

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

Sıklık

Batı toplumlarında tüm lenfomaların %6-9'unu oluşturmaktadır ve yıllık görülme sıklığı 1-2/100.000' dir. Erkeklerde 3:1 oranla kadınlardan daha sık görülmektedir. [1] Ekstranodal tutulum sıklıdır. En sık kemik iliği, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası ve gastrointestinal kanal tutulumu gözlenir.

TANI:

Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Biyopsi alınamayacak, zor olgularda çekirdek biyopsi (core) uygulanabilir.

Preanalitik aşamada dikkat edilmesi gerekenler: Biyopsi örnekleri alınır alınmaz doku hacminin 8-10 katı miktarda %10 nötral tamponlu formaldehid içine konulmalıdır. Biyopsi alınma zamanı ve solusyona konma zamanı mutlaka patoloji tetkik istem formunda belirtilmelidir. Bu solusyon içerisinde dokular boyutuna göre en az 18-24 saat kalmalıdır. 48 saatten fazla kalan dokularda antijenik ve moleküler özellikler bozulabilir. Bu durum immunhistokimya ve moleküler testlerde yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir.

Histopatolojik değerlendirme :Patoloji preparatları güvenilirlik açısından hematopatolojide deneyimli patoloğlar tarafından değerlendirilmelidir. Değerlendirme 2008 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması göre yapılmalıdır. [2]

Patolojik değerlendirmede dikkat edilmesi ve patoloji raporunda belirtilmesi gereken özellikler:

1- Morfolojik Tip: üç tip tanımlanmıştır. [2, 3]

Klasik Tip Mantle Hücreli lenfoma morfoloji: Dar sitoplazmalı küçük çentikli düzensiz çekirdeğe sahip monoton hücrelerin genişlemiş follikül mantle zon alanlarında, nodüler şeklinde veya diffüz, tutulumu bulunur. Bazı olgularda monoton yuvarlak çekirdekli küçük hücreler bulunur.

Pleomorfik tip Mantle Hücreli lenfoma: geniş sitoplazmalı farklı şekil ve boyutta çekirdek morfolojisi bulunur.

Blastoid tip Mantle Hücreli lenfoma: Dar sitoplazma, küçük düzensiz çekirdek, ince granüler kromatin, sık mitoz .

2- İmmunhistokimyasal özellikler:

a-) Klasik fenotip : CD20 +, CD5+, IgD+, Bcl-2 +, Siklin D1+ CD23-, CD10-, Bcl6-

b-) Siklin D1 negatif vakalarda Sox 11 (Klon MRQ-58) incelenmelidir. SOX 11 pozitifliği tanıyı destekler. [4]

3- Proliferasyon indeksi : Bağımsız prognostik özellik olarak belirlenmiştir. Ki67 nükleer boyanması ile incelenir. Tüm morfolojik tiplerde Ki67 pozitifliği sadece neoplastik hücrelerin olduğu alanlarda değerlendirilerek indeks % olarak patoloji raporunda tanıdan sonra verilmelidir. Proliferasyon indeksinin >%40 olması kötü prognostik özelliklerdendir. [2, 5]

4- Moleküler inceleme: CCND1 geni ile IgH geni translokasyonu (t(11;14) (q13;q32)) şeklindeki mutasyon hastalığın karakteristik özelliğidir. Tanı yaklaşımı sıralamasında Siklin D1 negatif olgularda Sox 11 immunhistokimyası pozitif ise veya sox11 yapıma imkanı yoksa FISH yöntemi ile mutasyonu incelenmelidir. Geniş bir yelpazede varyant mutasyonları içine alabilmesi ve doku kesitlerinde değerlendirme hatalarını önlemek için CCND1 çiftli ayrılma (dual breakapart) problemleri tercih edilmelidir. Çok seyrek CCND1 negatif olguda CCND2 (Siklin D2) ve CCND3 (Siklin D3) mutasyonları da görülebilir. [4]

5- Patolojik değerlendirmede agresif gidişi destekleyen özellikler:

Ki67 indeksi %40'ın üzerinde ise agresif gidiş beklenmektedir.

Yüksek proliferasyonlu veya morfolojik olarak pleomorfik-blastoid tiplerde ek olarak P53 immunhistokimyasal olarak pozitif bulunabilir. P53 ile %20 nin üzerinde oranda neoplastik hücrede kuvvetli pozitiflik dikkate alınmalıdır.

Yüksek proliferasyonlu olgularda MYC geni mutasyonları bulunabilir. FISH yöntemi ile MYC amplifikasyonu, MYC translokasyonu break apart prob kullanılarak incelenmelidir. [4]

Ayırıcı tanı:

Klasik morfolojik tip: Küçük lenfositik lenfoma /Kronik lenfositik lösemi (KLL/SLL), Marginal Zon lenfoma (MZL), Grade I-II Folliküler lenfoma (FL) ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Pleomorfik tip: diffüz büyük B hücreli lenfoma ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Blastoid tip: Burkitt lenfoma, lenfoblastik lenfoma ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. [2, 3]

Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

Evrelemede revize edilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 1). [6]

Evreleme amaçlı kontrastlı toraks ve abdominopelvik Bilgisayarlı Tomografi (BT) yapılmalıdır. Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) yapılması zorunlu değildir fakat erken evre veya lokalize radyoterapi (RT) uygulanacak hastalara yapılması önerilir. Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu incelenmelidir. Prognostik değerlendirme için Mantle hücreli lenfoma uluslararası prognostik indeks (MIPI) hesaplanır (Tablo 2). [7]

Tablo 1: Revize Ann-Arbor evreleme sistemi [6]

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

IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz
<p>Not: Hastalık yayılımı, FDG tutulumu olan lenfomalar için PET-BT ile, olmayan lenfomalar içinse BT ile belirlenmiştir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.</p> <p>Evre II kitlesel* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.</p>		

Kitlesel* (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.

Tablo 2:MIPI risk sınıflaması [7]

Puan	Yaş	ECOG	LDH	Lök
0	<50	0-1	<0,67	<6.700
1	50-59	-	0,67-0,99	6700-9.999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10.000-14.999
3	>70	-	≥1,50	≥15.000
<p>Her prognostik faktör için 0-3 puan verilerek toplanır ve en çok 11 puan toplanabilir. 0-3 puan arasındaki hastalar düşük risk, 4-5 puan arasında orta risk, 6-11 puan arasındakiiler yüksek risk olarak sınıflandırılırlar. LDH normal değerlere olan oranına göre sınıflandırılmıştır.</p>				

Tedavi öncesi değerlendirmeler

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı.
- ECOG performans değerlendirmesi.
- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması.
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-RP.
- Kan biyokimyası: Glukoz, BUN, kreatinin, LDH, ürik asit, AST, ALT, ALP, albumin, bilirubin.
- Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu.
- Viral serolojik değerlendirme (HBV, HCV, HIV). Özellikle immunokemoterapi sonrası Hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda HbsAg ve anti-HBc, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda HbeAg. Pozitiflik saptandığında viral

yük değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.

- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi.
- Elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu).
- Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu kuşkusu veya en az iki risk faktörü olan (blastik varyant, LDH yüksekliği, düşük performans varlığında) hastada beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve kranyal Manyetik Rezonans (MR). [8]
- Fertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar.
- Protein elektroforezi (tercih edilir).
- Gastrointestinal tutulum kuşkusu varsa endoskopik inceleme (tutulum saptanırsa yanıt değerlendirmesinde de yardımcıdır).
- Boyun bölgesine radyoterapi uygulanacak hastalarda TSH, serbest T3 ve T4.

Tedavi

Hem indolen seyirli, hem de agresif Hodgkin dışı lenfomaların (HDL) özelliklerini taşır. Konvansiyonel tedaviler ile kür elde edilemez. Standart bir tedavi yaklaşımı günümüzde yoktur. Tedavi stratejileri hastanın performansı, hastalığın seyri, MIPI'ye ve doz yoğun tedavi yaklaşımlarının uygulanabilirliğine göre yapılmalıdır. Olgular uygun olduğunda ve gerektiğinde klinik çalışmalara dahil edilebilmelidir.

Birinci Basamak Tedavi

A- Evre I-II Hastalık

Hastaların küçük bir kısmı erken evrede başvurur. Kitlesele* (bulky) hastalığı olmayan bu grupta tutulu alan RT (30-36 Gy) yapılabilir fakat erken nüksler görülebilir. Bu nedenle kısaltılmış kemoterapi ve RT tedavi kombinasyonu uygun bir tedavi seçeneğidir. [9, 10] Büyük tümör yükü veya kötü prognostik risk faktörleri olan Evre I-II hastalarında ileri evre hastalarında uygulanan agresif tedaviler uygulanabilir. Kitlenin yeri ve yan etkiler gözetilerek RT planlanabilir.

B- Kitlesele (Bulky) Evre II Hastalık ve Evre III-IV Hastalık

1- İndüksiyon

İndolent seyreden çok iyi seçilmiş bir hasta grubunda tedavi verilmeden izlenebilir. [11] Semptomatik ve yüksek tümör yükü olan asemptomatik hastalar, tanı konmasını takiben tedavi edilmelidir. Tedavi risk faktörleri, yakınmalar gözetilerek, hastaya göre şekillendirilmelidir. Yüksek doz kemoterapiyi (YDK) takiben otolog kemik iliği nakline (OKİT) uygun olan hastalara alterne RCHOP/RDHAP [12], NORDIC rejimi [13], ardışık RCHOP/RICE [14], CALGB + R [15] tedavileri uygulanarak sonrasında yanıt alınan hastalara YDK-OKİT tedavisi verilebilir. Birinci basamak tedavide Hyper-CVAD rejiminin yanıt oranları başarılı görünse de yüksek yan etki profili nedeniyle bu tedavi protokolü ihtiyatla tercih edilmelidir. [16-18]

2- Yaşlı Hasta

Hastalığın ileri yaşlarda görülmesinden dolayı birçok hasta doz yoğun tedavileri almaya uygun değildir. Uygulanacak kemoterapilere Rituximab eklenmesi genel sağ kalım sürelerini uzatmıştır. Bu nedenle R-CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone) veya R-Bendamustin ilk seçenek tedavi alternatifleri arasındadır. [19, 20] R-CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) düşük yanıt oranları ve R-FC (Fludarabine, Cyclophosphamide), R-FM (Fludarabine, Mitoxantrone) yüksek yan etki oranları nedeniyle dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. [21, 22]

Yeni yayınlanan faz 3 çalışmada R-CHOP ile VR-CAP (Velcade, Rituximab, Cyclophosphamide, Cyclophosphamide, Adriamycin, Prednisone) karşılaştırmasında VR-CAP protokolünün progresyonsuz sağ kalımı R-CHOP'a göre belirgin uzatması bu tedaviyi alabilecek hastalar için R-CHOP'a tercih edilmesine neden oluşturabilir. VR-CAP'ın hematolojik toksisiteyi arttırdığı dikkate alınmalıdır. [23]

Hastalık palyasyonunun ön planda tutulduğu kırılğan hastalarda Chlorambucil, VADC (Vincristine, Doxorubicin, oral Dexamethasone, Chlorambucil) veya PEP-C (Prednisone, Etoposide, Procarbazine, Cyclophosphamide) gibi daha kolay tolere edilebilen tedaviler tercih edilebilir. Rituximab, radyoimünoterapi (RIT) gibi antikor tedavilerinin tek başına kullanılması önerilmez. [24]

3- Konsolidasyon ve İdame Tedavisi

R-CHOP sonrası Rituximab idamesi genel sağ kalıma katkısı olması nedeniyle önerilmektedir. [22] Kemoterapi sonrası RIT ile idame progresyonsuz sağ kalımı uzatmakla birlikte Rituximab ile elde edilen sonuçlara ulaşamamaktadır. [25]

Performansı iyi olan hastalarda YDK-OKİT ile konsolidasyon Rituximab tedavisinden bağımsız olarak sağkalım oranlarını arttırmaktadır. [26]

OKİT sonrası Rituximab idamesi konusunda henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır ve önerilmemektedir. Allojeneik kemik iliği naklinin birinci remisyonda yapılmasının bir katkısı bulunmamaktadır. [27]

Tekrarlayan Hastalık Tedavisi

Tekrarlayan odaktan tekrar biyopsi yapılarak incelenmesi önerilmektedir. Erken nüks eden (<12-24 ay) hastalarda çapraz dirençten kaçınmak için daha önce aldığı ajanlar dışında bir kombine rejim ile tedavi düzenlenmelidir. [28] İlk remisyon 6-12 aydan uzun sürdüyse Rituximab kurtarma protokolünde tekrar kullanılabilir.

Ibrutinib ve Lenalidomid bu hasta grubunda kullanılan yeni ajanlardır.[29, 30] En yüksek sağ kalım oranlarını Ibrutinib tedavisi ile gözlenmiştir. [30] Dirençli veya tekrarlayıcı hastalarda Temsirolimus kurtarma tedavilerinde seçenek olabilir. [31]

Bendamustin +/- R, Bortezomib +/- R [32], PEP-C protokolleri bu hasta grubunda kullanılabilir. Daha önce OKİT yapılmış hastalarda nüks sonrası ikinci YDK-OKİT'in yeri olmamakla birlikte öncesinde OKİT yapılmamış hastalarda kurtarmada YDK-OKİT yapılabilir. [33] Genç hastalarda dirençli hastalık veya erken nüks sonrası allojeneik kemik iliği nakli değerlendirilmelidir.[34]

Yanıt Değerlendirmesi

Başlangıç dönemindeki patolojik görüntüleme yöntemleri 3 ya da 4 kür sonrası ve tedavi sonunda tekrarlanmalıdır. (Tablo 3)

Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi sonrası aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir.

Tablo 3:Lugano revize yanıt kriterleri [35]

Yanıt	PET-BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Tam remisyon	Tam metabolik remisyon	Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)

Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	SND ⁺ de rezidüel kitle ile birlikte veya değil Skor 1, 2 veya 3* Bu göstermektedir ki Waldayer halkasında veya ektranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutulumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (ör:kemoterapi etikisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tutulum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam metabolik yanıtta bahsedilir.	Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri LDi'de $\geq 1,5$ cm altına küçülmelidir. Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır.
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale küçülmüş
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır
Parsiyel	Parsiyel metabolik cevap	Parsiyel remisyon (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümü veya lenf düğümü dışı alanlar	Başlangıca göre azalmış skor 4 veya 5 ⁺ tutulum (uptake) ve herhangi boyutta arta kalan kitle. Ara değerlendirmede bu bulgular hastalık yanıtını gösterir Tedavi sonu değerlendirmede bu bulgular arta kalan hastalığı gösterir	Altı ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin SPD'de ≥ 50 küçülmesi Lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin. Ortadan kaybolduysa 0x0 mm 5x5 mm'den büyük fakat normalden küçük lenf düğümleri için hesaplama için güncel boyutlarını kullanın. Yok/normal, küçülmüş fakat büyüme yok Dalak normalden büyük fakat %50'den fazla küçülmüş
Ölçülemeyen lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Yok
Yeni Lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıç değerlendirmeye göre azalmış fakat normal kemik iliğine göre artmış arta kalan tutulum (uptake) (kemoterapiye bağlı reaktif diffüz tutulum). Eğer kemik iliğinde lenf düğümünde yanıtta rağmen devam eden fokal tutulum varsa MR, biyopsi veya tekrar tarama ile değerlendirilmelidir.	Uygulanamaz
Yanıtsız veya stabil hastalık	Metabolik yanıt yok	Stabil hastalık
Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede başlangıca göre anlamlı değişim olmayan skor 4 veya 5 FDG tutulum (uptake)	6 ana ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı alanda başlangıca göre < 50 küçülme, ilerleyici hastalık kriterlerinin oluşmaması İlerleyici artışın olmaması İlerleyici artışın olmaması
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ tutulumu	Uygulanamaz	Yok
Yeni lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıca göre değişiklik yok	Uygulanamaz
İlerleyici hastalık	İlerleyici metabolik hastalık	En az aşağıdaki 1 PPD ilerlemesi olmalı
Tek hedef lenf düğümü/lenf	Başlangıca göre artmış skor 4 veya 5	

düğümü kitleleri Lenf düğümü dışı lezyonlar	tutulum (uptake) ve/veya Ara veya tedavi sonu değerlendirmede yeni FDG tutulu alan.	Tek lenf düğümü/lezyon aşağıdakilerle anormal olmalı: LDİ>1,5 cm ve PPD ≥%50 artma ve LDİ veya SDİ'de artış ≤2 cm lezyonlar için 0,5 cm >2 cm lezyonlar için 1 cm Dalak büyüklüğü durumunda dalak boyutu başlangıçtaki artışına göre >%50 artmalı (ör: 15 cm'lik dalak >16 cm'e büyümeli). Eğer daha önce dalak büyüklüğü yoksa başlangıca göre en az 2 cm büyümeli Yeni veya devam eden dalak büyüklüğü
Ölçülmemiş lezyonlar	Yok	Yeni veya önceki ölçülmemiş lezyona göre açık büyüme.
Yeni Lezyonlar	Başka etyolojilerden ziyade lenfoma ile ilgili yeni FDG tutulu odak (Ör: enfeksiyon, inflamasyon). Yeni lezyonun etyolojisi kesin değilse biyopsi veya aralıklı tarama ile değerlendirilmelidir.	Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması. Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer <1cm ise varlığı kesin ve lenfomaya bağlı olmalıdır
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak	Yeni veya tekrarlayan tutulum

Kısaltmalar: 5ND, 5 nokta değerlendirme; BT, bilgisayarlı tomografi, FDG, fluorodeoxyglucose; IHK, immün histokimya; LDİ, lezyonun
transfers çapının en uzun ölçüsü; PPD, LDİ ve dikey çapın çarpımı; SDİ, LDİ' ye en kısa dikey çizgi; SPD, çoklu lezyonlar için dikey ölçülerin
toplamı.

*Özellikle ara değerlendirmeyse 3 skoru standart tedavide pek çok hasta için iyi prognoz işaretidir. PET içeren ve tedavi azaltımını
değerlendiren çalışmalarda skor 3 yetersiz yanıt olarak kabul edilebilmektedir (yetersiz tedaviden kaçınmak için). Ana lezyonun
ölçümünde: İki çapta ölçmek için altına kadar seçilmiş en geniş lenf düğümleri, lenf düğümü kitleleri ve lenf düğümü dışı kitleler seçilmiştir.
Ölçülmemiş lezyonlar: Ölçümü alınmamış herhangi lezyon. Bu lezyonlar herhangi lenf düğümü, lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı
kitleler olabilir veya plevral efüzyon, asit, kemik lezyonları, leptomeningeal hastalık, abdominal kitleler ve diğer kitleler gibi ölçülme
gerekliliği olmayan fakat hastalığa bağlı olup anormal olarak kabul edilen lezyonlar olabilir. Waldeyer halkası veya lenf düğümü dışı alanlar
(ör: GI sistem, karaciğer, kemik iliği), FDG tutulumu tam metabolik yanıtta dahi mediastenden daha fazla olabilir fakat çevreleyen normal
dokunun fizyolojik tutulumundan (uptake) daha fazla olmamalıdır (ör: kemoterapi veya G-CSF sonrası kemik iliği aktivasyonu).

+PET 5 ND: 1, arka alandan daha fazla tutulum (uptake) yok; 2, tutulum (uptake) ≤ mediasten; 3, tutulum (uptake) > Mediasten fakat
≤ karaciğer; 4, tutulum (uptake) orta > karaciğer; 5, tutulum (uptake) karaciğerden belirgin yüksek ve/veya yeni lezyonlar; X, lenfomaya
bağlı durmayan yeni tutulum (uptake) alanları

Ara değerlendirme BT veya PET-BT ile yapılmalı ve kısmi yanıtli hastalarda (>%50 yanıt) tedavinin tamamlanması planlanmalıdır. PET-BT ile değerlendirilen hastalarda yalancı pozitiflikler olacağından biyopsi veya bir başka yöntemle doğrulama düşünülebilir. Tedavi altında progrese olduğu kanıtlanmış hastalarda tedavi sonlandırılır ve kurtarma rejimine geçilir.

İzlem

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. Bilgisayarlı tomografi ve PET-

BT rutin izlemde önerilmez. [35-37] Boyuna radyoterapi alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.

Anti-CD20 Monoklonal Antikor (Rituksimab) Tedavisi Uygulanan Hastalarda Viral Reaktivasyon

Rituksimab uygulanacak tüm hastalarda Hepatit B için Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve Hepatit B kor antikorunu (HBcAb) testleri bakılmalıdır. Tarama testlerinden birinde pozitiflik var ise, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile hepatit B viral yükü değerlendirilmelidir. HBsAg ya da HBcAb pozitifliği olan her hastaya kemoterapi ile birlikte ampirik antiviral tedavi uygulanmalıdır. Tedavi süresince her ay, sonrasında 3 ayda bir PCR ile hepatit B viral yük ve ALT izlenmelidir.

a. Viral yük negatif ise, tedavi profilaktiktir.

b. Viral yükte azalma yok ise, gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.

Kemoterapi sona erdikten sonra 12 aya kadar profilaksiye devam edilmelidir.

Profilakside Entakavir Lamivudine göre daha etkin bir yöntemdir.

Aktif Hepatit B'si olanlarda tedavinin süresi gastroenterolog tarafından değerlendirilmelidir.

*Bulky hastalık terimi kitlesel hastalık olarak kullanılmıştır.

Referanslar

1. Dreyling, M., et al., *Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. **25 Suppl 3**: p. iii83-92.
2. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. Vol. 2. 2008, Lyon, France: IARC Press.
3. Jaffe, E., et al., *Hematopathology*. 2011, Philadelphia: Saunders/Elsevier.
4. Sander, B., et al., *Mantle cell lymphoma-a spectrum from indolent to aggressive disease*. Virchows Arch, 2015.

5. Klapper, W., et al., *Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network*. J Hematop, 2009. **2**(2): p. 103-11.
6. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification*. J Clin Oncol, 2014. **32**(27): p. 3059-68.
7. Hoster, E., et al., *A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma*. Blood, 2008. **111**(2): p. 558-65.
8. Cheah, C.Y., et al., *Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network*. Ann Oncol, 2013. **24**(8): p. 2119-23.
9. Engelhard, M., et al., *Follicular lymphoma, Immunocytoma, and Mantle Cell lymphoma: Randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease*. Strahlentherapie und Onkologie, 2008. **184**(1): p. 1-165.
10. Leitch, H.A., et al., *Limited-stage mantle-cell lymphoma*. Ann Oncol, 2003. **14**(10): p. 1555-61.
11. Martin, P., et al., *Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1209-13.
12. Delarue, R., et al., *CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. Blood, 2013. **121**(1): p. 48-53.
13. Geisler, C.H., et al., *Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group*. Blood, 2008. **112**(7): p. 2687-93.
14. Schaffel, R., et al., *Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma*. Ann Oncol, 2010. **21**(1): p. 133-9.
15. Damon, L.E., et al., *Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909*. J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6101-8.
16. Romaguera, J.E., et al., *High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine*. J Clin Oncol, 2005. **23**(28): p. 7013-23.
17. Merli, F., et al., *Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi*. Br J Haematol, 2012. **156**(3): p. 346-53.
18. Bernstein, S.H., et al., *A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213*. Ann Oncol, 2013. **24**(6): p. 1587-93.
19. Lenz, G., et al., *Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. J Clin Oncol, 2005. **23**(9): p. 1984-92.
20. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial*. Lancet, 2013. **381**(9873): p. 1203-10.
21. Flinn, I.W., et al., *Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study*. Blood, 2014. **123**(19): p. 2944-52.
22. Kluin-Nelemans, H.C., et al., *Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma*. N Engl J Med, 2012. **367**(6): p. 520-31.

23. Robak, T., et al., *Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma*. N Engl J Med, 2015. **372**(10): p. 944-53.
24. Ghielmini, M., et al., *Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)*. J Clin Oncol, 2005. **23**(4): p. 705-11.
25. Smith, M.R., et al., *Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemotherapy followed by yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499*. J Clin Oncol, 2012. **30**(25): p. 3119-26.
26. Dreyling, M., et al., *Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network*. Blood, 2005. **105**(7): p. 2677-84.
27. Kruger, W.H., et al., *Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma--final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO)*. Ann Hematol, 2014. **93**(9): p. 1587-97.
28. Visco, C., et al., *Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation*. J Clin Oncol, 2013. **31**(11): p. 1442-9.
29. Zinzani, P.L., et al., *Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study*. Ann Oncol, 2013. **24**(11): p. 2892-7.
30. Wang, M.L., et al., *Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma*. N Engl J Med, 2013. **369**(6): p. 507-16.
31. Hess, G., et al., *Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(23): p. 3822-9.
32. Goy, A., et al., *Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study*. Ann Oncol, 2009. **20**(3): p. 520-5.
33. Cassaday, R.D., et al., *Specific features identify patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma benefitting from autologous hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2013. **19**(9): p. 1403-6.
34. Robinson, S., et al., *The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma*. Leukemia, 2015. **29**(2): p. 464-73.
35. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification*. Journal of Clinical Oncology, 2014.
36. Liedtke, M., et al., *Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population*. Ann Oncol, 2006. **17**(6): p. 909-13.
37. Zinzani, P.L., et al., *Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(11): p. 1781-7.