

Periferik T-Hücreli Lenfoma Hastalarının Geriye Dönük Değerlendirmesi: Tek Merkez Gerçek Yaşam Deneyimi

Retrospective Analysis of Peripheral T-Cell Lymphoma Patients: Single Center Real-Life Experience

Merve YÜKSEL¹, Cengiz Kaan DEMİR², Güldane CENGİZ SEVAL¹, Meltem KURT YÜKSEL¹, Pervin TOPÇUOĞLU¹, Önder ARSLAN¹, Taner DEMİRER¹, Selami Koçak TOPRAK¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL), farklı biyolojik özelliklere, klinik davranışlara, prognoza ve sonuçlara sahip, nadir görülen ve agresif seyirli heterojen bir malignite grubudur. Tüm Hodgkin dışı lenfoma vakalarının yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadırlar. Bu çalışmada, sistemik PTHL tanısı almış hastaların klinik ve prognostik özellikleri, sağkalım oranları ve bu faktörlerin sonuçlar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamızda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında son 10 yıl içinde PTHL tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Kohortta, 2014-2024 yılları arasında toplam 52 hasta yer almaktadır. Çalışmaya sistemik PTHL'nin nodal, ektranodal ve lösemik alt tipleri dahil edilmiş, kutanöz T hücreli lenfomalar ise dışlanmıştır.

Bulgular: Hastaların %26.9'u kadın (n= 14), %73.1'i ise erkekti (n= 38). Tanı anındaki ortalama yaş 51.90 ± 17.99 yıl olarak saptandı. En sık gözlenen alt tip %21.2 oranında (n= 11) nodal T-foliküler helper anjiyoimmünoblastik tip, ikinci sıklıkta ise %17.3 oranında (n= 9) PTHL-NOS alt tipi olarak belirlendi. Birinci sıra tedavi sonunda hastaların %67.3 (n= 35)'ü tam yanıt, %3.8 (n= 2)'i kısmi yanıt alırken; %13.5 (n= 7)'inde progresyon saptandı. Tüm hastaların %13.7 (n= 7)'si primer refrakter olarak değerlendirildi, %23.1 (n= 12)'inde ise nüks izlendi. Anaplastik lenfoma kinaz pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma dışlandıktan sonra, konsolidasyon tedavisi amacıyla olog periferik kök hücre nakli (OPKHN) %36 oranında (n= 18) hastaya uygulanmış; nüks veya dirençli hastalıkta ise %15.3 oranında (n= 8) allojenik kök hücre nakli yapılmıştır. Ortalama takip süresi 25.26 ay (1-82 ay) olarak hesaplanmış olup, toplam 52 hastanın %51.9 (n=27)'u hayattayken, %48.1 (n= 25)'i kaybedilmiştir. Tüm hastalar için ortalama genel sağkalım (OS) 43.1 ay (%95 OS: 32.8-53.3) olarak bulunmuş; üç ve beş yıllık toplam OS oranları sırasıyla %42 ve %38 (%95 OS: 14.2-51.7) olarak tespit edilmiştir. Prognoz açısından, progresyonsuz sağkalım (PFS) tüm hastalar için ortalama 18.4 ay, iki yıllık PFS oranı ise %26 olarak hesaplanmıştır. Olog periferik kök hücre nakli ile konsolide edilen hastalarda ortalama OS 48.4 ay iken, bu tedaviyi almayanlarda 32 ay olarak saptanmıştır (p= 0.011). Benzer şekilde, beş yıllık OS oranı OPKHN uygulananlarda %50, uygulanmayanlarda ise %27 bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma, PTHL alt tiplerinin klinik ve prognostik özelliklerine dair tek merkezli gerçek yaşam verilerini sunmaktadır. Periferik T hücreli lenfoma hastalarının büyük bir kısmında, kötü risk profiline sahip, sık nüks eden ve histolojik olarak agresif alt tipler saptanmıştır. Bu hastalar için CHOP kemoterapisi yalnızca sınırlı bir etkinlik göstermekte olup, daha etkili yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Periferik T hücreli lenfoma; olog kök hücre nakli; anaplastik lenfoma kinaz

Makale atfı: Yüksel M, Demir CK, Cengiz Seval G, Kurt Yüksel M, Topçuoğlu P, Arslan Ö ve ark. Periferik T-hücreli lenfoma hastalarının geriye dönük değerlendirilmesi: Tek merkez gerçek yaşam deneyimi. LLM Dergi 2025;9(1):5-13.

Yazışma Adresi

Merve YÜKSEL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş: 27.03.2025 - **Kabul:** 15.04.2025

E-posta: merveyukseldr@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) are a heterogeneous group of rare and aggressive malignancies with distinct biological characteristics, clinical behavior, prognosis and outcome. They account for approximately 10-15% of all non-Hodgkin's lymphoma cases. The aim of this study was to evaluate the clinical and prognostic features, survival rates and the impact of these factors on outcomes in patients with systemic PTHL.

Patients and Methods: The patients who were diagnosed PTCL at Ankara University Faculty of Medicine, Division of Hematology in last 10 years were examined retrospectively. In this cohort there were 52 patients between January 2014 and January 2024. Nodal, extranodal and leukemic types of PTCL were included in the study, while cutaneous T-cell lymphomas were excluded.

Results: Twenty six point nine percent of the patients were female (n= 14) and 73.1% were male (n= 38). The mean age at diagnosis was 51.90 ± 17.99 years. The most common subtype was nodal T-follicular helper angioimmunoblastic type with a rate of 21.2% (n= 11), followed by PTCL-NOS subtype with a rate of 17.3% (n= 9). At the end of first-line treatment, 67.3% (n= 35) of the patients had complete response, 3.8% (n= 2) had partial response and 13.5% (n= 7) had progression. Of all patients, 13.7% (n= 7) were considered primary refractory and 23.1% (n= 12) had recurrence. After exclusion of anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma, autologous peripheral stem cell transplantation (autoSCT) was performed in 36% (n= 18) patients for consolidation treatment, and allogeneic stem cell transplantation was performed in 15.3% (n= 8) patients with recurrent or refractory disease. The median follow-up period was 25.26 months (1-82 months) and 51.9% (n= 27) of the 52 patients were alive, while 48.1% (n= 25) died. The mean overall survival (OS) for all patients was 43.1 months (95% CI: 32.8-53.3), with three and five-year OS rates of 42% and 38% (95% CI: 14.2-51.7), respectively. In terms of prognosis, progression-free survival (PFS) was calculated as a mean of 18.4 months for all patients and the two-year PFS rate was 26%. The median OS was 48.4 months in patients consolidated with autoSCT, compared to 32 months in those who did not receive this treatment (p= 0.011). Similarly, the five-year OS rate was 50% in patients who underwent autoSCT and 27% in those who did not.

Conclusion: This study presents single-center real-life data on the clinical and prognostic characteristics of PTHL subtypes. A large proportion of PTCL patients were found to have histologically aggressive subtypes with a poor risk profile and frequent relapses. For these patients, CHOP chemotherapy shows only limited efficacy and new more effective treatment strategies need to be developed.

Key Words: Peripheral T-cell lymphomas; autologous stem cell transplantation; anaplastic lymphoma kinase

GİRİŞ

Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL), biyolojik özellikleri, klinik davranışları, prognozları ve sonuçları bakımından çeşitlilik gösteren; nadir, agresif ve heterojen bir malignite grubudur (1). Batı ülkelerinde PTHL, agresif lenfomaların yaklaşık %15-20'sini ve tüm Hodgkin dışı lenfomaların %5-10'unu oluşturmaktadır. Asya kıtasında ise bu oran daha yüksektir; lenfomaların yaklaşık %15-20'si PTHL veya NK/T-hücreli lenfoma (NKTHL) olarak sınıflandırılmaktadır (2). Periferik T hücreli lenfomalar, olgun T lenfositlerden kaynaklanır ve alt tiplerinin büyük çoğunluğu, B hücreli lenfomalara kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir (3).

Geleneksel olarak T hücreli lenfomalar (THL), sistemik PTHL'ler ve kutanöz lenfositik infiltrasyonun baskın olduğu kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) olarak sınıflandırılmaktadır. Sistemik PTHL'ler ise primer tutulum bölgelerine göre nodal, ektranodal ve lösemik alt tiplere ayrılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması'nın (DSÖ-HAEM5) 2022 yılındaki beşinci baskısında, nodal PTHL'ler; Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALCL), nodal T-foliküler helper (TFH) hücreli lenfoma ve sınıflandırılmayan periferik T hücreli lenfoma (PTHL-NOS) olarak tanımlanmıştır. Yakın zamanda yayımlanan Olgun Lenfoid Neoplazmaların Uluslararası Konsensüs Sınıflandırması'nda ise, TFH sistemik lenfomalar, TFH lenfoma başlığı altında; tip, foliküler tip ve sınıflandırılmayan tip (NOS) olmak üzere üç alt tipe ayrılmıştır (4,5). Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ayrıca anaplastik lenfoma kinaz

(ALK) pozitif (ALK+) ve ALK negatif (ALK-) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (6). Alt tiplerin coğrafi dağılımına bakıldığında; PTHL-NOS ve ALK- ALCL, Avrupa ve Asya'ya kıyasla Kuzey Amerika'da daha sık görülürken; anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma (AITHL) ve ALK+ ALCL ise Avrupa'da daha yaygın olarak raporlanmıştır (3).

Periferik T hücreli lenfomanın nadir görülmesi, histolojik çeşitliliği ve tanıdaki güçlükler, hastalığın tedavisinde ilerlemelerin yavaş kalmasına neden olmuştur (7). Anaplastik lenfoma kinaz+ ALCL hariç tutulduğunda, tedavi sonuçları genellikle agresif B hücreli lenfomalara kıyasla daha kötüdür. Nodal PTHL'lerin birinci basamak tedavisinde antrasiklin bazlı kombinasyon kemoterapi rejimleri standarttır. Son birkaç on yılda CHOP/CHOEP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon+/etoposid) ve daha yakın zamanda BV-CHP (brentuksimab vedotin, siklofosfamid, doksorubisin ve prednizon) en sık tercih edilen tedavi protokolleri olmuştur. CHOP veya CHOP benzeri rejimlerle elde edilen sonuçlar histolojik alt tipe göre değişiklik göstermekle birlikte, genellikle zayıftır ve hastaların yaklaşık %75'i indüksiyon tedavisine yanıt verememekte veya tedaviye yanıt verse dahi hastalık tekrar etmektedir. Nükslerin büyük kısmı ilk 1-2 yıl içinde gözlemlense de daha geç dönemlerde de nüks gelişebilmektedir (1,7,8). Kombinasyon kemoterapisiyle tedavi edilen, ALK+ ALCL dışındaki PTHL hastalarında beş yıllık genel sağkalım (OS) oranı genellikle %20-30 civarındadır. ECHELON-2 çalışmasına göre, ALCL açısından zengin bir

hasta popülasyonunda, beş yıllık OS oranı CHOP uygulanan hastalarda %61, BV-CHP uygulanan hastalarda ise %70.1 olarak bildirilmiştir (7).

Güncel Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzlarında, ALK+ ALCL dışındaki PTHL alt tipleri için; antrasiklin bazlı indüksiyon kemoterapisinden sonra, ilk tam remisyon döneminde yüksek doz kemoterapi ve otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) ile konsolidasyon tedavisi standart yaklaşım olarak önerilmektedir (9). Nüks eden veya tedaviye dirençli hastalarda genel yanıt oranları genellikle düşüktür. Bu oran, tek ajanlı tedavilerde çoğunlukla %25-30 aralığında kalmakta ve elde edilen yanıt süresi genellikle sadece birkaç ay ile sınırlı olmaktadır (10).

Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen sistemik PTHL hastalarından oluşan kohortta; hastaların klinik ve prognostik özelliklerinin, tedavi yanıtlarının, sağkalım oranlarının ve bu faktörlerin sonuçlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında, son 10 yıl içerisinde 18 yaşından büyük ve sistemik PTHL tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya, 2014-2024 yılları arasında sistemik PTHL tanısı almış ve tedavi edilmiş toplam 52 hasta dahil edilmiştir. Sistemik PTHL'nin nodal, ektranodal ve lösemik alt tipleri çalışmaya alınmış; KTHL ise dahil edilmemiştir. Periferik T hücreli lenfoma alt tiplerinin sınıflandırılmasında, DSÖ-HAEM5 için yayımladığı beşinci baskı esas alınmıştır.

Hastaların doku biyopsileri, klinik ve prognostik özellikleri, aldıkları tedaviler, tedavi yanıtı ve sağkalım analizleri değerlendirilmiştir. Ayrıca sistemik PTHL alt tipleri ve hastaların tanı anındaki demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, tanı tarihi), uygulanan tedavi protokolleri, hastalık evresi, ektranodal tutulum durumu, B semptomlarının varlığı, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve CD30 pozitiflik oranları, tedaviye yanıt durumları, OPKHN ve allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) uygulanıp uygulanmadığı, son kontrol tarihi ve takip süreleri hasta dosyalarından elde edilerek kaydedilmiştir.

Hastaların prognostik risk skorlamaları hesaplanarak kaydedilmiştir. Ayrıca tanı anında; laktat dehidrogenaz, beta-2 mikroglobülin, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, nötrofil ve lenfosit sayısı ile albümin düzeyleri de değerlendirilmiş ve risk hesaplamalarında kullanılmıştır.

Hastalık evrelemesi; yalnızca bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve kemik iliği biyopsisi yapılan hastalar için Cotswolds modifiye Ann-Arbor sınıflandırması, florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ile evreleme yapılan hastalar için ise 2014 Lugano sınıflandırması

esas alınarak gerçekleştirilmiştir. Tedavi yanıtı, tedavi sonunda FDG-PET/BT taramasının kullanılabilirliğine göre; 2007 Revize Yanıt Kriterleri veya 2014 Lugano Sınıflandırma Kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Çalışmanın birincil amacı, lenfoma alt tiplerinin tanısında klinik verilerin rolünü ve verilen tedavilere göre sağkalım sonuçları da dahil olmak üzere klinik korelasyonları belirlemektir. Tedavi sonuçları, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve OS temelinde değerlendirilmiştir. Progresyonsuz sağkalım, ilk tanı tarihinden itibaren hastalık progresyonuna, yanıt sonrası nüks veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Genel sağkalım ise, ilk tanı tarihinden itibaren herhangi bir nedene bağlı ölüm gerçekleşene kadar geçen süreyi ifade etmektedir. Hayatta olan hastalar için takip süresi, son başvuru tarihi esas alınarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 25.0 sürümü kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı veriler, yüzde (%) olarak verildi. Sürekli değişkenler, en az bir grupta normal dağılım göstermediğinden, analizlerde non-parametrik testler tercih edildi. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak verildi. İki grupta grup arasındaki farkın anlamlılığı, sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerden oluşan gruplar arasındaki fark, ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Tüm hesaplamalar iki yönlü olarak yapıldı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sağkalım analizleri, Kaplan-Meier eğrileri kullanılarak belirlendi; hasta grupları arasındaki karşılaştırmalar ise log-rank testi kullanılarak yapıldı.

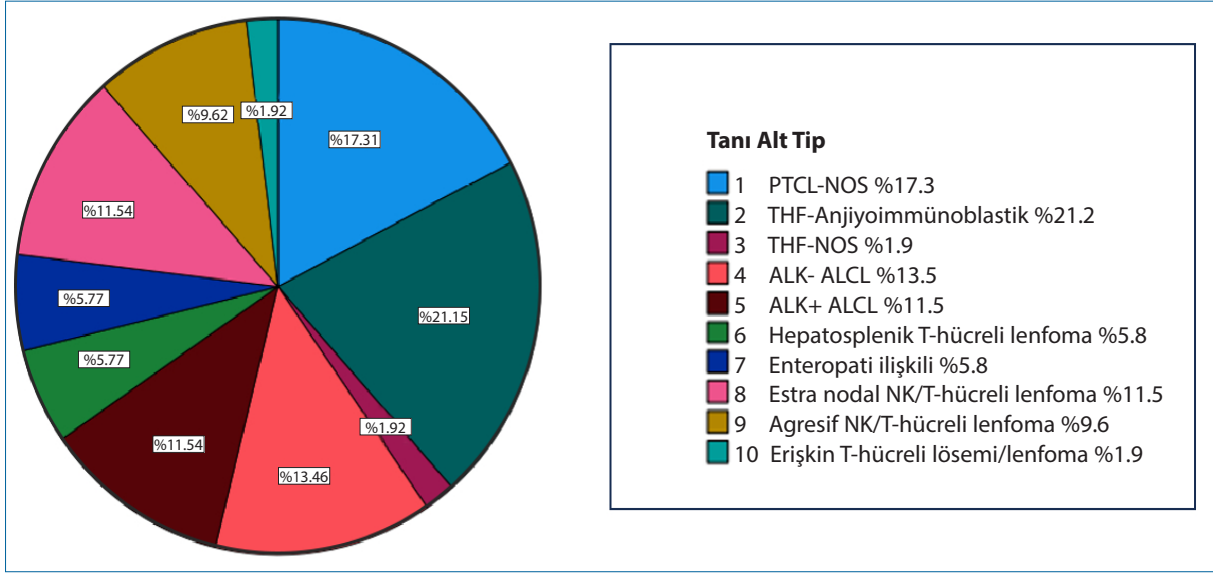
Etik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 11.03.2025 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır (Başvuru no: 2025000218-1 (2025/218), Karar no: İ02-191-25).

BULGULAR

Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Merkezimizde son 10 yılda sistemik PTHL tanısı almış, tedavi edilmiş ve takibi yapılmış toplam 52 hasta mevcuttu. Hastaların %26.9 (n= 14)'ü kadın, %73.1 (n= 38)'i erkekti ve tanı anındaki ortalama yaş 51.90 ± 17.99 yıl olarak belirlendi. En sık rastlanan alt tip, nodal TFH anjiyoimmünoblastik lenfoma olup, tüm olguların %21.2 (n= 11)'isini oluşturdu. İkinci en sık saptanan alt tip ise %17.3 (n= 9) oranıyla PTHL-NOS grubuydu. Diğer önemli alt tipler ise; ALK+ %11.5 (n= 6) ve ALCL- %13.5 (n= 7), hepatosplenik T hücreli lenfoma %5.8 (n= 3), ektranodal NK/T hücreli lenfoma %11.5 (n= 6) ve agresif sitotoksik T/NK hücreli



Şekil 1. Sitemik PTHL alt tiplerinin dağılımı.

lenfoma %9.6 (n= 5) oranında tespit edildi (Şekil 1). Prognozu yansıtan farklı prognostik skorlama sistemleri

kullanılmış, elde edilen sonuçlar düşük, orta ve yüksek risk grupları şeklinde sınıflandırılarak Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların farklı prognostik risk skorlaması

Prognostik Skor	n	%	
IPI*	Düşük	19	39.6
	Düşük-Orta	15	31.3
	Orta-Yüksek	9	19.8
	Yüksek	5	10.4
NCCN-IPI*	Düşük	10	20.8
	Düşük-Orta	16	33.3
	Orta-Yüksek	20	43.8
	Yüksek	1	2.1
PIT ^a	Düşük	10	21.3
	Düşük-Orta	17	36.2
	Orta-Yüksek	16	34
	Yüksek	4	8.5
IPTCLP ^b	Düşük	28	62.2
	Düşük-Orta	14	31.1
	Orta-Yüksek	3	6.7
	Yüksek	0	0
mPIT	Düşük	18	34.7
	Orta	9	17.3
	Yüksek	3	5.8
	Hesaplanamayan	22	42.3
T-hücreli skor	Düşük	5	9.6
	Orta	28	53.9
	Yüksek	7	13.5
	Hesaplanamayan	12	23.1

*Dört hastada IPI ve NCCN-IPI hesaplanamadı. ^bYedi hastanın IPTCLP skoru verisi yok. ^aBeş hastada PIT skoru verisi yok. p= 0.558.

Tablo 2. Hastaların bazal karakteristik ve klinik özellikleri

Özellikler	n (52)	%
Ortalama tanı yaşı (Medyan)	51.5 (18-93)	
Cinsiyet		
Erkek	38	73.1
Kadın	14	26.9
CD30		
Negatif	13	25
Pozitif	28	53.8
Kayıp	11	21.2
EBV		
Negatif	24	46.2
Pozitif	11	21.2
Kayıp	17	32.7
Kİ-67, %		
≥70	18	34.6
<70	14	26.9
LDH		
>Üst sınır	33	67.3
<Üst sınır	16	32.7
Evre		
1-2	15	29.5
3-4	36	70.5
B semptom		
Var	32	61.5
Yok	19	36.5
Beta-2 mikroglobülin		
≥3.5	9	17.3
<3.5	12	57.1
Ekstranodal tutulum		
Yok	17	37
Var	29	63
Kİ tutulumu		
Var	13	25.5
Birinci sıra tedavi		
CHOP	17	32.7
CHOP-14	8	15.4
CHOP/CHOEP+RT	4	7.7
CHOEP	3	5.8
BV-CHP	7	13.5
BV-CHP+krizotinib	1	1.9
SMILE	2	3.8
SMILE+RT	1	1.9
RT	1	1.9
BV/BV+bendamustin	3	5.7
Destek tedavi	1	1.9
Diğer	4	7.7
Tedavi sonu PET yanıtı		
CR	35	67.3
PR	2	3.8
Progress	7	13.5
Kayıp	8	15.4
Refrakter hastalık		
Var	7	13.5
Relaps hastalık		
Var	12	23.1
Var	20	38.5
OPKHN		
Yok	28	53.8
Kayıp	4	7.6

Tablo 2. Hastaların bazal karakteristik ve klinik özellikleri (devamı)

Özellikler		n (52)	%
AHKHN	Yok	40	76.9
	Var	8	15.3
AHKHN sonrası nüks	Var	2	3.8
Sağkalım	Evet	27	51.9
Eksitus	Evet	25	48.1
	Aktif hastalık	6	24
	Enfeksiyon	4	16.6
	Diğer	6	24
	GVHD	1	4
	Bilinmeyen	8	32

CD30: Cluster of differentiation 30, EBV: Epstein-Barr virüs, Ki-67: Antigen Ki-67, LDH: Laktat dehidrogenaz, OPKHN: Ototolog periferik kök hücre nakli, AKHN: Allojenik kök hücre nakli, GVHD: Graft versus host hastalığı.

Tanı anında hastaların %70.5 (n= 36)'i ileri evrede (evre 3-4), %29.5 (n= 15)'i ise erken evrede (evre 1-2) saptanmıştır. Bir hastada görüntüleme verileri eksik olduğundan evreleme yapılamamıştır. Hastaların %65.3 (n= 34)'ünde ektranodal tutulum tespit edilmiş, %32.6 (n= 17)'sında ise ektranodal tutulum izlenmemiştir. On hastada (%19.2) ise <1 ektranodal tutulum saptanmıştır. En sık tutulan ektranodal bölgeler dalak, kemik iliği, gastrointestinal sistem ve akciğer olarak belirlenmiş; santral sinir sistemi tutulumu yalnızca bir hastada (%1.9) gözlenmiştir. Epstein-Barr virüsü test sonuçları incelendiğinde, hastaların %21.2 (n= 11)'si pozitif, %46.2 (n= 24)'si negatif bulunmuş; %32.7 (n= 17)'sinin EBV durumu ise bilinmemektedir. CD30 ekspresyonu, hastaların %53.8 (n= 28)'inde pozitif, %25 (n= 13)'inde negatif olarak saptanmış, %21.1 (n= 11)'inde ise CD30 durumu bilinmemektedir. Hastaların %34.6 (n= 18)'sında Ki-67 proliferasyon indeksi \geq 70 düzeyinde yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi Analizi ve Sağkalım Sonuçları

Birinci basamak tedavide farklı kemoterapi (KT) rejimleri uygulanmış olup, bu rejimler Tablo 2'de gösterilmiştir. Birinci basamak tedaviye yanıt değerlendirmesinde; hastaların %67.3 (n= 35)'ü tam yanıt (TY), %3.8 (n= 2)'i kısmi yanıt (KY) elde etmiş, böylece genel yanıt oranı %71.1 olarak bulunmuştur. Geri kalan hastaların %13.5 (n= 7)'inde progresyon saptanırken, %15.4 (n= 8)'ünde tedavi sonu görüntüleme verisi bulunamadığı için yanıt değerlendirmesi yapılamamıştır. Ektranodal NK/T hücreli lenfomalı hastalardan %12'sini oluşturan altı hastada; lokalize evrede olanlara yalnızca radyoterapi (RT), diğer hastalara ise SMILE veya SMILE+RT kombinasyonları uygulanmıştır.

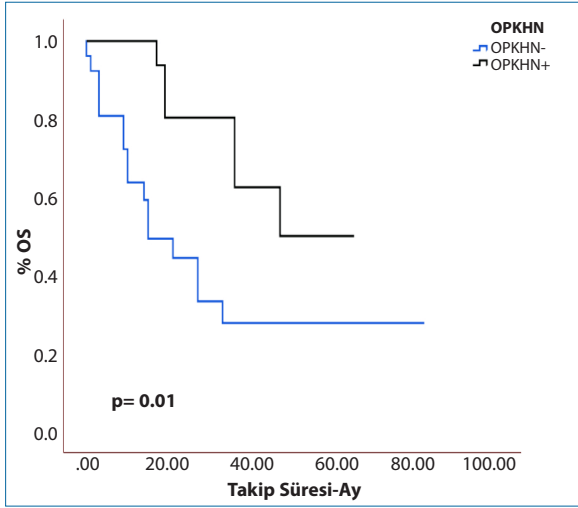
Toplam 15 hasta (%28) ikinci basamak tedavi almış olup, en sık tercih edilen rejimler GDP ve CHOEP olmuştur. Ayrıca, birer hastada romidepsin ve belinostat kullanıldı. Üçüncü basamak tedavi uygulanan %11.5 (n= 6)'lik hasta grubunda ise GDP, vorinostat, brentuksimab vedotin+ben-

damustin (BV+bendamustin) ve pralatreksate gibi tedaviler kullanılmıştır. Dördüncü ve beşinci basamak tedavi alan bir hastada ise sırasıyla romidepsin ve pralatreksate uygulandı. Tüm hastalar arasında %13.7 (n= 7)'sinde primer refrakter, %23.1 (n= 12)'inde nüks izlendi. Anaplastik lenfoma kinaz pozitif ALCL dışındaki hastalarda, konsolidasyon tedavisi olarak %38 (n= 20)'ine OPKHN uygulandı. Nüks veya dirençli hastalık gösteren %15,3'lük (n=8) hasta grubuna ise AHKHN yapıldı. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası iki hastada nüks saptanmış; bu hastalardan biri pralatreksat tedavisi alırken, diğeri ise tedavi alamadan hayatını kaybetti.

Çalışmada ortalama takip süresi 25.26 ay (1-82 ay) olarak belirlenmiş; toplam 52 hastanın %51.9 (n= 27)'u halen hayattayken, %48.1 (n= 25)'i hayatını kaybetti. Hayatını kaybeden hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde; %24 (n= 6)'ü hastalık progresyonu, %16.6 (n= 4)'sı enfeksiyon/sepsis, bir hasta AHKHN sonrası gelişen akut graft-versus-host hastalığı, %24 (n= 6)'ü hastalık dışı nedenler (kalp yetmezliği, solunum yetmezliği) olarak belirlenmiş; %32 (n= 8)'sinin ölüm nedeni ise tespit edilemedi. Tüm hasta grubunda ortalama OS süresi 43.1 ay olarak hesaplanmış; üç yıllık ve beş yıllık toplam OS oranları sırasıyla %42 ve %38 bulunmuştur. Ortalama PFS süresi 18.4 ay, iki yıllık PFS oranı ise %26 olarak saptandı. Sistemik PTHL hastalarında, ALK+ ALCL dışı grupta OPKHN ile konsolidasyon sağkalım üzerine belirgin etki göstermiştir. Çalışmada, OPKHN uygulanan hastalarda ortalama OS 48.4 ay iken, OPKHN yapılmayanlarda bu süre 32 ay olarak bulundu (p= 0.011). Aynı şekilde, OPKHN uygulanan hastalarda beş yıllık toplam OS %50 iken, OPKHN yapılmayan hastalarda %27 olarak belirlenmiştir (Şekil 2).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, merkezimizde son 10 yılda sistemik PTHL tanısı alan hastaların klinik ve prognostik özellikleri, aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları, sağkalım oranları ve bu faktörlerin sonuçlar üzerindeki etkileri retrospektif olarak



Şekil 2. OPKHN yapılan ve yapılmayanlarda OS oranı karşılaştırması.

değerlendirildi. Hastalık alt tiplerinin dağılımı, EBV ve CD30 pozitiflik oranları, birinci basamak ve relaps sonrası uygulanan tedavi rejimleri, bu tedavilere yanıt oranları ve sağkalım verileri detaylı olarak analiz edildi. Çalışmamızda, PTHL'nin erkek cinsiyette daha sık görüldüğü (%73) (2.7:1 oranında) ve ortalama tanı yaşının 51.9 ± 17.99 olduğu saptandı. Bu bulgular, daha önce yayımlanan tek ve çok merkezli çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (2,11,12).

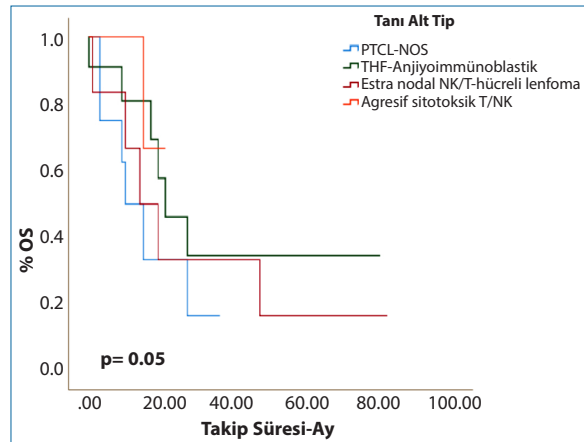
Uluslararası Periferik T ve NK/T Hücreli Lenfoma Çalışma Grubu, PTHL-NOS alt tipinin Avrupa'da en sık, anji-immünoblastik tipin ise ikinci sıklıkta görüldüğünü bildirmiştir (2). Türkiye'de M. Özalak ve arkadaşlarının, ayrıca 2002 yılında J. Pellatt ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli çalışmalarda da PTHL-NOS en sık izlenen alt tip olarak raporlanmıştır (12,13). Çalışmamızda ise, Almanya'da Malte Roerden ve arkadaşlarının 2019'da yayımladığı tek merkez verileriyle benzer şekilde, en sık görülen alt tipin nodal TFH-anji-immünoblastik tip (%21.2; n= 11), ikinci sıklıkta ise PTHL-NOS (%17.3; n= 9) olduğu belirlendi (14).

Literatürde bildirildiği gibi, hastalarımızın büyük bir çoğunluğu tanı anında ileri evredeydi (%70.5; Ann-Arbor evre 3-4) (11-13,15). Periferik T hücreli lenfomalar, genellikle antrasiklin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmekte olup, bu tedavilere yanıt oranları düşüktür. Savage ve arkadaşları, antrasiklin bazlı tedaviyle genel yanıt oranını PTHL için %73, üç yıllık PFS ve OS oranlarını sırasıyla %32 ve %52 olarak bildirmiştir (12). İsviçre'de Fredrik Ellin ve arkadaşlarının verilerine göre, antrasiklin alan hastalarda genel yanıt oranı %70 olarak bulunmuştur (8). Savage ve arkadaşlarının tek merkezli çalışmada, PTHL-NOS için TY oranı %64, beş yıllık OS oranı ise %35 olarak raporlanmıştır. Anaplastik lenfoma kinaz pozitif ALCL grubunda beş yıllık OS %58 iken, ALK-grubunda bu oran %34'tür. Anji-immünoblastik tip için genel yanıt oranı %70, beş yıllık OS oranı ise %36'dır (16).

Çalışmamızda birinci sıra tedavi sonrası TY oranı %67.3 (n= 35), KY oranı %3.8 (n= 2) olup, genel yanıt oranı %71.1 olarak saptandı. Bu sonuçlar literatürdeki verilerle büyük oranda uyumludur. Tüm hasta grubunda ortalama OS 43.1 ay, üç yıllık ve beş yıllık OS oranları sırasıyla %42 ve %38; PFS ise ortalama 18.4 ay, iki yıllık PFS oranı %26 olarak hesaplandı. Periferik T hücreli lenfoma-NOS alt tipinde iki yıllık OS %33, AİTHL'de beş yıllık OS %34 ve NK/T hücreli lenfomada üç yıllık OS %33 olarak bulunmuştur (p= 0.05) (Şekil 3). Genel sağkalım verilerimiz literatürle uyumlu iken, PFS oranlarımız kısmen daha düşük bulunmuştur.

Kohortumuzdaki ALK+ ALCL hastalarının tamamında birinci basamak tedavi sonrası TY elde edilmiş, yalnızca bir hastada nüks izlenmiştir ve tüm hastalar izlemde halen hayattadır. Ortalama OS ve PFS süreleri, takip süresinin henüz kısa olması nedeniyle 24 ay ve üzeri OS ve PFS hesaplanamamıştır. Anaplastik lenfoma kinaz negatif ALCL tanılı yedi hastadan ikisi primer refrakter olup, her iki hasta da kaybedilmiştir.

Periferik T hücreli lenfoma hastalarında, geleneksel KT'ye rağmen kötü prognoz, alternatif tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Son yıllarda yeni ajanlar değerlendirilmiş olsa da Dueck ve arkadaşları, Fanale ve arkadaşları, Horwitz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar yüksek doz KT'ye takiben OPKHN'nin hala PTHL'de tedavinin yoğunlaştırılmasının temelini oluşturduğunu göstermiştir (17-19). Reimer ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %66'sına OPKHN uygulanmış, 55 hastanın tamamı nakilden sonra yanıtlarını korumuş ve üç yıllık OS ve PFS oranları sırasıyla %48 ve %36 olarak bildirilmiştir (20). Diğer bir çalışmada, yüksek doz tedavi ve OPKHN sonrasında CHOEP rejiminin, ALK+ PTHL hastalarında beş yıllık PFS ve OS oranlarını sırasıyla %44 ve %51'e etkili olduğu bildirilmiştir (21). Özalak ve arkadaşlarının çalışmasında da, konsolidatif OPKHN uygulanan hastalarda OS oranının, uygulanmayanlara göre anlamlı olarak



Şekil 3. PTHL alt tiplerinde OS karşılaştırması.

daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%75'e karşı %41) (12). Benzer şekilde çalışmamızda da OPKHN ile konsolide edilen hastalarda ortalama OS 48.4 ay, OPKHN uygulanmayan hastalarda ise 32 ay olarak saptandı (p= 0.011). Ayrıca, beş yıllık OS oranı konsolide edilenlerde %50 ile yapılmayanlara göre %27 daha uzundur.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları; retrospektif tasarıma sahip olması, tek merkez verilerinden oluşması ve hasta sayısının görece az olmasıdır. Retrospektif veri toplama nedeniyle bazı verilere ulaşılamamıştır. Periferik T hücreli lenfoma, B hücreli lenfomalara kıyasla daha nadir görülen ve daha agresif seyirli bir hastalık grubudur. Çalışmamız, bu hasta grubunun klinik ve prognostik özellikleri ile sağkalım sonuçlarını değerlendiren önemli bir tek merkez deneyimidir.

Sonuç olarak; bu çalışma, PTHL'lere ilişkin alt tiplerin klinik ve prognostik özelliklerini gerçek yaşam verileri ışığında ortaya koymaktadır. Bu hastalığın daha önce bildirilen zayıf prognozunu, ALK+ ALCL alt tipi hariç olmak üzere bizde çalışmamızda gösterdik. Yüksek doz KT sonrası OPKHN, indüksiyon tedavisini takiben sağkalımı arttırmak amacıyla standart bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. T hücreli lenfoma tedavisi halen zorluğunu korumaktadır ve PTHL hastalarının etkin tedavisi için yeni etki mekanizmalarına sahip ilaçlar değerlendirilmelidir. Bunları daha iyi tanımlamak için yeni moleküler genetik belirteçler ve prognostik modeller geliştirilmesi, klinik araştırmacıların gelişmiş tedaviler tasarlamalarına da yardımcı olacaktır. Sonuçların daha geniş ölçekte doğru değerlendirmeler için daha fazla hasta sayısı ile çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 11.03.2025, Karar no: İÖ2-191-25).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: MY, SKT; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: MY, SKT, ÖA, PT, MKY, GCS; Verilerin toplanması: MY, CKD; Makalenin yazımı: MY; Onaylama: MY, SKT, ÖA, GCS, PT, TD, MKY.

KAYNAKLAR

1. Macapagal SC, Bennani NN. Nodal peripheral T-cell lymphoma: Chemotherapy-free management, are we there yet? *Blood Reviews* 2023;60:101071. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101071>
2. Project IT-CL. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26(25):4124-30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4558>
3. Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, Gascoyne RD, Rosen ST, Tobinai K. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011;117(25):6756-67. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-231548>
4. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: A report from the clinical advisory committee. *Blood* 2022;140(11):1229-53. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBD, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720-48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
6. Wudhikarn K, Bennani NN. How to sequence therapies in peripheral T cell lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2021;22(9):74. <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00873-w>
7. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2022;33(3):288-98. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.002>
8. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: A study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 2014;124(10):1570-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-573089>
9. Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Brammer J, et al. T-cell lymphomas, version 2.2022. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(3):285-308. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0015>
10. Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012;30(6):631-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4223>
11. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117(12):3402-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-310342>
12. Ozbalak M, Mastanzade M, Ozluk O, Tiryaki T, Hindilerden I, Yenerel M, et al. Retrospective Analysis of Peripheral T-Cell Lymphoma Patients: Single Center'Real-Life'Experience. *Med J Bakirkoy* 2020;16(4):392-8. <https://doi.org/10.5222/BMJ.2020.28290>
13. Pellatt J, Sweetenham J, Pickering R, Brown L, Wilkins B. A single-centre study of treatment outcomes and survival in 120 patients with peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2002;81:267-72. <https://doi.org/10.1007/s00277-002-0450-y>

14. Roerden M, Walz JS, Müller MR, Sökler M, Federmann B, Kanz L, et al. The role of autologous stem cell transplantation in peripheral T cell lymphoma: A long-term follow-up single-center experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145:2595-604. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02999-9>
15. Samuel S, Hennessy B, Bannaga A, Kumar S, Griffin M, Nur M, et al. Peripheral T cell lymphoma (Ptcl) and treatment out-come single centre retrospective study. *Hematological Oncology* 2023;41(52):761-2. https://doi.org/10.1002/hon.3165_607
16. Savage K, Chhanabhai M, Gascoyne R, Connors J. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004;15(10):1467-75. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh392>
17. Dueck G, Chua N, Prasad A, Finch D, Stewart D, White D, et al. Interim report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide for T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010;116(19):4541-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.25377>
18. Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, Bartlett NL, Advani RH, Pro B, et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: Results of a phase I study. *J Clin Oncol* 2014;32(28):3137-43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.2456>
19. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014;123(20):3095-100. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-542142>
20. D'Errico S, Niballi S, Bonuccelli D. Fatal cardiac perforation and pulmonary embolism of leaked cement after percutaneous vertebroplasty. *J Forensic Leg Med* 2019;63:48-51. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2019.03.004>
21. Hsieh MK, Kao FC, Chiu PY, Chen LH, Yu CW, Niu CC, et al. Risk factors of neurological deficit and pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty. *J Orthop Surg Res* 2019;14:1-8. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1459-4>