

# CD30 Pozitif Lenfomalar

## Tedavi Yaklaşımları

Dr. İbrahim Barışta

15 Ekim 2015

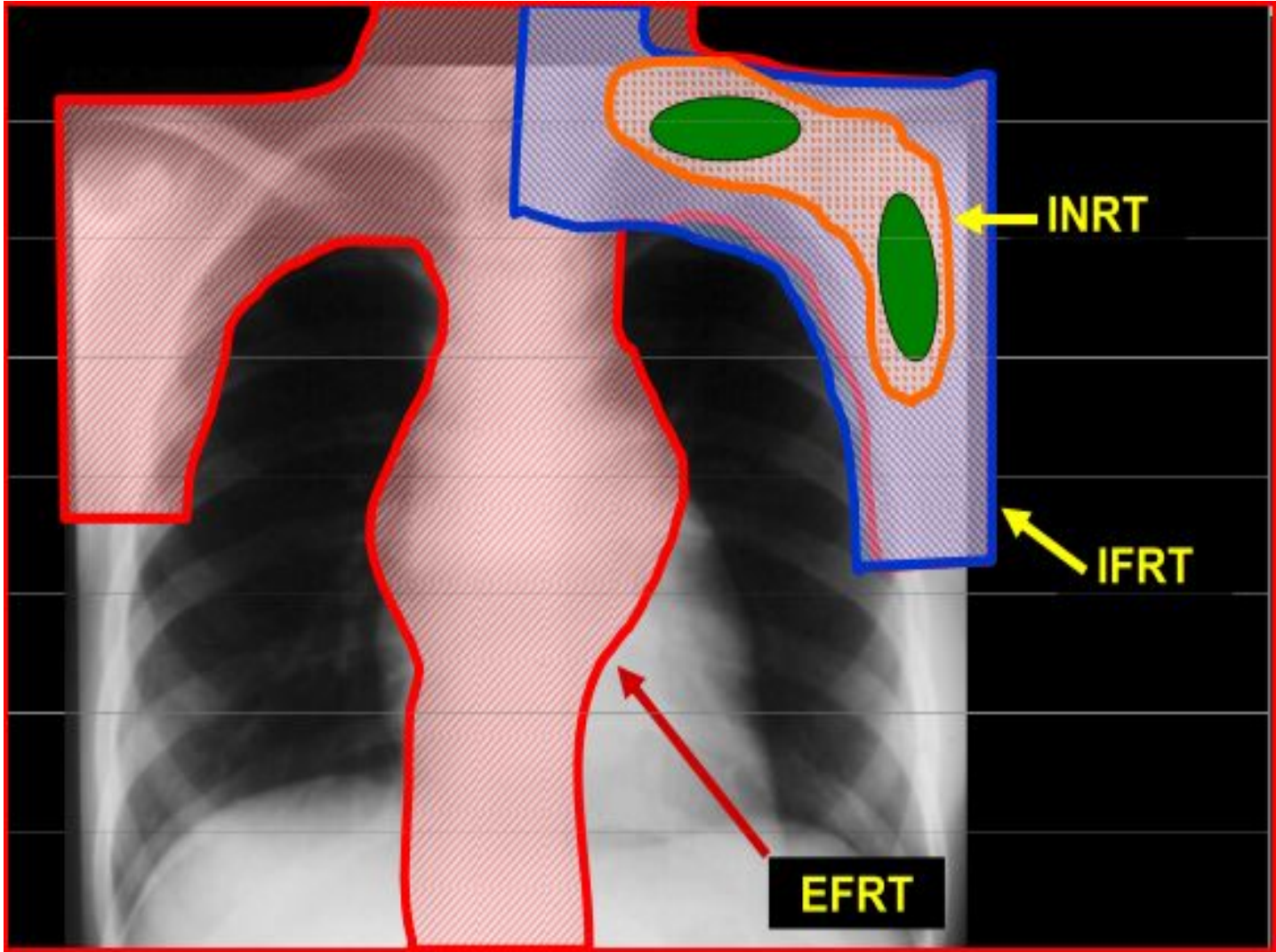
# Hodgkin Lenfoma

# ABVD – Günümüzün Standart Kemoterapi Şeması

---

İlaç	Doz (mg/m <sup>2</sup> )	Günler
Adriamycin	25	1, 15
Bleomycin	10	1, 15
Vinblastine	6	1, 15
Dacarbazine	375	1, 15

---



# Erken Evre Olumsuz Hodgkin Tanımı – GHSG Kriterleri

- Klinik evre I, IIA ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması:
  - Büyük mediastinal kitle (a)
  - Ekstranodal hastalık (b)
  - Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (c)
  - $\geq 3$  nodal bölge (d)
- Klinik evre IIB ile birlikte risk faktörü (c) ve/veya (d) bulunması:
  - Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (c)
  - $\geq 3$  nodal bölge (d)

# İleri Hodgkin İçin Risk Faktörleri – International Prognostic Score (IPS)

- **H**emoglobin < 10.5 g/dl
- **A**ge ≥ 45
- **G**ender - Erkek
- **L**ymphocytes < 600/mm<sup>3</sup> veya < %8
- **A**lbumin < 4 g/dl
- **W**BC ≥ 15,000/mm<sup>3</sup>
- **S**tage - IV

# Antikorlar ile CD30 Hedeflenmesi

- SGN-30: Kimerik antikor
- SGN-35 (Brentuximab Vedotin):
  - Kimerik antikor
  - Bağlayıcı ayrılabilir dipeptid (valin-sitrulin)
  - Antitubulin bir ajan olan monometil auristatin E (MMAE)
- MDX-060 (Iratumumab): Humanize antikor

# Relaps / Refrakter Hodgkin Tedavisinde Tek Ajan Brentuximab Vedotin (SGN-35)

- Relaps / refrakter Hodgkin, CD30 (+), 102 olgu
- Daha önceki median tedavi sayısı = 3

1.8mg/kg

Yanıt / Sonuç	Araştırmacı	Bağımsız Değerlendirme
CR	%33	%34
PR	%38	%40
CR + PR	%72	%75
Median yanıt süresi	47 hafta	29 hafta
Median PFS	39 hafta	25 hafta
Periferik nöropati	%47	
Nöropatinin düzelmesi	2 Aydan kısa süre içerisinde	



# Yeni Tanı İleri Evre Hodgkin Tedavisinde ABVD veya AVD ile Kombine Brentuximab Vedotin

- Yeni tanı ileri evre Hodgkin
- Evre IIA bulky, IIB, III-IV
- Brentuximab Vedotin (BV) dozu 0.6-1.2 mg/kg
- ABVD+BV x 6, n=25  $\Rightarrow$  25 değerlendirilebilir
- AVD+BV x 6, n=26  $\Rightarrow$  19 değerlendirilebilir

# Yeni Tanı İleri Evre Hodgkin Tedavisinde ABVD veya AVD ile Kombine Brentuximab Vedotin

	<b>ABVD + BV (n=22)</b>	<b>PET2 negatif</b>	<b>AVD + BV (n=25)</b>	<b>PET2 negatif</b>
CR	21 (%95)	%100	23 (%92)	%92
PR	0		1	
Pulmoner toksisite	%24		%0	
Periferik nöropati	%72		%65	

Younes, ASH 2011 # 955



Ansell, ASH 2012 # 798

# Yeni Tanı İleri Evre Hodgkin Tedavisinde ABVD veya AVD ile Kombine Brentuximab Vedotin – Uzun Süreli İzlem

Sonuç	ABVD + BV (n=24)	AVD + BV (n=26)
CR	%95	%96
FFS <sub>3</sub>	%79	%92
OS <sub>3</sub>	%92	%100

# Yeni Tanı İleri Evre Hodgkin Tedavisinde ABVD veya AVD ile Kombine Brentuximab Vedotin

ECHELON-1

çalışması,

yeni tanı ileri evre  
klasik Hodgkin,  
erişkin hasta

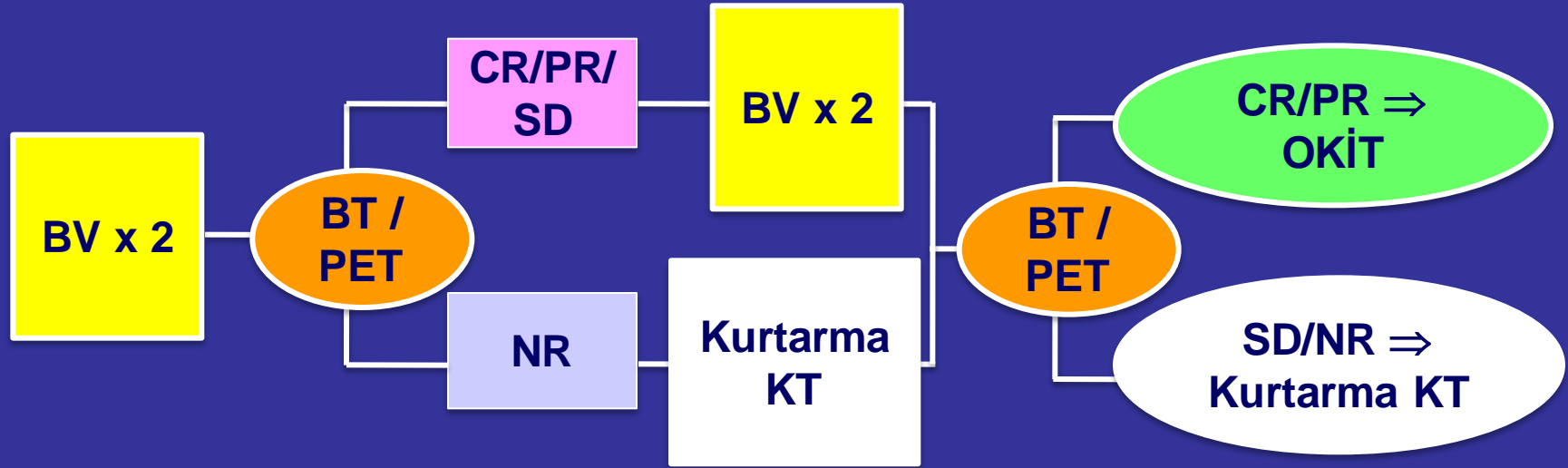
AVD + Brentuximab Vedotin  
x 6 Siklus

ABVD  
x 6 Siklus

Hedef 1040 olgu ve Progresyonsuz Sağkalım

Younes, ASCO 2013 # TPS8612

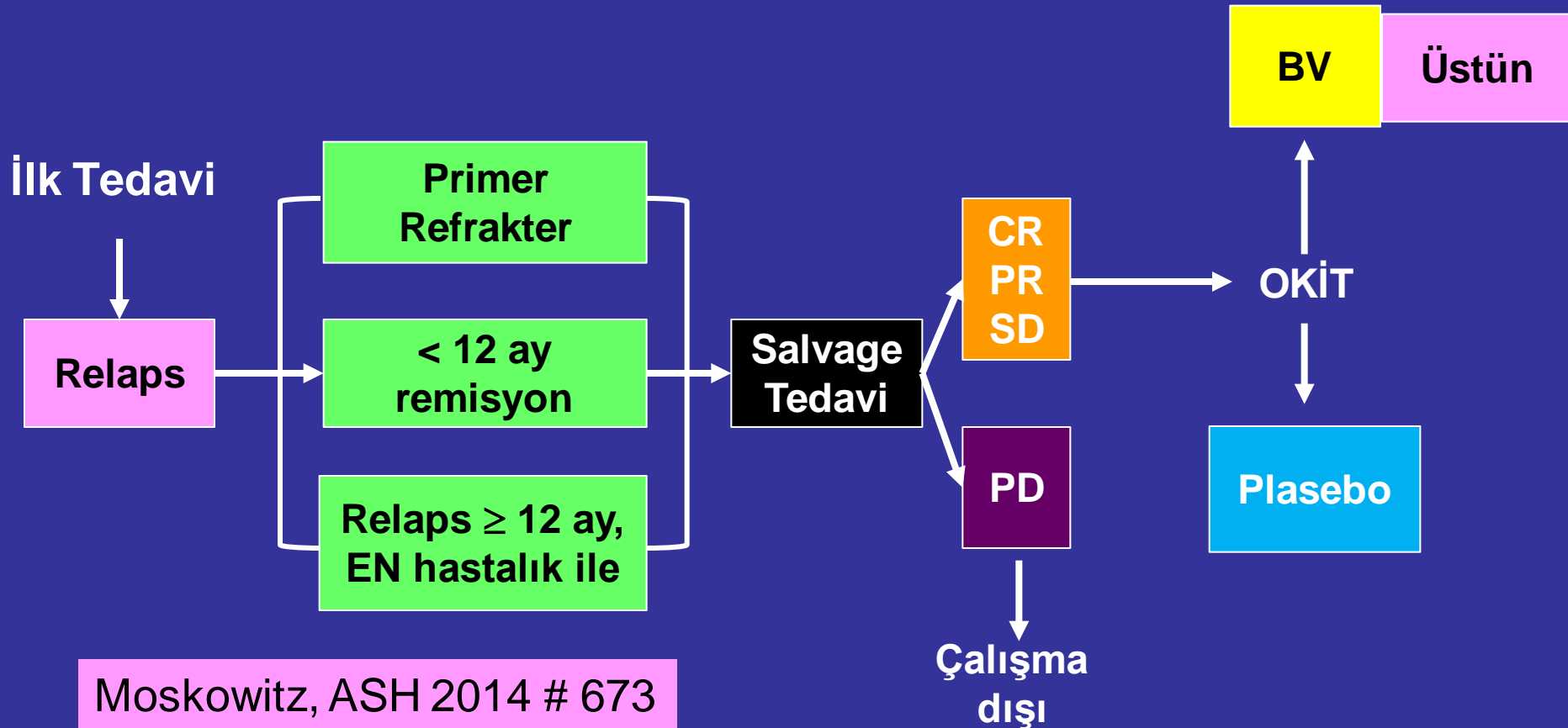
# Relaps / Refrakter Hodgkin Tedavisinde OKİT Öncesi Brentuximab Vedotin



36 Olguda	En İyi Yanıt	2 Kür Sonrası	4 Kür Sonrası
CR	13/36 (%36)	13/36 (%36)	13/36 (%36)
PR	12/36 (%33)	11/36 (%31)	9/36 (%25)
ORR	25/36 (%69)	24/36 (%67)	22/36 (%61)

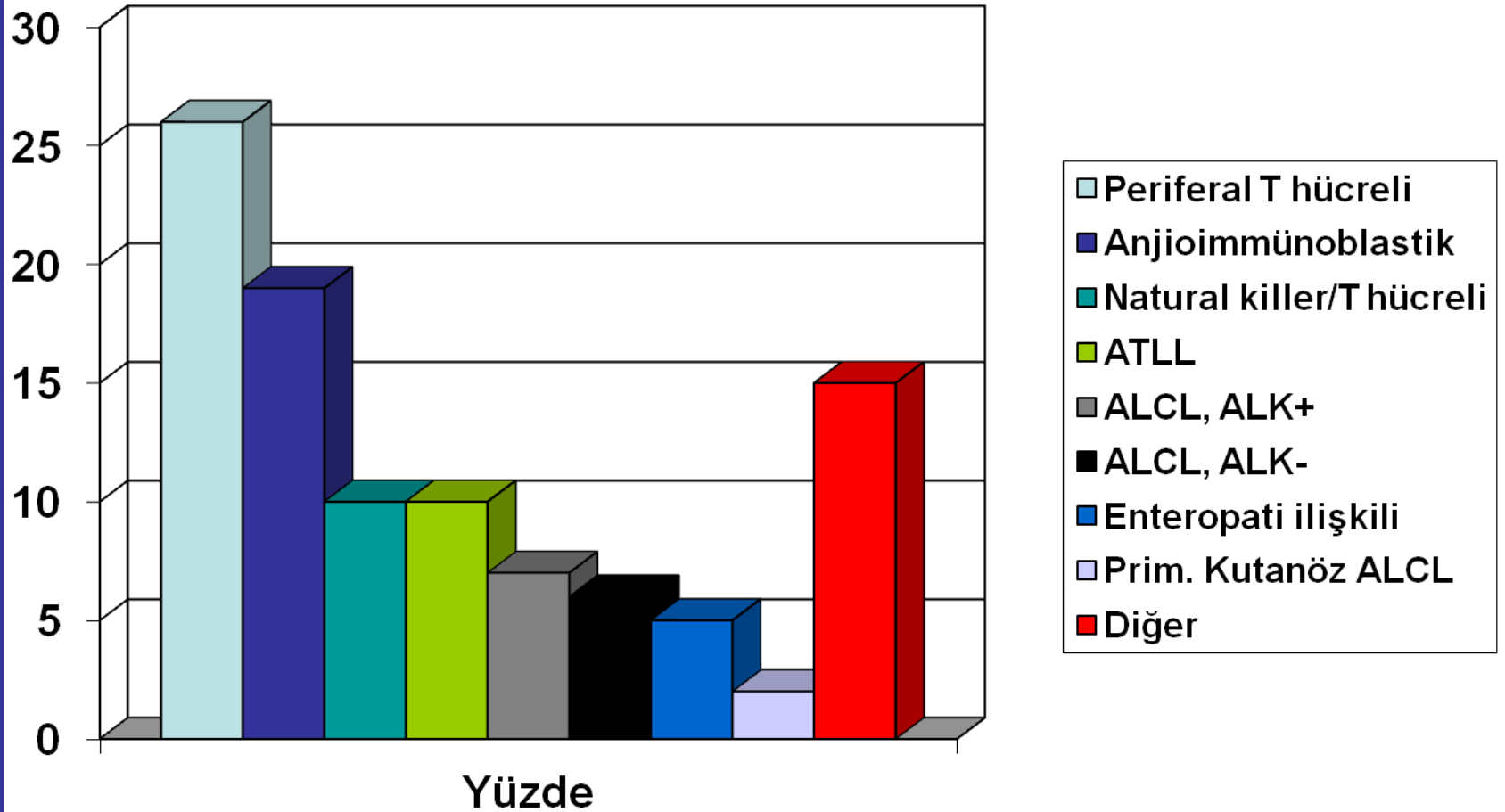
# Relaps / Refrakter Hodgkin Tedavisinde OKİT Sonrası Brentuximab Vedotin

➤ AETHERA Çalışması, 196 olgu



# CD30 Pozitif T/NK Hücreli Lenfomalar

# T Hücreli Lenfomaların Dağılımı – 22 Merkezden 1314 Olgu





# T ve NK Hücreli Lenfomalarda 5 Yıllık Sağkalım Beklentileri

LENFOMA TİPİ	PFS	OS
Primer kutanöz ALCL	%55	%90
ALCL, ALK +	%60	%70
ALCL, ALK –	%36	%49
Nazal NK/T hücreli	%29	%42
PTCL, NOS	%20	%32
Anjioimmünoblastik	%18	%32
Enteropati ilişkili	%4	%20
Hepatosplenik	0	%7

# PTCL

## Sistemik T Hücreli

PTCL, NOS

Anjoimmünoblastik

Anaplastik büyük hücreli, ALK-1 negatif

Anaplastik büyük hücreli, ALK-1 pozitif

Enteropati ilişkili intestinal

Ekstranodal NK/T hücreli, nazal tip

Erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma (ATLL)

Hepatosplenik T hücreli

## Kutanöz T Hücreli

Mikozis fungoides

Sezary sendromu

Subkütan pannikülit benzeri

Primer kutanöz ALCL

Lenfomatoid papüllozis (LyP)

Primer kutanöz küçük/orta CD4+  
T hücreli

Primer kutanöz agresif  
epidermotropik CD8+ T hücreli

## İmmatür T Hücreli

### Neoplazileri

Lenfoblastik lenfoma

Akut lenfoblastik lösemi

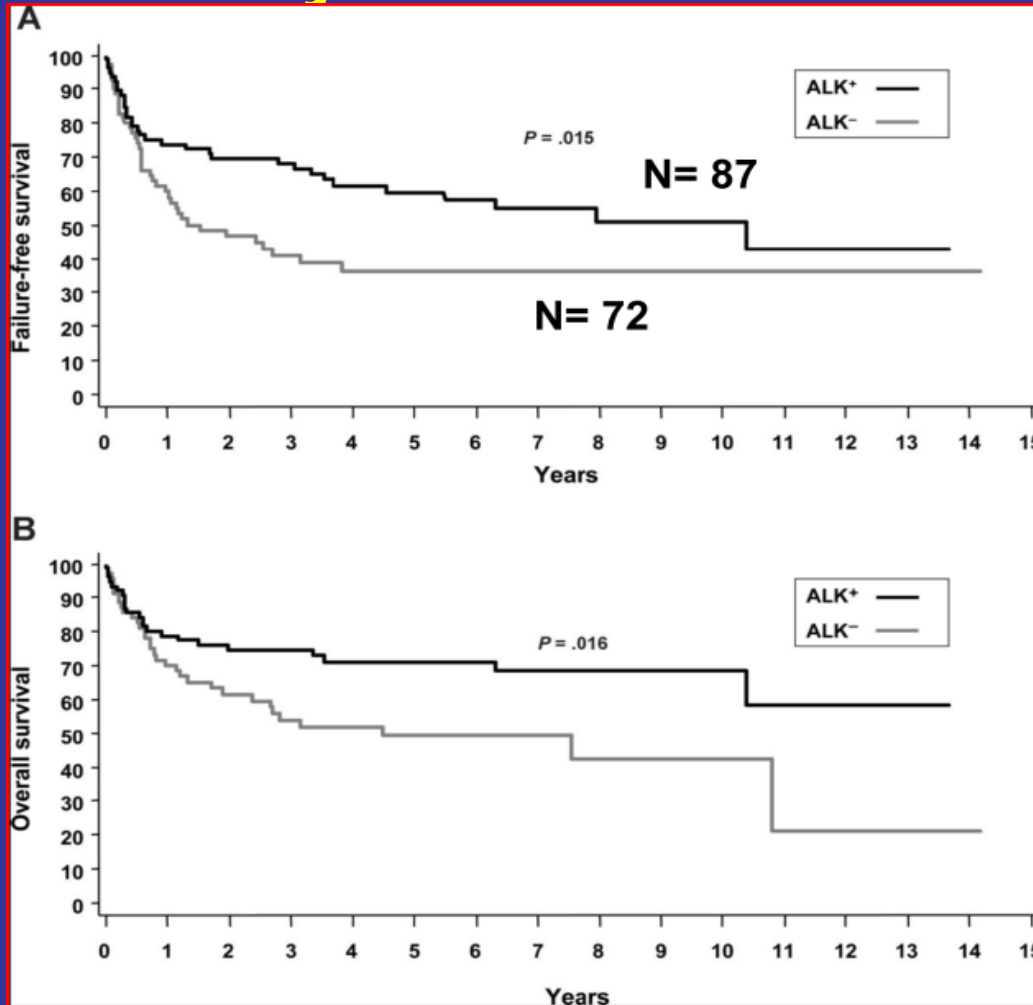
# Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (ALCL) – Klinik 1

- Kutanöz ALCL, erişkin erkeklerde, soliter cilt/ciltaltı lezyonu, genellikle yavaş seyirli, agresif tedavi şart değil.
- Sistemik ALCL, ALK (+), genç olgularda, kemik tutulumu daha sık.
- Sistemik ALCL, ALK (–), yaşlı olgularda. Prognoz ALK (+)'e göre kötü, ama yine de PTCL,NOS'den daha iyi.

# Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (ALCL) – Klinik 2

- Meme implantı sonrası gelişebilen Seroma ilişkili ALCL, ALK (–)
- ALK (–) olgularda ektranodal tutulumun görülebildiği bölgeler:
  - Cilt
  - Akciğer
  - Karaciğer
  - Kemik iliği

# ALK Pozitifliği ALCL'da Sağkalım Avantajı Getirmektedir



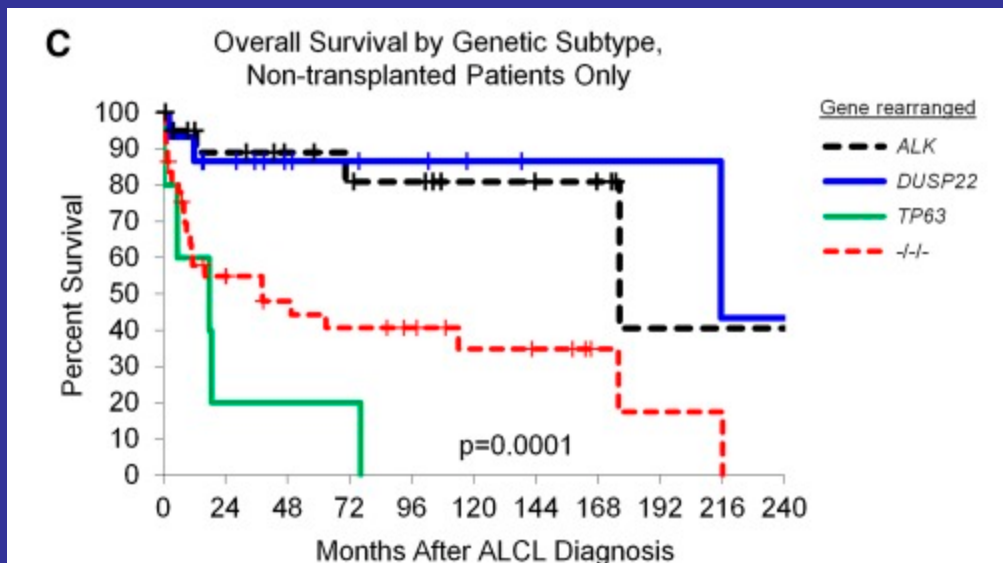
# Ciltte Görülen ALCL Daha İyi Prognozludur



# ALCL – Yeni Alt Gruplar

ALK (+)	DUSP <sub>22</sub> Rearranje	P <sub>63</sub> (TP63) Rearranje	Triple Negatif
%30	%30		
İyi prognoz	İyi prognoz	Kötü prognoz	Kötü prognoz
	CD30 (+) ise DUSP <sub>22</sub> (-)		

Ahmet Doğan, 2014



Parrilla Castellar, Blood 2014;  
124:1473-1480

# Lenfomatoid Papüllozis vs. CD30 (+) Kutanöz ALCL

Klinik Özellik	Lenfomatoid Papüllozis (LyP)	Primer Kutanöz ALCL
Lezyon tipi	Papüller, nodüller	Nodüller, tümörler
Sayı	Multipl	Tek veya grup şeklinde
Boyut	Genellikle <1cm	>2cm, (>3cm ise lenfoma için prediktif)
Hastalık bölgeleri	Ekstremiteler, gövde	Ekstremiteler, baş ve boyun
Regresyon	Evet, çoğu zaman iz bırakarak	Yaklaşık olguların %25'i



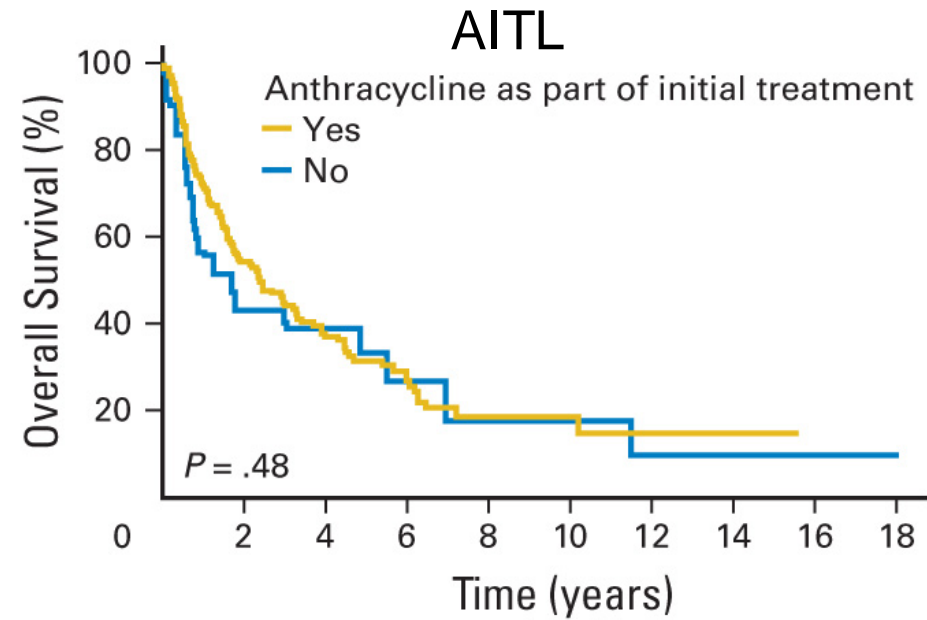
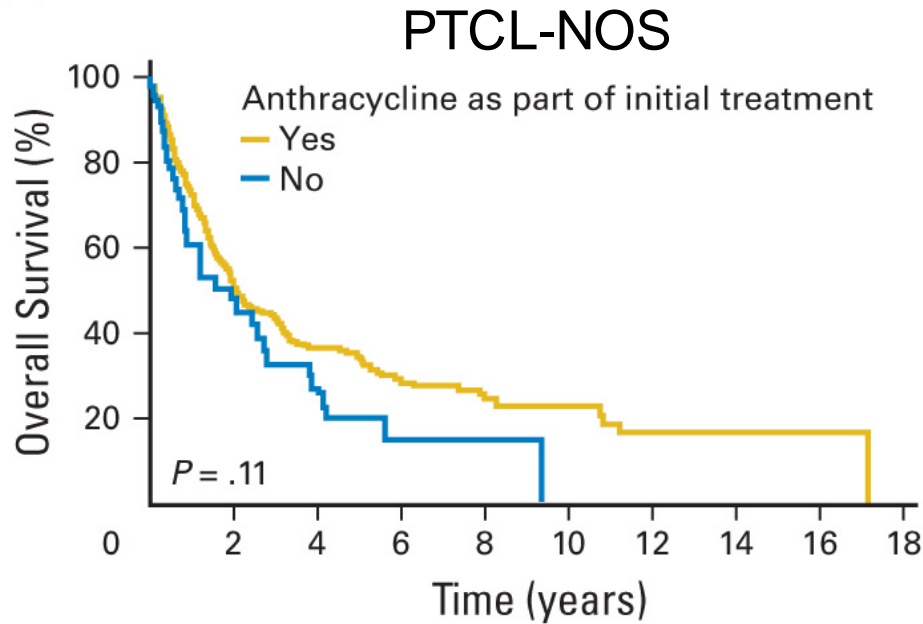
# T/NK Hücreli Primer Cilt Lenfomalarında Prognoz (WHO-EORTC Sınıflaması)

Lenfoma Tipi (Yavaş Seyirli Olanlar)	Sıklık	5 Yıllık Sağkalım
Mikozis fungoides	%44	%88
Anaplastik büyük hücreli (CD30 <sup>+</sup> )	%8	%95
Lenfomatoid papüllozis (CD30 <sup>+</sup> )	%12	%100
Subkutanöz pannikülit benzeri ( $\alpha\beta$ )	%1	%82
CD4 <sup>+</sup> küçük/orta pleomorfik T hücreli	%2	%72

# NHL Tedavisindeki Klasik Şema – CHOP

İlaç	Doz (mg/m <sup>2</sup> )	Şema
Cyclophosphamide	750	IV gün 1
Doxorubicin	50	IV gün 1
Vincristine	1.4	IV gün 1
Prednisone	60	P.O. günler 1-5

# Uluslararası T Lenfoma Projesi – Antrasiklinlerin Rolü



- ALK (+) ALCL dışında, antrasiklin içeren kemoterapi şemasının bir faydası gözlenmemiştir.

# T Hücreli Lenfomalar İçin Prognostik Endeks – PIT

- ❖ Yaş > 60
- ❖ PS  $\geq$  2
- ❖ LDH > N
- ❖ Kemik iliği tutulumu

Faktör sayısı	Risk grubu	5 Yıllık Sağkalım
0	Düşük	%62
1	Düşük-orta	%53
2	Orta-yüksek	%33
3-4	Yüksek	%18

# PTCL / CTCL Tedavisinde Yeni İlaçlar

İlaç	Yazar	Histoloji, Sayı	CR+PR	CR
Gemcitabine	Zinzani	PTCL, 20	%55	%30
Gemcitabine	Marchi	CTCL, 32	%75	%22
Denileukin Diftitox	Dang	PTCL, 27	%48	%22
Denileukin Diftitox	Prince	CTCL, 144	%44	%10
Pralatrexate	O'Connor	PTCL, 109	%29	%11
Bortezomib	Zinzani	CTCL, 10 PTCL, 2	%67	%17
Bendamustine	Damaj	PTCL, 38	%47	%29
Bendamustine	Damaj	PTCL, 60	%50	%28
Belinostat	Pohlman	PTCL, 20	%25	%10
Romidepsin	Coiffier	PTCL, 130	%26	%15

# PTCL Tedavisinde CHOP Kemoterapisine Eklenen Ajanlar

- CHOP + Alemtuzumab
- CHOP + Denileukin Diftitox
- CHOP + Bortezomib
- CHOP + Etoposide
- Doz Ayarlı EPOCH (DA-EPOCH)

# PTCL Tedavisinde Yeni Antikorlar

Antikor	Yazar	Histoloji, Sayı	CR+PR	CR
SGN-30 (anti-CD30)	Forero-Torres, B J Haematol 2009	ALCL, 39	%21	%5
SGN-35 (Anti-CD30)	Shustov, ASH 2010	sALCL, 58	%86	%53
MDX-060 (anti-CD30)	Ansell, J Clin Oncol 2007	ALCL, 7	%29	%26
Zanolimumab (anti-CD4)	D'Amore, B J Haematol 2010	PTCL, 21	%23	%9
Düşük doz Alemtuzumab (anti-CD52)	Zinzani, Haematologica 2005	PTCL, 10	%60	%20

# Relaps / Refrakter ALCL Tedavisinde Tek Ajan Brentuximab Vedotin (SGN-35)

- Relaps / refrakter sistemik ALCL, 58 olgu
- ALK negatif = %72
- Daha önceki median tedavi sayısı = 2

Yanıt / Sonuç	Araştırmacı	Bağımsız Değerlendirme
CR	%59	%53
PR	%22	%33
CR+PR	%81	%86
Median yanıt süresi	36 hafta	Ulaşılamadı
Median PFS	41 hafta	Ulaşılamadı
Periferik nöropati	%38	

Yanıt açısından ALK (+) = ALK (-)

Shustov, ASH 2010 # 961



# Relaps / Refrakter ALCL Tedavisinde Tek Ajan Brentuximab Vedotin – Güncelleme

	Sonuç
CR	%59
PR	%27
CR + PR	%86
Median yanıt süresi	13.2 ay
Median PFS	14.5 ay ALK pozitif $\cong$ ALK negatif
Periferik nöropati	%45

# ALCL ve Diğer CD30 Pozitif Matür T ve NK Hücreli Lenfomalarda Birinci Basamakta Brentuximab Vedotin ile Birlikte Kemoterapi

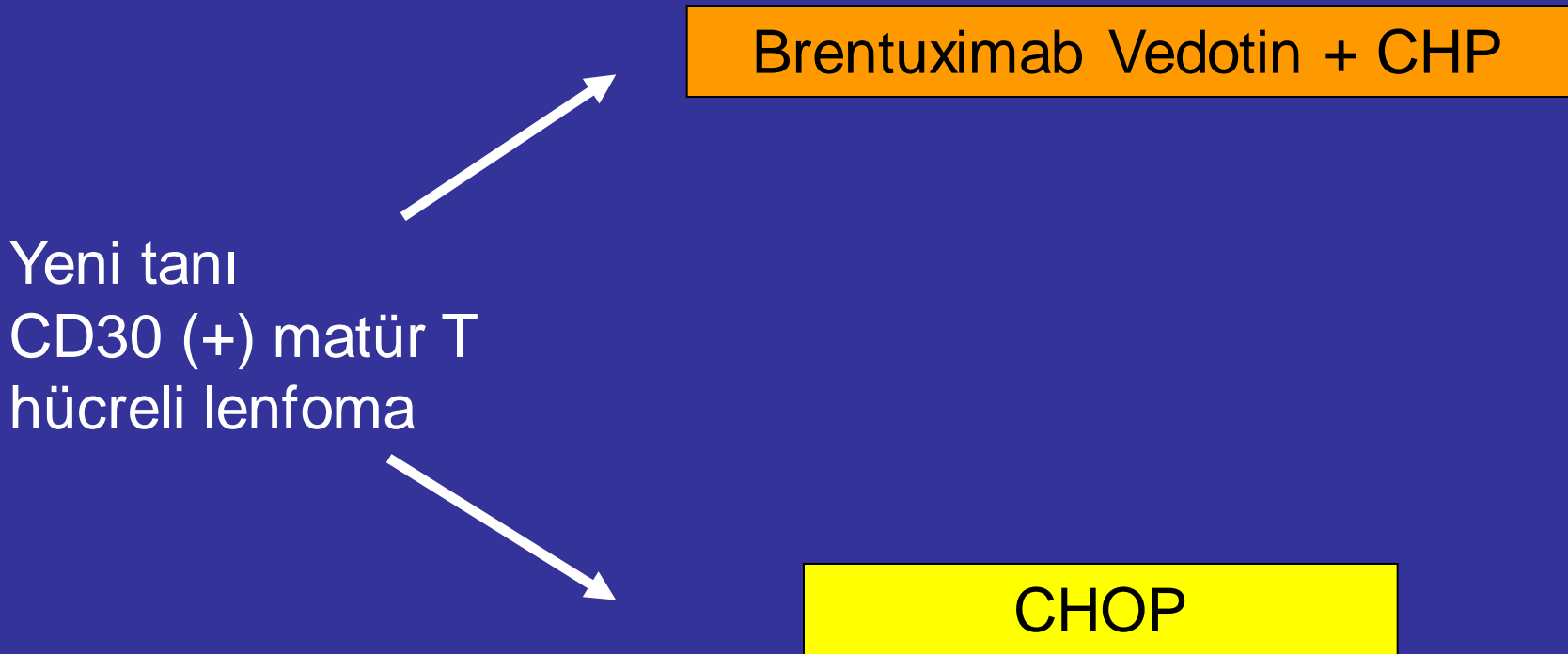
- BV x 2  $\Rightarrow$  CHOP x 6
- BV+CHP x 6  $\Rightarrow$  BV x 10

Sonuç	sALCL (n=19)	Diğer Matür T ve NK Hücreli (n=7)
CR	16	7
PR	3	0
CR + PR	19	7
Median PFS	13+ ay	
Median OS	13+ ay	

Periferik nöropati = %62

Fanale, ASH 2012 # 60

# Yeni Tanı CD30 Pozitif Matür T Hücreli Lenfomada Brentuximab Vedotin ve CHP ile Standart CHOP Karşılaştırması



Hedef 300 olgu ve Progresyonsuz Sağkalım

O' Connor, ASCO 2013 # TPS8611

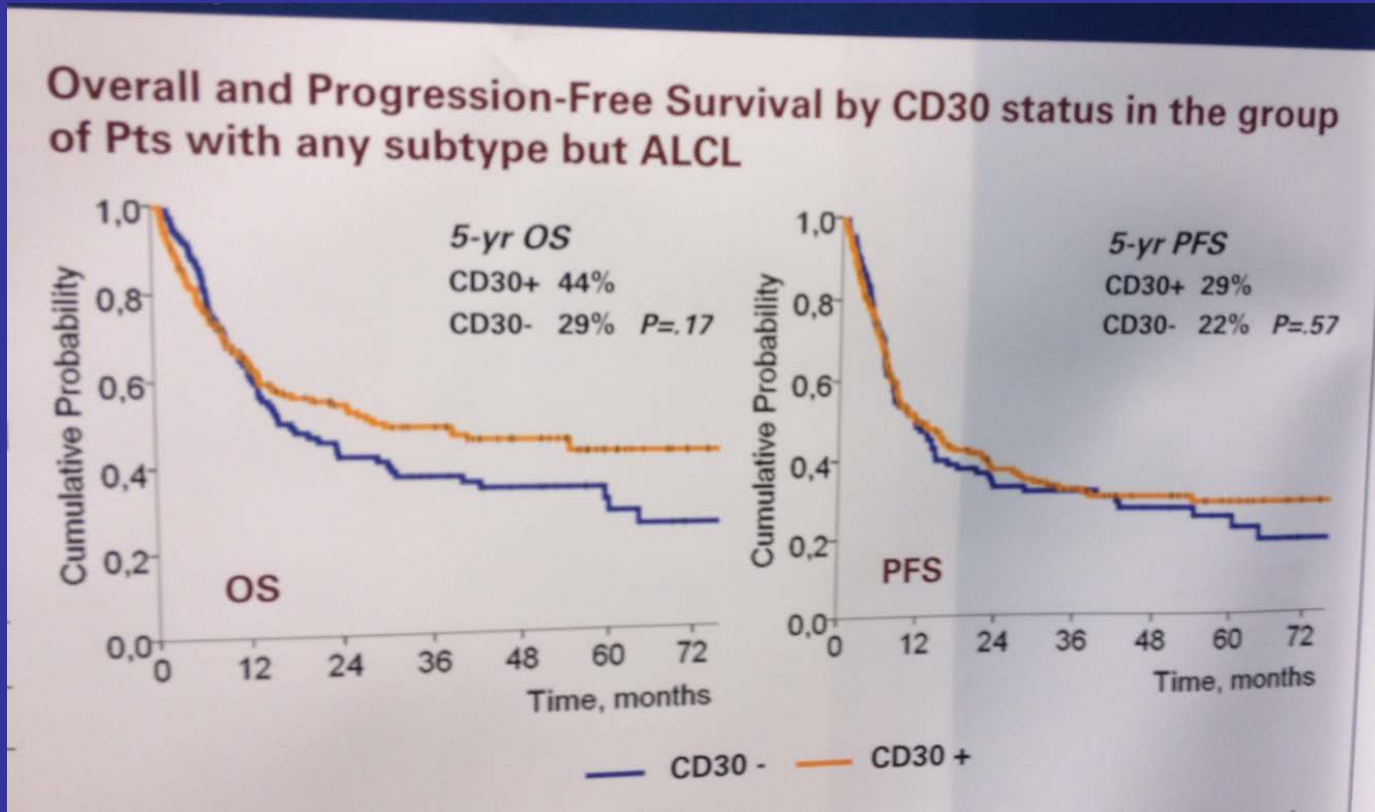
O' Connor, ASCO 2015 # TPS8605

# Periferal T Hücreli Lenfomalarda CD30 Ekspresyonu

- 2006 ile 2015 yıllarında Uluslararası (14 ülke) T Hücre Projesine kayıtlı 1308 olgudan 490'ında CD30 çalışılmıştır
  - 349 (%71) olgu CD30 pozitif
  - 141 (%29) olgu CD30 negatif

Lenfoma tipi	CD30 Negatif	CD30 Pozitif
PTCL , NOS	85 (%41)	120 (%59)
AITL	16 (%24)	50 (%76)
ALCL	0 (%0)	145 (%100)
NK/T Hücreli	13 (%48)	14 (%52)
Enteropati ilişkili	11 (%46)	13 (%54)
Diğer	16 (%70)	7 (%30)

# Periferal T Hücreli Lenfomalarda CD30 Ekspresyonu



# Mikozis Fungoides ve Sezary Sendromu Tedavisinde Brentuximab Vedotin – Yanıt ile CD30 Ekspresyonu İlişkisi

Özellik	Tüm olgular (n=32)	Değerlendirilebilen olgular (n=30)				ORR
		CR	PR	SD	PD	
Tüm olgular	32* (%100)	1	20	4	5	21/30 (%70)
Evre IB	4 (%13)	0	3	1	0	3/4 (%75)
Evre IIB	18 (%56)	0	14	2	2	14/18 (%78)
Evre IV/SS	10* (%31)	1	3	1	3	4/8 (%50)
Transforme veya Folikülotropik MF	29 (%91)	1	19	3	5	20/28 (%71)
Daha önceki tedaviler < 3	15 (%47)	0	8	2	4	8/14 (%57)
Daha önceki tedaviler ≥ 3	17 (%53)	1	12	2	1	13/16 (%81)

\* 2 Olguda yanıt değerlendirilememiş

Kim, ASH 2014 # 804

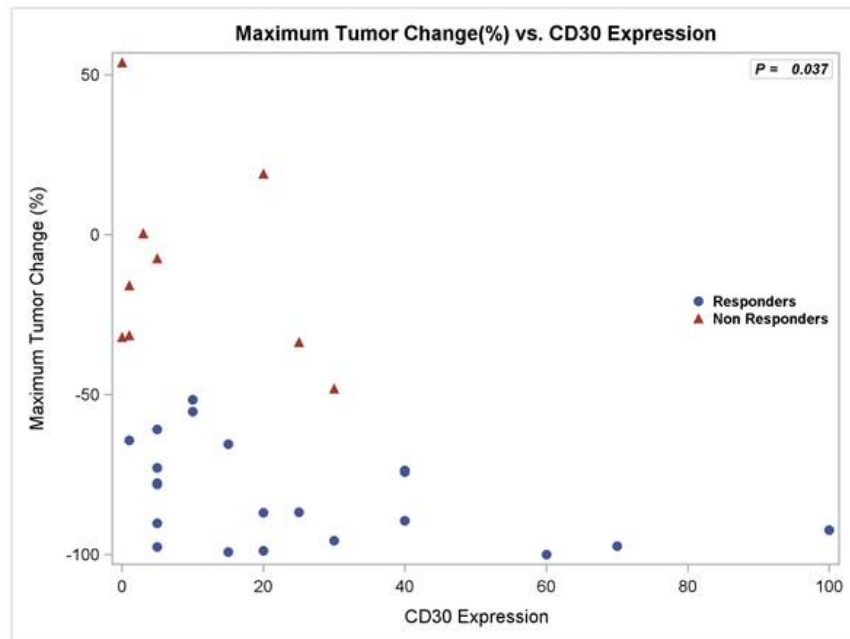
# Mikozis Fungoides ve Sezary Sendromu Tedavisinde Brentuximab Vedotin – Yanıt ile CD30 Ekspresyonu İlişkisi

## Tanıda CD30 Yüzdesi (Cilt total mononükleer hücre infiltratında)

A < %10	14 (%43)
B: %10-50	14 (%43)
C > %50	4 (%13)

Yanıt derinliği  
ile CD30  
ekspresyonu  
ilişkili

Figure 1. CD30 expression vs. mSWAT (skin disease burden) reduction: responder vs non-responders



Kim, ASH 2014 # 804

# İleri Evre, Kemoterapiye Dirençli, ALK Pozitif Olgularda Crizotinib Tedavisi

- İlk olarak 2011 yılında, 2 lenfoma olgusunda Crizotinib etkisi gösterilmiş (Gambacorti-Passerini, N Engl J Med 2011;364:775-6).
- 11 Relaps / refrakter ALK+ (İHK ve FISH) lenfoma olgusu, 9 ALCL, 2 DLBCL
- Crizotinib, günde 2 kez, 250 mg dozunda verilmiş.
- ORR=10/11 (%91), CR=9 (%82)(tümü ALCL), PR=1
- 3 Yıllık PFS %62, 3 yıllık OS %73, yanıt altıncı ay sonrası plato göstermiş.

Redaelli, ASH 2013 # 368

Gambacorti-Passerini, J Natl Cancer Inst 2014;106:djt378



# İleri Evre, Kemoterapiye Dirençli, ALK Pozitif Olgularda Crizotinib Tedavisi

- Remisyondaki olgularda RT-PCR ile NPM/ALK negatif bulunmuş.
- 4 Olguda oldukça uzun remisyon elde edilmiş: >21 ay, >30 ay, >35 ay, >40 ay
- Relaps geliştiren 2 olguda NPM-ALK kinaz domaini amplifiye olmuş ve yeni mutasyonlar saptanmış: Q1064R (olgu #2 ), I1171N ve M1328I (olgu #6).
- I1171N daha önceden bilinir iken, Q1064R ve M1328I bu çalışmada saptanan yeni rezistans patternleri olmuş.

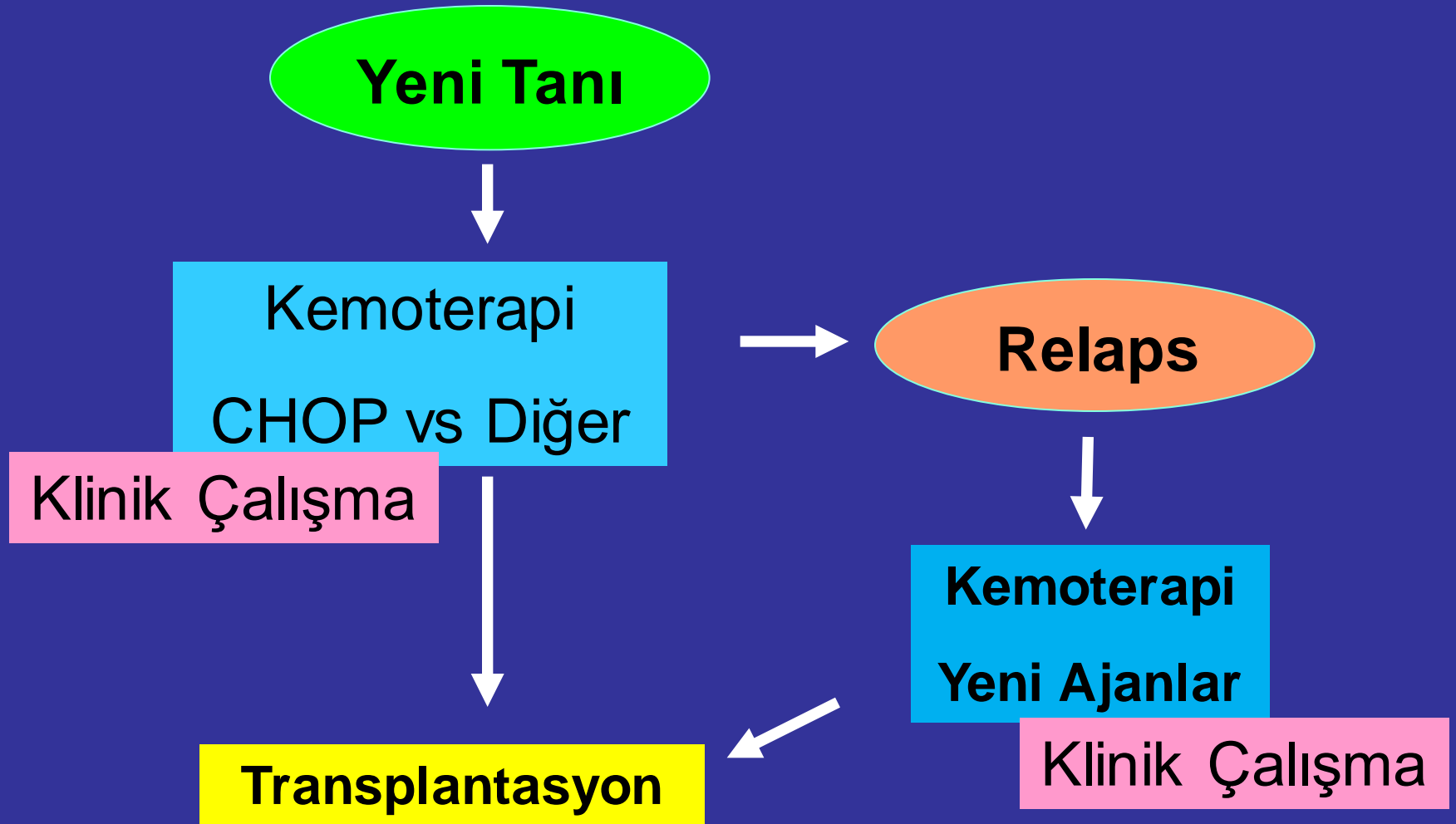
Redaelli, ASH 2013 # 368

Gambacorti-Passerini, J Natl Cancer Inst 2014;106:djt378

# T Hücreli Lenfomalarda Yeni Tedaviler

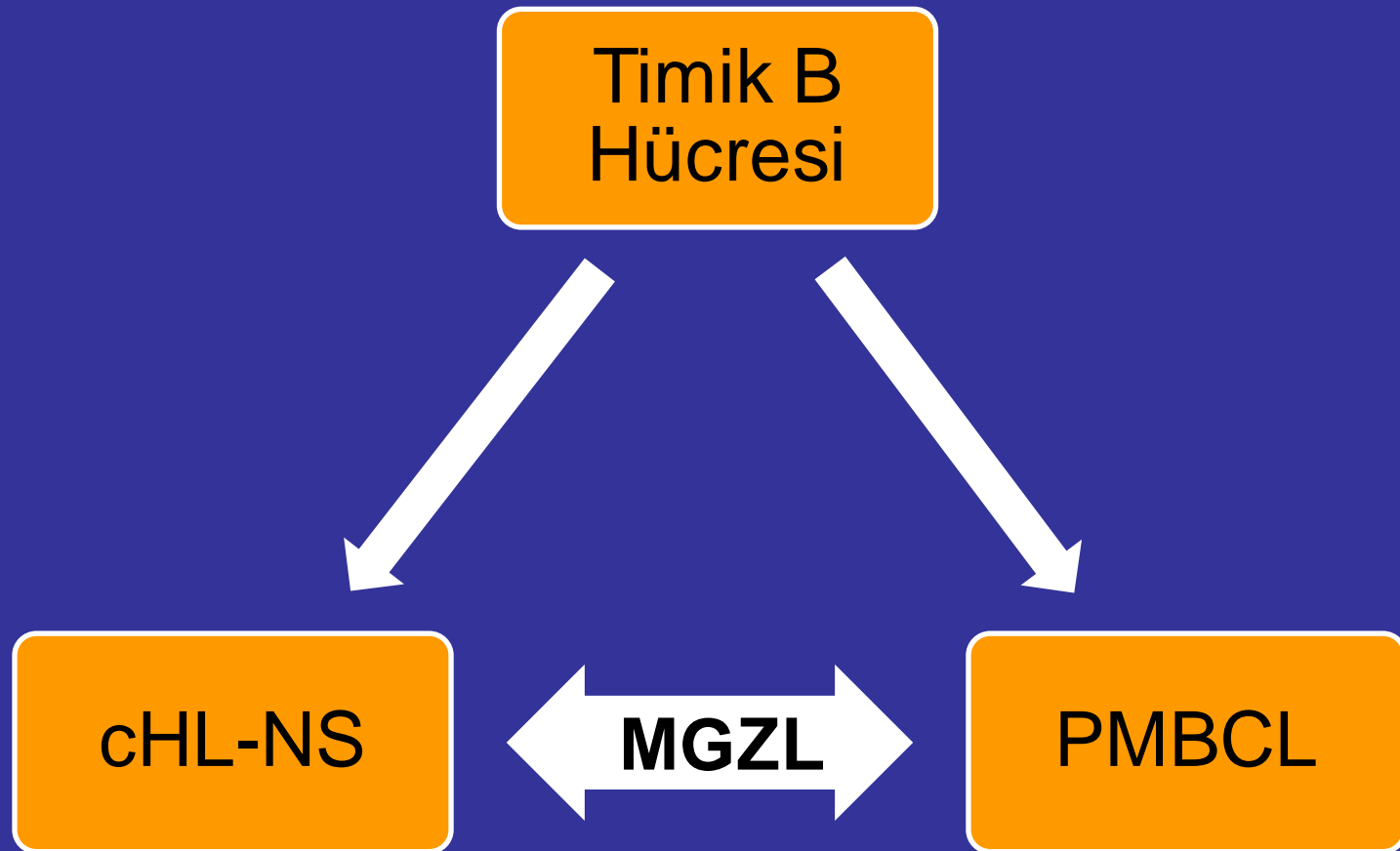
- Vorinostat (HDAC) (10/2006, CTCL)
- Denilökin Diftitoks (Difteri toksini – IL-2 füzyon proteini) (10/2008, CTCL)
- Pralatreksat (Anti-folat) (9/2009, PTCL)
- Romidepsin (HDAC) (11/2009, CTCL)
- Gemsitabin
- Bortezomib (Proteazom inhibitörü)
- Lenalidomid (IMiD)
- SGN-35 (Brentuksimab Vedotin) (8/2011, sALCL)
- Alemtuzumab (Anti-CD52)(Endikasyon dışı formu, Sézary sendromu)
- Crizotinib (ALK inhibitörü)

# T Hücreli Lenfomalara Yaklaşım



# CD30 Pozitif B Hücreli Lenfomalar

# Mediastinal Lenfomalar



# Mediastinal Lenfomalar

Özellik	cHL-NS	MGZL	PMBCL
Yaş grubu	Genç erişkin	Genç erişkin	Genç erişkin
Kadın / Erkek	K > E	E > K	K > E
Vena K. Süperior S.	Nadir	Görülebilir	Görülebilir
B hücre ontogenezi	Baskılanmış	Sıklıkla korunmuş, sIg negatif	Korunmuş, ama sIg negatif
2p16.1 veya 9p24.1	Kazanım, amplifikasyon	Kazanım, amplifikasyon	Kazanım, amplifikasyon
NF-κβ yolağı	Aktive	Aktive	Aktive

Grant, Curr Hematol Malig Rep 2011;6:157-163

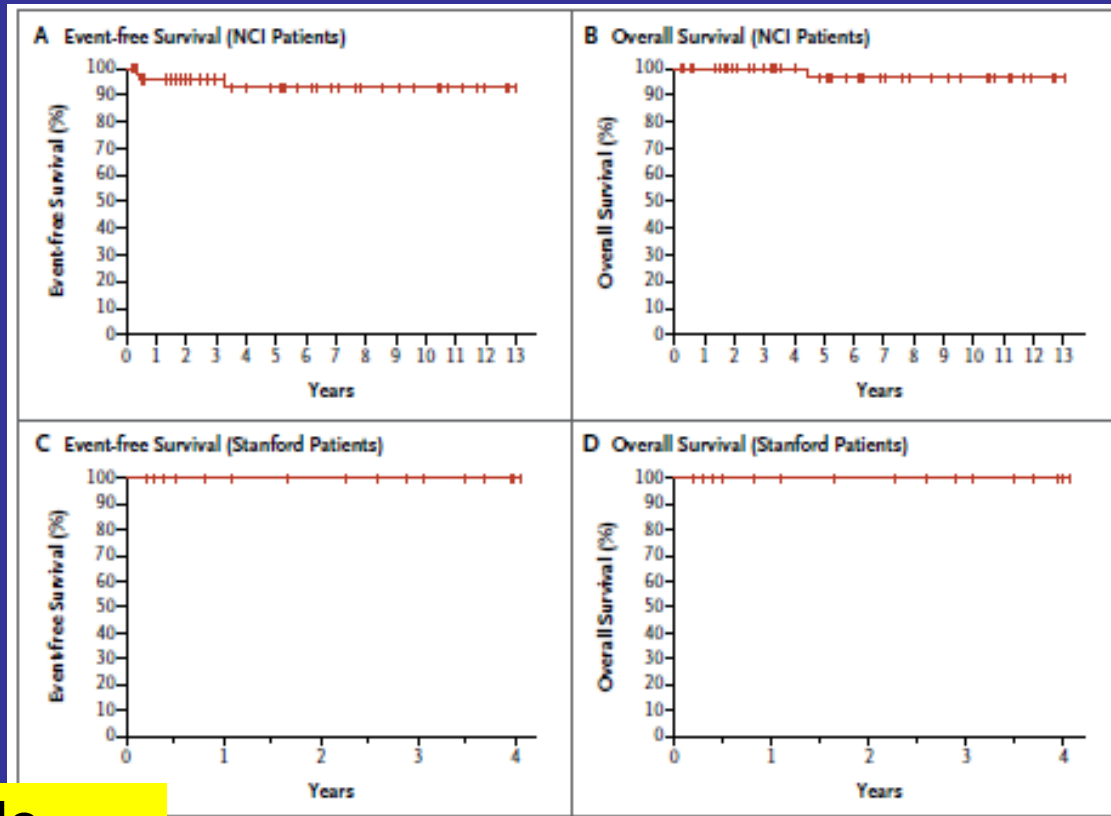
Dunleavy, Curr Hematol Malig Rep 2012;7:241-247

# DA-EPOCH-Rituximab

İlaç	Günlük doz	Yol	Tedavi günleri
<b>İnfüzyon ile verilenler</b>	<b>mg/m<sup>2</sup></b>		
▪ Etoposide	50	Sürekli İnfüzyon	1-4 (96 Saat)
▪ Doxorubicin	10	Sürekli İnfüzyon	1-4 (96 Saat)
▪ Vincristine	0.4	Sürekli İnfüzyon	1-4 (96 Saat)
<b>Bolus verilenler</b>	<b>mg/m<sup>2</sup></b>		
▪ Cyclophosphamide	750	IV	5
▪ Prednisone	60	Oral	1-5
Rituximab	375	IV İnfüzyon	1
G-CSF		SC	6 ⇒

# DA-EPOCH-Rituximab

51  
PMBCL  
olgusu



Protokolde  
Radyoterapi yer  
almamaktadır

Dunleavy, N Engl J Med 2013;368:1408-1416

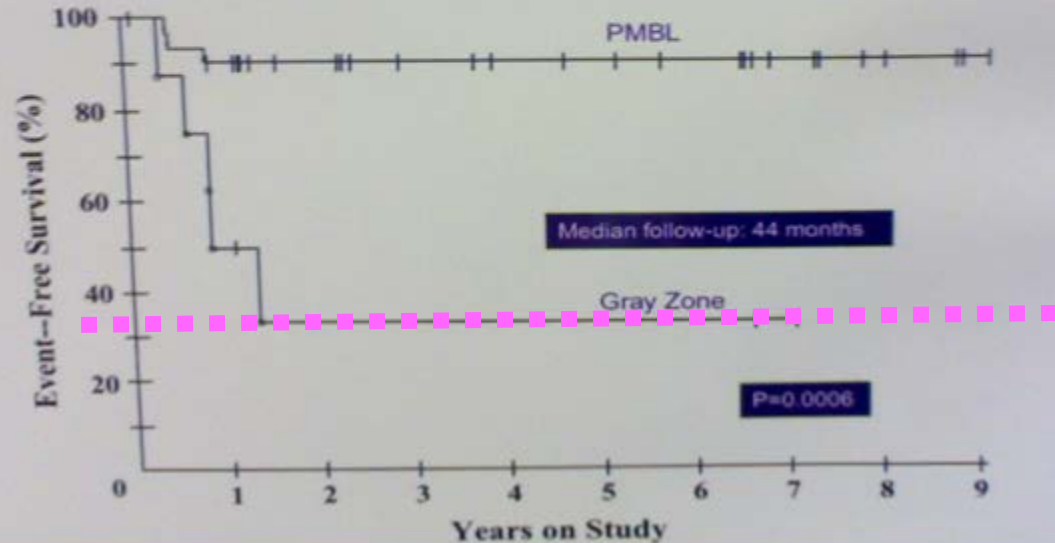


# PMBCL ile MGZL Karşılaştırması

40  
PMBCL  
olgusu

14 MGZL  
olgusu

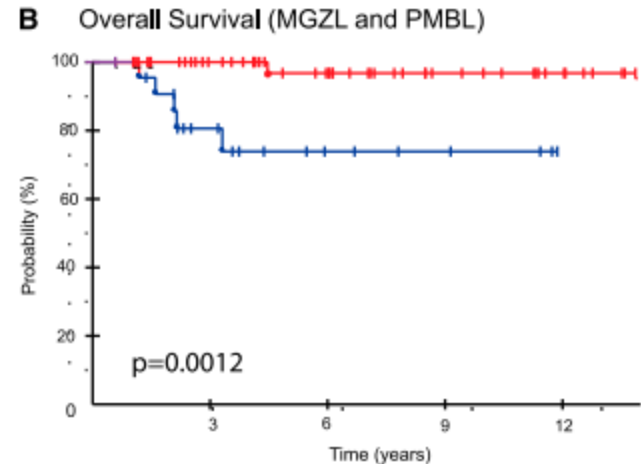
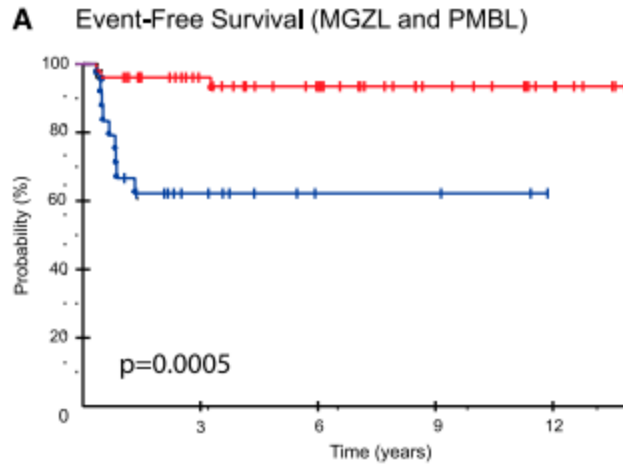
## Survival: MGZL vs PMBL



# PMBCL ile MGZL Karşılaştırması – DA-EPOCH-Rituximab

51 PMBCL  
olgusu

24 MGZL  
olgusu



EFS<sub>5</sub> %93

EFS<sub>5</sub> %62

OS<sub>5</sub> %97

OS<sub>5</sub> %74

# Relaps / Refrakter CD30 (+) B Hücreli Lenfomada Brentuximab Vedotin

- DLBCL=44, Gri Zon=6, PMBCL=6, FL=3, PTLD=3
- Daha önceki median tedavi sayısı = 2

Yanıtlar	DLBCL (n=43)	Diğer (n=18)
CR	7 (%16)	2 (%11)
CR + PR	17 (%40)	4 (%22)
<b>Median yanıt süresi</b>	<b>36 hafta</b>	<b>21.7 hafta</b>

- Her türlü CD30 pozitifliği kabul edilmiştir
- CD30 pozitiflik derecesi ile yanıt ilişkisiz bulunmuştur
- Daha sonra başlatılan BV + R-CHOP çalışmasında CD30 pozitiflik şartı aranmamıştır

# Yeni Tanı DLBCL Tedavisinde Brentuximab Vedotin ile R-CHOP

- 51 olgu: IPI 3 = %62, IPI 4-5 = %38
- 1.2 veya 1.8 mg/kg BV + R-CHOP, toplam 6 kür

Yanıtlar / Yan Etki	1.2 mg/kg (n=29)	1.8 mg/kg (n=22)
CR	19 (%66)	15 (%68)
PR	4 (%14)	3 (%14)
Periferik Nöropati	%38	%77

- Tam yanıt (CR) oranları
  - ABC = GCB (%69'a karşın %65)
  - CD30 pozitif > CD30 negatif (%92'ye karşın %69)