

Mantle Hücreli Lenfoma



LÖSEMİ

LENFOMA

MYELOMA

Hematoloji Uzmanlık Derneđi, the Leukemia & Lymphoma Society(LLS)'e 18.02.2011 tarihinde çevirisi yapılan bu kitapçığın yeniden basım izni verdiği için minnetle teŐekkür eder.

Konular

- Mantle hücreli lenfoma (MCL) ok sayıda B-hücreli lenfoma subtiplerinden biridir.
- MCL genellikle lenf nodu büyümesiyle başlar; kemik iliği, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi diğer dokulara yayılabilir. Bazen lenf nodu dışında örneğin gastrointestinal kanalda bir lenfositte başlar.
- MCL hemen tüm vakalarda aşırı siklin D1 (hücre büyümesini stimule eden protein) ekspresyonuyla ayrılır. Kromozom 11 ile 14 arasındaki translokasyon aşırı siklin D1 ekspresyonuna neden olur.
- MCL diğer agresif B-hücreli lenfomalar gibi birden fazla ilaç tedavisiyle, genellikle beŐ ajanın kombine edilmesiyle tedavi edilir. Hastalığında ilerleme görülen vakalarda bortezomib (Velcade®) gibi yeni ajanlar kullanılabilir. Klinik çalışmalarda bugünkü tedavi yaklaŐımlarında ilerleme sağlanması beklenmektedir.
- MCL tedavisinde otolog kök hücre transplantı kullanılabilir. Eđer hastanın yaŐı allojenik kök hücre transplantına uygunsa ve eŐleŐtirilmiŐ akraba donörü varsa miyeloablatif veya nonmiyeloablatif allojenik transplantasyon kullanılabilir.

Lenfoma genellikle lenf nodunda veya zaman zaman başka bir organda lenfositte başlayan bir kanser tipidir. İki büyük kategoriye ayrılır: Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma (NHL). Çeşitli NHL subtiplerinden biri olan mantle hücreli lenfoma, Birleşik Devletlerdeki tüm NHL vakalarının yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır. Bu broşür hastalığın tanısı ve tedavisi hakkında bilgi içermektedir. Okuyucuya bir temel oluşturmak amacıyla ilk olarak lenfatik sistemle ilgili bilgi sunulmaktadır.

Lenfositler ve lenfatik sistemin rolü nedir?

Lenfosit bir tip beyaz küredir. Birçok lenfosit lenf nodlarında (tüm vücutta bulunan fasulye şeklinde küçük yapılar) ve deri, kemik iliği, dalak, timus ve gastrointestinal kanal döşeyen doku gibi lenfatik sistemin diğer parçalarında bulunur. Lenfatik sistem vücudun immün sisteminin bir parçasıdır.

Lenfatik sistem üç ana tip hücre içerir: T lenfositler, B lenfositler ve doğal öldürücü (DÖ) hücreler. Bu hücreler tüm vücutta lenfositten zengin sütsü beyaz sıvı içeren lenfatik damarlarda hareket ederler. Bu sıvı “lenf” olarak adlandırılır. Lenfositler vücutta lenfatik damarlar boyunca sürekli olarak dolaşırlar, buradan kana veya dokulara girerek bakteriler, mantarlar veya virüslerle gelişen enfeksiyonlara cevap verirler. T ve B hücreleri birlikte çalışarak vücuttaki enfeksiyöz ajanları yıkan antikorları yaparlar. Antikorlar enfeksiyöz ajanları kaplar ve bu ajanları normalde kanda ve dokularda bulunan ve “nötrofiller” veya “monositler” olarak adlandırılan diğer beyaz kürelerin hedefi haline getirir. DÖ hücreler belirli hücrelerle enfekte olan hücreleri tanıyabilir ve direkt olarak bu hücrelere ve mikroplara saldırabilirler.

Lenf nodları immün sistemin temel organlarından biri olarak kabul edilir. Lenf nodunun “korteks” olarak adlandırılan dış bölgesinde B hücrelerinin yapıldığı lenfoid folliküller bulunur. Bu folliküller yeni yapılan B lenfositlerinin bulunduğu “mantle zon” olarak adlandırılan bir dış zona sahiptir. Folliküller arasındaki boşluklar T lenfositinden zengindir. Lenf nodunun iç bölgesi “medulla” olarak adlandırılır. Bu bölge lenf nodunun dışına, lenf damarları içine gidecek olan B ve T hücrelerini içerir.

Mantle hücreli lenfoma nedir?

Mantle hücreli lenfoma (MCL) mantle zonu olarak adlandırılan lenf nodu follikülünün dış kenarında B lenfositinin malign transformasyonunun sonucudur. Transforme olan B lenfosit (lenfoma hücresi) kontrolsüz şekilde çoğalır, biriken lenfoma hücreleri lenf nodlarında tümör oluşturur ve nodların büyümesine neden olur. Lenfoma hücreleri lenfatik kanallara girer ve lenf nodları ile kemik iliği, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi dokulara yayılır.

Amerika Birleşik Devletlerinde her sene yaklaşık 59.000 yeni NHL vakası ortaya çıkmaktadır. MCL hastaları yıllık yeni NHL vakalarının yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır veya her sene yaklaşık 3.500 yeni vaka ortaya çıkmaktadır. MCL yaşlılarda daha sık ortaya çıkmaktadır– tanı anındaki ortalama yaş 60 yaşların ortalarıdır.

Mantle hücreli lenfomannın sebepleri nelerdir?

Mantle hücreli lenfoma (MCL) hastalarının yaklaşık %85'inde kromozom 11 ve kromozom 14'ü içeren, "resiprokal translokasyon" olarak adlandırılan ve t(11;14) olarak kısaltılan genetik değişiklik vardır. Bu genetik değişiklik bir anlamda hastalığın sebebi olarak kabul edilir, çünkü muhtemelen dışsal (çevresel) faktörlerden bağımsız olarak birçok hücrede ortaya çıkan sürekli mutasyonların sonucu olarak oluşmaktadır.

B lenfositlerinin gelişimi sırasında kromozom 11'deki kırılma (siklin D1 geni bölgesinde) kromozom 11'den küçük bir segmentin kromozom 14'e (antikor moleküllerinin oluşumunu kontrol eden gen bölgesinde) transferiyle sonuçlanır. Bu nedenle kromozom 11 ve 14'ün kısa segmentleri yer değiştirir. Bu genetik değişiklik transforme olan B lenfositinin (lenfoma hücresi) aşırı siklin D1 üretimini tetikler – siklin D1 hücre bölünmesi ve artışını destekleyen ve yönlendiren proteindir. Sonuçta ortaya çıkan mutant mantle zon B lenfositleri MCL tümörlerine neden olur. Hastaların küçük bir bölümünde t(11;14) mevcut değildir. Bu hastaların çoğunluğunda diğer genetik değişiklikler aşırı siklin D1 üretimine neden olur. Nadiren diğer siklin genlerinin aşırı ekspresyonuna bağlı olarak MCL gelişir (ör. siklin D2 ve siklin D3).

Mantle hücreli lenfoma tanısı nasıl konur?

Tüm lenfomalara ilk olarak etkilenen doku, genellikle lenf nodu biyopsisinin incelenmesiyle tanı konur. Mantle hücreli lenfoma vakasında: 1) Örneğin, lenf nodu biyopsisinden elde edilen dokunun mikroskopik incelemesi lenfoma varlığını ayırt edebilir. Özel çalışmalar lenfoma hücrelerinin: 2) B hücresi yüzey markırlarına sahip olduğunu, 3) Hücre içinde aşırı siklin D1 proteini salgıladığını; veya 4) Translokasyon 11;14 içerdiğini gösterir.

Bu bulgular hemen tüm MCL vakalarında tanıyı ortaya koyar. Patolog (doku incelemesi ve tanı koymada uzmanlaşmış doktor) hücrelerin yavaş ilerleyen (ve standart kemoterapiye daha fazla cevap veren) veya daha agresif (ve standart kemoterapiye daha az cevap veren) bir hastalık yapısında olup olmadığını belirlemek amacıyla biyopside görülen lenfoma hücrelerini evrelendirir. Vakaların küçük bir bölümünde esas olarak mikroskop altında incelenen hücrelerin görünümü ve bunların sahip olduğu B hücresi özelliklerine göre lenfoma tanısı konur – t(11;14) mevcut değildir, fakat hücrelerin klasik MCL'nin gen ekspresyon modeline çok benzeyen gen ekspresyon modelleri vardır ve siklin D1'den ziyade aşırı siklin D2 veya D3 eksprese etmektedirler. Genellikle lenfositlerde eksprese edilen binlerce genin aşırı veya eksik ekspresyon modelini görmek için "lenfoma gen ekspresyon analizi" olarak adlandırılan özel test kullanılır.

Belirtiler ve Bulgular

Birçok hastada tanı anında hastalık multipl lenf nodları ve vücudun diğer bölgelerini tutmuştur. Bu bölgeler dalak, kemik iliği ve kan, boğazdaki lenf nodları (tonsiller ve adenoidler), karaciğer veya gastrointestinal kanaldır. Gastrointestinal kanalda "multipl küçük bağırsak polipleri" olarak bilinen hastalık lenfoma hücresi artışından kaynaklanabilir. MCL hücreleri beyin ve spinal kordu invaze edebilirler.

MCL hastalarında iştah ve kilo kaybı, bulantı ve/veya kusma, sindirim güçlüğü, abdominal ağrı veya şişkinlik, karaciğer veya dalak büyümesine bağlı "dolgunluk" hissi veya huzursuzluk, sıklıkla bir veya iki bacağa yayılan sırt basıncı veya ağrısı veya anemiye bağlı halsizlik görülür.

Evrelendirmede Kullanılan Testler

En iyi tedavi seçeneğini planlamak amacıyla hastalığın yaygınlığı veya “evrelendirme” yapılıır. MCL evrelendirmesinde kullanılan testler aşağıdaki testleri kapsayabilir:

- Kırmızı ve beyaz küre ve platelet konsantrasyonunu saptamak için *tam kan sayımı*
- Hastalığın lenf nodlarının ötesine ve kemik iliği içine yayılıp yayılmadığını saptamak için *kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi*
- Derin lenf nodları, karaciğer, dalak veya vücudun diğer bölgelerinde hastalık olup olmadığını görmek için göğüs, abdomen ve pelvisin komputere tomografi (CT) ile taramasını içeren *görüntüleme çalışmaları*
- Kandaki spesifik proteinlerin, özellikle hastalığın yayılım ve progres hızının indirekt markırları olan serum laktik dehidrogenaz (LDH) ve beta-2-mikroglobulin seviyelerini ölçen *kan testleri*.

Mantle hücreli lenfoma tedavisinde kullanılan bazı terapiler nelerdir?

Kanser merkezinde mantle hücreli lenfoma tedavisinde uzman olan hematolog-onkolog hastalığın spesifik tedavisi konusunda tavsiyede bulunabilecek en uygun kişidir. Birçok MCL hastası tanı ve evrelendirmeyi takiben tedavi alır. Yavaş ilerleyen MCL’si olan bunun dışında sağlık sorunu olmayan az sayıda hasta için klinisyenler tedavi başlamadan önce hastanın yakından izlendiği “gözleyerek bekleme” periyodunu tavsiye edebilirler. Bu vakalarda semptomlar sorun olmaya başladığında veya hastalık ilerleme belirtileri gösterdiğinde (örneğin, lenf nodu boyutunda artış veya yeni genişlemiş nodlar) tedavi başlar.

MCL tedavisinde kullanılan bir dizi kemoterapi kombinasyonu vardır. Hastalar tipik olarak bu kombinasyonlardan biri artı rituksimab ile tedaviye başlarlar. Rituksimab monoklonal antikordur, laboratuarda yapılan ve MCL hücrelerinin yüzeyindeki antijenleri tanıyarak ve bu antijenlere bağlanarak işlev gösteren bir ajandır; rituksimab spesifik olarak B lenfositlerinde bulunan CD20 antijenini hedef alır. Son çalışmalar kemoterapi artı rituksimab ile tedavi edilen hastalarda başlangıç cevabı oranının tek başına kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

En sık kullanılan yaklaşımlar şunlardır:

- R-CHOP – rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon
- R-hiperCVAD – rituksimab, siklofosamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon ile dönüşümlü olarak yüksek-doz sitozin arabinosid ve metotreksat

- R-FCM – rituksimab, fludarabin, siklofosamid ve mitoksantron.

HiperCVAD gibi daha agresif kemoterapi tedavileri cevap oranlarını artırabilir, fakat bu tedaviler çok toksik olabilir ve tipik olarak sağlıklı, genç hastalarda kullanılmaktadır. Hastalık santral sinir sistemine yayılırsa ilaçlar direk olarak spinal kanalı yıkayan sıvı içine uygulanabilir. Bu tedavi “intratekal terapi” olarak adlandırılır.

Radyoimmünterapi (RIT)

Radyoizotop partikülleri etkinliklerini artırmak amacıyla monoklonal antikorla kombine edilebilirler. Radyoaktif bileşen antikora bağlanır ve radyasyon komşu kanser hücrelerini yıkar. MCL tedavisinde tositumomab/iodin I-131 ve itrium 90 ibritumomab tiuksetan üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir.

Proteazom İnhibitörleri

Bortezomib relaps gösteren veya refrakter MCL hastalarının tedavisinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olan proteazom inhibitörüdür. Proteazom inhibitörleri hücrenin büyümesi ve yaşaması için gereken proteinlerin aktivitesini bloke ederek hücre yollarını etkiler. Velcade® tek ajan olarak önemli antikanser aktiviteye sahiptir ve klinik çalışmalarda diğer ajanlarla kombine olarak kullanılmaktadır.

Kök Hücre Transplantasyonu

Allojenik transplant yüksek doz kemoterapi veya radyasyon terapisi sonrasında kök hücrelerin bir kişiden diğerine transfer edilmesidir. Bu transplant tipi genellikle 60 yaş altındaki hastalarda kullanılmaktadır. Nonmiyeloablative rejimlerin geliştirilmesi yaşlı hastalar için bir seçenek oluşturabilir (*Klinik Çalışmalar* bölümüne bakınız).

Yüksek-doz ilaç terapisi ve olog kök hücre transplantasyonu (hastanın kendi kök hücrelerinin toplanması, toplanan materyalin dondurulması, hasta yoğun ilaç tedavisi aldıktan sonra bu materyalin hastaya geri verilmesini içeren süreç) MCL hastalarında yüksek klinik remisyon oranlarına neden olmuştur. Fiziksel durumu mükemmel olan yaşlı hastalar olog kök hücre transplantasyonuna adaydır.

Tedavinin Sonuçları

Her ne kadar halen yaygın olarak relaps görülmekteyse de son 30 yıl içinde MCL tedavisinde kayda değer ilerleme sağlanmış ve genel sürvi yaklaşık iki katına çıkmıştır. Birçok hasta başlangıç kemoterapisine iyi cevap verir (kök hücre transplantasyon ile birlikte veya transplantasyon yapılmadan). Bununla birlikte, birçok hastada hastalık ilerlemekte ve geri dönmektedir (relaps). Tedavi direnci gelişebilir, yani hasta kemoterapiye daha az cevap verir duruma gelebilir.

MCL hastalarında ilerleme görülmeyen ortalama süre 20 aydır ve ortalama sürvi yaklaşık 4 yıldır. Bu değerler tedavideki son gelişmelerin etkisini yansıtmamaktadır, çünkü yeni tedavi yaklaşımlarının sonuçlarını saptamak için yapılan gözlemler yıllarca sürmektedir. Araştırmacılar MCL hastalarında remisyonu ve sürviyi uzatacak tedavileri araştırmaya devam etmektedirler.

Klinik Çalışmalar

Klinik çalışmalarda kan kanserleri ve diğer hastalıklarda kullanılacak yeni ilaçlar, yeni tedavi kombinasyonları ve bu hastalıklar için onay almış olan ilaçların yeni kullanımları araştırılmaktadır. MCL hastalarında sonuçları iyileştirmek ve küre ulaşmak için yeni ilaçlar ve yeni tedavi kombinasyonları gereklidir. Buna ilaveten, MCL subtiplerini daha iyi tanımlamak amacıyla prediktif biyomarkırların araştırıldığı çalışmalar gelecekte tedavi kararının belirlenmesine ve buna bağlı olarak hasta sonuçlarının iyileşmesine yardımcı olacaktır.

Üzerinde çalışma yapılan bazı terapilere daha önce tedavi bölümünde değinilmişti. Diğer tedaviler şunlardır:

Rituksimab rezidüel MCL hücrelerine karşı aktiftir ve rekürren veya refrakter MCL hastalarında cevap süresini uzatmak amacıyla, kombinasyon kemoterapi sonrasında, idame tedavisi olarak kullanımı konusunda çalışmalar sürdürülmektedir.

Bevasizumab (tedavi edilmeyen MCL hastalarında R-CHOP ile kombine olarak), alemtuzumab, allotransplantta şartlandırıcı rejimin bir parçası olarak kullanılan anti-CD52

ajanı, epratuzumab (anti-CD22) ve anti-CTLA-4'ü (CD-152) içeren bir dizi yeni monoklonal antikor üzerinde araştırma yapılmaktadır.

Hem tedavi edilmemiş hem de refrakter MCL vakalarında bortezomib ile birlikte rituksimab ve kombinasyon kemoterapisi (R-EPOCH [Rituksimab artı etoposid, doksorubisin, vinkristin, siklofosfamid, prednizolone], R-CHOP, R-hiperCVAD) kullanımı konusunda çalışmalar sürdürülmektedir.

GTOP-99 gibi sipariş üzerine yapılan kanser vaksinleri hastalığı önlemeyen fakat başlangıç terapisi sonrasında immün sistemin kalan MCL hücreleri üzerine saldırısını stimule edebilen hastaya-spesifik vaksindir.

Donör hücrelerinin transplante edilmesinden önce standart allojenik transplantla karşılaştırıldığında daha az yoğunlukta şartlandırma tedavisi kullanılan nonmiyeloablatif allojenik kök hücre transplantasyonu üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Çalışma sonuçları değişkenlik göstermektedir; ancak bazı hastalar uzamış hastalıksız sürvi göstermiştir.

“mTOR” inhibitörleri olarak adlandırılan ajanlar siklin D1 hücre ekspresyonunu downregüle ederek (azaltarak) MCL'yi yavaşlatmak veya inhibe etmek suretiyle etki gösterebilirler. MCL'de tek başına veya diğer terapilerle kombine olarak aktivite gösterirler. Halen inceleme yapılan mTOR inhibitörü örnekleri şunlardır:

- Relaps gösteren mantle hücreli lenfoma için temsirolimus. Bu ajanın rituksimab ile birlikte kullanımı da incelenmektedir.
- İlerlemiş, refrakter veya relaps gösteren MCL vakalarında everolimus (RAD001) kullanılmaktadır.

Talidomid ve lenalidomid immün sistemi modüle ederek ve kanser hücrelerinin büyümesine imkan sağlayan kan damarlarının artışını bloke ederek (antianjiogenesis) etki gösterirler. Bu ilaçların relaps gösteren veya refrakter MCL hastalarında rituksimabla ve/veya diğer ajanlarla kombine kullanımı konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Hücre ölümünü hedefleyen küçük molekül dizileri geliştirilmiştir ve MCL tedavisinde bu moleküllere başvurulmaktadır. Araştırma aşamasındaki bu ajanların bazıları şunlardır: siklin D1 kinaz inhibitörü flavopiridol, ve yeni antitümör ajan sınıfından oral suberoylanilid hidroksumik asit (SAHA).

Mantle hücreli lenfoma konusunda araştırma yapılmakta mıdır?

Mantle hücreli lenfomanın daha iyi anlaşılması için bir dizi çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmalarda incelenen konular şunlardır:

- Lenfoma gelişimi ve ilerlemesinde siklin D1'in rolü
- MCL tanısı ve tedavisini geliştirme yolları
- Hücreler kromozom kırıkları ve genetik hasar sonrasında büyümenin durması ve devam etmesini kontrol ederek genetik stabilitelelerini nasıl sürdürmektedirler.

