

	KÖK HÜCRE NAKLI PERİFERAL T HÜCRELİ LENFOMA TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI- SOP- 2020	DOKÜMAN NO	HMO.RH.11
		İLK YAYIN TARİHİ	02.10.2023
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	1/10

1. OLGUN T VE NK HÜCRELİ LENFOMALAR WHO 2016 SINIFLAMASI

- Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma
- Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma, Nazal Tip
- Enteropati ilişkili T Hücreli Lenfoma
- Monomorfik Epitelyotropik İntestinal T hücreli Lenfoma
- Hepatosplenik T Hücreli Lenfoma
- Subkütan Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma
- Gastrointestinal Sistemin İndolan T hücreli Lenfoproliferatif Hastalığı (Provizyonelentite)
- Mikozis Fungoides
- Sezary Sendromu
- Anjioimmünoblastik T hücreli Lenfoma
- Foliküler T hücreli Lenfoma (Provizyonelentite)
- Periferik T Hücreli Lenfoma, NOS
- TFH Fenotipli Nodal Periferik T hücreli Lenfoma (Provizyonelentite)
- Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma, ALK+
- Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma, ALK-
- Primer Kütanöz CD30+ T Hücreli lenfoproliferatif bozukluklar
- Lenfomotoid Papülozis
- Primer Kütanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
- Primer Kütanöz T Hücreli Lenfoma
- Primer Kütanöz CD8+ Agresif Epidermotropik Sitotoksik T Hücreli Lenfoma (Provizyonelentite)
- Primer Kütanöz Akral CD8+ T Hücreli Lenfoma (Provizyonelentite)
- Primer Kütanöz CD4+ Küçük/Orta T Hücreli Lenfoproliferatif Bozukluk (Provizyonelentite)
- Meme İmplantına Bağlı Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (Provizyonelentite)
- T hücreli Büyük Granüler Lenfositik Lösemi
- T hücreli Prolenfositik Lösemi

2. Tanı anı rutinleri

- a) Hikaye ve fizik muayene

- b) Tam kansayımı, biyokimya, sedimantasyon ,CRP, LDH, beta-2 mikroglobulin, kangrubu, Beta HCG
- c) PAAG/EKG/EKO
- d) Hepatit marker (Hbsag , Anti Hbs , Anti HbcIgG , Anti HCV , Anti HIV, anti HTLV-1)
- e) PET/CT
- f) Kemik iliği aspirasyon, biyopsi, kemik iliğinden sitogenetik ($\pm$ FISH) ve LAP biyopsi örneğinden immünfenotipleme ve immunohistokimyasal boyamalar
- g) HLA tiplendirmesi (yüksek çözünürlük)(Hematopoetik kök hücre nakli adayları olanlar için)
- h) Nörolojik semptomlar var ise CT/MRI
- i) Semptomatik lumbal ponksiyon (Bos örneği Flow sitometrisi sitolojiye gönderilmeli)
- j) Kalp hastalığı öyküsü veya şikayeti olan veya kardiyotoksik ilaç kullanımı veya toraksa RT öyküsü olan hastalarda miyokard fonksiyonunun değerlendirilmesi için EKO veya MUGA incelemesi
- k) Fertilite koruyucu yaklaşım (Sperm ve over dondurma için bilgilendirme, yönlendirme)

*Tanıda zorlanılan durumlarda klonal T hücre reseptör rearanjman PCR testleri uygulanabilir.

** ALCL ALK (+) de sıklıkla t(2;5) translokasyonu görülür. Kromozom 5q35 bölgesindeki NPM geni ile 2p23 ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) gen bölgesi translokasyonu görülür.

Diğer ALK gen translokasyonları: t(1;2); tropomyosin 3 (TPM3)/ALK füzyon proteini, t(2;3); TRK füzyon geni (TFG)/ALK füzyon proteini, inv(2); ATIC (Pur H gene) / ALK füzyon proteini, t(2;17); clathrin heavy (CLTC)/ALK füzyon proteini, t(2;19); tropomyosin 4 (TPM4)/ALK füzyon proteini, t(2;22); kas dışı myozini (MYH9)/ALK fusion, t(2;X); moesin/ALK füzyon proteini.

*** ALCL ALK- det(6;7)(p25.3;q32.3); DUSP22 , FRA7H fragil bölgesi translokasyonu görülebilir. DUSP22 (dual specificity phosphatase 22 mitogen-activated protein kinase sinyal yolunu aktive eder). Dış merkeze DUSP22 nin FISH ile gönderilmesi

PTCL tanısında kullanılan hücre yüzey ve sitoplazmik belirteçler

Nodal Tip PTCL tanısındakullanılanbelirteçler	
PTCL-NOS	CD4>CD8, sık antijen kaybı (CD5, CD7), CD30+/-, CD56+/-.
AITL *CD4+ foliküler helper T hücrelerinden köken aldığı düşünülür	CD4+, CD10+, BCL 6 +/-, CXCL13+, PD1+, ICOS+/-, SAP+/, CCR5+/-, Foliküler dentritik hücre (FDC) hiperplazisi, EBV+ B blastlar . CD10 nadiren negatif de olabilir.
ALCL ALK+	ALK+, CD30+, EMA (Epithelial membrane antigen) +, CD25+, sitotoksik granüller+, CD4+/-, CD3+/- CD19- , CD20- CD21- CD15 nadiren pozitif olabilir.
ALCL ALK-	ALK-, CD30+, EMA+, CD25+, sitotoksik granüller+, CD4+/-, CD3+/- CD19- , CD20- CD21- , CD15 nadiren pozitif olabilir.

Revize Ann-Arbor evreleme sistemi

Evre	Tutulum	Extranodal tutulum
Erken evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyonlar
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayılımı sınırlı ektranodal tutulum
II Kitlesele	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla Evre II hastalık	
İleri Evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	

Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.

Evre II kitlesel hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.

Kitlesel (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.

3. PROGNOTİK KRİTERLER

IPI	aaIPI (≤ 60 hastalar için)	PROGNOSTIC INDEX FOR PTCL-U (PIT)
☐ Yaş > 60(1 puan) ☐ Serum LDH > normal(1 puan) ☐ ECOG 2-4(1 puan) ☐ Evre III-IV(1 puan) ☐ Ekstranodal tutulum > 1(1 puan)	☐ Evre III-IV ☐ Serum LDH > normal ☐ ECOG 2-4	☐ Yaş> 60 (1 puan) ☐ LDH> 1 (1 puan) ☐ Kemik iliği tutulumu (1 puan) ☐ ECOG 2-4 (1 puan)

IPI : 0 – 1 Düşük risk
2 Düşük – orta risk
3 Yüksek-orta risk
4 – 5 Yüksek risk

PIT: 0 Grup 1
1 Grup 2
2 Grup 3
3 - 4 Grup 4

4. TEDAVİ KLAVUZU

Tüm hastalar uygun klinik çalışma varsa öncelikle çalışma açısından değerlendirilecek.

4.1.a-ALCL ALK+ (65 yaş altı) İndüksiyon Tedavisi

A) Erken Evre Hastalık (evre1-2)*: 4 kür CHOEP sonrasında PET-CT istenir. PET-CT, PR ve üstünde yanıt mevcutsa 30Gy tutulu alan RT (ISRT) uygulanır. RT den 3 ay sonra kontrol PET-CT istenir. CR ise takibe alınır (ilk 2 yıl 3 ayda 1, sonraki 3 yıl 6 ayda 1, daha sonra yılda 1).

Ara değerlendirme (4 kür CHOEP) sonrasında PR ve altı yanıt mevcutsa ya da RT sonrasında kontrol PET-CT, CR değilse bakınız (relaps-refrakter hastalık tedavisi).

B) İleri Evre Hastalık (evre3-4)*: 4 kür CHOEP sonrasında PET-CT istenir. PET-CT, PR ve üstünde yanıt mevcutsa ise 2 kür daha CHOEP tedavisi verilir. Kontrol PET-

CT son kürden 6-8 hafta sonra istenir. CR ise takibe alınır (ilk 2 yıl 3 ayda 1, sonraki 3 yıl 6 ayda 1, daha sonra yılda 1).

Ara değerlendirme (4 kür CHOEP) sonrasında PR ve altı yanıt mevcutsa bakınız (relaps-refrakter hastalık tedavisi). 4 kür CHOEP sonrasında PR üstü ancak 6 kür CHOEP sonrasında kontrol PET-CT CR değilse bakınız (relaps-refrakter hastalık tedavisi).

- ❖ IPI skoru yüksek olan hastalar evreden bağımsız olarak OKHN için değerlendirilecektir.

4.1.b-ALCL ALK+ (65 yaş üstü) İndüksiyon Tedavisi

C) Erken Evre Hastalık (evre1-2)*: 4 kür CHOP sonrasında PET-CT istenir. PET-CT, PR ve üstünde yanıt mevcutsa 30Gy tutulu alan RT (ISRT) uygulanır. RT den 3 ay sonra kontrol PET-CT istenir. CR ise takibe alınır (ilk 2 yıl 3 ayda 1, sonraki 3 yıl 6 ayda 1, daha sonra yılda 1).

Ara değerlendirme (4 kür CHOP) sonrasında PR altı yanıt mevcutsa ya da RT sonrasında kontrol PET-CT CR değilse bakınız (relaps-refrakter hastalık tedavisi).

D) İleri Evre Hastalık (evre3-4)*: 4 kür CHOP sonrasında PET-CT istenir. PET-CT, PR ve üstünde yanıt mevcutsa ise 2 kür daha CHOP tedavisi verilir. Kontrol PET-CT son kürden 6-8 hafta sonra istenir. CR ise takibe alınır (ilk 2 yıl 3 ayda 1, sonraki 3 yıl 6 ayda 1, daha sonra yılda 1).

Ara değerlendirme (4 kür CHOP) sonrasında PR altı yanıt mevcutsa bakınız (relaps-refrakter hastalık tedavisi). 4 kür CHOP sonrasında PR üstü ancak 6 kür CHOP sonrasında kontrol PET-CT CR değilse bakınız (relaps-refrakter hastalık tedavisi).

- ❖ CHOP tedavisi için uygun olmayan hastalar:
 - Klinik çalışma açısından değerlendirilmesi
 - Brentixumab-Bendamustin
 - Brentixumab
 - GDP, GCVP

4.2- ALK (–) ve diğer PTHL İndüksiyon Tedavisi

4.2.a ALK (–) ve diğer PTHL (65 yaş altı)

- A) Erken Evre Hastalık (evre1-2)*: 4 kür CHOEP sonrasında PET-CT istenir. PET-CT, PR ve üstünde yanıt mevcutsa ise 2 kür daha CHOEP tedavisi verilir. Kontrol PET-CT son kürden 6-8 hafta sonra istenir. CR ise ve hasta uygunsa OKHN yapılır. Hasta OKHN için uygun değilse, eğer CR ise takibe alınır(ilk 2 yıl 3 ayda 1, sonraki 3 yıl 6 ayda 1, daha sonra yılda 1). PR ve altı yanıt varsa kurtarma tedavisi için değerlendirilir.
- B) İleri Evre Hastalık (evre3-4)*: 4 kür CHOEP sonrasında PET-CT istenir. PET-CT, PR ve üstünde yanıt mevcutsa ise 2 kür daha CHOEP tedavisi verilir. Kontrol PET-CT son kürden 6-8 hafta sonra istenir. CR ise ve hasta uygunsa OKHN yapılır. Hasta OKHN için uygun değilse, eğer CR ise takibe alınır(ilk 2 yıl 3 ayda 1, sonraki 3 yıl 6 ayda 1, daha sonra yılda 1). PR ve altı yanıt varsa kurtarma tedavisi için değerlendirilir.

4.2.b ALK (-) ve diğer PTHL (65 yaş üstü)

- A) Erken Evre Hastalık (evre1-2)*: 4 kür CHOP sonrasında PET-CT istenir. PET-CT, PR ve üstünde yanıt mevcutsa ise 2 kür daha CHOP tedavisi verilir. Kontrol PET-CT son kürden 6-8 hafta sonra istenir. PR veya CR ise ve hasta uygunsa OKHN yapılır. Hasta OKHN için uygun değilse, eğer CR ise takibe alınır(ilk 2 yıl 3 ayda 1, sonraki 3 yıl 6 ayda 1, daha sonra yılda 1). PR ise kurtarma tedavisi için değerlendirilir.
- B) İleri Evre Hastalık (evre 3-4): 4 kür CHOEP sonrasında PET-CT istenir. PET-CT, PR ve üstünde yanıt mevcutsa ise 2 kür daha CHOEP tedavisi verilir. Kontrol PET-CT son kürden 6-8 hafta sonra istenir. PR veya CR ise ve hasta uygunsa OKHN yapılır. Hasta OKHN için uygun değilse, eğer CR ise takibe alınır(ilk 2 yıl 3 ayda 1, sonraki 3 yıl 6 ayda 1, daha sonra yılda 1). PR ise kurtarma tedavisi için değerlendirilir.

- ❖ CHOP tedavisi için uygun olmayan hastalar:
- Klinik çalışma açısından değerlendirilmesi
 - Brentixumab-Bendamustin
 - Brentixumab
 - GDP, GCVP

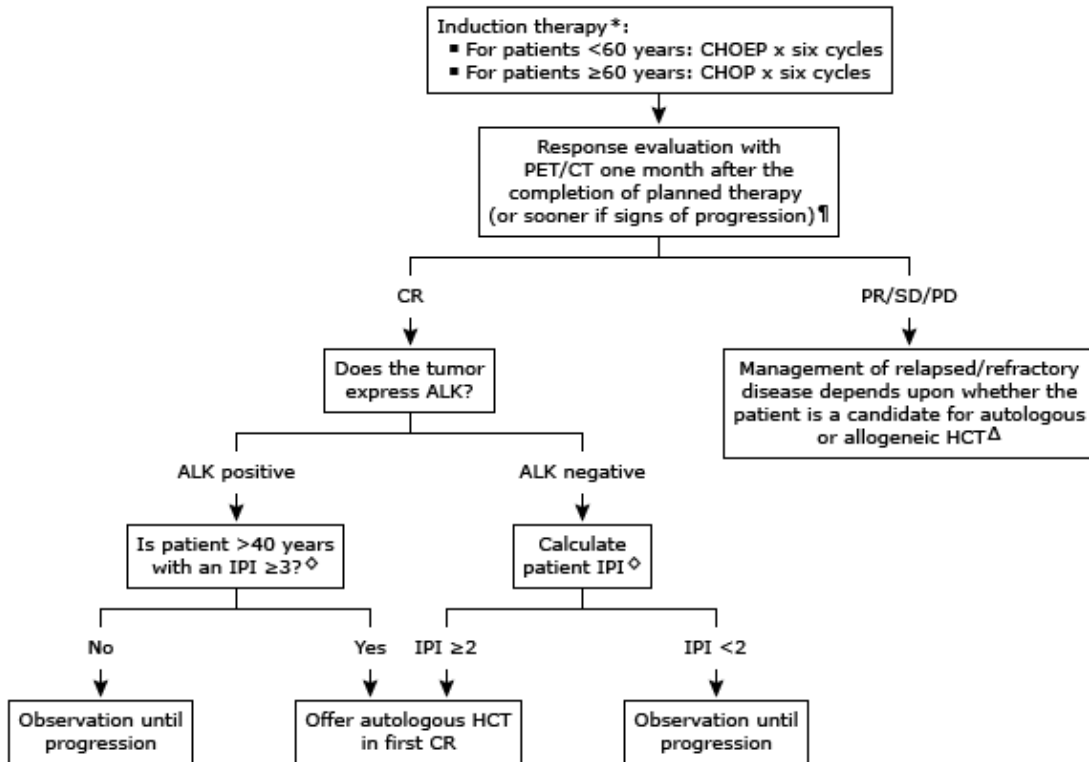
4.3.1. Relaps Refrakter Hastalık

- Relaps veya refrakter hastalık düşünülüyorsa mutlaka biyopsi ile teyit edilmelidir. Relaps hastalık varsa ve otolog kök hücre nakli planlanıyorsa

kurtarma tedavisi öncesi kemik iliği biyopsi yapılır.

- Uygun klinik çalışma varsa çalışmaya alınır.
- Kurtarma tedavisi sonrası kök hücre nakline uygun olan hastalara OKHN yapılır. Allojeneik Kök Hücre Nakli (AKHN) için uygun hastalar (komorbid hastalıklar, performans vb. uygun olan hastalar) için HLA uyumlu kök hücre verici taraması (kardeş veya akraba dışı) başlatılır.
- Kurtarma tedavisi olarak 2 kür GDP verilir, sonrasında PET-BT çekilir. PR ve üstü yanıt varsa 3. Kür GDP ile kök hücre mobilizasyonu yapılır. Ardından otolog kök hücre nakli yapılır.
- 2 kür GDP sonrası PR altı yanıt varsa ICE / ESHAP / DHAP / Bren-Benda; tek ajan kullanılacaksa ve CD30 + ise Brentuximab veya Pralatrexate, Romidepsin, Belinostat
- Performansı uygun olmayan hastalar CD30 + ise Brentuximab tek ajan veya Brentuximab + Bendamustine;
- Kurtarma tedavisi sonrası kemosensitif hastalar kök hücre nakline uygunsa OKHN yapılır.
- OKHN sonrası relaps veya stabil hastalık varsa ve uygun donörü de varsa komorbid durum ve performans durumuna göre AKHN için değerlendirilir.

Initial treatment of systemic anaplastic large cell lymphoma

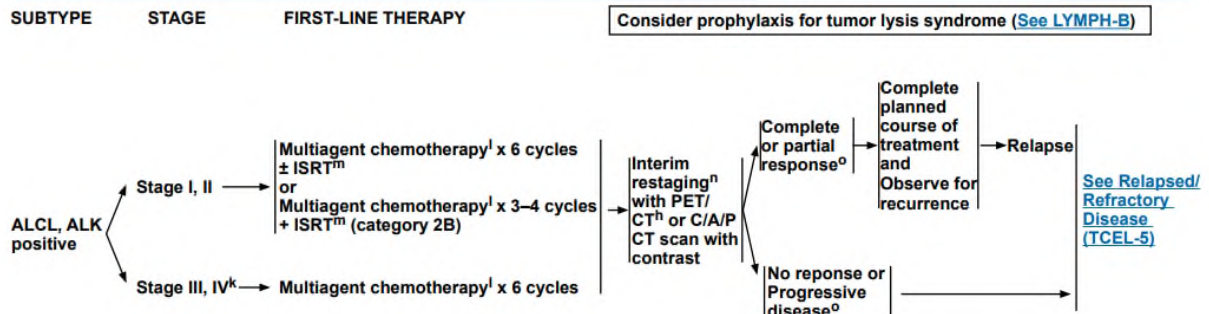




National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2020 Peripheral T-Cell Lymphomas

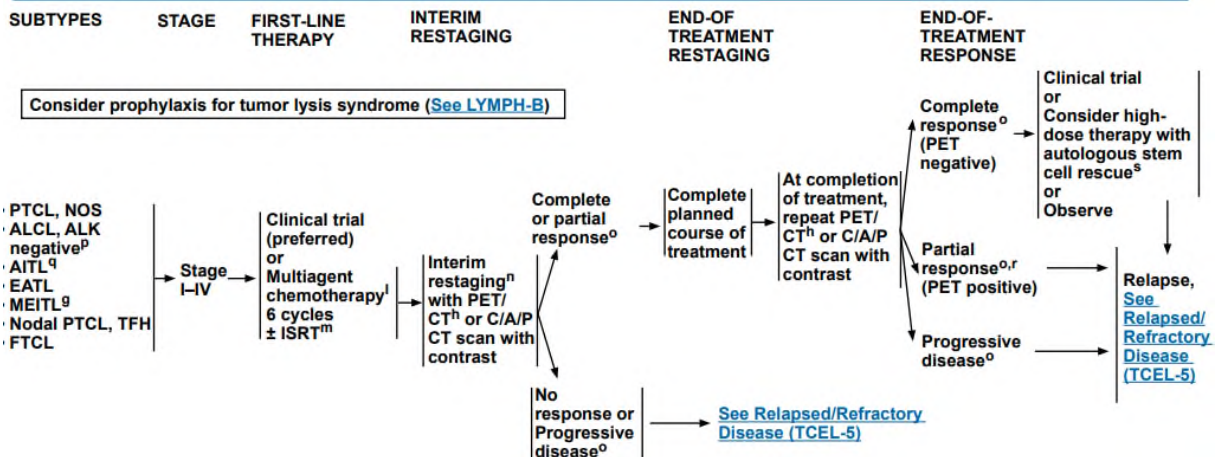
[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

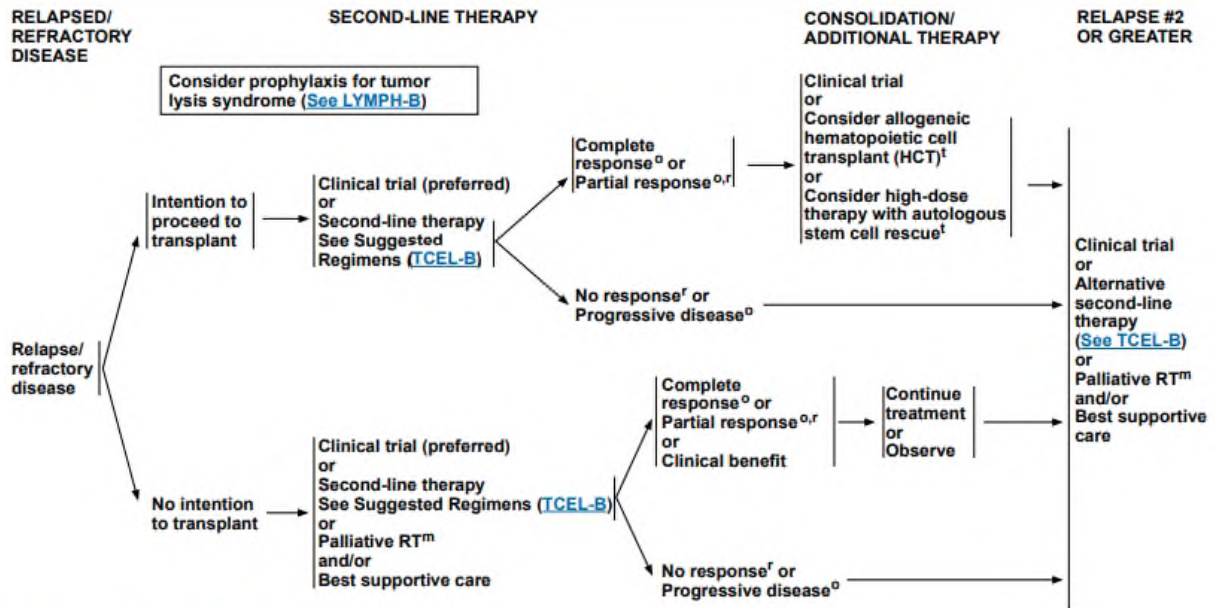


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2020 Peripheral T-Cell Lymphomas

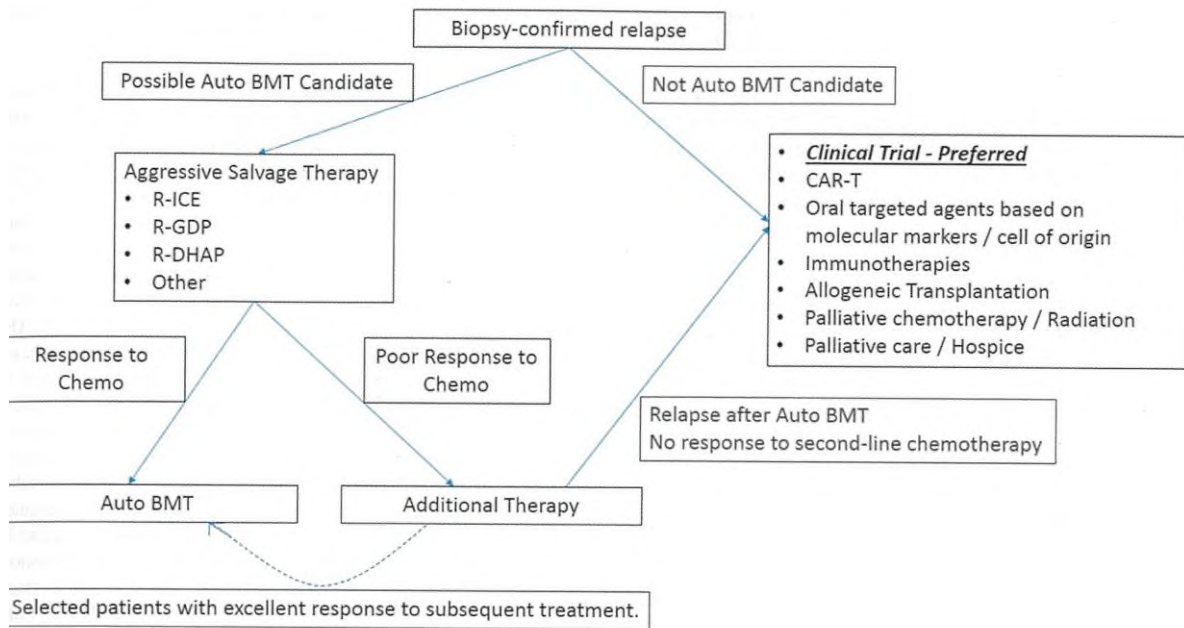
[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)





^m See Principles of Radiation Therapy (LYMP-D).

^a See Lymphoma Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (LYMP-C).



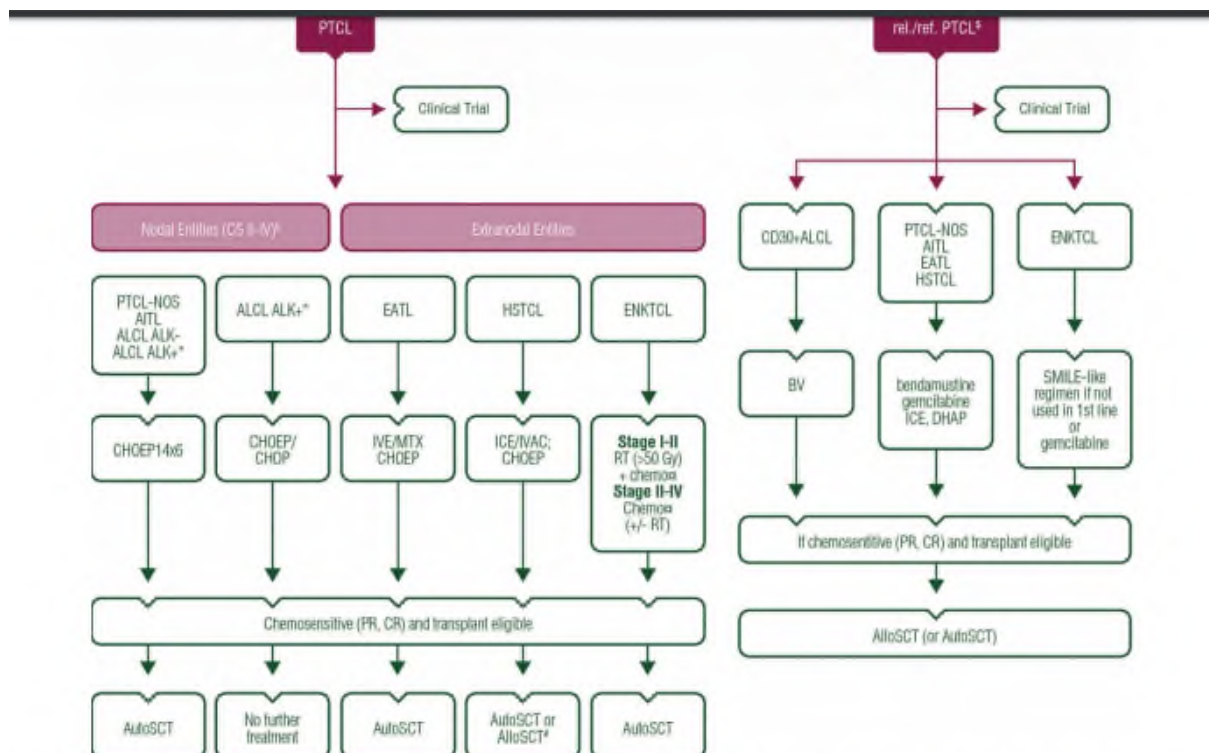


Figure 1. Integrated management algorithm (according to, e.g. risk factors, stage and histological subtype) in the (A) front-line and (B) relapsed/refractory setting. (A) 5 Stage I: shortened chemotherapy schedule (e.g. 3 courses) followed by curatively intended RT (see 'Radiotherapy' section). *ALCL ALK+ with a high-risk profile (e.g. IPI >2) should be considered for autoSCT consolidation, while autoSCT in low risk profile patients is not recommended. † if donor available. ‡ SMILE or AspaMetDex. (B) §: Pralatrexate and omidepsin: FDA but not EMA approved. PTCL, peripheral T-cell lymphoma; PTCL-NOS, PTCL not otherwise specified; AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma; ALCL ALK+, anaplastic large-cell lymphoma anaplastic lymphoma kinase positive; ALCL ALK-, ALCL anaplastic lymphoma kinase negative; EATL, enteropathy-associated T-cell lymphoma; HSTCL, hepatosplenic T-cell lymphoma; ENKTCL, extranodal natural killer/T-cell lymphoma; CHOEP, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, etoposide, prednisone; CHOP, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, prednisone; IVE/MTX, ifosfamide, methotrexate, etoposide; ICE, ifosfamide, etoposide, and carboplatin; IVAC, ifosfamide, cytarabine, etoposide; PR, partial response; CR, complete response; alloSCT, allogeneic stem-cell transplantation; autoSCT, autologous stem-cell transplantation; rel/ref, relapsed/refractory; BV, brentuximab vedotin; DHAP, desamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin; SMILE, desamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, etoposide, CS, clinical stage; RT, radiotherapy.