

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE
KAYITLI MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARININ
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ YILMAZER

İZMİR 2020

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİ BİLİM DALI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE
KAYITLI MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARININ
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ YILMAZER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. İNCİ ALACACIOĞLU

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih Demirkan başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile beni yetiştiren, bilimsel düşünmenin önemini ve hekimliğin aynı zamanda bir sanat olduğunu öğreten, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. İnci Alacacioğlu'na,

Hematoloji Bilim Dalında geçirdiğim eğitim sürecinde tanışma fırsatı bulduğum, bana sadece iyi bir doktor olmayı değil, iyi bir insan olmayı öğreten, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Aybüke Olgun ve Uzm. Dr. Süreyya Yiğit Kaya'ya,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter ve personelimize,

Beni bugünlere getiren anneme, babama, aynı zamanda meslektaşım olan hiç bir zaman bana manevi desteğini esirgemeyen ablama, asistanlığımın birinci yılında aramıza katılan ve hayatıma neşe katan yeğenim Selim Ege'ye

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VII
ÖZET.....	VIII
SUMMARY	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Patoloji.....	3
2.4. İmmunfenotipik Özellikler	4
2.5. Genetik Özellikler.....	5
2.6 Tanı ve Klinik Özellikler	5
2.7 Evreleme ve Risk Değerlendirmesi	7
2.8 Tedavi	10
2.8.1 İndolen seyirli hastalarda tedavi	10
2.8.2 Rituksimabın rolü	11
2.8.3 Birinci basamakta tedavi seçenekleri.....	11
2.8.4 Evre I-II olan hastalarda tedavi.....	12
2.8.5 Kitleli (bulky) evre II ve evre III-IV hastalarda tedavi	12
2.8.5.1 Genç ve performans durumu iyi olan hastalarda tedavi	12
2.8.5.2 Yaşlı ve performans durumu iyi olmayan hastalarda tedavi	13
2.8.6 Nüks ve refrakter hastalarda tedavi	14

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	26
6. KAYNAKLAR	30



SEKİL LİSTESİ

Şekil 1. MHL hastalarında Progresyonsuz sağ kalım (PFS)

Şekil 2. MHL hastalarının tüm sağkalım analizi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gözden geçirilmiş Ann-Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması)

Tablo 2. Basitleştirilmiş Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi Risk Sınıflaması

Tablo 3. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi-C sınıflaması

Tablo 4. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları

Tablo 5. MHL Hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Tablo 6. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri

Tablo 7. Hastaların birinci basamakta almış oldukları tedavi ve yanıtları

Tablo 8. Hastaların relaps durumlarına göre dağılımı

Tablo 9. R-CHOP/R-DHAP +Otolog HKHN uygulanan hastaların MIPI ve sağ kalım oranları

Tablo 10.1. Lenalidomid/İbrutinib/Bortezomib tedavi sıralamaları ve yanıt oranları

Tablo 10.2. Birinci basamak sonrası hastaların almış olduğu tedavi ve PFS süreleri

Tablo 11. Sağ kalım üzerinde etkili olan faktörlerin Cox regresyon modelleri

KISALTMALAR:

NHL: Non-hodgkin lenfoma

HL: Hodgkin lenfoma

MHL: Mantle hücreli lenfoma

OS: Genel sağkalım

KLL: Kronik lenfositik lösemi

MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku

CD: cluster of differentiation

Ig: İmmunglobulin

BCL1: Siklin D1 proteinini kodlayan gen

SLL: Küçük lenfosittik lenfoma

SOX11: SRY ilişkili transkripsiyon faktörü 11

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

mRNA: Mesajcı RNA

BCR: B hücre reseptörü

PAX-5: Eşleştirilmiş kutu proteini 5

PI3K: Fosfoinozitol 3-Kinaz

TP53: Tümör proteini 53

IGHV: İmmunglobulin ağır zincir

BT: Bilgisayarlı tomografi

PET/BT: Pozitron emisyon tomografi

RT: Radyoterapi

IPI: Uluslararası prognostik indeks

FLIPI: Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks

MIPI: Mantle hücreli lenfoma uluslararası prognostik indeksi

LDH: Laktat dehidrogenaz

Ki-67: Proliferasyon indeksi

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ULN: Normalin üst sınırı

OKİT: Otolog kemik iliği transplantasyonu
CR: Tam remisyon
PR: Kısmi remisyon
OHKHN: Otolog hematopoetik kök hücre nakli
R: Rituksimab
MTX: Metotreksat
R-Benda: Rituksimab, Bendamustin
R-CHOP: Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon ve Rituksimab
R-HiperCVAD: Rituksimab, Hiperfraksiyone siklofosfamid, Vinkristine, Doksorubisin, Deksametazon
R-DHAP: Rituksimab, Deksametazone, Yüksek doz sitarabin, cisplatin
ARA-C: Sitarabin
ISRT: İzole alan radyoterapisi
Gy: Gray
RICE: İfosfamid, Karboplatin, Etoposid ve Rituksimab
YDK: Yüksek doz kemoterapi
AKHN: Allojenik kök hücre nakli
CALGB: Kanser ve lösemi grubu B
VR-CAP: Bortezomib, Rituksimab, siklofosfamid, adriamisin, prednizon
Chl: Klorambusil
UPS: Ubiquitin proteazom sistemi
NFkB: Nükleer Faktör kappa B
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
Lap: Lenfadenopati
AST: Aspartat aminotransferaz
ALT: Alanin aminotransferaz
B2 mikroglobulin: Beta 2 mikroglobulin
CRP: C reaktif protein
R-CVP: Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon ve Rituksimab
WBC: Lökosit

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE KAYITLI MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Mantle Hücreli Lenfoma (MHL), siklin D1 [t (11; 14) (q13; q32)] aşırı ekspresyonu görülen bir B hücreli neoplazmdır. Kılavuzlar yaş, performans durumu ve komorbiditelere göre çeşitli tedavi seçenekleri önermektedir. Amacımız, 56 MHL hastasının sağkalımı için klinik özellikleri analiz etmek ve prognostik faktörleri değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 01.01.2010 – 31.06.2020 yılları arasında DEÜTF Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından tanısı konan, tedavisi planlanan ve sonrasında takip edilen MHL hastaları dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak hastane elektronik dosya sisteminde tarandı.

BULGULAR: Medyan izlem süresi 33 (1-119) ay olan hastaların %75'i erkek, ortalama yaşı ise 63 (38-84) olarak bulundu. Hastaların %98,2'si ileri evreydi ve %82,1 hastada ektranodal tutulum vardı. Olguların %76,8'inde kemik iliği tutulumu mevcuttu. %12,5'u gastrointestinal sistemden tanı almıştı. Birinci sıra tedavi rejimlerine bakıldığında hastaların %55,4'ünün R-CHOP, %23,2'sinin R-CHOP/R-DHAP ardından OHKHN ile konsolidasyon, %14,3'ünün R-CHOP/R-DHAP, %1,8'inin R-CVP, %1,8'inin R-bortezomib, %1,8'inin ise eş zamanlı tanı konulan onkolojik rahatsızlığı nedeni ile onkolojik tedavi aldığı görüldü. Tüm hastalar kemoterapi ile kombine rituksimab almıştı. Tedavi sonrası 29 (%51,8) hastada tam yanıt (CR), 18 (%32,1) hastada kısmi yanıt (PR), 3 (%5,4) hastada stabil hastalık, 6 (%10,7) hastada ise progresif hastalık saptandı. Sadece 13 hastaya otolog hematopoetik kök hücre nakli ile konsolidasyon yapıldı. İzlemde olguların %37,9'u nüks oldu. Nüks veya progresyon olan olgularda lenalidomid, ibrutinib ve bortezomib temelli tedaviler uygulandı. Medyan genel sağkalım (OS) 33 ay (1-119) ve medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 12 (1-87) aydı. OHKHN ile konsolide edilen hastaların diğer hastalara göre PFS ve OS'lerinde anlamlı farklılık saptandı (p=0,04 ve p=0,04). Tek değişkenli analizlerde, MIPI, MIPI-c, LDH, B2 mikroglobulin düzeyinin ve tanı anında B semptomu yokluğunun tüm gruplarda OS'yi etkilediğini gösterildi (p=0,001, p=0,002, p=0,016, p=0,01 ve p=0,006). Çok değişkenli analizlerde ise sadece yaş değişkeninin önemli bir faktör olduğu (p<0.05, %0,95 güven aralığı ile) bulundu. Yaş arttıkça ölüm riski de anlamlı olarak artıyordu.

SONUÇ: MHL tedavisinde medyan OS, yeni tedavi yaklaşımları ile son yıllarda biraz uzamıştır, ancak hala tedavi edilemez bir hastalıktır. MHL hastalarında ilk tedavi seçeneği belirsiz olmakla birlikte yeni çıkan immunmodölatör ajanlarla birlikte özellikle relaps/refrakter hastalarda tedavi modaliteleri değişmektedir. OHKHN ile konsolidasyon yapılması OS ve PFS'yi uzatması açısından uygun hastalarda yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Mantle hücreli lenfoma, kök hücre nakli, MIPI



RETROSPECTIVE EVALUATION OF DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS, TREATMENT REGIMENS AND SURVIVAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA

SUMMARY

INTRODUCTION AND AİM: Mantle Cell Lymphoma (MCL) is a B-cell neoplasm with over expression of cyclin D1 [t(11;14)(q13;q32)]. The guidelines recommend various treatment options based on age, performance status and comorbidities. Our purpose was to analyze the clinical features and evaluate prognostic factors for survival of 56 MCL patients.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively analyzed all MCL patients in Dokuz Eylül University Hospital Hematology Departments between January 2010 and June 2020.

RESULTS: In this study, the average following period was 33 (1-119) months. The median age of participants was 63 years (38-84) and 75% of them were male. The first line treatment regimens were R-CHOP in 55,4%, R-CHOP/R-DHAP+AH SCT in 23,2%, R-CHOP/R-DHAP in 14,3%, R-HyperCVAD in 1,8%, R-CVP in 1,8%, R-bortezomib in 1,8% and oncologic treatment in 1,8%. 29 patients (51,8%) had complete response, 18 patients (32,1%) had partial response, 3 patients (5,4%) had stable disease and 6 patients (10,7%) had progression. Only 13 patients underwent autologous stem cell transplantation. In the follow-up, 37.9% of the cases recurred. Treatments based on lenalidomide, ibrutinib and bortezomib were used in patients with recurrence or progression. Median overall survival (OS) was 33 months (1-119) and median disease-free survival (DFS) was 12 months (1-87). The patients who consolidated with ASCT had better PFS and OS than other patients ($p=0,04$). Univariate analysis showed that MIPI, MIPI-c, LDH levels, B2 microglobulin levels and absence of B symptoms during the diagnosis effected OS in all groups ($p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,016$, $p=0,01$ and $p=0,006$). Multivariate analysis showed that the age was independent prognostic risk factor ($HR=0,033$, 95% confidence interval 1,004-1,144, $p=0,037$) for OS.

CONCLUSION:

Median OS has been prolonged in last years with new treatment approaches but MCL is still an incurable disease. The first choice of treatment in MCL patients still unclear.

Moreover, treatment regimens has been changed with new immun-modulatory agents , especially in relaps/refracter patients. Consolidation treatment with ASCT that had better outcomes for OS and PFS should be evaluated.

KEY WORDS: Mantle cell lymphoma, stem cell transplantation, MIPI



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar, bağışıklık sistemini oluşturan hücrelerin çeşitli farklılaşma aşamalarından köken alan malignitelerdir. Köken aldıkları farklılaşma aşamasına göre farklı özellikler, davranışlar gösterip farklı klinik tablolar oluştururlar. Lenfomalar, non-hodgkin lenfoma (NHL) ve hodgkin lenfoma (HL) olarak iki ayrı kategoride incelenmektedir. Lenfoma vakalarının yaklaşık %85'i olgun B lenfositlerden köken alırken, %15'i ise T lenfositlerden gelişir. Mantle hücreli lenfoma (MHL), lenfoid foliküllerin mantle zonundaki naif B hücrelerinden gelişir[1]. Tüm NHL vakalarının yaklaşık %7'sine teşkil eden MHL, agresif seyreden ve kür şansı çok düşük olan bir hastalık olarak kabul edilmektedir[2]. MHL-de t (11,14) (q13; q32) ve buna bağlı siklin D1 ekspresyonunu görülür[3]. Ortanca görülme yaşı 60-65 olup tanı anında olguların büyük çoğunluğu ileri evrededir. Genel sağkalım (GS) açısından tüm NHL içinde en kötü olan alt grubu oluşturur[4]. Tedavi stratejileri hastanın semptomlarına ve performansına göre değişmektedir. Güncel tedavilere rağmen MHL kür olabilen bir hastalık olmayıp, yüksek riskli hastalarda prognoz kötü seyretmektedir. MHL ile ilgili Türkiye'de yayınlanmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, güncel tedaviler ışığında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanısı konan olguların demografik verilerinin, aldıkları tedavilerin ve tedavi yanıtlarının retrospektif değerlendirilerek yaşam süreleri üzerine etkilerinin ve prognostik verilerinin gözden geçirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

1970lerde araştırmacılar histolojik olarak yeni bir NHL alt tipi gözlemlediler. Bu yeni gözlemledikleri NHL alt tipi reaktif hale gelen germinal merkezdeki sentrositlere benzemekle birlikte değişik düzeylerde farklılaşma eğilimi göstermekteydi[5][6][7]. Daha sonra araştırmacılar bu alt tipin; ikincil foliküllerin mantle bölgelerinden kaynaklandığını ve B hücre belirteçlerini eksprese ettiğini, ancak foliküler lenfomadan farklı olduğunu belirlediler. Buna mantle hücreli lenfoma adını verdiler[1][8][9].

Günümüzde mantle hücreli lenfoma, translokasyon (11; 14) (q13; q32) ile tanımlanan ve siklin D1'in aşırı ekspresyonu ile sonuçlanan nadir, tedavisi zorlu bir B hücreli lenfomadır[10]. Siklin D1'in aşırı ekspresyonuna neden olan t (11;14) hastalığın gelişiminde oynadığı rol kadar ayırıcı tanıda da önemli bir genetik belirteçtir. Siklin D1 negatif olgularda siklin D2, D3 ekspresyonu artar. Ancak bunların ekspresyonu diğer B hücreli lenfomalarda da görülebileceğinden ayırıcı tanıda rolleri yoktur. Kemik iliği ve/veya periferik kan tutulumu olan olgularda kemik iliği aspirasyonu ve periferik kandan akım sitometrik analiz de tanıda kullanılabilir. Ekstranodal tutulum sıktır. Olası tutulabilecek ekstranodal alanlar arasında kemik iliği, gastrointestinal sistem (mide, kolon ve karaciğer), cilt, tükürük bezleri ve santral sinir sistemi sayılabilir[11]. Hastalık biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve daha iyi sağkalım sağlayan etkili terapötik stratejilerin geliştirilmesine rağmen, hastalar genel olarak kötü bir prognoza sahip olmaya devam etmektedir[12].

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

MHL, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki yetişkin Hodgkin olmayan lenfomaların yaklaşık yüzde 7'sini oluşturur ve insidansı yılda milyon kişi başına yaklaşık 4 ila 8 vakadır [3][13][14][15][16]. İnsidansı yaşla artmakla birlikte, Amerika Birleşik Devletlerinde son yıllarda toplumda görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir.[17]. Ortalama görülme yaşı 60-65 olup tanı anında olguların büyük kısmı ileri evredir[4]. Ülkemizde kesin insidansı bilinmemekle birlikte benzer olduğu tahmin edilmektedir.

MHL'de direkt olarak suçlanabilen bir etiyolojik ajan henüz bulunamamıştır. Son on yılda yapılan bazı çalışmalarda *Borrelia Burgdorferi* enfeksiyonu, İnterlökin-10 ve tümör

nekrozis faktör gen mutasyonlarının hastalıkla ilişkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmuştur[18]. Birinci derece akrabalarında MHL olanlarda iki kat artmış bir risk gösterilmiştir. Bu risk erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ve aile öyküsü olan hastalarda daha genç yaşta görülme eğilimindedir[19].

2.3 PATOLOJİ

Lenf düğümlerindeki MHL büyümesinin histolojik paterni diffüz, nodüler, mantle zon infiltratif veya bu üçünün kombinasyonu şeklinde olabilir. Çoğu vaka, hafif düzensiz veya çentikli çekirdeklere ve göze çarpmayan nükleollere sahip, sadece küçük ila orta boy lenfoid hücrelerden oluşur. Bununla birlikte, morfoloji küçük, daha düzensiz lenfositlerden lenfoblast benzeri hücrelere ve hatta bazen küçük ve büyük hücrelerin veya belirgin şekilde atipik büyük hücrelerin karışımlarına kadar değişebilir[8][20][21].

Mantle zon infiltratif paternde genelde atrofik bir germinal merkezi saran malign nodüllerin varlığı görülmektedir. Nodüler paternde ise tamamen malign mantle zon hücrelerinin oluşturduğu, germinal merkezleri bulunmayan nodüller bulunmaktadır. Diffüz paternde ise aynı özelliklere sahip hücrelerin herhangi bir nodüler yapı göstermeden diffüz yayılımı görülür. Neoplastik bu lenfosit hücre topluluğuna genelde dağınık halde epiteloid histiyositler ve non-neoplastik plazma hücreleri de eşlik edebilmektedir[22].

Fenotipik özelliklerine bakıldığında MHL'nın dört çeşit hücresel alt tipi görülür ve doğru tanı için bu farklı hücre alt tiplerini iyi bilmek gerekir.

- Klasik tip; MHL çentikli çekirdeği, belli-belirsiz çekirdekçiği, yetersiz sitoplazması, dağınık kromatini olan ve küçük-orta büyüklükte monomorfik görünümlü lenfositlerden ibarettir.

- Küçük hücreli alt tip; klasik görünümü düzensiz çekirdeği ve belli-belirsiz çekirdekçiği olan küçük tekdüze lenfositlerden oluşur. Kronik lenfosittik lösemi (KLL) andıran bu alt tip, sıklıkla lenfadenopati olmaksızın splenomegali ve lösemik tutulum ile gelen hastalarda görülür ve daha yavaş seyirlidir. Diğer bazı durumlarda ise neoplastik lenfositler, özellikle de görece bol miktardaki berrak sitoplazmasından dolayı marjinal zon lenfositlere çok benzeyebilirler.

- Blastoid alt tip; dağınık kromatinli, büyük çekirdekli hızlı çoğalan lenfositlerden

oluşur ve daha az sıklıkta görülür. Bu morfolojik olarak agresif alt tip daha ziyade lenfoblastlara benzer. Sıklıkla ‘de novo’ olarak başlasalar da nadiren klasik MHL olarak başlayıp daha sonra blastoid varyanta histolojik transformasyon ile dönüşebilirler.

- Pleomorfik alt tip; orta ve büyük çekirdekli heterojen hücre popülasyonundan oluşur ve genelde büyük B hücreli lenfomaları andırır. Artmış proliferasyon aktivitesi ise genelde blastoid alt tipten daha düşüktür. Pleomorfik ve blastoid alt tiplerin daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

MHL gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini etkileyebilmekle birlikte, daha ziyade ince ve kalın bağırsakta çok sayıda polip şeklinde görülür ve ‘multiple intestinal lenfomatöz polipozis’ olarak adlandırılır. Nadiren, başta mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma) ile ilişkili olmak üzere, lenfo-epitelyal lezyonlar da oluşabilir. Multiple intestinal polipozis, foliküler lenfomalarda da görülebileceği için ayırıcı tanı burada çok önemlidir[23].

2.4 İMMÜNFENOTİPİK ÖZELLİKLER

Neoplastik hücreler tipik olarak CD5 ve CD43 gibi T hücre antijenlerini ve CD19, CD20, CD22, CD79a CD79b gibi B hücre antijenlerini sıklıkla eksprese ederken; CD3, CD23, CD11c, CD10 ve BCL6 antijenlerini ise eksprese etmezler[24]. Nadir durumlarda CD5 – veya CD23 + olabilirler. MHL hücreleri yüksek seviyelerde yüzey immünglobulin M (IgM) ve IgD eksprese eder ve bilinmeyen nedenlerle vakaların yüzde 80’inde lambda hafif zincir bulunduğu gösterilmiştir[25][26][27].

Siklin D1 (BCL1) için nükleer boyama, CD5 negatif olanlar vakalar da dahil olmak üzere vakaların yüzde 95’inde mevcuttur. Siklin D1 geninin ürünü, parafine gömülmüş doku kesitlerindeki neoplastik mantle hücrelerinin çekirdeklerinde immünoperoksidaz tekniği ile saptanabilir ve bu MHL’yi, küçük lenfositik lenfoma (SLL), foliküler lenfoma, lenfoplazmasitik lenfoma ve dalak marjinal bölge lenfoma gibi diğer B hücresi lenfomalarından ayırmada faydalıdır[28][29][30]. MHL’li vakaların çoğunda SOX11 ekspresyonu gösterilmiş olup siklin D1 negatif olguların değerlendirilmesinde önemli bir marker haline gelmiştir[31].

2.5 GENETİK ÖZELLİKLER

Mantle hücreli lenfomanın patofizyolojisi oldukça komplekstir. Olguların pek çoğunda sitogenetik veya Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) ile gösterilebilen t(11;14)(q13;32) önemli bir ayırıcı belirteç olup normal lenfositlerde bulunmayan Siklin D1'in aşırı ekspresyonuna yol açar[32]. Siklin D1 siklin bağımlı kinaz 4 ve 6'yı inaktive eder ve bu da bir tümör baskılayıcı gen olan Retinoblastom proteinini inaktif hale getirir. Böylelikle hücreler bölünme aşamasında G1'den S fazına kolaylıkla geçer ve hızlı hücre çoğalmasının önü açılmış olur[33]. MHL'deki artmış siklin D1 etkisi büyük ölçüde t(11; 14) ve CCND1 alelinin sitoplazmadaki yeri ve kötü prognostik faktör olan siklin D1'in kesik mRNA'sı ile ilişkilendirilir [34][35][36].

MHL hastalarının çoğunda SOX-11 aşırı ekspresyonu gözlenir[37]. Bu anormallik MHL hücrelerini çeşitli şekillerde etkileyebilir. BCR sinyalinin arttırılmasına [38], mutasyon geçirmemiş immunglobulin ağır zincire sahip olan MHL hücrelerinin germinal merkeze geçişini önlemek için Bcl-6'nın bastırılmasına, PAX-5'in aktivasyonuna [39], B hücrelerinin plazma hücrelerine olgunlaşmasının engellenmesine ve ilaç direncine yol açabilen PI3K / AKT sinyallerine yol açabilir[33].

MHL hastalarında görülen bir diğer genetik anomali TP53 genindeki mutasyonlar olup hücre döngüsünün uyarılmasına, apoptozun inhibisyonuna ve hücre büyümesinin teşvik edilmesine yol açar. Bu mutasyonlar, agresif bir hastalık seyri ve kötü prognoz ve düşük sağkalımla ilişkilidir[40].

Moleküler tekniklerdeki ilerlemeler, MHL'deki yeni genomik değişikliklerin tanımlanmasına yol açmıştır. Ortaya çıkan yeni ilaçlarla birlikte hastalığa ait klonal evrimin gizemine ve direnç mekanizmalarına ait yeni çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarla birlikte keşfedilen yeni moleküler değişikliklerin bazıları şunlardır: kompleks karyotip, NSD2, NOTCH2, UBR5, BIRC3, TRAF2, MAP2K14, KMT2D, CARD11, SMARCA4 ve BTK [41].

2.6 TANI ve KLİNİK ÖZELLİKLER

Günümüzde lenfoma gelişimi açısından yüksek risk altındaki bireyleri saptamak için önerilen bir yöntem bulunmamaktadır. Hastalar, lenfadenopati veya hastalıkla ilişkili belirtiler

geliştikten sonra tanı alırlar. Lenfoma olduğundan şüphelenilen hastalardan mutlaka doku biyopsisi alınmalıdır. Rutin histoloji ve immünohistokimyaya ek olarak siklin D1'in tutulumu immünohistokimya ile değerlendirilmelidir. T (11; 14) 'ün karyotipleme veya FISH ile sitogenetik tespiti faydalı bir yardımcı testtir [42].

MHL'li hastalar çeşitli klinik tablolara sahiptir. Hastalar asemptomatik monoklonal MHL tipi lenfositöz tablosunda başvurabileceği gibi lenfadenopati, sitopeni, splenomegali gibi semptomlarla veya nodal ya da gastrointestinal sistemin çeşitli bölümlerinin (lenfomatoz polipoz), böbreklerin, nadiren de olsa merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı şikayetlerle başvurabilmektedirler [43][44][45]. MHL hastalarının yaklaşık %70'inde tanı sırasında ileri evre hastalık (Evre III/IV) görülmektedir. Tanı anında hastaların yaklaşık %75'i belirgin lenfadenopati ile sağlık merkezine başvurmakta iken geri kalanında ise ektranodal tutulum belirgindir. Yaygın tutulum alanları arasında lenf düğümleri, dalak (% 45-60), Waldeyer halkası, kemik iliği (> % 60), periferik kan (% 13-77) ve gastrointestinal sistem, meme, plevra, ve göz küresi bulunmaktadır[46][47]. Yaygın lenfadenopati şeklinde ortaya çıkış en sık karşılaşılan klinik tablo olsa da bazen lenfadenopati olmaksızın izole splenomegali şeklinde de karşımıza çıkabilir. Bu şekilde lenfadenopati olmaksızın ortaya çıkan hastalar genelde lösemik tutulum ile hastaneye başvururlar ve sıklıkla da splenomegali eşlik eder[48].

Vakaların %30-50'sinde ikiden fazla ektranodal bölge tutulumu varken, %25 olguda izole organ tutulumu şeklindedir [23].SOX11 negatif MHL formlarında lösemik tutulum çok nadirdir [49]. Bu varyantlarda lenfadenopati yokluğunda splenomegali sık görülür.

Merkezi sinir sistemi tutulumu genel olarak nadir (vakaların <% 5'i), olmakla birlikte lösemik varyantı olan hastalarda daha sıktır[44][45].

Hastaların üçte birinde ateş, gece terlemesi ve istemsiz kilo kaybı gibi sistemik B semptomları görülmektedir[44][45].

MHL'nın iki klinik tipi mevcuttur:

1. Klasik mantle hücreli lenfoma (MHL): Ağır zincir değişken bölgesi (IGHV) mutasyonsuz ya da minimal mutasyonlu B hücrelerinden oluşur ve genellikle SOX11 ekspresyonu görülür. Tipik olarak lenf nodu ve diğer ektranodal bölge tutulumuyla seyreder. Ek moleküler veya sitogenetik bozuklukların edinilmesi sonucunda agresif blastoid ya da pleomorfik MHL gelişimi görülebilir.

2. Lösemik nodal olmayan MHL: IGHV mutasyonu bulunan SOX11 (-) B hücrelerinden gelişir. Periferik kan, kemik iliği ve dalak tutulumu görülür. Genellikle klinik olarak indolen seyir gösterir[50].

2.7 EVRELEME ve RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Lugano sınıflaması, NHL'li hastalar için kullanılan mevcut evreleme sistemidir. Lugano sınıflaması, ilk olarak 1974'te hodgkin lenfoma için geliştirilen ve 1988'de modifiye edilen Ann Arbor evreleme sistemine dayanmaktadır[51]. Bu evreleme sistemi, tümör bölgelerinin sayısına (nodal ve ektranodal) ve bunların konumuna odaklanır. Evreleme amaçlı kontrastlı toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır. Pozitron emisyon tomografi (PET/BT) yapılması zorunlu değildir fakat erken evre veya lokalize radyoterapi (RT) uygulanacak hastalara yapılması önerilir. Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu incelenmelidir. PET kemik iliği tutulumunu göstermede yeterli değildir [52].

Hastalığın evrelendirilmesi ise şu şekilde yapılmaktadır;

Evre I, tek bir lenf düğümü bölgesini veya tek bir ekstra lenfatik organı veya yeri (evre IE) içeren, düğüm tutulumu olmayan NHL'yi ifade eder. Tek bir lenf düğümü bölgesi, bir düğüm veya bir grup bitişik düğüm içerebilir.

Evre II, diyaframın aynı tarafındaki ekstra lenfatik bir organ ve bölgenin (evre IIE) lokalize tutulumu olan iki veya daha fazla ilgili lenf düğümü bölgesini ifade eder.

Evre III, diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu anlamına gelir.

Evre IV, lenf düğümü tutulumu olan veya olmayan bir veya daha fazla ekstra lenfatik organın (örn. Karaciğer, kemik iliği, akciğer) yaygın veya yamasal tutulumunun varlığını ifade eder.

Tablo 1. Gözden geçirilmiş Ann-Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması)

Evre	Tutulum	Ekstranodal (E) tutulum
Erken evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ekstranodal tutulum
II Kitlese*	Yukarıdaki gibi kitlese lezyonla evre II hastalık	Uygulanamaz
İleri evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz

Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir. Evre II kitlese hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir. Kitlese* (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle

MHL'nin seyri agresif ve değişkendir. Yoğun terapiyi içeren modern çalışmalarda ortalama genel sağkalım, hayatta kalma eğrisinde herhangi bir plato olmaksızın 4 ila 5 yıldır. Daha az yoğun tedavi ile daha kısa hayatta kalma süreleri görülür. Birçok çalışma, hangi hastaların daha agresif bir seyir izleyeceğini tahmin etmek için prognostik faktörleri belirlemeye çalışmıştır[53][54][55]. Bunlar şunları içerir:

- Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)
- Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (FLIPI)

- Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI)

Tüm bu indeksler hastanın yaşı, laktat dehidrojenaz (LDH) ve evresi hakkında bilgi içerir. Lenf nodu tutulumu, performans durumu ve kan sayımı hakkındaki bilgileri de hesaba katarak prognoz ve klinik gidiş hakkında daha fazla bilgi sağlamayı hedefler. 2016 yılında MIPI risk grubuna ve %30'un sınır değeri olarak kabul edildiği Ki-67 proliferasyon indeksine göre MIPI-c prognostik skorlama sistemi oluşturulmuş ve MIPI'ye göre daha güçlü bir risk sınıflaması yaptığı gösterilmiştir[56].

Tablo 2. Basitleştirilmiş Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi Risk Sınıflaması

Puan	LDH/ULN LDH	ECOG PS	Yaş	Lökosit (/mm ³)
0	<0,67	0-1	<50	<6,700
1	0,67-0,99	-	50-59	6,700-9,999
2	1-1,49	2-4	60-69	10,000-14,999
3	≥1,50	-	>70	≥15,000

ECOG PS:Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru, LDH:Laktat Dehidrojenaz, ULN LDH:Normalin üst sınırı Laktat Dehidrojenaz, Her prognostik faktör için 0-3 puan verilir ve en fazla 11 puan toplanabilir. 0-3 puan; Düşük risk, 4-5 puan; Orta risk, 6-11 puan; Yüksek risk olarak sınıflandırılırlar.

Tablo 3. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi-C sınıflaması

MIPI grubu	Ki-67 İndeksi	MIPI-c grubu
Düşük risk	<30	Düşük risk
Düşük risk	≥30	Düşük-orta risk
Orta risk	<30	Düşük-orta risk
Orta risk	≥30	Orta-yüksek risk
Yüksek risk	<30	Orta-yüksek risk
Yüksek risk	≥30	Yüksek risk

2.8 TEDAVİ

Mantle hücreli lenfoma tedavisinde hastalığın evresi, hastanın yaşı ve performans durumu önemli parametrelerdir. Tedavi bunlara göre şekillenmektedir.

Yaklaşık 5 yıl öncesine kadar, MHL'deki tedavi seçenekleri yoğun kemo immünoterapiler ve bazı durumlarda kök hücre nakli ile sınırlıydı. Uygulanan bu tedaviler; kullanılan ilaçların ağırlığı nedeni ile sadece genç, fiziksel olarak uygun hastalarda kullanılabilmekteydi ve kemoterapiye bağlı toksisiteler ve yeni başlayan ikincil kanserler tedavi seçeneklerini önemli ölçüde daraltmaktaydı. Ancak şu anda birinci basamak tedavi olarak kullanılabilen, relaps refrakter hastalarda tedavi umudu doğuran oral olarak kullanılabilen kemoterapisiz tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

2.8.1 İndolen seyirli hastalarda tedavi

Düşük dereceli lenfomaya benzer şekilde, MHL hastalarının arasında performansı iyi olanlar, B semptomu olmayanlar, LDH'ı normal olanlar, asemptomatik olanlar, kitlesel hastalığı olmayanlar, Ki-67 indeksi düşük olanlar ve agresif olmayan sitomorfolojiye sahip olanlar için acil sistemik tedavi gereği yoktur. Bu hastaların belirlenmesi kritik öneme sahiptir ve ertelenmiş tedavinin ve tek başına gözlemin riskleri ve yararları konusunda onlara danışmanlık verilmelidir[57].

2.8.2 Rituksimabın rolü

Monoklonal CD20 antikoru olan rituksimabın, MHL dahil olmak üzere çeşitli NHL tiplerinin başlangıç tedavisinde faydalı olduğu bilinmektedir. Mantle hücreli lenfomayı da içeren nonhodgkin lenfoma tedavisi ile ilgili 2007 yılında yapılan bir meta-analizde, rituksimab ile kombine edilen kemoterapi rejimi ve tek başına kemoterapi rejimi karşılaştırıldığında rituksimab ile tedavi edilen hastaların daha üstün yaşam süresi, yanıt ve hastalık kontrolüne sahip olduğu bulunmuştur[58][59].

2.8.3 Birinci basamakta tedavi seçenekleri

Klinik çalışmalar haricinde tedavi seçenekleri şu şekilde özetlenebilir:

- Tek başına geleneksel kemoimmünoterapi (örneğin R-Benda, R-CHOP) ve ardından idame rituksimab: Bu yaklaşım, otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) adayı olmayan hastalar için uygundur. İyileştirici olmamasına rağmen, hastaların çoğunda tam remisyon (CR) elde edilebilmektedir. İdame

rituksimab, R-CHOP ile tedavi edilen hastalarda progresyonsuz sağkalımı (PFS) ve genel sağkalımı (OS) uzatıyor gibi görünmektedir, ancak R-Benda ile tedavi edilen hastalarda idame tedavisinin faydası gösterilememiştir[60][61].

- Konvansiyonel kemoimmunoterapi ve ardından otolog HKHN ve idame rituksimab: Otolog hematopoetik kök hücre nakline uygun olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir. OHKHN'nin eklenmesi PFS'yi ve OS'yi iyileştirir. Randomize olmayan çalışmalar, bu yaklaşımın daha yoğun kemoimmunoterapiden (R-Hiper-CVAD) daha etkili ve daha az toksik olduğunu göstermektedir. Otolog hematopoetik kök hücre naklinin (OHKHN) yararı, ikiden fazla kemoterapi rejiminden sonra tedavi değerlendirmesinde CR olduğu görülen hastalar arasında en yüksek gibi görünmektedir[62]. OHKHN'den önce yüksek doz sitarabinin (örneğin, R-CHOP artı R-DHAP) dahil edilmesi PFS'yi iyileştirir, ancak OS'yi iyileştirmez[62].
- Tek başına yoğun kemoimmunoterapi (ör. R-Hiper-CVAD / Sitarabin / MTX): Randomize olmayan, tek merkezli çalışmalar, R-Hiper-CVAD / Sitarabin / Metotreksat (MTX) ile tedavi edilen genç yetişkinlerde (<60 yaş) sağkalımın sadece geleneksel kemoterapi ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu veriler henüz randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir ve ciddi toksisite nedeni ile kullanım alanı ciddi anlamda daralmaktadır[63].
- Geleneksel kemoimmunoterapi ve izole alan radyasyon terapisi (ISRT): Evre I / II hastalığı olan hastalarda, kısaltılmış kemoimmunoterapi (örneğin 3 siklus) ve ISRT ile uzun süreli PFS ve lokal kontrol sağlanabilir [64].
- Tek başına ISRT: Tek başına ISRT, düşük hacimli (<10 cm) Evre I / II hastalığı olan seçilmiş hastalar için kabul edilebilir bir seçenektir[65].

2.8.4 Evre I-II olan Hastalarda Tedavi

MHL hastalarının büyük bir kısmı geç dönemde tanı almasına rağmen kitlesel hastalığı olmayan evre I ve II olan hastalarda tutulu bölgeye radyoterapi (30-36 Gy) uygulanabilir[66]. Ancak bu hastaların büyük bir çoğunluğunda bir yıl içinde nüks görülmektedir. Bu durumda radyoterapi uygulamasını takiben kısaltılmış konvansiyonel kemoterapi indüksiyonu bu hastalar için en uygun yöntem olmaktadır[67]. Erken evre hastalarda büyük tümör yükü ya da kötü prognostik özellikler mevcutsa bu hastalar ileri evre hastalık gibi kabul edilmeli ve sistemik tedavi verilmelidir. Kitlenin yeri ve yan etkiler gözetilerek konsolidasyon amaçlı RT planlanabilir[68]. İlk basamak tedavi sonrası parsiyel yanıt elde edilen ya da progresyon görülen hastalarda ilk basamakta sadece RT aldıysa kemoterapi; RT eşliğinde ya da RT olmaksızın kemoterapi aldıysa ikinci basamak tedavilerden biri önerilir. İlk tedavi sonrası tam remisyona giren ve sonrasında relaps görülen hastalarda ise ilk basamakta sadece RT aldıysa kemoterapi; RT eşliğinde ya da RT olmaksızın kemoterapi aldıysa ikinci basamak tedavilerden biri önerilir[69].

2.8.5 Kitlesel (Bulky) Evre II ve Evre III-IV Hastalarda Tedavi

Kitlesel hastalığa ya da ileri evre hastalığa sahip yüksek tümör yükü olan asemptomatik hastalar ve semptomatik bütün hastalarda tanıyla birlikte tedaviye başlanmalıdır. Mevcut tedavi yaklaşımı klinik risk faktörleri, semptomlar ve hasta özellikleri temel alınarak planlanmalıdır.

2.8.5.1 Genç ve performans durumu iyi olan hastalarda tedavi

Altmış beş yaş altı ve fit hastalar için tercih edilen tedavi yoğun doz sitarabin bazlı rejimleri içermeli ve OHKHN ile konsolidasyon yapılmalıdır. Standart kabul edilen hiçbir tedavi yaklaşımı olmamasına rağmen bazı genel yaklaşım prensipleri vardır. İndüksiyon rejimi olarak alterne rituksimab (R), siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon/deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (RCHOP/R-DHAP), NORDIC rejimi, ardışık RCHOP/R, ifosfamid, karboplatin ve etoposid (RICE), R-DHAP tedavileri uygulanarak sonrasında yanıt alınan hastalara yüksek doz kemoterapi (YDK) ardından OHKHN tedavisi uygulanabilir [70][71][72][73][74].

Yüksek doz metotreksat/sitarabin içeren R-HiperCVAD/MA (Hiperfraksiyone Siklofosfamid, Vincristin, Doxorubisin, Dexametazon/Metotreksat, Sitarabin) rejimine rituksimab eklenerek 6-8 siklus verilen bu rejimlerin CR oranları %87, 7 yıllık PFS oranları

%52, OS ise %68'dir. Bu rejimlerde %87 oranında grade 4 hematolojik toksisite meydana gelmektedir ve sonrasında kök hücre mobilizasyonunda sıkıntılar yaşanabilir. Bu nedenle rejimlerin yönetimi ve modifikasyonu çok güçtür [65][75][76][77][78].

R-CHOP tedavisi ile genel yanıt oranı (ORR) %85, CR oranları %35 olarak rapor edilmiştir. Tahmini 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları %75 ve %60 olarak tahmin edilmektedir[79]. Genç hastalarda kullanılan başka bir yaklaşım da ardışık tedavidir. 3 siklus R-CHOP sonrasında 3 siklus R-DHAP (Sisplatin, sitarabin, dexametazon) takiben OHKHN yapılmaktadır. Bu tedaviyle 5 yıllık OS %75 olarak bulunmuştur [70]. R-DHAP bazlı indüksiyon tedavisi ve YDK-OHKHN sonrası R idamesi hem progresyonsuz sağkalım hem de tüm sağkalımı arttırmaktadır ve OKİT sonrası R idamesi standart yaklaşım olmalıdır[74]. Allojenik kök hücre naklinin (AKHN) birinci basamak tedavide yeri yoktur[80].

Tedavide kullanılan diğer bir rejim ise CALGB rejimidir. Bu rejimde rituksimab ile kombine edilmiş metotreksat ve genişletilmiş CHOP yer almaktadır. Sonrasında rituksimab içeren bir hazırlama rejimi (sitarabin, etoposid, rituksimab) ile OHKHN yapılmaktadır. Bu tedavi ile PFS %76, 5 yıllık OS %64 olarak bulunmuştur[73].

NORDIC rejimi ise intensif doz R-maxiCHOP ile yüksek doz sitarabin alterne edilerek kullanılan rejimdir. CALGB rejimi ile karşılaştırıldığında ise PFS ve OS oranları benzer olarak bulunmuştur [71].

2.8.5.2 Yaşlı ve performans durumu iyi olmayan hastalarda tedavi

MHL ileri yaş hastalığı olup hastaların yarısı 65 yaşın üzerindedir. Genç hastalarda uygulanan yoğun sitarabin rejimli kemoterapi rejimleri ve OHKHN bu grupta uygulanamamaktadır. Uygulanacak kemoterapilere R eklenmesi tedavi yanıtını, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerini uzatmaktadır[58]. Bu nedenle R-CHOP veya R-bendamustin ilk tedavi seçenekleridir[60][81]. R-Bendamustin ve R-CHOP ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda yanıt oranları benzer saptanmıştır. R-Bendamustin kolunda daha az toksisite görülmüştür[81]. R-CHOP ile bortezomib, R, siklofosamid, adriamisin, prednizolonun (VR-CAP) karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada, VR-CAP protokolünün progresyonsuz sağkalımı R-CHOP'a göre belirgin uzatması bu tedaviyi alabilecek hastalar için R-CHOP'a tercih edilmesine neden oluşturabilir. VR-CAP'ın hematolojik toksisiteyi arttırdığı dikkate alınmalıdır [82].

Bunların ötesinde hedefe yönelik tedaviler de seçenek olabilir. R ve lenalidomid indüksiyonu ve R ve lenalidomid idamesi ile yüksek yanıt oranı ve sağkalım elde edildiği gösterilmiştir[83].

Performansı düşük, yoğun kemoterapi alamayacak olan hastalarda rituksimab-klorambusil (R-Chl) ilk basamak tedavide kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda R-Chl rejiminin genel yanıt oranları %95 (%90 CR, %5 PR), 3 yıllık PFS %89 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar özellikle düşük performanslı yaşlı hastalarda ve indolen seyir gösterenlerde ilk basamak tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir[84].

2.8.6 Nüks ve refrakter hastalarda tedavi

MHL hastalarının başlangıç tedavisinde olduğu gibi nüks hastalığa sahip hastaların tedavisinde de standart bir yaklaşım yoktur. Burada hastanın yaşı, ilk tedavi seçeneği ve kemik iliği rezervi gibi parametreler dikkate alınmalıdır. Genç ve performansı iyi, OHKHN sonrası nüks olan hastalarda AKHN ön planda düşünülmesi gereken bir seçenektir. Bu amaçla iyi bir tedavi yanıtı ile AHKHN'ne ilerlemek uygun olacaktır. Kurtarma tedavisi seçiminde daha öncesinde kullanılan rejimlerin etkinliği dikkate alınmalıdır. Asemptomatik relaps, indolen seyirli MHL olgularında izle/bekle yöntemi ile aylarca tedavi ihtiyacı olmadan takip edilmesi mümkün olabilir [85].

Tekrarlayan odaktan tekrar biyopsi yapılarak incelenmesi önerilmektedir. Erken nüks eden (<12 ay) hastalarda çapraz dirençten kaçınmak için daha önce aldığı ajanlar dışında bir kombine rejim ile tedavi düzenlenmelidir [86]. İlk remisyon 6 aydan uzun sürdüyse R kurtarma protokolünde tekrar kullanılabilir.

Erken relaps görülen ya da tedaviye refrakter hastalarda hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilir. İbrutinib ve lenalidomid bu hasta grubunda kullanılan ajanlardır [87][88]. Lenalidomid immunomodülatör etkili bir ajan olup tek başına kullanıldığında genel yanıt oranı %28 ve %8 CR oranına sahiptir [89]. Nüks/refrakter olgularda rituksimab ile kombine edildiğinde genel yanıt oranı %58, %33 CR oranları bulunmuştur[90].

Ubiquitin proteazom sistemi (UPS) hasarlı/yanlış katlanmış proteinleri yıkan ve kritik hücresel fonksiyonları kontrol eden regülatör proteinlerin homeostazında merkezi rol oynayan bir sistemdir. Bu sistem içindeki anormallikler tümörögenез ve tümöral dönüşüm ile ilişkilendirilmiştir. Böylece anti-tümöral tedavi geliştirilmesi için ilgi çekici bir hedef

olmuştur. Proteazom inhibitörü sınıfının ilk üyesi olan bortezomib, NFkB intibitörü olan bir ajandır ve MHL tedavisinde UPS’de terapötik hedef olarak kullanılmaktadır[91]. Nüks/refrakter MHL’li olgularda genel ORR %46, CR oranları %20 olarak bulunmuştur[92].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2010-Haziran 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında MHL tanısı alan ve takip edilen 56 hasta dahil edildi. Hastaların bilgilerine hastane elektronik dosya sistemi kayıtları taranarak ulaşıldı. Elli altı hastanın patoloji sonuçları, demografik verileri, hastalık evreleri, laboratuvar verileri, uygulanan kemoterapi rejimleri ve tedavi yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Evreleme için Ann-Arbor evreleme sistemi kullanıldı. Her hasta için basitleştirilmiş MIPI ve MIPI-c skoru hesaplandı. Tüm basamaklarda aldıkları tedaviler, bu tedavilere yanıtları, remisyon süreleri ve nüks süreleri ve kök hücre nakli olup olmadıkları, patoloji raporlarından Ki-67 proliferasyon indeksleri ve immunohistokimyasal boyalarına ait veriler SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programına kaydedildi.

İstatistik analizleri için SPSS 21.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizler için frekans, yüzde, ortalama, medyan ve standart sapma değerleri hesaplandı.

Genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım Kaplan Meier yöntemi ile hesaplandı. Genel sağkalım için tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre, progresyonsuz sağkalım için tanı tarihinden nüks/progresyon ya da ölüme kadar geçen süre dikkate alındı. Hastalık tanısı alanların klinik özelliklerinin sağkalıma etkisinin araştırması amacıyla cox regresyon analizi, kullanıldı.

Bütün analizler için $p < 0.05$ anlamlı değer olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Elli altı MHL hastanın sağkalım verileri 06.2020 itibari ile güncellendi. Hastaların ortalama takip süresi $41,5 \pm 32$ ay, ortalama takip süresi ise 33 (1-119) ay olarak hesaplandı. Analiz yapıldığında hastaların 27 (%48,2)'si ölmüş, 29 (%51,8) hasta ise hayatta idi.

Çalışmaya alınan hastaların 42'si (%75) erkek, 14'ü (%25) ise kadındı. E/K oranı 3'tü. Tanı anındaki ortalama yaş erkeklerde $63,54 \pm 11,21$, kadınlarda ise $60 \pm 10,90$ ile benzer olarak bulundu. Erkekler ve kadınlar birlikte değerlendirildiğinde tanı anında ortalama yaş $62,66 \pm 11,14$ ortalama yaş 63 (38-84)'tü (bkz. Tablo 4). Hastaların 31'i (%55,4) 65 yaşından küçük iken 25 (%44,6) hasta 65 yaş ve üzeriydi.

Tablo 4. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları

Cinsiyet	Yaş		
	N	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Ortanca (min-max)
Kadın	14	$60,00 \pm 10,90$	63,00 (38-77)
Erkek	42	$63,54 \pm 11,21$	63,50 (40-84)

22 (%39,3) hastada B semptomu olup, 34 (%60,7) hastada B semptomu yoktu. B semptomlarının yokluğu sağ kalım açısından anlamlı bulundu ($p=0,006$). Tanı anında hastaların 1'i (%1,8) evre II iken 10 (%17,8) hasta evre III, 45 (%80,4) hasta ise evre IV olarak tespit edildi. Hastaların genel sağ kalımı ile evreleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p=0,268$). Bu hastaların tamamına yakının ileri evre olması, evre I hastalığa sahip hasta olmaması ve evre II hastalığa sahip sadece bir hasta bulunmasına bağlandı. Hastaların basitleştirilmiş MIPI skorlarına bakıldığında 15 (%26,8) hastada düşük riskli, 25 (%44,6) hastada orta riskli, 16 (%28,6) hastada ise yüksek riskli bulundu. MIPI-c skoruna bakıldığında ise Ki-67 proliferasyon indeksi bilinen 48 hastanın 4'ü (%8,3) düşük riskli, 23'ü (%47,9) düşük-orta riskli, 12'si (%25) orta-yüksek riskli, 9'u (%18,2) ise yüksek riskli olarak tanımlandı. MIPI ve MIPI-c prognostik faktörlerine bakıldığında ikisinin de genel sağ kalımla ilişkili olduğu görüldü (MIPI için $p=0,001$; MIPI-c için $p=0,002$). 26 (%46,4) hasta eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile tanı alırken 7 (%12,5) hasta kemik iliği, 10 (%17,9) hasta tonsil, 1 (%1,8) hasta mide, 1 (%1,8) hasta apendiks, 1 (%1,8) hasta duodenum, 4 (%7,1) hasta kolon polipi, 6 (%10,7) hasta ise çeşitli doku biyopsilerinden tanı aldı. Hastaların 46'sında (%82,1) ektranodal tutulum mevcut iken 10 (%17,9) hastada ektranodal tutulum

yoktu. Gastrointestinal sistem tutulumu 7 (%12,5) hastada tespit edildi. Kemik iliği tutulumu 43 (%76,8) hastada gösterildi, 11 (%19,6) hastada ise kemik iliği tutulumu saptanmadı. 2 hastanın ise kemik iliği patoloji sonucu kayıtlarda bulunamadı. Kemik iliği tutulumu ve ektranodal tutulumun genel sağ kalımla ilişkisi anlamlı olarak bulunmadı. (Sırasıyla $p=0,923$ ve $p=0,248$) Bakılan patoloji raporlarında tüm hastalar siklin D1 pozitif olarak boyanırken, 8 hastanın patoloji raporunda Ki-67 proliferasyon indeksine ait veri bulunamadı. Ki-67 verilerine bakıldığında ortalama değer %36,4 olarak görülmüş olup hastaların 22'sinde (%45,8) Ki-67 indeksi %30'un altında, 26 (%54,2) hastada ise %30 ve üzerinde saptanmıştı. Ki-67 değeri sınır olarak %30 alındığında, hastaların genel sağ kalımları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,105$). 8 hasta ise SOX11 pozitif boyanmış olarak görüldü.

Tablo 5. MHL Hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve Klinik özellikler		N	%
Yaş	<65	31	55,4
	≥ 65	25	44,6
Cinsiyet	Erkek	42	75,0
	Kadın	14	25,0
B semptomları	Var	22	39,3
	Yok	34	60,7
Tanı yeri	LAP	26	46,4
	Tonsil	10	17,9
	Kemik iliği	7	12,5
	Kolon	4	7,1
	Mide	1	1,8
	Duedonum	1	1,8
	Apendiks	1	1,8
	Diğer	6	10,7
Kemik tutulumu	iliği Var	43	76,8
	Yok	11	19,6
	Bakılmayan	2	3,6
Ekstranodal tutulum	Var	46	82,1
	Yok	10	17,9
Evre	2	1	1,8
	3	10	17,9
	4	45	80,4

Tablo 5 (devamı). MHL Hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve Klinik özellikler		N	%
MIPI	Düşük (0-3 puan)	15	26,8
	Orta (4-5 puan)	25	44,6
	Yüksek (6-11 puan)	16	28,6
MIPI-c	Düşük	4	8,3
	Düşük-orta	23	47,9
	Orta-yüksek	12	25
	Yüksek	9	18,2
Ki-67 proliferasyon indeksi	<30	22	39,3
	≥30	26	46,4
	Bakılmayan	8	14,3
Toplam		56	100,00

Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerlerine ait ayrıntılı bilgi tablo 6'da verildi. Hastaların tanı anındaki LDH değerleri laboratuvarımızın üst sınır değeri kesim noktası olarak alındığında (220 U/L) sağ kalımlar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0,016$). Tanı anındaki B2 mikroglobulin seviyeleri ile hastaların sağ kalımı arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,01$).

Tablo 6. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri

	N	Ortalama±Standart sapma	Ortanca (Min.-Max.)
Hemoglobin (g/dL)	56	12,95±1,73	12,9 (9,50-17,40)
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	56	10,96±10,72	7,7 (4,20-56,10)
Nötrofil($10^3/\mu\text{L}$)	56	4,74±2,64	4,25 (1,10-18,70)
Lenfosit($10^3/\mu\text{L}$)	56	4,73±8,08	1,9 (0,70-39,00)
Monosit($10^3/\mu\text{L}$)	56	1,18±2,38	0,6 (0,20-17,40)
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	56	207,96±79,83	191,5 (76,00-419,00)
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/sa)	50	28,98±19,57	22,5 (2,00-80,00)
AST (U/L)	56	27,80±15,31	23 (12,00-95,00)
ALT(U/L)	56	22,14±20,30	15 (2,00-95,00)
Kreatinin (mg/dL)	56	0,86±0,21	0,82 (0,33-1,33)
B2 mikroglobulin (mg/L)	19	4,31±2,91	3,3 (0,60-11,50)
LDH (U/L)	56	250,14±111,66	213,5 (107,00-623,00)
CRP (mg/L)	50	18,28±25,24	10,9 (0,40-136,60)
Albümin (g/dL)	56	3,97±0,46	3,99 (2,50-4,90)

Hastalara birinci basamakta toplamda 7 farklı kemoterapi rejimi kullanıldığı görüldü. Hastaların hepsine tanıdan sonra tedavi başlanmıştı. Bir hastanın eş zamanlı almış olduğu mide taşlı yüzük hücreli kanser tanısı nedeni ile onkolojik tedavi aldığı tespit edildi. Kullanılan kemoterapi rejimlerine bakıldığında 31 (%55,4) hastada R-CHOP, 1 (%1,8) hastada R-HiperCVAD, 1 (%1,8) hastada R-bortezomib, 1 (%1,8) hastada R-CVP, 8 (%14,3) hastada R-CHOP/R-DHAP, 13 (%23,2) hastada R-CHOP/R-DHAP kemoterapi protokolünü takiben otolog hematopoetik kök hücre nakli ile konsolidasyon tedavisi kullanılmıştı. Tedavi sonrası 56 hastanın değerlendirmesinde 29 (%51,8) hastada tam yanıt, 18 (%32,1) hastada kısmi yanıt, 3 (%5,4) hastada stabil hastalık, 6 (%10,7) hastada ise progresif hastalık saptandı. Kemoterapi rejimleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde R-HiperCVAD kemoterapi protokolü uygulanan hastada CR, R-CHOP protokolü uygulanan 31 hastanın 12'sinde CR, 12'sinde PR, 2'sinde stabil hastalık ve 5'inde ise progresif hastalık görüldü. Hastalarımız arasında R-CVP tedavisini ilk sırada alan tek hastamızda ise PR yanıt elde edildiği, ilk sırada R-CHOP/R-DHAP tedavi protokolünü alan ve OHKHN uygulanmayan 8 hastamızın 2'sinde CR, 4'ünde PR yanıt, 1'inde stabil hastalık, 1 kişide ise progresif hastalık olduğu görüldü. R-CHOP/R-DHAP ve ardından OHKNH konsolidasyonu uygulanan 13 hastanın 12'sinde (%92,3) tedavi sonunda CR yanıt elde edilmiş olup sadece 1 (%7,7) hastada PR yanıt elde edilmişti. İlk sırada R-bortezomib tedavisini alan tek hastamızda CR, eş zamanlı mide taşlı yüzük hücreli kanser tanısı alması nedeni ile onkolojik tedavi gören hastamızın onkolojik tedavi sonundaki yanıtının ise CR olduğu görüldü. Hastalara verilmiş olan tedavilerin oranları ve tedavi sonrasındaki yanıt değerlendirmesinin sonuçları tablo 7'de verildi.

Tablo 7. Hastaların birinci basamakta almış oldukları tedavi ve yanıtları

Tedavi	CR	PR	Stabil Hastalık	Progrese hastalık	Toplam
R-HyperCVAD	1	-	-	-	1
R-CHOP	12	12	2	5	31
R-CVP	-	1	-	-	1
R-CHOP/R-DHAP	2	4	1	1	8
R-CHOP/R-DHAP +OHKHN	12	1	-	-	13
R-bortezomib	1	-	-	-	1
Onkolojik tedavi	1	-	-	-	1
Toplam	29	18	3	6	56

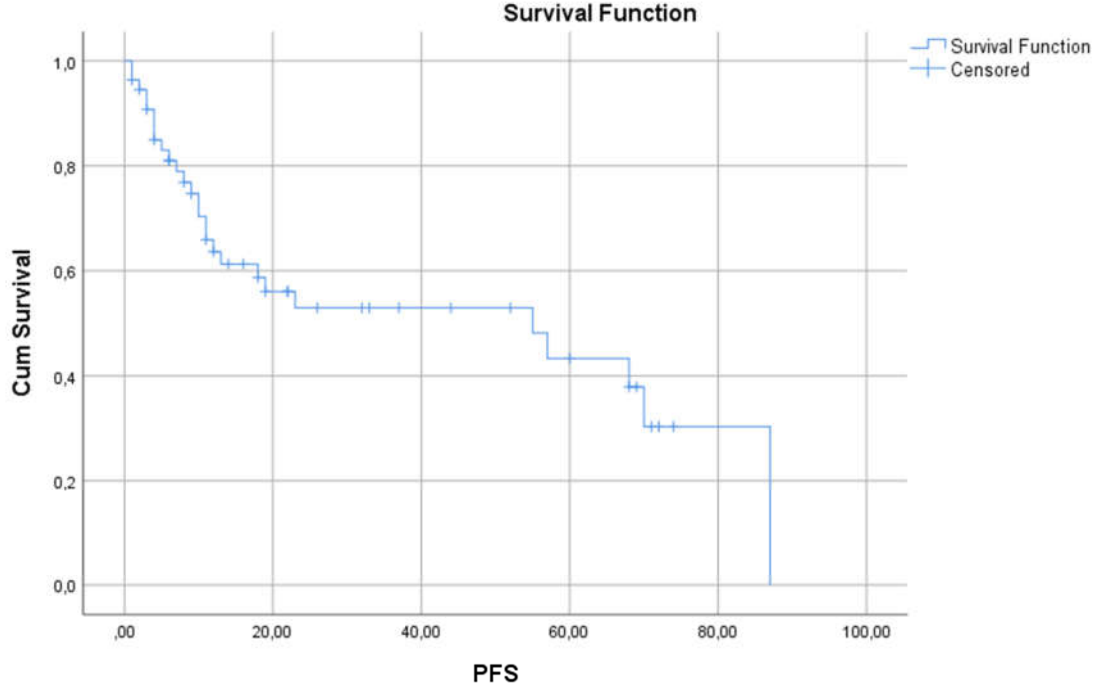
Birinci sıra verilen kemoterapilerden sonra tam yanıt elde edilen 29 hastanın 11'inde (%37,9) zaman içinde relaps gelişmiş olup bu relapsların 3'ü 12 aydan önce geri kalan 8'i ise 12 aydan sonra gelişmiştir. En erken relaps gelişen hasta 3 ayda görülürken, en geç relaps olan hasta ise 71 ay sonra görülmüştür. Ortalama relaps gelişim zamanı 35,9 ay olarak bulunmuştur. Relaps gelişen hiçbir hastaya daha sonrasında otolog kök hücre nakli uygulanmamıştır. Hastaların relaps zamanlarına ilişkin veriler tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların relaps durumlarına göre dağılımı

Relaps durumları	N	%
Relaps		
Var	11	37,9
Yok	18	62,1
Relaps zamanı		
Erken (≤ 12 ay)	3	27,2
Geç (> 12 ay)	8	72,8
Toplam		100.0

Yapılan sağ kalım analizlerinde tım hastalar dikkate alındığında birinci basamak tedavi sonrasında ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) $24,21 \pm 24,9$, ortanca PFS 12 (1-87) ay olarak bulundu. (Şekil 1). İki yıllık PFS %52 iken 5 yıllık PFS %43'tü.

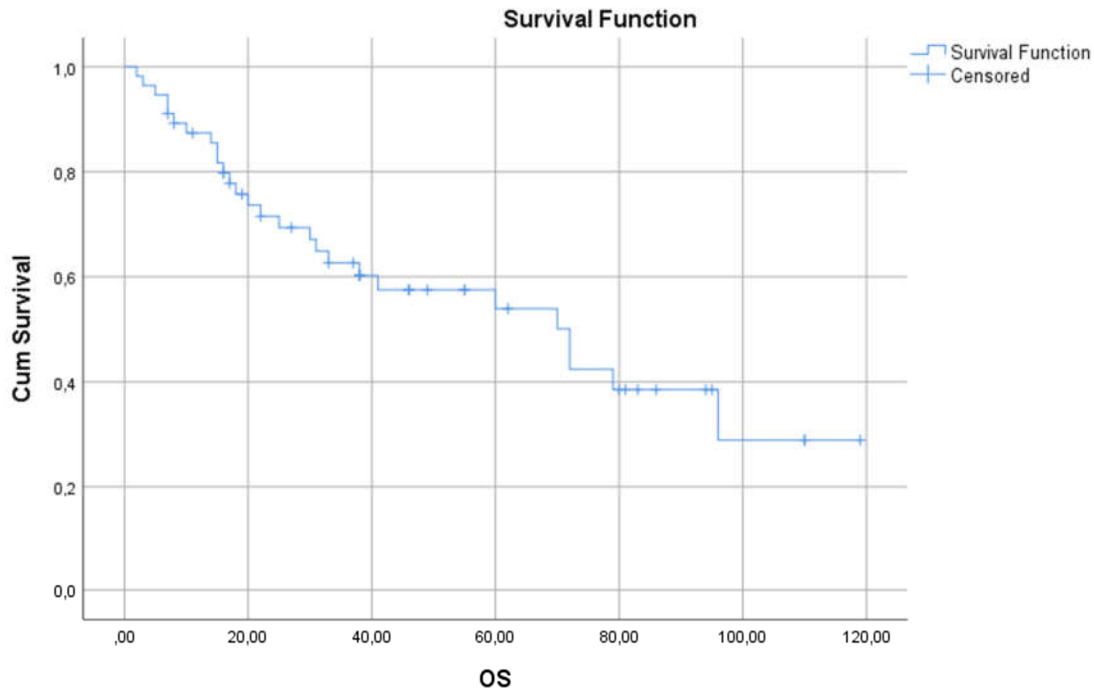
Şekil 1. MHL hastalarında Progresyonsuz sağ kalım (PFS)



Yapılan sağkalım analizlerinde tüm hastalar dikkate alındığında ortalama genel sağ kalım (OS) $41,50 \pm 32,09$ ortanca OS 33(1-119) ay olarak bulundu (şekil 2). İki yıllık OS oranı %69 iken, 5.yıllık OS oranları %53'tü.

Hastaların almış oldukları birinci basamak tedavi ve sağ kalımları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,152$).

Şekil 2. MHL hastalarının tüm sağkalım analizi



R-CHOP/R-DHAP tedavisi alan 8 hasta ile R-CHOP/R-DHAP alıp OHKHN ile konsolide edilen 13 hasta karşılaştırıldı. Yapılan sağkalım analizinde gruplar arasında PFS açısından ($p=0,184$) ve OS ($p=0,06$) açısından anlamlı fark tespit edilmedi ancak ilk grupta ortanca PFS 13 ay iken OHKHN ile konsolidasyon yapılan hastaların ortanca PFS 33 ay olarak görüldü. Grupların homojen dağılmaması nedeni ve karşılaştırma yapmak amacı ile R-CHOP/R-DHAP+OHKHN protokolü uygulanan 13 hasta ile diğer tüm hastalar karşılaştırıldığında OHKHN yapılan hastaların yaşlarının anlamlı olarak daha küçük olduğu ($p=0,05$), PFS süresinin anlamlı ($p=0,04$) olarak daha uzun olduğu ve sağ kalımlarının ($p=0,04$) daha iyi olduğu görüldü.

Çalışmamızda 13 hastaya OHKHN uygulandığı ve bu hastaların hepsine 1.basamak tedaviden sonra konsolidasyon amacı ile nakil yapıldığı görüldü. Relaps sonrası hiçbir hastaya OHKHN uygulanmamıştı. R-CHOP/R-DHAP ve ardından OHKHN konsolidasyonu uygulanan 13 hastanın yaş ortalaması 54.46 ± 9.15 , ortalama yaş 54(38-72) olup tanı anındaki MIPI değerleri ve sağkalım durumları tablo 9’da verilmiştir. CR yanıt elde edilen 12 hastanın 8’inde (%66,7) hastalık nüksü görülmemiş olup 4 (%33,7) hastada nüks görülmüştür. Relaps gelişen olguların biri 3 ay içinde nüks olurken diğer hastalarda sırasıyla 52, 57 ve 71 ay sonra hastalık nüksü görülmüştür. Bu hastaların ortalama OS’leri 38 (8-119) ay olarak bulunmuştur.

Tablo 9. R-CHOP/R-DHAP +Otolog HKHN uygulanan hastaların MIPI ve sağ kalım oranları

		N	%
Tanı MIPI	Düşük(0-3 puan)	7	53,8
	Orta (4-5 puan)	5	38,5
	Yüksek (6-11 puan)	1	7,7
Tedavi yanıtları	CR	12	92,3
	PR	1	7,3
CR sonrası nüks	Relaps var	4	33,7
	Relaps yok	8	66,3
Sağ kalım	Ex	3	23,1
	Yaşıyor	10	76,9
Toplam		13	100,0

Hastaların birinci basamak tedavi sonrasında hastalık nüksü ya da progresyonu sonrası almış olduğu tedavilerden bortezomib bazlı olanlar ve lenalidomid/ibrutinib oral immünoterapileri incelenmiştir. Birinci basamak tedavilerden sonra çeşitli sıralarda toplam 16 hasta bortezomib bazlı tedavi rejimleri, 7 hasta lenalidomid tedavisini, 20 hasta ise ibrutinib tedavisini almıştır. Hastaların bu tedavileri almış olduğu sıralar ve yanıt oranları tablo 10.1’de tedavileri almış olduğu süreler ve progresyonsuz sağ kalım süreleri ay olarak tablo 10.2’de verilmiştir. Birinci basamak sonrası kullanılan kemoterapi rejimlerinin çeşitliliği, hasta sayısının az olması ve almış oldukları tedavilerin basamaklarının farklı olması nedeniyle rejimler arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 10.1. Lenalidomid/İbrutinib/Bortezomib tedavi sıralamaları ve yanıt oranları

		N	%
Lenalidomid aldığı sıra	2. basamak	1	-
	3. basamak	3	-
	4. basamak	2	-
	5. basamak	1	-
Lenalidomid yanıt	PR	2	28,6
	Stabil hastalık	1	14,3
	Progrese hastalık	4	57,1
İbrutinib aldığı sıra	2. basamak	3	-
	3. basamak	9	-
	4. basamak	5	-
	5. basamak	3	-
İbrutinib yanıt	PR	7	35,0
	Stabil hastalık	5	25,0
	Progrese hastalık	8	40,0
Bortezomib aldığı sıra	2. basamak	13	-
	3. basamak	3	-
Bortezomib yanıt	CR	3	18,7
	PR	4	25
	Stabil hastalık	3	18,7
	Progrese hastalık	6	37,6

Tablo 10.2. Birinci basamak sonrası hastaların almış olduğu tedavi ve PFS süreleri

	N	Min.	Max.	Ort.
Bortezomib tedavisini aldığı süre (ay)	16	1,00	9,00	3,61
Bortezomib tedavisi sonrası progresyonsuz sağ kalım (ay)	16	1,00	87,00	14,31
Lenalidomid tedavisini aldığı süre (ay)	7	2,00	28,00	7,42
Lenalidomid tedavisi sonrası progresyonsuz sağ kalım (ay)	7	2,00	28,00	12,14
İbrutinib tedavisini aldığı süre (ay)	20	1,00	46,00	14,50
İbrutinib tedavisi sonrası progresyonsuz sağ kalım (ay)	20	1,00	46,00	14,95

Patoloji raporlarında SOX-11 pozitif olarak belirtilen 8 hastaya bakıldığında hastaların 2 tanesinin evre III, 6 tanesinin ise evre IV olduğu görüldü. 3 hasta düşük, 3 hasta orta, 2 hasta ise yüksek riskli MIPI grubuna girmektedir. Hastaların 4'ünde kemik iliği tutulumu görülmekteyken, 3 hastanın kemik iliğinde tutulum saptanmadığı görüldü. Bir hastanın ise kemik iliği tutulumuna ait bilgiye ulaşılamadı. Hastaların 6'sında ektranodal tutulum mevcutken, 2 hastada ektranodal tutulum olmadığı görüldü. Bu hastaların ortalama PFS $5,5 \pm 5,97$ ay, ortanca PFS 3,5 (1-19) ay olarak görülürken ortalama OS $14 \pm 8,86$ ay, ortanca OS ise 13 (5-33) ay olarak görüldü. SOX11 pozitif hastalar ile diğer hastalar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,603$).

Çalışmamızdaki altı açıklayıcı değişken birlikte düşünüldüğünde hastalığı etkileyen faktörlerin hangilerinin olduğunu belirlemek için Cox regresyon çözümlemesi yapıldığında elde edilen modele ait sonuçlar Tablo 11'de verilmiştir. Kurulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Yaş değişkeninin önemli bir faktör olduğu ($p<0.05$) %0,95 güven aralığı ile söylenebilmektedir. Yaş arttıkça ölüm riski de artmaktadır. Evre, MIPI-c, WBC ve LDH düzeyleri değişkenleri ile istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 11. Sağ kalım üzerinde etkili olan faktörlerin Cox regresyon modelleri

	Beta	Standart hata	p	Exp (B)	%95 güven aralığı	
					Alt	Üst
Yaş	0,069	0,033	0,037	1,072	1,004	1,144
Evre			0,217			
Evre III	1,151	1,077	0,285	3,161	0,383	26,096
Evre IV	-0,773	0,585	0,187	0,462	0,147	1,454
MIPI-c	0,332	0,462	0,473	1,393	0,564	3,443
WBC	0,033	0,020	0,099	1,034	0,994	1,076
LDH	0,004	0,002	0,109	1,004	0,999	1,009

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Mantle hücreli lenfoma tüm NHL vakalarının yaklaşık %5'ni teşkil eden, agresif seyreden, hemen hemen tüm hastalarda sistemik tedavi gerekliliği olan ve kür şansı çok düşük olan bir hastalık olarak kabul edilmektedir [2]. Ortalama görülme yaşı 60-65 olup tanı anında olguların büyük kısmı ileri evredir [4]. Bizim çalışmamızda da tanı anındaki ortalama yaş literatür ile uyumlu olarak $62,66 \pm 11,14$ ortanca yaş 63 (38-84) bulundu. Erkeklerde 2,3-2,5 kat daha sık görülen [18] MHL bizim çalışmamızda da erkeklerde 3 kat daha sık saptandı. Genel sağ kalım üzerinde cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,398$).

MHL hastalarının yaklaşık %70'inde tanı sırasında ileri evre hastalık (Evre III/IV) görülmektedir [48]. Bizim çalışmamızda bulunan 56 hastanın 55'i (%98,2) evre III/IV hastalığa sahipti. Literatüre göre yüksek bir oranın çıkması hasta sayısının az olması ve hastanemizin 3.basamak sağlık kurumu olması nedeni ile çevre sağlık merkezlerinden ileri evre hastaların yönlendirilmesi ile açıklanabilir.

Hastaların 46'sında (%82,1) ektranodal tutulum mevcut iken 10 (%17,9) hastada ektranodal tutulum yoktu. Çıkan sonuç literatür bilgilerini doğrular nitelikteydi. Kemik iliği tutulumu 43 (%76,8) hastada gösterildi, 11 (%19,6) hastada ise kemik iliği tutulumu saptanmadı. Yapılan literatür taramalarında kemik iliği tutulum oranları %60'ın üzerinde görüldü [46][47]. Çalışmamızda ortaya çıkan veriler doğrular nitelikteydi. Ancak yapılan sağ kalım analizlerinde kemik iliği tutulumu ve ektranodal tutulumun genel sağ kalımla ilişkisi anlamlı olarak bulunmadı (sırasıyla $p=0,923$ ve $p=0,248$).

MHL, patogenezinde t (11; 14) (q13; q32) genetik anomaliliği bulunan ve siklin D1'in aşırı ekspresyonu ile karakterize bir hastalıktır [10]. Çalışmaya aldığımız hastaların patoloji raporları gözden geçirildiğinde hastaların tamamının siklin D1 ile olumlu boyandığı görülmüştür. Siklin D1 negatif olan vakaların değerlendirmesinde kullanılan ve özellikle lösemik kan tablosu, kemik iliği ve dalak tutulumu gösteren hastalarda bulunan ve genellikle indolen seyre işaret edebilecek olan SOX11 negatif olan vakalar literatür taramalarında görülmüştür [50]. Çalışmamızda patoloji raporlarında SOX-11 pozitif olarak belirtilen 8 hastaya bakıldığında hastaların 2 tanesinin evre III, 6 tanesinin ise evre IV olduğu görüldü. 3 hasta düşük, 3 hasta orta, 2 hasta ise yüksek riskli MIPI grubuna girmekteydi. Hastaların 4'ünde kemik iliği tutulumu görülmekteyken, 3 hastanın kemik iliğinde tutulum saptanmadığı görüldü. Bir hastanın ise kemik iliği tutulumuna ait bilgiye ulaşamadı. Hastaların 6'sında

ekstranodal tutulum mevcutken, 2 hastada ekstranodal tutulum olmadığı görüldü. Bu hastaların ortalama PFS $5,5 \pm 5,97$ ay, ortanca PFS 3,5 (1-19) ay olarak görülürken ortalama OS $14 \pm 8,86$ ay, ortanca OS ise 13 (5-33) ay olarak görüldü. SOX11 pozitif hastalar ile diğer hastalar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,603$).

MHL'nin agresif ve değişken seyri nedeni ile hastaların tanı anında nasıl bir prognoz izleyeceklerini öngörmek adına günümüzde daha yoğun olarak kullanılan MIPI ve MIPI-c prognostik indeksleri bulunmaktadır [53][54][55]. Bu indeksler hastanın yaşı, LDH düzeyi, evresi, performans durumu ve kan sayımı hakkındaki bilgileri de hesaba katarak prognoz ve klinik gidiş hakkında daha fazla bilgi sağlamayı hedefler. 2016 yılında MIPI risk grubuna ve %30'un sınır değeri olarak kabul edildiği Ki-67 proliferasyon indeksine göre MIPI-c prognostik skorum sistemi oluşturulmuş ve MIPI'ye göre daha güçlü bir risk sınıflaması yaptığı gösterilmiştir [56]. MIPI ve MIPI-c prognostik faktörlerine bakıldığında ikisinin de genel sağ kalımla ilişkili olduğu görüldü (MIPI için $p=0,001$; MIPI-c için $p=0,002$). Ki-67 proliferasyon indeksi MHL için prognostik değeri en yüksek faktörlerden biridir [55]. Ancak bizim çalışmamızda MIPI-c risk değerlendirmesinde olduğu gibi ki-67 proliferasyon indeksi değeri sınır değeri olarak %30 olarak alındığında ve hastalar iki gruba ayrıldığında yapılan sağ kalım analizlerinde anlamlı bir sonuç bulunamadı ($p=0,105$). MIPI-c risk değerlendirmesinde kullanılan bir diğer parametre olan hastaların tanı anındaki LDH değerleri laboratuvarımızın üst sınır değeri kesim noktası olarak alındığında (220 U/L) sağ kalımlar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0,016$). MIPI prognostik göstergede yer almayan C-reaktif protein (CRP) ve albümin değerleri ile hasta sağ kalımları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Lenfoma hastalarında hastalık yükü ve prognoz hakkında bilgi verebilecek laboratuvar değerlerinden biri B2 mikroglobulin seviyeleridir. Özellikle B2 mikroglobulin seviyelerinin $\leq 3 \text{ mg/dL}$ olması daha uzun sağ kalım ile direk olarak ilişkili olduğu literatür taramalarında görülmüştür [93]. Bizim çalışmamızda ise tanı anında B2 mikroglobulin seviyeleri bilinen 19 hasta dikkate alındığında, hastaların B2 mikroglobulin seviyeleri ile sağ kalım arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,01$).

MHL hastalarının birini basamak tedavisinde genel olarak kabul görmüş bir tedavi modalitesi bulunmamaktadır. Düşük dereceli lenfomaya benzer şekilde, MHL hastalarının arasında iyi performans durumu olan, B semptomu olmayanlar, normal LDH seviyelerine sahip olanlar, asemptomatik olanlar, bulky hastalığa sahip olmayanlar, düşük Ki-67 indeksi olanlar ve agresif olmayan sitomorfolojiye sahip olanlar için acil sistemik tedavi gereği yoktur

[57]. Çalışmamızda yer alan 56 hastadan sadece 1'i erken evre hastalığa sahip olmakla birlikte yukarıda saydığımız kriterlere uymaması nedeni ile sistemik tedavi verildiği görülmüştür. Çalışmadaki tüm hastalara tanıdan sonra hemen sistemik tedavi başlanmış olup bekle-gör stratejisi uygulanan hasta yoktu. Hastalara birinci basamakta 7 farklı kemoterapi rejimi uygulanmıştı. Birinci basamakta kullanılan kemoterapi rejimlerinin sağ kalım oranları, tedavi yanıtları, OS ve PFS'leri hasta sayısının yeterli olmaması, grupların homojen dağılmaması nedeniyle mümkün olamadı. Yapılan analizlerde tüm hastalar dikkate alındığında birinci basamak tedavi sonrasında ortalama progresyonsuz sağ kalım (PFS) $24,21 \pm 24,9$ ortalanca PFS 12 (1-87) ay olarak bulundu. Literatür taramalarına göre çalışmamızda ortalanca PFS daha kısa bulunmuş olmakla birlikte bu, hastalarımızın çoğunluğunun ileri evre hastalardan oluşmasına bağlanabilir [61][75][94].

Hematolojik hastalıkların çoğunda olduğu gibi OHKHN, tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. OHKHN yararı, en az iki kür sonrası yapılan hastalık değerlendirmesinde CR olduğu görülen hastalar arasında daha iyi gibi görünmektedir [62]. Altmış beş yaş altı 167 hastanın değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada prognostik faktörlere göre düzeltme dahi uygulansa R-HyperCVAD veya R-CHOP indüksiyonunun otolog nakil ile tamamlanmasının yalnızca R-CHOP tedavisine göre progresyonsuz sağ kalımda anlamlı ve önemli uzama sağladığı gösterilebilmiş[93]. OHKHN ile yüksek doz sitarabin içeren (örneğin, R-CHOP artı R-DHAP) rejimlerin PFS'yi iyileştirdiği, ancak OS'yi iyileştirmediğine ilişkin çalışmalar mevcuttur [62]. Bizim çalışmamızda R-CHOP/R-DHAP tedavisi alan 8 hasta ile R-CHOP/R-DHAP+OHKHN protokolü uygulanan 13 hasta karşılaştırıldığında gruplar arasında PFS ($p=0,184$) ve OS ($p=0,06$) açısından anlamlı tespit edilmemiştir. Ancak R-CHOP/R-DHAP ardından OHKHN iler konsolide edilen 13 hasta ile diğer tüm hastalar karşılaştırıldığında OHKHN yapılan hastaların yaşlarının anlamlı olarak yaşça daha küçük olduğu ($p=0,05$), PFS süresinin ($p=0,04$) daha iyi olduğu görülmüştür. OS açısından ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,06$). Çalışmamızda birinci basamak tedaviden sonra relaps olan hiçbir hastaya OHKHN yapılamamıştır. Bunun nedeni olarak nüks sonrası hastalarda CR elde edilememesi ve hastaların ileri yaş, ECOG performansı düşük hastalar olmasıdır.

Hastaların birinci basamak tedavi sonrası hastalık progresyonu, nüksü durumlarında almış olduğu tedaviler incelendiğinde ise ibrutinib/lenalidomid/bortezomib tedavilerini farklı sıralamalarda almış oldukları için bu tedavilerin sonuçlarının karşılaştırması yapılamamıştır.

Relaps MHL hastalarında medyan sağkalım düşüktür. İbrutinib ile PFS yayınlarda 13 ay olarak bildirilmiştir[94]. Bizim çalışmamızda ise 14 ay olarak bulunmuştur. Lenalidomid alan hastalarda medyan PFS 4-5,7 ay, bortezomib temelli tedavi alanlarda medyan PFS 5,3-6,5'tir[87][92][95][96]. Bizim çalışmamızda ise medyan PFS süreleri lenalidomid ve bortezomib için sırasıyla 12,1-14,3 ay olarak bulunmuştur.

SOX11 negatifliğinin indolen seyre işaret ettiğini belirten yayınlar bulunmaktadır [50][97].Bizim çalışmamızda ise SOX11 pozitif olduğu bilinen hastalar ile diğer hastalar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,603$).

MHL hastalarında medyan sağ kalım 4-8 yıl olarak görülmektedir [95][98][99]. Okay ve ark. 2019 yılında yaptığı 76 hastanın bulunduğu çok merkezli çalışmada ise medyan sağ kalım 77.8 (53.8-101.8) ay olarak bildirilmiştir [97]. Çalışmamızda medyan OS 33 ay olarak düşük olması çalışmalar arasındaki sağkalımdaki farklılıklar hastaların evrelere dağılımındaki heterojeniteden kaynaklanıyor olabilir. Hastaların 2 yılın sonunda OS oranı %69 iken, 5.yılın sonunda OS oranları %53'tü.

Bu çalışma, Türkiye'nin en büyük üçüncü kenti olan İzmir'deki DEU Hastanesindeki MHL hastalarına yaklaşımın anlık görüntüsünü almak açısından çok önemlidir. Bununla birlikte, çalışmanın geriye dönük tasarlanması, hasta sayısının az olması ve tek merkezli olması gibi sınırlamaları bulunmaktadır.

Sonuç olarak MHL tedavisinde medyan OS, yeni tedavi yaklaşımları ile son yıllarda biraz uzamış olmakla birlikte hala tedavi edilemez bir hastalıktır. MHL'de ilk tedavi seçeneği olarak immünoterapi ile kombine kemoterapiler ardından OHKHN ile konsolidasyon OS ve PFS'yi uzattığından dolayı uygun hastalarda yapılması önerilir. Güncel immunmodülatör sayesinde özellikle relaps/refrakter hastalarda tedavi modaliteleri değişmektedir. Ancak yeni ajanlarla prognostik indekslerin ve tedavi yaklaşımlarının değerini daha iyi aydınlatmak için büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

- [1] W. DD, K. H, and R. H, “Mantle-zone Lymphoma: A Follicular Variant of Intermediate Lymphocytic Lymphoma,” *Cancer*, vol. 49, no. 7, 1982, doi: 10.1002/1097-0142(19820401)49:7<1429::AID-CNCR2820490720>3.0.CO;2-5.
- [2] A. Vincent T DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Renberg DeVita, Hellman and Renberg, “Cancer: Principles and Practice of Oncology,” 9th ed., Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins press, 2011, pp. 1806–1818.
- [3] “A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of non-Hodgkin’s Lymphoma. The Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9166827/>.
- [4] M. Ghielmini and E. Zucca, “How I treat mantle cell lymphoma,” *Blood*, vol. 114, no. 8, Blood, pp. 1469–1476, 2009, doi: 10.1182/blood-2009-02-179739.
- [5] D. R. Berard CW, “Histopathology of malignant lymphomas. Clin Haematol.,” 3rd ed., 1974, pp. 39–76.
- [6] G. Tolksdorf, H. Stein, and K. Lennert, “MORPHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL DEFINITION,” pp. 168–182, 1980.
- [7] K. Lennert, H. Stein, and E. Kaiserling, “Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata,” *Br. J. Cancer*, vol. 31, no. SupII, pp. 29–43, 1975.
- [8] P. Lardelli, M. A. Bookman, J. Sundeen, D. L. Longo, and E. S. Jaffe, “Lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation. Morphologic and immunophenotypic spectrum and clinical correlations.,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 14, no. 8, pp. 752–763, Aug. 1990, doi: 10.1097/00000478-199008000-00007.
- [9] D. D. Weisenburger *et al.*, “Mantle cell lymphoma. A clinicopathologic study of 68 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group,” *Am. J. Hematol.*, vol. 64, no. 3, pp. 190–196, 2000, doi: 10.1002/1096-8652(200007)64:3<190::AID-AJH9>3.0.CO;2-B.
- [10] E. Campo, S. H. Swerdlow, N. L. Harris, S. Pileri, H. Stein, and E. S. Jaffe, “The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications.,” *Blood*, vol. 117, no. 19, pp. 5019–5032, May 2011, doi:

10.1182/blood-2011-01-293050.

- [11] H. Samaha *et al.*, “Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases.,” *Leukemia*, vol. 12, no. 8, pp. 1281–1287, Aug. 1998, doi: 10.1038/sj.leu.2401121.
- [12] K. Maddocks, “Update on mantle cell lymphoma,” *Blood*, vol. 132, no. 16, pp. 1647–1656, 2018, doi: 10.1182/blood-2018-03-791392.
- [13] J. O. Armitage and D. D. Weisenburger, “New approach to classifying non-Hodgkin’s lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project.,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 8, pp. 2780–2795, Aug. 1998, doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780.
- [14] R. A. Shivdasani, J. L. Hess, A. T. Skarin, and G. S. Pinkus, “Intermediate lymphocytic lymphoma: clinical and pathologic features of a recently characterized subtype of non-Hodgkin’s lymphoma.,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 11, no. 4, pp. 111–802, Apr. 1993, doi: 10.1200/JCO.1993.11.4.802.
- [15] M. Sant *et al.*, “Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project.,” *Blood*, vol. 116, no. 19, pp. 3724–3734, Nov. 2010, doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
- [16] A. Smith, D. Howell, R. Patmore, A. Jack, and E. Roman, “Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network.,” *Br. J. Cancer*, vol. 105, no. 11, pp. 1684–1692, Nov. 2011, doi: 10.1038/bjc.2011.450.
- [17] Y. Zhou *et al.*, “Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004.,” *Cancer*, vol. 113, no. 4, pp. 791–798, Aug. 2008, doi: 10.1002/cncr.23608.
- [18] K. E. Smedby and H. Hjalgrim, “Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes.,” *Semin. Cancer Biol.*, vol. 21, no. 5, pp. 293–298, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.semcancer.2011.09.010.
- [19] K. E. Smedby *et al.*, “Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mantle cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project.,” *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, vol. 2014, no. 48, pp. 76–86, Aug. 2014, doi:

10.1093/jncimonographs/lgu007.

- [20] L. R. Zukerberg, L. J. Medeiros, J. A. Ferry, and N. L. Harris, "Diffuse low-grade B-cell lymphomas. Four clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features.," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 100, no. 4, pp. 373–385, Oct. 1993, doi: 10.1093/ajcp/100.4.373.
- [21] P. M. Banks *et al.*, "Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data.," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 16, no. 7, pp. 637–640, Jul. 1992, doi: 10.1097/00000478-199207000-00001.
- [22] S. L. R. Vinay K, Abul KA, Jon CA, "Robbins Basic Pathology," 9th ed., Philadelphia, 2013.
- [23] D. M. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, *Mantle cell lymphoma*, Crit Rev O. 2012.
- [24] J. Gao, L. Peterson, B. Nelson, C. Goolsby, and Y.-H. Chen, "Immunophenotypic variations in mantle cell lymphoma.," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 132, no. 5, pp. 699–706, Nov. 2009, doi: 10.1309/AJCPV8LN5ENMZOVY.
- [25] D. M. Dorfman and G. S. Pinkus, "Distinction between small lymphocytic and mantle cell lymphoma by immunoreactivity for CD23.," *Mod. Pathol. an Off. J. United States Can. Acad. Pathol. Inc*, vol. 7, no. 3, pp. 326–331, Apr. 1994.
- [26] F. Bosch *et al.*, "Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors.," *Cancer*, vol. 82, no. 3, pp. 567–575, Feb. 1998, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980201)82:3<567::aid-cncr20>3.0.co;2-z.
- [27] F. DiRaimondo *et al.*, "The clinical and diagnostic relevance of CD23 expression in the chronic lymphoproliferative disease.," *Cancer*, vol. 94, no. 6, pp. 1721–1730, Mar. 2002, doi: 10.1002/cncr.10401.
- [28] W. I. Yang, L. R. Zukerberg, T. Motokura, A. Arnold, and N. L. Harris, "Cyclin D1 (Bcl-1, PRAD1) protein expression in low-grade B-cell lymphomas and reactive hyperplasia.," *Am. J. Pathol.*, vol. 145, no. 1, pp. 86–96, Jul. 1994.
- [29] L. R. Zukerberg, W. I. Yang, A. Arnold, and N. L. Harris, "Cyclin D1 expression in non-Hodgkin's lymphomas. Detection by immunohistochemistry.," *Am. J. Clin.*

- Pathol.*, vol. 103, no. 6, pp. 756–760, Jun. 1995, doi: 10.1093/ajcp/103.6.756.
- [30] Y. Yatabe *et al.*, “Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma,” *Blood*, vol. 95, no. 7, pp. 2253–2261, Apr. 2000.
 - [31] W. Xu and J.-Y. Li, “SOX11 expression in mantle cell lymphoma,” *Leuk. Lymphoma*, vol. 51, no. 11, pp. 1962–1967, Nov. 2010, doi: 10.3109/10428194.2010.514968.
 - [32] A. Rosenwald *et al.*, “The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma,” *Cancer Cell*, vol. 3, no. 2, pp. 185–197, Feb. 2003, doi: 10.1016/s1535-6108(03)00028-x.
 - [33] P. Jain and M. Wang, “Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management,” *Am. J. Hematol.*, vol. 94, no. 6, pp. 710–725, 2019, doi: 10.1002/ajh.25487.
 - [34] S. Body *et al.*, “Cytoplasmic cyclin D1 controls the migration and invasiveness of mantle lymphoma cells,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 13946, Oct. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-14222-1.
 - [35] J. Allinne *et al.*, “Perinucleolar relocalization and nucleolin as crucial events in the transcriptional activation of key genes in mantle cell lymphoma,” vol. 123, no. 13, pp. 1–3, 2014, doi: 10.1182/blood-2013-06-510511.J.A.
 - [36] A. Wiestner *et al.*, “Point mutations and genomic deletions in CCND1 create stable truncated cyclin D1 mRNAs that are associated with increased proliferation rate and shorter survival,” *Blood*, vol. 109, no. 11, pp. 4599–4606, Jun. 2007, doi: 10.1182/blood-2006-08-039859.
 - [37] S. Ek, M. Dictor, M. Jerkeman, K. Jirström, and C. A. K. Borrebaeck, “Nuclear expression of the non B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma,” *Blood*, vol. 111, no. 2, pp. 800–805, Jan. 2008, doi: 10.1182/blood-2007-06-093401.
 - [38] P.-Y. Kuo *et al.*, “SOX11 augments BCR signaling to drive MCL-like tumor

- development.,” *Blood*, vol. 131, no. 20, pp. 2247–2255, May 2018, doi: 10.1182/blood-2018-02-832535.
- [39] J. Palomero *et al.*, “SOX11 defines two different subtypes of mantle cell lymphoma through transcriptional regulation of BCL6,” *Leukemia*, vol. 30, no. 7, pp. 1596–1599, 2016, doi: 10.1038/leu.2015.355.
- [40] C. W. Eskelund *et al.*, “TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy.,” *Blood*, vol. 130, no. 17, pp. 1903–1910, Oct. 2017, doi: 10.1182/blood-2017-04-779736.
- [41] O. Hershkovitz-Rokah, D. Pulver, G. Lenz, and O. Shpilberg, “Ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma: clinical, molecular and treatment aspects.,” *Br. J. Haematol.*, vol. 181, no. 3, pp. 306–319, May 2018, doi: 10.1111/bjh.15108.
- [42] C. A. Hanson *et al.*, “Immunophenotypic Analysis of Peripheral Blood and Bone Marrow in the Staging of B-Cell Malignant Lymphoma,” *Blood*, vol. 94, no. 11, pp. 3889–3896, Dec. 1999, doi: 10.1182/blood.V94.11.3889.
- [43] “Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. (2003) 97(3):586–591.,” *Cancer*, vol. 97, no. 12, p. 3131, 2003, doi: 10.1002/cncr.11421.
- [44] S. Gill *et al.*, “Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features.,” *Br. J. Haematol.*, vol. 147, no. 1, pp. 83–88, Oct. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07835.x.
- [45] C. Y. Cheah *et al.*, “Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network.,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 24, no. 8, pp. 2119–2123, Aug. 2013, doi: 10.1093/annonc/mdt139.
- [46] J. E. Romaguera *et al.*, “Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma.,” *Cancer*, vol. 97, no. 3, pp. 586–591, Feb. 2003, doi: 10.1002/cncr.11096.
- [47] A. Ferrer *et al.*, “Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma.,” *Cancer*, vol. 109, no. 12, pp. 2473–2480, Jun. 2007, doi:

10.1002/cncl.22715.

- [48] V. Fernández *et al.*, “Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma,” *Cancer Res.*, vol. 70, no. 4, pp. 1408–1418, Feb. 2010, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3419.
- [49] S. Pittaluga *et al.*, “‘Small’ B-cell non-Hodgkin’s lymphomas with splenomegaly at presentation are either mantle cell lymphoma or marginal zone cell lymphoma. A study based on histology, cytology, immunohistochemistry, and cytogenetic analysis,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 20, no. 2, pp. 211–223, Feb. 1996, doi: 10.1097/00000478-199602000-00010.
- [50] S. H. Swerdlow *et al.*, “The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms,” *Blood*, vol. 127, no. 20, pp. 2375–2390, May 2016, doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [51] J. A. Moormeier, S. F. Williams, and H. M. Golomb, “The staging of non-Hodgkin’s lymphomas,” *Semin. Oncol.*, vol. 17, no. 1, pp. 43–50, Feb. 1990.
- [52] C. Bodet-milin *et al.*, “Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: A retrospective study from the GOELAMS group,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 37, pp. 1633–1642, 2010, doi: 10.1007/s00259-010-1469-2.
- [53] E. Hoster *et al.*, “A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma,” *Blood*, vol. 111, no. 2, pp. 558–565, Jan. 2008, doi: 10.1182/blood-2007-06-095331.
- [54] R. I. Fisher, S. Dahlberg, B. N. Nathwani, P. M. Banks, T. P. Miller, and T. M. Grogan, “A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study,” *Blood*, vol. 85, no. 4, pp. 1075–1082, Feb. 1995.
- [55] M. Tiemann *et al.*, “Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network,” *Br. J. Haematol.*, vol. 131, no. 1, pp. 29–38, Oct. 2005, doi:

10.1111/j.1365-2141.2005.05716.x.

- [56] E. Hoster *et al.*, “Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 34, no. 12, pp. 1386–1394, Apr. 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.63.8387.
- [57] P. Martin *et al.*, “Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 8, pp. 1209–1213, Mar. 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.19.6121.
- [58] H. Schulz *et al.*, “Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 99, no. 9, pp. 706–714, May 2007, doi: 10.1093/jnci/djk152.
- [59] H. Schulz *et al.*, “Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin’s lymphoma,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD003805, Oct. 2007, doi: 10.1002/14651858.CD003805.pub2.
- [60] G. Lenz *et al.*, “Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 9, pp. 1984–1992, Mar. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.08.133.
- [61] C. Nickenig *et al.*, “Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell 1,” *Cancer*, vol. 107, no. 5, pp. 1014–1022, Sep. 2006, doi: 10.1002/cncr.22093.
- [62] T. S. Fenske *et al.*, “Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 4, pp. 273–281, Feb. 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.49.2454.
- [63] I. F. Khouri *et al.*, “Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by

- stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma.,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 12, pp. 3803–3809, Dec. 1998, doi: 10.1200/JCO.1998.16.12.3803.
- [64] A. Abrahamsson *et al.*, “Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group observational study,” *Blood*, vol. 124, no. 8, pp. 1288–1295, 2014, doi: 10.1182/blood-2014-03-559930.
- [65] B. S. Dabaja *et al.*, “Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG).,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 28, no. 9, pp. 2185–2190, Sep. 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx334.
- [66] H. A. Leitch, R. D. Gascoyne, M. Chhanabhai, N. J. Voss, R. Klasa, and J. M. Connors, “Limited-stage mantle-cell lymphoma.,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 14, no. 10, pp. 1555–1561, Oct. 2003, doi: 10.1093/annonc/mdg414.
- [67] A. R. Filippi, P. Ciammella, and U. Ricardi, “Limited Stage Follicular Lymphoma: Current Role of Radiation Therapy.,” *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 8, no. 1, p. e2016041, 2016, doi: 10.4084/MJHID.2016.041.
- [68] et al Engelhard M, Unterhalt M, Hansmann M, “Mantle cell lymphoma: Randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 19, pp. 418–423, 2008.
- [69] TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ, *Lenfoma Tanı Ve Tedavi Kılavuzu*, 1.3. Galenos Yayınevi, 2018.
- [70] R. Delarue *et al.*, “CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte.,” *Blood*, vol. 121, no. 1, pp. 48–53, Jan. 2013, doi: 10.1182/blood-2011-09-370320.
- [71] C. H. Geisler *et al.*, “Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group.,” *Blood*, vol. 112, no. 7, pp. 2687–2693, Oct. 2008, doi: 10.1182/blood-2008-03-147025.

- [72] R. Schaffel *et al.*, “Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 21, no. 1, pp. 133–139, Jan. 2010, doi: 10.1093/annonc/mdp495.
- [73] L. E. Damon *et al.*, “Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 36, pp. 6101–6108, Dec. 2009, doi: 10.1200/JCO.2009.22.2554.
- [74] S. Le Gouill *et al.*, “Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 13, pp. 1250–1260, 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1701769.
- [75] J. E. Romaguera *et al.*, “High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 28, pp. 7013–7023, Oct. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.01.1825.
- [76] F. Merli *et al.*, “Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi,” *Br. J. Haematol.*, vol. 156, no. 3, pp. 346–353, Feb. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08958.x.
- [77] S. H. Bernstein *et al.*, “A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 24, no. 6, pp. 1587–1593, Jun. 2013, doi: 10.1093/annonc/mdt070.
- [78] J. M. Vose, “Mantle cell lymphoma: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management,” *Am. J. Hematol.*, vol. 88, no. 12, pp. 1082–1088, 2013, doi: 10.1002/ajh.23615.
- [79] P. Martin *et al.*, “Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: Overall survival exceeding 7 years with standard therapies,” *Ann. Oncol.*, vol. 19, pp. 1327–1330, 2008, doi: 10.1093/annonc/mdn045.

- [80] W. H. Krüger *et al.*, “Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma--final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO).,” *Ann. Hematol.*, vol. 93, no. 9, pp. 1587–1597, Sep. 2014, doi: 10.1007/s00277-014-2087-z.
- [81] M. J. Rummel *et al.*, “Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial,” *Lancet (London, England)*, vol. 381, no. 9873, pp. 1203–1210, Apr. 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
- [82] T. Robak *et al.*, “Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 10, pp. 944–953, 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1412096.
- [83] J. Ruan *et al.*, “Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 19, pp. 1835–1844, Nov. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1505237.
- [84] E. Zucca *et al.*, “Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 5, pp. 565–572, Feb. 2013, doi: 10.1200/JCO.2011.40.6272.
- [85] M. J. Rummel *et al.*, “Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin’s lymphoma,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 15, pp. 3383–3389, May 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.08.100.
- [86] C. Visco *et al.*, “Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi,” *Lancet. Haematol.*, vol. 4, no. 1, pp. e15–e23, Jan. 2017, doi: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5.
- [87] P. L. Zinzani *et al.*, “Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 24, no. 11, pp. 2892–2897, Nov. 2013, doi:

10.1093/annonc/mdt366.

- [88] M. L. Wang *et al.*, “Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 6, pp. 507–516, 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1306220.
- [89] A. Goy *et al.*, “Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 29, pp. 3688–3695, Oct. 2013, doi: 10.1200/JCO.2013.49.2835.
- [90] M. Wang *et al.*, “Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial,” *Lancet. Oncol.*, vol. 13, no. 7, pp. 716–723, Jul. 2012, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70200-0.
- [91] P. Bose, M. S. Batalo, B. Holkova, and S. Grant, “Bortezomib for the treatment of non-Hodgkin’s lymphoma,” *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 15, no. 16, pp. 2443–2459, Nov. 2014, doi: 10.1517/14656566.2014.965142.
- [92] A. Goy *et al.*, “Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin’s lymphoma,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 4, pp. 667–675, Feb. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.03.108.
- [93] A. S. LaCasce *et al.*, “Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database,” *Blood*, vol. 119, no. 9, pp. 2093–2099, Mar. 2012, doi: 10.1182/blood-2011-07-369629.
- [94] S. Rule *et al.*, “Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis,” *Haematologica*, vol. 104, no. 5, pp. e211–e214, May 2019, doi: 10.3324/haematol.2018.205229.
- [95] T. M. Habermann *et al.*, “Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma,” *Br. J. Haematol.*, vol. 145, no. 3, pp. 344–349, May 2009, doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07626.x.
- [96] F. Jiang, J. Chen, H. Liu, L. Li, W. Lu, and R. Fu, “The Effect and Safety of Bortezomib in the Treatment of AL Amyloidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Indian J. Hematol. & blood Transfus. an Off. J. Indian Soc. Hematol.*

- Blood Transfus.*, vol. 34, no. 2, p. 216—226, 2018, doi: 10.1007/s12288-018-0937-x.
- [97] L. Nygren, S. Baumgartner Wennerholm, M. Klimkowska, B. Christensson, E. Kimby, and B. Sander, “Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma,” *Blood*, vol. 119, no. 18, pp. 4215–4223, May 2012, doi: 10.1182/blood-2011-12-400580.
- [98] O. Hermine *et al.*, “Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network,” *Lancet (London, England)*, vol. 388, no. 10044, pp. 565–575, Aug. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X.
- [99] M. Okay *et al.*, “Mantle cell lymphoma: a Turkish Multi-Center Study,” *J. BUON.*, vol. 24, no. 5, pp. 2084–2089, 2019.