

15.

BÖLÜM

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

Oğuzhan OKCU¹

GİRİŞ

Mantle hücreli lenfoma (MHL) lenf nodu mantle zonunun iç kısmındaki çoğunluğu pre-germinal merkez kökenli küçük-orta boyutlu sentrosit benzeri B-hücreli lenfoid hücrelerden oluşan bir non Hodgkin grubu lenfomadır. Matür B-hücreli lenfoid neoplaziler altında sınıflandırılmakta ve Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %3-10'unu oluşturmaktadır (1-2).

Kromozom 11'de, siklin D1 (CCND1)'in abe-ran aşırı ekspresyonuna neden olan (11;14) (q13; q32) translokasyonu tanısız olup olguların %95'inde izlenmektedir (3).

Başta gastrointestinal sistem olmak üzere ek-stranodal tutulum bulguları sıklıkla izlenmekte ve klinik olarak çoğunlukla agresif seyretmektedir. Nadir olarak izlenen indolen seyirli lösemik non nodal ve in situ Mantle hücreli neoplazi tipleri de tanımlanmıştır (4,5). Olguların çoğu tanı anında ileri evre hastalık bulgularına sahip ve Ann Arbor evre III-IV evresindedir (6).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre blastoid, pleomorfik, küçük hücreli ve marjinal zon benzeri olmak üzere 4 farklı morfolojik varyant ve nodal, lösemik non nodal ve in situ Mantle hücreli lenfoma olarak 3 farklı subtipi vardır (7).

Lenf nodu, doku veya kemik iliği biyopsisi ile çoğu olguda MHL tanısı konulmaktadır. Atipik morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular izlenen az sayıda olguda sitogenetik ve FISH ile t (11,14) varlığı tanıda yardımcı olarak kullanılmaktadır (8).

EPİDEMİYOLOJİ

Mantle hücreli lenfoma genellikle 6 ve 7. de-katta olmak üzere orta-ileri yaşta ve erkeklerde kadınlara göre daha sıklıkla izlenmektedir (9).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalar sıklıkla Ann Arbor evre III ya da IV evresinde, lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile prezante olmaktadır (6). Evreleme amaçlı yapılan kemik iliği biyopsilerinde olguların çoğunda kemik iliği tutulumu ve flow sitometri ile çoğu olguda periferik kanda anormal lenfositler izlenmektedir (10,11).

Yaygın kemik iliği tutulumunda periferik kanda sitopeni görülebilmektedir. Bazı olgularda akut lösemi ve kronik lenfosittik lösemi benzeri lenfositoz saptanmaktadır. Olguların 1/3'ünde B semptomları yarıya yakınında serum β -2-mikroglobulin ve laktat dehidrojenaz (LDH) yüksek-

¹ Uzm. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, oguzhanokcu@hotmail.com

Tablo 1: Düşük Dereceli B Hücreli lenfoma olgularında ayrıacı tanıda immünohistokimyasal belirteçler

	CD5	CD10	CD 20	CD23	CD 11c	BCL-6	SiklinD-1	SOX-11	TRAP	MUM-1
MHL	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-/+
FL	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-
KLL	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-/+
MZL	-	-	+	-/+	-	-	-	-	-	-
HCL	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-
LPL	-	-	+	-	+/-	-	-	-	-	-

MHL: Mantle hücreli lenfoma; FL: Foliküler lenfoma; KLL: Küçük lenfositik lenfoma; MZL: Marjinal zon lenfoma; HCL: Hairy cell lösemi, LPL: Lenfoplazmasitik lenfoma,

foid hücrelerin sitolojik özellikleri ile CD3, CD5, CD10, CD 11c, CD23, BCL-6, Siklin D1, SOX-11, MUM-1 ve TRAP 'dan oluşan immünohistokimyasal panel yardımcıdır (7). Tablo 1'de düşük dereceli B hücreli lenfoma olgularında ayrıacı tanıda kullanılacak immünohistokimyasal boyalar gösterilmiştir.

Blastoid ve pleomorfik varyant MHL olgularında ayrıacı tanısında lenfoblastik lenfoma, Burkitt lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma da dikkate alınmaktadır. Bu olgularda ayrıacı tanıda TdT, Siklin D1, CD5, SOX-11, CD10, BCL-6 immünohistokimyasal belirteçler ve t (11;14) (q13; q32) translokasyonu yardımcıdır (7).

PROGNOSTİK ÖZELLİKLER

Mantle hücreli lenfoma agresif seyirli B hücreli lenfoma türüdür. Mantle hücreli lenfoma küratif olmayıp ortalama sağ kalım 4-5 yıldır (6). Pür mantle zon patern iyi prognoz, blastoid ve pleomorfik varyantlar ise kötü prognostik faktörlerdir (30).

Mantle hücreli lenfoma olgularında en sık kullanılan prognostik belirteç LDH, periferik kan lenfosit sayısı, yaş, fiziksel performans durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksi değerlerine göre hesaplanan Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) skorlama sistemidir (1).

Prognozu etkileyen diğer faktörler arasında B semptomları, santral sinir sistemi, dalak ve kemik iliği tutulumu, periferik kan monosit sayısı, hemoglobin ve albümin değerleri, TP53, NSD2, ATM mutasyonu ve MYC translokasyonu yer almaktadır (31-33).

Yüksek mitotik indeks (>10/10 BBA) ve %30 üzeri Ki-67 proliferasyon indeksi izlenen olgularda agresif bir seyir beklenmektedir.

B semptomları olmayan, LDH seviyesi normal sınırlarda olan, non nodal lösemik varyant ve düşük Ki-67 proliferasyonu izlenen olguların tedavisiz takip edilebileceği bildirilmiştir (34).

KAYNAKLAR

- Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019 Jun;94(6):710-725.
- Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016 Nov 12;66(6):443-459.
- Body S, Esteve-Arenys A, Miloudi H, et al. Cytoplasmic cyclin D1 controls the migration and invasiveness of mantle lymphoma cells. *Sci Rep*. 2017 Oct 24;7(1):13946.
- Matsuoka R, Sakamoto N, Sakata-Yanagimoto M, et al. An overlapping case of in situ mantle cell neoplasia and leukemic non-nodal mantle cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2020 Dec 15;60(4):169-173.
- Royo C, Navarro A, Clot G, et al. Non-nodal type of mantle cell lymphoma is a specific biological and clinical subgroup of the disease. *Leukemia*. 2012 Aug;26(8):1895-8.
- He JS, Chen X, Wei GQ, et al. Simplified MIPI-B prognostic stratification method can predict the outcome well-retrospective analysis of clinical characteristics and management of newly-diagnosed mantle cell lymphoma patients from China. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(1):e13741.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, World Health Organization. 2017:285-290
- Navarro A, Clot G, Royo C, 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 Oct 15;72(20):5307-16.
9. Sun J, Yang Q, Lu Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Clin Pathol.* 2012 Sep;138(3):429-34.
 10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2375-90.
 11. Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, et al. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer.* 2007 Jun 15;109(12):2473-80.
 12. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007 Oct;7(10):750-62.
 13. Dreyling M, Klapper W, Rule S. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: still a diagnostic and therapeutic challenge! *Blood.* 2018 Dec 27;132(26):2722-2729.
 14. Oña-Ortiz FM, Sánchez-Del Monte J, Ramírez-Solís ME, et al. Mantle cell lymphoma with involvement of the digestive tract. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019 Oct-Dec;84(4):434-441. English, Spanish.
 15. He JS, Chen X, Wei GQ, et al. Simplified MIPI-B prognostic stratification method can predict the outcome well-retrospective analysis of clinical characteristics and management of newly-diagnosed mantle cell lymphoma patients from China. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jan;98(1):e13741.
 16. Diamond B, Kumar A. Mantle Cell Lymphoma: Current and Emerging Treatment Strategies and Unanswered Questions. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Aug;33(4):613-626.
 17. Harry L, Ioachim M.D, L. Jeffrey Medeiros M.D. *Ioachim's Lymph Node Pathology 4th Ed.* Lippincott Williams & Wilkins (LWW). 2008. ISBN: 978-0-78-177596-0
 18. Vogt N, Klapper W. Variability in morphology and cell proliferation in sequential biopsies of mantle cell lymphoma at diagnosis and relapse: clinical correlation and insights into disease progression. *Histopathology.* 2013 Jan;62(2):334-42.
 19. Shrestha R, Bhatt VR, Guru Murthy GS, et al. Clinicopathologic features and management of blastoid variant of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(10):2759-67.
 20. Chuang WY, Chang H, Chang GJ, et al. Pleomorphic mantle cell lymphoma morphologically mimicking diffuse large B cell lymphoma: common cyclin D1 negativity and a simple immunohistochemical algorithm to avoid the diagnostic pitfall. *Histopathology.* 2017 May;70(6):986-999.
 21. Kimura Y, Sato K, Imamura Y, et al. Small cell variant of mantle cell lymphoma is an indolent lymphoma characterized by bone marrow involvement, splenomegaly, and a low Ki-67 index. *Cancer Sci.* 2011 Sep;102(9):1734-41.
 22. Huang FB, Xiang XP, Hong B, et al. 2019 May 8;48(5):406-408.
 23. Koletsa T, Markou K, Ouzounidou S, et al. In situ mantle cell lymphoma in the nasopharynx. *Head Neck.* 2013 Nov;35(11):E333-7.
 24. Hsu P, Yang T, Sheikh-Fayyaz S, et al. Mantle cell lymphoma with in situ or mantle zone growth pattern: a study of five cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Feb 15;7(3):1042-50.
 25. Sovani V, Harvey C, Haynes AP, et al. Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: review of histopathological features in 511 specimens and correlation with diagnostic biopsy, aspirate and peripheral blood findings. *J Clin Pathol.* 2014 May;67(5):389-95.
 26. Jain AG, Chang CC, Ahmad S, et al. Leukemic Non-nodal Mantle Cell Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2019 Nov 27;20(12):85.
 27. Xu J, Wang L, Li J, et al. SOX11-negative Mantle Cell Lymphoma: Clinicopathologic and Prognostic Features of 75 Patients. *Am J Surg Pathol.* 2019 May;43(5):710-716.
 28. Espinet B, Ferrer A, Bellosillo B, et al. Distinction between asymptomatic monoclonal B-cell lymphocytosis with cyclin D1 overexpression and mantle cell lymphoma: from molecular profiling to flow cytometry. *Clin Cancer Res.* 2014 Feb 15;20(4):1007-19.
 29. Wang HY, Zu Y. Diagnostic Algorithm of Common Mature B-Cell Lymphomas by Immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med.* 2017 Sep;141(9):1236-1246.
 30. Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, et al; European Mantle Cell Lymphoma Network. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood.* 2015 Jul 30;126(5):604-11.
 31. Zhang XY, Xu J, Zhu HY, et al. Negative prognostic impact of low absolute CD4⁺ T cell counts in peripheral blood in mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2016 Oct;107(10):1471-1476.
 32. 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. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 20;34(12):1386-94.
 33. Hu Z, Medeiros LJ, Chen Z, et al. Mantle Cell Lymphoma With MYC Rearrangement: A Report of 17 Patients. *Am J Surg Pathol.* 2017 Feb;41(2):216-224.
 34. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1209-13.