

# Mantle Cell Lenfoma

## MANTLE CELL LYMPHOMA

Dr. Mustafa ÇETİN,<sup>a</sup> Dr. Leylagül KAYNAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hematoloji BD, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAYSERİ

### Özet

Mantle cell lenfoma (MCL) yaklaşık on yıldır ayrı bir non hodgkin lenfoma alt tipi olarak değerlendirilmektedir ve kendisine ait klinikopatolojik özellikleri ile iyi tanımlanmaktadır. MCL, tipik olarak erkek cinsiyet hâkimiyeti ile birlikte ileri yaş hastalığıdır. Tanı anında genellikle evre III/IV'dür. Karakteristik özellikleri t(11;14) ve hücrelerin immünohistokimyasal incelemede de siklin D1 ekspresyonu ile CD20(+), CD5(+) ve CD23(-)' liğidir. Kemoterapi ile cevap genellikle elde edilmekle birlikte remisyon süreleri kısadır ve median sağ kalım 3-4 yıldır. Yeni tanı hastada tedavi yaklaşımı hasta uygun ise rituksimab-CHOP tedavisini takiben kök hücre transplantasyonu veya rituksimab-HiperCVAD kombinasyonu sonrası gözlem veya kök hücre transplantasyonudur. Relaps MCL'lı hastalarda son yıllarda tek ajan bortezomib, tek ajan temsirolimus ve talidomid rituksimab kombinasyonlarının anti tümör aktivitesi gösterilmiştir. Bütün bu tedavi yaklaşımlarına rağmen MCL'lı hastalarda tam kür elde edilmesi olağan değildir. Yeni tedavi ajanlarına ve yaklaşımlarına ihtiyaç devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mantle cell lenfoma, siklin D1, rituksimab

**Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(19):73-76**

**M**antle cell lenfoma (MCL) Working Formulation'da düşük dereceli lenfomalar içinde sınıflandırılmıştır.<sup>1</sup> İlk defa 1992'de uluslararası konsensus panelinde ayrı bir non hodgkin lenfoma alt tipi olarak ortaya konulmuş ve 1994'de REAL-WHO sınıflandırma sistemine dâhil edilmiştir.<sup>2,3</sup> MCL kendine ait histolojik görünümü, fenotipik özelliği ve hücre siklus düzenleyici protein "siklin D1" ve "Ig ağır zinciri" (Ig H) kodlayan geni içeren karakteristik kromozomal translokasyonu ile tanımlanmaktadır.

**Epidemiyolojik özellikler:** MCL insidansı yılda 2-3/100.000'dir. Bütün lenfomaların %4-6'sını oluşturur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Mustafa ÇETİN  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji BD, KAYSERİ  
mccetin@erciyes.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(19)

### Abstract

Mantle-cell lymphoma (MCL) has been established as a new disease entity for about ten years. MCL is now recognized as a distinct clinicopathologic subtype of B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Patients with MCL are typically older adults with a male predominance and usually present with stage III/IV disease. The cells are characterized as CD20(+),CD5(+),CD23(-)with a t(11;14) and cyclin D1 overexpression on immunohistochemistry. Response to chemotherapy usually results in a tumor response but unmaintained remissions are short and the median survival is 3 to 4 years. The treatment approach to newly diagnosed patients with MCL are usually treated with either rituximab-CHOP followed by stem cell transplantation or rituximab-HyperCVAD followed by observation or stem cell transplantation, if patients are eligible. Recent studies in patients with relapsed MCL have shown substantial antitumor activity of single-agent bortezomib, single-agent temsirolimus, and the combination of thalidomide and rituximab. Unfortunately none of these approaches can definitively cure patients with MCL new agents and therapeutic strategies are needed.

**Key Words:** Mantle-cell lymphoma, cyclin D1, rituximab

Tanı anında ortanca yaş 60-65 yaştır. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür.

**Klinik özellikler:** MCL vakalarının büyük kısmı tanı anında Ann Arbor evreleme sistemine göre evre III veya IV olup, kemik iliği, karaciğer, gastro intestinal sistem ve waldeyer halkasını içeren tutulum vakaların büyük çoğunluğunda görülür (Tablo 1). Kemik iliği tutulumu tanı anında sık olmakla birlikte lösemik hastalık oldukça nadirdir. İntestinal sistemde multiple poliplerle seyreden lenfomatozis polipozis spesifik olmasa da MCL'nın tipik bir ektranodal tutulumudur. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu nadir olarak görülür. B semptomları vakaların yarısından daha az (%40) bir kısmında mevcuttur.<sup>4,5</sup>

**Histoloji:** MCL, primer folliküllerde ve sekonder folliküllerdeki mantle bölgelerinde toplanmış pregerminal merkezlerinden kaynaklanır. MCL diffüz, noduler, mantle zon veya her üçünün kombinasyonu şeklinde büyüme paterni gösterebilir. Mantle zon paterninin en iyi prognoza

**Tablo 1.** MCL'nin tanı anındaki özellikleri.

	Hasta n	Cins. (E/K)	İleri Evre	Kİ (+)*
Berger 1994 <sup>26</sup>	52	-	%89 (III+IV)	%82
Norton 1995 <sup>27</sup>	66	3.7/1	%82	%80
Hiddemann 1996 <sup>28</sup>	573	2.5/1	%75	%69
Velders 1996 <sup>29</sup>	41	1.6/1	%78	%80
Argatoff 1997 <sup>30</sup>	80	2.3/1	%88 (III+IV)	%63
Majilis 1997 <sup>31</sup>	46	1.7/1	%82 (III+IV)	%69
Bosch 1998 <sup>32</sup>	59	3/1	%95 (III+IV)	%81

\*KI (+): Kemik iliği tutulumunun olması

sahip olduğu öne sürülmektedir. MCL hücreleri oldukça farklı fenotipik özelliklere sahiptir. Başlıca iki farklı sitolojik çeşiti vardır; klasik (tipik) ve blastoid tip. Klasik MCL hücre tipi düzensiz veya çentikli nükleoluslu yoğun kromatinli küçük orta büyüklükteki lenfositlerdir. Vakaların yaklaşık olarak %10'unu oluşturan blastoid varyant ise dağınık kromatinli, yuvarlak veya düzensiz nükleoluslu hücrelerden oluşur. Klasik tipten daha yüksek proliferatif aktivite ve daha kötü klinik gidiş gösterir. Bu iki ayrı morfolojik görünüm tipi geniş bir yelpazenin iki ayrı ucunu oluşturur.<sup>4</sup>

**İmmunfenotip:** Neoplastik hücreler tipik olarak B hücre antijenlerini eksprese ederler (CD19, CD20 ve yüzey immünglobulinleri Ig M ve Ig D ve sıklıkla lambda hafif zincir). Neredeyse tüm vakalarda T hücre için spesifik olan CD5 antijeni pozitifdir. CD43 de eksprese ederler fakat CD23 ve sıklıkla folliküler merkez belirleyicisi CD10 ve bcl-6 genellikle negatiftir. Bcl-2 daima pozitifdir ve vakaların hemen hemen tamamı siklin D1 proteinini eksprese ederler.

**Sitogenetik özellikler:** MCL'nin en ayırıcı özelliği hem tanıda hem de patofizyolojide önemli olan çok sayıda genetik anormalliktir. Bunlar içinde en patogonomik olanı t(11;14) (q13;q32)'dir. Diğer iyi tanımlanmış mutasyonlar; ATM gen kaybı, 9p21 ve 17p13 delesyonu ve 8q22-24 amplifikasyonudur. Translokasyon (11;14) siklin D1 proteinin aşırı ekspresyonuna yol açar. Siklin D1 bu hücrelerin hücre siklus kontrolünün bozulması ile lenfoid hücrelerin malign dönüşümünü kolaylaştırılabilir. Ancak bu direk olarak lenfomayı oluşturmak için yeterli değildir.<sup>6</sup>

**Prognoz:** Negatif prognostik önemi olduğu gösterilen klinik ve laboratuvar parametreleri; yaş, kötü performans, splenomegali, nodal hastalık, anemi, mantle zon olmayan histoloji, blastoid morfoloji, yüksek mitotik indeks, topoizomeraz II $\alpha$ , siklin D1 ve c-myc'in aşırı ekspresyonudur. Yakın zamanlarda da hastaların prognozunu değerlendirmede FLİPİ'nin İPİ'den daha değerli olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup>

## Tedavi

MCL yüksek ve düşük dereceli lenfomaların bütün kötü özelliklerini birlikte taşır: Hastalık indolen değildir ve kür elde edilmesi olağan değildir. Tedavi seçenekleri değişkendir ve genellikle daha agresif yaklaşımlar progressyonsuz hayatta kalım süresini uzatabilir (Şekil 1).

Kullanılan indüksiyon rejimleri genel olarak 3 kategride sınıflandırılabilir:

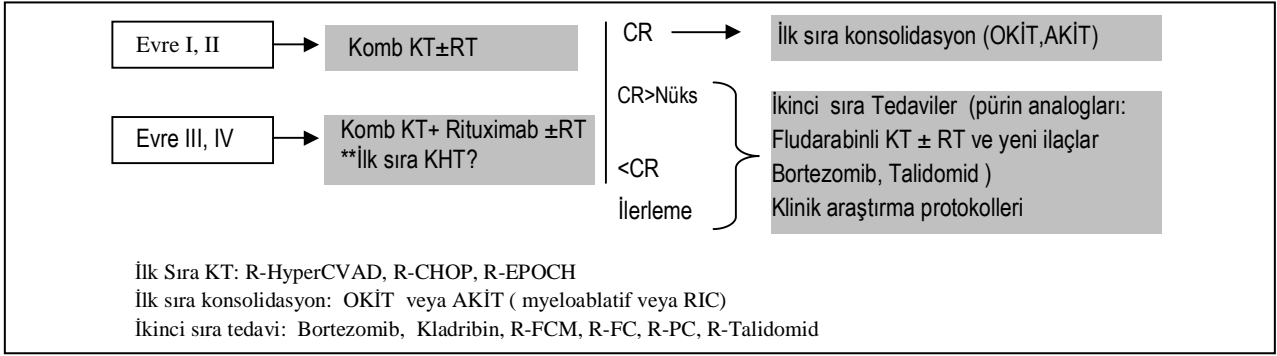
(1) R-CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) gibi standart olarak antrasiklin içeren rejimler; (2) R-HyperCVAD gibi antimetabolit içeren yoğun kombinasyon rejimleri (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon, sitarabine ve metotrexat); ve (3) R-FCM (fludarabin, siklofosfamid, mitoksantron) gibi purin analoglu rejimler.<sup>8</sup>

Rituximabın kullanılmasından önce en yaygın olarak kullanılan 1. sıra rejim siklofosfamid, adriamisin, vinkristin ve prednisonur (CHOP). CHOP ve benzeri rejimler ile tam cevap oranları %13-58, medyan olaysız sağ kalım 7-44 ay, medyan toplam sağ kalım (OS) 28-57 ay olarak bildirilmiştir.<sup>9</sup>

Anti CD20 antikoru rituximab (R) hem daha önce tedavi almamış hem de relaps hastalarda kullanılmıştır. Etkinliği gösterilmekle birlikte tek ajan olarak yeterli bulunmamıştır ve kombinasyon tedavilerine ilave olarak kullanılmaktadır. R-CHOP'un faydası ileri evre MCL'lı hastalarda Lenz ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ortaya konulmuştur. Cevap oranları R-CHOP grubunda (n:62) toplam yanıt %94, tam yanıt oranı %34, CHOP grubunda (n:60) toplam %75, tam yanıt oranı %7 olarak tespit edilmiştir. R-CHOP ile tedavi edilen hastalar daha uzun progressyon süresine sahip iken sağ kalım avantajı göstermemiş ve 2 yıl içinde hastaların büyük çoğunluğu relaps etmiştir.<sup>10</sup> Böylece R-CHOP'un küratif bir tedavi olmadığı kabul edilebilir.

Romaguera ve ark. 3 kür R-hiperCVAD ile dönüşümlü 3 kür rituximab/methotrexate/cytarabine tedavisinin transplant ve idame tedavisi olmaksızın %87 tam cevap ve 3 yıllık yaşam süresini %81 (n:97) olduğunu göstermiştir.<sup>11</sup>

Pürin nükleozit analoglarının MCL'de tek ajan olarak aktivitesi gösterilmekle birlikte fludarabin-siklofosfamid kombinasyonu ile tek ajan fludarabinle bildirilenden daha iyi cevap oranları bildirilmiştir (%33-%41'e karşı %63).<sup>12-14</sup> Relaps MCL hastalarında FCM kombinasyonuna R eklendiğinde toplam yanıt oranı (sırası ile %46'ya %58) ve toplam yaşam süresini daha iyidir. Kladrabinin tek ajan olarak %81 cevap oranı ve mitoksantron ile kombine edildiğinde ise daha yüksek cevap ve remisyon süresi elde edilmiştir.<sup>15,16</sup>



Şekil 1. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN).

Kök hücre transplantasyonu (KHT) desteğinde yüksek doz tedavi MCL'li genç hastalarda kötü prognozu iyileştirmek için en umut vaat edici yaklaşım gibi görünmektedir. MCL'li hastalarda yüksek doz tedavi ile %71-100'e ulaşan tam remisyon oranları bildirilmektedir.<sup>17</sup>

Avrupa MCL Network'u CHOP-benzeri kemoterapi ile en az parsiyel cevap elde edilmiş 122 hastada myeloablatif-radyokemoterapiye karşın interferon idame tedavisini değerlendirmiştir. Ototolog KHT kolunda progresyonsuz sağ kalım önemli derecede daha uzun olduğu (39 aya karşı 17 ay) fakat 3 yıllık toplam sağ kalımda önemli bir fark olmadığı (%83'e karşı %77) gösterilmiştir.<sup>18</sup> Aynı zamanda bu çalışma ilk remisyonda otolog KHT'u ile konsolidasyonun progresyonsuz yaşam süresini uzattığını ortaya koymuştur. Benzer olarak Molina ve ark. OKHT yapılan 69 MCL hastasının retrospektif analizinde; 3 ve 5 yıllık toplam sağ kalım oranlarını %93'e karşı %77 ve hastalıksız sağ kalım süresini %74'e karşı %50 olarak bildirmişlerdir.<sup>19</sup> Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplant kayıtlarının retrospektif analizinde otolog KHT ile tedavi edilen 195 MCL hastasında 2 ve 5 yıllık toplam sağ kalım %76 ve %50, progresyonsuz sağ kalım %55 ve %33 olarak bildirilmiştir.<sup>20</sup> Bununla birlikte otolog KHT'nun uzun dönem etkinliği hala tam belli değildir ve kötü performanslı ve agresif tedavileri tolere edilemeyeceği düşünülen hastalarda daha az agresif tedavileri kullanma yönünde eğilim vardır. Kemik iliği tutulumu olan lenfomalarda otograftın tümör hücreleri ile kontamine olma olasılığı otolog KHT için var olan bir problemdir. Klasik ayıklama (purging) yöntemleri MCL'da başarısız kalmaktadır. Son dönemde rituximab ile yapılan in vivo ayıklama çalışmaları bu konuda yeni bir çığır açmıştır. Gianni ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek doz ardışık tedavi sonrasında rituximab ile in vivo olarak ayıklanmış otolog kök hücre nakli yapılan 28 olgunun tümünde (%100) tam yanıt elde edilmiş, 54 aylık hastalıksız ve toplam yaşam oranları sırası ile %79 ve %89 olarak bulunmuştur. Buna karşılık, tarihi kontrol grubundaki hastalarda tam yanıt oranı %37, 54 aylık hastalıksız ve toplam yaşam oranları ise sırası ile

%18 ve %42 olarak bulunmuştur.<sup>21</sup> Bu çalışma, MCL tedavisindeki en önemli gelişmelerden birisidir.

Allojenik KHT'unun MCL'de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tekniğin avantajları tümör hücrelerini içermeyen graft hücrelerinin elde edilmesi ve graft versus lenfoma etkisidir. Ancak MCL tanısı alan hastaların çoğunun 60 yaş üzerinde olması nedeniyle, allojenik KHT az sayıda hasta için seçenek olmaktadır. Non-Miyeloablatif transplantasyon oldukça başarılı olan ilk sonuçları göz önüne alındığında MCL tedavisinde geleceği olan bir yöntem olarak kabul edilmektedir.<sup>17</sup>

Relaps MCL tedavisinde son yaklaşımlar 3 grup ajan üzerine yoğunlaşmıştır: Protozom inhibitörleri, mTOR inhibitörleri ve talidomid. Bortezomib ile yapılan çalışmalarda nüks etmiş MCL'li hastalarda %41-%50 oranında cevap gözlenmiştir.<sup>22-24</sup> Yalnız veya rituximab ile talidomid tedavisi relaps hastalarda cevabı indükleyebilir, belki palyatif amaçlı kullanılabilir.<sup>25</sup>

## KAYNAKLAR

1. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-35.
2. 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;16:637-40.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
4. Gribben JG, La Casce AS. Clinical Manifestations, staging and Treatment of Non Hodgkin Lyhmpoma. In: Hoffmann R, Benz EJ, Shattill SJ, eds. *Hematology Basic principles and practice* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia Elsevier CL; 2005. p.1409-10.
5. Foon KA, Ghobrial I, Geskin LG, Jakobs SA. The Non-Hodgkin Lymphomas. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps T, eds. *Williams Hematology*. 7<sup>th</sup> ed. New York; The Mc Graw Hill: 2006. p.1428-9.
6. Bertoni F, Zucca E, Cotter FE. Molecular basis of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2004;124:130-40.

7. Nagy B, Lundan T, Larramendy ML, et al. Abnormal expression of apoptosis-related genes in haematological malignancies: over-expression of MYC is poor prognostic sign in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2003;120:434-41.
8. Witzig TE. Current Treatment Approaches for Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6409-14.
9. Barista I, Romaguera JE, Cabanillas F. Mantle cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2001;2:141-8.
10. 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 randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-92.
11. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. Rituximab plus hyperCVAD (R-HCVAD) alternating with rituximab plus high-dose methotrexate- cytarabine (R-M/A) in untreated mantle cell lymphoma (MCL): Prolonged follow-up confirms high rates of failure-free survival (FFS) and overall survival (OS). *Blood* 104, 2004 (abstr 128).
12. Decaudin D, Bosq J, Tertian G, et al. Phase II trial of fludarabine monophosphate in patients with mantle-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 1998;16:579-83.
13. Foran JM, Rohatiner AZ, Coiffier B, et al. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenström's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;7:546-53.
14. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:1015-22.
15. Inwards D, Brown D, Fonseca R, et al. NCCTG phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as initial therapy for mantle cell lymphoma: A well-tolerated treatment with promising activity. *Blood* 1999(suppl 1); 94:660a.
16. 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;38:1739-46.
17. Khouri IF, Lee M-S, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:4407-14.
18. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progressionfree survival in mantle cell lymphoma - results of a prospective randomized trial of the European MCL network. *Blood* 2005;105:2677-84.
19. Molina A, Popplewell L, Kashyap A, Nademanee A. Hematopoietic stem cell transplantation in the new millennium: report from City of Hope National Medical Center. *Clin Transplant* 2000;3:17-42.
20. Vandenbergh E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR, et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European blood and bone marrow transplant and autologous blood and marrow transplant registries. *Br J Haematol* 2003; 20:793-800.
21. Gianni AM, Magni M, Martelli M, et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003;102:749-55.
22. Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory b-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:667-75.
23. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:676-684.
24. Damaj G, Lefrere F, Delarue R, et al. Thalidomide therapy induces response in relapsed mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2003;17:1914-5.
25. Kaufmann H, Raderer M, Wohrer S, et al. Anti-tumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104:2269-71.
26. Berger F, Felman P, Sonet A, Salles G, Bastion Y, Bryon PA, Coiffier B. Nonfollicular small B-cell lymphomas: a heterogeneous group of patients with distinct clinical features and outcome. *Blood* 1994;83:2829-35.
27. Norton AJ, Matthews J, Pappa V, Shamash J, Love S, Rohatiner AZ, Lister TA. Mantle cell lymphoma: natural history defined in a serially biopsied population over a 20-year period. *Ann Oncol* 1995;6:249-56.
28. Hiddemann W, Brittinger G, Tiemann M, et al. Presentation features and clinical course of mantle cell lymphoma-Results of a European survey. *Ann Oncol* 1996;7:22.
29. Velders GA, Kuin-Nelemans JC, De Boer CJ et al. Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *J Clin Oncol* 1996;14:1269-74.
30. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997;89:2067-78.
31. Majilis A, Pugh WC, Rodriguez MA, et al. Mantle cell lymphoma: correlation of clinical outcome and biologic features with three histologic variants. *J Clin Oncol* 1997;15:1664-71.
32. Bosch F, Lopez-Guillermo A, Campo E, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 1998;82:567-75.