



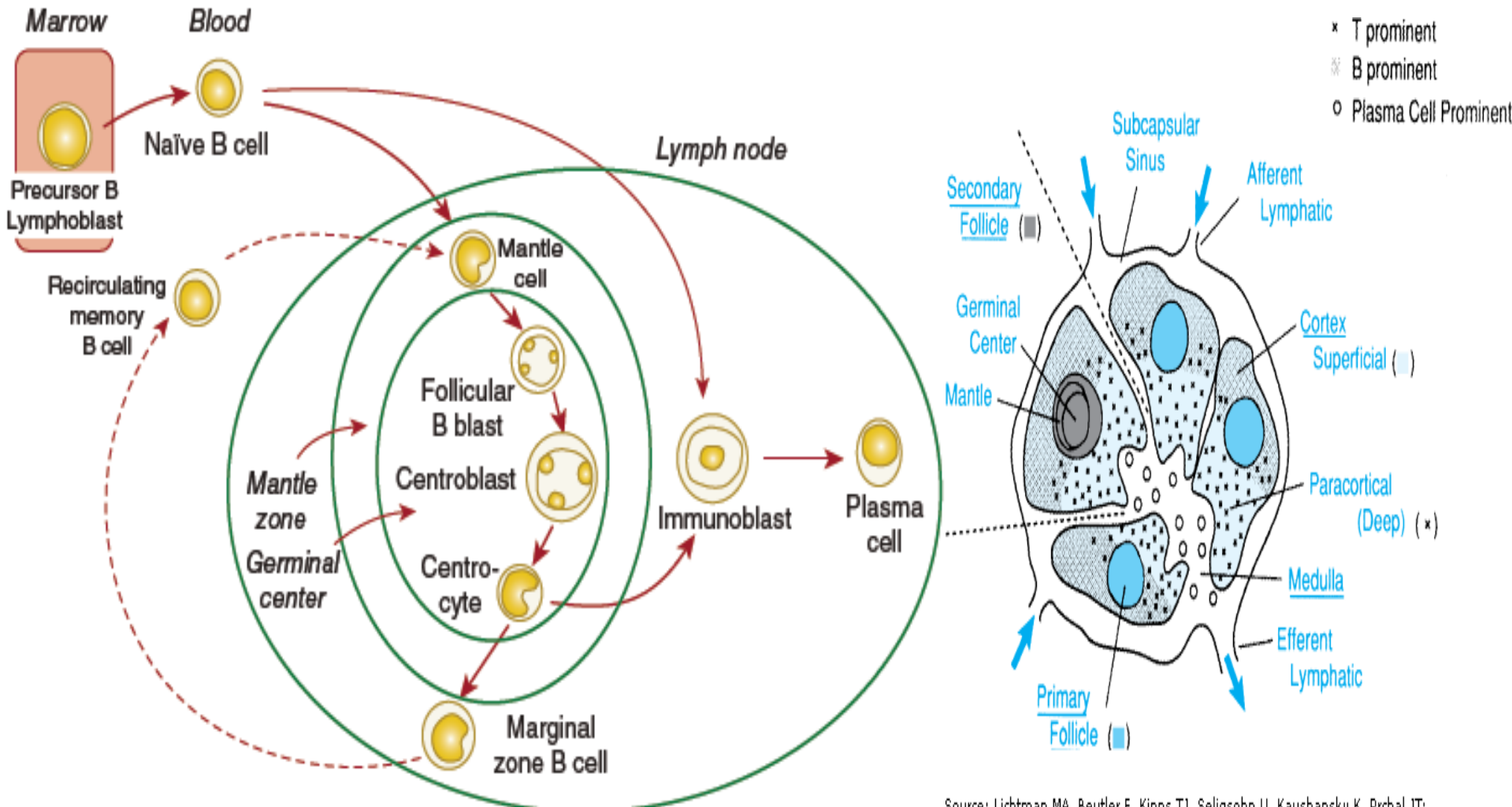
MARJİNAL ZON LENFOMA TANI ve TEDAVİ GÜNCELLEMESİ

Dr. Fehmi Hindilerden
T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Kliniği

Marjinal Zon: Lokalizasyon ve İşlev

- Antijen uyarısı sonrası **erken** ve **hızlı** antikor yanıtının geliştiği sekonder lenfoid organ bölgeleridir.
- Dalak beyaz pulpası, Peyer plakları, tonsil gibi antijen girişinin sık olduğu bölgelerde iyi gelişmiştir.
- Mezenter dışı lenf nodlarında daha az belirgindir.

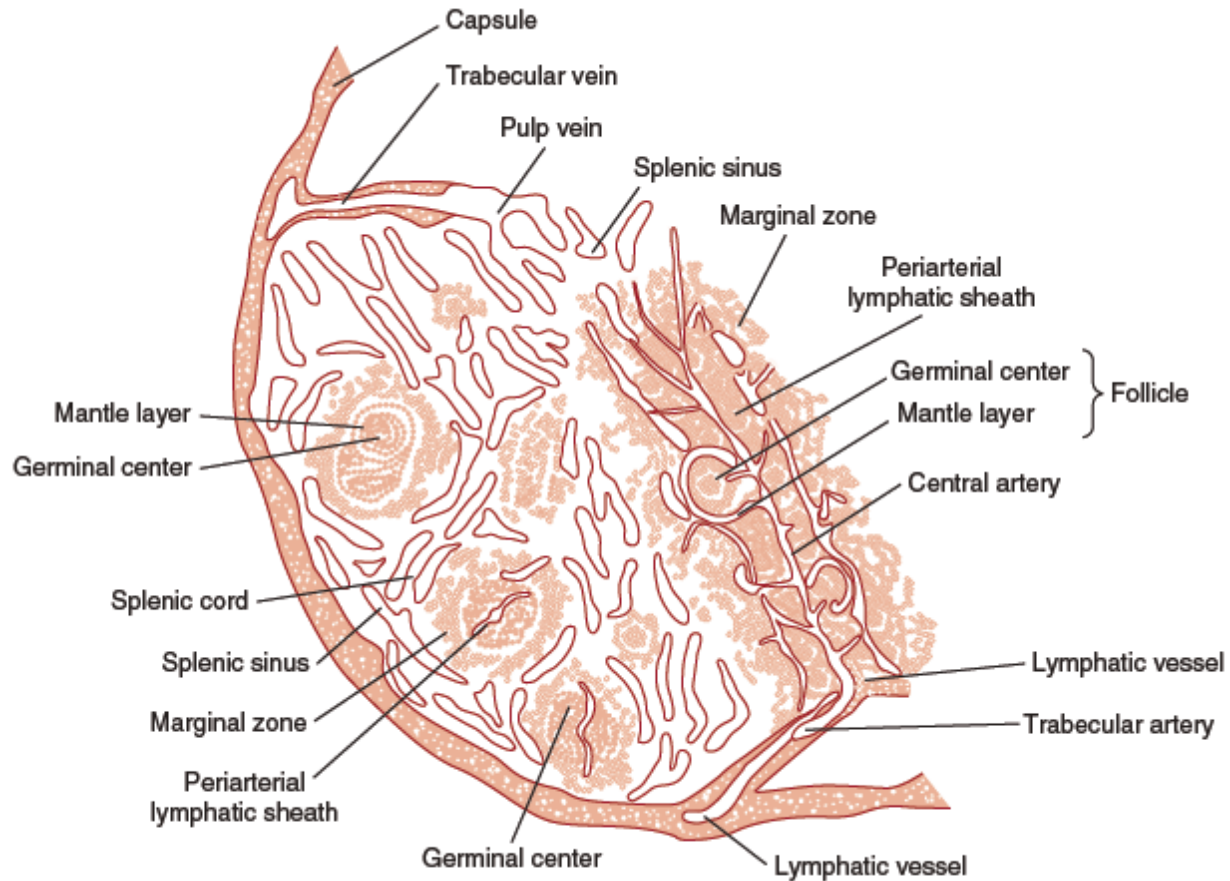
Lenf Düğümü ve Marjinal Zon



Source: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT: *Williams Hematology*, 7th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Dalak ve Marjinal Zon



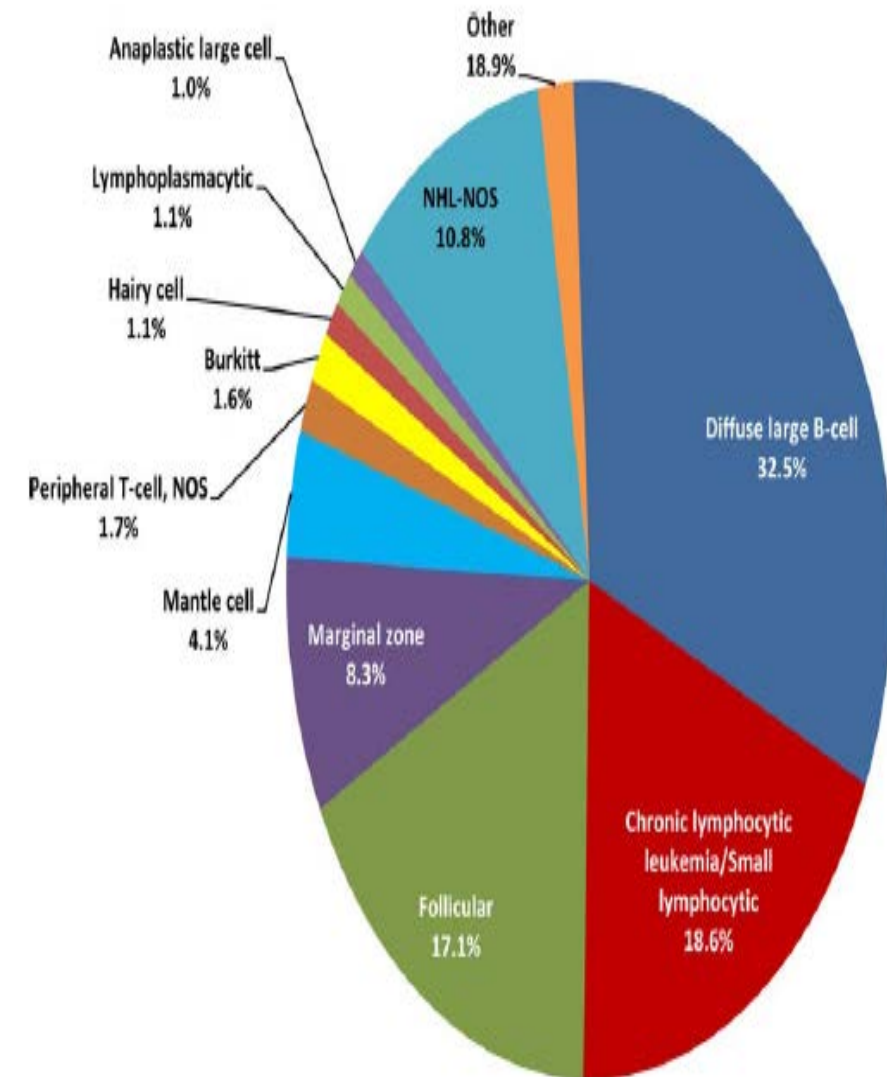
Marjinal zon lenfomalar (MZL)

Giriş

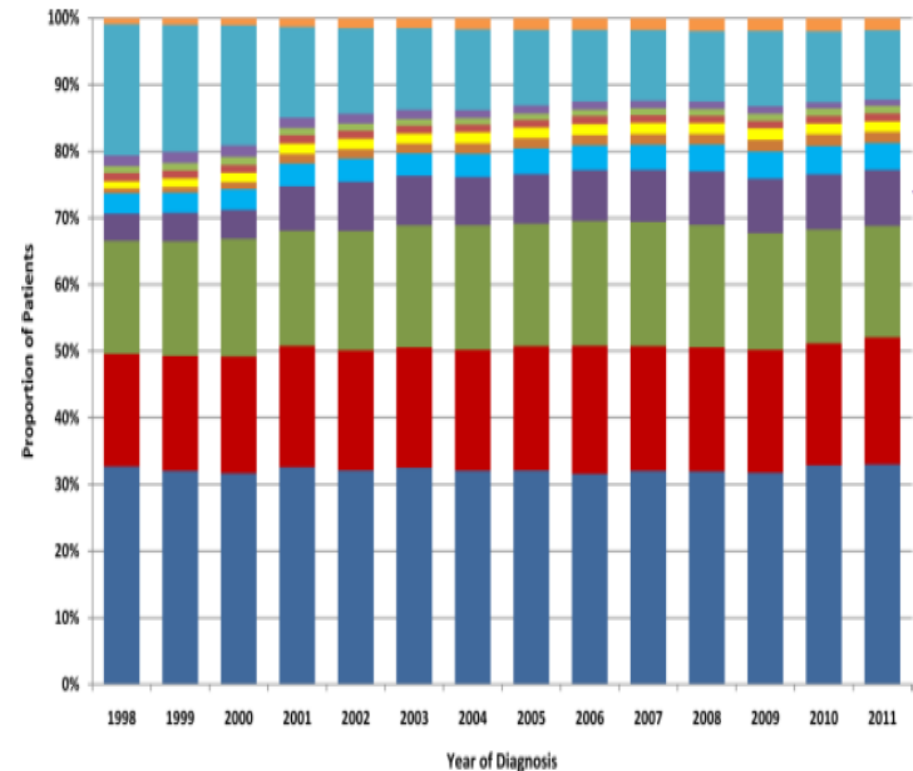
- Bellek B hücresi kaynaklı indolen seyirli matür neoplazi.
- Nadir
- Heterojen hasta grubu içerir.
- Ortanca görülme yaşı: 60
- Kadınlarda biraz daha fazla (Kronik antijen stimülasyon?, Otoimmün hastalık varlığı?)

3. en sık görülen NHL'dır.

ABD insidans: 2/100, 000



Increasing incidence of MZL:
National Cancer Data Base 1998 - 2011



WHO 2016 sınıflaması: MZL NHL

Non-CLL MBL

Splenic MZL

%20

Med. Yaş: 65

Nodal MZL

%5

Med.Yaş: 65

(MALT Lenfoma)

Extranodal MZL

%65

SLLU, including

- SRPL

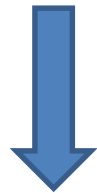
- HCL-v

SMZL

- Dalak beyaz pulpa, splenik hiler lenf düğümleri, kemik iliği ve perifer kan tutulumu saptanır.
- **Ortanca yaş:** 65 (30-90)
- Tüm lenfomalar arasında sıklık %1.
- MZL olguların %20'si.
- Erkeklerde sıklık biraz daha fazla

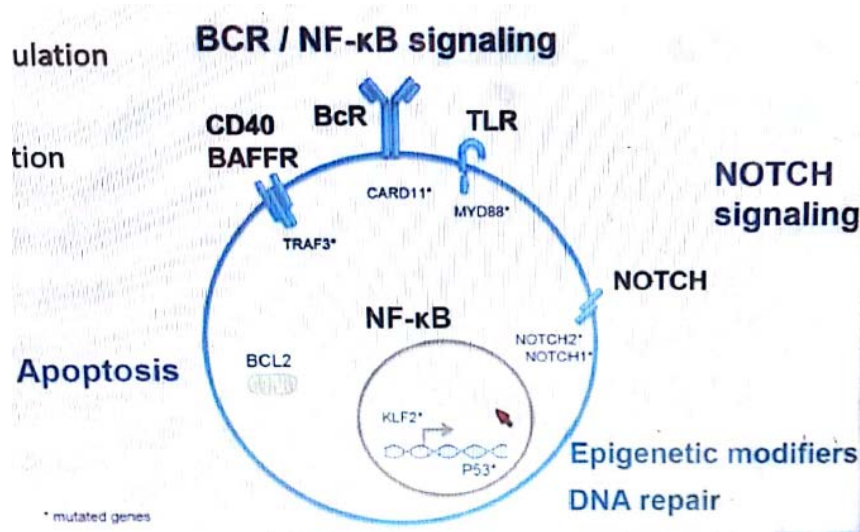
SMZL: Etiyoloji ve Patogenez

- **Hücre kaynağı:** Postgerminal merkez marjinal zon hücresi
- IgHV1-2*04 allelinde ekspresyonu vardır (%30).
- Germinal merkez ilişkili somatik mutasyonlar (BCL-6, PAX5, and PIM1) sıklığı azdır



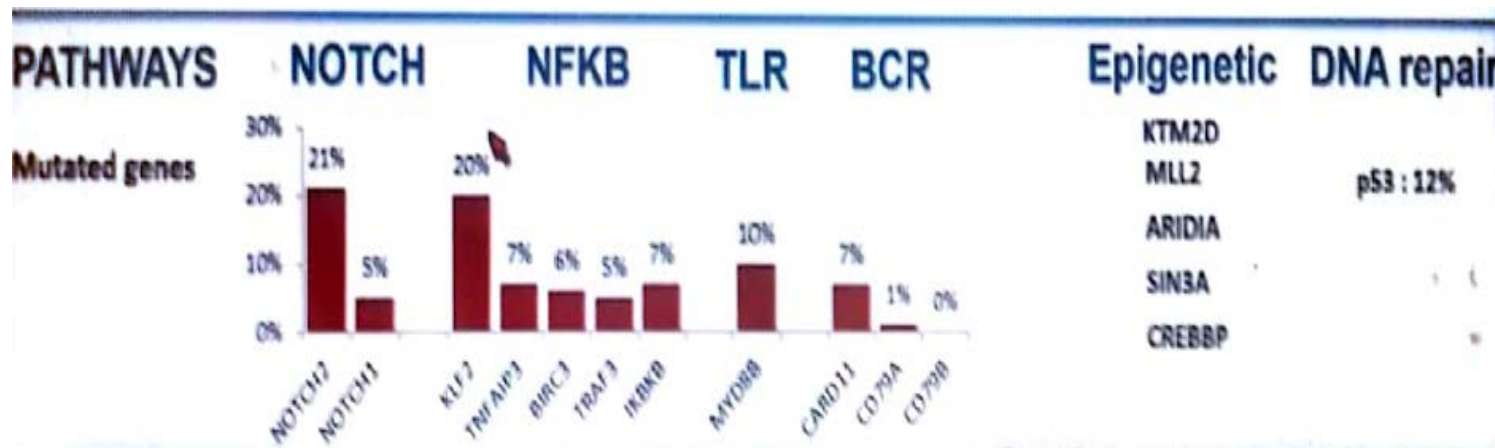
GM dışı bir farklılaşma yolağının patogenezde sorumlu olabileceğini düşündürmüştür.

SMZL: Patogenez ve Genetik



Genetik bozukluklar:

- %80 olguda saptanır.
- En sık: trizomi 3q (%30-80) +12q (%15-20). 7.kromozom anormallikleri (%40).
- Diğer: 8, 9p34, 12q23–24, 17p ve 18q



SMZL – HCV

- SMZL: HCV + sıklığı %35.

Arcaini L et al. Cancer 2004

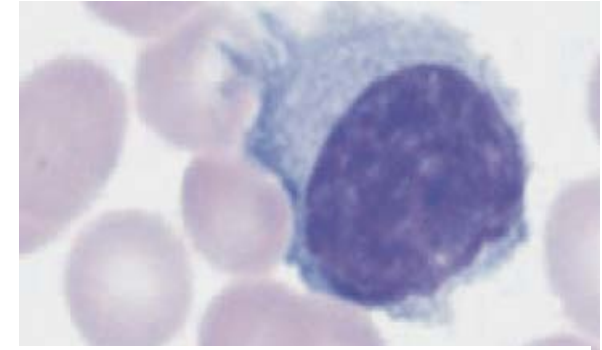
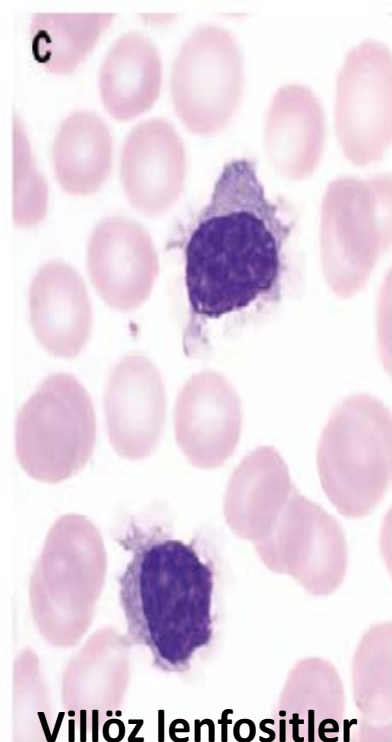
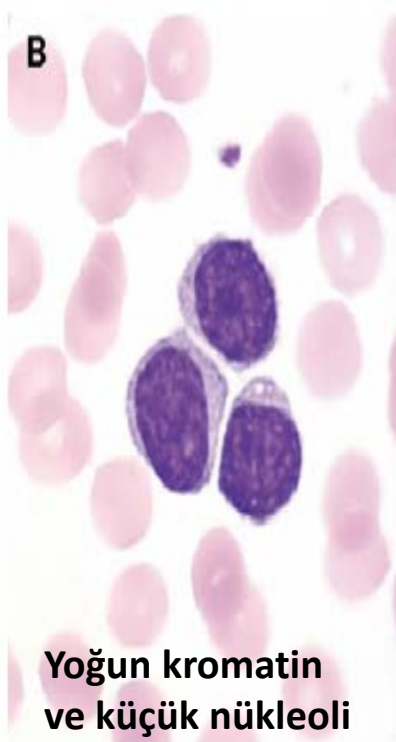
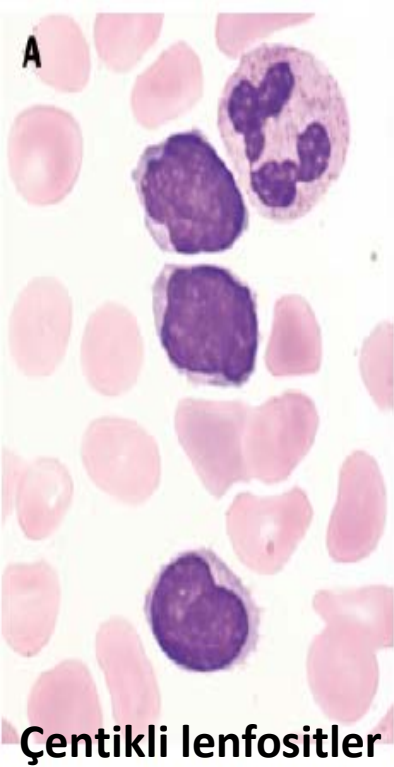
- **Patogenezi:**
- HCV E2 glikoproteini, B - lenfosit yüzey reseptörü CD81 ile interaksiyona girer  B lenfositler proliferer olur.

Blood. 2010;116(3):326-334

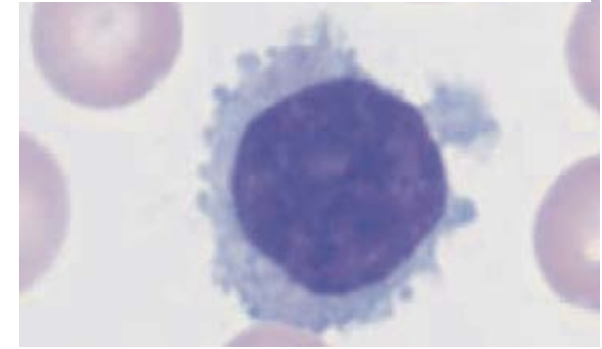
SMZL: Bulgular

- En sık bulgu: İzole asemptomatik SMG ve sitopeniler
- Splenomegaliye bağlı bası semptomları
- Anemi $\pm$ trombositopeni hipersplenizme bağlıdır.
- Lenfositoz her zaman var.
- OİHA ve İTP eşlik edebilir (%10-15).
- %40'a varan oranda monoklonal protein saptanabilir.

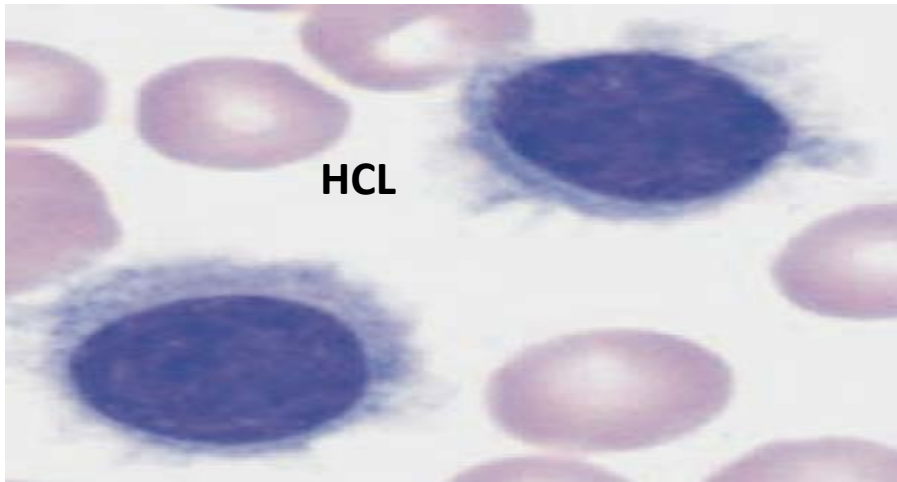
SMZL Morfoloji: Perifer kanda heterojen hücre popölasyonu var.



Yuvarlak çekirdekli, yoğun kromatinli,
bol bazofilik sitoplazmalı yüzeyinde
küçük polarize villöz uzantıları olan
lenfositler

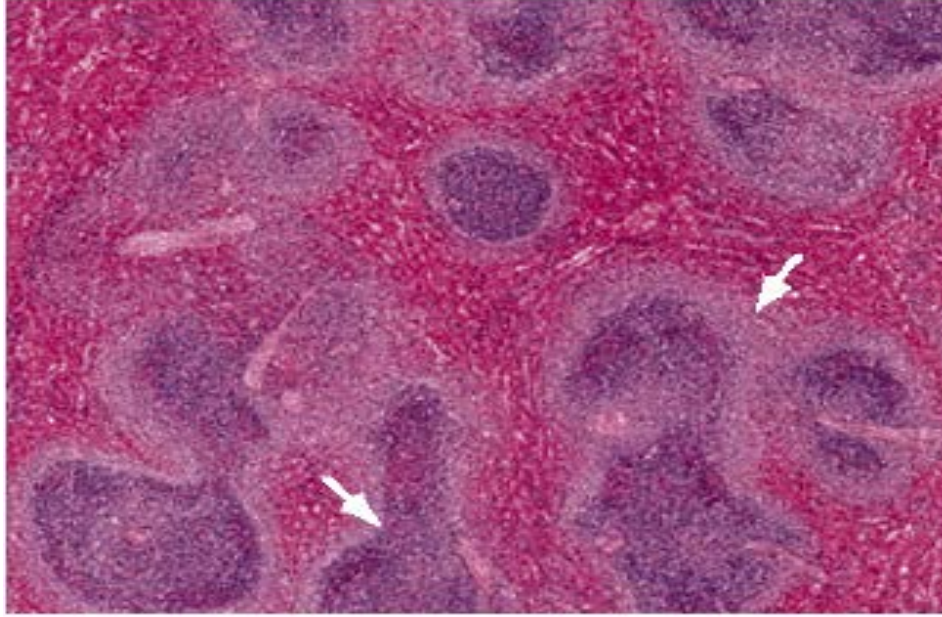


Antikoagülan maruziyeti uzantıların
kaybına neden olabilir!



SMZL Tanısı: Histopatoloji

- **Dalak:** Beyaz pulpa germinal merkezde mikronodüler infiltrasyon karakterizedir, GM'de plazmasitik differansiasyon .



- **Kemik iliği:** İntertrabeküler (intrasinüsoidal) lenfoid nodüller mevcut. (Tüylü hücreli lösemide diffüz interstisyel tutulum olur).
- **İmmunfenotip:** Neoplazik hücreler CD19+, CD20+, CD22+ ve bcl-2 eksprese ederler. CD5-, CD10-, CD43-, CD23- ve CD25-tir. Siklin D1-

Tanı

- **Splenektomi:** Kesin tanı için en değerli
- Ki-Bx ve immunfenotipleme bulguları tanı için yeterli olmayabilir.
- **Splenomegali varsa**
Ki'nde intrasinusoidal lenfositik infiltrasyon ve uyumlu immunfenotipleme bulguları varlığı SMZL tanısı için yeterlidir.

SMZL: Ayırıcı Tanı

- **Dalakta mikronodüler infiltrasyon:** MHL, FL
- **MHL:** CD5+, CyclinD1+
- **FL:** CD10+
- **LPL** → Plazmasitik differansiasyon
- **LPL:** MYD mut (%28), IgM paraprotein (>10 gr/L)
- **SMZL:** IgM paraprotein (<10 gr/L)
- **HCL:** CD103- , BRAF –
- **HCL-V, SRPSBL**

Characteristics	HCL	HCL-v	SMZL	SDRPSBL
Number of circulating malignant cells	Low	Moderate	Variable	Low
Monocytopenia	Present	Absent	Absent	Absent
Chromatin	Open	Condensed	Condensed	Condensed
Nucleolus	Absent	Prominent	Absent	Variable
Cytoplasm	Abundant with prominent circumferential hairy projections	Moderate to abundant with variably prominent circumferential hairy projections	Moderate to scant with variably prominent polar hairy projections	Moderate with variably prominent villous projections
Spleen involvement	Red pulp	Red pulp	White pulp	Red pulp
Marrow involvement	Interstitial, diffuse pattern, (fried egg morphology) Marrow reticulin fibrosis	Sinusoidal may be interstitial	Nodular may be intrasinusoidal	Intrasinusoidal, may be interstitial or nodular
Marrow reticulin fibrosis	Frequent and marked	Absent	Absent	Absent
Immunophenotype by flow cytometric analysis	CD11c+, CD19+, CD20+ bright, CD22+, CD25+, CD103+, CD123+, FMC7+, kappa or lambda (strong)	CD11c+, CD19+, CD20+, CD22+, CD27+, CD79b+, CD103+, FMC7+, kappa or lambda strong Negative for CD25-, CD123-	CD11c+, CD19+, CD20+, CD22+, CD27+, CD79b+, FMC7+, kappa or lambda strong Negative for CD25-, CD123-	CD11c+/-, CD103+/-, CD19+. CD20+, kappa or lambda+ Negative for CD25-, CD123-
Immunophenotype by immunohistochemistry	DBA44+ Annexin A1+ Immuno-TRAP+ Cyclin D1+ Faint t-Bet+ V600E BRAF+	DBA44+ Annexin A1- Immuno-TRAP- Cyclin D ₁ - t-Bet- V600E BRAF-	DBA44+/- Annexin A1- Immuno-TRAP- Cyclin D ₁ - t-Bet- V600E BRAF-	DBA44+ Annexin A1- Immuno-TRAP- Cyclin D ₁ - t-Bet- V600E BRAF-
Recurrent mutation	V600E BRAF	None	None	None
Somatic hypermutation of immunoglobulin	>85% of cases	Mostly	>50% of cases	Variable

SMZL: İlk değerlendirme

NCCN

- **EKOG/Karnofsky performans durumu**
- **TKS, biyokimyasal testler, HCV, rituximab uygulanacaksa HBV**
- **Boyun (Lenf nodu varsa), toraks ve tüm batin BT**
- **Kemik iliği biyopsisi**
- **Protein elektroforezi, Ig düzeyleri**
- **Gebelik testi**
- *D.Coombs testi*
- *HCV+ olgularda kriyoglobulin düzeyi*

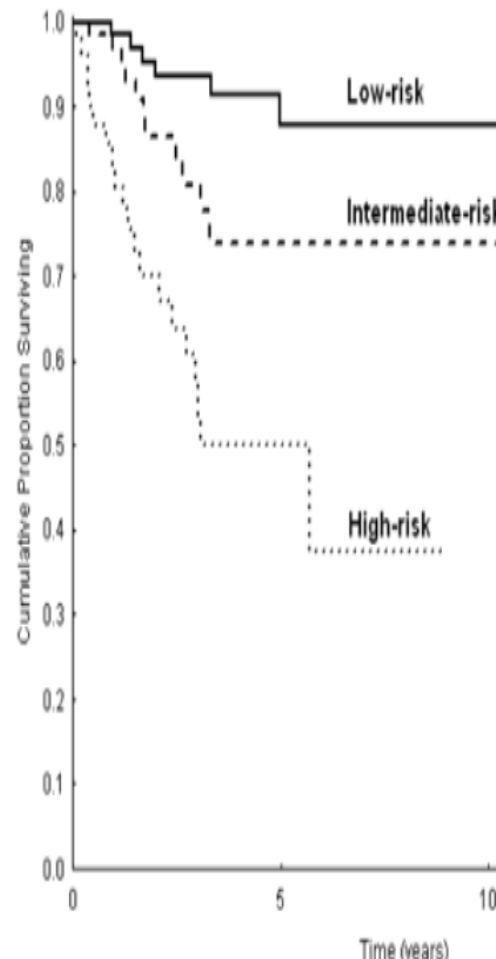
SMZL prognoz

Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use

Luca Arcaini, Mario Lazzarino, Nora Colombo, Sara Burcheri, Emanuela Boveri, Marco Paulli, Enrica Morra, Marcello Gambacorta, Sergio Cortelazzo, Alessandra Tucci, Marco Ungari, Achille Ambrosetti, Fabio Menestrina, Lorella Orsucci, Domenico Novero, Alessandro Pulsoni, Maurizio Frezzato, Gianluca Gaidano, Daniele Vallisa, Viviana Minardi, Claudio Tripodo, Vincenzo Callea, Luca Baldini, Francesco Merli, Massimo Federico, Vito Franco, and Emilio Iannitto, for the Intergruppo Italiano Linfomi

Clinical parameters influencing OS and CSS in univariate analysis

- Hemoglobin level less than 12 g/dL
- Albumin level less than 3.5 g/dL
- IPI score 2-3
- LDH level higher than normal
- Age older than 60 y
- HbsAg positivity
- Platelet count below 100 000/ μ L
- No splenectomy



Multivariate analysis

Hb < 12

LDH > normal

Albumin < 3.5

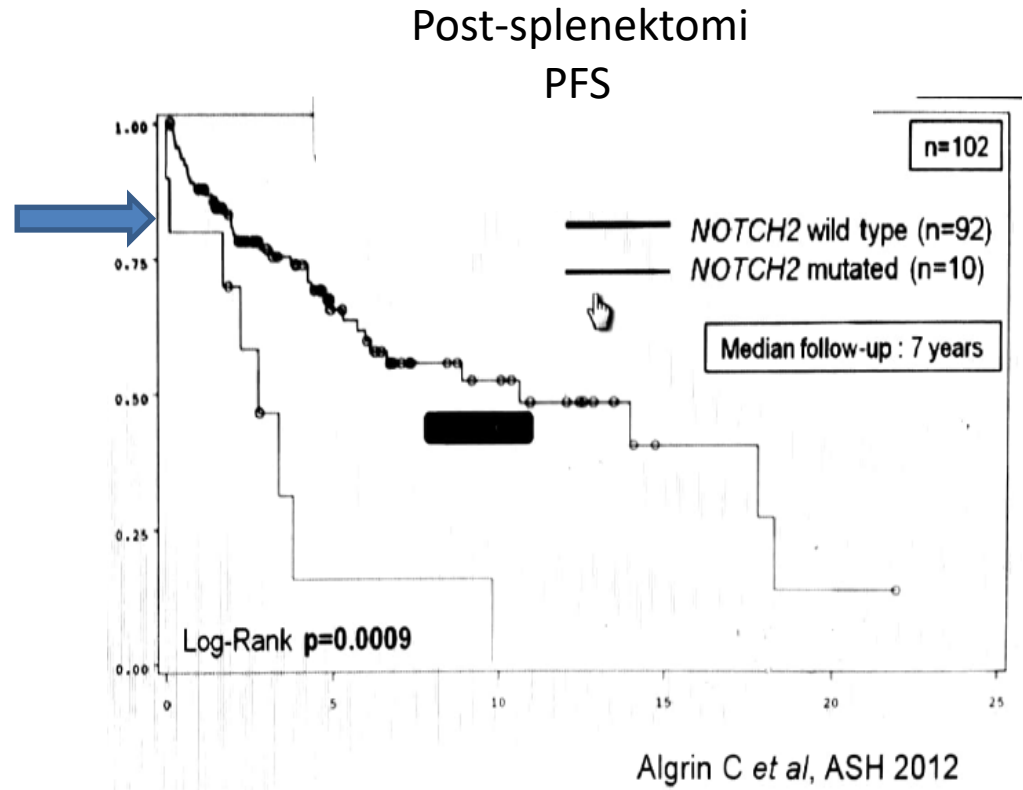
Splenectomy did not maintain significance in multivariate analysis

SMZL: Biobelirteçler ve prognoz

SMZL

- NOTCH 2 mutasyonu sınırlı prognostik anlamı var.
- KFL2
TP 53
IgHV1-2*04
del 7q

Potansiyel
prognostik
belirteçler

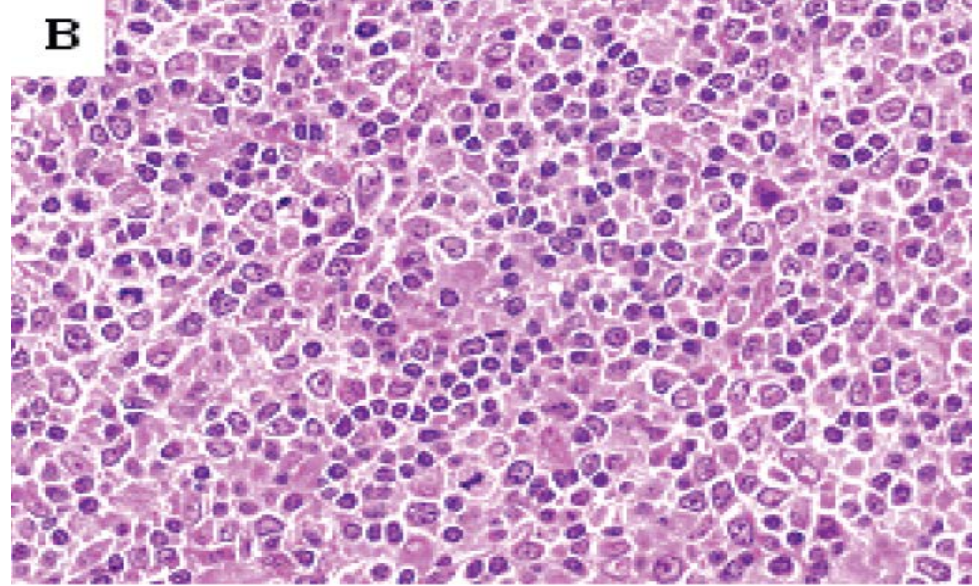
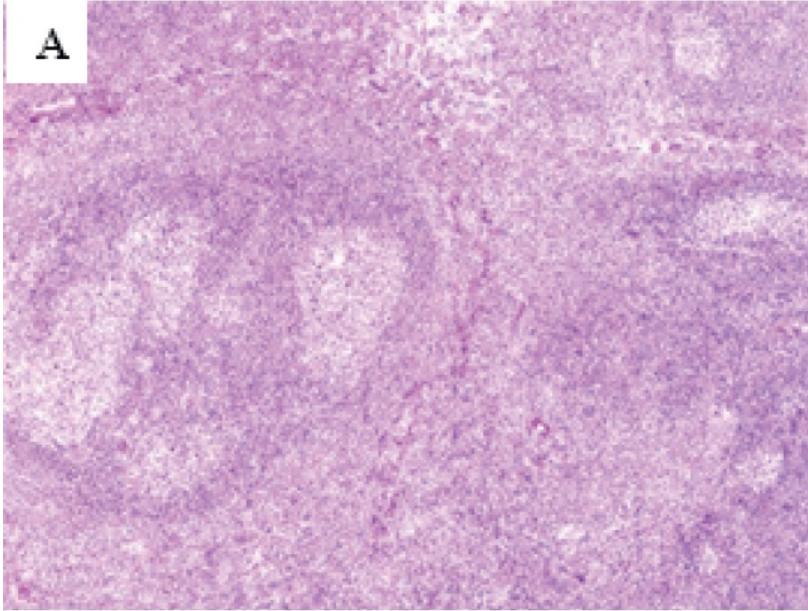


Nodal MZL (NMZL)

- Tüm lenfomalar arasında sıklık % <2; MZL'ların %5'i.
- Ortanca yaş: 50-60. E = K.
- Yaygın periferik ve abdominal LN tutulumu
Ki tutulum sıklığı: % 30-60. (Evre III- IV hastalık)
- Ekstranodal hastalık yoktur
- Olguların %10-30'nda B-semptomu +.
- %10 olguda monoklonal protein + .
- % 15 olguda ilk tanıdan ortalama 5 yıl sonra (1-22)
DBBHL transformasyonu saptanır.

- **Morfoloji:**

Postgerminal merkezi tutar. Kalan lenfoid follikül yapısı korunur.

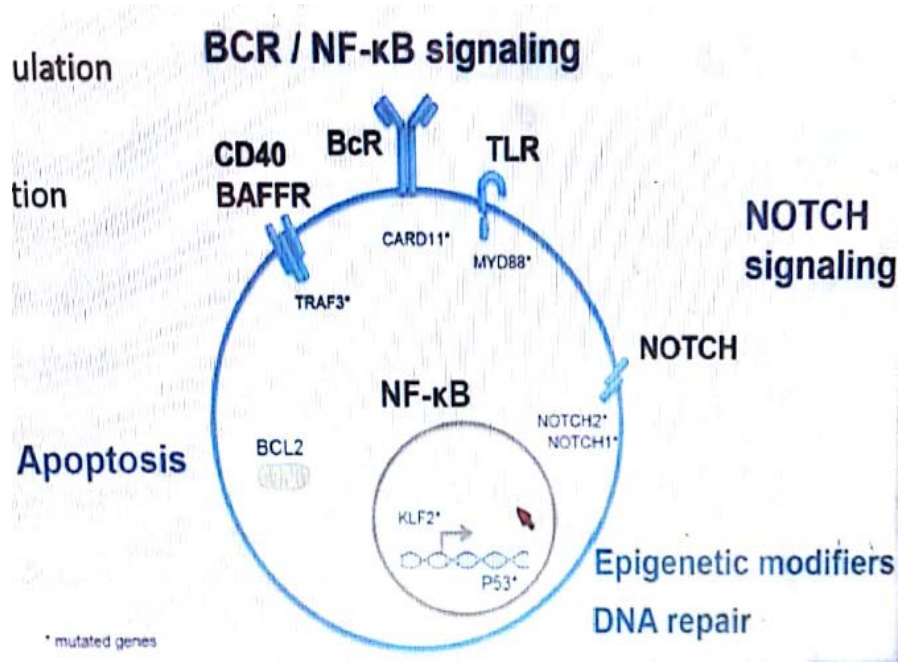


Orta büyüklükte düzensiz şekilli
plazmasitik differansiasyon gösteren hücreler

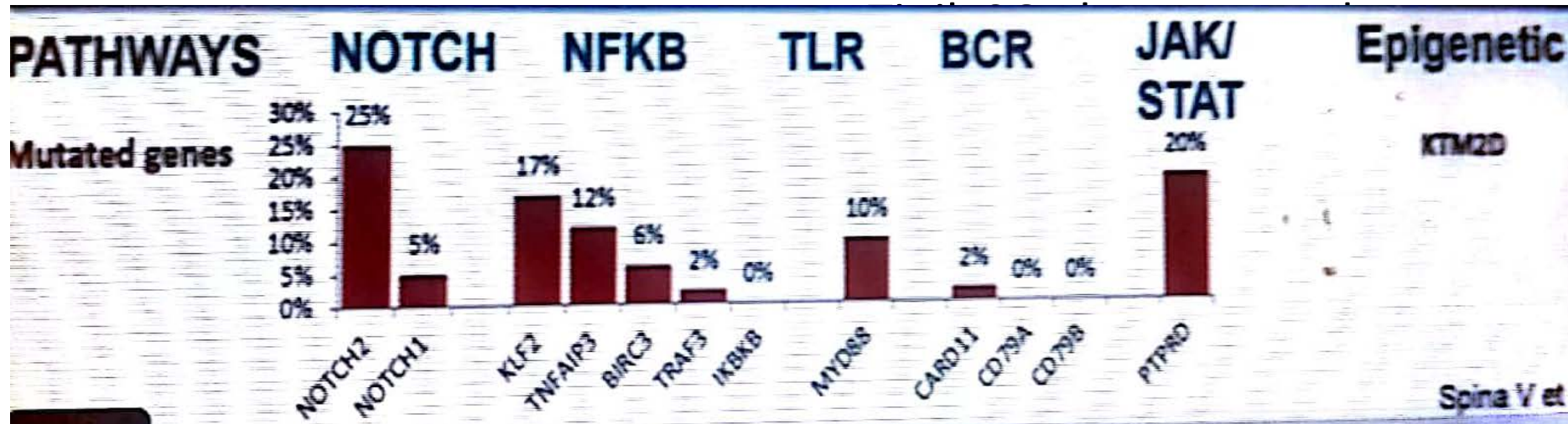
- **İmmunfenotip:**

CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23+/-, siklin D1-, IgM/IgD nadir +.
CD 38, CD 138 ve MUM-1 + plazmasitik differansiasyon ile uyumlu

NMZL: Patogenez



- Otoimmün hastalıklarla (RA, SLE, Sjögren..) ilişkisi bildirilmiştir.
- HCV prevalansı artmıştır. ancak rolü tartışmalıdır.
- NMZL'da IgHV4-34 allelinde ekspresyonu (%30).
- %20 olguda JAK/STAT regüle eden genlerde mutasyon +.



- **Ayırıcı Tanı:**
 - ✓ **MZ differansiasyonu gösteren FL:**
bcl-6+ ve CD10+, tr (14,18) +
 - ✓ **LPL:** Ig M spike eşlik eder. MYD 88+ sıklıkla pozitif
 - ✓ **Pediatrik NMZL:**
Adolesan dönemde erkekte daha sık.
Genel olarak sınırlı evre hastalık ile prezente olur.
Tedavi cerrahi veya takiptir.
Nüks oranı düşüktür.
- **Prognostik Belirteç:**
Potansiyel belirteç yok

NMZL: İlk değerlendirme

- EKOĞ/Karnofsky performans durumu
- TKS, biyokimyasal testler, HCV, rituximab uygulanacaksa HBV
- Boyun, toraks ve tüm batin BT
- **Kemik iliği biyopsisi (*Sınırlı evre hastalık konfirmasyonu*)**
- Gebelik testi

EVRELEME

Ann-Arbor Evrelemesinin Lugano Modifikasyonu

Evre	Tutulum	Ekstranodal (E) durum
Sınırlı evre		
I	Bir lenf nodu veya komşu lenf nodu grubu	Nodal tutulum olmaksızın tek ekstranodal lezyon
II	Diyafragmanın aynı tarafında 2 veya daha fazla lenf nodu grubu	Nodal yaygınlık Evre I veya II ile birlikte sınırlı bitişik ekstranodal tutulum
II bulky*	Evre II ile birlikte bulky hastalık	Uygulanmaz
İleri evre		
III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodları veya diyafragma üstünde lenf nodları ile birlikte dalak tutulumu	Uygulanmaz
IV	ek olarak komşuluk ilişkisi olmayan ekstralenfatik tutulum	uygulanmaz

Tedavi indikasyonları

SMZL

- ✓ Progresif splenomegali
- ✓ Progresif sitopeni:
Anemi: 10 gr/dl? 9.5 gr/dl?
Nötropeni: < 1000/ μ l
Trombositopeni: < 80 bin
- ✓ İmmün hastalıklar(OİHA,İTP)

SMZL Lokal tedavi:

Splenektomi

NMZL

- ✓ Konstitüsyonel semptom varlığı
- ✓ Organ hasarı riski
- ✓ Lenfoma sekonder sitopeniler
- ✓ Bulky Hastalık(GELF ve FLİPİ kriterleri)
- ✓ Progresif hastalık

NMZL Lokal tedavi:

Lokalize hastalık ile prezentasyon nadir.
Semptomatik bölgeye yönelik lokal RT

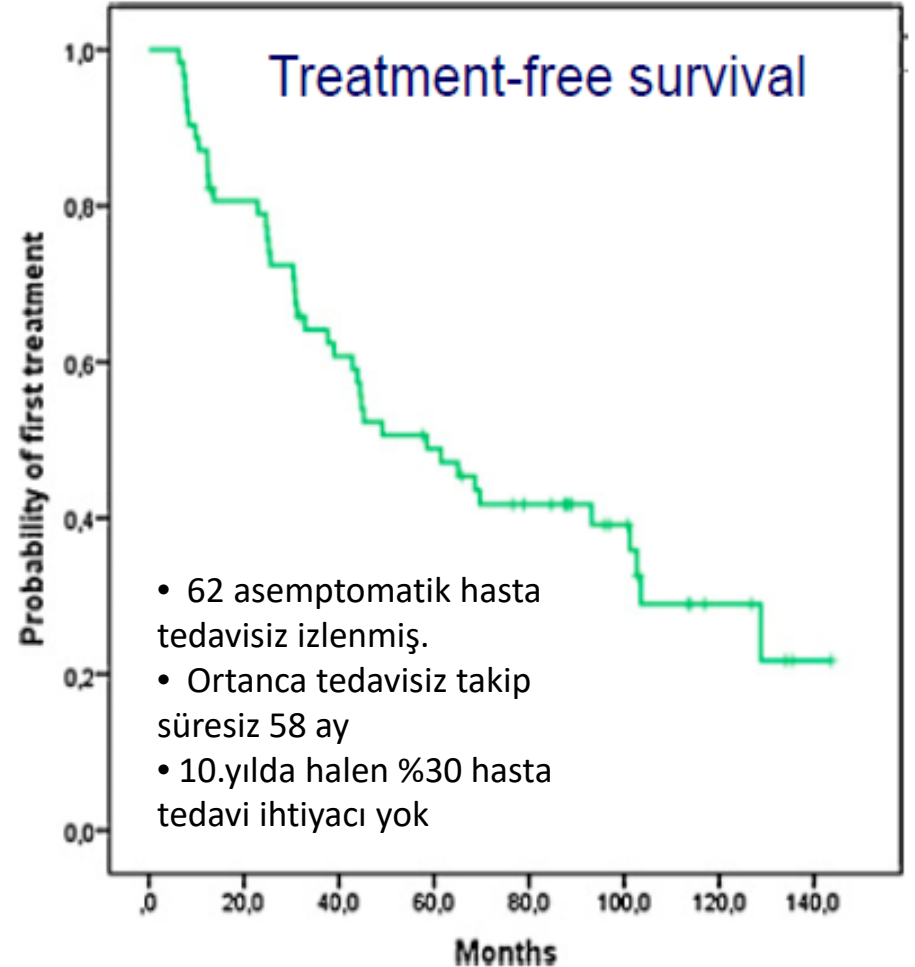
1.basamak tedavi sistemik tedavi seçenekler

- ✓ Kemoterapi
- ✓ Rituksimab
- ✓ Rituksimab + Kemoterapi

SMZL tedavi

- Hafif SMG var ve konstitusyonel semptom yok ise erken tedavinin faydası yoktur.
- HCV+ → antiviral tedavi
- Kötü prognostik özelliğe sahip hastalarda erken tedavi yapılmasına dair veri yoktur.
- Hiperlenfositoz tedavi başlama kriteri değildir.

SMZL bekle gör stratejisi



SMZL Lokal tedavi: Splenektomi

- En eski tedavi stratejisi
- SMG bağlı semptomlar ortadan kalkar ve sitopeniler elimine edilir (%97)
- Splenektomi ile tam yanıt sağlanmaz.
Lenfositoz ve Kİ tutulumu devam eder.
- Splenektomi sonrası Kİ infiltrasyonu düzeyindeki değişiklikler ile ilgili veri yok

Table 1. Response rates and outcome of splenectomized SMZL patients in published series

Author	# of pts	ORR (%)	PFS (%) (at n years)	OS (%) (at n years)	# of toxic deaths
Mulligan et al [43]	20/50 ^s	95	79 (4)	74 (4)	1
Troussard et al [6]	28/100	75	NR	71 (5)	1
Chacon et al [5]	29/60	93	40 mos (median)	65 (5)	NR
Thieblemont et al [3]	25/48	100	48(5)	NR	NR
Iannitto et al [8]	21/57	91	4 (median)	70 (5)	NR
Tsimberidou et al [48]	10*	60	80 (3)	89 (3)	0
Kalpadakis et al [52]	27*	85	58 (5)	77 (5)	1
Lenglet et al [44]	80/100	97	61(5)	84 (5)	0
Xing et al [45]	42/52	NR	39 (10)	61(10)	0
Pata et al [46]	41*	90	35 (5)	75 (5)	0

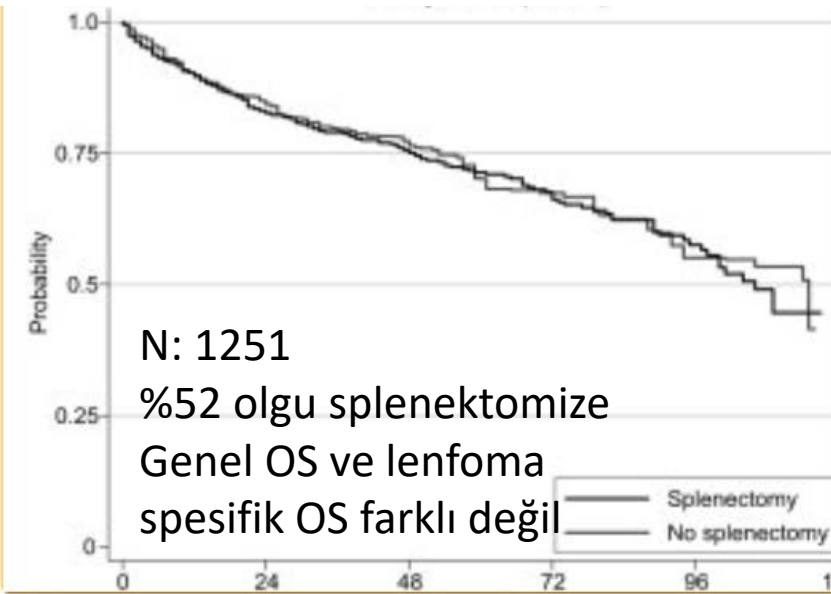
ORR 75% -100%

5-yıl PFS: 48-61%

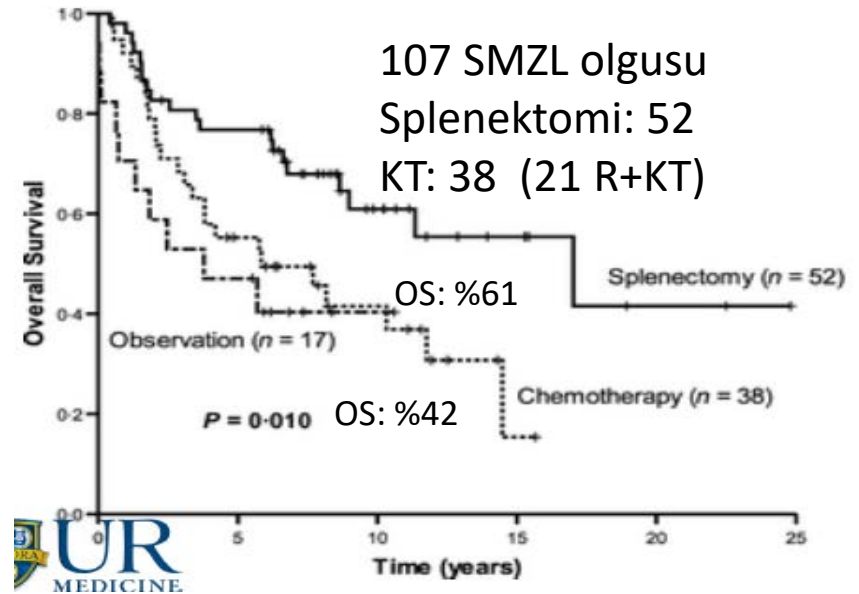
5-yıl OS: 65-84%

Transformasyon: %11

Overall survival with and without splenectomy in SMZL: SEER



Vancouver experience: Improved OS with splenectomy for SMZL



Kime splenektomi?

- ***Splenik hilus dışında bulky lenfadenopatisi olmayan Ki'nde hafif-orta düzeyde infiltrasyon olan hastalarda splenektomi önerilmelidir.***
- *Splenektomi planlanan hastalarda mutlaka Ki biyopsisi yapılmalı.*

- ***Splenektomi sonrası konsolidasyon KT kemoterapi:***

CR artmakta ancak OS avantajı yok.

Relaps ve transformasyon sıklığı aynı

Bu yönde öneri yok.

Thieblomont et al, Lancet Oncol 4:95,2003

- **SMZL : Splenektomi komplikasyonları**

Per-op: %6. Fatal komplikasyon yok.

Geç dönem infeksiyöz komplikasyon mortalitesi (3-15 yıl): % 4



National
Comprehensive
Cancer
Network®

Sistemik kemoterapi

NCCN Guidelines Version 4.2018

Marginal Zone Lymphomas

NCCN Guidelines In

Table of Contents

Discussions

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c}

First-line Therapy

- Preferred regimens (in alphabetical order)
 - ▶ Bendamustine + rituximab
 - ▶ RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)
 - ▶ RCVp (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)
 - ▶ Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) (preferred for SMZL)
- Other recommended regimens (in alphabetical order)
 - ▶ Ibritumomab tiuxetan^{d,e} (category 2B)
 - ▶ Lenalidomide + rituximab (category 2B)

First-line Extended Therapy (optional)

- If initially treated with single-agent rituximab, consolidation with rituximab 375 mg/m² one dose every 12 weeks

First-line Therapy for Elderly or Infirm (if none of the above is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

- Rituximab (preferred) (375 mg/m² weekly for 4 doses)
- Chlorambucil + rituximab
- Cyclophosphamide + rituximab
- Chlorambucil
- Cyclophosphamide

See Second-line and Subsequent Therapy on MZL-A.2 of

For patients with locally bulky or locally symptomatic disease, consider ISRT 4–24 Gy ± additional systemic therapy.

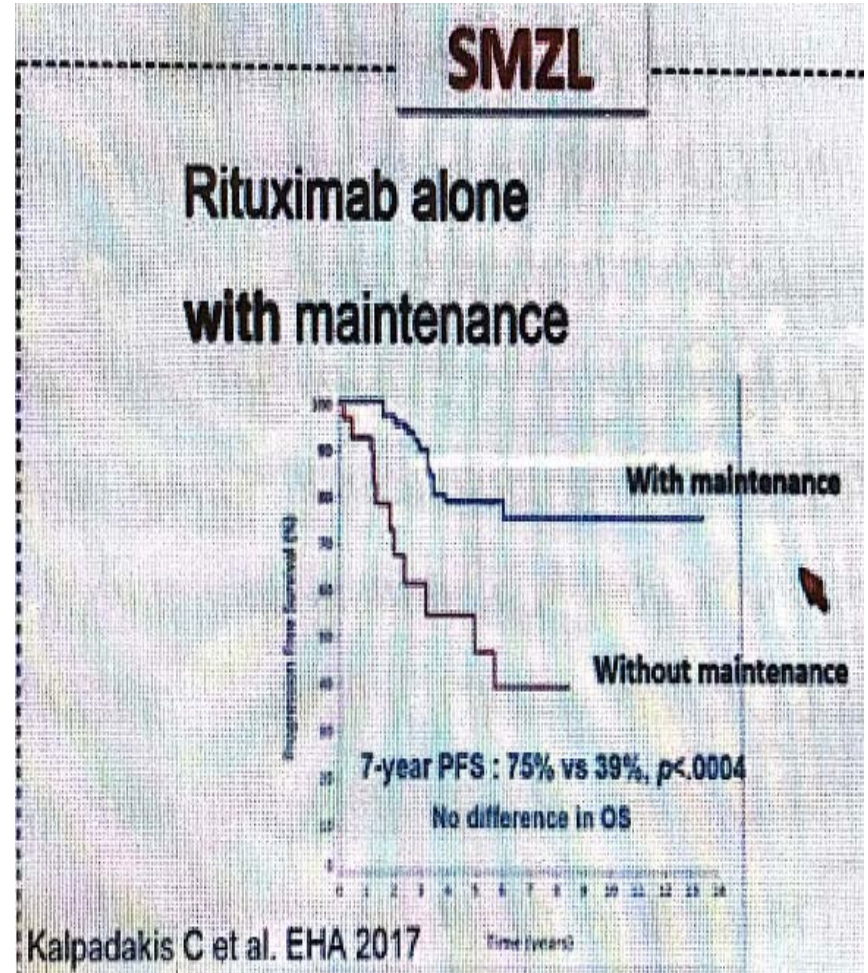
SMZL: Sistemik kemoterapi

- **Rituksimab monoterapisi:**
(375 mg/m² haftalık 4-8 doz)
- ✓ Retrospektif serilerde ORR: %90-100.
- ✓ Hematolojik düzelme ve SMG'de regresyon erken görülür (Medyan süre: 3-4 hafta)
- ✓ Olguların yaklaşık ½'sinde CR sağlanır.

<u>Author</u>	<u># of pts</u>	<u>ORR (%)</u>	<u>CR (%)</u>	<u>PFS (%)</u> <u>(years)</u>	<u>OS (%) (at</u> <u>n years)</u>
Bennett et al.	11	91		60 (5)	70 (5)
Tsimberidou et al.	25	88	31	86 (3)	95 (3)
Kalpadakis et al.	16	100	69	92 (2.4)	100 (2.1)
Else et al.	10	100	90	89 (3)	NR
Kalpadakis et al.	58	95	45	73 (5)	92 (5)
Kalpadakis et al.	76	95	42	69 (7)	87 (7)

SMZL: Rituksimab monoterapisi sonrası idame tedavisi

- 76 SMZL olgusu
- R induksiyon sonrası CR %42
- R idame sonrası CR %57.
- R idame ile daha uzun süreli hastalık kontrolü
- **7 yıl PFS R idame (%75) ile R monoterapi (%39) anlamlı uzun.**
- OS avantajı yok

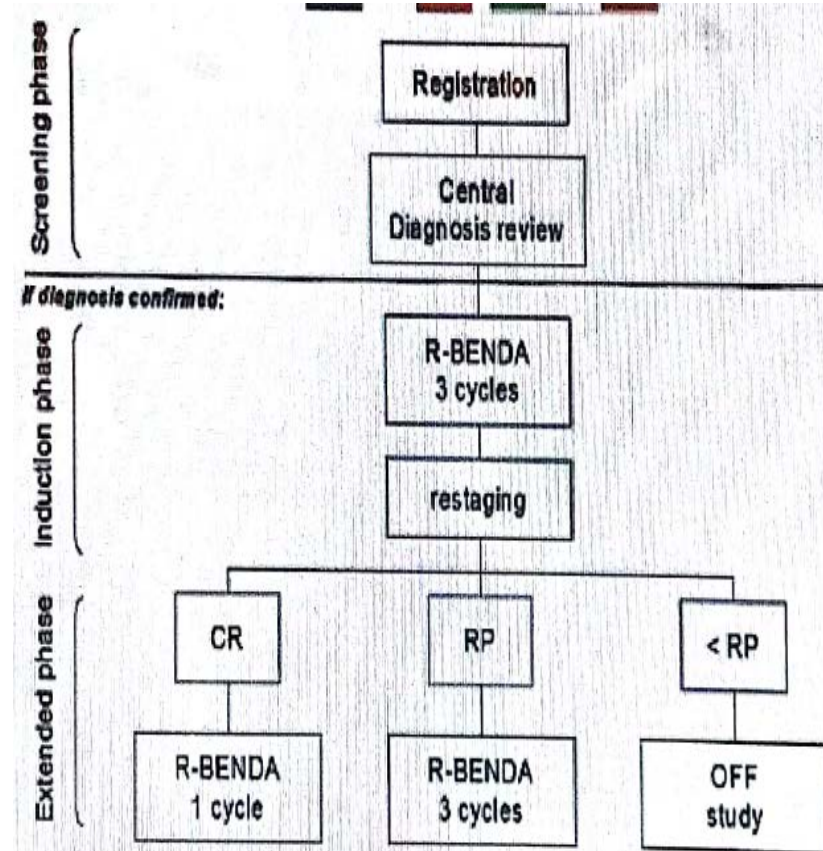


SMZL: Rituksimab tedavisine KT eklenmeli mi?

- Yanıt oranları ve yanıt süresine katkısı yok.
- Kombinasyon tedavisi daha toksik.

Bendamustine in Combination with Rituximab as First-Line Treatment of Splenic Marginal Zone Lymphoma (BRISMA). Results of the IELSG-36 Phase II Study.

- Aralık 2013 – Ekim 2014 arası
1.basamak tedavi alan 78 hasta,
splenektomi öyküsü yok
- CR: %61 ORR: %91
- 3 yıl OS: %95 PFS: %89 (Medyan takip süresi 30 ay)
- Toksisite profil az.
- **Yüksek risk, ağır semptomatik splenektomi yapılmayan hastalar için opsiyon**

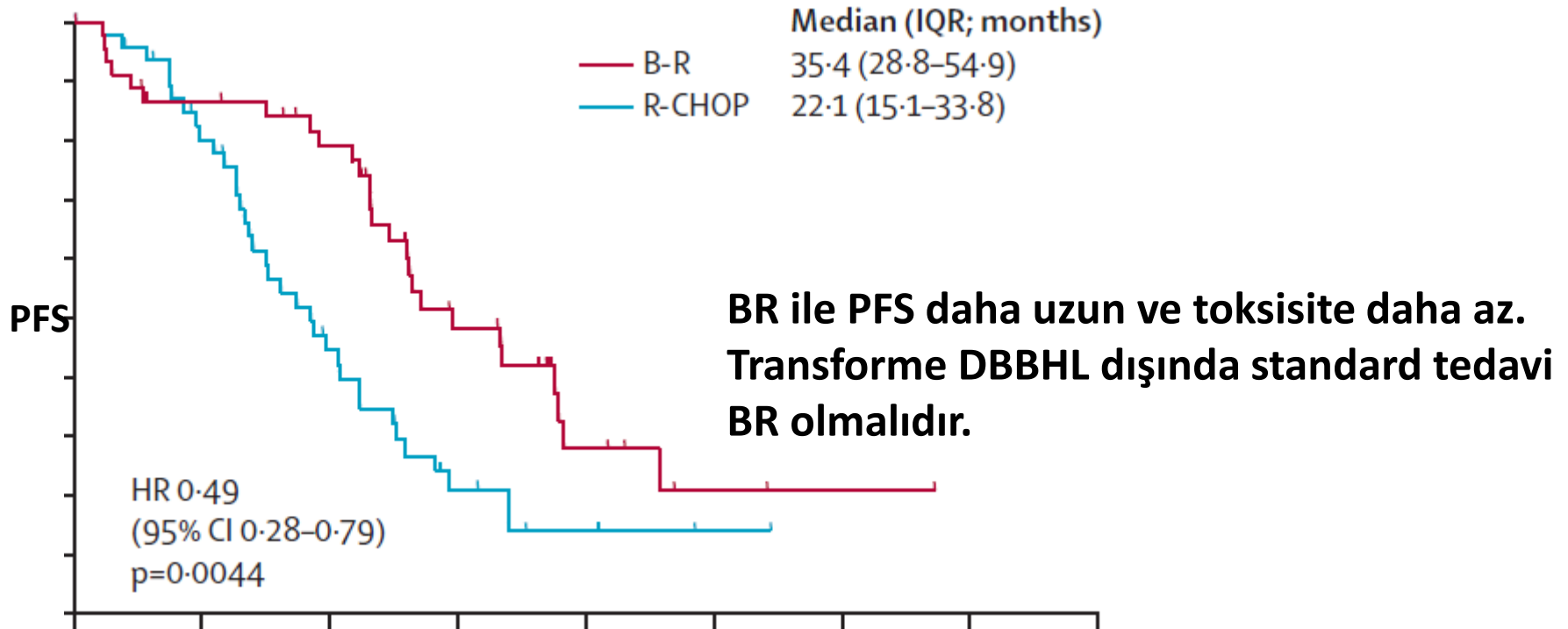


NMZL: Standard sistemik tedavi immünokemoterapidir.

- R-CVP, R-Fludarabin, FCR ➡ ORR>85%, 3-yıl PFS 60 - 90%.

Fludarabin bazlı rejimler toksik

Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial



MZL: BR tedavisi sonrası R idame etkinliği var mı?

Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with marginal zone lymphoma (MZL): Results of a prospective, randomized, multicenter phase 2 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial) ASCO 2018

- ***Evre II (bulky hastalık), III ve IV NMZL ve SMZL***
- **BR yanıtı hastalar idame R (2 ayda bir 2 yıl) veya gözleme alınmış.**
- **Sonuçlar:**
Med. takip süresi 76 ay.
104/119 tedavi yanıtı hasta randomize edilmiş.
R idame ile PFS anlamlı daha iyi.
6.yılda OS R idame %92, gözlem %86
(fark istatistiki anlamlı değil)

MZL patogenezinde mikroçevre sinyal yolları aktiftir.

Safety and Activity of Lenalidomide and Rituximab in Previously Untreated Marginal Zone Lymphoma: Subgroup Analysis and Long-Term Follow-up of an Open-Label Phase II Trial

- FL'da 1. basamak tedavide R-Len etkinliği gösterilmiştir.
- R-Len 3 kurs sonrası evreleme, tüm tedavi 6-12kurs
- 30 olgu, evre III-IV hastalık. 18 (60%) NMZL, 11 (37%) EMZL, 1 (3%) SMZL. Ortanca yaş: 58 yıl (36-77)
- **Ortanca PFS 59.8 ay; ortanca OS ulaşılmadı**
- **FL verileri daha iyi**

- **SMZL / NMZL takip:** İlk 5 yıl 3-6 ayda bir değerlendirme; ilk 2 yılda 6 aydan daha sık görüntüleme istenmemeli

Nüks varsa tedavi indikasyonu açısından tekrar değerlendirme yapılmalıdır.

- **SMZL Relaps:**

- ✓ **Splenektomi sonrası relaps** : Rituksimab monoterapi
- ✓ **Rituksimab sonrası geç relaps** (R için bildirilen PFS'dan daha geç relaps): Rituksimab monoterapi tekrarı
- ✓ **Rituksimab sonrası erken relaps veya refrakter hastalık:**
 - Splenektomi, R-kemoterapi (Bendamustin), yeni ajanlar
- ✓ **DBBHL transformasyonu: RCHOP**
 - Daha evvel KT almamış : İzlem önerilir.
 - Daha evvel KT almış (öz. Antrasiklin içeren): otolog nakil adayıdır.

MZL Relaps

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,d,e} (in preference order)

Second-line and Subsequent Therapy

- Bendamustine + rituximab
- RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)
- RCVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)
- Rituximab
- Ibrutinib^f
- Lenalidomide ± rituximab
- Bendamustine + obinutuzumab
- Idelalisib^l (refractory to both alkylator and rituximab)
- Ibrutinomab tiuxetan^{d,e} (category 2B)

Second-line and Subsequent Therapy for Elderly or Infirm (if none of above is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

- Rituximab (preferred) (375 mg/m² weekly for 4 doses)
- Chlorambucil + rituximab
- Cyclophosphamide + rituximab
- Chlorambucil
- Cyclophosphamide

Second-line Consolidation or Extended Dosing (optional)

- If treated with bendamustine + obinutuzumab for recurrent disease then obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 wks for total of 12 doses)
- High-dose therapy with autologous stem cell rescue
- Allogeneic hematopoietic cell transplant for highly selected patients

For patients with locally bulky or locally symptomatic disease consider ISRT 4–24 Gy ± additional systemic therapy.

Relaps hastalıkta

HKHN: Veri kısıtlı

- Yaygın hastalık relapsı olup tedaviye kemosensitif ise *otolog HKHN* opsiyon olabilir (PFS ve belki OS açısından)
- Genç çoklu relaps ve/veya transforme hastalık varlığında *RiC allo* rejimi düşünülebilir.
- Hedefe yönelik tedaviler varlığında HKHN yeri ve zamanlaması tekrar değerlendirilecektir.

MZL RELAPS: Yeni ajanlar

- **Monoklonal CD 20 antikor: Obinituzumab**

Obinituzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial

Toplam 346 hasta (47MZL) Obino + Benda vs Benda → Yanıt oranları benzer, PFS kombinasyon ile daha iyi. OS benzer.

- **PI3K/AKT/mTOR :**

İdelasilib Gopal et al NEJM 2014

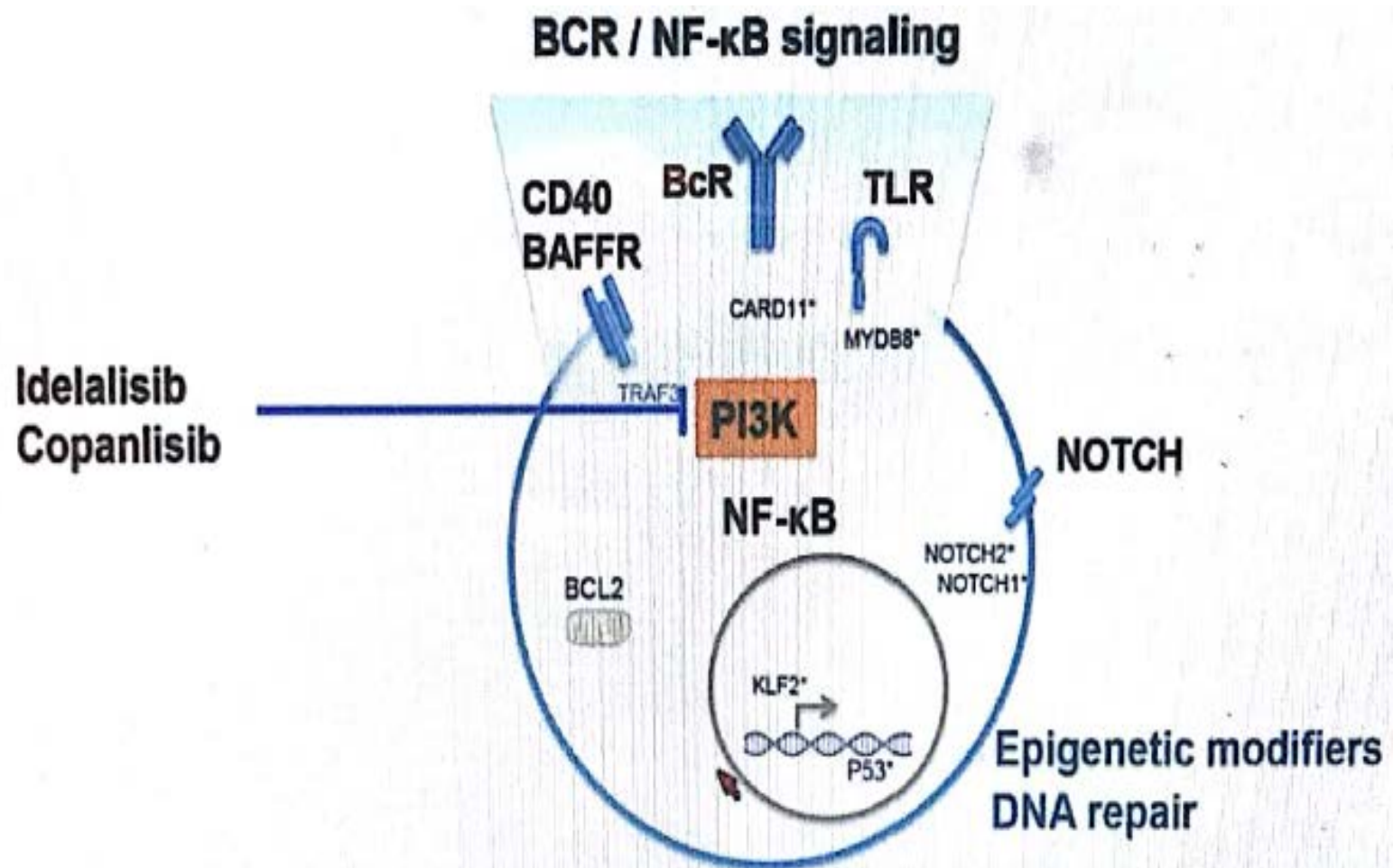
Copansilib Dreyling M et al. ASH 2017

Evorilismus Conconi et al BJH 2014

- **BCR Yolağı:**

İbrutinib Chen et al. ASH 2017

Relaps Hastalık: BCR yolağı



Idelalisib in iNHL (PI3K -d)

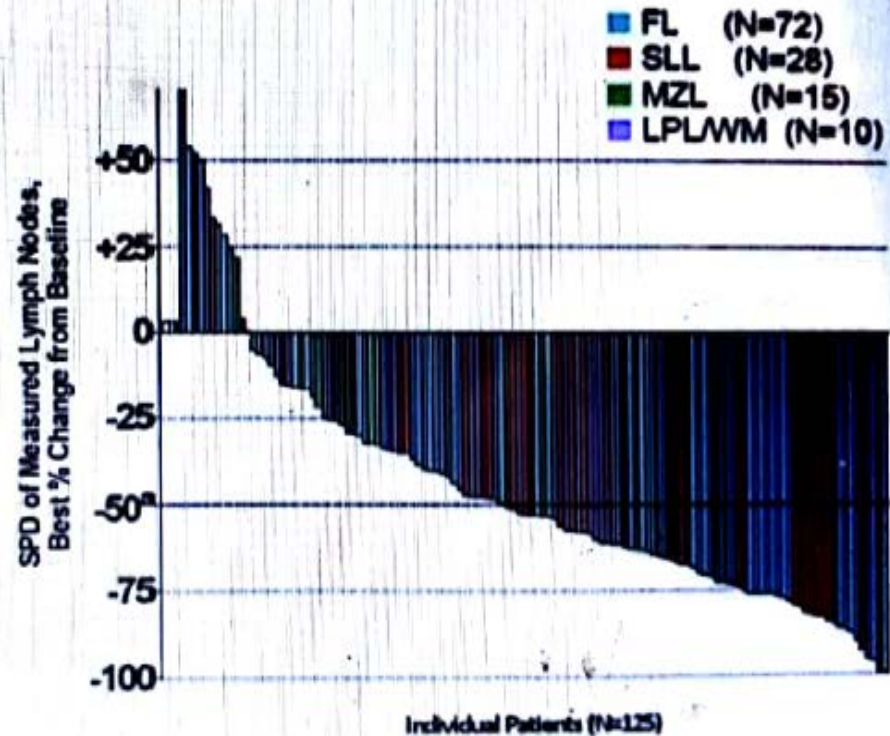
MZL subgroup (n=15)

ORR: 47%

mDOR: 11.9 mo

Toxicities :

10% diarrhea gr3



Copansilib (PI3K-d ve PI3K- α inhibitörü)

	No. of patients	ORR	CR	mDOR
Indolent lymphoma	141	59.2%	12%	22.6 mo (0–687 days)
• FL	104	–	–	
• MZL (EMZL: 4, SMZL: 4, NZML: 15)	23	70%	8.7%	Not reached (50–100 days)

TEAEs occurring in >10% of patients with indolent lymphomas	All grades	Grade 3/4
Hyperglycemia	70%	30%
Hypertension	70%	49%
Fatigue	64%	–
Neutropenia	36%	30%

Dreyling M , AACR 2017

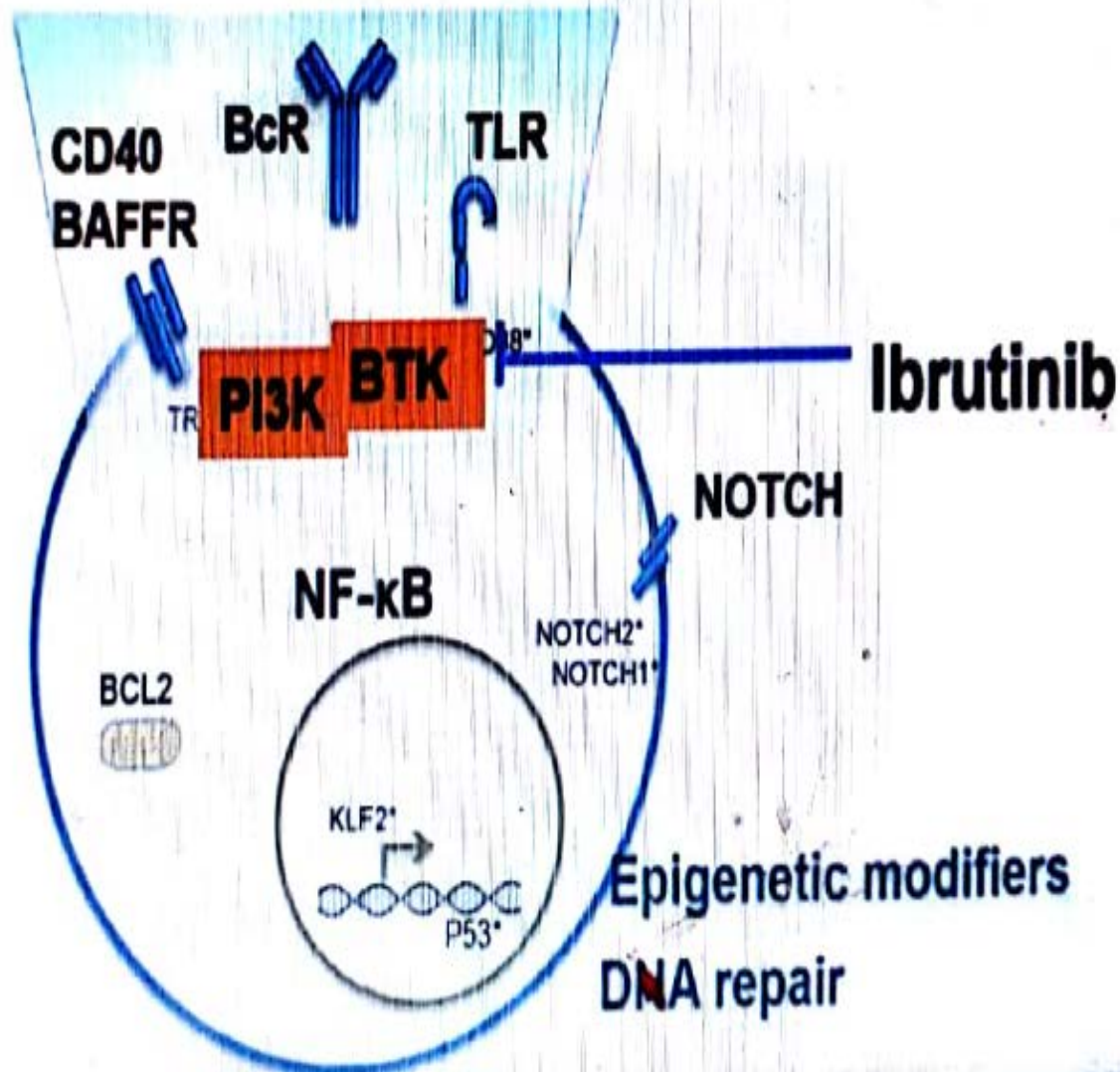
Dreyling M , Update at ASH 2017 abstr 4053

Zinzani PL et al. Update ASH 2017

Devam eden çalışma: The efficacy and safety of copansilib in rituximab refractory indolent NHL patients previously treated with rituximab and alkylating agents (NCT02369016).

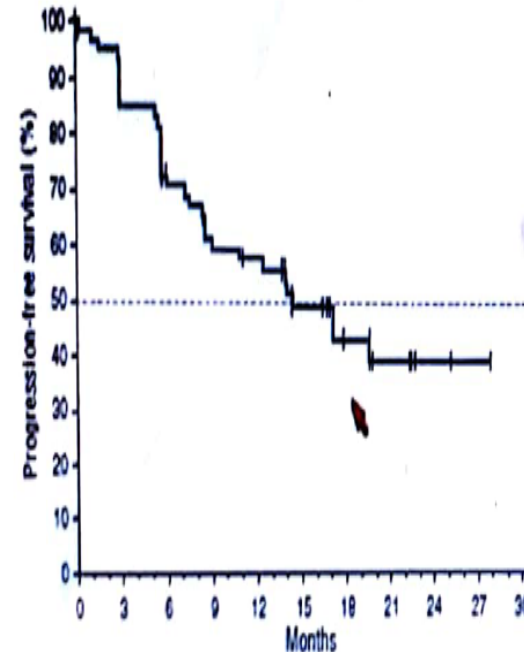
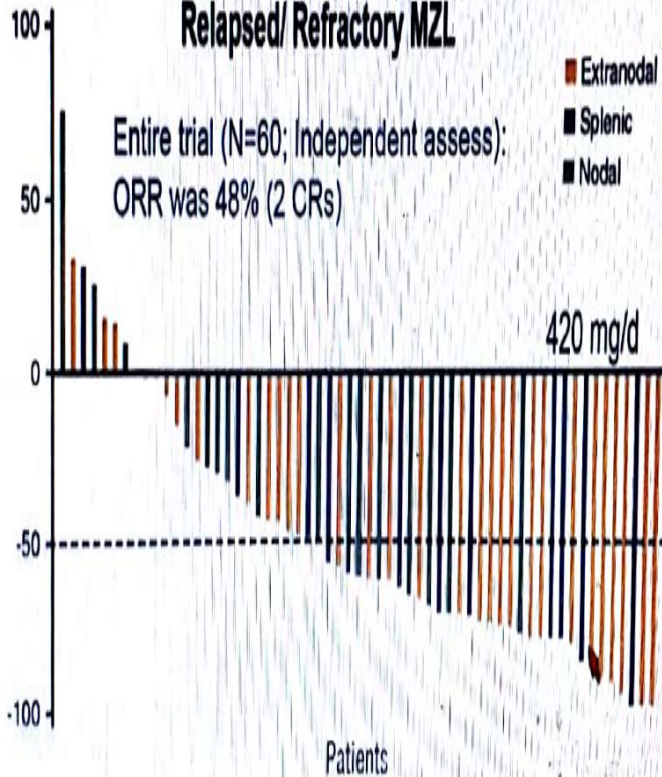
Relapse: BCR pathway

BCR / NF- κ B signaling



Ibrutinib

Relapsed/ Refractory MZL



Median PFS = 14.2 mo

2. at Risk 60 49 38 31 29 21 13 9 4 1

*Noy et al. Blood 2017;129:2224-2232

*ibrutinib is the first FDA-approved treatment for MZL.

= approved in MZL patients who require systemic therapy following ≥ 1 prior anti-CD20-based therapy

Noy et al. Blood 2017;129:2224-2232

Rituximab + ibrutinib kombinasyonu ile ilgili çalışmalar devam etmekte...

Relaps/Refrakter MZL: İbrutinib

- Daha evvel **R** alanlarda **R+Kemo** alanlara göre daha uzun ORR ve PFS daha; yanıt alınma süresi daha kısa.
- BCR-NFkB yolak mutasyonları (**MYD88** and **TNFAIP3**) yanıt ile pozitif korelasyon gösterdi. **NOTCH2** ve **KMT2D** mut. + liği kötü yanıt ile uyumlu.

Table 1. Best Response and ORR by Prior Therapy*

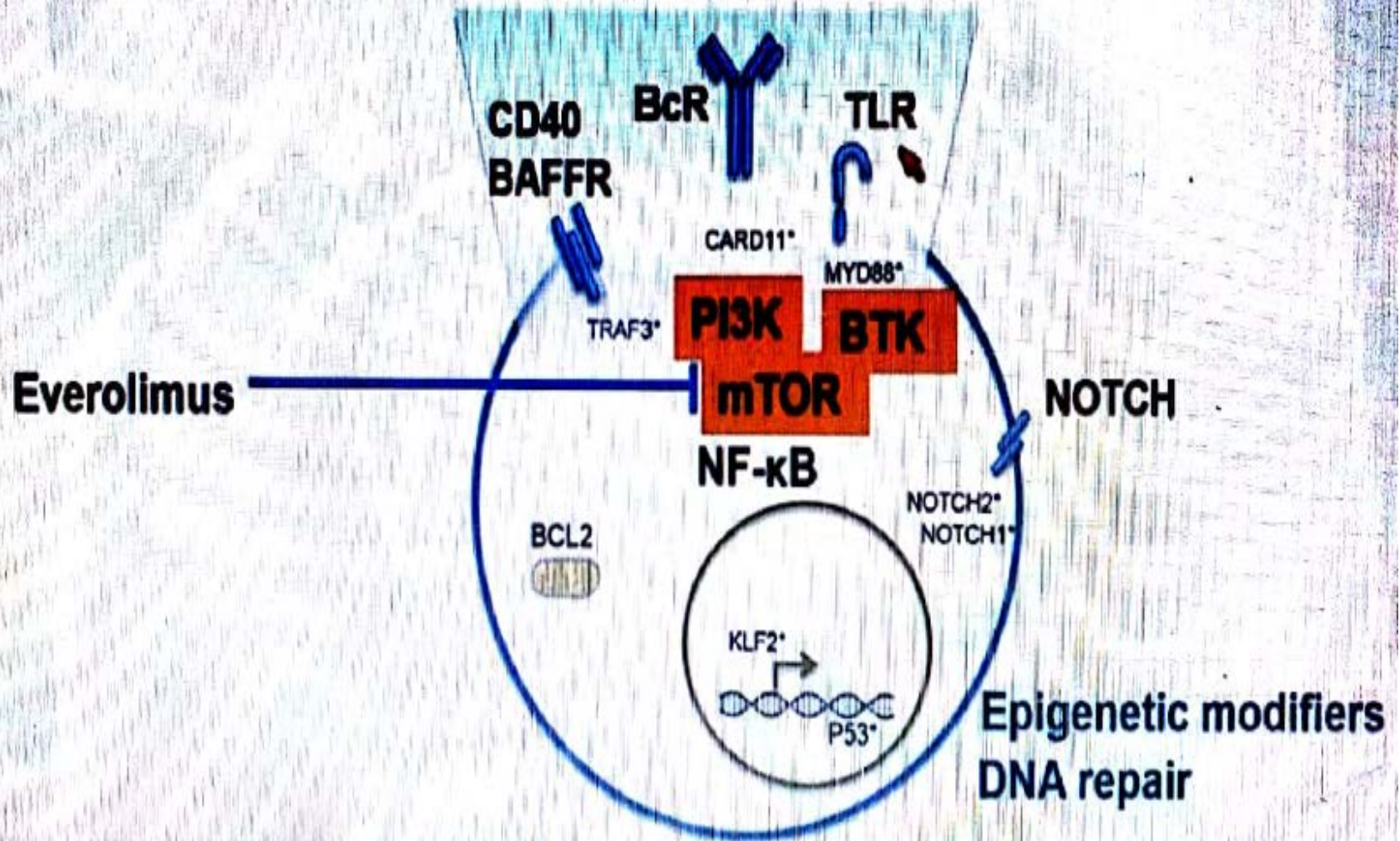
	RTX, n (%) (n=16)	RTX-CIT, n (%) (n=39)	Total, n (%) (N=60)
ORR	11 (69)	18 (46)	29 (48)
95% CI	(41.3-89.0)	(30.1-62.8)	(35.2-61.6)
CR	1 (6)	1 (3)	2 (3)
PR	10 (63)	17 (44)	27 (45)
SD	4 (25)	14 (36)	21 (35)
PD	1 (6)	5 (13)	7 (12)
Unknown	0	2 (5)	3 (5)
Median time to initial response, mo (range)	2.8 (2.3-11.0)	5.6 (2.7-16.4)	4.5 (2.3-16.4)
Median DoR, mo (95% CI)	NR (16.7- NE)	NR (2.8- NE)	NR (16.7-NE)
18-mo DoR, % (95% CI)	61 (7.5-90.8)	63 (34.9- 81.1)	62 (31.5-81.8)
Median PFS, mo (95% CI)*	NR (13.8, NE)	10.6 (5.9, NE)	14.2 (8.3, NE)
18-mo PFS, % (95% CI)	68 (32.7, 87.1)	35 (19.0, 50.7)	43 (28.5, 56.4)

Table 2. Clinical Outcomes by MZL Subtype

	MZL Subtype		
	Splenic, n (%) (n=13)	Nodal, n (%) (n=17)	Extranodal, n (%) (n=30)
Median time to response, mo (95% CI)	2.8 (2.3-8.3)	5.6 (2.7-16.4)	5.5 (2.4-14.1)
18-mo DoR, % (95% CI)	NR (NE-NE)	60 (12.6-88.2)	67 (37.5-84.6)
18-mo PFS, % (95% CI)	53 (19.2, 77.8)	38 (15.9, 60.5)	41 (20.4, 60.2)

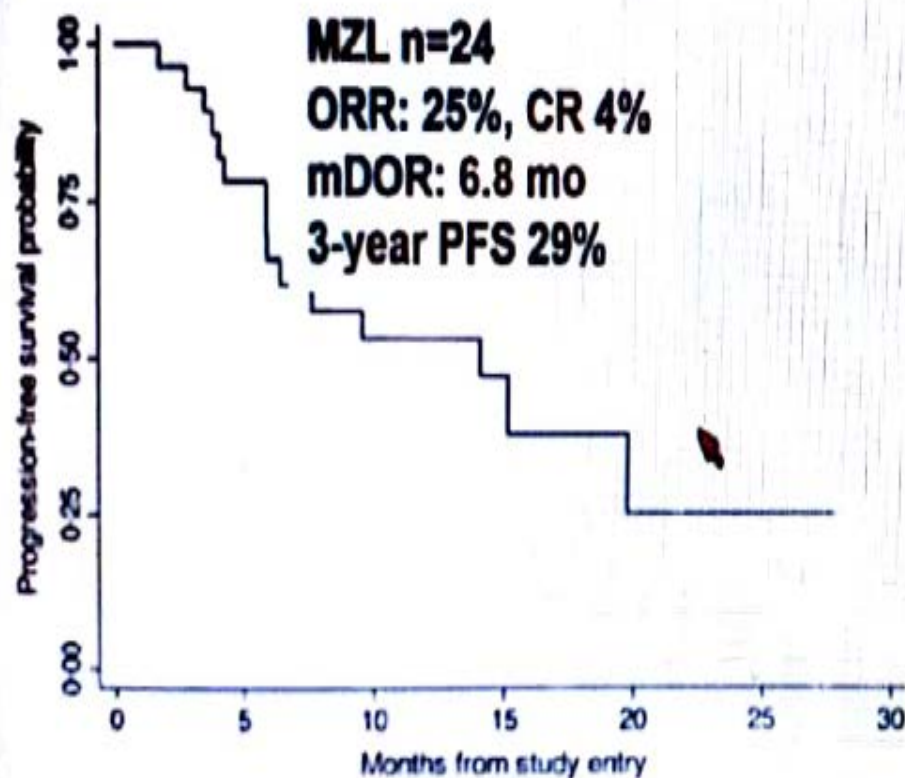
Relapse: BCR pathway

BCR / NF- κ B signaling



Everolimus (RAD001) (mTOR inh)

Phase II



TEAEs in >10% of patients	Grade 3/4
Neutropenia, Thrombocytopenia	17%
Mucositis	13%
Lung toxicities	3%

**Tedavi toksisitesi fazla.
İndolen lenfoma
için kabul edilibilir değil.**

- **NF-κB yolağı:** Bortezomib umut verici (relaps MALT lenfoma ve NMZL)

29 R/R MALT lenfoma olgusu: ORR:%48 (9 CR)

81 R/R MZL R+Bortezomib: ORR:%49 haftada 2 doz,
ORR: %43 haftada bir doz (10 CR)

Nöropati: %65!!!

- **İMiD:** MALT lenfoma olgusu Lenalidomide ORR %70,
Lenalidomide ± Rituksimab ORR %86

Geliştirilmekte olan tedaviler..

- **JAK/STAT:** Ruksolitinib etkinliği araştırılmaktadır
- **NOTCH sinyal yolağı:** NOTCH 2 reseptör inhibisyonu
- **TLR sinyal yolağı:**
NF- κ B yolağı aktivasyonunda önemli rol oynar.
MYD88 proteini TLR sinyal yolağında kilit düzenleyici rol oynar.
MYD 88 sinyalizasyonu hedef alan çalışmalar preklinik ve klinik aşamadır.

Ekstranodal Marjinal Zon / Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) Lenfoma

Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) Tanım

- ✓ Sindirim, solunum ve GİS mukozası lümeni patojen organizmaların invazyonuna açık dokuların bağ dokusu **bol miktarda lenfosit kümeleri, IgA-salgılayan plazma hücreler, antijen sunan hücreler ve lenfoid nodüller** içerir.



Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) olarak olarak adlandırılır.

Ekstranodal Marjinal Zon / Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) Lenfoma

- MALT dokusunun
- Lenfoid doku içermeyip kronik infeksiyon veya otoimmün süreç sonrası B hücresi
akkümüülasyonuna uğrayan dokuların (tükrük
bezi, oküler adneks (orbita, konjuktiva,
lakrimal bez), cilt, tiroid, genitouriner istem
(mesane, prostat, böbrek uterus) ve göğüs)

Matür B hücreli neoplazisidir

Patogenez

- Kronik infeksiyon /otoimmün süreç → sürekli antijen uyarısı
→ Poliklonal B hücre proliferasyon ve inflamatuvar yanıt →
Nötrofiller ortama çekilir ve reaktif oksijen metabolitleri (ROS)
salınır.
- ROS, özellikle somatik hipermutasyon ve klass switch
aşamasında genetik instabilite yapar → Uzamış B-hücre
proliferasyonu → DNA hasar riski artar.



KontROLSÜZ proliferasyon ve neoplastik transformasyon

EMZL

Otoimmün hastalıklar ve İnfeksiyon ilişkisi

- Hashimoto: x70 ve Sjögren x44 kat tiroid lenfoma gelişme riski taşır.
- H. Pylori (Mide), C.jejuni (İPSİD), *B.burgdorferi* ve C.Psittaci (Kütanöz-orbital lenfoma) ilişkilidir.
- Solid organ Tx sonrasında MALT - MZL sıklığı artmıştır.

Genel Klinik Özellikler

- İyi prognozlu ve indolen hastalık. 5 yıl OS >%85
- Ortanca görülme yaşı 60.
- Kadınlarda daha sık
- Sıklıkla sınırlı evre hastalık. Kİ ve perifer kan tutulumu sık değil (< %20)
- **En sık mide tutulumu (1/3)**
- Tükürük bezleri, orbita, göz, tiroid, akciğer, cilt, göğüs, karaciğer, mide dışı GİS, adneks

Klinik Özellikler: Mide EMZL

- Sıklıkla multifokal tutulum gösterir.
- Makroskopik olarak büyük, geniş yüzeyel çoklu ülserler
- Mide duvarını tamamen infiltre eden, bazen çok sayıda nodüler ve multinodüler lezyonlar.

Gastrik pililerin infiltrasyonuna bağlı dev mukoza kıvrımları neden olur.

- Olgularında %25'inde disemine hastalık vardır.

Klinik Özellikler (3)

- **Oküler lenfoma:** Orbita, konjuktiva, lakrimal bez ve göz kapağı tutulumu olabilir.
- **Kütanöz MALT:** Gövde ve üst ekstremitelerde papüller veya nodüller.
- **İPSİD:** Ağır malabsorpsiyon ile seyreder. Proksimal ince barsak ve bölgesel lenf nodu tutulumu gösterir

- **Morfoloji:** Lenfoma hücreleri glandüler epiteli invaze eder ve nekrotik hasar yapar.



İHK: CD20+, CD79a+, CD21+, and CD35+, CD5 -, CD23 -, CD10 -, sıklıkla Ig M ve Ig hafif zincir restriksiyonu +.

- **Ayırıcı Tanı:**

IHK veya FCM ile hafif zincir restriksiyonunun gösterilmesi reaktif ve neoplastik MALT ayrımı için gerekli.

Ekstranodal tutulumla seyreden MCL, FL ve SLL

Absence of CD5 is against MCL and SLL/CLL

Absence of cyclin D1/SOX11 is against MCL

Absence of CD10 is against FL

- **Genetik:**

TABLE 101-1. Common Genetic Lesions in Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma

	Lesion	Genes	Frequency	Sites
Translocations	t(11;18)(q21;q21)	<i>BIRC3-MALT1</i>	15–40%	Stomach, lung
	t(14;18)(q32;q21)	<i>IGHV-MALT1</i>	20%	Lung, skin, ocular adnexa, salivary gland
	t(1;14)(p22;q32)	<i>IGHV-BCL10</i>	<5%	Stomach, lung
	t(3;14)(p13;q32)	<i>IGHV-FOXP1</i>	<5%	Unclear
Gains	+3; +3q		20–40%	No differences in sites
	+18; +18q		20–40%	No differences in sites
Losses	–6q23	<i>TNFAIP3</i>	15–30%	No differences in sites

İlk değerlendirme

- TKS, biyokimyasal testler, HCV, rituximab tedavisi uygulanacak ise HBV
- Göğüs, karın ve pelvis ve boyun BT
- **H.pylori statüsü gastrik biopsinde bakılmalı.**
Eğer negatif ise dışkı testi veya üre-nefes testi ile konfirme edilmeli.
- **Mide lenfomasında endoskopik USG ile bölgesel lenf nodu tutulumu ve duvar infiltrasyonu incelenmesi önerilir.**
- **FISH tr (11;18) tayini tedaviyi yönlendirebilir.**
- ***Barsak, oküler adneks veya cilt tutulumunda etken mikroorganizmanın tayini: C. Jejuni (PCR), C. Psittaci (İHK), B. burgdorferi (FISH) gösterilebilir.***

Evreleme

Tablo 1. Lugano gastrointestinal evreleme sistemi (6)

Evre I: Tümör GI yolda sınırlı. Tek primer veya çok sayıda bağımsız lezyon olabilir

Evre I₁: İnfiltrasyon mukozaya sınırlı

Evre I₂: Muskularis propria, subseroza, serozaya veya ikisine birden infiltrasyon

Evre II: Tümör batin içine yayılmış

Evre II₁: Lokal lenf düğümlerinin tutulumu (gastrik lenfoma için paragastrik, intestinal lenfoma için paraintestinal lenf düğümü tutulumu)

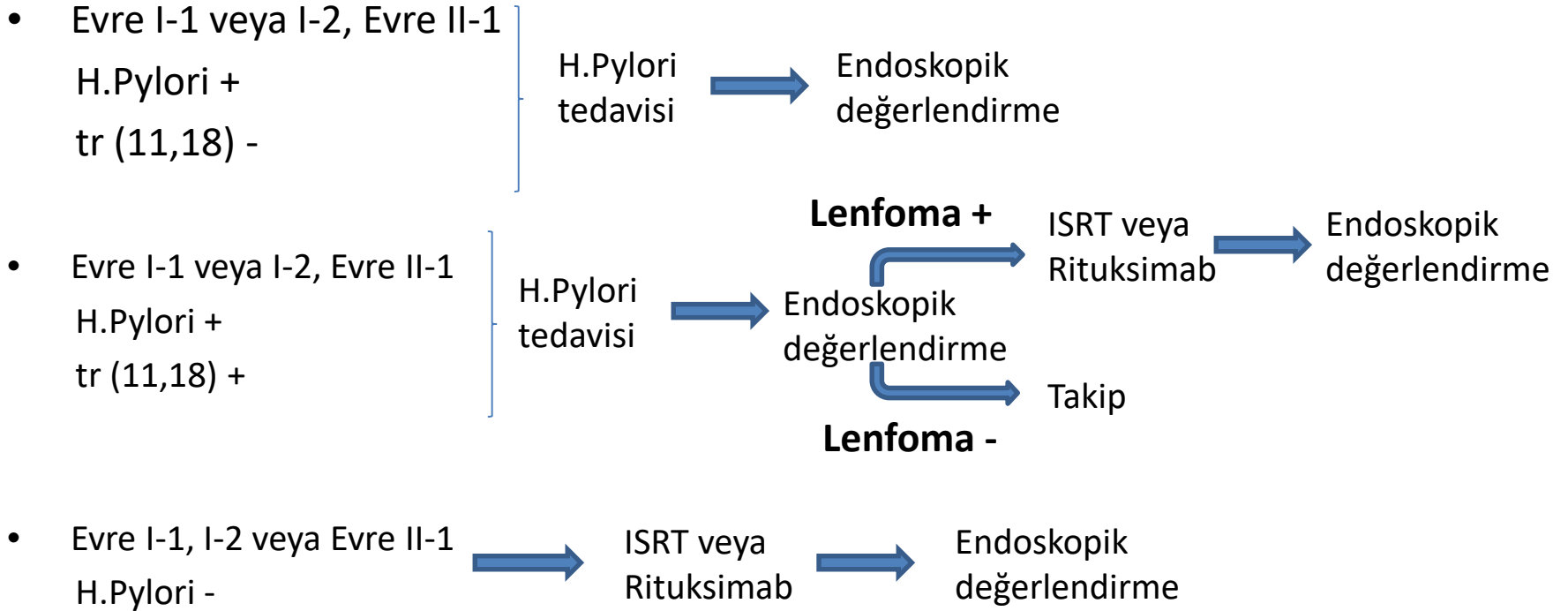
Evre II₂: Uzak lenf düğümlerinin tutulumu (paraaortik, parakaval, pelvik veya çoğu tümör için inguinal lenf düğümleri; intestinal lenfoma için mezenterik lenf düğümleri)

Evre II_E: Tümör komşu organ veya dokunun serozasını penetre etmiş

Evre III: Bu sistemde evre III hastalık yoktur

Evre IV: Disemine ekstra nodal tutulum veya supradiyafragmatik lenf düğümü tutulumu.

Gastrik Lenfoma Tedavisi



**Histoloji ve serum antikoru ile negatif ise RT
tr 11,18 H.Pylori tedavisine kötü yanıt ile ilişkili
(Eradikasyona yanıt %5)**

- TC klaritromisin ve metronidazol direnci %30!

Tablo 2. HP eradikasyon tedavi alternatifleri (8)

Birinci sıra tedavi

Bizmut dörtlü tedavi, 14 gün (PPI+M+T+B /14)

Klaritromisin-içeren tedavi, 14 gün (PPI+A+K+M /14)

İkinci sıra tedavi

Levofloksasin-içeren üçlü tedavi, 14 gün (PPI+A+L /14)

Levofloksasin-içeren tedavi, 5 gün (PPI+A+L+M /5)

Levofloksasin-bizmut tedavisi, 14 gün (PPI+A+L+B /14)

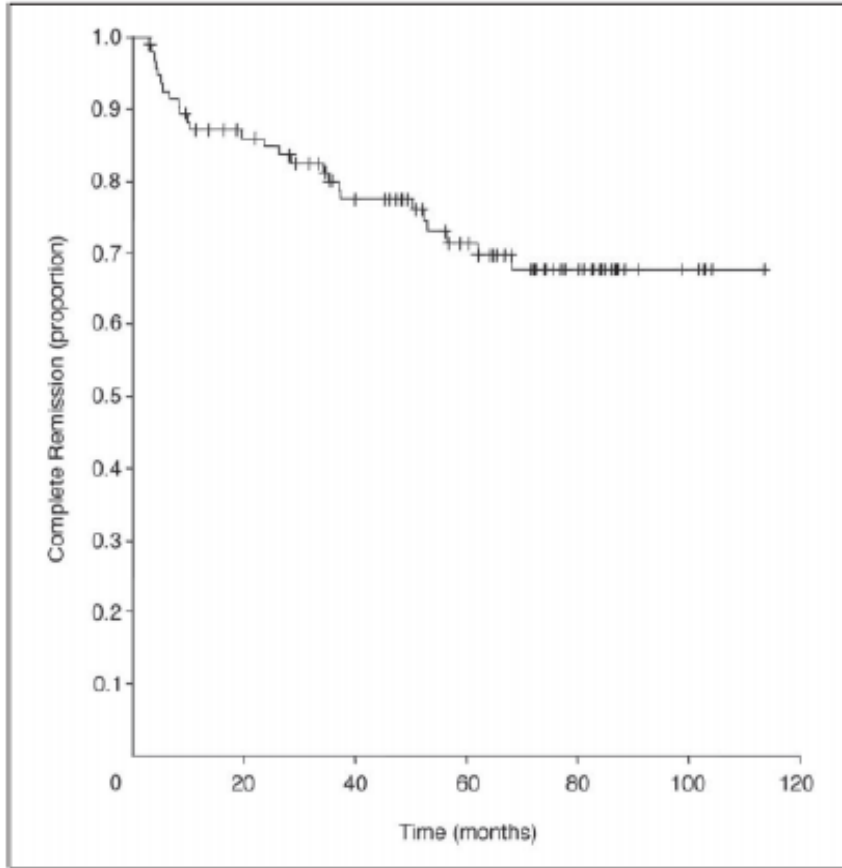
A: Amoksisilin, B: bizmut tuzu, K: klaritromisin, L: levofloksasin, PPI: proton pompa inhibitörü,
T: tetrasiklin, M: metronidazol

- İlk eradikasyon tedavisinden 6 hafta sonra hastanın 2 hafta PPI almadığı dönemde üre nefes testi + ise 2.sıra eradikasyon uygulanmalıdır.

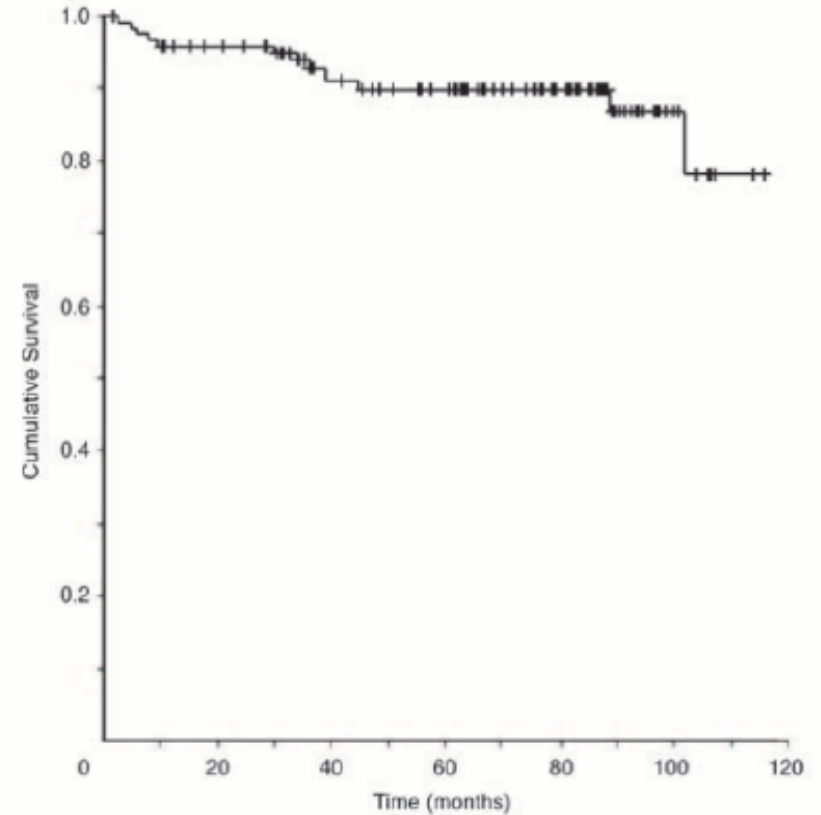
**HP tedavisi ile %80'e varan
tam yanıt!**

Long-Term Follow-Up of Gastric MALT Lymphoma After *Helicobacter Pylori* Eradication

Thomas Wündisch, Christian Thiede, Andrea Morgner, Astrid Dempfle, Annette Günther,
Hongxiang Liu, Hongtao Ye, Ming-Qing Du, Theo D. Kim, Ekkehard Bayerdörffer, Manfred Stolte,
and Andreas Neubauer

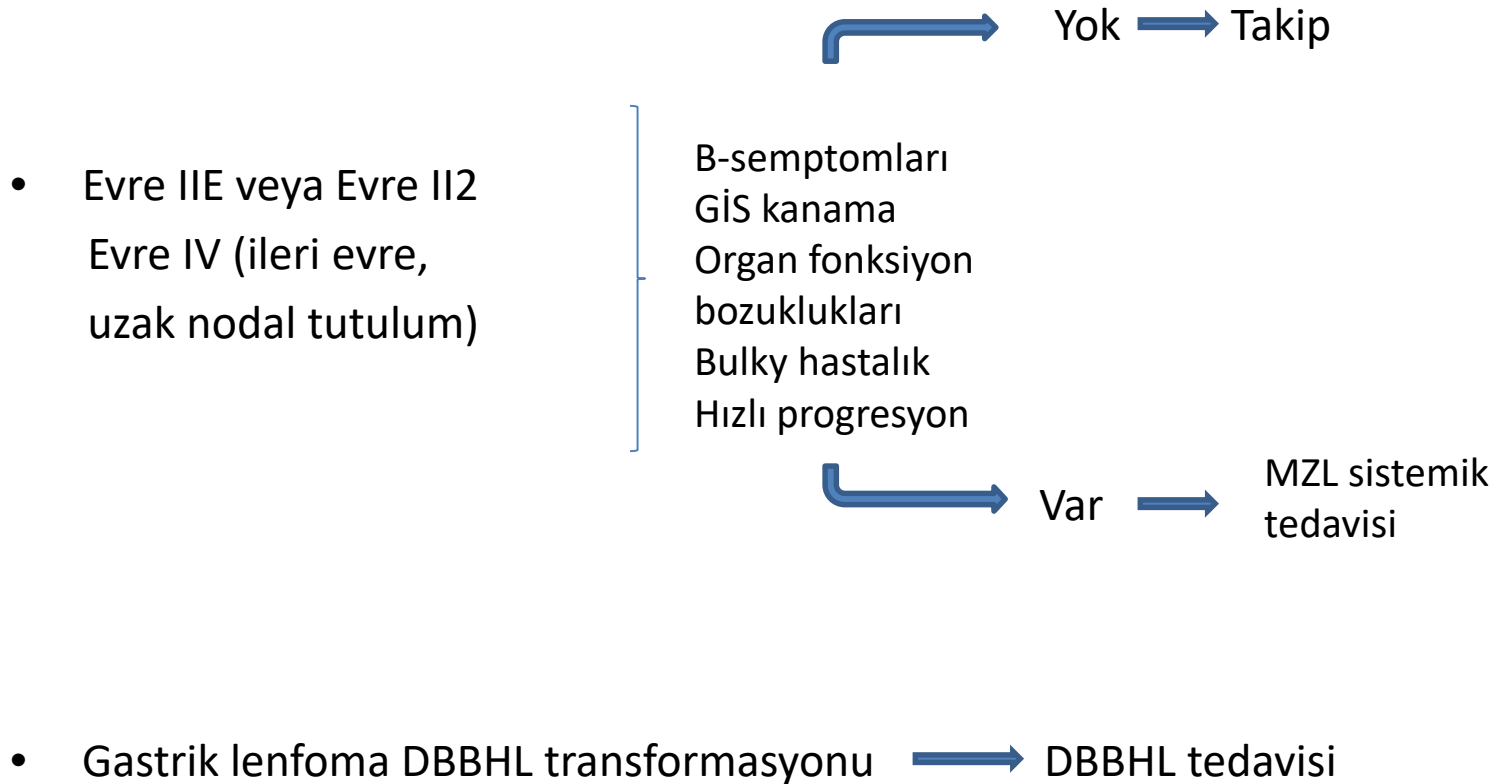


**Erken evre gastrik MALT lenfomada H pylori
Eradikasyonuyla sağlanan tam yanıtın
sürekliliği**

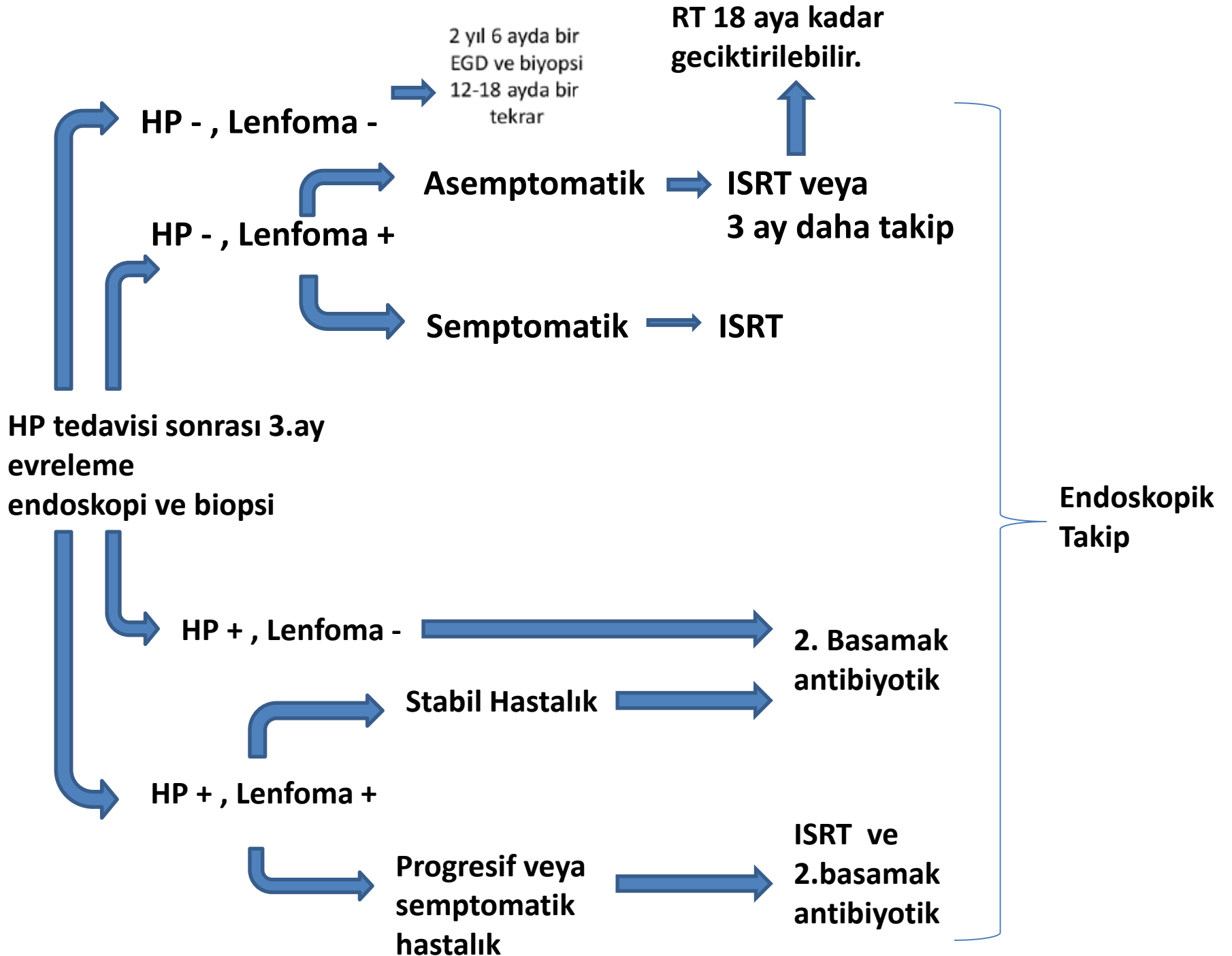


**Erken evre gastrik MALT lenfomada H pylori
Eradikasyonu sonrası toplam sağkalım**

Gastrik Lenfoma Tedavisi



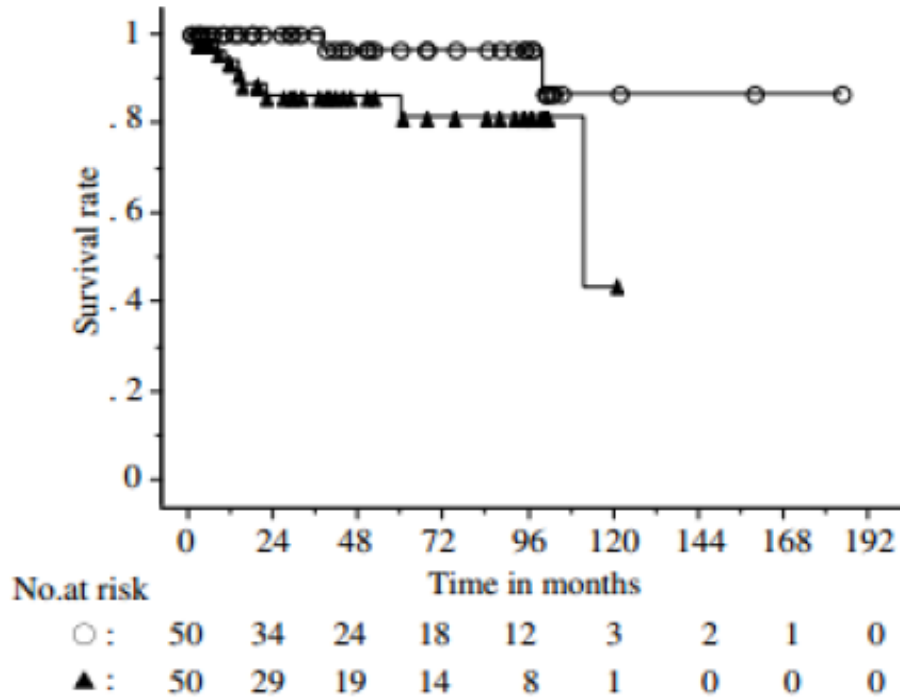
Mide EMZL ve Cerrahi: Majör kanama, masif infiltrasyon, pilor stenozu, perforasyon riski varsa gündeme gelir.



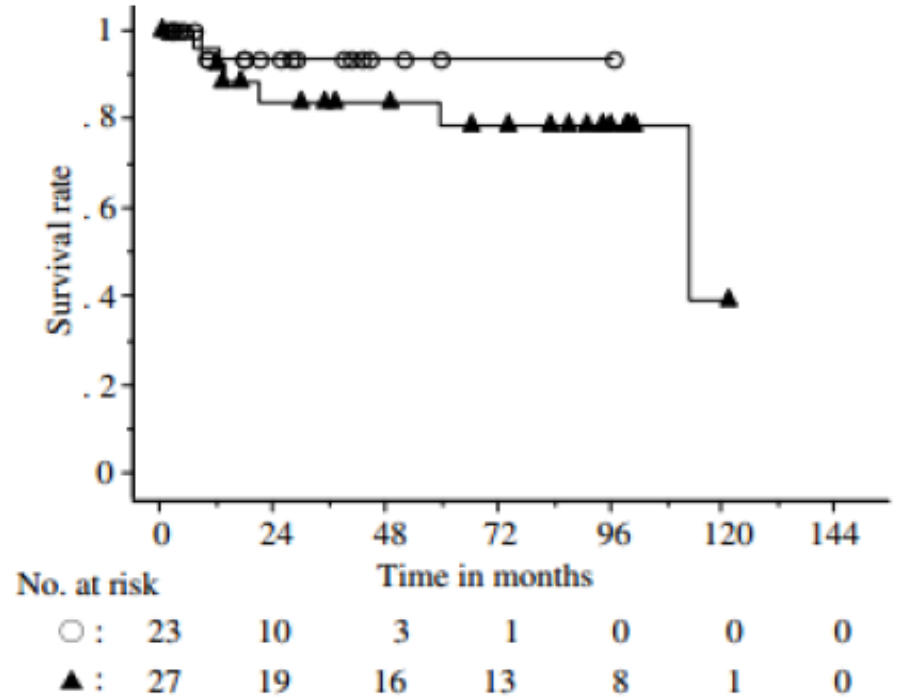
Erken evre MALT lenfoma RT

ISRT: 25-35 GY

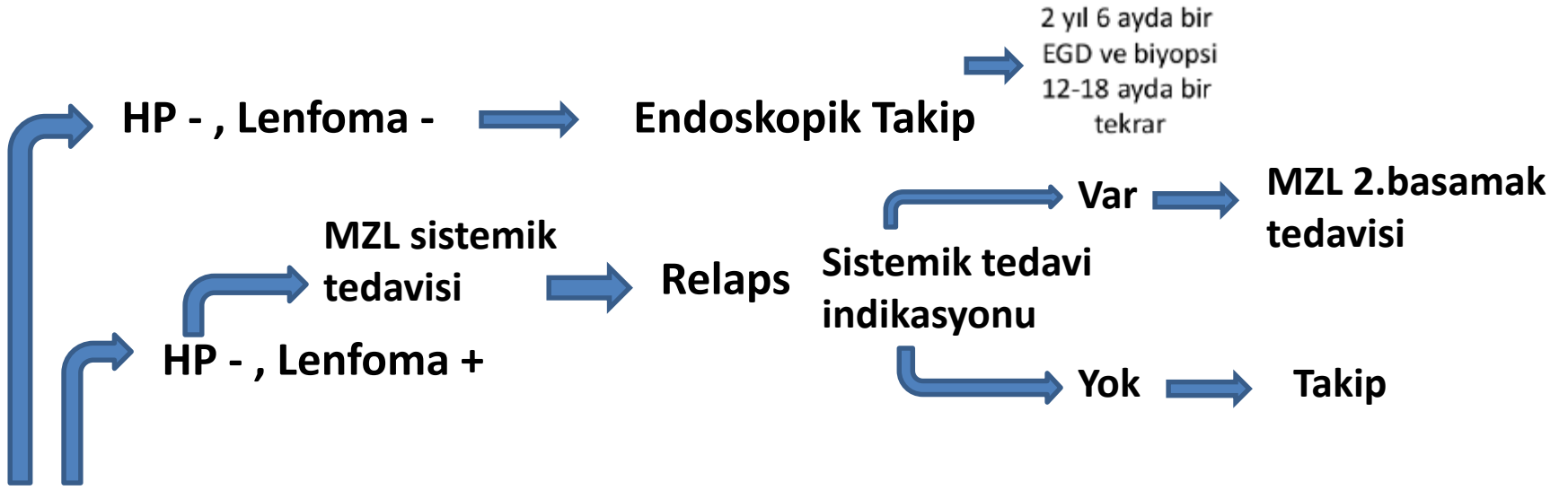
Sınırlı evre HP(-) hemen tüm olgular yanıtılı
tr 11,18 + olgularda RT yanıtılı



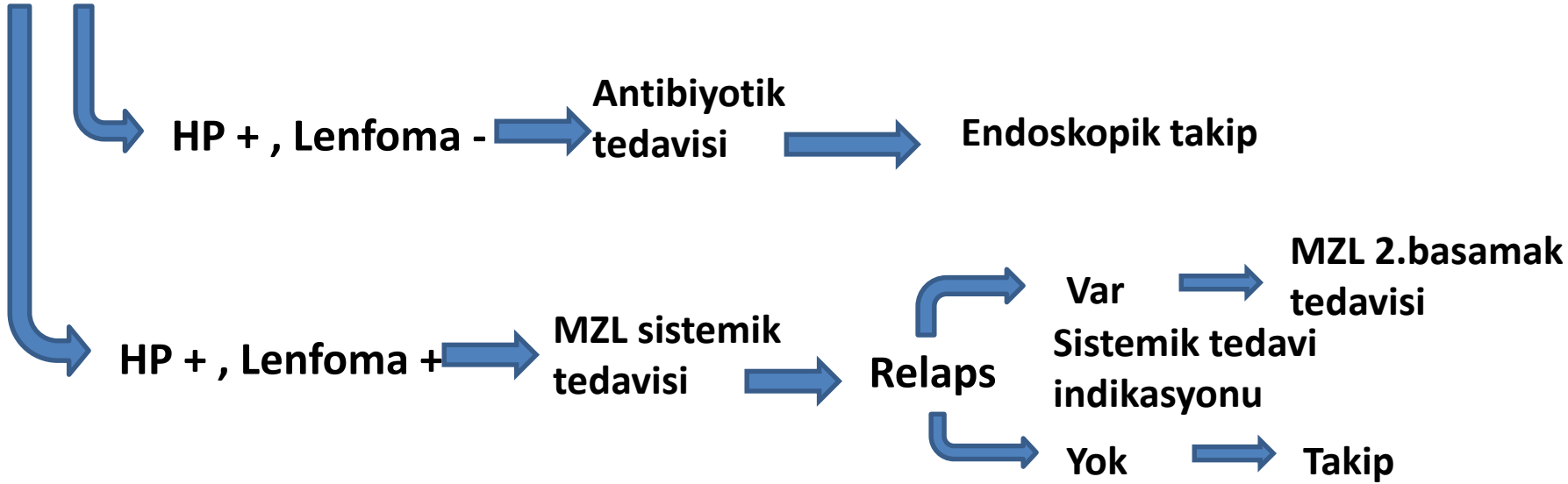
Toplam sağkalım ve Progresyonsuz sağkalım



Baş-boyun ve diğer bölge erken evre MALT
Lenfomada progresyonsuz sağkalım



RT veya rituksimab sonrası
3-6.ay evreleme
endoskopi ve biopsi



1. Basamak tedavide kemo $\pm$ immunoterapi

- **Tek ajan rituximab** ile ORR: %77, CR: %46
- R+Kemo kombinasyonlarının birbirine OS avantajı yok.
- **R-Bendamustin ile 4 yıl EFS: %83**
- ESMO kılavuzu sistemik tedavi önerilerinde **R+kemoterapi** önermekle beraber spesifik bir kombinasyona işaret etmemekte.

Klinik takip

- İlk 5 yıl boyunca 3-6 ayda bir takip olmalı
- Endoskopik ve görüntüleme takibi ile ilgili net bir konsensus yok.
- Hasta semptomatolojisine göre strateji belirlenir.
- **THD görüşü:**
 - Lenfoma + , asemptomatik olguda 3-6 ayda bir endoskopi ve biyopsi
 - Lenfoma - olguda 2 yıl 6 ayda bir endoskopi ve biyopsi, 12-18 ayda bir tekrar

Mide dışı MALT lenfomalar tedavi

Evre I-II

- ISRT (24-30 GY)

- Cerrahi (akciğer, göğüs, tiroid, kolon, ince barsak)

Cerrahi
sınır -

Takip

Cerrahi
sınır +

RT

- Rituksimab

- Takip

Evre IV

- ISRT

- Takip

- İleri evre NMZL tedavisi

Oküler lenfoma:

Doxycycline 2X100 mg 3 hafta. Yanıt 3-12 ay kadar sonra görülebilir. Yanıt vermeyen veya semptomatik evre I-II hastalıkta RT.

Deri MZL: Çoğunda tedavi gerekmez. Cerrahi sınır negatif kalırsa eksizyon tedavi edici. İleri evre hastalık için KT.

Erken evre İPSİD: Metronidazol + Tetrasiklin (6 ay)

İleri evre İPSİD: Metronidazol + Tetrasiklin + Kemo

Sabrınız için teşekkür ederim