

Olağandışı Ekstranodal Tutulumlarla Agresif Seyreden Mantle Hücreli Lenfoma

Aggressive Mantle Cell Lymphoma Presenting with Unusual Extranodal Involvements

Mehmet Hilmi Doğu, İsmail Sarı, Sema Ertürk, Sibel Hacıoğlu, Ali Keskin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D., Denizli

Özet

Mantle hücreli lenfoma tüm Hodgkin dışı lenfomaların %3-10'unu oluşturmaktadır. İleri yaş hastalığı olup erkeklerde daha sık görülmektedir. Mantle hücreli lenfoma olguları genellikle ileri evrede tanı almaktadır ve ekstranodal tutulumlara sık rastlanmaktadır. Bu yazıda, hastaneye sağ diz ağrısı ve şişlik nedeniyle başvuran ve olağandışı ekstranodal tutulumlarla giden agresif seyirli mantle hücreli lenfoma tanısı alan 62 yaşında erkek bir olgu paylaşıldı.

Anahtar kelimeler: Ekstranodal Hodgkin dışı lenfoma, mantle hücreli lenfoma, kök hücre transplantasyonu

Abstract

Mantle cell lymphoma represents 3-10% of all non-Hodgkin lymphomas. It is mostly a disease of the elderly and shows a male predominance. Patients with mantle cell lymphoma usually present with advanced stage. Extranodal involvements are common finding. In this paper, we presented a case of an 62 year old male admitting to hospital only right knee pain and swelling who had aggressive mantle cell lymphoma with unusual extranodal involvements.

Key words: Extranodal non-Hodgkin lymphoma, mantle cell lymphoma, stem cell transplantation

GİRİŞ

Mantle hücreli lenfoma ileri yaş hastalığı olup Hodgkin dışı lenfomaların %3-10'unu oluşturmaktadır. Erkeklerde daha sık görülmele birlikte tanı anında genellikle ileri evredir. Heterojen bir klinik seyre sahiptir. Genellikle agresif bir klinik görülmele birlikte bazı hastalarda indolen seyir de gözlenebilmektedir (1). Ekstranodal tutulumlar sık görülmektedir. Ekstranodal tutulum alanları arasında gastrointestinal sistem, waldeyer halkası, cilt, tükürük bezleri ve santral sinir sistemi yer almakla birlikte farklı tutulum alanları da görülebilir (2). Mantle hücreli lenfoma tanısı lenf nodu, doku veya kemik iliği biyopsisi ile konulmakla birlikte sitogenetik ve FISH ile t(11,14) varlığı yardımcı olarak kullanılmaktadır (3,4). Küçük hücreli, mantle zon, diffüz ve blastik olmak üzere dört sitolojik varyant bildirilmiştir (5). Başlangıçta mevcut kemoterapi seçenekleri ile tedaviye yanıt alınsa bile takipte erken nüksler sık gözlenir. Kemoterapiye direnç kazanıp agresif seyir görülebilmektedir. Bu nedenle son yıllardaki eğilim konvansiyonel kemoterapilerin kök hücre nakli desteğinde yüksek doz konsolidasyon tedavileri ile birleştirilmesi yönündedir (6). Bu yazıda, kliniğimizde takip ettiğimiz tanı anından itibaren olağandışı ekstranodal tutulum alanları olan, agresif seyirli mantle hücreli lenfoma olgusu paylaşıldı.

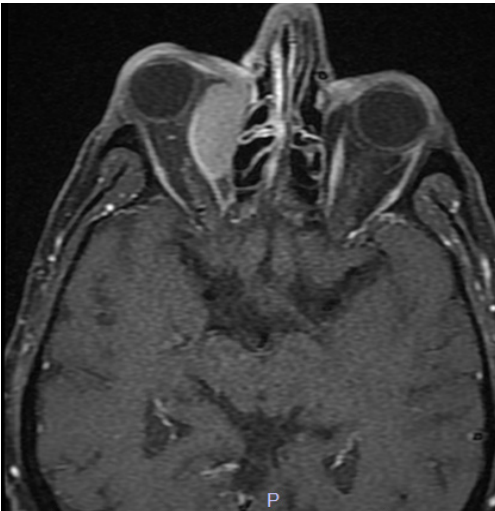
OLGU

Altmış iki yaş erkek hastada; Temmuz 2012'de sağ dizinde ağrı ve şişlik şikayeti başlamış. Anti-enflamatuar ve analjezik kullanımı sonrası şikayetlerinin geçmemesi, takipte popliteal bölgede ele gelen sertlik olması ve giderek büyümesi üzerine hastaya manyetik rezonans ile görüntüleme yapılmış. 35x50 mm kitle saptanması üzerine hastaya ortopedi kliniği tarafından kitle eksizyonu ve sağ diz protez operasyonu uygulanmış. Patoloji sonucu mantle hücreli lenfoma blastoid varyant

gelen ve tarafımıza yönlendirilen hastaya yapılan evreleme PET-BT'sinde popliteal bölge dışında tutulum izlenmedi. Prognostik risk sınıflamasına göre orta risk grubuna giren hastaya R-CHOP protokolünde kemoterapi başlandı. Dört kür kemoterapi sonrası değerlendirme yapılan ve yanıt izlenen hastada blastoid varyant mantle hücreli lenfoma olması nedeniyle birinci basamakta otolog kök hücre nakli planlandı. Siklofosamid (4gr/m²) ve G-CSF (10 µg/kg) ile kök hücre mobilizasyonu sonrası yeterli kök hücre toplanan hastaya busulfan (3,2mg/kg/gün dozunda 1., 2., 3. ve 4. günler) siklofosamid (60 mg/kg/gün dozunda 5. ve 6. günler) ile otolog kök hücre nakli yapıldı. Nakil 60. günde yanıt değerlendirme amaçlı çekilen PET-BT'de malignite lehine bulgu saptanmadı. Tam yanıt olarak takibe alınan hastanın nakil sonrası 184. günde sol gözde protrüzyona neden olan şişlik (Şekil 1) gelişti. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ile konsulte edilerek hastaya manyetik rezonans görüntüleme yapıldı (Şekil 2) ve sol göz medialinden biyopsi alındı. Biyopsi sonucu yine mantle hücreli lenfoma blastoid varyant gelen hastaya R-Hyper-CVAD ve yüksek doz metoteksate + ARA-C protokolünde kemoterapi verildi. İlk kür sonrası gözdeki şişliğin tamamına yakın gerilediği görüldü. İkinci kür bitiminde ilk tanı yeri olan sağ diz popliteal bölgede tekrar şişlik geliştiği görüldü ve yapılan görüntüleme yöntemi ile kitle olduğu gösterildi. Bunun üzerine hastaya BORİD protokolünde (Bortezomib, Rituximab, Deksametazon) kemoterapi verildi. BORİD protokolü altında gözdeki lezyonun yeniden ortaya çıktığı görülmesi ve sağ popliteal bölgedeki kitlede gerileme olmaması üzerine hastaya rituksimab (375 mg/m²) lenalidomide (25 mg/gün 1-21 gün) başlandı. İkinci kür sırasında grade 3 nötropeni ve grade 4 trombositopeni gelişmesi üzerine tedaviye ara verildi. Kontrolde hastanın kemoterapiyi kabul etmemesi üzerine destek tedavisi ile takibine karar verildi ve izlemede hasta tanıdan 606 gün sonra kaybedildi.

Şekil 1. Sol gözde protrüzyona neden olan kitle**TARTIŞMA**

Mantle hücreli lenfoma genellikle ilk basamak tedaviye yanıt alınan ancak takipte sık relaps ve kemoterapi refrakterliğinin görüldüğü bir Hodgkin dışı kenfoma alt grubudur (1). Hastalar genellikle ileri evrede yaygın hastalık tablosu ile karşımıza çıkmaktadır (7). Ekstranodal tutulumlara sık rastlanmakla birlikte en sık gastrointestinal sistemde tutulum saptanır. Gastrointestinal sistemin hemen her bölümünü tutabilirler. Bazı serilerde %90'lara varan gastrointestinal tutulumundan bahsedilmekle birlikte normal görünümü mukozadan alınan körleme biyopsi örneklerinde yüksek oranda tutulum saptanabilmektedir (8). Gastrointestinal sistem haricinde waldeyer halkası, karaciğer, cilt ve santral sinir sistemi tutulumları görülebilmektedir (2). Ayrıca çok nadir görülmekle birlikte literatürde orbita ve göz tutulumları bildirilmektedir

Şekil 2. Manyetik rezonans görüntüleme

(9). Hastamızda görülen popliteal bölgede tutulum ise literatürde incelememizde bulunmamaktadır. Farklı prognostik faktör ve skorlama sistemi lenfomalarda hastalık seyrini öngörmede kullanılmaktadır. Mantle hücreli lenfoma içinde uluslararası prognostik indeks (MIPI) kullanılmaktadır (10). Tanı anında MIPI skoruna göre intermediate risk grubunda olan hastamızda olog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi verilmesine rağmen nakil sonrası altıncı ayda nüks geliştiği görüldü.

Hastaların ancak %6-8'i erken evrede (evre 1-2) tanı almaktadır. Bu nedenle erken evre hastalıkta tedavi seçenekleri ve sonuçları hakkında bilgi sınırlıdır. Hastanın yaşı, performansı ve risk skoruna göre bekle gör yaklaşımı ya da radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonlarından birisi tercih edilmelidir. İleri evre mantle hücreli lenfomada farklı kemoterapi rejimleri kullanılmakla birlikte standart bir tedavi yaklaşımı henüz belirlenmemiştir. Kemoterapi rejimleri olarak sıklıkla CHOP, Hyper-CVAD gibi kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. Tedaviye rituksimab eklenmesi yanıt oranlarını arttırmakla birlikte progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağkalım artışı henüz gösterilememiştir (11). Günümüzde standart tedavi rituksimab ve kemoterapi kombinasyonu olmakla birlikte genç ve performans skoru iyi olan hastalarda kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulanabilir (12-14). Mantle hücreli lenfoma tanılı hastalarda etkinliği gösterilmiş diğer bir ajan ise bendamustindir. Rituksimab ile kombinasyonu iyi etkinlik göstermiş olup hematolojik toksisite daha az görülmüştür (15). Bir proteozom inhibitörü olan bortezomibin gerek R-CHOP protokolüne gerekse R-Bendamustin protokolüne eklenmesi ile yanıt oranlarını iyileştirdiğine dair bilgiler mevcuttur (16). Nüks veya refrakter hasta grubunda ise immünmodülatuar bir ajan olan lenalidomid, mTOR inhibitörü olan temsirolimus, Bruton's tirozin kinaz inhibitörü olan ibrutinib ve fosfatidil inositol3 kinaz inhibitörü olan idelalisib gibi yeni ajanların çalışmaları devam etmektedir (17-20). Allojenik kök hücre nakli riski yüksek olmakla birlikte potansiyel kür ihtimali olan tek tedavi yaklaşımıdır. Hasta grubunun genellikle ileri yaş olması nedeniyle azaltılmış yoğunluklu rejimler ile yapılan allojenik nakiller bildirilmektedir (21). Geniş hasta serilerinde ortanca genel sağ kalım 3-7 yıl olmakla birlikte hastalık seyrini etkileyecek pek çok prognostik faktör bulunmaktadır.

Sonuç olarak, ileri yaş hastalığı olan ve agresif bir seyir gösteren mantle hücreli lenfoma ilk remisyon süreleri kısa olan ve nüks sonrası tedavi direnci ile karşılaşılan bir lenfoma grubudur. Uygun hastalarda kök hücre destekli yüksek doz tedavi protokolleri önerilmekle birlikte yanıt oranları istenilen düzeyde değildir. Ekstranodal tutulumlara sık rastlanmakla birlikte olağan dışı ekstranodal tutulumlar da görülebilmektedir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder

KAYNAKLAR

1. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2009; 27:511-8.
2. Samaha H, Dumontet C, Ketterer N, et al. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. Leukemia 1998;12:1281-7.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris N, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. WHO classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon France IARC. 2008.
4. Türk Hematoloji Derneği mantle hücreli hodgkin dışı lenfoma ulusal tanı ve tedavi kılavuzu. 2012.
5. Bertoni F, Ponzoni M. The cellular origin of mantle cell lymphoma. Int J Biochem Cell Biol 2007; 39:1747-53.
6. LaCasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: An analysis from the NCCN NHL Database 2012; 119:2093-9.

7. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. European MCL network. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma: a clinicopathological study from the European MCL network. *Br J Haematol* 2005; 131:29-38.
8. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 97:586-91.
9. Khojini EV, Durham BH, Chen M. Mantle cell lymphoma and involvement of the orbit and ocular adnexa. *Case Rep Pathol* 2013; 4:1-6.
10. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Mantle cell lymphoma: prognostic capacity of the follicular lymphoma international prognostic index. *Br J Haematol* 2006; 133:43-9.
11. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomised trial of German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23:1984-92.
12. Dreyling M, Hiddemann W. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. In *Educ Program Book Hematol*; 2009: 542-54.
13. Hoster E, Metzner B, Forstpointner R, et al. Autologous stem cell transplantation and addition of Rituximab independently prolong response duration in advanced stage mantle cell lymphoma. In: *ASH 2009*. New Orleans, Louisiana; 2009.
14. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 367:520-31.
15. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Study group indolent lymphomas. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first line treatment of patients with indolent and mantle cell lymphomas: first interim results of a randomized phase III study of the Still. *Blood* 2007; 385:16.
16. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relaps/refractory indolent and mantle cell non-hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117:2807-12.
17. Ansell SM, Inwards DJ, Rowland KM, et al. Low-dose, single agent temsirolimus for relapsed mantle cell lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2008;113:508-14.
18. Zinzani PL, Witzig TE, Vose J et al. Confirmation of the efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: Results of International study (NHL-003). *Blood* 2008; 112:103, abstract 262.
19. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369:507-6.
20. Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, et al. A phase 1 study of the PI3K inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2014; 123:3398-405.
21. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the M.D Anderson Cancer Center risk adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 30:4144-52.