

Sinonazal ektranodal doğal katil/T-hücreli lenfoma: Olgu sunumu ve tedavideki son gelişmelerin gözden geçirilmesi

Sinonasal extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a case report and review of recent developments in the management

Dr. Rabia Nergiz Dağoğlu,¹ Dr. Öner Özdemir,² Dr. Arzu Ergen,¹ Dr. Fulya Yaman Ağaoğlu¹

¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye;*

²*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İmmünoloji-Alerji Bölümü, İstanbul, Türkiye*

Nazal ektranodal doğal katil (NK)/T-hücreli lenfoma çok agresif bir hastalık olup, Asya'da Batı ülkelerine göre daha sık görülen bir hastalıktır. Standart tedavi üzerine bir uzlaşma mevcut olmamakla birlikte, sağkalım hastalığın evresine bağlıdır. Lokalize NK/T-hücreli lenfoma, radyoterapiye genellikle iyi yanıt verir. Hastamız gibi ilerlemiş hastalığı olan veya kemoradyoterapiden sonra hastalığı nüks edenler, çok kötü bir prognoza sahiptir. Bu yazıda, hastalığı erken nüks eden ve kemoradyoterapiye dirençli olan 52 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Hastalığın tedavisi yeni literatür verileri ışığında gözden geçirildi.

Anahtar Sözcükler: Kemoterapi; letal orta hat granülomu; lenfomatoid granülom; NK/T-hücreli lenfoma; non-Hodgkin lenfoma; radyoterapi.

Nasal extranodal natural killer/T-cell lymphoma, which is a highly aggressive disease, is more frequently seen in Asia than in Western countries. No consensus has been reached on the management of the disease and the survival depends on the stage of the disease. Localized NK/T-cell lymphoma often responds to radiotherapy well. However, patients with advanced disease or recurrence after chemoradiotherapy, similar to our patient, have a very poor prognosis. In this article, we present a 52-year-old male patient with early recurrence and who was refractory to chemotherapy. The management of the disease was reviewed in the light of the recent literature data.

Key Words: Chemotherapy; lethal midline granuloma; lymphomatoid granuloma; NK/T-cell lymphoma; non-Hodgkin lymphoma; radiotherapy.

Non-Hodgkin lenfoma (NHL)'nın farklı bir alt grubunu oluşturan ektranodal doğal katil (NK)/T-hücreli lenfoma (EN-NKTL), Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün hematopoietik ve lenfoid doku tümörleri sınıflamasında yer alan NK-hücre hastalıkları arasında sınıflandırılır ve çok nadir görülür.^[1] Klinikte de EN-NKTL hastalarının 2/3'ünde burun

boşluğu ve çevresindeki dokularda yerleşmiş evre 1-2 hastalık mevcuttur. En sık rastlanan bu tipi de nazal tip EN-NKTL (NEN-NKTL) olarak adlandırılır.^[2] Geçmişte "polimorfik retikülozis, lenfomatoid granülom, letal orta hat granülomu ve anjiyosentrik lenfoma" gibi farklı şekillerde adlandırılırken, WHO'nun yeni lenfoma sınıflamasında

NEN-NKTL olarak tanımlanmaktadır.^[3] Nazal tip EN-NKTL genellikle nazal ve nazofarengeal bölgeyi tutarak buradaki dokularda ilerleyici erozyon ve yumuşak doku, kemik ve kıkırdakta destrüksiyon ile karakterize olur.^[1-4] Özellikle olgumuzda olduğu gibi nazal kavite ve paranazal sinüslerden kaynaklananlar ise sinonazal EN-NKTL olarak da adlandırılır.^[5] Yine nazal kavite ve nazofarenks dışındaki lezyonlar için nonnazal/ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma (NNEN-NKTL) terimi kullanılır.^[6] Nonnazal/ekstranodal-NKTL'ler morfolojik, immüfenotipik ve genotipik olarak NEN-NKTL'ler ile aynı özelliklere sahiptir (Tablo 1). Ekstranazal (cilt, yumuşak doku, kas, gastrointestinal sistem, tükürük bezleri, dalak, gibi sıklıkla; nadiren de genital sistemden over, uterus, testis vb.) yerleşimleri ve daha agresif bir klinik seyir ile farklılık gösterirler. Bunlara da erkeklerde 50 yaş civarında sık rastlanır. Ayrıca NEN-NKTL'lerin aksine daha ileri evrede yakalanıp dissemine olmaya daha yatkındırlar. Radyoterapi (RT)'nin NNEN-NKTL tedavisindeki yeri sınırlıdır. Nonnazal/ekstranodal-NKTL'lerin tutulum alanı ile NEN-NKTL'lerin metastaz alanı örtüştüğünden nazal bölgenin muayenesi gerekirse endoskopik ve çok dikkatli yapılmalıdır.^[7]

EN-NKTL'ler, NHL'nin %10'una kadarını oluşturabilmekle beraber coğrafi yerleşim, etnik gruplarına göre farklı dağılım gösterir. Kore'lilerde sinonazal lenfomaların %74'üne kadarını EN-NKTL oluştururken; Batı ülkelerinde da ise çoğunu yüksek

dereceli diffüz büyük B-hücreli lenfoma oluşturur. Bazı Doğu toplumlarında ise sinonazal malign lenfoproliferatif hastalıklar daha sık görülür ve bunların çoğunluğu T-hücre kökenlidir.^[1-7] Nazal tip EN-NKTL, Doğu Asya (Çin, Kore, Japonya)'da görülen lenfomaların %3-10'unu oluşturur ve endemik olarak kabul edilmektedir. Kore'de NHL'nin %11 kadarını kapsar. Bizim de bulunduğumuz Orta Doğu, Kafkasya bölgesi, Batı ülkeleri ve ABD'de daha nadir görülmekte ve lenfomaların %1'inden azını oluşturmaktadır. Fakat Orta/Güney (Latin) Amerika'dan daha sıklıkla bildirilmektedir.^[2,7] Bu coğrafi dağılımın Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelere uyması ilginçtir.^[6,8]

Bu hastalıkta konvansiyonel tedavi stratejileri başlıca RT, kemoterapi (KT) ve kök hücre nakli (stem cell transplantation-SCT)'nden oluşmaktadır.^[1,4] Yeni tanısı konulan erken evre olgularda, hastamızda uygulandığı gibi KT tedavisi sonrasında tutulu alan RT'si uygulanır. Bu tedavi lokalize agresif hastalık için de standart tedavi olarak kabul edilmekle beraber, bu tedavinin çok da etkin olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde ileri evre ve dissemine hastalıkta da en uygun tedavi halen bulunmamıştır. Son zamanlarda SCT çalışmaları artmakla beraber, bu tedavilerde de sağkalım oranları halen çok düşüktür. Açıkçası, optimal tedavi halen bulunmamıştır ve prognoz çok kötüdür.^[7]

Tablo 1. Nazal ve nonnazal ektranodal NK/T-hücreli lenfomaların klinikopatolojik özelliklerinin non-Hodgkin lenfoma ile karşılaştırılması

Ekstranodal NKTL tipi	Tutulum	Klinik özellikleri	LAP	Histopatoloji	Immüfenotip	Tedavi yanıtı	Prognoz
Nazal (NEN-NKTL)	Nazal, paranazal bölge, orbita, üst aero-dijestif sistem organları vb.	Burun kanaması, tıkanıklık, damak perforasyonu, yüzde orta hat lezyonu	-			RT: İyi KT: Orta-kötü RT-KT KRT: İyi	Evre 1, 2: İyi Evre 3, 4: Kötü
Nonnazal (NNEN-NKTL)	Cilt, yumuşak doku, gastrointestinal sistem, üro-genital sistem, akciğer vb.	Ülserasyon, kitle	-	Ortak: Nekroz ve ülserasyonla beraber anjiyoinvazyon, anjiyodestruksiyon	Ortak: CD 2 +, CD56 +, CD3e +, Yüzey CD3 -, CD5 -	RT: Kötü KT: Kötü KRT: Kötü	Çok kötü, agresif
NHL	Waldeyer lenf halkası, paranazal sinüsler,	Batın, boyun kitle	+	'Starry sky', toz şeklinde ince granüler kromatin, mitoz	T hücresi (nazal tümör) CD45+, CD20+ B hücresi (paranazal tümör) CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+	KRT: İyi	İyi

NEN-NKTL: Nazal ektranodal NK/T-hücreli lenfoma; NNEN-NKTL: Nonnazal ektranodal NK/T-hücreli lenfoma; KT: Kemoterapi; RT: Radyoterapi; KRT: Kemoradyoterapi; LAP: Lenfadenopati; NHL: Non-Hodgkin lenfoma.

Bu yazıda, sinonazal EN-NKTL tanısıyla kliniğimize başvuran hastanın tedavi yaklaşımları ve prognozu bildirildi. Ayrıca, standart tedaviye iyi yanıt vermeyen ve erken nüksten dolayı kaybettiğimiz bir hasta gözden geçirildi.

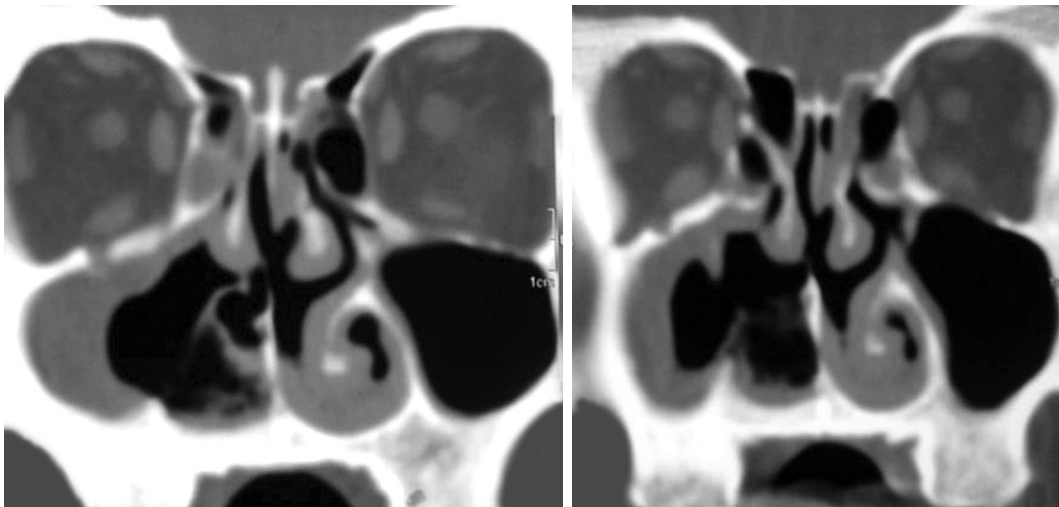
OLGU SUNUMU

Dört ay kadar önce burunda yanma ve son dönemde büyüme, ülserleşme gösteren akıntılı lezyon yakınması ile doktora başvuran 52 yaşındaki erkek hastaya maksiller sinüzit ön tanısı ile aspirasyon uygulanmıştı. Öz geçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Bir süre sonra fizik muayenede burun sağ tarafında lateral nazal krusu destrükte eden, sağ maksiller sinüse ve nazal kemiğe ilerlemiş nekrotik ülserle lezyon görüldü. Sinüs ve paranasal bölge bilgisayarlı tomografi (BT)de sağ maksiller sinüs içinde, sağ orbitada ekstrakoanal alana, önde cilt altı yumuşak dokuya, burun kanadına ve burun köküne uzanan yumuşak doku kitlesi ve nazal septumda nekroz saptandı (Şekil 1). Boyun BT'de ise nazofarenks ve orofarenks düzeyinde, sağ tarafta daha belirgin olmak üzere hipofarenks düzeyinde submukozal yerleşimli yoğun yumuşak doku oluşumları vardı. Yine aynı dönemde çekilen tüm batın ve toraks BT'lerinde patolojik ya da nodal tutulum lehine bulgu saptanmadı. Diğer merkezde kesin tanı için nazal kavite septumundan alınan doku biyopsisinden yapılan akım (flow) sitometrik değerlendirmede hücrelerin CD3(+), CD56(+), CD45Ro(+), CD16(+), CD7(-), CD20(-) olarak saptanmasıyla sinonazal EN-NKTL tanısı konulmuş ve hasta kliniğimize yönlendirilmişti. Yine biyopsi

dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde de NEN-NKTL ile uyumlu olarak, geniş bir nekrotik alanın içinde orta-büyük boyutlarda birkaç lenfosit görülmekteydi. Doku biyopsisi örneklerinde nekrotik alanlar yanında ayrıca damar invazyonunu düşündürülen görüntüler vardı. Kemik iliği biyopsisinde ise lenfomaya ait bulgu ve başka bir patoloji saptanmadı. Bunların birlikte değerlendirilmesi sonucunda hastalık sinonazal bölge, nazofarenks ve hipofarenkse kadar yaygın bir bölgeyi tuttuğundan dolayı evre 4 olarak kabul edildi. Hastanın bakılan EBV serum antikorlarından yalnızca anti-EBV-IgG: pozitif, anti-EBV-IgM: negatif olarak saptandı. Yine başlangıçta bakılan serum biyokimya ve tam kan sayımı değerleri normal sınırlardaydı.

Hastaya öncelikli olarak standart tedavi olarak kabul edilen KT ve tutulu alan RT'si planlandı. Beş kür CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) tedavisi sırasında lezyonun klinik ilerlemesi üzerine KT'nin sonlandırılması ve tutulu alan RT'sinin acil olarak uygulanması kararı alındı. Lezyon alanına 8x9 cm'lik tek ön oblik alandan 6Mv foton ile fraksiyon başına 180cGy olmak üzere toplam 4500cGy RT uygulandı. Tedavi esnasında akut yan etki gözlenmedi.

Tedaviden hemen sonraki hafta yapılan fizik muayenede sol tonsil lojunda kitle saptanması nedeniyle tekrar çekilen sinüs ve boyun BT'sinde RT alanı içinde kalan primer kitlede regresyon olmasına karşılık piriform sinüs düzeyine kadar ilerleyen yeni kitle saptanması üzerine biyopsi tekrarlandı. Tonsil biyopsisinden yapılan histopatolojik ve akım



Şekil 1. Hastanın başvurusunda çekilen sinüs ve paranasal bölgeyi içeren bilgisayarlı tomografideki lezyonlar. Sağ maksiller sinüs içine, sağ orbitada ekstrakoanal alana, önde cilt altı yumuşak dokuya, burun kanadı ve köküne uzanan yumuşak doku kitlesi ve septal nekroz görülmektedir.

sitometrik incelemelerde hücrelerin [CD45Ro(+), CD16(+), CD56(+), CD3(+)] olarak saptanması üzerine EN-NKTL tanısı konuldu. Böylelikle, hastalığın kemoradyoterapi (KRT)'ye dirençli olduğu ve nüks ettiği düşünüldü. Yeniden tedavi planlaması için çağırılmasına rağmen hasta tedaviyi kabul etmedi. Birkaç gün sonra yüksek ateş yakınması ile başvuran hastada yapılan fizik muayenede tonsildeki yeni lezyonundaki ilerlemeye ilaveten RT verilen alan içinde kalan primer kitlenin de nüks ettiği tespit edildi. Medikal Onkolojiye tedavi düzenlemesi için gönderilen hasta ertesi gün kaybedildi.

TARTIŞMA

Yukarıda anlatıldığı gibi, NEN-NKTL'nin büyük bir kısmı (%70) nazal kavite ve nazofarenks yerleşimlidir. Fakat üst solunum ve sindirim (aerodigestif) yollarındaki bir organı da (paranasal sinüsler, hipofarenks, oral kavite, damak, tonsil, larenks vb.) genel anlamda tutabilir. Buna paralel olarak bildirilen olgumuzda da sağ maksiller sinüs içinde, sağ orbitada ekstrakoanal alana yayılan, önde ciltaltı yumuşak dokuya, burun kanadına ve burun köküne uzanan yumuşak doku kitlesi ve burun septumunda nekroz saptandı. Nüks ettiğinde ise hastamızda tonsil dokusunu tutmuş idi. Yine hastamızda olduğu gibi NEN-NKTL yüzde orta hat lezyonlarına yol açmakla karakterizedir. Olgumuz gibi erkeklerde ve ortalama 50 yaş civarında sık görülen bir tümör türüdür.^[2,7] Literatürde varsayılan E/K oranı 3:1'dir. Histolojik ve olgumuzla da uyumlu olarak, doku incelemesinde polimorfik atipik orta-büyük çapta lenfosit infiltrasyonu, anjiyoinvazyon ve anjiyodestruksiyon görülür.^[1,6-8] Ektranodal-NKTL, EBV enfeksiyonunun aracılık ettiği NHL türü olup, sıklıkla EBV enfeksiyonu geçirilmesi etyopatogeneizde suçlanmıştır.^[1,7] Hastamızın serolojik değerlendirilmesinden de EBV enfeksiyonu geçirdiği anlaşıldı. Nazal tip EN-NKTL ve diğer nazal lenfomaların klinikopatolojik özellikleri tablo 1'de karşılaştırılmıştır.

Genel olarak, nazal lenfomada çeşitli araştırmalarda beş yıllık sağkalım literatürde %24-64 arasında değişmektedir. Ektranodal-NKTL'lerin prognozu diğer lenfomalardan daha kötüdür. Nazal tip EN-NKTL'de beş yıllık hastaliksız sağkalım ortalama %25 iken, NEN-NKTL'de iki yıllık hastaliksız sağkalım %10 olarak bildirilmiştir.^[1,2,4,7] Ektranodal-NKTL'nin şu ana kadar bilinen etkin bir tedavisi de yoktur. Ektranodal-NKTL'ler tedaviye dirençli, nükslerle giden agresif klinik seyir ve kötü prognoz gösterirler. Yeni tanı konulmuş çoğu

hastada ortalama sağkalım 7-8 aydır. Bu nedenle lenfomalar içinde ayrı bir sınıf olarak tanımlanması prognozun değerlendirilebilmesi açısından önemlidir. Bu hastalıkta NK tümör hücrelerindeki çoklu ilaç direnç geni (multi-drug rezistans, MDR) ekspresyonuna bağlı yüksek düzeyde 'P-glikoproteini' sentez edilmekte olup, antrasiklin ve vinka alkaloidi dahil birçok ilacın hücreden aktif şekilde dışarı atılmasında rol oynamaktadır. Böylelikle P-glikoprotein'i özellikle antrasiklin grubu, vinka alkaloidi gibi kemoterapötik ilaçlara direnç gelişmesine yol açar. Çoklu ilaç direnç gen ekspresyonu tedaviye dirençle beraber kötü prognozla da doğru orantılı bulunmuştur.^[9] Ayrıca tümör dokusunun iskemik ve nekroz alanlarından oluşmasının sitotoksik ilaçların ulaşımını engelleyerek tedaviye dirençte rol oynadığı sanılmaktadır.^[2,4]

Agresif seyirle giden bu olgumuzda standart tedavi olarak kabul edilen CHOP ile KT sonrası 45Gy RT uygulandı. Başlangıçta beş kür CHOP ile KT altında iken dahi klinikopatolojik olarak hastalıkta ilerleme ve KT'ye direnç tespit edildi. Hasta acilen RT'ye alındı ve lokal tümör kontrolü RT esnasında geçici olarak sağlanabildi. Radyoterapi bitirildikten hemen sonra ise hastalık önce sol tonsil lojunda daha sonra eski yerinde kitle saptanması ile nüks etti. Nazal tip EN-NKTL'lere yönelik etkin bir tedavi olmadığı ve yeni tedavi yöntemlerine şiddetle gereksinim olduğu olgumuzda da görülmektedir. Özellikle KT altında hastalığın ilerlemesi bu hastalarda görülen muhtemel MDR gen ekspresyonunu düşündürdü. Olgumuzdaki KRT'ye karşı gördüğümüz direnç nedeniyle literatürde yakın zamanda bildirilen yeni veya alternatif tedavi stratejilerini gözden geçirmeyi amaçladık.

Bu hastalıkta konvansiyonel tedavi stratejileri başlıca RT, KT ve SCT'den oluşmaktadır.^[1,4,7] Yeni tanısı konulan ve erken evre (evre 1-3) olgularında, hastamızda uygulandığı gibi CHOP tedavisi sonrasında tutulu alan RT uygulanır. Bu tedavi lokalize agresif hastalık için de standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Bu tedaviyle beş yıllık sağkalım literatürde genellikle %50 oranında bulunmuş olup; bu tedavinin çok da etkin olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde yeni bir çalışmada 3-4 kür CHOP tedavisini takip eden tutulu alan RT'si, yapılan lokalize NEN-NKTL için optimal bulunmamıştır.^[10] Yaygın hastalıkta ise tedavi lokalize RT ile birlikte multimodal KT'dir. Nazal tip EN-NKTL'lerde uygulanan tedavi yöntem ve özellikleri tablo 2'de irdelenmiştir.

Tablo 2. Nazal ve nonnazal ektranodal NK/T-hücreli lenfomadaki tedavi yöntemleri

Tedavi şekli	Hastalık evresi	Tedavi yanıtı (%)	Beş yıllık sağkalım (%)	Uygulama nedeni
Kemoterapi	Tüm (1-4)	40-60	40-60	İnisyal, konsolidasyon, salvaj
Radyoterapi	Tüm (1-4)	40-80	40-60	Primer, kombinasyon
Ardışık KRT	Tüm (1-4)	40-100	30-100	Primer, nüks, yaygın hastalık
Eşzamanlı KRT	Tüm (1-4)	60-100	30-100	Primer, nüks, yaygın hastalık
APBSCT	İleri (3/4)	≈20	≈20	İleri evre, nüks
AHSCT	Tüm (1-4)	50-70	50-70	Tüm evre, nüks, konsolidasyon, salvaj
AlloHSCT	İleri (3/4)	30-40	30-50	İleri evre, nüks, konsolidasyon, salvaj
UCBT	İleri (3/4)	≈20	≈20	İleri evre, nüks

NK/T: Doğal katil/T-hücreli lenfoma; KRT: Kemoradyoterapi; APBSCT: Otolog periferik kan kök hücre transplantasyonu; AHSCT: Otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu; AlloHSCT: Allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu; UCBT: Umbilikal kord kanı transplantasyonu.

Radyoterapiyi primer olarak önerenlerin yanında KT ile eş zamanlı ya da ardışık uygulayanlar da vardır. Önerilen RT dozu 30-70Gy arasındadır. Tedavi alanı primer tümör ile birlikte damak, sinüsler, nazofarenks gibi hastalığın yayılma olasılığı olan alanları da kapsmalıdır. Erken evre tümörlerde (evre 1/evre 2) RT gayet başarılı bulunmuş ve tedaviye KT eklenmesinin bir faydası olmadığı ortaya konmuştur.^[11] Geniş çaplı yapılan yedi araştırmada ise primer RT, KT'ye üstün bulunmuştur. Yine bir çalışmada primer KT'ye tam yanıt oranı %17 civarında, RT'ye yanıt ise %74 bulunmuştur.^[12] Yalnızca RT'nin uygulandığı durumlarda bile literatürde beş yıllık sağkalım %30-40 arasında değişmiştir. Ayrıca son zamanlarda antrasiklin direncini kırmak amacıyla standart KT öncesi yoğun doz CHOP tedavisi ile RT kullanılması da önerilmiş, fakat sağkalım üzerine net bir etkisi gösterilememiştir.^[13]

Kemoterapide ise; NHL'de kullanılan alkileyici ajanlar (vinkristin, bleomisin, metotreksat, prednizon vb.) kullanılır. Genellikle hastamızda olduğu gibi antrasiklin içeren CHOP tedavisi uygulanmaktadır. Son zamanlarda CHOP-benzeri rejimler EPOCH gibi (etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin) de önerilmektedir.^[14] Erişkin lokal NEN-NKTL'de primer olarak KT alanlarda beş yıllık sağkalım %10-49 arasında değişmektedir. Antrasiklin türevi içeren rejimlerden beklenen etkinliğin sağlanamaması üzerine, bazıları platin türevi olan ilaçların tedaviye eklenmesini önermektedir. Bundan dolayı son zamanlarda; erken evreli olgularda; VIPD -etoposid, ifosfamid, sisplatin, deksametazon- tedavisini takiben RT ile haftalık sisplatin uygulaması;^[15] ayrıca, interferon-

alfa+kortikosteroid+dar-bant UV-B'yi içeren kombinasyon rejimleri önerilmiştir.^[16]

İleri evre (evre 3/4) NEN-NKTL'li hastalarda da antrasiklin içeren rejimlerle sağkalım pek artırılamamış ve %15'lerde kalmıştır. Özellikle evre 3 sonrasında bu hastalar KT veya RT'ye dirençlidir. Bu evre hastalarda sağkalım 12 ay civarındadır. Yine doksorubisin içeren diğer rejimlerin BACOP (bleomisin, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizon); m-BACOD (metotreksat, bleomisin, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, deksametazon), MACOP-B (metotreksat, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizon, bleomisin) ya da ProMACE-CytaBOM (bleomisin, siklofosfamid, sitarabin, doksorubisin, etoposid, lökovorin, metotreksat, prednizon, vinkristin) gibi daha başarılı olduğu gösteren bir çalışma yoktur.^[1,4,7] İleri evre tümörlerde üç kür CMED (siklofosfamid, metotreksat, etoposid, deksametazon), arada RT, sonrasında üç kür tekrar CMED rejimi ile %65'e varan sağkalımlar bildirilmiştir.^[17] L-asparaginaz içeren yeni rejimlerle başarılı sonuçlar bildirilmekle beraber, daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Örneğin SMILE rejimi (steroid/deksametazon, metotreksat, ifosfamid, L-asparaginaz, etoposid) başarıyla uygulanmaktadır.^[18] L-asparaginazın antitümöral etki mekanizmasının özelliği MDR gen ekspresyonundan etkilenmemesidir. Ayrıca NK hücrelerinde asparagin sentetaz aktivitesi yoktur ve L-asparaginaz in vitro tümöral NK hücrelerinde gereksinim olan asparagini eksiltir ve apoptozu indükler. Yine MDR fenotipinden etkilenmeyen gemsitabin, ifosfamid gibi ilaçların tedaviye eklendiği rejimler geliştirilmektedir.^[4,7,15] Son zamanlarda literatürde

bahsedilen yeni tedavi stratejileri arasında; denilökin diftitox ve bexarotene uygulamaları bildirilmektedir. Denilökin diftitox, difteri toksini ve interlökin (IL)-2 reseptör (CD25)-pozitif tümör hücrelerini hedefleyen IL-2'nin bir parçasından oluşan bir füzyon proteindir. Bexarotene ise retinoid sitotoksik bir ajandır.^[19] Yine B-GIFOX (bortezomib, gemsitabin, ifosfamid, oxalipaltin) olarak adlandırılan yeni bir rejim de yakın zamanda tanımlanmıştır.^[20]

On yıldan sonra dahi nükseden olgular bildirilmiştir. Nükseden ve dirençli olgularda standart tedavi yoktur. Bu tür olgularda; SMILE rejimi;^[18] AspaMetDex rejimi;^[21] Erwinia L-asparaginaz;^[22] IMVP-16/Pd^[23] (etoposid, ifosfamid, metotreksat, prednizolon) diye adlandırılan ikinci aşama ya da salvaj KT'si ve L-asparaginaz sonrasında kök hücre nakli önerilmektedir. AspaMetDex rejimine yanıt, standart CHOP tedavisinin ve nükseden dirençli olgularda uygulanan IMVP-16/Pd salvaj rejiminin en az iki katı idi. Yine evre 3/4'deki hastaların konvansiyonel KT'ye tam yanıtı %15 iken, bu çalışmada ise tam yanıt %50 oranındaydı.^[21] BEAM (karmustin, etoposid, melfalan, sitarabin), IMVP-16/Pd rejimleri gibi özellikle ifosfamid ve oxalipaltin de ikinci kademedeki kullanılan ilaçlardandır.^[24]

Lokalize sinonazal NKTL'de uzun süreli lokal kontrol için KT ve RT'nin kombinasyonu (kemoradyoterapi; KRT) sadece RT'ye göre daha tatmin edici sonuçlar gösterilmiştir. Kemoradyoterapi, diğer solid tümörlerde ilk olarak uygulanmış olup sistemik ve yerel tümör kontrolünü daha iyi sağladığı düşünülmüştür. Kemoradyoterapi ardışık olarak verilebildiği gibi, eş zamanlı da uygulanabilir.^[25] Fakat bu tedavi şekli lokalize NEN-NKTL'li olgularda standart tedavi şekli olmayıp bu alanda çok az deneyim vardır. Tayvan'dan yapılan bir çalışmada RT ile KT lokalize NEN-NKTL'li olgularda tedavide ilk seçenek olarak karşılaştırılmıştır. Beş yıllık sağkalımlar anlamlı olarak farklı (RT=%83, KT=%29) bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada KT ile kombine KRT değerlendirilmiş ve kombinasyon tedavisi daha başarılı bulunmuştur.^[26]

Eş zamanlı KRT erken evre (evre 1/evre 2) olgularda bir çalışmada kıyaslanmış olup sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Yirmi üç olgu yalnız RT, geri kalan 41 olgu ise KRT almıştır. Kemoterapi ise 1-6 kür antrasiklin içeren rejimden oluşmuştur.^[27] Diğer bir çalışmada eş zamanlı KRT evre 1'li iki olguda denenmiştir. Bu iki olgu-

da 12 ya da 10 kür CHOP-benzeri (THP-CVP) rejimi takiben sırasıyla 41 ve 50Gy RT hastalarda uygulanarak yararlı bulunmuştur.^[28] Ayrıca ilk olarak Yamaguchi^[25] iki lokalize NEN-NKTL'li kötü prognostik faktörleri olan hastayı eş zamanlı KRT uygulayarak başarı ile tedavi etmiştir. Daha sonra Japon Klinik Onkoloji Grubunun (JCOG0211) Lenfoma Çalışma Grubu yeni tanısı konulmuş lokalize NEN-NKTL'li hastalarda daha etkili bir tedavi stratejisi geliştirmek amacıyla; RTDeVIC tedavi rejiminin çalışmalarını yapmışlardır. Yeni tanısı konulmuş (evre 1/2) hastalarda eş zamanlı RT (50Gy) ve üç kür dezametazon, etoposid, ifosfamid ve karboplatin (DeVIC) verilmiştir. Bu çalışmada tedaviye genel yanıt oranı %81 olarak tespit edilmiştir. Bu tedavi şekli çoklu ilaç direnciyle ilişkisiz ajanları ve etoposidi içerdiğinden lokal NEN-NKTL'de güvenilir ve etkin bulunarak ileri araştırmalar önerilmiştir.^[29] Sonuçta; kombine KRT tedavileri \geq %60 tam yanıtı yol açmakla beraber, uzun vadedeki sağkalımı değiştirememiş ve sağkalım ~%30'da kalmıştır.

Kök hücre nakli, otolog (periferik kan ve hematopoietik) ve allojeneik olabilmektedir. Son zamanlarda bu konudaki deneyim artmaktadır. Potansiyel olarak otolog kök hücre nakli çoğu hastada evre 1/2'de birinci/ikinci tam remisyondan sonra düşünülebilir. Bir çalışmada en geniş seri otolog-hematopoietik kök hücre nakil (AHSCT) sonuçları bildirilmiş ve %70'in üzerinde hasta ilk tam remisyondan sonra nakledilmiş ve 24 aylık takip boyunca remisyonda kalmıştır. Buna rağmen evre 1/2 hastalıkta KT veya RT uygulamalarına göre kıyaslandığında, sağkalım oranlarında anlamlı fark gözlenmemiştir.^[30] Çok uluslu, çok merkezli ve eş kontrollü yapılan diğer bir çalışmada; tam remisyonda ve uluslararası prognostik indeksi yüksek olan hastalarda sağkalım süresinin uzadığı ve ölüm oranının azaldığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortaya konmuş ve AHSCT'nin düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir.^[31] Yine çok merkezli bir çalışmada AHSCT yaygın ya da erken dirençli hastalığın kötü sağkalımını önlemede başarılı görülmüştür.^[32]

Allojenik-hematopoietik kök hücre transplantasyonu (allo-HSCT) konusunda deneyim çok az olmakla beraber bir çalışmada 12 ileri evre, dirençli ve nüksetmiş olguda denenmiştir. Komple ya da kısmi remisyona giren sekiz hastanın yedisinin sağkalım süresi uzamış ve allo-HSCT ümit verici bir konsolidasyon tedavisi olarak

değerlendirilmiştir.^[33] Yine diğer bir çalışmada L-asparaginaz içeren KT'yi takiben allo-HSCT, ileri evre, dirençli ve nüks etmiş NEN-NKTL olgularında uygulanmış ve beş hastada sağkalım sonucunu değiştirebileceği varsayılmıştır.^[34] Ayrıca allo-HSCT potansiyel graft-versus-lenfoma etki düşünüldüğünde ilgi çeken bir alternatif olarak görünmektedir. Özellikle tümör hücreleri EBV antijenini eksprese ediyorsa daha etkin olabilir.

Umbilikal kord kanı nakli (UCBT)'de ileri evre ve dirençli olgularda uygulanabilmekle beraber bu konuda deneyim yine çok azdır. Elli iki yaşında bir kadın hastaya, ileri evre hastalık nedeniyle, akraba olmayan birinden başarıyla UCBT yapılmış ve hasta nakil sonrası 18 ay tam remisyonda kalmıştır.^[35] Aynı şekilde 36 yaşında diğer bir bayan, erken dönemde nüks nedeniyle, akraba olmayan birinden başarıyla UCBT yapılmış ve nakil sonrası 33 ay remisyonda kalmıştır.^[36] Ayrıca HLA uygunluğu olmayan hastalarda da kord kanının verici olarak kullanılabilirdiği akıld tutulmalıdır.

Dissemine hastalığın (NEN-NKTL, agresif hastalık, evre 3/4) tedavisinde KT primer tedavidir. Bunlarda özellikle L-asparaginaz içeren rejimler (SMILE vb.) önerilmektedir. SMILE rejimi ile %67 oranında genel yant ve %50 civarında tam remisyon elde edilmiştir.^[18,37] Allo-HSCT de uygun olgularda düşünülebilir.^[33,34]

Sonuç olarak, yapılan literatür değerlendirmesinde, başka sorunları olmayan evre 1 hastalarında yalnız RT ile kür için düşünülebilir. Ek kötü prognostik faktör bulunan hastalar ya da evre 2 hastalarda ise RT'nin konsolidasyon KT ile takip edilmesi gereklidir. Ekstranodal ilerleme ya da nüks görülen ileri evre 3-4 hastalarda ise yeni geliştirilen sistemik tedavi yöntemleri (RTDeVIC, SMILE, AspaMetDex, IMVP-16/Pd gibi) veya SCT gereklidir. Bu tür lenfomalarda genelde uzun süreli sağkalım, diğer agresif lenfomalara göre halen daha düşüktür ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Au WY, Ma SY, Chim CS, Choy C, Loong F, Lie AK, et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years. *Ann Oncol* 2005;16:206-14.
2. Gill H, Liang RH, Tse E. Extranodal natural-killer/t-cell lymphoma, nasal type. *Adv Hematol* 2010;2010:627401.
3. Metgud RS, Doshi JJ, Gaurkhede S, Dongre R, Karle R. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (angiocentric T-cell lymphoma): A review about the terminology. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011;15:96-100.
4. Jaccard A, Hermine O. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: advances in the management. *Curr Opin Oncol* 2011;23:429-35.
5. Yen TT, Wang RC, Jiang RS, Chen SC, Wu SH, Liang KL. The diagnosis of sinonasal lymphoma: a challenge for rhinologists. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:1463-9.
6. Takahashi E, Ohshima K, Kimura H, Hara K, Suzuki R, Kawa K, et al. Clinicopathological analysis of the age-related differences in patients with Epstein-Barr virus (EBV)-associated extranasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma with reference to the relationship with aggressive NK cell leukaemia and chronic active EBV infection-associated lymphoproliferative disorders. *Histopathology* 2011;59:660-71. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03976.x.
7. Ishida F, Kwong YL. Diagnosis and management of natural killer-cell malignancies. *Expert Rev Hematol* 2010;3:593-602.
8. Gualco G, Domeny-Duarte P, Chioato L, Barber G, Natkunam Y, Bacchi CE. Clinicopathologic and molecular features of 122 Brazilian cases of nodal and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with EBV subtyping analysis. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1195-203.
9. Drénou B, Amiot L, Lamy T, Le Prisé PY, Fauchet R. Multidrug resistance in aggressive lymphoproliferative disorders of T and natural-killer origin. *Leuk Lymphoma* 1998;30:381-7.
10. Kim WS, Song SY, Ahn YC, Ko YH, Baek CH, Kim DY, et al. CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma? *Ann Oncol* 2001;12:349-52.
11. Li YX, Yao B, Jin J, Wang WH, Liu YP, Song YW, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:181-9.
12. Wang ZY, Li YX, Wang WH, Jin J, Wang H, Song YW, et al. Primary radiotherapy showed favorable outcome in treating extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in children and adolescents. *Blood* 2009;114:4771-6.
13. Lee SH, Ahn YC, Kim WS, Ko YH, Kim K, Park K. The effect of pre-irradiation dose intense CHOP on anthracycline resistance in localized nasal NK/T-cell lymphoma. *Haematologica* 2006;91:427-8.
14. Huang H, Lin Z, Lin X, Cai Q, Xia Z, Jiang W. Long-term outcomes of patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma treated by etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin regimen: a single-institution experience. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1041-8.

15. Kim SJ, Kim K, Kim BS, Kim CY, Suh C, Huh J, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol* 2009;27:6027-32.
16. Tai WC, Li HP, Lin TY, Lin CY, Wu MT. Response of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, to interferon-alpha, corticosteroid and narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e927-30.
17. Avilés A, Neri N, Fernández R, Calva A, Huerta-Guzmán J, Nambo MJ. Nasal NK/T-cell lymphoma with disseminated disease treated with aggressive combined therapy. *Med Oncol* 2003;20:13-7.
18. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol* 2011;29:4410-6.
19. Kerl K, Prins C, Cerroni L, French LE. Regression of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type with denileukin diftitox (Ontak) and bexarotene (Targretin): report of a case. *Br J Dermatol* 2006;154:988-91.
20. Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, Marcacci G, Della Cioppa P, Pinto A. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 4:iv18-24.
21. Jaccard A, Gachard N, Marin B, Rogez S, Audrain M, Suarez F, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011;117:1834-9.
22. Matsumoto Y, Nomura K, Kanda-Akano Y, Fujita Y, Nakao M, Ueda K, et al. Successful treatment with Erwinia L-asparaginase for recurrent natural killer/T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:879-82.
23. Park BB, Kim WS, Lee J, Park KW, Kang JH, Lee SH, et al. IMVP-16/Pd followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as a salvage therapy for refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1743-8.
24. Kim JE, Lee DH, Yoo C, Kim S, Kim SW, Lee JS, et al. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: a single center comparative analysis of efficacy and toxicity. *Leuk Res* 2011;35:183-7.
25. Yamaguchi M. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma. *Rinsho Ketsueki* 2010;51:500-7. [Abstract]
26. You JY, Chi KH, Yang MH, Chen CC, Ho CH, Chau WK, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann Oncol* 2004;15:618-25.
27. Ma HH, Qian LT, Pan HF, Yang L, Zhang HY, Wang ZH, et al. Treatment outcome of radiotherapy alone versus radiochemotherapy in early stage nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Med Oncol* 2010;27:798-806.
28. Niibe Y, Hayakawa K, Kitano M, Ishiyama H, Nakayama M, Yao K, et al. Successful treatment of concurrent chemoradiotherapy for stage I nasal NK/T cell lymphoma: a report of two cases. *Anticancer Res* 2005;25:4403-6.
29. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2009;27:5594-600.
30. Au WY, Lie AK, Liang R, Kwong YL, Yau CC, Cheung MM, et al. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell lymphoma: a progress report on its value. *Ann Oncol* 2003;14:1673-6.
31. Lee J, Au WY, Park MJ, Suzumiya J, Nakamura S, Kameoka J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1356-64.
32. Hwang WY, Koh LP, Lim ST, Linn YC, Loh YS, Koh MB, et al. Multicenter study of comparative outcomes of hematopoietic stem cell transplant for peripheral T cell lymphoma and natural killer/T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1382-6.
33. Ennishi D, Maeda Y, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Ikeda K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1255-61.
34. Yokoyama H, Yamamoto J, Tohmiya Y, Yamada MF, Ohguchi H, Ohnishi Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing l-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1509-12.
35. Mori Y, Aoki T, Takenaka K, Yamauchi T, Yamamoto A, Kamezaki K, et al. Successful treatment of refractory advanced nasal NK/T cell lymphoma with unrelated cord blood stem cell transplantation incorporating focal irradiation. *Int J Hematol* 2010;91:107-11.
36. Yokoyama H, Yamada MF, Ishizawa K, Yamamoto J, Tomiya Y, Harigae H, et al. Successful treatment of advanced extranodal NK/T cell lymphoma with unrelated cord blood transplantation. *Tohoku J Exp Med* 2007;211:395-9.
37. Kim KT, Kim YB, Kim HJ, Cha YJ, Lee SJ, Park E. Primary spinal natural killer/t-cell lymphoma successfully treated with concurrent chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37:E629-32.