



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA
SARKOPENİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bayram CENGİZ

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA SARKOPENİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bayram CENGİZ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Utku ILTAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI ve bütün hocalarıma, arkadaşlarıma, kendisinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, bana yol gösteren değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Utku ILTAR'a ve Doç. Dr. Ozan SALİM'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca uzmanlık tezime katkıda bulunan Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji hocalarım Doç. Dr. Volkan KARAKUŞ'a, Uzm. Dr. Ramazan ERDEM'e, Uzm. Dr. Fatma AYKAŞ'a ve Radyolog Uzm. Dr. Yıldız KILAR SÖZEL'e teşekkür ediyorum.

Bu zorlu asistanlık sürecinde hep arkamda olan, elinden gelen her şeyi fazlasıyla yapan , emeğine hayat boyu minnet duyacağım canım annem Münevver CENGİZ'e, babam Aziz CENGİZ'e, kardeşim Halime Gül TAMAN'a ve nişanlım Büşra YAVUZER'e sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Bayram CENGİZ

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
Tablolar Dizini	x
Grafikler Dizini	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MANTLE HÜCRELİ LENFOMA	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Patoloji	3
2.1.4. İmmünofenotipik Özellikler	4
2.1.5. Genetik Özellikler	4
2.1.6. Tanı ve Klinik Özellikler	5
2.1.7. Evreleme ve Prognoz	6
2.1.8. Tedavi	9
2.1.8.1. İndolen Seyirli Hastalarda Tedavi	10
2.1.8.2. Rituksimabın Rolü	10
2.1.8.3. Birinci Basamakta Tedavi Seçenekleri	10
2.1.8.4. Evre I-II olan Hastalarda Tedavi	11

2.1.8.5 Kitlesel (Bulky) Evre II ve Evre III-IV Hastalarda Tedavi	12
2.1.8.5.1. Genç ve performans durumu iyi olan hastalarda tedavi	12
2.1.8.5.2. Yaşlı ve performans durumu iyi olmayan hastalarda tedavi	14
2.1.8.6. Nüks ve Refrakter Hastalarda Tedavi	15
2.1.8.7 Tedavi Yanıtı Değerlendirme	17
2.2 SARKOPENİ	19
2.2.1 Sarkopeni Tanımı	19
2.2.2 Epidemiyoloji	19
2.2.3 Etiyoloji	20
2.2.4 Patofizyoloji	21
2.2.5 Sarkopeni Kaşeksi Ayrımı	22
2.2.6 Teşhis	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hastalar	25
3.2. Görüntüleme Analizi	25
3.3. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	59

6. ÖZET	63
7. ABSTRACT	65
8. KAYNAKLAR	67



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKHN: Allojenik Kök Hücre Nakli

BCL6: B Hücreli Lenfoma 6

BCR: B Hücre Reseptörü

BIA: Biyoempedans Analizi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTK: Bruton Kinaz

Bulky: Kitlesel

CAR-T: Kimerik Antijen Reseptörü-T

CCND: Siklin D

CCND1: Siklin D1

CRP: C-reaktif Protein

DBBHL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DEXA: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri

DM: Diabetes Mellitus

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EWGSOP: Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

IgD: İmmünglobulin D

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGHV: İmmünglobulin Ağır Zincir Değişken Bölgesi

IgM: İmmünglobulin M

IL: İnterlökkin

ISRT: İzole Alan Radyasyon Terapisi

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KKY: Kronik Kalp Yetmezliği

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MALT: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku

MHL: Mantle Hücreli Lenfoma

MIPI: Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi

MIPI-c: Kombine Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

OHKHN: Otolok Hematopoetik Kök Hücre Nakli

OS: Genel sağkalım

PAX5: Eşleştirilmiş kutu proteini 5

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografi

PFS: Progresyonsuz sağkalım

PMI: Psoas Kas İndeksi

R-BAC: Rituksimab, Bendamustin, Sitarabin

R-Benda: Rituksimab, Bendamustin

R-CHOP: Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizolon

R-DHAP: Rituksimab, Deksametazon, Sitarabin, Sisplatin

R-GemOx: Rituksimab, Gemsitabin, Oksaliplatin

R-HDCM: Rituksimab, yüksek doz sitarabin, metotreksat

R-HIDAC: Rituksimab, yüksek doz sitarabin

R-HyperCVAD: Rituksimab, Hiperfraksiyone Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon

R-ICE: Rituksimab, İfosfamid, Karbolatin, Etoposid

R-MA: Rituksimab, Metotreksat, Sitarabin

SLL: Küçük Lenfositik Lenfoma

SMI: İskelet kas indeksi

SOX11: SRY ilişkili transkripsiyon faktörü 11

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TP53: Tümör proteini 53

TPA: Total Psoas Alanı

VCD: Bortezomib, Siklofosfamid, Deksametazon

VD: Bortezomib, Deksametazon

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VR-CAP: Bortezomib, Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Prednizolon

VYA: Vücut Yüzey Alanı

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI) sınıflaması	7
2.2. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi-c sınıflaması	8
2.3. Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano Sınıflaması)	9
2.4. Lugano yanıt değerlendirilme kriterleri	18
4.1. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri	27
4.2. Hastaların Ann Arbor Evreleri	27
4.3. ECOG performans skoru	28
4.4. B semptom varlığı	28
4.5. Laboratuvar bulguları	29
4.6. MIPI ve MIPI-c risk sınıflaması	29
4.7. Klinik ve histopatolojik bulgular	30
4.8. Tedavi öncesi ve sonrası sarkopeni göstergeleri	31
4.9. Birinci sıra tedavi rejimi ve İdame Rituksimab	31
4.10. Otolog kök hücre nakli	32
4.11. İkinci ve üçüncü sıra tedavi	32
4.12. Refrakter ve Relaps hastalık	33

4.13.	Sağkalım	33
4.14.	Sarkopeni varlığına göre hastaların demografik özellikleri	34
4.15.	Sarkopeni varlığına göre klinik ve histopatolojik bulgular	35
4.16.	Sarkopeni varlığına göre laboratuvar bulguları	36
4.17.	Sarkopeni varlığına göre MIPI ve MIPI-c risk sınıflaması	37
4.18.	Sarkopeni varlığına göre PMI ile ilgili bulgular	37
4.19.	Sarkopeni varlığına göre birinci sıra tedavi ve İdame Rituksimab	38
4.20.	Sarkopeni varlığına göre OHKHN	38
4.21.	Sarkopeni varlığına göre Refrakter ve Relaps hastalık	39
4.22.	Sarkopeni varlığına göre sağkalım	39
4.23.	Tedavi öncesi ve Birinci Sıra Tedavi Sonrası PMI skorları	41
4.24.	Tedavi öncesi ve Birinci Sıra Tedavi Sonrası Sarkopeni Varlığı	42
4.25.	PFS analizleri	43
4.26.	PFS analizleri – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları	49
4.27.	OS analizleri	52
4.28.	OS analizleri – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları	57

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. ECOG Skoruna Göre PFS	45
4.2. Ann Arbor Evreye Göre PFS	45
4.3. Ekstranodal Hastalığa Göre PFS	46
4.4. Kemik İliği İnfiltrasyonuna Göre PFS	46
4.5. Refrakter Hastalığa Göre PFS	47
4.6. Relaps Hastalığa Göre PFS	47
4.7. Birinci Sıra Tedavi Yanıtına Göre PFS	47
4.8. Sarkopeni Durumuna Göre PFS	48
4.9. LDH Düzeyine Göre OS	54
4.10. ECOG Skoruna Göre OS	54
4.11. Kemik İliği İnfiltrasyonuna Göre OS	55
4.12. Relaps Hastalığa Göre OS	55
4.13. Sarkopeni Durumuna Göre OS	56

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar immün sistemi oluşturan hücrelerin lenfoid dokularda kontrolsüz olarak çoğalması ile meydana gelen immün sistemin malign hastalığıdır. Hodgkin ve Non-Hodgkin olmak üzere iki grupta incelenir. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), dünya çapında en yaygın hematolojik malignitedir ve kanser teşhislerinin ve ölümlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur (1). NHL'nin bir alt tipi olan Mantle Hücreli Lenfoma (MHL) Batı toplumlarında tüm lenfomaların %6-9'unu oluşturmaktadır ve yıllık görülme sıklığı 1-2/100.000'dir.

Erkeklerde 3:1 oranla kadınlardan daha sık görülmektedir (2). Medyan tanı yaşı 60-65'tir. Hastalar genellikle ileri evrede yaygın lenfadenopatiler, periferik kan ve kemik iliği tutulumu ve splenomegali ile başvururlar (3). Ekstranodal tutulum sıklıdır. En sık kemik iliği, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası ve gastrointestinal kanal tutulumu gözlenir. İnce ve kalın bağırsak mukozalarında polip benzeri lezyon oluşturarak lenfomatozis polipozis oluşturabilir.

Tanı kanda küçük-orta boyulu monomorfik çekirdek sınırları düzensiz tipik morfolojiye sahip lenfoid hücrelerin çevresel kanda görülmesi ve akış sitometrisi ile tanınması, lenf nodu, doku ve/veya kemik iliği biyopsisi ile konulur (4). MHL agresif seyirli bir lenfoma olup, hastaların sıklıkla tanı anında Evre III/IV hastalığı vardır (5).

Günümüzde sarkopeni ile ilgili farklı hastalıklarda çalışmalar yapılmaktadır. Ancak MHL ve sarkopeni ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Retrospektif olan bu çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı ve Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı biriminde takip edilen MHL hastalarında sarkopeninin prognostik önemini ve sağkalıma etkisini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

2.1.1. Tanım

MHL ilk olarak literatürde “sentrositik lenfoma” adıyla lenfositik bir lenfoma olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1992 yılında hücrelerin morfolojik ve immünofenotipik olarak germinal merkezlerdeki mantle bölgesindeki hücrelerle benzerliği görülmüş ve Mantle Hücreli Lenfoma olarak adlandırılmıştır (6).

MHL, translokasyon (11; 14) (q13; q32) ile tanımlanan ve siklin D1'in aşırı ekspresyonunun görüldüğü bir B hücreli lenfomadır (7). t(11;14) hastalığın gelişiminde rol oynamasının yanında ayırıcı tanıda da önemli bir genetik belirteçtir. Ekstranodal tutulum sıktır. En sık kemik iliği, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası ve gastrointestinal kanal tutulumu gözlenir. İnce ve kalın bağırsak mukozalarında polip benzeri lezyon oluşturarak lenfomatozis polipozis oluşturabilir.

2.1.2. Epidemiyoloji

MHL, Batı toplumlarında tüm lenfomaların %6-9'unu oluşturmaktadır ve yıllık görülme sıklığı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde 3:1 oranla kadınlardan daha sık görülmektedir (2). Medyan tanı yaşı 60-65 olup genellikle ileri evrededirler (3). Ülkemizde kesin insidansı bilinmemekle birlikte Batı toplumlarındakine benzer olduğu tahmin edilmektedir.

MHL'de direkt olarak suçlanabilen bir etiyolojik ajan henüz saptanamamıştır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda *Borrelia Burgdorferi* enfeksiyonu, interlekin-10 ve tümör nekrozis faktör gen mutasyonlarının hastalıkla ilişkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (8). Hastalardan birinci derece akrabalarında MHL olanların, iki kat artmış risk taşıdığı gösterilmiştir. Bu risk erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ve aile öyküsü olan hastalarda daha genç yaşta görülme eğilimindedir (9).

2.1.3. Patoloji

Fenotipik özelliklerine bakıldığında MHL'nin dört çeşit hücresel alt tipi olduğu görülür ve tanının doğrulanması için bu farklı hücre alt tiplerinin bilinmesi gerekir.

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

- Küçük hücreli alt tip; klasik görünümlü düzensiz çekirdeği ve belli belirsiz çekirdekçiği olan küçük tek tip lenfositlerden oluşur. Kronik lenfositik lösemi (KLL) andıran bu alt tipte; sıklıkla lenfadenopati olmadan splenomegali görülür ve daha çok lösemik tutulum izlenir. Bu tip daha çok indolen seyirlidir. Diğer bazı durumlarda ise neoplastik lenfositler, özellikle bol miktardaki berrak sitoplazmasından dolayı marjinal zon lenfositlere benzeyebilirler.

- Blastoid alt tip; büyük çekirdekli, dağınık kromatinli ve hızlı çoğalan lenfositlerden oluşur ve diğerlerine göre daha az görülür. Morfolojik olarak agresif alt tip lenfoblastlara benzer. Sıklıkla 'de novo' olarak başlar. Ancak nadir olarak da klasik MHL olarak başlayıp daha sonra blastoid varyanta histolojik transformasyon ile dönüşebilirler.

- Pleomorfik alt tip; orta-büyük çekirdekli hücre popülasyonundan oluşur ve genellikle büyük B hücreli lenfomalara benzer. Artmış proliferasyon indeksi genelde blastoid alt tipten daha azdır. Pleomorfik ve blastoid alt tiplerin daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

MHL gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini etkileyebilmekle birlikte, genelde ileum, jejunum ve kolonda çok sayıda polip şeklinde görülür ve 'multipl intestinal lenfomatöz polipozis' olarak adlandırılır. Nadiren, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma) ile ilişkili, lenfoepitelyal lezyonlar da oluşabilir. Multipl intestinal polipozis, foliküler lenfomalarda da görülebileceği için ayırıcı tanı burada çok önemlidir (10).

2.1.4. İmmünofenotipik Özellikler

MHL'de neoplastik hücreler tipik olarak CD5 ve CD43 gibi T hücre antijenlerini ve CD19, CD20, CD22, CD79a, CD79b gibi B hücre antijenlerini eksprese etmekteyken; CD3, CD23, CD11c, CD10 ve BCL6 antijenlerini ise eksprese etmezler (11). Nadiren CD5- veya CD23+ olabilirler. MHL hücreleri yüksek seviyelerde immünglobulin M (IgM) ve IgD eksprese eder. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte vakaların yüzde 80'inde lambda hafif zincir bulunduğu gösterilmiştir (12-14).

Siklin D1 için nükleer boyama, CD5 negatif olan vakalar da dahil olmak üzere vakaların yüzde 95'inde mevcuttur. Az da olsa CCND1(siklin D1) negatif olgularda CCND2 (Siklin D2) ve CCND3 (Siklin D3) mutasyonları da görülebilir (15). 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 zon lenfoma gibi diğer B hücreli lenfomalardan ayırmada faydalıdır (16-18).

2.1.5. Genetik Özellikler

MHL'nin patofizyolojisi oldukça komplekstir. Olguların büyük bir kısmında sitogenetik veya Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) ile gösterilebilen t(11:14) (q13;32) translokasyonu önemli bir belirteçtir ve lenfositlerde bulunmayan siklin D1'in aşırı ekspresyonuna yol açmaktadır (19). Siklin D1, siklin bağımlı kinaz 4 ve 6'yı inaktive eder ve bu durum bir tümör baskılayıcı gen olan retinoblastom proteinini inaktif hale getirir. Bu sayede hücreler bölünme aşamasında G1 fazından S fazına kolay bir şekilde geçer ve kontrolsüz hücre çoğalması meydana gelir (20).

SOX11; B hücresi farklılaşması, tümör mikroçevre etkileşimleri, hücre döngüsü kontrolü ve apoptoz üzerindeki etkisi aracılığıyla MHL patogenezinde önemli bir onkogenik rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. SOX11, Burkitt lenfomanın %25-50'si dışında normal lenfoid hücrelerde veya diğer olgun B hücreli lenfomalarda eksprese edilmez, ancak siklin D1 negatif MHL dahil olmak üzere yüksek oranda eksprese edilir (21). Dolayısıyla SOX11, MHL ve diğer küçük B

hücreli neoplazilerin ayırıcı tanısında yararlı bir araçtır. SOX11, terminal B hücresi farklılaşmasını bloke eden ve tümör büyümesini destekleyen, B hücresi gelişiminin ana düzenleyicisi olan PAX5'in kurucu aktivasyonu yoluyla MHL patogenezinin katkıda bulunabilir. SOX11'in başka bir hedefi, B hücresi gelişimi ve foliküler germinal merkezlerin bakımı için temel bir element olan BCL6'dır. SOX11, MHL hücrelerinin germinal merkeze girişini önleyerek BCL6 ekspresyonunu bloke edebilir (22, 23).

MHL hastalarında görülen bir diğer genetik anomali TP53 genindeki mutasyonlar olup hücre döngüsünün uyarılmasına, apoptozun inhibisyonuna ve hücre büyümesine yol açar. Bu mutasyonların, agresif hastalık seyri, kötü prognoz ve düşük sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

2.1.6. Tanı ve Klinik Özellikler

Klinik olarak lenfomadan şüphelenilen hastalardan doku biyopsisi yapılmalıdır. Rutin histoloji ve immünohistokimyaya ek olarak siklin D1'in tutulumu immünohistokimya ile değerlendirilmelidir. t(11; 14) 'ün karyotipleme veya FISH ile sitogenetik tespit edilmesi tanıya yararlı yardımcı testtir (25).

MHL hastaları çeşitli klinik tablolar ile başvurabilir. Hastalar asemptomatik lenfositöz tablosunda gelebileceği gibi lenfadenopati, splenomegali, sitopeni gibi bulgularla gelebilir. Ayrıca nodal ya da gastrointestinal sistemin çeşitli bölümlerinin (lenfomatozis polipozis), böbreklerin veya merkezi sinir sisteminin tutulumuna bağlı şikayetlerle de başvurabilirler (26-28). MHL hastalarının yaklaşık %70'inde tanı anında ileri evre hastalık (Evre III/IV) saptanmaktadır. Tanı anında hastaların %75'i belirgin lenfadenopati ile başvurur. Kalan kısımda ise ektranodal tutulum daha belirgindir. Yaygın tutulum alanları içinde lenf düğümleri, dalak (%45-60), Waldeyer halkası, kemik iliği (%60), periferik kan (%13-77), gastrointestinal sistem, meme, plevra bulunmaktadır (27, 29). Yaygın lenfadenopati şeklinde prezentasyon en sık klinik tablo olsa da bazen lenfadenopati olmadan izole splenomegali şeklinde de görülebilir. Lenfadenopati olmayan hastalar genelde lösemik tutulum ile hastaneye başvururlar ve buna sıklıkla da splenomegali eşlik etmektedir (30).

Vakaların %30-50'sinde ikiden fazla ektranodal bölge tutulumu varken, %25 hastada izole organ tutulumu şeklinde görülür. SOX11 negatif MHL formlarında lösemik tutulum çok nadir görülmektedir. 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 (10).

MHL'nin iki klinik tipi mevcuttur:

1. Klasik 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 (31).

2.1.7. Evreleme ve Prognoz

Lugano sınıflaması, NHL hastaları için kullanılan evreleme sistemidir. Bu sınıflama, ilk olarak 1974'te Hodgkin lenfoma için geliştirilen ve 1988'de modifiye edilen Ann Arbor evreleme sistemine dayanmaktadır (32). Lugano evreleme sistemi, tümör bölgelerinin sayısına (nodal ve ektranodal) ve bunların konumuna göre yapılır. Evreleme amaçlı kontrastlı toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır. Bulky hastalık >5 cm olarak kabul edilmelidir. Pozitron emisyon tomografi (PET/BT) yapılması zorunlu değildir, fakat erken evre veya lokalize radyoterapi (RT) uygulanacak hastalara yapılması önerilmektedir. Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu incelenmelidir. PET/BT kemik iliği tutulumunu göstermede yeterli değildir (33).

MHL, agresif ve değişken seyirlidir. Hastaların bir kısmında relaps hastalık ve refrakter hastalık görülmektedir. Relaps hastalık tedavi tamamlandıktan sonra tam yanıt elde edilen hastalarda hastalığın tekrarlamasıdır. Refrakter hastalık ise

tedaviye rağmen hastalığın ilerlemesi veya yanıt elde edilememesidir. Hastalarda prognozun değerlendirilmesinde progresyonsuz sağkalım(PFS) ve genel sağkalım(OS) süreleri önem taşımaktadır. PFS, tedaviye başlangıç tarihinden progresyon tarihine veya progresyon olmayan hastalarda son kontrol tarihine, progresyon olmadan ölen hastalarda ölüm tarihine kadar olan süreyi ifade etmektedir. OS ise tedavi başlangıç tarihinden son kontrol tarihine veya ölüm tarihine kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Yoğun tedavi verilen çalışmalarda ortalama genel sağkalım(OS), hayatta kalma eğrisinde herhangi bir plato olmaksızın yaklaşık 4-5 yıldır. Daha az yoğun tedavi ile daha kısa hayatta kalma süreleri görülmektedir. Birçok çalışma, lenfomalarda hangi hastaların daha agresif bir seyir izleyeceğini tahmin etmek için prognostik faktörleri belirlemeye çalışmıştır (3, 34).

MHL'de prognozu belirlemek için Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI) kullanılır (35). MIPI hesaplanırken yaş, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, Laktat Dehidrogenaz (LDH) ve lökosit sayısı kullanılır. Ancak, 2016 yılında MIPI risk grubuna ve Ki-67 proliferasyon indeksine göre MIPI-c prognostik skarlama sistemi oluşturulmuş ve MIPI'ye göre daha güçlü bir risk sınıflaması olduğu gösterilmiştir (36). Mevcut kanıtlar, klinik özelliklerden bağımsız en önemli prognostik faktörlerin proliferasyon hızı ve p53 ekspresyonu olduğunu göstermektedir. Blastoid morfolojisi ile birlikte yüksek p53 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksinin %30 veya üzerinde olmasının, önemli ölçüde daha kısa PFS ve OS ile yüksek riskli bir hastalık tablosu ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (37).

Tablo 2.1. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI) sınıflaması (35)

Puan	Yaş	ECOG	LDH/NORMAL LDH	Lökosit
0	<50	0-1	<0,67	<6700
1	50-59	-	0,67-0,99	6700-9999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10000-14999
3	>70	-	≥1,50	≥15000

0-3 puan: düşük risk,

4-5 puan: orta risk,

6-11 puan: yüksek risk.

ECOG: Doğu Onkoloji İş birliği Grubu

Tablo 2.2. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi-c sınıflaması (36)

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

Kötü prognozla ilişkili önemli klinik ve serolojik faktörler arasında ileri yaş, hastalığın ileri evre olması (Ann Arbor Evre III veya IV), düşük performans durumu, anemi, splenomegali, yüksek LDH düzeyi, blastoid sitoloji, ektranodal tutulum ve B semptomlarının varlığı sayılabilir (38).

Hastalığın evrelendirilmesi ise şu şekilde yapılmaktadır (15)

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

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

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

Evre IV, lenf nodu tutulumu olan veya olmayan bir veya daha fazla ekstra lenfatik organın (örn. karaciğer, kemik iliği, akciğer) diffüz veya lokalize tutulumunu ifade eder.

Tablo 2.3. Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano Sınıflaması)

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

Not: Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumu olan lenfomalar için pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi ile, olmayan lenfomalar içinse bilgisayarlı tomografi ile belirlenmiştir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir. Evre II kitlesel* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji veya prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir. Kitlesel* (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

2.1.8. Tedavi

MHL'nin klinik seyri, genellikle başlangıçta yüksek tedavi yanıt oranları ile karakterizedir; ancak erken relapslar sıktır ve çoğu hasta agresif bir klinik seyir izler. Bununla birlikte hastaların %10-15'i daha indolen bir alt tipte başvurur. Bu vakaların çoğu, lösemik, nodal olmayan lenfoma, düşük Ki-67 İndeksi (<%10) veya yüksek hücre döngüsü belirteçleri olmayan (yüksek LDH ve Ki-67 $\geq$ %30) ölçülebilir hastalığa sahiptir (39).

2.1.8.1. İndolen Seyirli Hastalarda Tedavi

Düşük dereceli lenfomaya benzer olarak, MHL hastalarının arasında ECOG performansı iyi olanlar, B semptomu olmayanlar, Ki-67 indeksi düşük olanlar, LDH'ı normal olanlar, kitlesel hastalığı olmayanlar ve agresif olmayan sitolojiye sahip olan hastalar için sistemik tedavi yapılmasına gerek olmayabilir. İndolen seyirli hastaların büyük çoğunluğu lösemik nodal tutulum göstermeyen sadece kemik iliği tutulumu ve splenomegali ile seyreden hastalardır. Hastalığın indolen seyrini gösteren kesin bir belirteç olmaması nedeniyle bu hastaların tedavisiz izlenirken yakın takip edilmesi uygun olacaktır (40). Lösemik nodal olmayan MHL hastalarının bir kısmı zaman içerisinde semptomatik hale gelebilir ve tedavi gerekebilir. Bu hastaların TP53 mutasyonu açısından analiz edilmesi önemlidir, çünkü TP53 mutasyonu olan hastaların standart kemoterapiye kötü yanıt verdikleri ve hedefe yönelik tedavilere ihtiyaç duydukları bilinmektedir (41).

2.1.8.2. Rituksimabın Rolü

Monoklonal CD20 antikoru olan Rituksimabın, MHL dahil olmak üzere çeşitli NHL tiplerinin başlangıç tedavisinde faydalı olduğu bilinmektedir. MHL'nin de dahil edildiği NHL tedavisi ile ilgili 2007 yılında yapılan bir meta-analizde, Rituksimab ile kombine verilen kemoterapi rejimi ve tek başına kemoterapi rejimi karşılaştırılmış Rituksimab ile tedavi edilen hastaların daha iyi tedavi yanıtı ve genel sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur (42, 43).

2.1.8.3. Birinci Basamakta Tedavi Seçenekleri

Klinik çalışmalar haricinde tedavi temel seçenekleri şu şekilde özetlenebilir:

- Tek başına geleneksel immünokemoterapi (örneğin R-Benda, R-CHOP) ve ardından idame rituksimab: Bu yaklaşım, otolog kemik iliği

transplantasyonu adayı olmayan hastalar için uygun olmaktadır. Bu tedaviler ile sonrasında sık relaps görülse de hastaların çoğunda tam remisyon elde edilebilmektedir. İdame rituksimab, R-CHOP ile tedavi edilen hastalarda progresyonsuz sağkalım(PFS) ve OS'yi uzatabilmektedir. Ancak R-Benda ile tedavi edilen hastalarda idame tedavisinin faydası net olarak gösterilememiştir (44, 45).

- Konvansiyonel immünokemoterapi ve ardından otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) ve idame rituksimab: Otolog 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 immünokemoterapiden (R-Hyper-CVAD) daha etkili ve daha az toksik olduğunu göstermektedir. OHKHN'nin faydası, ikiden fazla kemoterapi rejiminden sonra tedavi değerlendirmesinde tam remisyon olduğu görülen hastalar arasında en yüksek gibi görünmektedir. OHKHN'den önce yüksek doz sitarabinin (örneğin, R-CHOP artı R-DHAP) tedaviye dahil edilmesi PFS'yi iyileştirir, ancak OS'yi değiştirmez (46)
- Konvansiyonel immünokemoterapi ve izole alan radyasyon terapisi (ISRT): Evre I/ II hastalığı olan hastalarda, kısa süreli immünokemoterapi (örneğin 3 siklus) ve ISRT ile uzun süreli PFS ve lokal kontrol sağlanabilir (47)
- Tek başına ISRT: Tek başına ISRT, boyutu küçük olan (<10 cm) Evre I / II hastalığı olan seçilmiş hastalar için kabul edilebilir bir seçenektir (48).

2.1.8.4. Evre I-II olan Hastalarda Tedavi

MHL hastalarının büyük bir kısmı ileri evrede tanı almasına rağmen kitlesel hastalığı olmayan, düşük tümör yükü olan, evre I ve II olan hastalarda tutulu bölgeye radyoterapi (30-36 Gy) uygulanabilir (49). Buna karşılık, yapılan randomize bir çalışmada, yalnızca radyoterapiden sonra sık erken relapslar gözlenmiştir (50). Bu durumda radyoterapi uygulamasını takiben kısaltılmış bir immünokemoterapi indüksiyonu ve ardından konsolidasyon radyoterapisi en uygun tedavi olarak kabul edilir (38). Erken evre hastalarda büyük tümör yükü ya da kötü prognostik özellikler mevcutsa bu hastalar ileri evre hastalık gibi kabul edilmeli ve

sistemik tedavi verilmesi gerekmektedir. Kitlenin yeri ve yan etkiler gözetilerek konsolidasyon amaçlı RT planlanabilir (50).

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

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

2.1.8.5.1. Genç ve performans durumu iyi olan hastalarda tedavi

Avrupa ülkelerinde 65 yaşın altında genç ve performans durumu iyi olan hastalarda tedavi olarak, immünokemoterapi indüksiyonunu takiben yüksek doz konsolidasyon rejimi ve OHKHN'yi içeren doz yoğunlaştırılmış tedavi şekli mevcut tedavi standardını oluşturmaktadır (38). Tedavide bazı genel yaklaşım prensipleri vardır. İndüksiyon rejimi olarak alterne rituksimab (R), siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon/deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (RCHOP/R-DHAP), NORDIC rejimi, ardışık RCHOP/R, ifosfamid, karboplatin ve etoposid (R-ICE), R-DHAP tedavileri uygulanarak, tedavi sonrasında yanıt alınan hastalara yüksek doz kemoterapi ardından OHKHN tedavisi uygulanabilir (51-55). Ancak, R-DHAP tedavisinde görülen nefrotoksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Sisplatin yerine karboplatin ya da oksaliplatin gibi alternatif ajanların kullanılması toksisiteyi azaltabilmektedir (55). Birinci basamak tedavide yüksek doz kemoterapiyi takiben OHKHN konsolidasyonu olmaksızın R-Hyper-CVAD rejiminin yanıt oranları başarılı görünse de yüksek yan etki profili vardır ve OHKHN planlanırsa bile kök hücre mobilizasyonunda sıkıntılar yaşanabilir (56). Yapılan bir faz II çalışmada R-bendamustin/R-sitarabin ardışık kemoterapisi ile %96 tam yanıt ve %93 minimal rezidü hastalık negatifliği elde edilmiş ve 23 hastanın 21'inde yüksek doz kemoterapiyi takiben OHKHN yapılabilmiştir (57).

Genç hastalarda kullanılan başka bir yaklaşım da ardışık tedavidir. Üç siklus R-CHOP sonrasında üç siklus R-DHAP takiben OHKHN yapılmaktadır. Bu tedaviyle 5 yıllık OS %75 olarak bulunmuştur (51). R-DHAP bazlı indüksiyon tedavisi ve yüksek doz kemoterapi OHKHN sonrası rituksimab idamesi hem PFS

hem de OS'yi arttırmaktadır ve OHKHN sonrası rituksimab idamesi standart yaklaşım olarak önerilmektedir (55). Allojenik kök hücre naklinin (AKHN) birinci basamak tedavide yeri yoktur (58).

Büyük randomize bir çalışmada, OHKHN ile miyeloablatif konsolidasyondan önce tek başına R-CHOP uygulamasına kıyasla R-CHOP/DHAP rejiminin uygulanması, progresyona kadar geçen süreyi iki kattan fazla artırmıştır (59).

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 (54).

Bir diğer tedavi rejimi NORDIC 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 (52).

Yüksek doz metotreksat/sitarabin içeren Hyper-CVAD/MA rejimine rituksimab eklenerek 6-8 siklus verilmesi ile tam remisyon oranları %87, 7 yıllık PFS oranları %52, OS ise %68'dir. Bu tedavi protokolünde sekonder malignite gelişimi de dahil olmak üzere %87 oranında grade 4 hematolojik toksisite meydana gelmesinden dolayı, tedavi sonrasında kök hücre mobilizasyonunda zorluklar yaşanabilir. Bu nedenle bu tedavide yan etki yönetimi ve düzenlenmesi oldukça güçtür (60).

OHKHN'den sonra sadece gözleme kıyasla 3 yıllık rituksimab idamesinden sonra, önemli bir PFS (4 yıl sonra %83'e karşı %64) ve OS (%89'a karşı %80) gösteren büyük bir faz III çalışmasının sonuçlarına dayanarak MHL'li genç hastalar için standart idame tedavi olarak kabul edilmektedir (55).

Yakın zamanda, başka bir faz III çalışması, OHKHN'den sonra lenalidomid idamesinin gözleme kıyasla daha iyi PFS sağladığını ortaya koymuştur. Ancak, yüksek toksisite profili (özellikle hematotoksisite) nedeniyle, lenalidomid idamesi pek tercih edilmemektedir (61).

2.1.8.5.2. Yaşlı ve performans durumu iyi olmayan hastalarda tedavi

MHL ileri yaş hastalığı olup hastaların yarısı 65 yaşın üzerindedir. Genç hastalarda uygulanan yoğun sitarabin bazlı kemoterapi rejimleri ve OHKHN bu grupta uygulanamamaktadır. Uygulanacak kemoterapilere rituksimab eklenmesi tedavi yanıtını, PFS ve OS sürelerini uzatmaktadır (42). Bu nedenle R-CHOP veya R-Benda ilk tedavi seçenekleri olarak kabul edilir. R-Benda ve R-CHOP ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda yanıt oranları benzer bulunmuştur. R-Benda kolunda daha az toksisite görülmüştür (62).

Bortezomib, rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin ve prednizon (VR-CAP) kombinasyonunun büyük bir uluslararası faz III çalışmasında R-CHOP'tan üstün olduğu kanıtlanmıştır. Ancak bu rejim hematolojik toksisiteyi özellikle de trombositopeniyi önemli ölçüde artırmıştır (%57'ye karşı %6) (63). Buna karşın R-CHOP'a oranla sağkalım oranlarındaki belirgin iyileşme göz önüne alındığında, VR-CAP, özellikle yüksek Ki-67 ekspresyonu veya blastoid morfolojisi gibi daha yüksek risk profiline sahip hastalar başta olmak üzere, yüksek doz tedaviye uygun olmayan hastalarda tercih edilmelidir (38).

Bir başka tedavi seçeneği de rituksimab, bendamustin ve sitarabin (R-BAC) olarak belirtilmiştir. Çok merkezli bir faz II çalışmasında, hastalara 6 küre kadar her 4 haftada bir R-BAC verilmiştir. Hastaların büyük bir kısmı, 3 yıl ve üzeri tam remisyon elde etmiştir. Bu çalışmada PET negatif tam remisyon %91 oranında gözlenmiş olup 2 yıllık PFS %81 ve 2 yıllık OS %86 olarak bulunmuştur. Ancak ciddi hematotoksik yan etkilerin eşlik etmesinden dolayı bu tedavi blastoid varyant, yüksek Ki-67, yüksek LDH gibi yalnızca yüksek riskli özelliklere sahip yaşlı hastalara uygulanmalıdır (64).

Tüm bu bulgular ışığında, VR-CAP, R-Benda ve R-CHOP, MHL'li hastaların çoğunluğunu temsil eden yaşlı hastalarda mevcut standart tedavi yaklaşımlarını temsil etmektedir. Klinik sunuma bağlı olarak, yoğun rejimler için uygun olmayan hastalarda R-Benda veya R-CHOP tercih edilebilirken, daha agresif vakalarda VR-CAP uygun olabilir. Daha genç hastalardaki sonuçlara dayanarak, sitarabin içeren rejimler blastoid varyantları olan hastalar için daha iyi hastalık kontrolü sağlayabilir (38).

Yaşlı ve performans durumu iyi olmayan hastalarda idame tedavide rituksimab ön plana çıkmaktadır. İmmünokemoterapi sonrası rituksimab idamesini interferon idamesi ile karşılaştıran büyük randomize bir faz III çalışmasında, rituksimab idame tedavisinin üstünlüğü doğrulandı. Bu çalışmada, 4 yıl sonra, R-CHOP ile indüksiyon tedavisinden sonra rituksimab alan hastaların %58'i remisyondayken, bu oran interferon kolunda %29'dur. PFS ve OS'de rituksimab kolunda önemli ölçüde iyileşmiştir. 5 yıllık PFS rituksimab ile %51 iken, interferon kolunda %22, 5 yıllık OS rituksimab ile %79 iken interferon kolunda %59 olmuştur (69). Bu sonuçlara dayanarak, indüksiyon R-CHOP'a yanıt veren hastalar için rituksimab idamesi genel kabul olarak önerilmektedir (38).

2.1.8.6. 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 değişkenler 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 AKHN'ye ilerlemek uygun olacaktır. Ayrıca TP53 mutasyonu olan ve nüks MHL'li, transplantasyona uygun olan genç yüksek riskli hastalar için de AKHN seçeneği düşünülmelidir (65, 66). Kronik graft-versus host hastalığı da dahil olmak üzere AKHN ile ilişkili şiddetli akut ve gecikmiş toksisiteler yaygındır ve allotransplant tedaviyle ilişkili mortalite oranı yaklaşık %20-25'dir. Bu nedenle, AKHN ilk basamakta önerilmez ve riskleri ve faydaları dikkatli bir şekilde göz önünde bulundurularak, yüksek riskli tekrarlayan hastalığı olan seçilmiş hastalar için düşünülmelidir (2).

Erken relaps görülen ya da tedaviye refrakter hastalarda hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. İbrutinib ve lenalidomid bu hasta grubunda kullanılan ajanlardandır (67, 68).

Lenalidomid immunomodülatör etkili bir ajan olup tek başına kullanıldığında genel yanıt oranı %28 ve %8 tam remisyon oranına sahiptir (69). Randomize bir faz II çalışmasında lenalidomid, monoterapiye göre yanıt oranı %46'ya karşı %23 üstün olarak bulunmuştur (70). Nüks/refrakter hastalarda

rituksimab ile kombine edildiğinde genel yanıt oranı %58, %33 tam remisyon oranları bulunmuştur (71). Ancak, Ki-67 indeksi %30'un üzerinde olan hastalarda yanıt oranı ve sağkalım daha düşük tespit edilmiştir (72).

B hücre reseptör (BCR) yolağının bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörü İbrutinib ile hedeflenmesi, nüks MHL'de dikkate değer yanıt oranlarıyla sonuçlanmıştır. Büyük bir faz II çalışmasında, nüks hastalığı olan MHL hastalarında İbrutinib ile %68'lik yanıt oranlarına ulaşılmıştır (67). Tekli ajan İbrutinib tedavisinde yapılan bir meta-analizde, daha önce bir basamak tedavi almış olmak daha yüksek PFS ile ilişkili bulunmuşken, yüksek MIPI, bulky hastalık ve blastoid histoloji düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur (73). İbrutinib ile ilgili yan etkiler hafif immünoşüpresyon, kanama ve atriyal fibrilasyondur ve genellikle çok iyi tolere edilir. Bununla birlikte, hastalar arasında tedaviye yanıt heterojendir ve kötü tedavi yanıtları ile birlikte birincil ve ikincil tedavi dirençleri bildirilmiştir (74, 75). TP53 geninde mutasyon bulunan hastalarda, medyan PFS'nin anlamlı derecede daha kötü olduğu gösterilmiştir (76). İbrutinib ile rituksimab kombinasyonunun, düşük Ki-67 ekspresyonu ile nükseden hastalıkta etkili olduğu bildirilmiştir; ancak yüksek proliferasyon oranı sergileyen hastaların sadece yarısı bu tedaviye yanıt vermiştir (77).

İkinci nesil BTK inhibitörü olan acalubritinib tekli ajan tedavisi ile %81 tüm yanıt oranı elde edilmiş ve 1 yıllık PFS %72 ve OS %87 olarak tespit edilmiştir (78). İbrutinib ile karşılaştırıldığında acalubritinib daha az atriyal fibrillasyona ve cilt toksisitesine yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada rituksimab-lenalidomid-ibrutinib tedavisi ile %76 tam yanıt oranı elde edilirken, medyan PFS 16 ay ve medyan OS 22 ay olarak bulunmuştur. TP53 mutasyonuna göre analiz edildiğinde, TP53 mutasyonu olan ve olmayan hastaların yanıt oranı ve PFS süresi benzer bulunmuştur (79).

Yapılan bir faz I çalışması sonucuna göre yüksek riskli hasta grubu için, BCL2 inhibitörü venetoklaks ile bir monoterapi umut verici bir alternatif olabileceği sonucu çıkmıştır. Venetoklaks, bu çalışmada nükseden MHL hastalarında %75'lik yanıt oranları göstermiştir (80). Başka bir çalışmada ise önceki ibrutinib tedavisinin başarısızlığından sonra, venetoklaks hastalarda %60 yanıt

oranı sağlamıştır (81). Yine başka bir çalışmada ise, ibrutinib ve venetoklaks kombinasyonunun oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır (82).

Birinci nesil bir proteozom inhibitörü olan bortezomib, nüks hastalıkta %30-40 yanıt oranları göstermiştir ve nüks MHL'de hedefe yönelik tedavilerde, ilk FDA onayı almış ilaçtır (83). Bortezomib, rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin ve prednizon (VR-CAP) ile kombinasyon halinde şu anda MHL'de biyolojik bir ajan içeren onaylanmış tek ilk basamak tedavidir (63).

mTOR inhibitörü temsirolimus, büyük bir randomize çalışmanın sonuçlarına göre yüksek oranda tedavi dirençli bir hasta grubunda monoterapiye kıyasla üstün olduğunu kanıtlayarak nüksetmiş hastalık için onaylanmıştır (84). Temsirolimusun başka bir çalışmada R-Benda ile kombinasyon halinde ikna edici yanıt oranları da gözlenmiştir (85).

Anti-CD19 kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücre tedavisi, çoğu hastada tekrarlayan veya dirençli MHL'ye güçlü bir yanıt sağlayabilir. Brexucabtagene otoleucel (brexu-cel), nükseden/refrakter MHL için onaylanmış, otolog CD19'a yönelik kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücresi tedavisidir. Bu tedavi, sırasıyla %91 ve %68'lik en iyi genel ve tam yanıt oranlarını gösteren tek kollu faz II ZUMA-2 çalışmasına dayanarak onaylanmıştır (86).

2.1.8.7. Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Tedavi yanıtı değerlendirilmesi için en uygun yöntem başlangıç görüntüleme yönteminin 4-6 kür sonrası tekrar edilmesidir. Yanıt değerlendirmesinde PET/BT veya BT kullanılabilir. Yanıt değerlendirme için Lugano yanıt değerlendirme kriterleri kullanılmaktadır. Kısmi yanıt veya yanıtsız hastalar kurtarma tedavisi veya konsolidasyon tedaviler açısından değerlendirilmelidir. Tanı anında kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi değerlendirilmesi için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi incelenmesi önerilmektedir (85).

Tablo 2.4. Lugano yanıt değerlendirilme kriterleri (87)

Yanıt	PET/BT	BT
Tam remisyon	Tam metabolik yanıt. Tedavi öncesi FDG tutulumu artmış tüm lezyonlarda tam regresyon	Tam radyolojik yanıt. Radyolojik olarak normal boyuta gerileme
Parsiyel yanıt	FDG tutulumunda 4-5 puan azalma.	6 ana lenf düğümü ve başka tutulum alanında %50 veya daha fazla regresyon
Stabil hastalık	Tedavi öncesine göre değerlendirme ve tedavi sonrası değerlendirmede anlamlı değişiklik yoktur. 4-5 puanlı tutulum	6 ana lenf düğümü ve diğer tutulum alanında %50'den az regresyon sağlanması ve progresif hastalık kriterlerinin karşılanmaması
Progresif hastalık	Başlangıca göre artmış tutulum (4-5 skor) ve/veya yeni gelişmiş tutulum alanı	Aşağıdakilerden en az birinin olması: - LDi >1,5 cm ve PDD $\geq$ %50 artma ve LDi veya SDi'de artış $\leq$ 2 cm lezyonlar için 0,5 cm >2 cm lezyonlar için 1 cm Dalak büyüklüğü durumunda dalak boyutu başlangıçtaki artışına göre %50 veya daha fazla artmalı, önceden dalak boyutu normal olanlarda başlangıca göre en az 2 cm büyüme Yeni veya devam eden dalak büyüklüğü Yeni veya önceki ölçülmemiş lezyona göre açık büyüme Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1 cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer <1 cm ise lenfoma ilişkisi kesin olmalıdır.

LDi: Lezyonun transvers çapının en uzun ölçüsü, PPD: LDi ve dikey çapı çarpımı,

SDi: LDi'ye en kısa dikey çizgi.

2.2. SARKOPENİ

2.2.1 Sarkopeni Tanımı

Sarkopeni, özellikle yaşlı popülasyonlarda, genellikle ilerleyici kas kütlesi ve kuvveti kaybı ile tanımlanan bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır (88). Sarkopeni tanımı ilk olarak 1984'te Rosenberg tarafından yaşa bağlı kas kütlesi kaybı olarak kullanılmıştır.

2010 Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP), sarkopeniyi, fiziksel sakatlık, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuç riski taşıyan, ilerleyici ve genel iskelet kası kütlesi kaybı ve kas gücü kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tanımlamıştır (89). 2018'in başlarında çalışma grubu, sarkopeni tanımında bir güncellenmenin gerekli olup olmadığını belirlemek için tekrar bir araya geldi (EWGSOP2). Bu toplantı, EWGSOP'un toplanmasından yaklaşık 10 yıl sonra gerçekleşti ve elde edilen yeni bilimsel verileri ortaya koymak için bir güncellenmenin gerekli olduğu görüldü. Bu süreçte klinisyenler tarafından sarkopeninin birçok yönü araştırıldı (90). Sarkopeninin tanımı araştırmacılar tarafından geliştirildi ve sarkopeninin hastalıklar üzerindeki rollerini anlamada dikkate değer ilerlemeler kaydedildi (91). Sarkopeni artık birçok ülkede bakım için faturalandırmada kullanılabilen bir ICD-10-MC Teşhis Kodu ile bir kas hastalığı olarak resmen tanınmaktadır (92).

EWGSOP2, 2018 tanımında sarkopeninin birincil parametresi olarak düşük kas gücü kullanmaktadır; kas gücü kas fonksiyonunun en güvenilir ölçüsüdür. Spesifik olarak, düşük kas gücü tespit edildiğinde sarkopeni tespit edilmesi olasıdır. Sarkopeni teşhisi, düşük kas miktarı veya düşük kas kalitesinin varlığı ile doğrulanır. Düşük kas gücü, düşük kas miktarı/kalitesi ve düşük fiziksel performans saptandığında, sarkopeninin ciddi olduğu kabul edilir (88).

2.2.2 Epidemiyoloji

Sarkopeninin rapor edilen prevalansında önemli bir değişkenlik vardır. Birleşik Krallık'ta toplumda yaşayan yaşlı yetişkinler (ortalama yaş 67) arasında yapılan bir araştırmada, EWGSOP kriterleri kullanılarak sarkopeni prevalansının

erkeklerde %4.6 ve kadınlarda %7.9 olduğu bulunmuştur (93). Sistematik bir meta-analiz çalışmasında sarkopeni genel prevalansı EWGSOP2 kriterleri kullanarak %10 tespit edilmiştir (94). 2018'de yayınlanan bir sistematik inceleme ve meta-analiz, huzurevlerinde sarkopeni prevalansının %41 olduğunu ve bunun toplum içinde yaşayan bireylerdeki prevalanstan dört kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (95). Sarkopeni prevalansı ile ilgili veriler arasında birtakım farklılıklar görülmektedir. Sarkopeni tanısında kullanılan ölçüm yöntemlerinin ve referans değerlerinin farklılık göstermesinin; sarkopeni prevalansının yaş, cinsiyet, ırk ve yaşam yeri (ev, hastane, bakımevi) gibi faktörlerden oldukça fazla etkilenmesinden dolayı olduğu görülmüştür (96).

2.2.3 Etiyoloji

Sarkopeni, genellikle nedeni tam anlaşılamamakla birlikte yaşlanmanın kaçınılmaz bir parçası olarak kabul edilir. Ancak sarkopeninin derecesi oldukça değişkendir ve bazı risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Kas aktivitesinin azalması ile ilgili tüm durumlar sarkopeniye yatkınlık oluşturmaktadır (hareketsiz yaşam tarzı, hastaneye yatış, uzun süreli yatak istirahati). Gelişimine katkıda bulunan faktörler arasında azalmış tip II kas lifi boyutu ve sayısı, hareketsizlik, obezite, insülin direnci, azalmış androjen ve büyüme faktörü serum konsantrasyonları, yetersiz protein alımı ve azalmış kas protein sentezi yanıtı yer alır (97, 98). Bunun dışında sarkopeni, kas-iskelet sistemini ve fiziksel aktiviteyi olumsuz etkileyen çeşitli kronik hastalıklarla ilişkilidir ve kısmen bunlardan kaynaklanabilir. Bazı hastalıklar; endokrin bozukluklar, maligniteler, kronik inflamatuvar hastalıklar (kronik obstrüktif akciğer hastalığı[KOAH], kronik kalp yetmezliği[KKY], diabetes mellitus[DM], kronik böbrek hastalığı[KBH]) kronik inflamasyon ve metabolik düzensizlikler yoluyla sarkopeni gelişimine neden olabilirler (99).

Yaşam Tarzı Alışkanlıkları: Gıda alımında ve protein alımında azalma, sedanter yaşam tarzı, yaşam boyu fiziksel aktivitede azalma, aşırı alkol tüketimi ve sigara kullanımı dahil olmak üzere yaşam tarzı değişkenlerinin tümü, yüksek sarkopeni riskiyle ilişkilendirilmiştir (100).

Kişisel Faktörler: Yaş ve cinsiyetin sarkopeni prevalansını etkilediği iyi bilinmektedir (101). Ayrıca, düşük doğum ağırlığı ve yaşamın erken

dönemlerindeki olaylar, yaşamın ilerleyen dönemlerinde sarkopeni riskini artırır ve çeşitli genetik özellikler, yaşam boyunca kas metabolizmasını etkiler (102).

Hormonal Faktörler: Çeşitli hormon düzensizliklerinin (örneğin, testosteron, östrojenler, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1) yaşlanmayla ilgili olduğu görülmüş ayrıca bu durum azalan kas kütlesiyle ilişkilendirilmiştir (103). Yaşlanma sürecinin bir özelliği olan kronik düşük dereceli inflamasyon da sarkopeninin patogenezinde rol oynar (104). Ayrıca, miyositlerdeki mitokondriyal disfonksiyonun; yaşlanmayla birlikte kas kaybında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (105).

2.2.4 Patofizyoloji

Sarkopeni, erken dönemlerde kas boyutunda azalmayla karakterizeyken; ilerleyen dönemlerde kas kalitesinde de azalma meydana gelmektedir. Kas dokusu kalitesindeki azalma; kas liflerinin yağ ile yer değiştirmesi, fibroziste artış, kas metabolizmasındaki değişiklikler, oksidatif stres ve nöromüsküler kavşağın dejenerasyonu ile karakterizedir. Sarkopenik hastalarda kas liflerindeki histolojik değişiklikleri inceleyen çalışmalar, sarkopeninin ağırlıklı olarak tip II (hızlı kasılan) kas liflerini etkilediğini, tip I (yavaş kasılan) liflerin ise sarkopeniden daha az etkilendiğini ortaya koymaktadır (106).

Testosteron, östrojen, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi anabolik hormonların normal fizyolojik serum düzeylerinin, kas gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Sarkopenili hastalarda bu tür hormonların yaşa bağlı düşüşlerinin görülmesi hastalığın altta yatan bu patofizyolojisini desteklemektedir (107, 108).

Yaşa bağlı progresif nörodejenerasyon, yaşlanan popülasyonlarda yaygın olarak gözlemlenen bir olgudur (109). Yaşlanmaya, omurilikteki alfa motor nöronların azalması, periferik sinir liflerinin kaybı ve nöromüsküler bağlantıların sayısında azalma eşlik eder. Buna bağlı olarak mevcut kanıtlar sarkopenide azalmış kas gücü ve boyutunun altında yatan patofizyolojinin, nörodejenerasyon olduğunu desteklemektedir (110).

Ayrıca yaşlanmaya bağılı olarak bazı inflamatuvar sitokinlerin düzeyinde yükseklik görülebilir. Özellikle C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 (IL-1) seviyelerinde meydana gelen yüksekliğin katabolik süreçte etkin rol oynadığı tespit edilmiştir.

2.2.5 Sarkopeni Kaşeksi Ayrımı

Kas kaybı nedenleri üç grupta ele alınmaktadır; starvasyon (şiddetli açlık), sarkopeni ve kaşeksi. Starvasyon saf protein/enerji eksikliğidir ve hem yağ hem de yağ dışı kütlerde azalma görülür. Besinlerin yerine konmasıyla geri döndürülebilir. Sarkopeni normal yaşlanmayı takiben gelişen, motor ünite sayısında azalma ve kas liflerinde (özellikle tip II liflerinde) atrofi ile ilişkili, kas kitlesinde ve gücünde azalma olarak tanımlanmıştır (111).

Kaşeksi, Yunanca “cac” kötü ve “hexis” durum sözcüklerinden köken almaktadır. Kaşeksi ve sarkopeni birbirinden farklı olaylardır. Kaşeksi, altta yatan hastalıkla ilişkili olarak yağ kütlesi kaybıyla birlikte veya tek başına kas kaybı ile karakterize edilen karmaşık bir metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır (112). Kaşeksi sıklıkla inflamasyon, insülin direnci, anoreksiya ve kas proteinlerinin artan yıkımı ile ilişkilidir (113). Çoğu kaşektik kişi aynı zamanda sarkopeniktir ancak; her sarkopenik birey kaşektik olarak değerlendirilemez. Nitekim fazla kilolu bir birey de sarkopenik olabilir. Sarkopeni, kaşeksi için önerilen tanımın unsurlarından biridir (112).

2.2.6 Teşhis

Sarkopeninin değerlendirilmesi için, kas kitlesinin ve kas kuvvetinin objektif olarak ölçülmesi gereklidir. Sarkopeni değerlendirmesi; el kavrama kuvveti, yürüme hızı, baldır çevresi ölçümü, biyoempedans analizi (BIA), görüntüleme yöntemleri (Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri [DEXA], bilgisayarlı tomografi [BT] ve manyetik rezonans görüntüleme [MRG]) olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılarak yapılır.

El kavrama kuvveti yaygın kullanılan bir testtir. Kas gücünün iyi bir göstergesidir ve bacak kuvveti ile bağlantılıdır. El kavrama dinamometresi ile ölçülür. Hem izometrik hem izokinetik kuvvet ölçümüne izin verir ve günlük

aktivitede kas fonksiyonunun değerlendirilmesini sağlar. Testin eşik değerleri kadınlar için <16 kg erkekler için <27 kg'dır (89). El kavrama testi uygulanamayacak sakatlık durumunda, sandalye otur kalk testi ile değerlendirme yapılır. Sandalye otur kalk testi; bireyin beş kere, kollardan yardım almaksızın sandalyeden kuadriseps kasları yardımı ile oturur pozisyonundan kalkıp oturmasıyla geçen sürenin değerlendirmesidir (88).

Yürüme hızı testlerinin pratikte kullanımı kolay olup ayrıca bu testler sayesinde sarkopeniyi olumsuz etkileyen faktörler de tahmin edilebilmektedir (114). "4 metre normal yürüme hızı testi" oldukça pratiktir ve sarkopeni şiddetini değerlendirmek için kullanılabilir. Test, bir hastanın normal yürüme hızında 4 metre yürümesi için geçen süreyi ölçer. Yürüme hızı $\leq 0,8$ m/s'lik bir hız ise şiddetli sarkopeninin göstergesi olabilir (89).

Antropometre orta kol kas ve baldır çevresinin ve deri katlantı kalınlığının ölçümü ile kas kütlesini belirlemek için kullanılır. Non-invazif ve portatiftir. Baldır çevresinin <31 cm olması disabilite ile ilişkilidir (115). Sağlıklı beslenme ve sağ kalım hakkında bilgi verir. Ancak yaşlılarda yaşa bağlı yağ birikimi ve deri elastikiyet kaybı nedeniyle yanlış sonuçlar verebilmektedir. Yaşlı ve obezitesi olan bireylerde geçerliliğini doğrulayan çalışma sayısı çok azdır, bu nedenle kişisel kullanımda hataya sebebiyet verebilir.

BIA vücuttaki kas kitlesini ve yağ dokusunu ölçer. Kullanımı kolay, ucuz, taşınabilir ve kolay bulunabilir bir yöntemdir. Ayaktan ya da hasta başı ölçüme olanak tanır. Kişinin beslenme durumu, hidrasyonu, öncesinde yapılan egzersiz, cilt sıcaklığı gibi sebeplerle sonuçlar etkilenebileceğinden standardize edilmiş koşullarda ölçüm yapılmalıdır (88, 116). Optimal standart koşullarda yapılan ölçüm sonuçları, MRG ile yüksek oranda uyumluluk gösterir.

DEXA hem klinik değerlendirme, hem de araştırma için kullanılan bir yöntemdir. Yağ dokusu, kemik mineral dokusu ve kas ölçümünü yapar. Tüm vücut taramasına rağmen radyasyon oranının düşük olması, hızlı olması, daha düşük maliyetli olması gibi avantajlara sahiptir. Taşınabilir olmaması ve sadece belirli merkezlerde bulunması kullanımını sınırlandırmaktadır (89).

Kas kitlesi ölçümünde altın standart işlemler MRG ve BT'dir. Her iki yöntem de yağ dokusunu yumuşak dokudan ayırabilmektedir (89). BT eşliğinde iskelet kası ve adipoz dokunun değerlendirilmesi günümüzde giderek popülerlik kazanmaktadır. Bunun nedeni BT'nin kolay ulaşılabilir olması, güvenilir bilgi sunması ve diğer indirekt ölçümlere kıyasla düşük ek maliyetidir. Hastanın varlığını gerektirmeden ölçüm yapılabilmesi, hastanın performansına dayalı ölçümlerle kıyaslandığında pratik kullanım için daha uygun olup son zamanlarda kullanımı artmaktadır. Radyasyon maruziyetinin yüksek olması (BT için), yüksek maliyet ve hala bazı merkezlerde bulunmaması dezavantajlarıdır.

Sarkopeni günümüzde en çok BT veya PET-CT görüntüleri ile değerlendirilmektedir. BT veya PET-CT kullanmak suretiyle 3.vertebra düzeyinden ölçümler yapılarak iskelet kas indeksi (SMI), psoas kas indeksi (PMI) hesaplanabilmektedir. SMI, L3 vertebra hizasındaki toplam iskelet kaslarının (psoas, erektör spina, kuadratus lumborum, transversus abdominis, eksternal-internal oblik ve rektus abdominis) santimetrekare cinsinden alanının metrekare cinsinden boya göre oranlanmasıyla tespit edilir (cm^2/m^2). PMI ise L3 vertebra seviyesindeki psoas kasının milimetrekare cinsinden alanının metrekare cinsinden boya göre hesaplanmasıyla ölçülür (mm^2/m^2). Her ne kadar bazı çalışmalar SMI ile L3 düzeyindeki iskelet kaslarının toplam alanı arasında bir ilişki olduğunu göstermiş olsa da (116, 117), SMI'nin değerlendirilmesi özel bir özel yazılım gerektirir. PMI, toplam iskelet kası alanı yerine psoas kas alanını kullanır ve hesaplanması SMI'ye göre daha kolaydır. Günümüzde sarkopeniyi değerlendirmek için SMI yerine daha çok PMI tercih edilebileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı ve Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı biriminde takip edilen 2013-2022 yılları arasında MHL tanısı alan 44 hasta dahil edildi. Çalışmaya MHL tanılı, tedavi öncesi ve birinci basamak tedavi sonrası PET-CT çekilmiş, 18 yaşından büyük ve ikinci bir malignitesi olmayan hastalar dahil edildi. İkinci bir malignitesi olanlar, PET-CT görüntülemeleri olmayanlar ve tıbbi kayıtlarında eksiklik olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Etik kurul onayı alındıktan sonra tanı anındaki yaş, cinsiyet, Ann-Arbor Evresi, MIPI skoru, ECOG performans skoru ve hastaların demografik verileri not edildi. Hastaların bilgilerine, hasta dosyaları ve hastane elektronik dosya sistemi kayıtları taranarak ulaşıldı. 44 hastanın demografik verileri, patoloji ve genetik sonuçları, hastalık evreleri, laboratuvar verileri, tedavi öncesi ve sonrası PET-CT görüntüleri, uygulanan kemoterapi rejimleri ve tedavi yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

3.2 Görüntüleme Analizi

Tedavi öncesi hastalığın evrelemesi için çekilen BT veya PET-CT görüntüleri psoas kas alanlarını görüntülemek için kullanıldı. Bir radyolog, bir yazılım programı (Sectra Workstation IDS7 Sürüm 24.2.16.6066 ©2023 Sectra AB) kullanarak üçüncü lomber vertebranın orta seviyesindeki BT görüntülerini manuel takip etmek suretiyle iki taraflı psoas kas alanlarının kesitsel enine alanlarını ölçtü. PMI psoas kas alanının metre kare cinsinden boyaya göre hesaplanmasıyla tespit edilir (mm^2/m^2). Hasta postürü ve her iki taraflı kas kütlesi farklılıklarından kaynaklanabilecek hataları önlemek amacıyla hem sağ hem de sol kas gruplarından ölçümler yapıldı ve aritmetik ortalama değerleri kaydedildi.

Hastaların sarkopenik durumunu değerlendirmek için PMI için bir eşik değeri kullanıldı. Erkek ve kadın hastalar arasındaki PMI ölçümlerindeki farklılıklar nedeniyle ROC analizi kullanıldı. PMI için optimal eşik değerler erkekler ve kadınlar için ayrı ayrı hesaplandı. Hastalar bu eşik değerlere göre sarkopenik olan ve sarkopenik olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Örneklem hacmi (n) 30'dan küçük olduğu durumlarda, normal dağılıma bakılmaksızın nonparametrik testler uygulanmıştır. Sarkopeni değişkeninin öngörülmesinde hastaları PMI parametresine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve analiz sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Parametrelerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplanmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımlı kategorik değişkenlerin analizinde McNemar testi, bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki kare testi, Yates düzeltmesi, Fisher's exact test ve Fisher Freeman Halton Exact Test kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı iki grup analizinde ise, normal dağılım gösterilmediği için veriler Wilcoxon testi ile incelenmiştir. Hastalarda sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için Cox regresyon çözümlemesi yapılmış ve tek değişkenli analizlerde $p < 0,1$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Yaşam olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiş ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için log-rank testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 4.1’de çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri görülmektedir. Hastalarda tanının konulduğu en düşük yaş 42 iken en büyük yaş 85’tir. Tanı yaşının ortalaması $64,52 \pm 10,23$ yıldır. Çalışmaya katılan hastaların boylarının ortalaması $166,25 \pm 8,57$ cm. iken hastalarda ortalama ağırlık $72,7 \pm 12,05$ kg. ve ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKİ) değeri $26,32 \pm 4,01$ kg/m^2 ’dir. Vücut Yüzey Alanı (VYA) ise ortalama $1,81 \pm 0,16$ m^2 dir. Çalışmaya katılanların %70,5’i erkektir.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri

Değişkenler (n=44)	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Tanı Yaşı (yıl)	64,52 $\pm$ 10,23	66(57,5-70)	42-85
Boy (cm)	166,25 $\pm$ 8,57	167(161,5-172,5)	147-183
Kilo (kg)	72,7 $\pm$ 12,05	70(65,5-80,5)	55-100
VKİ (kg/m^2)	26,32 $\pm$ 4,01	26,95(23,2-28,75)	17,4-35,4
VYA (m^2)	1,81 $\pm$ 0,16	1,79(1,71-1,95)	1,51-2,14
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Erkek	31	70,5	
Kadın	13	29,5	

Çalışmada yer alan hastaların %34,1’inin Ann Arbor evresi Evre 4B-S’dir. Bu grubu, %18,2 ile Evre 4A-S ve %11,4’erlik oranları ile Evre 4A ve Evre 3B izlemektedir. Diğer evreler %9,1 ve altında değerler almıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların Ann Arbor Evreleri

Değişkenler (n=44)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ann Arbor Evre		
Evre 3A	4	9,1
Evre 3A-S	2	4,5
Evre 3B	5	11,4
Evre 3B-S	1	2,3
Evre 4A	5	11,4
Evre 4A-S	8	18,2
Evre 4B	4	9,1
Evre 4B-S	15	34,1

ECOG performans skoru 2'den küçük olan hastaların oranı %90,9'dur. Sadece 4 hastanın (%9,1) ECOG skoru 2 veya 2'nin üstündedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. ECOG performans skoru

Değişkenler (n=44)	Sayı (n)	Yüzde (%)
ECOG skoru		
<2	40	90,9
≥2	4	9,1

Tablo 4.4'te yer alan dağılımlara bakıldığında, B semptom varlığının hastaların %56,8'inde görüldüğü anlaşılmaktadır.

Tablo 4.4. B semptom varlığı

Değişkenler (n=44)	Sayı (n)	Yüzde (%)
B semptom		
Yok	19	43,2
Var	25	56,8

Hastaların Ki-67% değeri ortalaması $37,9 \pm 28,13$ iken, lökosit sayısının aldığı ortalama değer 15875 ± 19734 olmuştur. Ki-67 yüzdesi 30 ve üzeri olan hastaların oranı %58,1'dir. Hastalarda en düşük 136 ve en yüksek 1105 olarak ölçülen LDH'nin aldığı ortalama değer ise $362,77 \pm 220,04$ 'tür. LDH değeri ayrıca normal ve yüksek kategorilerine göre değerlendirilmiştir. Buna göre, LDH düzeyi 248 ve üzeri olduğu için yüksek olarak kabul edilen hastaların oranı %61,4'tür. Hastaların %45,5'inde FISH ile t(11;14) varlığı tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Laboratuvar bulguları

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Ki-67%	31	37,9±28,13	30(15-50)	5-95
Lökosit sayısı	44	15875±19734	8300(6660-15865)	4350-100000
LDH	44	362,77±220,04	310,5(213-424)	136-1105
t(11;14) %	44	33,5±20,92	31,5(17-40,5)	6-80
		Sayı (n)	Yüzde (%)	
Ki-67%	31			
<30		13	41,9	
≥30		18	58,1	
LDH düzeyi	44			
Normal		17	38,6	
Yüksek		27	61,4	
t(11;14)	44			
Yok		24	54,5	
Var		20	45,5	

Tablo 4.6’da MIPI risk sınıflaması ve MIPI-c risk sınıflamasına ilişkin dağılımlar yer almaktadır. En az 2, en yüksek 9 değerlerini alan MIPI skorunun ortalaması $5,48 \pm 1,87$ olarak ölçülmüştür. MIPI risk sınıflamasına bakıldığında hastaların %15,9’u düşük risk grubunda, %29,5’u orta risk grubunda ve %54,5’i yüksek risk grubundadır. MIPI risk sınıflaması Ki-67 ile birlikte değerlendirilerek MIPI-c risk sınıflaması elde edilmiştir. MIPI-c risk sınıflamasına bakıldığında ise hastaların %35,5’i düşük-orta risk grubunda, %32,3’ü yüksek risk grubunda ve %25,8’i yüksek-orta risk grubundadır. Düşük risk grubunda yer alan hastaların sayısı yalnızca 2 olmuştur.

Tablo 4.6. MIPI ve MIPI-c risk sınıflaması

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
MIPI skoru	44	5,48±1,87	6(4,5-7)	2-9
		Sayı (n)	Yüzde (%)	
MIPI risk sınıflaması	44			
Düşük risk		7	15,9	
Orta risk		13	29,5	
Yüksek risk		24	54,5	

MIPI-c risk sınıflaması	31	
Düşük risk	2	6,5
Düşük orta risk	11	35,5
Yüksek-orta risk	8	25,8
Yüksek risk	10	32,3

Hastaların %13,6'sında blastoid varyant görülmüştür. Bulky kitle saptanan hastaların oranı %22,7'dir. Ekstranodal hastalık bulunan hastalar, tüm hastaların %72,7'lik kısmını oluşturmaktadır. Kemik iliği infiltrasyonunun olduğu hastaların oranı ise %63,6'dır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Klinik ve histopatolojik bulgular

Değişkenler (n=44)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Blastoid varyant		
Yok	38	86,4
Var	6	13,6
Bulky kitle		
Yok	34	77,3
Var	10	22,7
Ekstranodal hastalık		
Yok	12	27,3
Var	32	72,7
Kemik iliği infiltrasyonu		
Yok	16	36,4
Var	28	63,6

Sağ psoas alanı, sol psoas alanı, toplam psoas alanı (TPA) ve PMI değerlerin tedavi öncesinde ve birinci sıra tedavi sonrasında yapılan ölçümlerinin sonuçları Tablo 4.8'dedir. Buna göre, tedavi öncesinde ortalaması $604,14 \pm 244,8$ olarak hesaplanan sağ psoas alanının birinci sıra tedavi sonrası ortalama değeri $533,98 \pm 222,34$ 'e gerilemiştir. Tabloda yer alan diğer parametrelerde de birinci sıra tedavi sonrası düşüşler gözlenmiştir. Örneğin, TPA tedavi öncesinde ortalama $1243,52 \pm 483,31$ olarak ölçülmüşken, birinci sıra tedavi sonrasında ortalama $1107,48 \pm 451,1$ değerini almıştır. PMI değerinde de, benzer şekilde birinci sıra

tedavi sonrasında ölçüm sonucunun $299,8 \pm 102,77$ 'ye kadar gerilediği anlaşılmaktadır.

Tablo 4.8. Tedavi öncesi ve sonrası sarkopeni göstergeleri

Değişkenler (n=44)	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Tedavi öncesi			
Sağ psoas alanı	604,14 $\pm$ 244,8	573,75(431-780,3)	187-1228
Sol psoas alanı	639,38 $\pm$ 249,27	634,75(463,35-778,95)	244,9-1392
TPA	1243,52 $\pm$ 483,31	1205(920,5-1542)	435-2620
PMI	337,52 $\pm$ 111,38	333,37(263,72-414,31)	120,94-623,81
Birinci sıra tedavi sonrası			
Sağ psoas alanı	533,98 $\pm$ 222,34	542,5(345,2-665)	155-1188
Sol psoas alanı	573,51 $\pm$ 235,83	541,5(404,1-698,5)	207-1352
TPA	1107,48 $\pm$ 451,1	1100,5(719-1306,5)	362-2540
PMI	299,8 $\pm$ 102,77	297,25(208,75-358,25)	120-605

Birinci sıra tedavi rejimi olarak en fazla tercih edilen seçenek %40,9 ile R-CHOP olmuştur. Bu tedaviyi %34,1 ile R-Benda takip etmektedir. Diğer tedavi alternatifleri ise %6,8 ve daha düşük oranlara ulaşmıştır. Tablo 4.9'da yer alan bir başka dağılıma göre, birinci sıra tedavi sonunda hastaların %70,5'inde tam yanıt ulaşılmıştır. Birinci sıra tedaviye kısmi yanıt verenlerin oranı %18,2 iken, tedaviye yanıt vermeyenlerin oranı %11,4 olmuştur. En düşük 2, en yüksek 11 değerlerini alan birinci sıra tedavi siklus sayısının ortalama değeri ise $5,41 \pm 1,78$ olarak hesaplanmıştır. İdame rituksimab alanların oranı %38,6 bulunmuştur. En az 1, en fazla 13 olan idame sayısının ortalaması $4,12 \pm 3,41$ olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.9. Birinci sıra tedavi rejimi ve idame rituksimab

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Birinci sıra tedavi rejimi	44		
R-CHOP		18	40,9
R-Bendamustin		15	34,1
R-CHOP/R-HIDAC		3	6,8

R-DHAP		1	2,3	
R-CHOP/R-DHAP		3	6,8	
R-HyperCVAD		3	6,8	
R-HDCM		1	2,3	
Birinci sıra tedavi sonu yanıt	44			
Yanıtız		5	11,4	
Kısmi yanıtılı		8	18,2	
Tam yanıtılı		31	70,5	
İdame Rituksimab	44			
Yok		27	61,4	
Var		17	38,6	
		Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Birinci sıra tedavi siklus sayısı	44	5,41±1,78	6(4-6)	2-11
İdame sayısı	17	4,12±3,41	3(1-6)	1-13

OHKHN ile ilgili dağılımlar Tablo 4.10’da yer almaktadır. OHKHN yapılan hastaların oranı %20’5’tir.

Tablo 4.10. Otolog hematopoetik kök hücre nakli

Değişkenler (n=44)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Otolog hematopoetik kök hücre nakli		
Yok	35	79,5
Var	9	20,5

İkinci sıra tedavilerde en yoğun tercih edilen tedavi rejimi İbrutinib (%57,9) iken, R-Benda üçüncü sıra tedavi rejimleri arasında %50 ile en fazla tercih edilen tedavi rejimi olmuştur. Ortalama siklus sayıları ikinci sıra tedavide 10,84±12,21 ve üçüncü sıra tedavide 2,5±2,38’tür (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. İkinci ve üçüncü sıra tedavi

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
İkinci sıra tedavi rejimi	17		
R-Benda		4	23,5
R-HDCM		1	5,9
İbrutinib		9	52,9
VD		1	5,9

R-VD		1	5,9	
VCD		1	5,9	
Üçüncü sıra tedavi rejimi	4			
R-Bendamustin		2	50	
VCD		1	25	
R-GemOx		1	25	
	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
İkinci sıra tedavi siklus sayısı	17	10,84±12,21	6(3-16)	1-47
Üçüncü sıra tedavi siklus sayısı	4	2,5±2,38	1,5(1-4)	1-6

Refrakter seyreden hastaların oranı %25'tir. Relaps görülenler ise hastaların %38,6'sına karşılık gelmektedir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Refrakter ve Relaps hastalık

Değişkenler (n=44)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Refrakter hastalık		
Yok	33	75,0
Var	11	25,0
Relaps hastalık		
Yok	27	61,4
Var	17	38,6

Çalışmaya katılan hastaların 23'ü hayatını kaybetmiştir. Sağkalım oranı %47,7 olarak ölçülmüştür (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Sağkalım

Değişkenler (n=44)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sağkalım		
Ex	23	52,3
Yaşıyor	21	47,7

Çalışmanın bu bölümünden itibaren hastalar sarkopeni varlığına göre iki gruba ayrılmıştır. Hastaların sarkopenik durumunu belirlemek amacıyla PMI değeri üzerinden bir eşik değeri kullanılmıştır. Kadın ve erkek hastaların PMI değerlerinin

farklı olması nedeniyle, kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı eşik değerler belirlenmiştir. Sarkopeninin tanımlanması için kullanılan PMI'nin eşik değeri kadınlar için $<281,97 \text{ mm}^2/\text{m}^2$, erkekler için ise $<357,14 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 'dir. Tüm bunlar ROC analizi ile hesaplanmıştır. Cinsiyet temelinde belirlenen bu eşik değerlerine göre, hastalar sarkopenik ve nonsarkopenik olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında belirli değişkenler çerçevesinde fark olup olmadığına ilişkin yapılan analizlerin sonuçları ilgili tablolarda gösterilmiştir. Tablo 4.14'te yer alan analiz sonuçlarına bakıldığında, iki grubun kilo, VYA ve cinsiyet değişkenlerinde anlamlı farklılıklar gösterdiği anlaşılmıştır. Buna göre, sarkopeni grubunda yer alan hastaların ağırlıklarının ortanca değeri 68(57-74), nonsarkopeni grubundakilerin ortanca değerine göre 77(67-85) daha düşüktür ($p=0,018$). Aynı şekilde, VYA değerleri de sarkopeni grubundaki hastalarda diğer gruba göre anlamlı şekilde düşük çıkmıştır ($p=0,019$). Cinsiyetteki dağılımlar incelendiğinde kadınların Sarkopeni grubunda yer alma oranının (%45,5), nonsarkopeni grubunda yer alma oranına (%13,6) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,047$). Tabloda yer alan diğer değişkenler iki grup için benzer dağılımlar sergilemektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Sarkopeni varlığına göre hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Sarkopeni Varlığı		p
	Nonsarkopeni (n=22)	Sarkopeni (n=22)	
Tanı Yaşı (yıl)	65(52-70)	66(60-70)	0,378 ^u
Boy (cm)	168(163-170)	164(157-175)	0,192 ^u
Kilo (kg)	77(67-85)	68(57-74)	0,018^u
VKİ (kg/m ²)	27(24,6-29,8)	24,95(22,1-28,4)	0,089 ^u
VYA (m ²)	1,89(1,73-1,99)	1,72(1,64-1,8)	0,019^u
Cinsiyet			0,047*
Erkek	19(86,4) ^a	12(54,5) ^b	
Kadın	3(13,6) ^a	10(45,5) ^b	
VKİ (kg/m ²)			0,358*
<25	7(31,8)	11(50)	
≥25	15(68,2)	11(50)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson ki kare test, Yates düzeltmesi, *n(%)*.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Klinik ve histopatolojik bulgular ile sarkopeni arasındaki ilişki Tablo 4.15'te gösterilmiştir. Buna göre Ann Arbor Evre, ECOG, B Semptom, blastoid varyant, bulky kitle, ektranodal hastalık ve kemik iliği infiltrasyonu ile ilgili sonuçlar nonsarkopeni ve sarkopeni gruplarında istatistiki açıdan herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Örneğin, hastaların evresine bakıldığında Sarkopeni grubundaki Evre 4 olan hastaların oranı %77,3'tür. Nonsarkopeni grubundaki Evre 4 hastaların oranı ise %68,2'dir. Bu farklılık, istatistiki açıdan anlamlı değildir ($p=0,735$). Kemik iliği infiltrasyonu olanların oranı sarkopeni grubunda %72,7 ve nonsarkopeni grubunda %54,5 olarak ölçülmüş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,347$). Tablodaki diğer parametreler de benzer şekilde iki grup için de anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.15. Sarkopeni varlığına göre klinik ve histopatolojik bulgular

Değişkenler	Sarkopeni Varlığı		p*
	Nonsarkopeni (n=22)	Sarkopeni (n=22)	
Ann Arbor Evre			0,735
Evre 3	7(31,8)	5(22,7)	
Evre 4	15(68,2)	17(77,3)	
ECOG skoru			>0,999
<2	20(90,9)	20(90,9)	
≥2	2(9,1)	2(9,1)	
B Semptom			0,223
Yok	12(54,5)	7(31,8)	
Var	10(45,5)	15(68,2)	
Blastoid varyant			0,664
Yok	18(81,8)	20(90,9)	
Var	4(18,2)	2(9,1)	
Bulky kitle			0,719
Yok	18(81,8)	16(72,7)	
Var	4(18,2)	6(27,3)	
Ektranodal hastalık			0,735
Yok	7(31,8)	5(22,7)	
Var	15(68,2)	17(77,3)	
Kemik iliği infiltrasyonu			0,347
Yok	10(45,5)	6(27,3)	
Var	12(54,5)	16(72,7)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi, n(%).

Sarkopeni varlığı ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı Tablo 4.16'da görülmektedir. Örneğin, LDH düzeyi yüksek olan hastaların oranı nonsarkopeni grubunda %59,1 iken sarkopeni grubundaki karşılığı ise %63,6'dır. t(11;14) translokasyonunun tespit edilebildiği hastaların oranı nonsarkopeni grubunda %36,4 Sarkopeni grubunda ise %54,5 olarak ölçülmüştür. İki grup için görülen bu oranlar, tabloda yer alan diğer değişkenlerde olduğu gibi istatistiki açıdan benzerdir ($p>0,05$).

Tablo 4.16. Sarkopeni varlığına göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	n	Sarkopeni Varlığı		p
		Nonsarkopeni	Sarkopeni	
Ki-67%	22/22	30(10-50)	30(15-50)	0,491 ^u
Lökosit sayısı	22/22	8230(6500-20500)	8300(6750-15020)	0,690 ^u
LDH	22/22	274(202-444)	338,5(227-410)	0,869 ^u
t(11;14)	8/12	37,5(22-55)	27,5(14-40,5)	0,353 ^u
		Yüzde (%)	Sayı (n)	
Ki-67%	22/22			0,186*
Yok		4(18,2)	9(40,9)	
Var		18(81,8)	13(59,1)	
Ki-67%	18/13			>0,999*
<30		8(44,4)	5(38,5)	
≥30		10(55,6)	8(61,5)	
LDH düzeyi	22/22			>0,999*
Normal		9(40,9)	8(36,4)	
Yüksek		13(59,1)	14(63,6)	
t(11;14)	22/22			0,364*
Yok		14(63,6)	10(45,5)	
Var		8(36,4)	12(54,5)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson ki kare test, Yates düzeltmesi, *n(%)*.

Tablo 4.17'de Sarkopeni varlığına göre MIPI risk sınıflaması ve MIPI-c risk sınıflamasına ilişkin değerler görülmektedir. Hem MIPI hem de MIPI-c risk kategorilerinin iki grup için karşılık bulduğu değerler arasında nonsarkopeni ve sarkopeni grupları için herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.17. Sarkopeni varlığına göre MIPI ve MIPI-c risk sınıflaması

Değişkenler	n	Sarkopeni Varlığı		p
		Nonsarkopeni (n=22)	Sarkopeni (n=22)	
MIPI skoru	22/22	5(4-7)	6(5-6)	0,377 ^u
MIPI risk sınıflaması	22/22			0,208*
Düşük risk		5(22,7)	2(9,1)	
Orta risk		8(36,4)	5(22,7)	
Yüksek risk		9(40,9)	15(68,2)	
MIPI-c risk sınıflaması	18/13			0,483*
Düşük risk		1(5,6)	1(7,7)	
Düşük orta risk		8(44,4)	3(23,1)	
Yüksek-orta risk		5(27,8)	3(23,1)	
Yüksek risk		4(22,2)	6(46,2)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)**Pearson ki kare test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates düzeltmesi, *n(%)*.

Tablo 4.18’de Sarkopeni varlığına göre bazı değişkenlerin tedavi öncesi ölçüm değerlerinin farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin analizlerin sonuçları yer almaktadır. Tabloda görülen sağ psoas alanı, sol psoas alanı, TPA ve PMI parametrelerinin tamamı iki grup için istatistiksel açıdan anlamlı farklılıkları göstermektedir ($p<0,001$). Tüm bu değişkenlerin aldığı ortanca değerler sarkopeni grubunda nonsarkopeni grubuna göre daha düşük ölçülmüştür.

Tablo 4.18. Sarkopeni varlığına göre PMI ile ilgili bulgular

Değişkenler	Sarkopeni Varlığı		p ^u
	Nonsarkopeni (n=22)	Sarkopeni (n=22)	
Sağ alan	780,3(665-855,8)	431(285,9-553)	<0,001
Sol alan	778,95(666-898,7)	476(327-583)	<0,001
TPA	1542(1302-1744)	920,5(595-1135)	<0,001
PMI	414,31(378,95-471,17)	263,72(185,8-304,67)	<0,001

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Birinci sıra tedavi rejimi, birinci sıra tedaviye verilen yanıt ve birinci sıra tedavi siklus sayısı iki grup için anlamlı farklılıklar içermemektedir ($p>0,05$). Örneğin, her iki grupta tedaviye tam yanıt veren hastaların oranları sırasıyla %72,7

ve %68,2'dir. Bu oranlar istatistiki açıdan benzer bulunmuştur ($p=0,800$). Nonsarkopeni grubunda idame rituksimab alanların oranı %40,9 iken sarkopeni grubundaki %36,4 bulunmuştur. İdame sayısına bakıldığında, nonsarkopeni grubu için ölçülen ortanca değerin 2 (2-4) olduğu anlaşılmaktadır. Sarkopeni grubu için idame sayısının ortancası ise 5 (1-6,5) olarak hesaplanmıştır. İdame rituksimab ile ilişkili analizlerin tümünde anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$, Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Sarkopeni varlığına göre birinci sıra tedavi ve idame rituksimab

Değişkenler	n	Sarkopeni Varlığı		p
		Nonsarkopeni	Sarkopeni	
Birinci sıra tedavi rejimi	22/22			0,329*
R-CHOP		10(45,5)	14(63,6)	
R-Bendamustin		8(36,4)	7(31,8)	
Diğer		4(18,2)	1(4,5)	
Birinci sıra tedavi sonu yanıt	22/22			0,800*
Yanıtsız		3(13,6)	2(9,1)	
Kısmi yanıt		3(13,6)	5(22,7)	
Tam yanıt		16(72,7)	15(68,2)	
Birinci sıra tedavi siklus sayısı	22/22	6(4-6)	6(4-6)	0,881 ^u
İdame Rituksimab	22/22			>0,999
Yok		13(59,1)	14(63,6)	
Var		9(40,9)	8(36,4)	
İdame sayısı	9/8	2(2-4)	5(1-6,5)	0,807 ^u

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, $n(\%)$.

^uMann Whitney U test, $Med(IQR)$

Sarkopeni varlığına göre herhangi anlamlı farklılık görülmeyen diğer bir bulgu ise OHKHN olmuştur ($p>0,999$). OHKHN olanlar nonsarkopeni grubunda %22,7 iken, sarkopeni grubunda %18,2'lik orana sahiptir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Sarkopeni varlığına göre OHKHN

Değişkenler	n	Sarkopeni Varlığı		p
		Nonsarkopeni	Sarkopeni	
OHKHN	22/22			>0,999
Yok		17(77,3)	18(81,8)	
Var		5(22,7)	4(18,2)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi, $n(\%)$.

^uMann Whitney U test, $Med(IQR)$

Refrakter ve relaps hastalığa sahip olanlar, nonsarkopeni ve sarkopeni gruplarında istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Örneğin, refrakter seyreden hastalar nonsarkopeni grubunda %22,7 sarkopeni grubunda %27,3 bulunmuştur. Relaps görülen hastaların oranı nonsarkopeni grubunda %36,4 iken, sarkopeni grubunda %40,9 olarak ölçülmüştür (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Sarkopeni varlığına göre Refrakter ve Relaps Hastalık

Değişkenler	Sarkopeni Varlığı		p*
	Nonsarkopeni (n=22)	Sarkopeni (n=22)	
Refrakter hastalık			>0,999
Yok	17(77,3)	16(72,7)	
Var	5(22,7)	6(27,3)	
Relaps hastalık			>0,999
Yok	14(63,6)	13(59,1)	
Var	8(36,4)	9(40,9)	

*Pearson ki kare test, Yates düzeltmesi, $n(\%)$.

Hastaların son durumlarına ilişkin dağılımlara bakıldığında, ex olan hastaların oranının nonsarkopeni grubunda %63,6 ve sarkopeni grubunda %40,9 olduğu görülmektedir. İki grup arasında görülen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,227$, Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Sarkopeni varlığına göre sağkalım

Değişkenler	Sarkopeni Varlığı		p*
	Nonsarkopeni (n=22)	Sarkopeni (n=22)	
Sağkalım			0,227
Ex	14(63,6)	9(40,9)	
Yaşıyor	8(36,4)	13(59,1)	

*Pearson ki kare test, Yates düzeltmesi, $n(\%)$.

Hastaların tedavi öncesi ve birinci sıra tedavi sonrası PMI skorları anlamlı bir fark gösterip göstermediğini test etmek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 4.23 ile gösterilmiştir. PMI skorları ortanca değerleri birinci sıra tedavi öncesinde 333,37(263,72-414,31) iken tedavi sonrasında 297,25(208,75-358,25) olarak

hesaplanmıştır. Söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($z=-4,586$, $p<0,001$). Tedavi sonrasında 39 hastanın PMI skoru azalmış, 5 hastanın ise PMI skoru artmıştır. PMI skoru değişmeyen hasta olmamıştır.



Tablo 4.23. Tedavi öncesi ve Birinci Sıra Tedavi Sonrası PMI skorları

Değişkenler (n=44)	Med(IQR)	Sıralar	n	Sıra Ortalaması	Ortalamalar Toplamı	z	p
Birinci Sıra Tedavi Sonrası PMI	297,25(208,75-358,25)-	Negatif	39 ^a	22,77	888,0		
– Tedavi öncesi PMI	333,37(263,72-414,31)	sıralar					
		Pozitif	5 ^b	20,40	102,0	-	<0,001^w
		sıralar				4,586	
		Eşit	0 ^c				
		Toplam	44				

^wWilcoxon test

^a Birinci Sıra Tedavi Sonrası PMI< Tedavi öncesi PMI

^b Birinci Sıra Tedavi Sonrası PMI> Tedavi öncesi PMI

^c Birinci Sıra Tedavi Sonrası PMI= Tedavi öncesi PMI

Tedavi öncesinde hastaların %50'si sarkopeni grubunda yer almışken, bu oran birinci sıra tedavi sonrasında %72,7'ye yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$, Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Tedavi öncesi ve Birinci Sıra Tedavi Sonrası Sarkopeni Varlığı

Birinci sıra tedavi sonrası	Tedavi Öncesi		Toplam	p*
	Nonsarkopeni	Sarkopeni		
Nonsarkopeni	10	2	12(%27,3)	0,013
Sarkopeni	12	20	32(%72,7)	
Toplam	22(%50)	22(%50)	44(%100)	

*McNemar test.

Bu bölümde hastaların PFS analiz sonuçları ve survival grafikleri sunulmuştur. Tablo 4.25, hastaların özelliklerine göre PFS analizlerini göstermektedir. Buna göre ECOG skoru 2'den küçük olanlarda, Ann Arbor Evre 3 hastalarda, ektranodal hastalığı olmayanlarda, kemik iliği infiltrasyonu olmayanlarda, refrakter olmayanlarda, relaps olmayanlarda ve birinci sıra tedaviye tam yanıt verenlerde sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$, Log-rank test).

Grafik 4.1'den itibaren anlamlı farklılıkların saptandığı değişkenlerin PFS sürelerini göstermektedir. PFS süresi 29,41 ay olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte, ECOG skoru 2'den küçük olan hastaların ortalama PFS süresi 32,38 ay iken ECOG skoru 2 ve 2'nin üzerinde olan hastaların PFS süresi ise 3,24 aydır. Ann Arbor Evresi 3 olanların PFS süresi ortalama 46,42 aydır. Ann Arbor Evre 4'te PFS süresi ortalaması 22,36 ay olarak hesaplanmıştır. Ekstranodal hastalığa sahip olmayanların PFS süresi 46,13 ay iken, bu değer bu hastalığa sahip olanlarda 22,44 ay olarak hesaplanmıştır. Kemik iliği infiltrasyonu olmayan hastalarda 45,78 ay olarak ölçülen ortalama PFS süresi, kemik iliği infiltrasyonu olan hastalarda 14,97 aydır. Refrakter olmayan hastalarda 33,25 ay olarak hesaplanan PFS süresi, refrakter olan hastalarda 13,81 aydır. Relaps olmayan hastalarda 44,94 ay olarak saptanan ortalama PFS süresinin relaps olan hastalardaki karşılığı 13,56 aydır. Birinci sıra tedaviye tam yanıt veren hastalarda ortalama PFS süresi 34,70 ay olarak

hesaplanırken, bu süre kısmi yanıt verenlerde 12,65 ay ve tedaviye yanıt vermeyenlerde 0,48 ay olmuştur.

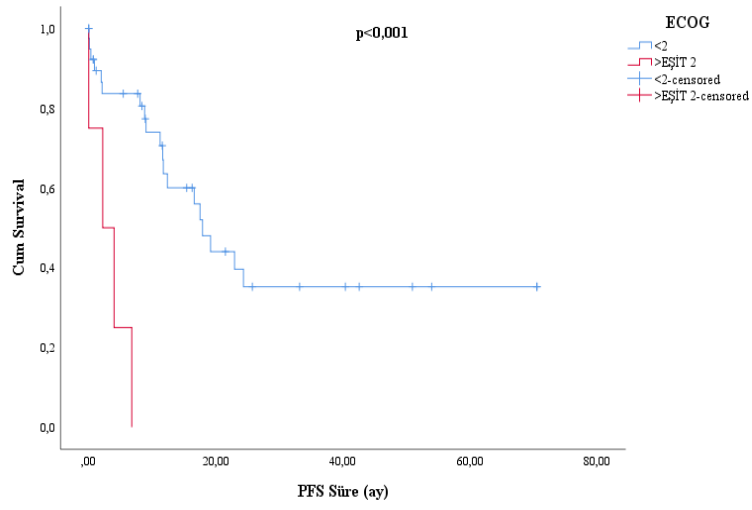
Bunun dışında Tablo 4.25'te yer alan sarkopeni ve diğer değişkenlerin PFS sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Sarkopeni ve PFS süreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sarkopenik olan hastalarda PFS süresi 22,45 ay nonsarkopenik olanlarda 37,25 ay olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak benzerdir (Grafik 4.8).

Tablo 4.25. PFS analizleri

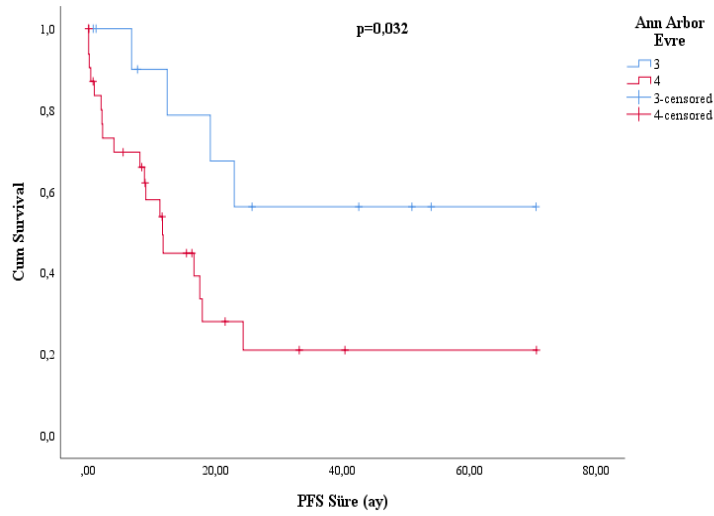
	Mean PFS (months)	STD ERR	%95 CI Min	%95 CI Max	p- value
Progresyonsuz sağkalım	29,415	5,100	19,419	39,412	-
Tanı yaşı (yıl)					0,937
<65	29,215	7,693	14,137	44,294	
≥65	29,815	6,776	16,534	43,096	
Cinsiyet					0,165
Erkek	23,738	5,335	13,281	34,196	
Kadın	43,028	10,481	22,486	63,570	
VKİ (kg/m ²)					0,959
<25	22,548	5,909	10,966	34,130	
≥25	30,245	6,497	17,511	42,978	
LDH düzeyi					0,067
Normal	41,501	8,679	24,491	58,511	
Yüksek	17,552	3,906	9,896	25,208	
ECOG skoru					<0,001
<2	32,385	5,455	21,693	43,076	
≥2	3,242	1,432	,436	6,048	
Ann Arbor Evre					0,032
Evre 3	46,423	9,113	28,561	64,285	
Evre 4	22,367	5,658	11,277	33,457	
B semptom					0,132
Yok	38,294	7,619	23,362	53,227	
Var	14,171	2,367	9,531	18,811	
MIPI risk sınıflaması					0,103
Düşük risk	33,871	13,864	6,698	61,044	
Orta risk	45,968	9,613	27,127	64,809	
Yüksek risk	15,264	3,481	8,441	22,087	
MIPI-c risk grubu					0,098
Düşük risk	17,267	5,987	5,532	29,001	
Düşük orta risk	38,500	10,857	17,221	59,779	
Yüksek-orta risk	7,660	4,575	,000	16,628	
Yüksek risk	28,429	7,965	12,818	44,040	
t(11;14)					0,808
Yok	31,685	7,062	17,843	45,528	

Var	22,709	5,275	12,371	33,048	
Blastoid varyant					0,173
Yok	31,812	5,682	20,676	42,949	
Var	13,844	6,983	,157	27,532	
Bulky kitle					0,163
Yok	25,916	5,454	15,226	36,607	
Var	33,872	7,458	19,255	48,489	
Ekstranodal hastalık					0,045
Yok	46,136	9,336	27,838	64,434	
Var	22,449	5,585	11,503	33,396	
Kemik iliği infiltrasyonu					0,022
Yok	45,785	8,503	29,118	62,451	
Var	14,975	2,905	9,281	20,669	
Sarkopeni					0,206
Nonsarkopeni	37,253	7,893	21,782	52,723	
Sarkopeni	22,452	5,964	10,763	34,141	
Ki-67%					0,719
<30	21,773	4,717	12,528	31,017	
≥30	31,842	8,979	14,243	49,441	
Birinci sıra tedavi rejimi					0,673
R-CHOP	23,430	6,093	11,487	35,373	
R-Bendamustin	19,615	4,784	10,238	28,993	
R-CHOP/R-HIDAC	16,922	8,558	,149	33,695	
R-DHAP	11,233	,000	11,233	11,233	
R-CHOP/R-DHAP	36,867	11,458	14,409	59,325	
R-HyperCVAD	50,911	15,994	19,562	82,260	
R-HDCM	8,067	,000	8,067	8,067	
İdame Rituksimab					0,050
Yok	18,540	4,798	9,135	27,945	
Var	38,710	7,614	23,786	53,633	
Refrakter hastalık					0,016
Yok	33,257	5,794	21,900	44,613	
Var	13,813	7,450	,000	28,415	
Relaps hastalık					0,007
Yok	44,944	7,242	30,750	59,137	
Var	13,568	3,193	7,310	19,826	
Otolog kök hücre nakli					0,616
Yok	23,105	4,235	14,803	31,406	
Var	33,710	10,568	12,998	54,423	
Birinci sıra tedavi sonu yanıt					<0,001
Yanıtız	0,487	,249	,000	,974	
Kısmi yanıt	12,656	7,876	,000	28,092	
Tam yanıt	34,707	5,887	23,168	46,245	

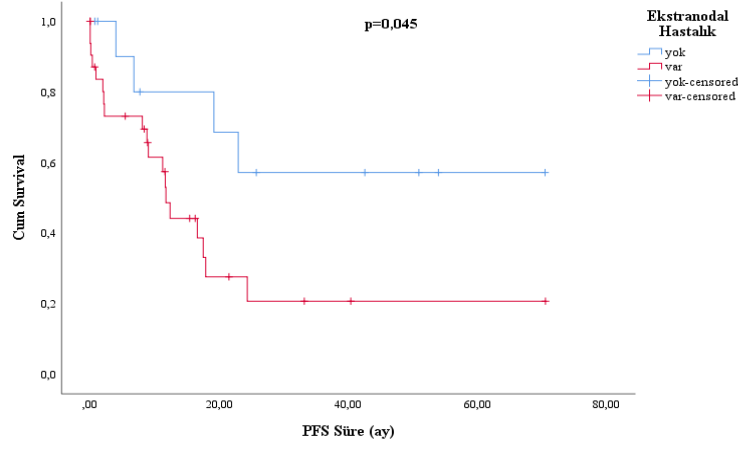
Grafik 4.1. ECOG Skoruna Göre PFS



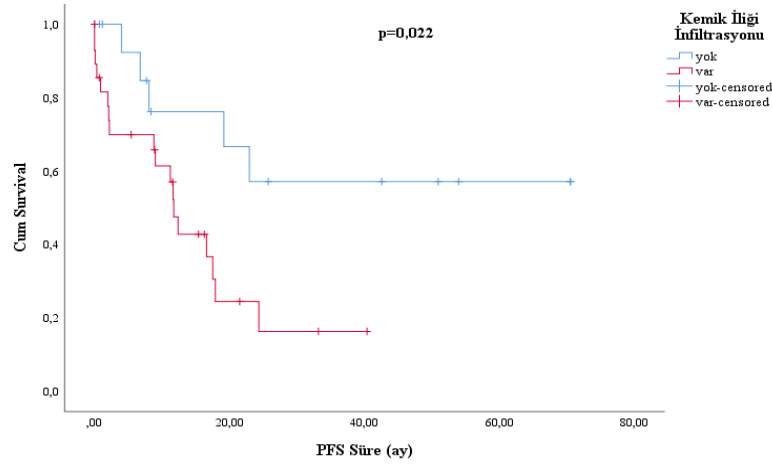
Grafik 4.2. Ann Arbor Evreye Göre PFS



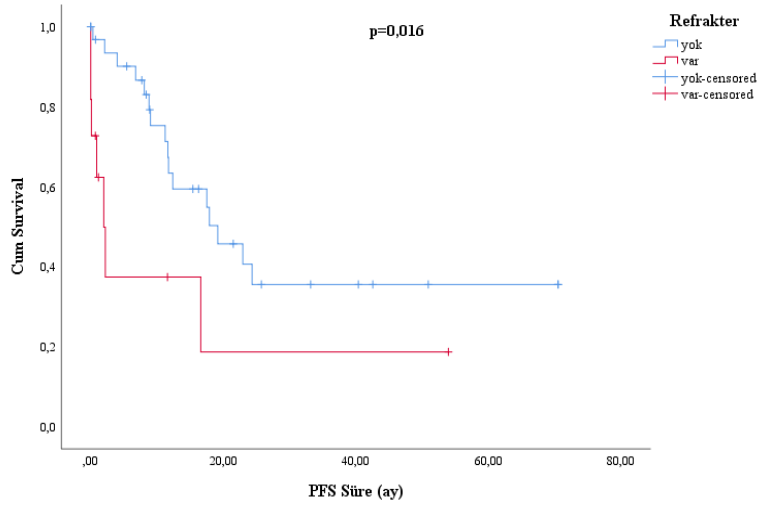
Grafik 4.3. Ekstranodal Hastalığa Göre PFS



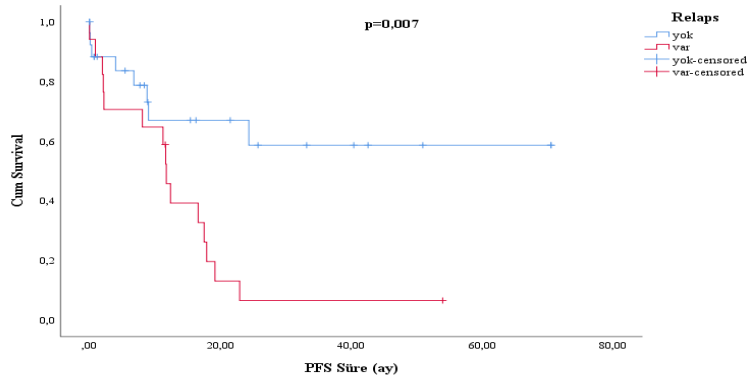
Grafik 4.4. Kemik İliği İnfiltrasyonuna Göre PFS



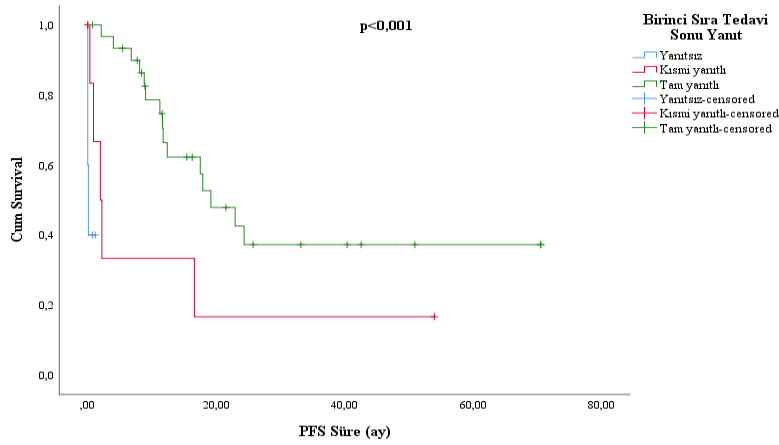
Grafik 4.5. Refrakter Hastalığa Göre PFS



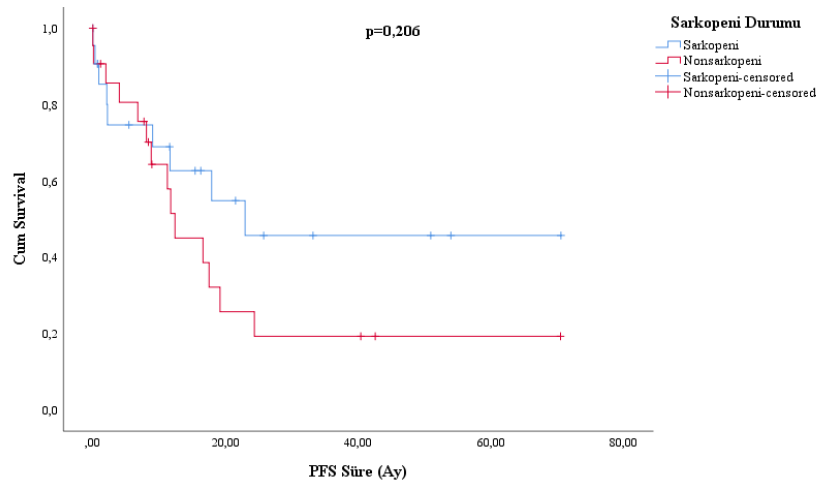
Grafik 4.6. Relaps Hastalığa Göre PFS



Grafik 4.7. Birinci Sıra Tedavi Yanıtına Göre PFS



Grafik 4.8. Sarkopeni Durumuna Göre PFS



Tablo 4.26’da PFS’yi etkileyen prognostik faktörleri belirlemek amacı ile yapılan tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda tanı yaşı, cinsiyet, VKİ, LDH düzeyi, B semptom varlığı, MIPI-c risk grubu, t(11;14) varlığı, blastoid varyant, bulky kitle, ektranodal hastalık, sarkopeni, Ki-67, birinci derece tedavi rejimleri, idame rituksimab, MIPI risk grubu, tedavi öncesi PMI, tedavi sonrası PMI ve OHKHN parametrelerinin PFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Örneğin, sarkopenik hastaların PFS değeri nonsarkopenik olanlara göre 1,7 kat daha kötü olduğu görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (HR:1,708; %95 GA: 0,737-3,961; $p=0,212$). ECOG, Ann Arbor Evre, kemik iliği infiltrasyonu, refrakter hastalık, relaps hastalık ve birinci sıra tedaviye yanıt değişkenlerinin PFS üzerinde anlamlı sonuç verdiği görülmüştür. ECOG değerleri 2 ve üzerinde olan hastaların PFS’lerinin ECOG değeri 2’den küçük olanlara göre istatistiksel olarak 7,95 kat daha kötü olduğu belirlenmiştir (HR:7,95; %95 GA: 2,217-28,504; $p=0,001$). Ann Arbor Evre değeri 4 olan hastaların ise 3 olanlara göre PFS değerlerinin 3,12 kat daha kötü olduğu anlaşılmıştır (HR:3,122; %95 GA: 1,044-9,338; $p=0,042$). Kemik iliği infiltrasyonu olan hastaların PFS değerlerinin de infiltrasyon görülmeyen hastalara göre 3,09 kat daha kötü olduğu görülmüştür (HR:3,097; %95 GA: 1,124-8,537; $p=0,029$). Refrakter seyreden hastaların PFS değerlerinin de refrakter olmayan hastalara göre

2,89 kat daha kötü olduğu görülmüştür (HR:2,891; %95 GA: 1,170-7,147; p=0,021). Relaps olan hastaların PFS'lerinin relaps olmayanlara göre istatistiksel olarak 3,14 kat daha kötü olduğu belirlenmiştir (HR:3,146; %95 GA: 1,305-7,584; p=0,011). Son olarak, birinci sıra tedaviye yanıt vermeyenlerin ve kısmi yanıt verenlerin PFS değerlerinin, bu tedaviye tam yanıt verenlere göre sırasıyla 28,584 kat ve 3,053 kat daha kötü olduğu görülmektedir.

Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan ECOG, Ann Arbor Evre, kemik iliği infiltrasyonu, refrakter hastalık, relaps hastalık ve birinci sıra tedaviye yanıt değişkenleri ile birlikte p<0,1 değerini alan LDH düzeyi, ektranodal hastalık ve idame rituksimab değişkenleri çok değişkenli analize alınmış ve ECOG değeri 2 ve 2'nin üzerinde olan hastaların PFS'lerinin ECOG değeri 2'nin altında olanlara göre istatistiksel olarak yine 9,34 kat daha kötü olduğu belirlenmiştir (HR: 9,346; %95 GA: 1,359-64,298; p=0,023). Benzer şekilde tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan refrakter hastalık, relaps hastalık ve birinci sıra tedaviye yanıt değişkenleri çok değişkenli analizde de anlamlılıklarını korurken, Ann Arbor Evre ve kemik iliği infiltrasyonu değişkenlerinde anlamlılık kaybolmuştur.

Tablo 4.26. PFS analizleri – tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler	Univariate HR (%95 GA)	p	Multivariate HR (%95 GA)	p
Tanı yaşı (yıl)		0,937		
<65	1			
≥65	0,967(0,422-2,218)			
Cinsiyet		0,175		
Erkek	1			
Kadın	0,472(0,160-1,396)			
VKİ (kg/m ²)		0,959		
<25	1			
≥25	0,978(0,420-2,278)			
LDH düzeyi		0,075		0,466
Normal	1		1	
Yüksek	2,395(0,917-6,258)		1,582(0,460-5,442)	
ECOG skoru		0,001		0,023
<2	1		1	
≥2	7,950(2,217-28,504)		9,346(1,359-64,298)	
Ann Arbor Evre		0,042		0,317
Evre 3	1		1	
Evre 4	3,122(1,044-9,338)		3,519(0,299-41,399)	
B semptom		0,139		
Yok	1			

Var	1,925(0,809-4,579)		
MIPI risk sınıflaması		0,123	
Düşük risk	1		
Orta risk	0,579(0,129-2,600)		
Yüksek risk	1,779(0,514-6,162)		
MIPI-c risk sınıflaması		0,100	
Düşük risk	1		
Düşük orta risk	0,930(0,104-8,350)		
Yüksek-orta risk	3,688(0,438-31,042)		
Yüksek risk	1,239(0,136-11,250)		
t(11;14)		0,809	
Yok	1		
Var	1,107(0,487-2,513)		
Blastoid varyant		0,181	
Yok	1		
Var	1,974(0,728-5,353)		
Bulky kitle		0,176	
Yok	1		
Var	0,432(0,128-1,457)		
Ekstranodal hastalık		0,055	0,986
Yok	1	1	
Var	2,929(0,976-8,785)	0,973(0,042-22,744)	
Kemik iliği infiltrasyonu		0,029	0,803
Yok	1	1	
Var	3,097(1,124-8,537)	1,307(0,159-10,769)	
Sarkopeni		0,212	
Nonsarkopeni	1		
Sarkopeni	1,708(0,737-3,961)		
Ki-67%		0,720	
<30	1		
≥30	1,212(0,424-3,461)		
Birinci sıra tedavi rejimi		0,735	
R-CHOP	1		
R-Bendamustin	1,051(0,403-2,744)		
R-CHOP/R-HIDAC	1,209(0,259-5,636)		
R-DHAP	2,246(0,273-18,513)		
R-CHOP/R-DHAP	0,500(0,063-3,964)		
R-HyperCVAD	0,337(0,042-2,671)		
R-HDCM	3,242(0,384-27,346)		
İdame Rituksimab		0,057	0,840
Yok	1	1	
Var	0,429(0,180-1,025)	0,894(0,300-2,664)	
Refrakter hastalık		0,021	0,004
Yok	1	1	
Var	2,891(1,170-7,147)	0,002(0,000-0,129)	
Relaps hastalık		0,011	0,007
Yok	1	1	
Var	3,146(1,305-7,584)	5,019(1,541-16,346)	
Tedavi Öncesi PMI	1,000(0,998-1,002)	0,764	
Tedavi Sonrası PMI	1,000(0,998-1,002)	0,912	

Otolog kök hücre nakli	0,617	
Yok	1,290(0,475-3,504)	
Var	1	
Birinci sıra tedavi sonu	0,001	0,005
yanıt		
Yanıtızsız	28,584(4,302-189,933)	177045,903(125,666-249432058,2)
Kısmi yanıt	3,053(1,099-8,475)	620,887(9,153-42118,550)
Tam yanıt	1	1

*Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir.

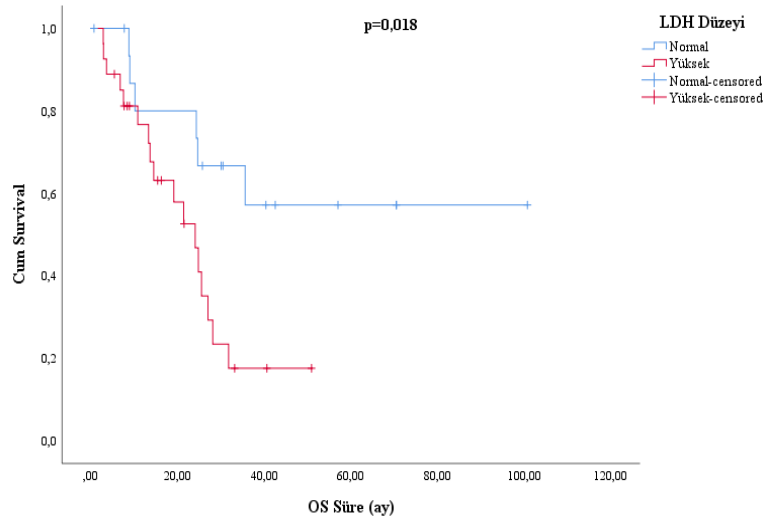
Genel sağ kalımın 46,42 ay olarak hesaplandığı OS analizleri sonuçlarına bakıldığında, Grafik 4.9'dan itibaren LDH düzeyi, ECOG skoru, kemik iliği infiltrasyonu ve relaps değişkenlerinde anlamlı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir. LDH değeri yüksek olanların ortalama OS süresi (23,74 ay) LDH değeri normal olanların OS süresi ortalamasına (66,06 ay) göre anlamlı biçimde düşüktür ($p=0,018$). ECOG skorunun 2 ve üzerinde değer alması OS süresini anlamlı şekilde düşürmektedir ($p < 0,001$). ECOG skoru 2'nin altında olanların ortalama OS süresi 50,60 ay iken, bu süre ECOG skoru 2 ve 2'nin üzerinde olan hastalarda 7,80 ay olarak hesaplanmıştır. Kemik iliği infiltrasyonunun var olması OS süresini düşürmektedir. Kemik iliği infiltrasyonu olan hastaların ortalama OS süresi 22,99 aydır. Buna karşın, infiltrasyon görülmeyen hastaların ortalama OS süreleri 68,37 ay olarak hesaplanmıştır. Anlamlı sonucun görüldüğü son değişken olan relaps hastalık durumunda ise relaps olmayan hastaların ortalama OS süresi 48,34 ay, relaps olan hastalarda ise ortalama OS süresi 30,55 ay olarak hesaplanmıştır. Tablo 4.27'de yer alan sarkopeni ve diğer değişkenlerde ise anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır ($p > 0,05$). Sarkopeni ve OS süreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sarkopenik olan hastalarda OS süresi 31,43 ay nonsarkopenik olanlarda ise 55,30 ay olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak benzerdir (Grafik 4.13).

Tablo 4.27. OS analizleri

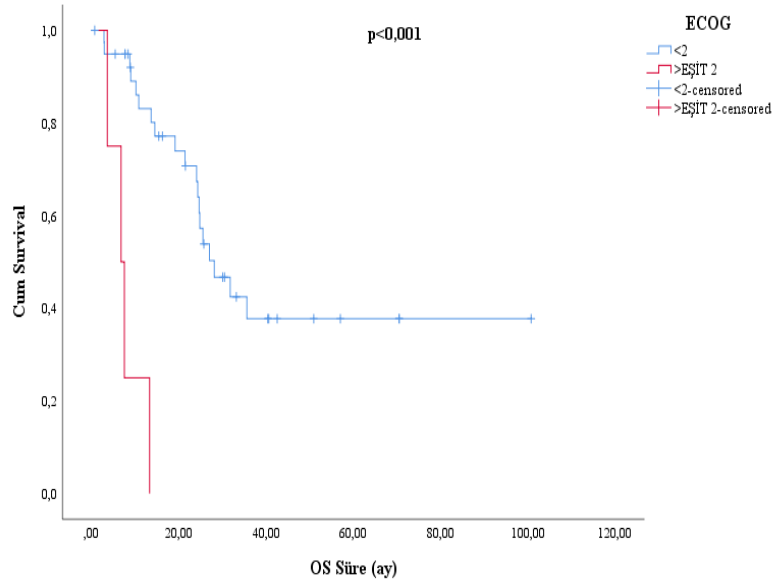
	Mean OS (months)	STD ERR	%95 CI Min	%95 CI Max	p- value
Genel sağkalım	46,427	6,952	32,802	60,052	
Tanı yaşı (yıl)					0,841
<65	50,228	10,340	29,962	70,494	
≥65	33,989	5,805	22,611	45,368	
Cinsiyet					0,103
Erkek	30,956	4,791	21,565	40,346	
Kadın	68,544	12,786	43,483	93,605	
VKİ (kg/m2)					0,395
<25	39,923	11,364	17,650	62,197	
≥25	38,122	5,533	27,278	48,967	
LDH düzeyi					0,018
Normal	66,067	10,943	44,618	87,515	
Yüksek	23,749	3,260	17,360	30,138	
ECOG skoru					<0,001
<2	50,604	7,383	36,134	65,074	
≥2	7,808	2,016	3,858	11,759	
Ann Arbor Evre					0,096
Evre 3	66,766	13,212	40,870	92,661	
Evre 4	30,341	4,873	20,790	39,893	
B semptom					0,157
Yok	55,804	10,144	35,921	75,687	
Var	27,847	4,486	19,055	36,638	
MIPI risk sınıflaması					0,054
Düşük risk	42,972	11,361	20,705	65,239	
Orta risk	67,093	12,908	41,794	92,392	
Yüksek risk	22,951	3,442	16,204	29,697	
MIPI-c risk sınıflaması					0,400
Düşük risk	17,267	5,987	5,532	29,001	
Düşük orta risk	45,804	8,783	28,590	63,018	
Yüksek-orta risk	18,376	5,544	7,510	29,243	
Yüksek risk	31,431	7,118	17,480	45,383	
t(11;14)					0,984
Yok	35,321	6,178	23,212	47,430	
Var	48,471	9,841	29,182	67,760	
Blastoid varyant					0,307
Yok	50,048	7,753	34,852	65,244	
Var	23,556	6,121	11,558	35,553	
Bulky kitle					0,156
Yok	40,647	7,389	26,163	55,130	
Var	42,436	6,775	29,157	55,715	
Ekstranodal hastalık					0,115
Yok	66,794	13,316	40,694	92,894	
Var	30,488	4,833	21,014	39,962	
Kemik iliği infiltrasyonu					0,041
Yok	68,371	11,566	45,701	91,042	

Var	22,994	2,452	18,188	27,800	
Sarkopeni					0,202
Nonsarkopeni	55,304	10,561	34,604	76,003	
Sarkopeni	31,430	5,730	20,200	42,660	
Ki-67%					0,415
<30	22,854	4,463	14,107	31,602	
≥30	40,578	7,302	26,266	54,890	
Birinci sıra tedavi rejimi					0,389
R-CHOP	48,853	11,419	26,471	71,235	
R-Bendamustin	24,164	4,015	16,296	32,033	
R-CHOP/R-HIDAC	19,000	5,333	8,547	29,453	
R-DHAP	24,067	,000	24,067	24,067	
R-CHOP/R-DHAP	36,867	11,458	14,409	59,325	
R-HyperCVAD	53,378	13,980	25,977	80,779	
R-HDCM	10,833	,000	10,833	10,833	
İdame Rituksimab					0,475
Yok	40,329	8,957	22,773	57,884	
Var	40,249	7,001	26,527	53,971	
Refrakter hastalık					0,769
Yok	37,754	5,216	27,530	47,977	
Var	43,278	12,639	18,506	68,051	
Relaps hastalık					0,045
Yok	48,343	6,381	35,837	60,850	
Var	30,559	6,494	17,830	43,288	
Otolog kök hücre nakli					0,983
Yok	45,003	7,962	29,398	60,607	
Var	36,342	9,474	17,773	54,911	
Birinci sıra tedavi sonu yanıt					0,304
Yanıtsız	24,687	11,800	1,559	47,814	
Kısmi yanıt	41,143	13,359	14,960	67,326	
Tam yanıt	37,371	5,366	26,854	47,888	

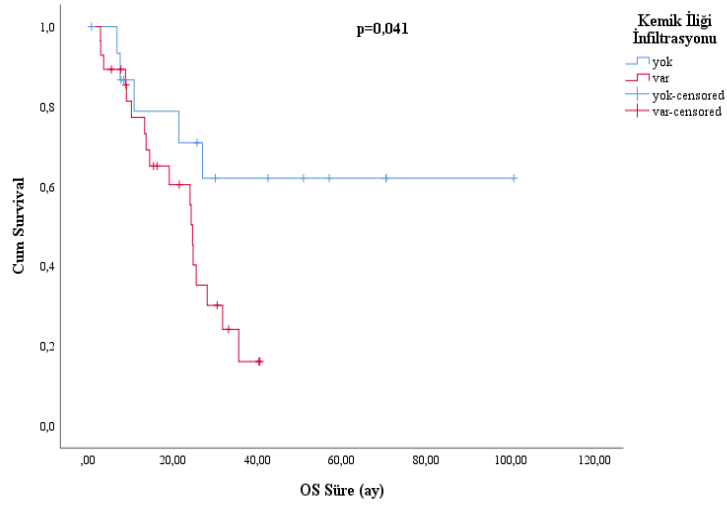
Grafik 4.9. LDH Düzeyine Göre OS



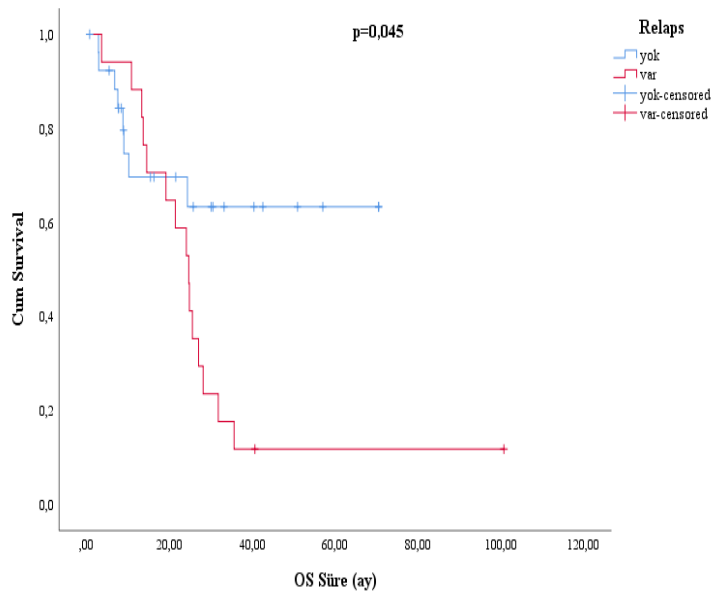
Grafik 4.10. ECOG Skoruna Göre OS



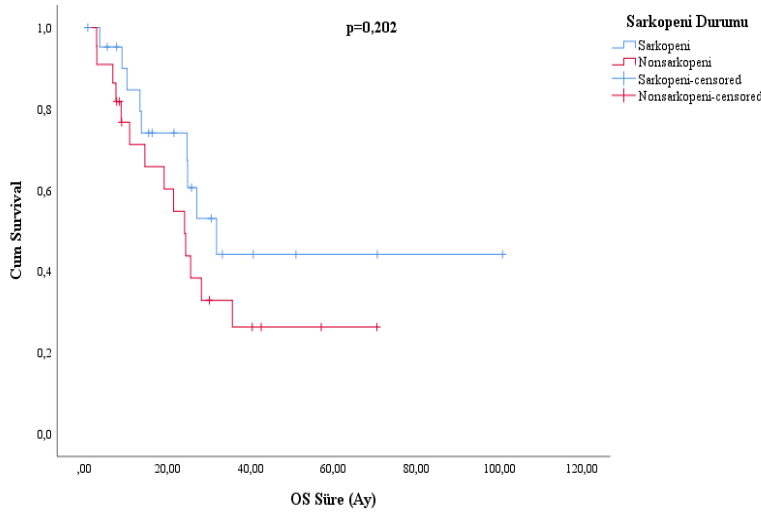
Grafık 4.11. Kemik İliği İnfiltrasyonuna Göre OS



Grafık 4.12. Relaps Hastalığa Göre OS



Grafik 4.13. Sarkopeni Durumuna Göre OS



OS'yi etkileyen prognostik faktörleri belirlemek amacı ile yapılan tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları Tablo 4.28'de sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda, LDH düzeyi ve ECOG skorunun PFS üzerinde anlamlı etkisinin olduğu görülmüştür. Sarkopeni başta olmak üzere diğer değişkenlerin ise OS üzerinde anlamlı etkisi görülmemiştir. Örneğin, sarkopenik hastaların OS değeri nonsarkopenik olanlara göre 1,71 kat daha kötü olduğu görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (HR:1,715; %95 GA: 0,741-3,968; $p=0,208$). LDH düzeyi yüksek olanların ve ECOG skoru 2 ve üstü olanların sağkalımlarının, LDH düzeyi normal olanlara ve ECOG skoru 2'nin altında olanlara göre istatistiksel olarak daha kötü olduğu belirlenmiştir. LDH düzeyi yüksek olan hastaların OS'leri, LDH düzeyi normal olanlara göre 2,99 kat daha kötüdür (HR:2,992; %95 GA: 2,237-33,323; $p=0,024$). ECOG skoru 2 ve üstü olanların OS'si ise ECOG skoru 2'nin altında olanlara göre 12,00 kat daha kötüdür (HR:12,007; %95 GA: 3,249-44,379; $p<0,001$). Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan bu iki değişkenle birlikte kemik iliği infiltrasyonu ve relaps hastalık değişkenleri çok değişkenli analize sokulmuştur. Bu durumda, ECOG skorundaki anlamlılığın devam ettiği ancak LDH düzeyindeki anlamlılığın kaybolduğu gözlenmiştir. ECOG skoru 2 ve 2'nin üzerinde olanların sağkalımı, ECOG skoru 2'nin altında olanlara göre 8,63 kat daha kötü bulunmuştur (HR:8,634; %95 GA: 1,156-7,743; $p=0,002$).

Tablo 4.28. OS analizleri – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler	Univariate HR (%95 GA)	p	Multivariate HR (%95 GA)	p
Tanı yaşı (yıl)		0,841		
<65	1			
≥65	1,088(0,477-2,486)			
Cinsiyet		0,114		
Erkek	1			
Kadın	0,419(0,142-1,232)			
VKİ (kg/m2)		0,398		
<25	1			
≥25	0,695(0,299-1,615)			
LDH düzeyi		0,024		0,492
Normal	1		1	
Yüksek	2,992(1,156-7,743)		1,518(0,461-4,994)	
ECOG skoru		<0,001		0,002
<2	1		1	
≥2	12,007(3,249-44,379)		8,634(2,237-33,323)	
Ann Arbor Evre		0,106		
Evre 3	1			
Evre 4	2,449(0,826-7,264)			
B semptom		0,163		
Yok	1			
Var	1,838(0,782-4,323)			
MIPI risk sınıflaması		0,071		0,502
Düşük risk	1		1	
Orta risk	0,588(0,131-2,634)		0,438(0,094-2,050)	
Yüksek risk	2,031(0,588-7,011)		0,820(0,203-3,314)	
MIPI-c risk sınıflaması		0,400		
Düşük risk	1			
Düşük orta risk	0,639(0,071-5,773)			
Yüksek-orta risk	1,770(0,212-14,802)			
Yüksek risk	0,860(0,095-7,773)			
t(11;14)		0,984		
Yok	1			
Var	1,009(0,444-2,293)			
Blastoid varyant		0,313		
Yok	1			
Var	1,671(0,617-4,525)			
Bulky kitle		0,168		
Yok	1			
Var	0,426(0,126-1,434)			
Ekstranodal hastalık		0,125		
Yok	1			
Var	2,345(0,789-6,970)			
Kemik iliği infiltrasyonu		0,050		0,200
Yok	1		1	

Var	2,732(1,002-7,452)	2,162(0,666-7,020)
Sarkopeni		0,208
Nonsarkopeni	1	
Sarkopeni	1,715(0,741-3,968)	
Ki-67%		0,419
<30	1	
≥30	0,655(0,235-1,826)	
Birinci sıra tedavi rejimi		0,482
R-CHOP	1	
R-Bendamustin	1,435(0,553-3,729)	
R-CHOP/R-HIDAC	2,529(0,525-12,187)	
R-DHAP	2,504(0,306-20,473)	
R-CHOP/R-DHAP	0,480(0,060-3,835)	
R-HyperCVAD	0,437(0,055-3,480)	
R-HDCM	5,212(0,607-44,726)	
İdame Rituksimab		0,476
Yok	1	
Var	0,731(0,309-1,731)	
Refrakter hastalık		0,770
Yok	1	
Var	1,144(0,465-2,814)	
Relaps hastalık		0,052
Yok	1	1
Var	2,355(0,994-5,583)	1,259(0,435-3,641)
Tedavi Öncesi PMI	1,000(0,999-1,002)	0,600
Tedavi Sonrası PMI	1,000(0,998-1,002)	0,925
Otolog kök hücre nakli		0,983
Yok	0,989(0,366-2,675)	
Var	1	
Birinci sıra tedavi sonu yanıt		0,329
Yanıtsız	2,439(0,696-8,550)	
Kısmi yanıt	0,885(0,320-2,451)	
Tam yanıt	1	

*Tek değişkenli analizde p<0,1 çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sarkopeninin tanımlanmasında kullanılan parametrelerden biri olan PMI, çeşitli kanserlerde ve bazı lenfomalarda kullanılmış olup çoğunlukla prognozu öngörmede olumlu sonuçlar vermiştir. Sarkopeninin hematolojik kanserler içerisinde özellikle DBBHL için tedavi yanıtı ve sağkalım sonuçlarını tahmin etmede umut verici bir araç olabileceğine dair veriler mevcuttur. Lanic ve arkadaşlarının DBBHL hastalarında yaptığı çalışmada sarkopeni hem PFS hem de OS'yi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir (118). Arai ve arkadaşlarının DBBHL hastalarıyla yaptığı çalışmada düşük PMI'nin OS'yi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (119). Ancak literatürde MHL hastalarında sarkopeninin prognostik önemi ile ilgili sadece bir çalışma mevcuttur (120). Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla MHL'da sarkopeni ile ilgili ikinci çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda sarkopenik olan ve olmayan gruplarda hastaların klinik ve demografik özellikleri ve hastalığın histopatolojik özellikleri açısından hasta dağılımı benzerdir. Albano ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada MHL hastalarında sarkopeni PFS'yi olumsuz etkilemişken OS'ye bir etkisi tespit edilmemiştir (120). Bizim çalışmamızda ise sarkopeninin PFS ve OS üzerine bir etkisini görmedik. Albano ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada yaş ortalamasının çalışmamıza göre belirgin yüksek olması sonuçlardaki farklılığa katkı sağlamış olabilir. MHL için bildirilen medyan tanı yaşı 60-65'tir (3). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 64,5 yıl iken Albano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı anındaki ortalama yaş 72,7 yıl saptanmıştır (120). Sağ kalım sonuçlarına etki edebilecek bir diğer faktör ise uygulanmış olan tedavi rejimlerindeki farklılık olabilir. Albano ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada uygulanan tedavi rejimlerinin tamamı toksisite potansiyeli daha yüksek doz yoğun tedavi rejimleri iken bizim çalışmamızda hastaların %34'üne daha iyi tolere edilebilir bir rejim olan R-Benda uygulanmıştır. DBBHL hastalarında gerçekleştirilen bir çalışmada, sarkopenik hastalarda tedavi ilişkili toksisitenin daha fazla gözlenebileceği ve tedaviye uyumun kötü etkilenebileceği bildirilmiştir (121). Özellikle ileri yaş hastalarda tedavi sonrası toksisiteler erken dönem mortaliteyle

sonuçlanabilir. Ancak Albano ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada (%49) ve çalışmamızdaki (%52) mortalite oranlarının ne oranda hastalık progresyonu veya ilaç toksisitesi ilişkili olduğuna dair veri mevcut değildir. DBBHL hastalarıyla yapılan benzer çalışmalarda sarkopeni ile sağkalım sonuçları arasında genellikle korelasyon gözlenirken MHL için farklı sonuçlar elde edilmiş olmasında MHL'daki tedavi çeşitliliğinin katkısı oldukça muhtemeldir. DBBHL için R-CHOP rejimi ilk basamakta standart seçenek iken MHL'da oldukça farklı tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Ayrıca uygun hastalarda MHL'nın standart tedavisi içerisinde OHKHN ve idame rituximab yer almaktadır. Çalışmamızda sarkopenik olmayan grupta %23 ve sarkopenik grupta %18 hastaya OHKHN uygulanmıştır. Albano ve arkadaşlarının çalışmasında bu konuda veri yetersizdir ancak hasta yaş ortalamasının yüksek olması nedeniyle nakil oranının daha düşük olması muhtemeldir.

Tüm bu verilere hasta sayısının az olması da eklendiğinde tedavi yaklaşımları açısından oldukça heterojen bir hasta grubu olan MHL olgularıyla yapılmış çalışmalarda farklı sağkalım sonuçlarının gözleniyor olması şaşırtıcı değildir. Bu nedenle bu konuda yapılacak alt grup analizlerine olanak sağlayabilecek daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir diğer önemli nokta, iki yöntemin de toplam kas kütlesiyle korele olduğu bildirilmiş olsa da sarkopeninin ölçümü için kullanılan yöntemler farklıdır, Albano ve arkadaşlarının çalışmasında iskelet kas indeksi (SMI) bizim çalışmamızda ise psoas kas indeksi (PMI) kullanılmıştır.

Sarkopeniyi tanımlarken PMI değerleri için kesin bir eşik değeri olmaması nedeniyle ROC analizi kullanılarak cinsiyete göre farklı eşik değerleri belirlenmektedir. Erkekler için $<357,1 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ ve kadınlar için $<281,9 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ PMI değerleri sarkopeni olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bu PMI eşikleri yine PMI kullanılan diğer çalışmalarla benzerdir. Iltar ve arkadaşlarının DBBHL tanılı hastalarda gerçekleştirdiği çalışmada PMI eşikleri sırasıyla erkekler ve kadınlar için $440 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ ve $306 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ dir (122). Ozeki ve arkadaşlarının adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda gerçekleştirdiği çalışmada PMI eşikleri sırasıyla erkekler ve kadınlar için $466 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ ve $329 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ dir (123). Ishii ve arkadaşları pankreas kanserli hastalarda PMI eşiklerini

sırasıyla erkekler ve kadınlar için 430 mm²/m² ve 230 mm²/m² olarak belirlemişlerdir (124).

Prognostik değeri olabilecek diğer parametreler açısından değerlendirildiğinde ECOG performans skorunun tek ve çok değişkenli analizlerde sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğu dikkat çekmiştir. Çalışmamızda ECOG değeri 2'den küçük olan hastaların oranı %90,9'dur. Sadece 4 hastanın (%9,1) ECOG değeri 2 veya 2'nin üzerindedir. Literatüre bakıldığında Robak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ECOG değeri 2'nin altında olan hastalar %94 iken ECOG değeri 2 veya 2'nin üzerinde olanlar %6 saptanmıştır (63). ECOG değeri çalışmamızda hem PFS hem de OS ile ilişkili izlenmiştir ($p<0,001$). Bizim çalışma sonuçlarıyla uyumlu şekilde 2022 yılında Wu ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada ECOG değeri 2 ve üzerinde olan hastaların PFS ve OS süreleri düşük tespit edilmiştir (125).

Sarkopeni sadece malignite varlığıyla ilişkili değil aynı zamanda onkolojik tedavilerin de tetiklediği bir durum olabilir. Çalışmamızda PMI skorları ortanca değerleri birinci sıra tedavi öncesinde 666,74 (527,44-828,62) iken tedavi sonrasında 594,5 (417,5-716,5) olarak hesaplanmıştır ($z=-4,586$, $p<0,001$). Tedavi sonrasında 39 hastanın PMI skoru azalmış, 5 hastanın ise PMI skoru artmıştır. PMI ile ilişkili olarak çalışmamızda tedavi öncesinde hastaların %50'si sarkopeni grubunda yer almışken, birinci sıra tedavi sonrasında bu oran %72,7'ye yükselmiştir ($p=0,013$). Kemoterapi veya hedefe yönelik moleküllerin etkisiyle meydana gelen halsizlik ilişkili fiziksel aktivitenin azalması, bu ajanların kas üzerine direkt etkisi ve bulantı/mukozit ilişkili hastaların oral alımının azalması sarkopenideki artışın nedeni olabilir. Yağsız vücut kitlesini artırabilen anabolik/antiinflamatuvar ajanların kullanımı, beslenme desteği ve fiziksel egzersizler gibi yaklaşımlar bu noktada faydalı olabilir. Ancak diğer taraftan kemoterapi, tümör yükünü azaltarak kansere bağlı sarkopeniyi önleyebilir. Bu da PMI skoru artan hastaları açıklayabilir.

Sonuç olarak MHL hastalarında sarkopeninin prognoza etkisini saptamadık. Bu sonuç daha önce yapılmış olan çalışmanın sonuçlarıyla korele değildi. Çalışmalarda elde edilen bu farklı sonuçlar açısından MHL hastalarının tedavi seçeneklerinin oldukça heterojen olması ve daha nadir bir lenfoma alt tipi olması

dikkat çeken faktörler olarak bulunmuştur. Bu nedenle alt grup analizini mümkün kılacak daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. ÖZET

Tanıda prognoz tayini kanser hastalarının nihai sonucunu tahmin etmek ve uygun tedavi seçeneğini belirlemek için önemlidir. Hematolojik kanserler içerisinde özellikle DBBHL da sarkopeninin prognostik önemi günümüzde merak uyandıran bir araştırma konusu olmuştur. Biz bu çalışmada NHL'nin daha nadir bir alt tipi olan Mantle Hücreli Lenfoma (MHL) hastalarında sarkopeninin prognoza etkisini araştırmayı amaçladık.

MHL tanılı 44 hastanın demografik verileri, genetik ve patoloji sonuçları, hastalık evreleri, laboratuvar verileri, tedavi öncesi ve sonrası PET-CT görüntüleri, uygulanan kemoterapi rejimleri ve tedavi yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi. PET-CT görüntülerine göre sarkopenik olanlar saptandı ve prognoza etkisi araştırıldı. Hastalarda progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı etkileyen parametreler istatistiksel olarak analiz edildi.

PFS süresi 29,41 ay, OS süresi 46,42 ay olarak hesaplanmıştır. PFS açısından tek değişkenli analize bakıldığında ECOG skoru ($p<0,001$), Ann Arbor Evre ($p=0,042$), kemik iliği infiltrasyonu ($p=0,029$), refrakter hastalık ($p=0,021$), relaps hastalık ($p=0,011$), birinci sıra tedavi sonrası yanıt ($p<0,001$) değişkenleri PFS ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Tek değişkenli analizde sarkopeninin PFS ile ilişkisine bakıldığında anlamlı sonuç bulunmamıştır ($p=0,212$). Çok değişkenli analizde ECOG skoru ($p=0,023$), refrakter hastalık ($p=0,004$), relaps hastalık ($p=0,007$), birinci sıra tedavi sonrası yanıt ($p=0,005$) PFS'de anlamlılığını korurken Ann Arbor Evre ve kemik iliği infiltrasyonu anlamlılığını yitirmiştir. OS açısından tek değişkenli analiz incelendiğinde ECOG skoru ($p<0,001$) ve LDH düzeyi ($p=0,024$) anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise ECOG skoru ($p=0,002$) anlamlılığını korurken LDH düzeyi ($p>0,05$) anlamlılığını yitirmiştir. PFS 'de olduğu gibi OS açısından tek değişkenli analizde sarkopeninin OS ile anlamlı ilişkisinin olmadığı saptanmıştır ($p=0,208$).

Literatürde bu konu ile ilgili tek bir çalışma mevcut olup sarkopenik hastalarda total sağkalım etkilenmezken progresyonsuz sağkalım daha düşük

saptanmıştır. Bizim alışmamızda ise MHL hastalarında sarkopeni ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Anahtar Sözcükler: sarkopeni, psoas kas indeksi, mantle hücreli lenfoma, prognoz, sağkalım



7. ABSTRACT

Prognosis determination in diagnosis is important for predicting the ultimate outcome of cancer patients and selecting the appropriate treatment option. Among hematological cancers, the prognostic significance of sarcopenia, especially in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), has become an intriguing research topic today. In this study, we aimed to investigate the impact of sarcopenia on prognosis in patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL), a rarer subtype of NHL.

Demographic data, genetic and pathology results, disease stages, laboratory data, pre- and post-treatment PET-CT images, administered chemotherapy regimens, and treatment responses were retrospectively evaluated for 44 patients diagnosed with MCL. Those identified as sarcopenic based on PET-CT images were identified, and their impact on prognosis was investigated. Parameters affecting progression-free survival and overall survival in patients were statistically analyzed.

The PFS (Progression-Free Survival) duration was calculated as 29.41 months, and similarly, the OS (Overall Survival) duration was calculated as 46.42 months. In the single-variable analysis for PFS, variables such as ECOG score ($p<0.001$), Ann Arbor Stage ($p=0.042$), bone marrow infiltration ($p=0.029$), refractory disease ($p=0.021$), relapsed disease ($p=0.011$), and response after the first-line treatment ($p<0.001$) were found to have a significant relationship with PFS. However, in the single-variable analysis, no significant result was found for the relationship between sarcopenia and PFS ($p=0.212$). In the multivariable analysis, ECOG score ($p=0.023$), refractory disease ($p=0.004$), relapsed disease ($p=0.007$), and response after the first-line treatment ($p=0.005$) remained significant for PFS, while the significance of Ann Arbor Stage and bone marrow infiltration was lost. For OS (Overall Survival), in the single-variable analysis, ECOG score ($p<0.001$) and LDH level ($p=0.024$) were found to be significant. However, in the multivariable analysis, ECOG score ($p=0.002$) retained its significance, while LDH level ($p>0.05$) lost its significance. As with PFS, the single-variable analysis for OS also found no significant relationship between sarcopenia and OS ($p=0.208$).

In the literature, there is only one study related to this topic, which found that total survival is not affected in sarcopenic patients, while progression-free survival is lower. However, in our study, we did not find a significant relationship between sarcopenia and survival in MCL patients.

Keywords: sarcopenia, psoas muscle index, mantle cell lymphoma, prognosis, survival



8. KAYNAKLAR

1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Medical Sciences*. 2021;9(1):5.
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
3. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, Dreyling MH, Campo E, Norton A, 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*. 2005;131(1):29-38.
4. Samaha H, Dumontet C, Ketterer N, Moullet I, Thieblemont C, Bouafia F, et al. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia*. 1998;12(8):1281-7.
5. Robak T, Smolewski P, Robak P, Dreyling M. Mantle cell lymphoma: therapeutic options in transplant-ineligible patients. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(11):2622-34.
6. Dreyling M. Mantle Cell Lymphoma. In: Press OW, Lichtman MA, Leonard JP, editors. *Williams Hematology Malignant Lymphoid Diseases*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
7. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
8. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Seminars in Cancer Biology*. 2011;21(5):293-8.
9. Smedby KE, Sampson JN, Turner JJ, Slager SL, Maynadié M, Roman E, et al. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Mantle Cell Lymphoma: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *JNCI Monographs*. 2014;2014(48):76-86.
10. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJM, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;153:103038.

11. Gao J, Peterson L, Nelson B, Goolsby C, Chen YH. Immunophenotypic variations in mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(5):699-706.
12. Dorfman DM, Pinkus GS. Distinction between small lymphocytic and mantle cell lymphoma by immunoreactivity for CD23. *Mod Pathol.* 1994;7(3):326-31.
13. Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris MA, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer.* 1998;82(3):567-75.
14. DiRaimondo F, Albitar M, Huh Y, O'Brien S, Montillo M, Tedeschi A, et al. The clinical and diagnostic relevance of CD23 expression in the chronic lymphoproliferative disease. *Cancer.* 2002;94(6):1721-30.
15. Sander B, Quintanilla-Martinez L, Ott G, Xerri L, Kuzu I, Chan JK, et al. Mantle cell lymphoma--a spectrum from indolent to aggressive disease. *Virchows Arch.* 2016;468(3):245-57.
16. Yang WI, Zukerberg LR, Motokura T, Arnold A, Harris NL. Cyclin D1 (Bcl-1, PRAD1) protein expression in low-grade B-cell lymphomas and reactive hyperplasia. *Am J Pathol.* 1994;145(1):86-96.
17. Zukerberg LR, Yang WI, Arnold A, Harris NL. Cyclin D1 expression in non-Hodgkin's lymphomas. Detection by immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol.* 1995;103(6):756-60.
18. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, Matsuno Y, Ichinohasama R, Okamoto M, 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.* 2000;95(7):2253-61.
19. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, Chan WC, Connors JM, Campo E, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell.* 2003;3(2):185-97.
20. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(6):710-25.

21. Mozos A, Royo C, Hartmann E, De Jong D, Baró C, Valera A, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica*. 2009;94(11):1555-62.
22. Palomero J, Vegliante MC, Eguileor A, Rodríguez ML, Balsas P, Martínez D, et al. SOX11 defines two different subtypes of mantle cell lymphoma through transcriptional regulation of BCL6. *Leukemia*. 2016;30(7):1596-9.
23. Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, Roué G, Castellano G, Navarro A, et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2175-85.
24. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-10.
25. Hanson CA, Kurtin PJ, Katzmán JA, Hoyer JD, Li CY, Hodnefield JM, et al. Immunophenotypic analysis of peripheral blood and bone marrow in the staging of B-cell malignant lymphoma. *Blood*. 1999;94(11):3889-96.
26. Gill S, Herbert KE, Prince HM, Wolf MM, Wirth A, Ryan G, et al. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *Br J Haematol*. 2009;147(1):83-8.
27. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003;97(3):586-91.
28. Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, 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*. 2013;24(8):2119-23.
29. Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Beà S, et al. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2007;109(12):2473-80.
30. Fernández V, Salameiro O, Espinet B, Solé F, Royo C, Navarro A, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*. 2010;70(4):1408-18.

31. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
32. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. 1990;17(1):43-50.
33. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, Sahin M, Moreau A, Maisonneuve H, 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*. 2010;37(9):1633-42.
34. Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Walewski J, van Hoof A, et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1338-46.
35. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):558-65.
36. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, 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*. 2016;34(12):1386-94.
37. Scheubeck G, Jiang L, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Schmidt C, Unterhalt M, et al. Clinical outcome of Mantle Cell Lymphoma patients with high-risk disease (high-risk MIPI-c or high p53 expression). *Leukemia*. 2023;37(9):1887-94.
38. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br J Haematol*. 2021;195(2):162-73.
39. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma – advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *British Journal of Haematology*. 2021;195(2):162-73.
40. Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209-13.

41. Jain AG, Chang CC, Ahmad S, Mori S. Leukemic Non-nodal Mantle Cell Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(12):85.
42. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, 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*. 2007;99(9):706-14.
43. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(4):Cd003805.
44. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, 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 of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1984-92.
45. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, Pfreundschuh M, Trumper L, Reiser M, 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 lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Cancer*. 2006;107(5):1014-22.
46. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, Ayala E, Burns LJ, Cashen A, 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*. 2014;32(4):273-81.
47. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*. 2014;124(8):1288-95.
48. Dabaja BS, Zelenetz AD, Ng AK, Tsang RW, Qi S, Allen PK, et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol*. 2017;28(9):2185-90.

49. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14(10):1555-61.
50. Engelhard M, M.D M, Amela-Neuschwander S, Brand H, Brandes A, Buecker R, et al. Follicular lymphoma, Immunocytoma, and Mantle Cell lymphoma: Updated results of the randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease 2009. 25- p.
51. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, 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.* 2013;121(1):48-53.
52. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, 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.* 2008;112(7):2687-93.
53. Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, Persky D, Maragulia J, Lin D, 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.* 2010;21(1):133-9.
54. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, Cheson BD, Hurd DD, Bartlett NL, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6101-8.
55. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1250-60.
56. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A, 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.* 2012;156(3):346-53.

57. Armand P, Redd R, Bsai J, Mayuram S, Giardino A, Fisher DC, et al. A phase 2 study of Rituximab-Bendamustine and Rituximab-Cytarabine for transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;173(1):89-95.
58. Krüger WH, Hirt C, Basara N, Sayer HG, Behre G, Fischer T, 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*. 2014;93(9):1587-97.
59. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, 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*. 2016;388(10044):565-75.
60. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 2017;92(8):806-13.
61. Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S, Evangelista A, Mian M, Tavarozzi R, et al. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e34-e44.
62. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, 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*. 2013;381(9873):1203-10.
63. Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Drach J, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1449-58.
64. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, 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.* 2017;4(1):e15-e23.

65. Lin RJ, Ho C, Hilden PD, Barker JN, Giralt SA, Hamlin PA, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. *Br J Haematol.* 2019;184(6):1006-10.

66. Robinson SP, Boumendl A, Finel H, Peggs KS, Chevallier P, Sierra J, et al. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(5):617-24.

67. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(6):507-16.

68. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, Reeder CB, Haioun C, Polikoff J, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2892-7.

69. Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, 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.* 2013;31(29):3688-95.

70. Trněný M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):319-31.

71. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester F, Neelapu SS, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):716-23.

72. Goy A, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, Robertson MJ, Avivi I, et al. Longer-term follow-up and outcome by tumour cell proliferation rate (Ki-67) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with lenalidomide on MCL-001(EMERGE) pivotal trial. *Br J Haematol.* 2015;170(4):496-503.

73. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol*. 2017;179(3):430-8.
74. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(12):1559-63.
75. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, Fowler NH, Seymour JF, Hagemeister FB, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1175-9.
76. Lew TE, Minson A, Dickinson M, Handunnetti SM, Blombery P, Khot A, et al. Treatment approaches for patients with TP53-mutated mantle cell lymphoma. *Lancet Haematol*. 2023;10(2):e142-e54.
77. Wang ML, Lee H, Chuang H, Wagner-Bartak N, Hagemeister F, Westin J, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):48-56.
78. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10121):659-67.
79. Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M, R  ty R, Wader KF, Laurell A, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(3):e109-e16.
80. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):826-33.
81. Jiang H, Lwin T, Zhao X, Ren Y, Li G, Moscinski L, et al. Venetoclax as a single agent and in combination with PI3K-MTOR1/2 kinase inhibitors against ibrutinib sensitive and resistant mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184(2):298-302.

82. Tam CS, Anderson MA, Pott C, Agarwal R, Handunnetti S, Hicks RJ, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1211-23.
83. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol*. 2009;20(3):520-5.
84. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3822-9.
85. Hess G, Wagner K, Keller U, La Rosee P, Atta J, Hübel K, et al. Final Results of a Phase I/II Trial of the Combination Bendamustine and Rituximab With Temsirolimus (BeRT) in Relapsed Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. *Hemasphere*. 2020;4(3):e398.
86. Wang Y, Jain P, Locke FL, Maurer MJ, Frank MJ, Munoz JL, et al. Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2023;41(14):2594-606.
87. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
88. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
89. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.

90. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(6):403-9.
91. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(9):789-96.
92. Vellas B, Fielding RA, Bens C, Bernabei R, Cawthon PM, Cederholm T, et al. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging.* 2018;7(1):2-9.
93. Dodds RM, Roberts HC, Cooper C, Sayer AA. The Epidemiology of Sarcopenia. *J Clin Densitom.* 2015;18(4):461-6.
94. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(1):86-99.
95. Shen Y, Chen J, Chen X, Hou L, Lin X, Yang M. Prevalence and Associated Factors of Sarcopenia in Nursing Home Residents: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(1):5-13.
96. Papadopoulou SK. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients.* 2020;12(5).
97. Lexell J, Henriksson-Larsén K, Winblad B, Sjöström M. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle Nerve.* 1983;6(8):588-95.
98. Dickinson JM, Volpi E, Rasmussen BB. Exercise and nutrition to target protein synthesis impairments in aging skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev.* 2013;41(4):216-23.
99. Marzetti E, Lees HA, Wohlgemuth SE, Leeuwenburgh C. Sarcopenia of aging: underlying cellular mechanisms and protection by calorie restriction. *Biofactors.* 2009;35(1):28-35.
100. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(1):1-7.

101. Reginster JY, Cooper C, Rizzoli R, Kanis JA, Appelboom G, Bautmans I, et al. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(1):47-58.
102. Calvani R, Miccheli A, Landi F, Bossola M, Cesari M, Leeuwenburgh C, et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J Frailty Aging*. 2013;2(1):38-53.
103. Martone AM, Lattanzio F, Abbatecola AM, Carpia DL, Tosato M, Marzetti E, et al. Treating sarcopenia in older and oldest old. *Curr Pharm Des*. 2015;21(13):1715-22.
104. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, von Haehling S, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(4):278-86.
105. Marzetti E, Calvani R, Cesari M, Buford TW, Lorenzi M, Behnke BJ, et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2288-301.
106. Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(4):1717-27.
107. Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, et al. Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. *Sci Rep*. 2013;3:1818.
108. Scicchitano BM, Rizzuto E, Musarò A. Counteracting muscle wasting in aging and neuromuscular diseases: the critical role of IGF-1. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(5):451-7.
109. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas*. 2012;71(2):109-14.
110. Kwon YN, Yoon SS. Sarcopenia: Neurological Point of View. *J Bone Metab*. 2017;24(2):83-9.
111. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clinical Nutrition*. 2007;26(4):389-99.
112. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793-9.

113. Durham WJ, Dillon EL, Sheffield-Moore M. Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):72-7.
114. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-9.
115. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Riviére D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(8):1120-4.
116. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997-1006.
117. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol (1985)*. 2004;97(6):2333-8.
118. Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R, Clatot F, Mareschal S, Picquenot JM, et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(4):817-23.
119. Arai K, Mitsuhashi K, Honjo Y, Kurachi M, Komiya Y, Arao T, et al. [Low psoas muscle index as independent poor prognostic factor for diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients]. *Rinsho Ketsueki*. 2022;63(1):7-13.
120. Albano D, Pasinetti N, Dondi F, Giubbini R, Tucci A, Bertagna F. Prognostic Role of Pre-Treatment Metabolic Parameters and Sarcopenia Derived by 2-[(18)F]-FDG PET/CT in Elderly Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Med*. 2022;11(5).
121. Go SI, Park MJ, Song HN, Kim HG, Kang MH, Lee HR, et al. Prognostic impact of sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):567-76.

122. Iltar U, Sözel H, Sözel YK, Ataş Ü, Yücel OK, Salim O, et al. Prognostic impact of the psoas muscle index, a parameter of sarcopenia, in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-based chemoimmunotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(5):1098-106.
123. Ozeki N, Kawaguchi K, Fukui T, Nakamura S, Hakiri S, Mori S, et al. Psoas muscle mass in patients undergoing lung cancer surgery: a prognostic difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(5):876-84.
124. Ishii N, Iwata Y, Nishikawa H, Enomoto H, Aizawa N, Ishii A, et al. Effect of pretreatment psoas muscle mass on survival for patients with unresectable pancreatic cancer undergoing systemic chemotherapy. *Oncol Lett*. 2017;14(5):6059-65.
125. Wu M, Li Y, Huang H, Xu W, Wang Y, Huang H, et al. Initial Treatment Patterns and Survival Outcomes of Mantle Cell Lymphoma Patients Managed at Chinese Academic Centers in the Rituximab Era: A Real-World Study. *Front Oncol*. 2021;11:770988.