

77446

T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Radyoterapi Bilim Dalı

1975 - 1981 YILLARI ARASINDAKİ
HODGKİN DIŞI LENFOMA
OLGULARIMIZIN DURUMU

(Uzmanlık Tezi)

Dr.M.Emin Darendeliler



İstanbul - 1986



Onkoloji ve Radyoterapi alanlarındaki eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalındaki sayın hocalarım Prof.Dr.N.Bilge, Doç.Dr.O.Aldemir, Doç.Dr.G.Töre, Doç.Dr.M.Kınay'a ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalındaki sayın hocalarım Prof.Dr.K.Dinçol, Doç.Dr.E.Topuz'a ve yardımlarıyla bana destek olan asistan ve radyasyon fizikçisi arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık eğitimimin ilk yıllarındaki yardım ve önerileri içinde Uzm.Dr.N.Unur, Uzm.Dr.I.Asıl, Uzm.Dr.S.Altın'a teşekkür ederim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
KISALTMALAR-----	ii
GİRİŞ-----	1
GENEL BİLGİLER-----	2
GEREÇ VE YÖNTEM-----	15
EVRELENDİRME-----	17
UYGULANAN RADYOTERAPİ VE ALINAN CEVAPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ-----	20
BULGULAR-----	24
GÖRÜLME SIKLIĞI-----	24
YAŞ VE CİNS-----	24
HİSTOPATOLOJİ-----	27
OLGULARIN KLİNİK EVRELENDİRİLMESİ-----	31
HASTALIĞIN ORTAYA ÇIKIŞ LOKALİZASYONLARI-----	33
UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN SONUÇLARI VE SAĞKALIM ANALİZLERİ-----	39
TARTIŞMA-----	70
SONUÇLAR VE ÖZET-----	90
KAYNAKLAR-----	96
EK TABLOLAR-----	106

K I S A L T M A L A R

ADLL	Az Diferansiye Lenfositik Lenfoma
ADR	Adriamycin
BCOP	Bleomycin, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone
BACOP	BCOP + ADR
cGy	Santigrey
CHOP	Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisone
COP	Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone
D	Diffüz
DMLHL	Diffüz mikst lenfositik histiositik lenfoma
DHL	Diffüz histiositik lenfoma
DSÖ-WHO	Dünya Sağlık Örgütü
EB	Evre Bilinmiyor
ENdL	Ekstranodal lenfoma
Eks	Eksitus
GD	Genel Durum
GS	Genişletilmiş Saha (Mantle-Yelek veya Inverted Y-Ters Y veya Total Batın)
HDL	Hodgkin Dışı Lenfoma(Non-Hodgkin Lenfoma)
Hyt	Hayatta
İDLL	İyi diferansiye lenfositik lenfoma
kE	Klinik evre
KT	Kemoterapi
MLHL	Mikst lenfositik histiositik lenfoma
MOPP	Nitrogen Mustard, Vincristine, Procarbazine, Prednisone
MSS	Merkezi sinir sistemi
N	Nodüler
NdL	Nodal lenfoma
RT	Radyoterapi
SHV	Saptanabilir hastalık var
SHY	Saptanabilir hastalık yok

TD	Tümör dozu
TDş	Takip dışı
TbT	Tedavi bitiminde terk
TLI	Total lenfoid ışınlama
TsT	Tedavi sırasında terk
TS	Tutulmuş saha (rejyonel saha)



G İ R İ Ő

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoterapi (Radyasyon Onkolojisi) Bilim Dalına Ocak 1975 - Aralık 1981 tarihleri arasında başvuran Hodgkin Dışı lenfoma tanılı 209 olgunun taranmasını kapsamaktadır.

Olgularımızın dosya kayıtları incelenerek yaş gruplarına, cinsiyetlerine, histopatolojilerine, evrelerine, başlangıç lokalizasyonlarına, uygulanan tedavi yöntemlerine, tedavi sonrası yerel tümördeki cevap oranlarına göre değerlendirilmeleri ve takiplerine göre de sağkalım analizleri yapılmıştır.

Periyodik kontrollere gelmeyip, klinik takipten çıkan hastalar mektupla uyarılarak tekrar takibe alınmaya veya son durumları hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır.

Olgularımızın sonuçları yurt içi ve yurt dışı literatür verileriyle karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Lenfomalar kökenlerini lenforetiküler sistemden alan çok çeşitli neoplasmlar grubudur. Genellikle lenf nodülleri, dalak, kemik iliği ve Waldeyer halkası gibi lenfoid dokulardan çıkarlar, fakat vücudun herhangi bir bölgesinden de çıkabilirler. Lenfoma spektrumunu oluşturan hastalıklar grubu bir tarafta çok hızlı seyreden fatal neoplasmları içerirken, diğer tarafta da yavaş seyirli, iyi tolere edilebilen, uzun süre stabil kalabilen neoplasmları içerir. Bu nedenle Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) ları Hodgkin hastalığı, akut ve kronik lösemi ve immünglobülin sentezi yapan lenfoproliferatif hastalıklar dışında (Multipl Myelom, Waldenström makroglobülinemisi, ağır zincir hastalığı ve hairy-cell lösemi gibi) kalan lenfoid kökenli tümörler olarak kabul etmek gerekir(64).

HDL'ların anlaşılmasındaki büyük engellerden birisi de histopatolojik sınıflamaların çeşitliliği ve bu konuda dünyada henüz tam bir görüş birliğine varılamamış olmasıdır. 1871'de Bilroth'un ilk kez malign lenfoma terimini kullanmasından(16) uzun seneler sonra 1956'da Rappaport, nodüler (foliküler) lenfoma terimini kullanmış(16), bu tarihten sonra ise, 20 senelik kısa bir süre içinde çeşitli sınıflamalar birbirini izlemiştir(3,17,53): Değiştirilmiş Rappaport (1966), Kiel (1974), Lukes-Collins (1974), Dorfman (1974), İngiliz Ulusal (1974), WHO (1976) gibi. Değişik merkezler tarafından kullanılan her sistemin terminolojisi, aralarında bazı benzer-

likler bulunmakla beraber, farklıdır. Nihayet 1982'de Amerikan Kanser Enstitüsü de, 1971-1975 arasında, aralarında altı ana sınıflamayı uygulayan merkezlerin tecrübeli temsilcilerinin de bulunduğu bir araştırmacı grubu tarafından, daha evvel HDL tanısı konulmuş 1175 olgunun tanı preparatlarının ve klinik seyirlerinin tekrar değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçları, klinik kullanımı ve bilimsel geçerliliği daha yüksek olabilecek bir formüllendirme -Working Formulation- şeklinde yayınlamıştır(39,53).

Diğer taraftan;

- Burkitt lenfoma ve Mediteraneen lenfoma (alfa ağır zincir)(16) daki gibi epidemiolojik özelliklerin varlığı(1,16,64,67),

- Bazı alt tiplerle birlikte olabilen ve etyolojik yönden önemli olabilecek Epstein-Barr ve T-hücreli lösemi/lenfoma gibi virusların tartışılmaz varlığı(1,16,27,60,64);

- İmmün sistemin anatomik temelini oluşturan lenforetiküler sistemin tümörleri olan HDL'ların, Lukes-Colins'in ilk olarak önerdikleri(3,60) gibi, klinik davranışlarını ve tedaviye yanıtlarını açıklayan en önemli kriterin HDL'ların hücre kökeni olduğunun anlaşılması(62) ve en gerçekçi sınıflamanın immünolojik temele bağlı olanlar olması nedeniyle bu tümörlerin immün sistem tümörleri olarak kabul edilmeye başlanması(16,60);

- HDL'ların oluşumunda rol alan B lenfosit, T lenfosit ve monosit-makrofaj serisinden hücrelerin tiplendirilmeleri amacıyla hücre yüzey işaretleyicilerinin kullanılmaya başlanması ve bu yöntemler aracılığıyla rezidüel veya okült hastalığın saptanabileceğinin düşünülmesi(1,16,37,56,60,62,64);

- İnsanlardaki HDL'lara morfolojik olarak uyan çok sayıda hayvan modellerinin bulunması(60);

- Bu tümörlerin tedaviye yüksek oranda cevap verir olması ve sıklıkla kür elde edilebilmesi(5d,6,16,17,42,47,57,60);

- 1978'de hibridoma teknolojisinin yarattığı monoklonal antikorların(16,60,62) in vitro olarak kemik iliğini lenfoma hücrelerinden temizleyebilmesi ile gelecekte hastalığın kuratif kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) si için emniyetli sınırlar oluşturacağını düşünülmesi(60,62);

HDL'larda, klinik ve laboratuvar araştırmalarının yoğun ve üretici olmasına neden olmakta ve yeni düşünceler birbirini izlemektedir.

HDL'larda tedavi kararı hastalığın lokalize (sınırlı) mı, yoksa dissemine (yaygın) mı olduğuna ve histopatolojinin uygun-sessiz (favorable-indolent) mı, yoksa uygun olmayan - saldırgan (unfavorable-agresive) mı olduğuna göre değişir, fakat hastalığın tipleri arasında çok önemli olabilecek başka bazı farklar da vardır:

Bazı HDL tipleri yüksek kemik iliği(22,23,60,63,67) ve/veya karaciğer(22,60,64,67) tutulması riski ile başvuruda yaygın hastalığa -% 42-% 65-(16,67) sahipken, diğer bazıları bir veya komşu iki lenf ganglionu bölgesinde sınırlı hastalığa(1,7,16,64,67) sahiptirler.

İleri hastalığa sahip HDL tiplerinde KT ile tam düzelme sağlanamadığında median sağkalım süresi 6 ay iken, yine ileri hastalığa sahip bazı tiplerde ise minimal tedaviyle, hatta semptomatik olgularda hiç tedavisiz seneler süren sağkalım söz konusudur. Bu tip lenfomalarda tedavi sonrası yapılan yeni evreleme küre eşdeğer iken hastalıktaki düzelme hiç-

bir zaman kalıcı değildir ve zaman içinde yinelenmeler gelişmektedir(60,67).

Uygun-sessiz kabul edilen histopatolojik grupla ilgili, son yıllarda yayınlanan bir araştırma çok ilginçtir(49,58,60). Stanford grubu(58,60) 22 senelik bir sürede 83 uygun tipli HDL'lı olguyu (Evre III ve IV) teşhisi takiben hiçbir tedavi uygulamadan izlemişler ve median sağkalım süresi olarak 10 yıl bildirmişlerdir. Hatta hastaların bir kısmında spontan regresyon gelişmiş ve yaklaşık % 20'sinde ek hiçbir tedavi gerekmemişken(49,58,60) bir kısmında da 3-4 senelik median bir süre sonra palyatif tedaviye gerek duyulmuştur. Evre III ve IV düşük grad (uygun-sessiz histopatoloji) lı bu tip hastalarda tedavi kararını verebilmek gerçekten zordur ve bu grupta ciddi randomize çalışmaların sonuçlarına göre tek ilaçlı KT ile kombine tedavi yaklaşımları (kombine KT, KT+RT gibi) arasında sağkalım açısından belirgin fark saptanamamıştır(31,57).

Minimal tedavi sonrası takipte tutulan hastalardaki diğer ilginç bir gözlemlerde bu hastaların histopatolojisinde zamanla daha agresif (yüksek grad'lı) tiplere progresyon oluşmuş olmasıdır(49,57,58,67).

HDL'ların evrelemesinde Hodgkin hastalığında kullanılan Ann Arbor evreleme sistemi, kabul edilen güncel başka bir sınıflama olmadığından, kullanılmaktadır; fakat prognoz ve tedaviye yönelik kararlar açısından değerlendirildiğinde bilinen yetersizlikler mevcuttur(43b,61). Düşük grad'lı Evre III ve IV hastalıkta ve yüksek grad'lı başvuruda sınırlı gözükten olgularda bu sistem ile prognoz hakkında bilgi edinilemediği gibi; yüksek grad'lı olgularda başvurudaki büyük tümör hacminin kötü prognostik faktör olduğu unutulmamalıdır. HDL'lar da önemli prognostik bir faktör olan başvurudaki hastalık lokalizasyonu da bu evreleme sisteminde belirtilmemiştir(11,32,43b,61).

Hodgkin hastalığının tersine HDL'larda evreleme laparatomisinin kullanımı sınırlıdır. Bunun nedenlerini şu şekilde özetleyebiliriz:

. HDL'larda hastalığın yayılım şekli daha farklıdır ve kemik iliği tutulma riski yüksek olan az diferansiye lenfositik lenfoma (ADLL) lı olgularda(16,23,32,60,63,67) laparatomisi gereksizdir.

. Klinik kararlar, Hodgkin hastalığındaki kadar laparatomisi sonuçlarına bağlı değildir. Abdominal tutulmanın daha yüksek (mezenterik nodül % 70, paraaortik nodül % 70-% 80)(16, 32,67) ve nodüllerde tutulmanın da masif genişleme şeklinde olması, batının değerlendirilmesinde Kompüterize Aksiyal Tomografi (CAT) nin ve lenfangiografinin yeterli olmasına neden olmaktadır(11,32,43,54).

. Evre III ve IV hastalık benzer şekilde tedavi edildiğinden, klinik evre III olarak değerlendirilmiş bir olguda karaciğer tutulmasının saptanması tedaviyi değiştirmeyecektir(67).

. HDL'lı olgular Hodgkin hastalıklı olgulara göre daha yaşlı olduklarından cerrahi riskleri daha yüksektir(11).

HDL'da evreleme laparatomisi sınırlı hastalığa sahip genç hastalarda, yaygın hastalık saptandığında küratif agresif tedaviye geçilecekse düşünülmelidir(32).

Tüm çocuk kanserlerinin % 6'sını oluşturan çocukluk çağı HDL'ları(34,66) nın da erişkindekinden farklı yönleri vardır. Histopatolojik tiplerin görülme sıklığı farklıdır(34, 41,66,67,71) ve nodüller tipler çok nadir görülmektedir(34,66, 67). Erişkin HDL'larına göre farklı lokalizasyonları tercih eden çocukluk çağı HDL'larında (gastrointestinal traktüs, terminal

ileum, çekum gibi)(66,71) teşhisden kısa süre sonra dissemine olma eğilimi, erişkindekine göre daha yüksektir(16,34,66,67) ve özellikle evreleme sonrası sınırlı hastalık kabul edilen olguların % 35'inden fazlasında lösemik görünüm oluşmaktadır(66,67,71). Bu nedenle klinisyenlerin çoğu teşhisde sınırlı olarak kabul edilen hastalıkta bile, sistemik tedaviyi tercih ederler(34,71). Çocukluk çağı HDL'lerinde yüksek olan lösemik transformasyon sıklığı; kemik iliği tutulması olan HDL ile lösemi + yaygın nodal hastalık arasında ayırıcı tanımı zorlaştırmaktadır(67,71). Merkezi sinir sisteminin tutulması da erişkinden daha sık görülmektedir(34,36,41,65,66).

Histopatolojik alt tiplerin geniş spektrumu, evre, lokalizasyon ve yaş konusunda eklenen değişiklikler ve özellikle klinik araştırmaların ve çelişkilerin çok yoğun olduğu HDL'lerde fazla ayrıntıya girmeden;

- Working formulation, değiştirilmiş Rappaport ve Lukes-Collins sınıflamalarının karşılaştırılmasını ve prognozla olan ilişkilerini (Tablo 1)(3,17,39,53);

- Histopatolojik alt tiplerin görülme sıklığını (Tablo 2);

- Erişkinde sınırlı ve yaygın hastalıkta ve farklı histopatolojik tiplerde önerilecek tedavi endikasyonlarını (Tablo 3);

- HDL'larda RT'nin yerini kısaca vermeye çalışacağız.

HDL'ların tedavisinde, hastalığın radyoduyar olmasına karşın, genişletilmiş lokal ve/veya rejyonel saha RT'si ile hastaların bir bölümünde kür sağlanabilmesi RT'nin yerinin sınırlı olmasına neden olmaktadır(13,28,29,55,60,74).

TABLO 1- HDL'da Üç Ana Sınıflamanın Karşılaştırılması ve Prognozla İlişkileri

WORKING FORMULATION(1982)	RAPPAPORT(1956,1966)	LUKES-COLLINS(1974)
1. PROGNOZU İYİ OLAN GRUP (LOW GRADE)		
A. Küçük lenfositik	- Lenfositik, iyi di- feransiye	- Küçük lenfositik plasmositoid lenfosi- tik
B. Foliküler, ön planda küçük çen- tikli(cleaved) hücre	- Nodüler az diferansi- ye lenfositik,nodüler intermediate lenfosi- tik	- Foliküler merkez hü- cre, küçük çentikli veya Mantle zone (ye- lek bölge)lenfoma
C. Foliküler mikst, küçük çentikli ve büyük (large) hücre	- Nodüler mikst lenfosi- sitik, histiositik	- Foliküler merkez hücre . küçük çentikli . büyük çentikli
2. PROGNOZU ORTA OLAN GRUP (INTERMEDIATE GRADE)		
D. Foliküler, ön planda büyük hü- cre	- Nodüler histiositik	- Foliküler merkez hü- cre . büyük çentikli . büyük çentiksiz
E. Diffüz küçük çen- tikli hücre	- Diffüz az diferansiye lenfositik	- Foliküler merkez hü- cre, diffüz . küçük çentikli
F. Diffüz mikst küçük ve büyük hücre	- Diffüz mikst, lenfo- sitik histiositik	- Foliküler merkez hü- cre, diffüz . küçük veya büyük çentikli . büyük çentiksiz
G. Diffüz büyük hücre . çentikli . çentiksiz (non- cleaved)	- Diffüz histiositik	- Foliküler merkez hücre, diffüz . büyük çentikli veya çentiksiz
3. PROGNOZU KÖTÜ OLAN GRUP (HIGH GRADE)		
H. Büyük hücre, im- münoblastik	- Diffüz histiositik	- İmmünoblastik sarkom B veya T hücreli lenfoma
I. Lenfoblastik . kıvrımlı(con- voluted) hücre . kıvrımsız (non- convoluted) hücre	- Lenfoblastik . kıvrımlı . kıvrımsız	- Kıvrımlı T hücre
J. Küçük çentiksiz hücre	- Endiferansiye Burkitt ve Burkitt dışı	- Foliküler merkez hü- cre küçük çentiksiz

TABLO 2- Erişkin ve Çocuk HDL'lerinde Histopatolojik Alt Tiplerin Görülme Sıklığı (Rappaport)

Histopatoloji	Kaynak	Erişkin HDL ' larında				Çocuk HDL'lerinde		
		%				%		
		63	32	49b	51	63	42	62
- İyi diferansiye	Nodüler	-	-	-	-			
Lenfositik Lenfoma	Diffüz	2-5	3	2	5			
- Az diferansiye	Nodüler	20-30	30	49	22			
Lenfositik Lenfoma	Diffüz	10-15	13	15	21	47		
- Mikst Lenfositik	Nodüler	5-15	15	3	9			
Histiositik Lenfoma	Diffüz	5-10	4	-	5	2		15-20
- Histiositik Lenfoma	Nodüler	3-7	5	3	2			
	Diffüz	30-40	29	27	33	33	14	
- Endiferansiye	Burkitt	}3-5	}3	}1	}2	3	19.1	}20-40
Lenfoma	Burkitt dışı						29.3	
- Lenfoblastik		-	-	-	-	14	35	30-50*
Lenfoma								
- Sınıflanamayan Lenfomalar		-	-	-	-	2	2	5-10

*Diffüz Lenfoblastik

HDL'li olgularda RT başlıca

- 1- Evrelemesi iyi yapılmış Evre I, II ve düşük grad'lı olgularda küratif amaçla,
- 2- Evre III ve IV düşük grad'lı olgularda palyatif amaçla,
- 3- Merkezi sinir sistemi tutulma riski yüksek olan gruplarda,
- 4- Seçilmiş hastalarda ve hastalık gruplarında kombine tedavi programları içinde; medulla basısında, destrüktif kemik lezyonlarında, üreteral obstrüksiyonda, büyük tümöral (bulky) kitlelerde lokal kontrol amacıyla,
- 5- Tüm gruplarda daha evvel uygulanmış küratif amaçlı tedavilerden sonra hastalık yinelenmesi olan durumlarda kullanılmaktadır(42,49,60,74).

TABLO 3- HDL'li Hastalarda Önerilen Tedavi*

PROGNOZU İYİ OLAN GRUP (Düşük Grad)¹

Nodüler IDLL, diffüz IDLL, Nodüler ADLL
Nodüler MLHL, Nodüler Intermediate
lenfositik

- Sınırlı hastalık EI ve II düşük
riskli grup ²

RT . Tutulan saha ışınlaması(6,
24,25,34,39)
. Genişletilmiş saha ışınlama-
laması(6,24,25,34,39)
. Total lenfoid ışınlama(15,
28,49,55,74)

- Yaygın hastalık E II yüksek riskli
grup³
EIII ve IV

Paliatif Yöntemler

. Asemptomatik ise (Nod.MLHL hariç)
gözlemde(47,60,67)
. Tedaviyi gerektirenler tek al-
killeyici ajan ile.KT(21,57,49)
. Bulky⁴ tümör veya agresif has-
talıkda önce COP; yeterli cevap
alınınca sadece alkilleyici ajan
ile devam(20,21,57) ve Bulky
Tümöre RT(16,49,64,74)
. Nodüler MLHL'da COPP⁶(57,62)

PROGNOZU ORTA OLAN GRUP (Ara Grad)

Nodüler Histiositik, Diffüz ADLL,
Diffüz MLHL, Diffüz Histiositik L.

- Uygun lokalizasyon ve sınırlı has-
talık EI, IE ve II

RT Genişletilmiş saha ışınlaması
(24,33,38,40,46,48,55,69)

- Uygun olmayan lokalizasyon⁵ ve sı-
nırlı hastalık EI, IE ve II

Kombine KT (CHOP) + RT (geniş saha)
(5d,8,10,13,19,47)

- Yaygın hastalık EIII ve IV

Kombine KT (CHOP)(8,10,13,19,47)

- Uygun olmayan lokalizasyon, yaygın
hastalık E IV

Kombine KT (M-BACOD⁷)

PROGNOZU KÖTÜ OLAN GRUP (Yüksek Grad)

İmmünoblastik Sarkom, lenfoblastik
lenfoma,
Diffüz Endiferansiye Lenfoma

Kombine KT ve lenfoblastik ve dif-
(5d,13,26,47) füz endiferansiye
tiplerde Merkezi Si-
nir Sist.profilaksi-
si (RT ile)(16,36,
47,49,60,64,67,74)

- Tüm evrelerde

*biopsi, lenfanjiografi veya abdominal CAT ile evrelendirilmiş

1. 40 yaşın altında daha agresif tedavi(16,60,64,67,69)

70 yaşın üstünde daha konservatif tedavi

2. İki komşu sahanın tutulması(60,64,74)

3. Üçden fazla bölgenin tutulması ve komşu olmayan bölgelerin tutulması(60,64,74)

4. Bulky >7 cm (59), >10 cm(64)

5. Bulky tümör ve/veya multipl lokalizasyon(60)

6. COPP-CCNU, vinristine, procarbazine ve prednisone

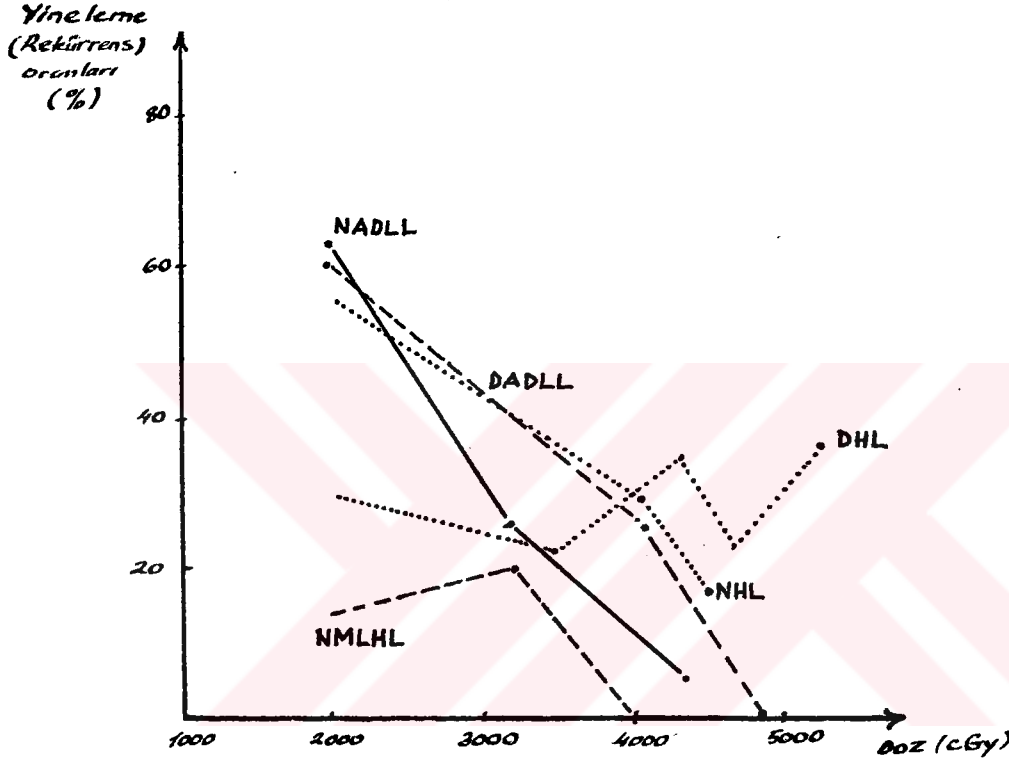
7. M.BACOD-Methotrexate, bleomycin, cyclophosphamide ve etoposide(VP-16)

RT uygulanan olgularda evre dışında;histopatolojik tanı, tümöral kitlenin büyüklüğü, tutulan bölgelerin sayısı ve bunların birbiri ile komşu bölgeler olup olmadığı ve nodal veya ektranodal başlangıç,tedavi sonrası cevap oranlarını etkileyen prognostik faktörlerdir(6,12,16,25,29,33,40,42,46, 64,67,74). Erken evre histiositik ve büyük hücreli lenfomaların prognozu lenfositik lenfomalara göre daha kötüdür(7,22). Evre I'de bile dissemine olarak düşünülmesi gereken lenfoblastik lenfomalarda tek başına RT yeterli değildir. Özellikle batında lokalize E I ve II uygun olmayan histopatolojide ve 7-10 cm'den büyük tümör kötü prognozu düşündürmelidir(22). Multipl bölgelerin tutulduğu ve/veya tutulan bölgelerin birbirine komşu olmadığı E II olgularda da tek başına RT ile alınan sonuçlar yüzgüldürücü değildir(60). Nodal hastalıkta E I ve II'de tutulan bölgeye göre prognoz değişmemekle beraber, supradiafragmatik sınırlı diffüz histiositik lenfomalı olguların prognozu infradiafragmatik olanlara göre daha iyidir(64). Ekstranodal hastalıkta ise tutulan bölgeye göre prognoz değişmektedir: Testis, paranasal sinüsler, beyin ve ince barsak uygun olmayan, tiroid, meme, akciğer, tükürük bezleri uygun bölgelerdir(64).

Radyoduyarlılık bakımından heterojen bir grup oluşturulan HDL'larda açık bir doz-cevap eğrisinin tarifi zordur(42, 74). Farklı histopatolojik alt gruplarda ve farklı lokalizasyonlarda gereken dozlar arasında farklar vardır(12,16,25,42, 49,64,74). Nodal (Nd) veya ektranodal (ENdL) gastrointestinal lezyonlar düşük dozlarla (3500 cGy) kontrol edilirken(18, 59,74), baş-boyun hastalığı için 4500-5000 cGy gereklidir(38, 40,46,59,74), kemik lezyonları ise daha da (≥ 5000 cGy) dirençlidir(49,64,70,74).

Farklı histopatolojilerdeki doz cevap ilişkisine bağlı olarak oluşan saha içi yinelemelerin yüzdesi Şekil I'de görülmektedir(25,42,64).

Diğer bazı çalışmacılara göre de nodüler az diferansiyel lenfositik lenfoma (ADLL) da 3000 cGy ile % 95'den fazla lokal kontrol; diffüz lenfositik ve mikst tiplerde 4000 cGy ile % 95'den fazla lokal kontrol; diffüz histiositik lenfoma (HL) da ise 4000-5000 cGy ile % 83-97 arası lokal kontrol sağlanabilmektedir(6,14,74).



ŞEKİL 1- Histopatoloji ve doza bağlı olarak yineleme yüzde-leri(25,42,64)

Tutulmuş saha (involved-field) ve genişletilmiş saha (extended-field) ışınlaması ile alınan sonuçlar Tablo 4'de ve aynı teknikle nodüler ve diffüz histopatolojilerde alınan sonuçlarda Tablo 5'de görülmektedir.

TABLO 4- E I ve II HDL'larda Tutulmuş Saha ve Genişletilmiş Saha (3000-4000 cGy) Işınlamaları ile Elde Edilen Sağkalım Oranları

Kaynak	Evre	5 yıl Sağkalım %	Hastalıksız 5 Yıl Sağkalım(%)
6	I	70	
	II	60	
12	I+II	72	52
34	I	83	60
	II	83	<20
24*	I	50	
38*	I	50	50
	II	25	25
48*	I	61	49
	II	53	39

* Sadece ENdL'ları içeren çalışmalar

TABLO 5- Tutulmuş saha ve genişletilmiş saha (3000-4000 cGy) Işınlamaları ile Nodüler ve Diffüz HDL'larda elde edilen sağkalım oranları

Kaynak	Tip	5 Yıl Sağkalım (%)	Hastalıksız 5 Yıl Sağkalım (%)
12	Nodüler	100	83
	Diffüz	59	37
24	Nodüler	65	
	Diffüz	26	
34	Nodüler	100	55
	Diffüz	<50	0

E III olgularda total lenfoid ışınlamanın kullanıldığı çalışma sonuçları ise şu şekildedir: Glatstein nodüler 51 olguda ve diffüz yapılı 17 olguda total lenfoid RT (Yelek + ters Y) 3500-4000 cGy uygulamış ve nodüler grupta 5 yıl sağkalımı % 75, hastalıksız 5 yıl sağkalımı % 43; diffüz grupta

ise % 39 ve % 28 olarak bildirmiştir(28). Cox ise 29 nodüler HDL olgusunda genişletilmiş total lenfoid ışınlama (tüm abdomen + yelek + Waldeyer sahası-2000-3000 cGy) ile 5 yıl sağkalımı % 78, hastalıksız 5 yıl sağkalımı ise % 61 bulmuştur(15). Yine Paryani ve ark. 61 nodüler HDL olgusunda total lenfoid ışınlama ile % 75 ve % 58'lik değerler vermişlerdir(55).

Tüm vücut ışınlaması ise E III ve IV olgularda uygulanan sistemik bir RT şeklidir ve total 150 cGy her fraksiyonda 15 cGy ve haftada 3 kez olmak üzere(16,49,69) verilir ve sonra hastalıklı bölgeye ek doz (2000-3000 cGy) verilir(29,69). Thar ve ark.nın çalışmasında 41 olguda nodüler ve diffüz tiplerde elde edilen 3 yıl sağkalım ve 3 yıl hastalıksız sağkalım sonuçları sırasıyla nodüler tipte % 72, % 31 ve diffüz tipte de % 57, % 8'dir(69). Kombine KT ile diffüz HDL olgularında anlamlı bir oranda kür elde edildiğinden tüm vücut ışınlamasının nodüler lenfomalarda kullanılması önerilmektedir(69).

Çocukluk çağı HDL'lerinde ise RT'nin yeri erişkindeki-ne göre daha da sınırlıdır. Lokal kontrol oranı RT uygulanan hallerde yükselmekle beraber erişkinde RT ile elde edilen yüksek ve devamlı lokal kontrol oranı pediatrik HDL olgularında izlenememektedir. Olguların % 70'inde tümör RT ile tamamen ortadan kaldırılır fakat aynı olguların % 90'ında lokal yinelemelerin oluşması çocuklarda geniş saha ışınlaması yerine tutulma bölgesinin ışınlanması ve bu ışınlama ile birlikte sistemik KT nin gerektiğini düşündürmektedir. Bölgelere göre incelendiğinde RT en çok sınırlı abdominal hastalığın (çekum, ileum) tedavisinde başarılıdır ve post-operatif olarak tek başına yeterli olabilir. Mediastinal tümörlü olgularda, KT'ye dirençli büyük kitlelerin ışınlanmasının lokal kontrolünün sağlanmasında katkısı vardır. Ayrıca yüksek merkezi sinir sistemi tutulması riski olan olgularda bu bölgenin profilaktik RT'si gerekmektedir(5a,8,16,41,65,66,71).

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1975 - Aralık 1981 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalına başvuran Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) tanılı 209 olgunun genel değerlendirilmesi şu şekildedir (Tablo 6):

- 25 olgu (% 11.9) başvurularından hemen sonra bilim dalımızdan ayrılmışlardır.
- 36 olguya (% 17.2) başvurularından sonra gerekli tetkiklerini takiben yapılan tedavi planlamasında radyoterapi (RT) endikasyonu konulmamış ve kemoterapileri (KT) düzenlenmek üzere Tıbbi Onkoloji Bilim dallarına sevk edilmişlerdir.
- 209 olgudan geriye kalan 148 olguya (% 70.8) primer veya palyatif amaçla RT endikasyonu konularak RT'lerine başlanmış olmasına karşın bu olguların:
 - . 31'i (31/148 : % 20.9 u) tedavi süreci içinde,
 - . 28'i (28/148 : % 18.9 u) de tedavi bitiminden hemen sonra bilim dalımızdan ayrılmışlar ve yapılan uyarılara karşın tekrar klinik kontrole gelmemişlerdir.
 - . RT endikasyonu konulan olgularımızdan geriye kalan 89 olgu (89/148 : % 60.1 i) ise RT'lerinin bitiminden sonra iki ayla yüz otuziki ay (11 sene) arasında değişen sürelerde klinik kontrollerine devam et-

mişlerdir. Bu 89 olgunun 76'sı primer olarak, 13'ü ise KT'ye refraktör bölgelere RT uygulanmış olan olgulardır.

TABLO 6- Olgularımızın Genel Değerlendirilmesi

Başvuruda Terk	25 (% 11.9)
Başvuruda RT endikasyonuyok, KT ye sevk	36 (% 17.2)
RT endikasyonu konulan ⁺	148 (% 70.8)
Tedavi sürecinde Terk	31
Tedavi bitiminde Terk	28
Tedavi bitiminden sonra 2-132 ay takip	89
⁺ 115 olgu ... primer RT	
33 olgu ... palyatif RT	

Olgularımızın genel olarak değerlendirilmesinde ortaya çıktığı gibi şüphesiz ülkemizin tüm kliniklerinin de büyük bir sorunu olan "hasta takibi" problemini en aza indirebilmek amacıyla, tüm olgularımızın dosyalarında var olan adreslerine iki kez mektup yazılmış ve bilim dalımıza kontrol için başvuruları istenmiş, bazı hastaların ise çeşitli nedenlerden ötürü başvuramayacakları düşünülerek son durumları hakkında bilgi vermeleri istenmiştir.

Bilim dalımıza başvurusundan sonra RT endikasyonu konularak tedaviye alınan ve tedavisini tamamlayan 117 olgumuzdan (28 olgu tedavi bitiminden sonra Terk + 89 olgu 2-132 ay arası takip) ne yazık ki sadece 46'sından (% 39.3) yazılan mektuplara cevap alınabilmektedir.

Hasta takibinde ortaya çıkan bu düşündürücü ve üzücü sonuçlardan dolayı olgularımızın değerlendirilmesi iki ayrı grup halinde yapılmıştır. Ocak 1975-Aralık 1981 tarihleri arasında başvuran 209 olguyu kapsayan birinci grupta görülme

sıklığı, yaş, cinsiyet, histopatoloji, evre, başlangıç lokalizasyonları ve uygulanan tedavi yöntemleri değerlendirilmiştir. RT'nin tamamlanmasından sonra 2 aydan fazla takip edilebilen olgularda ise tedavi sonrası yerel tümördeki cevap oranları, klinik takip süreci içinde oluşan yerel ve genel yinelenmeler değerlendirilmiş ve sağkalım analizleri yapılmıştır(72 b).

EVRELENDİRME

Çalışma grubumuzu oluşturan olguların evrelendirilebilmeleri amacıyla başvurularında yaptırılan incelemeler şu şekildedir:

- Yeterli biopsi ve cerrahi girişim uygulanmış olgularda ayrıntılı histopatoloji raporu,

- Tam bir fizik muayene ve ayrıntılı hastalık hikayesi: muayene sırasında tüm lenf ganglionu bölgelerine (epitrokleal, femoral, inguinal, infraklaviküler, submental bölgeler de dahil olmak üzere) dikkat edilmiş ve hikayede de vücut ısısında artış olup olmadığı, terleme ve açıklanamayan kilo kaybı varlığı özellikle sorulmuştur,

- Rutin laboratuvar tetkikleri: Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, üre, alkali fosfataz,

- Kemik iliği biopsisi-Özellikle lenfositik lenfomalı olgularda olmak üzere (tüm olgularımızın ancak % 24.8 inde yaptırılabilmiştir),

- Akciğer P-A ve lateral grafileri (şüpheli durumlarda akciğer tomografik tetkikleri),

- Lenfanjiyografi ülkemiz koşullarında olguların ancak % 15.2'sinde yaptırılabilmiştir,

- Batında ganglion büyümesi olan olgularda IVP,

- Batın ve mide lokalizasyonlu 39 olgunun 28 inde uygulanmış olan eksploratris laparotomi sonuçları da evrelendirme amacıyla kullanılmıştır.

Bunun dışında son yıllarda ülkemizde de kullanım alanına giren ultrasonografik tetkikler ve CAT (kompüterize aksiyal tomografi) çalışma grubumuz 1975-81 yıllarını kapsadığından yaptırılmamıştır.

Çalışmamızdaki 16 yaşın üzerindeki 177 olgunun değerlendirilmesinde Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmıştır(1, 16,61). Bu sisteme göre:

- E I - Tek bir lenf ganglion bölgesinin tutulması(I),
tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin tutulması(IE).
- E II - Diafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf ganglion bölgesinin tutulması (II),
ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulması ile birlikte olabilir (IIE),
ekstralenfatik komşu yapılara yayılımla birlikte olabilir (IIE).
- E III- Diafragmanın iki tarafında lenf ganglion bölgelerinin tutulması (III),
ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulması ile birlikte olabilir (III E),
dalağın tutulması ile birlikte olabilir (III S).
- E IV - Lenf ganglionu tutulması ile birlikte veya lenf ganglionu tutulması olmadan iç organların yaygın tutulması (akciğer, karaciğer, kemikler, merkezi sinir sistemi, kemik iliği, plevra ve deri).

0-16 yaş grubunda bulunan 32 olguda ise St.Jude Çocuk Araştırma Hastahanesinin evreleme şeması kullanılmıştır(41, 66). Buna göre aşağıdaki özellikler dikkati çekmektedir:

- E I - Mediasten ve abdomen dışında tek bir anatomik bölge (nodal) veya tek bir tümör (ekstranodal) varlığı.
- E II - Bölgesel lenf ganglionu tutulması ile birlikte tek bir tümör (ekstranodal) varlığı, diafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf ganglionu bölgesinin tutulması, özellikle ileo-çekal bölgede olmak üzere rezeke edilebilen primer gastro-intestinal tümör, sadece bölgesel mezenterik lenf ganglionlarının tutulması ile birlikte veya değil.
- E III- Diafragmanın iki tarafında iki ayrı tümör (ekstranodal), diafragmanın iki tarafında iki veya daha fazla lenf ganglionu bölgesinin tutulması, tüm primer intratorasik tümörler (mediastinal, plevral veya timus kökenli), tüm yaygın* primer intra-abdominal hastalıklar, diğer bölgelere bakılmaksızın tüm paraspinal veya epidural tümörler.
- E IV - Yukardakilerden herhangi biri ile birlikte başlangıç halindeki kemik iliği^{**} veya merkezi sinir sistemi tutulması.

Çalışma grubumuzdaki dosya kayıtları evrelendirme için yetersiz olan olguların evreleri E B (evresi bilinmeyen) olarak verilmiştir.

* -yaygın hastalık denilince mezenter veya peritondaki ekilme ve plaklarla paraaortik ve retroperitoneal alanlara yayılım veya primer tümörün komşu yapılara doğrudan yayılımı anlaşılır.

** -kemik iliği tutulması diyebilmek için ilikteki tümör hücrelerinin sayısının % 25 veya daha az olması bile yeterlidir(66).

UYGULANAN RADYOTERAPİ VE ALINAN CEVAPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

HDL'larda tedavi endikasyonlarını etkileyen faktörler bilindiği gibi:

- Klinik evre,
- Hastalığın ortaya çıkış lokalizasyonu (nodal veya ekstrapnodal),
- Histopatolojik tanı ve diffüz veya nodüler yapı varlığıdır.

Ancak bizim olgularımızın sadece 6'sında diffüz-nodüler yapı ayırımı yapılmıştır. Bu nedenle primer olarak RT endikasyonu konulmuş olan olgularımızda lokalize (E I ve II) ve dissemine (E III ve IV) hastalık ve nodal veya ekstrapnodal başlangıç durumlarında uygulanmış olan RT saha ve dozları genel olarak özetlenecektir.

Lokalize nodal hastalıkta diafragma üstü lokalizasyonlarda (E I) rejyonel saha ışınlanması tercih edilmiş olup, hastalık bölgesi çevresinde geniş bir emniyet alanı bırakarak, komşu lenf ganglion bölgesi de saha içinde alınmış ve karşılıklı paralel iki saha şeklinde ışınlama yapılmıştır. Bu durumda sahalar:

- Üst boyunda hastalık varlığında: Tüm boyun + supraklaviküler bölge + Waldeyer halkası bölgesi (Şekil 2)
 - Alt boyunda hast. varlığında: Tüm boyun + supraklaviküler bölge + mediasten +bitişik aksiller bölge (Şekil 3)
 - Aksiller bölgede hast. varlığında: Aksiller bölge + komşu boyun bölgesi
- şeklinde olmuştur ve bölge yarı kalınlığında total 3500-4000

cGy tümör dozu (TD)-günde 180-200 cGy olarak- verilmiş, daha sonra da saha küçültülerek ilk başlangıç bölgesine 500-1000 cGy ek doz verilmiştir.

Lokelize nodal, diafragma üstü E II hastalıkta, hastalığın saptanabilir sınırlar dışına çıkmış olduğu düşünülerek Yelek (Mante) saha kullanılmış ve aynı dozlar uygulanmıştır. Histiositik lenfomalı olgularda dozlar daha yüksek tutulmuştur.

Lokelize nodal diafragma altı hastalıkta inguinal bölgede lokalizasyon durumunda Ters Y (Inverted Y) şeklindeki sahadan bölge yarı kalınlığında total 3500-4000 cGy TD verilmiş, ayrıca 500-1000 cGy ek doz küçültülmüş sahadan verilmiştir (Şekil 5).

Lokelize nodal, diafragma altı hastalıkta inguinal bölge dışındaki lokalizasyonlarda mevcut inceleme yöntemleri ile hastalığın yayılım derecesinin tam olarak değerlendirilememiş olduğu düşünülerek retroperitoneal nodülleri ve periton boşluğunu içine alan karşılıklı paralel ön-arka total batın sahası kullanılmış ve bölge yarı kalınlığında total 2500-3000 cGy TD -günde 150 cGy olarak- verilmiştir. Daha sonra da bölgesel lenf ganglionlarına ters Y şeklinde sahadan 1000-1500 cGy TD ek doz ışınlama yapılmıştır. Total batın ışınlaması sırasında 1500 cGy TD'una ulaşıldığında her iki böbrek arka sahadan 2 HVL kurşun blokla kapatılarak korunmuştur (Şekil 5).

Lokelize ekstranodal Waldeyer halkası bölgesinden başlayan hastalıkta (E IE, E IIE) tüm Waldeyer halkası bölgesi ve adenopati varlığına bakılmaksızın her iki boyun ve supra-klaviküler bölge (klavikula altına kadar) ler saha içine alınmış ve total 3500-4000 cGy TD verildikten sonra 500-1000 cGy TD ek doz olarak verilmiştir (Şekil 1 veya bazan Şekil 4).

Lokelize ekstrapodal ve gastrointestinal başlangıçlı (E II_E) hastalıkta total batin ışınlaması tercih edilmiş ve total 2500 cGy TD'dan sonra hastalığın ilk ortaya çıktığı organa ek doz verilmiştir.

Kemikte yerleşmiş lokalize ekstrapodal hastalıkta tüm kemiğe bölge yarı kalınlığında 4500 cGy TD verilmiştir.

Orbitada lokalize ekstrapodal hastalığı olan bir olgumuzda tüm orbita'ya 4500 cGy TD'u verilmiştir.

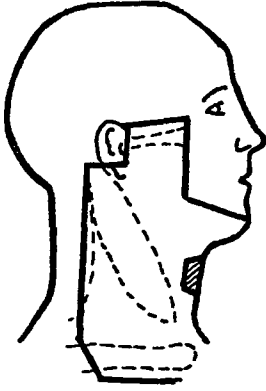
Merkezi sinir sisteminde lokalize hastalıkta tüm beyin ve spinal aksı içine alan saha kullanılmıştır.

Dissemine nodal veya ekstrapodal hastalığı olan çalışma grubumuzdaki olgulardan bir tanesinde total lenfoid ışınlama (yelek + ters Y) uygulanmış, hiçbir olguda tüm vücut ışınlaması uygulanmamıştır.

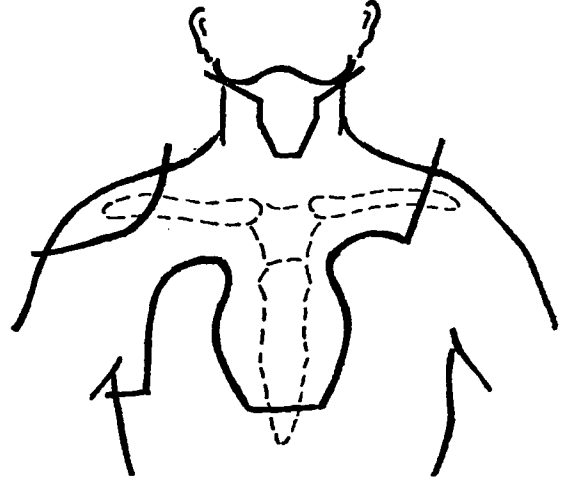
RT'nin tamamlanmasından sonra lokal hastalıkta alınan cevap WHO nun solid tümörlerde cevap kriterlerine(68) göre değerlendirilmiştir.

Tedavi sonrası olgularımızın düzenli bir şekilde kontrole gelmemeleri ve bir kısmının değişen süreler sonrasında takibimizden çıkmaları nedeniyle sağkalım analizleri Kaplan-Meier analiz yöntemi ile yapılmış ve takip dışı kalan olgular Eksitus (Eks) olmuş olarak değerlendirilmişlerdir.

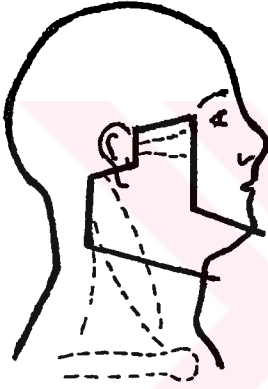
Ancak bir süre sonra takibimizden çıkan hastalarda son kontrollerinde saptanabilir hastalığın var olup olmadığı(67) ek tablolarda gösterilmiştir (Ek Tablo 1; 2a,b; 3a,b,c,d).



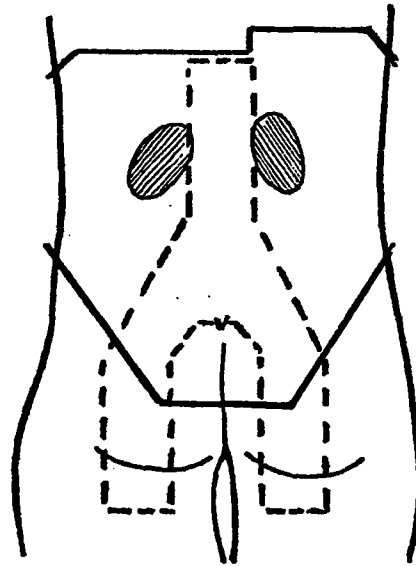
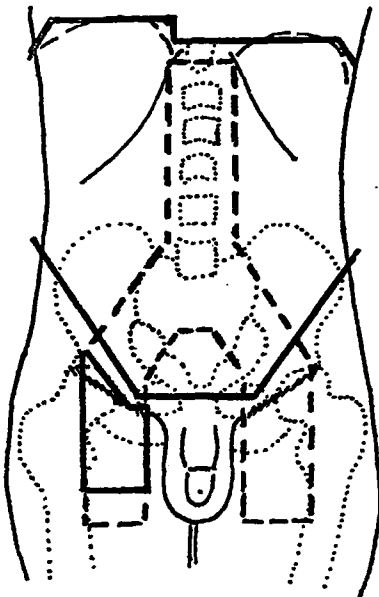
ŞEKİL 2- Üst boyunda lokalize Nodal Hastalıkda Tedavi Sahası(şematik olarak)



ŞEKİL 3- Alt boyunda lokalize Nodal Hastalıkda Tedavi sahası(şematik olarak)



ŞEKİL 4- Waldeyer Halkasında Lokalize Ekstra Nodal Hastalıkda Tedavi Sahaları(şematik olarak)



ŞEKİL 5- Ön ve arka Total Batın Sahaları (Ters Y sahası kesik çizgilerle gösterilmiştir)(şematik olarak)

B U L G U L A R

GÖRÜLME SIKLIĞI

Bilim Dalımıza Ocak 1975 - Aralık 1981 tarihleri arasında tedavi amacıyla başvuran hasta sayısı 21.964'dür. Buna göre HDL tanılı hastaların kliniğimizde görülme sıklığı % 0.95'dir (Tablo 7).

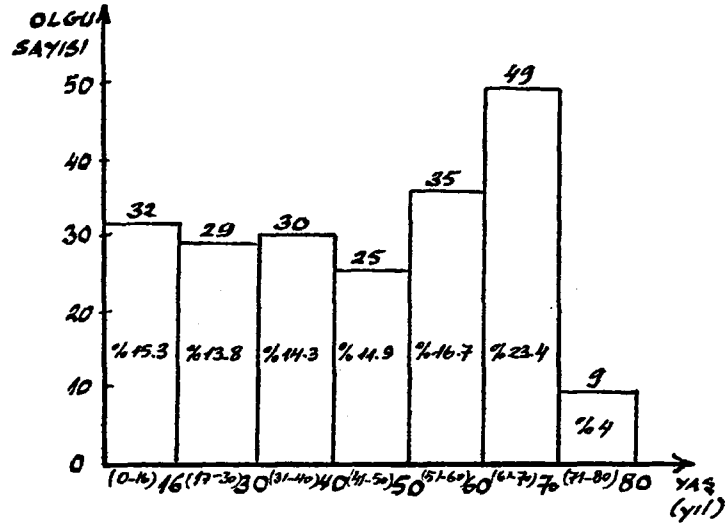
TABLO 7- Ocak 1975 - Aralık 1981 Arası Başvuran Hastalar

<u>SENE</u>	<u>TOPLAM HASTA</u>	<u>HDL TANILI HASTA</u>
1975	3.832	46
1976	3.610	22
1977	3.272	25
1978	2.673	22
1979	2.796	41
1980	2.757	24
1981	3.024	29
TOPLAM	21.964	209(%0.95)

YAŞ VE CİNSİYET

Ortalama yaşı 41.8 olduğu olgularımızın içinde en küçük olgu 10 aylık, en büyük olgu ise 80 yaşındadır. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 8'de görülmektedir.

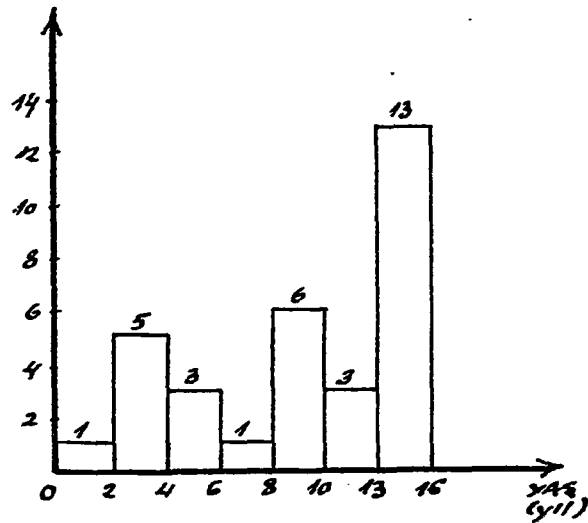
TABLO 8- Tüm HDL Olgularının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı



Tablo 8'de görüldüğü gibi olgularımızın % 23.4'ü yedinci dekada (60-70 yaş arası) yer almakta ve 50-70 yaş arasındaki olgularda tüm çalışma grubunun % 40.1'ini oluşturmaktadır.

32 olgu ile olgularımızın % 15.3'ünü oluşturan çocukluk çağı HDL'lerinde ise yaşlara göre dağılım Tablo 9'da görülmektedir.

TABLO 9- 0-16 Yaş Grubundaki HDL'da Dağılım

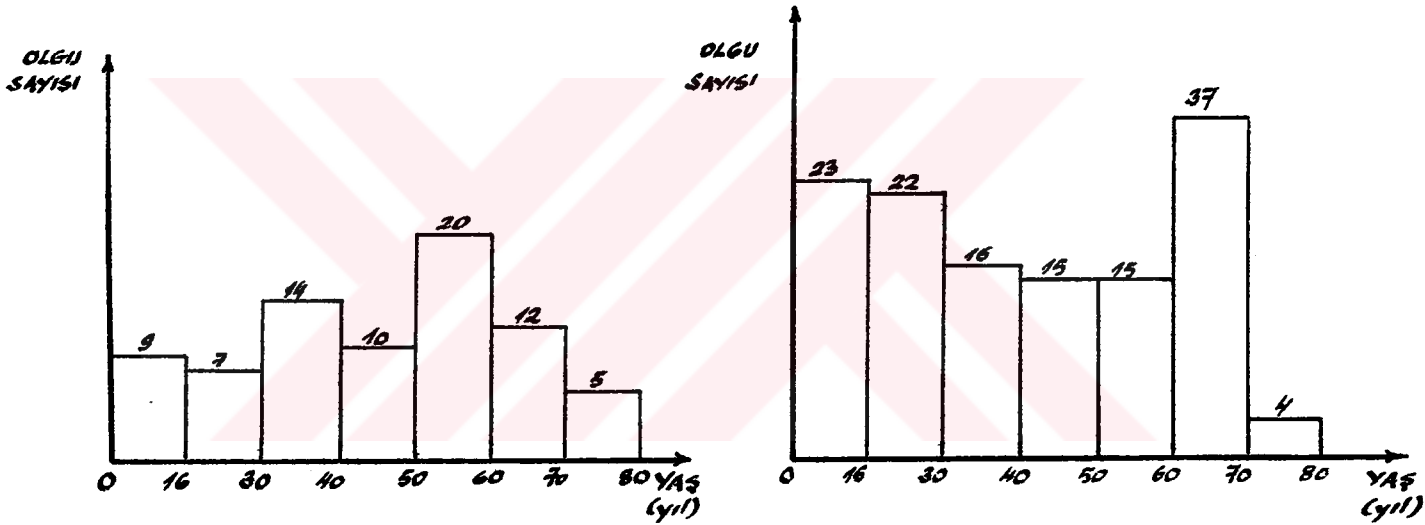


Olgularımızın 78'i kadın (% 37.3); 131'i erkektir (% 62.6) ve kadın/erkek oranı 0.59'dur (yaklaşık olarak 1 kadın hastaya 2 erkek hasta düşmektedir).

Erkek hastalarımızın yaş ortalaması 39.1, kadın hastalarımızın yaş ortalaması ise 46.2'dir. Kadın ve erkek hastaların yaş gruplarına göre dağılımları ise Tablo 10 ve Tablo 11'de görülmektedir.

TABLO 10- Kadın Hastalarda Yaş Gruplarına Göre Dağılım

TABLO 11- Erkek hastalarda Yaş Gruplarına Göre Dağılım



Bu iki tablo birlikte değerlendirildiğinde çocukluk çağı HDL'lerinde kadın/erkek oranının 0.39(9/23) olduğu görülmektedir.

Kadın hastaların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde 50-60 yaş arası (6 ncı dekad) olguların grubun % 25.6 sını, erkek hastaların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde ise 60-70 yaş arası (7 nci dekad) olguların grubun % 28.2'sini oluşturduğu görülmektedir.

HİSTOPATOLOJİ

Bilindiği gibi Hodgkin Dışı Lenfomaların histopatolojik sınıflandırılması konusunda şu anda bile, dünyada, tam bir görüş birliği mevcut değildir.

Biz, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı olarak İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Bilim Dalının kullanmakta olduğu Rappaport sınıflandırma sistemini kullanmaktayız.

Fakat Ocak 1975 - Aralık 1981 tarihleri arasında bilim dalımıza başvuran olguların bir kısmı fakültemiz dışı merkezlerden gönderilmiş olduklarından ve bu olguların histopatolojik değerlendirilmeleri de bu merkezlerin patolojik anatomi bilim dallarında yapılmış olduklarından vereceğimiz sonuçlar tümüyle Rappaport sınıflandırma sistemine uymamaktadır.

Tüm olgularımızın histopatolojik tanıların konulduğu preparatları tekrar toplayıp, tek bir merkezde yeniden değerlendirilmesi düşünülmüş fakat ülkemiz koşullarında ne yazık ki bu istek gerçekleştirilememiştir.

Olgularımızın histopatolojik tanılarına göre değerlendirilmeleri şu şekildedir (Tablo 12).

TABLO 12- 209 HDL Olgusunun Histopatolojik Tanılarına Göre Dağılımı

<u>TANI</u>	<u>OLGU SAYISI</u>	<u>%</u>
Genel olarak HDL (tip belirtilmemiş)	49	23.4
İyi Diferansiye Lenfositik Lenfoma(Rappaport)	36	17.2
Az Diferansiye Lenfositik Lenfoma(Rappaport)	48	22.9
Histiositik Lenfoma(Rappaport)	53	25.3
Burkitt Len.(Rappaport, Lukes-Collins, Work.Form.)	4	1.8
Dev Hücr.Foliküler Lenfoma(Working Formulation)	4	1.8
Nodüler Lenfoma(tip belirtilmemiş)	2	0.9
İmmünoblastik Sarkom (Lukes-Collins)	1	0.4
Lenfoplasmositoid Lenfoma(Kiel)	2	0.9
Klinik olarak Lenfoma	10	4.7
TOPLAM	209	99.3

- Olgularımızın 49'u bilim dalımıza tip belirtilmeksizin Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) histopatolojik tanısı ile başvurmuşlardır ki bu çalışma grubumuzu oluşturan olguların % 23.4'ünü oluşturmaktadır.

- 36 olgu iyi diferansiye lenfositik lenfoma (IDLL) histopatolojik tanısı ile başvurmuştur ve olgularımızın % 17.2'sini oluşturmaktadır. Bu 36 olgu içinde sadece 4 olguda Rappaport sınıflandırma sistemine göre tip belirtilerek 2 olgunun nodüler, 2 olgunun ise diffüz yapı da olduğu eklenmiştir. Yine bu 36 olgu içinde sadece 1 olgu da Lukes-Collins sınıflandırma sistemi göz önüne alınarak küçük çentikli hücre üstünlüğü olduğu belirtilmiştir.

- 48 olgu Az Diferansiye lenfositik lenfoma (ADLL) histopatolojik tanısı ile başvurmuştur ve olgularımızın % 22.9'unu oluşturmaktadır. Bu grup içinde sadece 1 olguda diffüz yapı varlığı belirtilmiştir.

- 53 olgu Histiositik lenfoma (HL) histopatolojik tanısı ile başvurmuştur ve olgularımızın % 25.3'ünü oluşturmaktadır.

- 4 olgu Burkitt lenfoma histopatolojik tanısına sahiptir ve olgularımızın % 1.8'ini oluşturmaktadır. Bu olguların üçünde başlangıç lokalizasyonu batın, birinde ise maksilardır. 4 olguda 0-16 yaş grubu içindedir.

- 4 olgu (% 1.8) Working Formulation sınıflandırmasındaki Intermediate grade Dev hücreli foliküler lenfoma histopatolojik tanısına sahiptir ki bu histopatoloji Rappaport sınıflandırmasındaki nodüler histiositik tipe uymaktadır.

- 2 olgu (% 0.9) sadece nodüler lenfoma histopatolojik tanısına sahiptir.

- 1 olgu (% 0.4) Lukes-Collins sınıflandırmasındaki İmmünoblastik sarkom histopatolojik tanısı ile başvurmuşlardır ki bu histopatoloji Rappaport sınıflandırmasındaki Diffüz histiositik tipe uymaktadır.

- 2 olgu (% 0.9) Kiel sınıflandırmasındaki Lenfoplasmositoid lenfoma histopatolojik tanısı ile başvurmuştur ki bu histopatoloji Rappaport sınıflamasındaki diffüz mikst lenfositik histiositik (DMLHL) tipe uymaktadır.

Çalışma grubumuzu oluşturan 209 olgudan 10 olguya (% 4.7) ise yetersiz biopsi sonucu klinik olarak lenfoma tanısı konulmuş ve hastalar tedaviye alınmıştır. Bu 10 olgunun 4'ü mediastende, biri nazofarenksde, 5'i ise lenf ganglionu bölgelerinde lokalize idiler.

Olgularımızın bu genel dökümünden sonra tüm histopatolojik tanıları Rappaport sınıflandırma sistemine göre değerlendirilebilmek amacıyla:

- . Working Formulation'a göre dev hücreli foliküler lenfoma tanılı 4 olgu, nodüler histiositik lenfoma tanılı gruba;
- . Sadece nodüler lenfoma tanılı 2 olgu, tip belirtilmemiş genel HDL tanılı gruba;
- . Lukes-Collins sınıflandırmasına göre immünoblastik sarkom tanılı 1 olgu diffüz histiositik lenfoma tanılı gruba;
- . Kiel sınıflandırmasına göre lenfoplasmositoid lenfoma tanılı 2 olgu diffüz mikst lenfositik histiositik lenfoma tanılı gruba

eklenmiş ve Tablo 13'de görülen sonuç elde edilmiştir.

TABLO 13- 199 HDL Olgusunun* Rappaport Sınıflamasına Göre Dağılımı

<u>T A N I</u>	<u>OLGU SAYISI</u>	<u>%</u>	<u>Genel HDL Tanılı Grup Dışında %</u>
Genel HDL (Tip ?)	51	25.6	
İDLL	36	18	(36/148)24.3
ADLL	48	24.1	(48/148)32.4
HL	58	29.1	(58/148)39.1
Burkitt Lenfoma	4	2	(4/148) 2.7
DMLHL	2	1	(2/148) 1.3

* -klinik lenfoma tanılı 10 olgu değerlendirmeye katılmamıştır.

Klinik olarak Lenfoma tanısı konulan 10 olgu dışında kalan 199 HDL olgusunun Rappaport sınıflandırmasına göre dağılımı incelendiğinde HL'nın % 29.1 ile çalışma grubumuzda en sık görülen histopatolojik tip olduğu ortaya çıkmaktadır; daha sonra ise % 25.6'lık bir oran ile genel HDL (tip belirtilmemiş) tanılı grup ve % 23.1'lik bir oran ile de ADLL tanılı grup gelmektedir.

Histopatolojik tanıllı 199 olgu içinde gerek tedavi, gerek prognoz açısından özellikle üzerinde durulan nodüler veya diffüz yapı varlığı sadece 6 olgu da belirtilmiştir.

OLGULARIN KLİNİK EVRELENDİRİLMESİ (kE)

Çalışmamızı oluşturan olgulardan 0-16 yaş grubunda yer alan 32 olguda çocukluk çağı HDL'nin evrelendirilmesinde kullanılan St.Jude Çocuk Araştırma Hastahanesi'nin evrelendirme şeması, geriye kalan 177 olguda ise Ann Arbor evrelendirme sistemi kullanılmıştır. Burkitt Lenfoma tanıllı 4 olgunun evrelendirilmesinde de Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün evrelendirme sistemi kullanılmıştır(80).

Bu evrelendirme sistemleri göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede 13 olgu (% 6.2) Evre I; 70 olgu (% 33.4) Evre II; 40 olgu Evre III; 39 olgu da (% 18.6) Evre IV olarak değerlendirilmiştir. Geriye kalan 47 olguda (% 22.4) ise olguların dosya kayıtları kesin evre değerlendirilmesi için yeterli bulunmamıştır(Tablo 14).

TABLO 14- Olgularımızın Klinik Evrelere (kE) Göre Dağılımı

<u>EVRE</u>	<u>OLGU SAYISI</u>	<u>%</u>
Evre I	13	6.2
Evre II	70	33.4
Evre III	40	19.3
Evre IV	39	18.6
Evresi Bilinmeyen (EB)	47	22.4
TOPLAM	209	99.9

Bu değerlendirmeye göre Evre II olgular % 33.4'lük bir oran ile çalışma grubumuzun en büyük bölümünü oluşturmaktadırlar.

0-16 yaş grubunda bulunan olgular ayrıca alınıp değerlendirildiğinde ise 9 olgu (% 28.1) Evre II, 14 olgu (% 43.7) Evre III, 4 olgu (% 12.5) Evre IV olarak değerlendirilmiş, 5 olgunun (% 15.6) ise değerlendirilmesi yapılamamıştır (Tablo 15).

TABLO 15- 0-16 Yaş NHL Olgularının Klinik Evrelere (kE) Göre Dağılımı

<u>EVRE</u>	<u>OLGU SAYISI</u>	<u>%</u>
Evre I	(-)	0
Evre II	9	28.1
Evre III	14	43.7
Evre IV	4	12.5
Evresi Bilinmeyen (EB)	5	15.6
TOPLAM	32	99.9

Ocak 1975-Aralık 1981 tarihleri arasında bilim dalımıza başvuran 209 olgunun 25'i (% 11.9) başvurularından hemen sonra bilim dalımızdan ayrıldıklarından, bu olgulara evrelendirme için gerekli klinik ve laboratuvar tetkikleri yaptıılamamıştır. 33 olguda (% 15.7) ise daha evvel bilim dalımız dışındaki merkezlerdeki KT uygulamalarından sonra başvurduklarından, gönderen merkezlerin tümünden olguların ilk başvurularındaki klinik evreleri ğrenilememiştir.

Bu nedenle gerek başvurularını takiben bilim dalımızdan ayrılan, gerek diğer merkezlerden sevk edilen toplam 58 olgunun ancak 28'inde klinik evrelendirme yapılmış ve 30 olguda ise bu değerlendirme yapılamamıştır (Tablo 14 ve Tablo 16).

Ayrıca primer RT endikasyonu konulan 115 olgunun 14'ünde ve başvurularında RT endikasyonu konulmayıp, KT'ye sevk edilen 36 olgunun 3'ünde mevcut dosya kayıtları ile evre değerlendirilememiş ve EB olan olgu sayısı 47'ye çıkmıştır (Tablo 16).

TABLO 16- Olguların Gruplarına Göre Klinik Evre (kE) Değerlendirilmesi

Başvurudan sonra Terk (25 olgu)	E B	25
RT endikasyonu yok, KT'ye sevk (36 olgu)	E I	(-)
	E II	2
	E III	14
	E IV	17
	E B	3
Daha evvel KT uygulanmış, rest tümöre RT (evrelendirme, KT öncesi ilk doktor'un değerlendirmesine göre) (33 olgu)	E I	(-)
	E II	10
	E III	4
	E IV	14
	E B	5
Primer RT (RT öncesi kliniğimizde yapılan evre değerlendirmesine göre) (115 olgu)	E I	13
	E II	58
	E III	22
	E IV	8
	E B	14
TOPLAM (209 olgu)	E I	13
	E II	70
	E III	40
	E IV	39
	E B	47

Primer RT uygulanan 115 olgunun 14'ünde mevcut dosya kayıtlarına göre evre değerlendirilemedi ve EB olarak kabul edildi. Bu olgular uygulanmış olan tedavi protokollerine göre değerlendirildiğinde yaklaşık olarak 4 olgunun E I; 6 olgunun E II ve 4 olgununda E III olabileceği düşünüldü, fakat bu olgular yine de EB olarak kabul edildi.

HASTALIĞIN ORTAYA ÇIKIŞ LOKALİZASYONLARI

Nodal veya ektranodal başlangıçla ortaya çıkan HDL'li olgulardan oluşan çalışma grubumuzda olguların 123'ünde nodal (% 58.8) başlangıç; 86'sında ise ektranodal (% 41.1) başlangıç saptanmıştır (Tablo 17).

TABLO 17- 209 Olgunun Başlangıç Lokalizasyonlarına Göre Dağılımı

<u>Başlangıç</u>	<u>OLGU SAYISI</u>	<u>%</u>
Nodal	123	58.8
Ekstranodal	86	41.1
TOPLAM	209	

Nodal başlangıç gösteren 123 olgunun 111'i (% 90.2) periferik lenf ganglionu bölgelerinde, 12'si (% 9.8) ise mediastende bulunmuştur. Periferik lenf ganglionu bölgelerinde başlayan 111 olgunun 86'sında (% 77.4) bir merkeze başvuruya neden olan kitle ağrısız lenfadenopatidir.

Nodal başlangıç gösteren olgularımızın bölgelere göre dağılımı şu şekildedir (Tablo 18):

- Olgularımızın 55'inde başlangıç bölgesi servikal ganglion bölgesidir. Bu 55 olgunun 25'inde sağ servikal bölge, 24'ünde sol servikal bölge ve 6'sında ise sağ ve sol servikal bölgeler ilk tutulan bölgeler olmuştur. Buna göre çalışmamızda servikal bölgeden başlangıç tüm olgularımızın % 26.3'ünde (55/209), nodal başlangıç gösteren olgularımızın ise % 44.7'sinde (55/123) görülmüştür.
- Olgularımızın 22'sinde başlangıç bölgesi aksiller ganglion bölgesidir. Bu 22 olgunun 9'unda sağ aksiller bölge, 12'sinde sol aksiller bölge, 1'inde ise sağ ve sol aksiller bölgeler ilk tutulan bölgelerdir. Buna göre çalışmamızda aksiller bölgeden başlangıç tüm olgularımızın % 10.5'unda (22/209), nodal başlangıç gösteren olgularımızın ise % 17.8'inde (22/123) görülmüştür.

- Olgularımızın 9'unda başlangıç bölgesi supraklaviküler bölgedir. 9 olgunun 5'inde sağ supraklaviküler, 3'ünde sol supraklaviküler bölge, 1'inde ise sağ ve sol supraklaviküler bölgeler ilk tutulan bölgelerdir. Buna göre supraklaviküler bölgeden başlangıç tüm olgularımızın % 4'ünde (9/209), nodal başlangıç gösteren olgularımızın ise % 7.3'ünde (9/123) görülmüştür.
- Olgularımızın 18'inde başlangıç bölgesi inguinal ganglion bölgesidir. 18 olgunun 9'unda sağ inguinal bölge, 7'sinde sol inguinal bölge, 2'sinde ise sağ ve sol inguinal bölgeler ilk tutulan bölgelerdir. Buna göre inguinal bölgeden başlangıç tüm olgularımızın % 8.6'sında (18/209), nodal başlangıç gösteren olgularımızın ise % 14.6'sında (18/209) görülmüştür.
- Olgularımızın 5'inde başlangıç bölgesi submandibüler ganglion bölgesi (tüm olguların % 2'si, nodal olguların % 4'ü); 2'sinde de preauriküler ganglion bölgesidir (tüm olguların % 0.9'u, nodal olguların % 1.6'sı).
- 12 olgumuzda ise başlangıç bölgesi mediastinal bölgedir. Buna göre mediastinal bölgeden başlangıç tüm olguların % 5.7'sinde (12/209), nodal başlangıç gösteren olguların ise % 9.7'sinde (12/123) görülmüştür.

TABLO 18- Nodal Başlangıç Gösteren Olguların Bölgelere Göre Dağılımı

<u>Başlangıç Bölgesi</u>	<u>Olgu Sayısı</u>	<u>Nodal Olgu %</u>	<u>Tüm Olgu %</u>
Servikal	55	44.7	26.3
Aksiller	22	17.8	10.5
İnguinal	18	14.6	8.6
Mediastinal	12	9.7	5.7
Supraklaviküler	9	7.3	4
Submandibüler	5	4	2
Preauriküler	2	1.6	0.9
TOPLAM	123	99.7	58.8

Nodal başlangıç gösteren 123 olgumuzun 10'unda (% 8.1) başlangıç birden fazla nodal bölgeden olmuştur.

Ekstranodal bölgeden başlangıç gösteren olgularımızın dağılımı ise şu şekildedir (Tablo 19):

- Olgularımızın 30'unda başlangıç bölgesi abdominal bölgedir ki bu 30 olgunun 6'sında (% 20) ilk tutulan bölge ileo-çekal bölgedir. Abdominal bölgenin ilk tutulan bölge olması tüm olgularımızın % 14.3'ünde (30/209), ekstranodal başlangıç gösteren olgularımızın ise % 34.8'inde (30/86) görülmüştür.
 - . Abdominal bölgeden 30 olgunun histopatolojik değerlendirilmesinde 4 olgunun İDLL, 13 olgunun ADLL, 4 olgunun HL, 3 olgunun Burkitt L tanısında olduğu görülmüştür. 6 olgu ise tip belirtilmeksizin genel NHL histopatolojik tanısına sahiptir.
 - . Abdominal bölge başlangıçlı 30 NHL olgusunun 3'ü E II, 10'u E III, 8'i E IV olarak değerlendirilmiş, 9'unda ise evrelendirilme yapılamamıştır.
- Olgularımızın 41'inde başlangıcın baş-boyun bölgesinden olduğu görülmüştür. Buna göre baş-boyun bölgesinin ilk tutulan bölge olması tüm olguların % 19.6'sında (41/209), ekstranodal başlangıç gösteren olguların ise % 47.6'sında (41/86) görülmüştür. 41 olgu ve % 47.6'lık yüzde ile baş-boyun NHL'sı ekstranodal başlangıç gösteren olgularımız içinde ilk sırayı almaktadır.
 - . Baş-boyun bölgesi HDL olgularımızın değerlendirilmesinde 35 olgunun Waldeyer halkasından başladığı görülmüştür ki bunların 24'ü tonsiller bölgede, 10'u nazofarenks'de, 1'i ise dil kökünde lokalizedir. Bu durumda çalışma grubumuzun baş-boyun HDL'ları içinde

tonsiller bölge HDL'ları % 40'lık görülme sıklığı ile birinci sırayı, nazofarenks bölgesi HDL'ları ise % 25 olan görülme sıklığı ile ikinci sırayı almaktadırlar. Tüm olgularımıza göre değerlendirildiklerinde tonsiller bölgenin ilk tutulan bölge olması olgularımızın % 11.4'ünde (24/209), nazofarenks'in ilk tutulan bölge olması ise olgularımızın % 4.7'sinde (10/209) görülmektedir. Ekstranodal başlangıç gösteren olgular için ise bu değerler tonsiller bölge için % 27.9 (24/86), nazofarenks için de % 11.6 (10/86) dır.

TABLO 19- Ekstranodal Başlangıç Gösteren 86 HDL Olgusunun Bölgelere Göre Dağılımı

<u>Başlangıç Bölgesi</u>	<u>Olgu Sayısı</u>	<u>ENodal Olgu %</u>	<u>Tüm Olgu %</u>
Baş-boyun	41	47.6	19.6
Tonsil	24		
Nazofarenks	10		
Dil Kökü	1		
Diğer	6		
Abdomen	30	34.8	14.3
Mide	9	10.4	4.3
Diğer(deri, kemik, ekstradural, meme)	6	6.3	2.8
TOPLAM	86	99.1	41.1

Baş-boyun bölgesinden başlayan 41 HDL olgusunun diğer 6'sının bölgelere göre dağılımı ise şu şekildedir:

- . 1 olgu gingiva'da
- . 1 olgu yumuşak damak'da
- . 2 olgu nasal kavite'de
- . 1 olgu orbita'da
- . 1 olgu maksilla'da lokalizedir.

Baş-boyun bölgesi HDL'ları içinde sıklık bakımından birinci ve ikinci sırayı alan tonsil ve nazofarenks bölgesi HDL'larının kendi içlerinde değerlendirilmesi ise şu şekildedir:

- . Tonsiller bölgedeki 24 HDL olgusunun 2'si E I, 17'si E II, 5'i de E III olarak değerlendirilmiştir. Olguların 5'i IDLL, 9'u ADLL, 6'sı HL, 1'i DMLHL, 3'ü de genel HDL (tip belirtilmemiş) histopatolojik tanısına sahiptir. Tonsiller bölge HDL'larında kadın/erkek oranı 0.6 (9/15), ortalama yaş ise 54 bulunmuştur (Tablo 20).

TABLO 20- Tonsiller Bölge HDL'larının Değerlendirilmesi

E V R E	E I	E II		E III	E IV
	2	17		5	-
Histopatoloji	IDLL	ADLL	HL	D-MLHL	HDL
	5	9	6	1	3
Kadın/Erkek	0.6				
Ortalama yaş	54				

- . Nazofarenks bölgesinde ki 10 HDL olgusunun 1'i E I, 4'ü E II, 2'si E III, 3'ü E IV olarak değerlendirilmiştir. Olguların 1'i ADLL, 1'i genel HDL ve 8'i ise HL histopatolojik tanısına sahiptir. Kadın/erkek oranı 0.42 (3/7), ortalama yaş ise 35.7 bulunmuştur.

Bu değerlendirmelerden sonra nazofarenks HDL'larının % 80'inin histiositer tipte histopatoloji gösterdikleri ve nazofarenks HDL'larının tonsiller bölge HDL'larına göre daha genç yaş grubunda görüldüğünü söyleyebiliriz.

- Ekstranodal başlangıç gösteren 86 HDL olgusundan geriye kalan 15 olgunun 9'u mide'den başlamıştır. Mideden başlayan HDL olguları tüm HDL olgularının % 4.3'ünü (9/209), ekstranodal başlangıç gösteren olguların ise % 10.4'ünü (9/86) oluşturmaktadır.

. Mide'den başlayan HDL'ların değerlendirilmesi ise şu şekildedir: 9 olgunun 5'i E II, 4'ü E III, olarak değerlendirilmiştir. Ortalama yaşın 48.2, kadın/erkek oranının 1.25 (5/4 olduğu olguların 3'ü İDLL, 3'ü ADLL, 2'si HL, 1'i de genel HDL tanısına sahiptir.

- Ekstranodal başlangıç gösteren son 6 olgunun bölgelere göre dağılımı ise şu şekildedir: 2 olgu deri'de, 1 olgu ekstradural bölgede, 1 olgu meme'de, 2 olgu ise kemik'de lokalizedir.

UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE SAĞKALIM ANALİZLERİ

Ocak 1975 - Aralık 1981 tarihleri arasında bilim dalımıza başvuran HDL tanılı olguların tedavi endikasyonlarına göre dağılımı şu şekildedir:

- 25 olgu (% 11.9) başvurularından hemen sonra bilim dalımızdan ayrılmışlardır. Bu olguların 20'si nodal, 5'i ekstranodal başlangıçlı lenfomalardır.
- 36 olguya (% 17.2) başvurularından sonra hastalıklarının evrelendirilebilmesi amacıyla gerekli tetkikleri yaptırılmış ve bu tetkikleri takiben yapılan tedavi planlamasında RT endikasyonu konulmayarak KT'lerinin düzenlenebilmesi için Tıbbi Onkoloji Bilim Dallarına sevk edilmişlerdir.

- Başvuruyu takiben ayrılan 25 olgu ve KT için sevk edilen 36 olgu dışında kalan 148 olguya ise palyatif, profilaktik ve primer olarak RT uygulanmıştır.

A. KT'ye Sevk Edilen 36 Olgunun Değerlendirilmesi

Bu 36 olgunun 21'i NdL ve 15'i ENdL olup, 2'si E II, 14'ü E III, 17'si E IV olarak değerlendirilmiş, 3 olgunun ise evresi dosya kayıtlarının yetersiz olması nedeniyle değerlendirilememiştir (Ek Tablo Ia). ENdL olgularının 6'sı baş-boyun bölgesinde lokalizedirler.

KT endikasyonu konulan olgulardan;

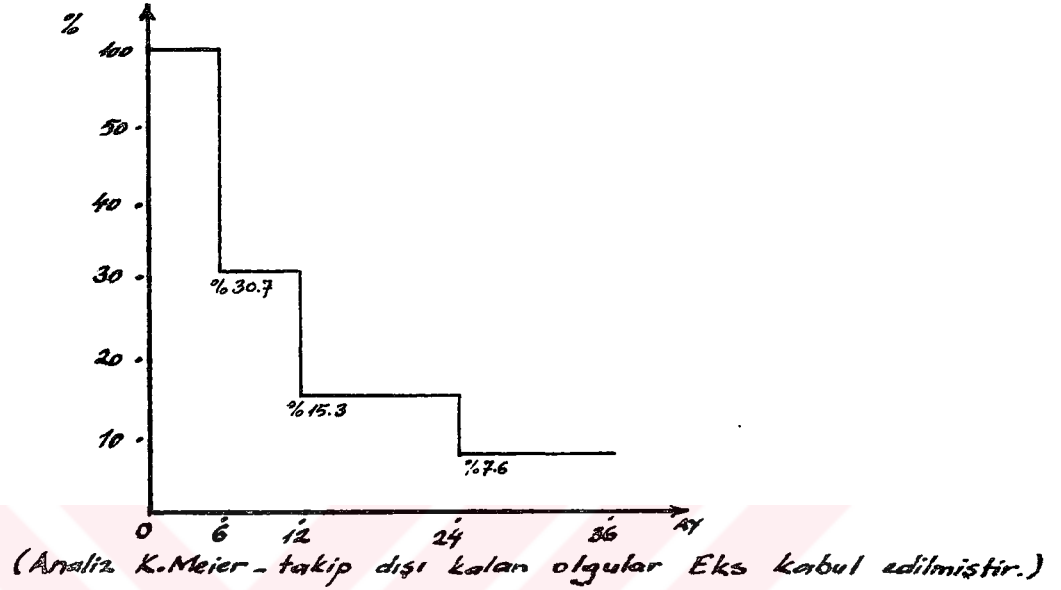
- 13 üne Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda KT uygulanmış ve KT protokolü olarak 11'inde COP (Cyclophosphamide 750 mg/m² I.V. birinci gün; Vincristine-1.4 mg/m² I.V. birinci gün; Prednisone-50 mg/m² per oral bir-beşinci günler arasında) ve ikisinde de CHOP (Cyclophosphamide-750 mg/m² I.V. birinci gün; Adriamycin-50 mg/m² I.V. birinci gün; Vincristine -1.4 mg/m² I.V. birinci gün; Prednisone- 50 mg/m² per oral bir-beşinci günler arasında) seçilmiş, 21-28 günde bir tekrarlanması planlanmıştır. Fakat KT uygulamaları düzenli aralıklarla ve sürekli olmamış, 1 kürle 40 kür arasında hastanın takip süresine göre değişen sayılarda uygulanmıştır (Ek Tablo Ia) 13 olgunun 9'una üç ve/veya daha fazla sayıda KT kürü uygulanabilmıştır. Üçüncü kür KT'lerden sonra yapılan değerlendirmelerde bu 9 olgunun 4'ünde tam cevap, 1'inde kısmi cevap alınmış, 4'ünde ise hastalıkta değişiklik saptanmamıştır (WHO Solid tümörlerde cevap kriterlerine göre). Tam cevap alınan olguların 2'si İDLL, 1'i ADLL ve biri de HL olup, ikisi ENdL ikisi de NdL'dır. 18 ay sonra bu 4 olgudan 3'ü (SHV), 36 ay sonra da biri (SHV) yaşamaktaydı. 36 ay sonra halen hayatta olan hastada 30'uncu ayda bila-

teral aksiller kitle saptanmış, RT uygulanıp % 70 cevap alınmasına karşın 39'uncu ayda hasta takibimizden çıkmıştır. Yaygın hastalığında uygulanan KT'ye karşın cevap alınamayan 4 olgudan biri 5 kür KT den sonra Eks olmuş, ikincisi 4 kür den sonra genel durumu bozularak, üçüncüsü 10 kürden sonra genel durumu bozularak takibimizden çıkmıştır. Dördüncü hastaya ise 3 kür KT sonrası RT uygulanmış, fakat tedavi tamamlanamadan hasta Eks olmuştur (Ek Tablo 1a).

- 10 olgu İst.Üniv.Tıp Fak.İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümüne sevk edilmiş, fakat yakın tarihlerde yaptığımız aramalarda sadece iki olgunun dosyaları bulunabilmiş ve bir olgunun 29 ay (SHV), bir olgunun da 4 ay (SHV) takip edilebildikleri, daha sonra takip dışı kaldıkları öğrenilmiştir.
- 1 olgu İst.Üniv.Tıp Fak.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı Hematolojik-Onkoloji bölümüne sevk edilmiş, bu olgunun dosyası bulunamamıştır.
- Diğer 12 olgu ise fakültemiz dışındaki merkezlerin Tıbbi Onkoloji bölümlerine sevk edilmiş ve daha sonra bu olgular hakkında bilgi edinilememiştir.

(Fakültemiz içindeki ve dışındaki Tıbbi Onkoloji Bölümlerine sevk edilen ve daha sonra yapılan aramalarda dosyaları bulunamayan-bilgi edinilemeyen hastaların bu bölümlere başvurup başvurmadıkları bilinmemektedir).

Fakültemiz Tıbbi onkoloji Bilim Dalında KT uygulanan 13 olgunun tedavi sağkalım ilişkisi Şekil 6'da görülmektedir:



ŞEKİL 6- 13 olguda tedavi-sağkalım ilişkisi

B. Daha Önce Uygulanan KT Protokollerine Karşın Cevap Alınamayan Refrakter Bölgelere RT Uygulanan Olguların Değerlendirilmesi

Daha önce uygulanan KT protokollerine karşın cevap alınamayan refrakter bölgelere RT uygulanması amacıyla bilim dalımıza gönderilen 33 olgunun 10'u E II, 4'ü E III, 14'ü E IV ve 5'i de EB olup (Ek Tablo 2a), 27 olgu NdL, 6 olgu ise ENdL dir. Bu olgulara daha önce uygulanmış olan KT protokollerinin değerlendirilmesi de şu şekildedir:

- 12 olguda KT uygulandığı belirtilmiş, fakat uygulanan protokol belirtilmemiştir.
- 12 olguda 2 kürle-20 kür arasında değişen sayılarda COP protokolü uygulanmış,
- 5 olguda 2 kürle-5 kür arasında değişen sayılarda CHOP protokolü uygulanmış,

- 1 olguda 3 kür sadece Cyclophosphamide-750 mg/m², I.V. 21 günde bir olmak üzere uygulanmış,
- 1 olguda 2 kür MOPP (Nitrogen Mustard-6 mg/m², I.V., 1. ve 8. günlerde; Vincristine-1.4 mg/m², I.V., 1. ve 8. günlerde; Procarbazine-100 mg/m², per oral 1-14. günler arasında, Prednisone-40 mg/m², per oral) uygulanmış,
- 1 olguda 6 kür COP ve 2 kür BACOP (Cyclophosphamide - 650 mg/m², I.V., 1. ve 8. günlerde; Adriamycin- 25 mg/m², I.V., 1. ve 8. günlerde; Vincristine- 1.4 mg/m², I.V., 1. ve 8. günlerde; Bleomycin- 5 mg/m², I.V., 15. ve 22. günlerde; Prednisone- 60 mg/m², per oral, 15-28. günler arasında) uygulanmış,
- 1 olguda 6 kür COP ve 6 kür CHOP uygulanmıştır.

Olguların tümüne yöntem-tedavi bölümünde anlatılan endikasyon ve saha-doz ölçütlerine göre RT uygulanmaya başlanmış, ancak 33 olgudan sadece 20'sinin tedavisi tamamlanabilmektedir. 12 olgu planlanan tedavi dozu tamamlanamadan tedaviyi terk etmiştir. Bir olgunun (E III, ADLL, ENdL) ise total batin ışınlaması sırasında (1050 cGy TD/7 fr.) genel durumu bozulmuş ve İç Hast.Ana Bilim Dalına sevk edilmiş ve hasta 1 ay sonra Eks olmuştur. 33 olgunun 5'inde merkezi sinir sistemi (kranyum ve spinal aks) ışınlaması uygulanmış olup, bu 5 olgunun 3'ünde profilaktik amaçla ikisinde ise merkezi sinir sistemi tutulması olduğu için RT endikasyonu konulmuştur. Bu olgular KT sonrası bilim dalımıza gönderildiklerinden bu bölüm içinde değerlendirilmiştir. 5 olgunun 3'ü planlanan doz tamamlanmadan tedaviyi terk etmiş, 2'si ise RT'lerini tamamlamışlardır (Ek Tablo 2a).

RT'si tamamlanabilen 20 olgunun ışınlama tekniği ve doz analizleri şu şekildedir:

AYGIT -Co 60 Teleterapi aygıtı ve Lineer Hızlandırıcı 10
MV X aygıtı

TEKNİK -Karşılıklı paralel saha (bölge yarı kalınlığında) ve dozla orantılı olarak sahaların küçültülmesi

DOZLAR -20.00 Gy 3 olgu
25.00 Gy 1 olgu
30.00 Gy 3 olgu
35.00 Gy 3 olgu
40.00 Gy 9 olgu
45.00 Gy 1 olgu

Küçültülen sahalardan uygulanan doz 10.00-20.00 Gy.

RT'leri tamamlanmış olan 20 olguda lokal hastalıkta alınan cevap oranları Tablo 21'de görülmektedir:

TABLO 21- Lokal Hastalıkta RT ile Alınan Cevap Oranları (WHO)*

<u>Cevap Oranı</u>	<u>Olgu Sayısı</u>	<u>%</u>
Tam cevap	11	55
Kısmi cevap	2	10
Değişme yok	1	5
Progresyon	-	-
Dosyada RT bitiminde lokal hastalığın durumu belirtilmemiş	6	30
TOPLAM	20	100

* Solid Tümörlerde Cevap Kriterlerine göre (WHO) (73)

KT'ye refrakter bölgelere uygulanan RT ile tam cevap alınan 11 olgunun 2'si ADLL, 5'i İDLL ve 2'si de genel HDL histopatolojik tanısına sahiptir (İDLL tanılı olguların histopatolojik tanımlanmasında 1 olgunun nodüler yapı gösterdiği, 1 olgunun ise küçük çentikli hücre üstünlüğü gösterdiği belirtilmiştir).

Kısmi cevap alınan 2 olguda da ADLL histopatolojik tanısına sahiptir.

Uygulanan RT ile lokal hastalıkta değişme oluşmayan olgu ise ADLL histopatolojik tanılı, E IV, nodal başlangıçlı ve daha önce 6 kür COP ve 2 kür BACOP uygulanmış bir olgudur (Ek Tablo 2a).

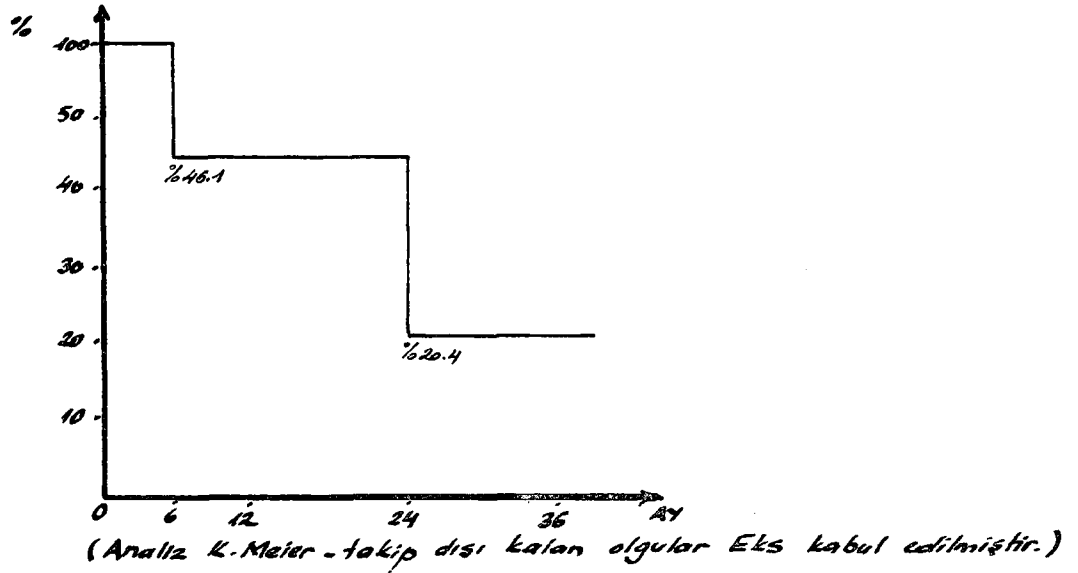
RT'si tamamlanabilen bu 20 olgudan 12'sinde tedavi bitiminden sonra KT'lerinin devamı düşünülmüş ve olguların 5'i bu olguları bilim dalımıza sevk eden merkezlere KT'lerinin devamı için geri gönderilmiş, 7'sine ise bilim dalımızda KT uygulanmıştır (Ek Tablo 2a).

RT'nin tamamlanmasından sonra;

- 1 olgumuzda 38. ayda batında kitle saptanmış, bunun üzerine yaptırılan eksploratris laparotomide paraaortik lenf ganglionlarında tümöral infiltrasyon olduğu görülmüş, RT planlanmış ancak hasta kontrolümüzden çıkmıştır.
- 1 olgumuzda da 16. ayda mediastinal kitle saptanmış, yine bu hasta da kontrolümüzden çıkmıştır.

Tedavi sahaları dışında hastalık gelişen bu 2 olguya karşın, tedavisi tamamlanan olguların hiçbirisinde takip edebildiğimiz süre içinde saha içi yineleme oluşmamıştır (Ek Tablo 2a).

20 olgu içinde sadece 13 olgu tedavi bitiminden sonra 2 aydan fazla takip edilebilmiş olup, bu olgulara ait tedavi-sağkalım ilişkisi Şekil 7'de görülmektedir:



ŞEKİL 7- 13 olguda tedavi-sağkalım ilişkisi

C. Primer Olarak RT Uygulanan Olguların Değerlendirilmesi

Çalışma grubumuzu oluşturan 209 olgu içinde 115 olguda başvuru sonrası yapılan tetkikleri takiben primer RT endikasyonu konulmuş ve yöntem-tedavi bölümünde anlatılan saha-doz ölçütlerine göre RT'lerine başlanmıştır. 55'i nodal, 60'ı ektranodal başlangıçlı olan olguların 13'ü EI, 58'i EII, 22'si EIII, 8'i EIV ve 14'ü de EB'dir.

Bu 115 olgudan;

- 13 olgu (% 11.3) planlanan RT dozu tamamlanmadan tedaviyi terk etmiştir (Ek Tablo 3a,b,c,d).
- 21 olgu (% 18.2) RT'lerinin tamamlanmasından sonra takibimizden çıkmıştır (Ek Tablo 3a,b,c,d).

- 5 olgu (% 4.3) nun RT'leri sırasında genel durumları bozulduğu ve ileri reaksiyon olduğu için tedavileri kesilmiştir, bu olgulara ilişkin açıklama Tablo 22'de görülmektedir.
- 76 olgu (% 66) ise RT'lerinin tamamlanmasından sonra 2 ay-132 ay arasında değişen sürelerde takip edilebilmiş (Ek Tablo 3a,b,c,d) ve sağkalım analizleri yapılabilmıştır.

TABLO 22- RT Sırasında GD Bozulması, İleri Reaksiyon Nedeniyle Tedavisi Kesilen Olgular

Prot.No.	Lokaliz.	Evre	Histopat.	Saha-Doz	Sonuç
75/2813	END	IV	ADLL	Ters Y 2100 cGy TD*/14 fr.	TDş
77/1279	END	B	ADLL	Total Batın 1625 cGy TD/13 fr.	TDş
78/489	END	IV	HL	Total Batın 750 cGy TD/5 fr.	TDş
78/2081	END	III	HL	Tonsil + Bil.Boyun 2720 cGy TD/16 fr.	6 ay sonra Eks.
81/1785	END	II	ADLL	Tonsil + Bil.Boyun 2520 cGy TD/14 fr.	2 ay sonra Pleural Efüzyon ve TDş

* TD-tümör dozu

Bu tabloda dökümü yapılan olgular (% 4.3) dışında hiçbir olguda RT ye bağlı olarak ağır seyreden ve tedavinin bitiminden sonra 6 ay ve daha geç sürede ortaya çıkan kronik komplikasyon saptanmamıştır.

Tedaviyi terk eden ve tedavisi tarafımızdan kesilen 18 olgu dışında kalan 97 olgunun ışınlama tekniği ve doz analizleri Tablo 23'de görülmektedir.

TABLO 23- 97 Olgunun Işınlama Tekniği ve Doz Analizleri

AYGIT	-Kobalt 60 aygıtı (Theratron ve Gamatron)	86 olgu
	-Lineer Akseleratör 10 MV-X(Mevatron)	11 olgu

SAHALAR-Karşılıklı paralel saha (bölge yarı kalınlığında) ve dozla orantılı olarak sahaların küçültülmesi)

DOZLAR	-2500 cGy den az	3/97	% 3
	-2500-<3500 cGy arası	8/97	% 8.2
	-3500-<4500 cGy arası	53/97	% 54.6
	-4500 cGy ve üzeri	33/97	% 34

bu olguların 33'ünde (% 34) küçük sahadan 500-1500 cGy ek doz verilmiştir.

RT'si tamamlanan bu 97 olguda yerel hastalıkta alınan cevap oranları Tablo 24'de görülmektedir.

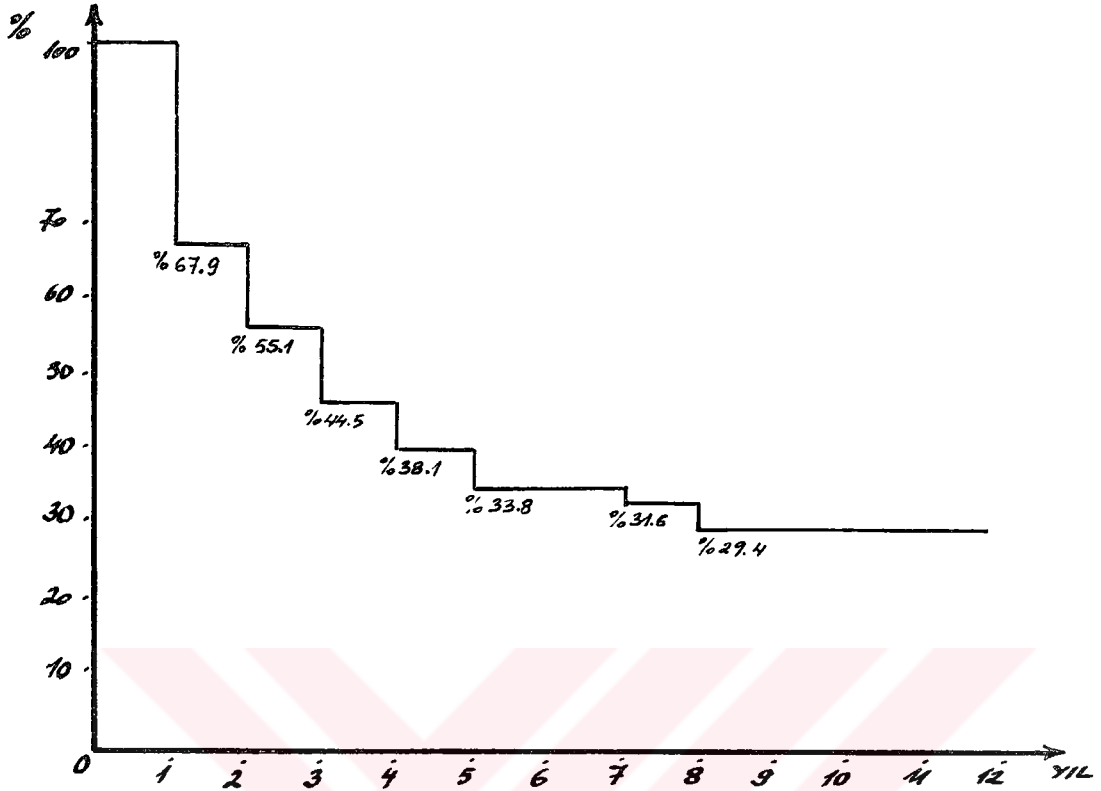
TABLO 24- RT Bitiminde Yerel Hastalıkta Alınan Cevap Oranları (97 Olgusu)

CEVAP ORANI	OLGU SAYISI	%
% 90-100	31	31.9
% 80-89	22	22.5
% 70-79	6	6
% 50-69	6	6
% 50 den az	2	2
Değişme yok (cevap alınamamış)	1	1
Progresyon	1	1
Tedavi bitiminde yerel hastalığın durumu dosyada belirtilmemiş	28	28.8

RT bitiminde;

- Lokal hastalıkta progresyon saptanan olgu E II, lenfoplasmositoid lenfoma tanılıdır ve tedavi bitiminden sonra takip dışı kalmıştır (Ek Tablo 3c).

- Lokal hastalıkta cevap alınamayan olgu klinik olarak lenfoma tanısı konulmuş, gastro-intestinal lokalizasyonlu EIII bir olgu olup tedavi bitiminden 3 ay sonra Eks olmuştur (Ek Tablo 3a).
- % 50'den az cevap alınan 2 olgudan birincisi EII, genel lenfoma histopatolojik tanılı nodal lenfoma olup tedavi bitiminden 4 ay sonra Eks olmuştur; ikinci olgu ise EB, ADLL tanılı nodal lenfoma olup tedavi bitiminden 6 ay sonra takibimizden çıkmıştır (Ek Tablo 3c,b).
- % 50-69 arası cevap alınan 9 olgunun 4'ü EII, 2'si EIII ve 3'ü de EB olup histopatolojik dağılımları 2 olgu ADLL; 3 olgu HL; 2 olgu genel L; 1 olgu Burkitt L; 1 olgu klinik lenfoma şeklindedir. Bu olguların takip süreleri ve son durumları Ek Tablo 3a,b,c,d de görülmektedir.
- 28 olguda ise RT ile lokal hastalıkta alınan cevap dosyalarında kayıtlı olmadığından cevap oranları değerlendirilememiştir (Ek Tablo 3a,b,c,d).
- Lokal hastalıkta % 75-100 arasında cevap alınan 56 olgunun 9'u tedavilerinin bitiminden sonra takibimizden çıkmışlardır. İki sene sonunda 26'sı ve beş sene sonunda da 16'sı yaşamakta olan bu geriye kalan 47 olgunun tedavi-sağkalım ilişkisi Şekil 8'de görülmektedir.



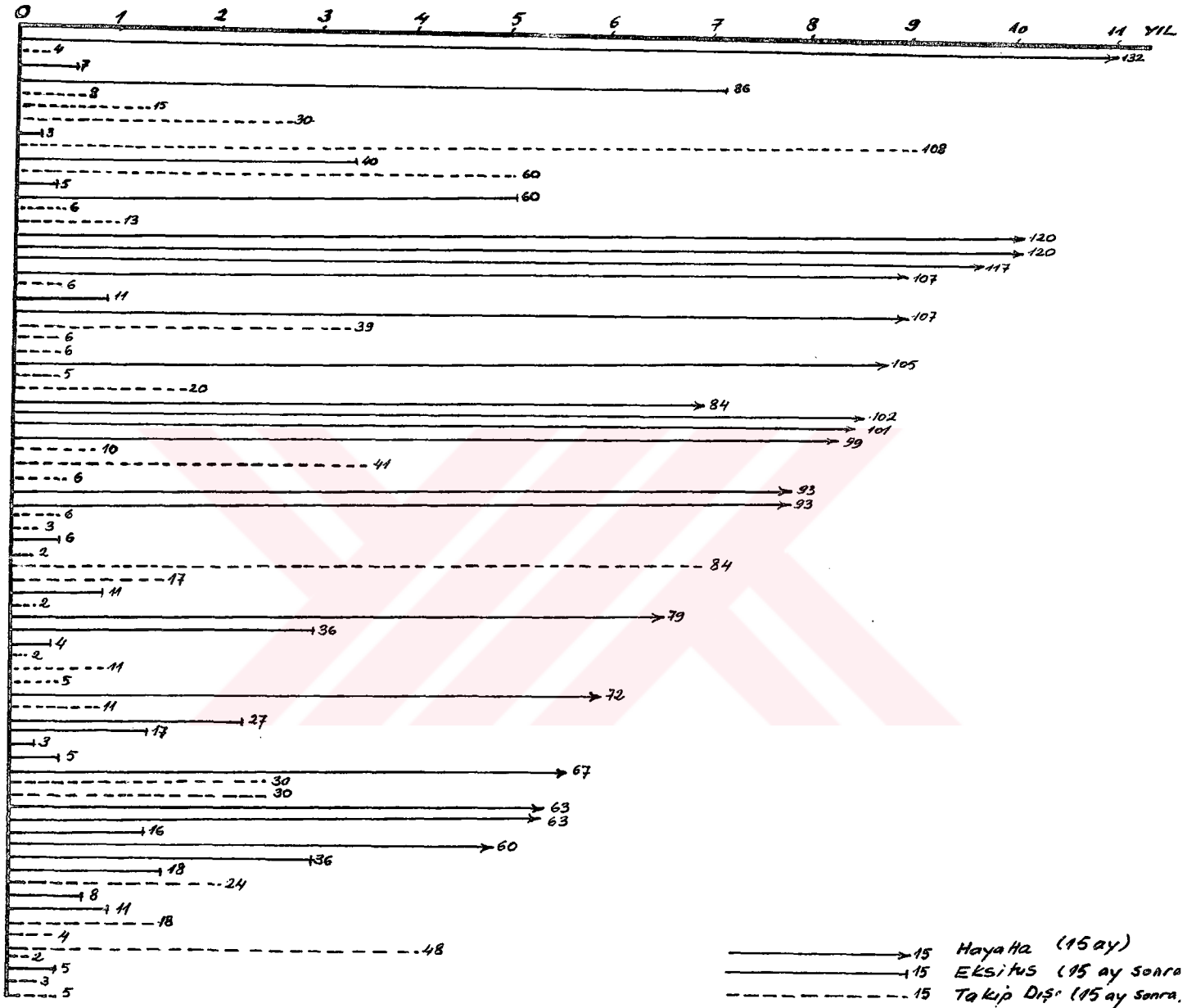
(Analiz K. Meier - takip dışı kalan olgular Eks kabul edilmiştir)

ŞEKİL 8- RT ile lokal hastalıkta % 75-100 cevap alınan 47 olgunun sağkalım eğrisi

RT'lerinin tamamlanmasından sonra 2 aydan uzun süre takip edebildiğimiz hastaların sağkalım aralıklarına göre dağılımları Tablo 25'de görülmektedir.

Bu dağılım incelendiğinde ikinci senenin sonunda 34 olgunun; beşinci senenin sonunda 22 olgunun, on birinci senenin sonunda da 19 olgunun yaşamakta olduğu görülmektedir. Bu 19 olgudan sadece ikisinde son haber alma tarihinde saptanabilir hastalık mevcuttu ve ikisine de KT uygulanmaktaydı. 76 olgudan 20'si Eks olmuş, 37'si ise takip dışı kalmış ve son durumları hakkında kesin bilgi edinilememiştir. Takip dışı ka-

TABLO 25- İlk Başvuru Tarihi ile Son Haber Alma Tarihi Arasındaki Sağkalım Süreleri (76 Olgu) Bu Olguların 40'ında RT Sonrası KT Uygulanmıştır



lan 37 olgunun 19'unda son kontrollerinde hastalık varlığı saptanmıştır. Takip dışı kalan olgularımızdan birinde RT'nin bitiminden 45 ay sonra ikinci primer tümör olarak Bronş Ca (yassı epitel hücreli carcinom) gelişmiş ve daha sonra hasta kontrolümüzden çıkmıştır. Bu olgu EII, ektranodal ADLL tanılı olup, nazofarenks ve bilateral boyun ve supraklaviküler

alanlardan 4500 cGy/25 fr'da ışınlanmıştır. Takip dışı kalan bir diğer olgumuzda RT bitiminden 11 ay sonra lösemi'ye transmisyon gelişmiş, daha sonra hasta kontrolümüzden çıkmıştır. Bu olgu EII, nodal, HL tanılı olup iliyak, inguinal alanlardan 4080 cGy/24 fr.da ışınlanmış ve RT sonrası 6 kür COP uygulanmıştır.

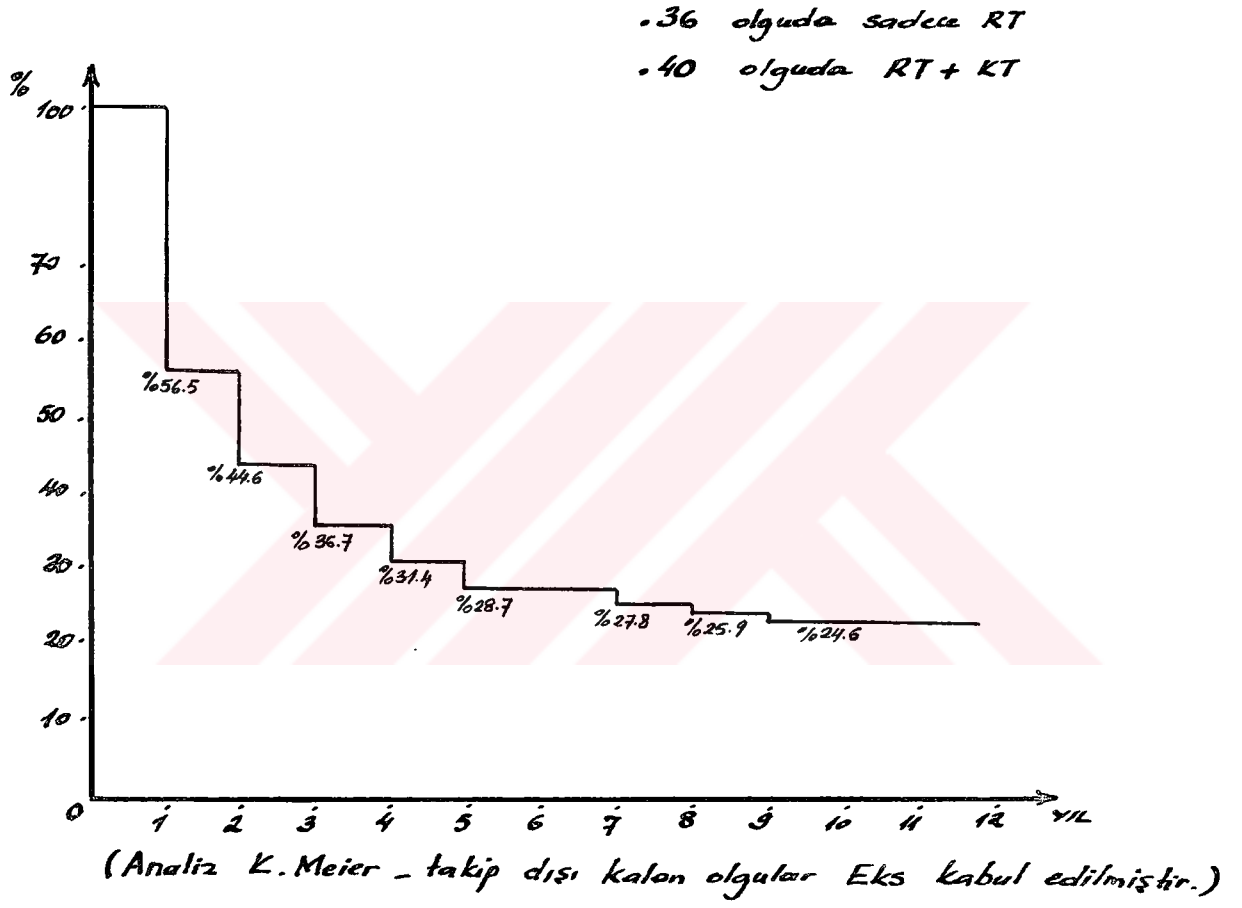
Eksitus olan olgulardan birinde de RT bitiminde 10 ay sonra lösemi'ye transmisyon gelişmiş, hastanın tedavisi planlanmış fakat 2 ay sonra kontrolümüzden çıkmış, göndermiş olduğumuz mektupla ise son kontrol tarihinden 28 ay sonra Eks olduğu öğrenilmiştir. Bu olgu EIII, nodal, ADLL tanılı olup, mediasten bölgesinden 4025 cGy/23 fr'da ışınlanmış ve RT sonrası 3 kür COP uygulanmıştır.

Bu arada primer RT'ye başladığımız bir olgunun 9 senedir Kronik Myeloid Lösemi nedeniyle KT gören ve dokuzuncu senede tonsiller bölgede ADLL histopatolojik tanılı ektranodal bir lenfoma olduğunu belirtmek isteriz.

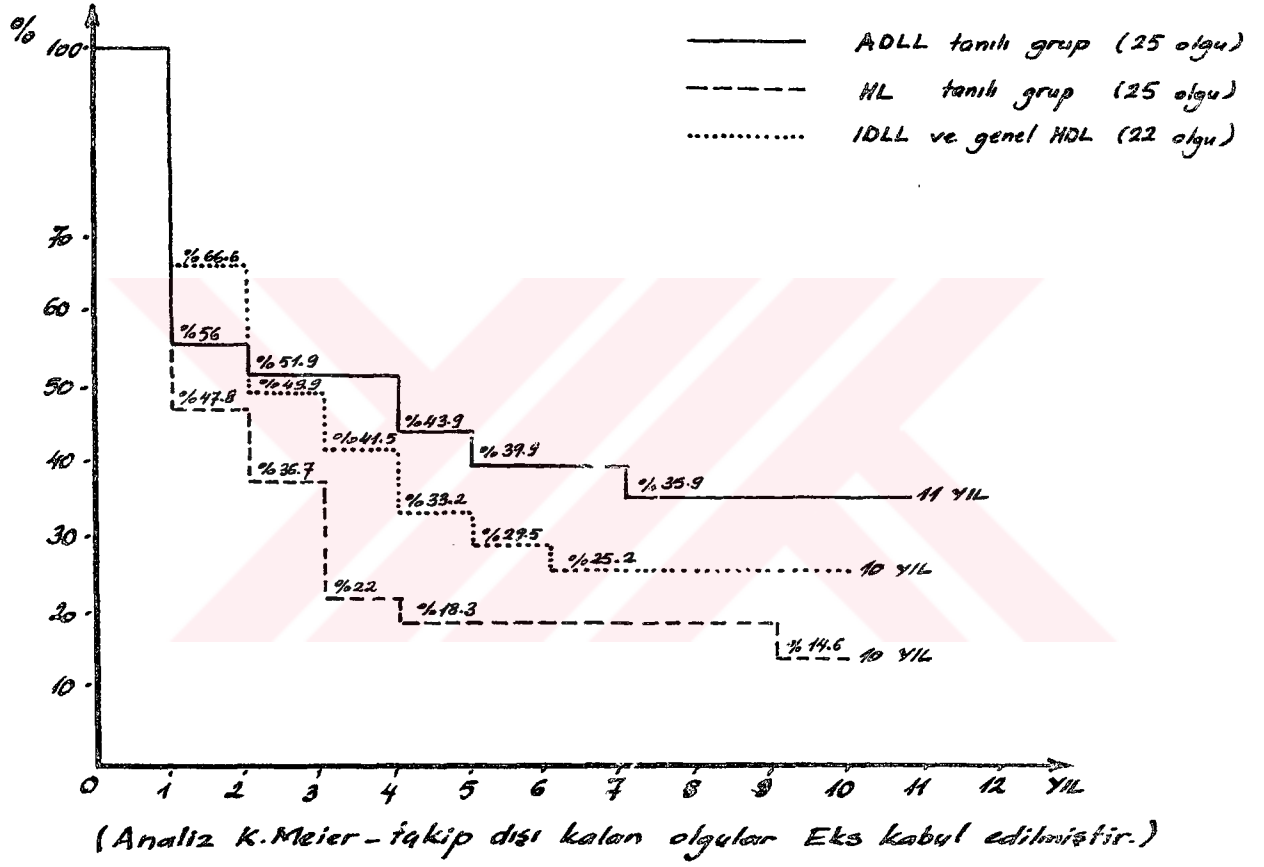
Tablo 25'de 76 olgunun sağkalım aralıklarına göre oluşturulan sağkalım eğrisi Şekil 9'da görülmektedir. Bu olguların 40'ında RT sonrası KT uygulanmıştır (3 kürden fazla).

Histopatolojinin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirebilmek amacıyla RT sonrası takip edilebilen 76 olgu histopatolojik tanılarına göre 3 gruba ayrılıp sağkalım eğrileri oluşturuldu, bu gruplar:

- ADLL histopatolojik tanılı 25 olgu
- HL histopatolojik tanılı 25 olgu
- IDLL, genel lenfoma (HDL) histopatolojik tanılı 22 olgu şeklinde oluşturuldu. 3 klinik lenfoma tanılı ve 1 Burkitt lenfoma tanılı olgu değerlendirme dışı bırakıldı. Bu üç gruba ilişkin sağkalım eğrileri Şekil 10'da görülmektedir.

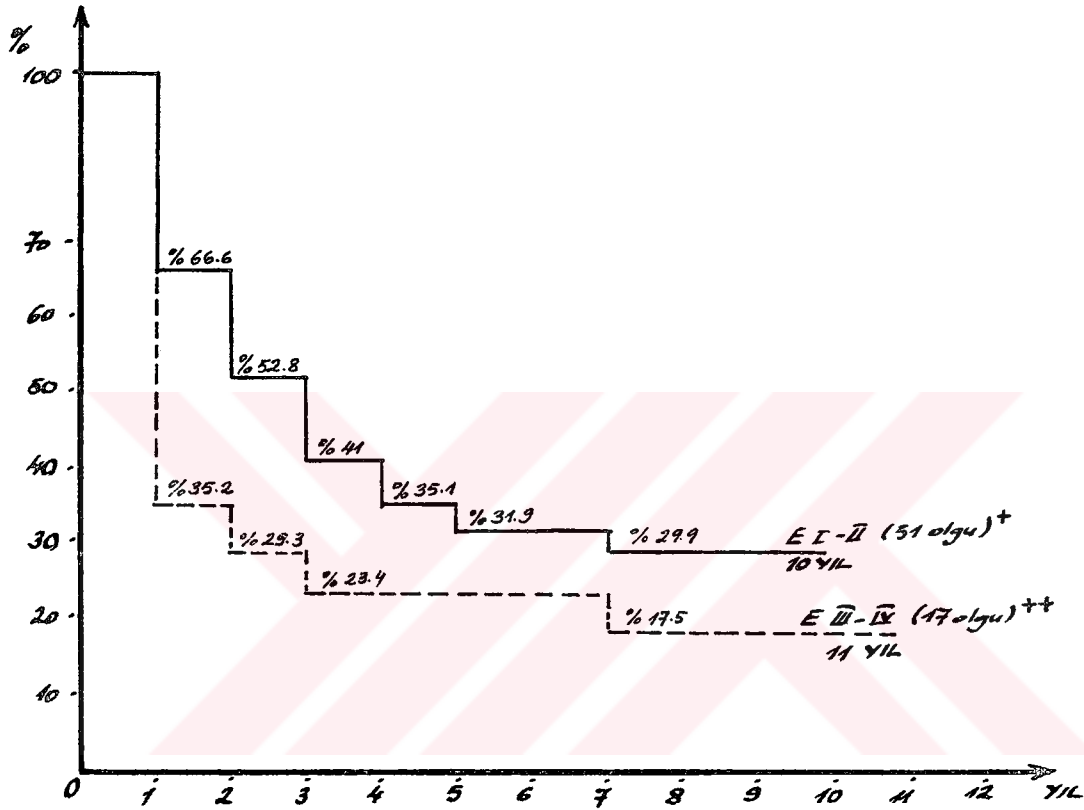


ŞEKİL 9- 76 olgunun sağkalım eğrisi



ŞEKİL 10- Olguların histopatolojik gruplarına göre sağkalım eğrileri

Ayrıca hastalığın lokalize (E I ve II) veya dissemine (E III ve IV) oluşunun sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirebilmek amacıyla bu iki gruba ilişkin sağkalım eğrileri oluşturuldu. Bu iki grubun sağkalım eğrileri Şekil 11'de görülmektedir. EB olan 8 olgu değerlendirme dışı bırakıldı.



(Analiz K.Meier - takip dışı kalan olgular Eks kabul edilmiştir.)

ŞEKİL 11- Lokalize (51 olgu) ve dissemine (17 olgu) hastalıklı olguların sağkalım eğrileri

- + - 51 olgunun ... 23'ünde sadece RT
28'inde RT+KT
++ - 17 olgunun ... 5'inde sadece RT
12'sinde RT+KT

Tedavi sonrası takip edebildiğimiz olguların 45'inde RT sonrası KT uygulanmış, fakat bu uygulamalar düzenli aralıklarla ve sürekli olarak sağlanamamıştır. 36 olguda COP protokolü, 5 olguda CHOP protokolü, 2 olguda COPP protokolü ve 2 olguda da COP daha sonra da CHOP protokolü seçilmiş, an-

cak 5 olguda 3 kürden az, 25 olguda 3-6 kür arası ve 15 olguda da 6 kürden fazla uygulama yapılmıştır. KT uygulanan olgular ve kür sayıları Tablo 26'da görülmektedir.

3 kürden daha fazla KT uygulanabilen 40 olgunun 28'i E I ve II (sınırlı) hastalığa sahip; 12'si ise E III ve IV (yaygın) hastalığa sahip olgudur.

Takip edilebilen 76 olgudan 36'sına ise RT sonrası KT uygulanmamıştır. 3 kürden az bir veya iki kür KT uygulanmış 5 olguda bu grupta incelenmiştir. Bu 36 olgunun 23'ü E I ve II hastalığa, 5'i ise E III ve IV hastalığa sahiptir.

Evre I ve II hastalığa sahip 51 olguda uygulanmış olan tedavi protokolleri şu şekildedir:

1- Geniş saha (GS) tekniği ile ışınlanmış	16 olgu
2- Tutulmuş saha (TS) tekniği ile ışınlanmış	7 olgu
3- GS+3-6 kür arası COP (sadece 2 olguda CHOP)	10 olgu
4- TS+3-6 kür arası COP (sadece 1 olguda CHOP)	8 olgu
5- GS+6 kürden fazla COP (2 olguda CHOP)	8 olgu
6- TS+6 kürden fazla (1 olgu COP, 1 olgu CHOP)	2 olgu

Olgularımızın sayıları az olmakla birlikte 1 ve 2'nci grupların birlikte; 3 ve 4'üncü gruplar birlikte. 5 ve 6'nci grupların birlikte olmak üzere sağkalım analizleri yapılmış ve şu sonuçlar bulunmuştur:

- GS ve TS tekniği ile ışınlanmış 23 olguda		
5 sene sağkalım		% 21.5
10 sene sağkalım		% 21.5
- GS ve TS + 3-6 kür KT'li 18 olguda (15 olgu COP, 3 olgu CHOP)		
5 sene sağkalım		% 38.7
10 sene sağkalım		% 33.1
- GS ve TS + 6 kürden fazla KT'li 10 olguda (7 olgu COP, 3 olgu CHOP)		
5 sene sağkalım		% 39.9
10 sene sağkalım		% 39.9

(Analiz K.Meier)

Grupların olgu sayılarını daha iyi karşılaştırabilmek amacıyla 3, 4, 5 ve 6'ncı grupların birlikte sağkalım analizi yapılmış ve -GS ve TS + 3-6 kür KT'li 18 olgu ve GS ve TS + 6 dan fazla kür uygulanmış

10 olgu (toplam 28 olgu) da 5 sene sağkalım % 32
10 sene sağkalım % 28.4

bulunmuştur.

TABLO 26- RT Sonrası KT Uygulanan Olgular (45 Olgular)

Protokol No	KT (protokol, kür)	Protokol No	KT (protokol, kür)	Protokol No	KT (protokol, kür)
75/20	12 kür COP	78/341	4 kür COP	79/1783	6 kür COP
265	4 kür COP	621	12 kür COP	2817	4 kür COP
1004	10 kür COP	632	8 kür COP	2372	8 kür COP
2203	1 kür Vincr.Proc.	699	15 kür COP	80/407	2 kür COP
2600	3 kür COP	1833	3 kür COP	452	12 kür CHOP
3399	20 kür COP	79/114	2 kür COP	1461	5 kür COP
76/502	18 kür COP	749	6 kür COP	1581	6 kür COP
819	6 kür COP	812	12 kür COP	1852	6 kür COP
1712	10 kür COP	822	2 kür COP	2422	3 kür CHOP
2446	6 kür COP	1025	4 kür COP	81/15	3 kür CHOP
2890	5 kür COP	1208	3 kür COP	67	3 kür COP
3034	4 kür COP		3 kür COP		4 kür CHOP
77/310	3 kür COP	1676	2 kür COP	257	6 kür CHOP
433	4 kür COP			661	3 kür COP
1650	3 kür COP			1535	5 kür CHOP
2537	4 kür COP			1708	14 kür COP
3272	15 kür COP			2832	4 kür COP

COP -Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone

CHOP -Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisone

COPP -Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone

Proc. -Procarbazine

Vincristine -Vincristine

76 olgunun takipleri sürecinde 19 olguda hastalıkta yineleme oluşmuş, fakat bu yinelemelerin sadece ikisi ışınlanan sahalar içinde ortaya çıkmıştır ki primer olarak ışınlanan olguların % 2.6'sını oluşturmaktadır. Takipleri sürecinde yineleme (ışınlama sahası dışında) oluşan olguların dökümü Tablo 27'de görülmektedir.

Işınlama sahaları içinde yineleme gelişen olgularımızdan birincisi EIV, ADLL, Nd lenfoma olup Mantle ve Bilateral Boyun alanlarından 3600 cGy/20 fr'da ışınlanmış, tedavi bitiminden 6 ay sonra boyunda yineleme gelişmiş, bunun üzerine hastaya KT önerilmiş fakat hasta kontrolümüzden çıkmıştır. İkinci olgu ise EII, HL, Nd lenfoma iliak-inguinal alanlardan 4080 cGy/24 fr'da ışınlanmış, tedavi bitiminden 2 ay sonra ışınlanan saha içinde yineleme gelişmiş, 6 kür COP uygulanmış, 11 ay sonra lösemik transmisyon gelişmiş daha sonra ise hasta kontrolümüzden çıkmıştır.

Uzak (saha dışı) yineleme gelişen 17 olgunun 9'u sadece RT görmüş olan, 8'i ise RT sonrası KT uygulanmış olgulardır.

Tedavi bitiminden itibaren 1-30 ay arasında oluşan hastalık yinelemelerinin 15'i (15/19-% 78.9) ilk bir sene içinde olmaktadır. Tabloda da görüldüğü gibi saha dışı yinelemeler lenf ganglionu bölgelerinde (5 olgu), kemiklerde (4 olgu), batında (2 olgu), basis cranii bölgesinde (2 olgu), cilt altı nodüller (2 olgu) şeklinde, nazofarenks ve karaciğer de (birer olgu) ortaya çıkmıştır.

Şekil 12'de yineleme oluşan olguların sağkalım eğrisi görülmektedir.

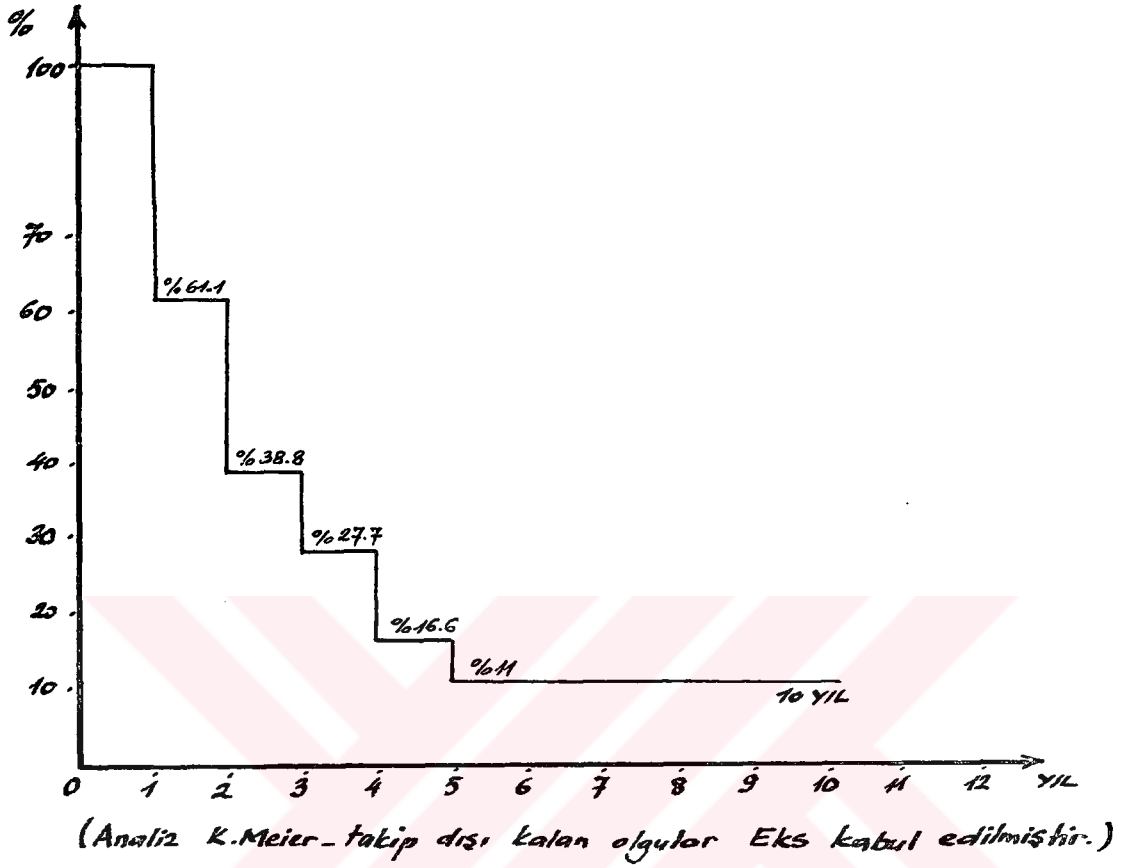
TABLO 27- Takip Sürecinde Hastalıkda Yineleme Oluşan Olgular (Işınlama Sahası Dışında)(17 Olgu)

Protokol No	Lokalizasyon Evre	Histopatoloji	Yineleme oluşana kadarki Süre(Ay)	Yineleme Lokalizasyonu	AÇIKLAMA
75/1056 ²	Nd,III	HL	30	Nazofarenks	Yineleme saptandıktan sonra TDş
3551 ²	END,II	HL	9	Paraaortik bölge	Yineleme saptandıktan sonra TDş, fakat M*'la 51 ay sonra Eks olduğu öğrenildi
76/110 ²	Nd,I	L	9	Ciltaltı nodül.	Yineleme saptandıktan 3 ay sonra TDş
502 ¹	Nd,II	L	3	Batın	RT→3650 cGy, daha sonra 18 kür COP 120 ay sonra hayatta
2890 ¹	Nd,B	L	5	Dorsal Vert.	RT 3000 cGy, daha sonra 5 kür COP 11 ay sonra Akc.Metas. Eks.
3112 ²	Nd,I	IDLL	15	Femur	RT 3000 cGy, daha sonra 9 kür CHOP 39 ay sonra TDş
77/1459 ²	END,II	L	4	Aksilla	RT 2400 cGy de tedaviyi terk, M*'la 105 ay sonra hayatta
1513 ²	END,II	HL	4	Batın	İcter+genel durum bozuk, supportif tedavi
78/621 ¹	Nd,II	Dev Folik.L	2	Sol Preauriküler bölge	RT 3000 cGy, daha sonra 12 kür COP 41 ay sonra TDş
1833 ¹	END,B	L	3	Cilt altı Nodül.	KT 3 kür COP, 3 ay sonra TDş
79/749 ¹	END,II	IDLL	12	Servikal Vert.	RT 3000 cGy, daha sonra 6 kür COPP 6 ay sonra bel ağrıları ve TDş
80/392 ²	END,II	ADLL	1	Inguinal	KT önerilerek iç hastalıklarına sevk
452 ¹	END,II	L	16	Aksilla	RT 3500 cGy, daha sonra 12 kür CHOP, 27 ay sonra Eks
81/257 ¹	END,II	IDLL	8	Dorsal Vert.	RT 3000 cGy, daha sonra 6 kür CHOP, 18 ay sonra Eks
1459 ²	ND,I	IDLL	18	Karaciger	KT önerilmiş
1535 ¹	Nd,III	IDLL	3	Basis Cranii	RT 2500 cGy, daha sonra 5 kür CHOP, 4 ay sonra TDş
1849 ²	END,III	ADLL	3	Basis Cranii	RT 2000 cGy, daha sonra KT önerilmiş, 5 ay sonra Eks

M* - Mektupla

¹RT+KT uygulanan olgular

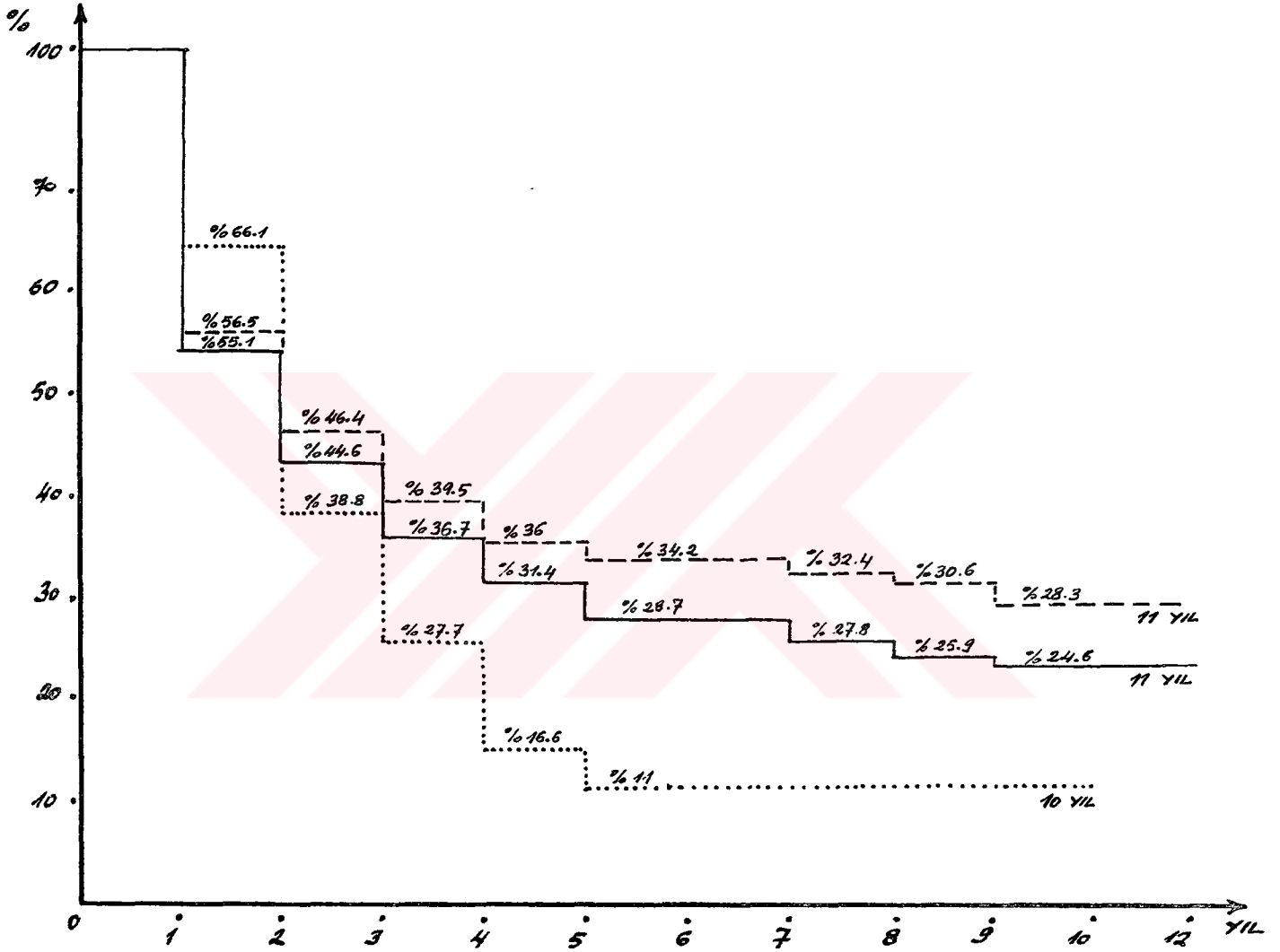
²Sadece RT uygulanan olgular



ŞEKİL 12- Yineleme gelişen olguların sağkalım eğrisi

Hastalık yinelemesinin sağkalım üzerine olan etkisini daha iyi vurgulayabilmek amacıyla Şekil 13'de takipleri sürecinde yineleme oluşan olgulara ilişkin sağkalım eğrisi, yineleme olmamış olgulara ilişkin sağkalım eğrisi ve takip edilebilen tüm 76 olguya ilişkin sağkalım eğrisi birarada gösterilmiştir.

RT uyguladığımız (76 olgu) olgular içinde baş-boyun bölgesinde lokalize hastalık nedeniyle ısınlanan olgu sayısı 33'dür. Olguların dökümü Ek Tablo 4'de görülmektedir.



- RT sonrası takip edilebilen 76 olgu (36 olgu sadece RT; 40 olgu RT+KT)
..... RT sonrası yineleme oluşan 18 olgu (10 olgu sadece RT; 8 olgu RT+KT)
----- RT sonrası yineleme oluşmayan 58 olgu (26 olgu sadece RT; 32 olgu RT+KT)
(Analiz K-Meier - takip dışı kalan olgular Eks kabul edilmiştir.)

ŞEKİL 13- Yineleme oluşan, oluşmayan ve tüm olguların sağkalım eğrileri

Ek Tablo 4'de de görülmekte olduğu gibi olguların 19'u (% 57.5) tonsiller bölgede, 9'u (% 27.2) nazofarenks'de, 5'i (% 15.1) de diğer baş-boyun bölgelerinde lokalize olup; histopatolojik tanılarına göre dağılım ise 13 olgu (% 39.3) ADLL, 14 olgu (% 42.4) HL, 3 olgu (% 9) genel HDL, 2 olgu (% 6) İDLL ve bir olgu da (% 3) klinik HDL şeklindedir.

33 olgunun 5'i (% 15.1) EI, 23'ü (% 69.6) EII, 4'ü (% 12) EIII ve biri (% 3) EIV'dür.

RT endikasyonları konulup yöntem-tedavi bölümünde anlatılan saha-doz ölçütlerine göre tedavilerine başlanan 33 olgunun biri tedavi sırasında planlanan doz tamamlanamadan tedaviyi terk etmiş, 8 olgu tedavilerinin bitiminden hemen sonra kontrolümüzden çıkmış, sadece 24 olgu 2 aydan uzun süre takip edilebilmiştir. Işınlama sırasında 2 hastada ileri mukoza reaksiyonları gelişmiş bu nedenle tedavileri kesilmiştir. Tedavileri tamamlanan 30 olguya ilişkin doz analizleri Tablo 28'de görülmektedir.

TABLO 28- 30 Olgunun Doz Analizleri

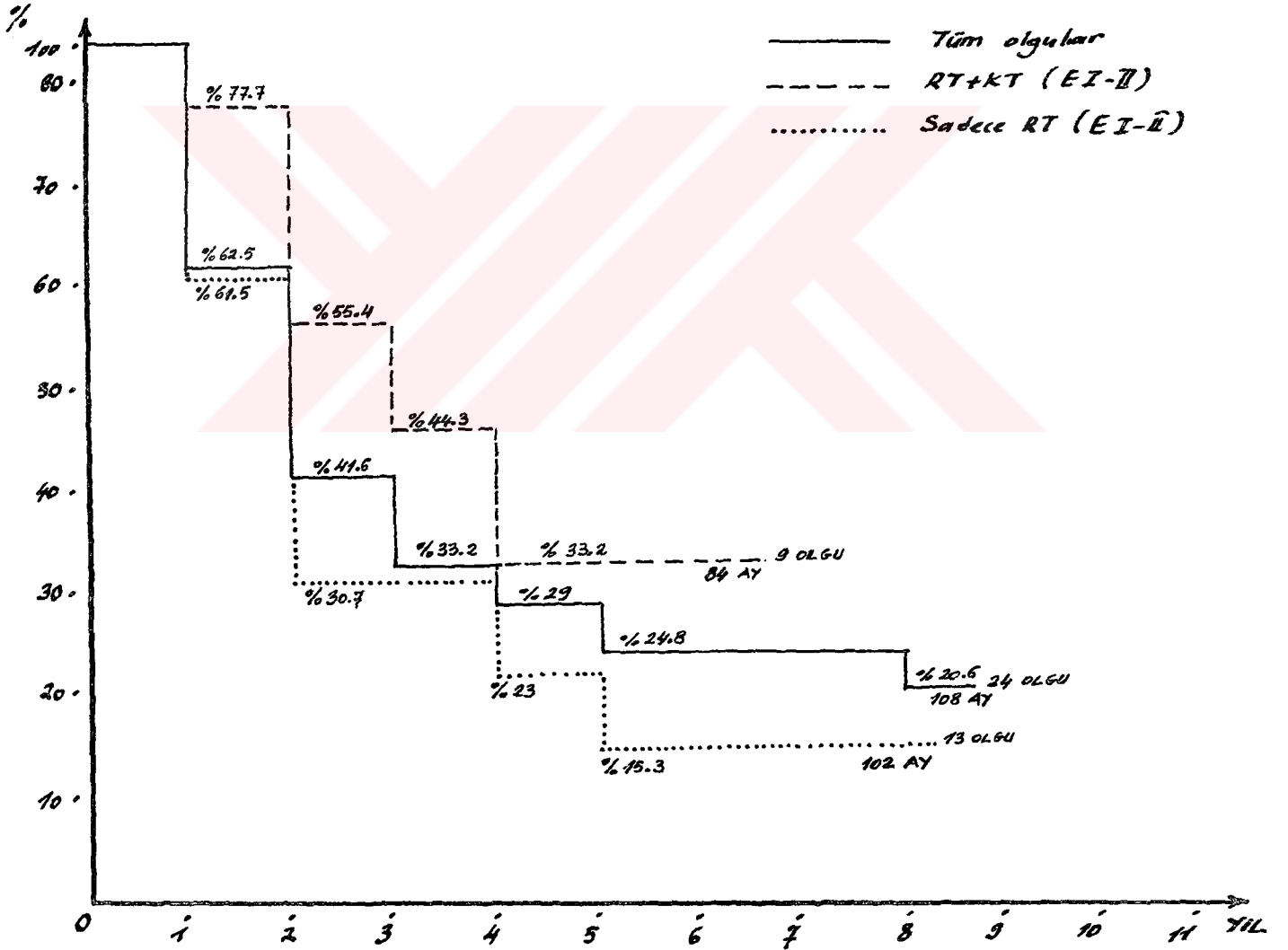
30.00 Gy	1 olgu
35.00 Gy	2 olgu
40.00 Gy	18 olgu
45.00 Gy	8 olgu
50.00 Gy	1 olgu
10 olgu da saha küçültülerek 5.00-10.00 Gy ek doz verilmiştir.	

Sağkalım süreleri değerlendirildiğinde 2 aydan uzun süre takip edilebilen 24 olgunun 16'sının birinci sene sonunda, 11'inin ikinci sene sonunda ve 6'sının da beşinci sene sonunda yaşamakta olduğu görülmüştür. 24 olguya ilişkin sağkalım eğrisi Şekil 14'de görülmektedir.

Bu 24 olgunun 10'unda RT sonrası KT uygulanmıştır: 8 olguda 3-6 kür arası (6 olguda COP, 2 olguda CHOP olarak); 2 olguda ise 6 kürden fazla CHOP .KT uygulanan olguların 9'u E I ve II (sınırlı) hastalığa sahiptir.

Sadece RT uygulanan 14 olgunun ise 13'ü E I ve II (sınırlı) hastalığa sahiptir.

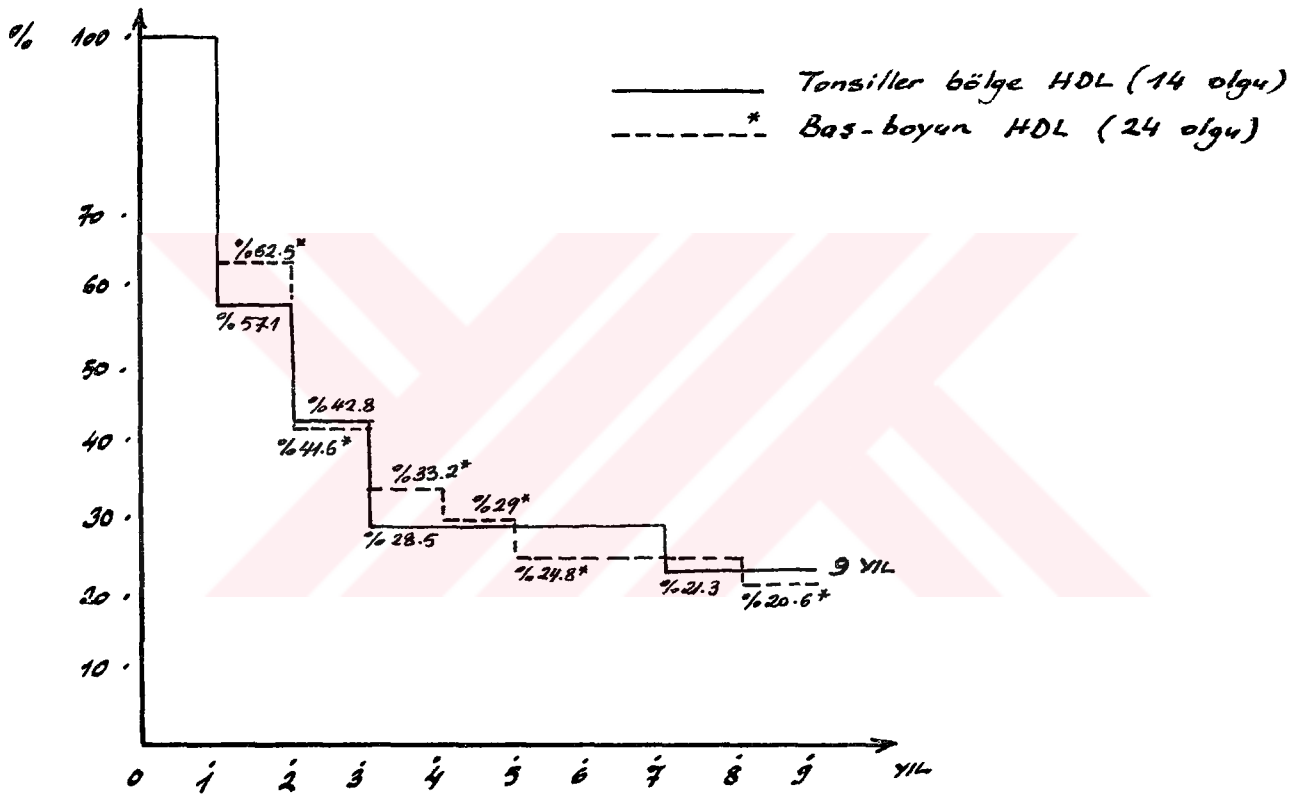
Şekil 14'de sadece RT uygulanan 13 olguya ve RT+KT uygulanan 9 olguya ilişkin sağkalım eğrilerinin de karşılaştırılması görülmektedir.



(Analiz K-Meier - takip dışı kalan olgular Eks kabul edilmiştir.)

ŞEKİL 14- 24 olguya ilişkin sağkalım eğrileri

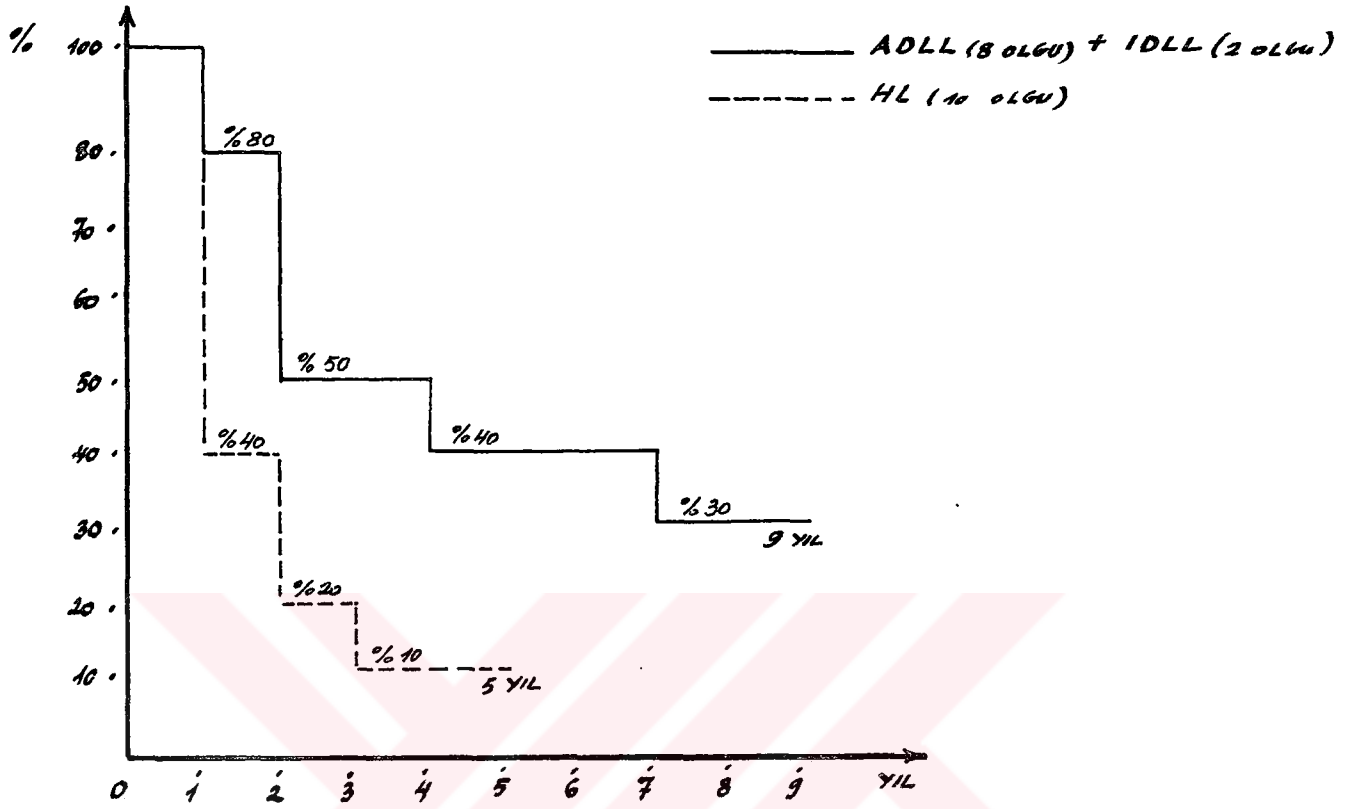
Baş-boyun bölgesi HDL larında primer lokalizasyonun sağkalım üzerine etkisini değerlendirebilmek amacıyla farklı lokalizasyondaki hastalığa sahip olguların sağkalım eğrileri oluşturulup, karşılaştırmaları yapılmak istenmiş fakat 19 tonsiller bölge lokalizasyonlu HDL'nin 14'ü ve 9 nazofarenks lokalizasyonlu HDL'nin 5'i 2 aydan uzun süre takip edilebildiğinden sadece tonsiller bölgenin HDL olgularının sağkalım eğrisi verilebilmiştir (Şekil 15).



(Analiz K.Meier - takip dışı kalan olgular Eks kabul edilmiştir.)

ŞEKİL 15-Tonsiller bölge HDL olgularının sağkalım eğrisi

Yine histopatolojinin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirebilmek amacıyla farklı histopatolojik tanılara sahip olguların sağkalım eğrileri oluşturulmuştur (Şekil 16). Takip edebildiğimiz olguların 8'i ADLL, 10'u HL, 3'ü genel HDL, 2'si IDLL tanısına sahiptir (1 olgu klinik HDL). Sağkalım eğrileri oluşturulurken uygun ve uygun olmayan histopatolojilere



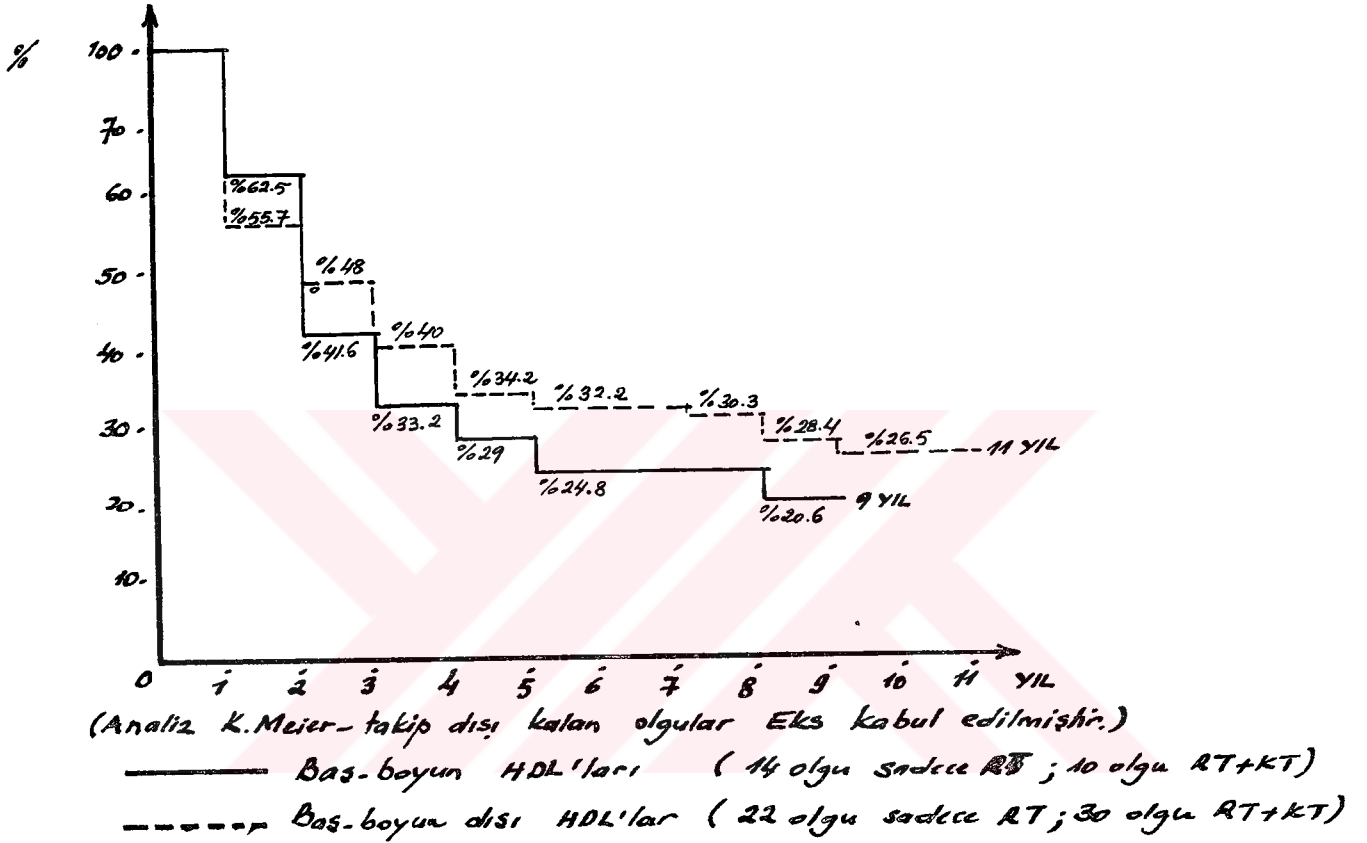
(Analiz K. Meier - takip dışı kalan olgular Eks kabul edilmiştir.)

ŞEKİL 16- Baş-boyun HDL olgularının histopatolojilerine göre sağkalım eğrileri

göre ayırım yapılmak istenmiş, ne yazık ki tüm 209 olguluk çalışma grubumuzda sadece 6 olguda nodüler ve diffüz yapı varlığı belirtilmiş olduğundan ADLL ve IDLL tanılı olgular, bir grupta HL tanılı olgular diğer grupta toplanmıştır. Genel HDL tanılı olgular ise değerlendirilmeye alınmamıştır.

Takip edebildiğimiz 24 olgudan 7'sinde takipleri sürecinde ışınlama sahası dışında hastalıkta yineleme gelişmiş (Tablo 27), fakat ışınlama sahası içinde yineleme saptanmamıştır. Yineleme (saha dışı) gelişen olguların 4'ü sadece RT; 3'ü ise RT sonrası KT uygulanmış olgulardır.

Şekil 17'de ise baş-boyun bölgesi HDL'larına ilişkin sağkalım eğrisi ile takip edebildiğimiz 76 olgu içinde baş-boyun bölgesi olguları dışında kalan Nd ve ENd lenfomalara ilişkin sağkalım eğrisi birlikte görülmektedir.



ŞEKİL 17- Baş-boyun bölgesi HDL'ları ile bu bölge dışında kalan HDL'ların sağkalım eğrileri

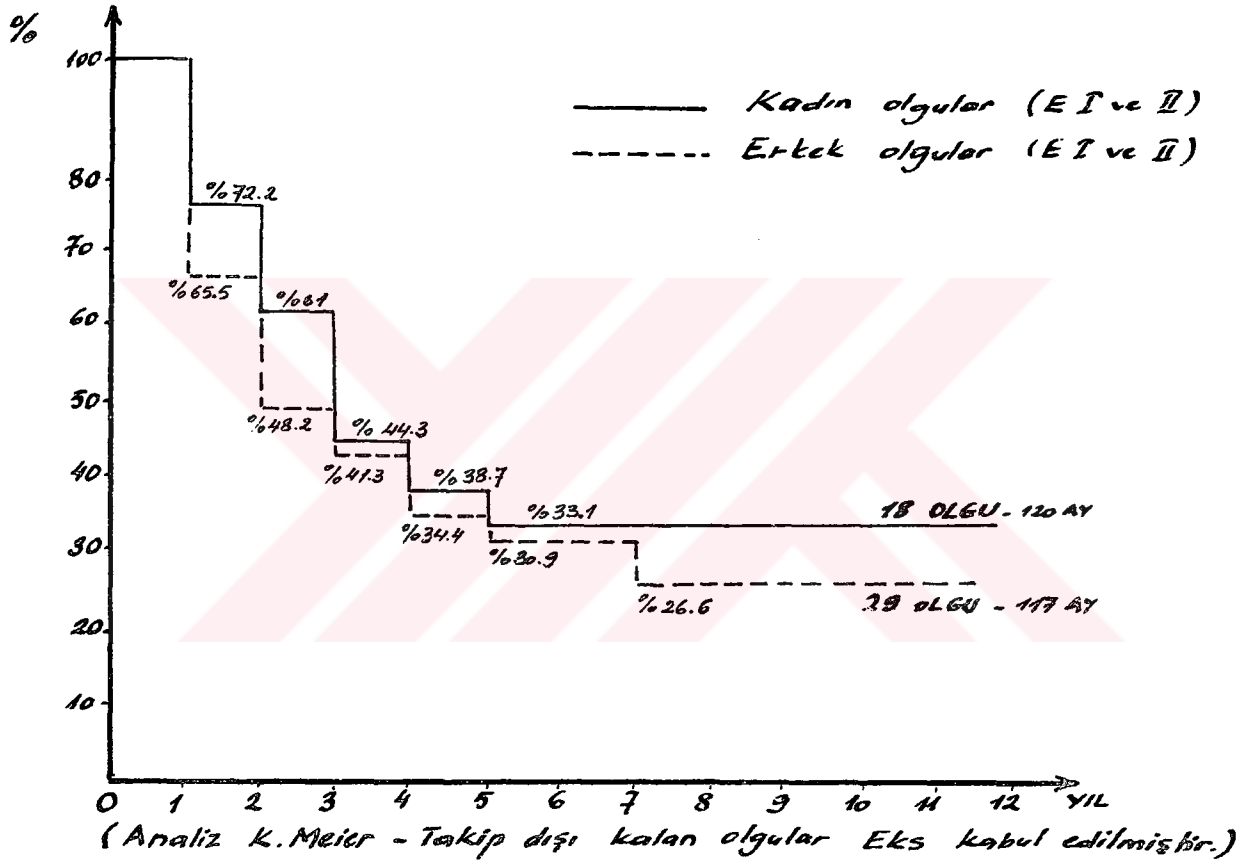
209 olguluk tüm çalışma grubumuzda 32 olgu ile % 15.3' - lük bir oran oluşturan çocukluk çağı HDL'larından 20'si küratif amaçla RT uygulanan olgular içinde yer almış; bu olgulardan 9'u tedavilerinin tamamlanmasından sonra kontrolümüzden çıkmış, geriye kalan 11 olgunun ise sadece bir tanesi bir seneden fazla takip edilebilmiş olduğundan çocukluk çağı HDL olgularımıza ilişkin sağkalım eğrisi verilememiştir.

Primer olarak RT uyguladığımız ve tedavi sonrası takip edebildiğimiz E I ve II olgularımızda sağkalımı prognostik bazı faktörler yönünden değerlendirmek istedik (Ek Tablo 5a,b). E I ve II olgularımızın yaş, cinsiyet, A ve B semptomlarının varlığına, başvuru-
rudaki tümör büyüklüğünün 5 cm'den küçük veya büyük oluşuna, başvurudaki hemoglobın miktarının 12 gr'dan düşük veya yüksek oluşuna göre dökümlerini yaptık. Ancak bu kriterlerden yaş (50'den küçük veya büyük oluş) ve cisiyete göre sağkalım değerlendirmeleri yapılabilmıştır. Bu değerlendirmeler sonunda:

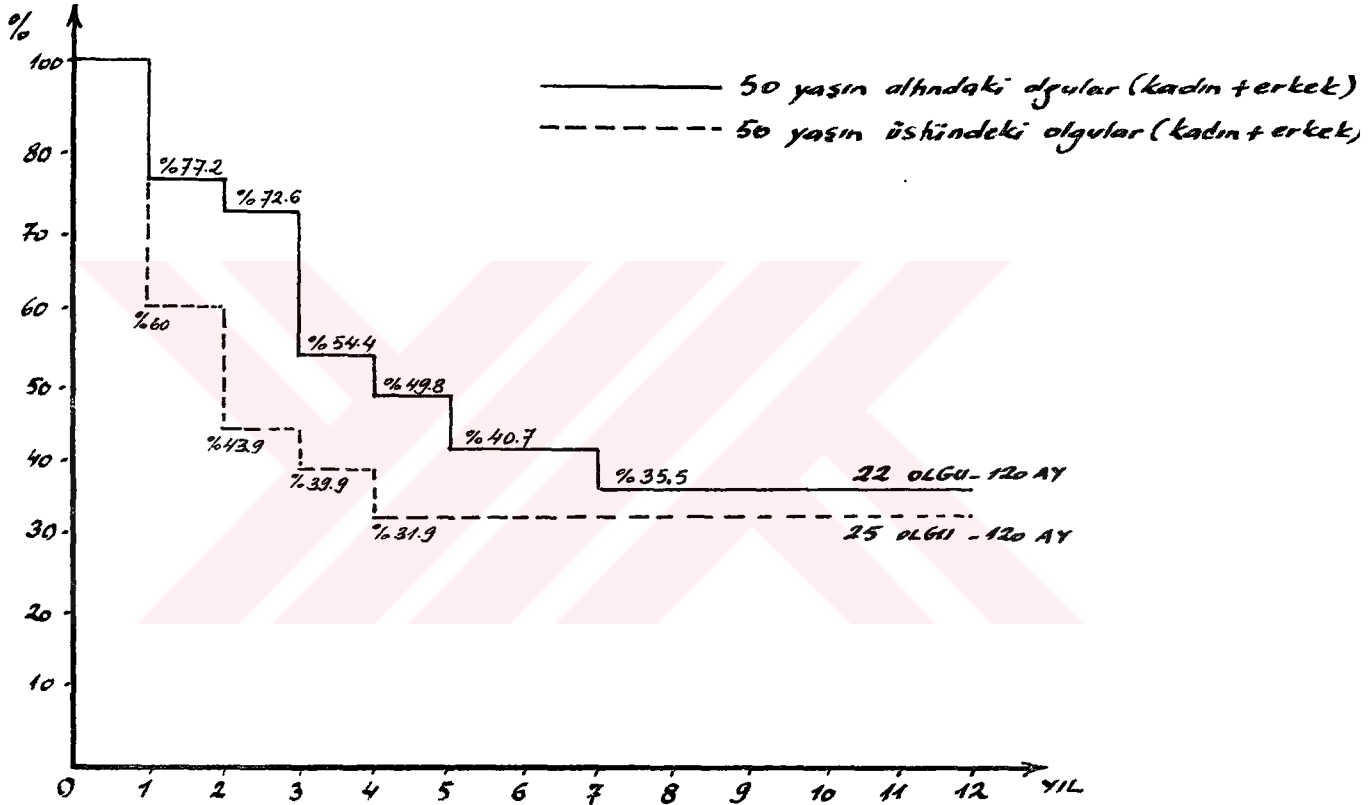
- 50 yaşın altındaki kadın olgularımızda 5 senelik sağkalım % 37.4 (8 olgu)
- 50 yaşın üstündeki kadın olgularımızda (10 olgu) 5 senelik sağkalım % 29.9
- 50 yaşın altındaki erkek hastalarımızda (14 olgu) 5 senelik sağkalım % 42.6
- 50 yaşın üstündeki erkek olgularımızda (15 olgu) 5 senelik sağkalım % 19.8
- tüm kadın olgularda (18 olgu) 5 senelik sağkalım % 33.1
- tüm erkek olgularımızda (29 olgu) 5 senelik sağkalım % 30.9
- 50 yaşın altındaki kadın + erkek olgularımızda 5 senelik sağkalım % 40.7 (22 olgu)
- 50 yaşın üstündeki kadın + erkek olgularımızda (25 olgu) 5 senelik sağkalım % 31.9

olarak bulundu (bu değerlendirmelere 0-16 yaş grubundaki olgu katılmadı).

Şekil 18'de E I ve II kadın ve erkek olgulara ait sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması, Şekil 19'da da kadın-erkek 50 yaşın altındaki ve üstündeki olguların sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması görülmektedir.



ŞEKİL 18- Takip edilebilen Kadın ve Erkek olguların Sağkalım Eğrileri E I ve II (0-16 yaş grubundaki 3 olgu hariç)



(Analiz K-Meier - takip dışı kalan olgular Eks kabul edilmiştir.)

ŞEKİL 19- Takip edilebilen 50 yaşın altındaki ve üstündeki olguların Sağkalım Eğrileri - E I ve II olgular (0-16 yaş grubundaki 3 olgu hariç)

T A R T I Ş M A

Amerika Birleşik Devletlerinde 1983 ve 1984 senelerinde ortalama 24.000 yeni HDL olgusu saptanmıştır(16,47) ve bu oran in situ serviks karsinomu ve melanom dışı cilt kanserleri dışında kalan tüm malign tümör olgularının % 2.8'ini oluşturmaktadır. Ülkemizde HDL'ların görülme sıklığına ilişkin istatistiki veriler olmamakla birlikte, Kanser Savaş Daire Başkanlığının 1984 senesine ilişkin istatistiki sonuçlarına göre lenfatik ve hematopoiyetik dokuların malign tümörleri tüm kanser olgularının % 7.5'ini oluşturmakta(45) ve en fazla da Marmara bölgesinde (% 25.9) görülmektedirler. Bilim Dalımızda 1955-69 seneleri arasında yapılan bir taramada 399 HDL olgusu (retikülüm hücreli sarkom ve lenfosarkom olarak verilmiş) saptanmış ve bu tarihler arasındaki tüm malign tümörlü hastaların % 1.2'sini oluşturduğu bildirilmiştir(4). Bizim çalışmamızda ise HDL'lı olgular aynı süre içinde başvuran tüm malign tümörlü hastaların % 0.95'ini meydana getirmektedirler.

HDL'lar her yaşda görülmekle birlikte, tüm histolojik tiplerde median yaş 5 ve 6'ncı dekaddır(67) ve görülme sıklığı yaşla artmaktadır. Bizim olgularımızda ise median yaş 41.8 bulunmuş ve olgularımızın % 40.1'i 6 ve 7'nci dekadda yer almışlardır.

Yayınlarla göre değişmekle birlikte HDL'ların erkeklerde görülme sıklığı yüz binde 8.1; kadınlarda ise 5.7'dir(16).

Olgularımızda ise erkek/kadın oranı 1.67'dir. Kadın hastalarımızda, HDL erkeklere göre bir önceki dekada daha sık görülmektedir (kadın olguların % 25.6'sı 6'ncı dekada, erkek olguların ise % 28.2'si 7'nci dekada yer almaktadır), yabancı yayınlarda da 55 yaşın üzerinde HDL sıklığının erkeklerde biraz daha fazla olduğu bildirilmektedir(1,47,60,64).

Hastalığın klinik davranışının, prognostik faktörlerinin değerlendirilebilmesi ve tedavi kararının verilebilmesi bakımından HDL'lardaki en önemli faktörlerden ikisi histopatolojik tip ve diffüz veya nodüler yapı varlığıdır, ne yazık ki olgularımızın sadece 6'sında diffüz ve nodüler yapı ayırımı yapılmış ve 51 olguda (% 25.6) tip belirtilmeden sadece HDL histopatolojik tanısı ile kliniğimize başvurmuştur. Bunların dışında kalan olgularımızda, histopatolojilere göre dağılım sıklığı literatür sonuçlarına uymaktadır. ADLL'li olgularımızın oranı % 24.1'dir ki literatürde de nodüler + diffüz ADLL sıklığı % 30-45 arasında değişmektedir(32,52,53,67). Çalışma grubumuzda % 29.1 olan HL oranı literatürde % 33-45 arasında değişmektedir(32,51,52,67). İDLL'larda sıklık literatürde % 2-5 arasında değişirken(32,48,51,67) bizim çalışma grubumuzda % 18'lik oran bulunmuştur. Workig Formulation da prognozlara göre düşük grad, ara grad, yüksek grad olarak yapılmış olan ayırımın Rappaport sistemindeki eşdeğerlerinin histopatolojik tanımlamalarında diffüz-nodüler yapı ayırımı yapılmamış olduğundan olgularımızda yapılamamıştır.

Hubbard(60) ve Jones(16) nodüler lenfositik ve özellikle nodüler ADLL'li yaşayan olgularda aralıklı olarak yaptıkları biopsilerde 7-10 sene içinde özellikle diffüz Histiositik tipe olmak üzere diffüz histopatolojik tiplere, olguların % 41(60) ve % 60(16)'sında, progresyon olduğunu bildirmişlerdir; çalışmamızda ise böyle bir yapı değişikliği izlenmemiştir.

HDL'ların evrelendirilmesinde başvuruda yapılması gereken geniş kapsamlı tetkikler konusu üzerinde tüm literatürde özellikle durulmakta ve yapılacak ek tetkiklerle evrelerde değişiklik olabileceği vurgulanmaktadır. Chabner(11) ve Goffinet(32) iki ayrı çalışmada olguların başvuruda % 34'ünün E I ve II olarak değerlendirmişler, fakat yapılan lenfanjiografik tetkiklerle bu oran % 23'e; kemik iliği biopsileriyle % 20'ye ve nihayet karaciğer biopsileri ve laparatomilerle % 14'e düşmüştür(11,32). Sonuçta nodüler olguların sadece % 6.3'ü; diffüz olgularınsa % 30'u E I ve II olarak kabul edilmişlerdir. Bu sonuçlar nodüler NHL'ların başvurularında lokalize (sınırlı) gibi olmalarına karşın genellikle gizli, saptanamayan hastalığa sahip olduklarını göstermektedir(1,7, 21,25,31,60).

Bilindiği gibi HDL'larda özellikle kemik iliği, tutulma yönünden mutlaka değerlendirilmelidir. E I ve II olduğu düşünülen olguların % 5-44'ünde(63), E III olduğu düşünülen olguların ise % 40-65'inde kemik iliğinde hastalık saptanmıştır(63,67). HDL'lı olgularda kemik iliği tutulması olguların % 70'inde(23), diğer bir çalışmada ise % 80-85'inde(63) fokal tutulma şeklindedir, bu nedenle kemik iliği tetkiklerinde aspirasyon (doğruluk oranı: % 10-30) yerine kemik iliği biopsisi (doğruluk oranı: % 16-63) tercih edilmelidir(23,63). Ayrıca kemik iliği tutulması özellikle lenfositik lenfomalı olgularda (% 27-100)(1,21,23,26,47,63) daha yüksek oranda olduğundan, bu histopatolojideki olgularda kemik iliği biopsisi mutlaka yapılmalı ve ilki (-) çıksa bile tekrarlanmalıdır(63). Bu arada daha düşük oranda kemik iliği tutulması görülen HL'larda (% 5-15 oranında)(23), kemik iliği tutulması saptandığında merkezi sinir sisteminin hastalık tarafından tutulma riski yüksek (% 35-65)(5a,36,50a,63,67) olduğu unutulmamalı ve beyin-omurilik sıvı tetkiki yaptırılmalıdır(36,63,67). Kemik iliği tutulması olan olguların yarısında çevre kan bulgularının normal olması(43b); kemik iliği tutulması ile çevre

kan bulguları arasında kesin bir ilişkinin olmadığını düşündürmektedir.

HDL'ların evrelendirilmesinde lenfanjiografinin de önemli yeri vardır. Lenfanjiografi nodüler olgularda (% 70 - 90) diffüz olgulara (% 40-66) göre daha yüksek oranda (+) çıkmaktadır(32). Lenfanjiografisi (+) olan olgularda, yüksek mezenterik nodül tutulma sıklığı (nodüler olgular için % 80, diffüz olgular için % 50)(32) ve dalak ve karaciğerde önemli hastalık riski mevcuttur(32). Lenfanjiografisi (-) olan diffüz tipdeki olgularda, şaşırtıcı olarak, batında hastalık riski çok düşük bulunmuştur (% 10'dan az)(32). Lenfanjiografisi (-) olan nodüler HDL'lı olgular konusunda literatürde tam bir görüş birliği mevcut değildir: bir grup araştırmacı bu olgularda abdominal hastalık varlığının düşük olduğunu söylerken, diğer bir grupta yüksek olduğunu söylemekte ve hastalıklı nodüllerine büyük çoğunluğunun 2 cm çapından küçük olduğunu ve bu nedenle lenfanjiografi'de ve CAT (kompüterize aksiyal tomografi) de saptanamadıklarını ileri sürmektedirler(11, 32,74). Jones ve ark. ise CAT'in HDL'lı olgularda % 85 oranında doğru sonuç verdiğini bildirmektedirler(43b).

Çalışma grubumuzdaki olguların başvuruındaki değerlendirilmeleri sonucu olgularımızın % 6.2'si E I, % 33.4'ü E II, % 19.3'ü E III ve % 18.6'sı E IV olarak evrelendirilmiş; 47 olguda ise (% 22.4) dosya kayıtlarına göre evre değerlendirilmesi yapılmamıştır. Olgularımızın, ülkemiz koşullarında, ancak % 22.8'inde kemik iliği aspirasyon veya biopsisi ve % 15.2'sinde de lenfanjiografik tetkiki yaptırılabilmiştir.

Olgularımız içinde ancak küçük bir grupta kemik iliği tetkiki ve lenfanjiografik tetkik yaptırılmış olduğundan ve çeşitli çalışmaların da belirttikleri gözönüne alınarak, sonuçların ve sağkalımların değerlendirilmesinde evrelerimizin çok sağlıklı olmadığı unutulmamalıdır.

Başvurudaki lokalizasyon, olgularımızın % 58.8'inde nodal, % 41'inde ise ektranodaldir. Literatürde nodal başlangıç için % 60-75(32,64) arasında, ektranodal başlangıç içinde % 28-48(32,60,64) arasında değerler verilmekte ve ektranodal başlangıçlı olguların % 40-55'inin(11,32,60,64) diffüz histopatolojik tiplerde olduğu bildirilmektedir. Nodal başlangıçlı olgularımızın 111'i periferik lenf ganglionu bölgesinden başlamış olup bu olguların % 77.4'ünde başvuruya neden olan ganglion ağrısızdır. Literatürde nodal olgularda % 45-60 arasında(32,54,64) değişen servikal bölgenin başlangıç bölgesi olması durumu, olgularımızda % 60'dır ve yine literatürde % 20 olarak verilen inguinal bölgenin primer başlangıç bölgesi olması, olgularımızda % 14.6 ile üçüncü sırayı almaktadır. Nodal başlangıçlı olgularımızın 10'unda (% 8) başlangıç birden fazla bölgeden olmuştur. Mediastinal bölgeden başlangıç ise olgularımızın ancak % 5.7'sinde görülmüştür.

Ektranodal başlangıçlı olgularımız içinde baş-koyun bölgesi % 47.6'lık oran ile birinci sırayı almaktadır, ki literatür sonuçları da buna paraleldir(16,47,59,60,64). Baş-boyun bölgesi HDL'larımız içinde sıklık bakımından birinci ve ikinci sırayı alan tonsil ve nazofarenks lokalizasyonlu 34 olgunun 12'sinde (% 35.2) histiositik lenfoma tanısı mevcuttur ve 10 nazofarenks HDL'lı olgunun 8'i histiositik lenfomadır; literatürde Waldeyer bölgesi HDL'larının % 55'inin diffüz histiositik lenfoma olduğu bildirilmektedir(38,59). Tonsil ve nazofarenks HDL'lı olgularımızda dikkatimizi çeken bir nokta da nazofarenks lokalizasyonlu olgularımızın yaş ortalamasının tonsil olgularına göre daha küçük olmasıdır.

Başvurularından sonra yapılan değerlendirmede kemoterapi (KT) endikasyonu konularak Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında KT uygulanan 13 olgunun tümü ileri hastalığa (E III ve IV) sahiptir ve 4^{şü} birinci sene sonunda yaşamakta olup, 2 senelik sağkalım % 7.6'dır. Bu 13 olgunun 9'una 3 kür KT uy-

gulanmış ve 3'üncü kürün sonunda 4 olguda tam cevap, bir olguda da kısmi cevap alınmıştır.

Jones ve ark. 19 E III ve IV olguda (uygun ve uygun olmayan histopatolojilerde) CHOP ile % 56 tam cevap oranı(43a); 75 nodüler ileri hastalıklı olguda ise CHOP+Bleomycin ile % 71 tam cevap ve % 78 2 sene sağkalım vermişlerdir(30) ve KT'ye BCG (Bacille Calmette-Guérin) eklenmesiyle sağkalım süresinin uzadığını, fakat hastalıksız sağkalımda bir değişme olmadığını bildirmişlerdir(30). Coltman ve ark. ise 74 diffüz ADLL'lı olguda % 50 tam cevap ve % 70 sağkalım (16 ay) ve 65 diffüz HL'lı olguda COP+Cytosine arabinoside ile % 34 tam cevap ve % 50 sağkalım bildirmişlerdir(13).

Daha önce uygulanmış KT protokollerine karşın cevap alınamayan, refrakter bölgelere RT uygulanması amacıyla bilim dalımıza sevk edilen ve planlanan RT'si tamamlanan 20 olgunun % 55'inde tam cevap, % 10'unda ise kısmi cevap alınmıştır. Bu olgulardan 2 aydan fazla takip edilebilen 13 olgunun 2 senelik sağkalımı % 20.4 bulunmuştur (Analiz Kaplan-Meier). Tedavisi tamamlanan olgularımızın ikisinde takip sürecinde saha dışı hastalık yinelemesi gelişmiştir.

Kranyum+spinal aks'a RT uygulanan 5 olgunun 2'si merkezi sinir sistemi (MSS) tutulması olduğu için, 3'ü ise profilaktik amaçla ışınlanmıştır ve 5 olgudan 2'sinin tedavisi tamamlanabilmiştir. Merkezi sinir sistemi tutulması nedeniyle RT'sine başlanan olguların histopatolojisi İDLL, diffüz ADLL; profilaktik amaçla RT'sine başlanan olgularda ise klinik lenfoma, mikst lenfositik-histiositik lenfoma ve ADLL'dir.

HDL'lı olgularda merkezi sinir sisteminin hastalık tarafından tutulması 1039 olguluk bir çalışmada % 5(36) olarak verilmiş ve % 3.7 leptomenengeal tutulma, % 1'de fokal serebral tutulma riski bildirilmiştir. Merkezi sinir sistemi tutul-

ması olan olguların % 90'ının E IV olduğu ve % 56'sında ise kemik iliği tutulmasının da birlikte olduğu bildirilmektedir(64). MSS tutulması HDL'li olgularda özellikle diffüz tiplerde, bunlardan da bilhassa lenfoblastik ve endiferansiye tiplerde görülmektedir(1,16,60). MSS tutulması olan olgularda median sağkalım süresi olarak 2 ay bildirildiğinden(36), tutulma riski yüksek olan olgularda kranyum ve aks'ın profilaktik olarak ışınlanması gerekmektedir(5a,5b,50a).

Çalışma grubumuzdaki 115 olguda primer RT endikasyonu konulmuş, 97 olgunun planlanan tedavisi tamamlanmış ve 76 olgu 2 ayla-132 ay arasında takip edilmiştir.

115 olgu içinde sadece 5 olgu (% 4.9) da tedavi sırasında genel durum bozulması ve/veya ileri reaksiyon oluşması nedeniyle RT kesilmiştir. Bu 5 olgunun dışında hiçbir olguda tedavi bitiminden 6 ay veya daha geç sürede ortaya çıkan komplikasyon saptanmamıştır. Tedavisi kesilen 5 olgunun tümü ekstranodal başlangıçlı HDL olup, ikisi baş-boyun bölgesinde lokalizedir ve hepsine de genişletilmiş saha ışınlanması uygulanmakta iken RT'leri kesilmiştir.

Primer RT endikasyonu konulan olgularımızın 71'i sınırlı hastalığa (E I ve II), 44'ü ise yaygın hastalığa (E III, IV, B) sahip olgulardır. Sınırlı ve yaygın hastalığa sahip olgularımızın uygun ve uygun olmayan histopatolojilere göre dağılımı diffüz-nodüler yapı ayırımı olmadığından yapılamamıştır.

RT'si tamamlanan 97 olgunun 63'ünde genişletilmiş saha ve 33'ünde tutulmuş saha tedavisi ve bir olguda da total lenfoid ışınlama (TLI) uygulanmıştır. Genişletilmiş saha (GS) ışınlaması yapılan olguların 42'si sınırlı hastalığa (EI-II) ve 21'i de yaygın hastalığa (E III, IV, B); tutulmuş saha (TS) ışınlaması yapılan olguların ise 24'ü sınırlı hastalığa,

9'u da yaygın hastalığa (EIII ve EB) sahiptiler. TLI yapılan olgu ise E III bir olgudur.

Tedavileri tamamlanan olgularımızın % 31.9'unda yerel hastalıkta tam cevap, % 34.5'inde de kısmi cevap alınmıştır, histopatolojik tiplere göre yerel hastalıkta alınan cevap değerlendirilememiştir. GS ışınlaması yapılan olguların 22'sinde (22/63: % 34.9) yerel hastalıkta tam cevap, 19'unda (19/63: % 30.1) ise kısmi cevap alınmıştır. TS ışınlaması yapılan olguların ise 12'sinde (12/33: % 36.3) yerel hastalıkta tam cevap, 11'inde (11/33: % 33.3) ise kısmi cevap alınmıştır. Bu sonuçlara göre GS ve TS ışınlaması yapılan olgularımızda elde edilen tam ve kısmi cevap oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir. Bu arada tedavisi tamamlanan olgularımızın 28'inde tedavi bitiminde yerel hastalıkta alınan cevap dosya kayıtlarında belirtilmediğinden bu olgular değerlendirmeye tâbi tutulmamıştır. Literatür sonuçlarına göre cevap oranlarımızın daha düşük çıkmasında, tedavisi tamamlanan olguların % 28.8'ini oluşturan bu olguların, olumsuz katkısını unutmamak gerekir.

Bush ve ark.(6) lenfositik ve mikst lenfositik-histiositik diffüz ve nodüler tiplerde ve nodüler histiositik lenfomalarda 2500 cGy'in üstündeki dozlarla; diffüz histiositik lenfomalarda ise 4000-5000 cGy arası dozlarla % 90'ın üzerinde yerel hastalıkta kontrol oranları bildirmişlerdir. Sweet ve Kinzie ise(68,74) ise diffüz HL'larda 4000-5000 cGy ile % 95 kontrol oranı vermişlerdir. Çalışma grubumuzda diffüz ve nodüler ayırımına girmeden lenfositik, histiositik ve genel HDL tanılı olgularda verilen doz ile yerel tümördeki cevap yüzdesi ilişkisini değerlendirmek istedik. Tedavi bitiminde yerel tümörde alınan cevap belirtilmemiş olan 28 olgu, klinik lenfoma ve Burkitt lenfoma tanılı olgular dışında kalan olgularımızda doz-cevap yüzdesi ilişkisi şu şekildedir: 4500 cGy'in altındaki dozlarla ışınlama yapılan 23 lenfositik lenfomalı

olguda yerel tümörde alınan cevap yüzdeleri ortalaması % 83.4: 4500 cGy ve üzerindeki dozlarla ışınlanan 6 lenfositik lenfomalı olguda ise bu oran % 85.8'dir. 3500-4500 cGy arasındaki dozlarla ışınlanan 9 histiositik lenfoma tanılı olguda yerel tümörde alınan cevap yüzdeleri ortalaması % 89.4 ve 4500 cGy ve üstündeki dozlarla ışınlanan 12 histiositik lenfomada ise bu oran % 85'dir. Genel NHL tanılı 7 olguda ise 4500 cGy'in altındaki dozlarla alınan cevap yüzdesi ortalaması % 77.1'dir. Bu sonuçlara göre -diffüz ve nodüler ayırımı yapmadan- lenfositik ve histiositik HDL'larda RT ile yerel tümörde alınan cevap yüzdelerinin literatürdeki sonuçlara paralellik gösterdiğini söyleyebiliriz.

Mikroskobik hastalığın kontrolü ve yerel yineleme riskini ortadan kaldırmak için gerekli tam dozu bildiren yayın literatürde yoktur(74), bunun yanında sistemik yayılım riskinin çok yüksek olduğu HDL'larda mikroskobik hastalığı kontrol edebilmek çok zordur. RT ve KT'yi birlikte kullanan merkezler bu nedenle, erken evrelerde bile tam doz (full doze) RT uygulamaktadırlar.

Bizim olgularımızda da tam cevap alınan 31 olgunun 2'si 3500 cGy'den az doz almış, 19'u 3500 cGy'le 4500 cGy arasında doz almış ve 10'u da 4500 cGy ve üstünde doz almıştır. Kısmi cevap alınan 34 olgumuzun ise biri 3500 cGy'den az doz almış, 17'si 3500 cGy'le 4500 cGy arasında doz almış ve 16'sı ise 4500 cGy ve üstünde doz almıştır.

RT dozu ile yerel yineleme arasındaki ilişki en ayrıntılı olarak Fuks ve Kaplan'ın yaptıkları geniş çalışmada anlatılmaktadır (Şekil 1)(25). 215 RT uygulanmış olgunun değerlendirildiği bu çalışmada, 4400 cGy'de yerel yineleme oranı olarak nodüler lenfomalarda sıfır'a yakın bir değer; diffüz lenfositik ve diffüz mikst lenfositik-histiositik lenfolarda ise % 15 ve % 12 değerlerini vermişlerdir. Diffüz histiositik

lenfomalarda ise tümörosidal dozla yerel yineleme arasında bir ilişki saptayamamışlar ve % 21'le % 37 arasında değişen yineleme oranları vermişlerdir(26). Çalışmamızdaki olgularda ise, RT sonrası takip edebildiğimiz 76 olgunun sadece 2'sinde saha içi yineleme oluşmuştur ki bu olguların birincisi ADLL tanılı olup, 3600 cGy sonrası; ikincisi ise HL tanılı olup 4800 cGy sonrası yerel yineleme oluşmuştur.

Fuks ve ark. aynı çalışmada(25) GS, TS ışınlamaları ve TLI sonuçlarını karşılaştırmışlar ve E I ve II nodüler ADLL'larda GS (3500 cGy ve üzeri) ile yerel yineleme oranını % 8; TLI ile (aynı dozlarda) de % 5 olarak bildirmişlerdir. Aynı olgularda hastalıksız 5 sene sağkalım değerleri de % 42 ve % 38'dir. Nodüler MLHL'larda ve nodüler HL'larda ise GS (4000 cGy ve üzerinde) ile E I ve II ve TLI ile E III olgularda yerel hastalıkta % 100 kontrol oranı vermişlerdir(25). Hastalıksız 5 sene sağkalım değerleri de birinci grupta % 50, ikinci grupta ise % 24'dür. Jones ve ark. ise nodüler ADLL ve nodüler MLHL'lı E I ve II olgularda GS, TS ışınlamaları ve TLI tekniklerinin her üçü ile de hastalık yineleme (yerel-saha içi ve uzak-saha dışı) riskinin olduğunu, GS ve TLI'nın TS ışınlamaya göre yerel yinelemeleri geciktirdiğini fakat hastalıksız sağkalım sürelerinde her üç tedavi tekniğinde de bir değişiklik olmadığını bildirmişler(42) ve % 19 olan hastalık yinelemesinin ise özellikle saha dışında olduğunu belirtmektedirler. Aynı çalışmacılar nodüler HL'rın prognozunun diffüz HL'lara göre daha iyi olduğunu fakat diğer nodüler tip HDL'lardan daha kötü olduğunu belirtmişlerdir(42). Sadece nodüler HL'lı E I olgularda prognoz daha iyi olduğunu ve bu olgularda TS ışınlamasının bile yeterli olacağını göstermişlerdir(42).

Yine Fuks ve Kaplan(25) diffüz ADLL ve MLHL evre I ve II olgularda GS (4400 cGy) ve TLI (aynı doz) ile benzer yerel yineleme oranları (diffüz ADLL için % 10, diffüz MLHL için

% 18) bulmuşlar ve hastalıksız 5 sene sağkalımı her iki grup içinde % 18 olarak vermişlerdir. Jones ise diffüz ADLL ve MLHL'lı olgularda RT'ye cevap bakımından anlamlı bir fark olmadığını, sadece E I olgularda E II olgulara göre yerel yineleme riskinin daha düşük olduğunu bildirmiştir(42).

Diffüz HL'ların ise tüm HDL'lar içinde her bakımından belirgin farklı yönleri vardır(1,13,19,22,25,31,38,40,42,47,64). Fuks diffüz HL'lı E I, II olgularda GS ve TLI ile yerel yineleme oranı olarak, oldukça yüksek bir değer, % 75 vermiştir(25). Ayrıca diffüz HL'larda diğer tiplerden farklı olarak yerel yinelemelerin tümünün ilk 20 ay içinde oluştuğunu bildirmişlerdir. Jones ise E I ve II diffüz HL'larda GS ve TS ışınlamaları arasında sonuçlar bakımından fark olmadığını ve E I (nodal lokalizasyon) dışında her iki tedavi tekniği ile de yerel yinelemenin yüksek olduğunu bildirmiştir(42). Jones ayrıca hastalık yineleme (yerel ve uzak) oranı olarak (ilk bir sene içinde) diffüz HL için % 65 ve diffüz ADLL, diffüz MLHL ve nodüler HL içinde % 39-45 arasında değişen değerler vermiş ve ektranodal lokalizasyonlu HDL'ların klinik davranışının, Hodgkin hastalığındakinden farklı olarak, nodal lokalizasyonlu olgularla büyük benzerlik gösterdiğini bildirmiştir(42).

Chen ve ark. da(12) GS ve TS ışınlamaları ile elde edilen sonuçlarda E I ve II'de tüm histopatolojilerde hastalık yinelemesi yönünden fark olmadığını bildirmişler ve nodüler E I ve II olgularda hastalıksız 5 sene sağkalımı % 83; 5 senelik sağkalımı da % 100; diffüz E I ve II olgularda hastalıksız 5 sene sağkalımı % 37; 5 sene sağkalımı ise % 55 olarak vermişlerdir. Bu çalışmada diğer literatür çalışmalarından farklı olan en önemli nokta Chen ve ark.'nın diffüz HL ile diğer diffüz tipler arasında sağkalım bakımından bir fark bulamamış olmasıdır(12).

Bush ve Gospodarowicz(6) RT uyguladıkları E I ve II olguları aldıkları cevaba göre 3 grupta toplamış ve sağkalım, tedavi sonrası yerel ve uzak yineleme oranlarını vermişlerdir. Buna göre; diffüz lenfositik iyi ve orta derecede diferansiye lenfomalarda sadece RT ile olguların % 70'inde kür elde edilmiş ve oluşan hastalık yinelemelerinin tümü saha dışında meydana gelmiştir. Nodüler ADLL, nodüler HL, diffüz ADLL, nodüler ve diffüz MLHL'lardan oluşan ikinci grupta ise 10 yıllık hastalıksız sağkalımı % 50 ve yerel yineleme oranını % 5-10 olarak bildirmişlerdir. Diffüz HL'lardan oluşan üçüncü grupta ise 10 senelik hastalıksız sağkalımı % 33 ve yerel yineleme oranını da % 12-31 olarak bildirmişlerdir(6).

Tüm bu çalışma sonuçlarına dayanarak nodüler HDL'ların düşük fakat seneler boyu devam eden bir hastalık yineleme riskine sahip olduklarını; diffüz lenfomaların ise ilk iki sene sonuna kadar oldukça yüksek olan fakat bu süreden sonra hemen hemen ortadan kalkan bir hastalık yineleme riskine sahip olduklarını söyleyebiliriz(1,6,7,12,13,19,20,22,25,31,38,40,42,47,64).

Bizim olgularımızda ise tedavi sonrası, daha evvelde belirttiğimiz gibi oldukça düşük, bir yerel yineleme oranı —% 2.6— elde edilmiştir. Yerel yineleme oluşan bu iki olgumuzdan biri GS, diğeri de TS teknikleri ile ışınlanmıştır ve yinelemeler 2-6 ay arasında oluşmuştur.

Tedavi sonrası takip edebildiğimiz 76 olgu içinde hastalık yinelemesi oluşan (yerel ve uzak) tüm olguların sayısı 19 (% 25) dir. Tedavi bitimini takip eden 1-30 ay içinde uzak (saha dışı) yineleme gelişen 17 olgunun (17/76: % 22.3) 13'ünde yineleme ilk bir sene içinde gelişmiştir. Bu durumda ilk 6 ay içinde gelişen 2 yerel ve ilk bir sene içinde gelişen 13 uzak yineleme birlikte hesaplandığında yinelemelerin % 78.9'u (15/19) nun ilk bir sene içinde oluştuğunu söyleyebiliriz.

İlk bir sene içinde uzak yineleme gelişen olgularımızın 3'ü HL; 5'i genel HDL; 3'ü İDLL ve 2'si de ADLL tanılıdır. Bu 17 olgunun 9'unda sadece RT uygulanmış, 8'inde ise RT sonrası KT uygulanmıştır; uygulanan RT sahaları 10 olguda GS; 7 olguda ise TS ışınlaması şeklindedir.

Uzak yineleme gelişen 17 olguda yinelemelerin beşi (5/17: % 29.4) nodal lokalizasyonlu olup (ikisi) komşu lenf ganglionu bölgesinde olmak üzere), diğer 12'si de ektranodal lokalizasyonludur (% 70.5). Chen(12) nodüler HDL'larda ektranodal yineleme oranı olarak % 19; diffüz HDL'larda ise % 52 bildirmiştir.

Olgularımız içinde, takip edilebilen 25 HL tanılı olgunun (tüm evreler) % 57.6'sı ilk bir sene içinde, % 76.9'u ise ilk üç sene içinde eks olmuş veya takibimizden çıkmıştır. Lenfositik lenfoma tanılı 33 olgunun ise (tüm evreler, 25'i ADLL) % 48.4'ü ilk iki sene içinde; % 54.5'u ise ilk üç sene içinde eks olmuş veya takibimizden çıkmıştır. Nodüler ve diffüz ayırımı yapamamış olmamıza karşın bu değerler lenfositik lenfomalarla HL'ların prognozu hakkında kısmen de olsa bilgi vermektedirler.

Hastalık yinelemesi oluşan 19 olgumuzun sağkalım analizinde 5 ve 10 senelik sağkalımlar % 11 bulunmuştur. Buna karşılık hastalık yinelemesi gelişmeyen 58 olgunun sağkalım analizlerinde 5 senelik sağkalım % 36; on senelik sağkalım ise % 28.3 bulunmuştur.

Olgularımız içinde sadece GS tekniği ile ışınlanmış olan E I ve II olguların sayısı 16; tutulmuş saha tekniği ile ışınlanmış olgularımızın (E I ve II) olgularımızın sayısı ise 7'dir.

GS ve TS ile ışınlanmış olan E I ve II 23 olguda 5 se-

nelik sağkalım % 21.5; on senelik sağkalım da % 21.5 bulunmuştur.

Literatürde E I ve II olgularda GS ve TS teknikleri ile elde edilen sonuçlar ise şu şekildedir:

Bush ve ark.(6) E I'de % 70; E II'de % 60 beş senelik sağkalım; Chen(12) E I ve II'de % 72 beş sene sağkalım ve % 52 beş sene hastalıksız sağkalım vermektedirler. Hellman ve ark.(34) ise E I'de % 60 hastalıksız beş sene ve % 83 beş sağkalım; E II'de ise % 20'nin altında hastalıksız beş sene ve % 85'de beş sene sağkalım vermektedirler.

Bilim Dalımızda 1965 yılında yapılan bir çalışmada da E I ve II olgularda TS ve GS ışınlaması ile 5 yıl sağkalım % 19 bulunmuştur(5c).

GS ve TS teknikleri ile E I ve II olgularda diffüz veya nodüler yapı varlığına göre alınan literatür sonuçları da şu şekildedir:

Nodüler HDL'larda 5 sene ve hastalıksız beş sene için verilen değerler % 100 ve % 83(12); yine % 100 ve % 55(34) dir. Diffüz HDL'lar içinse aynı değerler % 59 ve % 37(12) ve % 50'den az ve yüzde sıfır(34) dır.

GS tekniği ile yapılan ışınlamalarda, nodüler abdominal başlangıçlı HDL'larda, subdiafragmatik hastalık varlığında ışınlama sahası olarak ters Y sahası yeterli bulunmamaktadır(28,33,74). Laparatomilerde ışınlama sahası dışında kalan nodüllerde hastalık saptanmıştır(11). Goffinet ve ark.(33) subdiafragmatik hastalık varlığında ön ve arka total batın sahalarından 1500 cGy, yan sahalardan paraaortik ve mezenterik ganglionlardaki dozun 3000 cGy'e tamamlanmasını ve daha sonra da küçük ön-arka saha ile total doza 1400 cGy ek doz verilmesini önermektedirler.

51 E I ve II olgumuzdan sadece RT uygulanan 23 olgu dışında kalan olgularda ise RT sonrası KT protokolleri ile tedaviye devam edilmiştir. Bu 28 olgunun onunda GS ışınlama sonrası 3-6 kür arasında COP (sadece iki olguda CHOP); sekizinde TS ışınlaması sonrası 3-6 kür arasında COP (sadece bir olguda CHOP); sekizinde GS ışınlaması sonrası 6 kürden fazla COP (iki olguda CHOP) ve iki olguda da TS ışınlaması sonrası 6 kürden fazla COP ve CHOP uygulanmıştır. GS ve TS ışınlamasını takiben 3-6 kür arası COP uygulanan 18 olguda 5 sene sağkalım % 38.7; yine GS ve TS ışınlaması sonrası 6 kürden fazla KT uygulanmış 10 olguda ise beş sene sağkalım % 39.9 bulunmuştur. Fakat bu iki grup ve GS veya TS ışınlaması yapılmış olgular arasında karşılaştırma yapabilmek için grupların küçük olduğunu belirtmek isteriz.

Literatürde E I ve II olgularda tek başına RT ve RT+KT ile elde edilen sonuçlar ise şu şekildedir:

Bonadonna ve ark. E I ve II olgularda GS ve TS ışınlaması ile RT (GS ve TS) + 6 kür COP sonuçlarını karşılaştırmışlar ve diffüz HDL'larda RT'ye KT'nin eklenmesiyle yineleme oranının azaldığını; hastalıklı ve hastalıksız sağkalım sürelerinin uzadığını bildirmişlerdir(5d,50b). Fakat nodüler HDL'larda RT ve RT+KT sonuçları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır(5d,50b).

Nissen ve ark. ise yine diffüz agresif HDL'larda GS ışınlaması ile GS+kombine KT'yi karşılaştırmışlar ve yineleme oranı olarak (yerel ve uzak) RT'li grupta % 68; RT+KT'li grupta ise % 12 değerlerini vermişlerdir(51).

Jones ve ark. ise CHOP ve CHOP+TS ışınlamasını karşılaştırmışlar ve sadece KT uygulanan grupta % 95 tam cevap; KT+RT uygulanan grupta ise % 100 tam cevap oranları ile; birinci grupta hastalıksız 30 ay sağkalımı % 89, ikinci grupta

ise % 93 vermişlerdir. Çalışmacılar bu sonuçlar arasında istatistiki olarak anlamlı fark olmadığını da belirtmişlerdir(16,43a) (tüm olgular E I ve II, diffüz HL tanılı).

Literatürde HDL'ların gidişini ve prognozunu değerlendirme amacıyla kullanılan kriterleri saptamak için yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda diffüz HDL olgularında hastanın erkek olmasının, yaşı 60'ın üzerinde olmasının, kemik iliği tutulmasının, başvuruındaki tümör büyüklüğünün 5 cm'den(6), 7 cm'den(64), 10 cm'den büyük olmasının(60), hemogloblin değerinin 12 gr'ın altında olmasının, serum laktik dehidrogenaz'ının 250 IU'nun üstünde olmasının kötü prognozu işaret ettiğini(6,22,64); nodüler HDL'larda da aynı kriterlerin geçerli olduğunu ve ayrıca primer olarak uygulanan tedaviye alınan cevap oranının da prognozu etkilediği bildirilmektedir(7,31).

Biz de çalışmamızda olgularımızın (E I ve II) cinsiyetlerinin ve 50 yaşı altında ve üstünde oluşlarının sağkalımı etkileyip, etkilemediğini araştırdık. Sağkalım analizleri sonunda 50 yaşı altındaki kadın+erkek olgulardan oluşan grupta 5 senelik sağkalımı (% 40.7) en iyi sonuç olarak, tüm erkek olgulardaki beş senelik sağkalımı da (% 30.9) en düşük değer olarak bulduk.

Yine prognoza etkiyi değerlendirebilmek amacıyla, histopatolojik tiplerin sağkalım üzerine etkisi için yaptığımız sağkalım analizleri sonucunda en iyi sağkalımı ADLL'lı olgularda (5 sene % 39.9; on sene % 35.9), en düşük sağkalımı ise HL'lı olgularda (5 sene % 18.3; on sene % 14.6) bulduk.

Son olarak da sınırlı ve yaygın hastalığın sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirebilmek için yapılan analizlerde sınırlı hastalıkta 5 sene sağkalımı: % 31.9; yaygın hastalıkta ise % 23.4 olarak bulduk.

Gerek yaş ve cinsiyet, gerek histopatolojik tip, gerek de sınırlı ve yaygın hastalığın prognoz-sağkalım üzerine etkisi konusunda elde ettiğimiz bu sonuçlar literatür verilerine uymaktadır(1,7,16,22,49,59,64).

Bilim dalımıza başvuran olgular içinde 41 olgu baş-boyun bölgesinde lokalizedirler. Bu olgularında 35'i Waldeyer halkası HDL'larıdır. Baş-boyun içinde % 85.3'lük bir sıklık gösteren Waldeyer HDL'lı olgularımızın ise kendi içlerinde dağılım şu şekildedir; olguların % 68.5'u tonsiller bölgede, % 28.5'u nazofarenksde, % 2.8'i de (1 olgu) dil kökünde lokalizedir.

Literatürde üst aero-digestif sistem HDL'larının % 75 ini(16,74) oluşturduğu bildirilen Waldeyer HDL'ların kendi içlerinde bölgelere göre dağılım yüzdeleri ise şöyledir; tonsiller bölge HDL'ları % 37-62; nazofarenks HDL'ları % 27-36; dil kökü HDL'ları da % 5-15'dir(2,38,40,46,48,74). Bu veriler çalışma grubumuzdaki değerlere paralellik göstermektedir.

Baş-boyun bölgesinde lokalize 41 olgunun 33'ünde primer RT endikasyonu konulmuştur. 33 olgunun ikisinde RT sırasında oluşan ileri mukoza reaksiyonları nedeniyle tedavi kesilmiş; tedavisi tamamlanabilen olgulardan ise 24'ü iki aydan uzun süre takip edebilmiştir.

Takip edilebilen 24 baş-boyun HDL'lı olgunun onunda RT sonrası KT uygulanmıştır. Uygulanmış olan RT tekniği ise 4 olguda TS ve 20 olguda da GS ışınlaması şeklindedir. İkisi yaygın hastalığa, 22'si ise sınırlı hastalığa sahip bu olgularımızın tümünün 5 senelik sağkalım % 24.8; dokuz senelik sağkalımı ise % 20.6'dır.

Bu 24 olgu içinde tonsiller bölgede lokalize 14 olgunun 5 senelik sağkalımı % 28.5; dokuz senelik sağkalımı ise % 21.3 bulunmuştur.

Olgularda histopatolojinin sağkalıma etkisini değerlendirebilmek amacıyla iki grup oluşturulmuştur; sekiz ADLL ve iki İDLL'li birinci grupta 5 sene sağkalım % 40, dokuz sene sağkalım ise % 30 bulunmuş; on HL'li olgudan oluşan ikinci grupta ise aynı sürelerle uyumlu değerler % 20 ve % 10 bulunmuştur.

24 olgunun uygulanan tedavilere göre sağkalım değerleri şu şekildedir: Sadece RT uygulanan 13 olguda 5 sene sağkalım % 15.3; radyoterapi sonrası KT uygulanan (sekiz olguda 3-6 kür arası, bir olguda ise 6 kürden fazla) dokuz olguda ise 5 sene sağkalım % 33.2 bulunmuştur.

Literatür incelendiğinde baş-boyun HDL'lerinin % 53'ü sınırlı (E I ve II), % 47'si ise yaygın hastalığa (E III ve IV) ve % 24'ü uygun histopatolojiye, % 76'sı ise uygun olmayan histopatolojiye sahiptir(40). Ayrıca olguların % 90'ının(38, 40) diffüz histopatolojiye sahip olduğu ve bunlar içinde de diffüz HL'lerinin ilk sırayı (% 55) aldığı bildirilmiştir. Primer RT endikasyonu konulan bizim olgularımızın ise % 84'ü (28/33) sınırlı hastalığa; % 16'sı ise (5/33) yaygın hastalığa sahiptir. HL tanılı olgularımızın yüzdesi ise % 42.4'dür (14/33).

Primer lokalizasyonun Waldeyer HDL'lerinde sağkalımı etkilediği bildirilmiş ve tonsiller bölge için 5 sene sağkalım % 49; dil kökü için % 47; nazofarenks içinse % 36 bulunmuştur(40). Bizim olgularımızda ise bu değerlendirme sadece tonsil HDL'leri için yapılabilmiş (takip edilebilen nazofarenks lokalizasyonlu olguların sayısının az olması nedeniyle) ve 5 sene sağkalım % 28.5 bulunmuştur.

Yine histopatolojinin sağkalımı etkilediği bildirilmiş ve uygun histopatolojideki HDL'larda 5 sene sağkalım % 69, uygun olmayan HDL'larda ise % 39 olarak verilmiştir(40). Bi-

zim olgularımızda ise diffüz-nodüler ayırımı yapılamadığından uygun olan ve olmayan histopatolojilere göre değerlendirme yapılamamıştır.

Literatürde TS ışınlaması yapılan olgularda 5 sene sağkalım % 24; GS ışınlaması yapılan olgularda ise % 42; TLI yapılan olgularda ise % 52'dir(40). Bizim olgularımızda ise RT (GS + TS tekniği beraber) ile 5 sene sağkalım % 15.3 bulunmuştur.

Jones ve ark.(40) baş-boyun HDL'lerinde sınırlı RT'nin yeterli olmadığını ve ek tedavinin gerektiğini bildirmektedirler.

Kim ve ark.(46) ise 89 E I ve II baş-boyun HDL'li olguda üst mediasteni'de içine alan GS'dan RT uygulamışlar ve % 91 yerel kontrol oranı bildirmişlerdir. Olgularının % 54'ünde uzak (saha dışı) yinleme gelişmiş ve saha dışı ekstra-nodal yinlemelerin HL'larda lenfositik lenfomalara göre daha erken, daha sık olduğu da eklenmiştir(40). Aynı çalışmada lenfositik lenfomalı olgular için 5 sene sağkalım % 84; histiositik lenfomalar içinse % 52 olarak bildirilmiştir.

Halbuki Hoppe(38) ve Wang(74) E I'de sağkalımın E II den iyi olduğunu söyleyerek, Hoppe E I ve II için hastalıksız 5 sene sağkalımı % 50 ve % 25 olarak; Wang'da E I ve E II için 5 sene sağkalımı % 79 ve % 48 olarak bildirmiştir.

Aozasa ve ark.(2) ise 5 sene sağkalımı E I ve E II için % 66 ve % 56 olarak bildirmişlerdir.

Hoppe E I ve II Waldeyer HDL'lerinde yelek şeklinde GS önermekte ve TLI uygulanan olgularda ise hastalık yinlemesinin diğer tekniklere göre daha az olduğunu bildirmektedir(38).

Mill ise(48) E I ve II baş-boyun HDL'lerinde tedavi sonrası % 43 hastalık yinelemesi bildirmiştir, fakat bu yinelemelerin sadece % 7'si saha içi (yerel) yinelemelerdir.

Tüm bu çalışmacılar ve diğer bazı çalışmacıların özellikle vurguladıkları bir noktada Waldeyer bölgesi HDL'ların ektranodal değil de, nodal HDL'lar gibi kabul edilmeleri gerektiğidir(2,38,40,46,47,48,74). Böyle düşünülmesinin birtakım nedenleri vardır: Waldeyer bölgesi HDL'lerinde hastalık yinelemeleri en sık tedavi edilmemiş lenf ganglionu bölgele-
rinde oluşmaktadır (% 70-80)(38,40,46); bu bölgenin HDL'la-
rında ince barsak ve mide tutulma riskinin oldukça yüksek(60)
olması; Hoppe'nin çalışmasında E I ve II olguların % 12'sin-
de lenfanjiografik tetkikin (+) bulunması ve E III olgularda
kemik iliği tutulmasının % 67 olması; ayrıca Laparotomi yapılmış
olguların % 36'sında evrenin yükselmesi(11,32) Waldeyer
HDL'larının sistemik olduğunu ve tedavi kararı verilmeden ön-
ce ayrıntılı tetkiklerin yapılarak gerçek evrenin saptanması
gerekliliğini düşündürmektedir.

SONUÇLAR VE ÖZET

Ocak 1975 - Aralık 1981 tarihleri arasında bilim dalımıza başvuran HDL tanılı olgularda elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

- başvurularında primer RT endikasyonu konulmayıp, tedavi planı olarak KT düşünülen ve fakültemiz Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında KT uygulanmış olan olguların (9 olgu) 2 senelik sağkalımı % 7.6'dır. Fakat 3 kür KT sonunda bu olguların 4'ünde tam cevap alınmıştır.

- daha önce uygulanmış KT protokollerine karşın cevap alınamayan refrakter bölgelere RT uygulanan ve planlanan tedavisi tamamlanan 20 olgunun % 55'inde tam cevap; % 10'unda ise kısmi cevap alınmıştır. Bu olgulardan 2 aydan uzun süre takip edilebilen 13 olgunun 2 senelik sağkalımı % 20.4 bulunmuştur.

- primer RT endikasyonu konulan olgulardan % 4.9'unda GD bozulması ve/veya ileri reaksiyon nedeniyle tedavi kesilmiştir.

- primer RT endikasyonu konulup, tedavisi tamamlanan 97 olgunun 63'ünde GS; 33'ünde TS ve birinde de TLI yapılmış, fakat bu olgulardan sadece 76'sı iki aydan uzun süre takip edilebilmiştir.

- primer RT'si tamamlanan 97 olgunun % 31.9'unda tam cevap; % 34.5'uğunda ise kısmi cevap elde edilmiştir.

- kullanılan saha tekniğine göre ise (yine 97 olguda) GS ışınlaması ile 63 olguda yerel hastalıkta % 34.9 tam cevap; TS ışınlaması ile 33 olguda yerel hastalıkta % 36.3 tam cevap elde edilmiştir.

- primer RT sonrası yerel hastalıkta tam cevap alınan ve daha sonra KT uygulanmayan (sadece RT) 15 olgunun hiçbirisinde takipleri sürecinde yerel yineleme saptanmamıştır (% 0).

- primer RT sonrası yerel hastalıkta tam cevap alınan ve daha sonra KT uygulanan (RT+KT) 16 olgu içinde 1 olguda takip sürecinde yerel yineleme saptanmıştır (1/16: % 6.2).

- primer RT sonrası yerel hastalıkta kısmi cevap alınan 1 olguda takip sürecinde yerel yineleme oluşmuştur.

- primer RT sonrası KT uygulanmayan (sadece RT) 36 olgunun 9'unda takip sürecinde uzak yineleme gelişmiştir (9/36: % 25).

- primer RT+KT uygulanan 40 olgunun 8'inde takip sürecinde uzak yineleme gelişmiştir (8/40: % 20).

- sonuçta takip edilebilmiş olan 76 olgunun 2'sinde yerel yineleme; 17'sinde de uzak yineleme gelişmiştir (yerel yineleme 2/76: % 2.6; uzak yineleme 17/76: % 22.3). Yerel yineleme gelişmiş olan ikinci olguda primer RT sonunda yerel hastalıkta alınan cevap oranı dosyada kayıtlı değildir.

- primer RT sonrası KT uygulanan 40 olguda COP ve/veya CHOP (üç-altı kür veya 6 kürden fazla) uygulanmıştır.

- uzak yinelemelerin % 68.2'si ilk sene içinde olmuştur.

- uzak yinelemelerin % 70.5'i ektranodal lokalizasyondur.

- takip edilebilen 25 HL tanılı olgunun (sınırlı ve yaygın) % 57.6'sı ilk bir sene içinde, % 76.9'u ise ilk üç sene içinde eks olmuş veya takibimizden çıkmıştır.

- takip edilebilen lenfositik lenfoma tanılı 33 olgunun ise % 48.4'ü ilk iki sene içinde, % 54.5'u ise ilk üç sene içinde eks olmuş veya takibimizden çıkmıştır.

- hastalık yinelemesi gelişen 19 olgunun 5 senelik sağkalımı % 11; hastalık yinelemesi gelişmeyen 58 olgunun 5 senelik sağkalımı ise % 36 olarak bulunmuştur.

- GS ve TS teknikleri ile ışınlanmış sınırlı hastalığa sahip 23 olgunun 5 senelik sağkalımı % 21.5 bulunmuştur.

- GS ve TS ışınlaması sonrası 3-6 kür arasında COP uygulanan 18 olguda 5 sene sağkalım % 38.7 bulunmuştur (son iki grup arasında ki-kare testi ile yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmamıştır; $p < 0.1$) (72 a).

- GS ve TS ışınlaması sonrası 6 kürden fazla KT (COP veya CHOP) uygulanmış 10 olgunun 5 sene sağkalımı % 39.9 bulunmuştur.

- E I ve II. kadın olgularda 5 sene sağkalım % 33.1;

. erkek olgularda 5 sene sağkalım % 30.9,

. 50 yaşın altındaki kadın ve erkek olgularda 5 sene sağkalım % 40.7,

. 50 yaşın üstündeki kadın ve erkek olgularda 5 sene sağkalım % 31.9 bulunmuştur.

- sınırlı hastalığa (E I ve II) olgularımızda 5 sene sağkalım % 31.9.

- yaygın hastalığa (E III ve IV) sahip olgularımızda 5 sene sağkalım % 23.4 olarak bulunmuştur.

- ADLL tanılı tüm olgularda 5 sene sağkalım % 39.9.

- İDLL ve genel HDL tanılı grupta 5 sene sağkalım % 29.5.

- HL tanılı grupta 5 sene sağkalım % 18.3 bulunmuştur.

- primer RT endikasyonu konulup, tedavisi tamamlanan ve takip edilebilen 24 olgunun (on olgu sadece RT; ondört olgu RT+KT) 5 senelik sağkalımı % 24.8'dir.

- E I ve II baş-boyun bölgesi HDL'lerinde

. sadece RT ile elde edilen 5 sene sağkalım (13 olgu) % 15.3,

. RT + KT uygulanan 9 olguda 5 sene sağkalım % 33.2 dir (bu iki grup arasında ki-kare testi ile yapılan karşılaştırma da anlamlı fark saptanmamıştır; $p < 0.3$) (72 a).

- tonsiller bölgede lokalize HDL'li 14 olgunun 5 senelik sağkalımı % 28.5'dir.

Sonuçlarımız incelendiğinde görüleceği gibi tüm sağkalım sonuçlarımız literatür verilerine göre daha düşük değerlerde çıkmıştır. Bu durumun nedenleri konusunda düşüncelerimiz şöyledir:

. Olgularımızın sağkalım analizleri yapılırken, takip dışı kalan olguların dosyalarında varolan adreslerine iki kez mektup yazılarak durumları öğrenilmek istenmiş, fakat bu mek-

tupların ancak % 39'una cevap alınabilmektedir. Bu durumda takip dışı kalan olgular eks olarak kabul edilmişlerdir ki bu olguların yüzdesi oldukça yüksektir. Örneğin primer RT sonrası 2-132 ay arası takip edilebilen 76 olgunun sadece 39'unda kesin son durum (hayatta veya eksitus) bilinmekteyken; otuz-yedi olgu (% 48.6) takip dışı kaldığı için eks olmuş olarak kabul edilmiştir.

. Özellikle tedavi bakımından başlıca Radyasyon Onkolojisi ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dallarını ilgilendiren HDL'lerde mültidisipliner yaklaşım, mültidisipliner tedavi ve mültidisipliner takip gerekmektedir. Halbuki başvurularında primer KT endikasyonu konulan 36 olgunun sadece 15'inde (ki bu olguların 13'üne Fakültemiz Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında KT uygulanmıştır) uygulanan KT protokolleri öğrenilebilmiştir. Diğer 21 olgunun KT için sevk edildikleri merkezlere başvurup, başvurmadıkları dahi bilinmemektedir. Bu nedenle mültidisipliner yaklaşımın yanında hastalarımızın da eğitimi ve takibin öneminin kendilerine açıklanması gerekmektedir.

. Evrelendirmede, ülkemiz koşulları nedeniyle, olguların ancak % 24.8'inde kemik iliği tetkiki ve % 15.2'sinde de lenfanjiografik tetkik yaptırılabilmiştir. Bu tetkikler sonrasında tüm olgularımızın % 40'ı evre I ve II olarak değerlendirilmiştir, halbuki literatür verilerine göre evre I ve II olgular, tüm HDL'li olguların % 14-20'sini oluşturmaktadırlar. Bizim olgularımız ise evreleme için gerekli tüm tetkikler yaptırılammış olduğundan, gerçekte daha ileri hastalığa sahipken (daha ileri evrede), sınırlı hastalığa sahipmiş gibi değerlendirilmiş, bu evrelere göre tedavi planları yapılmış ve tedavi sonuçlarına göre de sağkalım analizleri yapılmış olduğundan sağkalım sonuçlarımız literatür verilerinden düşük çıkmış olabilir.

. Sonuçlarımızın düşük çıkmasında etken olmuş olabile-

cek diğ er bir nokta da; olgularımızın histopatolojik tanı larında diffüz-nodüler yapı varlığı belirtilmemiş olduğ undan, değ erlendirmelerin bu yapı ayırımı olmaksızın yapılmış olma sıdır. Halbuki HDL'larda diffüz-nodüler yapı ayırımı gerek tedavi planı, gerek de prognoz açısından çok önemli bir kriterdir. Nodüler ADLL'lı olgular uygun histopatolojili HDL'lar (prognozu iyi olan) grubuna girerken; diffüz ADLL'lı olgular uygun olmayan histopatolojili HDL'lar (prognozu kötü olan) grubuna girmektedir. Biz ise sonuçlarımızın değ erlendirilmesinde tüm ADLL'lı olguları bir grup olarak ele almak zorunda kaldık.



K A Y N A K L A R

- 1- Ackerman NB, Del Regato AJ: Malignant lymphomas. In: Del Regato AJ, Spjut HJ editors: Cancer Diagnosis, Treatment, Prognosis, St. Louis, 1985, Mosby Comp, pp.993-1010.
- 2- Aozasa K, Nara H, Ikeda H, et al: The influence of histologic type on survival in early extranodal NHL in head and neck. Oncol 41:164-169, 1984.
- 3- Apaja M, Sarkinnen M: The reproductibility of the Lukes - Collins classification of NHL in a retrospective reclassification. Eur J Cancer Clin Oncol 20:735-741, 1984.
- 4- Berkman T, Aran M: Malign lenfoma-insidans. Habis Lenfomaların Teşhis ve Tedavileri Paneli-II, 1971, Sermet Matb, ss.39-67.
- 5a- Bilge N: Ekstradural habis lenfomaların yaptığı medulla spinalis basıları ve bu vakaların tedavisinde radyoterapinin yeri, Doçentlik Tezi, 1965.
- 5b- Bilge N, Murphy WT, Berkman T, et al: Nitrogen mustard agrevasyon fenomeni. Türk Tıp Cemiyeti Mecn 34:140, 1968.
- 5c- Bilge N: Lenfomaların tedavisinde istatistiki neticeler. Habis Lenfomaların Teşhis ve Tedavileri Paneli-I, İstanbul, 1965, Sermet Matb.

- 5d- Bonadonna G, Lattuada A, Monfardini S, et al: The role of combined radiotherapy and chemotherapy in the management of NHL. In: Rosenberg S, Kaplan H editors: Malignant Lymphomas, New York, 1982, Academic Press, pp.537-554.
- 6- Bush RS, Gospadorowicz M: The place of radiation therapy in the management of patients with localized NHL. In: Rosenberg S, Kaplan H editors: Malignant Lymphomas, New York, 1982, Academic Press, pp.485-512.
- 7- Cabanillas F, Smith T, Bodey G, et al: Nodular malignant lymphomas, factors affecting complete response rate and survival. Cancer 44:1983-1989, 1979.
- 8- Cabanillas F, Rodriguez V, Freireich E: Improvement in complete response rate, duration of response and survival with adriamycin combination chemotherapy for NHL: a prognostic comparison of two regimens. Medic and Pediatr Oncol 4:321-331, 1978.
- 9- Carabell S, Casady J, Weinstein H, et al: The role of radiation therapy in the treatment of pediatric NHL. Cancer 42:1193-2205, 1978.
- 10- Case D: Long term results of patients with advanced diffuse NHL treated with CHOP-Bleomycin. Oncol 40:186-191, 1983.
- 11- Chabner B, Johnson R, Young R, et al: Sequential non-surgical and surgical staging of NHL. Cancer 42:922-925, 1978.
- 12- Chen M, Prosnitz L, Gonzales Serva A, et al: Results of radiotherapy in control of stage I and II NHL. Cancer 43: 1245-1254, 1979.

- 13- Coltman AC: Management of unfavorable histology in NHL.
In: Carter S, Glatstein E, Livingston BR editors:
Principles of Cancer Treatment, New York, 1982, Mc Graw
Hill, pp.824-832.
- 14- Cox JD, Koehl RH, Turner WM, et al: Irradiation in the
local control of malignant lymphomasticular tumors.
Radiology 112:179-185, 1974.
- 15- Cox JD, Komaki R, Kun LE, et al: Stage III nodular lympho-
reticular tumors: Results of central lymphatic irradiation.
Cancer 47:2247-2252, 1981.
- 16- De Vita V, Jaffe SE, Hellman S: Hodgkin's disease and
NHL. In: De Vita V editor: Principles and Practice of
Oncology, Philadelphia, 1985, Lippincott, pp.1623-1707.
- 17- Dorfman RF, Burke JS, Berard C: A working formulation of
NHL: background, recommendations, histological criteria
and relationship to other classifications. In: Rosenberg
S, Kaplan H editors: Malignant Lymphomas, New York, 1982,
Academic Press, pp.351-359.
- 18- Dragosics B, Bauer P, Radaskiewicz T: Primary gastro-
intestinal NHL. Cancer 55:1060-1073, 1985.
- 19- Elias L, Portlock S, Rosenberg S: Chemotherapy of diffüs
histiocytic lymphoma with CHOP. Cancer 42:1705-1710,
1978.
- 20- Ezdinli EZ, Anderson JR, Melvin F, et al: Nodular mixed
lymphocytic-histiocytic lymphoma. J Clin Oncol 3:769-775,
1985.

- 21- Ezdinli EZ, Costello WG, İçli F, et al: Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma. *Americ J of Modec* 63:177-182, 1977.
- 22- Fisher RI, Hubbard S, De Vita V, et al: Factors predicting long-term survival in diffuse mixed, histiocytic, or undifferentiated lymphoma. *Blood* 58:45-51, 1981.
- 23- Foucar K, Mc Kenno R, Frizzera G, et al: Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to Lukes - Collins classification. *Cancer* 49:888-897, 1982.
- 24- Fraser R, Chism S, Stern R, et al: Clinical course of early extranodal NHL. *J Radiation Oncol Biol Phys* 5:177 - 183, 1979.
- 25- Fuks Z, Kaplan H: Recurrence rate following radiation therapy of nodular and diffuse malignant lymphoma. *Radiology* 108:675-684, 1973.
- 26- Gallagher CJ, Copplestone A, Meikle JD, et al: The treatment of disseminated NHL of unfavorable histology. *Cancer Chemother Pharmacol* 8:237-241, 1982.
- 27- Gallo R, Woong-Stal F: Retroviruses as etiologic agents of some animal and human leukemias and lymphomas and as tools for elucidating the molecular mechanism of leukemogenesis. *Blood* 60:545-557, 1982.
- 28- Glatstein E, Fuks Z, Goffinet DR, et al: NHL of stage III extent. Is total lymphoid irradiation appropriate treatment? *Cancer* 37:2806-2812, 1976.

- 29- Glatstein E: Radiation therapy in the treatment of advanced NHL: In: Rosenberg S, Kaplan H editors: Malignant Lymphomas, New York, 1982, Academic Press, pp.503-522.
- 30- Glick J: Chemotherapy of Hodgkin's disease and NHL. In: Beneth JM editor: Lymphomas I, Boston, 1981, Martinus Nijhoff Publishers, pp.343-447.
- 31- Glick,J, Mc Fadden E, Costello W, et al: Nodular histiocytic lymphoma, factors influencing prognosis and implications for aggressive chemotherapy. Cancer 49:840 - 845, 1982.
- 32- Goffinet DR, Warnke R, Dunnick NR, et al: Clinical and surgical (laparotomy) evaluation of patients with NHL. Cancer Treatm Reps 61:981-992, 1977.
- 33- Goffinet DR, Glatstein E, Fuks Z, et al: Abdominal irradiation in NHL. Cancer 37:2797-2806, 1976.
- 34- Hellman S, Rosenthal DS, Moloney W, et al: The treatment of NHL. Cancer 36:804-808, 1975.
- 35- Hellman S, Chalty JI, Rosenthal DS, et al: The place of radiotherapy in the treatment of NHL. Cancer 39:843-851, 1977.
- 36- Herman T, Hammond N, Jones S, et al: The treatment of NHL. Cancer 36:804-808, 1975.
- 37- Holwiecki J, Baumgartner G, Lutz D: Studies on the use of membrane markers for the differential diagnosis of malignant lymphomas. Oncol 36:139-143, 1979.
- 38- Hoppe R, Burke JS, Glatstein E, et al: NHL, involvement of Waldeyer's ring. Cancer 42:1096-1101, 1978.

- 39- Hoppe R: A working formulation of NHL for clinical usage: Clinicopathological and prognostic correlations. In: Rosenberg S, Kaplan H editors: Malignant Lymphomas, New York, 1982, Academic Press, pp.469-483.
- 40- Jacobs C, Hoppe R: NHL of head and neck extranodal sites. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:357-364, 1985.
- 41- Jenkin RDT, Anderson JR, Chilcote R, et al: Pediatric NHL. In: Rosenberg S, Kaplan H editors: Malignant Lymphomas, New York, 1982, Academic Press, pp.591-601.
- 42- Jones S, Fuks Z, Kaplan H, et al: NHL, results of radiotherapy. Cancer 32:682-691, 1973.
- 43a- Jones S, Miller PM: Chemotherapy of malignant lymphomas of unfavorable histology. In: Rosenberg S, Kaplan H editors: Malignant Lymphomas, New York, 1982, Academic Press, pp.439-451.
- 43b- Jones S: The importance of staging in the management of the malignant lymphomas. In: Carter S, Glatstein E, Livingston R editors: Principles of cancer treatment, New York, 1982, Mc Graw Hill, pp.790-800.
- 44- Jones S, Tobias D, Waldman R: Computed tomographic scanning in patients with lymphoma. Cancer 41:480-486, 1978.
- 45- Kanser ihbarlarının Değerlendirilmesi, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayını, 1984, ss.32.
- 46- Kim Y, Fayos J, Straus D, et al: Extranodal head and neck lymphomas: results of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 4:789-794, 1978.

- 47- Longo DL, De Vita V: Lymphomas. In: Pinedo HM, Chabner BA editors: Cancer Chemotherapy 7, Amsterdam, 1985, Elsevier, pp.237-259.
- 48- Mill W, Lee F, Fransila T: Radiation therapy treatment of stage I and II extranodal NHL of head and neck. Cancer 45:653-661, 1980.
- 49- Million RR: NHL. In: Fletcher GH editor: Textbook of Radiotherapy, Philadelphia, 1980, Lea and Febiger, pp.621-637.
- 50a- Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G, et al: Improved five year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage I-II NHL. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:125-134, 1980.
- 50b- Murphy WT, Bilge N: Compression of the spinal cord in patients with malignant lymphomas. Radiology 82:495, 1964.
- 51- Nissen NI, Ersbil J, Hansen HS, et al: A randomized study of radiotherapy vs radiotherapy postchemotherapy in stage I-II NHL. Cancer 52:1-7, 1983.
- 52- Nathwani B, Kim H, Rappaport H, et al: NHL: a clinico-pathological study comparing two classifications. Cancer 41:303-325, 1978.
- 53- Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: NCI sponsored study of classification of NHL summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 49:2112-2135, 1982.
- 54- Özer H: Hodgkin dışı malign lenfomalarda klinik inceleme yenilikleri: bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi. VI. Ulusal Patoloji Kongresi, 28-30 Mayıs 1984, İzmir, ss.49-52.

- 55- Paryani SB, Hoppe RT, Cox RS, et al: The role of radiation therapy in the management of stage III follicular lymphomas. J Clin Oncol 2:841-847, 1984.
- 56- Pinkus GS, Said J: Characterization of NHL using multiple cell markers. Americ J Patho 94:349-376, 1979.
- 57- Portlock CS: The management of favorable histology NHL. In: Carter S, Glatstein E, Livingston RB editors: Principles of Cancer Treatment, New York, 1982, Mc Graw Hill, pp.819-824.
- 58- Portlock GS, Rosenberg S: No initial therapy for stage III and IV NHL with favorable histologic types. Ann Inter Med 90:10-13, 1979.
- 59- Reddy S, Pelletiere E, Saxena V, et al: Extranodal NHL. Cancer 46:1925-1931, 1980.
- 60- Rosenberg S: Non-Hodgkin's Lymphomas. In: Calabrezi P, Schein P, Rosenberg S editors: Medical Oncology, Basic Principles and Clinical Management of Cancer, Toronto, 1985, Mc Millan, pp.476-495.
- 61- Rosenberg SA: Validity of the Ann-Arbor staging classification for the NHL. Cancer Treat Rep 61:1023-1027, 1977.
- 62- Sarıalioğlu F: Hodgkin dışı lenfomalarda yüzeysel işaretleyiciler. III. Ulusal Pediatrik Tümörler Kongresi 2-4 Nisan 1984, İstanbul, ss.35-45.
- 63- Sargın D: Lenfoma ve Kanser Vakalarının Evrelendirilmesinde ve Tanısında Kemik İliği İğne Biopsisinin Önemi, Doçentlik Tezi, 1982.

- 64- Sarna GP, Kagan RA: NHL. In: Haskel CM editor: Cancer Treatment, Philadelphia, 1985, WB Saunders, pp.789-828.
- 65- Sharon BM, Hustu HO: A randomized trial of combined modality of childhood NHL. Cancer 45:630-637, 1980.
- 66- Shende A, Lanzkowsky P: NHL. In: Lanzkowsky P editor: Pediatric Oncology, New York, 1983, Mc Graw Hill, pp.138-159.
- 67- Stein RS: Clinical features and clinical evaluation of Hodgkin's disease and NHL. In: Bennett JM editor: Lymphomas I, Boston, Martinus Nijhoff Publishers, pp.129-177.
- 68- Sweet DL, Kinzie J, Gaeke ME, et al: Survival of patients with localized diffuse histiocytic lymphoma. Blood 58: 1218-1223, 1981.
- 69- Thar TL, Million RR: Total body irradiation in NHL. Cancer 42:926-931, 1978.
- 70- Töre G, Bilge N, Aldemir O, et al: Malign lenfomalarda kemik lezyonları. Türk Radioloji Derg 24:96-103, 1981.
- 71- Uzel R: Çocukluk çağı malign lenfomalarında radioterapi-nin yeri. III. Ulusal Pediatrik Tümörler Kongresi 2-4 Ni-san 1984, İstanbul, ss.113-121.
- 72a- Velicangil S: Ki-kare testinin iki oranın karşılaştırılmasında kullanılması. In: Velicangil S editor: Biyoistatistik, İstanbul, 1984, Filiz Kitabevi, pp. 144-147.
- 72b- WHO/UICC Reporting of recurrence and disease-free inter-val. In: WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, Geneva, 1979, WHO Publ., no 48, pp.28-29.
- 73- WHO/UICC Criteria of response in solid tumors. Eur J Cancer 13:89, 1977.

- 74- Zagars G, Rubin P: The role of radiation therapy in malignant lymphomas, including Hodgkin's disease. In: Bennetth JM editor: Lymphomas I, Boston, 1981, Martinus Nijhoff Publishers, pp.235-447.



E K T A B L O L A R

EK TABLO 1- Primer RT endikasyonu konulmayıp, KT planlanan 36 olgunun değerlendirilmesi

Sıra No	Protokol No	Evre	KT'nin Uygulandığı Merkez	Uygulanan KT Protokolü	3 Kür Sonunda Alınan Cevap % si	Takip Süresi	Son Durum
1	75/69	IV	TOBD	5 kür COP	% 40	5 ay	Eks
2	75	IV	TOBD	1 kür COP		1 ay	SHV-TDş*
3	490	IV	TOBD	1 kür COP		1 ay	SHV-TDş
4	1333	III	TOBD	9 kür COP	% 90	24 ay	Eks
5	1369	IV	TOBD	1 kür COP		1 ay	SHV-TDş
6	3614	IV	?				
7	76/1832	IV	?				
8	2488	IV	TOBD	21 kür COP	% 80	22 ay	Eks
9	2794	IV	?				
10	3218	III	TOBD	32 kür COP+8 kür CHOP	% 90	39 ay	SHV-TDş
11	77/1361	IV	TOBD	6 kür COP	% 85	5 ay	SHV-TDş
12	1393	III	?				
13	2427	III	?				
14	2437	III	?				
15	2892	IV	TOBD	3 kür COP	% 20	5 ay	Eks
16	2912	III	?				
17	3145	III	TOBD	4 kür COP	% 20	4 ay	SHV-TDş
18	78/197	IV	TOBD	2 kür COP		3 ay	SHV-TDş
19	2070	III	?				
20	2125	III	?				
21	2451	III	TOBD	10 kür COP	% 10	9 ay	SHV-TDş
22	79/91	IV	?				
23	173	B	?				
24	238	III	?				
25	262	IV	?				
26	357	III	?				
27	561	II	İHBD	Öğrenilemedi		24 ay	SHY-TDş**
28	1101	IV	?				
29	1166	B	İHBD	Öğrenilemedi		4 ay	SHV-TDş
30	1380	IV	?				
31	2186	III	?				
32	2538	II	?				
33	2658	B	?				
34	80/893	IV	?				
35	1491	III	?				
36	81/776	IV	TOBD	7 kür CHOP	% 60	11 ay	SHY-TDş

TOBD - Tıbbi Onk.Bilim Dalı

İHBD - İç Hast.Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

? - KT önerilmiş ve sevk edilmiş, fakat bilgi edinilemedi

* SHV - TDş - Son kontrolde saptanabilir hastalık var, daha sonra takip dışı

** SHY - TDş - Son kontrolde saptanabilir hastalık yok, daha sonratakip dışı

EK TABLO 2a- Başvurularından önce KT uygulanmış olup, RT için Bilim Dalınıza sevk edilen 33 olgunun değerlendirilmesi

Sıra No	Protokol No	EVRE	RT Öncesi Uygulanan KT Protokolü	Uygulanan R Terapi Saha - doz (TD) -	SON DURUM			RT	Bitiminde Lokal Hastalıkta Alınan Cevap % si	Bilinen Sağkalım Süresi (ay)
					RT Sonrası	KT	Tedavi Sırasında Bitiminde TERK	Tedavi Bitiminde TERK		
1	75/2429	IV	2 kür MOPP	Aksilla(sol)	15.00 Gy		+			
2	2765	IV	5 kür COP	Inguinal+Mediasten	20.00 Gy		+			
3	3376	IV	Bilimiyor	Sakrum	26.00 Gy		+			
4	3553	IV	1 yıl süreyle COP	Supra	18.00 Gy		+			
5	76/108	II	3 kür CHOP	Batin	30.00 Gy			+	% 80	
6	737	IV	Bilimiyor	Servikal b.	36.00 Gy	3 kür COP			% 50	3 ay SHV
7	863	III	3 kür Cyclophosphamide	Inguinal	45.00 Gy	6 kür COP+2 kür BCOP			% 80	7 ay SHV
8	1831	II	6 kür COP	Mantle	40.00 Gy	6 kür COP			% 80	8 ay Ex
9	3144	III	Bilimiyor	Batin	39.80 Gy	6 kür COP			?	40 ay Ex
10	77/277	II	3 kür COP	Ters Y	40.80 Gy	iç Hst.na sevk			% 80	3 ay SHV
11	1396	III	3 kür COP	Batin	10.00 Gy		+		?	1 ay Eks
12	78/1633	B	1.5 yıldır COP	Humerus	20.00 Gy	iç Hst.na sevk				
13	2165	IV	2 kür CHOP	Batin	9.00 Gy		+			
14	2288	IV	3 kür COP	Batin	30.00 Gy				?	3 ay SHY
15	79/281	IV	Bilimiyor	Mediasten	41.40 Gy				% 80	6 ay SHY
16	956	B	Bilimiyor	Kranyum+Aks	16.00 Gy		+			
17	983	II	Bilimiyor	Ters Y+Üst Mediasten	7.20 Gy		+			
18	2167	III	8 kür COP	Mantle	39.60 Gy				% 80	3 ay SHV
19	2402	B	Bilimiyor	Ters Y	19.80 Gy			+	% 80	
20	2565	II	9 kür COP	Femur	36.00 Gy					
21	80/443	B	Bilimiyor	Tonsil+Boyun	39.60 Gy		+		% 90	4 ay SHV
22	704	II	Bilimiyor	Batin+Boost	40.00 Gy		+			
23	804	IV	Bilimiyor	Bil.Boyun	27.00 Gy		+			
24	814	B	6 kür COP	Kranyum+Aks	15.75 Gy		+			
25	1817	II	6 kür COP	Sol Retrobulber B.	36.00 Gy		+			
26	1885	IV	6 kür COP+2 kür BACOP	Tonsil+Boyun	45.00 Gy	5 kür COP		+	% 100	6 ay SHV
				Aksilla(sol)	36.00 Gy	iç Hst.na sevk			% 20	

EK TABLO 2b- Başvurularından önce KT uygulanmış olup, RT için Bilim Dalımıza sevk edilen 33 olgunun değerlendirilmesi

Sıra No	Protokol No	EVRE	RT Öncesi Uygulanan KT Protokolü	Uygulanan R Terapi Saha - doz(TD)-	RT Sonrası KT	SON DURUM				Bilinen Sağkalım Süresi(ay)
						Tedavi Sırasında Bitiminde	Tedavi Bitiminde	Bitiminde	Bitiminde	
						TERK	TERK	Cevap % si	Lokal Alınan	
27	81/305	II	3 kür COP	Mediasten+Sol supra	37.40 Gy 20 kür COP**			% 75		38 ay SHV
28	866	II	6 kür COP+6 kür CHOP	Dil kökü+Boyun	39.40 Gy iç Hst.na sevk***			% 75		16 ay SHV
29	946	IV	Bilinmiyor	Kranyum+Aks	12.00 Gy	+				1 ay Eks
30	1309	IV	3 kür CHOP	Kranyum+Aks	24.50 Gy 7 kür CHOP			?		10 ay SHY
31	1529	IV	Bilinmiyor	Kranyum+Aks	24.00 Gy	+		?		
32	1888	II	3 kür CHOP	Mediasten	45.00 Gy iç Hst.na sevk	+		% 50		
33	2699	IV	5 kür CHOP	Aksilla(sag)	35.00 Gy	+		?		

* Tedavi sırasında Genel Durumu bozulduğu için iç Hst.'na sevk ve 1 ay sonra Eks.

** 38 ay sonra batında kitle, Eksp. Laparotomi yapılmış ve Paraaortikler (+) bulunmuş, daha sonra takip dışı.

*** 16 ay sonra mediastinal kitle saptanmış, daha sonra takip dışı.

? Dosyada belirtilmemiş

EK TABLO 3a- Primer RT endikasyonu konulan 115 olgunun değerlendirilmesi

- RADIYOTERAPİ -										
Sıra No	Protokol No	Lokali- zasyon	EVRE	Histopa- toloji	SAHA	DOZ	Alınan Cevap	Varlığı	Takip Süresi (Ay)	Son Durum
1	75/20	Nd	III	ADLL	Mantle	3950 cGy	% 80	(+)	132	Hyt
2	199	Nd	II	ADLL	Bil.Boyun+Mediast.	4000+4000 cGy	% 90		4	TD9SHY
3	265	END	II	ADLL	Bil.Boyun	4000 cGy	?	(+)	7	Eks
4	497	Nd	B	Dev Folik.l	Supra+Aksilla	4600 cGy	% 90		86*	Eks
5	511	END	I	HL	Ters Y	3000 cGy	?		8	TD9-SHV
6	1004	END	B	HL	Nazofar+Bil.Boy.	4000 cGy	% 60	(+)	15	TD9-SHV
7	1056	Nd	III	HL	Boost	1000 cGy	% 90		30	TD9-SHV
8	1306	Nd	II	Klinik L	Mantle	3700 cGy	% 90		TbT	TD9
9	1498	Nd	II	HL	Mediast+Supra	3700 cGy	?			
10	1683	Nd	II	ADLL	Mantle	3700 cGy	TsT			
11	2049	Nd	II	ADLL	Bil.Boyun	1800 cGy	TsT			
12	2131	END	III	Klinik L	Bil.Boyun	4050 cGy	% 90		TbT	TD9
13	2203	Nd	III	HL	Epigastr.Bölgesi	4050 cGy	Cevap alınamamış		3	Eks
14	2437	Nd	IV	ADLL	Batin	3060 cGy	% 80	(+)	108	Hyt
15	2600	Nd	III	ADLL	Bil.Boyun	4850 cGy	% 80			
16	2616	END	IV	HL	Mediasten	1980 cGy	TsT		40	Eks
17	2752	Nd	III	IDLL	Nazofar+Bil.Boy.	4025 cGy	% 90	(+)	TbT	TD9
18	2813	END	IV	ADLL	Mediasten	4500 cGy	?			
19	3317	END	II	ADLL	Ters Y	1250 cGy	TsT			
20	3378	Nd	B	HL	Tonsil+Bil.Boyun	2100 cGy	GD bozulmuş, tedavi kesilmiş		TbT	TD9
21	3399	Nd	II	ADLL	Mantle	3060 cGy	% 90			
22	3505	END	II	HL	Total Batin	3000 cGy	TsT		60	TD9-SHY
23	3551	END	II	HL	Ters Y	3000 cGy	% 80	(+)	5	Eks
24	76/41	Nd	IV	ADLL	Nazal Kax+Bil.Boy.	4000+4000 cGy	% 90		60	Eks
25	110	Nd	I	L	Nazofar.+Bil.Boy	5500+5000 cGy	% 90		6	TD9-SHV
26	407	Nd	II	HL	Mantle+Bil.Boy	3600 cGy	?		13	TD9-SHV
27	410	END	II	HL	Bil.Boy.	3600 cGy	% 80		120	Hyt
28	502	Nd	II	L	Bil.Boyun	5000 cGy	% 90		TbT	TD9
29	819	END	II	L	Tonsil+Bil.Boyun	4080 cGy	?	(+)	120	Hyt
30	1712	END	B	ADLL	Mantle	3450 cGy	% 90	(+)	117	Hyt
					Tm.Bölgesi	2000 cGy	% 90	(+)	107	Hyt
					Batin	2100 cGy	?	(+)		

? Dosyada belirtilmemiş.

EK TABLO 3b- Primer RT endikasyonu konulan 115 olgunun değerlendirilmesi

- RADIYOTERAPİ -										
Sıra No	Protokol No	Lokali- zasyon	EVRE	Histopa- toloji	SAHA	DOZ	Alınan Cevap	Tedavi Sonrası KT Varlığı	Takip Süresi (Ay)	Son Durum
31	76/2446	End	II	HL	Mantle+Nazofarenks	4500+4500 cGy	% 90	(+)	6	TDs-SHY
32	2890	Nd	B	L	Bil.Boyun	3400 cGy	?	(+)	11	Eks
33	2919	End	II	Burkitt	Batin	2000 cGy	% 80		TbT	TDs
34	3034	End	IV	L	Dorso-lomber	3860 cGy	D4'den D1'e inmiş*	(+)	107	Hyt
35	3112	Nd	I	IDLL	Kesik Mantle	4800 cGy	?		39	TDs-SHV
36	77/310	Nd	III	Klinik L	Mediasten	3400 cGy	% 80	(+)	6	TDs-SHY
37	433	Nd	II	ADLL	Mantle	3750 cGy	% 90	(+)	6	TDs-SHY
38	516	Nd	II	ADLL	Bil.Boyun	4500 cGy	% 85		TbT	TDs
39	953	End	B	L	Lomber	3000 cGy	?		TbT	TDs
40	1279	End	B	ADLL	Batin	1625 cGy	GD bozulmuş, tedavi kesilmiş			
41	1459	End	II	L	Tonsil+Bil.Boyun	4000 cGy	% 80		105	Hyt
42	1461	Nd	B	Klinik L	Supra	4000 cGy	% 50			
43	1513	End	II	HL	Mediasten	4000 cGy	% 80		TbT	TDs
44	1516	End	I	ADLL	Tonsil+Bil.Boyun	3400 cGy	TsT		5	TDs-SHV
45	1560	Nd	II	ADLL	Sağ orbita	4600 cGy	?		20	TDs-SHY
46	1650	End	I	ADLL	Mantle	4600 cGy	% 80		TbT	
47	1866	End	II	ADLL	Tonsil+Bil.Boy.	5000 cGy	% 100	(+)	84	TDs-SHY
48	2421	Nd	B	Klinik L	Supra	3840 cGy	% 80		102	Hyt
49	2537	Nd	I	HL	Tonsil+Bil.Boy.	4500 cGy	% 40-50		TbT	TDs
50	3272	End	B	HL	Boyun	4140 cGy	% 80	(+)	101	Hyt
51	78/341	Nd	I	IDLL	Batin	3750 cGy	?	(+)	99	TDs-SHY
52	489	End	IV	HL	Inguinal Bosst	1250 cGy	% 80	(+)	10	TDs-SHV
53	621	Nd	II	Dev Folik.L	Bil.Boyun+Bosst	4000+6000 cGy	GD bozulmuş, tedavi kesilmiş			
54	632	Nd	B	ADLL	Batin	750 cGy	% 80	(+)	41	TDs-SHY
55	648	Nd	I	L	Sağ Boyun	3600 cGy	% 40	(+)	6	TDs-SHY
56	699	End	II	ADLL	Inguinal	3750 cGy	?		93	Hyt
57	961	Nd	III	HL	Bil.Boyun+Supra	2750 cGy	?	(+)	93	Hyt
58	1128	End	II	ADLL	Batin	4000 cGy	% 100		6	TDs-SHY
59	1639	End	III	L	Mantle	3600 cGy	% 100		TbT	TDs
60	1722	End	II	IDLL	Tonsil+Bil.Boy.	1200 cGy	TsT			
					Boost	500 cGy	TsT			
					Batin	2100 cGy	TsT			

? Dosyada belirtilmemiş.

* Defisit 4'den Defisit 1'e inmiş.

EK TABLO 3c- Primer RT endikasyonu konulan 115 olgunun değerlendirilmesi

- RADIYOTERAPİ -										
Sıra No	Protokol No	Lokali- zasyon	EVRE	Histopa- toloji	SAHA	DOZ	Alınan Cevap	Tedavi Sonrası KT Varlığı	Takip Süresi (Ay)	Son Durum
61	78/1833	End	B	L	Uyluk	4000 cGy	?	(+)	3	TDs-SHY
62	2081	End	III	HL	Tonsil+Bil.Boy.	2720 cGy	CD bozulmuş	6	6	Eks
63	2346	End	III	HL	Nazof+Bil.Boy.	2200 cGy	TsT			
64	79/114	End	B	Burkitt	Batin	2500 cGy	% 70-80	(+)	2	TDs-SHV
65	265	End	III	ADLL	Epigastrium	4000 cGy	% 90		24	Hyt
66	749	End	II	IDLL	Nazof+Bil.Boy.	4080 cGy	% 100	(+)	17	TDs-SHV
67	767	End	B	ADLL	Üst Batin	3750 cGy	?		TbT	TDs
68	812	Nd	II	HL	Mantle	4250 cGy	% 70	(+)	11	Eks
69	822	End	II	ADLL	Aksilla Boost	1000 cGy	?			
70	1025	Nd	I	ADLL	Batin	2050 cGy	% 90	(+)	2	TDs
71	1037	Nd	I	Dev Folik.L	Ters Y	4140 cGy	% 90	(+)	79	Hyt-SHV
72	1208	Nd	II	HL	Inguinal Boost	1200 cGy	TsT			
73	1366	End	III	ADLL	Bil.Boy.	2700 cGy	% 90	(+)	36	Eks
74	1674	Nd	II	L	Mantle+Boost	4130+500 cGy	?		TbT	TDs
75	1676	End	IV	ADLL	Batin+Boost	2100+1950 cGy	% 40		4	Eks
76	1704	End	I	ADLL	Bil.Boy+Kesik Mantle	4000 cGy	% 80	(+)	2	TDs-SHV
77	1776	End	II	HL	Batin+Boost	2380+1200 cGy	?		TbT	TDs
78	1783	Nd	II	HL	Nazof+Bil.Boy.	4000 cGy	?		TbT	TDs
79	2293	End	III	ADLL	Mide Lozu	4400 cGy	% 100	(+)	11	TDs-SHV
80	2317	Nd	II	L	Femoral+iliyak ve Inguinal	4080 cGy	TsT			
81	2372	Nd	II	IDLL	Batin	750 cGy	% 60	(+)	5	TDs-SHY
82	80/319	Nd	II	HL	Bil.Boy.	4200 cGy	% 100	(+)	72	Hyt
83	392	End	II	ADLL	Mantle	4320 cGy	% 70		TbT	TDs
84	407	Nd	II	ADLL	Bil.Boy.	4000 cGy	?		TbT	TDs
85	452	End	II	L	Tonsil+Bil.Boy.	4400 cGy	% 80	(+)	11	TDs-SHY
86	606	Nd	II	Lonfeplasmo- sitoid L.	Tonsil+Bil.Boy.	4320 cGy	% 100	(+)	27	Eks
87	647	End	II	HL	Boost	4000 cGy	PROGRESYON		TbT	TDs
88	1148	End	II	L	Tonsil+Bil.Boy.	4140 cGy	% 100		17	Eks
89	1461	End	III	HL	Boost	1000 cGy	TsT		3	Eks
90	1556	End	III	ADLL	Tonsil+Bil.Boy.	4000 cGy	% 100	(+)	5	Eks
					Boost	500 cGy	% 70		TbT	TDs

? Dosyada belirtilmemiş

EK TABLO 3d- Primer RT endikasyonu konulan 115 olgunun değerlendirilmesi

- RADIOTERAPİ -										
Sıra No	Protokol No	Lokali- zasyon	EVRE	Histopa- toloji	SAHA	DOZ	Alınan Cevap	Tedavi Sonrası KT Varlığı (+)	Takip Süresi (Ay)	Son Durum
91	80/1581	END	I	ADLL	Bil.Boy+Boost	3600+900 cGy	?		67	Hyt
92	1801	Nd	II	Klinik L.	Mediasten	4050 cGy	% 100		TbT	TDş
93	1852	Nd	II	HL	Bil.Boy+Boost	3860+1000 cGy	% 100	(+)	30	TDş-SHY
94	1882	END	II	HL	Tonsil+Bil.Boy	4500 cGy	% 95		30	TDş-SHY
					Submand.Boost	1000 cGy				
95	2422	END	II	ADLL	Tonsil+Bil.Boy.	4000 cGy	% 75	(+)	63	Hyt
96	2622	Nd	II	L	Ters Y	4400 cGy	% 80	(+)	63	Hyt
97	2641	END	II	HL	Nazal kavite	5500 cGy	% 80		16	Eks
					Bil.Boyun+Boost	5000 cGy				
98	81/8	Nd	II	IDLL	Bil.Boy+Boost	3400+800 cGy	?		TbT	TDş
99	15	Nd	II	ADLL	Bil.Boy+Boost	4080+800 cGy	% 80	(+)	60	Hyt
100	67	Nd	II	L	Bil.Boy+Boost	3960+1000 cGy	% 50	(+)	36	Eks
101	93	END	II	HL	Nazof+Bil.Boy.	4000 cGy	?		TbT	TDş
					Supra	4000 cGy				
102	257	END	II	IDLL	Bil.Boy+Boost	3960+1000 cGy	% 90	(+)	18	Eks
103	599	END	II	Klinik L	Nazof+Bil.Boy	4500 cGy	% 80		24	TDş-SHY
					Kesik Mantle	4050 cGy				
104	661	Nd	II	HL	TersY+Boost	3780+1200 cGy	% 90	(+)	8	Eks
105	1060	END	III	ADLL	Batin	1500 cGy	Tst		11	TDş-SHY
106	1459	Nd	I	IDLL	Mantle	4080 cGy	% 90		18	TDş-SHY
107	1535	Nd	III	IDLL	Mediasten	4000 cGy	?	(+)	4	TDş-SHV
108	1708	END	II	ADLL	Nazof.+Bil.Boy.	4500 cGy	% 80	(+)	48	TDş-SHV
					Bil.Supra					
109	1785	END	II	ADLL	Tonsil+Bil.Boy.	2520 cGy	ileri reaksiyon tedavi kesilmiş		2	TDş
					Batin	3980 cGy	% 80		5	Eks
110	1849	END	III	ADLL	Kesik Mantle	4080 cGy	?		TbT	TDş
111	1948	Nd	III	ADLL	Batin+Boost	2375+800 cGy	?		TbT	TDş
112	2608	END	IV	IDLL	Batin	2100 cGy	?			
113	2832	END	III	HL	Boost	1380 cGy	?	(+)	3	TDş-SHV
					Boyun	4000 cGy	% 75		TbT	TDş
114	2835	Nd	III	IDLL	Mediasten	4000 cGy	% 80		5	TDş-SHY
115	78/2180	Nd	II	IDLL		4000 cGy				

? Dosyada belirtilmemiş

EK TABLO 4- Primer olarak RT uygulanan 24 Baş-Boyun HDL olgusunun değerlendirilmesi

Sıra No	Protokol No	Lokalizasyon	Evre Histopatoloji	Takip Süresi (Ay)	Son Durum
1	75/265*	Tonsil	III, ADLL	7	Eks
2	511	Nazofarenks	I, HL	8	TD
3	2616	Nazofarenks	IV, HL	TbT	
4	3317	Tonsil	II, ADLL	TbT	
5	3505	Nazal kavite	II, HL	5	Eks
6	3551	Nazofarenks	II, HL	60	Eks
7	76/410	Tonsil	II, HL	TbT	
8	2446*	Nazofarenks	II, HL	6	TDs
9	77/1459	Tonsil	II, L	105	Hyt
10	1513	Tonsil	II, HL	5	TDs
11	1516	Orbite	I, ADLL	20	TDs
12	1650*	Tonsil	I, ADLL	84	TDs
13	1866	Tonsil	II, ADLL	102	Hyt
14	78/1128	Tonsil	II, ADLL	TbT	
15	2081	Tonsil	III, HL	6	Eks
16	2346	Nazofarenks	III, HL	TsT	
17	79/749*	Nazofarenks	II, IDLL	17	TDs
18	1704	Nazofarenks	I, ADLL	TbT	
19	80/392	Tonsil	II, ADLL	TbT	
20	452*	Tonsil	II, L	27	Eks
21	647	Tonsil	II, HL	17	Eks
22	1148	Tonsil	II, L	3	Eks
23	1461*	Tonsil	III, HL	5	Eks
24	1556	Tonsil	III, ADLL	TbT	
25	80/1581*	Yumuşak damak	I, ADLL	67	Hyt
26	1882	Tonsil	II, HL	30	TDs
27	2422*	Tonsil	II, ADLL	63	Hyt
28	2641	Nazal kavite	II, HL	16	Eks
29	81/93	Nazofarenks	II, HL	TbT	
30	257*	Tonsil	II, IDLL	18	Eks
31	599	Nazofarenks	II, Klinik L.	24	TDs
32	1708*	Dil Kökü	II, ADLL	48	TDs
33	1785	Tonsil	AD, ADLL	2	TDs

TbT - Tedavi bitiminde Terk

TsT - Tedavi sırasında Terk

* - RT + KT uygulanan olgular (10 olgu)

EK TABLO 5a- Tedavi (RT) sonrası takip edilebilen, EI-II, olguların prognostik faktörlere göre değerlendirilmesi (0-16 yaş grubu hariç)

Protokol No	YAŞ		Başvuruda Tm.		Hemoglobin (gr)		Sağkalım (ay)				
	KADIN	ERKEK	<50	>50	A Sempt	B Sempt		<5 cm	>5 cm	<12	>12
75/199		+		+		+		+	+		4
265		+	+		+			+		+	7(Eks)
511		+	+			+	+			+	8
3909		+	+		?		+		+		60
3551	+		+		+		+			+	60(Eks)
76/110		+	+		+		+			+	13
407	+			+				+		+	120(Hyt)
502	+		+		?				+		120(Hyt)
819		+		+	?		+		+		117(Hyt)
3112		+	+			+		+		+	39
77/433	+			+	?			+	+		6
1459	+			+		+		+		+	105(Hyt)
1513	+			+		+		+		+	5
1516		+		+	+			+		+	20
1650		+	+		+		+			+	84
1866		+		+	?		+			+	102(Hyt)
2537		+		+		+		+		+	101(Hyt)
78/341		+		+		+		+		+	10
621	+			+	?			+	+		41
648	+		+		?			+	+		93(Hyt)
699	+		+			+		+		+	93(Hyt)
79/749		+		+		+	+		+		17
812		+		+	+		+		+		4(Eks)
822	+			+	?			+	+		2
1025		+		+		+	+		+		79(Hyt)
1208	+		+		+			+	+		36(Eks)
1674		+		+		+		+		+	4(Eks)
2317		+	+			+	+			+	5
2372		+	+		?		+			+	72(Hyt)
80/407	+			+	?		?		+		11
452		+		+	?			+		+	27
647	+			+	?		?			+	17(Eks)
1148		+		+	?			+	+		3(Eks)
1581	+		+			+	?			+	67(Hyt)
1852	+		+		+			+	+		30
1882	+		+		?		?			+	30
2422		+		+		+	?		+		30

Hyt - Hayatta
? - Bilinmiyor

Eks - Eksitus

EK TABLO 5b- Tedavi (RT) sonrası takip edilebilen, EI-II, olguların prognostik faktörlere göre değerlendirilmesi (0-16 yaş grubu hariç)

Protokol No	KADIN	ERKEK	YAŞ		A Sempt	B Sempt	Başvuruda Tm.		Hemoglobin (gr)		Sağkalım (ay)
			<50	>50			<5 cm	>5 cm	<12	>12	
80/2622		+	+		?			?		+	63(Hyt)
2641		+		+	+		?		+		16(Eks)
81/15		+	+		?		+		+		60(Hyt)
67	+		+		?		?		+		36(Eks)
597		+		+		+	?			+	24
661		+	+		+		+		+		8(Eks)
1459	+			+	?		+		+		18
1708		+		+		+		+	+		48
1785		+		+	+		?			+	2

Hyt - Hayatta

? - Bilinmiyor

Eks - Eksitus