

■ Orjinal Makale

Mantle hücreli lenfoma hastalarında prognostik belirteçler ve sağkalım analizi: Tek merkez deneyimi

Analysis of prognostic markers and survival data of patients with mantle cell lymphoma: A single-center experience

Abdulkerim YILDIZ* , Murat ALBAYRAK 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, merkezimize başvuran mantle hücreli lenfoma (MHL) hastalarının hastalık özelliklerini, tedaviye yanıt oranlarını ve sağkalım verilerini inceleyerek, uzun vadeli sonuçlar hakkında deneyimimizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Merkezimizde 2010-2017 yılları arasında yeni tanısı konulan MHL hastalarının verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik ve hastalık verileri incelenerek hastalık özellikleri ve tedaviye yanıt oranları analiz edildi. Sağkalım analizleri yapılarak sağkalımı etkileyen faktörler araştırıldı.

Bulgular: Toplam 19 MHL tanısı alan hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 10'u (%52.6) erkek, 9'u (%47.4) kadın ve ortalama yaş 65.47 ± 10.72 (yıl) idi. Medyan takip süresi 29.4 [2.5-84.0] ay idi. 1. basamak kemoterapiye 8 hasta (%42.1) tam yanıt (TY1) ve 5 hasta (%26.3) kısmi yanıt (KY) verirken, 6 hasta (%31.5) ise yanıtız kabul edildi. Genel sağkalım (OS) 44.2 [5.9-82.5] ay olarak bulundu. Hastaların tanı anındaki laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin ve birinci basamak kemoterapiye TY1 elde etme durumunun sağkalım sürelerine anlamlı etkisi olduğu görüldü (Odds Ratio (OR):1.007, %95CI:1.002-1.013; p=0.011 vs OR:0.990, %95CI:0.000-0.312; p=0.009).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları; tanı anında yüksek LDH düzeylerinin ve ilk sıra tedaviye yetersiz yanıtın sağkalıma olumsuz etkisi olduğunu göstermektedir. Bu özelliklere sahip hastalar daha yakın takip edilmeli ve tedavi rejimleri daha yoğun ve yeni ajanlar eklenerek bireyselleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: lenfoma; mantle; yanıt; sağkalım

Sorumlu Yazar*: Abdulkerim Yıldız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: akerim@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-9596-4042

Gönderim: 11.01.2020 kabul: 06.04.2020

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to share our experience about long-term outcome of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who admitted to our center by analysing the disease characteristics, response to treatment and survival data.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted on newly-diagnosed MCL patients who admitted at our centre between 2010 and 2017. Demographic and disease characteristics and response to treatment data were analyzed. Survival analysis was performed to determine the factors affecting survival.

Results: A total of 19 MCL patients were included in the study. 10 (52.6%) of the patients were male and 9 (47.4%) were female and the mean age was 65.47 ± 10.72 (years). The median follow-up duration was 29.4 [2.5-84.0] months. While 8 patients (42.1%) had complete response (CR1) and 5 patients (26.3%) had partial response (PR), 6 patients (31.5%) were accepted as unresponsive to first line chemotherapy. Overall survival (OS) was 44.2 [5.9-282.5] months. Lactate dehydrogenase (LDH) level at the time of diagnosis and the achievement of CR1 were demonstrated to have significant effect on survival (Odds Ratio (OR): 1.007, 95%CI: 1.002-1.013; $p=0.011$ vs OR: 0.990, 95%CI: 0.000-0.312; $p=0.009$).

Conclusion: The results of this study demonstrated that higher LDH levels at the time of diagnosis and insufficient response to first-line treatment have negative effect on survival. Patients with those should be monitored more closely and their treatment regimens should be more intensive and individualized by adding new agents.

Keywords: lymphoma; mantle; response; survival

Giriş

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL), tüm Non-Hodgkin Lenfomaların (NHL) %3-6'sını oluşturan nadir görülen ancak agresif seyirli B hücre kaynaklı lenfoma alttipidir. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür. Ortalama tanı yaşı 60 yaş civarındır.[1-4] MHL hastalarında tipik olarak t(11;14)(q13;q32) kromozomal translokasyonu mevcuttur ve bu translokasyon siklin D1 aşırı ekspresyonuna neden olarak hücre döngüsünün düzensiz ilerlemesine ve agresif lenfomajenezise yol açar.[2, 5]

MHL hastaları tipik olarak yaygın lenfadenopati ile başvururlar ve tanı anında sıklıkla evre III veya IV ileri hastalığa sahiptirler. [3, 4] İştahsızlık ve kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri, karın ağrısı veya şişkinlik gibi sistemik semptomlar sıklıkla bildirilmektedir. Gastrointestinal tutulum (mide-barsak) MHL hastalarının %90'ında, kemik iliği tutulumu ise yaklaşık % 50'sinde görülmektedir.[1]

MHL genellikle agresif seyreden, tedaviye cevap veren ancak izlemde sık nüks görülen bir lenfomadır.[2] Kötü prognostik özelliklere sahip hastalar daha yakın takip edilmeli ve tedavilerinde daha yoğun rejimler kullanılmalıdır. Bu yüzden tanı anından itibaren hangi hastaların prognozunun kötü olacağını tahmin etmek önem arz etmektedir. Biz de bu çalışmada, merkezimizde MHL tanısı alan hastaların hastalık özelliklerini, tedaviye yanıt oranlarını ve sağkalım verilerini inceleyerek prognostik belirteçler bulmayı ve uzun vadeli sonuçlar hakkında deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Ocak 2010- Ocak 2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğine başvuran ve MHL tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların verileri Nisan 2019'dan itibaren geriye dönük olarak incelendi. İncelenen tüm hastalar için demografik bilgiler, tanı tarihi, tedavi rejimi, tedavi yanıtı ve takip süreleri kaydedildi. Bu veriler kullanılarak tedavi rejimleri, tedaviye yanıt oranları ve toplam sağkalım (OS) verileri analiz edildi. Hastaların tanı anındaki demografik ve hastalık özelliklerinin, hematolojik parametrelerden hemoglobin (Hb) düzeyi, platelet (plt) sayısı, beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil (Neut) sayısı, lenfosit (lymp) sayısının, biyokimyasal parametrelerden ferritin düzeyleri, Laktat dehidrogenaz (LDH) ve Beta-2-mikroglubulin (B2MG) düzeylerinin, OS üzerine etkileri analiz edildi.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı veriler yüzde olarak verildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. OS; tanı anından ölüme veya son vizite kadar hesaplandı. Sağkalımı etkileyen faktörler cox-regresyon analizi ile incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

Bu çalışmada yapılan tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne ve daha sonraki düzeltmelerine veya



karşılaştırılabilir etik standartlara uygun yapılmıştır. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin standart bir bakım/eylem belgesi olan hasta kayıtları, tüm hastaların hastaneye yatış anında ve kemoterapi öncesinde ve diğer ilgili tanı/terapötik işlemler için standartlara göre bilgilendirilmiş onam verdiği doğrulamıştır.

Bulgular

9 yıllık inceleme süresi boyunca 19 MHL tanısı alan hastadan 10'u (%52.6) erkek ve 9'u (%47.4) kadın idi. Ortalama yaş 65.47 ± 10.72 (yıl) idi. Hastaların demografik verileri, hastalık özellikleri, tedavi rejimleri ve yanıtları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların tanı anındaki hematolojik ve biyokimyasal sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Kemoterapi rejimi olarak 15 hasta (%78.9) CHOP-RCHOP bazlı rejim, 2 hasta (%10.5) alterne (RCHOP/RDHAP) ve 2 hasta (%10.5) RCHVAD protokolü almıştır. 1. basamak kemoterapiye 8 hasta (%42.1) tam yanıt (TY1) ve 5 hasta (%26.3) kısmi yanıt (KY) verirken, 6 hasta (%31.5) ise yanıtız kabul edilmiştir. KY ve yanıtız olan hastalara farklı tedavi rejimleri uygulanmıştır. Merkezimizde Temmuz 2015 tarihinden itibaren Otolog Kök hücre nakli (OKHN) yapılmaktadır. Bu tarihten itibaren toplam 4 hastaya TY1 halinde iken konsolidasyon amacı ile OKHN yapılmıştır. OKHN yapılan hastalardan birinde kök hücre infüzyonu esnasında nöbet ve sonrasında solunum arresti gelişmiş ve hasta izlemde 22 gün sonra kaybedilmiştir. OKHN yapılan diğer bir hastada ise nakil sonrası izlemde TY1 halinde iken 2 yıl sonra akciğer adenokanser gelişmiş ve kanser tanısı konulduktan 7 ay sonra eksitus olmuştur. Diğer 2 hastadan bir tanesi halen idame rituksimab tedavisi altında, diğeri ise tedavisiz TY halinde takip edilmektedir.

Toplam 9 yıllık izlem süresi için yapılan sağkalım analizleri sonucunda genel OS $44.2 [5.9-82.5]$ ay, 3-yıllık OS %57.9 ve 5-yıllık OS %47.4 olarak bulunmuştur. Hastaların genel sağkalım eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastaların tanı anındaki yaş, evre, MIPI (Mantle cell lymphoma international prognostic index), hb, wbc, lenfosit, ferritin, LDH, B2MG düzeyleri ve ilk sıra tedaviye TY elde etme durumundan oluşan toplam 10 parametrenin sağkalıma etkisi cox regresyon analizi ile incelenmiştir. Buna göre LDH düzeylerinin ve TY1 elde etme durumunun sağkalım sürelerine anlamlı etkisi olduğu görüldü (OR:1.007, %95CI:1.002-1.013; $p=0.011$ vs OR:0.990, %95CI:0.000-0.312; $p=0.009$). Sağkalımı etkileyen parametrelerin analizi Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve hastalık özellikleri

Değişken (n:19)	
Yaş (ort±sd) (yıl)	65.47±10.72
Cinsiyet	
Erkek	10 (%52.6)
Kadın	9 (%47.4)
Kemoterapi basamak sayısı (medyan, min-max)	1.0 [1.0-4.0]
1. Basamak Kemoterapi	
R-CHOP-bazlı	15 (%78.9)
Alterne (R-CHOP/R-DHAP)	2 (%10.5)
R-Hyper CVAD (A-B)	2 (%10.5)
1.basamak kemoterapiye yanıt	
Tam yanıt	8 (%42.1)
Kısmi yanıt	5 (%26.3)
Yanıtız	6 (%31.5)
Evre	
1-2	-
3	6 (%31.6)
4	13 (68.4)
MIPI	
0-2	3 (%15.7)
3-5	4 (%21.1)
6 ve üzeri	12 (%63.2)
OKHN	
Evet	4 (%21.0)
Hayır	15 (%79.0)
Toplam takip süresi (medyan/ay)	29.4 [2.5-84.0]
Son Durum	
Eksitus	11 (%57.8)
Hayatta	8 (%42.1)
RCHOP:Rituksimab, siklofosamid, adriamisin, vinkristin, prednol , MIPI: Mantle cell lymphoma international Prognostic Index, RDHAP:Rituksimab, deksametazon, sitarabin, sisplatin, HCVAD:Siklofosamid, sitarabin, vinkristin, doksorubisin, deksametazon, metotreksat, OKHN:Otolog kök hücre nakli	

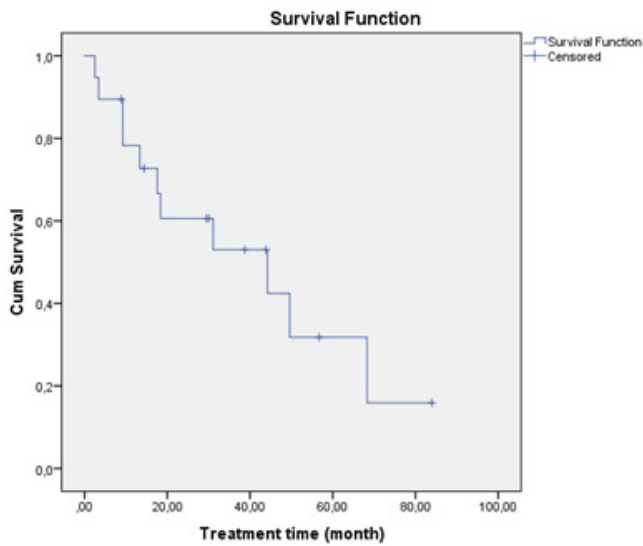
Tablo 2. Hastaların tanı anındaki hematolojik ve biyokimyasal bulguları

Değişken	Medyan [min-max]
Hemoglobin (gr/dl)	11.8 [8,0-16,7]
Platelet ($\times 10^9/L$)	184.0 [37.0-555.0]
Lökosit ($\times 10^9/L$)	9.7 [1.8-186.9]
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	3.92 [0.4-157.4]
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	4.34 [1.2-13.2]
Ferritin (ng/mL)	156.0 [30.0-679.0]
LDH (U/L)	297.0 [113.0-859.0]
B2MG ($\mu g/mL$)	3.6 [1.6-11.1]
B2MG: Beta-2-mikroglobulin, LDH:Laktat dehidrogenaz	

Tablo 3. Sağkalımı etkileyen parametrelerin cox-regresyon analizi ile incelenmesi

Değişken	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for OR	
							Lower	Upper
Yaş	-0,078	0,108	0,519	1	0,471	0,925	0,748	1,144
Evre	-1,218	1,870	0,424	1	0,515	0,296	0,008	11,558
MIPI	0,268	0,353	0,576	1	0,448	1,307	0,655	2,610
Hemoglobin	1,685	1,006	2,807	1	0,94	5,394	0,751	38,726
Lökosit	0,000	0,000	0,688	1	0,407	1,000	0,999	1,000
Lenfosit	0,000	0,000	0,767	1	0,381	1,000	1,000	1,001
Ferritin	0,018	0,012	2,328	1	0,127	1,018	0,995	1,042
B2MG	0,441	0,367	1,447	1	0,229	1,555	0,758	3,190
LDH	0,007	0,003	6,501	1	0,011	1,007	1,002	1,013
TY1	-4,566	1,735	6,923	1	0,009	0,010	0,000	0,312

MIPI: Mantle cell lymphoma international Prognostic Index, B2MG: Beta-2-mikroglobulin, LDH:Laktat dehidrogenaz, TY1: İlk sıra kemoterapi sonrası tam yanıt elde edilmesi

**Şekil 1.** Hastaların genel sağkalım eğrisi

Tartışma

Genel olarak, MHL kür şansı olmayan, diğer lenfomalara göre genelde daha agresif seyreden ve kötü sonuçlarla ilişkili bir lenfomadır. Ortaçağ genel sağkalım yaklaşık 3-6 yıldır. [2,4,6,7] Kemo-immünoterapi, genç hastalar için tedavinin temeli olmaya devam etmektedir. Yoğun rejimlerdeki gelişmeler medyan OS oranlarını bazı çalışmalarda 12 yıla kadar çıkarabilmiştir. Ancak ileri yaş hastalığı olması sebebi ile kırılğan veya komorbiditelerden dolayı çoğu hastaya, yoğun kemoimmünoterapi verilememektedir.[2,7] Bu çalışmadaki hastaların ortalama yaşı 65'dir ve genel OS yaklaşık 4 yıl civarındadır. Tüm hastalara ilk sıra tedavi olarak intensif tedavi rejimleri seçilmiş ancak 4 hastaya yaş ve komorbiditelerinden dolayı mini-RCHOP tedavisi verilebilmiştir. İlk sıra tedaviye TY oranı %42 olmuştur. R-CHOP kemoterapi rejiminin ilk sıra

tedavi olarak kullanılabilirliğini gösteren European Mantle Cell Lymphoma Network grubunun bir çalışmasında yeni MHL tanısı konmuş 60 yaş üzeri 560 yetişkin hastada, R-CHOP ile TY oranları %34 idi ve 4 yıllık OS %62 olarak bulundu.[8] Bizim hastaların çoğunun (yaklaşık %80) R-CHOP bazlı tedavi aldığı gözönüne alınacak olursa çalışmamızdaki TY oranlarının bahsedilen çalışmaya benzer ancak sağkalım oranlarının az bir oranda düşük olduğu söylenebilir.

Son yıllarda hem sağkalım hem de yanıt oranlarını önceden tahmin edebilecek parametreler çalışmalarda önemli yer tutmaktadır. Özellikle hastalığın biyolojik özelliklerinin daha iyi tanımlanmasının bu konuda gelecekte daha çok önem arz edeceği düşünülmektedir.[1,9,10] Örneğin TP53 ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir.[9] Ancak günümüzde pratik ve kullanışlı olan kolay uygulanabilir prognostik belirteçler ve indeksler mevcuttur. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI), performans durumu, yaş, lökosit sayısı ve LDH seviyesini içeren 4 bağımsız prognostik faktör baz alınarak hesaplanan ve prognozu tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan bir modeldir. [11] Tümör hücresi proliferasyon oranının da (Ki67 oranı) bu skora ek prognostik katkıda bulunduğu gösterilmiştir.[12] European Mantle Cell Lymphoma Network grubunun diğer bir prospektif çalışması ile tedavi edilen 1.012 hastanın çok değişkenli bir analizi Ki-67 ile beraber MIPI'nin en önemli prognostik belirteçler olduğunu göstermiştir.[13] Sonuç olarak günümüzde klasik MHL'de sadece Ki-67 ve MIPI rutin olarak kullanılabilir 2 prognostik faktördür.[3,14] Biz çalışmamızda MIPI ve MIPI içindeki parametrelerden yaş, LDH ve lökosit sayısı gibi parametrelerin birbirinden bağımsız şekilde sağkalıma etkisini araştırdık. Çalışma sonucuna göre yüksek LDH



seviyesinin, MIPI den bağımsız olarak sağkalıma olumsuz etki ettiğini gösterdik (Odds Ratio=1.007). Buna göre halihazırda değeri kanıtlanmış MIPI'den bağımsız olarak, sadece LDH seviyesi de prognostik bir faktör olarak kabul edilebilir.

Diğer bir yandan, çalışmamızın sonucuna göre ilk sıra tedaviye TY1 elde etmenin olumlu prognostik belirteç olduğu görülmüştür. Buna göre TY elde edilemeyen hastalarda daha yoğun tedavi rejimlerinin verilmesi gerektiği ve hatta yeni ajanlar ile kombine edilmesi gerektiği öne sürülebilir. Hatta mümkün ise bu hastalarda OKHN yapılması ve sonrasında idame tedaviler verilmesi düşünülebilir. Ancak yoğun kemoterapiye ve OKHN bağlı yan etkiler ve sekonder malignite gelişimi de göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim hastalarımızdan birinde OKHN sonrası takipte akciğer adenokanser gelişmiş, diğer bir hastada ise kök hücre infüzyonu sırasında arrest gelişmiş ve iki hasta da izlemde kaybedilmiştir. Hastalar için tedavi rejimi seçilirken, hem kemoterapiye bağlı hem OKHN bağlı yan etkiler ve uzun dönem sonuçlar da göz önüne alınarak tedaviler mümkün oldukça bireyselleştirilmelidir.

Bu çalışmanın retrospektif olması ve az sayıda hasta içermesi sebebi ile sınırlayıcı özellikleri bulunmaktadır. Hem hasta hem de hastalık özellikleri ile ilgili prognostik belirteçler araştırılır iken prospektif ve biyolojik belirteçlerin de çalışılabilirdiği geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Son yıllarda, MHL klinik sonuçlarında geçmişe göre iyileşme görülmüştür. Literatürde risk değerlendirmesinde rutin olarak kullanılan MIPI skorunun yanında, tanı anında kolayca bakılabilen LDH seviyesi ve takipte ilk sıra tedaviye yanıt durumu prognostik faktörler olarak kullanılabilir. Olumsuz risk faktörlerine sahip hastalar daha yoğun ve yeni tedavi rejimleri ile tedavi edilmeli ve daha yakın takip edilmelidir. Bununla birlikte, prognozu tahmin etmede faydalı olabilecek farklı belirteçler belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Inamdar AA, Goy A, Ayoub NM et al. Mantle cell lymphoma in the era of precision medicine-diagnosis, biomarkers and therapeutic agents. *Oncotarget* 2016; 7: 48692-731.
2. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 1256-69.

3. Goy A. Mantle Cell Lymphoma: Is It Time for a New Treatment Paradigm? *Hematology/oncology clinics of North America* 2016; 30: 1345-70.
4. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American journal of hematology* 2017; 92: 806-13.
5. Katz SG, Labelle JL, Meng H et al. Mantle cell lymphoma in cyclin D1 transgenic mice with Bim-deficient B cells. *Blood* 2014; 123: 884-93.
6. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 511-8.
7. Tucker D, Rule S. Novel agents in mantle cell lymphoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2017; 17: 491-506.
8. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2012; 367: 520-31.
9. Nordstrom L, Sernbo S, Eden P et al. SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogenously treated cohort of mantle cell lymphoma--a Nordic Lymphoma Group study. *British journal of haematology* 2014; 166: 98-108.
10. Vogt N, Dai B, Erdmann T et al. The molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma* 2017; 58: 1530-7.
11. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65.
12. 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: 1530-3.
13. Hoster E, Rosenwald A, Berger F et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 1386-94.
14. Nazeef M, Kahl BS. Mantle Cell Lymphoma: First-line Therapy in Patients Not Eligible for Stem Cell Transplantation. *Current treatment options in oncology* 2015; 16: 29.