

	KÖK HÜCRE NAKLI BURKİTT LENFOMA TANI ve TEDAVİ YAKLAŞIMI – SOP -2020	DOKÜMAN NO	HMO.RH.03
		İLK YAYIN TARİHİ	02.10.2023
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	1/21

Amaç: Burkitt Lenfoma hastalığının tanı, tedavi ve takibini içeren prosedürü ortaya koymak

Kapsam: Bu SOP; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Kliniğinde takip edilen Burkitt Lenfoma tanılı tüm hastaların tanı, takip ve tedavisini kapsar.

Kısaltmalar:

BL: Burkitt Lenfoma

WHO: World Health Organization

PAAG: Posterior Anterior Akciğer Grafisi

CD: Cluster of Differentiation

ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

PET BT: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı NCIC: Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

MMR: Mediastinal kitle oranı,

MTR: Mediasten toraks oranı

HyperCVAD: Hiperfraksiyone siklofosamid, vinkristin, doxorubusin ile değişimli olarak metotreksat, sitarabin ve intratekal metotreksat

CODOX-M:Siklofosamid, Doksorubusin ve yüksek doz metotreksat

CODOX-M/IVAC: Siklofosamid, Doksorubusin ve yüksek doz metotreksat ile değişimli olarak ifosfamid, etoposid ve yüksek doz sitarabin

DA-EPOCH-R:Etoposid, Prednisone,Vinkristin,Siklofosamid,Doxorubisin,Rituximab

R-ICE: Rituximab,ifosfamid,karboplatin,etoposid

R-GDP:Rituximab,gemsitabin,sisplatin,dexametazon

RIVAC:Rituximab,ifosfamid,sitarabin,etoposid

IHC:İmmünohistokimya

TART: Tutulu Alan Radyoterapi

Gy: Gray

OKHN: Otolog kök hücre nakli

AKHN: Allogeneik kök hücre nakli

Tanımlar: Tüm kavramlar faaliyet akışında tanımlanmıştır.

Sorumlular: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Servisinde çalışan tüm doktorlar

Faaliyet akışı:

1- BURKİT LENFOMA TANI

Histopatolojik tanı; uzman hematopatologlar tarafından cerrahi materyal veya eksizyonel lenf nodu biyopsisinin değerlendirilmesi ile konur. Eksizyonel lenf nodu biyopsisinin mümkün olmadığı durumlarda trucut biyopsi de kabul edilebilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tanıda yeri yoktur. Şüpheli durumlarda başka bir hematopatologdan ikinci görüş alınmalıdır.

1)Morfoloji: Orta büyüklükte yuvarlak-oval çekirdeği ve multiple bazofilik çekirdekçiği ile beraber bazofilik vakuollü sitoplazması bulunan homojen hücrelerden oluşmaktadır. Doku kesitlerinde “yıldızlı gökyüzü” hissini veren multiple malign lenfoid hücre arasında bu hücrelerin apoptotik artıklarını yok etmek için oraya giden reaktif makrofajlar göze çarpar.

2)İmmünofenotip:

Burkit lenfoma tipik immünofenotipi: sIg:+ ,CD10:+ , CD19+, CD20+ ,CD22+, Tdt:- ,Ki67:+ (>%95) ,Bcl2:- , Bcl6:+ ,myc yeniden düzenlemesi varlığı **(GÖRÜLEN TEK KARYOTİP ANOMALİSİDİR.)**

NOT:

1)Yüzey Ig, IgM tipindedir ve immunoglobulin kappa hafif zinciri lambdaya göre daha sık exprese edilir.

2)B hücresi ile ilişkili antijenler: CD19, CD20, CD22, CD79a dır.

3) Germinal merkez ilişkili markırlar: CD10 and BCL6 dır.

4) CD5, B cell leukemia/lymphoma 2 (BCL2), TdT, and CD23 negatifliği tipiktir.

5) BCL6 protein boyama nükleer bir paterndir ve BCL6 gen yeniden düzenlemesinden bağımsızdır.

6)CD 21(Epstein-Barr virus (EBV)/C3d reseptörü), tümörün EBV ile ilişkisini gösterir.Tüm endemic BL vakaları EBV pozitifdir ve CD 21 exprese eder.Halbuki nonendemic immunsupresif olmayan BL ler EBV negatifdir,CD 21 ekspresyonu göstermezler.

NOT: BL variantlarının immünofenotipi, BL ye çok benzerdir ancak CD10,CD21 ve yüzeyel immunoglobulin (sIg) değişken olabilir.

EBV varlığını göstermek için EBER-ISH(EBV encoded RNA in situ hibridizasyon) kullanılabilir.

3) Genetik özellikler:

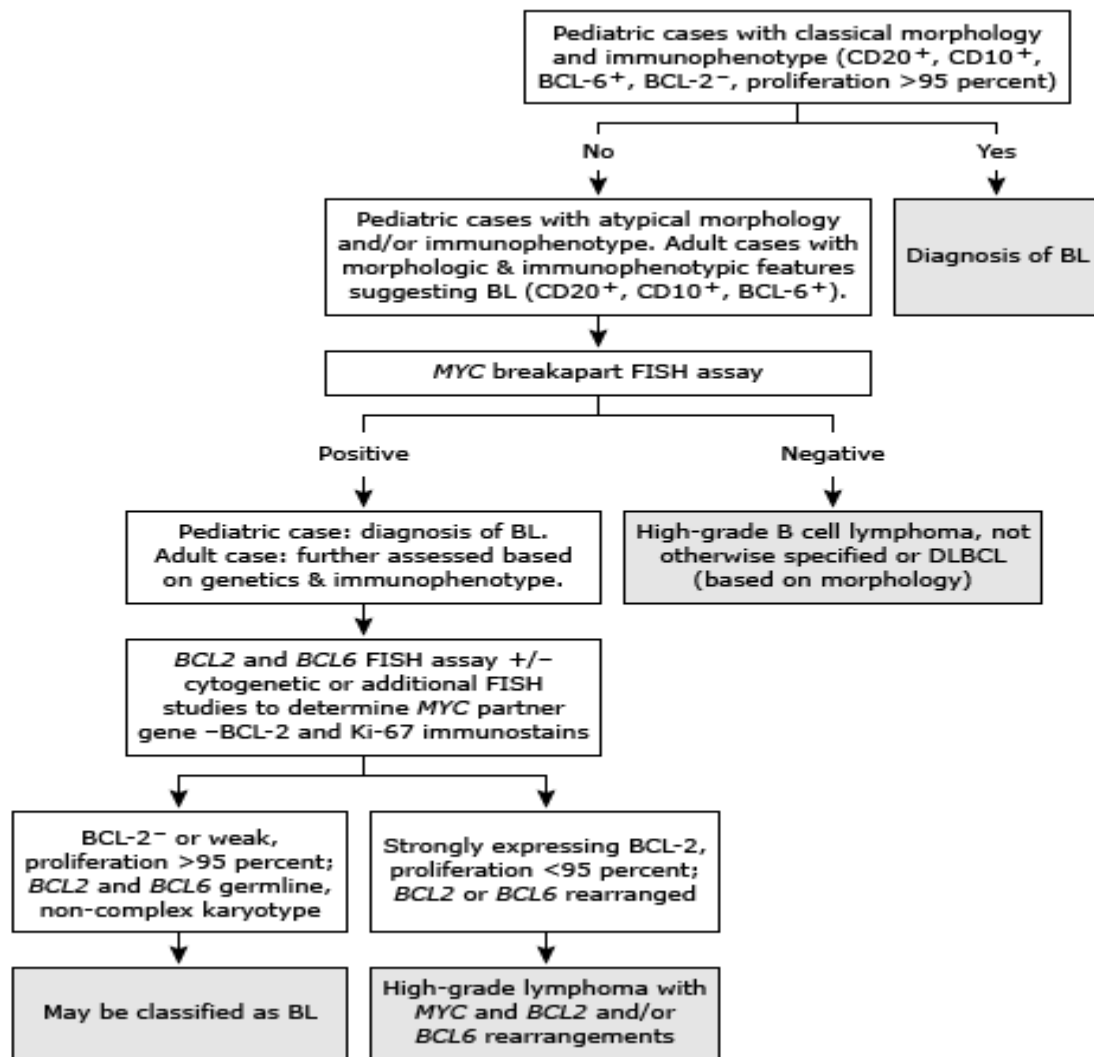
Sitogenetik analiz, kromozom 8 üzerindeki MYC genini içeren bir translokasyonu gösterir. MYC içeren yeniden düzenlemeler sitogenetik veya FISH ile gösterilebilir.

Hemen hemen tüm çalışmalarda,, BL 8.kromozomun uzun kolu ile 8q24, (MYC oncogene bölgesi) ile 3 immunoglobulin (Ig) gen bölgesinden birinin translokasyonu ile ilişkilendirilmiştir

- Ig ağır zincir geni 14.kromozom üzerinde (yaklaşık %80) – t(8;14)
- Kappa hafif zincir geni 2.kromozom üzerinde (yaklaşık %15) - t(2;8)
- Lambda hafif zincir geni 22.kromozom üzerinde (yaklaşık 5) – t(8;22)

Tanı için MYC yeniden düzenlemesinin gerekli olup olmadığı , tipik BL'a özelliklere sahip (morfolojik,immüfenotipik,ve/veya moleküller özellikler) tümörlerin yüzde 5'inin MYC yeniden düzenlemelerinden yoksun olduğunu gösteren araştırmalarla sorgulanmıştır. 2016 Dünya Sağlık Örgütü'nde lenfoid neoplazmların sınıflandırılmasında, MYC yeniden düzenlemesinin yokluğunda BL tanısı konulması kabul görmemiştir. MYC yeniden düzenlemesi olmadığında daha önce BL olarak sınıflandırılan vakaların çoğu yeni geçici antite olarak "11q aberrasyonu olan Burkitt benzeri lenfoma" olarak daha iyi sınıflandırılır. Bununla birlikte, 11q sapmaları için tarama çoğu merkezde rutin olmadığı için bu sorunlu bir teşhis alanı olmaya devam etmektedir.Bu tümörler için optimal tedavi bilinmemektedir,BL gibi tedavi edilirler.

Diagnostic algorithm for Burkitt lymphoma



BL: Burkitt lymphoma; FISH: fluorescence in situ hybridization; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma.

Modified with permission from: Gascoyne RD, Magrath IT, Sehn L. Burkitt lymphoma. In: Non-Hodgkin Lymphomas, 2nd ed, Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, et al. (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010. Copyright © 2010 Lippincott Williams & Wilkins. www.lww.com.

2- BL WHO 2016 SINIFLAMASI

-Burkitt lymphoma

-*Burkitt-like lymphoma with 11q aberration* ^{*(provizyonel antite)}

-High-grade B-cell lymphoma, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements *

-High-grade B-cell lymphoma, NOS*

Hastlığın bir alt formunda, yaygın kemik iliği ve kan tutulumu olan lösemik tablo görülür. Bu durum Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) a göre Akut lenfoblastik lösemi, L3 tip olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, BL ve Burkitt lösemi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hematolojik malignitelerin sınıflandırılmasında aynı hastalığın farklı belirtileri olarak sınıflandırılmaktadır.

BL ve difüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) arasında ortak morfolojik ve genetik özelliklere sahip agresif lenfomalar mevcut olup daha önce Burkitt benzeri lenfomalar olarak sınıflandırılmış iken WHO 2016 sınıflamasında "MYC ve BCL2 ve / veya BCL6 yeniden düzenlenmesi ile yüksek dereceli B hücreli lenfoma" ve "Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, NOS " kategorilerine girmektedir." Bu tümörler lenfadenopati, ektranodal hastalık kemik iliği veya periferik kan tutulumu ile ortaya çıkabilir.

3-KLİNİK

Hızla büyüyen tümör kitleleri ile ortaya çıkarlar ve sıklıkla çok yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) ve yüksek ürik asit seviyeleri ile birlikte spontan tümör lizise sahiptirler. Tümör iki katına çıkma süresi çok kısadır (örneğin, 25 saat).

3 klinik formu mevcuttur. Bunlar :endemik, sporadik ve immün yetmezlikle ilişkili form. Histolojik olarak özdeş olmalarına ve benzer klinik davranışa sahip olmalarına rağmen, epidemiyoloji, klinik sunum ve genetik özellikler arasında üç form arasında farklılıklar vardır.

AYIRICI TANI:

Abdominal kitleler veya fasiyal tümörler

Lenfoblastik lenfoma

Blastoid mantle hücre lenfoması (lenfoblastik lenfoma görünümünü taklit eden)

DBBHL

3-TANI ANI RUTİNLERİ

1.Hikaye ve Fizik Muayene

-B semptomları (**ateş**: 3 hafta boyunca $>38^{\circ}\text{C}$ olup enfeksiyon ile ilişkilendirilmemeli, **gece terlemesi**: 1 ay normal oda ısısında atletini ıslatacak düzeyde terleme, **kilo kaybı**: son 6 ayda, açıklanamayan bir şekilde, vücut ağırlığının $>\%10$ 'undan fazlasının kaybı), kaşıntı, halsizlik sorgulanması,

-Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG) kriterlerine göre performans status belirlenmesi,

-Hastaların ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların kaydedilmesi

-Lenf nodları, dalak ve karaciğer boyutlarını kapsayacak şekilde sistemik muayene

2.Tam kan sayımı, biyokimya, sedimentasyon, C-Reaktif Protein (Tümör lizis sendromu yönünden dikkat edilmesi)

3.Koagulasyon testleri (PT, aPTT, Fibrinojen)

4.Viral markerlar (HbsAg, Anti Hbs, Anti HbcIgG, Anti HCV ve Anti HIV)

5.Kan grubu

6. Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi, infertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili danışmanlıklar, eğer kemoterapi veya pelvik radyoterapi düşünülüyorsa semen/oosit kriyoprezervasyonu için ilgili merkezlere yönlendirilmesi

7. PAAG

8. PET BT çekilemeyeceği durumlarda BT (boyun, toraks, tüm abdomen)

9. PET/BT

10. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi

11. EKG, EKO ve tedavi öncesi kardiyoloji konsültasyonu

13. BOS incelemesi (LP) ve BOS sıvısından sitoloji ve flow sitometri gönderilmesi ve gerekli klinik durumlarda kraniyal MR çekilmesi **ECOG 0**: Hiçbir yakınması yok.

ECOG 1: Ayakta ve aktiftir, kendi ihtiyaçlarını görebilir, ama bazı şikayetleri vardır.

ECOG 2: Zamanının $>\%50$ ayakta geçirir, kısmen yardıma ihtiyaç duyar.

ECOG 3: Zamanının <%50 ayakta geçirir, bakıma ihtiyacı vardır.

ECOG 4: Yatağa bağımlıdır

4-EVRELEME

Evrelemede gözden geçirilmiş **Ann Arbor Sistemi** kullanılarak lenf düğümlerinin dağılımı dikkate alınmalıdır. Bu amaçla görüntüleme için PET/BT öncelikli tercih edilir. Evreleme ile birlikte LDH düzeyi, kitlesel (Bulky) hastalık varlığı, tutulu alan sayısı ve rezeksiyon tipine bağlı olarak hastalar 2 risk grubuna ayrılır:

1)Düşük risk :Normal LDH, Evre 1 hastalık, **komplet rezeksiyon uygulanmış abdominal kitle**, 10 cm nin altında tek extranodal tutulum

2) Yüksek risk :Düşük risk dışındaki diğer tüm durumlar

Gözden geçirilmiş Ann-Arbor Evreleme sistemi (Lugano revizyonu)

Erken Evre	Nodal Tutulum	Ekstranodal tutulum
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ekstranodal tutulum
II Kitlesel*	Kitlesel lezyonla birlikte evre II hastalık	Uygulanamaz.
İleri Evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz.
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz.

***Kitleseel (bulky) hastalık:** Costwolds modifikasyonuna göre;

a)10 cm'den daha büyük bir abdominal lenf nodu ya da nodal kitle,

b) Maksimum genişliği, T5/T6 seviyesinde, toraksın internal transvers çapının 1/3'ünden daha büyük mediastinal kitle olması.

Karaciğerde ya da dalakta lezyon mevcut olması, bulky hastalık tanımlamasına dahil edilmemektedir.Tonsiller, waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.

5- PROGNOZ BELİRLENMESİ Eksik!!!

7.BURKİT LENFOMADA TEDAVİ

GENEL YAKLAŞIM:

BL, tümör lizis sendromu (TLS) için yüksek risk içerir. TLS un önlenmesi ve tedavisi için, agresif intravenöz hidrasyon ve rasburikaz kullanılmalı ve mevcut elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir.

BL için standart tedavi henüz tanımlanmamış olup mümkünse hastalar klinik çalışmalara alınmalıdır. Klinik çalışmalara aday olmayan ya da katılmak istemeyen hastalar, merkezi sinir sistemi (CNS) profilaksisi içeren doz yoğun agresif kombinasyon kemoterapileri ile tedavi edilmelidir. Mümkünse, doz azaltmadan kaçınılmalı ve tedaviye hızlı bir şekilde(48 saat içinde) başlanmalıdır. RT ve cerrahinin tedavide yeri yoktur. AIDS ile ilişkili lenfoma, kardiyak hastalık varlığı, tanıda merkezi sinir sistemi tutulumu ve yaşlı hastalar için tedavi bireysel olarak ayrıca düşünölmelidir.

Kemoterapi seçimi:

NHL da kullanılan CHOP tedavisi, relaps riski yüksek olduğu için yeterli değildir.SSS profilaksisi verilmezse, hastaların yaklaşık %30-50 inde nüs gelişir.SSS profilaksisi ile nüks oranları yaklaşık %6-11 düşmüştür.

BL'li erişkinlerde kullanılan üç ana tedavi yaklaşımı vardır.

- 1) Yoğun, kısa süreli kombinasyon kemoterapisi (örneğin, R-CODOX-M / IVAC, CALGB 9251, GMALL-B-ALL / NHL2002)
- 2) Tanıdan itibaren en az iki yıl süren indüksiyon, konsolidasyon ve idame terapisi ile ALL benzeri tedavi (örneğin, CALGB 8811 rejimi, R-HyperCVAD)
- 3) Doz ayarlanmış EPOCH + rituximab ile infüzyonel kemoterapi (SSS e geçmez ancak rejim intratekal metotreksat içerir)

BL'li yetişkinlerin çoğu için, ALL benzeri tedavi yerine yoğun, kısa süreli kombinasyon kemoterapisi önerilebilir. Bu tedavi hem daha basit hem de daha fazla klinik deneyime sahibiz. Doz ayarlı EPOCH + rituximab ile infüzyon kemoterapisi, daha agresif rejimleri (örn. Yaşlı veya daha az uygun hastalar) tolere edemeyen hastalar için kabul edilebilir bir alternatiftir.

Rituximab ın eklenmesi:

BL hastalarının çoğunda, kombinasyon kemoterapisine rituximab eklenmesi önerilmektedir.

TLS u en aza indirmek için rituximabın genelde ikinci kür tedavi sırasında eklenir.

BİZİM TEDAVİ YAKLAŞIMIMIZ:

Biz DA R-EPOCH kullanıyoruz

BL hastalarının çoğunda, merkezi sinir sistemi (CNS) profilaksisi ile yoğun, kısa süreli kombinasyon kemoterapisi öneririz. Tercih edilen rejimimiz R-CODOX-M / IVAC'dir . Daha agresif rejimlere tolerans göstermeyen daha yaşlı veya daha az formda hastalar için, doza göre ayarlanmış EPOCH + rituximab ile infüzyon kemoterapisini öneriyoruz

R-CODOX-M / IVAC protokolünde çeşitli varyasyonlar vardır ve bu yayınlanan varyantların herhangi biri makul seçeneklerdir . Bu rejimlerin tümü, CNS profilaksisi için verilen intratekal tedaviyi içerir.

Hastalar aşağıdaki sınıflandırma sistemini kullanarak riske uyarlanmış bir yaklaşıma göre tedavi edilir:

a) Nonbulky , erken evre hastalık, iyi bir performans durumu ve normal bir LDH'si olan hastalar düşük riskli hastalığa sahiptir. Bu hastalar üç döngü CODOX-M artı rituximab ile tedavi edilir.

b) Diğer tüm hastalar yüksek risk hastalığına sahiptir ve her ikisi de rituksimablı, değişen CODOX-M ve IVAC'den oluşan dört kür kemoterapi tedavisi ile tedavi edilir.

ÖZEL SENARYOLAR:

1-AIDS İLİŞKİLİ LENFOMA:

HIV ile enfekte hastalar görülen lenfomaların önemli bir bölümü klinik olarak agresiftir (BL, yaygın DBBHL veya immünoblastik lenfoma). Bu tür hastaların tedavisi, bağışıklık sistemi bozulma durumlarıyla karmaşılaşır ve ayrıca HIV için özel tedavi gerektirir.

2-KARDİYAK HASTALIĞI OLANLAR:

Her ne kadar CODOX-M / IVAC gibi antrasiklin bazlı tedavi, BL hastaları için önerilse de, altta yatan kalp hastalığı olan hastalar kardiyotoksik olan antrasiklin kullanımını tolere edemeyebilir. Doksorubisin veya diğer antrasiklinler, bazal ejeksiyon fraksiyonu yüzde 30'un altında olan hastalara uygulanmamalıdır. Yüzde 30'dan büyük bir ejeksiyon fraksiyonu olan hastalar izleme gerektirebilir ve bunun için kılavuzlar mevcuttur (tablo 7). Pegile lipozomal doksorubisin kullanımı, serbest antrasiklinlere eşdeğer etkinliği olan ancak kalp yetmezliği insidansının düşük olduğu önemli ölçüde daha yüksek kümülatif dozlara izin verebilir.

YAŞLI ADU TLAR: Klinisyenler sıklıkla yaşlı erişkinlerin (60 yaş üstü) yoğun kemoterapi ve radyasyon tedavisini tolere etme kabiliyetleri konusunda endişeleri vardır. Yaşlı erişkinlerde lenfoma tedavisi, artan sayıda komorbidite ile komplike olabilir. Kapsamlı bir geriatrik değerlendirme, yaşlı hastadaki komorbidite ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde faydalı olabilir ve böylece uygun, kişiselleştirilmiş bir tedavi planının formülasyonuna izin verir.

Daha yaşlı yetişkinler BL tedavisini araştıran çoğu çalışmaya dahil edilmemiştir. Rituksimablı veya rituksimab olmadan yapılan prospektif bir HyperCVAD çalışması 60 yaş üstü 25 hastayı içermekteydi [9]. Bu rejime tahammül edebilenler, genç erişkinler gibi yoğun kemoterapiden benzer bir sağkalım avantajına sahip olabilir. Bununla birlikte, diğer histolojilerdeki HyperCVAD çalışmaları, daha yaşlı yetişkinlerin çoğunun bu rejime tahammül edemediğini göstermiştir.

Bu yoğun rejimler için yeterince uygun olmayan yaşlı yetişkinler için diğer tedavi stratejilerini değerlendirmek için çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür denemeler mümkün olana kadar, tedavi seçenekleri şunları içerir:

1) EPOCH (etoposid, vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid ve prednizon), rituximab ile veya rituximabsız.[26]. Bu, doğrudan bu hasta popülasyonunda çalışılmamıştır, ancak geleneksel tedaviden daha az toksiktir ve genç bireylerde umut verici ön sonuçlar sunar.

2) Palyatif amaçlı rituksimab ve intratekal metotreksat ile standart CHOP kemoterapi [2]. İki yıllık ilerlemesiz sağkalım bu yaklaşımla muhtemelen yüzde 30'dan azdır.

SSS TUTULUMU:

BL'li hastalar CNS tutulumu geliştirmek için yüksek risk altındadır ve bu yüzden CNS profilaksisi birinci basamak tedavinin standart bir bileşenidir. Profilaksi yapılmazsa, hastaların yaklaşık yüzde 30 ila 50'si, genellikle tanıdan 5 ila 12 ay nüksüne kadar ortalama aralıkla CNS nüksü ortaya çıkarır [3]. CNS profilaksisinin eklenmesiyle, oranlar yaklaşık yüzde 6 ila 11'e düşer .

Bununla birlikte, hastaların bir yüzdesi profilaksiye rağmen başvuru sırasında veya daha sonra hastalık seyri sırasında CNS tutulumu olacaktır. Tedavi protokollerinin çoğu, sunum sırasında CNS tutulumu olanlara ek intratekal kemoterapi uygular.

Örnek olarak, tanı anında CNS tutulumu olan CODOX-M / IVAC rejimi ile tedavi edilen hastalar, 1. ve 2. sikluslar için daha yoğun intratekal tedavi ile tedavi edilir. Intratekal sitarabin 70 mg (veya bir Ommaya rezervuarı ile verilirse 15 mg) , 12,5 mg intratekal metotreksat (veya bir Ommaya rezervuarı ile verilirse 2 mg) ile desteklenerek CODOX-M'nin

(siklus 1) 1,3 ve 5 günlerinde; IVAC'ın 7 ve 9 günlerinde (siklus 2); CODOX-M in 15 ve 17. günlerinde (döngü 1) ;ve IVAC'ın 5. gününde (siklus 2) verilir. siklus 3 ve 4 için, intratekal sitarabin 70 mg CODOX-M'nin 1 ve 3. günlerinde (siklus 3) ve intratekal metotreksat 12 mg CODOX-M in 1.ve 3 .günlerinde (siklus 3) ; IVAC'ın 5. günüdür. (siklus 4)

HASTA TAKİBİ:

Başlangıçta planlanan tedavinin tamamlanmasından sonra, hastalığın tedaviye yanıtını belirlemek için hastalar değerlendirilmeli ve nüks için boyuna izlenmelidir.

Response evaluation : Planlanan tedavinin tamamlanmasından bir ay sonra (ya da sonuç elverişli değilse, en kısa zamanda), tedaviye cevap tarih, fizik muayene ve laboratuvar çalışmaları (tam kan sayımı, laktat dehidrojenaz ve biyokimyasal profil) ile belgelenmelidir. Tercih edilen tedavi sonrası görüntüleme çalışması BT taramasıdır.

Tarih, fiziksel ve BT taramasından toplanan bilgileri kullanarak hastalık yanıtı belirlenir .Tam bir cevap alamayan hastalar refrakter hastalık olarak kabul edilir. Bu aşağıda tartışılmaktadır.

Surveillance for relapse : Tedavinin tamamlanmasını, yeniden evrelemenin ve tamamen remisyonun belgelenmesinin önüne geçildiğinde, hastalar tedavi komplikasyonlarını izlemek ve olası nüksü değerlendirmek için periyodik aralıklarla görülür.

İlk yıl boyunca her 3 ila 4 ayda bir, ikinci yılda altı ayda bir ve ardından her yıl bir öykü ve fizik muayene, tam kan sayımı, serum kimyası ve LDH (laktat dehidrojenaz) içeren takip ziyaretlerini öneriyoruz. Bu ziyaretlerin sıklığı ve kapsamı hem hastanın hem de doktorun rahatına bağlıdır ve çeşitli takip programlarını karşılaştıran prospektif, randomize çalışmalar yapılmamıştır.

Rutin sürveyansta görüntülemenin rolü belirsizdir ve sıklıkla hastaları klinik olarak takip ediyoruz ve nüks düşündüren semptomları olan hastalar için görüntülemeyi ayırıyoruz. Diğer uzmanlar rutin gözetim görüntüleme gerçekleştirir (örneğin, BT ilk iki yılda altı ayda bir tarama yapar).

Yaklaşımımız aşağıdaki genel anlayışlardan haberdar edilir:

a) Relapsların çoğunluğu tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkar.

b) Relapslar genellikle semptomatiktir ve nadiren yalnızca rutin görüntüleme temelinde tanımlanır.

c) Tedavi sonrası sürveyans stratejisi planlanırken, radyasyona maruz kalma ve ikinci malignite riski hakkında endişeler göz önüne alındığında, özellikle genç bireylerde BT taramalarının sayısını sınırlamaya özen gösterilmelidir.

Tekrarlayan hastalık, görüntüleme çalışmalarındaki değişikliklerle önerilebilir, ancak biyopsi ile doğrulanması gerekir. Bu nedenle, kurtarma tedavisine devam etmeden önce tekrarlayan hastalığı belgelemek için her zaman bir biyopsi alınmalıdır.

Survivorship issues: Burkitt lenfomasının sağ kalanları, hastalık ve tedavisi ile ilgili uzun vadeli komplikasyonlar için periyodik olarak izlenmelidir. Terapinin bitiminden itibaren yaklaşık beş yıl içerisinde dikkat gerektiren konulara odaklanan uzun süreli kurtulananın bakımına genel bir bakış ayrı sunulmuştur.

RELAPS-REFRAKTER HASTALIKTA TEDAVİ:

burada tekrarlayan veya refrakter BL'lı hastaların tedavisine rehberlik edecek bir veri eksikliği bulunmaktadır. Mümkün olduğunda, hastalar klinik deneylere katılmaya teşvik edilmelidir. Klinik bir çalışma dışında, refrakter hastalığı olan ve uygun başlangıç tedavisine ilk müdahale sonrasında nükseden hastalar son derece zayıf bir prognoza sahiptir ve en iyi destekleyici bakım için düşünülmelidir. Önemli bir istisna, uygun başlangıç tedavisi almayan hastayla ilgilidir. Başlangıçta düşük yoğunluklu rejimlerle tedavi edilen hastaların (örn., R-CHOP, rituximab, siklofosfamid, doksorubisin, vincristin ve prednizon), doz yoğunluğundaki bir rejime (örn., CODOX-M artı IVAC) cevap verebileceği tecrübemizdir.

PROGNOZ:

BL hastalarının çoğu agresif tedavi rejimleri ile tedavi edilebilir. Modern rejimler kullanılarak yapılan prospektif klinik çalışmalar, iki yıllık hayatta kalma oranlarının yüzde 80 ila 90

arasında olduğunu bildirmektedir. Her ne kadar bu mükemmel sağkalım oranları klinik uygulamada beklenen oranları aşarak abartılsa da, agresif tedavi alan hastaların çoğunluğunda uzun süreli remisyona beklenebilir.

1973 ve 2008 yılları arasında teşhis edilen 3691 BL vakasını içeren Sürveyans Epidemiyolojisi ve Son Sonuçları (SEER) veritabanının analizi, aşağıdakileri bildirmiştir:

- a) Tahmini beş yıllık sağkalım oranı 2002-2008 arasında teşhis edilen hastalarda 1973-2001 arasında olanlara göre daha yüksekti (sırasıyla yüzde 54'e karşı yüzde 41).
- b) 2002-2008 yılları arasında teşhis edilenler arasında, tahmini beş yıllık sağkalım, 19 yaş altında , 20 ila 39 yaş, 40 ila 59 yaş ve ≥ 60 yaş grubunda, yaş yüzde 87, 60, 48 ve yüzde 33 olarak sırasıyla görülmüştür.
- c) ileri evre hastalığı daha kötü sağkalım ile ilişkiliydi (tehlike oranı 1.90;% 95 CI 1.65-2.19).

OTOLOG NAKİL :

ilk remisyonda OKHN nin rolünü araştıran birkaç çalışma var. Prospektif bir çalışmada,HOVON grubu, 27 hastayı 2 kür yoğun indüksiyon vererek ve ardından BEAM hazırlama rejimi ile oto-HSCT yaparak tedavi etti ve bu hastalar en az PR yanıtı ulaştı. (van Imhoff ve ark. 2005). 5 yıllık EFS ve OS sırasıyla% 73 ve% 81 idi.

retrospektif bir analizde , 1984-1994 yılları arasında CR da OKHN yapılan 117 hastanın 3 yıllık OS % 72 olarak saptandı. (Sweetenham ve diğerleri 1996)

CIBMTR nin son zamanlarda 241 hastada yaptığı bir analizde ilk remisyonda OKHN sonrası 5 yıllık PFS oranı %78,OS oranı %83 olarak görüldü.ilk remisyonda AKHN sonrası 5 yıllık PFS %50, OS oranı %53 saptandı.ilk remisyona ulaşılardan (CR altı) yapılan diğer OKHN lerde 5 yıllık PFS %27,OS:%31, ilk remisyona ulaşılamayan(CR altı) yapılan AKHN lerde 5 yıllık PFS %19,OS:%20 olarak saptandı.ikinci remisyonda yapılan OKHN sonrası 5 yıllık PFS %44 olarak saptandı.

Yine CIBMTR database inde taranan relaps/refrakter çocuk ve yaşı 18 den küçük ergenlerde ,5 yıllık EFS OKHN lerde %27 iken AKHN lerde %31 olarak saptandı.

Nüks durumda, kemoterapiye duyarlı hastalara OKHN yapıldığında 3 yıllık bir OS %37 iken sadece kemoterapi alanlarda ise bu oran % 7 olarak görüldü. (Sweetenham ve diğ. 1996).

Özetle, OKHN uygulanabilir, ancak otolog naklin birinci basamak tedavide standart kombinasyona yeterince yanıt veren hastalar için dökümente edilmiş bir yararı yoktur.

OKHN tedaviye yanıtızsız veya AKHN 'ye köprü olarak kullanılabilir.

relapsta ,first line da daha önce intensiv kemoterapilerin kullanılmasına bağlı olarak yanıt almakta zorluk ve hücre toplamakta sıkıntı oluşmaktadır.dolayısıyla otolog nakil nadir mümkün olabilmektedir.

ALLOJENİK NAKİL

(Peniket et al. 2003) yaptıkları çalışmaya göre;

Indicated in CR $\geq$ 2
Donor MRS > MUD > MMUD
Conditioning RIC > MAC
TRM (1 year) 30%
OS (5 year) 30–40%
DFS 35% olarak önerilmiş.

FİRST LİNE DA ÇALIŞMALAR:

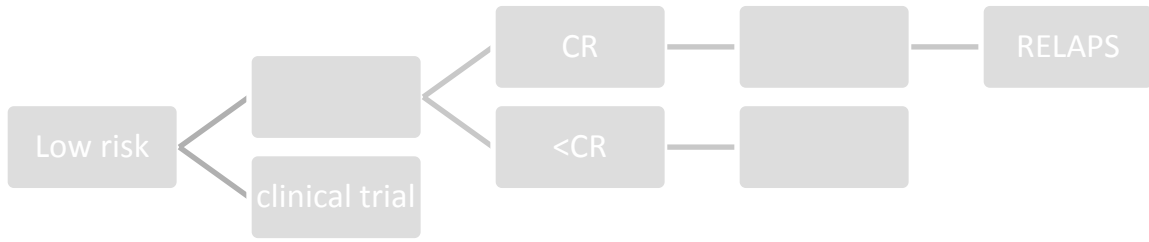
HOVON CODOX-M / IVAC rejimi (CY, DOX, VCR, MTX, IFO, Ara-C ve VP) İLE 2 yıllık EFS % 65 ve 2 yıllık OS. % 73 olarak elde edildi. özellikle yüksek riskli hastalarda çok etkili olduğu görüldü. (Mead ve diğerleri 2002).

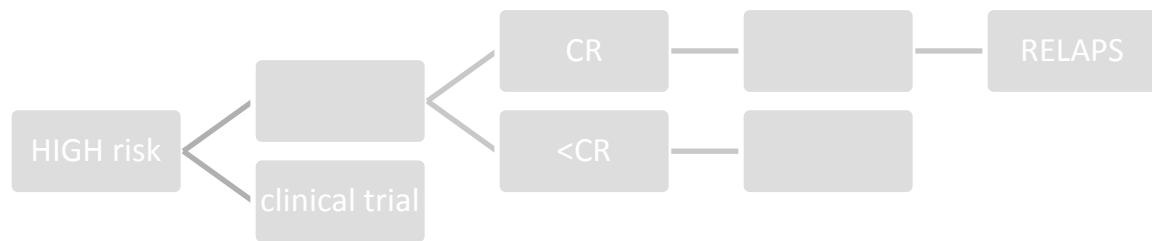
Alman GMALL çalışma grubunun B-ALL protokolü (MTX, Ara-C, CY, VP, IFO) ile hastaların% 88'inde CR elde edilmiş,5 yıllık PFS % 71 ,OS % 80 olarak saptanmış. (Hoelzer ve ark. 2014).bu hastaların önemli bir kısmında kür sağlanabilir anlamına gelebilmektedir.

Son zamanlarda, R-EPOCH modifikasyonları kullanılarak (RTX, VP, VCR, CY, DOX), BL’de yüksek etkinlik bildirilmiştir (Roschewski ve ark. 2017).

tüm rejimler İT tedavi içermektedir, uygulanmalıdır.

BURK 2





BURK 3...

