

HEMATOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
YAYINLARI



MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ
Doç. Dr. Tuğçe Nur YİĞENOĞLU

İÇİNDEKİLER

I. BÖLÜM: KLİNİK

GİRİŞ	3
MORFOLOJİ.....	8
İMMUNFENOTİP.....	10
GENETİK ÖZELLİKLER.....	11
TANISAL DEĞERLENDİRME.....	15
AYIRICI TANI.....	21
EVRELEME.....	23
YANIT DEĞERLENDİRME.....	28
TAKİP.....	31

II. BÖLÜM: TEDAVİ

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ.....	33
İNDÜKSİYON TEDAVİSİ.....	35
KONSOLİDASYON TEDAVİSİ.....	44
İDAME TEDAVİSİ.....	48
EVRE ve RİSK DURUMUNA GÖRE TEDAVİ.....	50

III. BÖLÜM: NÜKS/DİREÇLİ HASTALIK

NÜKS VEYA REFRAKTER MANTLE HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİ.....	54
KÖK HÜCRE NAKLİ.....	65
CAR T-HÜCRE TEDAVİSİ.....	72
MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK TAKİBİ.....	78
KAYNAKLAR.....	90
KISALTMALAR.....	102

I. BÖLÜM: KLİNİK

GİRİŞ

Mantle hücreli lenfoma (MHL), matür B hücreli Hodgkin dışı lenfomalardan (NHL) biridir (Swerdlow SH, et al. 2016). Yeni teşhis edilen tüm NHL vakalarının yaklaşık %3'ünü MHL oluşturur (Teras LR, et al. 2016). Konvansiyonel kemoterapiler ile kür elde edilememesi ve indolen lenfomalara kıyasla tipik olarak daha agresif bir hastalık seyri nedeniyle MHL'nin hem indolen hem de agresif NHL alt tiplerinin olumsuz özelliklerine sahip olduğu düşünülmektedir (Teodorovic I, et al. 1995).

EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki MHL insidansı yılda 4-8/ milyon kişidir (Smith A, et al. 2011). İnsidans yaşla birlikte artar. Hastaların yaklaşık dörtte üçü erkektir ve beyazlar, siyahi bireylerden neredeyse iki kat daha sık etkilenir. Medyan tanı yaşı 68'dir (Zhou Y, et al. 2008).

SON SÖZ: Mantle hücreli lenfoma insidansı yaklaşık 4-8/milyon/yıldır.

SON SÖZ: Mantle hücreli lenfoma erkeklerde daha sık görülür.

PATOGENEZ

MHL'nin, her biri hastalığın farklı formlarına yol açan iki farklı hücresel kökene sahip olduğu düşünülmektedir (Vegliante MC, et al. 2013).

1) Klasik MHL

Tipik olarak gastrointestinal sistem başta olmak üzere ektranodal bölgeleri ve lenf nodlarını içerir. Klasik MHL'nin, normal B hücrelerinde eksprese edilmeyen SOX11'i eksprese eden naive B hücrelerinden kaynaklandığına inanılmaktadır. SOX11'in B hücre farklılaşmasını bloke ettiği rapor edilmiştir, bu da MHL patogenezinde doğrudan bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

SON SÖZ: Klasik Mantle hücreli lenfomanın SOX11'i eksprese eden naive B hücrelerinden kaynaklandığına inanılmaktadır.

2) Lösemik MHL

MHL'nin lösemik varyantı esas olarak periferik kan, kemik iliği ve/veya dalağı tutar. Lenf nodu tutulumu daha azdır. Bu varyant, antijene maruz kalmış SOX11 negatif B hücrelerinden gelişir ve genellikle klinik olarak indolendir ancak çok agresif bir seyire yol açan ikincil anormallikler (örn, *TP53* mutasyonları) kazanabilir.

SON SÖZ: Mantle hücreli lenfoma lösemik tip antijene maruz kalmış SOX11 negatif B hücrelerinden gelişir.

Her iki MHL tipi de siklin D1 genini (*CCND1*) düzensizleştiren (11;14) translokasyonu ile yüksek oranda ilişkilidir. *MYC*'yi içeren translokasyonlar gibi ek genetik anormalliklerin edinilmesi, blastoid veya pleomorfik morfolojilere sahip daha agresif MHL formlarına ilerlemeye yol açabilir.

SON SÖZ: Mantle hücreli lenfomanın hem klasik hem de lösemik tipi t(11;14) ile yüksek oranda ilişkilidir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

MHL hastalarının %70'i tanı anında ileri evre hastalığa sahiptir. Hastaların yaklaşık %75'i başlangıçta lenfadenopati ile başvurur, kalan %25'inde birincil prezentasyon ektranodal hastalık şeklindedir. Yaygın tutulum bölgeleri arasında lenf nodları, dalak (%45- 60), Waldeyer halkası, kemik iliği (> %60), kan (%13- 77) ve gastrointestinal sistem, meme, plevra, orbita gibi ektranodal bölgeler bulunur (Ferrer A, et al. 2007). Hastaların yaklaşık üçte birinde başvuru anında ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi B semptomları vardır.

SON SÖZ: Mantle hücreli lenfoma hastalarının %75'i başlangıçta lenfadenopati ile başvurur.

SON SÖZ: Mantle hücreli lenfoma hastalarının üçte birinde başvuru anında B semptomları vardır.

Serum beta-2 mikroglobulin düzeyi %56 olguda, LDH düzeyi ise %45 olguda yüksektir. Monoklonal paraproteinemi, hipogamaglobulinemi ve Coombs testi pozitifliği olguların %10'undan azında izlenebilir.

MHL klinik olarak 4 formu mevcut:

- 1) Küçük hücreli varyant (SLL'yi andırır)
- 2) Marginal zone benzeri varyant (masif splenomegali> %80)
- 3) Pleomorfik varyant (yüksek mitotik indeks)
- 4) Blastoid varyant (yüksek mitotik indeks)

MHL klinik seyir bakımından 2 formu mevcut:

- 1) İndolen: vakaların %15'ini oluşturur. Ki-67 <%30.
- 2) Agresif: vakaların %85'ini oluşturur.

Tablo 1'de klinik seyir özelliklerine göre NHL sınıflandırması verilmiştir.

Tablo 1. Klinik seyir özelliklerine göre NHL sınıflandırması

İndolen Lenfomalar
B hücreli neoplaziler
☐ Küçük lenfositik lenfoma /B hücreli kronik lenfositik lösemi
☐ Lenfoplazmositik lenfoma (± Waldenstrom's makroglobulinemi)
☐ Hairy cell lösemi
☐ Folliküler lenfoma (grade I ve II)
☐ Marjinal zon B-hücreli lenfoma
☐ Mantle hücreli lenfoma
☐ Plazma hücreli myeloma/plazmasitoma
T hücreli lenfomalar
☐ T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
☐ Mikoizis Fungoides
☐ T hücreli prolenfositik lösemi
NK hücreli neoplaziler
☐ NK hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Agresif Lenfomalar
B hücreli neoplaziler
☐ Foliküler lenfoma (grade 3)
☐ Diffuz büyük B hücreli lenfoma

☐ Mantle hücreli lenfoma*
T hücreli neoplaziler
☐ Periferik T hücreli lenfoma
☐ Anaplastik büyük hücreli lenfoma
Çok Agresif Lenfomalar
B hücreli neoplaziler
☐ Burkitt lenfoma
☐ Prekürsör B hücreli lösemi/lenfoma
T hücreli neoplaziler
☐ Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma
☐ Prekürsör T lenfoblastik lösemi /lenfoma

*Mantle hücreli lenfoma indolen bir seyir gösterebildiği gibi agresif bir klinik ile de ilişkili olabilir.

Gastrointestinal (GIS) tutulumu

MHL, bazen lenfomatöz intestinal polipozis olarak ortaya çıkan gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilir. Romaguera ve arkadaşlarının çalışmasında, MHL histolojik olarak hastaların %88 ve %43'ünde alt ve üst gastrointestinal sistem yolunda mevcuttu ve hastaların %26'sında tanı anında gastrointestinal sistem semptomları vardı (Romaguera JE, et al. 2003).

Gastrointestinal sistem tutulumu olan 31 vakanın prospektif bir klinikopatolojik çalışması, şu bölgelerin dahil olduğunu rapor etmiştir: mide (%57), duodenum (%52), jejunum/ileum (%87), kolon (%90) ve rektum (%69) (Chim CS, et al. 2003). Otuz bir olgunun 28'inde hem ince bağırsakta hem de kolonda polipoid lezyonlar oluşturan lenfomatöz submukozal nodüller bulunmuştur. Gastrointestinal sistem tutulumunun yüksek sıklığına rağmen, endoskopi kullanımı hastaların sadece %4'ünde klinik yönetimde değişikliklere yol açmıştır (Romaguera JE, et al. 2003). MHL hastalarında, endoskopi veya kolonoskopi rutin olarak önerilmemekle birlikte evre I-II hastalığın doğrulanması ve başlangıç tedavisine yanıtın değerlendirilmesi için gastrointestinal sistemin üst endoskopik veya kolonoskopik değerlendirmesi gereklidir (Romaguera JE, et al. 2003).

SON SÖZ:

- ☐ **Mantle hücreli lenfoma hastalarının %88 alt ve %43'ünde üst gastrointestinal sistem tutulumu mevcut.**
- ☐ **Hastaların %26'sında tanı anında gastrointestinal sistem semptomları olabilir.**

- ☐ **Mantle hücreli lenfoma hastalarında üst GİS endoskopi veya kolonoskopi rutin olarak önerilmemektedir.**
- ☐ **Evre I-II hastalığın doğrulanması ve başlangıç tedavisine yanıtın değerlendirilmesi için üst GİS endoskopik veya kolonoskopik değerlendirmesi gereklidir.**

Kemik iliği tutulumu (lösemik form)

MHL'da kemik iliği tutulumu oldukça sıktır. Bazı olgularda kemik iliği sahasının %5-10'luk kısmında tutulum olabilmekte ve bu nedenle kemik iliği tutulumu gözden kaçırılabilir. Bazı olgularda ise bulky hastalık ile birlikte olan yaygın kemik iliği tutulumu ve lösemik kan tablosu izlenebilmektedir.

SOX11 negatif MHL formları sıklıkla lenf nodlarını tutmayabilir ve bunun yerine lösemik prezentasyona sahiptir. Lenfadenopati yokluğunda splenomegali bu tür varyantlarda yaygındır (Ruskoné-Fourmestraux A, et al. 1997).

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olguların yaklaşık %4'ünde görülür (%1-22) ancak lösemik varyantı olan hastalarda daha sık görülür (Pittaluga S, et al. 1996). Tanı anında SSS tutulumu ortalama %1'in altındadır. Nüks anında ise daha yüksek olup ortalama %5 civarındadır. Tutulum sıklıkla leptomeningealdır (%72); ardından parankimal (%29) tutulum gelir. SSS nüksü sonrası sağkalım oldukça kısadır (3,7- 8,3 ay). Santral sinir sistemine geçen ilaçlar ve otolog hematopoietik hücre transplantının (otoHHT) SSS nüks oranını azalttığı gösterilememiştir. Bu nedenle rutin SSS profilaksi önerilmemektedir. Semptomatik, Ki-67 oranı>%30 ve blastoid morfoloji gibi SSS tutulumu açısından yüksek riske sahip kişilerde (Tablo 2) beyin omurilik sıvı (BOS) sitolojik incelemesi ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılmalıdır.

Tablo 2. MHL’da SSS tutulumu için risk faktörleri*

Risk faktörleri 1. Blastoid histoloji 2. B semptomları 3. Yüksek LDH 4. ≥ 2 ECOG 5. Yüksek MIPI (≥ 6)	• Risk faktörü 0 olanlarda hiç SSS tutulum yok • ≥ 1 risk faktörü olanların %15’inde 5 yıl içinde SSS tutulumu görülmektedir. • SSS tutulumu kuşkusu veya en az iki risk faktörü olan (blastik varyant, LDH yüksekliği, düşük performans varlığında) hastada BOS incelemesi ve kraniyal MR yapılmalıdır.
---	--

*= Annals of Oncology 2013; 24:2119

SON SÖZ: Mantle hücreli lenfomada merkezi sinir sistemi tutulumu nadirdir (<%5) ancak lösemik varyantı olan hastalarda daha sık görülür.

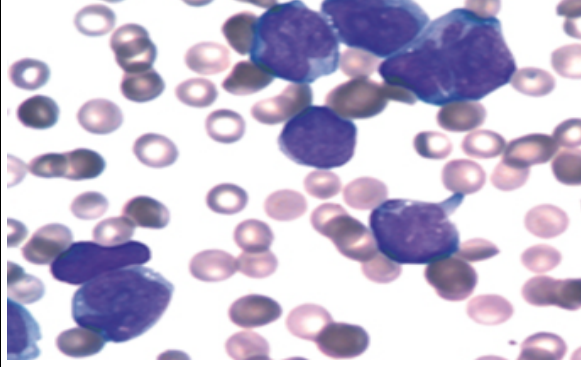
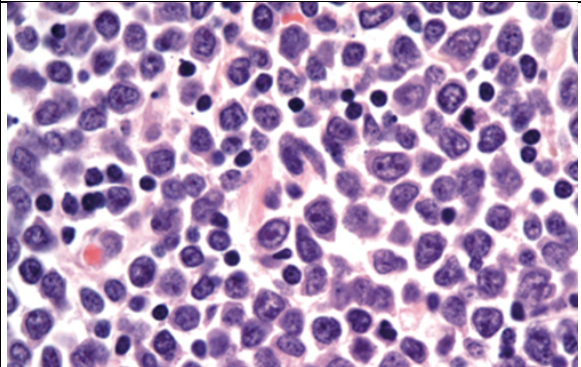
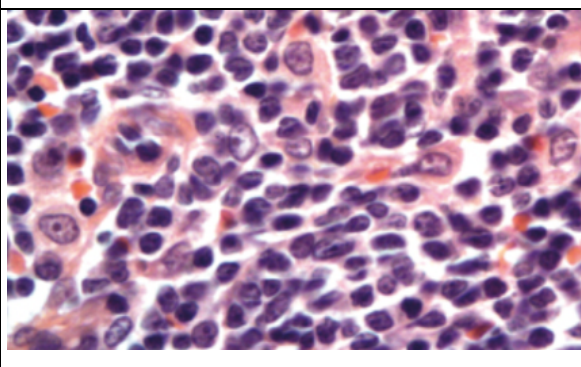
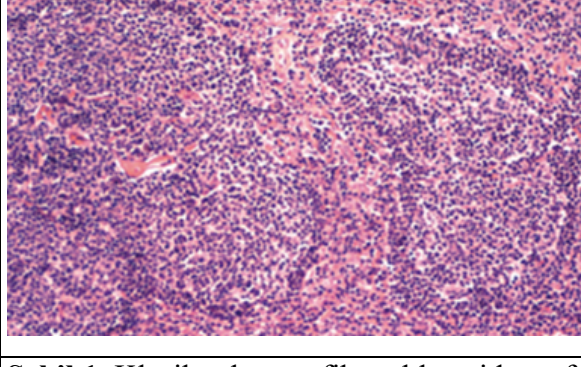
MORFOLOJİ

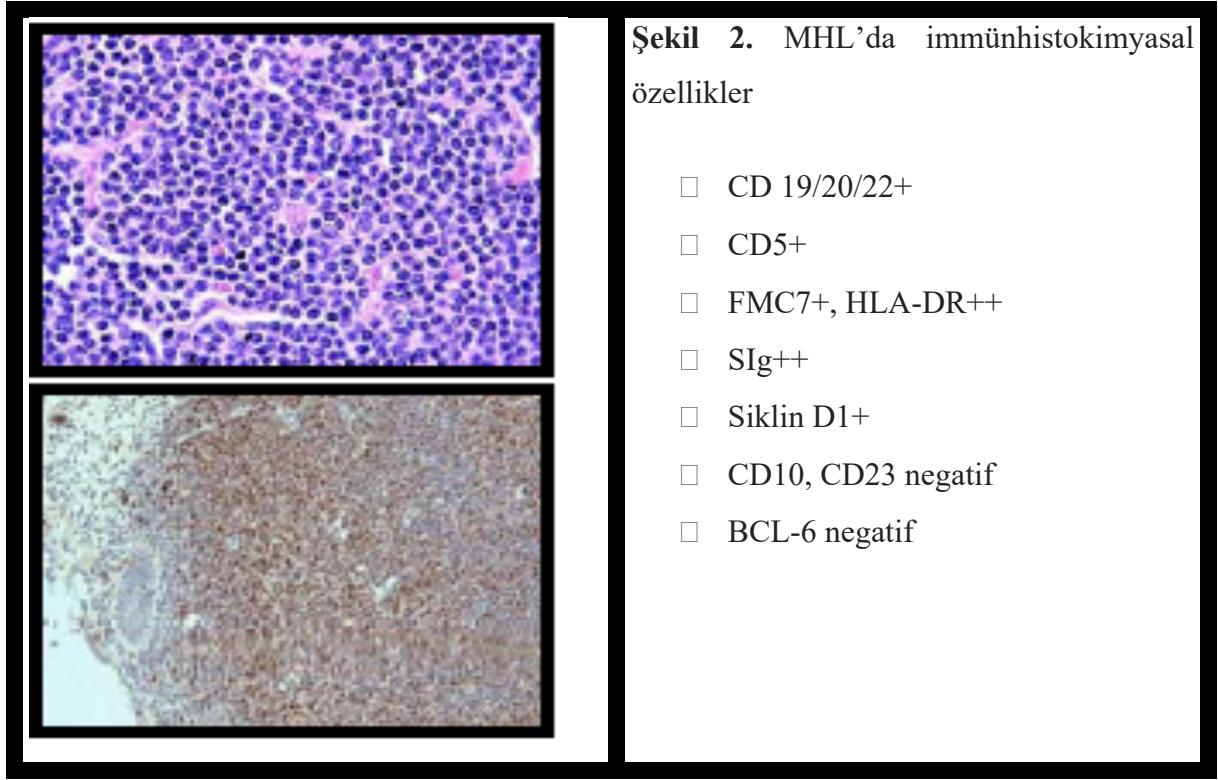
Klasik morfolojiye sahip MHL vakalarında, dar sitoplazmalı, küçük, çentikli, düzensiz çekirdeğe sahip monoton hücrelerin genişlemiş folikül mantle zon alanlarında nodüler veya diffüz tutulumu bulunur. Bazı olgularda ise monoton yuvarlak çekirdekli küçük hücreler bulunur.

Pleomorfik morfolojiye sahip MHL vakalarında geniş sitoplazmalı farklı şekil ve boyutta çekirdek morfolojisi bulunur.

Blastoid tip MHL vakalarında, dar sitoplazma, küçük, düzensiz çekirdek, ince granüler kromatin ve sık mitoz görülür (Banks PM, et al.1992).

Çoğu durumda diğer histolojik olarak düşük dereceli lenfomalardan daha fazla mitotik aktivite vardır. Malign efüzyonlar mevcut olduğunda, efüzyondaki tümör hücrelerinin sitolojik özellikleri, periferik kan tutulumu ile görülenlere benzerdir. Tek epiteloid makrofajlar genellikle dokulardaki tümör hücreleri arasında bulunur, ancak makrofaj ve granülom kümeleri görülmez. Bazofilik sitoplazmaya sahip transforme tümör hücreleri (sentroblast veya immünoblast benzeri hücreler) tipik vakalarda nadirdir veya yoktur.

	Periferik kan yayması, değişken boyutlarda, düzensiz sınırlı, yüksek nükleer sitoplazmik oranlı ve belirgin nükleollere sahip birçok lenfoma hücrelerini gösterir.
	Blastoid varyant, büyük düzensiz çekirdeklere ve dağılmış bir kromatin ağına sahip orta büyüklükteki lenfoid hücrelere sahiptir. Nükleoller birkaç tümör hücresinde görülür.
	Diffüz tip MHL, hafif düzensiz nükleer sınıra sahip küçük lenfoid hücrelerin yaygın infiltrasyonunu gösterir. Çoklu pembe histiyositler mevcuttur.
	Nodüler tip MHL, düzensiz kenarlı çok sayıda nodül gösterir.
Şekil 1. Klasik, pleomorfik ve blastoid morfoloji şekilleri	



İMMUNFENOTİP

MHL hücreleri, yüksek seviyelerde yüzey IgM ve IgD eksprese eder ve vakaların yaklaşık %80’i lambda hafif zincir ekspresyonu gösterir. Ayrıca pan-B hücre antijenlerini (örneğin CD19, CD20), CD5 ve FMC7’yi de eksprese ederler. Nadir vakalar CD5 (–) veya CD23 (+) olabilir (DiRaimondo F, et al. 2002).

MHL’deki malign hücrelerin immünofenotipi tipik olarak CD20 (+), CD5 (+), CD10 ve CD23 (–), hafif zincir kısıtlı ve BCL1 (+)’dir (B hücreli lenfoma 1, siklin-D1 veya CCND1 olarak da bilinir).

SON SÖZ: Mantle hücreli lenfoma pan-B hücre antijenlerini (örneğin CD19, CD20), CD5 ve FMC7’yi de eksprese ederler.

Tablo 3. B hücreli lenfomaların immünofenotipik ayırıcı özellikleri

	sIg	CD20	CD5	CD10	CD23	BCL6	MUM1
SLL/KLL	zayıf	+	+	-	+	-	-
LPL	+	+	-	-	-	-	+
MALT lenfoma	+	+	-	-	+/-	-	+/-
FL	+	+	-	+	+/-	+	-
MHL	+	+	+	-	-	-	-
DLBCL, GCB	+/-	+	-	-		+	-
DLBCL, ABC	+/-	+	-	-		-	+
Burkit lenfoma	+	+	-	+	-	+	-

ABC, aktive B hücre tipi; DLBCL, Diffüz büyük B hücreli lenfoma; FL, Folliküler lenfoma; GCB, germinal merkez B hücre tipi; KLL, kronik lenfositik lösemi; LPL, lenfoplazmasitik lenfoma; MALT, mukoza ilişkili lenfoid doku; MHL, mantle hücreli lenfoma; MUM1, lenfosit spesifik transkripsiyon faktörü; SIg, yüzey immünglobulin; SLL, küçük lenfositik lenfoma.

GENETİK ÖZELLİKLER

Siklin D1 (BCL1) için nükleer boyama, CD5 negatif olanlar dahil, vakaların %95'inde mevcuttur. Siklin D1 geninin ürünü, immünoperoksidaz tekniği ile parafine gömülü doku kesitlerinde neoplastik mantle hücrelerinin çekirdeklerinde saptanabilir ve MHL vakalarını, kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL), foliküler lenfoma, lenfoplazmasitik lenfoma ve splenik marjinal zon lenfoma (MZL) gibi diğer indolen B hücreli lenfomalardan ayırt etmekte yararlıdır (Yatabe Y, et al. 2000).

SON SÖZ:

- ☐ Siklin D1 (BCL1) için nükleer boyama, MHL vakaların %95'inde pozitifdir.
- ☐ Siklin D1 geninin ürünü, immünoperoksidaz tekniği ile parafine gömülü doku kesitlerinde neoplastik mantle hücrelerinin çekirdeklerinde saptanabilir.

MHL'da siklin D1'in aşırı ekspresyonu, *CCND1* lokusu ile Ig ağır zincir (IgH) lokusu arasında bir translokasyon olan t(11;14) (q13;q32) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Yatabe Y, et al. 2000). t(11;14) MHL için spesifik değildir, bazı multipl miyeloma hastalarında ve nadiren

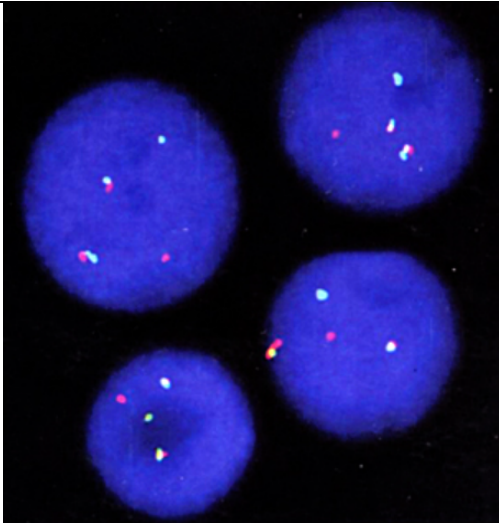
diğer lenfoid malignitelerde görülebilir. Bu translokasyon, hücre döngüsünün G1 fazının kontrolünde yer alan ve normalde lenfoid hücrelerde eksprese edilmeyen siklin D1'i kodlayan gen olan *CCND1*'in düzensiz ekspresyonuna yol açar (Rosenberg CL, et al. 1991). Metafaz kromozomlarının karyotiplenmesi, MHL'lerin %50 ila 65'inde t(11;14)'ü olduğunu gösterir, ancak FISH veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi ile siklin D1 aşırı ekspresyonu olan vakalarda çok daha yüksek oranda CCND1 /IgH füzyon genleri gösterilebilir (Sun T, et al. 2003). (FISH; Şekil 3).

SON SÖZ: t(11;14) MHL için spesifik değildir, bazı multipl miyeloma hastalarında ve nadiren diğer lenfoid malignitelerde görülebilir.

SON SÖZ:

- ☐ t(11;14)(q13;q32): *CCND1* lokusu ile immünoglobulin ağır zincir (IgH) lokusu arasında bir olan bir translokasyondur.
- ☐ *CCND1*'in düzensiz ekspresyonuna yol açar.

SON SÖZ: Metafaz kromozomlarının karyotiplenmesi, MHL'lerin %50 ila 65'inde t(11;14)'ü olduğunu gösterir.



Şekil 3. MHL'da FISH bulguları

Siklin D1, t(11;14) negatif olan durumlarda bile aşırı eksprese edilebilir, bu da nokta mutasyonları gibi diğer kazanılmış genetik anormalliklerin de siklin D1 ekspresyon artışı ile sonuçlanabileceğini düşündürür (Wlodarska I, et al. 2008). Bununla birlikte, tek başına siklin D1'i aşırı eksprese eden transgenik fareler lenfoma geliştirmedeğinden, bu tek genin aşırı ekspresyonu, MHL'ye neden olmak için tek başına yetersizdir (Lovec H, et al. 1994).

SON SÖZ: Siklin D1'i aşırı eksprese eden tümörler, daha yüksek mitotik indeksli daha büyük hücrelerden oluşma eğilimindedir.

MHL'ya sahip 151 Japon hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, siklin D1'i aşırı eksprese eden tümörlerin, daha yüksek mitotik indeksli daha büyük hücrelerden oluşma eğiliminde oldukları, ayrıca, siklin D1 pozitif tümörleri olan hastaların daha yaşlı oldukları, gastrointestinal sistem tutulumunun daha fazla olduğu, orbita tutulumunun daha az olduğu, daha yüksek Uluslararası Prognostik İndekse sahip oldukları ve daha düşük beş yıllık sağkalımları (% 30'a karşı % 86) oldukları saptanmıştır (Yatabe Y, et al. 2000).

SON SÖZ: Siklin D1'i pozitif hastalar; daha yaşlı, GIS tutulumu daha fazla, orbita tutulumu daha az, IPI yüksek ve daha düşük 5-yıllık sağkalımı (%30'a karşı %86) olan hastalardır.

Öte yandan, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma, siklin D1 pozitif ve negatif "MHL" ekspresyon profillerinin çok benzer olduğunu ve siklin D1'i eksprese edemeyen tümörlerin, bunun yerine siklin D2 veya D3'ü aşırı eksprese ettiğini göstermiştir (Fu K, et al.2005).

Yakın tarihli bir siklin D1-negatif MHL çalışması, vakaların %55'inde *CCND2* genini içeren ve siklin D2 mRNA'nın yüksek ekspresyonu ile ilişkili yeniden düzenlemeler göstermiştir. Siklin D2 veya siklin D3 için immünohistokimya, siklin D1-negatif MHL tanısını koymada yardımcı olmaz, çünkü bu proteinler diğer B-hücreli malignitelerde de eksprese edilir. Gen ekspresyon profili oluşturma (GEP) ve miRNA profillemeye, siklin D1-negatif MHL'nin genomik imzalarının, siklin D1-pozitif MHL'ninkilere benzer olduğunu gösterdi (Fu K, et al. 2005).

SON SÖZ: Siklin D2 veya siklin D3 için immünohistokimya, siklin D1-negatif MHL tanısını koymada yardımcı olmaz. Diğer B-hücreli malignitelerde de eksprese edilirler.

Siklin D1-negatif MHL'nin patolojik özellikleri ve klinik özellikleri, siklin D1-pozitif MHL'ninkilere benzer görünmektedir (Fu K, et al. 2005). Bu nedenle, aksini düşündüren verilerin yokluğunda, siklin D1-negatif MHL, siklin D1-pozitif MHL'den farklı şekilde yönetilmemelidir.

SON SÖZ: Siklin D1-negatif MHL, siklin D1-pozitif MHL'den farklı şekilde yönetilmemelidir.

MHL'nin DNA dizi analizi, *CCND1* geninin ekson 1'ini içeren mutasyonları tanımlamıştır; bunların işlevsel önemi belirsizdir, ancak *CCND1* mRNA'nın translasyonunun 5' çevrilmemiş bölgesi aracılığıyla düzenlendiği bilinmektedir, bu da bu mutasyonların *CCND1* ekspresyonunu artırabileceğini düşündürmektedir (Kridel R, et al. 2012).

Hücre döngüsüyle ilişkili diğer genler, siklin D1 negatif vakalarda *CCND2*'nin (siklin D2) yeniden düzenlemeleri, siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörlerinin mutasyonları ve p16 ve p17 (özellikle blastoid varyantlarında) dahil olmak üzere genomik anormalliklerle de ilgili olabilir. CDK inhibitörü p27'nin ekspresyonunda azalma ve apoptoz ile ilişkili yolak bozuklukları da bildirilmiştir (Delfau-Larue MH, et al. 2015).

Altmış blastoid varyantlı vakanın bir çalışmasında, %80'inde t(11;14)'e ek olarak en az bir sitogenetik anormallik vardı (Parry-Jones N, et al. 2007). Diğer vakaların yüksek oranda tetraploidi ve *TP53* gen mutasyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir. *TP53* mutasyonu veya delesyonu olan hastalar, yoğun kemoterapiyi takiben kısalmış genel sağkalım (OS) dahil olmak üzere kötü klinik sonuçlara sahiptir. Onkogen *MYC*'yi içeren bir translokasyonun kazanılması, daha kısa OS ile ilişkilendirilmiştir. *TP53*, p16, p18, p21 ve p27'deki değişiklikler de MHL'nin gelişiminde ve evriminde rol oynayabilir (Cuneo A, et al. 1999).

SON SÖZ: *TP53* mutasyonu veya 17p delesyonu olan hastalar, yoğun kemoterapiyi takiben kısalmış genel sağkalım dahil olmak üzere kötü klinik sonuçlara sahiptir.

Ek kromozomal anormallikler bildirilmiştir. Bir çalışmada, nodal veya lösemik hastalığı olan hastalarda sırasıyla %11 ve %79'unda 8p genomik kaybı gösterildi (Martinez-Climent JA,

et al. 2001). Gen ekspresyon profilinin kullanılması, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon, proteomik ve MHL genomlarının derin dizilimi, MHL'nin biyolojisi ve klinik heterojenliği üzerine ek ışık tutabilir.

Diğer çalışmalar, MHL vakalarının az bir kısmında aktive edici *NOTCH1* mutasyonlarını belirlemiştir, bu bulgu daha kötü bir klinik sonucu öngörebilecek bir bulgudur (Beà S, et al. 2013).

SON SÖZ: MYC onkogen pozitifliği ve NOTCH1 mutasyonları kötü prognosisla ilişkilidir.

Yaygın vakalarda bile belirgin, düzensiz bir foliküler dendritik hücre ağı bulunur. SRY ile ilişkili HMG transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesi olan SOX11, özellikle siklin D1'i eksprese etmeyen nadir durumlarda MHL için yararlı bir belirteç olabilir. MHL, gastrointestinal sistemi (lenfomatöz polipoz) tuttuğunda, tümör hücreleri, normalde bağırsakla ilişkili lenfoid dokulardaki endotelial venüllere lenfositlerin yönelmesinde rol oynayan adezyon molekülü alfa-4/beta-7 integrini (CD49d) eksprese eder (Hashimoto Y, et al. 1999).

SON SÖZ: SOX11, özellikle siklin D1'i eksprese etmeyen nadir durumlarda MHL için yararlı bir belirteçtir.

TANISAL DEĞERLENDİRME

Tanısıl değerlendirmede aşağıdakilerin yapılması önerilir:

Tam kan sayımı ve periferik kan yayması

Biokimya; serum LDH, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını içermelidir.

Görüntüleme; göğüs, karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografi taramaları

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi

Akım sitometri; birçok hasta, periferik kan yayması veya akım sitometrisi ile saptanabilen dolaşımdaki lenfoma hücrelerine sahiptir.

Patoloji; eksizyonel lenf nodu biyopsisi, immünohistokimya ve siklin-D1 boyaması ile uzman bir hematopatolog tarafından değerlendirilmelidir.

Genetik; rutin klinik uygulamada, sitogenetik analiz yalnızca siklin D1 boyasının belirsiz olduğu veya histoloji veya immünohistokimyanın yorumlanmasının zor olduğu durumlarda

gereklidir, örneğin tanısal doku kan veya kemik iliği aspirasyonundan elde edildiğinde ortaya çıkabilir.

Endoskopik inceleme; hastada gastrointestinal kanama veya tutulumu düşündüren ağrı gibi semptomlar yoksa rutin üst ve alt endoskopi gerekli değildir. Ancak semptomatik ise veya erken evre doğrulaması için yapılmalıdır.

Evreleme; Evreleme testleri genellikle ileri evreyi (III veya IV) gösterir ve gastrointestinal sistem, böbrek, kemik iliği ve periferik kan gibi ektranodal bölgelerin tutulumu yaygındır. Şüphelenilen bölge için ileri inceleme yapılmalıdır.

SON SÖZ: Asemptomatik hastalarda endoskopi, tutulumun tanımlanmasının tedavi yaklaşımını değiştireceği durumlarla (örn. evre I/II hastalık) sınırlandırılmalıdır.

Yukarıda verilen tanısal değerlendirme tetkiklerine ilave olarak tedavi öncesinde yapılması gerekenler şunlardır:

- Tedavi için immünoterapi rejimleri düşünüldüğünde artan viral reaktivasyon riskleri nedeniyle HBV testi önerilir.
- Blastik varyantı olan hastalarda veya santral sinir sistemi semptomları olan hastalarda, olası hastalık tutulumunu değerlendirmek için lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır.
- Antrasiklin içeren tedavi rejimleri düşünülen hastalar için MUGA veya ekokardiyogram önerilir.
- Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadın ve erkekler, tedavinin fertilité üzerindeki potansiyel etkisi ve koruyucu önlemler için danışmanlık almalıdır.
- Lenfomalardaki PET/BT endikasyonları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. PET/BT endikasyonları

Hastalık	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Diffüz büyük hücreli lenfoma	Önerilir	Şarttır
Hodgkin hastalığı	Önerilir	Şarttır
Foliküler lenfoma	Önerilir (Eğer tam yanıt primer amaç ise)	Önerilir (Eğer tam yanıt primer amaç ise)
Mantle-hücreli lenfoma	Önerilir (Eğer tam yanıt primer amaç ise)	Önerilir (Eğer tam yanıt primer amaç ise)
Diğer agresif NHL	Önerilir (Eğer tam yanıt primer amaç ise)	Önerilir (Sadece tedavi öncesi PET+ ise)
Diğer indolen NHL	Önerilir (Eğer tam yanıt primer amaç ise)	Önerilir (Sadece tedavi öncesi PET+ ise)

PET: Pozitron emisyon tomografisi; BT: Bilgisayarlı tomografi

TANI

Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Biyopsi alınamayacak zor olgularda çekirdek (core) biyopsi uygulanabilir. Biyopsi örnekleri alınır alınmaz doku hacminin 8-10 katı miktarda %10 nötral tamponlu formaldehid içine konulmalıdır. Bu solüsyon içerisinde dokular boyutuna göre en az 18-24 saat kalmalıdır. Kırk sekiz saatten fazla kalan dokularda antijenik ve moleküler özellikler bozulabilir. Bu durum immünhistokimya ve moleküler testlerde yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir.

Histopatolojik değerlendirme

Patoloji preparatları güvenilirlik açısından hematopatolojide deneyimli patologlar tarafından değerlendirilmelidir. Değerlendirme 2017 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması göre yapılmalıdır.

Tanı immunhistokimya ve/veya akım sitometride CD5+, CD10-/+, CD20+, CD23-/+, CD43+ ve siklin D1+'dan oluşan bir profile sahip lenfoma hücrelerinin gösterilmesiyle konulabilir. Bazı MHL vakaları CD5- veya CD23+ olabilir. Bazı durumlarda *CCND1* yeniden düzenlemesinin moleküler analizi veya konvansiyonel sitogenetik veya t(11;14) için FISH yardımcı olabilir (Avet-Loiseau H, et al. 1998).

- ☐ **Tanı immunhistokimya ve/veya akım sitometrik olarak CD5+, CD10-/+, CD20+, CD23-/+, CD43+ ve siklin D1+'dan oluşan bir profile sahip lenfoma hücrelerinin gösterilmesiyle konulabilir.**

Ayrıca, ilk tanı çalışması için Ki-67 immunhistokimya paneline dahil edilmelidir. Ancak bu, şu anda tedavi kararlarını yönlendirmek için kullanılmamalıdır.

SOX11 transkripsiyon faktörünün nükleer aşırı ekspresyonu, siklin D1 ekspresyon seviyesinden bağımsız olarak neredeyse tüm MHL vakalarında gözlenir. SOX11 için IgH değişkeni gen sekansı veya immunhistokimya, potansiyel olarak siklin D1-negatif MHL vakalarını diğer B hücreli lenfomalardan ayırt etmeye yardımcı olur (Mozos A, et al. 2009).

SON SÖZ:

- ☐ SOX11 transkripsiyon faktörünün nükleer aşırı ekspresyonu:
- ☐ Hemen tüm MHL vakalarında gözlenir.
- ☐ Siklin D1-negatif MHL vakalarını diğer B hücreli lenfomalardan ayırt etmeye yardımcıdır.

TP53 bakılması agresif klinik seyirli tipik MHL'li hastaları belirlemek için faydalı olacaktır.

MHL nadir alt tipleri GEP çalışmaları ile tanımlanmıştır.

GEP çalışmaları, büyük ölçüde IgH değişkeni mutasyonlu ve çoğunlukla SOX11 negatif, periferik kan, kemik iliği ve dalak tutulumu, düşük tümör yükü ve Ki-67 proliferasyonu <%10 olan indolen, lösemik ve nodal olmayan MHL alt tipini tanımlamıştır (Navarro A, et al. 2012). Bu grup en yaygın indolen prezentasyonu temsil eder; bununla birlikte, sadece gastrointestinal veya sadece kan/kemik iliği tutulumu olan, SOX11 eksprese edebilen ve yavaş seyir gösteren bazı hastalar vardır.

2017 WHO sınıflandırması, farklı klinikopatolojik ve moleküler özelliklere sahip iki MHL alt tipini de tanıır: agresif bir klinik seyirle seyreden SOX11+ ve mutasyona uğramamış IgH değişkeni olan olağan MHL alt tipi (nodal veya ektranodal); ve indolen (lösemik ve nodal) alt tip (Swerdlow SH, et al. 2017).

SON SÖZ:

- ☐ **WHO 2017 MHL 2 alt tipi:**
- ☐ **Olağan MHL alt tipi: Nodal veya ektranodal, agresif bir klinik seyir gösteren, SOX11+ ve mutasyona uğramamış IgH değişkeni olan**
- ☐ **İndolen alt tip: Lösemik ve nodal**

Tablo 5. MHL’da immünohistokimyasal özellikler

Pozitif	Negatif
• Siklin D1 • CD19 • CD20 • CD22 • CD5 • BCL-2 • CD79a • FMC7 • Yüzey IgM ve/veya IgG	• CD10 • CD23

Patoloji raporunda belirtilmesi gereken özellikler

1. Morfolojik tip

Hangi morfolojik tipte olduğu belirtilmelidir.

Klasik tip: Dar sitoplazmalı, küçük, çentikli, düzensiz çekirdeğe sahip monoton hücrelerin genişlemiş folikül mantle zon alanlarında, nodüler veya diffüz tutulumu izlenir. Bazı olgularda monoton, yuvarlak çekirdekli küçük hücreler bulunur.

Pleomorfik tip: Geniş sitoplazma, farklı şekil ve boyutta çekirdek morfolojisi bulunur.

Blastoid tip: Dar sitoplazma, küçük düzensiz çekirdek, ince granüler kromatin ve sık mitoz içeren hücreler izlenir.

2. İmmünohistokimyasal özellikler

a) Klasik fenotip:

- CD20 (+), CD5 (+), IgD (+), BCL2 (+), Siklin D1 (*CCND1*) (+), CD23 (-), CD10 (-), BCL6 (-).

b) *CCND1* negatif olgular:

- SOX11 (Klon MRQ-58) incelenmelidir. SOX11 pozitifliği tanıyı destekler.

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 >%30 olması kötü prognostik özelliklerdendir.

SON SÖZ: Ki67 >%30 kötü prognostik göstergedir.

4. Moleküler inceleme

CCND1 geni ile IgH geni translokasyonu [t(11;14) (q13;q32)] şeklindeki mutasyon hastalığın karakteristik özelliğidir. Tanı yaklaşımı sıralamasında *CCND1* negatif olgularda SOX11 immünohistokimyasal olarak pozitif ise veya SOX11 çalışma imkânı yoksa FISH yöntemi ile mutasyonu incelenmelidir. Geniş bir yelpazede varyant mutasyonları kapsamak 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.

5. Agresif gidişi destekleyen özellikler

Ki67 indeksi %30'un üzerinde ise agresif gidiş beklenmektedir. Yüksek proliferasyonlu veya morfolojik olarak pleomorfik-blastoid tiplerde ek olarak *P53* immünohistokimyasal olarak

pozitif bulunabilir. *P53* ile %20'nin üzerinde 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.

SON SÖZ: Agresif seyir: Ki67>%30, blastoid tip, *P53*+ (>%20), *cMYC*+

AYIRICI TANI

MHL için ayırıcı tanı, küçük ila orta büyüklükteki hücrelerden oluşan diğer NHL alt gruplarını, özellikle de KLL/ SLL, foliküler lenfoma, MZL ve lenfoblastik lenfomayı içerir.

İmmünohistokimya; B-hücreli lenfomalarda alt grupların ayırt edilmesinde yardımcıdır.

- ☐ Küçük lenfositik lenfoma: CD5+, CD10-, CD23+, CD43+
- ☐ Mantle hücreli lenfoma: CD5+, CD10-, CD23-, CD43+
- ☐ Foliküler lenfoma: CD5-, CD10+, CD23 ±, CD43-
- ☐ MALT lenfoma: CD5-, CD10-, CD23±, CD43±

In situ mantle hücreli neoplazi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasının 2016 revizyonu, daha önceki adı "in situ mantle hücreli lenfoma" olan "in situ mantle hücreli neoplazi" adlı yeni bir tanı kategorisi içeriyordu (Swerdlow SH, et al. 2016). In situ mantle hücreli neoplazi, MHL'nin tanısal özelliklerinden yoksun olan lenf nodlarında, genellikle foliküllerin iç mantle bölgelerinde bulunan siklin D1 pozitif hücrelerin varlığı ile karakterize edilir (Carvajal-Cuenca A, et al. 2012). In situ mantle hücreli neoplazi sıklıkla tesadüfen, bazen diğer B hücreli lenfomalarla birlikte bulunduğu saptanır. Bu bulguya sahip bazı hastalarda ileri tetkiklerde yayılmış MHL olduğu kanıtlanacaktır; bu gibi durumlarda "in situ" bileşeni muhtemelen MHL'nin kısmen dahil olan bir lenf nodunda erken başlangıcını temsil eder. Bununla birlikte, diğer hastalarda daha ileri değerlendirmelerde MHL kanıtı olmayacaktır. Bu ikinci hasta grubunun doğal seyri henüz net olmasa da tedaviye gerek olmadan uzun süreli sağkalım elde edilebilen indolen bir seyir izliyor gibi görünmektedir (Carvajal-Cuenca A, et al. 2012). Kapsamlı bir değerlendirmeye (örneğin, ek şüpheli nodların biyopsisi, fizik muayene, periferik kan akımsitometrisi, boyun, göğüs, karın ve pelvis BT taraması) dayanarak aşikâr MHL'nin dışlanabileceği hastalarda yakın takip daha güvenlidir.

Kronik lenfositik lösemi

KLL ve SLL'de lenf nodu tutulumu histolojik olarak ayırt edilemez. Her iki hastalıkta da neoplastik B hücreleri CD5 dahil birçok benzer yüzey antijeni eksprese ederler. Hem MHL hem de KLL, benzer immünofenotiplere sahip küçük ila orta büyüklükteki lenfoid hücrelerin neoplazmalarıdır. KLL; CD20, CD5 ve CD23 için pozitif iken; MHL, CD20 ve CD5 için pozitifdir, ancak CD23 için negatiftir. Siklin D1 için immünohistokimya, KLL'yi dışlamada çok yararlıdır. Diğer ayırt edici belirteçler arasında SOX11 (tipik olarak MHL'de pozitif) ve LEF1 (sıklıkla KLL'de pozitif) bulunur. FISH ile t(11;14)'ü tanımlamak için ek testler de MHL tanısında yardımcı olabilir (Barna G, et al. 2008).

Foliküler lenfoma

Erişkin lenfomalarının %20-25'ini oluşturur. FL sıklıkla ileri yaşlarda (60-70 yaş) ve kadınlar ile erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Başvuru anında hastaların çoğunluğunda yaygın hastalık tespit edilir. En sık tutulan ektranodal organ kemik iliğidir. Hastalık genellikle lenf bezlerinde büyüme, splenomegali ve kemik iliği tutulumu ile birlikte. Seyrek olarak epitrokleal ve popliteal bölgelerde lenfadenopatiler bulunabilir. Foliküler lenfomalarda periferik kan tutulumu olabilir ve bu duruma lenfomanın lösemik fazı denilmektedir. Agresif hastalık ya da histolojik dönüşümün varlığına işaret eder. Lenf nodu biyopsisinde nodüler ya da diffüz küçük çentikli hücreler görülür. Foliküler lenfoma hücreleri B hücre kökenlidir. B hücre yüzey antijenleri olan CD19, CD20 ve CD22 ekspresyonu yanı sıra sık olarak yüzey Ig ve CD10 ekspresyonu gösterirler. Fakat CD5, CD23, CD43 ve CD11c negatiftir.

Bu immünofenotipik özellikler KLL'den ayırımında önemlidir. KLL hücrelerinin aksine sıklıkla yüksek oranda yüzey Ig'leri eksprese ederler. Anormal antiapoptotik BCL-2 gen ekspresyonu ve t(14;18) hastaların %70-80'inde görülebilir. Foliküler lenfomada ayrıca BCL-6 protein ekspresyonu da görülebilir. Histolojide MHL, foliküler lenfomaya benzeyen baskın olarak nodüler bir büyüme modeline sahip olabilir. Bununla birlikte, foliküler lenfomanın aksine, MHL hücreleri genellikle CD10, CD5+, CD43+ ve siklin D1+'dır. Foliküler lenfoma, MHL gibi, lenfomatöz polipoz olarak gastrointestinal tutulumla ortaya çıkabilir.

Marjinal zon lenfoma (nodal veya ektranodal)

Hem ektranodal marjinal zon lenfoma (MZL) hem de MHL gastrointestinal sistemi tutabilir ve küçük ila orta büyüklükteki B lenfositlerin neoplazmalarıdır. İmmünofenotipte MHL, CD5 ve siklin D1'i eksprese ederken ektranodal MZL eksprese etmez. Ek olarak, MZL

sıklıkla monositoid B hücreleri içerir ve MHL'nin özelliği olmayan plazmasitik farklılaşma gösterir.

WHO sınıflamasında 3 klinik tablo vardır:

1) Nodal marginal zon lenfoma (NMZL): Hastalık lenf nodu tutulumu ile karakterizedir (sınırlı veya yaygın). Kan tutulumu nadirdir.

2) Ekstranodal marginal zon lenfoma (MALT lenfoma): En sık gastrointestinal sistem (en sık mide) tutulur. Bunu sıklıkla deri, tükürük bezi, akciğerler, orbita, troid, baş-boyun tutulumları izler.

3) Splenik marginal zon lenfoma: Tutulum alanı dalaktır. Buna sıklıkla kemik iliği ve periferik kan eşlik eder. Bazı olgular hepatit C virüsü için pozitifdir ve antiviral tedaviye yanıt verirler.

Olguların çoğunda tümör hücreleri yüzey Ig, sitoplazmik Ig ve B-hücre antijenlerini taşır ancak CD5, CD10, CD23 eksprese etmez. BCL-1 ve BCL-2 gen yeniden düzenlenmesi görülmez. t(11;18), t(1;14), t(14;18) ve t (3;14) MZL'lar ile ilişkilendirilmiştir. MALT lenfomalı hastaların çoğu kronik antijen stimülasyonu veya otoimmün hastalık öyküsüne sahiptir. Gastrik MALT lenfoma Helikobakter pilori ile ilişkilidir.

Lenfoblastik lenfoma

MHL'nin blastoid varyantı yüksek bir mitotik orana sahiptir ve genellikle dağınık kromatinli, düzensiz nükleer sınırlı ve lenfoblastik lenfoma görünümünü taklit eden yetersiz sitoplazmalı orta büyüklükte B veya T hücre kökenli olabilen hücrelerden oluşur. Blastoid varyant MHL, siklin D1 ve olgun B hücre belirteçlerini (örneğin, yüzey Ig) eksprese ettiğinden, bu vakalar immünohistokimya ile lenfoblastik lenfomadan kolayca ayırt edilirken, B lenfoblastik lenfomalar yüzey Ig'den yoksundur ve TdT'yi eksprese eder ve T lenfoblastik lenfomalar, TdT'yi ve CD5'in yanı sıra T hücre belirteçlerini eksprese eder.

Çocukluk yaş grubu ile adolesan döneminde en sık görülür. Nodal prezentasyon adolesan çağda ve genç erkeklerde görülür. Genelde hızlı büyüyen mediastinal tümörle başvururlar. Servikal, supraklavikular ve aksiller lenfadenopati %50, mediastinal kitle %50 olguda vardır. Mediastinal kitleye bağlı plevral effüzyon ve vena kava superior sendromu görülebilir. %60 olguda kemik iliği infiltrasyonu ve lösemik transformasyon gelişir. Kemik iliği ve sinir sistemi infiltrasyonu kötü prognoza işaret eder. Mitozlar sıktır. Tümör lizis sendromu görülebilir. Tümörlerde T-hücre fenotipi (CD7+, CD3+, CD1a+, TdT+) hakimdir.

EVRELEME

Evrelemede kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (PET/BT kemik iliği tutulumunu göstermede yetersiz). PET/BT özellikle erken evreyi belirlemede önemlidir (tüm hastaların <%5). Gastrointestinal sistem endoskopik incelemesi sadece erken evre doğrulaması ya da ciddi gastrointestinal semptomları olanlarda gerekebilir. Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır. Evreleme amaçlı kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT yapılmalıdır. Özellikle erken evre veya lokalize radyoterapi (RT) uygulanacak hastalara PET/BT yapılması önerilir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir. Evre II kitlesel hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir. Kitlesel (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'in 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 olarak tanımlanmıştır.

Tablo 6. Lenfomalarda Ann Arbor evrelemesi

Evre	Hastalık Bölgeleri
I	Tek bir lenf nodu bölgesi
IE	Nodal tutulum olmaksızın tek bir ekstralenfatik tutulum
II	Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesi
IIE	Evre I veya II'ye ek olarak sınırlı ekstralenfatik tutulum
III	Diyafragmanın her iki yanında lenf nodu bölgelerinde tutulum
IV	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organda lenf nodu tutulumu ile birlikte olan veya olmayan diffüz tutulum

Tablo 7. Primer nodal lenfomalar için revize evrelendirme sistemi (Lugano Sınıflaması)

Evre	Tutulum	Extranodal (E) tutulum
Erken Evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı komşu 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

PROGNOZ

MHL'nın seyri değişkendir. Yoğun tedaviyi içeren modern çalışmalarda medyan OS, hayatta kalma eğrisinde bir plato olmaksızın 8 ila 10 yıldır. Daha az yoğun tedavi ile daha kısa sağkalım süreleri görülür. Hangi hastaların daha agresif bir seyir izleyeceğini tahmin etmek için prognostik faktörleri belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Tedaviye başlamayan MHL hastalarının çoğu birkaç yıl içinde hastalıklarından ölecek olsa da, giderek daha iyi tanımlanan küçük bir oran yıllarca stabil kalabilir. Erken evre ve düşük riskli hastalığı olan bu hastalar, küçük lenfositik lenfoma veya foliküler lenfoma hastalarının tedavisine benzer şekilde gözlem, splenektomi veya alkileyici ajanlarla tedavi ile yönetilen yavaş bir seyir izleyebilir. MHL hastalarına çeşitli prognostik indeksler uygulanmıştır. Bunlar şunları içerir:

Uluslararası Prognostik İndeksi (IPI) (Tablo 8)

Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI) (Tablo 9)

Biyolojik Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (bMIPI)

Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi ilk olarak 1996 ve 2004 yılları arasında üç klinik çalışmadan birine kayıtlı ileri evre MHL'li 455 hastadan elde edilen veriler kullanılarak tanımlanmıştır (Barna G, et al. 2008). Yaş, performans durumu, LDH ve lökosit

sayısı ile ilgili bilgiler kullanılarak hastalar, üç risk grubuna (düşük, orta ve yüksek) ayrılırlar. Düşük, orta, yüksek risk gruplarında medyan OS sırasıyla (ulaşılamamış, 58 ay ve 37 ay) ve beş yılda (sırasıyla %60, %35 ve %20) olarak saptanmıştır. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksinin prognostik değeri daha sonra 2004 ve 2010 yılları arasında prospektif çalışmalarda tedavi edilen MHL'li 958 hastadan oluşan ayrı bir kohortta doğrulandı (Geisler CH, et al. 2010). Bu son çalışma, MIPI'nin önemli ölçüde farklı 5 yıllık tahmini sağ kalımı (%83, %63 ve %34) olan üç risk grubunu tanımlayabildiğini doğruladı.

Bazı çalışmalarda MHL'nin blastoid varyantının daha agresif olduğu bildirilirken anemi veya splenomegali olmaksızın başvuran hastalar, serum serbest hafif zincir oranı normal olanlar veya tümör hücreleri siklin D1'i aşırı eksprese etmeyenlerin hayatta kalma süreleri daha uzun olabilir (Hoster E, et al. 2014). Elli iki MHL hastasından oluşan bir seride, blastoid transformasyon 18'inde (%35) meydana geldi ve transformasyonun ardından medyan OS dört aydı (Matutes E, et al. 2004). On sekiz kişiden 16'sında transformasyon sırasında dolaşımdaki blastoid hücrelerle sistemik tutulum vardı. Lökositoz, yüksek serum LDH seviyesi ve yüksek proliferatif aktivite (Ki-67 boyaması ile değerlendirildiği gibi) blastoid transformasyon riskinin artmasıyla ilişkilendirildi. Ayrı çalışmalarda, >60 yaş ve artmış mitotik indeks veya artmış Ki-67 boyaması, önemli ölçüde daha kısa OS ile ilişkilendirildi (Furtado M, et al. 2013). *TP53* mutasyonu, hematopoietik hücre transplantasyonu dahil olmak üzere konvansiyel tedavi ile tedavi edilen hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. Klinik çalışmalarda tedavi edilen MHL'li 183 hastada en yaygın genomik değişikliklerin prognostik etkisini değerlendiren bir analizde, *TP53* mutasyonları; Ki-67>%30 olması, blastoid morfolojisi ve hem indüksiyon kemoterapisine hem de yüksek doz kemoterapiye daha düşük yanıt oranları ile ilişkili bulunmuştur (Eskelund CW, et al. 2017).

Ki-67 proliferasyon indeksinin prognostik öneminin gösterilmesiyle MIPI'deki değişkenlere Ki-67 proliferasyon indeksinin eklenmesi ile biyolojik MIPI (bMIPI) oluşturulmuştur. Biyolojik MIPI şu formülle hesaplanır: $[0.03535 \times \text{yaş (yıl)}] + 0.6978$ (ECOG>1 ise) + $[1.367 \times \log_{10}(\text{LDH/üst laboratuvar sınırı})] + [0.9393 \times \log_{10}(\text{beyaz küre sayısı})] + [0.02142 \times \text{Ki-67}(\%)]$. 6.5 ve üzerindeki skor yüksek risk, <5.7 düşük risk, 5.7-6.5 arası skor orta risk anlamına gelir (Hoster E, et al. 2008).

Tablo 8. Non Hodgkin Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (IPI)

Risk Faktörü	Risk (her biri 1 puan)
Yaş	>60 yaş
Ann Arbor Evre	Evre III, IV
Performans	ECOG PS 2-4
LDH/ÜLS	>1
Extranodal Organ	>1
Risk Kategorisi	Medyan OS
Düşük (0-1)	73 ay
Düşük-orta (2)	51 ay
Yüksek-orta (3)	43 ay
Yüksek (4-5)	26 ay

ECOG PS, Doğu Kooperatif Grubu performans skoru; LDH, laktat dehidrogenaz; ÜLS, üst laboratuvar sınırı; OS, genel sağkalım

Tablo 9. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi

Puan	Yaş (yıl)	ECOG PS	LDH: ÜLS	Lokosit (10 ⁹ /L)
0	<50	0-1	<0.67	<6.7
1	50-59		0.67-0.99	6.7-9.9
2	60-69	2-4	1.00-1.49	10.0-14.9
3	≥70		≥1.50	≥15.00
☐ *0-3 puan: düşük risk, ☐ 4-5 puan: orta risk, ☐ 6-12 puan: yüksek risk				

ECOG PS, Doğu Kooperatif Grubu performans skoru; LDH, laktat dehidrogenaz; ÜLS, üst laboratuvar sınırı

Tablo 10. MIPI skorlarına göre sağkalım süreleri

Skor	Risk grubu	Medyan OS	5-yıllık OS
0-3	Düşük risk	Ulaşılamamış	%60
4-5	Orta risk	58 ay	%35
6-12	Yüksek risk	37 ay	%20

OS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım

MIPI 'ye Ki-67 oranı da eklenerek biyolojik risk belirlenmektedir.

YANIT DEĞERLENDİRME

Planlanan tedavinin tamamlanmasından bir ay sonra (refrakter şüphesi varsa daha erken), tedaviye yanıt; öykü, fizik muayene, laboratuvar çalışmaları (tam kan sayımı, LDH ve biyokimyasal profil) ve BT ile belgelenmelidir.

MHL hastalarının yanıt değerlendirmesinde PET'i değerlendiren çalışmalarda karışık sonuçlar elde edilmiştir (Mato AR, et al. 2012).

Tedaviye yanıt değerlendirme Lugano kriterlerine göre yapılır (Tablo 11). Yanıt kategorileri; tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtız ya da stabil hastalık ve progresif hastalık olarak ayrılır.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), tedaviye yanıtı değerlendirmek için hem üst endoskopi hem de kolonoskopi yapılmasını önermektedir [National Comprehensive Cancer Network, Version 1.2022]. Ancak bu yaklaşım ileriye dönük çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Tablo 11. Lenfoma yanıt değerlendirmesi için Lugano kriterleri

Yanıt ve Bölge	PET/BT-bazlı yanıt	BT-bazlı yanıt
Tam yanıt	Tam metabolik yanıt	Tam radyolojik yanıt (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf Nodları ve Ekstralenfatik Bölgeler	Rezidüel kitlenin varlığından bağımsız 5 puanlı skalada skor 1, 2, 3* olması	Tutulu nodların uzun çapının (LDi) ≤ 1.5 cm'e gerilemesi Ekstralenfatik bölge tutulumunun olmaması
Ölçülemeyen Lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale dönmüş olmalı
Yeni Lezyonlar	Yok	Yok
Kemik İliği	Kemik iliğinde FDG tutulumu olmamalı	Morfolojik olarak normal olmalı
Kısmi	Kısmi metabolik yanıt	Kısmi remisyon (Aşağıdakilerin hepsi)

Lenf Nodları ve Ekstralenfatik Bölgeler	Herhangi boyuttaki reziduel kitle ve bazale göre azalmış uptake olan skor 4, 5 lezyon Ara değerlendirmede bu yanıtli hastalık anlamına gelir. Tedavi sonunda ise reziduel kitle anlamına gelir.	6'ya kadar olan ölçülebilir nodal ve ektranodal bölgenin SPD boyutunda $\geq$ %50 azalma
Ölçülemeyen Lezyonlar	Uygulanamaz	Yok/normal, gerileme, artış yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Dalak boyu normale göre $>$ %50 azalmış olmalı
Yeni Lezyonlar	Yok	Yok
Kemik İliği	Normal bir kemik iliğine göre daha fazla oranda FDG tutulumu var ama bazale göre azalmış	Uygulanamaz
Yanıtsız ya da stabil hastalık	Metabolik yanıtsız	Stabil hastalık
Lenf Nodları ve Ekstralenfatik Bölgeler	Ara ya da tedavi sonrası değerlendirmeye göre FDG tutulumunda belirgin değişiklik olmadan skor 4-5	6'ya kadar olan dominant ölçülebilir nodal ve ektranodal bölgenin SPD boyutunda $<$ %50 azalma ve progresif hastalık kriterlerinin olmaması
Ölçülemeyen Lezyonlar	Uygulanamaz	Progresyon ile uyumlu artış yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Progresyon ile uyumlu artış yok
Yeni Lezyonlar	Yok	Yok
Kemik İliği	Bazale göre değişiklik yok	Uygulanamaz
Progresif hastalık	Progresif metabolik hastalık	Progresif hastalık olması için aşağıdakilerden en az birinin olması gerekir.

Nodal kitleler	Bazale göre FDG tutulum yoğunluğu artmış skor 4 veya 5 lezyonlar ya da yeni gelişen lezyonlar	PPD progresyonu
Ekstranodal lezyonlar	Ara değerlendirmede ya da tedavi sonunda lenfoma ile uyumlu yeni FDG tutulumları	Tutulum kabul edilmesi için lezyonun: uzun çap (LDi)>1,5 cm ve PPD nadirin $\geq\%50$ artması ve Uzun (LDi) veya kısa çapın (SDi) boyutunda nadire göre artış ≤ 2 cm lezyonlar için 0,5 cm >2 cm lezyonlar için 1,0 cm Splenomegali varlığında bazale göre artmış uzunluğunun>%50 artması. Eğer önceden splenomegali yok ise bazale göre en az 2 cm artması. Yeni ya da tekrar eden splenomegali
Ölçülemeyen Lezyonlar	Yok	Yeni gelişen lezyonlar ya da daha önceden var olan ölçülemeyen lezyonların progresyonu
Yeni Lezyonlar	Lenfoma ile uyumlu yeni FDG tutulumu	Daha önceden gerilemiş olan lezyonların tekrar büyümesi Herhangi bir ekseninde >1,5 cm yeni lenf nodu Herhangi bir ekseninde >1.0 cm yeni ekstranodal alan

		Kesin olarak lenfomaya atfedilebilen her boyutta değerlendirilebilir hastalık
Kemik İliği	Yeni ya da tekrar etmiş kemik iliği tutulumu	Yeni ya da tekrar etmiş kemik iliği tutulumu
<i>FDG, flurodeoksiglukoz; LDi, bir lezyonun en uzun yatay çapı; PET, pozitron emüsyon tomografi; PPD, LDi ve dikey çapın çapraz ölçümü; SDi, LDi'ye dikey en kısa çapı; SPD, birden fazla lezyonun dikey çaplarının toplamı</i> <i>* Birçok hastada skor 3, özellikle ara değerlendirmede, standart tedaviyle iyi bir prognozu gösterir. Bununla birlikte, deeskalasyonun araştırıldığı PET'i içeren çalışmalarda, skor 3'ün yetersiz yanıt olarak kabul edilmesi tercih edilebilir (yetersiz tedaviden kaçınmak için).</i>		

TAKİP

Genellikle, takip işlemleri ilk basamak sonrası ve kurtarma tedavisi sonrası benzerdir.

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir.

Tedavi sonunda tam bir yeniden evreleme yapılır.

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi başlangıçta hastalık tutulumu olan olgularda tedavi sonunda tekrarlanır.

Nükslerin çoğu tedavi sonrası ilk 2 yılda görüldüğü için, bu zaman diliminde dikkatli klinik değerlendirme hastalık progresyonuna ait herhangi bir bulguyu yakalamak için önemlidir.

Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır.

BT ve PET/BT rutin izlemde önerilmez. Tedavi sonunda 6, 12, 24.aylarda BT tekrarı yaygın pratik uygulamadır.

Boyuna RT alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir.

Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir.

İzlemde ikincil malign hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.

SON SÖZ:

- Hasta takibinde, ilk yıl boyunca iki ayda bir, ikinci yıl boyunca üç ayda bir ve TR'den iki yıl sonra altı ayda bir hasta ziyaretleri planlanmalıdır.
- İlk üç yıllık takip için her altı ayda bir BT taramaları yapılabilir. Bunun temel nedeni, nükslerin çoğunluğunun tedaviden sonraki ilk iki ila dört yıl içinde ortaya çıkmasıdır.

Hepatit takibi

Ritüksimab uygulanacak tüm hastalarda hepatit B için HBsAg ve hepatit B kor antikor (HBcAb) testleri bakılmalıdır. Tarama testlerinden birinde pozitiflik var ise, PCR ile hepatit B viral yükü değerlendirilmelidir (HBV-DNA).

Tedavi süresince her ay, sonrasında 3 ayda bir PCR ile hepatit B viral yük ve ALT izlenmelidir.

- a. Viral yük (HBV-DNA) 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 yöntemidir.

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

SON SÖZ: Hepatit profilaksisine kemoterapi sona erdikten sonra 12 aya kadar profilaksiye devam edilmelidir.

II. BÖLÜM: TEDAVİ

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ

MHL hastalarının çok az bir kısmı tedavi edilmeden yıllarca hayatta kalabilir. Bununla birlikte, daha fazla hastada MHL, agresif bir NHL varyantına benzer şekilde daha öldürücü bir karakter alır. MHL hastalarında sık görülen acil durumlar arasında hiperlökositoz ve bağırsak tıkanıklığı veya invajinasyon sayılabilir.

Tedavi Endikasyonları

Tedaviye başlamayan MHL hastalarının çoğu birkaç yıl içinde hastalıklarından ölecek olsa da giderek daha iyi tanımlanan küçük bir oran yıllarca stabil kalabilir. Düşük tümör yükü ve düşük riskli hastalığı olan bu hastalar, SLL veya KLL hastalarının tedavisine benzer şekilde gözlem, splenektomi veya alkilleyici ajanlarla tedavi ile yönetilen yavaş bir seyir gösterebilir (Orchard J, et al. 2003). Bu hastaların küçük bir kısmının yavaş ilerleyeceği bilinse de tanı anında bu hastaları tespit etmek oldukça güçtür. Örnek olarak, tek bir merkezde tedavi edilen asemptomatik 97 MHL hastasının retrospektif analizi, hastaların yaklaşık üçte birinin tedaviye başlamadan önce üç aydan daha fazla gözlemlendiğini bildirmiştir (Martin P, et al.2009). Tedavi 14 hastada bir yıldan fazla, üç hastada beş yıldan fazla ertelenmiştir. Bu durum, bazı MHL hastaların indolen bir seyir geçirebileceğini düşündürmektedir; ancak çok değişkenli analizde yaş, evre, WHO performans durumu, ektranodal durum ve serum LDH düzeyi gibi klinik özelliklerin hangi hastaların yavaş ilerleyeceğini öngöremediğini ortaya koymuştur.

- **Düşük tümör yükü ve düşük riskli hastalığı olan hastalar, gözlem, splenektomi veya alkilleyici ajanlarla tedavi ile yönetilen yavaş bir seyir gösterebilir.**

Patolojik özellikler, hangi hastaların ilerleme olasılığının daha yüksek olduğu konusunda bazı bilgiler sağlayabilir. Ki-67, SOX11 ve TP53'ün ekspresyonu, MHL'de prognostik değere sahip olabilir [Navarro A, 2012].

Ki-67 oranı

Prospektif bir çalışmada tedavi edilen 508 hastada Ki-67'nin prognostik değeri değerlendirilmiştir (Hoster E, et al. 2016). Ki-67 indeksi $\leq 30\%$, “Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index” (MIPI) skorundan bağımsız olarak daha uzun PFS ve OS ile

ilişkilendirildi. Ki-67 <%10, %10 ila 30 ve >%30 olanlar için 5-yıllık OS sırasıyla %73, %75 ve %41 olarak bildirilmiştir.

SOX11 ekspresyonu

SOX11'in aşırı ekspresyonu, daha agresif bir klinik seyir ile ilişkilendirilmiştir. MHL'nin %20'ye kadarı, antijene maruz kalmış SOX11-negatif B hücrelerinden gelişir. Bu varyant tipik olarak periferik kan, kemik iliği ve/veya sıklıkla dalağı tutar ve bu lösemik varyant genellikle klinik olarak indolendir.

TP53 mutasyonu

Prospektif çalışmalarda tedavi edilen 365 hastanın çok değişkenli analizinde yüksek TP53 ekspresyonu seviyeleri, daha düşük OS ile ilişkili bulunmuştur (Aukema SM, 2018).

SON SÖZ: Antijene maruz kalmış SOX11 negatif B hücrelerinden gelişen, Ki-67 indeksi düşük olan, periferik kan, kemik iliği ve/veya sıklıkla dalağı tutan lösemik varyant genellikle klinik olarak indolendir.

SON SÖZ: Indolen MHL:

- ☐ SOX-11 negatif, KLL benzeri lösemik tablo, Kemik iliği tutulumu, Splenomegali, Ki67<%10, P53 mutasyonu (-).

Tablo 12. Kimler tedavisiz izlenebilir?

Kimler tedavisiz izlenebilir:

- ☐ Asemptomatik
- ☐ Lenfadenopati (-)
- ☐ Splenomegali (-)
- ☐ Düşük MIPI
- ☐ Düşük Ki-67 (<%10-30)
- ☐ SOX11 (-)
- ☐ P53 mutasyonu (-)
- ☐ Non-blastoid variantlarda lösemik fazda olsalar dahi

A. İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

MHL çoğu hasta tanı anında tedaviye ihtiyaç duyar. Nadiren düşük evreli, düşük riskli hastalığı olan hastalar başlangıçta gözlemlenebilen indolen bir seyir gösterebilirken, kemoimmünoterapi ana tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Cerrahi genellikle kullanılmaz ancak barsak tıkanıklığı veya genellikle yaygın kolonik polipozdan kaynaklanan kontrol edilemeyen kanama ile başvuran gastrointestinal sistemi tutan MHL hastalarında değerli olabilir. Radyasyon tedavisi palyasyon için kullanılabilir. Allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu (AlloHHT), ideal olarak bir klinik araştırma bağlamında, nüksetmiş veya refrakter hastalığı olan hastalar için düşünülebilir.

Klinik bir araştırmanın dışında, tedavi seçenekleri şunları içerir:

Tek başına radyoterapi

Tek başına tutulu alan radyasyon tedavisi (ISRT), düşük tümör yüklü (<10 cm) evre I/II hastalığı olan seçilmiş hastalar için kabul edilebilir bir seçenektir. Erken evre hastalığı olan 179 hastayı kapsayan çok merkezli bir retrospektif çalışma, kemoterapi veya kemoterapi + RT alan hastalarla karşılaştırıldığında, tek başına RT alan 24 hastanın OS'sinin benzer olduğunu ancak farklı bölgelerde nüksler görüldüğü için nüks oranının daha yüksek olma eğiliminde olduğunu bildirmiştir (Dabaja BS, et al. 2017).

Konvansiyonel kemoimmünoterapi + tutulu alan radyasyon tedavisi (ISRT)

Evre I/II hastalığı olan hastalar, kısaltılmış kemoimmünoterapi (örn, üç siklus) + ISRT'yi takiben uzun süreli PFS ve lokal kontrol sağlayabilir. Bir kayıt analizinde, evre I/II hastalığı olan 43 hastaya (toplam hastaların %3,6'sı) radyasyon tedavisi uygulanması ile 3-yıllık OS %93 olarak bildirilmiştir (Abrahamsson A, et al. 2014).

Konvansiyonel kemoimmünoterapi, ardından otoHHT ve idame rituksimab

Tek başına konvansiyonel kemoimmünoterapi ile genel yanıt oranı yaklaşık %80'dir. Bu yaklaşımı kullanan tarihsel çalışmalarda medyan OS, 3 ila 4 yıl arasında değişmektedir (Nickenig C, et al. 2006). Bu yaklaşımla medyan OS, konsolidasyon ve/veya idame tedavisinin dahil edilmesi ve nüks eden hastalığın tedavisi için yeni tedavilerin geliştirilmesi nedeniyle zamanla iyileşmiştir (Hoster E, et al. 2014). R-CHOP/R-DHAP, R-CHOP, BR veya VcR-CAP kabul edilebilir seçeneklerdir. R-CHOP/R-DHAP daha toksiktir ve otoHHT adayı hastalar için düşünülmelidir.

Konvansiyonel kemoimmünoterapiyi takiben en azından kısmi yanıt (PR) elde eden hastalar, otoHHT ile konsolidasyon için düşünülebilir. Tedaviye HHT'nin eklenmesi, PFS'yi iyileştirir ve OS'yi iyileştirebilir. Randomize olmayan çalışmalar, bu yaklaşımın daha yoğun kemoimmünoterapi (R-Hiper-CVAD) kadar etkili ve daha az toksik olduğunu göstermektedir. HHT'nin yararı, ikiden fazla olmayan kemoterapi rejiminden sonra ilk TR'de olanlar arasında en fazla görünmektedir (Fenske TS, et al. 2014). HHT'den önce yüksek doz sitarabin (örneğin, dönüşümlü R-CHOP ve R-DHAP) eklenmesi PFS'yi iyileştirir, ancak OS'yi iyileştirmez. OtoHHT adayı olmayanlar idame rituksimab adayı olabilir; bununla birlikte, idame rituksimabın etkinliği, kullanılan indüksiyon rejimine bağlı olarak farklılık gösterebilir.

SON SÖZ: Hematopoietik hücre transplantasyonunun yararı, ikiden fazla olmayan kemoterapi rejiminden sonra ilk TR'de olanlar arasında en fazla görünmektedir

SON SÖZ: Hematopoietik hücre transplantasyonundan önce yüksek doz sitarabin eklenmesi PFS'yi iyileştirir, ancak OS'yi iyileştirmez.

Fludarabin bazlı rejimlerin (örneğin FCR) kullanımı, bu popülasyondaki yüksek toksisite nedeniyle sınırlıdır. BR, R-CHOP/R-DHAP veya VcR-CAP ile karşılaştırılmamıştır. MHL tedavisinde kabul edilebilir seçenekler olan R-CHOP/R-DHAP, R-CHOP, BR veya VcR-CAP ile ilgili yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

1. Bendamustin ve Rituksimab (BR)

Uluslararası prospektif randomize StiL çalışmasında ilerlemiş foliküler veya diğer indolen lenfoma ve MHL (%18) olan 514 hastada 6 siklus 28 günde bir bendamustin (90 mg/m², 1. ve 2. gün) + rituksimabı (375 mg/m², 1 gün), 6 siklus standart R-CHOP ile karşılaştırılmıştır. BR'nin marjinal zon lenfoma hariç tüm histolojik alt tipler için üstün medyan PFS (31,2 aya karşı 69.5 ay, HR 0,58, %95 CI 0,44-0,74) ile ve daha düşük 3. ve 4. derece nötropeni (%29'a karşı %69) ve lökopeni (%37'ye karşı %72), daha az enfeksiyöz atak (%37'ye karşı %50), daha az parestezi (%7'ye karşı %29), daha az stomatit (%6'ya karşı %19) dahil olmak üzere daha az toksisite ile sonuçlandığını bildirdi (Rummel MJ, et al. 2013). Medyan 45 aylık takipte OS'de fark bildirilmemiştir. İkinci malignitelerin sayısı iki tedavi kolu arasında

benzerdi (20'ye karşı 23 vaka). Uzun süreli toksisite profili ve hematopoietik kök hücre toplama dahil gelecekteki tedaviler üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Uluslararası faz III BRIGHT çalışmasında, MHL (74 hasta), ileri evre foliküler lenfomalı veya diğer indolen lenfomalı daha önce tedavi görmemiş 447 hasta, rastgele altı siklus BR'ye veya R- CHOP veya R-CVP kollarına randomize edilmiştir (Flinn IW, et al. 2014). MHL'li hastalar için, minimum 5 yıllık (medyan 65 ay) takipten sonra BR, üstün PFS (HR 0.40; %95 CI 0.21-0.75), EFS (HR 0.35; %95 CI 0.16-0.60), TR (%50'ye karşı %27) ve daha üstün yanıt süresi (HR 0.47; %95 CI 0.24-0.91) elde edilmiştir (Flinn IW, et al. 2019). BR daha üstün OS sağlamamıştır, ancak bu, R-CHOP/R-CVP grubundaki hastalar için BR'yi içeren sonraki tedavi dizelerini yansıtabilir. BR, daha fazla ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu ve kusma ile ilişkilendirilmiştir; BR, daha düşük periferik nöropati/parestesi ve alopesi oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. BR ile daha yüksek sekonder malignite oranı tespit edilmiştir, ancak tedavi grupları arasındaki en büyük fark skuamöz ve bazal hücreli cilt kanserlerindedir.

SON SÖZ: BR'yi R-CHOP ile karşılaştıran iki randomize çalışma, BR'nin daha az toksik olduğunu ve üstün PFS ve benzer OS oranları olduğunu bildirdi.

2. Bortezomib, rituximab, siklofosamid, doksorubisin ve prednizon (VcR-CAP)

Daha önce tedavi edilmemiş transplanta uygun olmayan 482 MHL hastasında VcR-CAP ile R-CHOP'un randomize edildiği bir çalışmada, VcR-CAP kolunda PFS daha uzun tespit edilmiştir (25 aya karşı 14 ay; HR 0,63; %95 CI 0,50-0,79) (Robak T, et al. 2015). Genel yanıt ve TR oranları sırasıyla %92 ve %53 bildirilmiştir. Ancak, VcR-CAP kolu daha yüksek şiddetli (derece 3/4) nötropeni (%85'e karşı %67), trombositopeni (%57'ye karşı %6) ve periferik nöropati (%8'e karşı %4) ve daha yüksek herpes zoster reaktivasyonu insidansı ile ilişkili bulunmuştur (%4.6'ya karşı %0.8), bu da antiviral profilaksiyi zorunlu kılmak için bir protokol değişikliği ile sonuçlanmıştır. Bortezomib (1.3 mg/m²) her 21 günlük siklusun 1., 4., 8. ve 11. günlerinde uygulanmaktadır ve bortezomib dozları arasında en az 72 saat geçmelidir.

SON SÖZ: VcR-CAP ile R-CHOP'u karşılaştıran çalışma, VcR-CAP'ın daha üstün PFS ile ilişkili olduğunu ancak daha toksik olduğunu bildirmektedir.

3. Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP)

Bildirilen genel yanıt ve TR oranları sırasıyla yaklaşık %85 ve %35'tir. Tahmini 2 ve 4 yıllık OS oranları sırasıyla %75 ve %60'tır. Retrospektif çalışmalarda medyan OS 7 yıl kadar uzun olmuştur (Martin P, et al. 2008). En sık görülen şiddetli (derece 3/4) yan etki granülositopenidir (%60) (Kluin-Nelemans HC, et al. 2012). Diğer yaygın yan etkiler genellikle hafif ila orta derecede saç dökülmesi, bulantı, kusma ve infüzyonla ilgili reaksiyonlardır.

Küçük faz II çalışmalarında, bortezomib'in R-CHOP'a eklenmesi, sırasıyla yaklaşık %80 ve %65'lik genel yanıt ve TR oranları ile sonuçlanmıştır (Ruan J, et al. 2011). İki yıllık PFS ve OS oranları sırasıyla %44 ve %86 bildirilmiştir.

4. Rituksimab, Deksametazon, Sitarabin ve Platin (karboplatin, sisplatin veya oksaliplatin) (R-DHAP)

66 yaş altındaki hastalarda HHT sonrası rituksimab idamesinin rolünü değerlendiren randomize bir faz III çalışmada, bir platin ajan (karboplatin, sisplatin veya oksaliplatin) ile rituksimab, deksametazon ve sitarabin (R-DHAP) ile indüksiyon kemoimmünoterapisi %89'luk bir toplam yanıt (%77 TR) ile sonuçlanmıştır (Le Gouill S, et al. 2017). 257 hastada R-DHAP indüksiyon tedavisini takiben HHT uygulanmış ve %65'lik bir TR oranı ile sonuçlanmıştır. Karboplatin, sisplatin veya oksaliplatinin sağkalım sonuçları üzerindeki prognostik etkisini değerlendiren altgrup analizde, PFS ve OS her üç rejim için (RDHA-karboplatin, RDHA-sisplatin ve RDHA-oksaliplatin) benzer bildirilmiştir, ancak RDHA-oksaliplatin ile daha iyi PFS ve OS'ye doğru bir eğilim tespit edilmiştir (Le Gouill S, et al. 2017). Tedavi popülasyonunda, 4 yıllık PFS ve OS oranları RDHA-oksaliplatin için %87 ve %92 iken, RDHA-karboplatin ve RDHA-sisplatin grubu için sırasıyla %65 ve %76 idi.

SON SÖZ: R-DHAP'da kullanılan platinlerin (karboplatin, sisplatin veya oksaliplatin) sağkalım yönünden birbirine üstünlüğü yoktur ancak RDHA-oksaliplatin ile daha iyi PFS ve OS'ye doğru bir eğilim tespit edilmiştir.

5. R-CHOP + R-DHAP (rituksimab, deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin)

R-CHOP veya R-DHAP'ın dönüşümlü siklusları, toplam altı siklus olmak üzere 21 günde bir verilir. Daha önce MHL tedavisi görmemiş 497 erişkinde (medyan yaş 55) yapılan randomize bir çalışmada, bu rejimin altı siklusu ile altı siklus R-CHOP, ardından her iki kola da miyeloablatif tedavi ve otoHHT ile konsolidasyon yapılarak kollar karşılaştırılmıştır

(Hermine O, et al. 2016). Altı yıllık bir medyan takipten sonra, R-CHOP/R-DHAP, tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi uzatmıştır (medyan 9,1'e karşılık 3,9 yıl). OS'deki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (HR 0.78; %95 CI 0.57-1.07). R-CHOP/R-DHAP, daha yüksek hematolojik toksisite, febril nütropeni ve renal toksisite oranları ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, tedaviye bağlı mortalite her iki grupta da benzer tespit edilmiştir (%3.4).

SON SÖZ: R-CHOP/R-DHAP dönüşümlü kullanımı sadece R-CHOP kullanımına göre tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi uzatmaktadır (9.1 yıl'a karşılık 3.9 yıl).

6. Diğer rejimler

MHL tedavisi için kullanılmış olan ancak daha az çalışılmış diğer geleneksel kemoterapi rejimleri arasında NORDIC rejimi (Geisler CH, et al. 2012), CALGB rejimi (Damon LE, 2009), sıralı R-CHOP/R-ICE (Schaffel R, et al. 2010), R-CVP (rituksimab, siklofosfamid, vinkristin, prednizon) (Teodorovic I, et al. 1995) ve bendamustin + rituksimab ve sitarabin yer alır (Visco C, et al. 2013).

Antrasiklin bazlı rejimler sıklıkla kullanılır, ancak bir antrasiklinin eklenmesiyle elde edilen ek fayda tam olarak açık değildir. Antrasiklin bazlı rejimlerin kullanılmasına olan ilgi, başlangıçta, antrasiklin içeren rejimlerle sağkalım avantajına işaret eden 65 MHL hastasının retrospektif analizi ile başladı (Zucca E, et al. 1995). Sonraki randomize çalışmalarda, CHOP antrasiklin içermeyen rejimler CVP ve MCP (mitoksantron, klorambusil, prednizon) (Nickenig C, et al. 2006) ile karşılaştırıldığında CHOP'ın sağkalım avantajı olmadığını gösteren ve bir diğeri R- CHOP'ın FCR (fludarabin, siklofosfamid ve rituksimab) kombinasyonuna göre sağkalım avantajını gösteren karışık sonuçlar elde etti. Sonuncusu, yeni tanı konulmuş MHL'lı 560 ileri yaş erişkinde (>60 yaş) R-CHOP ile FCR'yi karşılaştırdı (Kluin-Nelemans HC, et al. 2012). R-CHOP, benzer TR oranları (%34'e karşı %40), ancak daha düşük hematolojik toksisite ve 4 yıllık daha yüksek OS oranları (%62'ye karşı %47) ile sonuçlandı. Bu çalışmalar, R-CHOP'un yeni teşhis edilen MHL'nın tedavisi için kabul edilebilir bir rejim olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, FCR, R-CHOP'tan daha toksik ve daha az etkili görünmektedir. Bu, FCR'nin sonraki periferik kan kök hücre toplanmasını bozabileceğini öne süren diğer çalışmalarla birlikte, R-CHOP'ın FCR'ye tercih edilmesini desteklemektedir (Eve HE, et al. 2009). Çoğu hasta için, FCR veya daha yoğun kemoimmünoterapi (örn., R-Hiper-CVAD/sitarabin/MTX) yerine BR, R-CHOP/DHAP, VcR-CAP veya R-CHOP gibi konvansiyonel kemoimmünoterapiyi önerilmektedir.

7. Yüksek Doz Sitarabin ile Dönüşümlü Doz Yoğunlaştırılmış RCHOP (maxi-CHOP)-

Nordic MCL2 çalışmasında (n=160), yüksek doz sitarabin ile dönüşümlü olarak yoğunlaştırılmış R-CHOP (maxi-CHOP) ile indüksiyon tedavisi, ≤ 65 yaşındaki daha önce tedavi edilmemiş MHL'li hastalarda sırasıyla %96 ve %54'lük bir ORR ve TR oranı ile sonuçlanmıştır (Geisler CH, et al. 2008). Yanıt veren hastalığı olan hastalar, HHT'ye geçmeye uygundu. ORR %96 (%54 TR) ve 6 yıllık PFS ve OS oranları sırasıyla %66 ve %70 idi ve yaklaşık 4 yıllık medyan takipten sonra nüks meydana gelmemiştir. Medyan 11 yıllık takipten sonra, tedavi amaçlı tüm hasta popülasyonu için medyan PFS ve OS sırasıyla 9 yıl ve 13 yıl bildirilmiştir (Eskelund CW, et al. 2016). HHT'ye devam eden 145 hasta için medyan OS'ye ulaşılmadı ve medyan PFS 11 yıl tespit edilmiştir. OS ve PFS, indüksiyon tedavisi ile TR'ye ulaşan hastalarda PR'ye ulaşanlardan anlamlı olarak daha iyiydi (OS için $p = .0038$; PFS için $p < .0001$). Tedavinin bitiminden 10 yıldan fazla bir süre sonra hastalık nüksü yaşayan 6 hastada geç nüks rapor edildi (Eskelund CW, et al. 2016). Çok değişkenli analizde, MHL IPI (MIPI) ve Ki-67 ekspresyon düzeyi, sağkalım sonuçlarının tek bağımsız öngörücüleri olarak tespit edilmiştir (Eskelund CW, et al. 2016). Bununla birlikte, bu çalışmada, hastalar moleküler nüks açısından izlendi ve hastalık nüksü olanlar re-indüksiyon olarak rituksimab almıştır, ancak hastalık nüksüne dair morfolojik kanıt olmadığı sürece hastalık nüksü olduğu düşünülmemiştir.

8. Rituksimab, bendamustin ve sitarabin (R-BAC)

Nakil için uygun olmayan önceden tedavi edilmemiş MHL'li ≥ 65 yaş 20 hastayı içeren bir faz II çalışmada, R-BAC rejimi iyi tolere edilmiş ve %100'lük bir ORR (%95 TR) ile sonuçlanmıştır. Medyan 26 aylık takipten sonra 2 yıllık PFS oranı %95 idi.

9. Yoğun kemoimmünoterapi (R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX)

R-Hiper-CVAD/sitarabin/MTX (RH), yüksek doz metotreksat ve sitarabin ile dönüşümlü olarak rituksimab + hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon kullanır. Bu yoğun kemoimmünoterapi, bazı klinisyenler tarafından komorbiditesi olmayan daha genç (< 60 yaş) hastaların, özellikle konvansiyonel kemoimmünoterapiye yanıt olasılığının düşük olduğunu düşündüren özelliklere sahip olan (örneğin, MHL'nin blastik varyantı, yüksek IPI skoru, yüksek MIPI skoru) hastaların tedavisinde tercih edilmektedir.

SON SÖZ: R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX, <60 yaş komorbiditesi olmayan konvansiyonel kemoimmünoterapiye yanıt olasılığı düşük olan (blastik varyant, yüksek IPI skoru, yüksek MIPI skoru) hastaların tedavisinde tercih edilir.

Randomize olmayan, tek merkezli çalışmalar, R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX ile tedavi edilen genç erişkinlerde (<60 yaş) tek başına konvansiyonel kemoterapi ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında OS oranının arttığını göstermektedir. Bununla birlikte diğer çalışmalar bu olası faydaları doğrulamamış ve ayrıca bu rejim ile önemli toksisiteler bildirilmiştir.

Bazı kontrollü çalışmalar, çeşitli tedavi yaklaşımlarını karşılaştırmıştır. Bazı prospektif, randomize olmayan araştırmalar, daha agresif bir tedavi yaklaşımıyla (R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX veya HHT) daha uzun OS oranları bildirse de bunlar ayrıca tedaviyle ilişkili toksisitelerin daha yüksek insidansı ile de ilişkili bulunmuştur. Daha agresif tedavinin yararlarını çevreleyen belirsizlik, %70'i HHT yapılmadan konvansiyonel kemoterapi (R-CHOP benzeri veya CHOP benzeri rejimler) ile tedavi edilen 111 yeni tanı MHL hastasının tek merkez retrospektif analizinde vurgulanmıştır (Martin P, et al. 2008). OS 3 yılda %86, 5 yılda %66 ve medyan 7 yıl tespit edilmiştir. R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX ile ilgili ileriye dönük çalışmalarda görülen sonuçlara benzer idi.

MHL 52 hastanın rastgele olarak dört siklus R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX koluna karşı altı siklus BR koluna randomize eden çok merkezli bir çalışma, karşılaştırılabilir yanıt ve sağkalım oranları bildirilmiştir. Ancak, R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX ile daha fazla toksisite gözlenmiştir (Chen RW, et al. 2017). Çalışma, R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX kolundaki aşırı toksisite ve yetersiz kök hücre mobilizasyonu nedeniyle erken kapanmıştır. R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX ile tedavi edilen 17 hastanın 9'una ve BR ile tedavi edilen 35 hastanın 23'üne otoHHT uygulanmıştır. Beş yıllık takipten sonra, R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX ile tedavi edilen hastalarda PFS %62 ve OS %74 ve BR için ise PFS %66 ve OS %80 bildirilmiştir (Kamdar M, et al. 2019). OtoHHT ve sonrası rituksimab idame tedavisi, başlangıçta R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX ile tedavi edilen hastalarda ilave bir fayda göstermemiştir.

□ R-Hiper-CVAD/sitarabin-MTX ile tedavi edilen hastalarda otoHHT sonrası rituksimab idame tedavisi ilave bir fayda göstermemiştir.

Tek merkez prospektif bir çalışmada daha önce tedavi almamış 97 MHL hastasında altı siklus R-Hiper-CVAD/sitarabin/MTX tedavisi değerlendirilmiştir (Romaguera JE, et al. 2005). TR oranı %87 olarak bildirilmiştir. Hastaların hiçbirine HHT yapılmamıştır. 40 aylık medyan takipte, eğrilerde bir plato olmaksızın 3-yıllık OS oranı %82 tespit edilmiştir. Hastaların %29'u toksisite nedeniyle planlanan tedavi sikluslarını tamamlayamamıştır. Hastalar TR'deyken gelişen tedaviyle ilişkili 4 akut miyeloid lösemi/miyelodisplastik sendrom (AML/MDS) vakası (üç ölümcül) dahil sekiz ölüm bildirilmiştir. Medyan takip süresi 8 yıl olan çalışmada, medyan OS'ye hala ulaşamamıştır (Romaguera JE, et al. 2010). Alt analizde, 65 yaş ve altı hastalarda, yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında, 8 yıllık OS oranları daha yüksek tespit edilmiştir (%68'e karşı %33). Uzun süreli takipte, bir hastada daha MDS gelişmiş ve böylece AML/MDS oranı %5'e çıkmıştır. İlave başka geç toksisite gözlenmemiştir. Toksisite 65 yaş üzeri erişkinlerde kullanımını kısıtlamakta ve 60 ila 65 yaş arasındaki bireylerde ise kullanımını sınırlamaktadır. 60 ila 65 yaş arasındaki hastalar, etkinliği sınırlayıcı sitarabin doz modifikasyonuna ihtiyaç duymaktadır (Romaguera JE, et al. 2005).

SON SÖZ: R-Hiper-CVAD/sitarabin/MTX indüksiyon tedavisi ile ilişkili toksisite 65 yaş üzeri erişkinlerde kullanımını kısıtlamaktadır. 60-65 yaş arasında ise etkinliği sınırlayıcı sitarabin doz modifikasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır.

Çok merkezli prospektif bir Avrupa çalışmasında, R-Hiper-CVAD/sitarabin/MTX ile başlangıç tedavisi alan 60 MHL'lı hastada TR %72 ve ORR %83 bildirilmiştir (Merli F, et al. 2012). Bununla birlikte, hastaların %63'ü, çoğunlukla toksisite nedeniyle planlanan tedavi sürecini tamamlayamamıştır. Hastaların yarısı, çoğunluğu hematolojik ve enfeksiyöz olan şiddetli (derece 3/4) toksisite yaşamıştır. Medyan 46 aylık takipten sonra, 2 yıllık OS %86 tespit edilmiştir.

Çok merkezli SWOG grubu prospektif faz II çalışmasında 49 hastaya R-Hiper-CVAD/sitarabin/MTX verilmiştir. Medyan PFS 4,8 yıl ve OS ise 6,8 yıl tespit edilmiştir (Bernstein SH, et al. 2013). 19 hasta (%39) toksisiteye bağlı olarak planlanan tedavi rejimini tamamlayamamıştır. Tek merkez, kontrollü olmayan çalışmalardan elde edilen sonuçlar umut verici olsa da R-Hiper-CVAD / sitarabin / MTX kombinasyon tedavisi ile ilişkili toksisite oranı yüksektir ve konvansiyonel kemoterapiler ile doğrudan karşılaştırılmamıştır. Klinik araştırmalar, toksisiteyi azaltmak ve yanıt oranlarını iyileştirmek amacıyla diğer ajanları (örn, bortezomib) içeren R-Hiper-CVAD / sitarabin / MTX'in değiştirilmiş versiyonlarını

araştırmaktadır (Chang JE, et al. 2011). Bir faz II çalışması, daha önce tedavi edilmemiş MHL'li 75 yetişkinde (medyan yaş 62 yıl) rituksimab ve bortezomibe ilave olarak modifiye hiper-CVAD indüksiyon tedavisinin ardından iki yıllık idame rituksimab veya otoHHT protokolünü araştırmıştır. ORR %95 ve TR %68 bildirilmiştir. 4,5 yıllık medyan takipten sonra, 3 yıllık PFS %72 ve OS %88 tespit edilmiştir. Tedaviye bağlı ölüm bildirilmemiştir. En yaygın şiddetli (derece 3/4) toksisiteler nötropeni (%84), trombositopeni (%67) ve anemi (%33) olarak görülmüştür. Şiddetli periferik nöropati vakası bildirilmemiştir.

10. Modifiye HiperCVAD + Rituximab

Daha önce tedavi görmemiş MHL'li 22 hastada yapılan küçük bir faz II pilot çalışmada, daha az yoğun, modifiye edilmiş bir R-Hiper-CVAD rejimi (metotreksat veya sitarabin olmadan ve vinkristin ve steroidlerin doz planında değişiklikler yapılmış) ve ardından 5 yıl boyunca rituksimab idamesi verilmiştir. Medyan OS'ye ulaşamayan çalışmada 37 aylık bir medyan PFS bildirilmiştir; rituksimab idame tedavisinin, kabul edilebilir toksisite ile PFS'yi uzattığı bildirilmiştir (Kahl BS, et al. 2006). Başka bir faz II çalışmada (E1405), modifiye R-hiper-CVAD'a (VcR-CVAD rejimi) bortezomib eklenmesi, daha önce tedavi almamış 75 MHL'li hastada %95'lik bir ORR (%68 TR) ile sonuçlanmıştır (Chang JE, et al. 2014). İndüksiyon tedavisini takiben, hastalara idame rituksimab (n = 44) veya HHT (n = 22) ile konsolidasyon tedavisi uygulanmış. Medyan 4,5 yıllık takipten sonra, 3 yıllık PFS %72 ve OS %88 bildirilmiştir.

11. İndüksiyonda Rituksimab

Monoklonal CD20 antikorunu rituksimabın, MHL dahil olmak üzere çeşitli NHL türlerinin başlangıç tedavisinde faydalı olduğu bilinmektedir. Tarihsel kontrollerle yapılan ilk karşılaştırmalar, rituksimabın MHL tedavisinde rol oynayabileceğini düşündürürken, prospektif randomize çalışmalarda karışık sonuçlar elde edilmiştir (Abrahamsson A, et al. 2014). İndolen NHL veya MHL hastaları için rituksimab + kemoterapi kullanımına ilişkin 2007 tarihli bir meta-analiz, rituksimab + kemoterapi ile tedavi edilen hastaların, tek başına kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre daha üstün OS, yanıt ve hastalık kontrolüne sahip olduğunu rapor etmiştir (Schulz H, et al. 2007). Ancak, bu meta-analiz MHL için sadece üç küçük çalışmayı kapsıyordu. Tek başına kemoterapi veya kemoterapi+rituximab (%64) alan MHL'li 638 erişkin hastanın retrospektif analizinde rituksimab eklenmesinin sağkalımı uzattığı bildirilmiştir (37aya karşı 27 ay) (Griffiths R, et al. 2011). Çok değişkenli analizde, rituksimab

eklenmesi, 2 yıllık hem tüm nedenlere bağlı (HR 0,58; %95 CI 0,41-0,82) hem de kansere özgü mortalite (HR 0,56; %95 CI 0,37-0,84) ile daha düşük oranda ilişkili bulunmuştur.

SON SÖZ: MHL indüksiyon tedavilerine rituksimab eklenmesi erken dönem ve uzun dönem yanıt oranlarını artırmaktadır. Mortalite oranlarını azaltmaktadır.

12. R-Lenalidomid

MHL’de halihazırda kullanılan ajanlar, diğer hastalıklar için onaylanmış ajanlar ve yeni ajanlar dahil olmak üzere aktif olarak araştırılmaktadır. Örnek olarak, lenalidomid + rituksimab kombinasyonu ile küçük çok merkezli çalışmada sırasıyla %92 ve %64'lük genel ve TR oranları bildirilmiştir (Ruan J, et al. 2015). Değerlendirilebilir 36 hastada 5 yıldan fazla takip süresinde yönetilebilir toksisite ile 3 yıllık PFS %80 ve OS %90 rapor edilmiştir (Ruan J, et al. 2018).

B. KONSOLİDASYON TEDAVİSİ

Konsolidasyon tedavisi, yanıtı derinleştirmek ve remisyon süresini uzatmak amacıyla indüksiyon kemoterapisine ilk PR veya TR sonrası uygulanır.

Otolog Hematopoietik Hücre Transplantasyonu (OtoHHT)

OtoHHT MHL'de yaygın olarak kullanılan bir konsolidasyon tedavisi şeklidir. Oto HHT'nin, geleneksel kemoimmünoterapi (örn., R-CHOP, R-CVP, BR) ile ilk tedaviyi takiben sonuçları iyileştirdiği bildirilmektedir. Buna karşılık, otoHHT, başlangıçta R-Hiper-CVAD/sitarabin/metotreksat gibi daha yoğun kemoimmünoterapi ile tedavi edilen hastalarda ilave bir fayda göstermemiştir (LaCasce AS, et al. 2012).

Ek olarak, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile allojenik HHT (alloHHT), ilk remisyonunda sağkalım avantajı sağlamaz (Fenske TS, et al. 2014).

Yeni tanı MHL'li 167 genç yetişkinin (<65 yaş) retrospektif analizinde [R-Hiper-CVAD/sitarabin/MTX (%50), R-Hiper-CVAD/ sitarabin/MTX, ardından HHT (%13), R-CHOP ardından HHT (%20) veya yalnızca R-CHOP (%17)] tek başına R-CHOP ile karşılaştırıldığında, R-Hiper-CVAD/sitarabin/MTX veya HHT'yi içeren tedavi, daha iyi PFS ve OS ile ilişkili bulunurken, R-Hiper-CVAD/sitarabin/MTX ile indüksiyondan sonra HHT eklenmesinin sonuçları iyileştirdiği tespit edilmemiştir (LaCasce AS, et al. 2012).

SON SÖZ: R-Hiper-CVAD/sitarabin/MTX indüksiyonu sonrası otoHHT konsolidasyonu sonuçları iyileştirmemektedir.

OtoHHT, ilerlemiş MHL'li hastalarda küratif değildir ve tek başına kombinasyon kemoterapisi ile karşılaştırıldığında daha iyi OS sağlamamıştır (Ketterer N, et al. 1997). Bu yaklaşımla beş yıllık OS oranları %50 ila %75 arasında değişmektedir (Ketterer N, et al. 1997). OtoHHT'den önce bir TR elde edenler için sonuçlar, pozitif PET taraması veya saptanabilir ölçülebilir rezidüel hastalığı (MRD) olanlardan daha iyi bildirilmiştir (Kolstad A, et al. Blood 2014). OtoHHT'den önce yanıtı derinleştirmek için yüksek doz sitarabin indüksiyon rejimine dahil edilebilir (örneğin, bendamustin + rituksimab ve ardından rituksimab + sitarabin) (Armand P, et al. 2016).

SON SÖZ: OtoHHT sonrası 5 yıllık OS %50-75.

Tek merkezli bir faz 2 çalışması, transplanta uygun 23 MHL hastasında üç siklus bendamustin rituksimab (BR) ve üç siklus rituksimab +sitarabin ve ardından otoHHT'yi değerlendirmiştir (Armand P, et al. 2016). Bir hasta ilerleyici hastalıktan öldü ve bir hasta TR'de HHT'yi reddetmiştir. TR, HHT'den önce hastaların %75'inde ve nakil sonrası ise %96'sında elde edilmiştir. HHT sonrası MRD için değerlendirilebilen 15 hastanın %93'ü MRD negatifliğine ulaşmıştır. 13 aylık medyan takipten sonra hem PFS hem de OS %96 olarak rapor edilmiştir.

SON SÖZ: OtoHHT sonrası MRD negatifliği sağkalımı iyileştirmektedir.

CHOP benzeri indüksiyon tedavisini takiben TR veya PR elde edildikten sonra otoHHT ile tedaviye veya interferon alfa ile idame tedavisine rastgele atanan ileri evre MHL'li <65 yaşındaki 122 hasta ile gerçekleştirilen prospektif bir çalışma 25 ila 34 aylık bir medyan takipte, 2 yıllık OS'de anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen (%86'ya karşı %82), HHT alan hastalarda medyan PFS anlamlı olarak daha uzun tespit edilmiştir (39 aya karşı 17 ay) (Dreyling M, et al. 2005).

SON SÖZ: CHOP sonrası otoHHT PFS'i uzatmaktadır.

OtoHHT yapılan 118 MHL hastasının tek merkezli retrospektif analizi, 5 yıllık OS ve PFS oranlarını sırasıyla %57 ve %48 olarak bildirmiştir (Budde LE, et al. 2011). Tanı anındaki Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI), HHT'den sonra sağkalımın en güçlü belirleyicisi olarak rapor edilmiştir (HR 3.5; %95 CI 2.1-6.0). Buna karşılık, HHT'den önce indüksiyon rejiminin artan yoğunluğu, HHT'den sonra daha iyi OS ile ilişkili bulunmamıştır.

SON SÖZ: Tanı anındaki MIPI skoru otoHHT sonrası sağkalımın en güçlü belirleyicilerinden biridir.

İsveç ve Danimarka lenfoma kayıtlarının bir analizinde, 2000 ve 2001 yılları arasında MHL tanısı konan 1389 hastanın 273'üne HHT uygulandı. Sistemik tedavi alan hastalar arasında, otoHHT'ye aday olan ve buna devam eden hasta alt grubu için sağkalım avantajı tespit edilmiştir (HR 0,55; %95 CI 0,37-0,83) (Abrahamsson A, et al. 2014).

SON SÖZ: Kuzey Avrupa verisi: OtoHHT sağkalımı uzatmaktadır.

Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi (CIBMTR), 2 basamaktan daha fazla olmayan kemoterapi sonrası ilk PR veya TR'de otoHHT (249 hasta) veya azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimiyle (RIC) alloHHT (50 hasta) uygulanan hastaların sonuçlarını analiz etmiştir (Fenske TS, et al. 2014). Hastalık seyrinin daha sonraki bir aşamasında otoHHT uygulanan 132 hasta ile karşılaştırıldığında, ilk PR veya TR'deki otoHHT, daha uzun 5 yıllık OS ile ilişkili bulunmuştur (%61'e karşı %44). OtoHHT ile karşılaştırıldığında, RIC alloHHT, bir yılda daha yüksek nüks dışı mortalite (%25'e karşı %3), 5 yılda daha düşük kümülatif nüks/progresyon insidansı (%15'e karşı %32) ve 5 yılda benzer OS oranları rapor edilmiştir (%62'ye karşı %61).

SON SÖZ: İlk TR/PR yapılan nakil daha sonraki aşamalarda yapılan otoHHT'ye göre 5 yıllık sağkalım avantajı sağlamaktadır (%61 vs. %44).

SON SÖZ: RIC alloHHT ile otoHHT'ye kıyasla nüks dışı mortalite daha yüksek (%25'e karşı %3), nüks/progresyon insidansı daha düşük (%15'e karşı %32) ve 5 yıllık OS benzer (%62'ye karşı %61).

Prospektif faz II randomize olmayan bir çalışmada rituksimab + yüksek doz sitarabin ile dönüşümlü olarak doz yoğunlaştırılmış R-CHOP ile yanıt verenlerde yüksek doz kemoterapi ve ardından otoHHT ile tedavi edilen daha önce tedavi almamış 66 yaşından küçük MHL'li, 160 hasta verisini analiz edilmiştir (Geisler CH, et al. 2008). ORR %96 ve TR %54 rapor edilmiştir. 3,9 yıllık medyan gözlemde, 4 yıllık olaysız sağkalım (EFS) ve OS oranları sırasıyla %63 ve %81 tespit edilmiştir. Medyan gözlemi 6.5 yıl olan aynı çalışmanın güncellenmiş raporunda, 10 yıllık EFS %43 ve OS %58 olarak bildirilmiştir (Geisler CH, et al. 2012).

SON SÖZ: Dönüşümlü R-CHOP ve R-yüksek doz ARA-C uygulaması sonrası yanıtli olgularda otoHHT ile 4 yıllık EFS %63 ve OS %81.

Tek kollu bir faz II çalışması, 66 yaşına kadar yeni tanı MHL'li 87 hastada otoHHT'yi değerlendirdi (van 't Veer MB, et al. 2009). Üç kür R-CHOP kemoterapisi ile en azından PR elde edilen hastalara, yüksek doz sitarabin ile konsolidasyonu, ardından rituksimab ile kök hücre mobilizasyonunu, BEAM ile hazırlama rejimi ve otolog kök hücrelerin infüzyonunu içeren HHT protokolü uygulanmıştır. ORR ve TR oranları sırasıyla %70 ve %64 rapor edilmiştir. R-CHOP olan hastalarda 4 yıllık OS oranı bütün grupta %66 ve en az PR elde edilenlerde %79 tespit edilmiştir.

Prospektif bir araştırmanın post hoc analizinde, otoHHT'den önce PET negatifliğinin elde edilmesi, üstün EFS (HR 6.00; %95 CI 2.37-15.19), PFS (HR 6.82; %95 CI 2.63-17.70) ve OS (HR 13.79; %95 GA 4.07-46.8) ile ilişkili bulunmuştur (Kolstad A, et al. 2014).

SON SÖZ: OtoHHT'ye öncesi PET negatifliği sağkalımın en önemli belirleyicilerinden biridir.

C. İDAME TEDAVİSİ

İdame tedavisi, hastalığın tekrarını veya ilerlemesini önlemek için düşük yoğunluklu tedavinin uzun süreli uygulanması anlamına gelir. İdame tedavisinin kullanımına ilişkin bir karar, daha derin bir yanıt elde etmenin yararları ile uzun süreli tedaviye tolerans arasında denge sağlamalıdır. MHL için, çok az ilave toksisite ile daha iyi OS ve daha iyi PFS neden olduğu için aşağıdaki durumlarda rituksimab ile idame tedavisi önerilmektedir:

Rituksimab idamesi genellikle iki ayda bir 375 mg/m²'lik bir dozda uygulanır.

1. OtoHHT sonrası toplam üç yıl idame rituximab ile tedavi edilebilir.
2. R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) ile en azından PR sağlayan ve otoHHT planlanmayan hastalar için, hastalık progresyonuna kadar rituksimab idamesi yapılabilir.

SON SÖZ: R-CHOP ile en azından PR sağlayan ve otoHHT planlanmayan hastalar için, hastalık progresyonuna kadar rituksimab idamesi yapılabilir.

Aşağıdaki çalışmalar, rituximab idamesinin PFS ve/veya OS üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir:

Lymphoma Study Association (LyMA) çalışması

240 hasta, 4 siklus indüksiyon tedavisi (R-DHAP; rituksimab, deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin) ve ardından otoHHT'den sonra gözleme kıyasla 3 yıllık idame rituksimab kollarına randomize edilmiştir (Le Gouill S, et al. 2017). Rituksimab idamesi, transplantasyondan sonra yapılan randomizasyondan bu yana medyan 4 yıl takip süresinde daha iyi PFS (%83 ve %64) ve OS (%89 ve %80) ile ilişkili bulunmuştur.

SON SÖZ: R-DHAP indüksiyonu ve otoHHT sonrası rituximab idamesi daha iyi PFS (%83 ve %64) ve OS (%89 ve %80) ile ilişkili bulunmuştur.

Uluslararası bir araştırma

274 hasta (60 yaş üzeri, R-CHOP indüksiyon tedavisi sonrası en az PR elde etmiş ve HHT için uygun olmayan) rituximab veya interferon (IFN) alfa ile idame tedavisine randomize edilmiştir (Kluin-Nelemans HC, et al. 2012). IFN alfa ile karşılaştırıldığında, rituximab, 4 yıllık OS'yi (%87'ye karşı %63) ve progresyon veya ölüm riskini (HR 0,55; %95 CI 0,36-0,87) iyileştirmektedir.

SON SÖZ: 60 yaş üzerinde R-CHOP sonrası rituximab idamesi sağkalım avantajı sağlamaktadır.

StiL NHL7-2008 MAINTAIN çalışması

Yeni tanı, ileri yaşta MHL'li 168 hasta BR ile indüksiyon tedavisinden sonra gözlem veya iki yıllık idame rituksimab tedavisine atandığında 5 yıllık medyan takipten sonra PFS veya OS'de bir fark gözlenmemiştir (Rummel MJ, et al. 2016).

SON SÖZ: BR sonrası rituksimab idamesi sağkalım avantajı sağlamamaktadır.

R-Hiper-CVAD rejimi sonrası Rituksimab idamesi

Modifiye edilmiş R-Hiper-CVAD rejimi ile indüksiyon tedavisini takiben rituksimab idamesinin, unfit veya agresif birinci basamak tedavi rejimleri ve otoHHT için uygun olmayan hastalar için uzamış hastalık kontrolü sağladığı da bildirilmiştir (Chang JE, et al. 2018).

SON SÖZ: İdame rituksimabın, R-CHOP ile tedavi edilen hastalarda PFS ve OS uzattığı görülmektedir, ancak BR ile tedavi edilen hastalarda idame tedavisi için bir fayda gösterilmemiştir.

SON SÖZ: VR-CAP ve R-BAC indüksiyon tedavisini takiben rituksimab idamesi klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

EVRE ve RİSK DURUMUNA GÖRE TEDAVİ

Risk grubuna göre birinci basamak tedavi

İndolen MHL'li hastalar arasında (IGHV mutasyonlu ve çoğunlukla SOX11 negatif, lösemik ve nodal olmayan prezentasyon), tedavi endikasyonu olmayan asemptomatik hastalığı olan hastalar için gözlem makul bir seçenektir (Navarro A, et al. 2012).

Semptomatik hastalığı veya tedavi için diğer endikasyonları olan hastalar için, *TP53* mutasyonu olmayanlarda agresif rejimlerle indüksiyon tedavisi önerilir.

TP53 mutasyonu olanlar için optimal yönetim bilinmemektedir. *TP53* mutasyonu, HHT dahil konvansiyonel tedavi ile tedavi edilen hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Eskelund CW, et al. 2017). Bu hastalar mümkün olduğunca klinik araştırmalara dahil edilmelidirler.

Erken evre (Evre I/II) hastalık tedavisi

Hastaların az bir kısmı erken evrede başvurur (<%20). Bulky hastalığı olmayan bu grupta tutulu alan RT (30-36 Gy) uygulanabilir fakat erken nüksler görülebilir. Bu nedenle kısaltılmış kemoterapi ve RT kombinasyonu uygun bir tedavi seçeneğidir. Yüksek tümör yükü veya kötü prognostik risk faktörleri olan evre I-II hastalarda, ileri evre hastalara uygulanan agresif tedaviler uygulanabilir. Kitlenin yeri ve yan etkiler gözetilerek RT planlanabilir.

Lokalize MHL ile başvuran az sayıda hasta ve lokalize hastalığın yönetimine ilişkin mevcut yayınlanmış literatür retrospektif ve anekdot niteliğindedir. Erken evre (evre IA veya IIA) MHL olan 26 hastanın retrospektif bir analizinde, kemoterapi ile veya kemoterapisiz RT, 5 yılda önemli ölçüde daha uzun PFS (%68'e karşı %11%; $P = .002$) ile ilişkilendirilmiş ve daha uzun OS'a yönelik bir eğilim bulunmuştur (Leitch HA, et al. 2003).

Uygun bir klinik araştırmanın yokluğunda, tutulu alan RT (ISRT) (30-36 Gy) veya kemoimmünoterapi $\pm$ ISRT indüksiyon tedavisi için seçenekler olarak dahil edilir.

Asemptomatik hastalığı olan seçilmiş hastalarda, özellikle performans durumu iyi ve standart Uluslararası Prognostik İndeksi (IPI) risk puanları daha düşük olanlar için ertelenmiş tedavi ile yakın gözlem makul bir seçenektir (Martin P, et al. 2009).

TR olan hastalar için, ilk 5 yıl boyunca her 3 ila 6 ayda bir ve daha sonra yıllık olarak takip yapılmalıdır.

SON SÖZ: ISRT ile veya olmadan kemoimmünoterapi ardından ilk TR'den sonra hastalık nüksü, evre II (bulky) veya evre III-IV hastalık için önerilen İKİNCİ basamak tedavi rejimleriyle yönetilmelidir

SON SÖZ: Tek başına ISRT ardından ilk TR'den sonra hastalık nüksü, evre II (bulky) ve evre III-IV hastalık için önerilen kemoimmünoterapi rejimleriyle BİRİNCİ basamak indüksiyon tedavisi ile yönetilmelidir.

Evre II (bulky) ve Evre III–IV hastalık tedavisi

Genç ve Fit hasta

Semptomatik ve yüksek tümör yükü olan asemptomatik hastalar, tanı konmasını takiben tedavi edilmelidir. Tedavi risk faktörleri ve yakınmalar gözetilerek bireyselleştirilmelidir.

Bazı araştırmacılar daha az agresif rejimlerle tedavinin daha agresif rejimler ile elde edilenlere benzer sağkalım sonuçları sağlayabileceğini öne sürerken, diğerleri daha agresif rejimlerle daha üstün sağkalım sonuçları bildirmiştir (Martin P, et al. 2008). R-CHOP/R-DHAP, R-CHOP, BR veya VcR-CAP kabul edilebilir seçenekler arasında yer alır.

OtoHHT'ye uygun olan hastalara R-CHOP/R-DHAP, R-maxiCHOP/ARA-C NORDIC rejimi, R-DHAP, ardışık R-CHOP/ R-ICE, R-hiperCVAD tedavileri uygulanarak sonrasında yanıt alınan hastalara otoHHT tedavisi uygulanabilir.

İndüksiyon sonrası en az PR elde eden hastalar, otoHHT ile konsolidasyon için düşünülür. Bununla birlikte, bir CIBMTR veri tabanı analizi, en iyi sonucun en fazla iki rejimden sonra ilk TR'de olduğunu göstermektedir. İndüksiyon sonrası PR elde edilenlerde otoHHT öncesi yanıt derinliğini arttırmak için ikinci basamak tedavi düşünülmelidir.

SON SÖZ:

- **İndüksiyon sonrası en az PR elde eden hastalar, otoHHT ile konsolidasyon için düşünülür. Bununla birlikte, bir CIBMTR veri analizi, en iyi sonucun en fazla iki rejimden sonra ilk TR'de olduğunu göstermektedir. İndüksiyon sonrası PR elde edilenlerde otoHHT öncesi yanıt derinliğini arttırmak için ikinci basamak tedavi düşünülmelidir.**

Yaşlı hasta

Yavaş seyreden, çok iyi seçilmiş bir hasta grubu tedavi verilmeden izlenebilir. Bu grup, sınırlı sayıda lenf nodu ve düşük Ki-67 indeksi (<%10) ile diğerlerinden ayrılır. Hastalığın ileri yaşlarda görülmesinden dolayı birçok hasta doz yoğun tedavileri almaya uygun değildir. Uygulanacak kemoterapilere rituksimab eklenmesi OS sürelerini uzatmıştır. Bu nedenle R-CHOP veya R-bendamustin ilk tedavi seçeneği olabilir.

R-CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednizon) düşük yanıt oranları ve R-FC (fludarabin, siklofosfamid), R-FN (fludarabin, mitoksantron) yüksek yan etki oranları nedeniyle dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. R-CHOP ile VR-CAP (bortezomib, rituksimab, siklofosfamid, adriamisin, prednizonun) karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada, VR-CAP protokolünün PFS'i R-CHOP'a göre belirgin uzatması bu tedaviyi alabilecek hastalar için R-CHOP'a tercih edilmesine neden oluşturabilir ancak VR-CAP'ın hematolojik toksisiteyi arttırdığı dikkate alınmalıdır.

Hastalık palyasyonunun ön planda tutulduğu kırılğan hastalarda klorambusil, vinkristin, doksorubisin, oral deksametazon, klorambusil veya prednizon, etoposid, prokarbazin, siklofosfamid (PEP-C) gibi daha kolay tolere edilebilen tedaviler tercih edilebilir. Rituksimab, radyoimünoterapi (RİT) gibi antikor tedavilerinin tek başına kullanılması önerilmez.

Tablo 13'te Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) 2022 kılavuzunda Evre II bulky hastalık veya Evre III, IV hastalık için önerilen indüksiyon tedavi önerileri verilmiştir. Tablo 14'te ise idame önerileri verilmiştir.

Tablo 13. Evre II bulky hastalık veya Evre III, IV hastalık indüksiyon tedavi önerileri

OtoHHT için aday hastalar	OtoHHT için uygun olmayan hastalar
Tercih edilenler ☐ R-DHAP ☐ R-CHOP/R-DHAP ☐ NORDIC ☐ R-HiperCVAD ☐ BR sonrası R-ARA-C	Tercih edilenler ☐ BR ☐ VR-CAP ☐ R-CHOP ☐ R-Lenalidomid
Diğer önerilen rejim ☐ BR	Diğer önerilen rejim ☐ Modifiye R-HiperCVAD (65yaş üzeri) ☐ R-BAC

Tablo 14. Birinci basamak tedavide idame önerileri

Birinci basamak tedavide idame önerileri
☐ OtoHHT için aday olmayan ve daha az agresif rejimlerle indüksiyon tedavisinden sonra remisyonunda olan hastalarda R idamesi (progresyonuna kadar her 8 haftada bir) önerilir. (RCHOP sonrası kategori 1) ☐ Modifiye R-Hiper-CVAD rejimini takiben R idamesinin (2-5 yıl), unfit veya agresif birinci basamak tedavi rejimleri ve otoHHT için uygun olmayan hastalar için uzamış hastalık kontrolü sağladığı da bildirilmiştir. ☐ Prospektif, randomize bir faz II çalışmasından elde edilen veriler, BR rejimi ile indüksiyon tedavisinden sonra R idamesinin hiçbir yararı olmadığını göstermektedir. ☐ VR-CAP ve R-BAC indüksiyon tedavisini takiben rituksimab idamesi klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. ☐ OtoHHT sonrası 3 yıl boyunca her 8 haftada bir R idamesi önerilir.

III. BÖLÜM: NÜKS/DİREÇLİ HASTALIK

NÜKS VEYA REFRAKTER MANTLE HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİ

Nüks veya refrakter hastalığa optimal yaklaşım henüz tanımlanmamıştır. Birinci basamak tedaviden sonra erken tedavi başarısızlığı (upfront otoHHT'den sonraki 12 ay içinde hastalığın nüks etmesi ve ikinci basamak tedavinin başlatılması) ve tanıdan sonraki 24 ay içinde progrese hastalık kötü prognoz ile ilişkilidir.

Aşağıda nüks/refrakter MHL tedavisinde etkililiği gösterilmiş tedavilerle ilgili çalışmalar özetlenmiştir.

A. Nüks veya dirençli mantle hücreli lenfomada tedavi seçenekleri

1. İbrutinib ve kombinasyonları

a. İbrutinib

İbrutinib, bir oral Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörüdür. İbrutinib ile tek ajan tedavisi, hastaların yaklaşık üçte ikisinde en azından PR yanıt ve ≥ 15 aylık medyan PFS ile sonuçlanmaktadır.

İbrutinib prospektif çalışmalarda değerlendirilmiştir:

Faz III, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada, nükseden veya refrakter MHL'li 280 hasta (medyan yaş 68) ibrutinib veya temsirolimus almak üzere randomize edildi (Rule S, et al. 2018). Temsirolimus kolunda progrese olan hastaların ibrutinib koluna geçmelerine izin verildi. 39 aylık medyan takipte ibrutinib ile şu sonuçlar elde edildi:

Daha yüksek ORR (%47'e karşı %77), TR (%23'e karşı %3) ve daha uzun yanıt süresi (6 aya karşı 23 ay).

Daha üstün medyan PFS (15.6'ya karşı 6,2 ay).

Daha uzun OS'ye yönelik bir eğilim (OS; 23.5 aya karşı 30,3 ay).

Daha üstün iyileştirilmiş yaşam kalitesi (Hess G, et al. 2017).

Daha düşük şiddetli (derece 3/4) toksisite insidansı (%75'e karşı %87). İbrutinib ile en yaygın toksisiteler ishal, yorgunluk ve öksürük olarak bildirilmiştir.

Takip boyunca temsirolimusta progrese olan hastaların %39'u ibrutinib koluna geçmiştir.

Alt grup analizinde, blastoid varyant MHL'li hastalar arasında belirgin fayda görülmemiştir; ancak bu alt grup toplam hasta grubunun küçük bir yüzdesini oluşturmakta idi (%12).

SON SÖZ: Nüks/refrakter MHL’de temsirolimus ile karşılaştırıldığında ibrutinib, daha yüksek ORR, TR, daha uzun yanıt süresi, PFS, daha üstün yaşam kalitesi ve daha düşük şiddetli toksisite insidansı ile ilişkili bulunmuştur.

SON SÖZ: İbrutinib, temsirolimus ile karşılaştırıldığında daha iyi etkinlik ve daha iyi tolere edilebilirlik göstermiştir.

Wang ML ve ark tarafından yapılan faz II çalışmasında, daha önce medyan 3 basamak tedavi almış (aralık:1-5 basamak) nüks veya refrakter MHL’li 111 hastada ibrutinib değerlendirildi (Wang ML, et al. 2015). Hastalar medyan sekiz aylık tedavi aldı. Hastaların %46 ve %20’si, sırasıyla bir ve iki yıldan uzun süre tedavide kaldı. ORR %67 (%23 TR) ve tahmini medyan yanıt süresi 17,5 ay olarak bildirildi. 27 aylık medyan takipten sonra, 24 ayda tahmini PFS ve OS oranları sırasıyla %31 (%95 CI %22-40) ve %47 (%95 CI %37-57) idi. En yaygın toksisiteler hafif ila orta şiddette ishal (%54), yorgunluk (%50), mide bulantısı (%33) ve nefes darlığı (%32) idi. En yaygın şiddetli (derece 3/4) toksisiteler; nötropeni (%17), trombositopeni (%13) ve anemi (%11) idi. Üç febril nötropeni vakası gözlemlendi.

İbrutinib, daha önce en az bir tedavi görmüş MHL hastalarının tedavisi için Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır. Önerilen doz, günde bir kez ağızdan alınan 560 mg ibrutinib’dir (dört adet 140 mg kapsül). İbrutinib, güçlü CYP3A inhibitörleri veya indükleyicileri ile birlikte uygulanmamalıdır. Orta derecede bir CYP3A inhibitörü kullanılması gerekiyorsa azaltılmış dozlar gereklidir. İbrutinib başlangıçta karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

SON SÖZ: İbrutinib, daha önce en az bir tedavi görmüş MHL hastalarının tedavisi için FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır.

SON SÖZ: Önerilen ibrutinib doz, günde bir kez ağızdan alınan 560 mg ibrutinib idi.

İbrutinib ile tedavi edilen hastalarda ciddi renal toksisite meydana gelebilir. MHL için ibrutinib alan 111 hastanın bir raporunda, üç hastada (%2,7) akut böbrek yetmezliği gelişti

(Wang ML, et al. 2015). Tedavi sırasında kreatinin seviyeleri periyodik olarak izlenmeli ve hastalar hidrasyonu sürdürmeye teşvik edilmelidir. İbrutinib ile progresyon gösteren hastaların prognozunu değerlendiren çalışmalarda karışık sonuçlar elde edilmiştir. İbrutinib alırken progresyon gösteren MHL'li 114 hastanın çok merkezli retrospektif analizinde, ibrutinib kesilmesini takiben medyan OS 2,9 aydı (Martin P, et al. 2016). Daha sonra tedavi gördüğü bilinen 73 hastada medyan OS 5,8 ay olarak bildirilmiştir.

Vaka raporlarında SSS tutulumu olan hastalar da yanıtlar göstermiştir ve bu da ibrutinibin kan beyin bariyerini geçebileceğini düşündürmüştür (Bernard S, et al. 2015).

SON SÖZ: İbrutinib kan beyin bariyerini geçebilir.

b. İbrutinib + Rituksimab

İbrutinib, monoterapi olarak kullanıldığı gibi rituksimab ile kombinasyon halinde de nüks veya refrakter MHL'li hastalarda olumlu bir toksisite profili ile sürdürülebilir yanıtlarla sonuçlanır (Wang ML, et al. 2015).

Wang ML ve arkadaşlarının Faz II çalışmasında, daha önce medyan 3 basamak tedavi almış nüks/refrakter MHL'li 50 erişkinde (medyan yaş 67) ibrutinib artı rituksimab değerlendirilmiştir (Wang ML, et al. 2016). ORR %88 (%44 TR) ve yanıtı kadar geçen medyan süre 1,8 ay olarak bildirilmiştir. Medyan 17 aylık takipte, bütün popülasyon için medyan PFS'e ulaşılammıştır. Ki-67 $\geq$ %50 olan 12 hasta arasında medyan PFS ve OS sırasıyla 5.9 ve 13,6 ay idi. Hastaların çoğu hafif ila orta derecede yorgunluk, ishal, kas ağrısı, bulantı, oral mukozit, nefes darlığı ve periferik duyuşal nöropati bildirdi. Şiddetli (derece 3/4) toksisiteler yaygın değildi.

c. İbrutinib + venetoklaks

İbrutinib artı venetoklaksın (BCL2 inhibitörü) relaps gösteren veya refrakter MHL'si olan 23 hastayı içeren Tam CS ve arkadaşlarının yaptığı Faz II çalışmada, PET ile 16 haftada %62 TR bildirilmiştir (Tam CS, et al. 2018). Hastaların yarısında *TP53* mutasyonları vardı ve %75'i yüksek riskli prognostik skora sahipti. Akım sitometrisi ve PCR ile sırasıyla %67 ve %38'de MRD klirensi rapor edildi. Toksisite, tümör lizis sendromunu (%8), ishali (%83), yorgunluğu (%75) ve bulantı/kusmayı (%71) içeriyordu.

2. Acalabrutinib

Acalabrutinib, ibrutinib'den daha seçici aktiviteye ve daha az toksisiteye sahip ikinci nesil bir BTK inhibitörüdür, ancak bu ajanla ilgili deneyimler daha azdır. Relaps MHL'li 124 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışma (medyan yaş 68), günde iki kez 100 mg acalabrutinibin, yanıt için 15.2 aylık medyan süre ile %81'inde (%40 TR) ORR elde ettiğini bildirmiştir (Wang M, et al. 2018).

En yaygın advers reaksiyonlar derece 1-2 baş ağrısı (%38), ishal (%31), yorgunluk (%27) ve miyalji (%21); en yaygın derece ≥ 3 advers olaylar nötropeni (%10), anemi (%9) ve pnömoni (%5) olarak tespit edilmiştir; bir hastada derece 3 gastrointestinal kanama bildirilmiş ve yan etkiler nedeniyle tedavi hastaların %6'sında kesilmiştir. Medyan remisyonunda kalma süresinin 26 ay, medyan PFS'in 20 ay ve OS'nin 24 ayda %72 olduğu bildirilmiştir (Wang M, et al. 2019).

Acalabrutinib ile tedavi edilen 600'den fazla hastadan oluşan bir veri tabanından, şiddetli (derece 3/4) toksisiteler arasında kanama (%2), sitopeni (sırasıyla %23, %11 ve %8'de nötropeni, anemi, trombositopeni), enfeksiyon (%18) ve atriyal fibrilasyon/çarpıntı (%1) yer aldı. FDA, önceden MHL için en az bir tedavi almış yetişkinlerin tedavisi için acalabrutinibin hızlandırılmış onayını verdi. Önerilen doz, her 12 saatte bir ağızdan 100 mg'dır.

SON SÖZ:

- ☐ **Acalabrutinib en az bir basamak tedavi almış yetişkinlerin tedavisi için hızlandırılmış onay aldı.**
- ☐ **Önerilen doz, her 12 saatte bir ağızdan 100 mg'dır.**

3. Zanubrutinib

Zanubrutinib, seçici, irreversibl, ikinci nesil bir BTK inhibitörüdür. Zanubrutinibe, önceden en az bir tedavi görmüş MHL'li yetişkinlerin tedavisi için FDA tarafından hızlandırılmış onay verilmiştir. Bu onay, iki çok merkezli tek kollu klinik çalışmanın [faz II çalışması, nüks veya refrakter MHL'li 86 hasta ve faz I çalışma, 48 hasta (nüks veya refrakter MHL olan 37 hasta)] etkinlik sonuçlarına (birincil son nokta ORR) dayanmaktadır (Song Y, et al. 2019). Zanubrutinib (hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar verilen 160 mg, günde iki kez), bu iki çalışmada sırasıyla %85 (%77 TR) ve %87 (%30 TR) ORR ile sonuçlanmıştır. Ortalama 14 ila 16 aylık bir takip süresinde, hastaların sırasıyla %22 ve %33'ünde ilerleyici hastalık nedeniyle tedavinin kesildiği bildirilmiştir. Medyan PFS sırasıyla

17 ay ve 15 ay olarak rapor edilmiştir. Nötropeni (%16), anemi (%6), akciğer enfeksiyonu (%6), trombositopeni (%5) ve hipertansiyon (%3,5) en yaygın 3. derece yan etkilerdi; hastaların %2'sinde majör kanama (ciddi veya 3. derece kanama veya herhangi bir derecedeki SSS kanaması) bildirilmiştir (Song Y, et al. 2019).

**SON SÖZ: Zanubrutinib ile ortalama 14 ila 16 aylık bir takip süresinde PFS
sırasıyla 17 ay ve 15 ay**

4. Lenalidomid ve kombinasyonları

a. Lenalidomid

Lenalidomid, nüks ve dirençli MHL hastalarının yaklaşık üçte ikisinde objektif yanıtlarla tek ajan aktivitesine sahip oral bir ilaçtır. Nötropeni, trombositopeni, nöropati, tromboz ve teratojenite başlıca toksisitelerdir. Faz II çalışmalarında, lenalidomidin, MHL dahil, nüks NHL'da etkililiğini bildirmiştir (Witzig TE, et al. 2011). Hastaların yaklaşık üçte biri tedaviye yanıt vermektedir. Tipik olarak ilk iki ay içinde yanıt verir ve medyan remisyonda kalma süresi 9 ila 17 ay arasında değişir. En yaygın şiddetli (derece 3/4) toksisiteler nötropeni ve trombositopenidir.

Nüks veya dirençli MHL'de lenalidomidin incelendiği çalışmaların örnekleri arasında şunlar yer alır:

Goy A ve arkadaşları tek ajan lenalidomidi (28 günde bir 21 gün boyunca günde bir kez 25 mg) uluslararası bir faz II çalışmada değerlendirmiştir. Daha önce bortezomib tedavisi almış, nüks veya dirençli MHL'li 134 hastada %28'lik bir ORR tespit edildi (%7 TR) (Goy A, et al. 2013). Medyan 9,9 aylık takipten sonra, yanıt kadar geçen medyan süre 2,2 ay ve medyan remisyonda kalma süresi 16.6 aydı. Tahmini medyan OS 19 aydı (aralık; 12-24 ay). En yaygın şiddetli (derece 3/4) toksisiteler arasında nötropeni (%43), trombositopeni (%28), anemi (%11), pnömoni (%8), yorgunluk (%7) ve ishal (%6) olarak bildirildi. %38 oranında doz azaltma gerekliydi ve ortalama günlük doz 20 mg idi.

Başka bir uluslararası faz II çalışmada (SPRINT), yoğun tedavi için aday olmayan nüks etmiş MHL'li 254 hasta, araştırmacının tek bir ajanına karşı yukarıda açıklanan aynı doz ve programda lenalidomid almak üzere 2:1 oranında rastgele atandı (Trněný M, et al. 2016). Bu çalışmada kontrol kolundaki hastalara rituksimab (%32), gemcitabin (%24), fludarabin (%21), klorambusil (%13) veya sitarabin (%10) verildi ve progresyon sırasında lenalidomid almalarına izin verildi. 15,9 aylık medyan takipten sonra, lenalidomidin, araştırmacının tercihi göre

PFS'i iyileştirdiği tespit edilmiştir (medyan 5,2 aya karşı 8,7 ay). Lenalidomid, biri bortezomib dahil olmak üzere önceki iki tedaviden sonra hastalığı nüks eden veya ilerleyen MHL hastalarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.

□ **Lenalidomid, biri bortezomib olmak üzere önceki iki tedaviden sonra nüks/dirençli MHL hastalarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.**

b. Lenalidomid + Rituksimab

Lenalidomid + rituksimab da iyi tolere edilir ve nüks veya refrakter MHL hastalarında etkilidir. Nüks veya refrakter MHL'li 52 hastayı kapsayan bir faz I/II çalışmasında, lenalidomid ile rituksimab kombinasyonu %57'lik bir ORR ile sonuçlanmıştır (%36 TR) (Wang M, et al. 2012). Medyan PFS ve OS sırasıyla 11 ay ve 24 aydı. En yaygın 3. veya 4. derece toksisiteler nötropeni (%66) ve trombositopeni (%23) idi.

SON SÖZ: Lenalidomid ile OS 24 ay civarındır.

B. Nüks veya refrakter MHL'da belirli koşullarda tercih edilen tedavi seçenekleri

1. Bendamustin ve kombinasyonları

a. Bendamustin

Bendamustin, tek bir ajan olarak veya rituksimab (BR) ile kombinasyon halinde, nüks veya refrakter MHL'li hastalarda kabul edilebilir toksisite ile umut verici sonuçlar göstermiştir (Robinson KS, et al. 2008).

b. Bendamustin + Rituksimab (önceden verilmemişse)

Faz II çok merkezli bir çalışmada BR kombinasyonu, nüks veya refrakter indolen lenfoma ve MHL (n=67) olan hastalarda %92'lik ORR (%41 TR) ile sonuçlanmıştır (Robinson KS, et al. 2008). Medyan PFS 23 ay olarak bildirilmiştir. MHL'li hasta alt grubu (n = 12) için ORR %92 (%42 TR) idi (Robinson KS, et al. 2008). En yaygın ciddi yan etkiler enfeksiyon, miyelosupresyon ve yorgunluk olarak rapor edilmiştir.

Rummel M ve arkadaşlarının yaptığı Faz III randomize çalışmada, relaps/refrakter foliküler veya indolen lenfoma veya MHL'li hastalarda BR rejiminin fludarabin ve rituksimaba göre üstünlüğü gösterilmiştir. 219 değerlendirilebilir hastanın yaklaşık %20'si MHL histolojisine sahipti (Rummel M, et al. 2016). Medyan 96 aylık takipte, medyan PFS, BR ve

fludarabin + rituksimab için sırasıyla 34 ay ve 12 ay bildirilmiştir (P<.0001). Alt grup analizinde MHL'li 47 hasta arasında üstün PFS oranı doğrulanmıştır (medyan 18'e karşı 5 ay).

Prospektif bir faz II çalışmada, daha önce medyan 2 basamak tedavi almış nüks/dirençli blastoid olmayan MHL'li 45 hastada BR'yi değerlendirilmiştir (Czuczman MS, et al. 2015). ORR %82 (%40 TR) ve medyan remisyonda kalma süresi 1,6 yıl rapor edilmiştir. Üç yıllık OS %55 olarak bildirilmiştir. En yaygın hematolojik olmayan toksisiteler mide bulantısı (%69), yorgunluk (%56), anoreksi (%42), kabızlık (%38), ishal (%36), kusma (%36) ve kilo kaybı (%31) idi.

c.Rituksimab, bendamustin ve mitoksantron kombinasyonu

Dört siklus bendamustin, mitoksantron ve rituksimab ile tedavi edilen MHL'li 18 hastayı içeren çok merkezli bir faz II çalışmada, %33 TR ile %78'lik bir ORR bildirilmiştir (Weide R, et al. 2007). Medyan PFS süresi 21 ay ve iki yıllık OS %60 rapor edilmiştir.

2. Bortezomib ve kombinasyonları

a. Bortezomib

Bortezomib, nüks veya refrakter MHL'li hastalarda aktiviteye sahip bir proteozom inhibitörüdür (Fisher RI, et al. 2006). Nüks veya refrakter MHL hastalarında bortezomibin prospektif faz II çalışmalarında ORR %29 ila %50 ve TR oranları %4 ila %8 şeklinde idi (O'Connor OA, et al. 2009). Medyan remisyonda kalma süresi yaklaşık 10 aydır. Pivotal faz II PINNACLE çalışmasında (n = 155; 141 değerlendirilebilir hasta), bortezomib ile medyan 9 aylık yanıt süresiyle %33'lük ORR (%8'de TR) elde edilmiştir (Fisher RI, et al. 2006). Progresyona kadar geçen medyan süre 6 aydı. Daha uzun takip verileri de bu ilk bulguları doğruladı; 26 aylık medyan takip süresinden sonra, tüm hastalarda medyan OS 24 ay olarak bildirilmiştir (yanıt veren hastalığı olanlarda 35 ay) (Goy A, et al. 2009). Advers olaylar, en yaygın olarak anoreksi, bulantı ve kusma, periferik nöropati, kutanöz reaksiyonlar, nötropeni ve trombositopeni şeklinde idi.

b. Bortezomib + rituksimab

Bortezomib + rituksimabın, önceden ağır şekilde tedavi edilmiş nüks veya refrakter MHL'li hastalarda etkililiği bir faz II çalışmada gösterilmiştir (MHL'li 14 hasta). MHL hastalarında ORR %29 idi. Tahmini 2 yıllık PFS oranı, tüm hastalar için %24 ve yanıt veren hastalığı olan hastalarda %60 idi.

Nüks/refrakter MHL, foliküler lenfoma veya Waldenström makroglobulinemisi olan 42 hastada bortezomib + rituksimab ile yapılan bir faz I/II çalışması, MHL'li 19 hastanın 11'inde

yanıt gösterdi (Agathocleous A, et al. 2010). Yan etkiler nedeniyle 42 hastanın 16'sında tedavinin kesilmesi bildirilmiştir.

c. Bortezomib + CHOP

Bortezomib, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) gibi diğer rejimlerle kombine edildiğinde yanıt oranları daha yüksek olabilir. Bir randomize çalışmada, bortezomib eklenmesi daha yüksek ORR (%83'e karşı %48), TR (%35'e karşı %22) ve daha uzun medyan OS (12 aya karşı 36 ay) ile sonuçlandı (Furtado M, et al. 2015). Bortezomib alan hastalarda şiddetli (derece 3/4) nötropeni (%30'a karşı %20), ateşli nötropeni (%20'ye karşı %13) ve nötropenik olmayan hastalarda enfeksiyon (%39'a karşı %17) insidansı daha yüksekti. Bu çalışmalara dayanarak FDA, önceden en az bir tedavi görmüş MHL hastalarının tedavisi için bortezomibe onay verdi (Kane RC, et al. 2007).

d. Rituksimab bendamustin ve bortezomib kombinasyonu

Çok merkezli bir faz II çalışmada, nüks veya refrakter indolen NHL olan 30 hastada (7'si MHL) bendamustin, bortezomib ve rituksimab kullanımı araştırılmıştır (Friedberg JW, et al. 2011). ORR %83 bildirilmiştir (MHL olanlarda TR ise %71). Yaygın toksisite olarak bulantı (%50), nöropati (%47), yorgunluk (%47), kabızlık (%40) ve ateş (%40) rapor edilmiştir. Bir hasta ise sepsisten ölmüştür. 24 aylık medyan takipte, 2 yıllık PFS oranı %47 tespit edilmiştir.

3. İbrutinib kombinasyonları

İbrutinib, Lenalidomid ve Rituksimab

İbrutinib, lenalidomid ve rituksimab kombinasyonunun medyan 18 aylık takipte %76'lık ORR (56 % TR; %20 PR) ile sonuçlandığı, nüks eden veya refrakter MHL'li 50 hastanın çok merkezli faz II çalışmasında gösterilmiştir (Jerkeman M, et al. 2018).

4. Venetoklaks ve kombinasyonları

a. Venetoklaks

Nüks veya refrakter NHL'de (106 hasta; 28 MHL) venetoklaksın güvenliliğini ve etkililiğini gösteren faz I çalışmasında tüm NHL alt tiplerinde ORR %44, tüm hastalar için tahmini medyan PFS 6 ay iken MHL'li hastalarda ORR %75 (TR, %21) ve medyan PFS 14 ay olarak rapor edilmiştir. Tahmini 12 aylık OS, tüm hastalar için %70 ve MHL'li olanlar için %82 idi (Davids MS, et al. 2017).

SON SÖZ: Nüks veya refrakter MHL'de venetoklaks ile 12 aylık OS %82.

Yüksek tümör yüküne sahip hastalar, özellikle MHL'li hastalar, tümör lizis sendromu için yüksek risk altındadır ve en iyi şekilde bir hafta boyunca günde 20 mg'lık bir başlangıç dozu ile yönetilebilir ve tümör lizis sendromu riskini azaltmak için 5 haftayı aşkın sürede kademeli olarak günde 400 mg'lık hedef doza yükseltilebilir.

b. Venetoklaks + Ibrutinib

Venetoklaks + ibrutinib kombinasyonunun MHL ve kötü prognostik faktörleri olan hastalardaki faz II çalışmasında, %42'lik TR oranı elde edilmiştir. Yanıt veren hastaların %78'inin 15 ayda yanıtlarının devam ettiği görülmüştür (Tam CS, et al. 2018).

5. Temsirolimus ve kombinasyonları

Temsirolimus, nüks veya refrakter MHL hastalarında tek ajan olarak veya standart kemoterapi veya rituksimab ile kombinasyon halinde kullanılmıştır.

Randomize bir çalışmada ibrutinib ile karşılaştırıldığında daha kısa PFS ve daha az tolere edilebilirlik göstermiştir (Rule S, et al. 2018).

Başka bir faz III çalışmasında, ağır ön tedavi almış nüks veya refrakter MHL'li 162 hastada, araştırmacının tedavi seçimine (çoğunlukla gemitabin veya fludarabin) karşı iki doz tek ajan temsirolimus (üç hafta boyunca haftada 175 mg, ardından haftada 75 mg veya 25 mg) değerlendirilmiştir (Hess G, et al. 2009). Araştırmacının tedavi seçimiyle karşılaştırıldığında, her iki temsirolimus rejimi daha yüksek ORR ve PFS oranlarıyla, ancak aynı zamanda önemli sitopeni ve asteni ile ilişkilendirilmiştir. Temsirolimus, nüks veya refrakter MHL tedavisi için EMA tarafından onaylanmıştır.

SON SÖZ: Temsirolimus, nüks/refrakter MHL tedavisi için EMA tarafından onaylanmıştır.

6. Yoğun kemoterapi kombinasyonları

a. R-ICE veya R-DHAP kombinasyon kemoterapisi

R-ICE (rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid) veya R-DHAP (rituksimab, deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin), özellikle HHT'ye köprü olarak bazı hastalar için makul bir seçenek olabilir.

b. Rituksimab + hiper-CVAD

Nüks veya refrakter MHL'li 29 hastada rituksimab + hiper-CVAD (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon) ile dönüşümlü olarak rituksimab + metotreksat ve sitarabin ile yapılan prospektif, faz II bir çalışma, %93'lük ORR bildirilmiştir (%45 TR) (Wang M, et al. 2008). Derece 3/4 toksisiteler arasında nötropeni (%74) ve trombositopeni (%63) yer almıştır. Hastaların %11'inde nötropenik ateş izlenmiştir.

c. Pürin analogları ve kombinasyonları

Pürin analogları fludarabin ve kladribin, tek ajanlar olarak veya kombinasyon kemoterapi rejimlerinin bileşenleri olarak kullanıldığında, nüks/refrakter MHL'de sınırlı faydaya sahiptir. Miyelosupresyon, her iki ajanla ilişkili en yaygın toksisitedir.

Sırasıyla, nüks/refrakter MHL'li 6 ve 13 hastayı içeren iki prospektif faz II çalışmada, tek ajan fludarabin alan hastaların hiçbirisinde TR elde edilmezken PR hastaların yarısından azında görülmüştür (Decaudin D, et al. 1998).

Randomize olmayan, tek kollu, tek ajanlı kladribin çalışması, nüks MHL'li 25 hastayı içeriyordu ve %21 TR olmak üzere ORR %46 idi (Inwards DJ, et al. 2008).

Fludarabin ve kladribin, rituksimab veya diğer kemoterapi ajanları ile kombine edildiğinde nüks veya refrakter MHL ve diğer B hücreli lenfomalara karşı aktiviteye sahiptir (Rummel MJ, et al. 2002). Doz sınırlayıcı hematolojik yan etkiler hastaların yarısında ortaya çıkabilir.

Nüks veya refrakter MHL'li 48 hastayla yapılan randomize bir çalışmada, fludarabin, siklofosfamid ve mitoksantrona rituksimabın eklenmesi (R-FCM) ORR (%58'e karşı %46) ve TR oranını (%29'a karşı %0) artırmıştır (Forstpointner R, et al. 2004). En yaygın şiddetli (derece 3/4) yan etki olarak nötropeni (%40), lenfopeni (%51) ve trombositopeni (%12) bildirilmiştir.

d. PEPC veya RT-PEPC kombinasyonu

Rituksimab, talidomid, prednizon, etoposid, prokarbazin ve siklofosfamidin (RT-PEPC) prospektif bir çalışması 22 yaşlı erişkin (medyan yaş 68) nüks MHL'de ORR %73 (TR %32) saptandı (Ruan J, et al. 2010). Medyan PFS 10 ay olarak rapor edilmiştir. En yaygın şiddetli (derece 3/4) toksisite olarak nötropeni (%64), enfeksiyon (%23), trombositopeni (%18) ve anemi (%5) tespit edilmiştir.

7. Diğer potansiyel kurtarma rejimleri

a. Talidomid + rituksimab kombinasyonu

Nüks MHL'li 16 hastada talidomid + rituksimab tedavisi verilmiş; beş hastada TR olmak üzere %81'lik ORR tespit edilmiştir (Kaufmann H, et al. 2004). Medyan PFS 20 ay bildirilmiştir. Derece 3/4 toksisiteler arasında tromboembolik olaylar ve nötropeni yer almıştır.

b. İbritumomab tiuxetan

Radyoimmünokonjugat ibritumomab tiuxetan (Yttrium-90'a konjuge murin anti-CD20 monoklonal antikoru) ile yapılan faz II çalışmada, önceden medyan 3 basamak tedavi almış nüks veya refrakter MHL hastalarında %31'lik ORR ve 21 aylık medyan OS bildirilmiştir (Wang M, et al. 2009). Bu yanıt oranı, bu ajanın nüks indolen lenfomadaki sonuçlarından daha düşüktür.

c. Obinutuzumab

Nüks veya refrakter MHL veya yaygın büyük B hücreli lenfomalı 40 hastada humanize anti-CD20 monoklonal antikor obinutuzumabın faz II çalışmasında %30'luk ORR (%13 TR) bildirilmiştir (Morschhauser FA, et al. 2013). İnfüzyon reaksiyonları hastaların %75'inde görülmüş ve %8'inde (üç hasta) şiddetli olduğu rapor edilmiştir. Medyan yanıt süresi 9,8 ay bildirilmiştir.

d. Polatuzumab vedotin ve kombinasyonları

Çok merkezli, açık etiketli faz I çalışmada, monometil auristatin E'ye konjuge edilmiş anti-CD79B antikoru olan polatuzumab vedotin, rituksimab ile birlikte veya rituksimab olmadan, nüks veya refrakter KLL veya NHL'li 95 hastada değerlendirilmiştir (Palanca-Wessels MC, et al. 2015). Tek ajan polatuzumab vedotin alan MHL'li dört hastanın hepsinde ve kombinasyon tedavisi alan üç hastadan ikisinde kısmi yanıtlar görülmüştür.

e. İdelalisib

Çok sayıda önceden tedavi almış (önceden medyan dört tedavi) nüks veya dirençli MHL'li 40 hastada PI3K-delta inhibitörü idelalisibin değerlendirildiği faz I doz yükseltme çalışmasında %40'luk ORR kaydedilmiştir (Kahl BS, et al. 2014). Medyan PFS 3,7 ay ve 1 yıllık PFS %22 olarak bildirilmiştir. Yaygın yan etkiler arasında diyare, bulantı, ateş, yorgunluk ve döküntü rapor edilmiştir. İdelalisib, fırsatçı enfeksiyonlarda bir miktar artış ile ilişkili bulunmuştur. Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP) için profilaksi ve sitomegalovirüs için izlem önerilmektedir.

SON SÖZ: İdelalisib alan hastalarda pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP) için profilaksi ve sitomegalovirüs için takip önerilmektedir.

f. Lenalidomide+Rituximab idamesi

MAGNIFY, Faz 3b çalışmasında; hastalar 12 siklus lenalidomid ve rituksimab indüksiyon tedavisi aldılar. Yanıt alınan veya stabil kalan 90 hasta lenalidomid ve rituksimab ya da rituksimab idame kollarına ayrıldılar. ORR %54 (TR %31, PR %23, %15 stabil, ilerleyici

hastalık/ölüm %31) bildirilmiştir. Lenalidomid + rituksimab idamesinin nüks/dirençli MHL’da aktif ve tolere edilebilir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir (Andorsky DJ, 2016).

C. KÖK HÜCRE NAKLİ

1. Otolog Hematopoietik Hücre Transplantasyon (otoHHT)

Birçok klinisyen, MHL’li hastaların ilk tedavisinin bir parçası olarak konvansiyonel kemoterapiyi takiben yüksek doz kemoterapi ve otoHHT seçeneğini kullanmaktadır. Ayrıca klinik araştırma kapsamında nüks ve dirençli hastalıkta kullanımını değerlendirmektedir (Fenske TS, et al. 2014).

OtoHHT'den sonra medyan EFS yaklaşık 3 yıldır. Bu en iyi şekilde, ilk basamak tedaviden sonra (134 hasta) veya ikinci basamak tedaviden sonra (115 hasta) ilk PR veya TR’de otoHHT uygulanan hastaları, hastalık seyrinde daha sonraki bir zamanda otoHHT uygulanan kemoterapiye duyarlı hastalığı olan hastalarla (132 hasta) karşılaştıran CIBMTR analizinde gösterilmiştir (Fenske TS, et al. 2014). Tahmini 5 yıllık sağkalım oranları, bir veya iki sıra kemoterapiden sonra TR’a ulaşanlar için benzer bildirilmiştir (%75'e karşı %70), ancak sadece PR yanıt verenler için oran (%38) daha düşük izlenmiştir. Daha sonraki bir zamanda yapılan HHT ile karşılaştırıldığında, ilk PR veya TR’de yapılan HHT, daha yüksek 5 yıllık OS ile ilişkili bulunmuştur (%61'e karşı %44).

Bu sonuçlar, ilk TR’de otoHHT'nin, remisyona ulaşmak için bir veya iki sıra kemoterapi gerektirip gerektirmediğine bakılmaksızın etkili olduğunu göstermektedir. TR sağlayamayanlar ve nüks sırasında otoHHT uygulananlar için sonuçlar daha düşüktür. Tablo 15 ve 16’da MHL hastalardaki otoHHT çalışmaları verilmiştir.

SON SÖZ:

- ☐ İlk TR’de yapılan otoHHT ile 5 yıllık OS %75.
- ☐ PR yanıt verenlerde otoHHT ile 5 yıllık OS için oran %38.

SON SÖZ: İlk PR veya TR’de yapılan otoHHT ile 5 yıllık OS daha yüksektir.

Tablo 15. MHL’da otoHHT sonuçları

	n	PFS	OS
Avrupa MHL ağı	62 (122)	39 ay	3-yıllık %83
EBMT	195	2-yıllık %55 5-yıllık %33	2-yıllık %76 5-yıllık %50
Stanford ve City of Hope	69	1.Tam remisyonda □ 3-yıllık %74 □ 5-yıllık %50 >1.TR □ 3-yıllık %51 □ 5-yıllık %21	1.Tam remisyonda □ 3-yıllık %93 □ 5-yıllık %77 >1.TR □ 3-yıllık %64 □ 5-yıllık %39
MDACC	45	3-yıllık %72	3-yıllık %92

Tablo 16. MHL’da otoHHT sonuçları

	n	Zaman	PFS/EFS	OS	Medyan izlem
Gianni 2003	28	1.TR	4,5 yıllık %79	4,5 yıllık %89	35 ay
Geisler 2004	86	Tüm	3-yıllık %68	3-yıllık %85	12 ay
Mangel 2004	20	Tüm	3-yıllık %89	3-yıllık %88	25 ay
Dreyling 2005	62	Tüm	3-yıllık %54	3-yıllık %83	25 ay
Thieblemont 2005	34	%85 1.TR	3-yıllık %71	3-yıllık %87	31 ay
Pott 2006	29	%80 1.TR	21 ay	44 ay	48 ay
Dreger 2007	34	1.TR	4-yıllık %83	4-yıllık %87	33 ay
Guilbert 2007	24	1.TR	3-yıllık %76	3-yıllık %75	28 ay
Ritchie 2007	13	1.TR	3-yıllık %92	3-yıllık %92	36 ay

SON SÖZ: İleri evre MHL: ilk TR sonrası otoHHT standart yaklaşımdır.

Hazırlama rejimi ne olmalıdır?

OtoHHT için hazırlama rejimi olarak sıklıkla BEAM ya da Total vücut ışınlaması (TBI) kullanılmaktadır. 400 hastalık retrospektif EBMT çalışmasında indüksiyon sonrası PR elde edilen hastalarda TBI bazlı hazırlama rejiminin faydalı olabileceği ifade edilmiştir (Rubio MT et al. Blood 2010; 116: 688). Nordic grubu, HOVON ve Avrupa MHL grubunun verileri incelendiğinde ise TR değil ama PR yanıtı hastalarda TBI bazlı hazırlama rejimi daha etkili olabileceği bildirilmiştir (Hoster E et al. Blood 2013; 122: 3367).

SON SÖZ: MHL'li kısmi yanıtı hastalarda TBI tabanlı hazırlama rejimi tercih edilebilir.

Yaş, hastalık evresi, nakil öncesi rejim sayısı, nakil öncesi hastalık durumu ve nakil tipinin uzun vadeli sonuç üzerinde etkisi izlenmemiştir. Daha da önemlisi, otoHHT olan kohortta indüksiyon rejimi tipinde sonuçlar üzerinde etkisi gözlenmemiştir.

SON SÖZ: Nakil öncesi indüksiyon tedavisinin nakil sonrası yanıt üzerine etkisi izlenmemiştir.

2. Allojenik Hematopoietik Hücre Transplantasyonu (alloHHT)

Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi (RIC) ile yapılan alloHHT, nüks/refrakter MHL tedavisini takiben remisyondaki hastalar için bir konsolidasyon stratejisi olarak değerlendirilmiştir (Tam CS, et al. 2009).

SON SÖZ: OtoHHT sonrası nüks eden vakalarda alloHHT düşünülmelidir.

MD Anderson Kanser Merkezi'nde HHT ile tedavi edilen MHL'li hastaların analizinde, RIC alloHHT (n = 35) ile tedavi edilen nüks/dirençli hastalığı olan hasta alt grubunda olumlu uzun vadeli sonuçlar bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu (%62), remisyona ulaştıktan sonra (%31 ikinci remisyonda) HHT olmuştur. Medyan PFS 60 ay ve 6 yıllık PFS %46 ve OS %53 olarak

bildirilmiştir. 3 ayda ve 1 yılda transplantla ilişkili mortalite (TRM) oranları sırasıyla %0 ve %9 rapor edilmiştir (Tam CS, et al. 2009).

SON SÖZ: MDACC verisi: RIC-alloHHT ile medyan PFS 60 ay ve 6 yıllık OS %53.

CIBMTR analizi, kemoterapiye duyarlı MHL'li hastalarında daha önceki ikiden fazla olmayan kemoterapi dizesinden sonra ilk PR veya TR'de (50 hasta) veya daha sonraki bir zaman noktasında (88 hasta) düşük yoğunluklu hazırlama rejimi ile alloHHT yapılan hastaların sonuçlarını bildirmiştir (Fenske TS, et al. 2014). Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile alloHHT, %17 ila %25'lik bir nüks dışı ölüm (NRM) oranı ile ilişkilendirilmiştir. Daha sonraki bir zamanda HHT ile karşılaştırıldığında, ilk PR veya TR'deki HHT, daha üstün beş yıllık OS (%62'ye karşı %31) ve beş yılda daha düşük nüks/progresyon oranları (%15'e karşı %38) ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, otoHHT kullanıldığında benzer OS oranları gözlenmektedir.

SON SÖZ: CIBMTR verisi: RIC-allojenik nakil ile 5 yıllık OS %62.

RIC kullanılarak alloHHT ile tedavi edilen nüks MHL'li 18 hastayı kapsayan küçük bir çalışmada, 3 yıllık PFS %82 ve 3 yıllık OS %86 bildirilmiştir; hastaların çoğu (%89) kemosenitif hastalığa sahip idi (Khoury IF, et al. 2003).

Prospektif, çok merkezli, RIC alloHHT'nin kullanıldığı faz II çalışma, nüks veya dirençli MHL'li 14 hastayı içeriyordu (Corradini P, et al. 2007). 33 aylık medyan takipte, MHL'li hastalar için 3 yıllık OS %45; TRM %13 rapor edilmiştir. Üç yıllık graft versus host hastalığı (GVHH) kümülatif insidansı %49 olarak bildirilmiştir.

Nüks/refrakter MHL'li 33 hastada (bu hastaların %42'si önceki HHT'de başarısız olmuş) RIC alloHHT'yi değerlendiren bir başka çalışmada, 2 yıllık DFS %60 ve OS %65 tespit edilmiştir (Maris MB, et al. 2004). 2 yıllık relaps oranı %9 ve 2 yıllık TRM oranı ise %24 bildirilmiştir; dahası, yaklaşık 25 aylık bir medyan takip ile TR elde ettikten sonra HHT olan 13 hastanın hiçbirinde hastalık nüksü görülmemiştir.

Başka bir retrospektif analizin sonuçları (70 hasta; TR'de 35, PR'de 20 ve stabil veya progresif hastalıkta 15), RIC alloHHT'nin, kemosenitif hastalığı olan nüks veya refrakter hastalığı olan hastalarda etkili bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir (Le Gouill S, et al. 2012). Bu çalışmada 24 aylık medyan takipte 2 yıllık EFS %50 ve OS %53 bildirilmiştir.

Transplantasyondaki hastalık durumu, EFS ve OS'nin en önemli prediktörü olarak tespit edilmiştir.

SON SÖZ: Transplant anındaki hastalık durumu sağkalımın en önemli belirleyicilerinden biridir.

Miyeloablatif olmayan alloHHT uygulanan MHL'li 15 hastanın tek merkez retrospektif analizi rapor edilmiştir (Armand P, et al. 2008). Olguların yaklaşık üçte biri daha önceden otoHHT olmuştu. 26 aylık medyan takipte, MHL'li hastalar için tahmini 1 yıllık OS %60 ve 3 yıllık OS %40 rapor edilmiştir. Akut GVHH insidansı ise %20 rapor edilmiştir.

EBMT grubunun retrospektif analizinde 22 nüks MHL hastası (16 kemosensitif), %84 fludarabin tabanlı olmak üzere değişik hazırlama rejimleri kullanılmıştır. 1 yıllık OS %60, 3 yıllık OS %45, 5 yıllık OS %39 bildirilmiştir. 1 yılda TRM %27, GVHH insidansı %60 (tüm dereceler) olup %24 grade 3-4 rapor edilmiştir (Robinson, S. Blood 2011).

Fred Hutchinson Kanser Merkezi 33 hastada (nüks veya dirençli) hazırlama rejimi olarak fludarabin + TBI kullanmıştır. TR oranı %85 bildirilmiştir. Nüks nedeniyle mortalite 2 yıllık %9 ve nüks dışı mortalite oranı 2 yıllık %24 bildirilmiştir. Medyan 24,6 aylık takipte 3 olguda hastalık ilerlemiş ve 1 hasta nüks etmiştir (Maris, M. Blood 2004; 104(12):3535).

OtoHHT'den sonraki remisyon süresi, nüks eden MHL'li hastalarda alloHHT'yi takiben sonucun tek anlamlı prediktörü olarak tanımlanmıştır (Dietrich S, et al. 2014). OtoHHT'den sonra daha uzun remisyon süresi (>12 ay), erken nüks (otoHHT'den sonraki 1 yıl içinde) veya primer refrakter hastalığa kıyasla önemli ölçüde daha iyi sonuçlarla ilişkilendirildi.

SON SÖZ: OtoHHT sonrası remisyon süresi (>12 ay) alloHHT sonrası yanıtın en önemli belirleyicisidir.

AlloHHT, ikinci basamak tedaviyi takiben remisyonunda olan nüks/refrakter hastalığı olan uygun hastalar için potansiyel olarak küratif bir seçenektir (Marangon M, et al. 2021).

Genç/fit hastalarda kemosensitif nükste potansiyel bir tedavi seçeneğidir. Sınırlayıcı faktörlerler olarak yaş, komorbid hastalıklar, uygun donör bulunmaması, foliküler lenfomaya oranla graft-versus-lenfoma etkisi zayıf olması sıralanabilir. Tablo 17'de nüks/dirençli MHL'da alloHHT sonuçları ve Tablo 18'de otoHHT ve alloHHT sonuçları verilmiştir.

SON SÖZ: Nüks/refrakter MHL’da alloHHT küratif bir tedavi seçeneğidir.

Nüks/refrakter MHL için CAR T-hücresi tedavisinin yakın zamanda onaylanmasıyla, alloHHT, önceki birden çok tedaviyi takiben (CAR T-hücre tedavisini takiben hastalık nüksü dahil) hastalık nüks etmesine ertelenmiştir. CAR T hücre tedavisini takiben alloHHT'nin sonuçlarına ilişkin veriler henüz mevcut değildir.

Tablo 17. Nüks/dirençli MHL’da alloHHT sonuçları

Araştırmacı	Graft	Rejim	n	PFS	OS	TRM	İzlem
Khoury 1999	Allo	Cy/TBI- BEAM	16	3-yıl %55	3-yıl %55	%38	24 ay
Khoury 2003	RIC	Değişken	18	3-yıl %82	3-yıl %86	%0	26 ay
Maris 2004	RIC	Flu/TBI PG CSA+MMF	33	2-yıl %60	2-yıl %65	%24	25 ay
Morris 2004	RIC	Alem/Flu/M PG CSA	10	3-yıl %50	3-yıl %60	%20	36 ay
Robinson 2004	RIC	Değişken	144	2-yıl %26	2-yıl %31	%50	39 ay

SON SÖZ: AKHN ile OS 2-4 yıl; TRM %10-30

Tablo 18. AlloHHT ve otoHHT karşılaştırması

Araştırmacı	Graft	Rejim	n	PFS	OS	TRM	İzlem
Popplewell 2004	Allo	Flu/TBI/Cy	13	3-yıl %53	3-yıl %51	NA	57 ay
	Oto	Değişken	64	3-yıl %57	3-yıl %66	NA	26 ay
Ganti 2005	Allo	Cy/TBI	47	5-yıl %44	5-yıl %49	%19	33 ay
	Oto	Değişken	56	5-yıl %39	5-yıl %47	%0	33 ay
Kasaman 2005	Allo	Bu/Cy- Cy/TBI	19	3-yıl %42	3-yıl %37	%32	23 ay
	Oto	Bu/Cy- Cy/TBI	38	3-yıl %69	3-yıl %57	%5	23 ay
Laudi	Allo	Cy/TBI	14	5-yıl %50	5-yıl %49	%29	32 ay
	Oto	Cy/TBI	13	5-yıl %31	5-yıl %42	%0	32 ay

SON SÖZ: AlloHHT*

- ☐ İlk basamak tedavinin bir parçası olarak otoHHT yapılmamış olanlar veya otoHHT sonrası uzun süre remisyonda kalanlar için seçenek olabilir.
- ☐ Halen kür elde edilebilecek tek tedavi seçeneğidir.
- ☐ Graft versus lenfoma etkisi görülmektedir.
- ☐ RIC-alloHHT; genç, fit hastalar için değerlendirilmesi gerekli bir seçenektir.
- ☐ Çok yüksek riskli grupta yer alan Ki-67 oranı yüksek dirençli hastalarda %25 kür elde edilmektedir.
- ☐ Bildirilen haploidentik nakil ön sonuçları da başarılıdır.

*=Dreyling M et al. Leukemia 2014; 28:2117-2130.

D. CAR T-HÜCRE TEDAVİSİ

MHL tedavisi, kemoterapiden hedefe yönelik tedaviye ve en son olarak CAR T-hücre tedavilerine doğru evrilmiştir.

CAR T hücre tedavisi, 1993 yılında ilk nesil CAR T hücreleri ile başladı. Daha sonra 2002 yılında laboratuvarında prostat kanseri hücrelerine karşı ikinci nesil CAR T hücreleri geliştirildi. Ertesi yıl, ikinci nesil CAR T hücreleri, CD19'un etkili bir hedef olduğu kanıtlanan bir fare modeli kullanılarak lösemi hücrelerine karşı test edildi. On bir yıl sonra FDA, CD19'a yönelik CAR T hücrelerine çıkış açan terapi ataması verdi. Son olarak, 2017 yılında FDA, büyük B hücreli lenfomada ilk CAR T hücre tedavisini onayladı.

Şimdiye kadar, beş nesil CAR T yapısı tasarlandı. İlk nesil aynı zamanda en basit ve daha az etkili olardı. İkinci nesil, ortak uyarıcı bir alanı içeriyordu. Yaygın olarak kullanılan ortak uyarıcı alanlar, CD28 veya 4-1BB idi. Her ikisinin kombinasyonu çoğunlukla üçüncü nesil yapılarda kullanılmıştır. Bugün kullanılan tüm FDA onaylı CAR T-hücre ürünleri ikinci nesil yapılardır. Üçüncü nesil yapının etkinliğini arttırmak için, IL-15 gibi uyarıcı sinyalleri içeren dördüncü bir nesil tasarlanmıştır. Daha sonra, mikro-ortamdan sitokinlerle etkileşime giren ve CAR T etkinliğini daha da artıran IL-2R gibi beşinci nesil ve ötesine ek moleküller dahil edildi.

ZUMA 1 çalışması Kite Pharma şirketi tarafından üretilen axicabtagene cileuce kullanılarak diffüz büyük B hücreli lenfomada CD19'a yönelik ilk CAR T klinik araştırmasıdır. Neelapu ve arkadaşları, ZUMA I, Faz II klinik araştırması için %82 ORR ve %54 TR bildirmiştir.

JULIET çalışması 2019'da diffüz büyük B hücreli lenfomada Novartis Pharmaceuticals tarafından geliştirilen tisagenlecleucel ürününü kullanan ikinci bir Faz II klinik araştırmasıdır. JULIET Faz II çalışması %50 ORR bildirdi.

TRANSCEND çalışması Abramson ve arkadaşları, 2020'de BMS/Juno Therapeutics tarafından geliştirilen anti-CD19 CAR T ürünü lisocabtagene maraleucel kullanılarak diffüz büyük B hücreli lenfomada üçüncü bir araştırmanın sonuçlarını bildirdi. Bu çalışmada %73 ORR ve %53 TR kaydedildi.

ZUMA 2 çalışması 2020 yılında Wang ve arkadaşları, Kite Pharma tarafından geliştirilen anti-CD19 CAR T ürünü (brexucabtagene autoleucel) kullanarak MHL hastalarında ZUMA 2'nin ilk sonuçlarını bildirdiler. Sonuçlar, yoğun şekilde önceden tedavi edilmiş nüks veya refrakter MHL kohortunda %93 ORR ve %67 TR gösterdi.

Bu dört önemli araştırma, bir lentivirüs (tisagenlecleucel ve lisocabtagene maraleucel) veya retrovirüs (Kite Pharma ürünleri için) vektörü üzerine inşa edilmiş ikinci nesil CAR

yapılarını kullanmıştır. Bu dört yapı, uyarıcı olarak Kite Pharma ürünleri için CD28 ve Novartis ve BMS/Juno Therapeutics tarafından geliştirilen yapılar için 4-1BB'de farklılıklar göstermektedir. BMS/Juno Therapeutics tarafından hazırlanan CAR T ürünü, ayrıca bir ayırma ekstra adımı içeren hasat edilen hücrelerin spesifik preparasyonunda da farklılık gösterir. Bu nedenle, her hastaya infüze edilen canlı CD4:CD8 için sabit bir oranın (1:1) korunmasına özel önem verilir.

Brexucabtagene autoleucel (eski adıyla KTE-X19), CD19'a yönelik bir CAR-T hücre tedavisidir. Brexucabtagene autoleucel, ZUMA-2 çalışmasının sonuçlarına göre kemoimmünoterapi ve BTK inhibitör tedavisinden sonra nüks eden/refrakter MHL tedavisi için yakın zamanda FDA tarafından onaylanmıştır.

ZUMA-2, antrasiklin bazlı veya bendamustin bazlı kemoterapi, anti-CD20 monoklonal antikor ve BTK inhibitörü dahil olmak üzere 5 adede kadar tedavi hattı ile tedavi edilmiş nüks/refrakter MHL'li 74 hastayı içeriyordu. Brexucabtagene autoleucel, %85'lik ORR ile sonuçlandı (%59 TR) (Wang M, et al. 2020). ORR, pleomorfik veya blastoid morfolojisi, *TP53* mutasyonu veya Ki-67 indeksi $\geq$ %50 dahil olmak üzere kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda daha yüksekti. 12 aylık medyan takip ile tahmini 12 aylık PFS ve OS oranları sırasıyla %61 ve %83 idi. Derece $\geq$ 3 sitopeniler ve enfeksiyonlar, sırasıyla hastaların %94'ünde ve %32'sinde bildirilen en yaygın advers olaylardı. Derece $\geq$ 3 sitokin salınım sendromu ve nörolojik olaylar hastaların sırasıyla %15 ve %31'inde meydana geldi.

Brexucabtagene autoleucel, daha önce kemoimmünoterapi ve BTK inhibitörü ile tedaviden sonra nüks eden/refrakter MHL'si olan uygun hastalarda üçüncü basamak tedavi için bir seçenek olarak dahil edilmiştir.

ZUMA-II Klinik Çalışmasının Bir Yıllık Takip Sonuçları

17,5 aylık medyan takibi sonucu güncellenmiş bir rapordur. Kaydedilen tüm hastalarda köprüleme yapılmadan önce toplanan lökoferez, ardından fludarabin ve siklofosfamid ile hazırlıklama rejimi uygulandı. Hastalara 0. günde 2 milyon/kg CAR T hücresi infüzyonu verildi. 28. gün, PET-BT taramasıyla ilk tümör değerlendirmesi yapıldı. Birincil değerlendirme hedefi, Lugano kriterlerine göre ORR idi. Anahtar ikincil sonlanım noktaları şunlardı: yanıt süresi (DOR), PFS ve OS. Ek ikincil sonlanım noktaları, advers olaylar, kandaki CAR T hücrelerinin seviyeleri ve serumdaki sitokinlerdi. ORR %92 ve TR oranı %67 olarak tespit edildi. Bunlar, başlangıçta bildirilen %93 ORR ve %67 TR sonuçlarından çok küçük farklılıklar arz etmekte idi ve başlangıçta bildirilen etkinliğin zaman içinde de korunduğunu göstermektedir. 17,5 aylık medyan takipte (aralık: 12.3-37,6 ay), değerlendirilebilir 60 hastanın 29'u (%48) devam eden yanıt durumunda kalmıştır; buna TR'ye (%70) ulaşan 28/40 hasta

dahildir. Dahil edilen ilk 28 hastanın medyan takip süresi 32,3 aydır; bu hastaların %39'u başka tedavi olmaksızın devam eden remisyona sahip idiler. ORR %84 bildirilmiştir (%59 TR oranı). Daha uzun bir takip süresine rağmen medyan remisyon süresi, PFS ve OS hala ulaşılamamıştır. Her üç eğri de tedavi edilen diğer lenfomalarda bildirildiği gibi tipik bir stabil yanıtla tutarlı bir plato içermekte idi. Tedavi edilen MHL hastalarının bir kısmının kür gösterip göstermediğini doğrulamak için daha uzun bir takip süresine gereksinim bulunmaktadır.

Takipte hiçbir bir yeni güvenlik sinyali gözlemlenmemiş ve yeni sitokin salınım sendromu (CRS) veya derece 5 advers olay meydana gelmemiş; toksik ölüm bildirilmemiştir. CAR T-hücre ekspansiyonu, yanıt vermeyenlere kıyasla, devam eden yanıt olan veya 12 ay sonra nükseden hastalarda daha yüksekti; bu da KTE-X19'a yanıt için güçlü bir ekspansiyonun gerekli olduğunu düşündürmektedir. Yanıt ve süresi ile gözlenen farmakokinetik ilişkiyi daha iyi anlamak için mekanizmaya yönelik çalışmalar hala devam etmektedir. Başlangıç verisi bulunan, etkililiği değerlendirilebilir 57 hastadan 48'inde (%84) başlangıçta saptanabilir B hücreleri vardı. 12 ayda devam eden yanıtları olan hastalar arasında B hücrelerinin iyileşmesi zamanla artmış ve gen işaretli CAR T hücreleri zamanla azalmıştır. İnfüzyondan 2 hafta sonra ölçülen CAR T hücre popülasyonu genişlemesi ile B hücre aplazisi arasında hiçbir ilişki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, ZUMA2 çalışması, 17,5 aylık medyan takipte nüks/dirençli MHL'li hastalarda KTE-X19 tedavisinin önemli ve kalıcı klinik yararını göstermektedir. ORR %92 bildirilmiştir (TR %67). Kalıcı yanıtlar hastaların %48'inde devam etmekte; TR'ye ulaşan hastaların %70'inde kalıcı yanıt gözlenmektedir. Devam eden yanıt oranları, yüksek riskli hastalarda da büyük ölçüde tutarlıydı. 17,5 ay sonra yanıt süresi, PFS veya OS için medyan düzeylere ulaşılamamıştır. KTE-X19 tedavisinin uzun süreli takipte yönetilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir. Advers olay oranları zamanla azalmakta; yeni güvenlik sinyali bildirilmemiştir.

ZUMA-2 çalışmasındaki farmakoloji bulguları, nüks/dirençli MHL'de birincil ve ikincil tedavi başarısızlığından sorumlu farklı mekanizmalara işaret etmektedir. Nüks eden hastaların çoğunda nüks sırasında saptanabilir CD19 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yanıt vermeyen hastalara kıyasla, hala yanıt veren ve başlangıçta yanıt verip daha sonra nüks etmiş hastalarda CAR T-hücre düzeylerinin yükseldiği gözlemlenmiştir.

2020'deki ASH toplantısında bir başka klinik çalışmada nüks/dirençli MHL hastalarında lisocabtagene maraleucel (liso-cel) (TRANSCEND NHL 001)'nin etkinliğine ilişkin ön sonuçları sunulmuştur. Juno tarafından üretilen CAR T-hücresi, farklı bir uyarıcı alana (4-1BB) sahiptir ve eşit dozlarda ayrı ayrı CD8+ ve CD4+ T-hücreleri olarak uygulanmaktadır.

Tanımlanan bu liso-cel ürünü, tutarlı CD8+ ve CD4+ CAR T-hücresi doz ve oranlarına sebep olur. Medyan 5,9 aylık takipte, ORR %85 ve TR oranı %66 olarak bildirilmiştir. Hastaların %3'ü stabil hastalık ve %9'u ilerleyici hastalık gösteriyordu. ZUMA 2 çalışmasından elde edilen sonuçlara çok benzer idi. Ki67 oranı>%30 olan hastalarda ORR ve TR oranları sırasıyla %83 ve %65 idi; blastoid morfolojisi için sırasıyla %77 ve %64 ve TP53 mutasyonları için sırasıyla %100 ve %57 idi.

İlk TR veya PR'ye kadar geçen medyan süre 0,95 aydı. Derece >3 olan CRS insidansı bir hastada (%3) rapor edildi. CRS başlangıcı medyan 8 gün ve medyan iyileşmeye kadar geçen süre ise 4 gün olarak rapor edilmiştir. Derece >3 olan nörolojik olaylar (NE'ler) 4 hastada (%12,5), medyan 8 günde ve iyileşme süresi medyan 4 gün idi. Üç hasta, CRS veya NE'ler nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edildi. CRS ve NE'leri tedavi etmek için hastalara tek başına tocilizumab veya steroid veya her ikisi birden verilmiş.

Özetle, nüks/dirençli MHL'li hastaların liso-cel tedavisini kullanan devam eden TRANSCEND NHL-002 çalışması umut verici aktivite ve düşük derece >3 CRS ve NE insidansı ile ilişkilendirilmiştir.

Liso-cel tedavisi, %84'lük ORR ve %66'luk TR oranı ile sonuçlanmıştır.

Herhangi bir dereceli CRS ve NE'ler sırasıyla hastaların %50'sinde ve %34'ünde meydana geldi ve derece >3 olaylar sırasıyla hastaların %3'ünde ve %12,5'inde meydana gelmiştir. CRS veya NE'lerin tedavisi için hastaların %12,5'i tosilizumab ve kortikosteroidler, %12,5'i tek başına kortikosteroidler ve %6'sı tek başına tosilizumab almıştır. Uzun süreli derece>3 sitopeni ve derece>3 enfeksiyonların insidansı düşük olup, hastaların sırasıyla %34 ve %16'sında meydana gelmiştir.

Liso-cel, MHL'li hastalarda, nüks/dirençli diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarında gözlenenlere benzer kinetik ile güçlü genişleme göstermiştir.

Sonuç olarak, CAR T-hücresi, MHL'de uzun vadeli tepkiler oluşturarak kanser tedavisinde devrim yarattı ve bu hastalık için kür oluşturabilme potansiyelini göstermektedir.

Tablo 19. CAR-T için hasta uygunluk kriterleri

Uygunluk kriterleri	EHA/EBMT önerileri	Yorum
Yaş sınırı	Yaş limiti yok	Aferez yoluyla yeterli hücre toplama yeteneği bebeklerde ve küçük çocuklarda sınırlayıcı bir

		faktör olabilse de karar yaştan ziyade fiziksel performans durumuna dayanmalıdır. Gerçek dünya CAR-T verileri, tedavi edilen NHL'li hastaların %53,5'inin >65 yaşında olduğunu göstermektedir. TR oranı, popülasyonun geri kalanıyla karşılaştırılabilir düzeydedir.
Performans durumu	ECOG <2, Karnofsky>%60, Lansky>%60	ECOG >1 olan hastalar klinik çalışmaların dışında tedavi edilmiş olsalar da önemli ölçüde azalmış OS ve PFS ile ilişkilendirilmiştir.
Yaşam beklentisi	6-8 haftadan fazla	Risk-fayda oranı açısından dikkatli bir değerlendirme gerektirir.
Yüksek tümör yükü	Risk-fayda değerlendirmesi gerekli	Büyük hücreli lenfomadaki yüksek tümör yükü, tedavi başarısızlığı için bir risk faktörüdür; daha fazla toksisite ve bireysel risk-fayda oranının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir.
Kanser Öyküsü	Melanom dışı deri kanseri veya karsinoma in situ (örn. serviks, mesane, meme) dışında tedavi gerektiren aktif malignitenin olmaması.	Risk-fayda oranı açısından dikkatli bir değerlendirme gerektirir.
Önceki allo KHT	Kontrendikasyon değil	İmmün supresyon almıyor ise bir kontrendikasyon teşkil etmez.
İmmüsupresif tedavi	Rölatif Kontrendikasyon	Herhangi bir sistemik immünosupresif tedavi, CAR-T'nin etkinliğini azaltabilir. Aralıklı topikal, inhale veya intranazal kortikosteroidlere izin verilir.

Bakteriyel ve mantar enfeksiyonu	Aktif enfeksiyon Kontrendikasyondur	Enfeksiyon, lökoferezden önce hastanın stabil olması için tedavi edilmeli ve iyi kontrol edilmelidir. Çoğu durumda, aktif enfeksiyon yalnızca geçici bir erteleme gerektirir.
Viral enfeksiyon	Viremi bir kontrendikasyondur. Pozitif COVID-19 PCR vakalarında tedavi ertelenmelidir.	Aktif viral enfeksiyon, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar CAR-T tedavisinin başlatılmasının ertelenmesini gerektirir. Bazı latent enfeksiyonlar, örn. HIV, birkaç (hepsi değil) ticari ve deneysel CAR-T ürününün üretimi için bir kontrendikasyondur. Latent HBV, HCV veya HIV enfeksiyonları vakalarında CAR-T'ye geçerken profilaktik antiviral tedavi gereklidir. qPCR tarafından COVID-19 için pozitif test edilen asemptomatik hastalar CAR-T üretimine geçebilir, ancak bu işlem risk altında ve doktorun takdirine bağlı olarak yapılabilir. İşlem öncesi, lökoferezden çok önce CAR-T üreticisi ile fizibilite kontrol edilmelidir.
SSS tutulumu öyküsü	Rölatif Kontrendikasyon	Risk-fayda oranının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. Büyük hücreli lenfomada: ZUMA-1 ve Juliet çalışmalarında SSS tutulumu bir dışlama kriteri idi. Ancak, Transcend çalışmasında kontrol altında Sekonder SSS lenfomasına izin verildi. MHL: ZUMA-2'de SSS tutulumu dahil edilmedi. Büyük hücreli lenfoma'da SSS tutulumunda CAR-T kullanımı hakkında gerçek dünya verisi: iyi tolere edildiğini ve potansiyel etkin olduğunu öne sürüyor.

Tablo 20. CAR-T tedavisinden önce tarama testleri

Tarama testleri	EHA/EBMT önerileri	Yorum
Hastalık doğrulama	Tanı, uygun testler kullanılarak doğrulanmalıdır.	NHL için histopatoloji; MHL için immünofenotipleme.
Hematoloji	Yeterli kemik iliği rezervi kanıtlanmalıdır.	
Bilirubin	Klinik araştırmalarda <34 µmol/L; Gilbert sendromunda daha yüksek limit kabul edilebilir (<43 µmol/L).	Bu parametrelerin dışındaki hastalarla ilgili klinik araştırma verisi yok.
AST/ALT	<4x ULN bazı çalışmalarda kontrendikasyon	Karaciğer fonksiyon bozukluğunun nedenini belirlemeye çalışın. Örnek; enfeksiyon, antifungaller dahil ilaç toksisitesi, VOD, GvHH.
CCr	>30 ml/dk	Kreatinin klerensi 60 ml/dk'nın altında olduğunda siklofosfamid ve fludarabin doz azaltması yapılmalı ve Fludarabin metabolitlerinin klirensine izin vermek için lenfodepleksiyon ile CAR-T arasında süre uzamalıdır.
HBV	Ulusal yönergelere göre	Seroloji/moleküler testler
HCV	Ulusal yönergelere göre	Seroloji/moleküler testler
COVID19	Lökaferez öncesi nazofaringeal PCR testi negatif olmalıdır.	qPCR ile COVID-19 için pozitif test edilen asemptomatik hastalar CAR-T üretimine geçebilir, ancak bu risk altında ve doktorun takdirine bağlı olarak yapılır.

		İşlem öncesi, lökaferezden çok önce CAR-T üreticisi ile fizibilite kontrol edilmelidir.
COVID19 aşısı	Önerilir	Veriler sınırlı olmakla birlikte, hastalar mümkünse CAR-T'ye kabul edilmeden önce COVID-19'a karşı aşılanmalıdır.
Kardiak fonksiyon	Kardiyak işlevi değerlendirmek ve önemli perikardiyal efüzyonları ve yapısal anormallikleri dışlamak için EKO – LVEF <%40 (4DEF veya Simpson's Biplane yöntemi aracılığıyla) göreceli bir kontrendikasyondur. Önemli aritmileri dışlamak için EKG. Başlangıçta kardiyak biyobelirteçler (troponin ve NT-proBNP).	Tedavi uygunluğunun ve kardiyak optimizasyon kapsamının daha fazla değerlendirilmesi için kardiyo-onkoloji incelemesini düşünün.
SSS görüntüleme	SSS hastalığı öyküsü veya mevcut nörolojik semptomları olanlar dışında MRG gerekli değildir.	
LP	SSS hastalığı öyküsü veya mevcut nörolojik semptomları olanlar dışında lomber ponksiyon gerekli değildir.	
Fertilite	Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların serum veya	CAR-T hücre infüzyonundan sonraki 8 gün içinde test

	idrarda gebelik testi negatif olmalıdır.	tekrarlanmalı ve negatif olarak teyit edilmelidir.
--	--	--

Tablo 21. Lökeferez öncesi kontrol listesi

Aferez öncesi	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
Performans durumu	ECOG <2, Karnowski > 60%	Lökeferez uygulayıcısının takdirine bağlı olarak
Kemoterapiye maruz kaldıktan sonraki süre	Sitotoksik kemoterapi/immünosupresyon/steroidlerden kurtulmak için yeterli zaman tanıyın.	Önceki kemoterapiden sonra yeterli kemik iliği recovery gereklidir.
Steroidlere maruz kaldıktan sonraki süre	Lökeferezden en az 3 gün önce. Optimal olarak, lökeferez üzerindeki etkiyi en aza indirmek için 7 gün.	Hidrokortizonun fizyolojik ikame dozlarına izin verilir, Topikal ve inhalasyon steroidlerine de izin verilir.
Kan oksijen saturasyonu	≥ %92 oda havasında.	
HBV, HCV, HIV, sifilis, HTLV	Lökeferezden sonraki 30 gün içinde yapılmalıdır. Sonuçlar, toplama ve sevkiyat sırasında mevcut olmalıdır. Bazı ülkelerde zorunludur.	Bazı ülkelerde sadece serolojik testler gereklidir; Tüm serolojik testler negatifse nükleik asit testi (NAT) gerekli değildir.
COVID19 PCR	Aseptomatik hastalarda kontrendikasyon değildir. Semptomatik hastalarda kontrendikasyon.	PCR pozitif ise aferez hekimi ve üretim tesisi bilgilendirilmelidir.
COVID19 aşısı	Önerilir	Veriler sınırlı olmakla birlikte, hastalar mümkünse CAR-T'ye kabul edilmeden önce COVID-19'a karşı aşılanmalıdır.
Standart elektrolitler ve renal fonksiyonlar	Gereklidir	İşlem sırasında elektrolit dengesizliği ve sıvı

		kaymaları lökoferezi komplike hale getirebilir.
Hb	Hemoglobin >8 g/dL önerilir Hematokrit >%24 önerilir	Lokoaferez sırasında iyi bir arayüz oluşturmaya yardımcı olmak için
Absolü nötrofil sayısı	$\geq 0.2 \times 10^9/L$ önerilir	Düşük sayımlar yetersiz hematolojik iyileşmeyi gösterir ve üretim başarısızlığını tahmin ettirebilir. Dikkat çekici bir şekilde, $0,2 \times 10^9/L$ CD3+ sayısı önerilen minimum eşiktir.
PLT sayısı	$> 30 \times 10^9/L$ önerilir	Özellikle lökoferezden önce santral kateterin yerleştirilmesi için gerektiği gibi transfüzyon yapın.
CBC	Aferez işlemi sonunda tekrarlanmalıdır.	Aferez dolaşımdaki trombositlerin %30'dan fazlasını uzaklaştırabilir.

Tablo 22. Lökaferaz öncesi arınma dönemi

Tedavi tipi	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
AlloHHT	Hastalar immünosupresyon altında olmamalı ve GvHH olmamalıdır.	GvHH olmamalı ve immünosupresyon altında olmama şartıyla en az bir ay süre önerilir.
DLI	En az 4 hafta	Herhangi bir GvHH'yi dışlamak için 6-8 hafta daha güvenli olabilir.
Yüksek doz KT	3-4 hafta	Sitopenilerden kurtarma gereklidir.
İntratekal tedavi	1 hafta	

Kısa etkili sitotoksik/ antiproliferatif ilaçlar	3 gün	Sitopenilerden kurtarma gereklidir.
Sistemik steroidler	Minimum 3 gün fakat ideali 7 gün	ALC $\geq 0,2 \times 10^9/L$ önerilir.

Tablo 23. Köprü tedavisi ile lenfodeplezyon hazırlama rejimi başlangıcı arasındaki dönem

Tedavi tipi	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
Yüksek doz kemoterapi	3-4 hafta	Ek toksisite ve uzun süreli sitopenilerden kaçınmak için
İntratekal tedavi	1 hafta	Ek toksisiteyi önlemek için
Kısa etkili sitotoksik/ antiproliferatif ilaçlar	3 gün	Ek toksisiteyi önlemek için
Radyoterapi	1 hafta (akciğer için 2 hafta)	Ek toksisiteyi önlemek için

Tablo 24. CAR-T infüzyonundan sonraki ilk 28 gün içinde hastaneye yatış önerileri

Periyot	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
İnfüzyon sonrası 0. Gün ila +14. Gün	İdeal olarak 14 gün hastanede yatış önerilir. İnfüzyon sonrası komplikasyonu olmayan hastalarda 10 gün düşünülebilir.	Ayakta takip, 7/24 anında iletişim sağlanabilen yatan hasta bakımını uzman hekim düzeyinde yapabilen merkezlerde mümkündür. Bu düzenleme için hastalar, CAR-T merkezinden 30-60 dakika uzaklık mesafesi içinde bulunmalıdır.
Hastaneden taburculuktan infüzyon sonrası +28. Güne kadar	Hastalar merkezden 60 dakika uzaklık mesafesi içinde bulunmalıdır. CRS ve ICANS'ın belirti ve semptomlarını tanımak için eğitim almış bir uzmanın sürekli mevcudiyeti gereklidir.	Hastaneden taburcu olduktan sonra gecikmiş CRS ve ICANS ortaya çıkabilir.

Tablo 25. Lenfodeplezyon hazırlama rejimi başlamadan önce kontrol listesi

Kriter	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
CAR-T hücre ürünü	Lenfodeplezyon, CAR-T ürününün uygulama merkezine gelmesinin ardından uygulanmalıdır.	İstisnai durumlar, başarılı CAR-T üretiminin onaylanmasının ardından, ancak teslim alınmadan önce Lenfodeplezyonun yönetimini gerektirebilir.
Klinik durumlar	Lenfodeplezyona başlamadan önce aktif enfeksiyon ekarte edilmelidir.	Hasta, Lenfodeplezyona geçmek için tıbbi olarak uygun olmalıdır
Kan oksijen saturasyonu	Havada $\geq$ %92	
WBC	WBC veya lenfosit sayısından bağımsız olarak tüm hastalara lenfodeplezyon uygulayın	Bazı araştırmacılar, CAR-T kabulünden önce açıklanamayan nötropeni varlığında Lenfodeplezyonu dikkatli kullanırlar. Ancak, Lenfodeplezyon, CAR-T etkinliği için önemlidir ve CAR-T'ye Lenfodeplezyon olmadan devam edilmesi genellikle önerilmez.
CRP, Ferritin, LDH, metabolik profil, fibrinojen düzeyi	Devam eden enfeksiyonu dışlamak için gereklidir.	CRS ve NT için riskin temel değerlendirmeleri
Bilirubin	Klinik araştırmalarda <34 $\mu\text{mol/L}$; Gilbert sendromunda daha yüksek limit kabul edilebilir (<43 $\mu\text{mol/L}$). Klinik araştırma kriteri	Bu parametrelerin dışındaki hastalarla ilgili araştırma verisi yok

AST/ALT	$\leq 4 \times \text{ULN}$ veya araştırmaya özgü kriterler karşılanmalıdır.	Karaciğer fonksiyon bozukluğunun nedenini belirlemeye çalışın, örn. enfeksiyon, antifungaller dahil ilaç toksisitesi, VOD, GvHH, hastalık.
Kreatin klirensi	$> 30 \text{ ml/dk}$	Doktorlar, kreatinin klerensi 60 ml/dk 'nın altında olduğunda siklofosfamid ve fludarabinde uygun doz azaltmalarını ve Fludarabin metabolitlerinin klirensine izin vermek için potansiyel olarak Lenfodeplesyon ile CAR-T dönüşü arasında artan bir aralığı dikkate almalıdır.
Kardiyak fonksiyon	Kardiyak incelemeleri yalnızca klinik olarak endike ise tekrarlayın örn. kalp yetmezliğinin klinik belirti ve semptomları, kardiyotoksik köprü kemoterapisi.	EKO, EKG ve kardiyak biyobelirteçleri (troponin ve NT-proBNP) tekrarlayın; Kardiyo-onkolojik değerlendirme gereklidir.
Hastalık yükü değerlendirilmesi	Bazal değerlendirme	PET-BT/ diğer görüntüleme; kemik iliği; LP belirtildiği gibi.

Tablo 26. Ürün çözdürmeden ve CAR-T infüzyonundan önce dışlanacak olası komplikasyonlar

Komplikasyon	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
--------------	--------------------	-------

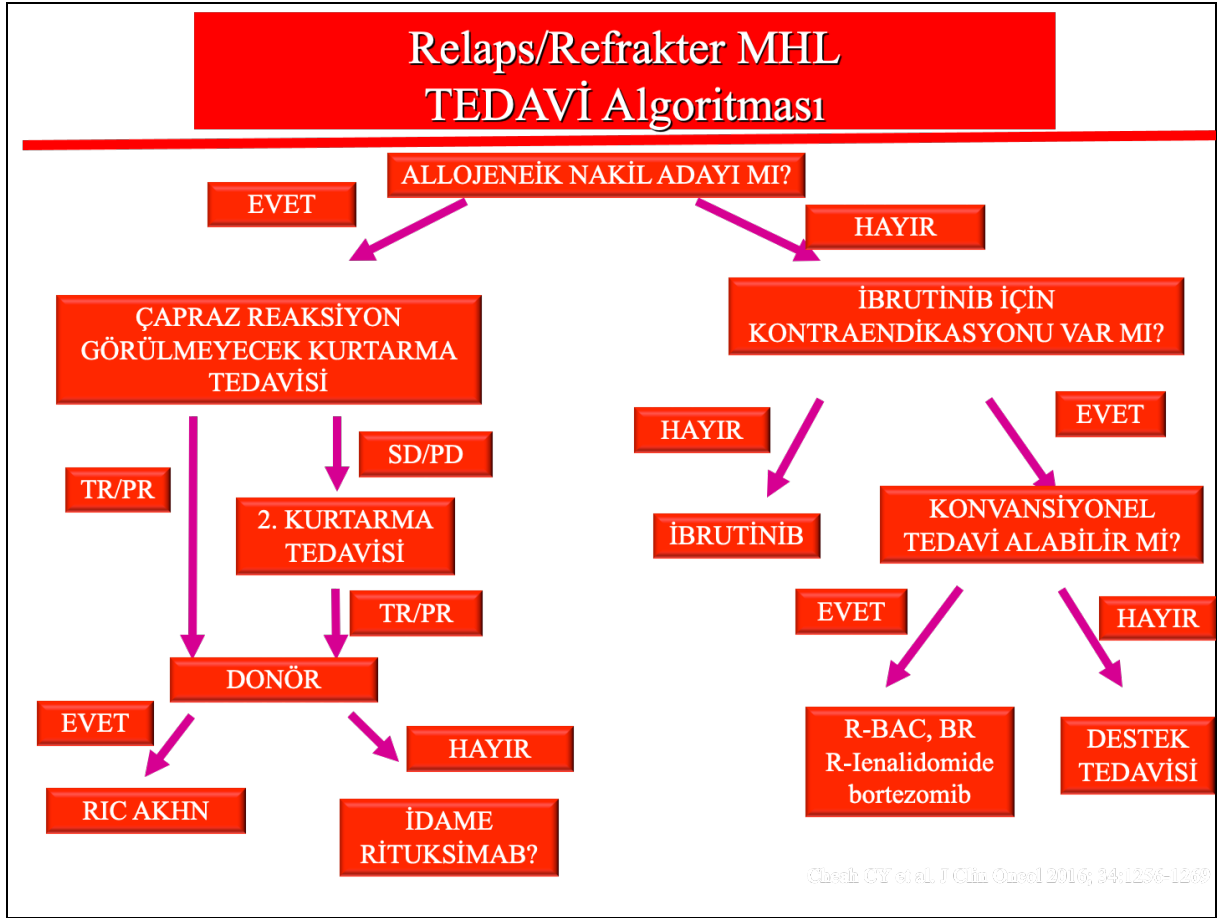
Aktif enfeksiyon	Kontrendike	CAR T hücre infüzyonu, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar ertelenmelidir.
Aşırı sıvı yüklenmesi veya konjestif kalp yetmezliğinin klinik kanıtları	Kontrendike	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda; kardiyo onkoloji değerlendirmesi gereklidir.
Tıbbi tedavi ile kontrol edilmeyen kardiyak aritmi varlığı	Kontrendike	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda; kardiyo onkoloji değerlendirmesi gereklidir.
Vazopressör desteği gerektiren hipotansiyon	Kontrendike: nedeni belirlemek için çalışma gereklidir	CAR T hücre infüzyonu, hipotansiyon kontrol altına alınana kadar ertelenmelidir
≥ Derece 3 Hematolojik olmayan başka bir organ disfonksiyonunun yeni ortaya çıkması veya kötüleşmesi	Nedeni belirlemek için çalışma gerekiyor	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda değerlendirmesi gerekli
Lenfodeplezyon başlangıcından bu yana klinik durumun önemli ölçüde kötüleşmesi	Nedeni belirlemek için çalışma gerekiyor	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda değerlendirmesi gerekli
ICE skoru (yetişkin) veya CAPD skoru (çocuklar) dahil nörolojik değerlendirme	Rutin olarak yapılacak	Başlangıç değerlendirme

E. Radyasyon Tedavisi

MHL hücreleri in vitro olarak aşırı derecede radyosensitif olmasına rağmen lokalize hastalığı olan hastalarda bile MHL'de RT kullanılması küratif değildir. Bununla birlikte RT, kemoterapiye dirençli hastalığı olan hastalarda lokal hastalık kontrolü için zaman zaman yardımcı olabilir (Rossier C, et al. 2011).

Tablo 27’de nüks refrakter MHL’da tedavi algoritması ve Tablo 28’de NCCN 2022 MHL kılavuzuna göre ikinci basamak ve ötesinde önerilen tedavi rejimleri verilmiştir.

Tablo 27. Nüks refrakter MHL’da tedavi algoritması



Tablo 28. NCCN MHL kılavuzuna göre ikinci basamak ve ötesinde önerilen tedavi rejimleri

İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ
<u>Önerilen rejimler</u> ☐ İbrutinib +/- rituksimab ☐ Acalabrutinib ☐ Zanubrutinib ☐ Lenalidomid+rituksimab
<u>Belirli Durumlarda Kullanışlı Rejimler</u> ☐ Bendamustin + rituksimab (daha önce verilmemişse) ☐ Bendamustin + rituksimab + sitarabin (daha önce verilmemişse) ☐ Bortezomib +/- rituksimab ☐ R-DHAP (deksametazon, sisplatin, sitarabin) ☐ R-DHAX (deksametazon, sitarabin, oxaliplatin) ☐ R-GemOx (gemsitabin, oxaliplatin) ☐ İbrutinib lenalidomid rituksimab ☐ İbrutinib venetoklaks ☐ Venetoklaks+/- rituksimab
İKİNCİ BASAMAK KONSOLIDASYON
☐ AlloHHT (nonmyeloablative veya myeloablative)
ÜÇÜNCÜ BASAMAK TEDAVİ
☐ Brexucabtagene autoleucel (sadece kemoimmunoterapi ve BTK inhibitörü sonrası verilir)

MINİMAL REZİDÜEL HASTALIK TAKİBİ

MRD belirleme yöntemi ve kaynağı

Akım sitometri MHL tanısında önemli ancak MRD tespitinde sensitivitesi RQ-PCR (real-time kantitatif PCR)'a göre düşük olduğu bildirilmektedir. PCR ile MRD (+) hastalarda akım sitometrisi ile %80 hastada MRD (+) tespit edilebilmiştir. Şu an için MRD takibinde

önerilen yöntem RQ-PCR'dır. Çalışmalarda periferik kandan MRD sonucunun prognostik önemi daha belirgin bildirilmektedir.

CHOP ile MRD negatifliği elde etme şansı düşük iken R-CHOP ile tedavi sırasında MRD negatifliği elde edilebilmektedir (%20-40). Yüksek doz Ara-C'nin indüksiyona eklenmesi MRD negatiflik oranını artırmaktadır. OtoHHT sonrası MRD negatifliği artar, ancak başarısı indüksiyon tedavisinde elde edilen MRD negatifliğine bağlıdır.

MHL younger ve LYSA çalışmalarında indüksiyon rejiminden bağımsız olarak otoHHT öncesi MRD (+) olanlarda PFS daha düşük bildirilmiştir. Nakil sonrası idame tedavi almayan grupta bu prognostik etki daha belirgindir:

İdame almayan kolda 3 yıllık PFS MRD (-)'lerde %87'e karşılık MRD (+)'lerde %52;

İdame alan kolda 3 yıllık PFS MRD (-)'lerde %93'e karşılık MRD (+)'lerde %80.

Takip sırasında hastanın MRD (+) olması 1-2 yıllık süre içinde klinik relaps yapacağını gösterebilir.

Semptomatik ve genç hastalarda agresif tedaviler ve otoHHT'ye rağmen hastalık eradike edilememektedir. Nakil sonrası uzun dönem yaşayan hastalarda dahi geç relapslar söz konusudur. Efektif idame stratejiler ve MRD bazlı pre-emptif yaklaşımlar araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

I. BÖLÜM KAYNAKLARI

Avet-Loiseau H, et al. Detection of t(11;14) using interphase molecular cytogenetics in mantle cell lymphoma and atypical chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 23:175-182.

Banks PM, Chan J, Cleary ML, et al. Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:637.

Barna G, Reiniger L, Tátrai P, et al. The cut-off levels of CD23 expression in the differential diagnosis of MCL and CLL. *Hematol Oncol* 2008; 26:167.

Beà S, Valdés-Mas R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:18250.

Carvajal-Cuenca A, et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica* 2012; 97:270-278.

Chim CS, Hu WH, Loong F, et al. GI manifestations of mantle cell lymphoma. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:931.

Cuneo A, Bigoni R, Rigolin GM, et al. Cytogenetic profile of lymphoma of follicle mantle lineage: correlation with clinicobiologic features. *Blood* 1999; 93:1372.

Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood* 2015; 126:604.

DiRaimondo F, Albitar M, Huh Y, et al. The clinical and diagnostic relevance of CD23 expression in the chronic lymphoproliferative disease. *Cancer* 2002; 94:1721.

Eskelund CW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017; 130:1903-1910.

Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, et al. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109:2473.

Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood* 2005; 106:4315.

Furtado M, Shah N, Levoguer A, et al. Abnormal serum free light chain ratio predicts poor overall survival in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2013; 160:63.

Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood* 2010; 115:1530.

Hashimoto Y, Nakamura N, Kuze T, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract is a heterogenous group that includes mantle cell lymphoma and follicular lymphoma: analysis of somatic mutation of immunoglobulin heavy chain gene variable region. *Hum Pathol* 1999; 30:581.

Hoster E, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-565.

Hoster E, Klapper W, Hermine O, et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 2014; 32:1338.

Kridel R, Meissner B, Rogic S, et al. Whole transcriptome sequencing reveals recurrent NOTCH1 mutations in mantle cell lymphoma. *Blood* 2012; 119:1963.

Lovec H, Grzeschiczek A, Kowalski MB, Möröy T. Cyclin D1/bcl-1 cooperates with myc genes in the generation of B-cell lymphoma in transgenic mice. *EMBO J* 1994; 13:3487.

Martinez-Climent JA, Vizcarra E, Sanchez D, et al. Loss of a novel tumor suppressor gene locus at chromosome 8p is associated with leukemic mantle cell lymphoma. *Blood* 2001; 98:3479.

Matutes E, Parry-Jones N, Brito-Babapulle V, et al. The leukemic presentation of mantle-cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:2007.

Mozos A, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica* 2009; 94:1555-1562.

Navarro A, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res* 2012; 72:5307-5316.

Parry-Jones N, Matutes E, Morilla R, et al. Cytogenetic abnormalities additional to t(11;14) correlate with clinical features in leukaemic presentation of mantle cell lymphoma, and may influence prognosis: a study of 60 cases by FISH. *Br J Haematol* 2007; 137:117.

Pittaluga S, Verhoef G, Criel A, et al. "Small" B-cell non-Hodgkin's lymphomas with splenomegaly at presentation are either mantle cell lymphoma or marginal zone cell lymphoma. A study based on histology, cytology, immunohistochemistry, and cytogenetic analysis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:211.

Romaguera JE, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003;97:586-591.

Rosenberg CL, Wong E, Petty EM, et al. PRAD1, a candidate BCL1 oncogene: mapping and expression in centrocytic lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:9638.

Ruskoné-Fourmestiaux A, Delmer A, Lavergne A, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. *Groupe D'étude des Lymphomes Digestifs. Gastroenterology* 1997; 112:7.

Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by subtype: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375.

Swerdlow SH, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.

Sun T, Nordberg ML, Cotelingam JD, et al. Fluorescence in situ hybridization: method of choice for a definitive diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2003; 74:78.

Teodorovic I, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. J Clin Oncol* 1995; 13:2819-2826.

Wlodarska I, Dierickx D, Vanhentenrijk V, et al. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphomas. *Blood* 2008; 111:5683.

Teras LR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:443-459.

Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood* 2013; 121:2175.

Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood* 2000; 95:2253.

Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer* 2008; 113:791.

II. BÖLÜM KAYNAKLARI

Bernstein SH, 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: 1587-1593.

Chang JE, et al. Phase II study of VcR-CVAD with maintenance rituximab for untreated mantle cell lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1405). *Blood* 2014;123: 1665-1673.

Chang JE, et al. VcR-CVAD Induction Chemotherapy Followed by Maintenance Rituximab Produces Durable Remissions in Mantle Cell Lymphoma: A Wisconsin Oncology Network Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:e 61-e67.

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: 48-53.

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: 2677-2684.

Eskelund CW, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 2016;175: 410-418.

Flinn IW, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol* 2019;37: 984-991.

Geisler CH, 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: 2687-2693.

Hermine O, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016;388: 565-575.

Hoster E, et al. Rituximab Maintenance after First-Line Immunochemotherapy in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-up of the Randomized European MCL Elderly Trial [abstract]. *Blood* 2017;130 (Suppl 1):Abstract 153.

Kahl BS, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* 2006;17: 1418-1423.

Khoury IF, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-microglobulin and the tumor score. *Cancer* 2003;98: 2630-2635

Klener P, et al. Rituximab maintenance significantly prolongs progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated with the Nordic MCL2 protocol and autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2019;94: E50-E53.

Kluin-Nelemans HC, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367: 520-531.

Lacasse AS, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. *Blood* 2012; 119:2093-2099.

Le Gouill S, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377: 1250-1260.

Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. R-DHA-Oxaliplatin before Autologous Stem Cell Transplantation Prolongs PFS and OS As Compared to R-DHA-Carboplatin and R-DHA-Cisplatin in Patients with Mantle Cell Lymphoma, a Subgroup Analysis of the LyMa Trial [abstract]. *Blood* 2017;130: Abstract 1496.

Leitch HA, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14: 1555-1561.

Martin P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27: 1209-1213.

Martin 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: 1327-1330.

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: 346-353.

Robak T, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19: 1449-1458.

Romaguera JE, 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: 7013-7023.

Romaguera JE, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;150: 200-208.

Rummel MJ, 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: 1203-1210.

Rummel MJ, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial) [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34: Abstract 7503.

Ruan J, et al. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373: 1835-1844.

Ruan J, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle cell lymphoma. *Blood* 2018;132: 2016-2025.

Tam CS, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009;113: 4144-4152.

Wang ML, et al. Ibrutinib-rituximab followed by reduced chemo-immunotherapy consolidation in young, newly diagnosed mantle cell lymphoma patients: a window of opportunity to reduce chemo. *Hematological Oncology* 2017; 35:142-143.

III. BÖLÜM KAYNAKLARI

Armand P, Kim HT, Ho VT, et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:418.

Agathocleous A, Rohatiner A, Rule S, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2010; 151:346.

Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. *Cancer* 2011; 117:2442.

Bernard S, Goldwirt L, Amorim S, et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. *Blood* 2015; 126:1695.

Corradini P, Doderio A, Farina L, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007; 21:2316.

Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, et al. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol* 2015; 94:2025.

Dauids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:826.

Decaudin D, Bosq J, Tertian G, et al. Phase II trial of fludarabine monophosphate in patients with mantle-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 1998; 16:579.

Dietrich S, et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol* 2014; 25:1053-1058

Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol* 2014; 32:273.

Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104:3064.

Furtado M, Johnson R, Kruger A, et al. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2015; 168:55.

Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:317.

Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117:2807.

Fisher RI, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4867-4874.

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: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3688.

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; 20:520-525.

Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, 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; 27:3822.

Hess G, Rule S, Jurczak W, et al. Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. *Leuk Lymphoma* 2017; 58:2824.

Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2008; 113:108.

Jain P, et al. Four-year follow-up of a single arm, phase II clinical trial of ibrutinib with rituximab (IR) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Br J Haematol* 2018; 182:404-411.

Jerkeman M, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e109-e116.

Kane RC, Dagher R, Farrell A, et al. Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13:5291.

Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, et al. A phase 1 study of the PI3K δ inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 2014; 123:3398.

Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104:2269.

Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:4407.

Kumar A, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J* 2019; 9:50.

Le Gouill S, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol* 2012;23: 2695-2703.

Maris MB, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104:3535-3542.

Marangon M, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma in the Era of New Drugs and CAR-T Cell Therapy. *Cancers (Basel)* 2021;13

Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016; 127:1559.

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.

Morschhauser FA, Cartron G, Thieblemont C, et al. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013; 31:2912.

McCulloch R, et al. Ibrutinib for mantle cell lymphoma at first relapse: a United Kingdom real-world analysis of outcomes in 211 patients. *Br J Haematol* 2021; 193:290-298.

O'Connor OA, Moskowitz C, Portlock C, et al. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre Phase 2 clinical trial. *Br J Haematol* 2009; 145:34.

Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:704.

Robinson KS, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26: 4473-4479.

Rummel M, Kaiser U, Balser C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:57.

Rummel MJ, Chow KU, Karakas T, et al. Reduced-dose cladribine (2-CdA) plus mitoxantrone is effective in the treatment of mantle-cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer* 2002; 38:1739.

Ruan J, Martin P, Coleman M, et al. Durable responses with the metronomic rituximab and thalidomide plus prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide regimen in elderly patients with recurrent mantle cell lymphoma. *Cancer* 2010; 116:2655.

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.

Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia* 2018; 32:1799.

Rossier C, Schick U, Miralbell R, et al. Low-dose radiotherapy in indolent lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:e1.

Song Y, et al. Zanubrutinib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma [abstract]. *Hematological Oncology* 2019; 37:45-46.

Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1211.

Trneny M, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:319-331.

Visco C, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia* 2021; 35:787-795.

Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369:507.

Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015; 126:739.

Wang ML, Lee H, Chuang H, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:48.

Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 391:659.

Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Long-Term Follow-up of Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2018; 132:2876.

Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2020; 382:1331.

Wang M, Fayad L, Cabanillas F, et al. Phase 2 trial of rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus methotrexate-cytarabine for relapsed or refractory aggressive mantle cell lymphoma. *Cancer* 2008; 113:2734.

Wang M, Oki Y, Pro B, et al. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:5213.

Wang M, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:716-723.

Weide R, Hess G, Köppler H, et al. High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas. A multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leuk Lymphoma* 2007; 48:1299.

Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011; 22:1622.

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068.

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-2544.

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.

Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med*. 2016;8(355):355ra116.

Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-1342.

Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, et al. *Non-Hodgkin Lymphomas*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010.

Sun T. *Flow Cytometry, Immunohistochemistry, and Molecular Genetics for Hematologic Neoplasms*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2012.

KISALTMALAR

AlloHHT	Allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DFS	Hastalıksız sağkalım
EFS	Olaysız sağkalım
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
GVHH	Graft-versus-host hastalığı
MHL	Mantle hücreli lenfoma
IPS	Uluslararası prognoz skoru
ISRT	Tutulan yer radyoterapisi
KT	Kemoterapi
MRD	Minimal rezidüel hastalık
NHL	Non-hodgkin lenfoma
NRM	Nüks dışı mortalite
OtoHHT	Otolog hematopoietik hücre transplantasyonu
OS	Genel sağkalım
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	Progresyonsuz sağkalım
PR	Kısmi remisyon
RIC	Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi
RT	Radyoterapi
TART	Tutulu alan radyoterapisi
TR	Tam remisyon
WHO	Dünya Sağlık Örgütü