



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

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ BİLİM DALINDA
MANTLE HÜCRELİ LENFOMA TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARA
UYGULANAN KEMOTERAPİ REJİMLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Ali AŞIK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA-2015

İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	v
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	2
1. Lenfomalar.....	2
1.1. Lenfositlerin Gelişim Aşamaları.....	2
1.2. Non-hodgkin lenfomalar.....	6
1.2.1. Sınıflama.....	7
2. Mantle Hücreli Lenfoma.....	10
2.1. Tanımlama.....	10
2.2. İnsidans.....	10
2.3. Risk Faktörleri.....	11
2.4. Patoloji.....	12
2.5. İmmünofenotip.....	13
2.6. Genetik Özellikler.....	13
2.7. Tanı ve Klinik Özellikler.....	15
2.8. Evreleme ve Risk Değerlendirmesi.....	16
2.9. Prognoz ve Prognostik Faktörler.....	17
2.10. Mantle Hücreli Lenfoma Tedavi.....	19
2.10.1. Erken Evre Hastalarda Tedavi	20
2.10.2. İleri Evre Hastalarda Tedavi.....	20
2.10.3. Genç ve Uygun Hastalarda Tedavi.....	20
2.10.4. Yaşlı Hastalarda Tedavi.....	22
2.10.5. Nüks ve Refrakter Hastalarda Tedavi.....	22
Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular.....	28
Birinci Basamakta Kullanılan Tedavi Seçenekleri.....	31
İkinci Basamakta Kullanılan Tedavi Seçenekleri.....	34

Tartışma ve Sonuç.....	37
Kaynaklar.....	42
Teşekkür	48
Özgeçmiş.....	49

ÖZET

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL) agresif seyirli bir B hücre kökenli non-hodgkin lenfoma (NHL) subtipidir. Toplumda görülme sıklığı %5-7 oranındadır. Tüm gelişmelere rağmen birinci basamak tedavide kabul görmüş standart bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Her merkez deneyimi, teknik donanımı ve yatak sayısına göre pratikte tedavi seçimi yapmaktadır. Biz çalışmamızda MHL hastalara başlanan kemoterapi türlerini ve etkinliklerini değerlendirmeyi planladık.

Çalışmamıza Ocak 2000 - Aralık 2014 tarihleri arasında MHL tanısı konmuş olup kemoterapi başlanan hastalar alındı. Toplamda 26 hasta bulundu ve bunlardan bir tanesi dış merkezden otolog kök hücre nakli (OKHN) açısından değerlendirilmek üzere gönderilmiş olup dosya bilgilerine tam ulaşamadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 25 hastanın tanındaki yaşı, evresi, tüm basamaklarda aldıkları kemoterapiler ve tedavi yanıtları, tedaviyle ilişkili komplikasyonlar ve toksisiteler ve OKHN durumları kaydedildi.

Ortalama takip süresi 37 (6-132) ay olan çalışmada medyan yaş ortalaması 54 yıldır. Kadın erkek oranı 1/5'tir. Hastaların %92'si ileri evreydi. Birinci basamakta 23 hastaya ayaktan kemoterapi uygulanmış olup en sık R-CHOP (Rituksimab- Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolon) rejimi kullanılmıştı. Yanıt oranları değerlendirildiğinde 9 (%36) tam yanıt, 9 (%36) kısmi yanıt, 1 (%6) stabil hastalık ve 6 (%24) progresyon saptandı. Progresyonsuz sağkalım (PFS) 17 (2-39) ay olarak bulundu. Medyan genel sağkalıma (OS) ise ulaşamadı. 3. ve 5. yıllara ait OS sırasıyla %52 ve %28 saptandı. Oranların literatür ile benzer olduğu görüldü. İkinci basamakta yanıt değerlendirilen 10 hastanın 3 (%30) tam yanıt, 3 (%30) kısmi yanıt, 1 (%10) stabil hastalık ve 3 (%30) progresyon saptandı. Oranların literatür ile benzer olduğu görüldü. Toplam 7 hastaya OKHN yapılmıştı. OKHN yapılan hastalarda genel sağkalım oranları diğerlerine göre yüksek olarak bulundu.

Bu durum yüksek riskli genç hastalarda ilk remisyondan sonra OKHN ile konsolidasyon yapılmasının önemini göstermiştir.

MHL; kötü prognozlu ve kür şansı olmayan bir hastalıktır. Kemoterapi yanıtımıza bakıldığında literatür ile benzer olarak bulundu. Kemoterapi seçiminde hastanın yaşı ve performans durumu göz önüne alınarak tedavi seçimi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Mantle Hücreli Lenfoma, kemoterapi, kök hücre nakli

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Chemotherapy Regimes Administered to Patients Followed by Uludağ University Faculty of Medicine, Field of Hematology Due to Diagnosis of Mantle Cell Lymphoma

Mantle cell lymphoma (MCL) is an aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) subtype. Its prevalence rate is 5-7% in society. Despite all the developments, a standard treatment method accepted in primary care is not available. Each center performs treatment selection in practice according to experience, technical equipment and number of beds. In our study, we aimed to evaluate the types and efficiencies of chemotherapy applied to the MCL patients.

The patients who were diagnosed with MCL between January 2000 and December 2014 and applied with chemotherapy were included in our study. There were 26 patients in total and one of them was sent from the outside center to be evaluated in terms of autologous stem cell transplant (ASCT) and as the file information of this patient could not be obtained fully, the said patient was excluded from the study. The information such as age, stage, chemotherapies taken in all the stages and treatment responses, complications related to the treatment and toxicities, and ASCT conditions in diagnosis of a total of 25 patients were recorded.

In the study where the average following period was 37 (6-132) months, the median average age was 54. Proportion of female to male patients was 1/5. 92% of the patients were in the advanced stage. In the first stage, 23 patients were applied with ambulatory chemotherapy, R-CHOP (Rituximab plus cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristin and Prednisolon) regimen was used most frequently. When response rates were evaluated, it was detected that 9 (36%) had complete response, 9 (36%) had partial response, 1 (6%) had stable disease and 6 (24%) had progression. PFS

(progression-free survival) was found as 17 (2-39) months. Median OS (overall survival), however, was not found. OS belonging to 3rd and 5th years were detected as 52% and 28%, respectively. It was observed that the rates were similar to the literature. In the 10 patients whose responses were evaluated in the second stage, 3 (30%) had complete response, 3 (30%) had partial response, 1 (10%) had stable disease and 3 (30%) had progression. It was observed that the rates were similar to the literature. A total of 7 patients underwent ASCT. Overall survival rates were found higher in the patients who underwent ASCT than the others. This showed the significance of performing consolidation with ASCT after the first remission in the high risk young patients.

MCL is a disease with poor prognosis which cannot be cured. Looking at the chemotherapy responses, they were similar to the literature. Chemotherapy treatment selection should be made by taking the age and performance condition of the patient into consideration.

Keywords: Mantle Cell Lymphoma, chemotherapy, stem cell transplant

GİRİŞ

Lenfomalar, immun sistemi oluşturan hücrelerin çeşitli diferansiyasyon aşamalarından orijin alan malignitelerdir. Orijinlerini aldıkları diferansiyasyon aşamasına göre farklı morfolojik, immunolojik ve klinik tablo oluştururlar. Lenfomalar, non-hodgkin lenfoma (NHL) ve hodgkin lenfoma (HL) olarak iki ayrı kategoride incelenmektedir. Lenfomalar, vakaların yaklaşık %85'inde olgun B lenfositlerden köken alırken %15 vakada ise T lenfositlerden gelişir. Mantle hücreli lenfoma (MHL), lenfoid foliküllerin mantle zonundaki naif B lenfositlerinden köken alan agresif seyirli bir B hücreli NHL subtipi olarak 1990'lı yıllarda tanımlanmıştır (1). Tüm NHL vakalarının %5-7'sini teşkil etmektedir (2). Non-hodgkin lenfomaların nadir görülen alt tipi olan MHL, ilk basamaktaki tedavisi ile ilgili kabul görmüş standart bir tedavisi bulunmamaktadır (3). MHL ile ilgili Türkiye'de yayınlanmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavi edilen MHL hastalarına uygulanan kemoterapi (KT) rejimleri ve bu KT rejimlerinin etkinliklerini ve yaşam süreleri üzerine etkilerini gözden geçirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

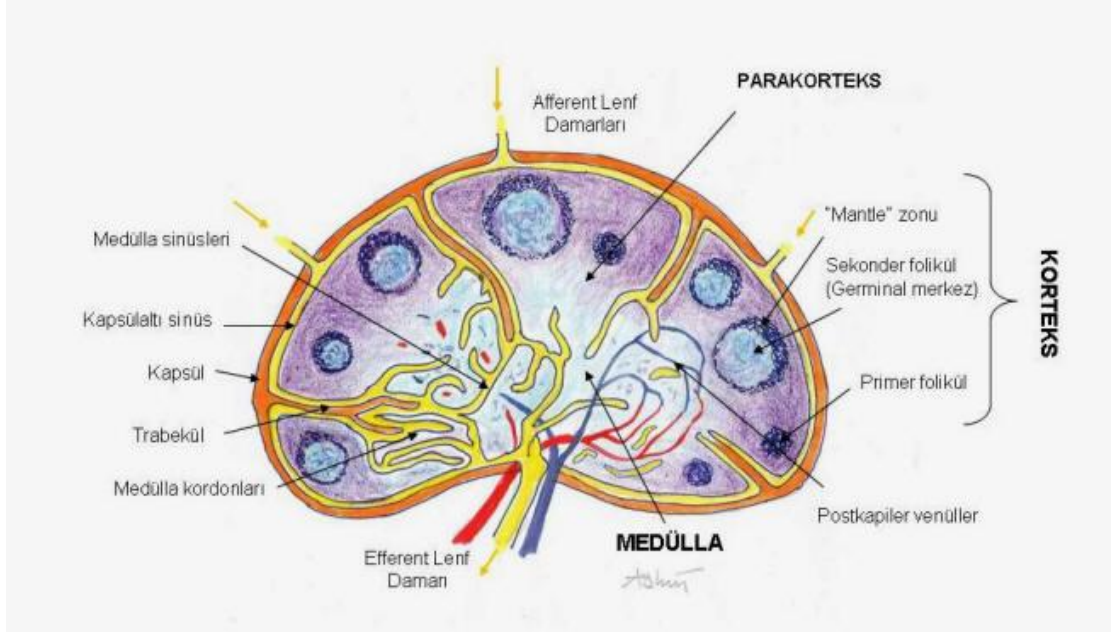
1. Lenfomalar

1.1. Lenfositlerin gelişim aşamaları

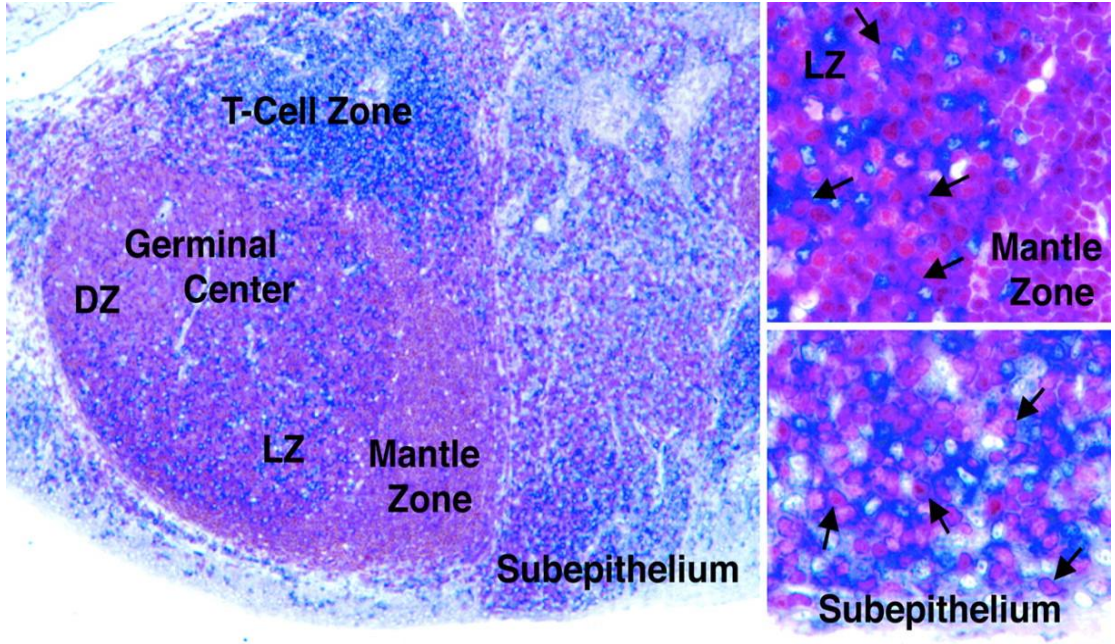
Lenfomalar, non-hodgkin lenfoma (NHL) ve Hodgkin lenfoma olmak üzere iki ayrı kategoride incelenmektedir. NHL ise B hücreli neoplaziler, T ve doğal öldürücü hücreli (NK) neoplaziler olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (4). Tüm lenfomaların yaklaşık %90'ı B hücre kaynaklıdır (5). B hücre ontogenisi, kemik iliğinde bulunan progenitör B hücrelerin yüzey immunglobülini taşıyan naif B hücrelerine farklılaşması ile gelişir. Kemik iliğinde devam eden olgunlaşma sürecinde progenitör B hücrelerde önce VDJ gen yeniden düzenlemesi gerçekleşir. Daha sonraki aşamada sırasıyla sitoplazmik μ ağır zinciri ve yüzey IgM ekspresyonu ile karakterize pre-B ve immatür B hücrelere farklılaşma görülür. Kemik iliğinde antijenik uyarı olmaksızın gerçekleşen bu süreçte söz konusu B hücre öncüllerinin bir grubunda (prekürsör) farklılaşmanın kesintiye uğraması ve klonal proliferasyon meydana gelmesi sonucu oluşan neoplazi, B lenfoblastik lenfoma olarak adlandırılmaktadır. Normal B hücre gelişiminde immatür B hücreler yüzeylerinde IgM ve IgD eksprese eden olgun, naif (antijenle karşılaşmamış) B hücrelere dönüşerek kemik iliğini terk eder. Her B hücresi yüzeylerinde IgM veya IgD'den sadece birisini eksprese ederler. Kan dolaşımına çıkarak lenf nodlarının korteksine ulaşır. Çoğunlukla yüzeylerinde CD5 eksprese etmeleri ile tanınan bu hücreler istirahat halindedir; özellikle primer lenfoid foliküllere ve foliküllerin dış bölgelerine (mantle zone) yerleşirler (şekil 1-2). Primer lenfoid dokularda antijenle karşılaşmamış mantle bölgesindeki bu hücre grubunun malign proliferasyonu mantle hücreli lenfomaya (MHL) neden olur. Lenfoid dokularda bulunan CD5(+), yüzey IgM/ IgD(+) naif B hücrelerin bir sonraki olgunlaşma evresine geçmesi için antijenik uyarı gereklidir. Yüzey IgD ekspresyonlarını kaybeden hücreler primer folliküllerin merkezlerine ulaşarak burada yerleşik foliküler dendritik

hücrelerin (FDH) (antijen sunan hücreler) çevresinde germinal merkezleri oluştururlar ve sentroblast adını alırlar (6).

Sentroblastlar orta boyutlu ve çentikli hücreler olan ve belirsiz nükleol bulunduran hücrelerdir. CD10(+) ve BCL-6(+) bu hücreler, yüzey immünoglobulin ekspresyonlarını kaybederler ve ayrıca BCL-2 ekspresyonundaki azalmaya bağlı olarak apoptoza eğilimli hale gelirler. Sentroblastların yüzeyel immünoglobülinlerde hipermutasyonlar gerçekleşerek her biri yüzeyindeki immünoglobulin ile farklı bir antijeni (epitopu) tanıma kapasitesine sahip olgun B hücrelerin oluşmasını sağlar ve sentrosit adını alırlar. Bu hücreler yüzeylerinde bulunan immünoglobulin aracılığı ile germinal merkezlerdeki foliküler dendritik hücrelerin (FDH) sunduğu antijenlerle etkileşime girerler. Kendine uygun bir antijen bulan ve antijene yüksek afinite ile bağlanabilen sentrositler, yeniden BCL-2 eksprese etmeye başlarlar ve bu yolla apoptozdan korunarak hayatta kalırlar. Antijene düşük afiniteye bağlanan veya yüzey immünoglobulinine uygun bir antijenik yapı ile karşılaşmayan sentrositler ise apoptoz yoluyla ortadan kaldırılır. Bu sayede FDH'nin sunduğu antijenleri tanıyan ve onlara güçlü bağlanabilen B hücreler seçilmiş olur. Germinal merkezlerde daha sonra immünoglobulin sınıf değişimi (class switching) gerçekleşir ve bazı sentrositlerde IgM, IgG veya IgA'ya dönüşür. Antijenik uyarı sonrası germinal merkezlerde gerçekleşen bu süreçte meydana gelen mutasyonlar bu evrede yer alan hücrelerden foliküler lenfoma, Burkitt lenfoma, Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma gibi neoplazilerin ortaya çıkmasına neden olur. B hücrelerin sentrositlerin germinal merkezdeki FDH'lerle etkileşimi sonucu BCL-6 ekspresyonunu kaybetmeleri ve plazma hücresi veya bellek hücrelerine dönüşerek perifoliküler bölgeye (marjinal bölge) yerleşmeleri ile tamamlanır. Marjinal zon lenfoma, MALT lenfomalar, KLL/SLL, lenfoblastik lenfoma, multipl miyelom ve bazı diffüz büyük B hücreli lenfomalar bu bölgeden kaynaklanan neoplazilerdir (6).



Şekil-1: Lenf nodunun yapısı



Şekil-2: Lenf nodunun histolojik yapısı

T hücre ontogenisi de B hücrelere benzer şekilde kemik iliği kaynaklı protimosit veya progenitör T hücre adı verilen öncüllerin olgunlaşmak ve antijen tanıma özelliği kazanmak üzere timus bezinin korteksine yerleşmesiyle başlar. Subkortikal yerleşimli timositler TDT, CD1a, CD3, CD5

ve CD7 yüzey ekspresyonu ile karakterizedir. Kortekste vücudun kendi peptidlerine saldıran T hücreleri ortadan kaldırılması sağlanır. Timus medullasına doğru göç ederken kortikal timositlerde sitoplazmik olarak eksprese edilen CD3 T hücre reseptörü (THR) gen yeniden düzenlenmesinin tamamlanmasıyla birlikte hücre yüzeyine çıkar. Olgunlaşma sürecinde CD4 ve CD8 pozitifliği THR ekspresyonuna eşlik eder. Daha sonra sadece CD4 veya CD8 eksprese eden THR(+) medüller timositler oluşur. T hücre gelişiminin bu evresinde yer alan T hücre prekürsörlerinden kaynaklanan tümörler T lenfoblastik lenfoma/lösemi başlığı altında toplanmaktadır (6). THR yapısında CD3 ile birlikte bulunan zincirlere göre alfa/beta ve gamma/delta olarak adlandırılan iki farklı T hücre grubu mevcuttur. Alfa/ beta T hücreler lenf bezlerinde bulunurken gamma/delta T hücreler daha çok cilt, dalak, mukozalar ve çevresel kanda bulunmaktadır. CD4(+) ve CD8(+) olgun ama naif (antijenle karşılaşmamış) timositler timus medullasından çıkarak çevresel lenfoid dokulara, ön planda lenf bezlerine göç ederler. Burada antijenle karşılaştıktan sonra CD4+ veya CD8+ (sitotoksik) T hücrelerine ya da bellek T hücrelerine dönüşerek işlev görürler. Bu evredeki hücrelerden kaynaklanan tümörlerin yol açtığı maligniteler periferik T hücreli lenfoma/lösemi başlığı altında toplanmıştır (6).

Daha çok doğal bağışıklığın bileşeni olan doğal öldürücü hücreler (NK), NK-benzeri T hücreler ve gamma/delta T hücrelerin ontojenisi diğer B ve T hücreler kadar iyi aydınlatılamamıştır. Bu hücreler herhangi bir antijenik uyarıya gereksinim duymaksızın etkinleşerek immün yanıt oluşturabilirler (7). Özellikle mikroorganizmaların vücuda giriş yaptığı cilt, mukoza, intestinal epitel gibi bölgelerde yerleşmişlerdir. Buralarda ilk savunma elemanı olarak görev yaparlar ve dolayısıyla daha çok ekstranodal tutulum ile kendilerini gösterirler. Gerek klasik tip gerekse lenfosit predominant nodüler Hodgkin lenfomanın germinal merkez B hücrelerinden köken aldığı bilinmektedir (8). T hücre kökenli olabilecek az sayıda bildirilmiş klasik Hodgkin lenfoma olguları mevcuttur. Klasik Hodgkin lenfomanın tipik morfolojik bulgusu olan Reed-Sternberg hücrelerinin promotor DNA metilasyonu ve NOTCH1 artmış

düzenlenmesi sonucu B hücre programlanma özelliğini yitirmiş germinal merkez kökenli B lenfositler olduğu bilinmektedir (9).

1.2. Non-hodgkin Lenfomalar

Lenfoproliferatif hastalıklardan olan Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Hodgkin lenfomadan daha sık görülmektedir (10). Lenfomanın görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır. Yaşla birlikte insidans artmakla beraber her yaşta görülebilmektedir. Histolojik tipler göz önüne alındığında, yaş gruplarına göre erişkinlerde düşük dereceli foliküler lenfomaların, çocuklarda ise yüksek dereceli diffüz lenfomaların daha sık olduğu görülmektedir (11). Organ nakli yapılan hastalarda kullanılan immünsüpresif tedavi de lenfoma riskini belirgin olarak arttırmaktadır (12). AIDS hastalarında normal popülasyona göre lenfoma riski altmış kat artış göstermektedir (13).

Genetik faktörler ve çevresel ajanların da hastalığın etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Epstein-Barr virüsü (EBV), post-transplant lenfoproliferatif hastalıkların çoğunda ve AIDS'li hastalarda görülen lenfomaların büyük bir bölümüyle ilişkilidir (14). Bu viral genom, endemik Burkitt lenfomalı olguların %95'inde ve sporadik Burkitt lenfomalı olguların %40'ında saptanmaktadır (15). İnsan T hücreli lenfotropik virüs tip-1 (HTLV-1), erişkin T hücreli lösemi/lenfoma vakalarının büyük çoğunluğunda saptanmaktadır. İnsan herpes virüs-8 (HHV-8), immün yetmezlikli hastalarda kaposi sarkomu ile ilişkili bulunmuştur. HHV-8, immünsüpresif hastalarda primer efüzyon lenfoması ve multisentrik Castleman hastalığı ile de ilişkilidir. Primer efüzyon lenfomalı hastalar sıklıkla EBV ile de koinfektir (16). Hepatit C virüsü ile lenfoplazmositik lenfoma ve splenik marginal zon lenfoma arasında ilişki bulunmaktadır. Değişik serilerde %8-30 arasında HCV pozitifliği bulunmuştur. Bu virüsle olan kronik antijenik stimülasyon, malign B hücre klonlarının ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (17,18).

Bazı romatizmal hastalıklar ile lenfoma riskinin belirgin olarak arttığı bilinmektedir. Romatoid artritli hastalarda non-hodgkin lenfoma insidansının iki kat arttığı, Sjögren sendromlu hastalarda da marginal zon lenfoma riski yaklaşık 30-40 kat arttığı görülmüştür (19). Ayrıca Helicobacter pylori ile de

mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması arasında ilişki olduğu bilinmektedir (20).

1.2.1. Sınıflama

Yaklaşık olarak yüzyıl önce Reed-Sternberg hücresinin tanımlanması, Hodgkin hastalığının ayrı bir antite olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. Non-Hodgkin Lenfomaları, prognoz veya hücre kökeni açısından farklı türlere ayırabilen, tedaviye yön verebilen değişik patolojik sınıflamalar yapılmıştır. Rappaport tarafından 1966 yılında modifiye edilen sınıflama çok rağbet görmüş ve son yıllara kadar en çok kullanılan sınıflama olmuştur. İlk sınıflama olan Rappaport'ta lenfomalar hücrelerin morfolojik yapıları ve infiltrasyon paternlerine göre ayrılmıştır. Takip eden Kiel sınıflamasında lenfomalar ilk defa B ve T hücreli olmak üzere 2 grupta incelenmiştir (21). Bu sınıflama nodal lenfomalar için yeterli olmasına rağmen ektranodal lenfomalar için yeterli olmamıştır. Uluslararası bir çalışma grubu tarafından 1982 yılında bütün sınıflamalar gözden geçirilerek klinik, prognoz ve uygulanacak tedavi planı açısından en uygun sınıflamanın nasıl olacağı araştırılmış ve sonuçta Working Formulation (Uluslararası sınıflandırma) adı verilen yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur. Klinik uygulamaya yönelik bu sınıflamada lenfomalar, klinik seyir ve prognostik özelliklerine göre düşük dereceli (low grade), orta dereceli (intermediate grade) ve yüksek dereceli (high grade) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Morfolojik, immünolojik, genetik ve klinik bilgileri içeren bir sınıflama sistemi 1994 yılında Revize edilmiş Avrupa-Amerikan Lenfoma Sınıflaması (REAL) geliştirilmiştir. Bu sınıflamayı takiben 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması olarak değiştirilerek kabul edilmiştir (22). WHO tarafından ise 2008 yılında yeniden revize edilmiş olup günümüzde hala bu sınıflama kullanılmaktadır. WHO sınıflaması, lenfomaları B hücreli, T/NK hücreli ve Hodgkin lenfoma olmak üzere üç sınıfa ayırmaktadır. Bu sınıflama ayrıca B hücre ve T/NK hücre orijinine göre primitif prekürsör ve matür (olgun) periferik hücre kaynaklı olmak üzere iki alt gruba ayırmaktadır (23).

Tablo-1: Non-Hodgkin lenfomada Working Formulation (1982) sınıflaması (24)

Düşük Dereceli (Low Grade)

Küçük lenfositik, plazmasitoid diferansiyasyonlu veya diferansiyasyonsuz
Foliküler, küçük çentikli
Foliküler, mikst küçük çentikli ve büyük hücreli

Orta dereceli (Intermediate Grade)

Foliküler, büyük hücreli
Diffüz, küçük çentikli
Diffüz, mikst, küçük ve büyük hücreli
Diffüz büyük hücreli

Büyük dereceli (High Grade)

Büyük hücreli, immunoblastik
Lenfoblastik (kıvrımlı veya kıvrımsız)
Küçük çentiksiz hücreli

Diğerleri

Saçlı hücreli, kutanöz T- hücreli, histiositik , plazmositik neoplazi vb.

Tablo- 2:Non-Hodgkin Lenfomada Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması (25)

B HÜCRELİ LENFOMALAR

Prekürsör B hücreli lenfoma

Prekürsör B lenfoblastik lenfoma/lösemi

Matür B hücreli lenfomalar

Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lösemi
Lenfoplazmositik lenfoma
Splenic marginal zon lenfoma
Mukoza ilişkili lenfoid dokunun (MALT) ektranodal marginal zon B hücreli lenfoması
Nodal marginal B hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Mediastinal büyük B hücreli lenfoma
Primer efüzyon lenfoması
Burkitt lenfoma/lösemi

T/NK HÜCRELİ LENFOMALAR

Prekürsör B hücreli lenfomalar

Prekürsör T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
Blastik NK hücreli lenfoma

Matür T/NK hücreli lenfoma

Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
Ektranodal NK/T hücreli lenfoma/nazal tip
Enteropatik tip T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Subkutanöz pannikülit ilişkili T hücreli lenfoma
Mikozis fungoides
Sezary sendromu
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Periferik T hücreli lenfoma (sınıflanamayan)
Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma
Anaplastik büyük hücreli lenfoma

2. Mantle Hücreli Lenfoma

2.1. Tanımlama

Mantle hücreli lenfoma, monomorfik küçük-orta boy lenfoid hücrelerden oluşan ve CCND1 translokasyonu olan özel bir B hücreli lenfoma tipi olarak kabul edilmektedir. Mantle bölgesinin iç tarafındaki pre-germinal naif B hücrelerinden geliştiği bilinmektedir. Az bir kısmı marjinal zon ve hafıza (memory) B hücrelerinden köken alır (23). Bazı çalışmalarda Mantle hücreli lenfoma'da vakaların yaklaşık %20-30 kadarında germinal merkez immunglobülin ağır zincir değişken bölge (IgVH) genlerinde somatik hipermutasyonlar saptanmıştır (26).

2.2. İnsidans

Mantle hücreli lenfoma, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre tüm NHL vakalarının yaklaşık %5-7'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha sık görülmektedir. Yıllık insidansı ise 4-8/1,000,000'dir (27). İnsidans, yaş ile orantılı olarak artmaktadır ve özellikle yaşlılar arasında daha yüksektir. Ortalama görülme yaşı 65-68 olup tanı anında olguların büyük kısmı ileri evredir (28). Ülkemizde kesin insidansı bilinmemekle birlikte benzer olduğu tahmin edilmektedir.

Tablo-3: Non-hodgkin Lenfoma Sıklıkları	
Tanı	Sıklık (%)
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	31
Foliküler Lenfoma	22
Küçük Lenfositik Lenfoma	6
Mantle Hücreli Lenfoma	6
Periferel T Hücreli Lenfoma	6
Marjinal Zone Lenfoma	5
Mediastenal Büyük B Hücreli Lenfoma	2
Anaplastik T Hücreli Lenfoma	2
Lenfoblastik Lenfoma	2
Burkitt benzeri Lenfoma	2
Marjinal B hücreli Lenfoma	1
Lenfoplazmositik Lenfoma	1
Burkitt lenfoma	<1

2.3. Risk Faktörleri

Mantle hücreli lenfoma gelişiminde rol oynayan kanıtlanmış kesin bir risk faktörü şimdiye kadar belirlenememiştir. NHL gelişiminde rol oynayan virüslerin, MHL gelişimindeki rolünü destekleyen kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Bazı insektisitler, solventler, pestisitler, saç boyaları gibi kimyasal maddeler MHL gelişiminde rol oynayan ajanlar olarak suçlanmaktadır (29).

Otoimmün hastalıklar, sigara kullanımı, alkol alımı, ultraviyole ışına maruziyet, yüksek vücut kitle indeksi ile MHL gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Birinci derece akrabalarında MHL olanlarda iki kat artmış bir risk gösterilmiştir. Bu risk kadınlara göre erkeklerde daha yüksektir ve akrabalarında böyle lenfoma olan vakalar daha genç yaşta görülme eğilimindedir (30).

2.4. Patoloji

MHL'da tutulmuş olan lenf nodunun mikroskopik olarak tümör infiltrasyon paterni üç şekilde tanımlanmıştır. Bunlar; diffüz patern, mantle zon infiltratif patern, nodüler paterndir. Sıklıklarına bakıldığında; diffüz patern %60, mantle zon infiltratif patern %27, nodüler patern ise %13 sıklığında görülmektedir. İnfiltrasyonu oluşturan neoplastik hücreler normal lenfositlerden biraz daha büyük boyutlu, düzensiz çentikli ve sentrosite benzer yuvarlak nükleusa ve belirgin olmayan bir nükleolusa sahip hücrelerdir. Mantle zon paternde genelde atrofik bir germinal merkezi çevreleyen tümöral nodüllerin varlığı görülür. Nodüler paternde ise tümüyle neoplastik mantle zon hücrelerinin oluşturduğu, germinal merkezleri bulunmayan nodüller mevcuttur. Diffüz paternde ise aynı özellikteki hücrelerin nodüler yapı oluşturmadan diffüz dağılımı görülür. Neoplastik bu lenfosit hücre topluluğuna genelde dağınık halde epitelooid histiyositler ve non-neoplastik plazma hücreleri de eşlik etmektedir (31).

Fenotipik özelliklerine göre değerlendirildiğinde ise MHL dört çeşit hücresel alt tipi mevcuttur. Bunlar; klasik, küçük hücreli, blastoid ve pleomorfik alt tiplerdir.

Klasik tip; çentikli nükleusu, belirgin olmayan nükleolusu, dar sitoplazması ve dağınık kromatin ağı olan monomorfik görünümlü orta büyüklükte lenfositlerden oluşmaktadır.

Küçük hücreli alt tip; çentikli nükleus ve belirgin olmayan nükleolusu olan küçük lenfositlerden oluşmaktadır.

Blastoid tip; lenfoblast benzeri yüksek mitotik aktiviteye sahip dağınık kromatin ve büyük nükleuslu hücrelerden oluşur. En kötü prognoza sahip hücresel alt tiptir.

Pleomorfik tip ise; büyük çentikli nükleuslu heterojen hücre topluluğundan oluşmaktadır (31).

MHL, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilmekle birlikte en sık mide tutulumu görülmektedir. İnce ve kalın barsakta çok sayıda polip şeklinde de karşımıza çıkabilmekte olup 'multiple intestinal lenfomatöz polipozis' olarak adlandırılmaktadır (32).

2.5. İmmünofenotip

Tümör hücreleri tipik olarak CD5, CD43 gibi T hücre antijenlerini ve CD19, CD20, CD22, CD79a, CD79b ve FMC-7 gibi B hücre antijenlerini sıklıkla ekspere ederken; CD3, CD23, CD11c, CD10 ve BCL6 antijenlerini eksprese etmezler. Yüzeyel Ig M ve D eksprese ederler. T hücre antijeni olan CD5 sıklıkla tüm MHL'da pozitifdir. Fakat CD5 negatif bazı vakalarda mevcuttur. Bu CD5 negatif vakalarda dahil olmak üzere tüm MHL'da karakteristik olarak siklin-D1 (BCL-1) pozitifdir. CD5 negatif olguların daha iyi prognozlu olduğu bildirilmiştir (33) (Tablo 4).

Nadir bir MHL özel alt tipi olan siklin-D1 negatif olgular da mevcuttur. Bu olgular MHL vakalarının yaklaşık %5'den azını oluşturmaktadır. MHL'lı vakaların çoğunda SOX11 ekspresyonu gösterilmiş olup siklin-D1 negatif olguların değerlendirilmesinde önemli bir marker haline gelmiştir (34).

Hastalık	CD5	CD10	CD20	CD23	CD43	Siklin D1	Yüzey Ig
MHL	++	-	+++	-	+	++	IgM ve IgD (++)
SLL/KLL	++	-	+	+	+	-	IgM ve IgD (+)
FHL	-	++	++	+/-	-	-	IgM veya IgG (+++)
MALToma	-	-	++	-	+/-	-	IgM (+)

FHL:Foliküler hücreli lenfoma, MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku, MHL: Mantle hücreli lenfoma, SLL/KLL: Küçük lenfositik lenfoma/Kronik lenfositik lösemi, Ig: İmmunoglobülin

2.6. Genetik Özellikler

MHL'nın önemli bir özelliği patofizyolojisinde önemli çok sayıda genetik anomaliler içermesidir. Bunların en önemlisi t(11;14)(q13;q32) translokasyonudur. Bu translokasyon 14. kromozomun Ig ağır zincir gen bölgesi ile 11. kromozomun siklin-D1 (CCND1, BCL-1) genleri arasında olur. Bu t(11;14) translokasyonu aşırı siklin-D1 ekspresyonuna yol açarak hücre siklusunun kontrolünün bozulmasına neden olur (Tablo 5).

Siklin-D1 ekspresyonu MHL gelişimi için tek başına yeterli değildir. DNA hasarına yanıtta bozulma, fosfotidil-inozitol 3-kinaz (PI3K) ve nükleer faktör kB (NF-kB) gibi anahtar antiapoptotik yollarda aktivasyon,

transkripsiyon faktörü SOX11'in over-ekspresyonu gibi pek çok patofizyolojik mekanizma da hastalık gelişiminde rol oynamaktadır (35). MHL'lı vakaların yaklaşık %10-15'inde NF-kB yolağın regülatör genlerinde somatik mutasyonlar saptanmıştır (36).

Bazı MHL vakalarında siklin-D1 negatif olarak saptanabilmektedir. Bu vakalarda siklin-D2 ve siklin-D3 ekspresyonları azalmıştır ve ayrıca SOX11 ekspresyonu saptanmaktadır. Siklin-D1 normalde lenfositlerden ekspresyonlanmamaktadır. Normal hücre siklusunda G1-S-G2-M fazları bulunmaktadır. G1-S fazları geçişinde retinoblastom (RB1) süpresör geni rol oynamaktadır. Siklin-D1 over-ekspresyonu G1-S fazları arasında geçişinde rol oynayan RB1 geninin süpresör etkisini ortadan kaldırarak hücrenin kontrolsüz bölünmesine neden olarak MHL patogeneğinde direk etki göstermektedir. MHL hücresel alt tipi olan blastoid varyantta bunlara ek olarak p53, p16 ve p18 genlerinde nokta mutasyonlar ve delesyonlar gibi genetik anomaliler saptanmıştır (37).

Tablo-5: B- hücreli Neoplaziler ve Kromozomal Translokasyonların Önemi			
Hastalık	Translokasyon	Protoonkogen	Mekanizma
Mantle Hücreli lenfoma	t(11;14)	BCL-1(11q13)	Hücre siklusunu düzenleyen siklin D1 geni
Lenfoplazmositik lenfoma	t(9;14)	PAX-5(9q13)	B hücre proliferasyonunu kontrol eden transkripsiyon faktörü
Foliküler hücreli lenfoma	t(14;18)	BCL-2(18q21)	Apopitozis inhibisyonu
Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma	t(3;14)	BCL-6(3q27)	Germinal merkez oluşumunu kontrol eden gen
Burkitt lenfoma	t(8;14)	c-myc(8q24)	Proliferasyon ve apopitozisi düzenleyen transkripsiyon faktörü
MALT lenfoma	t(11;18)	API2,MLT	Apopitozis inhibisyonu

2.7. Tanı ve Klinik Özellikler

MHL tüm NHL vakalarının %5-7'sini oluşturmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmektedir. Ortalama tanı konulma yaşı 65-68'dir (38). Bu nadir görülen NHL alt tipinde kötü klinik seyir nedeniyle ortalama genel sağkalım (OS) sadece 4-5 yıl kadardır (39). Tanıda vakaların %80'ininde Karnofsky performans status %70'den fazladır. Hastaların %70'i tanı anında ileri evre (Evre III-IV) hastalığa sahiptir. MHL'da ektranodal tutulum çok sıktır. En sık klinik prezentasyon lenfadenopati şeklinde olmaktadır. Vakaların %75'inde lenf nodu, %40-60'ında splenomegali, %30'unda hepatomegali, %60'ında kemik iliği tutulumu mevcuttur. B semptomları hastaların %40-50'sinde görülmektedir (40). Ekstranodal bölgelerden en sık gastrointestinal sistem (GIS) tutulumu görülmektedir (41). GIS'de en sık görüldüğü yer midedir. Nadiren barsaklarda multiple intestinal polipozis şeklinde olabilmekte ve bu hastalarda kilo kaybı, diyare, karın ağrısı, rektal kanama gibi klinik bulgular görülebilmektedir. GIS tutulumu sık olmakla birlikte klinik olarak herhangi bir bulgu vermeyebilir. GIS tutulumu olan hastaların yaklaşık %30'u GIS yakınmaları ile başvurmaktadır. Bu olgular yapılan endoskopik incelemeler sırasında tespit edilmektedir. GIS tutulumu olan vakaların büyük çoğunluğu ileri evre hastalığa sahip olduğu için endoskopik değerlendirme hastaların çok az bir kısmında tedavi değişikliğine neden olmaktadır (42).

MHL'da daha az sıklıkla da deri, akciğer, meme, tükürük bezi, orbita ve yumuşak doku tutulumu da görülmektedir.

MHL'da lösemik yayılım birkaç vakada tanımlanmıştır. Bu vakalarda lenfadenopati olmaksızın izole splenomegali ve periferik kan sayımı anormallikleri ile karşımıza çıkmaktadır (43).

MHL'da Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu %4-20 arasında rapor edilmiştir ve daha çok blastoid histolojik alt tipe sahip olan hastalarda görülmektedir. SSS tutulumu hastalığın daha çok geç döneminde görülmektedir. Yüksek proliferasyon indeksi ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi yüksek olan hastalarda görülme olasılığı daha yüksektir (44).

2.8. Evreleme ve risk değerlendirmesi

MHL'da Hodgkin lenfoma (HL) için de kullanılan 1971 yılında kabul edilen Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır. Ayrıca tüm NHL'lar için de aynı evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemi daha sonra 1974 yılında Costwold modifikasyonları ile kullanılmaya başlandı. Orijinal Ann-Arbor evreleme sisteminde, evreleme temelde laparotomi ve lenfanjiogram yöntemleri kullanılarak yapılıyordu. Costwold modifikasyonlarına 1988 yılına gelindiğinde bulky hastalığın varlığı ve evreleme amaçlı görüntüleme yöntemleri kullanılmaya başlandı. Günümüzde ise pozitron emisyon tomografisi (PET)'nin evrelemedeki rolü ve ektranodal tutulumların daha iyi tanımlanmasının gerekliliği açıklığa kavuşmuştur (45).

Ann-Arbor evreleme sisteminde hastalığın diyafragma altında ve üstünde olması, etkilenen bölgelerin sayısı temel belirleyicidir. MHL için dört evre tanımlanmıştır:

Evre I: Tek lenf nodu bölgesinin tutulması (I), yada tek ektranodal alan tutulum olması (IE)

Evre II: Diyafragmanın tek tarafında iki yada daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması (II), yada diyafragmanın tek tarafında lokalize bir ektranodal alan tutulum olması (IIE)

Evre III: Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgelerinin tutulması (III), yada lokalize ektranodal tutulum olması (IIIE), yada dalak tutulumu varlığında (IIIS), yada her ikisi eşlik ediyorsa (IIIES)

Evre IV: Lenf nodu tutulumu olsun yada olmasın bir yada daha fazla ektranodal organın diffüz tutulumu (IV), yada sadece kemik iliği veya karaciğer tutulumu olması (IV).

Hastalar ayrıca sistemik semptomların varlığına (B) ve yokluğuna (A) göre de iki alt gruba ayrılmaktadır. B semptomları; son altı ayda bazal vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasının kaybedilmesi, açıklanamayan ve yineleyen 38,3°C ve üzerindeki ateş yüksekliği ve gece terlemesinin varlığıdır. Kaşıntı sıklıkla eşlik eden bir semptom olsa da, sistemik semptomlar içine dahil edilmemektedir. Bulky hastalık ise; en büyük çapı 10cm ve üzerinde olan kitle yada ön-arka akciğer grafisinde torakal 5-6

intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastenal kitle olarak tanımlanmaktadır ve X ile ifade edilmektedir (46).

İyi bir evreleme için tedavi öncesinde ayrıntılı öykü ve eksiksiz fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal testler, periferik yayma, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ve görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır (46). Ayrıca immünokemoterapi alacak olan hastaların Hepatit B reaktivasyonu riski nedeniyle viral markırların bakılması ve pozitif saptanan hastalarda viral yükün değerlendirilmesi gerekmektedir (47). Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik riski olanlarda kan β -HCG düzeyine bakılmalıdır.

Kardiyotoksisite açısından tedavi öncesinde kardiyak işlevler değerlendirilmelidir. Boyun bölgesine radyoterapi planlanan hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi unutulmamalıdır (46). GIS tutulumu düşünülen hastalarda gastroskopi ve kolonoskopi yapılmalı ve gerek görülürse biyopsiler alınmalıdır (42). Ayrıca blastoid tip MHL'lı hastalarda nörolojik semptomlar mevcutsa SSS tutulumu açısından değerlendirilmek amaçlı lomber ponksiyon ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri yapılmalıdır (44).

2.9. Prognoz ve Prognostik Faktörler

MHL genelde hızlı progrese olan, standart kemoterapi rejimleriyle kısa remisyon sürelerine sahip medyan genel sağkalımı (OS) 4-5 yıl olan agresif seyirli kötü prognozlu bir hastalıktır (48). Hastalık seyrini öngörebilecek pek çok prognostik faktör ve bu faktörlerden ortaya çıkmış skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerindeki asıl amaç hangi hastalarda hastalık seyrinin daha agresif olacağını belirlemektir.

MHL'lı hastalara birkaç prognostik indeks uygulanmıştır. Bunlar; Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI), Mantle Hücreli Lenfoma Prognostik İndeks (MIPI)'dir. Bu skorlama indekslerin hepsinde ortak parametreler; yaş, LDH düzeyi ve evredir. IPI, ilk defa Diffüz büyük B hücreli lenfoma hastaları için kullanılmıştır. Bu skorlama indeksi sonrasında MHL'lı hastalar için de kullanılmıştır fakat düşük riskli hastaların ayırımında çok başarılı olamamıştır

(49). Daha sonrasında Avrupa Mantle Hücreli Lenfoma grubu tarafından MHL hastalarında ilk prognostik skorlama sistemi MIPI oluşturulmuştur. MIPI, 1996-2004 yılları arasında MHL tanısı ile takipli 455 hastanın data verileri kullanılarak oluşturulmuş bir skorlama sistemidir (50). Bu skorlama sisteminde yer alan bağımsız parametreler; yaş, ECOG performans skoru, kan LDH düzeyi, tanı anındaki beyaz küre sayısıdır. Bu bağımsız değişkenlerin logaritmik ölçümlerine dayanılarak MIPI skoru hesaplanmaktadır (Tablo 6).

Tablo-6: MIPI Skoru Hesaplaması

$$(0.0335^{\text{yaş}}) \times \text{yaş} \\ +0.6978(\text{ECOG performans skoru} > 1 \text{ ise}) \\ +1.367 \times \log_{10}(\text{LDH}/\text{normalin üst limiti LDH}) \\ +0.9393 \times \log_{10}(\text{WBC } 10^6)$$

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group , LDH: Laktat Dehidrogenaz, WBC: Beyaz kan hücresi

ECOG performans skoru klinik bulgulara dayalı bir skorlamadır. 0-4 arası puanlama yapılmaktadır (Tablo 7).

Tablo-7: ECOG Performans Skoru

- 0- Asemptomatik. Tam aktif tüm aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yürütüyor
- 1- Semptomatik, ama tamamen ayakta, günlük tüm aktivitelerini yürütüyor
- 2- Semptomatik, gününün %50'den azını yatakta geçiriyor
- 3- Semptomatik, gününün %50'den fazlasını yatakta geçiriyor
- 4- Yatağa bağımlı

Bu parametreler kullanılarak üç ayrı prognostik grup belirlenmiştir: Düşük, orta ve yüksek risk grupları. MIPI skoru arttıkça kötü prognoz lehine değerlendirilmelidir. MIPI düşük risk grubundaki hastalarda 5 yıllık sağkalım %60 olarak tahmin edilmektedir. Orta risk grubundaki hastalarda OS 58 ay ve 5 yıllık sağkalım %35, yüksek risk grubundaki hastalarda ise OS 37 ay ve 5 yıllık sağkalım %20 olarak tahmin edilmektedir (50).

Sürekli değişkenlerin logaritmik ölçümlerine dayanan orijinal MIPI skorunda yer alan değişkenler kategorize edilerek basitleştirilmiş MIPI skora sistemi elde edilmiştir (Tablo 8) (51).

Tablo-8: Basitleştirilmiş MIPI skoru

Puan	Yaş	ECOG PS	LDH/ULN LDH	WBC
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	-	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.00-1.49	10.000-14.999
3	>70	-	>1.50	>15.000

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group , LDH: Laktat Dehidrogenaz, ULN LDH: Normalin üst sınırı Laktat Dehidrogenaz, WBC: Beyaz kan hücresi

Dört ayrı değişkenlere 0-3 arasında puan verilerek yapılan skorlamada maksimum puan 11'dir. Skor puanlarına göre üç ayrı grup belirlenmiş olup 0-3 puan düşük risk, 4-5 puan orta risk ve 6-11 puan yüksek risk şeklinde tanımlanmıştır (51).

Blastoid ve pleomorfik varyantlar kötü sağkalım ile ilişkili olsa da Ki-67 proliferasyon indeksi MHL'da sağkalımı tahmin etmede en iyi parametredir. Ki-67, hücre proliferasyon regülasyonunda rol oynayan nükleer bir proteindir. Ki-67 proliferasyon indeksi, histopatolojik incelemelerde Ki-67 pozitif lenfoma hücrelerinin oransal olarak tanımlanmasıdır. Çeşitli tümörlerde çalışılmış ve prognozla ilişkisi araştırılmıştır ve MHL'da prognostik öneme sahiptir. Proliferasyon indeksinin %10'un altında olması düşük proliferasyon indeksini, %10-40 orta proliferasyon indeksi, %40'ın üzerinde olması ise yüksek proliferasyon indeksini tanımlamaktadır. Ki-67 proliferasyon indeksi artışı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Ki-67 proliferasyon indeksinin %10'un altında olması klinik olarak gidişin yavaş olacağını düşündürmektedir (52).

2.10. Mantle Hücreli Lenfoma Tedavi

MHL klinik olarak agresif seyreden bir hastalıktır. Tanı anında hastaların %70'i ileri evre hastalığa sahiptir. Ancak hastaların bazıları daha yavaş seyirli olan indolent seyir göstermektedir. Bu vakalar yaygın olarak

sadece kemik iliği tutulumu ve splenomegali ile giden non-nodal lösemik prezentasyonla karakterizedir (53). Ayrıca düşük Ki-67'li (<10) vakalar indolent seyirli gidiş eğilimindedirler. İndolent seyirli vakaların büyük bir çoğunluğunda SOX11 negatiftir. Ancak rolü tartışmalıdır ve ek p53 gen mutasyonları hastalığın agresif seyirli olmasına neden olmaktadır (54). Mantle hücreli lenfomada kabul görmüş standart bir tedavi şekli olmamakla birlikte tedavide hastalığın evresi, hastanın yaşı ve performans durumu önemli parametrelerdir. Tedavi şekli bunlara göre şekillenmektedir.

2.10.1. Erken Evre (I-II) Hastalarda Tedavi

Non-bulky sınırlı hastalığı olan erken evre (I-II) hastaların küçük bir bölümünde tutulan bölgelere radyoterapi uygulaması (30-36 Gy) uzun dönem remisyon elde etmek için yeterli olabileceği önerilmiştir (55). Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda bir yıl içinde nüks görülmektedir. Bu durumda radyoterapi uygulamasını takiben kısaltılmış konvansiyonel kemoterapi indüksiyonu bu hastalar için en uygun yöntem olmaktadır. Erken evre hastalarda büyük tümör yükü yada kötü prognostik özellikler mevcutsa bu hastalar ileri evre hastalık gibi kabul edilmeli ve sistemik tedavi verilmelidir (56).

2.10.2. İleri Evre (III-IV) Hastalarda Tedavi

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

2.10.3. Genç ve uygun hastalarda tedavi

MHL tanısı alan bir hasta için ilk tedavi kararını yaş ve daha da önemlisi hastanın uygunluğu ve performansı belirler. Altmış beş yaş altı ve fit hastalar için tercih edilen tedavi intensif doz sitarabin bazlı rejimleri içermelidir ve otolog kök hücre nakli (OKHN) ile konsolidasyon yapılmalıdır. Standart kabul edilen hiçbir tedavi yaklaşımı olmamasına rağmen iki genel yaklaşım vardır. Bunlardan birincisi yüksek doz metotreksat/sitarabin içeren R-HyperCVAD/MA (Hiperfraksiyone Siklofosamid, Vincristin, Doxorubisin, Dexametazon/Metotreksat, Sitarabin) rejimidir (57). Rituksimab eklenerek 6-8

siklus verilen bu yüksek doz metotreksat/sitarabin içeren rejimlerin tam yanıt (CR) oranları %87, 7 yıllık hastaliksız sağkalım (PFS) oranları %52, genel sağkalım oranları (OS) ise %68'dir. Bu rejimlerde %87 oranında grade 4 hematolojik toksisite meydana gelmektedir ve bu nedenle rejimlerin yönetimi ve modifikasyonu çok güçtür (48).

Bir diğer yaklaşım ise R-CHOP tedavisidir. R-CHOP tedavisi ile ORR %85, CR oranları %35 olarak rapor edilmiştir. Tahmini 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları %75 ve %60 olarak tahmin edilmektedir(58). Avrupa MHL (EMCL) çalışma grubunun yaptığı randomize kontrollü çalışmada ise hastalara 4-6 kür CHOP (Siklofosfamid, Doxorubisin, Prednisolon) benzeri kemoterapi rejimi uygulanmıştır. Rituksimab eklenerek verilen R-CHOP sonrası birinci tam remisyon sonrası hastalara OKHN veya interferon idamesi yapılmıştır. PFS, OKHN yapılan grupta uzun bulursa da OS oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca R-HyperCVAD/MA rejimi alan hastalar ile karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu görülmüştür (59,60). Bu rejimler ilişkili en yaygın görülen toksisite grade 3-4 hematolojik toksisitedir ve %60 oranında granülositopeni görülmektedir. Ayrıca alopesi, bulantı, kusma ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlarda sık olarak görülmektedir.

Genç hastalarda kullanılan başka bir yaklaşım da ardışık tedavidir. Üç siklus R-CHOP sonrasında 3 siklus R-DHAP (Sisplatin, sitarabin, dexametazon) takiben OKHN yapılmaktadır. Bu tedaviyle 5 yıllık OS %75 olarak bulunmuştur (61).

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 OKHN yapılmaktadır. Bu tedavi ile PFS %76, 5 yıllık OS %64 olarak bulunmuştur (62).

NORDIC rejimi ise intensif doz R-maxiCHOP ile yüksek doz sitarabin alterne edilerek kullanılan rejimdir. CALGB rejimi ile karşılaştırıldığında ise PFS ve OS oranları benzer olarak bulunmuştur (63).

2.10.4. Yaşlı Hastalarda Tedavi

MHL ileri yaş hastalığı olup hastaların yarısı 65 yaşın üzerindedir. Genç hastalarda uygulanan yoğun sitarabin rejimli kemoterapi rejimleri ve OKHN bu grupta uygulanmamaktadır. En sık kullanılan rejimler fludarabin bazlı rejimler, CHOP ve R-CVP (siklofosamid, vinkristin, prednisolon)'dir. Pürin analog bazlı rejimler olan R-FC (fludarabin, siklofosamid) ve RFM (fludarabin, mitoxantron), uzun miyelosüpresyon ve yüksek toksisiteye sahiptir(64). CVP ve CHOP rejimlerini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada CR ve OS oranları benzer olarak bulunmuştur. Yan etki profiline bakıldığında GIS toksisitesi ve periferik nöropati sık görülen toksisitelerdir. Grade 3-4 hematolojik toksisite yaklaşık olarak %25 oranında görülmektedir (64).

R-Bendamustin rejimi yaşlı hastalarda tercih edilen diğer bir rejimdir. R-CHOP ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda yanıt oranları benzer saptanmıştır. R- Bendamustin kolunda daha az toksisite görülmüştür (65).

Monoklonal antikör monoterapisi ılımlı yanıt oranları nedeni ile tedavide tek başına önerilmemektedir (66).

Performansı düşük yoğun kemoterapi alamayacak olan hastalarda rituksimab-klorambusil (R-Chl) ilk basamak tedavide kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda R-Chl rejiminin genel yanıt oranları %95 (%90 CR, %5 PR), 3 yıllık PFS %89 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar özellikle düşük performanslı yaşlı hastalarda ve indolent seyir gösterenlerde ilk basamak tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir (67).

2.10.5. Nüks ve Refrakter Hastalarda Tedavi

Nüks MHL hastaların tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur. Tedaviye yanıt oranı daha düşük ve yanıt süresi de daha kısadır. Standart bir yaklaşım olmadığından dolayı tedaviye bireysel yaklaşılmalıdır. Burada hastanın yaşı, ilk tedavi seçeneği ve kemik iliği rezervi gibi parametreler dikkate alınmalıdır. Genç ve performansı iyi, OKHN sonrası nüks olan hastalarda allogenic kök hücre nakli (AKHN) ön planda düşünülmesi gereken bir seçenektir. Bu amaçla iyi bir tedavi yanıtı ile AKHN'ne ilerlemek uygun olacaktır. Kurtarma tedavisi seçiminde daha öncesinde kullanılan rejimlerin

etkinliği dikkate alınmalıdır. Asemptomatik relaps indolen seyirli MHL olgularında izle/bekle yöntemi ile aylarca tedavi ihtiyacı olmadan takip edilmesi mümkün olabilir (68).

Erken nüks (<12 ay) eden olgularda çapraz direnç olmayan bendamustin veya yüksek doz sitarabin içeren rejimler tercih edilebilir. Monoklonal antikor içeren rejim kullanılan hastalarda remisyon süresi >12 ay ise nüks durumunda tedavisine rituksimab eklenebilir. BR rejimi alan nüks/refrakter olgularda CR %60, PFS 30 ay olarak bulunmuştur (68). RB (rituksimab 375 mg/m² 1. gün, bendamustin 90 mg/m² 1. ve 2. günler 28 günde bir 6 siklus) ile standart R-CHOP rejimlerini karşılaştıran faz 3 randomize kontrollü bir çalışmada PFS oranları sırasıyla 69,5 ay ve 3,2 ay saptanmış olup OS açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (69). Toksikite açısından değerlendirildiğinde ise grade 3-4 hematolojik toksisite %29, parestezi %7, mukozit %6 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında tedaviyle ilişkili sekonder malignensi oranları benzer olarak bulunmuştur (69).

Ubiquitin proteazom sistemi (UPS) hasarlı/yanlış katlanmış proteinleri yıkan ve kritik hücre fonksiyonları kontrol eden regülatör proteinlerin homeostazında merkezi rol oynayan bir sistemdir. Bu sistem içindeki anormallikler tümörögenesis ve tümöral dönüşüm ile ilişkilendirilmiştir. Böylece anti-tümöral tedavi geliştirilmesi için ilgi çekici bir hedef olmuştur. Proteazom inhibitörü sınıfının ilk üyesi olan bortezomib, NFkB intibitörü olan bir ajandır. Plazma Hücreli Miyeloma ve Mantle Hücreli Lenfoma tedavisinde UPS'de terapötik hedef olarak onaylanmıştır (70). Nüks/refrakter MHL'lı olgularda genel yanıt oranları (ORR) %46, CR oranları %20 olarak bulunmuştur (71).

MHL'nın patogenezinde sorumlu yollardan birisi de mTOR'dur. mTOR hücre büyümesinde, hayatta kalmasında ve angiogeninin kontrolünde merkezi bir role sahip olan PI3K/AKT sinyal yolağında rol oynayan bir protein kinazdır. NHL'da PI3K/AKT yolağının merkezi rolü dikkate alındığında mTOR inhibitörleri tedavide umut verici hedef olarak görülmektedir (72). Nüks/refrakter MHL'da birkaç mTOR inhibitörleri

değerlendirilmiş olup en yaygın olarak çalışılanlar temsirolimus ve everolimustur. Nüks/refrakter MHL'larda faz 2 çalışmada haftalık olarak 250 mg intravenöz olarak kullanılmış olup ORR %34, PFS ise 6,5 ay olarak bulunmuştur (73). Temsirolimusun birincil toksisitesi miyelosüpresyondur. Gözlenen toksisite nedeniyle sık sık doz azaltımı ihtiyacı nedeniyle haftalık 25mg temsirolimusun kullanıldığı faz 2 çalışmada ORR %41, ortalama PFS 6 ay olarak bulunmuştur. Düşük doz tedavinin benzer aktiviteye sahip olduğu ve daha az myelosüpresyon ve daha iyi tolere edildiği görülmüştür (74).

Lenalidomid, miyelodisplastik sendrom ve nüks multipl miyelom tedavisi için FDA tarafından onay almış yeni bir immunomodülatör ajandır. Bu immunomodülatör ajan, tümör hücresi mikroçevresinde T hücre ko-stimülasyonu, anti-inflamatuar ve anti-angiogenik etkilerle anti-tümöral etki göstermektedir (75). İmmunomodülatör etkili bu ajan MHL'da etkinliği gösterilmiştir. Tek başına kullanıldığında genel yanıt oranı %28 ve %8 CR oranına sahiptir (76). Nüks/refrakter olgularda rituksimab ile kombine edildiğinde genel yanıt oranı %58, %33 CR oranları bulunmuştur (77).

MHL nüks/refrakter olgularda etkinliği gösterilmiş yeni ajanlar bruton kinaz (BTK) inhibitörü ibrutinib ve PI3K inhibitörü olan idelalisib'tir.

İbrutinib, B hücre reseptör sinyal yolağı içinde rol alan önemli bir kinaz olan bruton tirozin kinaz (BTK)'in güçlü bir kovalent inhibitörüdür (78). İbrutinib, nüks/refrakter MHL hastalarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. MHL'da genel yanıt oranları (ORR) %69, CR %16 oranlarına sahiptir (79).

Fosfatidilinositol 3-kinazlar (PI3K); çoğalma, yapışma, hayatta kalma dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel işlemleri düzenleyen lipit kinazlardır. Düzeni bozulmuş PI3K sinyal yolu humoral tümörlerinin üçte birinde ortaya çıkmaktadır. Anormal PI3K sinyal aktivitesi geleneksel tedavilere duyarlılık ve direnç kazandırır. PI3K, yeni anti-tümöral molekülleri için çekici bir moleküler hedef olarak görülmektedir. Son birkaç yıl içinde, güçlü ve seçici, küçük moleküllü PI3K inhibitörlerinin bir kaç sınıfı geliştirilmiştir. Bunlar arasında, idelalisib MHL'da kullanılan PI3K inhibitörüdür. İlerlemiş indolent non-Hodgkin lenfoma ve mantle hücreli lenfoma hastalarında faz 3 çalışma

aşamasındadır (80). İdelalisib tedavisi alan hastalarda genel yanıt oranları %48-55 civarında bulunmuştur (81).

Radyoterapi, bulky hastalığı olanlarda semptomatik yerleşimlerin ışınlanması şeklinde veya radyoimmünoterapi şeklinde seçilmiş hastalarda iyi bir tedavi seçimi olabilmektedir. İşaretlenmemiş monoklonal antikorların (rituksimab) NHL'daki başarısı nedeniyle monoklonal antikorlara radyoizotop eklenerek bağlanması ile tümör dokusunun daha etkin ortadan kaldırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla lenfoma tedavisinde radyoaktif işaretli iki ajan onay almıştır. Bunlardan biri Yttrium-90 ile işaretli Y90-Ibritumomab, diğeri ise Iodine-131 ile işaretli I131-Tositumomab'tır (82).

Tek ajan radyoaktif işaretli monoklonal ajanlar ile relaps /refrakter MHL da yanıt oranları %30-40 civarındadır. İmmunokemoterapi sonrası konsolidasyon amaçlı kullanıldığı gibi OKHN'de yüksek doz kemoterapi rejimine ilave edilerek kullanılmış ve yanıt oranları yüksek bulunmuştur (83).

Bu tedavi formu ile ilgili bir problem, hastalarda kemik iliği infiltrasyonunun %25'ten daha az ve trombosit sayısının normal olması gerekliliğidir. Bu durumun nüks MHL'da sağlanması ise zordur.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2000-Aralık 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında MHL tanısı ile takip edilen ve kemoterapi başlanmış olan hastalar dahil edildi. Hastaların bilgilerine hastane elektronik dosya sistemi kayıtları taranarak ulaşıldı. Kayıtlardan toplamda 26 hasta bulundu. Bunlardan 1 hasta dış merkezde takipli olup merkezimize sadece OKHN için yönlendirilmiş olup dosya kayıtlarına tam olarak ulaşılamadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplamda 25 hasta verisi tanı, patoloji sonuçları, tanı anındaki yaşları, hastalık evresi, laboratuvar verileri, uygulanan kemoterapi rejimleri ve klinik seyirleri retrospektif olarak değerlendirildi. Uzun zamandır poliklinik kontrollerine gelmeyen ve son durumları hakkında dosya sisteminde bilgi bulunmayan hastaların son durumlarıyla ilgili bilgilerine sistemde kayıtlı olan telefon numaraları aranarak ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı, tanı tarihi, başvuru sırasındaki şikayetleri, patoloji sonuçları, tanı anındaki yaşları, evreleri, histolojik alt tipleri, B semptomu varlığı, nodal ve ektranodal tutulum mevcudiyeti, kemik iliği tutulumu ve gastrointestinal tutulum olup olmadığı kaydedildi. Evreleme için Ann-Arbor evreleme sistemi kullanıldı. Her hasta için IPI ve basitleştirilmiş MIPI skoru hesaplandı. Basitleştirilmiş MIPI skoru için 11 üzerinden puanlama yapılarak 0-3 puan düşük risk, 4-5 puan orta risk ve 6-11 puan yüksek risk olarak değerlendirildi. Hastaların ECOG performans durumu belirlendi. Kitle boyutu 10 cm ve daha büyük olanlar bulky hastalık olarak tanımlandı. Tüm basamaklarda aldıkları tedaviler, bu tedavilere yanıtları, remisyon süreleri ve nüks süreleri ve kök hücre nakli olup olmadığı ve tedaviyle ilişkili toksisiteler kaydedildi.

Hastaların patoloji sonuçlarından Ki-67 proliferasyon indeksleri kaydedildi. Ki-67 proliferasyon indeksi yüzde (%) olarak değerlendirildiğinde <%10 değerler düşük, %10-40 arası değerler orta, %40-100 arası değerler ise yüksek proliferasyon indeksi olarak değerlendirildi. Ayrıca her hasta için

patoloji sonuçlarından immunohistokimyasal boyalara ait veriler değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada yer alan kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilks testi ile incelendi. Bu değişkenler için tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilirken, bu değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yaşam analizi ile ilgili verilerin medyan yaşam süresi Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sonuçlar $p < 0.05$ anlamlı olacak şekilde yorumlandı. Çalışmada yer alan istatistiksel değerlendirmeler için IBM SPSS Statistics 21 paket programı kullanıldı.

Çalışma protokolü 31.03.2015 tarih ve 2015-8/7 nolu karar sayısı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında MHL tanısı ile takip ve tedavi edilmiş toplamda 26 hasta bulundu. Bu hastalardan bir tanesi dış merkezde takipli olup merkezimize sadece OKHN için yönlendirilmiş olup dosya kayıtlarına tam olarak ulaşamadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Toplamda çalışmaya 25 hasta dahil edildi.

Yirmi iki (%88) hastanın tanısı bizim merkezimizde konmuş, 3 (%12) hastanın tanısı ise dış merkezde konmuş olup takip ve tedavisi için bizim merkezimizi tercih etmişti.

Çalışmaya alınan hastaların 21'i (%84) erkek, 4'ü (%16) ise kadındı. Tanı anındaki medyan yaş erkeklerde 54 (43-80), kadınlarda da 54 (52-80) benzer olarak bulundu. Erkekler ve kadınlar birlikte değerlendirildiğinde medyan yaş 54 (43-80) bulundu. Yaş bakımından cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,592$). Tanı anında 11 (%44) hasta lenfadenomegali nedeniyle başvururken 14 (%56) hasta çeşitli nedenlerle (karın ağrısı, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, yumuşak doku şişliği, rektal kanama, ateş yüksekliği gibi) başvurmuştu. Onüç (%52) hastada B semptomlarından biri pozitif iken, 12 (%48) hastada B semptomu yoktu. Tanı anında hastaların 2'si (%8) evre I-II iken 23'ü (%92) evre III-IV olarak tespit edildi. ECOG performans skoru 12 (%48) hastada 0, 8 (%32) hastada 1, 3 (%12) hastada 2 idi. İki (%8) hastada ise ECOG performans skoru bilinmiyordu. Hastaların MIPI skorlarına bakıldığında 2 (%8) hastada düşük riskli, 11 (%44) hastada orta riskli, 9 (%36) hastada ise yüksek riskli bulundu. Üç (%12) hastada ise veriler yetersiz olduğu için hesaplanamadı. IPI skoruna bakıldığında ise 3 (%12) hastada düşük riskli, 7 (%28) hastada düşük-orta riskli, 6 (%24) hastada orta-yüksek riskli, 6 (%24) hastada yüksek riskli olarak hesaplandı. Üç (%12) hastada ise hesaplanamadı. Hastaların 18 (%72)'inde ektranodal tutulum mevcut iken 7 (%28) hastada ektranodal tutulum yoktu. Altı (%24) hastada dalak tutulumu mevcut iken 19 (%76) hastada dalak tutulumu yoktu. Gastrointestinal sistem tutulumu 5 (%20) hastada tespit

edilmişti. Bunlardan bir hastada makattan kanama nedeniyle yapılan kolonoskopide histopatolojik olarak MHL tespit edilmişti. Diğer dört hastada ise gastrointestinal sistem yakınmaları nedeniyle yapılan endoskopik incelemelerde tutulum saptanmışti. Kemik iliği tutulumu 12 (%48) hastada gösterilmişken 6 (%24) hastada tutulum saptanmamışti. Yedi (%28) hastaya ise kemik iliği biyopsisi yapılmamışti.

Hastaların medyan takip süresi 37 (6-132) ay olarak hesaplandı. Analiz yapıldığı sürede hastaların 15 (%60)'i ölmüş, 10 (%40) hasta ise hayatta idi. Hayatta olan hastalardan 7'si hala tam remisyonda iken, 3 hasta ise nüks olmuştu. Toplam 7 hastaya OKHN yapılmışti. Tam remisyonda olan hastaların 3'ü OKHN yapılan hastalar idi. OKHN yapılan hastalardan 3'ünde nüks gelişmiş, 1 hasta ise takiplerde ölmüşti.

Histopatolojik özelliklere bakıldığında ise hücresel alt tip olarak klasik form 5 (%20) hastada, blastoid form 6 (%24) hastada, lenfomatöz polipozis 1 (%4) hastada rapor edilmişti. Onüç (%52) hastada ise hücresel alt tip ile ilgili bilgi yoktu. Ki-67 proliferasyon indeksi 2 (%8) hastada düşük (%0-10), 10 (%40) hastada orta (%10-40), 7 (%28) hastada ise yüksek (%40-100) olarak rapor edilmişti. Altı (%24) hastada ise Ki-67 indeksi ile ilgili bilgi yoktu. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan 7 hasta ile Ki-67 proliferasyon indeksi düşük ve orta olan 12 hasta karşılaştırıldığında medyan genel sağkalım (OS) açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,773$).

İmmunhistokimyasal boyalara ait verilere bakıldığında CD5, 22 (%88) hastada bakılmış ve tümünde pozitif olarak bulundu. CD20, 22 (%88) hastada bakılmış ve tümünde pozitif olarak bulundu. CD23, 19 (%76) hastada bakılmış 18 hastada negatif olarak tespit edildi, 1 hastada ise pozitif olarak bulundu. Siklin D1 21 (%84) hastada bakılmış olup 18 (%85,7) hastada pozitif olarak bulundu, 3 (%14,3) hastada ise negatif olarak bulundu.

Tablo-9: Mantle hücreli lenfoma tanılı olguların klinik ve patolojik özellikleri	Hasta sayısı n:25 (%100)
Cinsiyet -Kadın -Erkek	4 (%16) 21 (%84)
Medyan yaş (yıl)	54 (43-80)
B semptomu -Var -Yok	13 (%52) 12 (%48)
Evre -Evre I-II -Evre III-IV	2 (%8) 23 (%92)
Ekstranodal tutulum -Var -Yok	12 (%48) 13 (%52)
Gastrointestinal tutulum -Var -Yok	5 (%20) 20 (%80)
Dalak tutulumu -Var -Yok	6 (%24) 19 (%76)
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru 0-1 >2 Bilinmeyen	14 (%56) 8 (%32) 3 (%12)
MIPI (Mantle Uluslararası Prognostik İndeks) skoru -Düşük (0-3) -Orta (4-5) -Yüksek (6-11) -Bilinmeyen	1 (%4) 12 (%48) 9 (%36) 3 (%12)
IPI (Uluslararası Prognostik İndeks) skoru -Düşük (0-1) -Düşük-Orta (2) -Orta-Yüksek (3) -Yüksek (4-5) -Bilinmeyen	3 (%12) 7 (%28) 6 (%24) 6 (%24) 3 (%12)
Kemik iliği tutulumu -Var -Yok -Yapılmamış -Bilinmeyen	12 (%48) 6 (%24) 4 (%16) 3 (%12)
Ki-67 indeksi -Düşük (<10) -Orta (10-40) -Yüksek (>40) -Bilinmeyen	3 (%12) 9 (%36) 7 (%28) 6 (%24)
Hücresel alt tip -Klasik tip -Blastoid tip -Diğerleri -Bilinmeyen	5 (%20) 6 (%24) 1 (%4) 13 (%52)

Birinci basamakta kullanılan tedavi seçenekleri

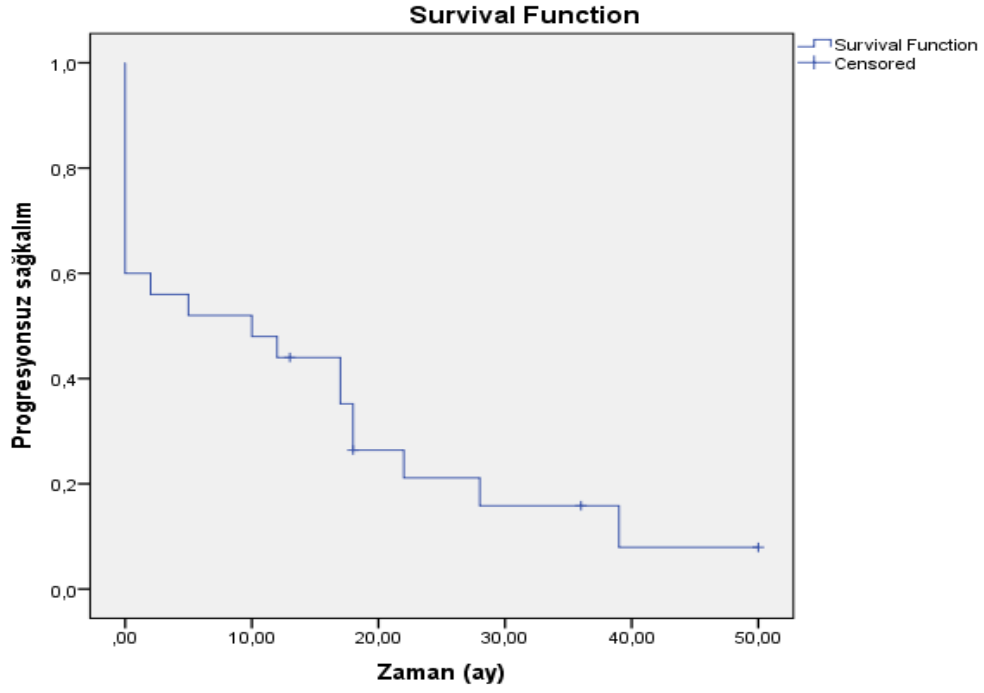
Hastalara birinci basamakta toplamda 4 farklı kemoterapi rejimi kullanılmıştı. Bunlar sırayla şu şekildedir:

- a) CHOP: Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolon
- b) R-CHOP: Rituksimab- Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolon
- c) CVP: Siklofosfamid, Vinkristin, Prednisolon
- d) R-HyperCVAD/MA: Rituksimab- Hiperfraksiyone Siklofosfamid, Vinkristin, Doxorubisin, Dexametazon/Metotreksat, Sitarabin (ARA-C)

Birinci basamakta toplam 25 hastaya kemoterapi verilmişti. Hastalara verilen medyan kür sayısı 6 (2-8) olarak tespit edildi. Kullanılan kemoterapi rejimlerine bakıldığında 18 hastada R-CHOP, 3 hastada CHOP, 2 hastada R-HyperCVAD, 2 hastada ise CVP rejimi kullanılmıştı. Yirmibeş hastanın değerlendirmesinde 9 (%36) hastada tam yanıt, 9 (%36) hastada kısmi yanıt, 1 (%4) hastada stabil hastalık, 6 (%24) hastada ise progresyon saptanmıştı. Kemoterapi rejimleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise R-CHOP rejimi alan toplam 18 hastadan 7 (%38,8) hastada tam yanıt, 5 (%27,8) hastada kısmi yanıt, 1 (%5,6) hastada stabil hastalık, 5 (%27,8) hastada ise progresyon saptanmıştı.

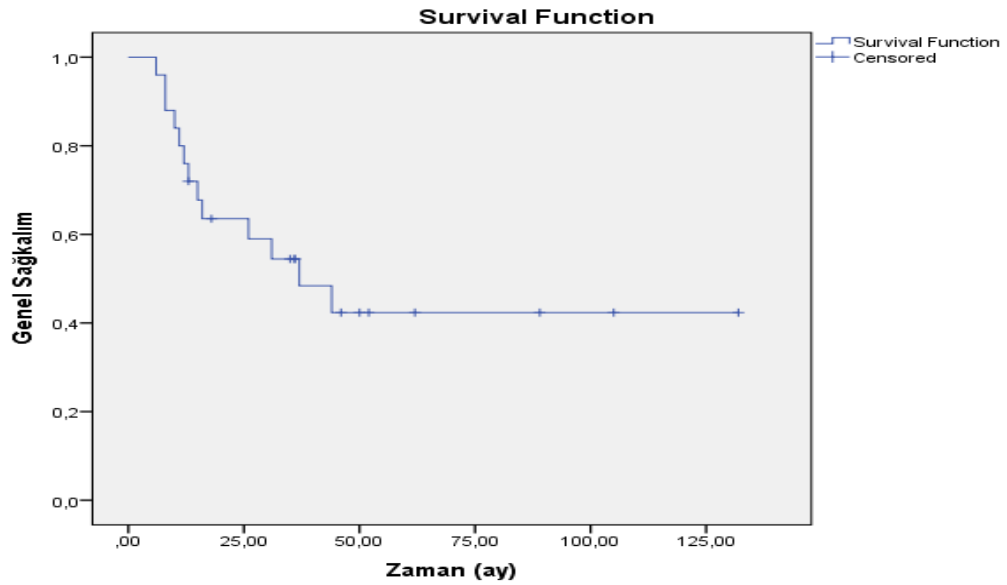
CHOP rejimi alan 3 hastadan 1 hastada tam yanıt, 1 hastada kısmi yanıt, 1 hastada ise progresyon saptandı. R-HyperCVAD rejimi alan 2 hastadan 1 hastada tam yanıt, 1 hastada ise kısmi yanıt tespit edildi. CVP rejimi alan 2 hastanın ikisinde de kısmi yanıt saptandı.

Yapılan sağkalım analizlerinde tüm hastalar dikkate alındığında medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 17 (2-39) ay olarak bulundu. Medyan PFS'ye ait grafikler şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil-3: Medyan progressyonsuz sağkalıma ait grafi

Medyan genel sağkalıma (OS) ise henüz ulaşılamadı. Hastaların 3. ve 5. yıllara ait genel sağkalım oranları ise sırasıyla %52 ve %28 olarak tespit edildi. Medyan OS'ye ait grafikler şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil-4: Medyan sağkalıma ait grafi

Analiz sırasında toplam 25 hastadan 6 hastada progresyon saptanması üzerine ikinci seçim kemoterapi rejimlerine geçilmişti. Dört hasta ise birinci basamak kemoterapi sonrası takiplerinde çeşitli nedenlerden dolayı eksitus olmuştu. Dört hastanın ise analiz sırasında birinci basamak tedavi sonrası hala remisyonda olduğu görüldü. Onbir hastada ise takiplerinde nüks gelişmişti.

Birinci basamakta kullanılan kemoterapi rejimlerinin sağkalım oranlarını karşılaştırmak hasta sayısının yeterli olmaması ve kemoterapi rejimlerinin çeşitliliği nedeniyle mümkün olmamıştır.

Birinci basamakta kullanılan kemoterapi rejimlerinin toksisitesine bakıldığında R-CHOP alan 18 hastadan 5 tanesinde grade 3-4 hematolojik toksisite, 4 tanesinde pnömoni gelişmişti. Bu hastalardan bir tanesi ise pnömosepsis nedeniyle eksitus olmuştu. CHOP alan 3 hastadan 1 tanesinde grade 3-4 hematolojik toksisite gelişmişti. R-HyperCVAD alan 2 hastadan 1 tanesinde grade 3-4 hematolojik toksisite ve invazif pulmoner aspergillozis (IPA) ile komplike olmuşken 1 tanesinde ise takiplerinde pnömosepsis gelişmişti. Hastaların birinci basamakta aldıkları kemoterapi rejimlerinin dağılımı ve gelişen toksisiteler Tablo-10'de özetlenmiştir.

Tablo-10: Birinci basamak kemoterapi rejimleri ve toksisiteleri

Birinci basamak tedaviler	Hasta sayısı	Hematolojik toksisite	Non-hematolojik toksisite
R-CHOP	18 (%72)	5 hastada G3-4 hematolojik toksisite	3 hastada pnömoni 1 hastada pnömosepsis
CHOP	3 (%12)	1 hastada G3-4 hematolojik toksisite	Yok
R-HyperCVAD/MA	2 (%8)	1 hastada G3-4 hematolojik toksisite	1 hastada IPA ile komplike, 1 hastada pnömoni
CVP	2 (%8)	Yok	Yok

R-CHOP: Rituksimab- Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolon. R-HyperCVAD/MA: Rituksimab- Hiperfraksiyone Siklofosfamid, Vinkristin, Doxorubisin, Dexametazon/Metotreksat, Sitarabin. CVP: Siklofosfamid, Vinkristin, Prednisolon

İkinci basamakta kullanılan tedavi seçenekleri

Hastalara ikinci basamakta toplamda yedi farklı kemoterapi rejimi kullanılmıştı. Bunlar sırayla şu şekildedir:

- a) DHAP: Deksametazon, Sitarabin (ARA-C), Cisplatin
- b) HyperCVAD/MA: Hiperfraksiyone Siklofosamid, Vinkristin, Doxorubisin, Dexametazon/ Metotreksat, Sitarabin (ARA-C)
- c) Fludarabin ve Siklofosamid
- d) BFC: Bortezomib, Fludarabin, Siklofosamid
- e) R-BD: Rituximab- Bortezomib, Deksametazon
- f) Siklofosamid, Prednisolon
- g) R-VD: Rituksimab- Vinkristin, Deksametazon

İkinci basamakta toplam 14 hastaya kemoterapi verilmişti. Geriye kalan 11 hastadan 5 hasta tam remisyonda (CR), 6 hasta ise eksitus olmuştu. Ondört hastanın ikinci basamak kemoterapi rejimlerinin dağılımı ise şu şekildeydi:

Beş hastaya DHAP (3 hastaya Rituksimab ile kombine edilerek verilmişti), 2 hastaya HyperCVAD, 1 hastaya fludarabin ve siklofosamid, 1 hastaya BFC, 2 hastaya R-BD, 2 hastaya siklofosamid ve prednisolon ve 1 hastaya ise R-VD rejimi verilmişti. İkinci basamakta kemoterapi alan 14 hastadan siklofosamid ve prednisolon alan 1 hasta kemoterapi altında febril nötropeni sonrası gelişen sepsis nedeniyle eksitus olmuştu. Siklofosamid ve prednisolon alan diğer 1 hasta yine tedavi yanıtı değerlendirilemeden eksitus olmuştu. R-DHAP kemoterapi rejimi alan 1 hasta ise 2. kür kemoterapi için yatırıldığı dönemde takiplerinde nötropeni sonrası gelişen sepsis sonrası eksitus olmuştu. R-HyperCVAD alan 1 hasta ise 2. kür için yattığı dönemde septik şok nedeniyle eksitus olmuştu.

İkinci basamakta kemoterapi yanıtı değerlendirilen 10 hastanın analiz tarihinde sadece 2 hasta hala remisyonda iken 8 hastada nüks gelişmişti. Hastaların ikinci basamak kemoterapi yanıtlarına bakıldığında ise 3 (%30) hastada tam yanıt (CR), 3 (%30) hastada kısmi yanıt (PR), 1 (%10) hastada stabil hastalık ve 3 hastada ise progresyon görüldü. İkinci basamak kemoterapi ile medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 6 ay olarak

değerlendirildi. İkinci basamakta kullanılan kemoterapi rejimlerinin çeşitliliği ve hasta sayısının az olması nedeniyle rejimler arasında karşılaştırma yapılamadı. İkinci basamakta kullanılan kemoterapi rejimlerinin dağılımı ve tedaviyle ilişkili toksisiteler Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo-11: İkinci basamak kemoterapi rejimleri ve toksisiteleri

İkinci basamak tedaviler	Hasta sayısı (n:14)	Hematolojik toksisite	Non-hematolojik toksisite
DHAP	5	1 hastada G4 nötropeni	Sepsis
HyperCVAD	2	1 hastada G4 nötropeni	Septik şok eksitus
Fludarabin ve Siklofosfamid	1	Yok	Yok
B-FC	1	Yok	Yok
R-BD	2	Yok	Yok
Siklofosfamid, prednisolon	2	1 hastada G3-4 nötropeni	Pnömoni
R-VD	1	Yok	Yok

DHAP:Deksametazon, Sitarabin (ARA-C), Cisplatin. HyperCVAD:Hiperfraksiyone Siklofosfamid, Vinkristin, Doxorubisin, Deksametazon. B-FC:Bortezomib, Fludarabin, Siklofosfamid. R-BD:Rituximab- Bortezomib, Deksametazon. R-VD:Rituximab- Vinkristin, Deksametazon

Otolog kök hücre nakli (OKHN) toplam 7 hastaya yapılmıştı. OKHN yapılan hastaların medyan yaşı 50 iken OKHN yapılmayan hastalarda ise medyan yaş 62 saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,047$). OKHN yapılan toplam 7 hastadan 4 hastaya ikinci basamak kemoterapi sonrası tam remisyonda iken konsolidasyon amaçlı OKHN yapılmıştı. Üç hastaya ise üçüncü basamak kemoterapi sonrası kurtarma (salvage) amaçlı OKHN yapılmıştı. OKHN yapılan 7 hastadan 1 tanesi nakil sonrası 1. ayında febril nötropeni sonrası gelişen septik şok nedeniyle eksitus olmuştu. Toplamda 3 hastada OKHN sonrası nüks gelişmişti. Nüks gelişen hastalarda sırasıyla nakil sonrası 6. ay, 12. ay ve 72. aylarda nüks saptanmıştı. Üç hastada ise analiz sırasında nüks saptanmamıştı. OKHN sonrası nüks saptanan 3 hasta değerlendirildiğinde medyan nüks süresi 12

(6-72) ay olarak saptandı. Medyan sağkalım (OS) açısından değerlendirildiğinde OKHN yapılan hastalarda, OKHN yapılmayan hastalara oranla anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p<0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

MHL, lenfoid foliküllerin mantle zonundaki naif B lenfositlerinden köken alan agresif seyirli bir B hücreli NHL subtipidir. NHL'ların yaklaşık olarak %5-7'sini oluşturmaktadır (1-2). Tanımlanması 1990'lı yıllarda yapılmış olup yüksek gradeli lenfomalara ait en kötü özellikleri içinde barındırmakta ve aradan yaklaşık olarak 30 yıl geçmesine rağmen kesin kabul görmüş ve kür sağlayıcı herhangi bir tedavisi bulunmamaktadır. İndolen seyirli vakalar dışında tüm vakaların hepsi agresif seyretmekte ve sistemik tedavi gerektirmektedir (3).

Hastalık genelde ileri yaşlarda görülmekte olup insidans yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla 2-3 kat daha sık görülmektedir (27). Bizim çalışmamızda ise erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 5 kat daha sık görülmüştür. Bu oranın diğer çalışmalara göre daha yüksek olması hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Hastalığın ortalama görülme yaşı 68'dir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1992-2004 yılları arasında kapsayan insidans çalışmasında erkekler için ortalama yaş 67, kadınlar için ortalama yaş 70 bulunmuştur (84). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 54, erkeklerde ve kadınlarda ortalama yaş 54 olarak bulunmuştur. Yine literatüre göre kıyaslandığında yaş ortalamalarının biraz daha düşük olması hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Vakaların çoğunun klinik prezentasyonu lenfadenopati olup tanı anında %70'ten fazlası ileri evrededir. Ekstranodal tutulum çok sık görülmektedir (40). Mevcut çalışmamızda 25 hastanın 23'ünde (%92) evre III-IV hastalık tespit edilmiş ve 11 (%44) hasta lenfadenopati ile başvurmuştu. Mevcut veriler literatür ile uyumlu olarak görülmüştür. Ekstranodal tutulum açısından değerlendirildiğinde 18 (%72) hastada ekstranodal tutulum mevcuttu. En fazla tutulan ekstranodal organ ise gastrointestinal sistemdi ve bulgular literatür ile uyumluydu. Kemik iliği tutulumu açısından bakıldığında %48 olarak bulunmuş olup bildirilen oranlara benzer rakamlar tespit edilmişti (85).

MHL'da Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu %4-20 arasında rapor edilmiştir ve daha çok blastoid histolojik alt tipe sahip olan hastalarda görülmektedir. SSS tutulumu hastalığın daha çok geç döneminde görülmektedir (44). Bizim çalışmamızda ise hiçbir hastada SSS tutulumu görülmemiştir.

B semptomu hastaların %40-50'sinde görülmektedir (40). B semptomu açısından değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda 13 (%52) hastada tanı anında B semptomu mevcut olup literatür ile benzer özellik göstermektedir.

Splenomegali açısından değerlendirildiğinde 6 (%24) hastada splenomegali tespit edilmiş olup literatür ile karşılaştırıldığında (%40-60) düşük saptanmıştır (40).

IPI skorunun MHL'da prognozu belirlemedeki etkinliği tam olmasa da MIPI skoru prognozu belirlemede daha etkin olduğu gösterilmiştir (49). Mevcut çalışmadaki hastalar MIPI skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak kategorize edilmişti. Düşük riskli gruptaki hasta sayısı 2 olması nedeniyle düşük ve orta riskli grup birleştirilerek yüksek riskli grup ile karşılaştırıldığında ortalama genel sağkalım (OS) açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Hasta sayısının azlığı nedeniyle farkın ortaya çıkmadığı düşünülmüştür.

Histopatolojik özellikler açısından değerlendirildiğinde blastoid formun daha agresif seyirli ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bilinmektedir (31). Klasik form daha sık görülmektedir. Blastoid varyantın görülme sıklığı %10-20 civarında değişen oranlarda olduğu rapor edilmiştir (86). Bizim çalışmamızda 6 (%24) hastada blastoid form, 5 (%20) hastada klasik form, 1 (%4) hastada ise lenfomatöz polipozis rapor edilmişti. Onüç hastada ise hücresel alt tip ile ilgili bilgi yoktu. Bu nedenle hücresel formlar arasında karşılaştırmalı sağkalım analizi yapılamadı.

Ki-67 proliferasyon indeksi prognostik değeri en yüksek olan faktörlerden birisidir (52). Bizim çalışmamızda 2 hastada düşük, 10 hastada orta, 7 hastada ise yüksek proliferasyon indeksi rapor edilmişti. Düşük proliferasyon indeksi kolunda hasta sayısı az olması ve istatistiksel açıdan

anlamli olmayacağı için düşük proliferasyon indeksi kolundaki hastalar, orta proliferasyon indeksindeki hastalara dahil edilerek yüksek proliferasyon indeksi ile ortalama genel sağkalım (OS) açısından karşılaştırıldı. Her iki grup arasında ortalama genel sağkalım (OS) açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,773$). Hasta sayımızın az olması nedeniyle bu fark ortaya çıkmamış olabileceği düşünöldü.

Erken evre hastalarda kabul görmüş standart bir tedavi şekli olmamakla birlikte 3-4 kür sistemik kemoterapi sonrası tutulan bölgeye radyoterapi uygulaması uygun bir tedavi yaklaşımı olabilir fakat bu grup hastalarda tedavi şekli bireyselleştirilmelidir. İndolent seyirli, düşük risk grubuna sahip ve herhangi bir semptomu olmayan hastaların belli bir süre izlenebileceği de kabul görmüş bir yaklaşımdır (53). Tek merkezli yapılan bir çalışmada düşük risk grubuna sahip ve asemptomatik olan hastaların sistemik kemoterapileri ertelenmiş ve ilginç olarak bu grupla tanı anında sistemik kemoterapi başlanan gruplar arasında OS açısından anlamlı fark bulunmamıştır (87). Bizim çalışmamızda ise bütün hastalarımız yüksek risk grubuna sahipti ve tanı konduktan hemen sonra sistemik kemoterapi başlanmış olup tedavisiz izlediğimiz hasta bulunmamaktaydı.

Birinci basamakta kesin kabul görmüş bir tedavi seçeneği olmamakla birlikte her merkezin kendi deneyimi, teknik donanımı, yatak sayısına göre bir tedavi pratiği mevcuttur. Bizim merkezimizde yatak sayısında bir kısıtlılık olması nedeniyle tedavi pratiğimizde ayaktan sistemik kemoterapi seçeneklerini daha çok kullanmaktayız. Bu nedenle birinci basamakta HyperCVAD tedavisi sadece 2 hastaya uygulanmıştı. Yirmiüç hastaya ise ayaktan sistemik kemoterapi seçenekleri kullanılmıştı. Kullanılan kemoterapi rejimlerine bakıldığında 18 hastada R-CHOP, 3 hastada CHOP, 2 hastada ise CVP rejimi kullanılmıştı. R-HyperCVAD rejimi alan 2 hastadan 1 hastada tam yanıt, 1 hastada ise kısmi yanıt tespit edilmişti. R-CHOP veya CVP rejimi alan toplam 23 hastadan 8 (%34,7) hastada tam yanıt, 8 (%34,7) hastada kısmi yanıt, 1 (%4,3) hastada stabil hastalık, 6 (%26,3) hastada ise progresyon saptanmıştı. HyperCVAD alan hasta sayısı az olması nedeniyle yanıt oranlarını değerlendirmek istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. R-

CHOP kemoterapisinin birinci basamakta tam yanıt oranları %30-40 civarında olup sonuçlarımızın literatür ile benzer olduğu görülmüştür (88). Yine hasta sayısının az olması nedeniyle her iki grup arasında yanıt oranları açısından herhangi bir kıyaslama yapılamamıştır.

Yapılan sağkalım analizlerde tüm hastalar dikkate alındığında medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 17 (2-39) ay olarak bulunmuş olup diğer çalışmalarla benzer (21-26 ay) olarak bulunmuştur (88).

Mevcut çalışmanın ortalama OS' sine henüz ulaşamamış olsa da 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %52 ve %28 olarak bulunmuştur. Literatür verileri ile karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım oranlarının biraz düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum hasta sayısının yetersizliğine bağlı gibi durmaktadır (89).

Birinci basamakta kemoterapi toksisitelerine bakıldığında hematolojik toksisitelerin en sık olduğu görülmektedir. R-CHOP ve benzeri kemoterapi alan 21 hastanın 6 (%28,5) tanesinde grade 3-4 hematolojik toksite gelişmiş olup literatür ile benzer oranlar görülmüştür (90). HyperCVAD alan hastaların sayısı az olması nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır.

İkinci basamakta kemoterapi başlanan hastaların sadece 10 tanesinde yanıt oranları değerlendirilmiş olup 3 hastada tam yanıt, 3 hastada kısmi yanıt, 1 hastada stabil hastalık, 3 hastada ise progresyon görülmüştü. İkinci basamak kemoterapi tam yanıt oranımız %30 olarak tespit edilmiş olup literatür ile benzer olarak görülmüştür. İkinci basamakta medyan PFS 6 ay olarak tespit edilmiş olup yine çalışmalarla benzer sonuçlar görülmüştür (90).

Toplamda 7 hastaya OKHN yapılmıştı. 4 hastaya kemoterapi sonrası tam remisyonda iken konsolidasyon amaçlı, 3 hastaya ise üçüncü basamak kemoterapi sonrası kurtarma (salvage) amaçlı OKHN yapılmıştı. OKHN yapılan 7 hastadan 1 tanesi nakil sonrası 1. ayında febril nötropeni sonrası gelişen septik şok nedeniyle eksitus olmuştu. Üç hastada ise OKHN sonrası nüks gelişmişti. Üç hastada ise analiz sırasında nüks saptanmamıştı. 6 hasta analiz edildiğinde OKHN sonrası nüks gelişen 3 hasta kurtarma (salvage) amaçlı OKHN yapılan hastalar olduğu görülmüştür. Nüks saptanmayan 3

hastanın ise kemoterapi sonrası konsolidasyon amaçlı OKHN yapılan hastalar olduğu görülmüştür. OKHN yapılan grupla nakil yapılmayan grup arasındaki medyan yaşı istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0,047$) da göz önünde bulundurularak veriler dikkate alındığında genç ve yüksek riskli hastaların ilk tam remisyon sonrası konsolidasyon amaçlı OKHN yapılmasının ne kadar önemli olduğu görülmüştür. Medyan OS açısından bakıldığında ise OKHN yapılan grupta OS anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Özetle; MHL birinci basamakta kabul görmüş standart herhangi bir tedavisi olmamakla birlikte her merkez kendi deneyimi ve yatak sayısına göre pratiğinde kemoterapi seçimi yapmaktadır. Ayrıca hasta ile ilişkili faktörler olan yaş, performans durumu ve eşlik eden komorbit durumlar yine kemoterapi seçimini etkileyen faktörlerdir. Bu nedenlerle kemoterapi seçimi her hasta için bireyselleştirilmelidir. Bununla birlikte birinci basamak tedavide en çok kullanılan kemoterapi rejimleri R-CHOP ve R-HyperCVAD/MA'dır. OKHN, genç ve yüksek risk profiline sahip hastalarda ilk remisyondan sonra konsolidasyon amaçlı seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Weisenburger DD, Kim H, Rappaport H. Mantle-zone Lymphoma: A follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. *Cancer* 1982;49:1429-34.
2. Goy A, Kahl B. Mantle cell lymphoma: the promise of new treatment options. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011 80(1):69-86.
3. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82(1):78-101.
4. Anderson J, Armitage JO, Berger F, et al. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma: The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89:3909-18.
5. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin' lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's lymphoma classification project. *J Clin Oncol* 1998;16:2780-95.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition, IARC: Lyon, 2008.
7. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B- cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000;95:1443-50.
8. Doerr JR, Malone CS, Fike FM, et al. Patterned CpG methylation of silenced B cell gene promoters in classical Hodgkin lymphoma-derived and primary effusion lymphoma cell lines. *J Mol Biol* 2005;350:631-40.
9. Jundt F, Anagnostopoulos I, Förster R, Mathas S, Stein H, Dörken B. Activated NOTCH1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastik large cell lymphoma. *Blood* 2002;99:3398-403.
10. Beers MH, Berkow R. Lymphomas: Non-hodgkin lymphoma. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 17th ed. Merck&Co, 2002:1002-15.
11. İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S(yazarlar). Hodgkin dışı lenfoma, İç hastalıkları. Ankara: Güneş Kitapevi 2003:1913-28.
12. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Br. J. Haemetol* 2010;149:675-92.
13. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. Monographs on the ,evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: biological agents. International Agency for Research on Cancer 2011;103(24):1827-39.
14. Cohen JL. Benign and malignant Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol* 2003;40:116-23.

15. Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607-15.
16. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 2007;7:270-80.
17. Salido M, Baro C, Oscier D, et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal zone B-cell lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-cell Lymphoma Group. *Blood* 2010;116:1479-88.
18. Boveri E, Arcaini L, Merli M, et al. Bone marrow histology in marginal zone B-cell lymphomas: correlation with clinical parameters and flow cytometry in 120 patients. *Ann Oncol* 2009;20:129-36.
19. Hasserjian RP, Chen S, Perkins SL, et al. Immunomodulator agent-related lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 2009;22:1532-40.
20. Wroblewski LE, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis mechanisms. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:285-98.
21. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. Non-hodgkin lymphoma: Mantle cell lymphoma. *Wintrobe's Clinical Haematology*, Twelfth Edition, Lippincot Williams and Wilkins: Philadelphia, 2009. p.2140-45.
22. Haris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink Hk, Vardiman J. Lymphoma classification-from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol*. 2000;11:3-10.
23. Swerdlow SH, Campo E, Muller-Hermelink HK. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue. Lyon, France: IARC Pres;2008. p.229-32.
24. Banks PM. Pathology of Malignant Lymphomas. In: Beutler E, Coller SB, Seligsohn U, Litchman MA, Kipps JT (eds). *William's Hematology* 6th ed, Newyork: Mc Graw Hill, 2001:101. p.1207-14.
25. Jaffe ES, Haris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Pres;2001.
26. Camacho FI, Algara P, Rodriguez A, et al. Molecular heterogeneity in MCL defined by the use specific VH genes and the frequency of somatic mutations. *Blood* 2003;101:4047-54
27. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011;105:1684-92.
28. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype results of the HAEMACARE Project. *Blood* 2010;116:3724-34.
29. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 82(1):78-101.
30. Smedby KE, Sampson JN, Turner JJ, et al. Medical history, lifestyle, family history and occupational risk factors for mantle cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;48:76-86.

31. Vinay K, Abul KA, Jon CA, Stanley L Robbins. Robbins Basic Pathology. Chapter 12: Hematopoietic and Lymphoid Systems. 9th Edition, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2013.
32. Yaranal PJ, Harish SG, Purushotham B. Primary Intestinal Lymphoma: A Clinicopathological Study. Indian J Cancer. 2014;51;306-8.
33. Gao J, Peterson L, Nelson B, Goolsby C, Chen YH. Immunophenotypic Variations in Mantle Cell Lymphoma. Am J Clin Pathol 2009;132:699-706.
34. Ting-Xun Lu, Jian -Yong Li, Wei Xu. The role of SOX11 in mantle cell lymphoma. Leukemia Research 2013;37:1412-9.
35. Türk Hematoloji Derneği Mantle Hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma Ulusal Tanı ve Tedavi Klavuzu. 2012;37-41.
36. Campo E, Rule S. Aggressive B-cell Lymphomas: Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. Blood 2015;125(1):48-55.
37. Jares P, Campo E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2008;142:149-65.
38. Vose JM. Mantle cell lymphoma: Uptodate on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol 2012;87:604-9.
39. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:511-8.
40. Pileri SA, Falini B. Mantle cell lymphoma. Haematologica 2009;94:1488-92.
41. Ruskone-Fourmesttraux A, Audouin J. Primary gastrointestinal tract mantle cell lymphoma as multiple lymphomatous polyposis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:35-42.
42. Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, et al. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study. Am J Surg Pathol 2006;30:1274-80.
43. Fernandez V, Salamero O, Espinet B, et al. Genomic and expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. Cancer Res 2010;70:1408-18.
44. Cheah CY, George A, Gine E, 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;24:2119-23.
45. Mauch PM, Canellos GP, Silver B, et al. Staging and prognosis of Hodgkin lymphoma. Uptodate 2014.
46. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. Journal of Clin Oncol 2014;32:3059-67.
47. Kim HY, Kim W. Chemotherapy related reactivation of Hepatitis B infection. World J Gastroenterol 2014;20:14581-8.
48. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2013 Uptade on diagnosis, risk-stratification and clinical management. Am J Hematol 2013;88:1083-8.

49. Moller MB, Pederson NT, Christensen BE. Mantle cell lymphoma: prognostic capacity of The Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Br J Hematol* 2006;133:43-56.
50. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558-65.
51. Hoster E, Klapper W, Hermine O, et al. Confirmation of the mantle cell lymphoma International Prognostic Index. *J Clin Oncol* 2014;32:1338-43.
52. Dreyling M, Ferrero S, Vogt N, Klapper W. New paradigms in mantle cell lymphoma. European Mantle Cell Lymphoma network. *Clin Cancer Res* 2014;20:5194-203.
53. Fernandez V, Salamero O, Espinet B et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010;70:1408-18.
54. Nyren L, Baumgartner S, Klimkowska, et al. Prognostic role of SOX11 in population-based cohort of mantle cell lymphoma. *Blood* 2012;119:4215-26.
55. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:1555-61.
56. Engelhard M, Unterhalt M, Hansmann M, et al. Mantle cell lymphoma: Randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease. *Ann Oncol* 2008;19:418-23.
57. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2014;25:83-92.
58. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with Standard therapies. *Ann Oncol* 2008;19:1327-32.
59. Lecase AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2012;119:93-9.
60. Dreyling M, Lenz G. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression free survival in mantle cell lymphoma: Result of a prospective randomized trial of European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-84.
61. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Blood* 2013;121:48-53.
62. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Untreated Patients With Mantle Cell Lymphoma: CALGB 59909. *Journal of Clin Oncol* 2009;27:6101-18.
63. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a

- randomized phase 2 multicenter study by the Norcid Group. *Blood* 2008;112:2687-93.
64. Kluin HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;376:520-31.
 65. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first line treatment for patients with mantle cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-10.
 66. Ghielmini N, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:705-11.
 67. Scahanas S, Gerassimos A, Pangalis GA, et al. Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:387-93.
 68. Rummel M, Atta J. Bendamustine and rituximab (BR) are effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-9.
 69. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, 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;381:1203-16.
 70. Bose P, Batalo MS, Holkova B, Grant S. Bortezomib for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:2443-59.
 71. Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:667-75.
 72. Alinari L, Christian B, Baiocchi RA. Novel targeted therapies for mantle cell lymphoma. *Oncotarget* 2012;3:203-11.
 73. Witzig TE, Reeder CB, LaPlant BR, et al. A phase 2 trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. *Leukemia* 2011;25:341-7.
 74. Ansell SM, Inwards DJ, Rowland KM, et al. Low dose, single agent everolimus for relapsed mantle cell lymphoma: a phase 2 trial in the North Central Treatment Group. *Cancer* 2008;113:508-14.
 75. Desai M, Newberry K, Ou Z, Wnag M, Zhang L. Lenalidomide in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: overview and perspective. *Ther adv Hematol* 2014;5:91-101.
 76. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single agent lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: EMERGE study. *J Clin Oncol* 2013;49:2835-9.
 77. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2012;13:716-23.
 78. Herrera AF, Jacobsen ED. Ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5365-71.

79. Wang L, Rule S, Martim P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *NEJM* 2013;369:507-16.
80. Akinleye A, Avvaru P, Furqan M, Song Y, Liu D. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol*. 2013;6:88-96.
81. Kahl B, Byrd JC, Flin IW, et al. Significant clinical activity of CAL-101, an isoform selective inhibitor of PI3K, in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22:350-7.
82. Yang M, Oki Y, Pro B, et al. Phase 2 study of Yttrium-90 Ibrutinomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5214-8.
83. Smith MR, Linjun A, Gordon LI, et al. Phase 2 study of rituximab plus cyclophosphamide doxorubicin, vincristine and prednisolone immunochemotherapy followed by 90Y-ibrutinomab tiuxetan in untreated mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;30:3119-26.
84. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *American Cancer Society* 2008;113:791-8.
85. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;82:78-101.
86. Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1803-11.
87. Martin P, Chadburn A, Weil K, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1209-13.
88. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood* 2015;125:48-55.
89. LaCasce AS, Jonathan LV, Maria AR, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. *Blood* 2012;119:2093-9.
90. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma, *N Engl J Med* 2012;367:520-31.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin sonuna geldiğim Şu g¼nlerde tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve uzmanlık tezi danıŐmanım Sayın Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN baŐta olmak üzere Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine teŐekk¼r ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince yetiŐmemde emeiği geçen anabilim dalı baŐkanımız Sayın Prof. Dr. Rıdvan ALI ve tüm İç Hastalıkları AD öğretim üyeleri baŐta olmak üzere Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve T¼berküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Radyoloji AD öğretim üyelerine teŐekk¼r ederim.

Ayrıca bug¼nlere gelmemde büyük emekleri geçen aileme sonsuz teŐekk¼r ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Adana'da 1986 yılında doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Adana'da tamamladım. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 2003 yılında başlayıp Temmuz 2010'da mezun oldum. Mezuniyet sonrası mecburi hizmet yükümlüsü olarak Batman Sason Devlet Hastanesi'nde 6 ay kadar pratisyen hekim olarak görev yaptım. Sonrasında Aralık 2010'da yapılan tıpta uzmanlık sınavını (TUS) kazandım ve Nisan 2011'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmaktayım.