

Double HIT Lenfoma Double Ekspresor Lenfoma Güncel Tedavi

Doç.Dr. Ümit Yavuz MALKAN

Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH

Table 1. Terminology of *myc*-associated disease

Double-hit	High-grade lymphoma with rearrangements of <i>myc</i> and <i>bcl-2</i> or <i>myc</i> and <i>bcl-6</i> ; must be diagnosed with FISH or more advanced genomic techniques.
Triple-hit	High-grade lymphoma with rearrangements of <i>myc</i> and <i>bcl-2</i> and <i>bcl-6</i> ; must be diagnosed with FISH or more advanced genomic techniques.
Double-expressor	Protein expression of MYC and BCL-2 and/or BCL-6; measured by using an immunohistochemistry cutoff for the percentage of positive cells.

WHO 2016 Siniflaması

<u>Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS</u>
Germinal center B-cell type*
Activated B-cell type*
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV ⁺ DLBCL, NOS*
<i>EBV⁺ mucocutaneous ulcer*</i>
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK ⁺ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
<i>HHV8⁺ DLBCL, NOS*</i>
Burkitt lymphoma
<i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*</i>
<u>High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCCL6</i> rearrangements*</u>
High-grade B-cell lymphoma, NOS*

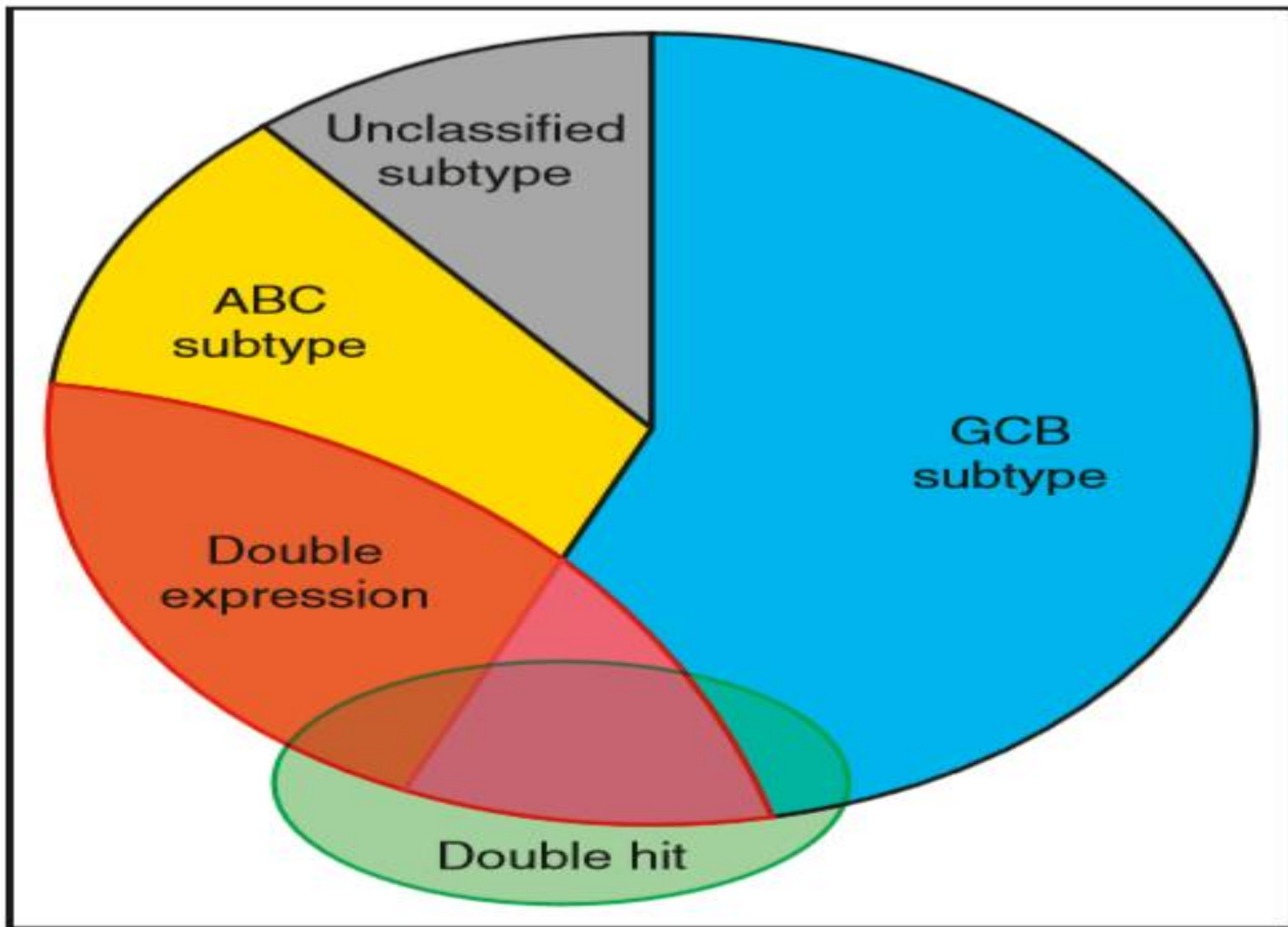


Figure 2. Myc and DLBCL. Approximately one-third of DLBCLs are positive for *myc* and *bcl-2* by immunohistochemistry (double expressor); most of these occur in ABC DLBCL. The new WHO category of high-grade B-cell lymphoma with *myc* and *bcl-2* and/or *bcl-6* rearrangements (double hit) usually, but not always, falls in the double-expressor group, but in the GCB subtype. Additionally, morphology of this group may include Burkitt-like lymphoma.

Double Expressor Lenfoma

- Revize DSÖ Sınıflandırmasında ayrı bir klinik-patolojik sınıf oluşturmamaktadır.
- Daha çok aktive b hücre alt tipinde görülmektedir. Artmış protein ekspresyon mekanizması: NF-kappa B aktivasyonu
- Germinal merkez b hücre alt tipinde ise daha çok gen amplifikasyonlarına bağlı olarak gelişmektedir.
- DBBHL'da kötü prognoz belirtecidir. Ancak prognoz double hit lenfoma (DHT) kadar kötü değildir.
- Double expressor lenfoma (DEL)'nin kötü prognostik etkisi, DBBHL olgularının aktive B hücre alt tipinde daha belirgindir.

Double Expressor Lenfoma

- DEL hastaları kabaca DBBHL hastalarının $\frac{1}{4}$ 'ünü oluşturmaktadır.
- R-CHOP ile sonuçlar yüz güldürücü değildir.
- Optimal tedavi için elimizde yeterli veri yok.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

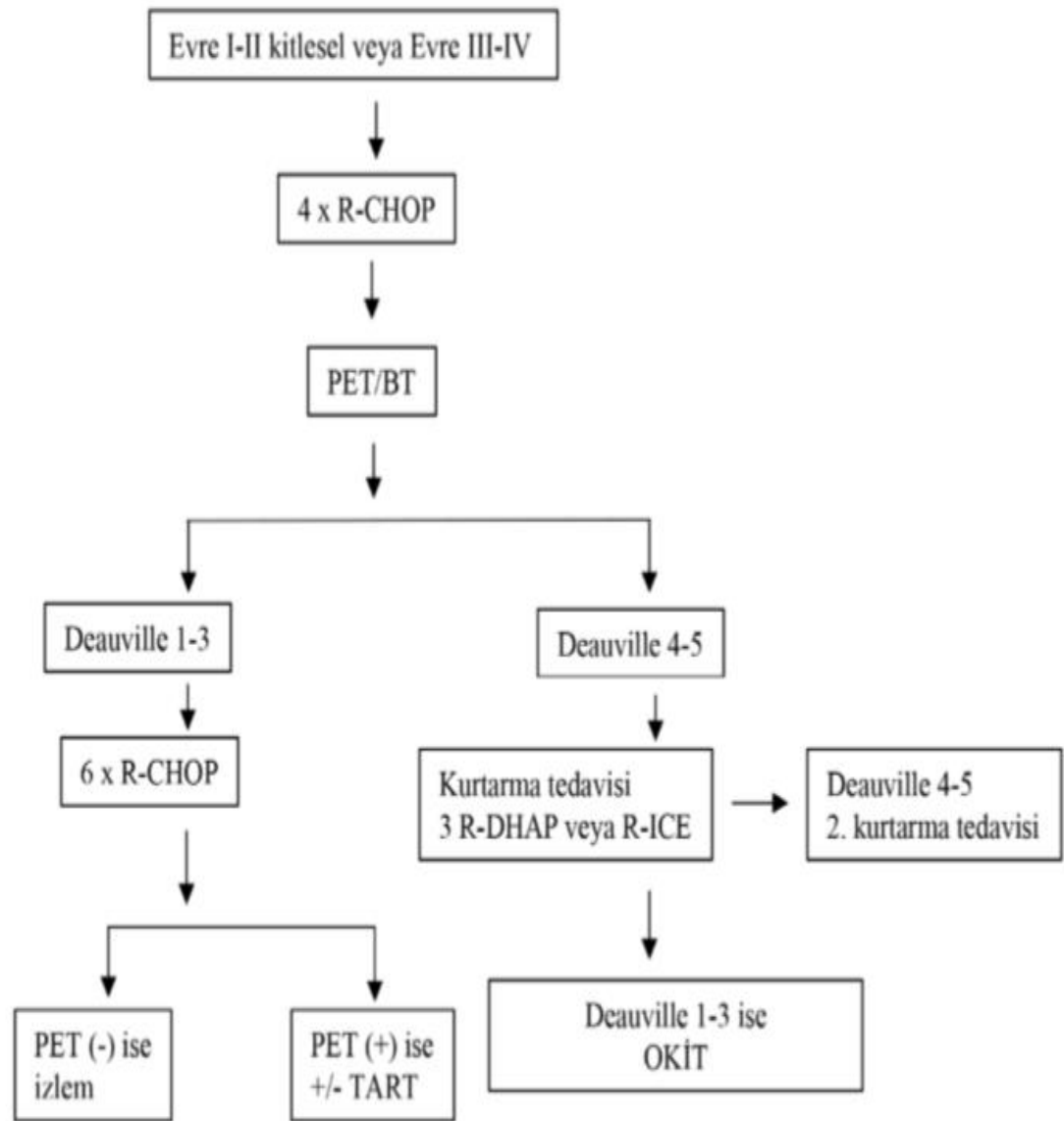
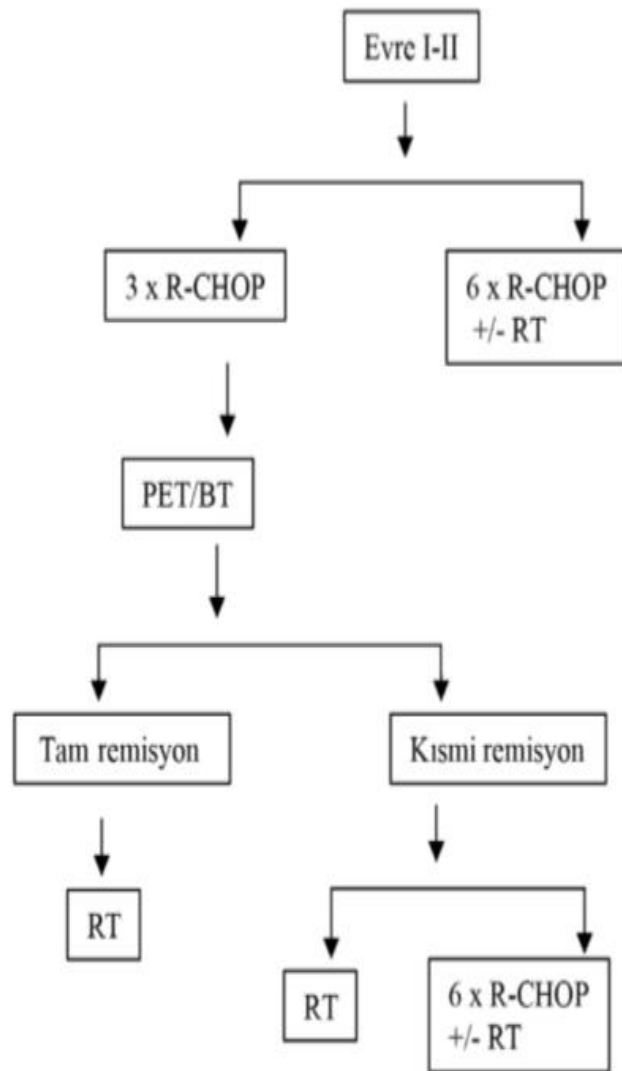
NCCN Guidelines Version 4.2019

B-Cell Lymphomas

with translocations of *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6*.⁴ This subtype is distinct from DLBCL with dual expression of both *MYC* and *BCL2* by IHC but are negative for rearrangements, the so called double expressing lymphomas (DEL). These lymphomas have an inferior prognosis compared to DLBCL as a whole, but not to the same magnitude as true double-hit lymphomas on the basis of gene rearrangements, and do not currently warrant therapy different from typical cases of DLBCL.

virus (HBV) test
patients who w
regimens due t
immunodeficien
measurement
selected patier

PET/CT scans



- DBBHL hastalarının %11'de MYC translokasyonu+
- İzole MYC+'lığı R-CHOP ile tedavide PFS'de değişime sebep olmazken, OS süresini kısaltmaktadır.
- Yüksek dereceli b lenfomaların
 - %60 myc+, bcl2+
 - %20 myc+, bcl6+
 - %20 myc+,bcl6+, bcl2+ (triple hit)
- myc+BCL2+, myc+,Bcl6+, myc+,bcl2+,bcl6+ lenfomaların klinik gidişatı benzerdir, hepsinde PFS ve OS azalmıştır.

FISH testini kimlere isteyelim?

- ESMO(European Society for Medical Oncology)kılavuzları – tüm hastalara
- NCCN- MYC/BCL2 veya BCL6 IHK+ ise
- UK National Institute of Health and Care Excellence- tüm hastalara
- THD Kılavuz: IHK olarak MYC boyanması >%40 ve BCL2 %50-70 düzeylerinde ise floresan in situ hibridizasyon (FISH)
- FISH yaparken, önce MYC bakalım, + ise BCL2/6

DHL / THL Klinik

- Hastalar genellikle,
 - İleri evre (Evre 4, 65%),
 - B-semptomları(44%),
 - LDH > 3 x normalin üst sınırı (33%),
 - Yüksek BK
 - SSS tutulumu(10%),

TEDAVİ

- 5-yıllık OS ve PFS, R-CHOP ile DHL 27% ve 18%
- **“Burkitt-like” approach:**

Burkitt lenfomada, yoğunlaştırılmış tedavinin başarısından sonra, DHL/THL hastalarına da adapte edilmiştir.

- MD Anderson’da, 129 hasta ile yapılan çalışmada, CR, EFS ve OS açısından «**DA-EPOCH-R**» (dose adjusted etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) R-CHOP’a göre üstün bulunmuştur.

İlk Sıra Tedavi

- Kuzey Amerika'da çok merkezli araştırmada, DA-EPOCH-R ile, R-CHOP veya R-CODOX-M/R-IVAC'a göre çok daha iyi tam yanıt
- R-DA-EPOCH, R-HyperCVD, and R-CODOX-M/R-IVAC rejimlerden herhangi birini alan hastalarda PFS, R-CHOP'a göre daha uzun (ortanca PFS 21.6 ay vs.7.8 ay; $P = 0.001$). Bu 3 rejimin birbirine üstünlüğü yok. Ancak OS açısından da bu 3 rejimin R-CHOP'a üstünlüğü saptanmamış. İlk remisyonda transplantasyon OS'da iyileşme sağlamamış.

İlk Sıra Tedavi

- «The UK National Cancer Research Institute», faz 2 çalışma, DBBHL yüksek / yüksek-orta IPI skoru olan hastalara, R-CODOX-M/R-IVAC verilmiş. 3 yıllık PFS %68, 3 yıllık OS %76. DHL hastaları sonuçları tüm kohort ile benzer. Ancak 7 hasta TRM ile kaybedilmiş.
- 394 DHL içeren metaanalizde, DA-EPOCH-R ile progresyon riski daha az olsa da, OS avantajı yok. DA-EPOCH-R ile kabul edilebilir toksisite profili olması nedeniyle, *çoğu merkez DA-EPOCH-R kullanmakta.*
- DA-EPOCH-R, faz 2, çok merkezli araştırmada, MYC+ DBBHL (%45 BCL2 ve/veya BCL6 +). 55.6 aylık izlemde, tüm hastalarda 2 yıllık EFS %71, 2 yıllık OS %76.7. İzole MYC+ ve DHL/THL hastaları arasında fark saptanmamış.
- Sonuç: DA-EPOCH-R tercih edilebilir.

Konsolidasyon?

- 19 ABD merkezinin katılımıyla, 159 hastayla yapılan araştırmada, yoğun ilk sıra tedavi alan (DA-EPOCH-R, R-hyperCVAD, or R-CODOx-M/R-IVAC) hastalarda RFS (relapse free survival) %88 ve OS açısından %90 benzer yanıtlar elde edildi. Bu rejimler RFS açısından R-CHOP'a üstündü ancak OS açısından fark yoktu.
- Yoğun tedavi alan hastalarda Yüksek doz KT+transplantasyon ile konsolidasyon yapmanın faydası yoktu.
- R-CHOP ile indüksiyon alanlarda Yüksek doz KT+transplantasyon ile fayda görüldü ancak bu hasta genel sonuçları yoğun kt alanlarla benzerdi.
- Sonuç; İlk sıra tedavide R-CHOP verilmiş ise konsolidasyon yapılabilir, yoğun kt verilmiş ise gerek yok.

SSS Profilaksisi

- MD Anderson verilerine göre SSS tutulumu 3 yıllık insidansı %13.
- SSS tutulumu, tanı anında veya nükste, kötü prognostik belirteç
- SSS tutulumu olanlarda ortalama sağkalım 6 ay, olmayanlarda 36 ay.
- Metotreksat içeren SSS profilaksisi (IV/IT) kullananlarda ortalama OS 45 ay, kullanmayanlarda 14 ay.
- Sonuç olarak, tüm DHL hastalarında başlangıçta SSS taraması yapılmalıdır, risk değerlendirmesi ve verilen ajanlar değerlendirilerek (SSS penetrasyonu olan KT verildi mi?) profilaksi kararı alınmalıdır.

Evre 1-2 DHL/THL ne yapalım?

- Evre 1-2 142 myc+ hasta, 41'i DHL/THL, R-CHOP vs. yoğun kt (çoğu DA-EPOCH), ve tutulu alan radyoterapisi karşılaştırılmış.
- DHL hastalarında CR %73 iken, myc+ lerde %98 saptanmış.
- Radyoterapi alanlarda CR %92 iken, almayanlarda %75 olarak bulunmuş.
- Ortanca izlem 3.2 yıl, 2 yıllık PFS ve OS tüm kohortta %78 ve %86 iken, DHL'de %72 ve %82.
- PFS ve OS, R-CHOP vs yoğun Kt alanlarda benzer.
- Sonuç: Evre 1-2 hastalarda yoğun olmayan kt tercih edilebilir. [Ancak, ilk prezentasyon genellikle - İleri evre (Evre 4, 65%)]

Relaps/Refrakter DHL

- R/R DHL hastalarında, konvansiyonel yaklaşımlar, farklı kx+konsolidasyon verildiğinde 4 yıllık PFS %0.
- Vaka bazında Allojenik KIT yapılan hastalar var (ancak sınırlı sayıda, reindüksiyona yeterli yanıt olması şartıyla).
- CAR-T cell tedavisiyle fayda gören vakalar mevcut, ancak henüz yeterli veri yok.

Foliküler Lenfomadan Transforme DHL yaklaşım?

- Önceki tedavisinde antrasiklin almamışsa, DA-R-EPOCH
- Önceki tedavisinde antrasiklin almış ise, salvage+ASCT (bir çok çalışmada transforme lenfomalarda ASCT konsolidasyonunun faydası gösterilmiştir.)

Yeni Yaklaşımlar

- HOVON grubu, **R-CHOP+lenalidomid**, DHL hastaları yaşı olduğundan yoğun kt'lerin toksik etkisinden sakınmak amacıyla planlandı. 82 hasta, faz 2, %54 DHL, %11 THL, ortalama yaş 62 (en yaşı 82). 6 kür sonra, %67 CR, 1 yıllık PFS %66, 1 yıllık OS %85. TRM %0.
- Cavalli çalışmasında, **R-CHOP+venetoclax**. 7 hasta, tam yanıt oranı %71 vs kontrol %25.
- **DA-EPOCH-R + venetoclax** sürüyor.

Son Gelişmeler

- Gen ekspresyon profillemeye yöntemlerinin devreye girmesi, yüksek riskli hastalığın belirlenmesinde FISH tanımlamasının ötesine geçilmesi neden olmuştur.
- Geniş DBBHL hastalarının 2 veri setiyle araştırılması sonucunda bir çok DHL hastasının yanında, aynı gen ekspresyonuna sahip **non-double-hit lenfoma** hastalarının varlığı dikkat çekmiştir. Bu hastalarda yüksek riskli fenotip, diğer onkogenik aberasyonlar sonucu gelişmekte, sonuçta DHL ile benzer gen ekspresyon fenotipi ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda DHL benzer şekilde kötü klinik gidişe sahiptir.
- Sonuç: Gen ekspresyon profillemeye teknikleriyle, daha da geniş yüksek riskli hastalık grubu tanımlanabilmektedir. Teknikleri daha basitleştirerek, yüksek riskli non-double hit lenfoma hastaları da kapsayacak yaklaşımlar konusunda çalışmalar sürmektedir.

Sonuç

- Yüksek riskli B lenfoma- DHL/THL moleküler olarak tanımlanmış, R-CHOP'tan yeterli faydayı görmeyen bir lenfoma grubudur.
- Kötü prognostik özelliklerle prezente olurlar.
- Bu hastaları mümkünse erken evrede yakalamalı ve gerekli alternatif tedavileri önermeliyiz.

Sonuç

- Yoğunlaştırılmış KT'nin CR ve PFS üzerinde olumlu etkisi olmakla beraber, OS konusundaki faydaları net değildir, özellikle toksisite profilleri nedeniyle yaşlı hastalarda uygulanabilir görünmemektedirler.
- İleriye yönelik klinik çalışmalar önem verilmesi ve uygun hastaların katılımının sağlanması önemlidir.

Sabrınız için Teşekkürler

