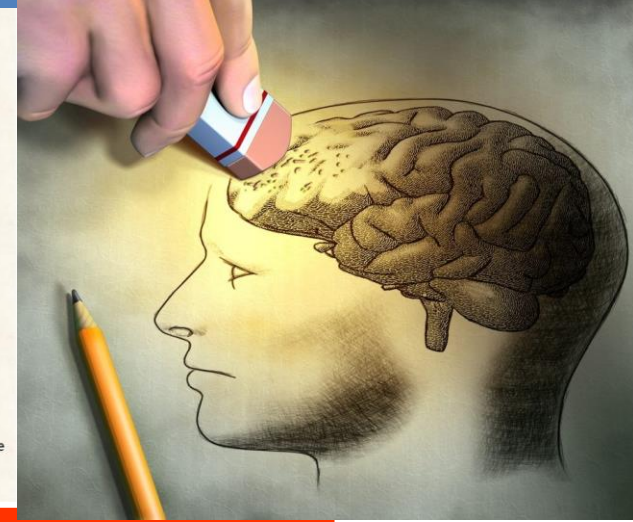
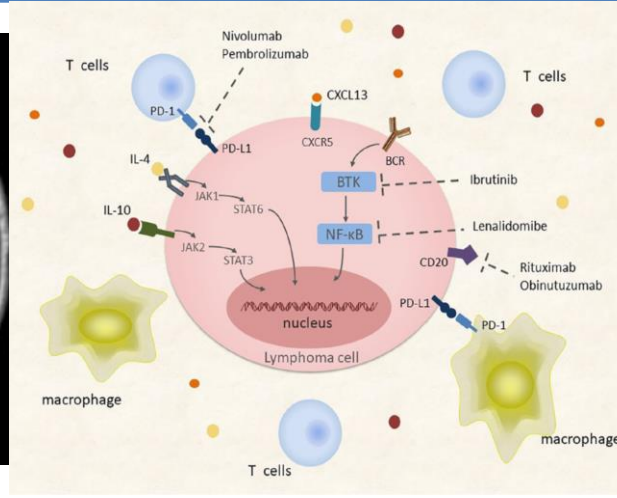
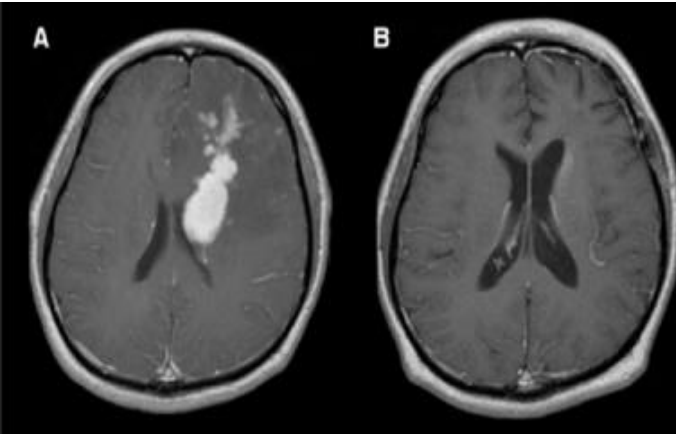




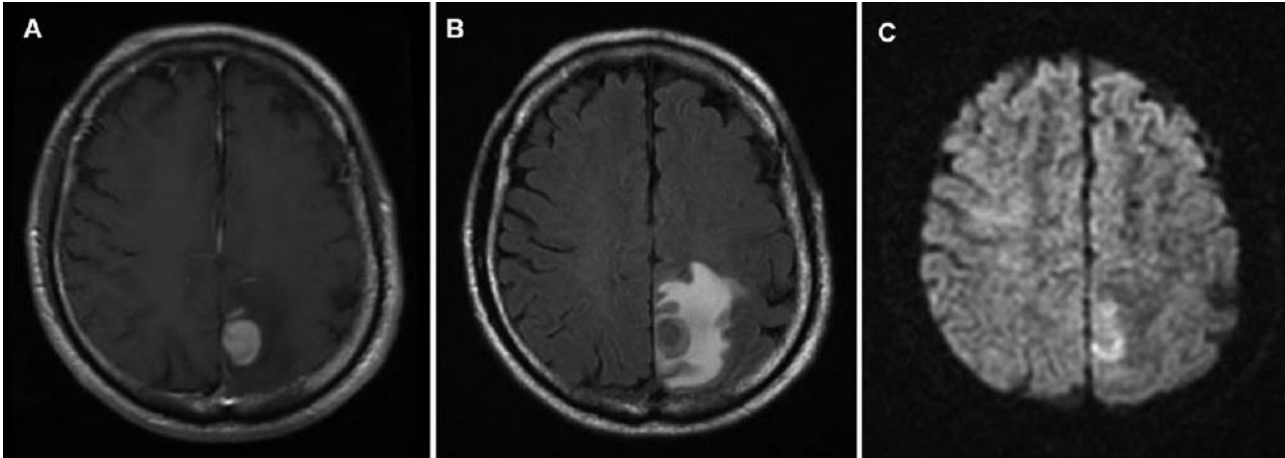
# SSS Lenfoması, Kader Değişiyor mu?



**Dr Cafer Adıgüzel**  
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göztepe Medicalpark Eğ. Uygulama Hastanesi

# SSS Lenfoması

- Beyin,
- Omurga,
- BOS ve
- Gözler dahil, merkezi sinir sistemine (CNS) sınırlı,
- Yüksek grade agresif NHL



# SSS Lenfoması; Epidemiyoloji

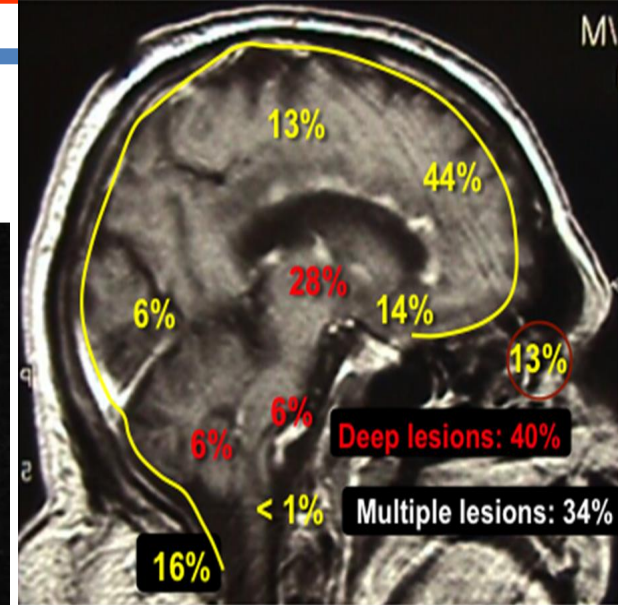
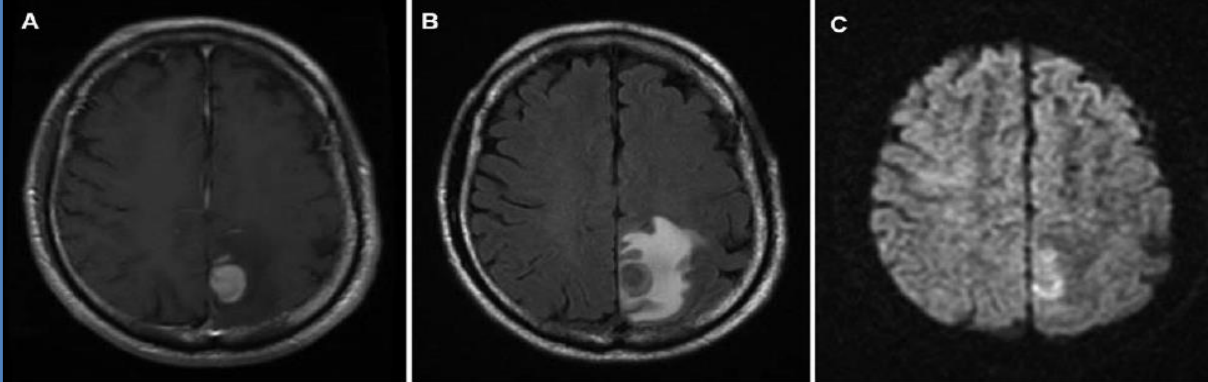
- PSSSL, immünsupresif (HIV / AIDS, organ nakli, immünsupresif ajanlar) immunokompedan
- İntrakranial neoplazilerin % 4
- Ekstranodal lenfomaların% 4-6
- ABD her yıl 1.500 yeni hasta
- Yıllık insidans 100.000'de 0,5
- En yüksek insidans 60 yaş ve üstünde
- 70 - 79 yaş arasında yılda 100.000'de 4,3 hasta

# SSS Lenfoması; Klinik

- Tutulu alana göre
- Parankim veya leptomeningial tutulum
- Fokal nörolojik defisit, hızlı görüntüleme (% 70)
- % 43 non-spesifik, davranışsal veya nöropsikiyatrik değişiklikler
- Baş ağrısı, bulantı ve kusma (KİBAS: % 33).
- Korteks nispeten korunmuş, nöbet az (% 14)
- Göz tutulumu (%20 -25):görmede azalma, bulanıklık (% 4)
- B semptomları nadir

# SSS Lenfoması; Tanı

- Kontrastlı MR,
- Soliter veya multifokal hastalık



- Periventriküler ve derin beyaz madde, bazal ganglionlar/ korpus kallosumu
- T1 ağırlıklı görüntüleme, iyi tanımlanmış sınırları olan yoğun, homojen
- T2 MR sekansında tümörü çevreleyen artmış sinyal- **vazojenik beyin ödemi**
- Difüzyon ağırlıklı görüntülemede kısıtlama- **artmış selülarite**

# SSS Lenfoması; Tanı

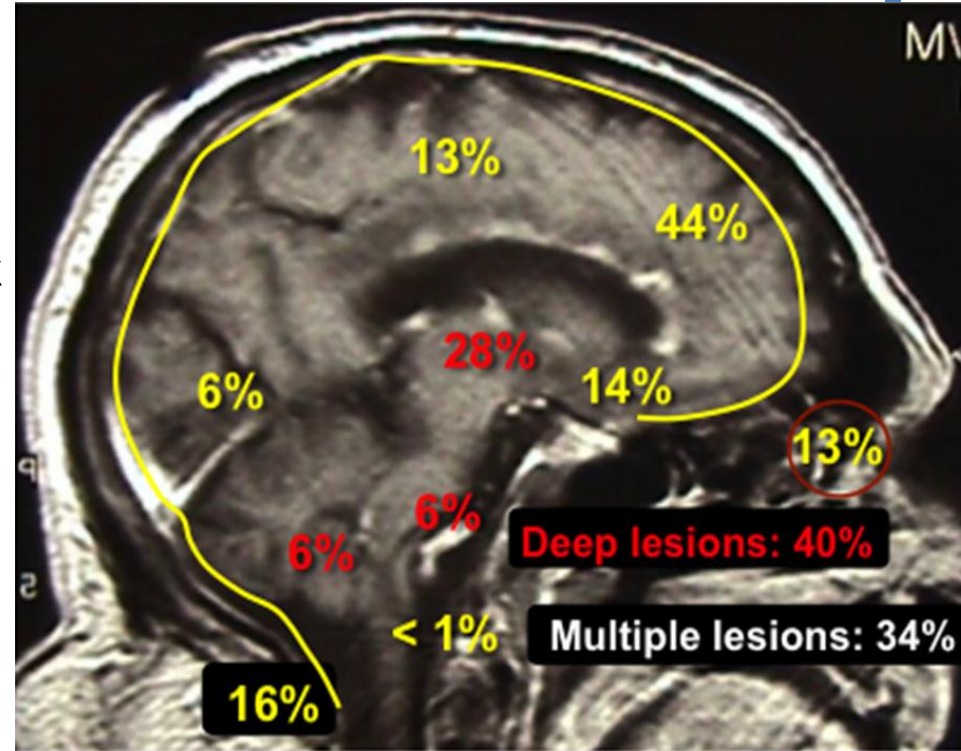
- Beyin MR,
- Omurga MR (spinal semptomlar varsa)
- Göz ve BOS deęerlendirmesi
- Yaş ve performans durumu (ECOG)
- Kesin tanı stereotaktik beyin biyopsisi
- Oküler veya BOS tutulumu açıksa vitrektomi veya BOS sitolojisi
- Kortikosteroidler, yaşamı tehdit eden kitle veya ödem hariç, ***doku elde edilinceye kadar verilmemeli***
- PET / BT ve kemik iliği biyopsisi yapılmalı
- LDH, HIV, hepatik ve böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi dahil) bakılmalı
- ***Erkekler için testis USG***

# Prognoz

## Uluslararası Ekstranodal Lenfoma Çalışma Grubu Prognostik Puanlama Sistemi

- Yaş > 60 y
- ECOG PS > 1
- LDH yüksek
- BOS protein konsantrasyonu yüksek
- Beynin derin yapılarının tutulumu

Skor	2-y Yaşam , %
0 - 1	80
2 - 3	48
4 - 5	15



# Tedavi

- **Kortikosteroidler** (ödem ve tümörde küçülme)  
Biyopsi öncesi kaçınılmalı
- **Cerrahi** sadece ***tanı*** için: stereotaktik biyopsi
- PSSSL için ***standart indüksiyon*** ve ***konsolidasyon***  
tedavisi henüz yok
- **Tüm-beyin radyoterapisi** (TB-RT) 36 - 45 Gy arasında  
yüksek oranda radyografik cevap, ***erken relaps***
- TB-RT, PSSSL'li hastaların çoğunda önerilen ilk tedavi  
değil, (nörotoksisite)
- İntratekal kemoterapi tedavide fark yaratmıyor



# Tedavi-Kemoterapi

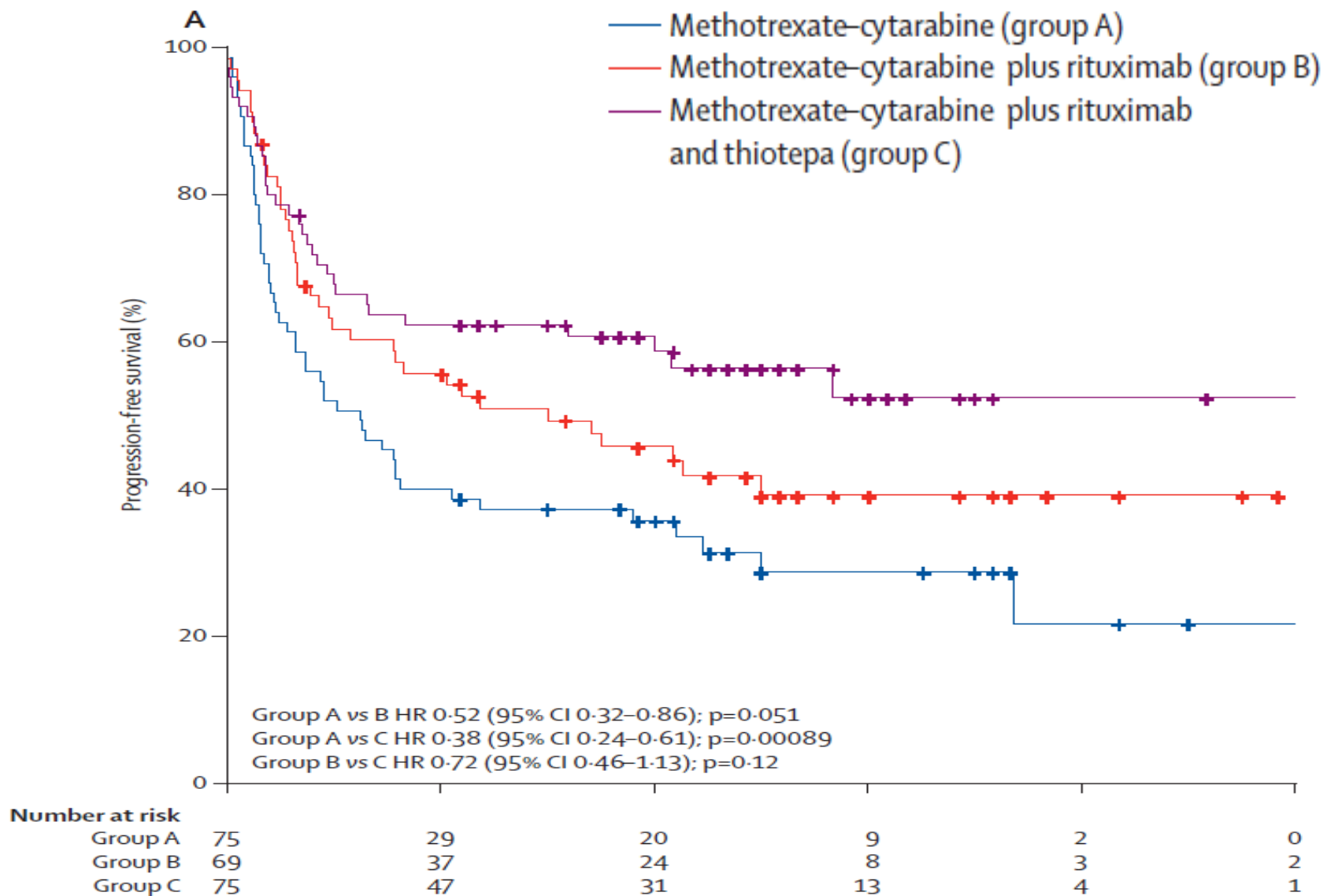
- Yüksek doz metotreksat (YD-MTX) (1-8 g / m<sup>2</sup>)
- YD - MTX (3.5 g / m<sup>2</sup>, 1. Gün) + Ara-c (2 g/ m<sup>2</sup> X 2 days 2 ve 3)  
21 günde bir
- YD - MTX, Ara-c, tiyotepa
- YD - **MTX, Ara-c, tiotepa, rituximab (*MATRix*)**
- Rituximab/YD-MTX/procarbazine/vincristine (R-MPV)
- Rituximab/YD-MTX/temozolomide (MTR)

## PSSSL'da önemli kombinasyon kemoterapileri

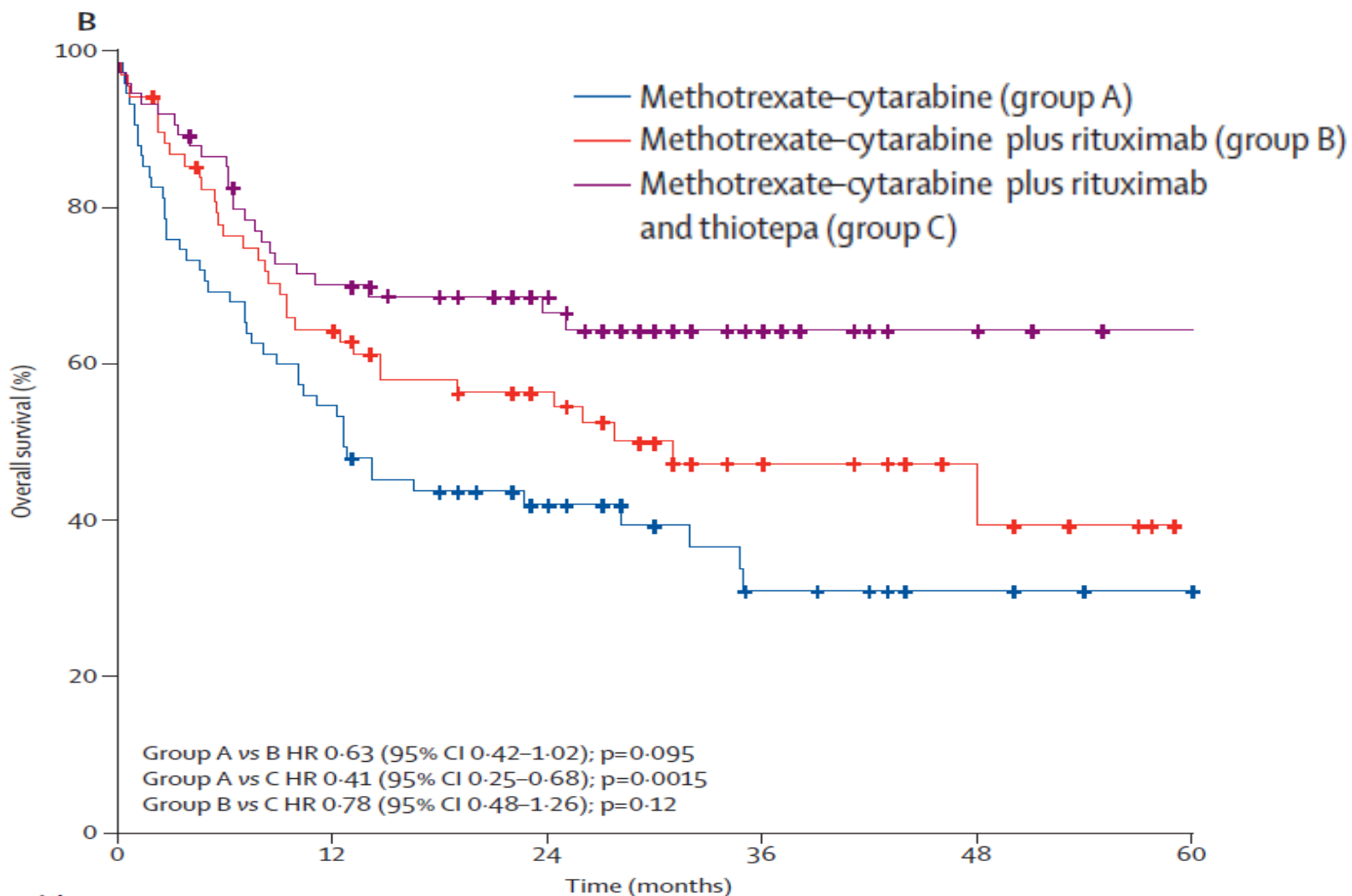
Çalışma	N	Medyan yaş	Tedavi	CR (%)	PFS	Tüm Yaşam
Ferreri et al.(IELSG20)	40	58 (27-72)	MTX	18	3 yıl 21%	3 yıl 32%
	39	59 (25-74)	MTX- Ara-c	46	3 yıl 38%	3 yıl 46%
Rubenstein et al. (CALGB 50202)	44	61 (12-76)	R-MT (indüksiyon)- EA (konsolidasyon)	66 (R-MT sonrası)	2 yıl 57%	-
Glass et al.(RTOG 0227)	53	57 (24-73)	R-MT (indüksiyon)- TBRT (konsolidasyon)	51 (R-MT sonrası)	2 yıl 63.6% (R-MT + TBRT)	2 yıl 80.8% (R-MT + TBRT)
Morris et al.	52	60 (30-79)	R-MPV (indüksiyon)- adTBRT (konsolidasyon)	60 (R-MPV sonrası)	2 yıl 77% (R-MPV + adTBRT)	6.6 yıl (Medyan)
Omuro et al.	32	57 (23-67)	R-MPV (indüksiyon)- OKIT (konsolidasyon)	44 (R-MPV sonrası)	2 yıl 81% (R-MPV + OKIT)	2 yıl 81% (R-MPV + OKIT)
Ferreri et al.(IELSG32)	75	58 (50-64)	MTX- Ara-c	23	2 yıl 36%	2 yıl 42%
	69	57 (53-63)	MTX- Ara c-Rtx	30	2 yıl 46%	2 yıl 56%
	75	57 (53-62)	MATRix	49	2 yıl 61%	2 yıl 69%

CR, tam yanıt; EA, etoposide ve cytarabine; R-MT, Mtx, temozolomide, ve rituximab; R-MPV, rituximab, methotrexate, procarbazine, ve vincristine; MATRix, Mtx, cytarabine, rituximab and thiotepa; ad: azaltılmış doz

# MATRix



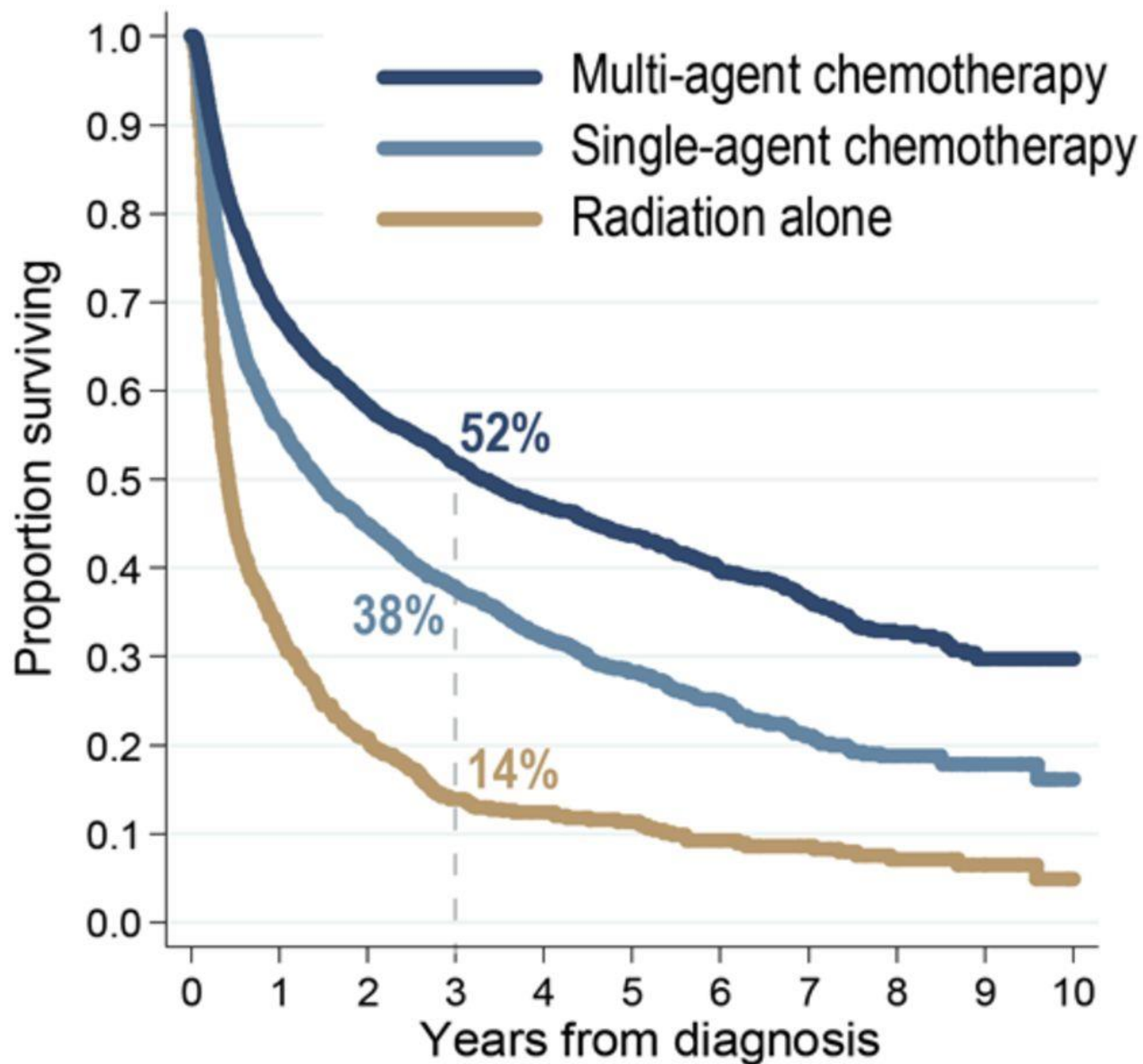
# MATRix



**Number at risk**

	0	12	24	36	48	60
Group A	75	41	22	9	3	1
Group B	69	44	32	12	7	2
Group C	75	51	34	14	5	1

# Survival of patients with PNCSL, stratified by treatment modality



**Konsolidasyon amaçlı OKİT destekli yüksek doz tedavi uygulanan PSSSL hastalarında genel ve progresyonsuz sağkalım oranları**

	<b>Çalışma Sayısı</b>	<b>N</b>	<b>Yaşam Süresi</b>
<b>OS 1 yıl</b>	12	263	<b>%94</b>
<b>OS 2 yıl</b>	14	309	<b>%86</b>
<b>OS 3 yıl</b>	13	287	<b>%82</b>
<b>OS 5 yıl</b>	7	160	<b>%70</b>
<b>PFS 1 yıl</b>	9	224	<b>%79</b>
<b>PFS 2 yıl</b>	12	314	<b>%70</b>
<b>PFS 3 yıl</b>	11	254	<b>%64</b>
<b>PFS 5 yıl</b>	4	121	<b>%54</b>

*Alnahhas I, Autologous Stem Cell Transplant for PCNSL: A Systematic Review and Meta-Analysis, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia (2018),*

**Kurtarma / relaps PSSSL hastalarında OKİT destekli yüksek doz tedavinin genel ve progresyonsuz sağkalım oranları**

	<b>Çalışma Sayısı</b>	<b>N</b>	<b>Yaşam Süresi</b>
<b>OS 1 yıl</b>	4	75	<b>75%</b>
<b>OS 2 yıl</b>	4	75	<b>63%</b>
<b>OS 3 yıl</b>	4	75	<b>56%</b>
<b>OS 5 yıl</b>	4	75	<b>54%</b>
<b>PFS 1 yıl</b>	2	26	<b>85%</b>
<b>PFS 2 yıl</b>	3	36	<b>62%</b>
<b>PFS 3 yıl</b>	2	26	<b>59%</b>
<b>PFS 5 yıl</b>	2	26	<b>54%</b>

# Kullanılan hazırlama rejimlerinin yanıt, sağkalım, nüks ve mortalite oranlarına etkisi.

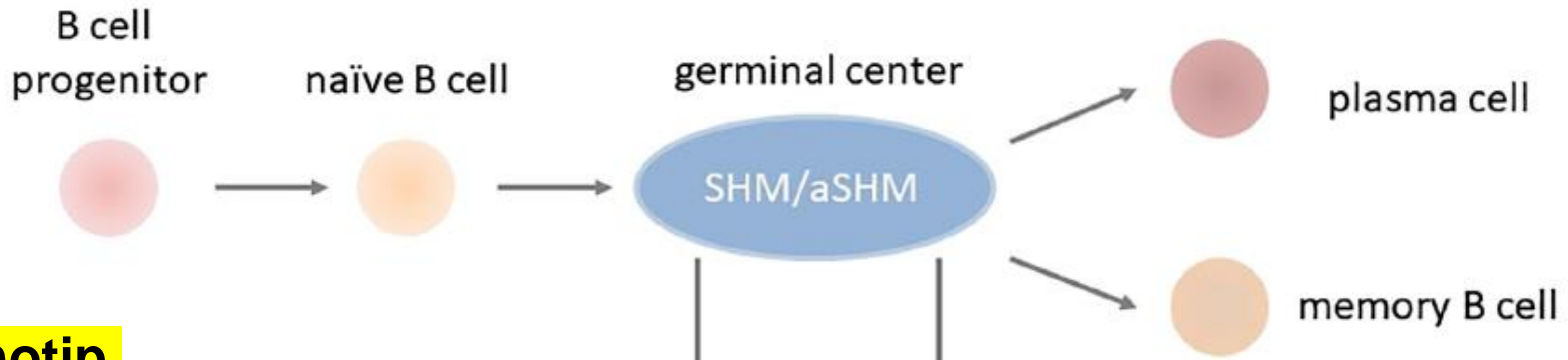
	BEAM	TBC	BCNU/TT	Bu/TT	Diğer	P değeri
OKIT sonrası yanıt	%84	<b>%90</b>	<b>%91</b>	NA	%100	<0.01
OKIT sonrası relaps	<b>%50</b>	<b>%10</b>	%21	%22	%30	<0.01
Transplant Related mortalite	%4	%3	<b>%0</b>	%7	%0	0.66
OS 1 yıl	%71	<b>%95</b>	<b>%91</b>	%83	%99	0.01
OS 2 yıl	%71	<b>%90</b>	%75	%82	%97	0.01
OS 3 yıl	%71	<b>%87</b>	%77	%83	%88	0.08
<b>OS 5 yıl</b>	NA	<b>%81</b>	<b>%70</b>	<b>%72</b>	<b>%63</b>	0.15
PFS 1 yıl	%43	<b>%88</b>	%73	%78	%79	<0.01
PFS 2 yıl	%43	%86	%64	%67	%52	<0.01
PFS 3 yıl	%21	%82	%60	%56	%61	<0.01
<b>PFS 5 yıl</b>	NA	<b>%81</b>	<b>%46</b>	<b>%56</b>	NA	

TBC: thiotepa+busulfan+ cyclophosphamide

*Alnahhas I, Autologous Stem Cell Transplant for PCNSL: A Systematic Review and Meta-Analysis, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia (2018),*



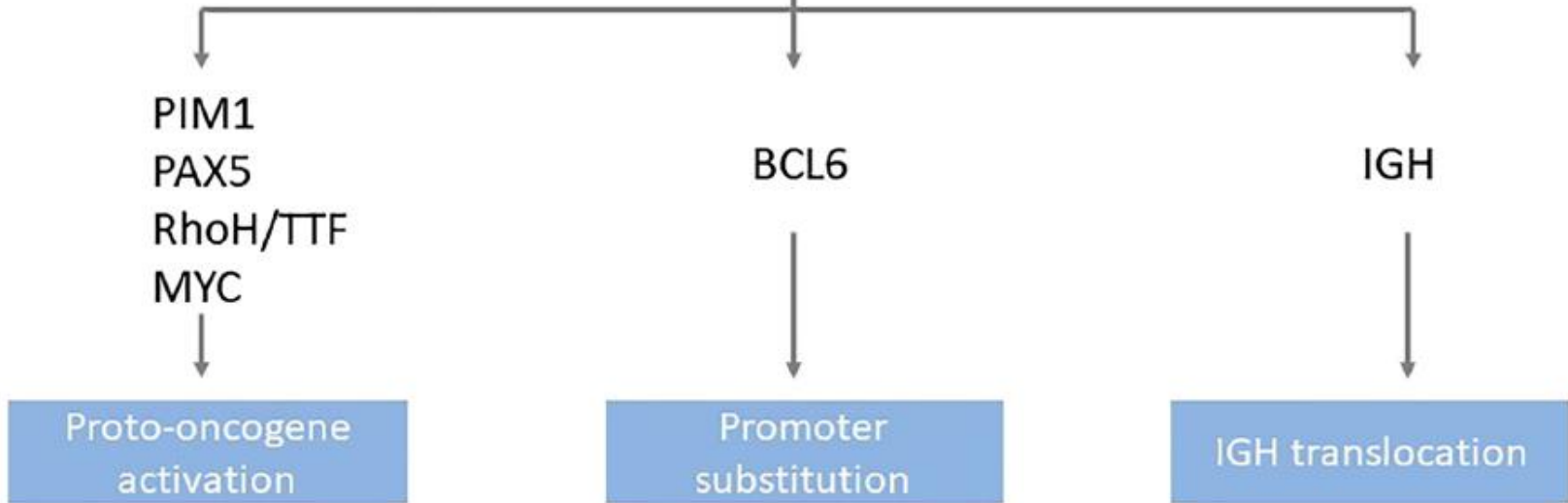
# PSSSL'nin histogenetik kökeni



## Fenotip

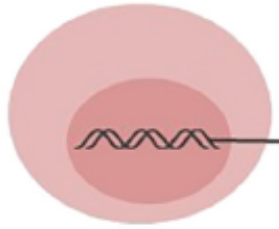
CD10-  
BCL6+  
IRF4/MUM1+

**Geç GC B hücre fenotipi**



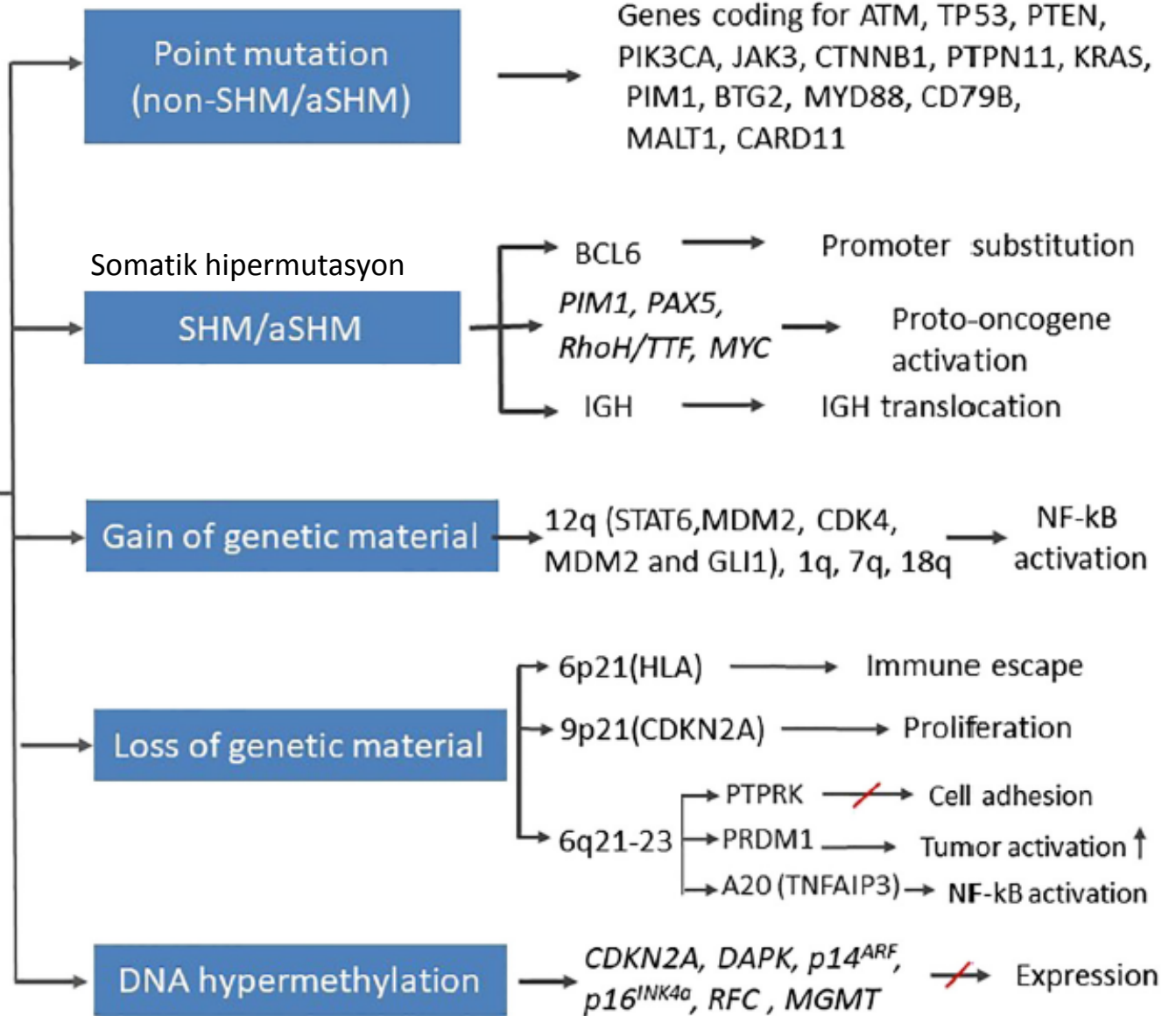
# PSSSL'nin moleküler patogenezi

- Kontrolsüz B hücresi çoğalması
- B hücresi apoptozunun bozulması veya farklılaşması



PCNSL pathogenesis

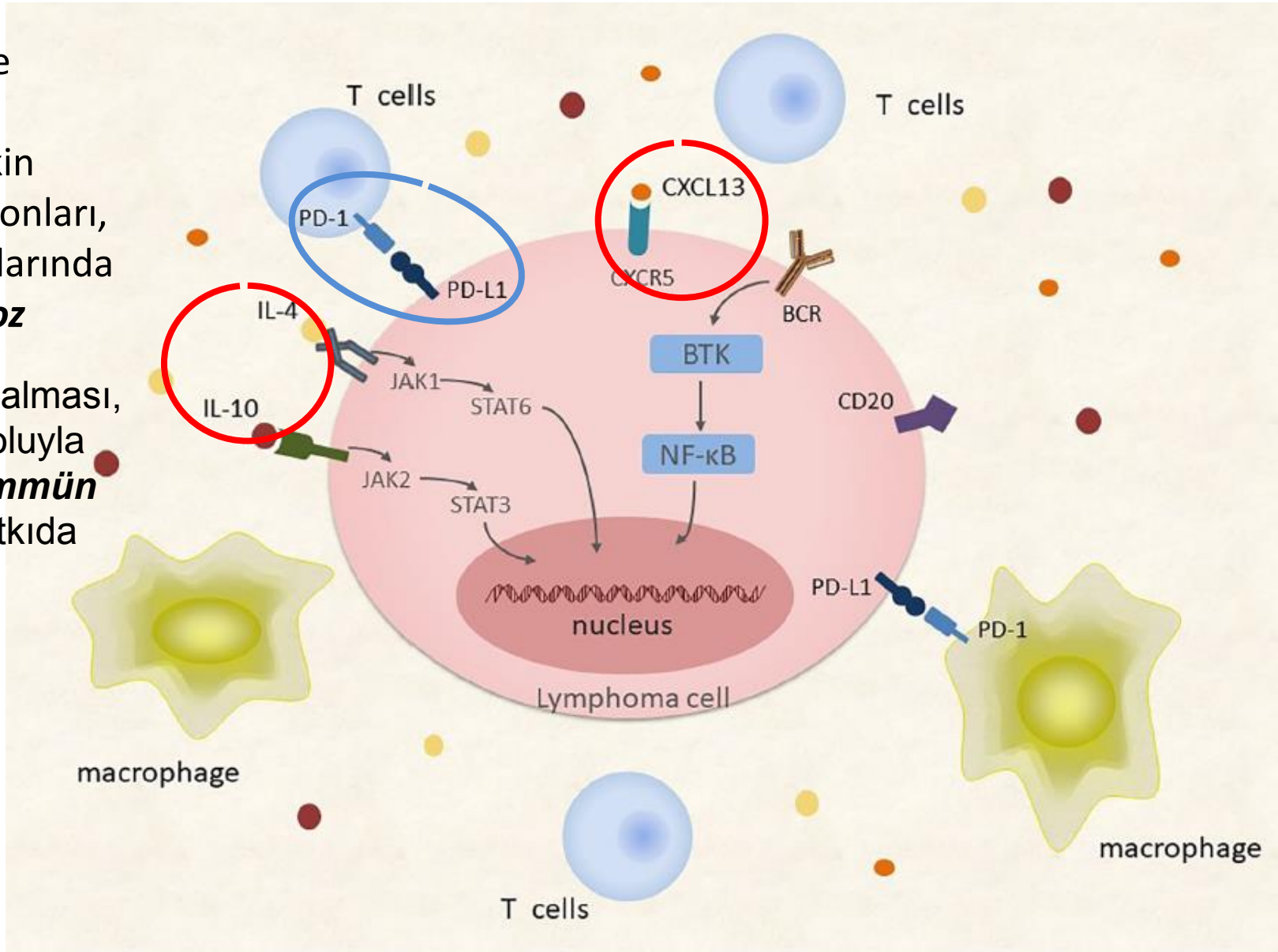
Genetik değişiklikler, tümör hücrelerinin immün yanıtla duyarlılığını değiştirir



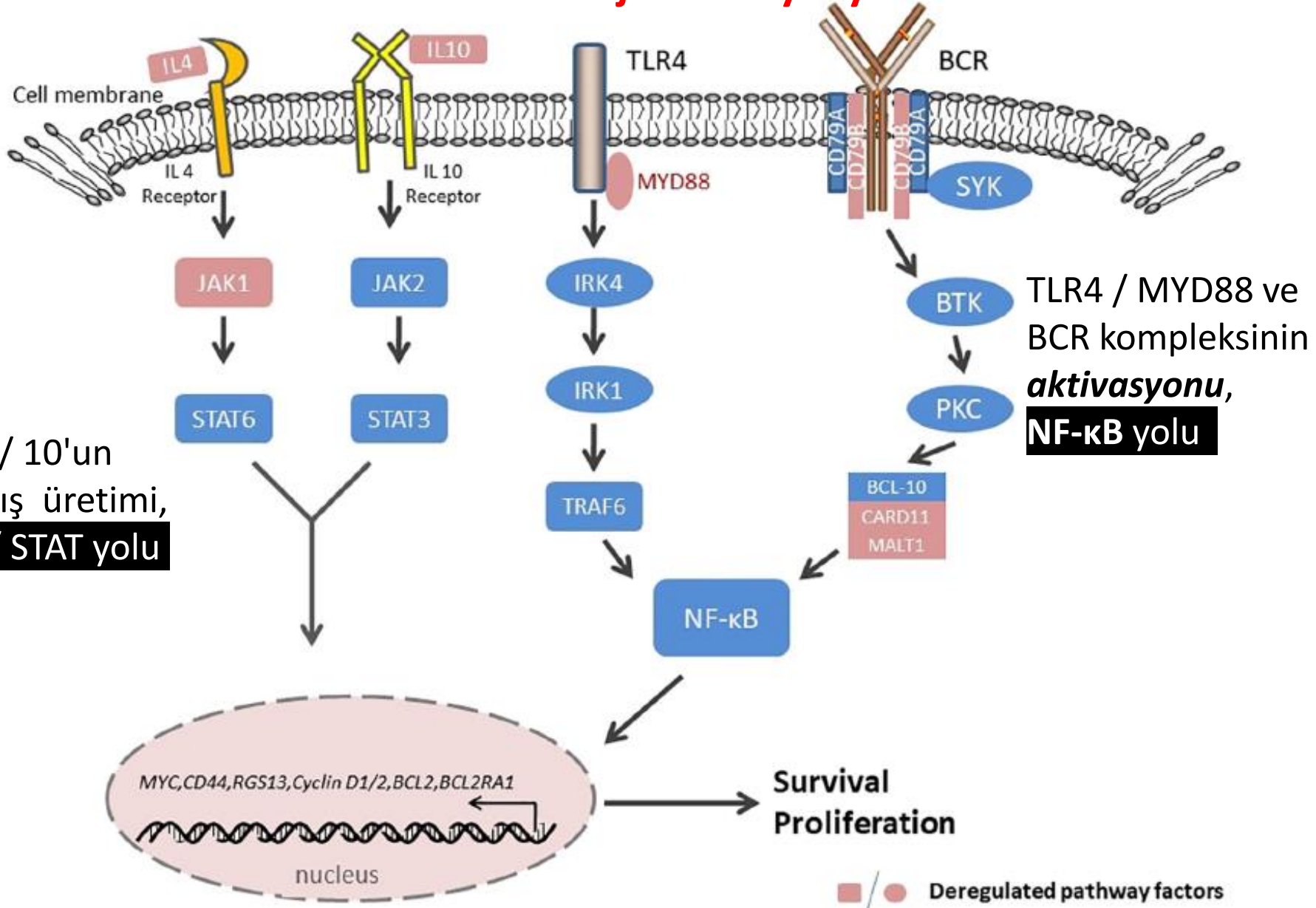
# PSSSL'nin tümör mikro ortamı ve anormal aktivasyon yolları

IL-4, IL-10 ve CXCL13 gibi yüksek sitokin konsantrasyonları, PSSSL hastalarında **kötü prognosis**

9p24'ün çoğalması, **PD-L1 / 2** yoluyla hücrelerin **immün kaçışına** katkıda bulunur.



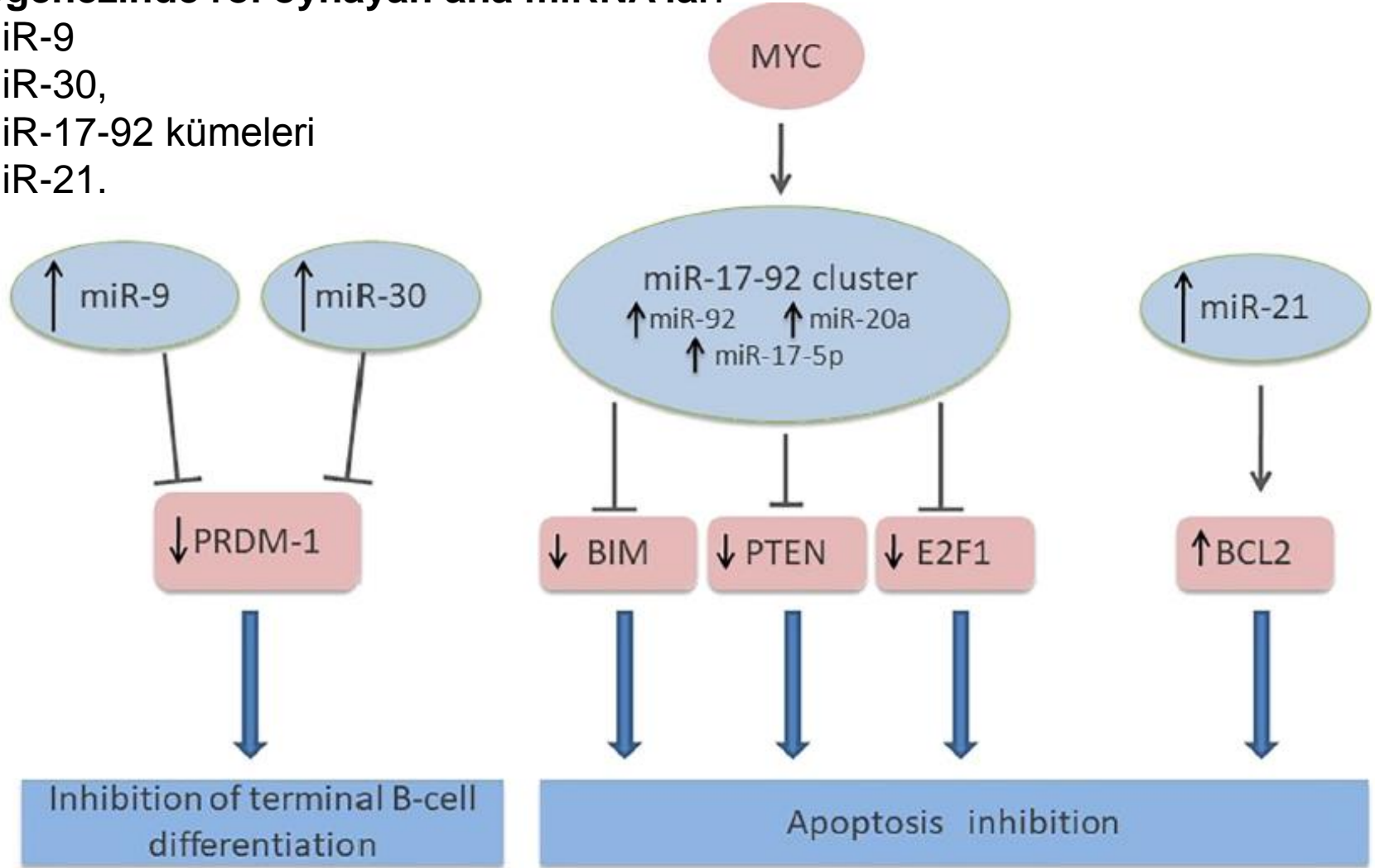
# SSSL'da onkojenik sinyal yolları



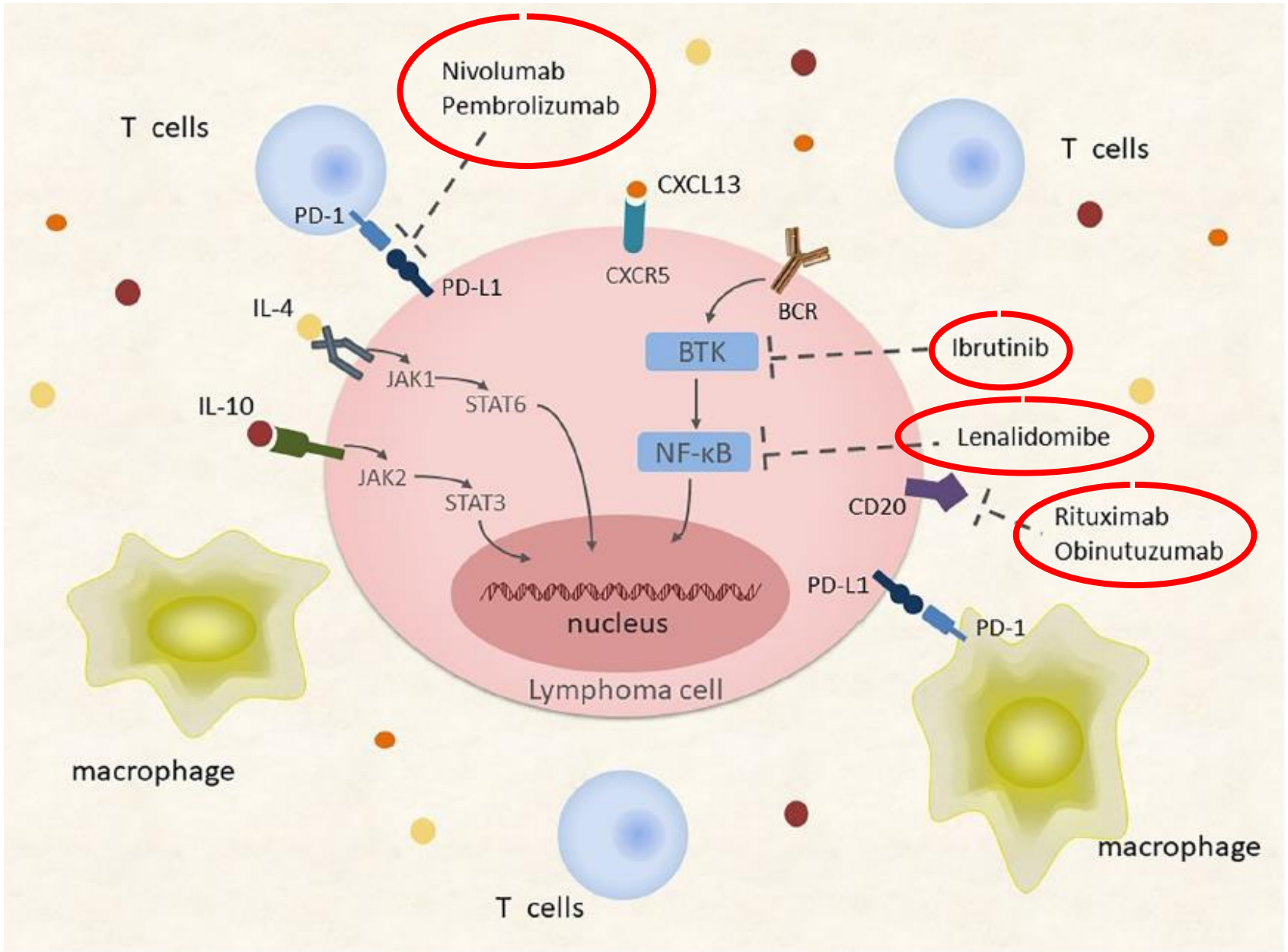
# SSSL ile ilgili miRNA düzenlemesi ve sinyal yolları

Patogenezinde rol oynayan ana miRNA'lar:

- miR-9
- miR-30,
- miR-17-92 kümeleri
- miR-21.



# SSSL'da terapötik hedefler ve ajanlar



## PSSSL'de yeni tedavilerin klinik çalışmaları

Rererans	İlaç	Hasta	Ort PFS, ay	Ort Yaşam,ay
Grommes, 2017a,b	Ibrutinib	20	4.6	15
Lionakis , 2017	DA-TEDDi-R	18	15.3	Erişilmedi
Nayak, 2017	Nivolumab	5	15	–
Molaie, 2018	Lenalidomide	3	15	–
Rubenstein , 2018	Lenalidomide + Rtx	14	11.3	–
Rubenstein, 2018	MTX+Rtx veya RT sonra <i>lenalidomid idame</i>	10	40	45
Vu, 2019	MTX+Rtx veya MTX+Rtx+ temozolomide sonra <i>lenalidomid idame</i>	13	Erişilmedi	Erişilmedi
Ghesquieres, 2019	Lenalidomide + Rtx	50	7.8	17.7

# BTK inhibitörü

## İbrutinib

- BCR ve MYD88 yolaklarındaki yüksek mutasyon,
- R/R PSSS lenfomalı 13 hasta, tek ajan ibrutinib
- 13 hastanın 10'unda (% 77) klinik yanıt, **5 tam yanıt**
- İbrutinib, 560 mg ve 840 mg doz iyi tolere
- İbrutinib'e karşı direnç,
  - mutant CARD11,
  - vahşi tip MYD88,
  - CD79B ve
  - TNFAIP3'ün varlığı ile ilişkili



# İbrutinib

- 2 hafta ibrutinib sonrası DA-TEDDi-R (temozolomid, etoposid, lipozomal doksorubisin, deksametazon, ibrutinib + rituksimab)
- % 86 tam cevap
- **Aspergilloz** (hastaların % 39).
- % 94, **4. derece nötropeni**
- % 28 tedavi ilişkili ölüm
- SSSL geleneksel yüksek doz kemoterapi ile ~ % 10
- DA-TEDDi-R, **daha yüksek yanıt, uzun remisyon**
- Aspergilloz azaltmak için Vorikonazol profilaksisi

# Lenalidomide

- Faz 1 doz çalışma, R/R PSSSL'li 14 hasta
- Çalışmada, lenalidomid intraventriküler rituksimab ile kombine
- 14 hasta, 10, 20 ve 30 mg dozlar
- 9 PR, ve 6'sı 9 aydan uzun yanıtlı
- 10 mg lenalidomid alan 3 hastadan 2 PR
- 20 mg lenalidomid alan, % 100'ü cevaplı (2 CR ve 4 PR)
- 4 hastada yanıt 20 aya kadar kalıcı
- Toksikite: bakteriyel enfeksiyonlar ve nötropeni
- ***Faz 2 için önerilen doz 15 mg***

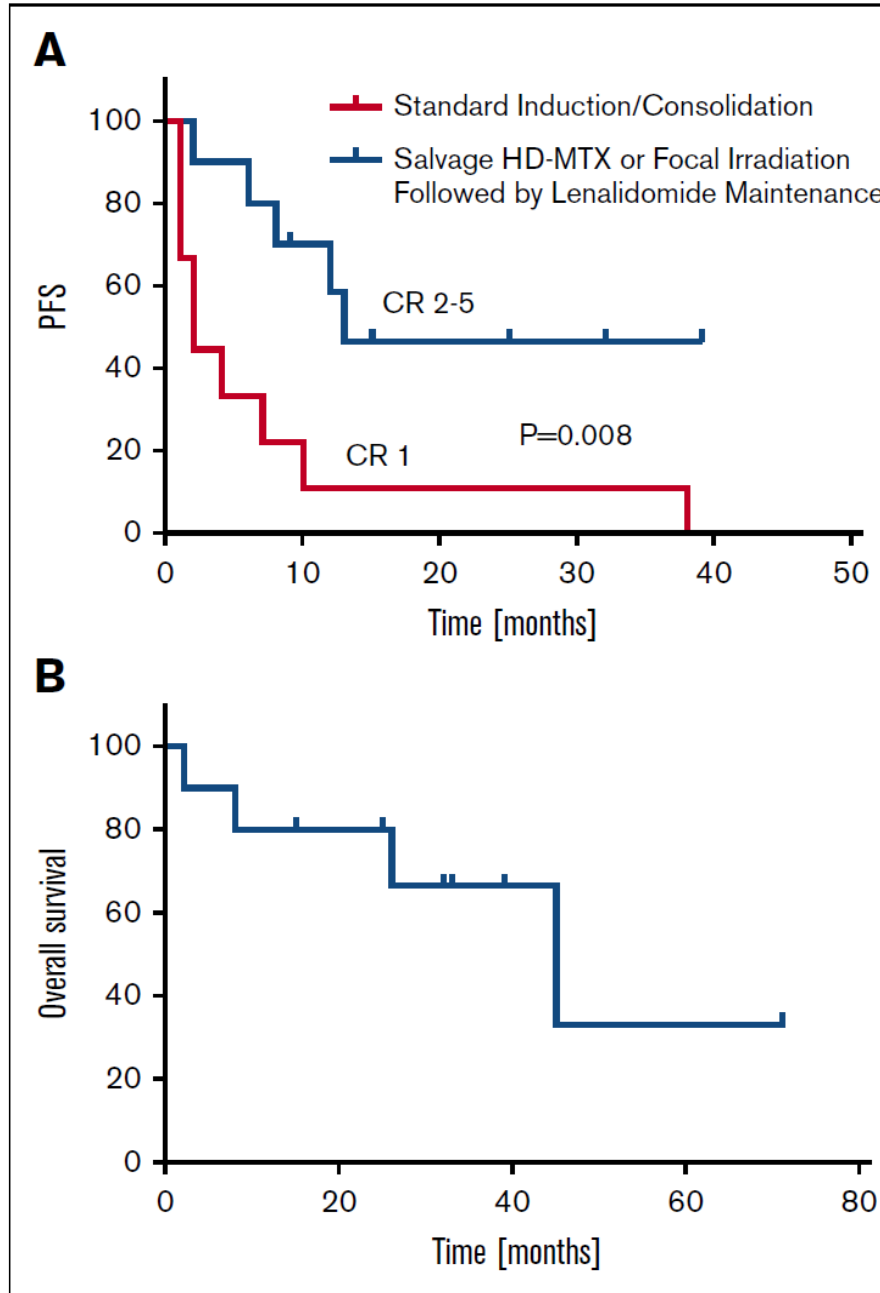
# Lenalidomide

- Tüm beyin ışınlama sonrası, ***idame lenalidomid*** (5-10 mg),
- Ortalama yaşları 70, 8 hasta R/R PSSSL, 2 hasta SSSSL
- Lenalidomid(cerrahi, Gama knife ve / veya metotreksat / rituksimab dahil) kurtarma tedavileri sonrası yanıtı artırdı
- 9 hasta CR , 1 hasta stabil
- 18 aylık takip, 5 hasta 2 veya daha fazla yıl kalıcı yanıt
- % 40 hasta 50 aydan daha uzun süre progresyon yok
- ***5 yıllık genel sağkalım, idame lenalidomid alan hastalarda % 100***

# Lenalidomide

- Faz 2, 70 yaş üstü PSSSL MTX / Rituximab bazlı indüksiyonu takiben ***idame düşük doz lenalidomid***
- PFS ve OS'de önemli uzama
- Faz 2 REVLRI denemesi, R / R PSSSL
- 8 kür, 28 günde bir, (rituximab 375 / m<sup>2</sup> IV, D1 lenalidomid 20 mg / gün, D1-21, 1.kür, 25 mg / gün lenalidomid tek)
- Yanıtlılar lenalidomid 10 mg/gün, D1-21 ile idame
- ORR % 35,6 idi (CR% 29 ve PR% 7).
- Ortanca takip süresi 19.2 ay
- PFS 7.8 ay, OS 17.7 ay

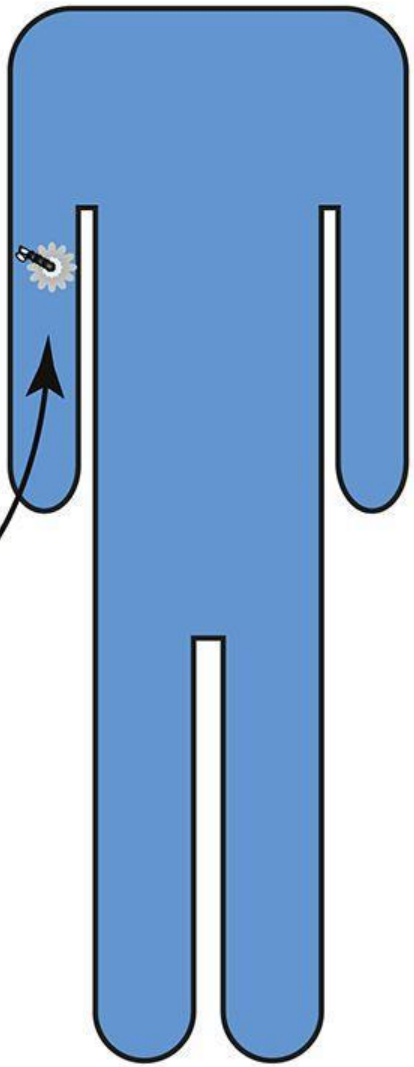
# Relaps PSSSL kurtarma tedavisi sonrası idame Lenalidomide



# PD-1 , PD-L1

- En kritik kontrol noktaları
- **Nivolumab**, PD-1 hedefleyen ve bloke eden insan IgG4 antikoru
- 2 haftada bir nivolumab 3 mg / kg IV
- R/R PSSSL'li beş hasta(*Nayak, 2017*)
- 4 hasta CR ve 1 kısmi yanıt
- 1 hastada böbrek yetersizliği
- R/R PSSSL ve PTL'deki **nivolumab**'ın devam eden **faz 2 çalışması** (NCT02857426).
- **Pembrolizumab**, faz 2 çalışması, 21 R / R PSSSL'de (NCT02779101)

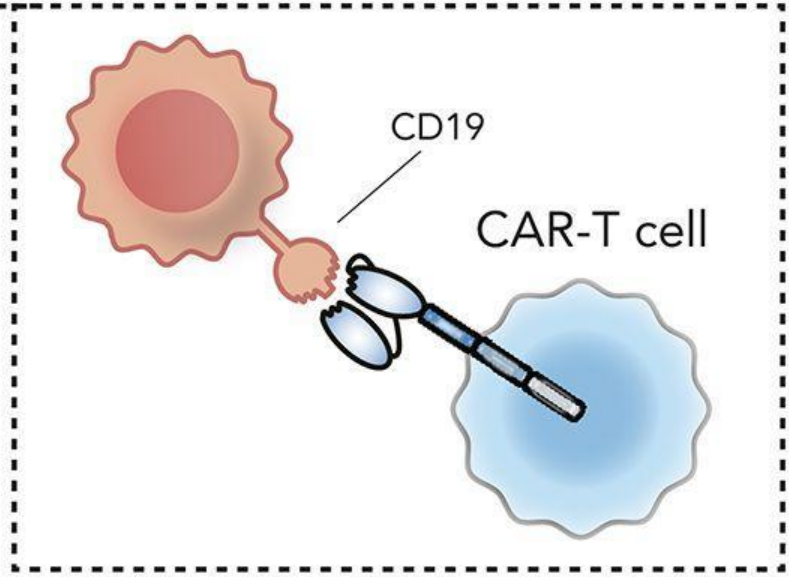
In Vivo  
Trafficking  
to CNS



Peripheral Infusion  
of CAR-T Cells



Secondary CNS Lymphoma



# Chimeric antigen receptor(CAR) T-Cell tedavi

- CAR T-hücre tedavisi, R/R DBBHL'de % 50'den fazla tam yanıt (Kochenderfer, 2015; Turtle, 2016)
- Mevcut CAR T tedavilerde, SSS tutulumu dışlanmış
- DBBHL'li 68 yaş, kadın ve kemoterapilere yanıtız, SSS tutulumu.
- Fludarabin ve siklofosfamid çalışma tedavisinden bir ay sonra CAR-T verilimi, kontrol görüntüleme ***tam yanıt***
- İki ay sonra, cilt tutulumlu relaps
- Biyopsi sonrası, CAR-T spontan tekrar aktif, remisyon
- Sistemik relaps ve ölüm, SSS tutulumu yok



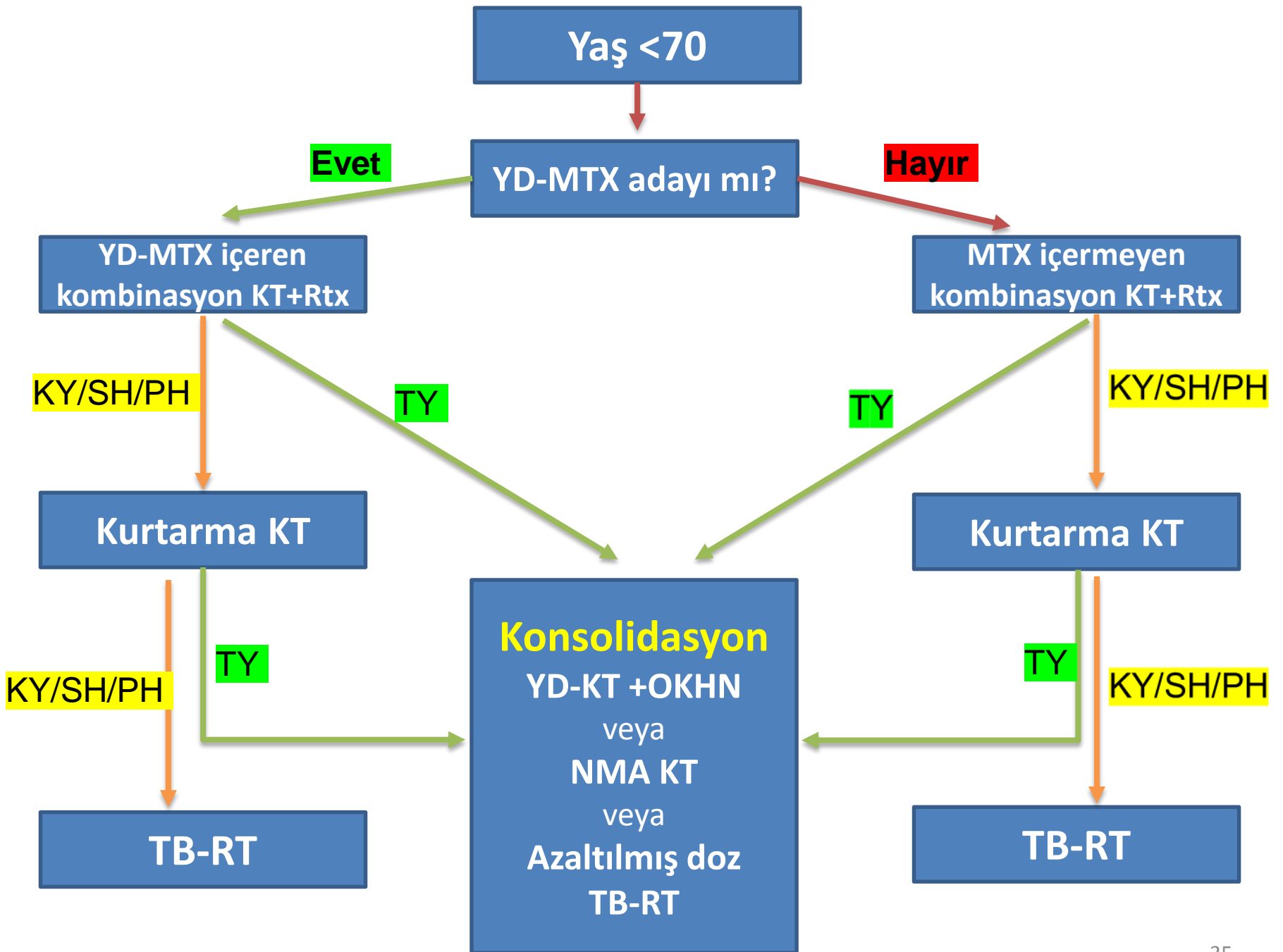
# Chimeric antigen receptor(CAR) T-Cell tedavi

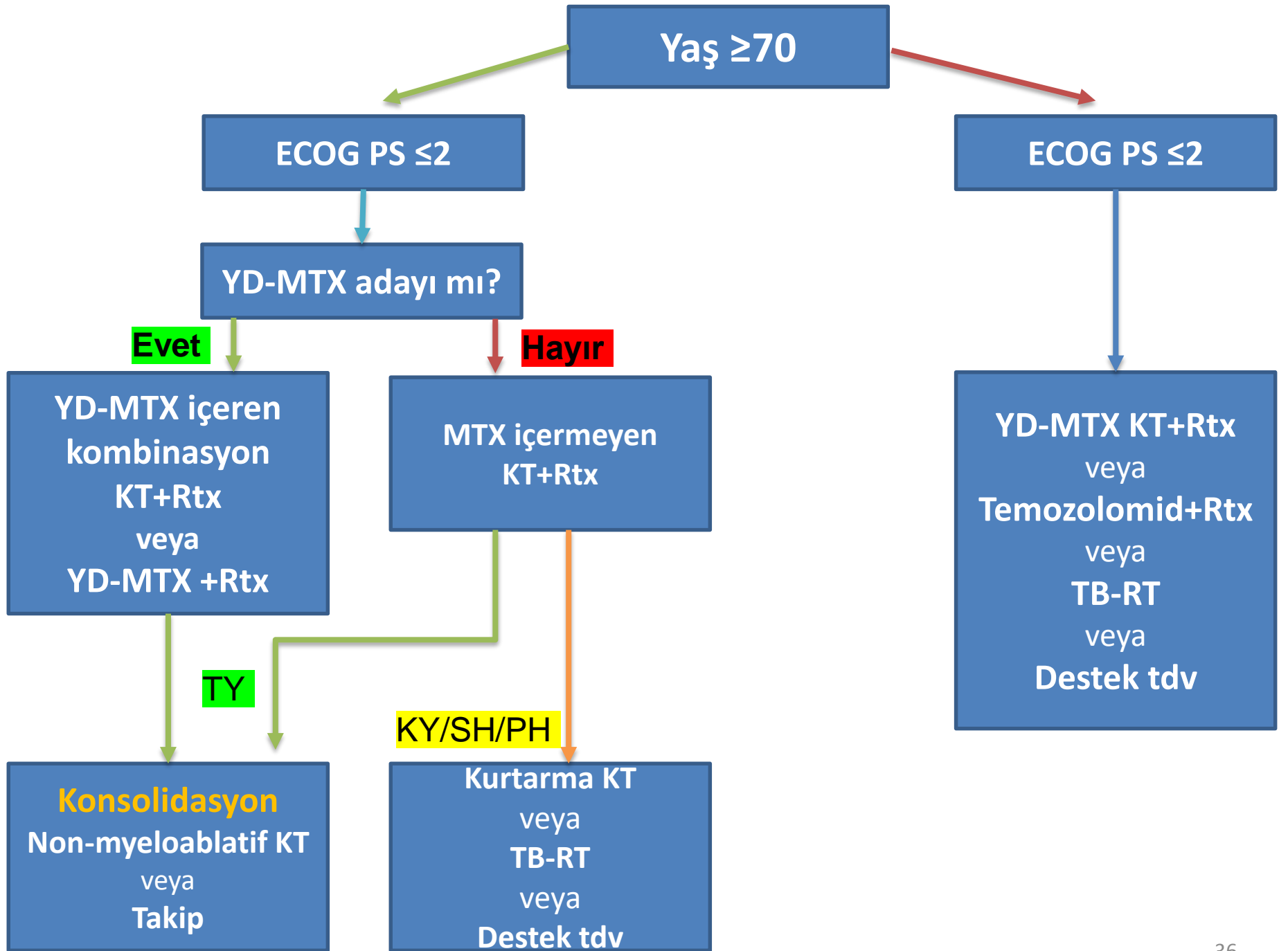
- Nörotoksisite, GVHH veya sitokin salınım sendromu yok
- İlk defa, CAR T-hücreleri, KBB'ni geçtiği ve SSS'de etkili olduğu
- Biyopsiden sonra spontan artan CAR-T hücreleri çoğalabilen bir **'canlı ilaç'** olarak vurgulanmakta
- Devam eden TRANSCEND-NHL-001, sekonder SSS tutulumlu DBBHL çalışmaya alınmakta

## PSSSL'li hastalarda devam eden klinik çalışmalar

Çalışma tipi	Klinik çalışma no	Hasta	Çalışma
Faz 2	NCT02857426	PR/R PSSSL veya R/R Pr. testis L	Nivolumab
Faz 2	NCT02779101	R/R PSSSL	Pembrolizumab
Faz 2	NCT03495960	Yeni tanı PSSSL > 70 yaş	MTX/Rituximab-bazlı tdv <b>idame Lenalidomide</b>
Faz 1	NCT03703167	R/R PSSSL or SekonderSSSL	R2 + <b>ibrutinib</b>
Faz 1/2	NCT03558750	R/R non-GM B-DBBHL veya PSSSL	R2 + <b>nivolumab</b>
Faz 2	NCT03003520	Yeni tanı yüksek riskli DBBHL	R-CHOP /R2+CHOP <b>idame Durvalumab</b>
Faz 1	NCT01722305	R/R PSSSL veya yeni tanı veya R/R Intraoküler Lenf.	Pomalidomide + Dexametazon
Faz 2	NCT02669511	R/R PSSSL	PQR309
Faz 1	NCT02631044	R/R B-NHL	<b>JCAR017</b>

R2 = Rtx+Len





# Sonuç

- PSSSL tedavisinde son on yılda önemli ilerleme sağlanmış
- Nüks sık ve prognoz kötü
- Optimal tedavi yaklaşımı henüz yok
- YD-MTX bazlı kemoterapiler yeni tanı almış PSSSL için standart indüksiyon tedavisi olarak kabul edilmekte
- Asıl amaç,
  - Refrakter hasta sayısını azaltmak,
  - Remisyonu uzatmak
  - Progresyonsuz yaşamı iyileştirmek

# Sonuç

- PSSSL biyolojisini anlamak, hedef ajanlarla tedaviler
- Özellikle ibrutinib ve lenalidomid, PSSSL'de yüksek etkinlik
- Yeni bir ajanın monoterapi olarak iyileştirici olması ???
- Çoklu kemoterapi rejimi ile birlikte uygun kombinasyonlar güçlü tedavi seçeneği olabilir
- İdame tedaviler özellikle yaşlı popülasyonda düşünülebilir

# Soru ve katkılar

