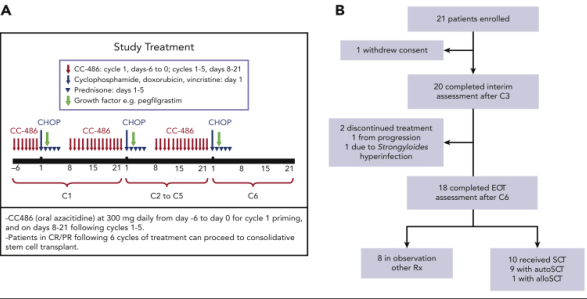
© The Author(s) 2023

PTCL'de first-line tedavi olarak oral AZA (CC-486) + CHOP değerlendirilmiş.

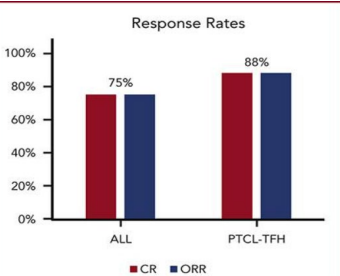
Blood. 2023 May 4; 141(18): 2194–2205.
Published online 2023 Feb 18. doi: 10.1182/blood.2022018254
PMCID: PMC10366556
PMID: 36796016

Multicenter phase 2 study of oral azacitidine (CC-486) plus CHOP as initial treatment for PTCL

Jia Ruan,^{1,*} Allison Moskowitz,² Neha Mehta-Shah,³ Lubomir Sokol,⁴ Zhengming Chen,¹ Nikita Kotlov,⁵ Grigori Nos,⁵



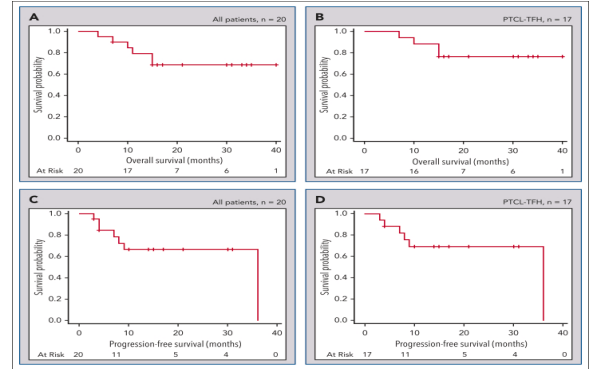
17 hasta (%81) PTCL-TFH (özellikle AITL);
3 hastada PTCL-NOS;
1 hastada ATLL olup;
4 hastada (%19) en az %10 CD30 ekspresyonu varmış.



CR: 20 hastada %75; PTCL-TFH'de %88,2 (n = 17).

- *TET2* mutasyonları olumlu CR, PFS ve OS ile ilişkiliyken;
DNMT3A mutasyonları olumsuz PFS ile ilişkiliymiş.
- AZA uygulamasının; apoptozis ve inflamasyonla ilgili genlerin upregulasyonu yoluyla tümör mikroçevresinin yeniden programlanmasına katkıda bulunduğu tespit edilmiş.
- DNA metilasyonu önemli bir değişim göstermemiş.

PTCL-TFH'ler;
anormal DNA metilasyonuna ve kemorezistansa katkıda bulunabilen, *epigenetik düzenleyicileri etkileyen tekrarlayan mutasyonlara* sahiptir.



2 yıllık PFS: Toplamda %65,8 ve PTCL-TFH için %69,2 iken;
2 yıllık OS: Toplamda %68,4 ve PTCL-TFH için %76,1.

PTCL'de first-line tedavisi olarak CHOP'a oral azasitidin eklenmesi; güvenli, iyi tolere edilebilir ve özellikle PTCL-TFH alt tipinde yüksek yanıt oranları sağlayabilir.

Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial

Steven Horwitz, Owen A O'Connor*, Barbara Pro*, Tim Illidge*, Michelle Fanale, Ranjana Advani, Nancy I Bartlett, Jacob Haaber Christensen.

CD30 pozitif periferik T-hücreli lenfomada kemoterapi ile beraber brentuksimab vedotin(ECHELON-2): Global, çift kör, randomize, Faz 3 çalışma (A+CHP / CHOP)

ECHELON-2 Study Design (NCT01777152)

Key Eligibility Criteria

- Age ≥18 years
- CD30-expression (≥10% cells)
- Previously-untreated PTCL:
 - Systemic ALCL (sALCL)* including ALK(+) sALCL with IPI ≥2, ALK(-) sALCL
 - PTCL-NOS, AITL, ATLL, EATL, HSTCL

*targeting 75% (±5%) ALCL per EU regulatory commitment

Stratification Factors

- IPI score (0-1 vs. 2-3 vs. 4-5)
- Histologic subtype (ALK-positive sALCL vs. all other histologies)

N=226

R (1:1)

N=226

A+CHP

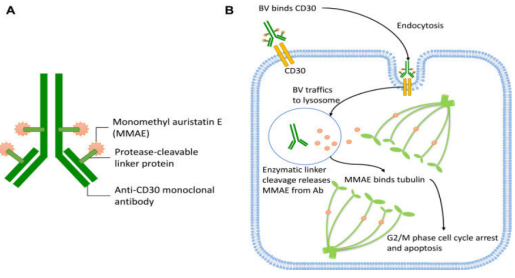
(A) brentuximab vedotin 1.8 mg/kg +
(C) cyclophosphamide 750 mg/m² +
(H) doxorubicin 50 mg/m² +
(P) prednisone 100 mg (Days 1-5)

+ placebo vincristine
Q3W for 6 to 8 cycles

CHOP

(C) cyclophosphamide 750 mg/m² +
(H) doxorubicin 50 mg/m² +
(O) vincristine 1.4 mg/m² +
(P) prednisone 100 mg (Days 1-5)

+ placebo brentuximab vedotin
Q3W for 6 to 8 cycles



Brentuximab vedotin (BV). BV, bir anti-CD30 monoklonal antikor ve mikrotübül bozucu ajan monometil auristatin E'den (MMAE) oluşan bir antikor-ilâç konjugatıdır (A). BV, lenfoma hücrelerinin yüzeyinde ifade edilen CD30'a bağlanır ve endositöz yoluyla içeleştirilir. Sitoplazmik izozomal enzimler, CD30 antikorunu ve MMAE'yi konjuge eden bağlayıcı proteini parçalar. Sitoplazmaya salınan MMAE, mikrotübüllerin sentezini inhibe eder ve lenfoma hücrelerinin apoptoza girmesine yol açar (B).

Per investigator discretion:

GCSF primary prophylaxis, consolidative RT and SCT

EOT
PET

www.thelancet.com Published online December 4, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32984-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32984-2)

Başlangıç Özellikleri

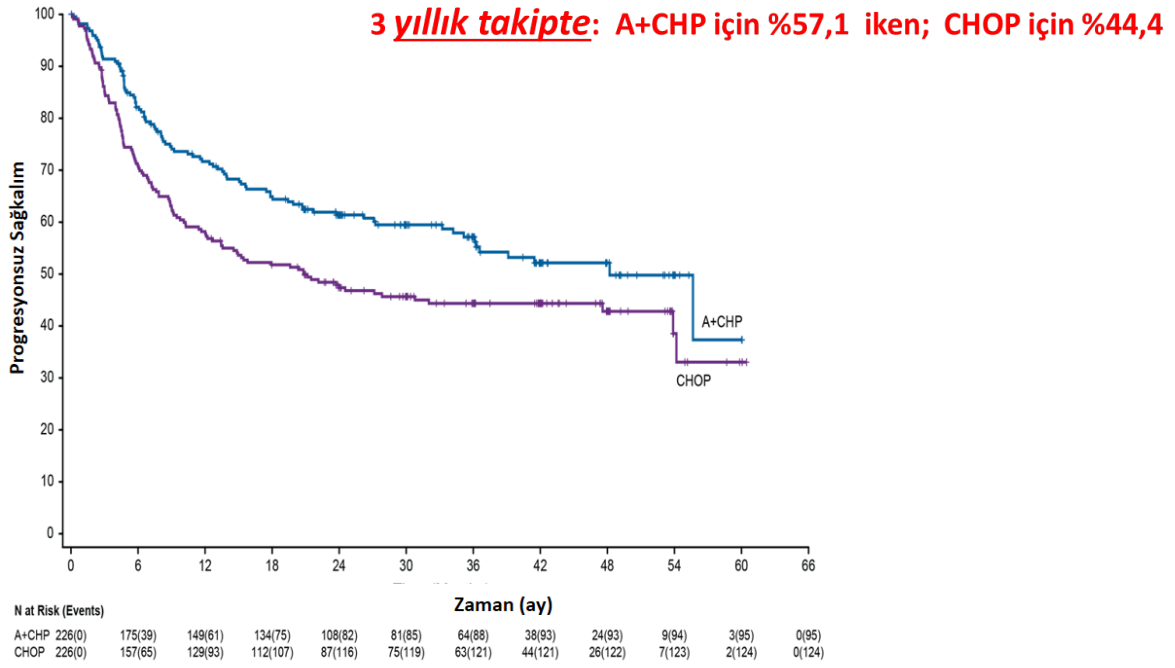
	A+CHP (N=226)	CHOP (N=226)
Erkek, n (%)	133 (59)	151 (67)
Yaş (yıl), ortanca (aralık)	58 (18-85)	58 (18-83)
IPI skoru, n (%)		
0-1	53 (23)	48 (21)
2-3	140 (62)	144 (64)
4-5	33 (15)	34 (15)
Eyre III/IV, n (%)	184 (81)	180 (80)

Çoğu hasta yüksek evre ve IPI skoruna sahip

	A+CHP (N=226)	CHOP (N=226)
Hastalık tanısı, n (%)		
sALCL	162 (72)	154 (68)
ALK+	49 (22)	49 (22)
ALK-	113 (50)	105 (46)
PTCL-NOS	29 (13)	43 (19)
AITL	30 (13)	24 (11)
ATLL	4 (2)	3 (1)
EATL	1 (0)	2 (1)

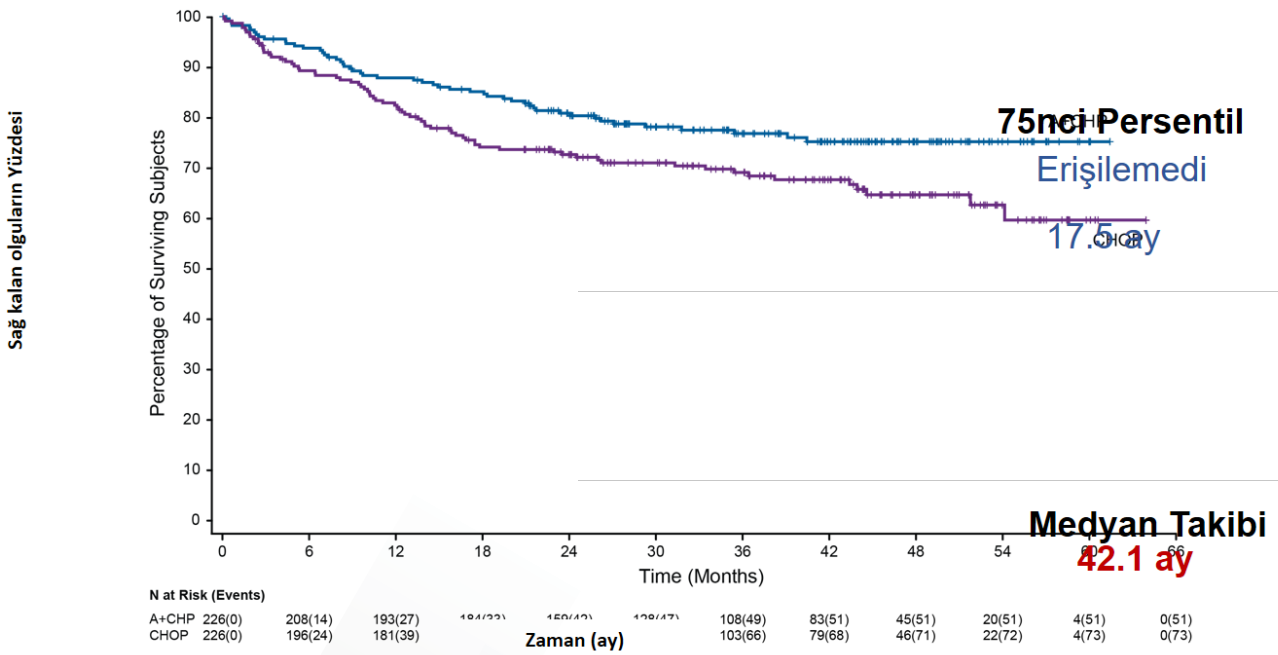
Hastaların çoğu sALCL hastası

Progresyonsuz sağkalım



Genel Sağkalım

3 yıllık takipte: A+CHP ile %76,8 ; CHOP için %69,1



ECHELON-2 / ÖZET

- ECHELON-2, PTCL'de standart bir tedavi olan CHOP'a göre OS avantajı gösteren ilk prospektif çalışmadır.
- CD30+ PTCL'li 452 hastanın dahil edildiği bu ilk basamak tedavi çalışmasında; A+CHP, CHOP'a kıyasla daha üstün PFS ve daha uzun OS göstermiştir.
- A+CHP ile tedavi:
 - PFS olayı riskini %29 oranında azaltmış
 - ölüm riskini %34 oranında düşürmüştü
 - 36 ayda %77 oranında hayatta kalma olasılığı sağlanmış
- Toksisitede önemli bir artış olmamış. A+CHP, CHOP'a kıyasla daha iyi tolere edilmiş.
- Periferik nöropatinin gerileme süresi, A+CHP'da daha uzunmuş (17 hafta / 11.4 hafta).
- Nötropeni, ateşli nötropeni ve nöropati oranları A+CHP ile CHOP arasında benzerdi.

ECHELON-2 çalışmasının sonuçlarına dayanarak:

BV'nin CHP ile kombine kullanımı, FDA tarafından; yeni tanı sALCL veya PTCL-NOS ve AITL dahil olmak üzere diğer CD30 ekspresyonlu alt tiplere ($\geq$ %1 CD30 ekspresyonu) sahip hastalar için 1. basamak tedavi olarak onaylandı.

ECHELON-2 çalışmasının 5 yıllık güncellemesi

Clinical Trial > Ann Oncol. 2022 Mar;33(3):288-298. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.002.
Epub 2021 Dec 16.

The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma

S Horwitz ¹, O A O'Connor ², B Pro ³, L Trümper ⁴, S Iyer ⁵, R Advani ⁶, N L Bartlett ⁷,

- PFS
- OS
- Önceden belirlenmiş alt gruptaki sonuçlar,
- 1. basamak tedaviden sonra brentuksimab vedotin tedavisine yanıt oranları
- Periferik nöropati (PN) çözümü ve iyileşmesi dahil olmak üzere değerlendirilmiş

- Medyan tahmini PFS;

A+CHP için 62,3 ay; CHOP için 23,8 ay

- Tahmini 5 yıllık PFS;

A+CHP için %51,4; CHOP için %43

- **ALCL**'li hastalarda tahmini 5 yıllık PFS:

BV + CHP için %61, CHOP için ise %48'di.

- **AITL**'li hastalarda tahmini 5 yıllık PFS;

A+CHP için %26,6 ve CHOP için %48,1.

- **PTCL-NOS**'lu hastalarda tahmini 5 yıllık PFS A+CHP için %26,5 ve CHOP için %25,7

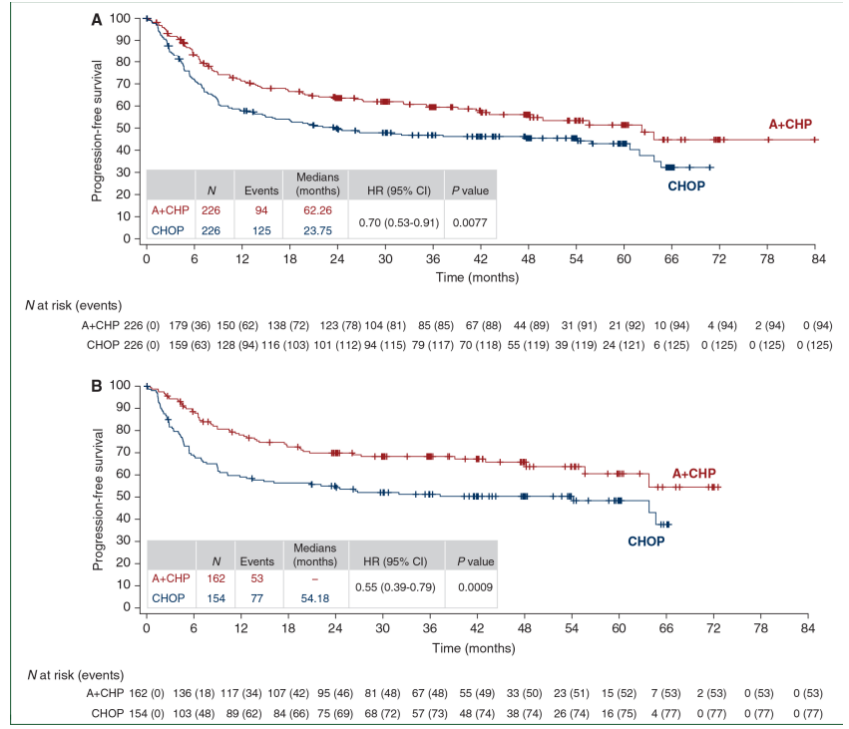
- **Her iki kolda da medyan OS'ye ulaşlamamış:**

- **Grubun tümünde** tahmini 5 yıllık OS oranları: sırasıyla BV+CHP ve CHOP için %70 ve %61.

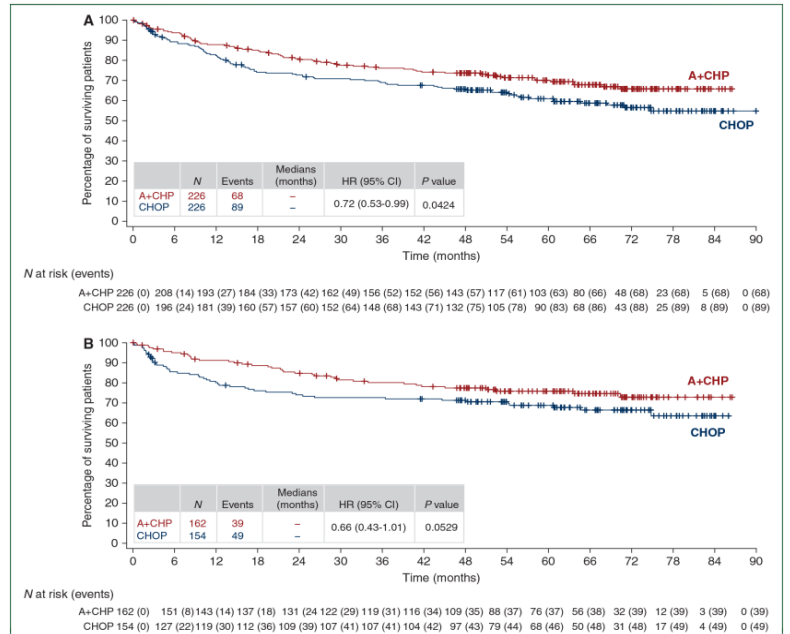
- **ALCL**'li alt grupta tahmini 5 yıllık OS oranları; BV + CHP için %76, CHOP için ise %69'du.

- **AITL**'li hastalarda tahmini 5 yıllık OS: A+CHP için %67,8 ve CHOP için %62,5.

- **PTCL-NOS**'lu hastalarda tahmini 5 yıllık OS: A+CHP için %46 ve CHOP için %36.



Tüm hastalar (A) ve sALCL hastaları (B) da **PFS tahminleri**



Periferik nöropati:

- BV+CHP kolundaki hastaların %72'sinde (84/117); CHOP kolundaki hastaların %78'inde (97/124) iyileşmiş

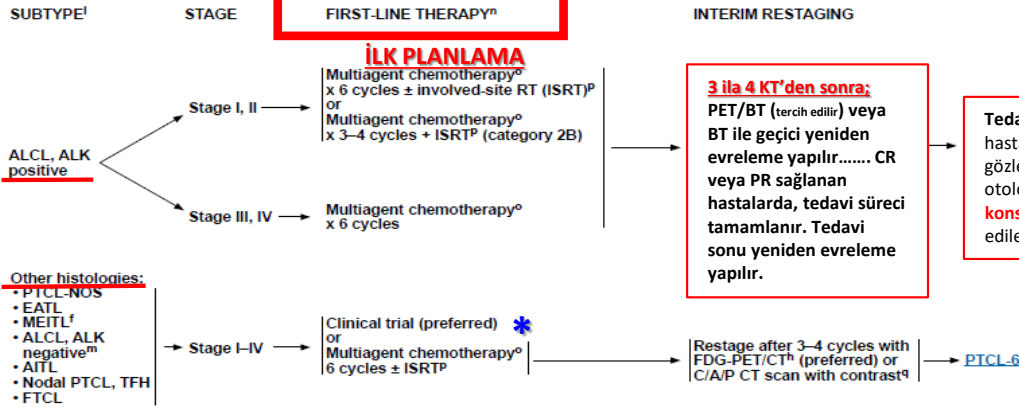
- **A+CHP kolundaki 226 hastanın 29'u (%13)** (19 sALCL, 5 PTCL-NOS ve 5 AITL) ve **CHOP kolundaki 226 hastanın 54'ü (%24)** (39 sALCL, 10 PTCL-NOS, 4 AITL ve 1 EATL), **1 basamak tedaviden sonra progresyon veya nüks yaşadıktan sonra BV ile 2. basamak tedavi almış;**
- **A+CHP kolunda,**
1. basamak A-CHP tedavisinden sonra 2. basamakta BV tedavisi ile;
17 hastada (ORR: %59) CR (N = 11) veya PR (N = 6) sağlanmış (17/29).
- **CHOP kolunda,**
1. basamak CHOP tedavisinden sonra 2. basamakta BV tedavisi ile;
27 hastada (ORR: %50) CR (N=16) veya PR (N:11) sağlanmış (27/54)

Table 1. Response to first brentuximab vedotin treatment after frontline therapy

	Overall	sALCL	PTCL-NOS	AITL	EATL
A+CHP					
N	29	19	5	5	0
Objective response rate, n (%)	17 (59)	12 (63)	3 (60)	2 (40)	NA
Complete remission, n (%) ^a	11 (38)	8 (42)	2 (40)	1 (20)	NA
Partial remission, n (%) ^a	6 (21)	4 (21)	1 (20)	1 (20)	NA
CHOP					
N	54	39	10	4	1
Objective response rate, n (%)	27 (50)	23 (59)	3 (30)	1 (25)	0 (0)
Complete remission, n (%) ^a	16 (30)	12 (31)	3 (30)	1 (25)	0
Partial remission, n (%) ^a	11 (20)	11 (28)	0	0	0

A+CHP, brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone; AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; EATL, enteropathy-associated T-cell lymphoma; NA, not applicable; PTCL-NOS, peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified; sALCL, systemic anaplastic large cell lymphoma.

^a Responses were assessed by investigators based on Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.¹⁷ Responses are mutually exclusive.



¹ MEITL has only recently been separated as its own entity and optimal treatment has not been defined.

² Patients with T-cell lymphomas often have extranodal disease, which may be inadequately imaged by CT. PET scan is preferred.

³ For selected patients, palliative therapy for symptom management may be considered. See PTCL-B 2 of 8 for palliative treatment options.

⁴ ALCL, ALK-negative with a *DUSP22* rearrangement has been variably associated with a prognosis more similar to ALK-positive disease and treatment according to the ALCL, ALK-positive algorithm may be considered for ALK-negative ALCL with *DUSP22* rearrangement (Parrilla Castellar ER, et al. Blood 2014;124:1473–1480; Pedersen MB, et al. Blood 2017;130:554–557; Haggood G, et al. Br J Haematol 2019;186:e28–e31).

⁵ Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (TLS) (TCLYM-B).

⁶ Suggested Treatment Regimens (PTCL-B).

⁷ Principles of Radiation Therapy (TCLYM-D).

⁸ Other baseline imaging studies relevant for response assessment should be repeated as well.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

- **BV+CHP:** ALCL veya diğer CD30+ histolojilere sahip hastalar için; 1. basamak tedavidir
- **CHOP, CHOEP, doz ayarlı EPOCH veya hiper-CVAD,** çoklu ajan kemoterapisi için diğer seçenekler olarak dahil edilmiştir.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS ^{a,b}	
ALCL ^d	FIRST-LINE THERAPY ²
Preferred regimen	Brentuximab vedotin + CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone)* (category 1)
Other recommended regimens	CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) CHOEP ^f (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, and prednisone) Dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin)
Other histologies (PTCL-NOS; EATL; MEITL ⁶ ; AITL; nodal PTCL, TFH; and FTCL)	Preferred regimens (alphabetical order) Brentuximab vedotin + CHP for CD30+ histologies ^{a,h} CHOEP ^f CHOP Dose-adjusted EPOCH Other recommended regimens (alphabetical order) CHOP followed by IVE (ifosfamide, etoposide, and epirubicin) alternating with intermediate-dose methotrexate (Newcastle Regimen; studied only in patients with EATL) HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone) alternating with high-dose methotrexate and cytarabine (category 3)
FIRST-LINE CONSOLIDATION	
Consider consolidation with autologous HCT	

- DUSP22 rearanjmanı (iyi prognoz) saptanan ALK-neg hastalar; ALK pozitif algoritmasına göre tedavi edilebilir.
- **ECHELON-2 çalışmasında:**
ALCL dışı histolojilerde; CD30 ekspresyon düzeyi, yanıtla ilişkili bulunmamış.
BV ile yanıt; ‘çok düşük veya hiç CD30 ekspresyonu olmayan hastalar dahil olmak üzere’, tüm CD30 ekspresyon seviyelerine sahip hastalarda gözlemlenmiş.
- **EATL'li hastalarda:** İlk sıra tedavi olarak CHOP'u takiben, IVE (ifosfamid, etoposid ve epirubisin) ile orta doz MTX'ın dönüşümlü uygulanması; sırasıyla 3 ay ve 7 ay medyan PFS ve OS ile sonuçlanmış. Bu hastalar için uygun bir 1. basamak tedavi seçeneği olabilir.

• Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol 2022;33:288-298

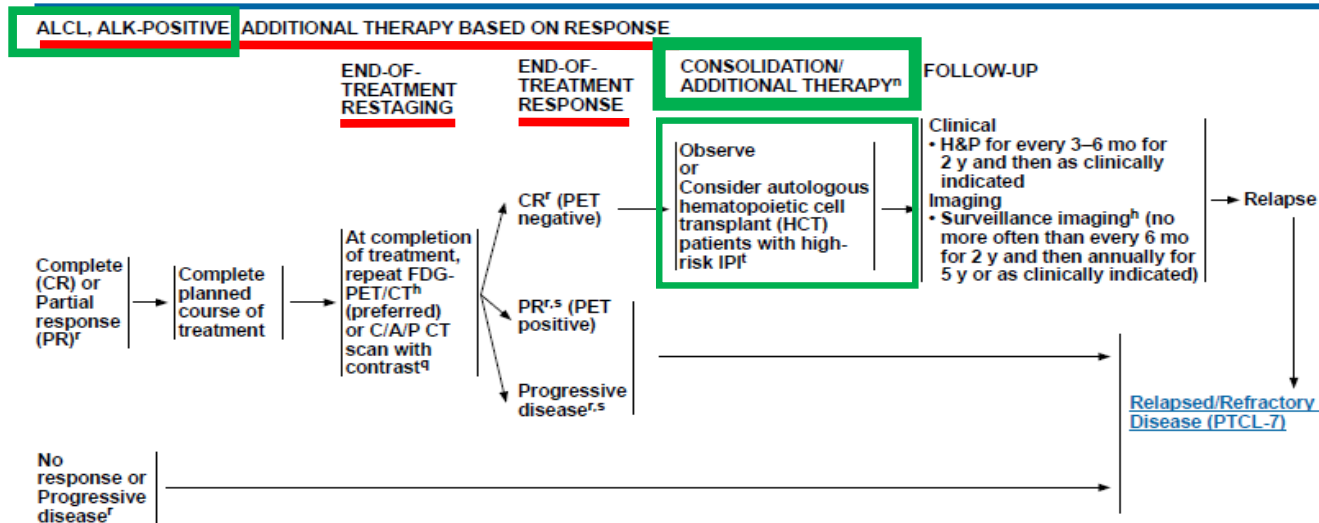
• Jagadeesh D, Horwitz S, Bartlett NL, et al. Response to Brentuximab Vedotin by CD30 Expression in Non-Hodgkin Lymphoma. Oncologist 2022;27:864-873.

Yanıt Değerlendirmesi ve Ek Terapi

- Yanıt değerlendirilmesinde PET-CT altın standarttır.
- İlk değerlendirmede yanıt alınamayan yada ilerleyen hastalığı olanlarda, R/R hastalık hastalık tedavisi uygulanır.
- ALK+ ALCL dışındaki tüm alt tiplere sahip tüm hastalar için:
1. basamak **konsolidasyon** düşünülmelidir.
- ALK+ ALCL hastalarda; sadece yüksek riskli IPI skoru olan hastalarda **konsolidasyon** düşünülmelidir.
- 1-2 bölgeyle sınırlı lokalize alanlar; otolog HCT'den önce veya sonra RT ile tedavi edilebilir.
- Tedavi sonunda PR değerlendirilen hastalarda (kalıcı veya yeni PET pozitif lezyonlar);
- ek tedaviden önce tekrar biyopsi düşünülmelidir (özellikle AITL'li hastalar için, çünkü bazen eş zamanlı DLBCL ile birlikte görülebilir).

Mehta-Shah N, Ito K, Bartlett N, et al. Baseline and interim functional imaging with PET effectively risk stratifies patients with peripheral T-cell lymphoma. Blood Adv 2019;3:187-197.
Schmitz C, Bekoski J, Müller SP, et al. Baseline and interim PET-based outcome prediction in peripheral T-cell lymphoma: A subgroup analysis of the PETAL trial. Hematol Oncol 2020;35:244-256.
Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. Eur J Nucl Med Imaging 2010;37:1824-1833.
Meignan M, Gallamini A, Hailou C, Pollack A. Report on the second international workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. Leuk Lymphoma 2010;51:2171-2180.
Meignan M, Gallamini A, Hailou E, et al. Report on the third international workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. Leuk Lymphoma 2012;53:1876-1881.

Pellegrini C, Argenti L, Broccoli A, et al. Prognostic value of interim positron emission tomography in patients with peripheral T-cell lymphoma. Oncologist 2014;19:746-750.
El-Galaly TC, Pedersen MB, Hutchings M, et al. Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphoma: A review of 124 patients. Am J Hematol 2015;90:975-980.
Horwitz S, Coiffier B, Peto T, et al. Utility of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for prognosis and response assessments in a phase 2 study of romidepsin in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol 2015;26:774-779.
Tomita N, Hattori Y, Fujisawa S, et al. Post-therapy [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting outcome in patients with peripheral T-cell lymphoma. Ann Hematol 2015;94:431-436.
Cottreux AS, El-Galaly TC, Becker S, et al. Predictive value of PET response combined with baseline metabolic tumor volume in peripheral T-cell lymphoma patients. J Nucl Med 2017;58:593-595.



^h Patients with T-cell lymphomas often have extranodal disease, which may be inadequately imaged by CT. PET scan is preferred.

ⁿ Consider prophylaxis for TLS (TCLYM-B).

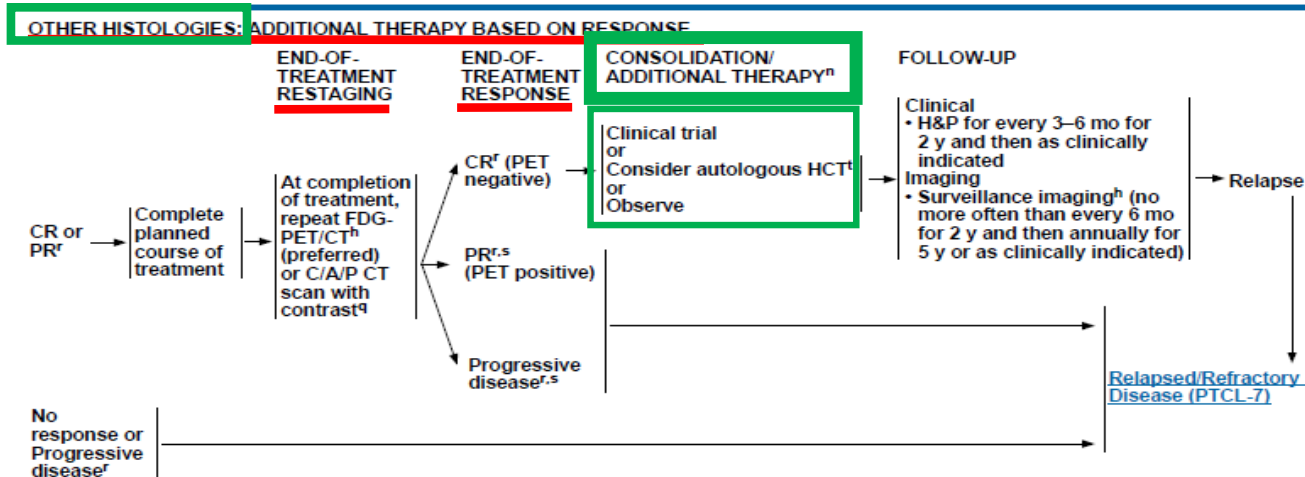
^q Other baseline imaging studies relevant for response assessment should be repeated as well.

^r Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (TCLYM-C).

^s Repeat biopsy should be considered (strongly consider for AITL since it may occasionally present with concurrent DLBCL) for persistent or new PET-positive lesions prior to additional therapy.

^t Localized areas can be irradiated before or after autologous HCT. See Principles of Radiation Therapy (TCLYM-D).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.



^h Patients with T-cell lymphomas often have extranodal disease, which may be inadequately imaged by CT. PET scan is preferred.

ⁿ Consider prophylaxis for TLS (TCLYM-B).

^q Other baseline imaging studies relevant for response assessment should be repeated as well.

^r Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (TCLYM-C).

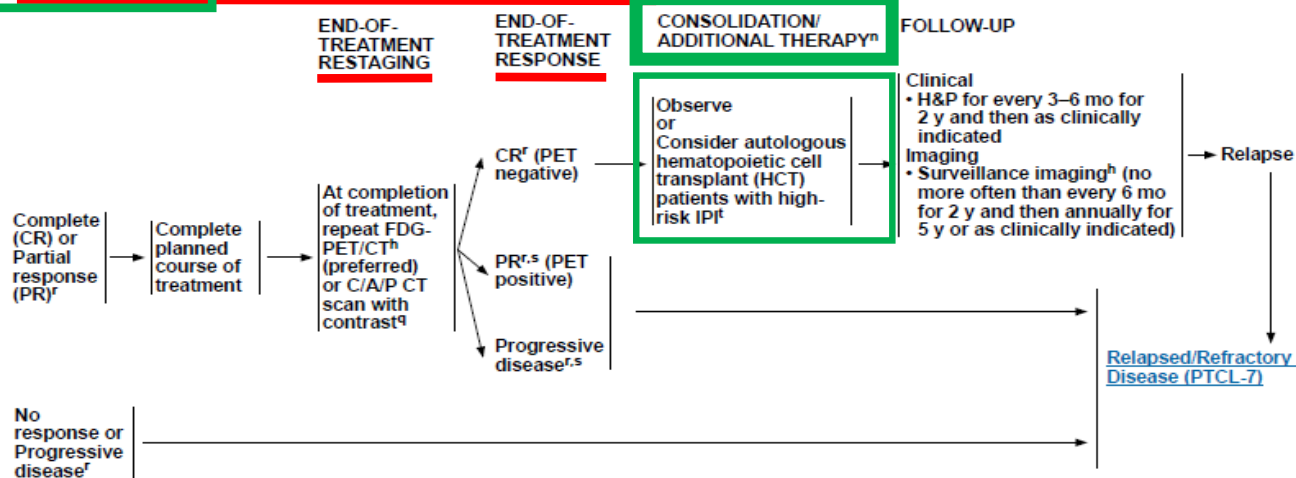
^s Repeat biopsy should be considered (strongly consider for AITL since it may occasionally present with concurrent DLBCL) for persistent or new PET-positive lesions prior to additional therapy.

^t Localized areas can be irradiated before or after autologous HCT. See Principles of Radiation Therapy (TCLYM-D).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

ALCL, ALK-POSITIVE

ADDITIONAL THERAPY BASED ON RESPONSE



^h Patients with T-cell lymphomas often have extranodal disease, which may be inadequately imaged by CT. PET scan is preferred.

ⁿ Consider prophylaxis for TLS (TCLYM-B).

^q Other baseline imaging studies relevant for response assessment should be repeated as well.

^r Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (TCLYM-C).

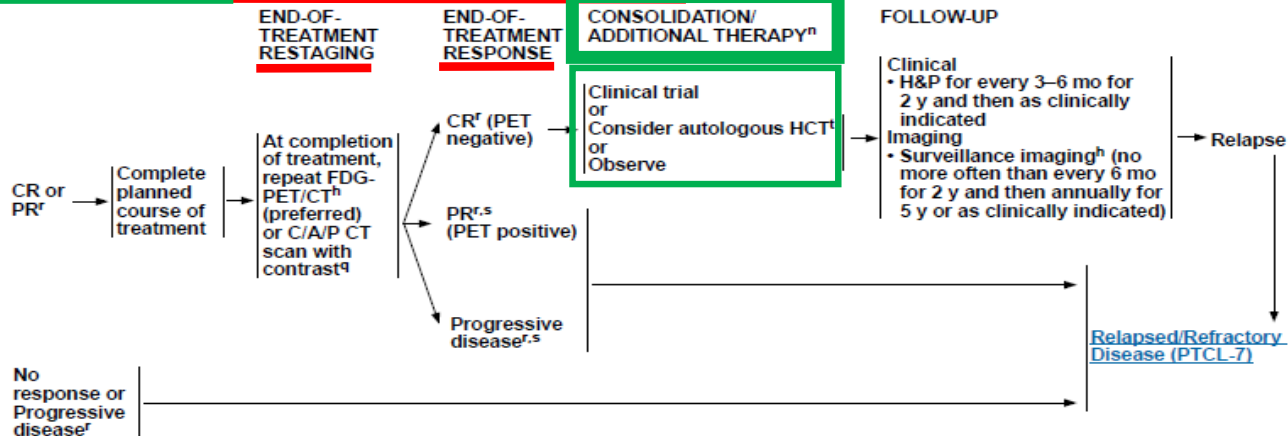
^s Repeat biopsy should be considered (strongly consider for AITL since it may occasionally present with concurrent DLBCL) for persistent or new PET-positive lesions prior to additional therapy.

^t Localized areas can be irradiated before or after autologous HCT. See Principles of Radiation Therapy (TCLYM-D).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

OTHER HISTOLOGIES:

ADDITIONAL THERAPY BASED ON RESPONSE



^h Patients with T-cell lymphomas often have extranodal disease, which may be inadequately imaged by CT. PET scan is preferred.

ⁿ Consider prophylaxis for TLS (TCLYM-B).

^q Other baseline imaging studies relevant for response assessment should be repeated as well.

^r Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (TCLYM-C).

^s Repeat biopsy should be considered (strongly consider for AITL since it may occasionally present with concurrent DLBCL) for persistent or new PET-positive lesions prior to additional therapy.

^t Localized areas can be irradiated before or after autologous HCT. See Principles of Radiation Therapy (TCLYM-D).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Birinci Basamak Konsolidasyon Terapisi

- Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler olmamasına rağmen, mevcut kanıtlar; indüksiyon tedavisine yanıt veren hastalarda, yüksek bir nüks oranıyla ilişkili olmasına rağmen, otolog HCT'nin, makul bir konsolidasyon tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Working Group [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 503. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/118/21/503>.

• Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing L-asparaginase. Blood 2017;129:2437-2442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188133>.

• Li X, Cheng Y, Zhang M, et al. Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma. J Hematol Oncol 2018;11:15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29386072>.

• Chan TSY, Li J, Loong F, et al. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety. Ann Hematol 2018;97:193-196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28879531>.

• Lim SH, Hong JY, Lim ST, et al. Beyond first-line

• non-anthracycline-based chemotherapy for extranodal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome and current perspectives on salvage therapy for patients after first relapse and progression of disease. Ann Oncol 2017;28:2199-2205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28911074>.

• Wang JJ, Dong M, He XH, et al. GDP (gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin) is highly effective and well-tolerated for newly diagnosed stage IV and relapsed/refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2787. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26871836>.

• Kim HK, Moon SM, Moon JH, et al. Complete remission in

• CD30-positive refractory extranodal NK/T-cell lymphoma with brentuximab vedotin. Blood Res 2015;50:254-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770954>.

• Poon LM, Kwong YL. Complete remission of refractory disseminated NK/T cell lymphoma with brentuximab vedotin and bendamustine. Ann Hematol 2016;95:847-849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26931114>.

• Liu YC, Lin TA, Wang HY, et al. Pralatrexate as a bridge to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with advanced-stage extranodal nasal-type natural killer/T cell lymphoma refractory to first-line chemotherapy: a case report. J Med Case Rep 2020;14:43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32183896>.

• Feng Y, Rao H, Lei Y, et al. CD30 expression in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type among 622 cases of mature T-cell and natural killer-cell lymphoma at a single institution in South China. Chin J Cancer 2017;36:43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28486951>.

RELAPS / REFRAKTER Hastaların Tedavisi

- R/R hastalıkta **ilk sıra tedavi için, klinik bir araştırmaya katılım kesinlikle ilk tercihtir.**
- **Nakil adayı olan hastalarda:** CR veya PR sağlanınca, otolog veya allojenik KİT ile konsolidasyonun ardından; 2. basamak sistemik tedavi önerilir.
- **Allojenik KİT;** mümkünse R/R hastalığı olan hastaların çoğunluğu için düşünülmelidir.
- **Otolog KİT;** özellikle ALCL'li hastalar ve kemosensitif relapse hastalığı olan diğer alt tiplere sahip seçilmiş hastalar için uygun bir seçenek olabilir.
- 1-2 bölgeyle sınırlı lokalize relapsta, otolog KİT'den önce veya sonra **RT** uygulanabilir.
- **Nakil adayı olmayan hastalar,** 2. basamak sistemik tedavi veya palyatif RT ile tedavi edilmelidir.

Karadağ A, Döğül A, Akın K, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for extranodal NK/T-cell lymphoma. J Hematol 2018;182:916-920.

Philippe Waller, L. Caceres, L. J. et al. Outcome after hematopoietic stem cell transplantation in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma. J Hematol 2018;182:916-920.

Suzuki K, Saito T, Nakamura K, et al. Aggressive natural killer cell leukemia involving the testis. J Hematol 2018;182:916-920.

Aggressive NK cell leukemia: Current state of the art. Cancers (Basel) 2015;7:2392.

Chen, B. et al. 2017 negative aggressive NK cell leukemia/lymphoma: a clinical and pathologic study. J Hematol 2017;182:916-920.

Nicolle A, Gargallo-Rojas, P. et al. EBV-negative aggressive NK cell leukemia/lymphoma: Clinical, pathologic, and genetic features. J Hematol 2017;182:916-920.

Duhalde, Kankaran M, Kalkan T, et al. Aggressive natural killer cell leukemia: mutational landscape and drug profiling. Nat Commun 2018;9:1567.

Huang, L, Liu Q, Wang N, et al. Integrated genomic analysis identifies deregulated DNA2/3'5'UTR-APC biosynthesis axis in aggressive NK cell leukemia. Cell Res 2018;28:272-286.

El Hussein S, Patel KP, Feng Y, et al. Genomic and immunophenotypic landscape of aggressive NK cell leukemia. Am J Surg Pathol 2020;44:1235-1243.

Iskender, A. et al. Aggressive natural killer cell leukemia: therapeutic potential of L-asparaginase. Cancer Sci 2012;103:1279-1283.

Geisler, M, Zhou, L, Li, W, et al. Clinicopathologic characterization of aggressive natural killer cell leukemia involving different sites. Am J Surg Pathol 2016;40:836-846.

Jung KS, Cho SH, Kim SJ, et al. L-asparaginase-based regimens followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improve survival in aggressive NK cell leukemia. J Hematol Oncol 2016;9:41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26931114>.

Tang Y, Wang Q, Liu H, et al. Aggressive NK cell leukemia: clinical subtypes, molecular features, and treatment outcomes. Blood Cancer J 2017;7:e60.

Hamadani M, Karadağ A, Döğül A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for aggressive NK cell leukemia. A Case Report. J Hematol 2017;182:916-920.

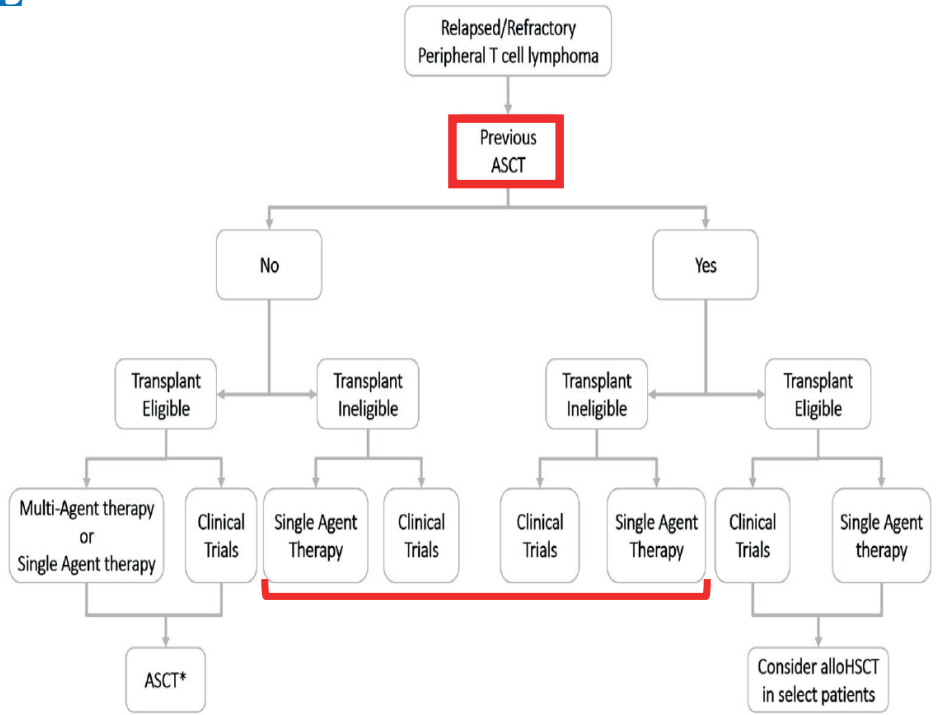
Relaps Refrakter PTCL

- KHN yapılmamış hastalar uygunsa; kurtarma KT sonrası OKHN yapılmalı

- Nakil yapılmayan hastalarda

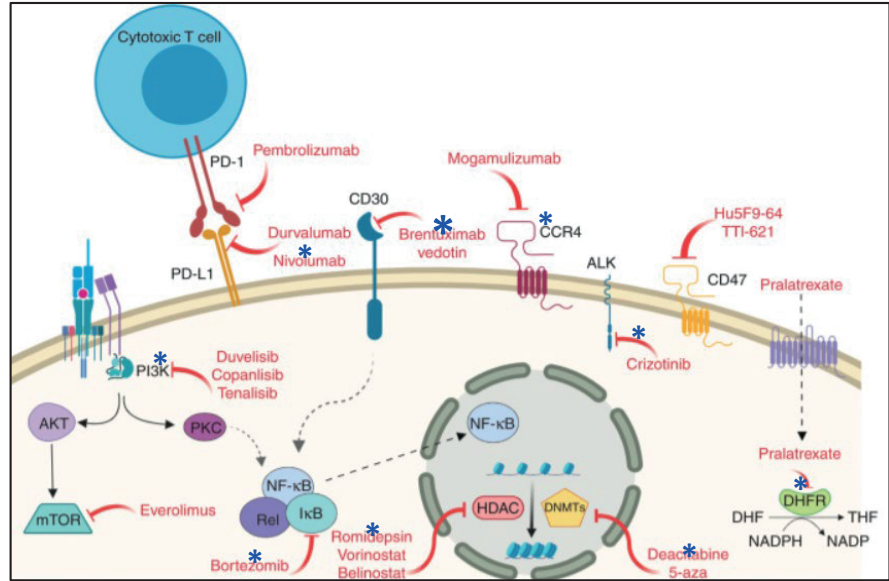
Medyan OS: 6,5 ay

Medyan PFS: 3,7 ay



Relapse veya Refrakter PTCL'de Kemoterapi Seçenekleri

- **Kombine kemoterapiler:**
ICE (Ifosfamid Karboplatin Etoposit)
GEMOX (gemsitabin, oksaliplatin ve dexametazon),
DHAP (deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin),
ESHAP (etoposit, metilprednizolon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin),
Hiper-CVAD (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon)
- **Antikor konjugatları:** Brentuksimab vedotin (CD30+ hastalarda)
- **Anti-CD52 monoklonal antikorları:** Alemtuzumab
- **Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri:** Pralatreksat
- **Anti-CCR4:** Mogalizumab
- **PI3K (Fosfatidilinozitol 3 Kinaz inhibitörü):** Duvelisib
- **IMiD:** Lenalidomid
- **Proteazom inhibitörleri:** Bortezomib
- **JAK inhibitörü:** Ruksolitinib, cerdulinib
- **PD-1 blokörü:** Nivolumab, pembrolizumab
- **Aurora A Kinaz (Serin) tirozin kinaz inh:** Alisertib
- **Histon deasetilaz inhibitörleri (HIDACi):** Romidepsin, Belinostat, chidamid
- **ALK inhibitörleri:** Crizotinib, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib



R/R PTCL'li hastalarda; nakil planlanıyorsa, Kombinasyon Kemoterapi önerilir.

- R/R PTCL'li hastalarda agresif 2. basamak **ICE** ile **KT** ve ardından otolog KİT değerlendirilmiş; 40 hastadan 27'sine (%68) otolog KİT yapılmış.
Medyan PFS, son ICE tedavisinden itibaren 6 ay olmuş; %70'i 1 yıl içinde relapse olmuş.
Relapse olanlarda 3 yıllık PFS oranı, primer refrakter olanlara kıyasla önemli ölçüde daha iyiymiş (%20'ye karşı %6) (P= .0005).
- Gemcitabine, deksametazon ve sisplatin (**GDP**) ve ardından otolog HCT'nin;
R/R PTCL'li hastaların tedavisinde etkili olduğu ve %72 ile %80'lik bir ORR (CR, %47-%48) ile sonuçlandığı gösterilmiştir.
Daha sonra, yüksek doz terapi ve otolog kök hücre kurtarma (HDT/ASCR) ile tedavi edilen hastalar arasında, nakilden sonraki 2 yıllık OS %53 bulunmuş.
Relapse ve refrakter hastalığı olan hastalar arasında sağkalım oranlarında fark saptanmamış (P = .23).
- GDP ile tedaviden sonra medyan PFS ve OS, nakil almayan hastalar için sırasıyla 4 ay ve 7 ay olmuştur.
- Geriye dönük bir analizin sonuçları, gemcitabine, vinorelbine ve doksorubisin (**GND**) rejiminin;
R/R T hücreli lenfoma hastalarında (n=49; PTCL-NOS'lu 28 hasta) etkili ve iyi tolere edildiğini, %65 ORR ve 36 aylık medyan OS ile göstermiştir.
5 yıllık tahmini OS oranı %32'dir.
- R/R PTCL tedavisinde diğer kombinasyon KT rejimlerinin kullanımı (**DHAP, ESHAP, Gems+Oksalip...**), az sayıda PTCL hastasının da dahil edildiği, agresif lenfomaların klinik çalışmalarından türetilmiştir.
- Geriye dönük bir analizin sonuçları, gemcitabine, vinorelbine ve doksorubisin (**GND**) rejiminin;
R/R T hücreli lenfoma hastalarında (n=49; PTCL-NOS'lu 28 hasta) etkili ve iyi tolere edildiğini, %65 ORR ve 36 aylık medyan OS ile göstermiştir.
5 yıllık tahmini OS oranı %32'dir.
- R/R PTCL tedavisinde diğer kombinasyon KT rejimlerinin kullanımı (**DHAP, ESHAP, Gems+Oksalip...**), az sayıda PTCL hastasının da dahil edildiği, agresif lenfomaların klinik çalışmalarından türetilmiştir.

• Horwitz S, Moskowitz C, Kewalramani T, et al. Second-line therapy with ICE followed by high dose therapy and autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: minimal benefit when analyzed by intent to treat [abstract]. Blood 2005;106:Abstract 2679.

• Connors JM, Sehn LH, Villa D, et al. Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin (GDP) As Secondary Chemotherapy In Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma [abstract]. Blood 2013;122:Abstract 4345.

• Park BB, Kim WS, Suh C, et al. Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. Ann Hematol 2015;94:1845-1851.

• Qian Z, Song Z, Zhang H, et al. Gemcitabine, navelbine, and doxorubicin as treatment for patients with refractory or relapsed T-cell lymphoma. Biomed Res Int 2015;2015:606752.

R/R hastalarda,

ALCL dışı alt gruplarda, sonraki relapslarda 2. basamak olarak veya küratif amaçlı olmayan hastalarda; kılavuzlarda önerilen sistemik tedavi seçeneklerinin kullanımını destekleyen klinik çalışma verileri:

Brentuximab Vedotin

- BV'nin R/R sALCL'li hastalardaki güvenliği, etkinliği ve klinik faydasının kalıcılığı, 58 hastalı, çok merkezli bir faz II çalışmada doğrulamıştır:**
- Yaklaşık 6 yıllık bir medyan takipte: **%86'lık ORR**
- Tekrarlayan sistemik ALCL'li hastaların çoğunda objektif yanıtlar ve yarısından fazlasında CR sağlayan BV'nin; tekrarlayan veya dirençli sALCL için etkili bir tedavi olabileceği bildirilmiş.

VOLUME 30 • NUMBER 18 • JUNE 20 2012	
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	ORIGINAL REPORT
Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study <i>Barbara Pro, Rajanna Advani, Pauline Brice, Nancy L. Bartlett, Joseph D. Rosenblatt, Tim Illidge, Jeffrey Matous, Radhakrishnan Ramchandren, Michelle Fanale, Joseph M. Connors, Yin Yang, Eric L. Sievers, Daniel A. Kennedy, and Andrey Shustov</i>	

Table 2. Key Response Results per Independent Review

Measure	Response (N = 58)	95% CI
Objective response rate, %	86	74.6 to 93.9
CR rate*	57	43.2 to 69.8
Partial remission rate	29	
Stable disease, %	3	
Progressive disease, %	5	
Histologically ineligible, %†	3	
Not evaluable, %	2	
Median duration of objective response, months	12.6	5.7 to NE
Median duration of response in patients with CR, months	13.2	10.8 to NE
Median progression-free survival, months	13.3	6.9 to NE
Median overall survival, months	Not reached	14.6 to NE

Abbreviations: CR, complete remission; NE, not estimable.

*All patients with CR had evidence of a postbaseline fluorodeoxyglucose-negative positron emission tomography scan, with the exception of one patient who achieved complete resolution of disease by computed tomography scan at a time point when positron emission tomography scans were not required per protocol.

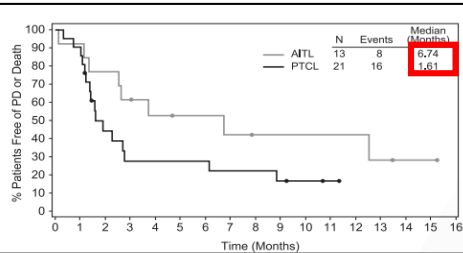
†Patients who did not confirm a diagnosis of anaplastic large-cell lymphoma by central pathology assessment; patients were scored as nonresponders in the analysis (n = 2).

Tek ajan Brentuksimab Vedotin ile relaps T hücreli lenfomalarda objektif yanıtlar

R/R CD30+ NHL'de BV'nin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren, faz II, çok merkezli çalışmanın **planlı alt grup analizinde**, BV'nin özellikle **AITL** olmak üzere diğer nükseden PTCL alt tiplerinde de etkili olduğunu gösterdi.

Table 2. Best clinical response			
	AITL, n = 13	PTCL-NOS, n = 21	Total, N = 34
Best clinical response, n (%)			
CR	5 (38)	3 (14)	8 (24)
PR	2 (15)	4 (19)	6 (18)
SD	3 (23)	3 (14)	6 (18)
PD	3 (23)	11 (52)	14 (41)
Objective response rate, n (%)	7 (54)	7 (33)	14 (41)
95% CI for objective response rate†	25.1, 80.8	14.6, 57	24.6, 59.3
Disease control rate, n (%)‡	10 (77)	10 (48)	20 (59)

Hastalarının **tümü için**; ORR, medyan yanıt süresi ve medyan PFS; sırasıyla **%41**, 8 ay ve 3 ay idi.



ORR ve medyan PFS (7'ye karşı 2 ay), **AITL**'li hastalarda **PTCL-NOS**'lu hastalardan daha iyiydi.

Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014;123:3095-3100. 5742.

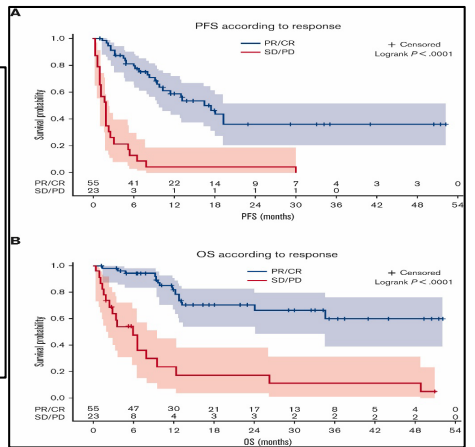
R/R PTCL'li hastalarda Brentuksimab-Vedotin ve Bendamustin ile Kurtarma Tedavisi: Lysa Grubundan Retrospektif Bir Çalışma

- ORR %68 (55 hasta), CR'de %49 (40 hasta) ve PR'de %19 (15 hasta).**
- Ortanca yanıt süresi 15,4 ay idi
- Toplam 24 hastada (%31) >1 yıl süren uzun süreli yanıt vardı.

Table 2. Response to brentuximab-vedotin plus bendamustine

Best response		
ORR	55	68
CR	40	49
PR	15	19
SD	2	2
PD	24	30
DoR (mo)		
Median	15.4	
Range	0.6-50.2	

- 22 aylık medyan takipten sonra**; medyan PFS ve OS sırasıyla 8 ay ve 26 ay.
- CR'ye ulaşıktan sonra allojenik KİT yapılan hastalarda sonuçlar daha iyiydi.**
- ≤70 yaşındaki 22 hasta (%30) BBV'den sonra KİT almış (16 allojenik ve 6 otolog).**
- Medyan PFS 19 ay; medyan OS'ye ulaşamamış**



Advani R, Bouabdallah K, Chatterjee L, et al. Salvage therapy with brentuximab-vedotin and bendamustine for patients with R/R PTCL: a retrospective study from the LYSA group. *Blood Adv*. 2023 Oct 10; 7(19): 5733-5742.

Pralatrexate

VOLUME 29 • NUMBER 5 • MARCH 20 2011	ORIGINAL REPORT
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	
Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study	

- Yoğun primer tedavi almış R/R PTCL'li hastaların yer aldığı, uluslararası faz II çalışmada (PROPEL) (n = 109) (PTCL-NOS 59; AITL 13 ve ALCL'li 17 hasta); pralatrexate %29'luk bir ORR sağlamış (CR %11).
- ORR; PTCL-NOS ve ALCL de daha iyi saptanmış.
- Tüm hastalar için: Ortanca yanıt süresi 10 ay; ortanca PFS ve OS 4 ay ve 15 ay
- Sık görülen 3-4. derece YE'ler: trombositopeni, nötrojeni, anemi, mukozit
- Pralatrexate, R/R PTCL'de yaştan, histolojik alt tiplerden, önceki tedavi miktarından, önceki metotreksattan ve önceki ologot KİT'den bağımsız olarak kalıcı yanıtlar indüklemiştir.

Table 2. Best Response to Treatment and Time-to-Event Data

Response and Time to Event (Total N = 109)	Central Review		IWC + PET		Local Investigator	
	No.	%	No.	%	No.	%
Best response						
CR + CRu + PR	32	29	28	26	43	39
CR	11	10	15	14	17	16
CRu	1	1	0	0	3	3
PR	20	18	13	12	23	21
SD	21	19	18	17	21	19
PD	40	37	31	28	40	37
UE	2	2	18	17	0	0
Missing, off treatment in cycle 1	14	13	14	13	5	5
Time-to-event	32		28		43	
Median time to response, days		46		48		50
Range		37-349		37-248		38-358
Best response		141		136		51
Range		37-726		37-542		38-542
Median duration of response, months		10.1		12.7		8.1
Median duration of response, days		306		386		246

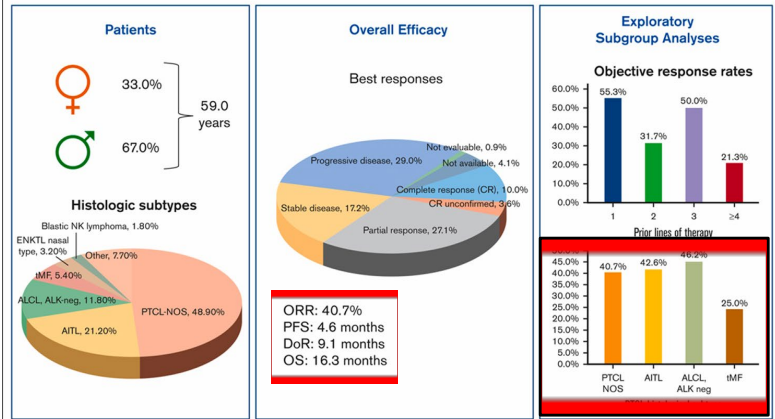
Abbreviations: IWC, International Workshop Criteria; PET, positron emission tomography; CR, complete response; CRu, complete response unconfirmed; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; UE, unevaluable.

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS MAY 29, 2024
Pooled analysis of pralatrexate single-agent studies in patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma
Clinical Trials & Observations
Owen A. O'Connor, Bor-Sheng Ko, Ming-Chung Wang, Dai Maruyama, Yuqin Song, Et-Min Yeoh, Niek Manamley, Kenise Tobinai

R/R PTCL hastalarında pralatreksat tek ajan çalışmalarının birleştirilmiş analizi

- Tek ajan pralatreksatın (n = 221) prospektif klinik çalışmalarından elde edilen birleştirilmiş analizler: R/R PTCL'li hastalarda pralatreksat kullanımını daha da desteklemektedir
- (ORR %41; medyan PFS ve OS sırasıyla 5 ay ve 16 ay)

Pralatrexate in 221 Patients With Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL): Pooled analysis of 4 clinical trials



Median length of pralatrexate treatment: 2.56 months (range, 0.03-24.18)



Histon Deasetilaz İnhibitörleri

- HDAC inhibitörleri (Romidepsin, Belinostat, Chidamid) R/R PTCL'li hastalarda tek ajan aktivitesi göstermiştir.

VOLUME 33 • NUMBER 22 • AUGUST 10 2015	ORIGINAL REPORT
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	
Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study	

- BELIEF çalışması; R/R PTCL'li (≥ 1önceden tedavi edilmiş) 129 hastada **Belinostat** değerlendirilmiştir:
- 120 hastadaki ortalama yanıt oranı %26. (CR:%11, PR:%15).
- Ortalama: yanıt süresi, PFS ve OS sırasıyla; 14 ay, 2 ay, 8 ay; 1 yıllık PFS %19 saptanmış
- ORR, AITL'de daha yüksekmış (%45), (PTCL-NOS ve ALK-neg ALCL'da sırasıyla; %23 ve %15'e).
- Anemi, trombositopeni, dispne ve nötrojeni en sık görülen 3-4 derece yan etkilerdi.
- Belinostat, tüm PTCL tiplerinde (ALK+ ALCL hariç) yanıtları indüklemiştir
- Belinostat, Temmuz 2014'te FDA tarafından R/R PTCL tedavisi için onaylanmıştır.

Table 2. Summary of Efficacy in Evaluable Population (N = 120)			
Response	Response by IRC No. (%)	Response by Local Investigator No. (%)	
ORR (CR + PR)	31 (25.8)	27 (22.5)	
Best response			
CR	13 (10.8)	11 (9.2)	
PR	18 (15.0)	16 (13.3)	
SD	18 (15.0)	29 (24.2)	
PD	47 (39.2)	53 (44.2)	
NE	24 (20.0)*	11 (9.2)	
Median TTR, weeks	5.6	6.3	
Range	4.3 to 50.4	4.1 to 44.1	
Median DoR by IWG, months	13.6†	12.1	
95% CI	4.5 to 29.4	4.7 to 19.8	
Median TTP, months	2.0	2.0	
95% CI	1.5 to 2.8	1.5 to 2.9	
Median PFS, months	1.6	1.8	
95% CI	1.4 to 2.7	1.5 to 2.7	
Median OS, months	7.9		
95% CI	6.1 to 13.9		
Pretreatment Characteristic			
PTCL subtype by central review	ORR by IRC No. (%)	95% CI	
PTCL-NOS	18 of 77 (23.3)	14.5 to 34.4	
AITL	10 of 22 (45.5)	24.4 to 67.8	
ALCL			
ALK negative	2 of 13 (15.3)	1.9 to 45.4	
ALK positive	0 of 2 (0.0)	0.0 to 84.2	
Enteropathy-associated TCL	0 of 2 (0.0)	0.0 to 84.2	
Extranodal NK TCL, nasal	1 of 2 (50.0)	1.3 to 98.7	
Hepatosplenic TCL	0 of 2 (0.0)	0.0 to 84.2	
Baseline bone marrow involvement			
Yes	20 of 65 (30.8)	19.9 to 43.4	
No	8 of 35 (22.9)	10.4 to 40.1	
Indeterminate	2 of 8 (25.0)	3.2 to 65.1	
Not assessed	1 of 12 (8.3)	0.2 to 38.5	
Baseline platelet count (all ≥ 50,000/μL)			
≥ 100,000	28 of 100 (28.0)	19.5 to 37.9	
< 100,000	3 of 20 (15.0)	3.2 to 37.9	
Response to last systemic therapy			
CR	14 of 29 (48.2)	29.4 to 67.5	
PR	6 of 21 (28.6)	11.3 to 52.2	
SD	5 of 20 (25.0)	8.7 to 49.1	
PD	3 of 37 (8.1)	1.7 to 21.9	
NE	3 of 11 (27.2)	6.0 to 61.0	
Unknown	0 of 2 (0.0)	0.0 to 84.2	

Abbreviations: AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma; ALCL, anaplastic large-cell lymphoma; ALK, anaplastic lymphoma kinase; CR, complete response; DoR, duration of response; EOC, Eastern Cooperative Oncology Group; IRC, independent review committee; IWG, International Workshop Group; NE, not evaluable; NK, natural killer; NOS, not otherwise specified; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; PTCL, peripheral T-cell lymphoma; SD, stable disease; TCL, T-cell lymphoma; TTP, time to progression; TTR, time to response.

*Reasons for non-evaluability include occurrence of following before first tumor assessment; PD or death (n = 16), withdrawal or loss to follow-up (n = 6), or study discontinuation (n = 1), as well as one patient who did not have index lesion identified.

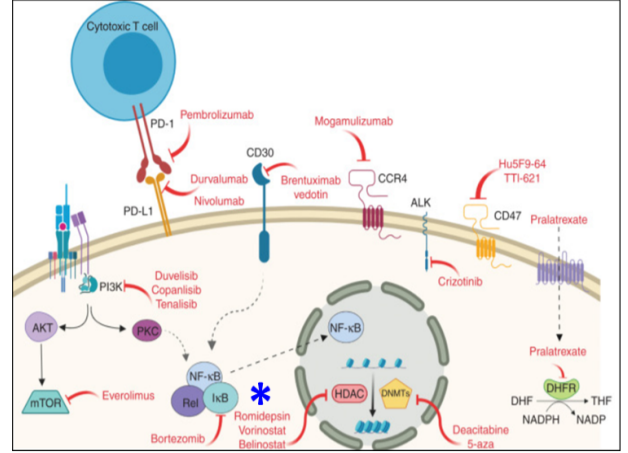
†DoR calculated based on first date of response to PD or death was 8.4 months (95% CI, 4.5 to 29.4).

- **Romidepsin** Faz II, 130 hastalı, çok merkezli **Pivotal** çalışmasının sonuçlarıyla **2011**'de R/R PTCL'de FDA onayı aldı.
- Bu çalışmadan güncellenen sonuçlarında (2014), yanıtların PTCL'nin üç alt tipinde de kalıcı olduğunu doğruladı.
- **Ortanca 22 aylık takipte, PTCL'nin en yaygın 3 alt tipi arasında ORR veya CR oranlarında anlamlı bir fark saptanmamış.**
- Tüm yanıt verenler için ortanca PFS 20 ay ve: **≥12 ay boyunca CR olan hastalarda**, PFS daha uzun bulunmuş
- **Tüm yanıt verenler için medyan duration of response (DOR) 28 ay:** CR'a ulaşan hastalarda ortanca OS'ye ulaşamamış, PR'a ulaşanlar için 18 ay.
- **Ağır ön tedavi, önceki tedaviye yanıt veya ileri hastalık dahil olmak üzere; Başlangıçtaki özelliklerin hiçbirisi romidepsine karşı uzun vadeli yanıtları engellememiş**
- En sık görülen derece ≥3 yan etkiler: trombositopeni, nötropeni ve enfeksiyonlar

Ortalama Yanıt Oranları

Best response, n (%)	PTCL-NOS (n = 69)	AITL (n = 27)	ALK-1-Negative ALCL (n = 21)
ORR	20 (29)	8 (30)	5 (24)
CR/CRu	10 (14)	5 (19)	4 (19)
PR	10 (14)	3 (11)	1 (5)
SD	16 (23)	9 (33)	5 (24)
Disease control (ORR + SD90)	34 (49)	12 (44)	8 (38)
PD/NE ^a	33 (48)	10 (37)	11 (52)

Abbreviations: AITL angioimmunoblastic T-cell lymphoma, ALCL anaplastic large cell lymphoma, ALK anaplastic lymphoma kinase, CR/CRu confirmed/unconfirmed complete response, IRC Independent Review Committee, NE not evaluable, ORR objective response rate, PD progressive disease, PR partial response, PTCL-NOS peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified, SD stable disease, SD90 SD for ≥ 90 days.
^aInsufficient efficacy data to determine response because of early termination.



Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results From a Pivotal, Open-Label, Phase II Study of **Romidepsin** in Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma After Prior Systemic Therapy. J Clin Oncol 2012;30:631-636.
 Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. **Romidepsin** for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses. J Hematol Oncol 2014;7:11.

624.HODGKIN LYMPHOMAS AND T/NK CELL LYMPHOMAS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL | NOVEMBER 16, 2022

Oral Azacitidine in Patients with Relapsed/Refractory Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Oracle Phase III Study

Jehan Dupuis, Kunihiro Takasaki, Emmanuel Bachy, Franck Morschhauser, Guillaume Carton, Noriko Fukuhara, Nicolas Daguindau, René-Olivier Casasnovas, Sylvia Snauwaert, Rémy Gressin, Christopher P. Fox, Francesco Annibale d'Amore, Philipp B. Staber, Argiris Gkasiamis, Mitsufumi Nishio, Luo-Matthieu Forneker, Marie-Helene Delfau, Nouhoum Sako, Sébastien Mule, Laurence De Leval, Philippe Gaulard, Francois Lemonnier

Check for updates

Blood (2022) 140 (Supplement 1): 2310-2312.

- 5-AZA'nın R/R AITL veya nodal TFH hücreli lenfoma hastalarındaki etkinliğini, faz III randomize bir çalışmada gösterilmiş (86 hasta):
- Araştırmacının seçtiği tek ajan (**gemcitabin veya bendamustin veya romidepsin**) tedavisiyle; **5-aza'nın oral formu** olan CC-486 karşılaştırılmış
- **Çalışmada birincil son nokta olan, PFS'de önemli bir iyileşme sağlanmamış.**

14 aylık bir takipten sonra:

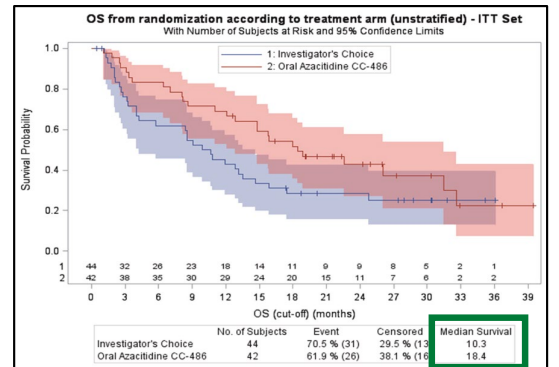
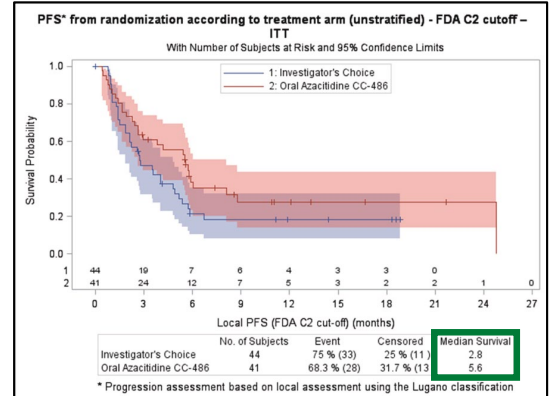
- **Medyan PFS: kontrol kolunda 3 ay; AZA kolunda 6 ay**
- **Medyan OS: kontrol kolunda 10 ay ve AZA kolunda 18 ay**
- Ancak, çalışma için gerekli olan istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamış.

SONUÇ:

5-aza'nın kontrol grubuna göre olumlu bir güvenlik profili olup, genel sağ kalımın uzamasıyla ilişkili bulunmuş;
 bu sonuç PO 5-aza'nın TFH PTCL tedavisinde bir rolü olabileceğini ve **diğer ajanlarla kombinasyonunun araştırılabilirliğini düşündürmektedir.**

ORAL AZA + ROMİDEPSİN.....

Azasitidin



Bendamustine

VOLUME 31 · NUMBER 1 · JANUARY 1 2013
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

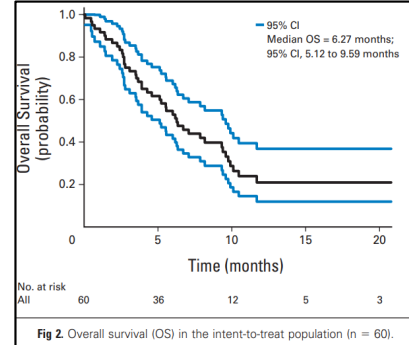
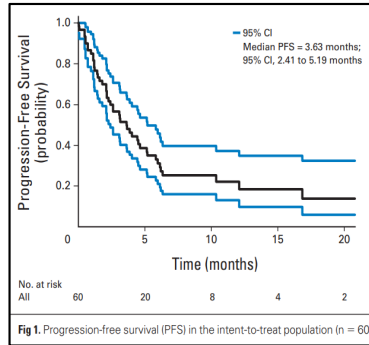
ORIGINAL REPORT

Results From a Prospective, Open-Label, Phase II Trial of Bendamustine in Refractory or Relapsed T-Cell Lymphomas: The BENTLY Trial

Gandhi Damaj, Rémy Gressin, Krime Bouabdallah, Guillaume Cartron, Bachra Choufi, Emmanuel Gyan, Anne Banos, Arnaud Jacard, Sophie Park, Olivier Tournilhac, Jean-Marc Schiano-de Collela, Laurent Voillat, Bertrand Ioly, Steven Le Goull, Alain Saad, Pascale Cony-Makhoul, Jean-Pierre Villette, Laurence Sanhes, Aline Schmidt-Tanguy, Michael Bubenheim, Roch Houot, Momar Diouf, Jean-Pierre Marolleau, Marie-Christine Bené, Antoine Martin, and Thierry Lamy

- Daha önceden ≥ 1 seri tedavi almış R/R PTCL'li 60 hastada yapılan, çok merkezli bir faz II çalışmada (BENTLEY çalışması); bendamustin %50'lik bir ORR (28% CR) sağlamış. Medyan yanıt süresi yalnızca 3,5 ay olmuş.
- Yanıt oranları AITL'li hastalarda daha yüksek bulunmuş: AITL ve PTCL-NOS için ORR sırasıyla; %69 ve %41 idi
- Tüm grupta, medyan PFS ve OS sırasıyla 4 ay ve 6 ay.
- En sık görülen 3./4. derece toksisiteler: nötropeni, trombositopeni ve enfeksiyöz olaylar olmuş.

Histology	Prior therapy
AITL	ASCT
PTCL _u	CHOP/CHOP-like regimen
ALCL	Cytarabine-based regimens
EATL	Other
MF	



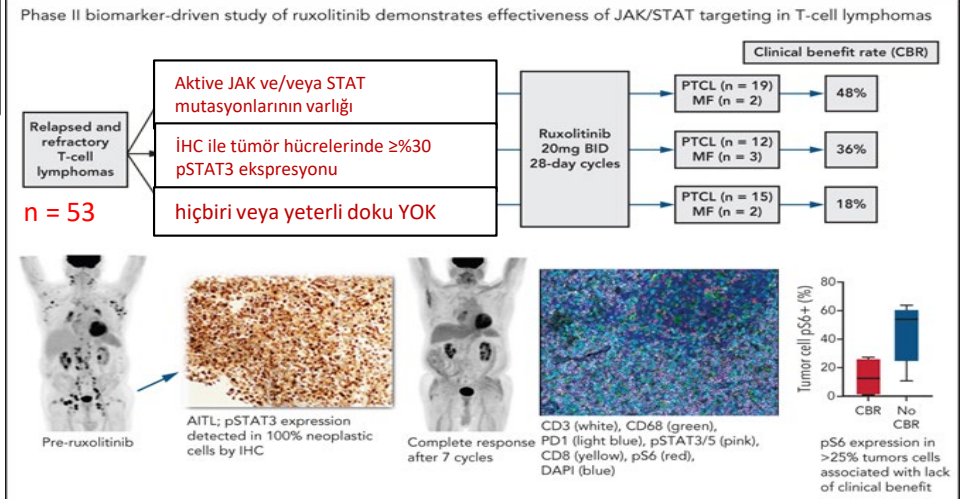
Response	No.	%
Overall response rate after three cycles		
CR + CRu + PR	30	50
CR + CRu	17	28
PR	13	22
SD	3	5
PD	27	45
DOR, months		
Median	3.5	
Range	1-20.7	

Abbreviations: CR, complete response; CRu, complete response unconfirmed; DOR, duration of response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

Ruxolitinib

LYMPHOID NEOPLASIA
A phase 2 biomarker-driven study of ruxolitinib demonstrates effectiveness of JAK/STAT targeting in T-cell lymphomas
● blood 30 DECEMBER 2021 | VOLUME 138, NUMBER 26

- Faz 2, biyobelirteç odaklı çalışma.
- R/R PTCL'li hastalarda ruxolitinib'in etkinliğini göstermiştir.
- Bu çalışmada hastalar, 3 kohorttan 1'ine dahil edilmiş....
- Klinik fayda oranı (CBR); (en az 6 ay boyunca CR, PR ve stabil hastalığın kombinasyonu olarak tanımlanır) birincil son noktaymış.



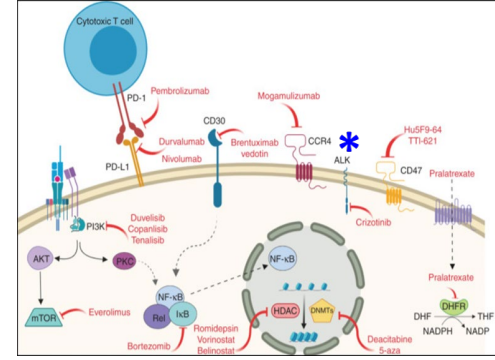
- PTCL'li hastaların alt grubunda, CBR sırasıyla 1., 2. ve 3. kohortlar için %53, %45 ve %13 olup; *karşılık gelen ORR'ler: %37, %36 ve %7

Table 3. Efficacy for PTCL according to cohort

Cohorts	Total treated	Total evaluable for response	ORR	CBR	CR	PR	SD >6 mo
Cohort 1	19	19	7 (37%)	10 (53%)	1 (5%)	6 (32%)	3 (16%)
Cohort 2	12	11	4 (36%)	5 (45%)	2 (18%)	2 (18%)	1 (9%)
Cohort 3	15	15	1 (7%)	2 (13%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
Total	46	45	12 (27%)	17 (38%)	3 (7%)	9 (20%)	5 (11%)
P (cohorts 1 & 2 vs 3)			ORR, P = .04	CBR, P = .02			

ALK İnhibitörleri

- **Crizotinib**, pediatrik ve genç yetişkinlerde relaps veya refrakter ALK+ ALCL için FDA tarafından onaylanmıştır. En az bir seri tedaviden sonra R/R ALK+ ALCL yetişkin hastalarda da aktivite gösterilmiştir.
- **2. nesil ALK inhibitörleri (Alectinib, Brigatinib, Seritinib) ve 3. nesil ALK inhibitörleri (Lorlatinib) de tek kollu randomize olmayan çalışmalarda R/R ALK+ ALCL'de aktivite göstermiştir:**
- **Alectinib** (300 mg BID); 10 hastada (yaş ≥6; ortalama yaş 19,5) yapılan bir faz II çalışmada: 1 yılda; %58 PFS, %70 OS oranları, %80'lik bir ORR sağlamış. R/R ALK+ ALCL'de Japonya'da onaylanmış.
- **Brigatinib**, Önceden BV ve crizotinib almış, **R/R ALK+ ALCL'li hastalarda etkililik göstermiştir:** ALK+ 15 aylık bir ALCL'li 15 hastada yapılan bir çalışmada, brigatinib %93'lük bir ORR (73% CR) sağlamış. medyan takipten sonra; 1 yıllık PFS ve OS oranları sırasıyla %72 ve %85 olmuştur.
- **Seritinib:** İleri veya metastatik ALK+ tümörlerde seritinib'i değerlendiren daha büyük bir çalışmanın parçası olarak dahil edilen **R/R ALK+ ALCL'li, 3 hastada yüksek ORR ve daha uzun süreli remisyon sağlamış.**
- **Lorlatinib**, daha önce en az bir ALK inhibitörü ile tedavi edilen **ALK+ ALCL hastalarında yüksek yanıt oranları gösterilmiş.**
- Crizotinib, MSS penetrasyonuna sahip değildir. Diğerleri CNS tutulumu olan hastalar için alternatif seçenekler olarak düşünülebilir.



Duvelisib (fosfatidilinositol 3-kinaz [PI3K]-γ/δ inhibitörü)

624.HODGKIN LYMPHOMA AND T/NK CELL LYMPHOMA-CLINICAL STUDIES | NOVEMBER 13, 2019

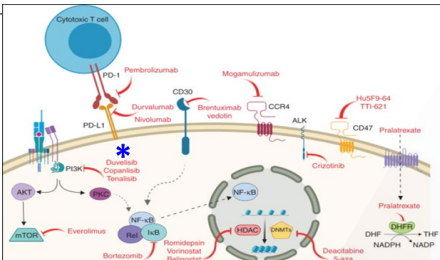
Dose Optimization of Duvelisib in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma from the Phase 2 Primo Trial: Selection of Regimen for the Dose-Expansion Phase

Steven M. Horwitz, MD, Neha Mehta-Shah, MD, Barbara Pro, MD, Eric D Jacobsen, MD, Carla Casulo, Jonathan E. Brammer, MD, Jeff Haney, Hagop Youssoufian, MD, David T. Weaver, PhD, Michael Baglio, PharmD, Jasmin Soto, Narayana Narasimhan, Jasmine Zain, MD

Check for updates

Blood (2019) 134 (Supplement 1):1567

- **Doz optimizasyonu çalışmasından** elde edilen ön bulgular: **duvelisib'in** 25 veya 75 mg BID monoterapisinin R/R PTCL'li hastalarda klinik aktiviteye sahip olduğunu doğrulamış.
- 25 mg kohortta erken progresyon daha sık görüldü ve bu da daha hızlı bir tümör yanıtı elde etmek için daha yüksek başlangıç dozlarının gerekebileceğini düşündürmektedir.



Horwitz SM, Mehta-Shah N, Pro B, et al. Dose optimization of duvelisib in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma from the phase II Primo trial: selection of regimen for the dose-expansion phase [abstract]. Blood 2019;134:Abstract 1567.

Blood 138 (2021) 2456–2458

63rd ASH Annual Meeting Abstracts

POSTER ABSTRACTS

624.HODGKIN LYMPHOMAS AND T/NK CELL LYMPHOMAS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL

Duvelisib in Patients with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma from the Phase 2 Primo Trial: Results of an Interim Analysis

Jonathan E Brammer¹, Pier Luigi Zinzani², Jasmine Zain³, Monica Mead⁴, Carla Casulo⁵, Eric D Jacobsen⁶, Giuseppe Gritti⁷, Debra Litwak⁸, David Cohan⁹, Danica J Katz¹⁰, Neha Mehta-Shah¹¹, Barbara Pro¹², Steven M. Horwitz¹³

- Çok merkezli faz II çalışmada (PRIMO), duvelisib R/R PTCL'li hastalarda uzun süreli hastalık kontrolünü sağlamak için; iki döngü 2 X 75 mg/gün, ardından 2 x 25 mg/gün verilmiş.
- **Doz genişletme kohortunun (78 hasta) ara analizi %50'lik bir ORR (32% CR) bildirilmiş.**
- Yanıt oranları, PTCL-NOS ve AITL dahil olmak üzere en yaygın alt tiplerde tutarlıydı.
- Nötropeni, enfeksiyonlar, yüksek ALT veya AST, ishal, döküntü, lenfosit sayısında azalma ve sepsis en sık görülen ≥3 dereceli yan etkilerdi.
- Bu çalışma, 125 hastayı hedef alan bir katılımla devam etmekteymiş
- Panel konsensüsü, R/R PTCL'li hastalar için bir seçenek olarak duvelisib'in (2 döngü için 75 mg BID ve ardından hastalık ilerleyene kadar 25 mg BID) dahil edilmesini destekledi.

Brammer JE, Zinzani PL, Zain J, et al. Duvelisib in Patients with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma from the Phase 2 Primo Trial: Results of an Interim Analysis [abstract]. Blood 2021;138:Abstract 2456

Diğer Tekli İlaçlar

- **Alemtuzumab, gemcitabine, siklosporin, lenalidomid ve bortezomib** gibi diğer tek ajanların monoterapide kullanımını destekleyen veriler, çoğunlukla küçük tek merkezli serilerden elde edilmiştir:
- **Alemtuzumab ve gemcitabine**, PTCL-NOS'lu hastaların alt grubunda %50-55'lik bir ORR ile sonuçlanan aktivite göstermiştir. Azaltılmış doz alemtuzumab; daha az toksik, eşit derecede etkili ve daha düşük CMV reaktivasyonu insidansı ile ilişkilendirilmiştir.
- **Siklosporin**, steroid veya çoklu ilaç kemoterapisi veya HDT/ASCR tedavisini takiben relaps AITL'li hastalarda etkili olmuştur.
- **Lenalidomid** monoterapisi, %24'lük bir ORR ile sonuçlanan R/R PTCL tedavisinde de etkili olmuştur ve özellikle relaps veya refrakter AITL'li hastalarda %31'lik bir ORR (15% CR) ile sonuçlanan bir aktivite göstermiştir.
- **Bortezomib**, R/R PTCL-NOS ve AITL'de (çoğunlukla vaka raporlarında) aktivite göstermiştir. 12 hastayı kapsayan tek merkezli bir çalışmada (10 hasta mikozis fungoides ve 2 hasta izole cilt tutulumu ile PTCL-NOS), bortezomib %67'lik bir ORR (17% CR) ile sonuçlanmıştır.

Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:2920-2924.

Zinzani PL, Alinari L, Tani M, et al. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. *Hematologica* 2005;90:702-703.

Zinzani PL, Venturini F, Stefani V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010;21:860-863.

Adami R, Kervitz S, Zelnitz A, Horning SJ. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. *Leuk Lymphoma* 2007;48:521-525.

Wang X, Zhang D, Wang L, et al. Cyclosporine treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma relapsed after an autologous hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant* 2015;13:203-205.

Morschhäuser F, Fritzsche O, Hässler C, et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPLOT study. *Eur J Cancer* 2013;49:2860-2870.

Tosmehay E, Prasad A, Dancik G, et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. *Cancer* 2015;121:716-723.

Zinzani PL, Mantecchia G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4201-4207.

Du JP, Yang QQ, Zhang YE. Bortezomib-based chemotherapy to treat refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2016;11:2310-2314.

Shibaura M. Bortezomib Use for a Critically Ill Patient with Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Case Rep Hematol* 2022;60:79633.

İkinci Basamak Sistemik Terapinin Seçimi

• 2. basamak tedavi rejiminin seçimi (tek ajan veya kombinasyon);

- Yaşa
 - Performans durumuna
 - Donör varlığına
 - Ajanın yan etki profiline ve
 - Tedavi hedeflerine dayanmalıdır.
- **Kombine kemoterapiler;**
 - kısa sürede oto-KİT planlanıyorsa yada
 - uygun bir donörü olup allojenik KİT'e hazır olan hastalar için de tercih edilebilir.

Ancak, **nakil planlanmıyorsa**, sürekli tedaviyle yanıt devam etmediği için kombine KT önerilmez.

- **Tek ajanlarla tedavi**, kombine rejimler kadar etkili olabilir ve CR oranında artış sağlanabilir. OS ve PFS tek ajanlarla tedavide anlamlı oranda daha yüksek bulunmuş. Tek ajan alan daha fazla hastaya nakil yapılmış.*

*Stuver RN, Khan N, Schwartz M, et al. Single agents vs combination chemotherapy in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the comprehensive oncology measures for peripheral T-cell lymphoma treatment (COMPLETE) registry. *Am J Hematol* 2019;94:641-649

**Shafagati N, Koh MJ, Boussi L, et al. Comparative efficacy and tolerability of novel agents vs chemotherapy in relapsed and refractory T-cell lymphomas: a meta-analysis. *Blood Adv* 2022;6:4740-4762.

- **R/R T hücreli lenfomaları olan, çeşitli kombinasyonlarda 2. sıra tedavi uygulanan 6209 hastanın sonuçlarını değerlendiren 151 çalışmanın meta-analizinde;**
 - **ORR:** tek ajanlar için %36, kombine kemoterapi için %48; tek yeni ajanlar+kombine kemoterapi için %54 ve yeni ajan kombinasyonları için %45 bulunmuş.
 - **R/R PTCL alt gruplarında;** tedavi yaklaşımları arasındaki yanıt oranları istatistiksel olarak farklı değilmiş.
 - Analiz PTCL-NOS veya AITL ile sınırlandırıldığında izlemlerde sonuçlar değişmemiş. **
- Bu nedenle, allojenik HCT'ye geçmeyi amaçlayan birçok hasta için; tek ajanlar veya kombinasyon rejimleri, nakil için bir köprü olarak kullanılabilir.
- **Tek ajanlar** veya **daha düşük toksisiteli rejimler;** düşük performanslı yaşlı hastalar veya yoğun kombinasyon kemoterapisini tolere edemeyen hastalar için daha uygun olabilir.
- **Nakil planlanan hastalarda** tekli ajanların, kombinasyon rejimlerine göre üstünlüğü prospektif randomize bir çalışmada değerlendirilmemiştir.

**Shafagati N, Koh MJ, Boussi L, et al. Comparative efficacy and tolerability of novel agents vs chemotherapy in relapsed and refractory T-cell lymphomas: a meta-analysis. Blood Adv 2022;6:4740-4762.

- **BV, R/R ALCL için 2. basamak tedavide tercih edilen seçenek olmalıdır.**

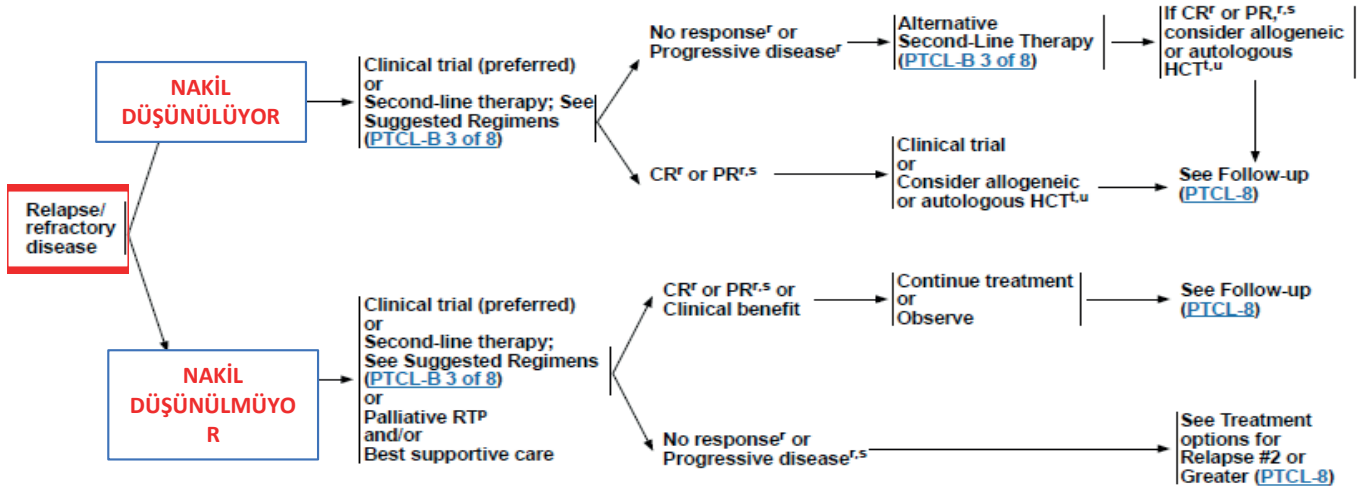
ALCL hariç, diğer alt tiplerde 2. basamak tedavide; belirli bir rejimin kullanımını destekleyen verilere göre;

- **HDAC inhibitörleri veya azasitidin;** **nodal TFH hücreli** lenfomalarda üstün olabilir.
- BELIEF çalışmasında, **belinostat** ile yanıt oranları **AITL** alt tipinde daha etkili saptanmış.
- **Bendamustin ve lenalidomid** de **AITL**'li hastalarda daha yüksek yanıt oranlarına ulaşmıştır.
- **Pralatrexate,** **AITL alt tipi dışındakilerde** daha etkilidir.
- **ALK inhibitörleri,** **ALK pozitif ALCL için** düşünülebilir.
- **Alectinib, brigatinib, seritinib ve lorlatinib,** **CNS tutulumu olan hastalar için** uygun seçenekler olabilir.
- **Ruxolitinib,** **tüm PTCL alt tiplerinde aktiviteye sahiptir** ve **aktive edici JAK/STAT mutasyonlarının** veya **IHC ile %30'dan fazla pSTAT3 ekspresyonunun varlığı** daha yüksek CBR ile sonuçlanmıştır.

RELAPSED/
REFRACTORY
DISEASE

SECOND-LINE THERAPYⁿ

CONSOLIDATION/
ADDITIONAL THERAPYⁿ



ⁿ Consider prophylaxis for TLS (TCLYM-B).

^p Principles of Radiation Therapy (TCLYM-D).

^r Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (TCLYM-C).

^s Repeat biopsy should be considered (strongly consider for AITL since it may occasionally present with concurrent DLBCL) for persistent or new PET-positive lesions prior to additional therapy.

^t Localized areas can be irradiated before or after HCT. See Principles of Radiation Therapy (TCLYM-D).

^u Allogeneic HCT is recommended in this setting.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b}
ALCL

İkinci basamak ve sonrası tedavi (nakil düşünülüyor)

Preferred regimen

- Clinical trial
- Brentuximab vedotin^e

Other recommended regimens (alphabetical order by category)

- Single agents
 - ▶ ALK inhibitors (for ALK-positive ALCL only):^a
 - ◊ Alectinib
 - ◊ Brigatinib
 - ◊ Ceritinib
 - ◊ Crizotinib
 - ◊ Lorlatinib
 - ▶ Belinostat
 - ▶ Bendamustine^e
 - ▶ Duvelisib^l
 - ▶ Gemcitabine
 - ▶ Pralatrexate
 - ▶ Romidepsin
 - ▶ Ruxolitinib (category 2B)
- Combination regimens
 - ▶ DHA (dexamethasone and cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin)
 - ▶ ESHA (etoposide, methylprednisolone, and cytarabine) + platinum (cisplatin or oxaliplatin)
 - ▶ GDP (gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin)
 - ▶ GVD (gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin)^a
 - ▶ GemOx (gemcitabine and oxaliplatin)
 - ▶ ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide)
 - ▶ Brentuximab vedotin and bendamustine^e (category 2B)

İkinci basamak ve sonrası tedavi (nakil düşünülüyor)

Preferred regimen

- Clinical trial
- Brentuximab vedotin^e

Other recommended regimens (alphabetical order by category)

- Single agents
 - ▶ ALK inhibitors (for ALK-positive ALCL only):^a
 - ◊ Alectinib
 - ◊ Brigatinib
 - ◊ Ceritinib
 - ◊ Crizotinib
 - ◊ Lorlatinib
 - ▶ Belinostat
 - ▶ Bendamustine^e
 - ▶ Cyclophosphamide and/or etoposide (IV or PO)
 - ▶ Duvelisib^l
 - ▶ Gemcitabine
 - ▶ Pralatrexate
 - ▶ RT^l
 - ▶ Romidepsin
 - ▶ Bortezomib^l (category 2B)
 - ▶ Ruxolitinib (category 2B)
- Combination regimen
 - ▶ Brentuximab vedotin and bendamustine^e (category 2B)

Footnotes on PTCL-B 6 of 8

See First-line Therapy on PTCL-B 1 of 8.

See Second-line and Subsequent Therapy:

PTCL-NOS; EATL; MEITL (PTCL-B 3 of 8)

AITL, including nodal PTCL, TFH, and FTCL (PTCL-B 4 of 8)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b}

PTCL-NOS; EATL; MEITL^a

İkinci basamak ve sonrası tedavi (nakil düşünülüyor)	İkinci basamak ve sonrası tedavi (nakil düşünülüyor)
Preferred regimens (regimens in alphabetical order) - Clinical trial - Single agents (alphabetical order) - Belinostat - Brentuximab vedotin for CD30+ PTCL^{e,h} - Duvelisibⁱ - Pralatrexate - Romidepsin - Combination regimens (alphabetical order) - DHA (dexamethasone and cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) - ESHA (etoposide, methylprednisolone, and cytarabine) + platinum (cisplatin or oxaliplatin) - GDP (gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin) - GemOx (gemcitabine and oxaliplatin) - ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) Other recommended regimens (alphabetical order by category) - Single agents - Bendamustine^e - Gemcitabine - Lenalidomide^e - Ruxolitinib (category 2B) - Combination regimens - Brentuximab vedotin and bendamustine for CD30+ PTCL^{e,h} (category 2B) ▶ GVD (gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin)^a	Preferred regimens (regimens in alphabetical order) - Clinical trial - Belinostat - Brentuximab vedotin for CD30+ PTCL^{e,h} - Duvelisibⁱ - Pralatrexate - Romidepsin Other recommended regimens (alphabetical order by category) - Single agents - Alemtuzumab^k - Bendamustine^e - Cyclophosphamide and/or etoposide (IV or PO) - Gemcitabine - Lenalidomide^e - RT^l - Bortezomib^m (category 2B) - Ruxolitinib (category 2B) - Combination regimen - Brentuximab vedotin and bendamustine for CD30+ PTCL^{e,h} (category 2B)

Footnotes on [PTCL-B 6 of 8](#)

See First-line Therapy on [PTCL-B 1 of 8](#).

See Second-line and Subsequent Therapy:
AITL, including nodal PTCL, TFH, and FTCL ([PTCL-B 4 of 8](#))
ALCL ([PTCL-B 5 of 8](#))

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 4.2024, 05/28/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PTCL-B
3 OF 8

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b}

AITL, NODAL PTCL, TFH, AND FTCL

İkinci basamak ve sonrası tedavi (nakil düşünülüyor)	İkinci basamak ve sonrası tedavi (nakil düşünülüyor)
Preferred regimens (regimens in alphabetical order) - Clinical trial - Single agents (alphabetical order) - Belinostat - Brentuximab vedotin for CD30+ AITL^{e,h} - Duvelisibⁱ - Romidepsin - Combination regimens (alphabetical order) - DHA (dexamethasone and cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) - ESHA (etoposide, methylprednisolone, and cytarabine) + platinum (cisplatin or oxaliplatin) - GDP (gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin) - GemOx (gemcitabine and oxaliplatin) - ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) Other recommended regimens (alphabetical order by category) - Single agents - Azacitidine (PO/IV/SC)^p - Bendamustine^e - Gemcitabine - Lenalidomide^e - Pralatrexate^o - Ruxolitinib (category 2B) - Combination regimens - Brentuximab vedotin and bendamustine for CD30+ PTCL^{e,h} (category 2B) ▶ GVD (gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin)^a	Preferred regimens (regimens in alphabetical order) - Clinical trial - Belinostat - Brentuximab vedotin for CD30+ AITL^{e,h} - Duvelisibⁱ - Romidepsin Other recommended regimens (alphabetical order by category) - Single agents - Alemtuzumab^k - Azacitidine (PO/IV/SC)^p - Bendamustine^e - Cyclophosphamide and/or etoposide (IV or PO) - Cyclosporineⁿ - Gemcitabine - Lenalidomide^e - Pralatrexate^o - RT^l - Bortezomib^m (category 2B) - Ruxolitinib (category 2B) - Combination regimen - Brentuximab vedotin and bendamustine for CD30+ PTCL^{e,h} (category 2B)

Footnotes on [PTCL-B 6 of 8](#)

See First-line Therapy on [PTCL-B 1 of 8](#).

See Second-line and Subsequent Therapy:
PTCL-NOS; EATL; MEITL ([PTCL-B 3 of 8](#))
ALCL ([PTCL-B 5 of 8](#))

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 4.2024, 05/28/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PTCL-B
4 OF 8

PTCL Tedavisinin Ge Etkileri

- Alkilleyici ajanlara maruziyetten sonra **doğurganlık bozulabilir**.
- **Tanıdan sonraki 30 yıla kadar** hastalar, özellikle Akciğer –Beyin –Böbrek-Mesane kanserleri, Melanom, HL, AML olmak üzere, **sekonder birincil kanserler açısından yüksek risk altındadır**:
- 200 mg/m²'den fazla doksorubisin alıp, uzun süre sağ kalan hastalarda; **LV disfonksiyonu** önemli bir geç komplikasyondur
- **MDS ve AML**; OKİT veya miyeloablatif tedavinin ve alkilleyicileri içeren geleneksel KT'nin geç komplikasyonlarıdır.
- **Geç ortaya çıkan venöz tromboembolizm**; allojenik veya otolog KİT'den sonra ortaya çıkabilir.
- Bazı hastalarda tedavinin başlangıcında **osteopeni veya osteoporoz** görülür; lenfoma tedavisinden sonra kemik yoğunluğu kötüleşebilir.

MONOKLONAL ANTİKORLARIN YAN ETKİ YÖNETİMİ

Prof. Dr. Muzaffer Keklik
Erciyes Üniversitesi Hematoloji

1975'te Ulusal Kanser Enstitüsü'nden C. Milstein ve G.Köhler; antijenle immünize edilmiş farelerin B hücreleri ve miyelom kanser hücrelerinin oluşturduğu hibridomlardan ilk monoklonal antikoları elde etmiştir. Tek tip hibrid hücrelerden üretilmeleri sebebiyle "monoklonal antikor" olarak adlandırılmaktadırlar.

Monoklonal antikor üretimi:

İlk olarak antijen fareye enjekte edilir ve sonra, farenin dalağından antikor üreten B lenfositleri toplanır. Elde edilen B lenfosit hücreleri, sonsuz üreme özelliğine sahip hücrelerle kaynaştırılır. Bu kaynaştırma sonucu, kültür ortamında "hibridom" adı verilen hücreler elde edilir. Hibridomlar ayrı ayrı kültür ortamına alınır ve burada bölünerek çoğaltılır. Orijinal antijene bağlanma kabiliyetine sahip antikoru üreten bir hibridoma kültürü seçilir. Seçilen hibridomlar, laboratuvar koşulları altında veya farenin gövdesi içinde yayılır. Son olarak antikolar saflaştırılır.

Monoklonal antikor türleri:

Çıplak Monoklonal Antikolar

Konjuge Monoklonal Antikolar

Radyoişaretli Antikolar

Kemoişaretli Antikolar

Bispesifik Monoklonal Antikolar

Başlıca yan etkiler:

Bu ajanlar protein yapıda olduğu için alerjik reaksiyona neden olabilmektedir. En sık infüzyon reaksiyonu gelişir ve genelde ilk doz sırasında gelişir. Ancak reaktivite semptomlarının tedavinin başlamasından hemen sonra veya birkaç ay sonra ortaya çıktığı da bildirilmiştir. Klinik bulgular, enjeksiyon bölgesinde lokal cilt reaksiyonlarından, ateş ve grip benzeri sendromdan, ölümcül olabilen akut anafilaksi ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna kadar değişebilir.

Ateş, Titreme, Kilo kaybı, Baş ağrısı, Bulantı-kusma, İshal, Hipotansiyon, Döküntü sayılabilir. Akut yan etki olarak; akut anafilaktik reaksiyonlar, serum hastalığı, tümör lizis sendromu, sitokin salınım sendromu görülebilir. Cilt reaksiyonları olarak; Yaygın makülopapüler ekzantem, Likenoid veya granülomatöz ekzantem, Psoriasiform plaklar, Akneiform döküntü, Eritema multiforme, Steven-Johnson benzeri sendrom görülebilir. İnfeksiyon gelişimi, immün yetmezlik gibi yan etkiler de bildirilmiş olup kanser gelişimi konusunda da tartışmalı bildiriler mevcuttur.

Bispesifik antikolar: Aynı antijenin farklı bir epitopunu veya iki ayrı antijeni tanıyabilen iki farklı antijen bağlama alanıyla tasarlanmıştır (Blinatumomab, glofitamab..) Tasarıma bağlı olarak; bir kolda

CD19,CD20, CD123, BCMA, HER2 gibi bir tümörle ilişkili antijeni tanır, diğer kolda CD3 veya yardımcı uyarıcı moleküller aracılığıyla bir T hücresi bağlayıcısı olarak işlev görür.

Antikor-İlaç konjugatları: Sitotoksik ilaçların tümör hedefine ulaşması için antikorların seçici bağlanma özelliklerinin kullanır. CD22'yi hedefleyen inotuzumab-ozogamisin,CD30 hedefli brentiksumab, CD33 hedefli gemtuzumab, CD79b hedefli polatuzumab gibi..

Yan etki yönetimi:

Yan etki kinetiği bireyseldir, hastalara göre değişir. Ajanların etki mekanizmasının karmaşık olması ve hastalardaki hastalık-immün sistem dengesinin heterojenitesi nedeniyle zorluklar sunar. Multidisipliner iş birliği gerektirir..

Daha hafif yan etkileri çözmek için klinik müdahaleler mevcut olmasına rağmen, ciddi yan etkiler hastalarda tedavinin kesilmesine veya hatta ölümcül sonuçlara yol açabilir. Bazı hastalarda ayrıca immünsüpresyon veya hormonal tedavi gerektiren kronik semptomlar yaşanabilir. Hastalara yan etkiler hakkında tıbbi bir uzman tarafından özel eğitim verilmelidir (bilgilendirici kitapçıklar veya referans kartı..) Hastalar immünoterapi alırken kontrasepsiyon kullanmaya teşvik edilmelidir. Tedaviden önce doğurganlık durumu tartışılmalıdır. Kortikosteroidlerin potansiyel toksisiteler hakkında özel olarak danışmanlık yapılmalıdır. Steroid yanıtı olmayan yan etkiler, uzman kontrolünde yönetilmelidir. Yan etkinin olası diğer sebepleri mutlaka araştırılmalıdır (ishal; Clostridium difficile..)

Genel öneriler: Hidrasyon, diürez, infüzyon hızında kademeli artış, difenhidramin/asetaminofen ile premedikasyon, steroid desteği şeklindedir.

Derece 1: Mevcut tedaviye devam, yakın takip önerilir.

Derece 2: Tedaviyi geçici ara, steroid desteği önerilir. Aksi belirtilmediği takdirde, 2. derece yan etki görülen hastalar, belirtileri ve semptomları düzelmişse veya günde ≤ 10 mg prednizon (veya eşdeğeri) ile kontrol altına alınmışsa tedaviye tekrar başlanabilir.

Derece 3 ve 4: Beklenen faydaya karşı toksisite potansiyelinin riskine göre yönetilmelidir.

PROTEOZOM SİSTEMİ,ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ,OTOFAJİ

Doç. Dr. Alpay YEŞİLALTAY

MD,PhD Başkent Üniv Tıp Fakültesi Hematoloji/ Tümör İmmunolojisi

Moleküler biyoloji ve İmmunolojideki gelişmeler hücre içini daha iyi tanımamıza ve özellikle kanser başta olmak üzere hastalıkların ortaya çıkış mekanizmalarını daha iyi anlamamıza neden oldu. Bunun doğal sonucu olarak patofizyolojik mekanizmaların aydınlanması yine kanser başta olmak üzere hastalıkların tedavilerine yansımıştır

Bu gelişmelerden en önemlilerinden biri; ER (Endoplazmik Retikulum) stresi-Proteozom Sistemi ve Otofajidir.Önceki yıllarda hücrenin sadece kendisini açlık durumunda koruyucu bir mekanizma olarak kabul edilen “Otofaji Sistemi” bugün özellikle kanserin gelişiminde majör role sahip olduğu kabul edilmektedir.

ER stresi ,Proteozom Sistemi ,Otofaji birbiri ile ilişki halindedir. Vücuttaki bütün proteinler ER’de 3 boyutlu olarak yapırlar eğer burada oluşan proteinler yapım sırasında hatalı katlanırsa ve 3 boyutlu orijinal yapılarını kaybederlerse bu oluşan hatalı proteinler ER de strese yol açarlar. Bu hatalı katlanmış ve organizma için zararlı olarak kabul edililerek bu proteinler ubikutinlerle işaretlenerek proteozom sistemine gönderilerek ortadan kaldırılır. Böylelikle hücre kendisi için zararlı, antijenik yapıda ve hücre içerisinde onkotik basınç artışına neden olan bu zararlı yapılardan kurtulmuş olur. ER sürekli proteozom sistemiyle iş birliği içinde çalışır. Proteozom sistemi bunun dışında hücre için zararlı olabilecek tüm maddeleri, bunun içersinde transkripsiyon faktörleri, stokinler, hücre içi hormonlar, mi RNA dahil olmak üzere kendi yaşamını tehdit edici tüm zararlı maddeleri yine ubikutin ile etiketleyerek proteozo sistemi içersine çeker. Böylelikle hücre kendi kendini, otolog olarak hiçbir uyarı gerektirmeden bağımsız olarak kendisini korumuş olur.Eğer proteozom sistemi ,özellikle katlanmış hatalı proteinleri ortadan kaldırmaya yetersiz olursa ya da bu proteinlerin miktarı proteozom sisteminin ortadan kaldıramayacağı kadar büyük miktarda ise bu sefer otofaji devreye girer. Bir benzetme yapmak gerekirse otofaji proteozom sisteminden daha güçlü, adeta hücrenin bir sigorta sistemidir.

Otofaji hücrede mTOR enziminin inhibisyon ile otofajik proteinler olan beclin ve atg’lerin artışı sonucunda vezükil oluşması ve hücre için zararlı maddelerin vezükil içine alınarak yok edilmesi esasına dayanır. Otofaji sistemi o denli güçlüdür ki, gerekirse proteozomun tamamını ,hatta bir organelin tamamını dahi içine alarak otofaji ile bu sistemi proteolize uğratabilir. Sonuç olarak ER sistemi proteozomlar ve otofaji üçü bir arada hücrenin yok olmadan hayatta kalması için birlikte çalışırlar.

Kanserin ortaya çıkışında bu üç sistemin patolojileri üzerinde durulmaktadır.Çünkü sağlam hücre nasıl kendi yaşamının devamı için bu sistemleri kullanıyorsa kanser hücreside aynı mantıkla kendi yaşamını korumak isteyecektir. Bunlardan en çok çalışılan myelom kanser modellerinde proteozom sistemi ve otofaji sistemi ile aynı sağlıklı hücreler gibi kendi yaşamlarını devam ettirmek amacı ile kullandıkları gösterilmiştir. Dolayısı ile özellikle myelom başta olmak üzere pek çok hemotolojik kanserde proteozom sistemde ve otofaji hedef tedavi haline gelmektedir. Bugün multiple myelomda kullanılan proteozom inhibitörleri tedavide ilk sıralarda yer almaktadır .Bunun nedeni myelom da majör patolojik rolde olduğu kabul edilen inhibitör NFKB ’nin kanser hücresindeki proteozom sistemi tarafından ortadan kaldırıldığı, böylelikle plazma hücresinin gelişiminde en önemli role sahip olan NFKB’nin inhibitörün ortdan kalması sonucu artışı sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle proteozom inhibitörlerinin myelomda kullanılması tedavide NFKB’nin düzeyini düşürerek tedavinin gelişimine

neden olmaktadır. Diğer bir parametre, otofajideki mTOR inhibitörlerinin kullanımı ile otofajinin indüklenmesidir. Ancak otofajiyile yapılan kanser çalışmaları halen deneysel aşamadadır .Bugün erken dönemde sağlam hücreler otofajiyi kullanırken kanserin ileri evrelerinde otofajiyi kullandığı kabul edilmektedir.Dolayısı ile ortaya çıkan bu paradoks kanser tedavisindeki otofajinin zamanlamasını çok iyi değerlendirmeyi gerektirmektedir. Halen bu amaçla pek çok invitro çalışma yapılmaktadır. Gelecekte proteozom sisteminin alt birimleri olan ünitelerin süper spesifik inivisyonu ve otofajinin kanserin evresine göre yönetimi ve ER stresinin yönetimine yönelik çalışmaların klinikte umut vaadeden gelişmelere neden olabileceği ön görülmektedir.

OLGU SUNUMU

Dr. Meral ULUKÖYLÜ MENGÜÇ

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

OLGU 1

65 Yaş , K

Şik: Sol dizde şişlik , kızarıklık

1997 yılında kemik tüberkülozu nedeniyle ted. , 5 yıldır **sol dizde ve uylukta şişlik , kızarıklık, ağrı** , son 1 yılda şikayetlerde artış , 9 kg / 3 ay **kilo kaybı**

Sol diz MR: Diz eklemi oluştururan kemik marjinlerinde dejeneratif sivrileşmeler , patellada 4-5 lokalizasyonda subkondral fokal ödem alanları, komşu kartilajda incelme ve fokal rüptür

Suprapatellar resese indentasyon oluşturan **femur bitişiğinde izlenen 32 X 28 mm boyutlarında T2 ve T1 serilerde hiperintens , postkontrast serilerde anlamlı kontrastlanma göstermeyen görünüm** (hematoma? Yüksek içerikli sıvı koleksiyonu ?) Suprakondiler düzeyde multipl benzer alanlar (nekroz? Abse ?)

Kesitler dahilinde femurda yaygın ödem ,femur komşuluğundaki tüm yumuşak dokularda ödem

Sol distal femur biyopsi (Eylül 2021)

CD45 diffüz pozitif , BCL-6 %40 pozitif , CD10 %20 pozitif , c-myc % 5 pozitif, CD20 pozitif

BCL-2 negatif , CD3 negatif , CD5 negatif ,MUM-1 negatif , PanCK negatif , S100 negatif
EBER negatif

Ki67 : %80

TANI: **Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma , GCB tipi**

PET / CT (Eylül 2021)

Sol inguinal , sol external ,internal ve common iliak alanlarda kısa aksları 1 cm.den küçük hafif FDG tutulum alanları (SUV max: 2.8)

Sol femur distalini tutup sinovyal alanlarda ve komşu kas planlarına da uzanan , **en kalın yerinde 2.6 cm.ye ulaşan yumuşak doku dansiteli lezyonlarda heterojen dansiteli FDG birikimi izlenmiştir.** Sol femur orta kısmı ve proksimalinde de kemik iliği yerleşimli heterojen FDG yoğunlaşmaları (SUV max 6.2)

L5 vertebra korpusu ve posterior proseslerinde , **T3 vertebra** korpus ve posterior proseslerinde ,**C7 vertebra** sol transvers prosesinde heterojen FDG tutulumları (SUV max 6.8) izlenmiştir.

OLGU 1

- Evre 4B (kemik , kemik iliği) , GCB –like DBBHL
- IPI: 3 , NCCN – IPI: 5 , CNS –IPI: 3

- PLAN: R-CHOP X 6 + MSS profilaksisi

-27.09.21 -1. R-CHOP

-20.10.21 -2. R-CHOP

-10.11.21 –HD-MTX

- 01.12.21 -3. R-CHOP

- INTERIM PET / CT PR

OLGU 1

- 29.12.21- 4.KÜR R-CHOP
- 19.01.22- 5.KÜR R-CHOP
- 09.02.22- 6. KÜR R-CHOP
- 18.02.22-HD-MTX--→Komplikasyonlar : FEN , 12 gün yatış
- 28.03.22 PET/ CT : CR
- Son kontrol : 17.05.2024 ,remisyonda

DBBHL'da CNS nüks riski

Table 1. Risk of CNS relapse in DLBCL treated with R-CHOP(-like) chemotherapy using the CNS-IPI

Study cohort	Number of patients	2-y risk of CNS relapse			
		Overall (all DLBCL)	Low (0-1 factors)	Intermediate (2-3 factors)	High (4-5 factors)
DSHNHL (7)	2164*	4%	0.6%	3.4%	10.2%
BCCA (7)	1597	4%	0.8%	3.9%	12%
Danish (9)	1532	4% (3 y)	0.4% (3 y)	3% (3 y)	11% (3 y)

*DLBCL n = 1735 (80%); sensitivity analysis produced similar results.

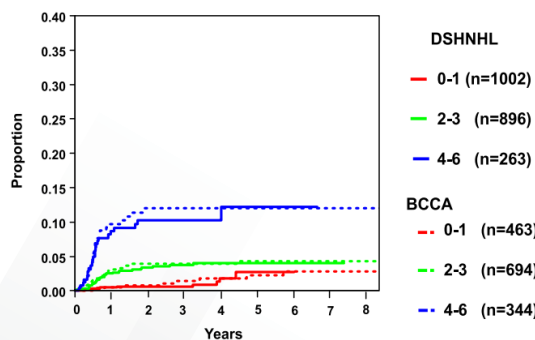


Figure 1. Risk of CNS relapse according to the number of CNS-IPI risk factors. Adapted and reprinted with permission. © 2017 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. Originally published by the American Society of Clinical Oncology. Schmitz et al. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):3150-3156.

Savage KJ. Secondary CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):578-586.

Table 2. Clinical and emerging biomarker factors associated with an increased risk of CNS relapse in DLBCL patients treated with R-CHOP(-like) chemotherapy

	Frequency	2 y risk CNS relapse	Comment
Clinical risk factors			
High-risk CNS-IPI ≥ 4	12%-23%	10%-12%	Robust CNS risk model; low specificity
Extranodal sites >2	9.5%	15.3%	Greater specificity but lower sensitivity
High LDH $>3 \times$ ULN	6.7%	$\sim 30\%$	Estimated from Kaplan-Meier curve
Kidney/adrenal	2%	$\sim 40\%$	Very high CNS risk with concurrent testicular involvement
Testicular	5%	10% (limited); 24% (advanced)	Rituximab is not protective of CNS relapse
Uterine	2%	44% (4 y)	Independent risk factor; ovarian involvement is not a risk factor
Biomarkers			
MYC+ BCL2+ DHIT	$\sim 5\%$	13%-50%	Estimates highly variable depending on selection criteria
MYC+ BCL2+ DEs	$\sim 30\%$	All, 9.3%; CNS-IPI high, 22.7%; CNS-IPI intermediate, 11%	Independent risk factor of CNS-IPI
ABC DLBCL	All $\sim 30\%$ -40%	9.1%	Similar results with non-GCB DLBCL; impact mostly in DEs (MYC+BCL2+)
	MYC+BCL2+ (DE)	15.3%	
	MYC-BCL2- (non-DE)	2.2%	Multivariate analysis not performed; only observed in a Japanese series
CD5+ DLBCL	5%-10%	12.7%*	
IgM paraprotein	12.5%	41%*	Multivariate analysis not performed

DEs, dual expressors.

*Reported as frequency of CNS relapse.

Savage KJ. Secondary CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):578-586.

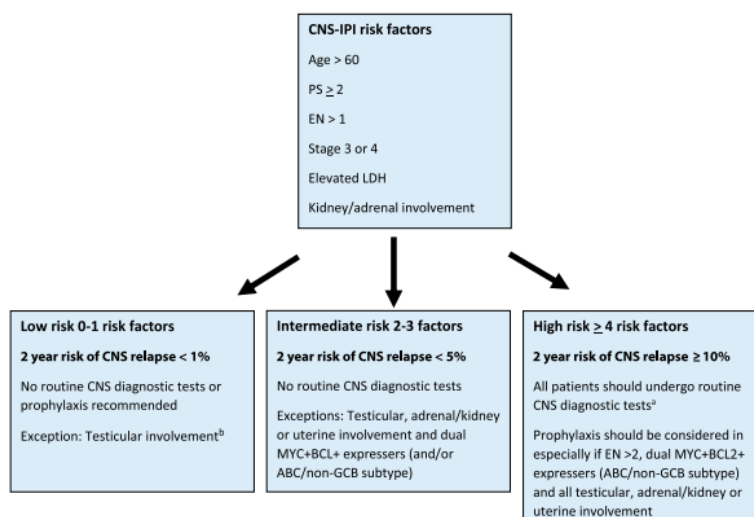


Figure 2. A suggested algorithm for the selection of patients for CNS-directed staging investigations and criteria for use of CNS prophylaxis. ^aCNS diagnostic tests: magnetic resonance imaging (preferred) of the head or computed tomography scan of the head; CSF for cytology and flow cytometry. A CNS evaluation should also be performed with response assessment. ^bKidney/adrenal or uterine involvement and only low-risk CNS-IPI is exceedingly rare. If present, CNS diagnostics are recommended. Note: for patients with MYC+BCL2+ DHIT or THIT DLBCL, all patients should undergo CNS diagnostic tests and receive prophylaxis.

Savage KJ. Secondary CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):578-586.

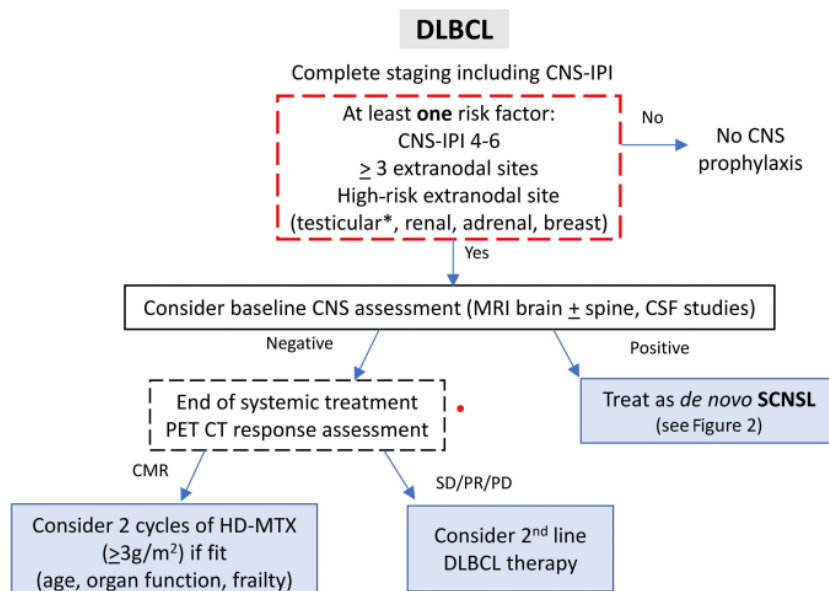


Figure 1. Algorithm for central nervous system prophylaxis. DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; CNS-IPI: CNS International Prognostic Index; CNS: central nervous system; MRI: magnetic resonance imaging; CSF: cerebrospinal fluid; PET: positron emission tomography; CT: computed tomography; SCNSL: secondary central nervous system lymphoma; CMR: complete molecular response; HD-MTX: high-dose methotrexate; SD: stable disease; PR: partial response; PD: progressive disease; IT: intrathecal. *In testicular DLBCL, consider additional intrathecal therapy.

Bobillo S, Khwaja J, Ferreri AJ, Cwynarski K. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica* 2023;108(3):673-689

Table 1 International Guidelines for CNS Prophylaxis in DLBCL

Guidelines	United States NCCN [4] 2022	Europe ESMO [5, 6] 2015, 2018	United Kingdom BSH [7] 2020	Spain Spanish Lymphoma Group GELTAMO [8] 2017	Australia Australasian Lymphoma Alliance [9] 2021
Strengths of Recommendations	All recommendations are of Category 2A	IPI Score and Extranodal Sites (II, A) ^a IV HD-MTX or IT MTX (IV, C) ^a	IPI Score, Extranodal Sites and Timing are of Category 1B Patients with testicular lymphoma should be considered for IT and systemic prophylaxis (Category 2B) All other recommendations are of Category 2C	IT MTX or triple IT (Category 2C) All other recommendations are of Category 2B	Intrathecal methotrexate prophylaxis is not recommended unless systemic prophylaxis is not deliverable (III-2, B) ^b Two to three cycles of high-dose intravenous methotrexate (e.g. 3 g/m ²) in addition to R-CHOP21 is reasonable in patients with high CNS-IPI and those with multiple or specific extranodal sites (III-2, C) ^b
Definition of high risk patients	CNS-IPI High-Risk (4–6)	IPI High-Intermediate (3) High (4–5)	CNS-IPI High-Risk (4–6)	CNS-IPI High-Risk (4–6)	CNS-IPI High-Risk (4–6)
Extranodal Sites	--	> 1 Extranodal Sites	≥ 3 Extranodal Sites	> 1 Extranodal Sites (AND Raised LDH)	> 2 extranodal sites
	Kidney/Adrenal Testicular Breast Primary Cutaneous DLBCL, Leg-type	Kidney/Adrenal Testicular Breast Bone, Bone marrow	Kidney/Adrenal Testicular Intravascular Breast (Consider) Uterus (Consider)	Kidney/Adrenal Testicular Epidural Space Breast	Testicular Uterus Breast
Molecular	Translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6	–	–	MYC rearrangements associated with BCL2 or BCL6 rearrangements	–
IV HD-MTX or IT MTX	IV HD-MTX and/or IT MTX	IV HD-MTX IT MTX - <u>limited role</u>	IV HD-MTX <u>preferred</u> If IV HD-MTX delivered successfully, no role for IT MTX IT MTX if IV HD-MTX cannot be delivered successfully	IV HD-MTX <u>recommended</u> IT MTX or Triple IT are reasonable options	IT MTX not recommended unless IV MTX not deliverable
Dose of IV HD-MTX	3–3.5 g/m ²	–	At least 3 g/m ² Infusion time over 2–4 h	≥ 3 g/m ²	3 g/m ²
Number of Cycles	2 to 4	–	2 to 3	Alternate with Systemic Treatment	2 to 3

Chua, B.J.G., Low, C.E., Yau, C.E. *et al.* Recent updates on central nervous system prophylaxis in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Exp Hematol Oncol* 13, 1 (2024).

OLGU 2

- 67 Yaş , kadın,
- Özg: HT
- Şik: 3 Aydır devam eden damak ve sağ yanakta şişlik, kilo kaybı
- Ağustos 2014 paranazal sinüs BT: Sağ maksiler sinüste destruksiyona neden olan 4 x 3 cm boyutlu yumuşak doku danistesinde lezyon
- Maxiller kitle bx (11.09.2014): DBBHL , non-GCB fenotipi

WBC (/mm3)	LYM(/mm3)	HB (g/ dl)	PLT (/mm3)	BUN /KREATİNİ N (mg /dl)	AST /ALT (U /L)	LDH (U/ L)	KALSİYUM /Ü.ASİT (mg/ dl)
7900	300	11.8	208000	24 / 0.6	23 / 11	217	11.8 / 4.6

- PET/ CT (Ekim 2014) : maksiller kemik lateralini belirgin biçimde destrukte eden , anterior kesimde cilde uzanan ,medial nazal konka seviyesinde sol nazal kaviteye ve sol zigomatik kemik anterior kesimde cilt altına uzanım gösteren, **60 x 46 mm boyutlu düzensiz sınırlı kitle lezyonda yoğun FDG tutulum (SUVmax : 18.9)** ,mandibula sağ lateral keşide cilt altında 2 ayrı lenf nodunda (SUVmax 13.7) FDG tutulumu ,en belirginini sağ seviye 1B de olmak üzere IB,IA ,IIB ,III ,IV ,V , supraklavikuler ve sağ seviye IIA ' da izlenen lenf nodlarında (SUV max 14.6) yoğun FDG tutulumu , iskelet sisteminde T7 vertebra korpusunda sol lateralde , sternumda , sol skapulada yer yer skleroze karakter kazanan patolojik yoğun FDG (SUVmax 11.4)tutulumu izlenmiştir.
- K.İ. Bx (Kasım 2014) : Tutulum yok
- Kranial MR: Tutulum yok
- ECOG: 2
- Evre 4 B DLBCL
- IPI (yaş , evre , ektranodal tutulum, ECOG) :4
- CNS –IPI: 4
- Plan: R-CHOP21 X6 + MSS profilaksisi
- 1. R-CHOP (14.11.2014) : Komplikasyon üst extremitede tromboflebit
- 2. R-CHOP : Noropatik ağrı + , EMG polinöropati saptanmıyor , tedavi devam , duloksetin
- 3. R-CHOP
- Interim PET/CT (13.02.2015) CR
- R-CHOP X 6 + 2 X RTX
- 25.06.2015- IT MTX
- 01.07.2015 –IT MTX
- 08.07.2015- IT MTX
- Ted. Sonu PET / CT (20.07.2015) : CR
- **Son kontrol : 02.08.2023**

LENFOMADA CNS PROFİLAKSİSİ KİMLERE YAPALIM?

Doç. Dr. Mehmet Can UĞUR

SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Lenfomalarda CNS nüksü, nispeten nadir görülen ancak prognozu kötüleştiren bir komplikasyondur. Görülme sıklığı tüm hastalar için yaklaşık %5'tir. Ancak yüksek riskli alt gruplarda %15-30'a yükselebilir.

Primer CNS tutulumu ve sistemik hastalığa sekonder CNS nüksünü ayırt etmek önemlidir. Sistemik hastalıkla eş zamanlı CNS relapsında sağkalım 6 aydan daha azdır. Tüm hastalara CNS profilaksisi verilmesi ise çoğunlukla over-treatment ve gereksiz toksisiteye neden olabilir. Bu nedenle, yüksek riskli hastaları belirlemek için araştırmalar devam etmektedir.

CNS-IPI risk skorlamasında, IPI skoruna böbrek ve adrenal bez tutulumu da eklenmiştir. 4-6 puan alan hastalar yüksek risklidir.

Anatomik Risk Faktörleri

Daha önce birçok anatomik bölge CNS relapsı riski ile ilişkilendirilmişti. Rituksimab öncesi dönemde, epidural, orbital ve kraniyofasiyal tutulum CNS tutulumu açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmişti. Ancak çok değişkenli analizlerle desteklenememiştir. En güçlü kanıt böbrek/adrenal ve testiküler tutulum içindir. Testiküler tutulum CNS profilaksisinin faydasının gösterildiği prospektif çalışması olan tek anatomik alandır. Primer tümörün anatomik yakınlığının CNS tutulumu için risk faktörü olduğuna dair kanıt yoktur. PET-CT'de 3 ve 3'den fazla ektranodal alan tutulumu, CNS relapsı riskini artırmaktadır.

Biyolojik Risk Faktörleri

MYC, BCL2 ve BCL6 rearanjmanlarına sahip Double Hit lenfomalar, kötü prognozla ilişkilidir. Aynı zamanda yüksek CNS tutulum riski ile ilişkilendirilmiştir. Ancak çoğu çalışmada FISH çoğunlukla yüksek riskli hastalarda seçici olarak çalışılmıştır. Gen ekspresyon profili kullanılarak belirlenen Aktif B hücre alt tipi (ABC), MYD88L265P ve CD79 mutasyonları CNS relapsı için artmış riske sahiptir. Ancak bu yöntem rutinde kullanılamamaktadır.

SSS Görüntülemesi ve BOS İncelemesinin Rolü

Semptomatik ve SSS tutulumunu düşündüren hastalarda, SSS görüntülemesi rutindir. Ancak asemptomatik hastalarda tartışmalıdır. Bu hastalarda CNS tutulumunun sıklığı bilinmemektedir. Yüksek riskli asemptomatik hastalarda MR ile tutulum tespit edilebilse de bu hastalarda klinik progresyon gelişmeyebilir

Akım sitometrisi ile değerlendirme, yüksek riskli hastalarda önerilmektedir. BOS'da ctDNA tespit edilmesi de CNS tutulumu açısından daha duyarlıdır. Ancak tutinde uygulanabilirliği sınırlıdır.

RELAPS/REFRAKTER İTP HASTASINI NASIL YÖNETELİM?

Dr. Bahar SEVGİLİ

Ege Üniversitesi, Hematoloji

İmmün trombositopenik purpura (İTP), trombositlerin antikor aracılı yıkımıyla karakterize bir tablodur. Tanısı, diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle desteklenmektedir. Kesin tanı koyduran bir parametre ise halen bulunmamaktadır. Ek olarak immün zemin bilinmekle birlikte trombosit antikor ölçümünün de tanısal değeri bulunmamaktadır. Tüm bu bulgularla İTP tanı ve tedavisinde günlük pratikte güçlük yaşanabilmektedir.

Birinci basamak tedavi tamamlandıktan sonra yanıt kaybı gelişen olgulara relaps İTP; steroid dozunun 12. Haftada halen azaltılmadığı veya 12. Haftada steroid ile yeterli yanıt alınamayan olgulara persistan İTP, 1 yıldan daha uzun süre optimal tedaviye rağmen yanıt alınamamış olgulara ise kronik İTP adı verilmektedir. Steroide dirençli veya steroid bağımlı olgularda splenektomiye alternatif ajanların geliştirilmesi ve erişkinlerde kronikleşme bulgularının daha belirgin olması nedeniyle İTP tedavisinde 3. Ve 12. aylar kritik olarak kabul edilmektedir.

Relaps/persistan/ kronik İTP olgularında; öncelikle olguların İTP tanısı altında maskelenmiş bir ayırıcı tanıya sahip olup olmadığının araştırılması önerilmektedir. Özellikle izole trombositopeni ile izlenen myelodisplastik sendrom, depo hastalıkları, trombotik hastalıklar klinik bulgulara göre ayırt edilmelidir. Bunun yanında atağı veya patogenezi tetikleyen ikincil nedenlerin de tetkik edilmesi önerilmektedir. Enfeksiyonlar, bağ doku hastalıkları, maligniteler gibi nedenlerin özellikle tedaviye direnç durumu söz konusu ise tetkik edilerek nedene yönelik tedavinin de yapılması; başarı şansını arttırır. Herhangi bir tetikleyici neden bulunmadığı durumda ise primer İTP tanısı düşünülebilir. Son zamanlarda, Japonya İTP kılavuzunda, trombopoietin (TPO) molekülünün epigenetik mekanizmalarla aktivitesinin ve düzeyinin azaldığını gösteren çalışmalar referans gösterilerek TPO ölçümünün, destekleyici bulgu olabileceğine dair bir öneri de sunulmuştur. Bunun yanında trombosit fragman ölçümü de İTP tanısında yardımcı olabilmekle birlikte ölçüm standardizasyonunun yapılmaması nedeniyle rutin pratiğe girmemiştir.

Amerika Hematoloji Derneği, İngiliz Hematoloji Dergisi ve Türk Hematoloji Derneği kılavuzlarına göre 3. Ayda steroid bağımlı veya dirençli primer İTP olgularda; olguların tedavi süresi, etkinlik, yan etki profiline göre TPO reseptör agonisti (TPO-RA) veya rituksimab kullanımı, splenektomiye tercih edilmesi önerilmektedir. Her iki tedavinin de başarı oranları birbirine benzer olup, başarı sağlanamaması durumunda birbirleri arasında geçiş yapılabilmektedir. Splenektominin, cerrahi işleminden gelen olası komplikasyon riski, organ kaybı durumu ve sonrasında yaratacağı fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık riski nedeniyle; mümkünse 1 yıldan sonra halen yanıt elde edilemediyse tercih edilmesi önerilmektedir. TPO-RA'lerin (eltrombopag, romiplostim, avatrombopag), daha uzun süreler trombosit değerlerini güvenli aralıkta tutabildiği gösterilmekle birlikte sürekli tedavi tercih etmeyen, eşlik eden kemik iliği fibrozisi veya karaciğer hastalığı, polifarmasi gibi durumlarda daha geri planda kalması önerilir. Spesifik koşullarda immünsüpresifler, dapson, danazol gibi ajanlar da daha az sıklıkla da olsa tercih edilebilmektedir.

Gebelikte İTP tedavisinde ise steroid direnci veya yanıtsızlığı söz konusu ise kullanılabilecek ajanlar daha kısıtlıdır. Acil tedavi gereksinimi olan olgularda intravenöz immunglobulin (İVİG) ve steroid kombinasyonu tercih edilmelidir. Azathiopurin gebelikte çalışması mevcut olup hızlı yanıt

süresi beklenmiyorsa tercih edilebilir. Splenektomi özellikle 2. Trimestrda komplikasyon riski daha az olması nedeniyle dirençli vakalarda düşünülebilir. Splenektomi sonrası neonatal trombositopeni riskinin arttığı gösterilmemiştir.

Yeni Ajanlar:

Fostamatinib: Syk'i (splen tirozin kinazı) inhibe eden bir tirozin kinaz inhibitörü ön ilaçtır. Sinyal yolak inhibisyonu ile trombositlerin fagositozunu trombosit sayısını artırmaktadır. Çok seri tedaviye refrakter olgularda yapılan faz 3 çalışmasında dahi etkinliği gösterilmiştir. Etkinliği 1-2 hafta içinde başlar.

Avatrombopag: gıda ile etkileşimi olmayan, hepatotoksisite riski daha az olan bir TPO reseptör agonistidir. 20-40 mg/gün dozunda kullanılır. Yanıt süresi 1-2 hafta olup yanıt oranı %85'dir.

Lusutrotrombopag: Karaciğer yetmezliği olan ve girişimsel işlem planlanan hastalarda hızlı trombosit yükselmesi sağlaması nedeniyle tercih edilebilir.

Hetrombopag: Çin'de ruhsatlı oral TPO-RA'dır. 5-40 mg/g dozda kullanılır. Etkinliği 7-10 günde başlar. Trombosit agregasyonunu etkilememesi ve hepatotoksik yan etkisinin olmaması nedeniyle daha iyi bir güvenlik profili göstermektedir.

Ülkemizde Devam eden Klinik Çalışmalar: ülkemizde devam eden faz 3 çalışmalar arasında Rilzabrutinib, efgartigimob ve ianalumab etken maddeleri ile çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç:

Erişkinde İTP, kronik, sık relapsla seyreden ve yakın takip gerektiren bir hastalık olup tedavi seçiminde etkinlik, tedavi uyumu, yan etki profili gibi faktörler önemli rol oynamaktadır. Sekonder nedenlerin ve ayırıcı tanıların da detaylı incelenmesi, relaps/ persistan olgularda hedefe yönelik yaklaşım için gereklidir.

organdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler vakaların %70'inde gözlenir. En sık bulgu artmış konjuge bilirubin düzeyidir.

Laboratuvar parametrelerden değerlendirilecek en kritik parametre ferritindir. Hem tanı anında hem de klinik izlem boyunca dinamik ferritin değişiminin değerlendirilmesi prognozda da yol göstericidir. MAS seyrinde tanı öncesine göre %50'den daha fazla değişiklik gösteren diğer laboratuvar parametreleri trombosit sayısı, transaminazlar, laktat dehidrogenaz, trigliserit ve D-dimer düzeyidir. Kemik iliği/dokuda hemofagositozun gösterilmesi her zaman klinik ile korele değildir, bu nedenle MAS/sHLH tanısı için şart değildir. Yüksek ferritin düzeyinin eşlik eden ateş ve sitopeniler olduğunda MAS/sHLH için hasta hızlıca değerlendirilmelidir. sHLH için HLH-2004 kriterleri, H-score; MAS için PRINTO kriterleri tanı için kullanılmaktadır. MAS tedavisinde remisyon ana tedavinin kortikosteroidler olduğu immunsupresif tedavi ile sağlanmaya çalışılır. Erken ve yüksek doz steroidler ile tedavi şansı olsa da yaklaşık %50 hasta steroide dirençli olabilir. Diğer tedavi seçenekleri; etoposide, siklosporin, intravenözimmunglobulin, anakinra, emapalumab, ruxolitinib, terapötik plazma değişimi olarak hasta ve tetikleyici nedene göre seçilmelidir. sHLH/MAS'da mortalite %40'a kadar ulaşmaktadır. Yoğun bakımda bu oran daha yüksektir. Prognozda en önemli belirteç ferritin'dir. Serum ferritinde %50'den fazla düşüş iyi prognoza işaret eder. İleri yaş, eşlik eden komorbiditeler de mortalite için risk faktörüdür. Erken ve etkin tedavi ile mortalitenin azalacağı unutulmamalı, uzun süren ateş ve sitopenisi olan hastalarda MAS akla gelmelidir.

HİPERİNFLAMASYON SEYRİNDE GELİŞEN AKUT AKCİĞER ÖDEMİ

Uz. Dr. İlkçe Akgün KURTULMUŞ

Torbalı Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

30 yaşında kadın hasta, her iki el bileğinde, metakarpofalangeal ve proksimal interfalangial eklemlerinde simetrik poliartrit ile polikliniğe başvuruyor. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yok. Ilımlı sedimentasyon yüksekliği dışında tüm laboratuvar değerleri normal. (Tablo 1.) Geçirdiği bir solunum yolu enfeksiyonu tablosu sonrasında gelişen reaktif artırt olarak değerlendirilip kolşisin ve düşük doz oral metil prednizolon tedavisi ile semptomsuz izleme devam ediliyor.

Tablo 1. Poliklinik başvurusunda laboratuvar bulguları

	Sonuç	Birim	Normal Aralık
CRP	1,4	mg/L	0-5
Albümin	41	g/L	35-52
Ferritin	8,3	µg/L	30-400
Üre	31	mg/dl	10-50
Kreatinin	1,02	mg/dl	0,7-1,3
Sedimentasyon	29	mm/saat	10-20
Anti Nükleer Antikor	1/80 (granüler)		Negatif
Anti dsDNA	Negatif		Negatif
Kardiyotorasik oran	%42		40-50

Hasta, semptomsuz yaklaşık 1 senelik izleminin ardından efor dispnesi, artırt semptomlarında artış ve fotosensitivite ile acil servise başvuruyor. Başvurusunda; sedimentasyon hızı 51 mm/saat, NT-proBNP değeri 9780 pg/ml (<125) ve kreatinin değeri 1,83 mg/dl (0,7-1,3) ve EKO sonda EF :% 35 saptanıp konjestif kalp yetmezliği kliniğinde kardiyoloji yoğun bakım ünitesine yatırılıyor. Yatışının dördüncü gününde jeneralize tonik klonik vasıfta nöbet geçirmesi üzerine çekilen kranial BT ve anjio BT de akut patolojiye rastlanmıyor. Çekilen kranial MRG da ise “sol serebellar hemisfer, bilateral serebral hemisfer ve parietooksipital yapılar düzeyinde kortikal ve subkortikal alanlarda T2- FLAIR görüntülerde sinyal artımı “saptanıyor ve PRESS açısından anlamlı kabul ediliyor. Hastanın gönderilen immünolojik tetkiklerinde Anti Nükleer Antikor (ANA) 1/5120- granüler, anti dsDNA ve anti ribozomal P antikorları pozitif saptanıyor. 24 saatlik idrar tetkikinde de 3 gram/ gün proteinürisi saptanan hasta (Tablo 2) Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ‘ un renal, kardiyak ve nörolojik tutulumu olarak kabul edilip İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi’ ne devralınıyor.

Tablo 2. Yoğun bakıma kabulünde laboratuvar bulguları

	Sonuç	Birim	Normal Aralık
CRP	31	mg/L	0-5
Albümin	20	g/L	35-52
Ferritin	187	µg/L	30-400
Üre	98	mg/dl	10-50
Kreatinin	1,83	mg/dl	0,7-1,3
Sedimentasyon	51	mm/saat	10-20
NT-proBNP	5280	pg/ml	
24 saat idrar proteini	3000 mg	mg/gün	0-30
Troponin T	25		14
EKO	Sol VEF: %35- global hipokinezi- miyokardit bulguları		
Anti Nükleer Antikor	1/5120 (granüler)		Negatif
Anti dsDNA	Pozitif (3+)		Negatif
Anti Ribozomal P	Pozitif (3+)		
Kardiyotorasik oran	%69,9		40-50

İç Hastalıkları YBÜ'nde 3 gün 500 mg dozdan pulse metilprednizolon ve 7,5 mg/kg/ 21 gün dozundan siklofosfamid ile remisyon indüksiyon tedavisi uygulanıyor. Remisyon indüksiyon tedavisi sonrasında klinik ve laboratuvar bulguları (Tablo 3.) düzelen hasta taburcu ediliyor. Hasta taburculuğu sonrası 9. Günde ateş, nefes darlığı yakınmaları ile yeniden acil servise başvuruyor. Başvurusunda hipotansif (95/55 mmHg), taşikardik (114/dk) ve 39 °C ateşi olması ve fizik muayenede bilateral akciğer alt zonlarda ince raller saptanması üzerine yeniden İç Hastalıkları YBÜ'ne yatırılıyor. Yatışındaki laboratuvar değerlerinde Hb:8,4 g/dl, Lökosit: 4400/mcl, kreatinin: 1,67 mg/dl, NT-proBNP: 50918 pg/ml, CRP:81 mg/L, fibrinojen: 229 mg/dl, ferritin:1364 µg/L, C3:51 mg/dl C4:5 mg/dl olarak sonuçlanıyor. (Tablo 4) Laboratuvar sonuçları ile HScore 203 (>169, %88-93 olasılık) olarak hesaplanıyor. Hasta hemofagositoz ile komplike SLE olarak değerlendirilip üç gün plazma değişimi, dört gün 500 mg pulse metilprednizolon, 2 gün İVİG (45 er gram) tedavisi ve ardından ikinci doz siklofosfamid tedavisi uygulanıyor. İmmünsüpresif tedaviye ek olarak furosemid infüzyonu ile hipervolemi tablosunda da müdahale ediliyor. Bu sırada yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde hemofagositoz ve CD3 pozitif T lenfositleri yoğun olarak görülüyor. Uygulanan tedaviler sonrasında hastanın semptomları tam geriliyor. NT-proBNP değeri 195 pg/ml ye, CRP değeri 0,5 mg/L ye ve PAAC grafisinde kardiyotorasik oranı % 45' e gerilerken yapılan kontrol Ekokardiyografisinde sol ventrikül EF değerinin % 50' ye çıktığı görülüyor. SLE olarak kabul edilen hastanın romatoloji polikliniğinde takipleri halen devam etmekte. Yapılan son ekokardiyografisinde sol ventrikül EF değeri %58 olarak saptanırken idame izlemi mikofenolat mofetil ile devam ediyor. Altı seneye varan bir süredir nüks gelişmeyen hastanın asemptomatik izlemi devam etmektedir.

Tablo 3. Remisyon indüksiyon tedavisi sonrası laboratuvar bulguları

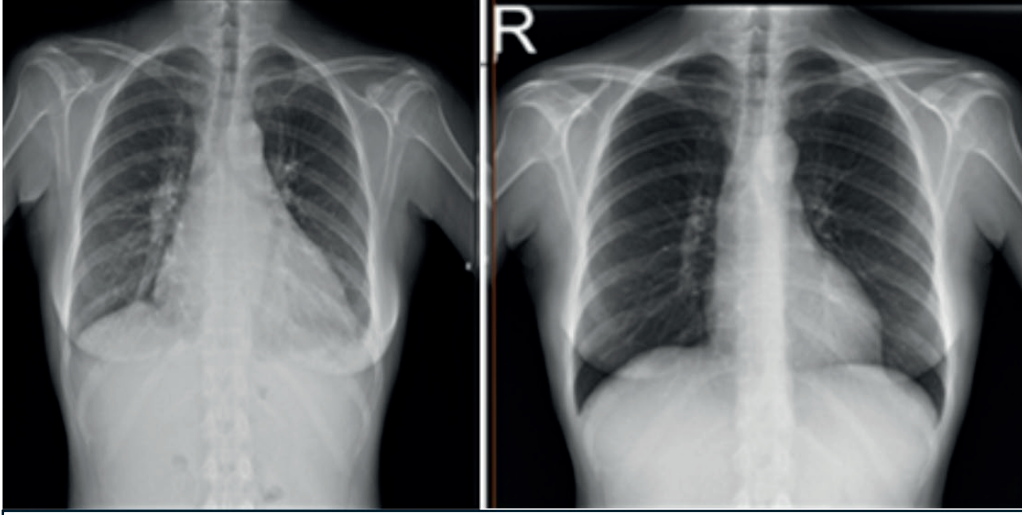
	Sonuç	Birim	Normal Aralık
CRP	6,7	mg/L	0-5
Albümin	29	g/L	35-52
Ferritin	201	µg/L	30-400
Üre	58	mg/dl	10-50
Kreatinin	0,9	mg/dl	0,7-1,3
Sedimentasyon	-	mm/saat	10-20

Tablo 4. Yoğun bakıma ikinci yatışında laboratuvar

	Sonuç	Birim	Normal Aralık
CRP	81	mg/L	0-5
Albümin	29	g/L	35-52
Ferritin	1364	µg/L	30-400
Üre	85	mg/dl	10-50
Kreatinin	1,67	mg/dl	0,7-1,3
Sedimentasyon	59	mm/saat	10-20
C3	51	mg/dl	
C4	4	mg/dl	
NT-proBNP	50918	pg/ml	
24 saat idrar proteini	14100 mg	mg/gün	0-30
Troponin T	67		14
Fibrinojen	229	mg/dl	200-400
Hscore	203		<169
Kardiyotorasik oran	%65		40-50

Tablo 5. Takipte laboratuvar bulguları

	Sonuç	Birim	Normal Aralık
CRP	0,5	mg/L	0-5
Albümin	40	g/L	35-52
Ferritin	56	µg/L	30-400
Üre	30	mg/dl	10-50
Kreatinin	1	mg/dl	0,7-1,3
Sedimentasyon	20	mm/saat	10-20
Kardiyotorasik oran	%45		40-50



Resim 1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası KTO ve PAAC görüntüleri

- Soldaki resim, tedavi öncesi; KTO %69,9
- Sağdaki resim, tedavi sonrası; KTO %45

Sistemik inflamasyon, artmış sitokin varlığı ve miyokard etkilenmesi bir arada ortaya çıkabilen klinik antitelerdir. IL-1 β , IFN, IL-6 ve TNF- α artışı ve intramyokardiyal Ca⁺⁺ homeostaz bozulması sonucunda hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon gelişebilir. Şiddetli sepsis hastalarında da uygun antibiyoterapi ve yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen artmış mortalitede bu patofizyolojinin etkili olduğu düşünülmektedir. SLE gibi artmış inflamasyonla seyreden klinik tablolarda kardiyak ve diğer sistem tutulumları erken ve doğru müdahaleler ile immün sistemin artmış aktivitesi baskılanarak tedavi edilebilmekte ve mortalitenin önüne geçilebilmektedir.

POLİSTEMİA VERA YÖNETİMİNDE HİDROKSİÜRE VE ÖTESİ

Doç. Dr. Ayşe UYSAL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Polistemia vera (PV), Janus kinaz 2 (JAK2) geninde oluşan mutasyonlar ile JAK/STAT sinyal yolunun sürekli olarak aktive olarak hematopoietik kök ve progenitör hücrelerin kontrolsüz proliferasyonuna yol açan miyeloproliferatif hastalıktır. PV eritrositoz ile karakterizedir ancak lökositoz ve trombositoz da yaygın olmakla birlikte hastalarda anormal düzeyde inflamatuvar sitokinler ve kaşıntı, yorgunluk, splenomegali ve kemik ağrısı gibi yaşam kalitesini düşüren çok çeşitli semptomlar görülmektedir. Aynı zamanda PV' li hastaların sağ kalımı, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş bir popülasyona göre önemli ölçüde daha düşüktür (median 18,9 yıl). Tromboembolik olaylar artan mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Genel popülasyona göre PV hastaları arteriyel ve venöz tromboz için 3 ila 13 kat daha yüksek risk altındadır ve tüm hastaların %25-40' ı trombotik olaylar yaşar. Tromboz rekürrens oranı yıllık insidans %1-10 arasındadır. Mortaliteyi arttıran diğer en önemli neden ise PV' nin miyelofibrozis (post-PV MF) ve akut miyeloid lösemi (AML)' ye transformasyon göstermesidir. On yıl içinde transformasyon riski post-PV MF ve AML için sırasıyla %10 ve %5' dir. PV tedavisinde ana hedef kapsamlı hastalık kontrolü sağlamak olup bu hedefler semptomların kontrol altına alınması, trombotik/hemorajik olay riskinin azaltılması ve MF ile AML' ye progresyon riskinin minimum düzeye indirilmesidir. Bu hedeflerin sağlanması için hastalar risk gruplarına ayrılmaktadır. Düşük riskli grubu 60 yaş altında olanlar ve tromboz öyküsünün olmaması oluştururken yüksek riskli grubu 60 yaş ve üstü olanlar ve/veya tromboz öyküsü olan hastalar oluşturmaktadır. Düşük riskli hastalarda tedavi flebotomi ve asetil salisik asit (ASA) başlangıç tedavisini oluştururken yüksek riskli grupta ASA ve flebotomi ile birlikte sitoreduktif tedavi gerekmektedir. Yine düşük riskli hastalarda kontrol altına alınamayan semptomların varlığında da sitoreduktif tedavi gerekmektedir.

PV tedavisinde geniş uygulama alanı olan en yaygın kullanılan sitoreduktif ajan 1970' ten beri kullanılan hidroksiüre (HU)' dir. Yüksek riskli PV hastalarında birinci basamak seçenektir. Flebotomi ile karşılaştırıldığı retrospektif ve prospektif çalışmalarda etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Ancak PV hastalarında HU' nin kesilmesine yol açan direnç ve/veya intolerans yaklaşık %15-30' unda görülür ve bu durum MF' ye dönüşüm oranlarının daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. HU direnç ve intolerans varlığında ise interferon alfa (IFN- α) alternatif seçenektir. Aynı zamanda HU potansiyel teratojenitesi ve potansiyel lökomojenik etkileriyle ilgili endişeler göz önüne alındığında genç hastalarda ve gebelerde ilk sıra tedavi olarak önerilmektedir. Son çalışmalar, IFN tedavisinin driver mutasyonlarının alel yükünde azalmaya yol açabileceğini göstermiştir; bu da ASA ve hidroksiüre tedavisinden farklı olarak hastalık değiştirici etkisi olduğunu düşündürmektedir. PV tedavisinde son yıllarda çeşitli peg interferon alfa ve ropeg interferon alfa-2b gibi IFN- α formülasyonları geliştirilmiş olup bu formlar uygulama sıklığını ve yan etkileri azaltmayı sağlamıştır.

Ruksolitinib, oral yoldan uygulanan bir JAK-STAT (JAK1 ve JAK2 tirozin kinaz) inhibitörü olup JAK/STAT sinyal yolunun anormal bir şekilde uyarılmasını engelleyerek hücre sağkalımı ve proliferasyonunu artıran genlerin aktivasyonunu düzenler. RESPONSE ve RESPONSE 2 çalışmalarından gelen veriler ışığında HU dirençli ve/veya intoleran PV tanılı hastaların tedavisinde de 2. basamakta onaylanmıştır.

PV' de patogenezin daha da anlaşılması ile son yıllarda yeni tedavi seçenekleri geliştirilmeye başlanmıştır. Bu tedavi seçenekleri histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü (Givinostat), murine double minute 2 (MDM2) inhibitörleri (İdasanutlin), hepsidin mimetikler (Ruspertide), ve Lysine-specific demethylase-1 (LSD1) inhibitörü (Bomedemstat)' tır.

Histon deasetilazlar (HDAC) çok sayıda genin ifadesindeki düzenleyici rolleri (örneğin, HDAC' ler pro-apoptotik veya tümör baskılayıcı genlerin ifadesini düzenler ve MPN' ler de dahil olmak üzere birçok kanser türünün patogenezinde rol oynar. JAK2V617F mutasyonu MPN' li hastalarda HDAC upregülasyonu olduğu özellikle PV' de HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC9 ve HDAC11' in yükseldiği gösterilmiştir. HDAC inhibitörlerinin MPN' ler için yeni bir tedavi olarak araştırılmasına olan ilgiyi artırdı. Givinostat, sınıf I ve II HDAC inhibitörü olup JAK2V617F mutasyona uğramış hücreler üzerinde doğrudan etki ederek JAK2 protein sentezini ve sonrasında akış sinyallerini inhibe ederek bu hücrelerin çoğalmalarını azalttığı invitro çalışmalarda gösterilmiştir PV'nin I/II faz klinik çalışmalarında, givinostat iyi tolere edilmiş ve cesaret verici klinik-hematolojik sonuçlar sağlamıştır. Çalışmalarda splenomegali ve pruritusta iyileşmeye ek olarak hem tam hem de kısmi hematolojik geri kazanımlar ile birlikte mutasyon yükünün de azalttığı gösterilmiştir.

Murine double minute 2 ve 4 (MDM2/MDM4), p53' ün temel düzenleyicileridir ve ubiquitinasyon, nükleer eksport ve transkripsiyonel aktivitenin doğrudan inhibisyonu yoluyla aktivitesini inhibe eder. TP53 üzerindeki bu inhibe edici etki göz önüne alındığında, MDM2 ve MDM4 kanserde onkogenler olarak görülmüştür. MDM2' nin PV CD34+ kök/progenitör hücrelerinde upregülasyonunu düzenlendiği ve JAK2V617F' nin MDM2 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, MDM2 inhibitörleri PV' de umut vadeden tedavi hedefi olarak görülmektedir. İdasanutlin, JAK2 V617F pozitif MPN hematopoietik progenitör hücrelerini ortadan kaldıran bir MDM2 inhibitörü olup tedaviye dirençli/toleranslı yüksek riskli PV veya ET' li hastalarda faz I çalışmalarda genel yanıt oranı %75 olup mutant JAK2 alel yükündeki medyan azalma %43 sağlamıştır. HU dirençli/toleranslı PV' de idasanutlinin faz 2 çalışmasında 32. haftada hastaların %56,3'ü hematokrit kontrolüne ulaştı. En yaygın yan etkiler mide bulantısı, kusma, ishal ve kabızlık gibi gastrointestinal toksisite ve yorgunluktu.

PV' de tekrarlayan flebotomiler, demir eksikliğini indükleyerek eritropoezi kısmen azaltabilir, ancak dokulardaki demir depolarının tükenmesi nedeniyle PV ile ilişkili sistemik semptomlara da katkıda bulunabilir. Hepsidin, demir yolunun negatif düzenleyicisi olarak hareket eder ve böylece ferroportin ekspresyonunun azaltılmasına böylece serum demir ve transferrin saturasyonunda bir azalmaya neden olur. PV' de eritrositoz demir eksikliğine rağmen devam eder ve hepsidinin göreceli baskılanması söz konusu olup bu da bozulmuş demir metabolizmasının hastalık biyolojisinin merkezinde olduğunu ve hepsidin mimetiği kullanımını tedavide hedef haline getirmiştir. Ruspertide, hepsidin mimetik bir ajan olarak flebotomide görülen prefaz çalışmalarında, ortalama korpüsküler hacimde (MCV) azalmalar olmadan yeterli tolerans ile hematokritte azalmalar sağlayarak ümit verici sonuçlar gösterdi.

Sonuç olarak PV için tedavi seçenekleri zamanla gelişti ancak düşük doz ASA ve flebotomi halen düşük riskli hastalar temel tedavi seçeneğini oluştururken ve yüksek riskli hastalarda sitoreduktif tedaviler endikedir. Hidroksiüre sitoreduktif tedavi amaçlı en çok kullanılan ajandır. Hidroksiüre intolerans veya dirençli vakalarda ruxsotinib ve pegile/ropeginterferon alfa-2b PV yönetiminde güvenliğini ve etkinliğini ortaya koymuştur. Hepsidin mimetikler, MDM2 inhibitörleri ve HDAC inhibitörleri gibi yeni modalitelerin çalışmalarda etkili olduğu bulunmuştur ancak bu tedavilerle ilgili daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(9):1465-1487.
2. Waksal JA, Tremblay DA. Contemporary and future strategies in polycythemia vera. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2022;35(2):101370.
3. Mora B, Passamonti F. SOHO State of the art updates and next questions polycythemia vera: Is it time to rethink treatment? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(2):79-85.
4. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(2):275-84.
5. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia* (2021) 35:3339–3351.
6. Barbui T, Barosi G, Birgegard G et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70.
7. Arya Y, Syal A, Gupta M, et al. Advances in the Treatment of Polycythemia Vera: Trends in Disease Management. *Cureus* 2021;13(3):e14193.
8. Chifotides HT, Bose P, Verstovsek S. Givinostat: an emerging treatment for polycythemia vera. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(6):525-536.
9. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010;148(6):961-3.
10. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT. A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2022;139(19):2931-2941.
11. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C. et al. New Perspectives on Polycythemia Vera: From Diagnosis to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5805
12. Yoon SY, Won JH. Novel therapeutic strategies for essential thrombocythemia/polycythemia vera. *Blood Res*. 2023;58:S83-S89.
13. Padrnosa L, Mesa R. Novel agents for the treatment of polycythemia vera: an insight into preclinical research and early phase clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020; 29(8): 809–817.
14. Tokumori FC, Komrokji R, Kuykendall AT. Stepping out of antiquity: An update on emerging drugs for the treatment of polycythemia vera. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021;26(3):209-218.
15. Krecak I, Marko Lucijanic M, Verstovsek S. Advances in Risk Stratification and Treatment of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2022;17:155–169.
16. Patel AM, Masarova L, Mesa RA et al. Polycythemia vera: past, present and future. *Leuk Lymphoma*. 2024; 13:1-13.