

Marjinal Zon Lenfomalı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Clinical and Laboratory Features of Patients with Marginal Zone Lymphoma: A Single Center Experience

Fatih Yaman, Nur Oğuz Davutoğlu, Filiz Yavaşoğlu, Neslihan Andıç, Hava Üsküdar Teke, Eren Gündüz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet

Marjinal zon lenfoma (MZL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'nin yavaş seyirli bir alt tipidir. Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal MZL'si (MALT lenfoma), nodal MZL, splenik MZL, primer kutanöz MZL olmak üzere dört alt tipi vardır. Heterojenitesi ve nadirliği sebebiyle MZL'da tedavi yönetimi net olarak tanımlanamamıştır. Bu çalışmada MZL tanılı 36 hastanın klinik özellikleri ve sağkalım verileri incelenmiştir. Hastaların toplam takip süresi ortalama 64.5 aydır. Takip süreleri 6-240 ay arasındaydı. Hastaların 32'si (%88.8) hayattaydı. Ortanca OS 54 aydır. Ölen 4 hasta (%11.1), relaps olan 22 (%61) hasta vardı. Ortanca PFS 45 aydır. On altı (%44.5) hasta CHOP veya R-CHOP, 13 (%36.1) hasta haftalık rituksimab, 3 (%8.3) hasta rituksimab-bendamustin tedavileri almıştı. Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde 22 (%61.1) hastada tam yanıt, 9'unda (%25) stabil hastalık, 5'inde (%13.9) kısmi yanıt saptandı. İlk sıra tedavi bitiminde yapılan yanıt değerlendirilmesinde progresif hastalık görülmedi. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, evre, MALT-IPI skoru, tedavi yanıtı, laktat dehidrogenaz (LDH), β 2-mikroglobulin, albümin, tanı anında kemik iliği infiltrasyonu, karaciğer tutulumu ve hematopoetik olmayan alan tutulumu gibi değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri incelendi ancak OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri saptanmadı ($p>0.05$). MALT-IPI skoru ($p=0.029$) ve β 2-mikroglobulin yüksekliğinin ($p=0.041$) tek değişkenli sağkalım analizine göre PFS üzerine olumsuz etkileri olan birer risk faktörü oldukları görüldü. Çoklu değişkenli analiz sonuçlarına göre ise sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri saptanmadı ($p>0.05$). MALT-IPI skoru hastalık prognozunu öngörmede kullanılabilir ancak çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre bu skora β 2-mikroglobulin eklenmesi düşünülebilir. MZL alt tiplerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi hasta heterojenitesine bağlı sonuçların yorumlanmasındaki güçlüğü azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Marjinal zon lenfoma, Mon Hodgkin lenfoma, Progresyonsuz sağkalım

Abstract

Marginal zone lymphoma (MZL) is a slowly progressing subtype of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). There are four subtypes: extranodal MZL of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma), nodal MZL, splenic MZL, and primary cutaneous MZL. Due to its heterogeneity and rarity, treatment management in MZL has not been clearly defined. In this study, clinical features and survival data of 36 patients with MZL were examined. The mean total follow-up period of the patients was 64.5 months. Follow-up periods ranged from 6 to 240 months. Thirty-two (88.8%) of the patients were alive. The median OS was 54 months. There were 4 patients (11.1%) who died and 22 (61%) patients who had relapsed. The median PFS was 45 months. Sixteen (44.5%) patients received CHOP or R-CHOP, 13 (36.1%) patients received weekly rituximab, 3 (8.3%) patients received rituximab-bendamustine. When treatment responses were evaluated, complete response was found in 22 (61.1%) patients, stable disease in 9 (25%) and partial response in 5 (13.9%). No progressive disease was observed in the response evaluation performed at the end of the first-line treatment. In our study, the effects of variables such as age, gender, stage, MALT-IPI score, treatment response, lactate dehydrogenase (LDH), β 2-microglobulin, albumin, bone marrow infiltration at the time of diagnosis, liver involvement and non-hematopoietic area involvement on survival were examined. No significant effects were found ($p>0.05$). MALT-IPI score ($p=0.029$) and β 2-microglobulin elevation ($p=0.041$) were found to be risk factors with adverse effects on PFS according to univariate survival analysis. According to the results of multivariate analysis, no statistically significant effects on survival were found ($p>0.05$). MALT-IPI score can be used to predict disease prognosis, but according to the results obtained from our study, adding β 2-microglobulin to this score may be considered. Evaluating MZL subtypes separately will reduce the difficulty in interpreting results due to patient heterogeneity.

Keywords: Marginal zone lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, Progression free survival

Correspondence:

Fatih YAMAN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
e-mail: ymnfth87@gmail.com

Received 17.11.2022 Accepted 03.01.2023 Online published 06.01.2023

1. Giriş

Marjinal zon lenfoma (MZL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'nin yavaş seyirli bir alt tipidir. Tüm NHL'nin %7'sini oluşturmaktadır (1). Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal MZL'sı (MALT lenfoma), nodal MZL, splenik MZL, primer kutanöz MZL olmak üzere dört alt tipi vardır (2). MZL alt tiplerinin teşhisi ve sınıflandırılması, sıklıkla karışık klinik senaryolar nedeniyle pratikte zor olabilir. Hastaların %50-70'ini ektranodal MZL, %20'sini splenik MZL, 10'unu nodal MZL oluşturmaktadır (3,4). Çoğu vakada optimal tedavi, klinik sunumun çeşitliliği ve klinik çalışmalarda MZL'yı foliküler lenfoma ile gruplandırma eğilimi nedeniyle iyi tanımlanmamıştır.

MZL insidansı yaşla birlikte artar. Tükürük bezinde ortaya çıkan ektranodal MZL'lar hariç, erkeklerde daha siktir (1,5). Sjögren sendromu ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklar, tükürük bezi ve tiroide ektranodal MZL riskinin artmasıyla ilişkilidir (6). MALT lenfoma ile ilişkili enfeksiyonlar arasında hepatit C virüsü, Helicobacter pylori (mide), Chlamydomphila psittaci (konjonktiva, oküler adneks), Borrelia burgdorferi (deri) ve Achromobacter xylosoxidans (akciğer) bulunur (7). Genetik açıdan bakıldığında ektranodal MZL'larda, en sık kromozom 14 üzerinde immünooglobulin ağır zincir lokusunu (IGH) içeren translokasyonlar görülür. t(1;14) (p22;q32) ve t(14;18) (q32;q21), sırasıyla BCL10 ve MALT1'in upregülasyonuna, t(11;18) (q21;q21) translokasyonu da MALT1 füzyon proteini oluşmasına yol açar. Bu mutasyonlar B-hücresi reseptörü ve nükleer faktör κ B (NF-KB)'yi aktive ederek normal marjinal zon hücrelerinin homeostazını bozar (4).

Gastrik MALT lenfoma ektranodal MZL'ların %30'unu oluşturur (8). Diğer sık tutulan bölgeler arasında oküler adneks, tükürük bezleri, deri, konjonktiva, akciğerler, tiroid ve meme yer alır. MALT lenfomanın klinik prezentasyonu tutulduğu yerlere göre değişiklik gösterir. Tipik olarak indolent seyirlidir (10). Çoğu MALT lenfoma lokalize olmasına rağmen, yaklaşık %20'si evre IV'tür ve bu durumda ektranodal yayılım tipiktir. MALT lenfomalar, %25'e varan oranda çok

odaklı tek organ tutulumu ve sistemik yayılım gösterebilmesine rağmen, karakteristik olarak uzun süreler boyunca lokalize kalırlar (11). İleri evre hastalığı olan hastalar daha kötü prognoza sahiptir ve lokalize hastalığı olan hastalardan farklı terapötik stratejiler gerektirir. Kemik iliği tutulumu hastaların %10'undan azında mevcuttur (12). MALT Uluslararası Prognostik İndeksi'nde (MALT-IPI), prognoz için faydalı olabilecek üç faktör (ileri evre hastalık, ≥ 70 yaş ve yüksek laktat dehidrojenaz) tanımlanmıştır (13).

Mide MZL'ları olan hastalar epigastrik ağrı vb dispeptik semptomlar, kilo kaybı veya gastrointestinal kanama ile başvurur. Oküler adneks MZL'da, yavaş büyüyen kitleler veya göz kızarıklığı saptanır. Tükürük bezi ve tiroid MZL'da yavaş büyüyen ve ağrısız şişlikler görülür. Kutanoz MZL'lar, gövde veya kollarda lokalize olan kırmızımsı veya morumsu cilt papülleri, plaklar veya nodüller olarak kendini gösterir. Akciğer MZL'ları genellikle asemptomatiktir ve görüntüleme çalışmalarında tesadüfen saptanan akciğer nodülleri izlenir.

Ektranodal MZL, splenik MZL ve nodal MZL tanısı; asemptomatik lenfositoz, splenomegali veya periferik lenfadenopati nedeniyle yapılan tetkikler sonucu konabilir. Sitopeni ve masif splenomegaliyle ilişkili semptomlar bulunabilir ancak sistemik semptomlar nadir olup agresif bir lenfomaya dönüşüm şüphesini uyandırmalıdır. Serum immünooglobulin paraproteini, splenik MZL veya ektranodal MZL'lı hastaların yaklaşık %30'unda saptanır (14).

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2005-2022 yılları arasında MZL tanısı almış hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2005-2022 yılları arasında MZL tanısı almış 39 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri hasta

dosyaları ve hastane bilgi kayıt sisteminden temin edildi. Tedavisi devam eden ve henüz yanıt değerlendirmesi yapılmamış olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastanın ilk tanı tarihinden son başvuru tarihi ya da ölüm tarihine kadar olan süre genel sağkalım (OS), tedaviye başlangıç tarihinden relapsın ortaya çıkma tarihine, progresyon görülmeyen hastalarda son kontrol tarihine, progresyon görülmeden ölen hastalarda ölüm tarihine kadar olan süre progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak belirlendi.

Yanıt değerlendirme birinci seçenek kemoterapi kürleri tamamlandıktan sonra yapıldı. Kemik iliği dahil olmak üzere hiç hastalık kanıtı bulunmaması tam yanıt (TY) olarak kabul edildi. Kısmi yanıt (KY) lenf nodu boyut ve sayılarında %50 den fazla azalma olarak tanımlandı. Stabil hastalık (SH) ilk tanıdaki bir semptomun veya hastalık lokasyonunun aynı şekilde devam etmesi olarak değerlendirildi. Progresif hastalık (PH) yeni semptomların veya hastalık yerlerinin varlığı veya lenf nodu boyutlarında %50'den fazla artış olarak belirlendi.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'undan 04.10.2022-28 numaralı onay alındı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for

Windows 24 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler için numerik veriler medyan (min-max) olarak, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bireysel klinik özellikler ile OS ve PFS arasındaki tek değişkenli ilişki, log-rank testi kullanılarak belirlendi. OS ve PFS için relatif riski hesaplamak için Cox tek değişkenli analizi yapıldı. Çok değişkenli analizler için Cox regresyon analizi kullanıldı. Sağkalım verileri Kaplan-Meier Yöntemi ile hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 20'si (%55.6) erkek, 16'sı (%44.4) kadındı. Ortalama yaş 55.8 (31-81) olarak hesaplandı. Hastaların %66.6'sı (n=24) ektranodal MZL, %19.4'ü (n=7) nodal MZL, %11.1'i (n=4) splenik MZL, %2.9'u (n=1) primer kutanöz MZL tanılıydı. Ann Arbor evrelemesine göre hastaların %27.8'i (n=10) evre I, %19.4'ü (n=7) evre II, %8.3'ü (n=3) evre III, %44.4'ü (n=16) evre IV'tü. Hastaların %22.22'si (n=8) lenf nodundan, %22.22'si (n=8) kemik iliğinden, %19.4'ü (n=7) akciğerden, %11.1'i (n=4) mideden, %8.3'ü (n=3) tükürük bezinden, %16.6'sı (n=6) diğer bölgelerden tanı almıştı. MALT-IPI skoru hastaların %27.8'inde (n=10) 0, %33.3'ünde (n=12) 1, %33.3'ünde (n=12) 2, %5.6'sında (n=2) 3'tü. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellikler	Değer
Yaş (ortalama, aralık)	55,8 (31-81)
Cinsiyet (E/K)	20(%55,6)/16(%44,4)
Evre	
1	10 (%27,8)
2	7 (%19,4)
3	3 (%8,3)
4	16 (%44,4)
Histolojik alt tip	
Ektranodal MZL	24 (%66,6)
Nodal MZL	7 (%19,4)
Splenik MZL	4 (%11,1)
Primer kutanöz MZL	1 (%2,7)
MALT-IPI skoru	
0	10 (%27,8)
1	12 (%33,3)

2	12 (%33,3)
3	2 (%5,6)
Tutulmuş yeri	
Periferik lenfadenopati	20 (%55)
Mediastinal lenfadenopati	15 (%41)
İntraabdominal lenfadenopati	11 (%30)
Dalak	9 (%25)
Kemik iliği	9 (%25)
Karaciğer	6 (%16)
Akciğer	6 (%16)
Mide	4 (%11)
Diğer	7 (%19)
Hemoglobin (g/dL)	12,1 (5,8-16,7)
Trombosit (x10⁹/L)	215 (66-364)
Lökosit (x10⁹/L)	7,94 (0,5-49,3)
Nötrofil (x10⁹/L)	4,35 (1,43-10,3)
Lenfosit (x10⁹/L)	2,76 (0,6-39,8)
LDH (U/L)	277 (150-832)
β2-mikroglobulin (mg/L)	3,4 (0,2-7,9)
Albümin (g/dL)	4,2 (2,2-5,1)

Tanıda 20 hastada (%55) periferik lenfadenopati, 15 (%41) hastada mediastinal lenfadenopati, 11 (%30) hastada intraabdominal lenfadenopati, 9 (%25) hastada dalak, 9 (%25) hastada kemik iliği tutulumu, 6 (%16) hastada karaciğer, 6 (%16) hastada akciğer, 4 (%11) hastada mide, 7 (%19) hastada diğer alanlarda tutulum vardı. Hastaların tanıdaki semptom ve bulgularına bakıldığında %25'inde (n=9) anemi,

%22.2'sinde (n=8) lenfadenopati, %22.2'sinde (n=8) kitle, %16.6'sında (n=6) karın ağrısı, %11.1'inde (n=4) trombositopeni, %8.3'ünde (n=3) splenomegali, %8.3'ünde (n=3) dispne, %2.7'sinde (n=1) cilt lezyonları, %2.7'sinde (n=1) lökositoz saptandığı görüldü. Hastaların %8.3'ü (n=3) tesadüfen tanı almıştı. Hastaların tanı anındaki semptom/bulguları Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo 2. Tanıdaki semptom ve bulgular

Bulgu/semptom	n	%
Anemi	9	25
Lenfadenopati	8	22,2
Kitle	8	22,2
Karın ağrısı	6	16,6
Trombositopeni	4	11,1
Splenomegali	3	8,3
Dispne	3	8,3
Cilt lezyonları	1	2,7
Lökositoz	1	2,7
Tesadüfi bulgular	3	8,3

Hastaların performans durumlarına bakıldığında %91'i (n=33) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, %9'u (n=3) ECOG 1'di. Tanıda genetik tetkikler hastaların %33'ünde (n=12) bakılmıştı. Bakılan hastaların sitogenetik analizlerinde %75'i normal olarak sonuçlandı. İki hastada t(14,18) mutasyonu, 1 hastada monozomi 7 mevcuttu. Helicobacter pylori antijeni bakılan 8 hasta vardı. Mide tutulumlu MZL olan 4 hastanın 3'ünde pozitif saptandı.

İleum tutulumu nedeniyle bakılan bir hastada ve dispeptik şikayetleri olan 2 ektranodal MZL tanılı hastada da pozitiflik görüldü. Dispepsi nedeniyle tetkik edilen bir nodal MZL tanılı hastada ise negatif olarak sonuçlandı. Hastaların 3'ünde (%8.3) Hepatit B virüs pozitif saptandı. Hepatit C virüs ve insan immun yetmezlik virüs (HIV) pozitif saptanan hasta yoktu. Komorbid hastalığı olmayan 16 (%44) hasta vardı. Hastaların 10'unda (%27) hipertansiyon, 8'inde (%22)

diyabetes mellitus, 5'inde (%13) hipotiroidi, 4'ünde (%11) koroner arter hastalığı, 3'ünde (%8) solid malignite tanıları mevcuttu. Bir hastada Sjögren sendromu, bir hastada sistemik lupus eritematozus olmak üzere romatolojik hastalık tanısı olan 2 hasta (%5) vardı.

Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) çekilen 17 (%47) hasta vardı. PET-BT çekilen hastalarda median standardize edilmiş maksimum tutulum değeri (SUV max) 6.2'ydi (0-13). Paraproteinemi ile ilgili tetkikler sadece 20 (%55) hastada bakılmıştı. Bu hastaların 14'ünde (%70) protein elektroforezi normal saptandı. Monoklonal gammopatisi olan 4 (%20), hipogamaglobülinemisi olan 2 (%10) hasta vardı.

Hastaların toplam takip süresi ortalama 64.5 aydı. Takip süreleri 6-240 ay arasındaydı. Hastaların 32'si (%88.8) hayattaydı. Ortanca OS 54 aydı. Ölen 4 hasta (%11.1), relaps olan 22 (%61) hasta vardı. Ortanca PFS 45 aydı. Şekil-1 ve 2'de sağkalım eğrileri gösterilmiştir. On altı (%44.5) hasta siklofosfamid, vincristin, doksorubisin, metilprednizolon (CHOP) veya rituksimab, siklofosfamid, vincristin, doksorubisin, metilprednizolon (R-CHOP), 13 (%36.1) hasta haftalık rituksimab, 3 (%8.3) hasta rituksimab- bendamustin tedavileri almıştı. Hastaların 4'ü (%11.1) tedavisiz izlenmişti. Radyoterapi verilen ve/veya splenektomi yapılan hasta yoktu.

Yanıtlar değerlendirildiğinde 22 (%61.1) hastada TY, 9 (%25) hastada SH, 5 (%13.9) hastada KY saptandı. İlk sıra tedavi bitiminde yapılan yanıt değerlendirilmesinde PH görülen hasta yoktu. İkinci sıra tedavi alan 21 (%58.3) hasta vardı. İkinci basamak tedavi seçenekleri rituksimab- bendamustin 9 (%25), haftalık rituksimab 5 (%13.9), CHOP/R-CHOP 3 (%8.3), deksametazon, sitarabin, sisplatin (DHAP)/ rituksimab, deksametazon, sitarabin, siplatin (R-DHAP) 2 (%5.6), rituksimab- lenalidomid 1 (%2.8), rituksimab-ibrutinib 1 (%2.8)'di. Nüks olan hastalardan 5'ine (%13.8) otolog kök hücre nakli yapılmıştı. Üçüncü sıra tedavi alan 6 hasta (%16.6) vardı ve aldıkları tedaviler R-DHAP 3 (%8.3), ibrutinib 2 (%5.6), rituksimab-bendamustin 1 (%2.8)'di.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, evre, MALT-IPI skoru, tedavi yanıtı, laktat dehidrogenaz (LDH), β 2-mikroglobulin, albümin, tanı anında kemik iliği infiltrasyonu, karaciğer tutulumu ve hematopoetik olmayan alan tutulumu gibi değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri incelendi ancak OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri saptanmadı ($p>0.05$). MALT-IPI skoru ($p=0.029$) ve β 2-mikroglobulin yüksekliğinin ($p=0.041$) tek değişkenli sağkalım analizine göre PFS üzerine olumsuz etkileri olan birer risk faktörü oldukları görüldü. Çoklu değişkenli analiz sonuçlarına göre ise sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri saptanmadı ($p>0.05$). OS ve PFS için prognostik faktörlerle yapılan analiz sonuçları Tablo-3, Tablo-4 ve Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo 3. OS ile ilgili progrostik faktörler

Değişken	RD	%95 GA	P
Yaş	≤ 65	33,6-74,40	,69
Cinsiyet	kadın	34,85-65,14	,96
Evre	1-2	37,18-66,82	,75
MALT-IPI	0-1	40,36-67,63	,36
Yanıt	TY	19,95-84,04	,72
LDH	Normal	25,12-78,87	,42
β 2-mikroglobulin	Normal	22,44-85,55	,55
Albümin	Normal	44,23-59,76	,44
Kemik iliği infiltrasyonu	Yok	36,91-67,08	,80
Karaciğer tutulumu	Yok	37,24-70,75	,75
Non-hematopoetik alan tutulumu	Yok	45,04-66,95	,28

RD: Referans Değer GA: Güven Aralığı, LDH: Laktat dehidrogenaz, MALT-IPI: Mukoza İlişkili Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma- Uluslararası Prognostik İndeksi

Tablo 4. PFS ile ilgili prognostik faktörler

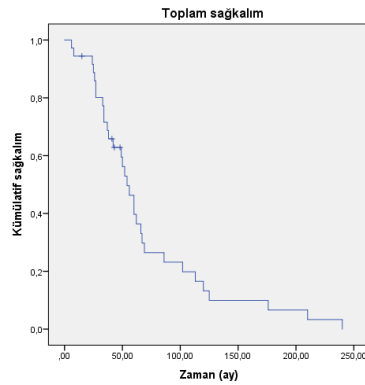
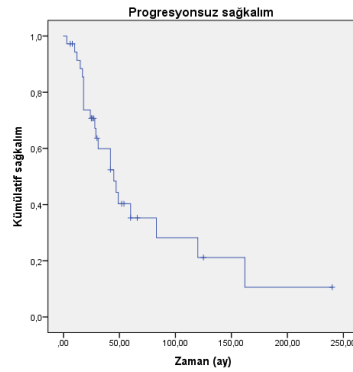
Değişken	RD	%95 GA	P
Yaş	≤65	37,72-56,27	,27
Cinsiyet	Kadın	12,94-107,05	,47
Evre	1-2	22,58-97,41	,50
MALT-IPI	0-1	30,67-89,32	,029*
Yanıt	TY	40,23-57,76	,68
LDH	Normal	35,21-58,78	,36
β2-mikroglobulin	Normal	58,07-165,64	,041*
Albümin	Normal	30,65-67,35	,083
Kemik iliği infiltrasyonu	Yok	38,03-55,96	,90
Karaciğer tutulumu	Yok	30,84-67,61	,27
Non-hematopoetik alan tutulumu	Yok	39,27-110,91	,79

RD: Referans Değer, GA: Güven Aralığı, LDH: Laktat dehidrogenaz, MALT-IPI: Mukoza İlişkili Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma- Uluslararası Prognostik İndeksi

Tablo 5. Çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	RD	RR	%95 GA	P
MALT-IPI	0-1	1,97	0,75-5,17	0,16
β2-mikroglobulin	Normal	1,99	0,79-4,99	0,14

RD: Referans Değer, GA: Güven Aralığı, RR: Relatif Risk, LDH: Laktat dehidrogenaz, MALT-IPI: Mukoza İlişkili Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma- Uluslararası Prognostik İndeksi

**Şekil 1.** Genel sağkalım eğrisi**Şekil 2.** Progresyonsuz sağkalım eğrisi

4. Tartışma

MZL, lenfomalar içinde nispeten nadir bir gruptur ve literatürde MZL ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Farklı alt tipleri olması ve klinik prezentasyonların çeşitliliği nedeniyle prognostik belirteçlerin değerlendirilmesi ve optimal tedavinin belirlenmesi pratikte zorluklara yol açmaktadır.

MZL insidansı yaşla birlikte artar. Literatürdeki vakalarda ortanca yaş 60'dır. Erkeklerde daha sık görülür (15,16). Hastaların %50-70'ini ektranodal MZL, %20'sini splenik MZL, 10'unu nodal MZL oluşturmaktadır (3,7). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 55.8'di ve hastaların %55'i erkekti. Hastaların %11.1'i splenik MZL, %19.4'ü nodal MZL, %66.6'sı ektranodal MZL, %2.7'si primer kutanöz MZL olarak bulundu. Hastaların yaş, cinsiyet ve MZL alt tipleri literatür ile uyumluydu.

Çoğu MALT lenfoma lokalize olup yaklaşık %20'si evre IV'tür (17,18). Dissemine tutulum vakaların %25'inde, kemik iliği infiltrasyonu %20'sinde görülür. (20,21). Çalışmamızda hastaların %25'inde kemik iliği tutulumu mevcuttu. Kemik iliği tutulumu literatürle benzer olmakla birlikte evre IV hasta sayısı literatüre oranla yüksek (%44) olarak bulundu. Yüksek oranın dahil edilen hasta popülasyonunun özellikleri ve/veya merkezlerin kemik iliği biyopsisi yapma alışkanlıklarındaki farklılık nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Yavaş seyirli olması nedeniyle genel olarak MZL'nin rutin evrelemesinde PET-CT taramasının kullanılması tavsiye edilmez (22). Treglia ve arkadaşlarının çalışmasında MALT lenfomalı hastalarda PET-BT'de tutulum oranı %71'di (23). Bizim çalışmamızda hastaların %47'sine PET-BT çekilmişti. PET-BT çekilen hastaların %76.5'unda tutulum görüldü. Tutulum oranının yüksek olması nedeniyle PET-CT'nin MZL'da 1.basamak standart görüntüleme yöntemi olarak önerilebileceği düşünüldü.

Genel olarak, sık relaplara rağmen, MALT lenfomaları çoğunlukla indolent bir seyir sürdürür. Goda ve arkadaşlarının radyoterapi

ile tedavi edilen lokalize MALT lenfomalı hastalarla yaptıkları bir çalışmada 10 yıllık OS %87 ve PFS %76 bulunmuştur (17). Zucca ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık OS %90, PFS %60 bulundu (18). Teckie ve arkadaşlarının çalışmasında ise 10 yıllık OS %79 ve PFS %57 olarak görüldü (19). Knauf ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık OS 76, PFS %67 olarak saptandı (28).

Chacon ve arkadaşlarının splenik MZL'lı hastalarla yaptıkları çalışmada ortalama OS 103 ay bulundu. Ortanca PFS 40 aydı (24). Bizim çalışmamızda hastaların toplam takip süresi ortalama 64.5 aydı. Ortanca OS 54 ay, PFS 45 aydı. Hastaların 1 yıllık OS oranları 1 yılını doldurmamış hastalar nedeniyle hesaplanamadı. Hastaların %88'i hayattaydı. OS süresinin kısa olması hasta sayımızın az olmasına ve ortalama takip süremizin kısa olmasına bağlı düşünüldü.

Oh ve arkadaşlarının çalışmasında hastalara rituksimab, siklofosamid, vincristin, metilprednizolon (R-CVP) tedavisi verilmiş ve %44 TY, %49 KY, %7 SH elde edilmiştir (25). Alderuccio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada rituksimab- bendamustin ile %81 TY, %11 KY, %2 SH, %3 PH elde edilmiştir (27). Knauf ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %80'ine bendamustin bazlı kemoterapi verilmiş ve %32 TY, %48 KY ve %5 SH elde edilmiştir (28). Çalışmamızda hastaların %75'i rituksimab bazlı kemoterapi (haftalık rituksimab, R-CHOP, rituksimab-bendamustin) almıştır ve %61 TY, %25 SH, %13.9 KY elde edilmiştir. Yanıt oranlarındaki farklılıklar, hastaların farklı MZL alt tipi olmasına, hastalık evresine ve kullanılan kemoterapi rejimlerinin çeşitliliğine bağlı olabilir.

Troussard ve arkadaşlarının çalışmasında lökosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ veya lenfosit sayısı $<4 \times 10^9/l$ olan veya başlangıçta kemoterapi ile tedavi edilen hastaların genel sağkalımları diğer hastalardan daha düşüktü ($p < 0.001$) (16). Thiblemont ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ortanca sağkalım 10.5 yıldır ve bir monoklonal protein varlığı, yüksek β_2 -mikroglobulin seviyesi, lökosit sayısı $>$

20x10⁹/L ve lenfositler > 9x10⁹/L olan hastalarda anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Kısmi yanıt verenlerde, tam yanıt verenlere göre hastalığın ilerlemesi önemli ölçüde daha sıklıkla (P<0.005), ancak OS'da anlamlı fark görülmemiştir (29).

MALT lenfomada prognoz; düşük performans durumu, bulky kitle ve yüksek LDH, β₂-mikroglobulin ve serum albümini dahil olmak üzere lenfoma için prognostik faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir (30-31). Zucca ve arkadaşlarının çalışmasında evre IV hastalık, yüksek LDH, ektranodal tutulum, IPI skorunun yüksek olması OS ve PFS ile ilişkili bulunmuştur (p<0.05) (18). Chacon ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi yanıtı (p=0.026 ve p=0.023) ve non-hematopoetik alanlarda tutulum olması (p=0.05 ve 0.049) hem OS, hem de PFS ile ilişkili bulunmuştur (24).

Knauf ve arkadaşlarının çalışmasında yaş (p<0.001), LDH yüksekliği (0.042), kemik iliği infiltrasyonu (p=0.023) PFS ile ilişkili bulunmuştur. OS ile sadece yaş (p<0.001) ilişkili olduğu görülmüştür (28). Montalban ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hemoglobin 10 gr/dl'den düşük olması (p<0.001), trombosit sayısının 100x10⁹/L'den düşük olması (p<0.012), LDH yüksekliği (p<0.001), ekstraspliner lenf nodu olması (p<0.001), albümin 3.5 g/dL'den düşük

olması (p<0.001) sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (32).

Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet, hastalık evresi, LDH yüksekliği, β₂-mikroglobulin yüksekliği, albümin, tedavi yanıtı, MALT-IPI skoru, karaciğer tutulumu, kemik iliği infiltrasyonu, non-hematopoetik alan tutulumu OS ile ilişkili bulunmadı (p>0.05). MALT-IPI skoru ve β₂-mikroglobulin yüksekliği PFS ile ilişkili bulundu (p=0.029 ve p=0.41). Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre ise bu parametreler PFS ile ilişkili saptanmadı (p>0.05). Diğer parametrelerde anlamlı fark görülmedi (p>0.05). Çok değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki bulunmaması hasta sayımızın az olması, farklı MZL alt tipinde hasta grupları olması, bazı hastaların takip sürelerinin kısa olmasına bağlı düşünüldü.

Sonuç olarak; MZL ile ilgili hastaların diğer yavaş seyirli lenfomalardan ayrı olarak değerlendirildiği, daha fazla sayıda hasta içeren ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. MZL alt tiplerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi hasta heterojenitesine bağlı sonuçların yorumlanmasındaki güçlüğü azaltacaktır. MALT-IPI skoru hastalık prognozunu öngörmeye kullanılabilir ancak çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre bu skora β₂-mikroglobulin eklenmesi düşünülebilir. Konuyla ilgili önerilerde bulunabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66:443-59
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, vd. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Revised Fourth Edition*. IARC, 2017.
4. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016;127:2082-2092.
5. Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol* 2014;165:67-77.
6. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1643-7.
7. Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of marginal zone lymphoma. *Ann Lymphoma*. 2021;5:1.
8. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31:17-29

9. Sriskandarajah P, Dearden CE. Epidemiology and environmental aspects of marginal zone lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30:84-91.
10. Reid R, Friedberg JW. Management of marginal zone lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27:840-842-844.
11. Raderer M, Wöhrer S, Streubel B, et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol*. 2006;24:3136-3141.
12. Chae H, Cho H, Sa H-S, et al. The limited role of comprehensive staging work-up in ocular adnexal extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type (MALToma) with excellent prognosis. *Br J Haematol*. 2021;193:848-851.
13. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017;130:1409-1417.
14. Luminari S, Merli M, Rattotti S, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. *Blood* 2019;134:798-801.
15. Mulligan SP, Matutes E, Dearden C, Catovsky D. Splenic lymphoma with villous lymphocytes. Natural history and response to therapy in 50 cases. *British Journal of Haematology*. 1991;78:206-9.
16. Troussard X, Valensi F, Duchayne E, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire (GFHC). *Br J Haematol*. 1996;93:731-6.
17. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer*, 2010; 116:3815-24.
18. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*, 2003;101:2489-95.
19. Teckie S, Lovie S, Navarett S, Yahalom J. Clinical outcomes and patterns of relapse in 320 patients with early and advanced-stage marginal zone lymphoma: the role of radiotherapy. *Hematol Oncol*, 2013;31:130.
20. Raderer M, Wöhrer S, Streubel B, et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol*, 2006;24:3136-41.
21. Zucca E, Stathis A, Bertoni F. The management of nongastric MALT lymphomas. *Oncology (Williston Park)*, 2014;28:86-93.
22. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 2013;24:857-77.
23. Treglia G, Zucca E, Sadeghi R et al. Detection rate of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with marginal zone lymphoma of MALT type: a meta-analysis. *Hematol Oncol*, 2015;33:113-24.
24. Chacon J, Mollejo M, Munoz E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood*. 2002;100:1648-54.
25. Oh SY, Kim WS, Kim JS, et al. Phase II study of R-CVP followed by rituximab maintenance therapy for patients with advanced marginal zone lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39:58.
26. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2014;1:104-11.
27. Alderuccio JP, Beaven AW, Shouse G, et al. Frontline bendamustine and rituximab in extranodal marginal zone lymphoma: an international analysis. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):2-3.
28. Knauf W, Abenhardt W, Koenigsmann M, et al. Rare lymphomas in routine practice - treatment and outcome in marginal zone lymphoma in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematol Oncol*. 2021;39: 313-325.
29. Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma*. 2002;3:41-47.
30. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15:1624-30.
31. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology*. 1992;102:1628-38.
32. Montalban C, Abraira V, Arcaini L et al. Risk stratification for splenic marginal zone lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. *Br J Haematol*. 2012; 159: 164-171

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no:28, Tarih: 04.10.2022).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: FY, NOD, FY, NA, HUT, EG. Konsept: FY, EG. Tasarım: FY, EG. Veri Toplama veya İşleme: FY, EG. Analiz veya Yorum:FY, EG. Literatür Taraması: FY. Yazma: FY, EG.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.