

# Periferik T Hücreli Lenfomalar

Meltem AYLI

Ufuk Üniversitesi Hematoloji Kliniği, Ankara

**T** hücreli Hodgkin dışı lenfomalar batı ülkelerinde tüm lenfomaların yaklaşık %10-15'ini oluşturan, fakat Asya'da daha sık görülen, farklı morfolojik, immünofenotipik ve klinik özelliklere sahip bir grup heterojen neoplazmlardır. WHO sınıflaması ile T hücreli lenfomalar köken aldıkları hücre tipine göre önce 2 ana gruba ayrılırlar. 1. grupta yer alan, timik orjinli genellikle TdT pozitif olan, erken T hücre dizinlerine ait belirteçler taşıyan prekürsör T hücreli lenfomalar (T hücreli lenfoblastik lösemi/ lenfoma olarak adlandırılırlar) 2. grupta yer alan posttimik, antijenle aktive olan, matür T hücrelerinden köken alan periferik T hücreli lenfomalar (PTHL). Matur T hücreleri ile NK hücreleri arasındaki benzer fenotipik ve fonksiyonel özellikler nedeniyle bu iki hücre tipinden köken alan neoplazmlar WHO sınıflamasında birlikte yer almışlardır. Bu sınıflama ile PTH ve NK hücreli lenfomaların klinik özellikleri göz önüne alınarak geniş bir alt grup tanımlaması sağlanmış ve 3 genel grup oluşturulmuştur: 1. Lösemik/ yaygın tip. 2. Nodal tip 3. Ekstranodal tip. Buna göre PTH'lar WHO sınıflamasında tablo-1 de görüldüğü şekilde yer almaktadırlar.

## LÖSEMİK/YAYGIN TİP PTHL'LAR

Oldukça nadir görülen bu hastalıklarda tanı sadece sitoloji ile değil, sitoloji+immünofenotipik özelliklerin yardımı ile konabilir. Farklı klinik özellikler gösteren bu patolojiler:

### *T- hücreli prolenfositik lösemi*

Periferik kanda blastik hücrelerin yanı sıra 14q32 de sıklıkla saptanan sitogenetik anomali bu nadir görülen hastalık için olağan verilerdir. Histolojik olarak kemik iliğinde diffüz interstisiyel infiltrasyonun yanı sıra dalakta da tutulum vardır.

Olguların %75'inde beyaz küre sayısı 100.000'in üzerinde iken cilt veya mukoza tutulumu %27, lenfadenopati %53, hepatomegali %40, splenomegali %73 olguda bildirilmiştir. Histopatolojide küçük- orta çaplı, koyu bazofilik, agranüler stoplazmalı, belirgin nükleoları olan nükleus yapısına sahip blastik hücreler kemik iliği, dalak, lenf nodlarının parakortikal alanları ve cildi infiltrate etmişlerdir. İmmünohistokimyasal çalışmalar ile CD2, CD3, CD5, CD7, CD4 pozitif, TdT ve CD1a negatiftir. T hücre reseptörlerini de etkileyen 14. kromozom anomalileri yaklaşık % 75 olguda saptanabilmektedir.

### *T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi*

Periferik kanda büyük granüllü lenfositlerin 6 aydan uzun bir süre altta yatan başka bir sebep olmaksızın artışı ile karakterizedir. Görülme sıklığı

**Tablo 1. Periferik T-Hücreli Lenfomalar**

• <b>Lösemik/yaygın tip PTHL'lar:</b>
T-hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
NK-hücreli lösemi
Erişkin T-hücreli lenfoma/lösemi (HTLV-1 ilişkili)
• <b>Nodal tip PTHL'lar:</b>
Periferik T-hücreli lenfoma-spesifiye edilemeyen
Anjioimmünoblastik T-hücreli lenfoma
Anaplastik büyük hücreli lenfoma ALK+
Anaplastik büyük hücreli lenfoma ALK-
• <b>Ekstranodal tip PTHL'lar:</b>
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma-nazal tip
Enteropati tip T-hücreli lenfoma
Hepatosplenik T-hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T-hücreli lenfoma
Mycosis Fungoides
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Kutanöz y6 T- hücreli lenfoma

ortalama 50-60 yaş civarında artış gösterip, erkek ve kadınlarda eşit orandadır. Periferik lenfositoz, anemi ,nötropeni ve buna bağlı tekrarlayıcı enfeksiyonlar, splenomegali ve otoimmün hastalıklar (romatoid artrit vb.) sıklığıdır. Periferik kanda , kemik iliğinde ve dalakta, azurofilik granüller içeren, koyu mavi stoplazmalı, kromatin ağı kaba , düzensiz şekilli ve belirsiz nükleolusları olan nükleus yapısına sahip hücresel infiltrasyon dikkati çeker. İmmünohistokimya ile CD2, CD3,CD8, TIA-1 bazen CD 16 ve CD 57 pozitifdir. CD 4, CD5, CD7, CD 25 negatifdir. Moleküler çalışmalar ile T hücre reorganizasyonu ( $\alpha\beta$  genellikle  $\gamma\delta$  'dan daha sıklığıdır.) saptanabilir. Hastalığın seyri oldukça indolendir.

### **NK-hücreli lösemi**

Sitolojik, fenotipik ve genotipik olarak monomorfik NK hücrelerinden kaynaklanan oldukça nadir görülen ve çok agresif seyirli bir formdur. Klinik olarak lösemik tablonun yanı sıra cilt, gastrointestinal sistem gibi ekstranodal tutulum sıklığıdır. Ciddi sitopeniler, B semptomları, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi, hemofagositik sendrom ortaya çıkabilir. EBV ile birlikteliği sık olup , periferik kan yaymalarında bol miktarda azurofilik granüller içeren geniş stoplazmalı büyük hücreler mevcuttur. İmmünohistokimyasal olarak bu hücreler CD2,CD16, CD56, TIA-1 pozitiflerdir, CD3 ve CD4 negatifdir. Moleküler olarak TCR reorganizasyonu yoktur. EBV mikropartikülleri saptanabilir.

### **Erişkin T-hücreli lenfoma/lösemi (HTLV-1 ilişkili)**

HTLV-1 virusunun endemik olduğu Japonya, Batı Afrika, Güney Amerika ve Karayip'lerde görülür. Virusun 20-40 yıl arası latent bir periodu takiben lenfoma patogeneğinde rol oynadığı bildirilmektedir. HTLV-1+ hastaların %1-5'inde lenfoma gelişimi söz konusudur. Klinik olarak hastalığın akut, kronik, sinsi ve lenfomatöz alt tipleri belirlenmiştir. Akut tip hepatosplenomegali, yaygın lenfadenopati, kemik iliği infiltrasyonu, cilt lezyonları, yüksek beyaz küre sayısı , lenfositoz ve hiperkalsemi ile seyreden, ortalama yaşam süresinin yoğun kemoterapi ile dahi 1 yıldan daha az olduğu agresif bir formdur. Kronik tip artmış beyaz küre sayısı, hafif lenfadenopati veya hepatosplenomegalinin saptandığı yavaş gidişli bir formdur. Lenfomatöz tip belirgin lenf bezi büyümesi olmasına karşılık periferik kan bulgularının buna eşlik etmediği bir formdur. Sinsi alt tip ise periferik kanda az sayıda malign hücrenin saptandığı, hafif lenfadenopati, hepatosplenomegali veya kemik

iliği tutulumunun eşlik ettiği, cilt tutulumu da olabilen yavaş seyirli ve az görülen bir tiptir. Kronik ve sinsi formların akut forma dönüşme olasılıkları vardır. Morfolojik görünüm de klinik ile paralel şekilde heterojendir. En belirgin özellik multilobe, yoğun kromatin ağına sahip, büyük nükleuslu, Reed-Stenberg hücreleri ile karışabilen ( Flower-cell) pleomorfik tümör hücreleridir. Bu hücreler CD2, CD3, CD4, CD5, CD25 , nadiren CD30 pozitif iken CD7, CD8 ve ALK negatiflerdir. Moleküler çalışmalar ile tümör hücrelerinde HTLV-1 virus partikülleri ve klonal TCR reorganizasyonu gösterilebilir. Prognoz genellikle kötüdür, ancak kronik ve akut formların ayırılması gereklidir. Tedavide tek başına kombine kemoterapi ile başarı elde etme olasılığı çok azdır, tedaviye anti-retroviral tedavi ve mümkünse allojenik kök hücre transplantasyonu eklenmesi başarı oranlarını artırabilir.

### **NODAL TİP PERİFERİK T/NK HÜCRELİ LENFOMALAR**

Periferik T hücreli lenfomaların en sık görülen tipleri nodal PTHL'lardır. Bunlar:

#### **Periferik T-hücreli lenfoma-spesifiye edilemeyen (PTCL-NOS)**

PTHL'ların yaklaşık % 30-40 kadarı özgün klinik, biyolojik, ve sitogenetik özellikler taşımamaları ve morfolojik olarak karakteristik bulgular içermeyen histopatolojileri nedeniyle "spesifik olmayan" grupta sınıflandırılırlar. PTCL-NOS olguları genellikle ileri yaşlarda ( 6. dekat) ve ileri evrelerde ( olguların % 65'i evre IV'de ) tanı alan, klinik olarak agresif seyirli, genellikle nodal, bazen de ekstranodal tutulum ( karaciğer, GİS, cilt, kemik iliği vb.) ile başvuran olgulardır. B semptomları, kaşıntı, eozinofili, hemofagositik sendrom ve yaygın lenfadenopati görülmesi sıklığıdır. Morfolojik olarak Reed- Sternberg hücrelerine benzeyen ve CD 30+ olan, küçük, orta veya büyük çaplı, pleomorfik malign hücreler inflamatuvar bir zeminde yer almışlardır. Vaskularizasyonda ve eozinofillerde artış sıklığıdır. Lenfoepiteloid ( Lennert ) ve T zone lenfoma alt tipleri tanımlanmıştır. Tanı morfolojiye immünohistokimyasal çalışmaların eklenmesiyle konulur. Çoğu olgu matür T lenfosit fenotipini gösterir CD2, C3, CD5, CD4+ iken CD7 kaybı sıklığıdır. Lenfoepiteloid tipte CD8+ dir. Son dönemlerde PTCLUS olgularını immünojenetik özelliklerine göre ( CD4 veya CD8 + olma özelliği, Th1 yada Th2 fonksiyonları vb.. ) sınıflandıma eğilimi oluşmuştur. Ancak bu çabalar henüz klinik olarak anlamlı gruplar oluşturacak sayılara ulaşma-

mıştır. Sitogenetik olarak tanımlanmış kompleks karyotip anomalilerinin sıklığına karşın tanımlanmış özgün bir anomali yoktur. Hastalarda standart kemoterapi protokolleri ile remisyona elde etme olasılığı yüksek olmasına karşın relaps sıklığı da fazladır. 5 yıllık ortalama yaşam süresi % 20-30 olarak verilmektedir.

### **Anji-immünoblastik T-hücreli lenfoma (AITL)**

T/NK hücreli lenfomalar içinde sık görülen bir grup olan AITL'ler batı ülkelerinde görülen lenfomaların yaklaşık %25-30'unu oluştururlar. 60 yaş civarında görülme sıklığı artar, kadın/erkek oranları aynıdır ve yaygın periferik lenfadenopatiler, ateş, kilo kaybı ile sistemik bir hastalık şeklinde ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık yarısında cilt döküntüleri, artraljiler vardır. Laboratuvar tetkiklerinde poliklonal hipergamaglobulinemi, coombs+ hemolitik anemi bulguları ile sık karşılaşılır. Hastalarda aynı zamanda dalak, kemik iliği, karaciğer, akciğer ve cilt gibi ektranodal tutulum alanları da olabilir. Tanı konulduğunda olguların % 80'inden fazlası evre III veya IV'dedir. Hastalığın seyri kişiden kişiye değişebilir ve bazı olgularda arada spontan remisyonlar görülebilir, genel olarak prognoz kötüdür ve ortalama yaşam süresi 3 yıldır. Ancak hastalık her zaman ölümcül olmayıp %30 kadar olgunun uzun yaşam süresine sahip olduğu bildirilmektedir. Histopatolojik olarak hakim olan hücre tipi orta çaplı, belirgin stoplazmalı neoplastik T hücreleri ile birlikte küçük lenfositler, histiositler veya epiteloid hücreler ile eozinofiller, immünoblastlar ve plazma hücreleridir. Belirgin damar tutulumu yanı sıra dendritik hücrelerin perivasküler infiltrasyonu vardır. EBV ile enfekte büyük B hücrelerinin varlığı Hodgkin hastalığının Reed-Sternberg hücreleri zannedilmesine neden olabilir. Hücre içeriğine göre morfolojik olarak farklı tipleri tanımlanmıştır. AITL'larda neoplastik hücreler matur  $\alpha\beta$  CD4+ CD8- T hücreleridir. Son yapılan bazı moleküler gen ekspresyon çalışmaları AITL'lerin lenf bezlerinin reaktif germinal merkezlerinde normalde bulunan CD4+ T hücrelerinin folliküler helper T hücreleri olarak anılan (TFH) özel alt gruplarından köken aldığını ortaya koymuştur. Normal TFH hücreleri CD4+/CD57+/CXCR5+/CCR7- immünotipine sahip olup folliküler B hücrelerinin farklılaşması için gerekli olan Activation-induced cytidine deaminase (AID) eksprese ederler. AITL olgularının büyük çoğunluğunda ayrıca BCL6 ve CD10 + lığı saptanmaktadır. Bu iki belirteç normalde germinal merkez B hücreleri ve folliküler dağılım gösteren normal T hücrelerinin bir kısmında vardır. AITL olgularının

yaklaşık % 90'ında kromozomal anomaliler saptanmıştır. En sık saptananlar trisomi 3, 5, 21, X artışı ve 6q kaybıdır. AITL olgularının çoğunluğunda ayrıca EBV ile enfekte B hücrelerinin yanı sıra olguların yaklaşık yarısında PCR ile HHV6 ve daha nadiren HHV8 gösterilmiştir ve hastalığın seyri esnasında EBV ile ilişkili B hücreli lenfoproliferatif neoplazmlara dönüşme potansiyeli tanımlanmıştır.

### **Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALCL)**

Tüm PTHL'ların yaklaşık %12'sini oluşturan bu form çocuklardaki lenfomaların ortalama %10-20'sini, erişkin lenfomaların ise % 3 kadarını oluştururlar. Ki-1 (CD30) lenfoma olarak adlandırılan ALCL'ler T hücre kökenli, büyük, anaplastik hücreler veya daha az sıklıkla T-hücre antijenleri taşımayan (null-lineage) hücrelerden kaynaklanırlar. WHO sınıflamasında sistemik ALCL farklı patoloji ve klinik davranışı ile primer kutanöz ALCL olgularından ayrı bir grup olarak yer almaktadır. Sistemik ALCL hastaları genellikle büyük lenfadenopatiler ile başvurmasına rağmen ektranodal cilt, kemik, kemik iliği, GIS, yumuşak doku, tutulumları da sıktır. Özellikle ateş gibi sistemik bulgular sıktır, hastaların yarısından fazlası başvuru anında ileri devrededirler. (evre III, IV). Sistemik ALCL olgularının %55-85'inde prognozu ve tedaviye yanıt oranlarını pozitif yönde etkileyen anaplastik lenfoma kinaz (ALK) olarak adlandırılan kimerik bir protein eksprese edilir. ALK negatif ALCL olgularında prognoz ALK pozitif olanlara göre daha kötü seyretmektedir. Ve 2008 WHO sınıflamasında ALCL olguları ALK + ve ALK- olmak üzere 2 farklı antite olarak tanımlanmışlardır.

### **ALK pozitif ALCL**

Kromozom 2p23 lokusunda yer alan ALK geninde oluşan genetik değişim ile karakterize olan bu lenfoma grubunda tanımlanmış, değişen sıklıkta karşılaşılan farklı mutasyonlar ve farklı füzyon proteinleri vardır. Oluşan tüm füzyon proteinleri ALK trozin kinaz aktivasyonuna sebep olurlar. ALK pozitif ALCL olguları genellikle pediatrik yaş grubunda veya 30 yaş civarında, performansı iyi, LDH düzeyleri yüksek ve IPI skorları ALK negatif gruba oranla daha düşük olan gruptur.

### **ALK negatif ALCL**

Morfolojik ve immünotipik özellikleri ALK negatifliği dışında ALK pozitif ALCL olgularından ayırt edilemez. ALK - ALCL olguları daha ileri yaşlarda olup ektranodal tutulum daha azdır. ALK+

olgulara göre prognozları daha kötü ancak PTCL-NOS olgulara göre daha iyidir.

### **EKSTRANODAL TİP PERİFERİK T/NK HÜCRELİ LENFOMALAR**

Özellikle Asya kıtasında sık görülen nazal tip NK/T hücreli lenfoma dışındaki ekstrapnodal lenfomalar nadir görülen lenfomalardır. Ekstrapnodal NK/T lenfoma olgularının hemen hemen tamamında EBV genomu pozitifdir ve klonaldır, bu diğer lenfomalar ile ayırıcı tanıda önemlidir. WHO sınıflamasında köken aldıkları doku ve hücre, klinik özellikleri, taşıdıkları antijenler gibi parametreler göz önüne alınarak farklı gruplar tanımlanmıştır:

#### ***Ekstrapnodal NK/T hücreli lenfoma-nazal tip***

ABD ve Avrupa'da nadir görülen bu tip Güney Amerika ve Asya'da, erişkin yaş gruplarında ve erkeklerde daha sıktır. Genellikle burun bölgesini, paranazal sinüsleri, damak, yüzün orta hat yapılarını daha seyrek olarak deri, testis, GİS, ve yumuşak dokuları tutabilir. Agresif seyirli ve yüksek mortalite oranları olan bu tipte bazı olgularda hemofagositik sendromla karşılaşılır. Patogenezi EBV enfeksiyonu önemli rol oynamaktadır. Neoplastik hücreler sıklıkla damar duvarı invazyonu ve harabiyeti oluşturan küçük, orta çaplı, pleomorfik yapıda, sık mitoz ve apoptoz gösteren hücrelerdir. Tümöral doku ve çevresindeki normal dokuda yaygın nekroz alanları vardır. Olguların % 80 kadarı NK fenotipi gösterir. CD2, CD45RO, CD43, CD54 pozitif TCR αβ ve TCR γδ negatifdir. CD4, CD5, CD8, CD16, CD57 genellikle negatiftir. Sitotoksik proteinler TIA-1, perforin, granzim B eksprese edilir. Sitogenetik çalışmalar 6q anomalilerini göstermiştir.

#### ***Enteropati tip T-hücreli lenfoma (ETL)***

Tüm NHL olgularının %1'inden azını oluşturan nadir görülen bir tiptir. Çölyak hastalığı zemininde gelişen bu lenfoma Avrupalılarda ve Avrupa kökenli Amerikalılarda, erişkin yaş gruplarında ve erkeklerde sık görülmektedir. Genellikle Jejunum daha az sıklıkla ileumu tutan ETL'lar tüm intestinal lenfomalar içinde prognozu en kötü olan lenfomalardır. Kombine kemoterapi rejimleri ile 5 yıllık surviv % 20 civarında bildirilmiştir. Hastalarda Çölyak hastalığı bulguların üstüne eklenen ciddi kilo kaybı, malnutrasyon, B semptomları, ishal, kusma, karın ağrıları ortaya çıkar. Barsak perforasyonları ve tıkanmaları sıklığı % 42 olarak bildirilmiştir. Hastalığın karaciğer, dalak, akciğer cilt ve kemik iliğine yayılımı sıktır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda Çölyak hastalığına ait olan antig-

liadin veya endomysium antikorları ile HLADQA1 veya DQB1 HLA fenotipi bulunur. Nadiren Çölyak hastalığı olmadan ETL gelişebilir. Histopatolojide Çölyak hastalığı morfolojik bulgularının üstüne intraepitelyal T hücrelerinden köken alan anaplastik görünümlü, irregüler lenfosit infiltrasyonu vardır. Bu atipik hücreler CD3, CD7, CD103 bazen CD8, CD30, CD56 pozitif olup CD 103 varlığı bu lenfoma için spesifik kabul edilmektedir. Sitotoksik proteinler TIA-1, perforin, granzim B ve monoklonal TCR gen rearanjmanları gösterilmiştir. CD4, CD5 ve EBV negatiftir. Sitogenetik olarak 9q34 amplifikasyonu sıktır.

#### ***Hepatosplenik T-hücreli lenfoma***

Oldukça nadir görülen ve çok agresif seyirli bu lenfoma tipi genç erişkinlerde lenfadenopati olmaksızın hepatosplenomegali ile ortaya çıkar. Tüm PTHL'ların %5'inden azını oluşturur. B semptomları sıklığı % 50 olmasına karşın trombositopeni sabit bir bulgudur. Bazı olguların organ transplantasyonu sonrası immün baskılanma ile eşzamanlı olarak ortaya çıktığı yayınlanmıştır. Neoplastik hücreler orta çaplı monomorfik, karaciğerde sinüzoidleri, dalakta kırmızı pulpanın sinus ve kordlarını, kemik iliğinde sinusları infiltre eden hücrelerdir. Bunlar CD3, CD2, CD 56 pozitif, CD5, CD4/ CD8 negatif ve tipik olarak γδ T hücre kökenlidirler. Çok nadiren αβ T hücre fenotipi olan olgular tanımlanmıştır. Sitogenetik çalışmalarla sıklıkla izokromozom 7q anomalisi gösterilmiştir.

#### ***Subkutan pannikülit benzeri T-hücreli lenfoma***

Tüm PTHL içinde oldukça nadir olan bu tip, hakkında en az bilgiye sahip olduğumuz tiplerden biridir. Klinik olarak subkutan, bazen ağrılı, lipoma benzer multiple cilt nodülleri öncelikli olarak ekstremiteleri tutar. İlerleyen süreç içinde bu lezyonlar ülserleşebilir ve cilt dışı organ tutulumları da ortaya çıkar. Hastalığın seyri esnasında hemofagositik sendrom sık karşılaşılan fatal bir komplikasyon olarak bildirilmektedir. Yoğun kemoterapiyle bile prognoz kötüdür. Histopatolojik olarak nekroz, karyoreksis ve hemofagositozun sık olduğu, neoplastik T hücreleri ve normal makrofajlardan oluşan bir yapılanma vardır. Tümöral hücreler genellikle αβ, %25 olguda γδ T hücre kökenli olup CD3, CD8, TIA-1, perforin, granzim B eksprese ederler.

### **PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMALARDA TEDAVİ**

PTHL'lar B-hücreli NHL'lara göre daha kötü prognozlu, daha nadir görülen, farklı biyolojik



davranışlara ve klinik özelliklere sahip , geniş bir yelpazede dağılan, bir dizi alt grup tanımlamaları olan heterojen neoplazmlardır.

Genel olarak PTHL'ların nodal tiplerinde tedavi yaklaşımları benzer olmasına karşın ektranodal tiplerde yaklaşım farklıdır. Lokalize NK/T hücreli lenfomalarda ilk seçenek tedavi radyoterapidir, bu olgularda lokal veya sistemik nüks söz konusu olduğunda radyoterapi ile kombine edilen çoklu ilaç kemoterapi rejimleri önerilmektedir. Lokalize NK/T hücreli NHL'lı 105 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği Çin çalışmasında da radyoterapiye kombine kemoterapi eklenmesinin OS ve PFS avantajı sağlamadığı gösterilmiştir .

Nodal PTHL'larda ise en sık kullanılan tedavi rejimleri halen CHOP ve benzeri kemoterapi protokolleridir. Ancak CHOP ve benzeri rejimlerin ALK pozitif ALCL dışı PTHL'larda yeterli olmadığına dair veriler yeni tedavi alternatifleri arayışını beraberinde getirmektedir. Yeni tedavi stratejilerinin çoğu retrospektif verilere, küçük olgu serilerine, alt grup analizlerine, faz-II çalışma sonuçlarına ve kişisel deneyimlere dayanmaktadır. CHOP rejimi ile PTHL'larda sonuçlar iyi olmamasına rağmen CHOP ile diğer rejimleri karşılaştıran az sayıda çalışma vardır.

International Peripheral T-cell Lymphoma Project (ITLP) CHOP ile antrasiklin içermeyen kemoterapi rejimlerini karşılaştırdığı PTCLUS olgularında toplam yaşam süresi farklılığı bulamamıştır. Alman NHL grubu genç, iyi prognostik gruptaki 331 T-hücreli NHL olgusunda CHOP'a Etoposid eklenmesi ile 3 yıllık hastaliksız yaşam süresi avantajını göstermişlerdir. GOLEAMS grup PTHL' da VIP/ABVD (etoposid, ifosfamid, sisplatin , adriablastin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) ile CHOP rejimini karşılaştırmış ve iki rejim arasında toplam ve hastaliksız yaşam süresi yönünden fark bulamamıştır. M.D. Anderson Kanseri merkezi çoğunluğu AITL, ALCL ve PTCLUS olan PTHL olgularında CHOP ile daha yoğun kemoterapi protokollerini ( Hiper-CVAD, Hyper-CHOP, ASHOP, BACOS ve MİNE) karşılaştırdığı retrospektif çalışmasında 3 yıllık toplam yaşam süresi değerlendirmesi sonucu bu rejimlerin CHOP'a üstünlüğü olmadığını göstermiştir. Aynı grup Hiper-CVAD rejimini pegile doxorubisin ile modifiye ederek ( HCVID- DOXIL ) CHOP ile karşılaştırmalı bir çalışma yürütmektedir. İlk verilere göre tam yanıt oranları arasında fark yoktur. 3 yıllık yaşam verileri henüz alınmamıştır. Bazı gruplar Gemicitabin temelli tedavi rejimleri ile (GEM-P:gemicitabin,sisplatin,metilprednizolon) ve

PEGS (sisplatin,etoposid,gemicitabin, solumedrol ) ile Faz-II çalışmalarını yürütmektedirler.

CHOP'a Anti CD 52 (Alemtuzumab) eklenmesi ile yapılan çalışmalar yine historik kontrollere göre CHOP'a üstün bulunmamış olup bir diğer CHOP + Alemtuzumab çalışması ise artan enfeksiyon sıklığı ve tedavi ilişkili yüksek mortalite oranları yüzünden erken sonlandırılmıştır. İtalyanlara ait prospektif, çok merkezli PTHL'larda CHOP+ alemtuzumab çalışmasıyla ise yüksek tam yanıt oranları ( %71) gösterilmiştir. ABD Ulusal Kanseri Enstitüsü'ne ait PTHL'larda EPOCH+Alemtuzumab çalışması halen devam etmektedir. Yürüyen bu çalışmaya ait ilk sonuçlar kötü prognostikli alt gruplarda yüksek enfeksiyon riskine karşın yüksek cevap oranlarını göstermektedir.

Daha önce tedavi almamış PTHL olgularında CHOP'a denileukin diftotox (diferi-interlökin-II füzyon proteini ) eklenmesi ile yapılan ve halen yürüyen faz-II çalışmanın ilk sonuçları %90 toplam yanıt ve minimal toksisite ile umut verici görünmektedir.

Eastern Cooperative Oncology Group'un ( ECOG ) yeni tanı PTHL'larda CHOP'a Bevacizumab eklediği çalışma halen yürütmektedir.

### **Kök hücre nakli**

PTHL'larda tedavi stratejileri içinde üzerinde en fazla çalışılan modalite yüksek doz kemoterapi ve olog kök hücre nakli protokolleridir. PTHL'ların ALK+ALCL'lar dışında kalanlarında genel olarak gidiş kötü olmaktadır. Bu gidişi düzeltmek amacıyla kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır. 2008 yılında yayınlanan "PTHL'larda primer tedavide yüksek doz kemoterapi ve olog kök hücre naklinin sonuçlarını değerlendiren kanıt dayalı rehber" 1994-2008 arası yapılmış toplam 13 (5 prospektif, 6 retrospektif, 2 randomize-kontrollü) çalışmanın verilerini derlemiştir. Bu veriler olog kök hücre naklinin tüm PTHL'larda rutin 1. seçenek tedavi olarak kullanımını desteklememektedir. Ancak primer tedavi ile tam remisyon elde edilmiş bazı histolojik alt tiplerde (örn: AITL) ve pretransplant düşük IPI skoru ile bağlantılı olarak yüksek doz kemoterapi ve olog kök hücre nakli ile gidiş daha iyi olmaktadır. ( kanıt düzeyi: 2C) Bu hipotezlerin desteklenmesi için daha büyük prospektif randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Relaps PTHL'ın %35-45'inde kemosensitif olmaları halinde yüksek doz kemoterapi ve kök hücre

nakli ile yaşam süresi avantajı elde edildiği rapor edilmektedir, kemorezistan olgular da ise sonuçlar başarısızdır.

PTHL'larda allojenik nakil deneyimleri az sayıda ve seçilmiş hasta grupları ile sınırlıdır. Tam myeloablatif rejimler ile tedavi- ilişkili mortalite oranları yüksektir. Çoğunluğu olog nakil sonrası geç nüksetmiş, kemosenitif ve HLA uygun vericisi olan (çok seçilmiş) 17 hastalık bir grupta yoğunluğu azaltılmış allojenik kök hücre nakli sonuçları yayınlanmıştır , 3 yıllık toplam yaşam süresi ve progresyosuz yaşam süresi oranları (%81 ve % 64 ) umut vericidir. Graft versus T hücreli lenfoma etkisi bu sonuçlarda etkin olmuş gibi görünmektedir.

### Yeni tedavi yaklaşımları

PTHL'larda halen devam eden ve yukarıda bahsedilen denileukin diftitox, Alemtuzumab, bevacizumab ve gemcitabin ile kombinasyon tedavileri çalışmalarının yanı sıra İmatinib, Bortezomib ve İrnotecan yeni kombinasyon şemalarında yer almaya aday ajanlardır. Nelarabine, clofarabin, lena lidomide ve mTOR inhibitörleri PTHL'larda anekdotal aktiviteleri gösterilmiş ilaçlardır. Ancak henüz hiçbiri bu endikasyon ile ruhsat almamıştır.

Pralatrexate T hücreli lenfomalarda etkinliği Faz-1 çalışma ile saptanmış bir antifolat ajandır. Pralatrexate ile 100'den fazla relaps/refrakter PTHL olgusunu kapsayan çok merkezli çalışma tamamlanmış olup sonuçları beklenmektedir. Gemcitabin ile Pralatrexate arasında sinerjistik etkiyi gösteren prelinik kanıtlara dayanan Faz-I kombinasyon çalışması da yeni başlamıştır.

Depsipeptide bir histone deacetylase inhibitörü (HDACi) olup, T hücreli neoplazmlarda da etkili olmaktadır. ABD Ulusal kanser enstitüsü relaps/refrakter PTHL'larda Faz-I ve Faz-II çalışma sonuçlarını yayınlamış ve % 28 tam yanıt oranı bildirmiştir. Bu esnada vorinostat relaps kutanöz T-hücreli lenfomalarda FDA tarafından ruhsatlandırılan ilk HDAC inhibitörü olmuştur.

Zanolimumab: Anti-CD4 etkili olup relaps/refrakter PTHL ve kutanöz T -hücreli lenfoma olgularında faz-II çalışma ve CHOP ile kombinasyon çalışması devam etmektedir.

MDX-060 ve SGN-30: Anti-CD30 etkilidir. Bu ajanlarla hemen hemen tümü CD30 pozitif olan ALCL olguları ile yaklaşık %30 civarında CD30 pozitifliği saptanan PTCLUS olgularında kombine protokol çalışmaları başlamıştır.

Siplizumab: Anti-CD2 etkindir. Yeni üretilmiş bir monoklonal antikordur. CD2 pozitif lenfoproliferatif hastalıklarda faz-I çalışması tamamlanmıştır.

### Kaynaklar

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group . Blood. 1994;84:1361-1392.
2. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Ann Oncol. 2004;15(10):1467-1475.
3. International Peripheral T-Cell and Natural Killer/ T-Cell Lymphoma Study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26:4124-4130.
4. Jaffe ES, Krenacs L, Raffeld M. Classification of cytotoxic T-cell and natural killer cell lymphomas. Semin Hematol. 2003;40:175-184
5. Nava VE, Jaffe ES. The pathology of NK-cell lymphomas and leukemias. Adv Anat Pathol. 2005;12:27-34.
6. Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. Blood. 2008;111:4463-4470.
7. Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, Remstein ED, Kurtin PJ, Dogan A. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a neoplasm of germinal-center T-helper cells? Blood. 2005;106:1501-1502
8. Thorns C, Bastian B, Pinkel D, et al. Chromosomal aberrations in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma unspecified: A matrix-based CGH approach. Genes Chromosomes Cancer. 2007;46:37-44.
9. Nelson M, Horsman DE, Weisenburger DD, et al. Cytogenetic abnormalities and clinical correlations in peripheral T-cell lymphoma. Br J Haematol. 2008;141:461-469.
10. Amin HM, Lai R. Pathobiology of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. Blood. 2007;110:2259-2267.
11. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) is clinically and immunophenotypically different from both ALK-positive ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008;111:5496-5504.
12. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. J Clin Oncol. 2006;24:2472-2479.
13. Lee J, Park YH, Kim WS, et al. Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma: elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy. Eur J Cancer. 2005;41:1402-1408.

14. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*. 2008;2008;111:838–845.
15. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood*. 2003;102:4261–4269.
16. Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, et al. Early or up-front radio-therapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:166–174
17. Vose J, The International PTCL Project Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA. International Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) Clinical and Pathologic Review Project: poor outcome by prognostic indices and lack of efficacy with anthracyclines. *Blood*. 2005;106. Abstract #811.
18. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;328:1002–1006
19. Schmitz N, Ziepert M, Nickelsen M, et al. T-cell lymphomas in studies of the German High-grade NHL study group (DSHNHL) [abstract]. *Ann Oncol*. 2008;9 Supp 4:94a.
20. Prospective analysis of treatment outcome and prognostic factors in patients with T-cell lymphomas treated by CEOP-B: single institutional study. *Br J Haematol*. 2006;134:45–53
21. Gressin R, Pech M, Deconinck E, et al. The VIP-ABVD regimen is not superior to the CHOP 21 for the treatment of non epidermotropic peripheral T cell lymphoma. Final results of the LTP95 protocol of the GOELAMS [abstract]. *Blood*. 2006;108. Abstract #2464.
22. Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol*. 1998;9:1351–1353.
23. Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood*. 2007;110:2316–2323
24. Dang NH, Pro B, Hagemester FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2007;136:439–447.
25. Aguiar Bujanda D. Complete response of relapsed angioimmunoblastic T-cell lymphoma following therapy with bevacizumab. *Ann Oncol*. 2008;19:396–397
26. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. *Ann Oncol*. 2003;14:1768–1775.
27. Jantunen E, Wiklund T, Juvonen E, et al. Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: a nation-wide survey. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:405–410.
28. Corradini P, Doderò A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*. 2004;22:2172–2176.
29. Shustov AR, Savage KJ. Does high dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation have a role in the primary treatment of peripheral T-cell lymphomas? ASH Evidence-based Review 2008.
30. O'Connor OA, Hamlin PA, Gerecitano J, et al. Pralatrexate (PDX) produces durable complete remissions in patients with chemotherapy resistant precursor and peripheral T-cell lymphomas: results of the MSKCC phase I/II experience [abstract]. *Blood*. 2006;108:400. Abstract #3057.
31. Piekarczyk RL, Robey RW, Zhan Z, et al. T-cell lymphoma as a model for the use of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: impact of depsi-peptide on molecular markers, therapeutic targets, and mechanisms of resistance. *Blood*. 2004;103:4636–4643.
32. d'Amore F, Relander T, Jerkeman M, et al. Zanolimab (HuMax-CD4TM), a fully human monoclonal antibody: efficacy and safety in patients with relapsed or treatment-refractory non-cutaneous CD4+ T-cell lymphoma [abstract]. *Blood*. 2007;110. Abstract #3409.
33. Ansell SM, Horwitz SM, Engert A, et al. Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:2764–2769.
34. O'Mahony D, Morris JC, Moses L, et al. Phase I trial of siplizumab in CD2-positive lymphoproliferative disease [abstract]. *Blood*. 2005;106. Abstract #3353.