

	KÖK HÜCRE NAKLİ T HÜCRELİ LENFOMA TANI ve TEDAVİ YAKLAŞIMI-SOP -2021	DOKÜMAN NO	HMO.RH.14
		İLK YAYIN TARİHİ	02.10.2023
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	1/12

Amaç: T hücreli lenfoma tanı ve tedavi prosedürü ortaya koymak

Kapsam: Bu SOP; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Nakil Merkezi'nde T hücreli lenfoma tanılı hastaların tedavi ve takip prosedürü.

Kısaltmalar:

- **NK:**Natural Killer hücreler
- **LAP:**Lenfadenopati
- **RA:**Romatoid Artrit
- **ALCL:**Anaplastik büyük hücreli lenfoma
- **ALK :**Anaplastik lenfoma kinaz
- **PAAG:**Ön-arka akciğer grafisi
- **TY:**Tam yanıt
- **PR:**Kısmi yanıt
- **Rt:**Radyoterapi
- **OKHN :**Otolog kök hücre nakli
- **AKHN:** Allojenik kök hücre nakli
- **EİDT:**En iyi destek tedavi
- **KT:**Kemoterapi

1- T HÜCRELİ LENFOMA TANISI

Histopatolojik tanı; uzman hematopatologlar tarafından cerrahi materyal veya eksizyonel lenf nodu biyopsisinin değerlendirilmesi ile konur. T hücreli lenfomalarda patolojide reaktif prosedürlerden ayırt etmek önemli olup patoloğa hastanın klinik durumu hakkında yeterli bilgi verilmelidir. Şüpheli durumlarda başka bir hematopatologdan ikinci görüş alınmalıdır.

2- T HÜCRELİ LENFOMA SINIFLAMASI

2016 WHO SINIFLAMASI MATÜR T VE NK HÜCRELİ NEOPLAZİLER	
▪ T hücreli prolenfositik lösemi ▪ T hücreli geniş granüler lenfositik lösemi ▪ NK hücrelerin kronik lenfoproliferatif hastalıkları ▪ Agresif NK hücreli lösemi ▪ Sistemik EBV+ çocukluk çağıının T hücreli lenfoması* ▪ Hidra vaksiniiform benzeri lenfoproliferatif hastalık * ▪ Erişkinlerin T hücreli lösemi/lenfoması ▪ Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma ▪ Monomorfik epiteliotropik intestinal T hücreli lenfoma* ▪ Gastrointestinal traktın indolent T hücreli lenfoproliferatif hastalık* ▪ Hepatosplenik T hücreli lenfoma ▪ Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma ▪ Mikozis fungoides ▪ Sezary sendromu	▪ Primer kutanöz CD30 + T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar Lenfomatoid papülosis Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma ▪ Primer kutanöz gama-delta T hücreli lenfoma ▪ Primer kutanöz CD8+ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma ▪ Primer kutanöz akral CD8+ T hücreli lenfoma* ▪ Primer kutanöz CD4+ küçük/orta boyutta T hücreli lenfoproliferatif hastalık* ▪ Periferik T hücreli lenfoma, NOS ▪ Anjoimmunoblastik T hücreli lenfoma ▪ Foliküler T hücreli lenfoma* ▪ TFH fenotipinde nodal periferik T hücreli lenfoma* ▪ Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK+ ▪ Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK- Meme implant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma *

Kırmızı *: 2008 sınıflamasından farklı ; mavi: provizyonel antiteler

Periferik T hücreli lenfomalar heterojen bir gruptan oluşur.

1- PTCL-NOS (periferik T hücreli lenfoma, diğer türlü sınıflandırılmayan)

T hücreli lenfomaların büyük çoğunluğu ve tüm lenfomaların%3.7'sini oluşturur. Erkeklerde ve > 60 yaşta daha sıktır. Nodal (çoğunluk) ve ekstra nodal tip olabilir. LAP, B semptomları, eozinofili ve kaşıntı görülebilir. Tanıda >%50 ileri evredir ve kemik iliği tutulumu %22 hastada tespit edilir. Diffüz paternde büyür ve lenf folikülünün yapısını bozar. Eozinofil, makrofaj ve plazma hücresi ile karışık bulunur, Hodgkin lenfoma ile benzer histolojide olup immunfenotiplendirme ile ayrılır.

2- AİTL (Anjoimmunoblastik T hücreli lenfoma)

Matur T helper ve folliküler Helper T hücrelerinden köken alır. Sistemik semptomlar ve poliklonal hipergammaglobulinemi görülebilir. İleri yaş, 6-7 dekatta sık görülür. LAP dışında ciltte döküntü, asit, HSM, plevral efüzyon, artrit, immun yetmezlik, otoimmun olaylar (Otoimmün hemolitik anemi, RA, otoimmün tiroidit gibi) eşlik edebilir.

3- NKTCL (NK /T hücreli lenfoma)

Genellikle nazal kavite, nazofarenks, paranasal sinüsler ve damağı tutar. Nazal hastalığı olanlarda nazal obstrüksiyon, burun kanaması veya yaygın orta hat destrüksiyonu olur. Lenfomatöz infiltrasyon diffüzdür. CD2, CD56, CD3 (+) tir. Nazal kavite dışında olanların prognozu kötüdür.

4- ATLL (akut T lenfoblastik lenfoma)

Hızla büyüyen mediastinal tümörlerdir. Pevral efüzyon ve vena kava superior sendromu ile gelir. %60 olguda kemik iliği infiltrasyonu ve lösemik transformasyon gelişir. Kemik iliği ve sinir sistemi infiltrasyonu kötü prognoz göstergesidir. Tümörlerde T-hücre

fenotipi (CD7+, CD3+, CD1a+, TdT+) hakimdir, diğer T-hücre antijenleri değişik oranlarda eksprese edilir. ALL gibi tedavi edilir.

5- ALCL, ALK(+) (anaplastik büyük hücreli lenfoma, anaplastik lenfoma kinase mutasyonu pozitif)

Çocuklarda daha sık görülür. Tüm lenfomaların %2-8'ni oluşturur. Histolojide; geniş büyük pleomorfik at nalı ya da böbrek şeklinde nükleus ve perinükler eosinofilik bölge içeren “hallmark” hücreleri izlenir. Tümör hücrelerinde CD30+, CD45±, EMA+(D), CD15-, CD3+- ve ALK 1+. t (2;5) (ALK gen/ nükleofosmin gen) translokasyonuna rastlanır. T hücre reseptör genin yeniden düzenlenmesi olguların %60'ında bulunur. ALK(+) ALCL 3. dekatta sık olup ALK(-) ALCL ye göre daha iyi prognoza sahiptir.

6- ALCL, ALK(-) (anaplastik büyük hücreli lenfoma, anaplastik lenfoma kinase mutasyonu negatif)

ALK negatif tipte aynı özellikleri gösterir ancak prognozu daha kötüdür.

7- Diğerleri, (enteropati ilişkili T lenfoma EİTL, hepatosplenik T lenfoma HSTL)

3- T HÜCRELİ LENFOMA TANISI İÇİN YAPILMASI GEREKENLER

Öncelikle hasta enfeksiyon öyküsü, ilaç öyküsü ve sürekli kullandığı ilaçlar, B semptomları, soygeçmiş açısından sorgulanır. Organomegali ve ekstremitte anormallikleri açısından fizik muayene yapılır. ECOG performans durumu not edilir.

1. Basamak tetkikler

- ☐ Tam kan sayımı, periferik yayma,
- ☐ Biyokimyasal değerlendirme,
- ☐ Koagülasyon testleri (PT, aPTT, Fibrinojen)
- ☐ Sedimentasyon, CRP
- ☐ Kan grubu analizleri
- ☐ Viral markerlar (HbsAg, Anti Hbs, Anti HbcIgG ve IG M, Anti HCV ve Anti HIV, HTLV-1 serolojisi, EBV)
- ☐ PAAG, tomografi (boyun, toraks ve tüm abdomen)
- ☐ PET BT
- ☐ Beta HCG (doğurganlık çağındaki kadınlar için)
- ☐ Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi

NOT: T lenfoma alt tipini ayırt etmek için uygun immün tiplendirme yapılmalıdır. İmmünohistokimyasal panel; CD20, CD3, CD7, CD10, BCL-6, Ki67, CD30, CD2, CD5, CD4, CD8, CD56, CD21, CD23, TCR β, TCR δ, TP63, **ALK, CD30, DUSP 22 rearanjmanını** içermelidir. GENETİK: Klonal TCR (t hücre reseptör) gen yeniden düzenlenmesi ve sitogenetik gönderilir.

2. Basamak Tetkikler

- ☐ İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili danışmanlıklar, kemoterapi veya pelvik radyoterapi düşünülüyorsa semen/oosit kriyoprezervasyonu için ilgili merkezlere yönlendirilmesi
- ☐ EKG, EKO ve tedavi öncesi kardiyojloji konsültasyonu
- ☐ SSS tutulumu kuşkusu olan hastalarda BOS incelemesi ve kraniyal MRI

4- T HÜCRELİ LENFOMA EVRELEMESİ

Evrelemede Lugano evrelemesi (2014 revize) kullanılır.

	Evre	Tutulum
Sınırlı evre	Evre I	Tek nodal grup
	Evre II	Diyaframın aynı tarafında ≥ 2 nodal bölge
	Evre II bulky hastalık	Evre II+ bulky hastalık
İleri evre	Evre III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum +/- dalak tutulumu
	Evre IV	Organ tutulumu, kemik iliği tutulumu
Bulky hastalık: $>7,5$ cm diameter LAP		

5- T HÜCRELİ LENFOMADA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

*T hücreli lenfomalarda en önemli prognostik faktör ALK pozitifliğidir. ALK negatif lenfomalarda DUSSP-22 pozitifliğidir.

Uluslararası prognostik indeks (IPI)		Yaşa göre düzenlenmiş İPİ (≤60 yaş)		Periferik T hücreli lenfoma IPI (PIT)	NK/T hücreli lenfoma IPI (NKPI)		
Yaş	>60	Evre	3-4	Yaş >60	B semptomu varlığı	1 puan	
LDH düzeyi	>normal	LDH düzeyi	>normal	LDH düzeyi> normal	Evre3-4	1 puan	
ECOG	2-4	ECOG	2-4	ECOG: 2-4	LDH yüksekliği	1 puan	
Evre	3-4			Kemik iliği tutulumu (PIT te var, modifiye PIT de yok)	Regional lenf nodu varlığı	1 puan	
Ekstranodal tutulum	>1			Ki 67: ≥%80 (modifiye PIT için kullanılır.)			
Risk grupları				Risk grupları		Risk grupları	
Düşük risk	0-1 puan	Düşük risk	0 puan	Düşük risk	0-1	Düşük risk	0
Düşük-orta risk	2 puan	Düşük-orta risk	1 puan	Düşük-orta risk	1	Düşük-orta risk	1
Orta-yüksek risk	3 puan	Orta-yüksek risk	2 puan	Orta-yüksek risk	2	Orta-yüksek risk	2
Yüksek risk	4-5 puan	Yüksek risk	3 puan	Yüksek risk	3-4	Yüksek risk	3-4

6- T HÜCRELİ LENFOMADA TEDAVİ

6.a. ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA (ALCL, ALK+):

En iyi prognoza sahip gruptur.

1- Erken evre (evre 1-2) hastalık:

1. Klinik çalışmalar
2. CHOP (>60 yaş) veya CHOEP (<60 yaş)
3. BV + CHP (kategori 1, SUT ödemesi yok.)

- 4 kür KT sonrası PET BT ile değerlendirme yapılır, TY ise, RT veya RT ye uygun değil ise 6 küre tamamlanır. 6 kür sonrası PET BT ile TY ise takip
- 4 kür KT sonrası PET BT ile değerlendirme yapılır, PR ise 2 kür KT sonrası değerlendirme TY ise, +/- RT
- 4 kür KT sonrası PET BT ile değerlendirme yapılır, PR altı ise refrakter hastalık olarak tanımlanır
- .
- Tutulu alan RT (TART), hasta özelinde değerlendirilecektir.
- 6 kür sonrası TY altı yanıt ise refrakter hastalık olarak tanımlanır

NOT: Bulky lezyon var ise ileri evre gibi tedavi verilir.

2- İleri evre (Evre 3-4) hastalık:

1. Klinik çalışmalar
2. CHOP (>60 yaş) veya CHOEP (<60 yaş)
3. BV + CHP (kategori 1, SUT ödemesi yok.)

- a.
- 4 kür KT sonrası PET BT ile değerlendirme yapılır, PR ve TY ise, 6 küre tamamlanır. 6 kür sonrası PET BT ile TY ise takip
 - 4 kür KT sonrası PET BT ile değerlendirme yapılır, PR altı ise refrakter hastalık olarak tanımlanır.

- b.
- 6 kür sonrası değerlendirmede PET BT’de tam yanıt mevcut ise ise tedavisiz izlenir. TY altı yanıt veya progresyon var ise refrakter hastalık tedavisi verilir.

- c.
- Bulky lezyon var ise TART uygulanır.**

Not: ALK + olup IPI=> 3 ve >40 yaş üstü konsolidasyon olarak OKHN önerilir.(endikasyon dışı onayı alınarak, grade 2c)

3- Relaps/ refrakter hastalık tedavisi

a. Nakile uygun hasta:

1. Klinik çalışmalar
2. Brentuximab + Bendamustin
3. Kombine rejimler: GDP
4. Tek ajan tedaviler: Krizotinib, Pralatrexate, Romidepsin, Belinostat

5. Diğer rejimler: Gemsitabin, Lenalidomid,

- İki kür KT sonrası yanıt değerlendirmede kısmı yanıt ya da tam yanıt var ise, 3. Kürde kök hücre mobilizasyonu yapılır, 4. kürden sonra yeniden değerlendirmede PET BT’de PR ve üstü yanıt ise OKHN (daha önce OKHN yapılmış ise AKHN) ile konsolide edilir.
- Yanıtsız ise yukarıdaki rejimlerden kullanılmamış bir rejime geçilir.

b. Nakile uygun olmayan hasta:

1. Klinik çalışmalar
 2. Brentuximab + Bendamustin
 3. GDP (Fragil değil ise)
 3. Tek ajan tedaviler: Krizotinib Pralatrexate, Romidepsin, Belinostat
 4. Diğer rejimler: Gemsitabin, Lenalidomid,
 5. Palyatif Radyoterapi
 6. BSC (en iyi destek tedavisi)
- İki kür KT sonrası yanıt değerlendirmede kısmı yanıt ya da tam yanıt var ise, 6. kürde tamamlanır. 6. kür sonra yanıt değerlendirmesi yapılır. TY ise takip edilir.
 - Yanıtsız ise yukarıdaki rejimlerden kullanılmamış bir rejime geçilir ya da en iyi destek tedavi (EİDT) kararı alınır ya da palyatif RT uygulanır.

6.b- DİĞERLERİ (ALK – ALCL, PTCL NOS, AİTL):

Yeni tanı ilk basamak tedaviler: tüm evrelerde

1. CD30 + hastalarda (CD30 düzeyi >%10)

- a. Klinik çalışma
- b. ≤60 yaş, CHOEP, 21 günde bir 6 kür
- c. >60 yaş, CHOP, 21 günde bir 6 kür verilir.
- d. Brentuximab vedotin+CHP (siklofosfamid, doksorubisin, prednizolon), 21 günde bir 6 siklus (SUT geri ödemesi yok)

-Dört kür KT sonrası yanıt değerlendirmede kısmı yanıt ya da tam yanıt var ise, 5. Kürde kök hücre mobilizasyonu yapılır, 6. kürden sonra yeniden değerlendirmede PET BT’de PR ve üstü yanıt mevcut ise OKHN ile konsolide edilir.

- Yanıtsız ise relaps refrakter hastalık tedavisi verilir.

2. CD 30 negatif hastalar (CD 30 <%10)

- a. ≤60 yaş, CHOEP, 21 günde bir 6 kür
- b. >60 yaş, CHOP, 21 günde bir 6 kür verilir.

-Dört kür KT sonrası yanıt değerlendirmede kısmı yanıt ya da tam yanıt var ise, 5. kürde kök hücre mobilizasyonu yapılır, 6. kürden sonra yeniden değerlendirmede PET BT’de PR ve üstü yanıt mevcut ise OKHN ile konsolide edilir.

- Yanıtsız ise relaps refrakter hastalık tedavisi verilir.

Refrakter ve nüks hastalıkta tedavi:

a. Klinik çalışmalar

Klinik çalışma yoksa;

b. Nakile uygun hasta:

1. Kombine rejimler: BV+Bendamustin (endikasyon dışı onay), GDP,
2. Tek ajan tedaviler: Belinostat (AİTL üçüncü tercih), BV, Romidepsin, Pralatrexate (PTCL, NOS de üçüncü ajan)

-İki kür KT sonrası yanıt değerlendirmede kısmi yanıt ya da tam yanıt var ise, 3. Kürde mobilizasyon, 4 kürden sonra yeniden değerlendirme PET BT PR ve üstü yanıt ise OKHN (daha önce OKHN yapılmış ise AKHN) ile konsolide edilir.

- Yanıtsız ise yukarıdaki rejimlerden kullanılmamış bir rejime geçilir.

c. Nakile uygun olmayan hasta:

1. Kombine rejimler: BV+Bendamustin, GDP,
2. Tek ajan tedaviler: Belinostat (AİTL ikinci tercih), BV, , Romidepsin, Pralatrexate
3. palyatif Radyoterapi
4. BSC (en iyi destek tedavisi)

Takip:

Hastalar tam yanıt sonrası düzenli aralıklarla kontrol (24 ay boyunca 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir, 5 yıldan sonra yılda bir kez)

- hikaye, FM, hemogram, biyokimya, LDH tetkikleri ve görüntülemeler ile takip edilir.
- Yeni gelişen B semptomları, yeni LAP, ektranodal kitle, HSM yada sitopeni geliştiğinde hastalar yeniden değerlendirilir.
- Patolojik örnekleme yapılıp ve relaps tanısı histopatolojik olarak teyit edildikten sonra yeniden evreleme PET BT yapılır.

Hastalık alt tiplerine göre tedavi planı değişimi:

1- ALK negatif, DUSPP22 pozitif hastalar:

ALK pozitif hastalara benzer prognostik özellikleri olup ALK pozitif hasta grubu gibi tedavi edilmelidir.

2- NK/T hücreli lenfomalar:

Nazal tip

1.1.Evre 1-2

a. Fit hasta:

1. Klinik çalışma
2. SMİLE yada modifiye SMİLE

b. Unfit hasta:

1. Klinik çalışma
2. Radyoterapi

Erken evre hastalar 4 kür KT sonrası;

- Tam yanıt ise tedavisiz izlem,

- PET BT’de PR ise biyopsi yenilenir biyopsi negatifse tam yanıt kabul edilir. Biyopsi pozitif ise ya da yanıt değerlendirme PR altı ise klinik çalışma/kemoterapi değişikliği yapılır.

2.2. Evre 3-4:

a. Klinik çalışma

b. Kombine KT 4-6 kür

*fit hastalar için SMILE,

*unfit hastalar için LVP (L asparaginas, vincristine, prednisolone, RT)

- Kemik iliği tutulumu yok ise 2. kürde kök hücre mobilizasyonu yapılır.
- 4 kür sonrası yanıt değerlendirme tam yanıt ise OKHN (daha önce OKHN oldu ise AKHN) ile konsolide edilir.
- PET BT’de PR ise biyopsi yenilenir .
*Biyopsi negatifse tam yanıt kabul edilir ve OKHN/AKHN ile konsolide edilir.
*Biyopsi pozitif ise yada yanıt değerlendirme PR altı ise klinik çalışma/kemoterapi değişikliği yapılır.

2- NK/T hücreli lenfoma:

Ekstranazal tip

a. Klinik çalışma

b. Kombine KT 4-6 kür

*fit hastalar için SMILE,

*unfit hastalar için LVP (L asparaginas, vincristine, prednisolone, RT)

- Kemik iliği tutulumu yok ise 2. kürde kök hücre mobilizasyonu yapılır.4 kür sonrası yanıt değerlendirme tam yanıt ise OKHN (daha önce OKHN oldu ise AKHN) ile konsolide edilir. PET BT’de PR ise biyopsi yenilenir .
*biyopsi negatifse tam yanıt kabul edilir ve OKHN/AKHN ile konsolide edilir.
*Biyopsi pozitif ise yada yanıt değerlendirme PR altı ise klinik çalışma/kemoterapi değişikliği yapılır.

2- NK/T hücreli lenfoma;

Relaps/ refrakter

a. Klinik çalışma,

b. Nivolumab,

c. Tek ajan tedaviler: BV, Praletrexate

d. Çoklu ajan tedaviler: P-GEMOX, DDGP, Aspa/Met/Dex

3- Enteropatiye bağlı T hücreli lenfoma:

1 kür CHOP sonrası 2 kür İVE (ifosfamid, etoposid, epirubisin) sonrası OKHN önerilmekte.

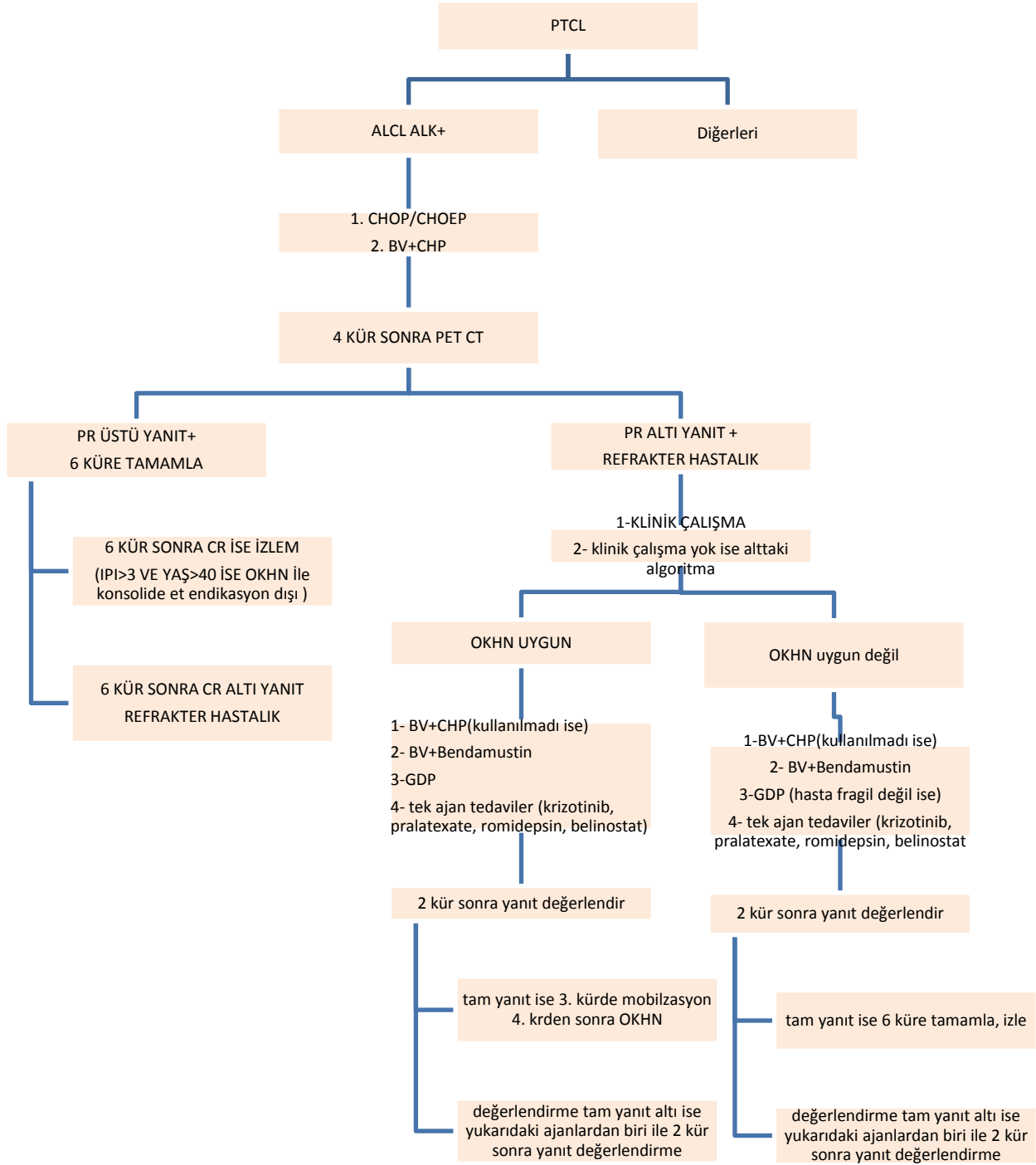
4- Hepatosplenik T hücreli lenfomalar:

çoklu ajan kemoterapi (CHOP, İCE, İVAC) yanıt alınırsa OKHN yada AKHN

7- T HÜCRELİ LENFOMADA YANIT DEĞERLENDİRME

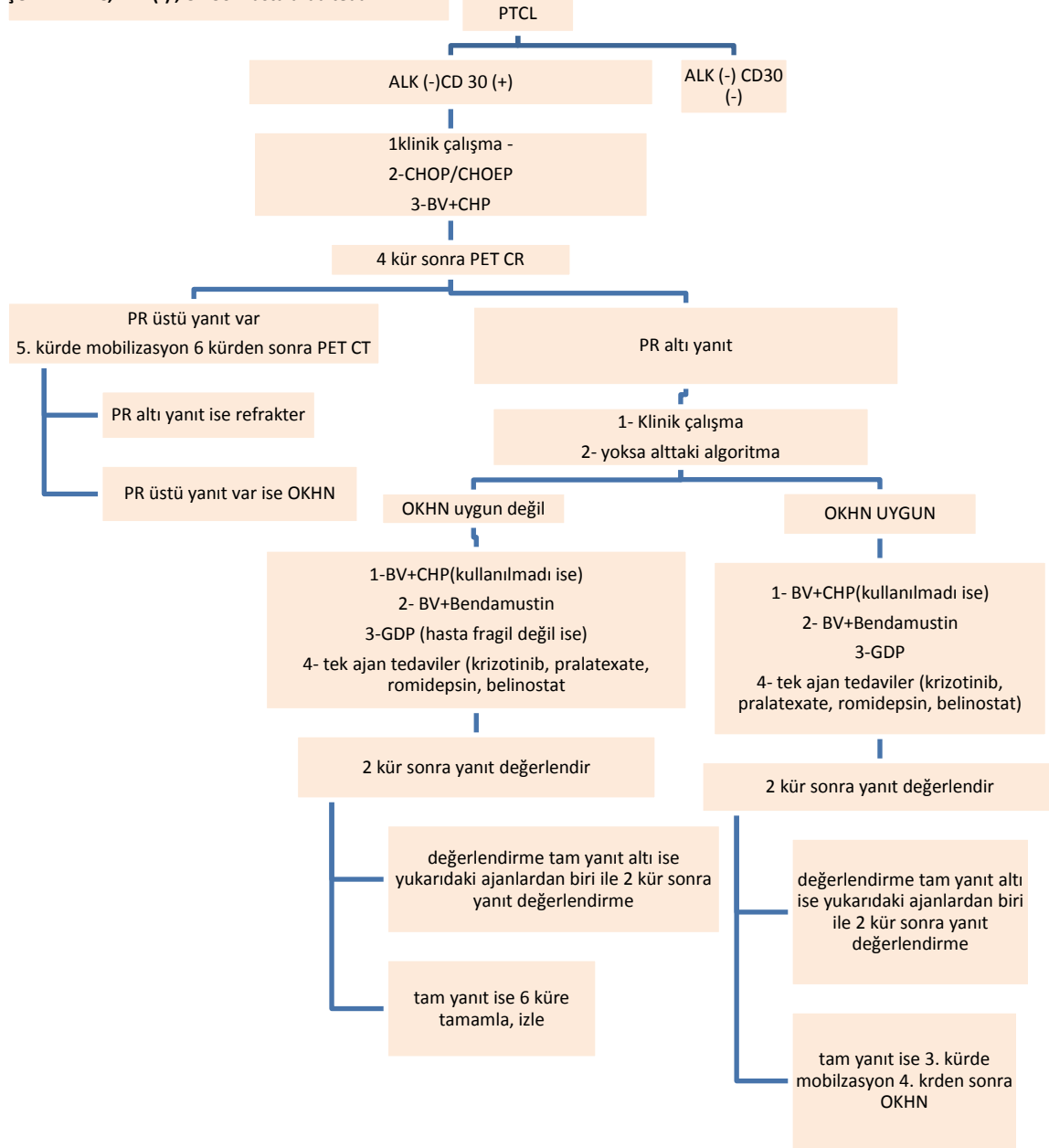
Yanıt değerlendirilmesi Lugano yanıt kriterlerine göre yapılır.

Revize Lugano yanıt değerlendirmesi 2014			
Yanıt	Alan	PET BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Tam yanıt (CR)	Lenf nodları ve extralenfoid alan	Rezidual kitle yok ya da reziduel kitle+ Deuville 1-2-3 lezyon	LAP <1,5cm kadar küçülmesi, Organ tutulumu olmaması
	Ölçülmemiş alanlar	Değerlendirilmez	Yok
	Organ büyüklükleri	Değerlendirilmez	Küçülmüş
	Kemik iliği	Tutulum yok	Patoloji ve/veya flow normal
	Yeni lezon	Yok	Yok
Parsiyel yanıt (PR)	Lenf nodları ve extralenfoid alan	Yeni lezyon ve progresyon yok, Eski lezyonlarda tutulum azalmakla birlikte Deuville 4-5 tutulum	Nodal ve extranodal bölgelerde >%50 azalma
	Ölçülmemiş alanlar	Değerlendirilmez	Yok ya da azalmış
	Organ büyüklükleri	Değerlendirilmez	Dalak >%50 azalmış
	Kemik iliği	Yok	Yok
	Yeni lezon	Yok	Değerlendirilmez
Stabil hastalık – yanıtsız	Lenf nodları ve extralenfoid alan	Yeni lezyon yok, Eski lezyonlarda tutulum değişmemiş, Deuville 4-5 tutulum	Nodal ve extranodal bölgelerde <%50 azalma ya da aynı kalma
	Ölçülmemiş alanlar	Değerlendirilmez	Progresyon yok
	Organ büyüklükleri	Değerlendirilmez	Progresyon yok
	Kemik iliği	Önceki ile benzer	değerlendirilmez
	Yeni lezon	Yok	Değerlendirilmez
Progresif hastalık	Lenf nodları ve extralenfoid alan	Yeni lezyon var veya Eski lezyonlarda tutulum artışı	Nodal>1,5cm boyut artışı Extranodalbölgelerde >%50 boyut artışı
	Ölçülmemiş alanlar	Değerlendirilmez	Aynı ya da artış+
	Organ büyüklükleri	Değerlendirilmez	Aynı ya da artış+
	Kemik iliği	Var/ ya da eskiye benzer	Var/ ya da eskiye benzer
	Yeni lezon	Var	Var



Şekil 1. PTCL, ALK (+) hastalarda tedavi

Şekil 2. PTCL, ALK (-) , CD 30+hastalarda tedavi



Şekil 3. PTCL, ALK (-), CD 30 (-) hastalarda tedavi

