

T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**ERİŞKİN DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ
LENFOMA OLGULARINDA R-CHOP14 ve R-
CHOP21 KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa AKDEMİR

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mustafa N YENEREL

İstanbul-2010

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Mustafa AKDEMİR

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emeği olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kerim Güler olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Hocalarıma minnettarım. Tez konusunun belirlenmesinde yardımcı olan Prof. Dr. Mustafa Nuri Yenerel'e uzmanlık tezimin hazırlanmasında gösterdiği yakın ilgi ve bilimsel desteği için özellikle teşekkür ederim.

İhtisasım süresince sıcak bir çalışma ortamını paylaştığım, tüm İTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı klinik ve poliklinik çalışanlarına da ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Akdemir

İÇİNDEKİLER

		<u>Sayfa</u>
I.	GİRİŞ ve AMAÇ	7
II.	GENEL BİLGİLER	8
III.	YÖNTEM ve GEREÇ	23
IV.	BULGULAR	25
V.	TARTIŞMA	30
VI.	ÖZET	34
VII.	SUMMARY	35
VIII.	KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR

DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
FL	Foliküler lenfoma
KLL/SLL	Kronik Lenfositik Lenfoma / "Small Lymphocytic Lymphoma"
MCL	Mantle Cell Lymphoma
NK	"Natural Killer"(Doğal öldürücü) hücre
HDL	Hodgkin-Dışı Lenfoma
WF	Working Formulation
REAL	Revised European-American classification of Lymphoid neoplasm
WHO	World Health Organisation
AIDS	Acquire Immune Deficiency Syndrome
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
HIV	Human Immune Deficiency Virus
HTLV-1	Human T Lymphotropic Virus-1
EBV	Ebstein Barr Virus
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
ADH	Anti Diüretik Hormon
IPI	International Prognostic Index
HLA	Human Leukocyte Antigen
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
LDH	Laktat Dehidrojenaz
BCL-2	B-cell CLL/lymphoma 2
BCL-6	B-cell CLL/lymphoma
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
MTR	Metionin sentaz
MUM1/IRF	Multiple Myeloma 1/Interferon Regulatory Factor 4
PEL	Primer effüzyon lenfoması
BSAP/PAX5	B cell-specific activator protein/ paired box gene 5
BLIMP1	B-lymphocyte-induced maturation protein 1
GCB like type	Germinal merkez B hücre benzeri tip
ABC like type	Aktive B hücre benzeri tip
CHOP	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone
R-CHOP	Rituximab + CHOP
ProMACE/CytaBOM	cytarabine,bleomycin, vincristine, methotrexate(with leucovorin)
CHOP-DI	Dose intensified CHOP
DHAP	Dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin
ESHAP	Etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin
İCE	Ifosfamide, carboplatin, etoposide

TABLO LİSTESİ

Tablo–1. Lenfoid neoplaziler için WHO sınıflaması	Sayfa 10
Tablo–2. HDL göreceli sıklık oranları	Sayfa 11
Tablo-3. HDL’da risk artışı ile ilgili epidemiyolojik faktörler.....	Sayfa 12
Tablo–4. Ann Arbor Evreleme Sistemi	Sayfa 18
Tablo-5. HDL’da prognozu etkileyen faktörler.....	Sayfa 19
Tablo–6. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)	Sayfa 20
Tablo–7. Hasta gruplarının genel özellikleri	Sayfa 26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil–1. Hastaların klinik evrelere göre dağılımı.....	Sayfa 27
Şekil–2. Hastaların IPI risk gruplarına göre dağılımı.....	Sayfa 28
Şekil–3. R-CHOP21 ile R-CHOP14 grupları arasında olaysız sağ kalım.....	Sayfa 28
Şekil–4. R-CHOP21 ile R-CHOP14 grupları arasında genel sağ kalım.....	Sayfa 29

GİRİŞ ve AMAÇ

Lenfoma, tek bir lenfosit öncül (progenitor) hücrenin somatik mutasyonu sonucu ortaya çıkan klonal habis bir hastalık grubudur. Hastalık kliniği, morfolojik özellikleri, tedavileri ve tedavi cevaplarına göre Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfomalar olarak başlıca iki büyük gruba ayrılır. Hodgkin dışı lenfomalar içinde de son yıllarda yaygınlaşan laboratuvar incelemelerinin de yardımıyla morfolojik, immunofenotipik, sitogenetik ve özellikle de klinik ve prognostik özelliklerine göre birbirinden ayırdedilebilen 30'a yakın alt grup tanımlanmıştır. Özellikle ileri yaşta görülen, agresif lenfomaların prototipi kabul edilen Diffüz Büyük B hücreli lenfomalar (DBBHL) en sık görülen lenfoid neoplazm olup tüm Hodgkin dışı lenfoma olgularının yaklaşık %30'un dan sorumludur. Bu hastalık grubunda tedavi verilmediğinde yaşam aylar ile sınırlıdır. Hastalığın tedavisinde klinik yanıt her zaman tam olarak elde edilememektedir. Bunun en önemli nedeni DBBHL'ların da kendi içlerinde heterojen bir yapıya sahip olmalarıdır. DBBHL'lı hastalarda tedavi öncesi hastalığın histolojik tipi, hastalığın yayılımı ve hastanın performans durumu çok önemlidir. Hastalığın tedavisi kombine kemoterapidir. Kemoterapiyi takiben tutulum alanına ve lenfadenopatinin büyüklüğüne bağlı olarak radyoterapi uygulanabilir. CHOP kemoterapi protokolü (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon) uzun yıllar DBBHL tedavisinde altın standart başlangıç tedavisi olmuştur. B lenfosit yüzey antijenlerinden olan CD20 ye karşı geliştirilen ve Rituksimab adı verilen monoklonal antikorun CHOP tedavisine eklenmesiyle hastalığın tedavi cevabı ve sağkalımında önemli ölçüde düzelme sağlanmıştır. Bundan sonra, bu tedavinin daha da yoğunlaştırılabilmesine yönelik çalışmalar başlamıştır. Biz de bu çalışmamızda son 4 yıl içerisinde fakültemiz Hematoloji polikliniğinde DBBHL tanısıyla tedavi gören hastalarımızın 14 ve 21 günlük aralarla uygulanan R-CHOP tedavi protokollerini tedavi cevapları yönünden değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TANIM ve TARİHÇE

Lenfoma, tek bir lenfosit öncül (progenitor) hücrenin somatik mutasyonu sonucu ortaya çıkan ve farklı alt grupları içeren klonal habis bir hastalık grubudur (1). T ve B lenfositlerden nadiren de NK (natural killer) hücre dizisinden oluşan lenfomalar genellikle lenf düğümlerinden kaynaklanmakla birlikte vücudun herhangi bir organında (GİS, SSS, cilt, kemik iliği, göz, paranasal sinüsler, akciğer vb) da ortaya çıkabilir (1). Lenfomalar genel olarak klinik ve morfolojik özellikleri ve tedavi şekilleriyle Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar (HDL) olarak iki büyük gruba ayrılarak incelenir.

Son yıllarda özellikle sitogenetik ve immünofenotipik incelemelerin gelişimi ile birlikte morfolojik, sitogenetik, immunofenotipik ve klinik özelliklerine göre birbirlerinden ayırdedilebilen pek çok lenfoma alt grubu tanımlanmıştır. Lenfoma alt grupları arasında göze çarpan bu büyük farklılığın temelinde hastalığın kaynaklandığı hücre tipinin (T ve B lenfosit veya NK hücreleri), hücrelerin farklılaşma aşamalarındaki farklılıkların, patofizyolojilerindeki farklı moleküler mekanizmaların, başlangıç tutulum şeklinin (nodal / ektranodal), yerleşiminin (lokal / yaygın) ve klinik seyirlerindeki özelliklerin (indolent = yavaş / agresif = hızlı) çok büyük önemi vardır. Tüm bu özellikler tedavi ve prognozu da önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle özellikle Hodgkin Dışı Lenfomaları (HDL), sınıflandırmak yıllardır süregelen bir tartışma konusudur. Tarihsel süreç içinde birçok farklı sınıflama ortaya atıldıysa da halen kusursuz sayılabilecek bir sınıflama sistemi geliştirilememiştir.

1960 sonlarında Rappaport, özellikle hücre gelişimi, boyut ve şekillerine göre lenfomaları sınıflandırarak morfoloji ile klinik sonuç arasında bir ilişki kurmayı hedeflemiştir. (2). HDL'ler bu sınıflandırmayla hücrelerin mikroskobik büyüme paterni, hücre tipi ve farklılaşma derecelerine göre alt gruplara ayrılmıştır. Henüz immünojenik bilgilerin kısıtlı olduğu bu dönemde Rappaport'un sınıflama sistemi uzun yıllar yaygın olarak kullanılsa da hücrel immünojenideki gelişmeler ile bu sınıflamadaki eksiklikler daha iyi anlaşılmalı ve yeni sınıflama sistemlerine ihtiyaç duyulmuştur.

1967' de Good ve Finstad, B ve T hücrelerle lenfoid maligniteler arasındaki ilişkiyi belirtirken, Dameshek ise lenfomaların immünojenik hücrelerin aberasyonu nedeniyle meydana geldiği tezini sunmuştur (73).

1974' te Amerika' da Luke ve Collins "morfoloji ile immünolojik alt grupları" birleştiren yeni bir sınıflama sistemi önermiştir (3). Avrupa' da ise Kiel' in benzer özellikleri içeren diğer bir sınıflama sistemi daha popüler olmuştur (4). Her iki sınıflama sisteminde de folikül oluşumunun B hücre özelliği olduğu belirtilmiş ve "Foliküler lenfomalar" tanımlanmıştır. Luke ve Collins sınıflama sisteminde T ve B lenfosit ayırımı yapılmış; Kiel' de ise folikül merkez hücresi için "sentrosit ve sentroblast" terimleri kullanılmıştır.

1982' de Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Kanser Enstitüsü' nün desteği ile, kullanılmakta olan sınıflama sistemlerini birleştirmeyi amaçlayan "Working Formulation (WF)" sınıflama sistemi geliştirilmiştir (5). Lenfomaları prognoz açısından üç gruba (düşük-orta-yüksek dereceli) ayıran bu sistem tüm dünyada kabul görerek yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak sınıflamada morfolojinin ön planda tutulması morfolojik olarak benzer, ancak biyolojik davranış yönünden farklı alt grupların aynı grupta gösterilmesine neden olmuş, sonuçta tedavi ve prognoz belirlemede eksiklikleri olduğu farkedilmiştir.

Moleküler biyoloji, genetik bilimi ve özellikle monoklonal antikor teknolojisinin gelişmesi ile birlikte yeni bir sınıflama sistemine ihtiyaç duyularak 1994' te Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu (International Lymphoma Study Group) tarafından "REAL" (**R**evised **E**uropean-**A**merican classification of **L**ymphoid neoplasm) sınıflama sistemi önerilmiştir (6). Lenfomaların güncel morfolojik, immünolojik ve genetik tekniklerle tanımlandığı bu sistemde; lenfoid maligniteler T hücreli, B hücreli ve Hodgkin lenfoma olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu gruplara uymayan lenfomalar da "sınıflandırılmayan" lenfomalar olarak farklı bir alt grupta değerlendirilmeleri önerilmiştir. Daha sonraki sınıflandırma ile de T ve B lenfoid diziden kaynaklananlar ayrı ayrı olmak üzere **a**) indolent (yavaş seyirli), **b**) orta hızlı **c**) agresif (hızlı seyirli) olarak tanımlanmıştır.

REAL sınıflaması 1995 itibaren "European Association for Hematopathology ve Society for Hematopathology" ortak çalışması ile gözden geçirilmeye devam edilmiş ve sonuç olarak 2001' de WHO "Classification of Tumors of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues" olarak yayınlanmıştır (7).

Lenfoid maligniteler için halen yaygın olarak kullanılan WHO sınıflama sisteminde; B hücreli, T / NK hücreli ve Hodgkin Lenfoma olmak üzere üç ana başlık oluşturulmuştur. B hücreli ve T / NK hücreli habis hastalıklar "prekürsör ve olgun " olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. WHO sınıflamasında WF' dan farklı olarak lenfomaların klinik seyir özelliklerinden çok patolojik özelliklerine vurgu yapılmıştır. (Tablo-1)

Tablo–1. Lenfoid neoplaziler için WHO sınıflaması

B hücre neoplazileri	T ve NK hücre neoplazileri
<p>Prekürsör B hücre neoplazileri Prekürsör B hücreli lenfoblastik Lösemi/ Lenfoma</p> <p>Olgun B hücre neoplazileri</p> <p>Predominant Dissemine/Lösemik Neoplaziler Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma B-hücreli Prolenfositik Lenfoma Lenfoplazmositik Lenfoma/ Waldenström Makroglobulinemisi Splenik Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma Hairy-cell (tüylü hücreli) Lösemi Plazma Hücre Neoplazileri Plazma Hücreli Myelom Plazmositom Monoklonal İmmunoglobulin Depo Hastalığı Ağır Zincir Hastalığı</p> <p>Primer Ekstranodal Neoplaziler Ekstranodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma (MALT lenfoma) Mediastinal (Timik) Büyük B-hücreli Lenfoma İntravasküler Büyük B-hücreli Lenfoma Primer Efüzyon Lenfoması Lenfomatoid Granülomatozis</p> <p>Predominant Nodal Neoplaziler Nodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma Foliküler Lenfoma Mantle cell Lenfoma Büyük B-hücreli Lenfoma Burkitt Lösemi/Lenfoma</p>	<p>Prekürsör T hücre neoplazileri Prekürsör T hücreli lenfoblastik Lösemi/ Lenfoma</p> <p>Olgun B hücre neoplazileri</p> <p>Predominant Dissemine/Lösemik Neoplaziler T-hücreli Prolenfositik Lenfoma T-hücreli Large Granüler Lenfoma Agresif NK hücreli Lösemi Erişkin T hücreli Lösemi/Lenfoma</p> <p>Primer Ekstranodal Neoplaziler Ekstranodal NK/T hücreli Lenfoma, Nazal Tip Enteropati-tip T hücreli Lenfoma Hepatosplenik T hücreli Lenfoma Subkutan Pannikülit-benzeri T hücreli Lenfoma</p> <p>Predominant Nodal Neoplaziler Anji-immunoblastik T hücreli Lenfoma Periferik T hücreli Lenfoma, belirtilmemiş Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma</p>
<p>Hodgkin Lenfoma</p> <p>Nodüler Lenfositten Baskın Hodgkin Lenfoma Klasik Hodgkin Lenfoma Nodüler Skleroz Hodgkin Lenfoma Miks Sellüler Hodgkin Lenfoma Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma</p>	

* Pathology & Genetics, Tumours of Hametopoietic and Lymphoid Tissues, World Health Organisation, IARC Press, Lyon 2001

EPİDEMİYOLOJİ

Ülkemiz ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte HDL tüm kanserlerin yaklaşık olarak % 4'ü ve yine kansere bağlı ölümlerinin % 4'ünü oluşturmaktadır (1). Tablo-2 de WHO kaynaklarına göre HDL alt gruplarının göreceli sıklıkları belirtilmiştir. Genel olarak HDL sıklığı 20. yy ikinci yarısında aşikar şekilde artış göstermiştir. Bu artış HDL'nın tüm histolojik tipleri, her iki cinsiyeti ve tüm yaş gruplarını kapsamaktadır. HDL sıklığındaki bu artış AIDS sıklığındaki artışa paralellik gösterse de tek nedenin bu olmadığı kabul edilmektedir (1, 74). Yıllık % 3-4 lük artış hızı 1990'ların sonlarında % 1'e düşmüştür. Gelişen teknoloji ve endüstrileşmenin de hastalık sıklığındaki artışa katkısı olduğu düşünülmektedir (1). Özellikle tarım ile uğraşanlarda ve bazı endüstriyel toksinlere maruz kalanlarda HDL daha sık görüldüğü anlaşılmıştır. (Tablo-3)

Tablo-2. Hodgkin dışı lenfomaların göreceli sıklık oranları *

<p>A. B hücreli HDL (% 88)</p> <ul style="list-style-type: none">a. Büyük B hücreli lenfomalar (%30)b. Foliküler lenfomalar (%25)c. Mukoza ile ilişkili lenfatik doku (MALT) lenfoma (%7,5)d. Kronik Lenfositik [KLL]/Küçük Lenfositik lenfomalar (%7)e. Mantle cell lenfomalar (%6)f. Mediastinal (Timik) Büyük B-hücreli Lenfoma (%2,5)g. Lenfoplazmositik Lenfoma/ Waldenström Makroglobulinemisi (%2)h. Nodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma (<%2)i. Splenik Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma (<%1)j. Ekstranodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma (<%1)k. İntravasküler Büyük B-hücreli Lenfoma (<%1)l. Primer Efüzyon Lenfoması (<%1)m. Burkitt Lösemi/Lenfoma (%2,5)n. Lenfomatoid Granülomatosis (<%1) <p>B. T ve NK hücreli lenfomalar (~ %12)</p> <ul style="list-style-type: none">a. Ekstranodal T/ NK hücreli Lenfomab. Kutanöz T hücreli Lenfoma (Mycosis Fungoides/Sezary Sendromu)c. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomad. Anjioimmunoblastik T hücreli Lenfoma <p>C. İmmün yetmezlik ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar</p>
--

* Tablo "WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues" dan türkçeleştirilerek oluşturulmuştur (Kaynak: William's Hematology seventh edition. p1408)

Tablo-3 HDL’da Risk Artışı İle İlgili Epidemiyolojik Faktörler *

<p>Bağıışıklığın baskılanması</p> <p>Enfeksiyöz Ajanlar</p> <p>Epstein Barr Virus (EBV)</p> <p>Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)</p> <p>Human T-cell Lymphotropic Virus Type 2</p> <p>Helicobacter pylori (Hp)</p> <p>Hepatitis C Virus (HCV)</p> <p>Human Herpes Virus 8 (Kaposi sarcoma)</p> <p>Human Herpes Virus 6</p> <p>Erkek cinsiyet</p> <p>İleri yaş</p> <p>Ailede HDL hikâyesi varlığı</p> <p>Önceden kanser hikâyesi</p> <p>İlaç</p> <p>İmmüsupresif ilaçlar</p> <p>Fenitoin</p> <p>Methotrexate</p> <p>Mesleki maruziyet</p> <p>Çiftçilik, ormancılık, boyacılık, halı/kilim dokumacılık, dericilik (Herbisid,pestisid,odun tozu,epoksi yapıştırıcı,solventler)</p>

* Kaynak: Wintrobe’s Clinical Hematology twelfth edition.p2145

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA (DBBHL)

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar agresif lenfomaların prototipidir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar ise hodgkin dışı lenfomaların %30–40’ını, agresif lenfomaların ise %80’inden fazlasını teşkil eder (8). Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar geçmişte birçok farklı isim altında tanımlanmıştır. Retikulum hücreli sarkom, diffüz histiositik lenfoma, daha yakın zamanlarda diffüz mikst lenfoma, diffüz büyük hücreli lenfoma veya immünoblastik lenfoma terimleri kullanılmış ve WHO sınıflamasında son halini almıştır (9,10).

Çocuklar dahil her yaş grubu ve her iki cinsiyette görülebilmekle beraber daha sık olarak orta ve ileri yaşta görülmekte; kadınlara nazaran erkeklerde daha sık görülmektedir (1, 11). Klinik olarak agresif bir lenfoma olan Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar lenf nodu ve/veya ektranodal alanlarda ortaya çıkabilir. En sık ektranodal tutulum alanları gastrointestinal bölge, cilt, kemik iliği, paranazal sinusler, tiroid, MSS, karaciğer ve dalak gibi tutulumlarla presente olur (27,49). Ancak başvuru sırasında kemik iliği ve/veya çevre kanı tutulumu nadirdir (16). Çoğu olgu de novo olarak ortaya çıkmasına rağmen düşük dereceli HDL’ların dönüşümü (transformasyon) ile de oluşabilir. Folliküler lenfoma (FL), KLL/SLL ve mantle cell lenfoma (MCL) buna örnektir (1).

Hücreler morfolojik olarak tutulan lenf nodunun ya da ektranodal alanın normal yapısını bozan diffüz büyüme paternine ve büyük hücre boyutuna sahiptir (16). Fakat hücre morfolojilerine göre heterojendirler. Çoğu vakada neoplastik büyük lenfoid hücreler, sentroblastlara (büyük çentiksiz hücreler) ya da immünoblastlara (tek, merkezi yerleşimli çekirdeği olan büyük lenfoid hücreler) benzer. Ayrıca multilobüler, Reed-stenberg hücresine benzer ve/veya anaplastik (garip pleomorfik çekirdekli) görünümde olabilirler, ve bazen ayırım için immunofenotipleme yapmak gerekebilir (12). Diğer bir morfolojik varyant, toplam malign hücre popülasyonunun %10'u ya da daha azını neoplastik B hücrelerinin oluşturduğu T hücre/ histiyositten zengin B hücreli lenfomadır. Patolojik değerlendirmede tanımlanan başlıca morfolojik varyantlar sentroblastik, immünoblastik, T hücre histiyositten zengin, anaplastik şeklindedir (13). Ek olarak plazmablastik alt tip nadir olarak görülüp sıklıkla HIV pozitif hastalarda görülmektedir (14). Mediastinal (timik) Büyük B hücreli HDL, İntravasküler Büyük B hücreli HDL ve Primer Efüzyon Lenfoması (PEL) gibi farklı Büyük B hücreli HDL tipleri de vardır (15, 16). PEL oldukça nadir olup başlıca HIV pozitif kişilerde görülürken, Mediastinal Büyük B hücreli HDL'nın timik B hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir ve klinik, immunofenotipik ve genetik olarak diğer Büyük B hücreli HDL'lardan farklıdır (16).

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomaların immunofenotipik özelliklerine bakılacak olursa genelde CD19, CD20, CD22, BSAP/PAX5 ve CD79a gibi pan-B antijenlerini ve vakaların %75'i kadarında yüzey immunglobulin eksprese ettiği görülür (13,16). Bazı vakalarda bu antijenlerin bir ya da birden fazlası saptanamayabilir. CD30 ekspresyonu ise sıklıkla anaplastik varyantta görülür (13). CD10 yaklaşık %30-%50 olguda, BCL6 ekspresyonu %80 olguda, CD5 ekspresyonu %10 olguda görülebilir (13). BCL2 vakaların %75'inde eksprese edilirken CD138 ekspresyonu nadirdir (13, 17).

Normalde T hücrelerinde ve miyeloid kökenli hücrelerde eksprese edilen CD43 ekspresyonu DBBHL' de yaklaşık % 20 – 40 arasındadır (18). Bunlar de novo olabileceği gibi KLL/SLL ve MCL'dan transforme olmuş olabilir. MCL den transforme vakalarda BCL1 ekspresyonu olurken, KLL/SLL den transforme vakalarda CD23 ekspresyonu korunur (20). CD10 ve BCL6 germinal merkez B hücre benzeri tip (GCB-like type) Büyük B hücreli HDL'lar ile ilişkili iken ve aynı zamanda iyi prognozla ilişkili, IRF4/MUM1 ekspresyonu aktive B hücre benzeri tip (ABC-like type) ilişkili olup kötü prognoz göstergesidir (19, 49).

DBBHL' de sıklıkla çeşitli genetik anormallikler ve translokasyon, delesyon, duplikasyon ve diğer tanımlanmamış karyotip anormallikleri ile karşılaşılmaktadır (16,21). Bu anormalliklerin hastalığın gelişimi ve prognozu üzerine çeşitli düzeyde etkisi olduğu belirtilmektedir. Kromozom translokasyonları vakaların yaklaşık % 50' sinde olur, kromozom dengesizlikleri ise yaklaşık % 70' inde görülür. En sık karşılaşılan anormallikler BCL6, BCL2 ve cMYC gen ekspresyonunda artış olmasıdır (16).

BCL6 geni 3. kromozomda yer alır. BCL6 ekspresyonu artışı DBBHL' de sık görülen genetik anormalliklerdendir ve olguların % 35 – 40'ında görülür. BCL6 normalde germinal merkez B hücrelerinde eksprese edilir ve germinal merkez hücrelerinin reaksiyonunda önemli rolü vardır. DBBHL 'de disregule, devamlı aşırı ekspresyonuna bağlı matürasyon duraklaması olur ve proliferasyona yol açar. BCL6 ekspresyonu daha çok de novo DBBHL' de görülür (13,22). BCL2 18. kromozomda yer alan bir protoonkogendir, apoptoza engel olarak B hücre sağ kalımını sağlar ve kemoterapi direnci ile ilişkilidir. Normalde apoptozun B hücre negatif seleksiyonunda önemli rol oynadığı germinal merkez hücrelerinde BCL2 ekspresyonu azaltılır. BCL2 deregulasyonu, DBBHL vakalarının yaklaşık % 28' inde t(14;18) ile birlikte (49). Fakat DBBHL vakaların yaklaşık % 50' sinde t(14;18)' den bağımsız BCL2 aşırı ekspresyonu saptanabilir. DBBHL' de BCL2 ekspresyonunda artış olması olumsuz prognozu gösterir (13, 22). cMYC; genelde Burkitt lenfomada görülen bir transkripsiyon faktörü olmasına rağmen DBBHL olgularının yaklaşık % 15' inde bulunmaktadır. Genelde deregulasyon t(8;14) ile olur. cMYC' in sağ kalım üzerine belirgin bir etkisi olmadığı belirtilmektedir (13). İzole tümör süpresör gen P53 mutasyonu DBBHL' de sık görülmez fakat varlığı kötü prognozu gösterir (13).

DBBHL hücrelerinde; interferon ve diğer sitokin sinyaline yanıt olarak gen ekspresyonu regülasyonunda önemli rol oynayan MUM1/IRF ekspresyonu siktir (% 51 – 75). Normalde B hücre farklılaşmasının terminal aşamasında eksprese olan MUM/IRF-4; immünoblastik morfoloji ve primer nodal prezantasyon ile ilişkilidir (13).

DBBHL' de prognozu etkileyebilen çok sayıda kromozom dengesizliği tanımlanmıştır; 1q, 5, 7q 12, 14. kromozom dengesizlikleri kötü prognozla ilişkili iken, +3 p iyi prognoz ile ilişkilidir, Xq, 7q, 12 p, 6, 9 ise prognoz üzerine anlamlı etkiye sahip değildir (21).

Histolojik çalışmalarda yüksek çoğalma hızını belirlemede kullanılan Ki67 antijeninin yüksek bulunması (>%60), DBBHL olgularında sağkalımı kısaltan faktörlerden biri olarak kabul edilir (72).

Özellikle malign tümör hücrelerinde immün tanıma mekanizmalarının kaybı (HLA-DR) tümör hücresine karşı süpresör ve sitotoksik T lenfosit yanıtını bozarak malign hücrenin immün sistemin koruyucu mekanizmasından kaçışına olanak sağlamakta ve bu özellik prognoza da olumsuz yansımaktadır.

ETYOLOJİ ve PATOGENEZ

Lenfoma görülme sıklığında düzenli bir artış görülmesine rağmen hastalığa yol açan asıl nedenler hala bilinmemektedir. Patogenezde çevresel etkenler (endüstriyel toksinler, tarım ilaçları, radyasyon, kemoterapötikler vb.), infeksiyöz ajanlar (HIV, HTLV-1, EBV, Helicobacter pylori vb.), bağışıklığın baskılanmasına neden olan durumlar (otoimmün hastalıklar, transplantasyon ve tedavileri vb.) ve bazı kromozomal anomaliler sorumlu tutulmaktadır (74). DBBHL' de başta BCL6, BCL2 ve cMYC gibi genlerin ekspresyonu etkileyen translokasyonlar ve Xq, 3q, 7, 12q, 13q, 18q kazanılması ve 6q, 17q, 8p, 1p, 9p ve 22q kaybı şeklinde DNA dengesizlikleri gibi sitogenetik anormallikler ile çeşitli sıklıklarda karşılaşılmaktadır (24). MTHFR ve MTR genlerinde olan polimorfizm gibi DNA metilasyonunu bozan polimorfizmler protoonkogen ve tümör süpresör genlerin hipo veya hipermetilasyonuna yol açarak hastalık gelişimine eğilim oluşturabilirler. Oksidatif stres genleri reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerinden hücrelerin korunabilme düzeyini etkileyebilirler dolayısıyla bu gibi genlerin polimorfizmi, DBBHL patogenezinde etkili olabilmektedir (23). Bahsedilen genetik anormalliklerden başka transkripsiyon anormalliklerine yol açan; normalde germinal merkez B hücrelerinin bazı alt tiplerinde eksprese edilen ve terminal B hücre farklılaşması için gerekli olan transkripsiyon baskılayıcısı olan BLIMP1 mutasyonu gibi çeşitli genetik değişiklikler, tümünde olmasa bile bazı DBBHL alt tiplerinin patogenezinde etkili olabilir (25). Bazı çalışmalarda karyotip anomalilerinin sağkalım üzerine etkileri halen araştırılmaktadır. Bu genetik anomalilerin protoonkogenleri aktive ederek veya tümör süpresör genleri baskılayarak HDL'ya yol açtığı düşünülmektedir.

KLİNİK BULGULAR

HDL'lerin en sık görülen başlangıç bulgusu sıklıkla servikal, supraklavikular ve aksiller bölgelerde gelişen ağrısız lenfadenopatilerdir (49). Olguların yaklaşık %30'ünde tanı sırasında ateş, kilo kaybı, terleme gibi sistemik belirtiler de bulunabilir ve kötü prognoz bulgusu olarak kabul edilir (1, 8). Yine tanı sırasında değişen derecelerde sitopenilere de rastlanabilir. Bu durum yaygın kemik iliği tutulumu sonucu olabileceği gibi immün (immün hemolitik anemi/lökopeni/trombositopeni) veya immün olmayan (hipersplenizm) nedenlerle de gelişebilmektedir. HDL ların önemli bir klinik bulgusu da ektranodal tutulumun sık görülmesidir. En sık ektranodal tutulum bölgesi de gastrointestinal sistem ve Waldeyer halkasıdır (27).

HDL'lerin en sık görülen alt tipi olan DBBHL' de ise diğer HDL alt tiplerine göre ektranodal tutulum daha sık (yaklaşık % 40) görülmektedir (1, 27). Serum LDH düzeyi hastaların yaklaşık yarısından fazlasında yüksek olur (8, 26). Hastaların yaklaşık %75'i ileri evrede olup %25'inde lokalize hastalık mevcuttur (1). Ektranodal tutulum olarak en sık gastrointestinal sistem etkilenmekte olup ek olarak testis, tiroid, tükürük bezleri, deri, karaciğer, meme, nazal kavite, paranasal sinus ve MSS'den kaynaklanabilmektedir (1, 28, 49)

Gastrointestinal tutulum; en sık rastlanan ektranodal tutulum şeklidir; ektranodal tutulumun yaklaşık % 20 – 30' unu oluşturur; genellikle bulantı, kusma, karın ağrısı ve dispepsi gibi spesifik olmayan semptomlar görülür. Gastrointestinal tutulumda en sık tutulum yeri midedir, bunu sırasıyla ince barsak, kalın barsak izler (1). DBBHL' de primer karaciğer tutulumu oldukça nadirdir, karaciğer tutulumunda olgularda genelde tek veya multipl kitle görünümü vardır, diffüz infiltrasyon ve tutulumla ilgili karaciğer yetersizliği ise oldukça nadirdir (29). Karaciğer tutulumunda sıklıkla infiltrasyona bağlı serum alkalin fosfatase ve gamma glutamil transpeptidaz artışı görülür, bununla beraber belirgin transaminaz artışı olmaz.

Paranasal sinüs tutulumu sık ektranodal tutulum tiplerinden biridir; frontal, maksiller, etmoid sinüs tutulumu olabilir ve ağrı, yüzde şişlik, epistaksis, solunum yolu obstrüksiyonu ve rinoreye yol açabilir. Paranasal sinüs tutulumu olan olgularda MSS yayılımı daha sık görülmektedir. (30)

Baş ağrısı, konfüzyon, hemiparezi, nöbetler ve kafa çifti tutulumu hastalığın nörolojik bulgularını oluşturmaktadır. MSS tutulumu özellikle AIDS ve organ nakli nedeniyle immünsupresif tedavi alan bağışıklığı baskılanmış kişilerde ve çok agresif lenfomalı hastalarda görülür. Nazofarengeal, testiküler ve intra oküler tutulum ve yaygın kemik iliği tutulumu olan olgularda MSS tutulum riski de artar (31, 32, 33, 49).

Cilt tutulumu en çok primer kutanöz T-hücreli HDL'da görülürken B-hücreli HDL'ların da %20 kadarında gözlenebilir. Tutulan bölgede nodül oluşumu tipiktir (34).

Bulanık görme, görme kaybı gibi belirtiler gösteren intra oküler tutulum ile birlikte ekstra oküler tutulum olarak göz kapağı, konjonktiva, derin lâkrimal bezler ve retrobulber bölgeyi tutabilmektedir (35).

Daha az görülen diğer belirtiler hastalığın olağan dışı yerleşimine bağlıdır. Kemik ağrısı kemik iliği tutulumu olmaksızın kemiklerin tutulduğu primer kemik lenfomasında sık görülür (36). Genito-üriner tutulum üreter tıkanıklığı, renal-testiküler-ovaryal kitleler şeklinde görülebilir. Meme tutulumu oldukça nadirdir. Yaşlı kadınlarda ise genelde tek taraflı kitle şeklinde görülür (37).

Nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük belirtileri ile kendini gösteren akciğer tutulumu da nadir görülür (39). Vena cava superior sendromu DBBHL' de yaklaşık % 5 oranında görülür. Plevral efüzyon erken evre hastalıkta nadir görülmekle birlikte ileri evre hastalıkta nispeten sık görülür.

Aritmi, bloklar, kalp yetmezliği ve perikardiyal efüzyon ile kendini gösteren kalp tutulumu oldukça nadirdir ve yine daha çok bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülür (38).

Lenfomalar bazen metabolik ve endokrinolojik belirtilere de neden olabilir. Hiperkalsemi, hiper veya hipoglisemi, uygunsuz ADH sendromu ve çeşitli elektrolit dengesizlikleri bunların en önemlileridir.

EVRELEME

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomaların bu heterojenitesine karşılık tüm olgularda aynı standart tedavi yaklaşımının uygulanması her hastada beklenen yanıtın sağlanmasını engellemektedir. Bu nedenle tespit edilebilen bütün özellikleri kullanılarak çeşitli prognostik gruplar oluşturulması ve gruplarda farklı tedavi seçeneklerinin uygulanması düşüncesi doğmuş ve bu konuda çeşitli öneriler sunulmuştur. 1971'de Hodgkin Lenfoma için geliştirilen Ann Arbor evreleme sistemi kullanımı bu konudaki ilk yaklaşımdır (40, Tablo-4). Bu evreleme sisteminde tümör yerleşim yeri, tümör yeri sayısı ve sistemik semptomların olup olmadığı dikkate alınmıştır. Hastalığın yaygınlık derecesine göre hastalar erken evre (evre I-II) ve ileri evre (evre III-IV) olarak incelenmiştir. İleri evre, B semptomları, oldukça büyük lenfoid kitle ile başlayan (bulky) ve ektranodal tutulum özelliklerine sahip olguların sağ kalım oranlarının diğerlerine göre düşük olduğu gösterilmiştir. Tümör kitlesi ve prognoz ile çok iyi paralellik göstermese de halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tablo-4. Ann Arbor Evreleme Sistemi *

Evre I	Tek lenf nodu bölgesi tutulumu Evre IE tek ektranodal organ ya da bölge tutulumu
Evre II	Diafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu Evre IIE lokalize ektranodal organ yada bölge tutulumu ve buna eşlik eden bir veya daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu
Evre III	Diafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgesi tutulumu Evre IIIE lokalize ektranodal organ yada bölge tutulumu Evre IIIS dalak tutulumu, (birlikte olursa Evre IIISE)
Evre IV	Lenf nodu bölgesi tutulumu eşlik etsin yada etmesin bir veya daha fazla, diffuz veya yaygın ektranodal organ veya bölge tutulumu
B semptomları	Ateş > 38 °C, gece terlemesi, kilo kaybı (6 ayda vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı)

* Kaynak: William's Hematology seventh edition, p1410

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

HDL'larda prognozu etkileyebilecek klinik, laboratuvar, biyolojik ve genetik birçok faktör tanımlanmış ve 1993 yılında prognozu değerlendirmede farklı kliniko-patolojik ve laboratuvar parametrelerin multivaryete analizi kullanılarak International Prognostic Index olarak belirtilmiş uluslararası bir skorlama sistemi önerilmiştir. (41, Tablo-5, Tablo-6)

Bu sistemde; tümörün büyüme özellikleri ve invazif olma potansiyeli (tümör evresi, serum LDH düzeyi, ektranodal tutulum yeri sayısı), hastanın tümöre yanıtı (hastanın performansı), hastanın yoğun tedaviyi tolere edebilme durumu (yaş ve performans durumu) dikkate alınarak hastalar düşük, düşük – orta, yüksek-orta ve yüksek riskli kategorilerine ayrılmıştır. Bu risk gruplarının 5 yıllık sağ kalımı % 26 – 73 arasında değişmektedir (41).

HDLların görülme sıklığı çocukluk çağından sekizinci dekada kadar giderek artmakla birlikte ortalama görülme yaşı 45-55 yaşlardır (ortanca 60-65 yaş) (1,16,71). Yaş HDL larda en önemli prognostik faktörlerden biridir ve hastalığının kaynaklandığı hücre tipi ve histolojik tipten klinik seyir ve kürabilitesine kadar pek çok parametreyi etkiler. Ayrıca yaşla birlikte komorbid hastalık sıklığının da artması performans durumu olumsuz etkilenmektedir.

Tablo-5 HDL’da prognozu etkileyen özellikler

Klinik özellikler

- Yaş (≤ 60 / > 60)
- Evre (I-II / III-IV)
- Performans durumu (ECOG 0-I / II-III-IV)
- B semptomları (var / yok)
- Tümör boyutu (< 10 cm / ≥ 10 cm)
- Tutulan ektranodal bölge (< 2 / ≥ 2)
- Kemik iliği tutulumu (var / yok)
- Tam remisyon sağlamak için gereken kür sayısı (≤ 3 / > 3)

Laboratuvar parametreler

- LDH
- B₂ mikroglobulin
- IL-2 reseptör düzeyi
- TNF düzeyi

Biyolojik özellikler

- Histoloji
- Hücre tipi (T / B lenfosit, NK hücre)
- Çoğalma hızı
- Tümör infiltrasyonuna T hücre cevabı
- Karyotip
- Genotip

* Kaynak: Wintrobe’s Clinical Hematology eleventh edition. p2375

Hastalığın daha tanı sırasında ileri evrede oluşu, 10 cm nin üzerindeki büyük lenfadenopati kitleleriyle başlamış olması (bulky), yaygın kemik iliği tutulumu, tutulan ektranodal bölge sayısı gibi parametreler tümör yükünün artmış olduğunun işaretleridir. Yine yüksek serum LDH ve β_2 mikroglobulin düzeyleri de aynı şekilde artmış tümör yükünün laboratuvar göstergeleri olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada her ikisinin de yüksek olduğu olgularda sağ kalım oranı %26 olarak bulunmuşken, bu parametrelerin normal olduğu olguların sağkalım oranı %81 olarak saptanmıştır (42). Tümör yükünün artması klinik seyri ve prognozu olumsuz yönde etkilemekte, remisyonda kalma süresinin dolayısıyla da sağ kalım süresinin kılmasına yol açan en önemli belirteçlerden biri sayılmaktadır.

Şimdiye kadar çeşitli çalışmalarda birçok moleküler belirtecin prognoz üzerine çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir fakat genel olarak değerlendirilecek olur ise bugün için

Rituksimab içeren tedavi rejimleri ile tedavi edilen hastalarda anlamlı prognostik önemi olan moleküler marker yoktur (43).

Tablo–6 International Prognostic Index (IPI)

Risk Faktörleri

- Yaş > 60 y
- Serum LDH normalin 2 katından fazla
- Performans durumu ECOG ≥ 2
- Evre III ve IV
- Ekstra nodal tutulum bölgesi ≥ 1

Her faktör 1 puan, toplam skor 0-5

(Yaşa göre modifiye edilmiş skorlamada < 61 y hastalar için yaş ve ekstra nodal tutulum bölgesi hariç tutulur.)

* Kaynak: The International NHL Prognostic Factors Project N Engl Med 329:987,

1993)

TEDAVİ

Başlangıçta sadece radyoterapi ile tedavi edilen hastalık son 30 yıl içerisinde kombine kemoterapilerle birlikte hedefe yönelik şekilde tedavi edilmeye başlanmıştır. DBBHL kombine kemoterapi protokolleriyle kür sağlanabilen bir hastalıktır. Hedefe yönelik tedaviler son 15 yılda hematolojik habis hastalıkların tedavisinde yeni bir çağın başlangıcı olmuştur. Özellikle CD20 ye karşı geliştirilen monoklonal antikorların tedaviye girmesiyle birlikte DBBHL tedavisinde de daha iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

Bu tedaviler sırasında ilk 12 haftasında verilen kemoterapi dozu surviyi belirlemekte olup mümkün olduğunca doz azaltılmasından kaçınılması gerekmektedir (1). Tedaviye başlamadan önce hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, klinik evresi, semptomları ve IPI skorun değerlendirilmesi de çok önemlidir (1).

Yaklaşık 5000 hasta üzerinde değerlendirilen IPI skorum sistemine göre oluşturulan 4 risk grubundaki 5 yıllık sürvi oranları sırasıyla düşük risk (0-1 risk faktör) grubunda %73, düşük-orta risk grubunda (2 risk faktör) %51, yüksek-orta risk grubunda (3 risk faktörü) %43, yüksek risk grubunda (4-5 risk faktörü) %26 saptanmıştır (28).

DLBCL’li hastaların yaklaşık %25’i lokalize hastalık ile başvurur. Evre 2 bulky hastalık olan hastalarda prognoz evre 3-4 olan hastalar gibi olup daha agresif tedaviler gerekmektedir (46). 1980 başlarında standart tedavi radyoterapi idi ve 5 yıllık hastaliksız sürvi oranı evre 1 için %50, evre 2 için %20 idi (44). Kemoterapi ile beraber radyoterapi kombinasyonu daha

iyi sonuçlar sağlamıştır (45). Sadece radyoterapi ile hastaların %20'sinde lokal nüksler gelişmekteydi (1). Bu nedenle günümüzde tek bir bölgede dahi olsa DBBHL tanısı konulduğunda rekombinan anti-CD20 antikörünün da eklendiği kombine sistemik kemoterapiler (CHOP ve CHOP benzeri kemoterapiler (COP-BLAM, ProMACE/CytaBOM, MACOP-B, m-BACOD)) ve tutulmuş alana radyoterapi en seçkin tedavidir. IPI skorlamasına göre prognoz değişmesine rağmen bu tedavilere göre yaklaşık 5 ve 10 yıllık survi oranı sırasıyla %95 ve %75'dir (47). Özetle lokalize hastalık olan hastalarda önerilen tedavi 3-8 kür kemoterapi ve ardından radyoterapidir. (1, 49) Erken evre hastalık açısından Miller ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 3 kür CHOP ve radyoterapi verilen grup sadece 8 kür CHOP verilen gruba üstün saptanmış (47). Horning SJ ve ark. yaptığı bir çalışmada erken evre hastalık olan hastalardan bir gruba 8 kür CHOP, diğer gruba 8 kür CHOP ile beraber radyoterapi verilmiş, radyoterapi verilen grupta hastaliksız survide fayda sağlanırken genel survide fark saptanmamıştır (50).

İleri evre hastalık, tek bir radyoterapi alanına sığdırılmayan evre 3-4 hastalar olup DLBCL'li hastaların %75'ini kapsamaktadır (1). İleri evre hastalık olanlarda tedavi verilmediğinde yaşam aylar ile sınırlıdır. İlk defa 1976 yılında kullanılmaya başlanılan CHOP tedavisi ile ileri evre hastalarda genel sağ kalım ve tam remisyonda iyileştirmede yüksek oranlar saptanmış (57). CHOP tedavisi ile yapılan bir çalışmada 3 yıllık genel sağ kalım %50 olarak saptanmış (58). Fisher RI ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada CHOP tedavisi diğer CHOP benzeri tedaviler (m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B) ile kıyaslanmış, genel survide belirgin farklılık olmamakla birlikte CHOP benzeri tedavilerde fatal reaksiyonlar bildirilmiştir (58). Bu çalışmalarda antrasiklin içeren CHOP benzeri kemoterapi protokollerinde daha düşük remisyon oranları ile birlikte daha düşük hastaliksız survi ve genel survi yanında toksisitede artışlar görülmesi üzerine CHOP kemoterapisi altın standart tedavi olarak kabul edilmiştir. (47).

CD20 pozitif hücrelere karşı geliştirilen monoklonal antikör olan rituksimab'ın bulunmasıyla DBBHL tedavisinde yüksek etkinlik sağlanmıştır. Bu alanda yapılan ilk randomize çalışma GELA grubu (the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) tarafından yapılmış olup bir gruba 8 kür CHOP, diğer gruba 8 kür R-CHOP verilmiş, Rituksimab verilen grupta hastaliksız sağ kalımda ve genel sağ kalımda anlamlı bir iyileşme sağlanmış (51). GELA grubunun uzun dönem sonuçlarında 5 yıllık olaysız sağ kalım CHOP grubunda %29, R-CHOP grubunda %47 saptanmış (p=0,00002) (51). Coiffier ve ark. yaptığı daha önce tedavi edilmemiş 399 kişilik hasta grubunda 197 hastaya CHOP, 202 hastaya R-CHOP tedavisi verilmiş, tam remisyon oranı CHOP grubunda %63'e kıyasla R-CHOP grubunda

%76 (p=0.005), 2 yıllık toplam survi oranı %57'ye kıyasla %70 (p=007) saptanmış (59). MabThera International (MInT) çalışmasında 60 yaş altı 326 hastaya R-CHOP ve CHOP kemoterapileri verilmiş, bu çalışmada R-CHOP alanlarda CHOP alanlara kıyasla 3 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %59'a kıyasla %79, genel sağ kalım oranı %84'e kıyasla %93 saptanmıştır (48).

Rituksimab ile ilgili çalışmalar devam ederken ek olarak agresif lenfomalarda sonuçları iyileştirmek için düşünülen diğer tedavi seçeneği olarak doz artırımı, etoposid eklenmesi veya tedavi kürleri arasındaki sürenin kısaltılması düşünülmüş. SWOG (Southwest Oncology Group) kontrollü pilot çalışmada CHOP-DI (dose intensified CHOP) tedavisi siklofosfamid 1600 mg/m², doksorubisin 65 mg/m², vinkristine 1.4 mg/m² ve filgrastim verilmiş, bu tedavi ile survide %14 daha iyileştirme sağlanmış (60). The German High-grade NHL study Group (DSHNHL) tarafından yapılan bir çalışmada doz artırımı şu şekilde planlanmış, CHOP 21 günde bir alan hastalara ek olarak, CHOP 14 günde bir alan hasta grubu, etoposid eklenmiş CHOEP tedavisini 21 günde bir alan hasta grubu ve CHOEP tedavisi 14 günde bir alan hasta grubu olmak üzere dört gruba ayrılmış. Bu çalışmada 60 yaş altı hastalarda 5 yıllık olaysız sağ kalımda CHOEP-21 ile CHOEP-14 arasında anlamlı özellik saptanmamış (p=0,622); CHOEP rejimi alanlarda CHOP rejimi alanlara kıyasla 5 yıllık olaysız sağ kalımda %58'e kıyasla %69 iyileştirme sağlanmış (p=0,004), bu nedenle iyi prognozlu agresif NHL tanısı olan gençlerde CHOEP tedavisinin kullanılabileceği belirtilmiş (62,63). Bu çalışmada 60 yaş üstü hastalarda CHOEP-21 ve özellikle CHOEP-14'ün CHOP rejimine göre oldukça toksik oluşu saptanmış olup 5 yıllık olaysız ve genel sağ kalımda tek etkili tedavi olarak CHOP-14 tedavisi saptanmış (63,64). CHOP-14 tedavisi ile birlikte G-CSF kullanımının CHOP-21 tedavisi ile toksisite bakımından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmaması nedeniyle 60 yaş üstü ve altı hastalarda önerilen uygun tedavi CHOP-14 + G-CSF tedavisidir (63). 1994'te HOVON grubu tarafından yapılan bir çalışmada bir gruba 8 kür 3 haftada bir standart CHOP tedavisi diğer gruba 6 kür 2 haftada bir I-CHOP tedavisi (siklofosfamid 1000 mg/m², doksorubisin 70 mg/m², vinkristine 2 mg, prednison 100 mgx5) verilmiş, tam remisyon ve genel sağ kalımda iki grup arasında özellik saptanmamış (65).

Yüksek-orta ve yüksek riskli IPI skoru olan hastalarda R-CHOP21 tedavisi ile kür şansı %50'den azdır (66). Bu nedenle özellikle yaşlı hastalarda R-CHOP14 tedavisi etkinliği ile ilgili çalışmalar yapılmış. Pfreunds Schuh ve ark. yaptığı 60 yaş üstü 1222 DBBHL'li hastada CHOP-14 ile R-CHOP14 tedavileri kıyaslanmış, R-CHOP14 grubunda hastaların %81'inde komplet remisyon ve 3 yılda hastaliksız survi %66 olarak saptanmış, genel survide CHOP grubundaki %68'e kıyasla R-CHOP14 grubunda %78 (p=0.018) saptanmış (55). GOTEL

grubu (Oncologico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas) tarafından yapılan prospektif çok merkezli bir çalışmada hastalar R-CHOP14 ile tedavi edilmiş, hastaların %73'ünde komplet remisyon, ortalama 26 aylık takip süresince progresyon olmaksızın survi ve genel survi oranları sırasıyla %72 ve %86 saptanmış (54). HOVON ve the Nordic Lymphoma Group tarafından yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü hastalara R-CHOP14 ve CHOP-14 tedavileri verilmiş, R-CHOP14 kolunda iyi sonuçlar sağlanması ve hastaların %60'ından fazlasının bu tedaviyi tolere edebilmesi nedeniyle çalışma erken sonlandırılmış (67). Bu alanda Rigacci L ve ark. yaptığı prospektif pilot bir çalışmada 26 hastaya 14 günde bir R-CHOP tedavisi verilmiş, %77'si tam remisyona, %23'ü kısmi remisyona ulaşmış, 23 aylık takip süresince %79 genel sürvi sağlanmış (52). Yapılan diğer bir çalışmada ortalama 24 aylık takip süresince hastalıksız survi %80, genel survi %90 saptanmıştır (53).

DBBHL'li hastalarda Otolog kök hücre transplantasyonun ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmasının diğer kombinasyon kemoterapilerine göre fayda sağlamaması nedeniyle ilk tedavi seçeneği olarak önerilmiyor (61).

Agresif lenfomalarda nüks eden ve kemosenitif olan hastalarda en iyi tedavi seçeneği kök hücre destekli yüksek doz tedavidir (69). Yüksek doz tedaviler olarak DHAP, ESHAP, Mini-BEAM ve ICE tedavileridir. Kewalramani ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DBBHL'da R-ICE'in (Ritüksimab ICE) nüks veya primer refrakter DBBHL da tedavi seçeneği olarak kullanılabilceği belirtilmiş (70).

Biz de bu çalışmamızda son 4 yıl içerisinde Hematoloji kliniğimizde DBBHL tanısıyla ritüksimabla kombine kemoerapi alan olgularımız arasında tedavinin 14 ve 21 günler arasında uygulanmış olan iki hasta grubunu ve tedavi cevaplarını retrospektif olarak değerlendirdik.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmamız, 2006–2009 yılları arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve DBBHL tanısıyla takip edilen hastalarla yapılmıştır. Bu hastalar arasında R-CHOP protokolünün 14 günde bir uygulandığı (R-CHOP14) hasta grubu prospektif olarak değerlendirilirken 21 gün aralarla rutin polikliniğimizde tedavi gören hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve tedavi cevaplarının karşılaştırılması amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavilerde rituximab (375 mg/m², 1 gün), siklofosamid (750 mg/m², 1 gün), doksorubisin (50 mg/m², 1 gün), vinkristin (1,4 mg/m²,

maksimum 2 mg/gün 1 gün), prednizolon (100mg/gün, 5 gün süreyle) belirtilen dozlarda kullanılmıştır. İki grup arasında tek fark tedavi süklüsünün süresidir. Bir grupta tedaviler 21 günde bir tekrarlanırken diğer grupta granülosit koloni stimüle edici faktör desteğiyle tedaviler 14 günlük aralarla uygulanmıştır. Çalışmamızda tedavisi 21 günde bir uygulanmış olan hastalar R-CHOP21 grubu, 14 günde bir uygulanmış olan hastalar ise R-CHOP14 grubu olarak değerlendirilmiştir. Olguların çalışmaya kabul ve dışlanma ölçütleri şu şekilde belirlenmiştir:

Kabul edilme ölçütleri:

- a. Yaşlarının 15 ile 85 yaş arasında olması,
- b. Lenf bezi, kemik iliği, cilt, gastrointestinal sistem vb doku biyopsisi patoloji incelemelerinde DBBHL tanısı almış olması,
- c. Başka bir merkezde tanı almış ise biyopsi materyallerinin İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji ABD tarafından tekrar değerlendirilerek tanının doğrulanmış olması,
- d. Tedavi ve poliklinik takiplerinin bölümümüzde yapılması kabul edilmiş olması

Dışlanma ölçütleri:

- a. Çalışmaya alınmadan önce herhangi bir kemoterapinin uygulanmış olması,
- b. Başka bir malignite, AIDS veya organ nakli sonrası immün süpresyon sonucu ortaya çıkarak DBBHL tanısının alınmış olması,
- c. Çalışmaya girmenin kabul edilmemiş olması

Retrospektif analiz İTF Hematoloji Bilim Dalı'nın izni ve hasta gizliliği çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların dosyaları incelenerek yaş, cinsiyet, serum LDH düzeyi, B semptomları, kemik iliği tutulumu, bulky hastalık, ektranodal tutulum, hastalık evresi, IPI risk skorlaması incelendi. Hastalar rutin olarak boyun, toraks, batın BT ve kemik iliği biyopsisi ile evrelendirilmişlerdi. Hastaların tedaviye cevabı International Workshop kriterlerine göre değerlendirildi (56). Bu kriterlere göre bütün klinik bulguların kaybolması, radyolojik ve laboratuvar bulguların tamamıyla düzelmesi tam remisyon olarak değerlendirildi. Lenf düğümlerinin, dalak ve karaciğerdeki nodüllerin % 50 ve üzerinde gerilemesi kısmi remisyon olarak değerlendirildi. Remisyonda olan hastalarda yeni lezyonlar çıkması veya daha önceki gerilemiş lenf düğümlerinde % 50 üzerinde büyüme olması nüks olarak değerlendirildi. Tedavilere rağmen mevcut lenf düğümlerinde %50 ve üzerinde gerileme olmaması progresif hastalık veya refrakter hastalık olarak değerlendirildi.

İstatistik Analiz

İki grup arasındaki demografik laboratuvar veriler χ^2 ve Student T testi ile incelendi. Sağ kalım Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. Bu çalışma %95 güven düzeyinde yürütülmüş; $p \leq 0,05$ olan test sonuçları anlamlı kabul edildi. Sağ kalım olarak genel sağ kalım analizi ve olaysız sağ kalım analizleri yapıldı. Olaysız sağ kalım hastanın tanı tarihinden nüks, progresyon veya ölüm olayı gerçekleşene kadar olan zamandaki sağ kalım olarak değerlendirildi. Genel sağ kalım analizi tanı tarihinden ölüm olana kadar olanı zamanı kapsamaktadır. Bütün istatistiksel incelemeler SPSS for Windows (11.5, SPSS Company, Illinois, USA) istatistik programı ile yapılmıştır.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulundan izin alınmıştır (dosya no: 2009/1868, dosya tarihi: 26.06.2009 (07 sayılı toplantı))

BULGULAR

Çalışmamıza 2006–2009 yılları arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji BD polikliniğine başvuran ve DBBHL tanısı konularak tedavi edilen 30' u R-CHOP21, 22'si R-CHOP14 uygulanan toplam 52 hasta dahil edildi. Hasta gruplarının genel özellikleri Tablo–7 de özetlendi.

Hasta grupları cinsiyet dağılımı yönünden homojendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($\chi^2=0,94$; $p=0,586$).

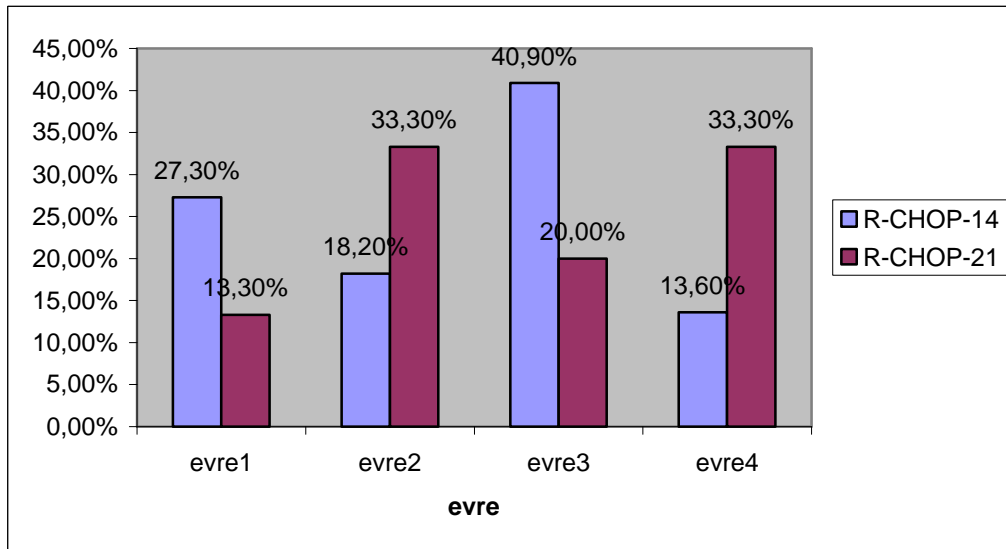
Yaş ortalamaları bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,49$) (R-CHOP21 grubunda 48 ± 17 yaş; (ortanca yaş 51); R-CHOP14 grubunda 44 ± 13 yaş (ortanca yaş 44)).

Tablo-7. Hasta gruplarının genel özellikleri.

	R-CHOP21 grubu (n=30)	R-CHOP14 grubu (n=22)
Yaş		
≤ 60	21 (%70)	19 (%86)
> 60	9 (%30)	3 (%14) (p=0,49)
ortalama yaş	48 ± 17	44±13
Cins		
Kadın	12 (%40)	9 (%40,9) (p=0,58)
Erkek	18 (%60)	13 (%59,1)
Serum LDH düzeyi		
Normal	13 (%43,3)	9 (%40,9) (p=0,98)
Yüksek	17 (%46,7)	13 (%59,1)
Evre (Ann Arbor)		
I-II	9 (%30)	11 (%50) (p=0,14)
III-IV	21 (%70)	11 (%50)
B semptom		
Var	13 (%43,3)	8 (%36,4) (p=0,61)
Yok	17 (%56,7)	14 (%63,6)
IPI risk grubu		
Düşük	11 (%36,7)	10 (%45,5) (p=0,41)
Düşük-orta	9 (%30)	6 (%27,3)
Yüksek-orta	5 (%16,7)	5 (%22,7)
Yüksek	5 (%16,7)	1 (%4,5)
Kemik iliği tutulumu		
Var	4 (%13,3)	2 (%9) (p=0,31)
Yok	26 (%86,7)	20 (%91)
Ekstranodal tutulum		
Var	11 (%36,7)	7 (%31,8) (p=0,71)
Yok	19 (%63,3)	15 (%68,2)
Bulky hastalık		
Var	12 (%40)	7 (%31,8) (p=0,54)
Yok	18 (%60)	15 (%68,2)

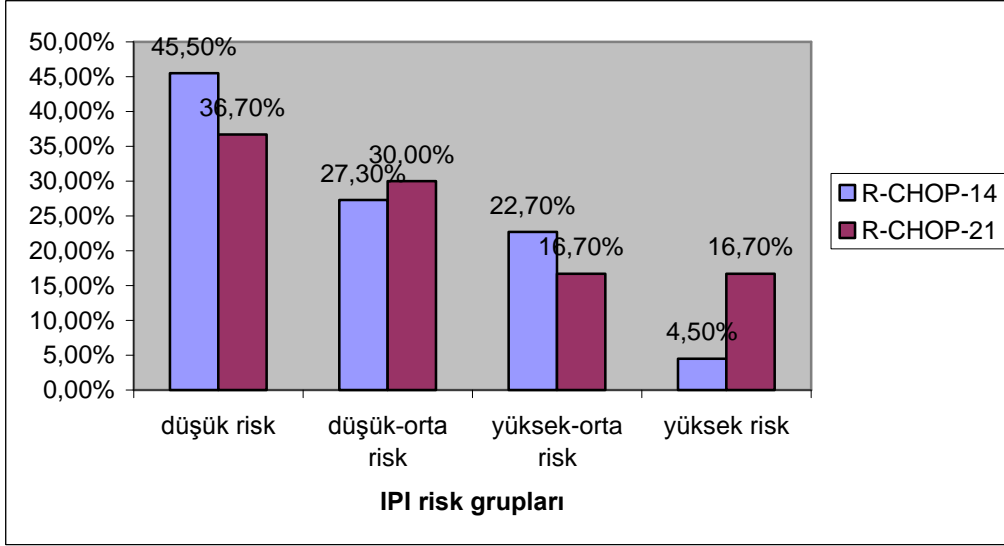
İki grubun başvuru sırasındaki evreleri incelendiğinde R-CHOP21 ve R-CHOP14 gruplarının sırasıyla **Evre I** sıklığının %13,30 e %27,30, **evre II** sıklığının %33,30 e %18,20, **evre III** sıklığının %20 ye %40,9 ve **evre IV** sıklığının da %33,30 e karşılık %13,60 olduğu tespit edildi (grafik-1).

R-CHOP21 grubu hastaların 13'ünde (%43,3) tanı sırasında B semptomları mevcutken, R-CHOP14 grubu 8 hastada (%36,4) B semptomu vardı. Bulky hastalık R-CHOP21 grubu hastaların 12'sinde (%40) mevcutken, R-CHOP14 grubu 7 hastada (%31,8) saptandı. Kemik iliği tutulumu da R-CHOP21 grubu hastaların 4'ünde (%13,3), R-CHOP14 grubu hastaların 2'sinde (%9) tespit edildi.



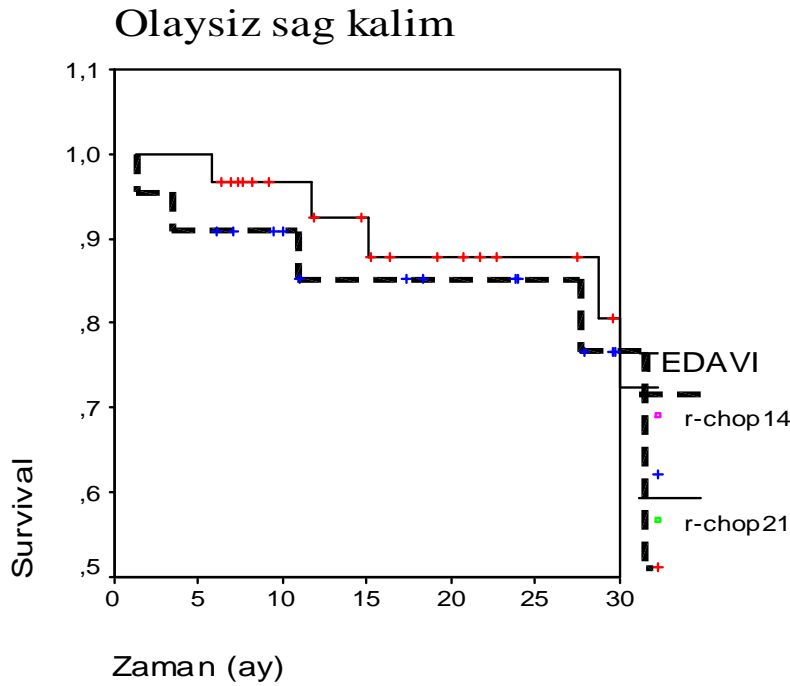
Grafik-1: Hastaların klinik evrelere göre dağılımı.

IPI risk grubu dikkate alındığında R-CHOP21 grubunda 11 hastanın (%36,7) **düşük riskli**, 9 hastanın (%30) **düşük-orta riskli**, 5 hastanın (%16,7) **yüksek-orta riskli**, 5 hastanın da (%16,7) **yüksek riskli** olduğu görüldü. R-CHOP14 grubunda 10 hastanın (%45,5) **düşük riskli**, 6 hastanın (%27,3) **düşük-orta riskli**, 5 hastanın (%22,7) **yüksek-orta riskli**, 1 hastanın da (%4,5) **yüksek riskli** olduğu görüldü (grafik-2).



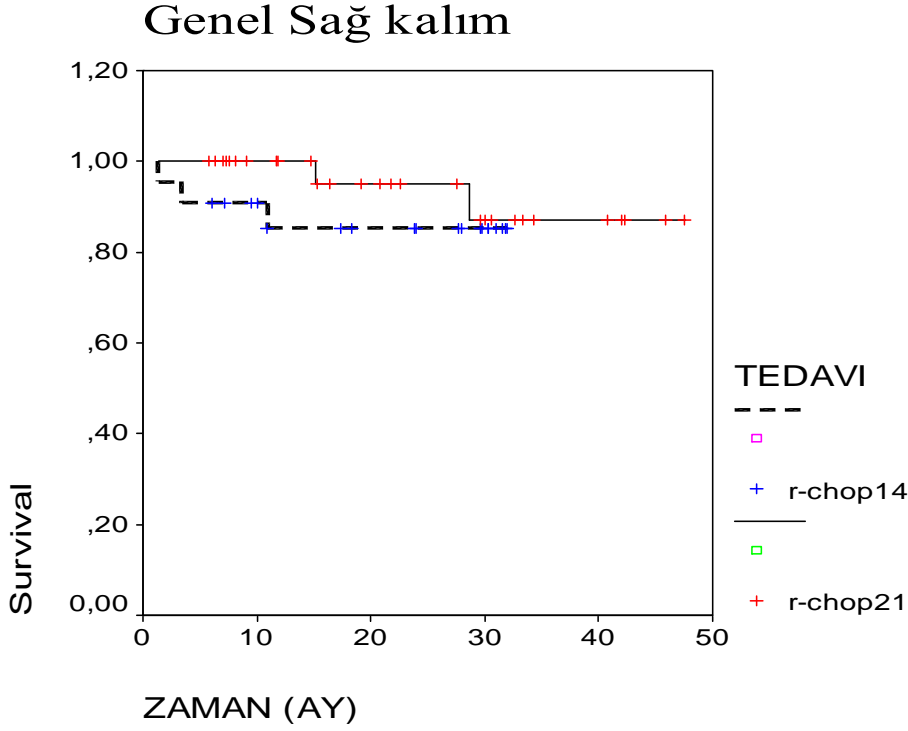
Grafik-2: Hastaların IPI risk gruplarına göre dağılımı.

Olaysız sağ kalım açısından R-CHOP21 grubunda ortalama sağ kalım zamanı 40 ay (%95 CI, 34-45 ay) olup, R-CHOP14 grubunda ortalama sağ kalım zamanı 27 ay (%95 CI, 23,5-31,5) saptandı. Ortalama 30 aylık takip süresince R-CHOP21 grubunda 5 olay (%16) (progresyon, nüks veya ölüm), R-CHOP14 grubunda 4 olay (%18) meydana geldi. Olaysız sağ kalım her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı, R-CHOP21 grubunda 30 aylık süresince olaysız sağ kalım %72, R-CHOP14 grubunda %76 saptandı (p=0,48) (grafik-3).



Grafik-3:R-CHOP21 ile R-CHOP14 grupları arasında olaysız sağ kalım (p=0.48)

R-CHOP21 grubunda ortalama genel sağ kalım zamanı 44 ay (%95 CI, 40-48) olup R-CHOP14 grubunda 28 ay (%95 CI, 24-32 ay) saptandı. Ortalama 30 aylık takip süresince R-CHOP21 grubunda genel sağ kalım %87, R-CHOP14 grubunda %85 saptandı (p=0,39) (Grafik-4)



Grafik-4: R-CHOP21 ve R-CHOP14 tedavi gruplarında genel sağ kalım (p=0,39)

Yüksek-orta ve yüksek IPI risk skorlaması olan hastalarda ortalama 30 aylık takip süresince olaysız sağ kalım R-CHOP21 grubunda %66 saptanırken, R-CHOP14 grubunda %50 olarak saptandı (p=0,37). Yüksek-orta ve yüksek IPI risk skorlaması olan hastalarda genel sağ kalım R-CHOP21 grubunda %75, R-CHOP14 grubunda %50 olarak saptandı (p=0,27).

Her iki grupta **erken evre** hastalarda 30 aylık takip süresince genel sağ kalım %100 olup ileri evre hastalarda R-CHOP21 grubunda genel sağ kalım %81, R-CHOP14 grubunda %71 olarak saptandı (p=0,17). **İleri evre** hastalarda olaysız sağ kalım R-CHOP21 grubunda %65, R-CHOP14 grubunda %53 saptandı (p=0,30).

Her iki grup arasında genel sağ kalım ve olaysız sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadığından Cox regresyon analizi yapılmadı.

R-CHOP21 tedavisi alan hastaların 24'ünde (%80) tam remisyon, 2'sinde (%6,7) kısmi remisyon, 4 hastada (%13,3) hastalık progresyonu oldu. Kısmi remisyonda olan hastalar kemoterapilerin 8 küre tamamlanması ve radyoterapi ile tam remisyonda izlendi, 4 refrakter hastadan 2'si hastalık progresyonu nedeniyle vefat ederken, hastalardan birinin tekrarlayan mediasten biyopsisinde sarkoidoz olduğu tespit edilmiş, diğer hasta poliklinik kontrollerine gelmemiş. R-CHOP21 grubunda tam remisyonda olan 24 hastadan biri bir yıl sonra nüksetmiş, araya giren infeksiyon nedeniyle vefat etmiş. R-CHOP14 tedavisi alan hastaların 20'sinde (%91) tam remisyon, 1'inde (%4,5) kısmi remisyon, 1'inde (%4,5) hastalık progresyonu oldu. Kısmi remisyonda olan hasta ek tedavilere rağmen araya giren infeksiyon nedeniyle vefat ederken, diğer hasta ilk kür kemoterapi sonrası infeksiyon nedeniyle vefat etti. R-CHOP14 grubunda tam remisyonda olan 20 hastadan 3'ünde nüks oldu, hastalardan biri otolog nakil sonrası remisyonda izlendi, hastalardan bir diğeri ek 3 kür kemoterapiye rağmen hastalık progresyonu nedeniyle vefat etti, diğer hastaya yeni kemoterapi planlandı. Her iki grup arasında tam remisyon bakımından anlamlı istatistik bulgu saptanmadı (p=0,523).

TARTIŞMA

Diffüz Büyük B hücreli lenfomalar biyolojik yapıları ve klinik seyirlerindeki değişkenlikler nedeniyle heterojen bir grup olarak kabul edilmektedir. Antrasiklin içeren tedavilerin yardımıyla hastaların yaklaşık %80'ninde risk faktörlerine bağlı olmakla birlikte tam remisyon ve %60'ında da hastaliksız sağ kalım diğeri bir deyişle kür elde edilebilmektedir (1). Tedavinin ilk 12 haftasında verilen kemoterapi dozu sağ kalım üzerine önemli etkisi vardır. Bu nedenle ik tedavi sırasında mümkün olduğunca doz azaltılmasından kaçınılması gerekmektedir (1). Buna paralel olarak ilk aşama tedavi ile tam remisyon sağlanamayan hastalarda uzun dönem sağ kalımın da daha kötü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bazı olgularda, standart tedavilerle yanıt alınamayacağı çeşitli risk faktörlerinin yardımıyla baştan öngörülebilirse daha agresif tedavilerle bu grup hastalarda da tedavi başarısının arttırılabileceği düşünülmektedir (49).

Hastaların yaklaşık %75'inde tanı sırasında lenf gangliyonları “bulky” tarzında büyük tutulumlar gösteren evre 2, evre 3 ve evre 4 hastalık olarak başvurmaktadır. Günümüzde evresi ne olursa olsun ilk seçenek tedavi antrasiklin içeren kombine tedavilerdir. DBBHL tedavisinde son 30 yıl içerisinde standart kemoterapi rejimi belirgin bir şekilde değişmemekle birlikte yaklaşık 15 yıldır kullanılmaya başlanılan monoklonal antikorlar ile genel sağ kalımda

gelişmeler sağlanmıştır (61). Kombinasyon kemoterapileri olarak ilk olarak 21 günde bir olarak CHOP ve CHOP benzeri tedaviler (m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B) kullanılmaya başlanmış, takibinde CHOP tedavisi 14 günde bir denenmiştir (63). Anti CD20 monoklonal antikoru olan Rituksimab'ın tedavi protokollerine girmesiyle birlikte standart 21 günde bir yapılan R-CHOP tedavisiyle cevap oranlarında daha da iyileşme elde edilmiştir. Son yıllarda tedavi yanıtlarının nasıl daha da iyi hale getirilebileceği araştırılmaktadır. Bu konuda doz aralarının kısaltılmasıyla tedavinin daha yoğun uygulanabileceği düşünülmüş ve çalışmalar bu konuda yoğunlaştırılmıştır.

Biz de bu çalışmada Hematoloji polikliniğimizde DBBHL tanısıyla başvuran ve R-CHOP14 protokolü kullanarak lenfoma kliniğimizde tedavisine başladığımız hastalarımızı eş zamanlı olarak genel polikliniğimizde R-CHOP21 tedavi protokolüne göre tedavi gören diğer hastalarımızla karşılaştırmak istedik. Çalışmamızda 2006–2009 yılları arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji BD polikliniğine başvuran ve DBBHL tanısı konularak tedavisi yapılmış 22 R-CHOP14 hastasını prospektif, 30 R-CHOP21 hastasını da retrospektif olarak değerlendirdik.

DBBHL hastalarında literatürlerde belirtilen ortalama yaş 64 olup erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmektedir (1, 16, 71). Çalışmamızda R-CHOP21 grubunda ortalama yaş 51, R-CHOP14 grubunda 44 olarak saptandı, her iki grupta erkek oranı kadınlardan daha yüksek saptandı.

CD20 pozitif hücrelere karşı geliştirilen monoklonal antikor olan rituksimab'ın bulunmasıyla DBBHL tedavisinde yüksek etkinlik sağlanmıştır. MabThera International (MInT) çalışmasında 60 yaş altı 326 hastaya R-CHOP ve CHOP kemoterapileri verilmiş, bu çalışmada R-CHOP alanlarda CHOP alanlara kıyasla 3 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %59'a kıyasla %79, genel sağ kalım oranı %84'e kıyasla %93 saptanmıştır (48). MInT çalışmasında ayrıca hastaların %86'sında tam remisyona,%4'ünde hastalık progresyonu saptanmıştır (48). Bizim çalışmamızda da tüm hastalar dikkate alındığında (toplam 52 hasta) 44 olguda (%84,6) tam remisyona, 3 olguda (%5,8) kısmi remisyona ve 5 olguda da (%9,6) hastalık progresyonu olduğunu saptadık. Tam remisyonda olan hastalarımızın dördü nüks etti. R-CHOP21 tedavisi alan hastaların 24'ünde (%80) tam remisyona, 2'sinde (%6,7) kısmi remisyona, 4 hastada (%13,3) hastalık progresyonu oldu. Çalışmamızda R-CHOP21 alan hastalarda 30 aylık takip süresince genel sağ kalım %87, olaysız sağ kalım %72 olarak saptandı, Bu sonuçlara göre R-CHOP21 grubunda olaysız sağ kalım ve genel sağ kalım MInT çalışmasına benzer şekilde ve yüksek olarak saptanmıştır.

Yüksek-orta ve yüksek riskli IPI skoru olan hastalarda R-CHOP21 tedavisi ile kür şansı %50'den azdır (66). Bu nedenle özellikle yaşlı hastalarda R-CHOP14 tedavisi etkinliği ile ilgili çalışmalar yapılmış ve Pfreundschuh ve ark. yaptığı 60 yaş üstü 1222 DLBCL'li hastada CHOP-14 ile R-CHOP14 tedavileri kıyaslanarak R-CHOP14 grubunda hastaların %81'inde komplet remisyon ve 3 yılda hastaliksız survi %66 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada genel survide CHOP grubundaki %68'e kıyasla R-CHOP14 grubunda %78 (p=0.018) saptanmıştır (55). GOTEL grubu (Oncologico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas) tarafından yapılan prospektif çok merkezli bir çalışmada hastalar R-CHOP14 ile tedavi edilmiş, hastaların %73'ünde komplet remisyon, ortalama 26 aylık takip süresince progresyon olmaksızın sağ kalım ve genel sağ kalım oranları sırasıyla %72 ve %86 saptanmıştır (54). Çalışmamızda 30 aylık takip süresince R-CHOP14 grubu hastalarda genel sağ kalım %85, olaysız sağ kalım %76 olarak saptandı, R-CHOP14 tedavisi alan hastaların 20'sinde (%91) tam remisyon, 1'inde (%4,5) kısmi remisyon, 1'inde (%4,5) hastalık progresyonu oldu. Çalışmamızda GOTEL grubu, Rigacci ve ark. yaptığı diğer çalışmalarda olduğu gibi R-CHOP14 tedavisi etkin olarak saptandı.

Çalışmamızda iki grup arasında yapılan sağ kalım analizlerinde 30 aylık takip süresince olaysız sağ kalım R-CHOP21 grubunda %72, R-CHOP14 grubunda %76 saptandı (p=0,48) ve R-CHOP21 grubunda genel sağ kalım %87, R-CHOP14 grubunda %85 saptandı (p=0,39). Her iki tedavi grubunda diğer çalışmalarla kıyaslandığında olaysız sağ kalım ve genel sağ kalımda benzer oranlarda saptanmakla birlikte her iki grup arasında sağ kalım açısından istatistiki anlamlı bulgu saptanmadı.

British Columbia çalışmasında IPI skorlamasına göre R-CHOP tedavisi ile tedavi edilen 365 hastanın %45'inde yüksek-orta ve yüksek riskli hasta grubu saptanmış, bu hastalarda 4 yıllık olaysız sağ kalım %53, genel sağ kalım %55 saptanmış (68). Rigacci L ve ark. yaptığı bir çalışmada yüksek-orta ve yüksek risk IPI skoru olan hastalarda 2 yıllık genel sağ kalım %39 saptanmıştır. (52). Çalışmamızda yüksek-orta ve yüksek IPI risk skorlaması olan hastalarda ortalama 30 aylık takip süresince olaysız sağ kalım R-CHOP21 grubunda %66 saptanırken, R-CHOP14 grubunda %50 olarak saptadık (p=0,37). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu farkın çalışmaya alınan hasta sayımızın düşük olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Yüksek-orta ve yüksek IPI risk skorlaması olan hastalarda genel sağ kalım R-CHOP21 grubunda %75, R-CHOP14 grubunda %50 olarak saptandı (p=0,27). Bu sonuca göre yüksek riskli hasta gruplarında her iki tedavi grubu etkin olmakla beraber iki tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı bulgu saptanmadı.

Çalışmamızda her iki grupta erken evre hastalarda 30 aylık takip süresince genel sağ kalım %100 olup ileri evre hastalarda R-CHOP21 grubunda genel sağ kalım %81, R-CHOP14 grubunda %71 olarak saptandı (p=0,17). İleri evre hastalarda olaysız sağ kalım R-CHOP21 grubunda %65, R-CHOP14 grubunda %53 saptandı (p=0,30). R-CHOP21 grubu ile R-CHOP14 arasında tam remisyon bakımından anlamlı istatistik bulgu saptanmadı (p=0,523).

Her iki grupta olaysız sağ kalım, genel sağ kalım ve tam remisyon oranlarının yüksek olmasının nedeni her iki grupta yaş ortalamasının 60 yaş altında olmasının katkısını düşünmekteyiz. İki grup arasında sağ kalım açısından anlamlı bulgu saptanmamasındaki önemli faktörlerden birinin hasta sayısının az olması olduğu kanaatindeyiz.

Özetle, her iki tedavi grubunda mevcut literatür verilerine göre diğer çalışmalarla kıyaslandığında etkin olduğunu gördük, ama sağ kalım analizleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak R-CHOP14 tedavisi G-CSF desteği ile birlikte kolaylıkla uygulanmasına ve DBBHL'lı hastalarda fayda sağlamasına rağmen R-CHOP21 grubu ile anlamlı fark saptanmadı. Vaka sayısının yeterli olmamasını çalışmamızın eksik bir yönü olarak kabul ediyoruz ve mevcut sayıya yeni olguları eklemek suretiyle bu eksiği gidermeyi planladık. Yine bu hasta grubunun 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları ortaya konulduğunda ulaştığımız sonuçların daha da destekleneceğini düşünüyoruz.

ÖZET

Akdemir M (2010). Erişkin diffüz büyük B hücreli lenfoma olgularında R-CHOP 21 günde bir ve R-CHOP 14 günde bir kemoterapilerinin karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2010.

Giriş: Agresif lenfomaların prototipi olarak kabul edilen diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) hastaların tedavisinde CHOP-21, R-CHOP21, CHOP-14 ve R-CHOP14 tedavileri ile önemli gelişmeler sağlanmıştır. Çalışmamızda DBBHL tanısı konularak tedavisi yapılmış R-CHOP21 hasta grubu ile R-CHOP14 hasta grubu retrospektif olarak değerlendirildi.

Metot: Bu çalışmada 30 R-CHOP21 hasta grubu ile 22 R-CHOP14 hasta grubu değerlendirildi. Hasta gruplarının yaş, cinsiyet, serum LDH düzeyi, B semptomları, kemik iliği tutulumu, bulky hastalık, ektranodal tutulum, hastalık evresi, IPI risk skorlaması incelendi. Hastaların tedaviye cevabı International Workshop kriterlerine göre değerlendirildi. Bu çalışmamızda her iki grup arasında olaysız sağ kalım, genel sağ kalım, tam remisyon, yüksek risk grubu olanlarda olaysız sağ kalım ve genel sağ kalım parametrelerini inceledik.

Bulgular: 30 aylık takip süresince R-CHOP21 grubunda olaysız sağ kalım %72, R-CHOP14 grubunda %76 saptandı ($p=0,48$), R-CHOP21 grubunda genel sağ kalım %87, R-CHOP14 grubunda %85 saptandı ($p=0,39$). Yüksek-orta ve yüksek IPI risk skorlaması olan hastalarda ortalama olaysız sağ kalım R-CHOP21 grubunda %66, R-CHOP14 grubunda %50 olarak saptandı ($p=0,37$), genel sağ kalım R-CHOP21 grubunda %75, R-CHOP14 grubunda %50 olarak saptandı ($p=0,27$). R-CHOP21 tedavisi alan hastaların 24'ünde (%80) tam remisyon, 2'sinde (%6,7) kısmi remisyon, 4 hastada (%13,3) hastalık progresyonu oldu. R-CHOP14 tedavisi alan hastaların 20'sinde (%91) tam remisyon, 1'inde (%4,5) kısmi remisyon, 1'inde (%4,5) hastalık progresyonu oldu.

Sonuç: DBBHL olgularında R-CHOP21 ile R-CHOP14 tedavi grupları arasında olaysız sağ kalım, genel sağ kalım ve tam remisyon bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, retrospektif, R-CHOP21, R-CHOP14.

Abstract

Akdemir M (2010). Comparison of R-CHOP21 regimen with R-CHOP14 regimen for diffuse large B-cell lymphoma. A retrospective analysis. Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, İstanbul 2010.

Introduction: CHOP-21, R-CHOP21, CHOP-14 and R-CHOP14 regimens have importantly improved the treatment of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) which is prototype of aggressive lymphomas. In this study, we retrospectively examined the patients with diffuse large B cell lymphoma, who were treated with R-CHOP21 regimen or R-CHOP14 regimen.

Material - methode: We examined 30 R-CHOP21 patients and 22 R-CHOP14 patients. Age, sex, stage of disease, LDH levels, B symptoms, bulky disease, extranodal involvement, bone marrow involvement and International Prognostic Index (IPI) were investigated in both group. Response to treatment was assessed according to International Workshop criteria. In this study we compared event free survival, overall survival and complete remission between two groups, and we also examined this parameters in high-intermediate and high risk group patients. **Results:** With a median follow-up of 30 months, event free survival in R-CHOP21 group and R-CHOP14 group were 72% and %76, respectively ($p=0.48$). Overall survival in R-CHOP21 group and R-CHOP14 group were 87% and 85%, respectively ($p=0.39$). In high-intermediate and high risk subgroups event free survival for the patients who received R-CHOP21 and R-CHOP14 were 66% and %50, respectively ($p=0.37$) and overall survival rates were 75% and 50%, respectively ($p=0.27$). R-CHOP21 group patients were evaluated for response; 80% ($n=24$) had complete remission, 6.7% ($n=2$) had partial remission and 13.3% ($n=4$) had progressive disease. One patient in R-CHOP21 group that at first had a complete remission relapsed later. R-CHOP14 group patients were evaluated for response; 91% ($n=20$) had complete remission, 4.5% ($n=1$) had partial remission and 4.5% ($n=1$) had progressive disease. Relaps was seen in three patients in R-CHOP14 group who had complete remission. **Conclusion:**Results confirmed that there was not a significant difference related to event free survival, overall survival and complete remission between R-CHOP21 and R-CHOP14 groups in DLBCL patients.

Key words: Diffuse large B cell lymphoma, retrospective, R-CHOP21, R-CHOP14

KAYNAKLAR

- 1-Lichtman MA. The Non-Hodgkin Lymphomas. Williams Hematology, 7th ed. 2005;1407–1459. New York: McGraw-Hill.
- 2-Rappaport H: Tumors of the hematopoietic system, in *Atlas of Tumor Pathology*, sec 3, fasc 8, pp 97–161. U.S. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1966.
- 3-Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, et al: Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 26:1311, 1966.
- 4-Lennert K, Mohri N, Stein H, Kaiserling E: The histopathology of malignant lymphoma. *Br J Haematol* 31(suppl):193, 1975
- 5-The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 49:2112, 1982.
- 6-Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361, 1994.
- 7-Jaffe ES, Haris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Pres, 2001; 171-176
- 8-Armitage JO; Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998 Aug;16(8):2780-95.
- 9- Dennis D ve ark. Pathological Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma for Epidemiological Studies. *Cancer research* 1992;52:5456 – 5461.
- 10- Sergio B ve ark. Who is WHO and what was REAL? *Swiss Med Wkly*. 2002;132:607–617.

- 11- Groves F, Linet MS, Travis LB, Devesa SS: Cancer surveillance series: Non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 92:1240, 2000.
- 12-Kumar V ve ark. (Diseases of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen ve Tymus) Pathologic Basis of Disease Seventy Edition 2005;661 – 710.
- 13-Dominis M. ve ark. Diffuse large B-cell lymphoma and its variants. *Croat Med J.* 2002;43:535-40.
- 14-Jonathan W. Friedberg. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008 October; 22(5):941-ix-doi:10.1016/j.hoc.2008.07.002
- 15- Dogan A ve ark. CD10 and bcl-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:846-852
- 16-Jonathan Said. Diffuse Aggressive B-cell lymphomas. *Adv Anatol Pathol.* 2009;16:216-235
- 17- Colomo Lve ark. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;101:78-84.
- 18- Kennedy GA. ve ark. Identification of tumours with the CD43 only phenotype during the investigation of suspected lymphoma: a heterogeneous group not necessarily of T cell origin. *Pathology* 2002;34:46-50
- 19-Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004 Jan 1;103 (1):275-282
- 20-Richard I. Fisher ve ark. Diffuse Aggressive Lymphoma. *American Society of Hematology* 2004;221-236

- 21- Bea S. ve ark. Clinicopathologic Significance and Prognostic Value of Chromosomal Imbalances in Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *J Clin Oncol* 2004;22:3498-3506
- 22- Lossos IS ve ark. Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:995-1007
- 23-Skibola CF ve ark. Genetic susceptibility to lymphoma. *Haematologica* 2007; 92:960–969.
- 24-Berglund M ve ark. Chromosomal Imbalances in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Detected by Comparative Genomic Hybridization *Mod Pathol* 2002;15:807–817.
- 25-Pasqualucci L ve ark. Inactivation of the PRDM1/BLIMP1 gene in diffuse large B cell lymphoma. *J Exp Med.* 2006 Feb 20;203:311-7.
- 26-A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89:3909
- 27- Moller, MB, Pedersen, NT, Christensen, BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 2004; 124:151
- 28-A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993;329:987-994
- 29- Noronha V ve ark. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;53:199-207
- 30- Hausdorff J ve ark. Non-Hodgkin's lymphoma of the paranasal sinuses: clinical and pathological features, and response to combined-modality therapy. *Cancer J Sci Am.* 1997;3:303-11
- 31- Herman TS ve ark. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's Lymphoma: The Southwest Oncology Group experience. *Cancer* 1979;43:390.
- 32-Recht L ve ark. Central nervous system metastasis from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am J Med.* 1988; 84:425.

- 33- Mackintosh FR ve ark. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982;49:586
- 34- El-Helw L ve ark. Primary B-cell lymphoma of the skin: the Sheffield Lymphoma Group Experience (1984-2003). *Int J Oncol.* 2004;25:1453-8.
- 35- Meunier J ve ark..Ophthalmologic and intraocular non-Hodgkin's lymphoma: a large single centre study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Hematol Oncol.* 2004;22:143-58
- 36- Maruyama D ve ark. .Primary bone lymphoma: a new and detailed characterization of 28 patients in a single-institution study. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:216-23.
- 37- Abbondanzo SL ve ark. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast. A clinicopathologic study of 31 cases. *Pathol Res Pract.* 1996;192):37-43.
- 38- Nascimento AF ve ark. Primary cardiac lymphoma: clinical, histologic, immunophenotypic, and genotypic features of 5 cases of a rare disorder. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1344-50
- 39- Cadranel J ve ark. Primary pulmonary lymphoma *Eur Respir J.* 2002;20:750-762.
- 40-Carbone PP ve ark. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31:1860-1861
- 41-Shipp MA ve ark. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993;329:987-994
- 42- Swan FJ, Velasquez WS, Tucker S, et al: A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial beta 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 7:1518, 1989. [PMID: 2674337]
- 43-Laurie H ve ark. Optimal Use of Prognostic Factors in Non-Hodgkin Lymphoma *Hematology.* 2006:295 - 302.

- 44- Chen M, Prosnitz LR, Gonzalez-Serva A, Fischer DB: Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 43:1245, 1979
- 45-Longo D, Glatstein E, Duffey PL, et al: Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. *J Clin Oncol* 7:1295, 1989
- 46-Miller, TP. The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:2982
- 47-Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared to chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high grade non-Hodgkin Lymphoma. *N Engl J Med*. 1998;339:21-26
- 48- Pfreundschuh, M, Trumper, L, Osterborg, A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379
- 49-Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. August 2005;80 (8):1087-1097.
- 50-Horning SJ, Weller E, Kim K et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol*. 2004; 22:3032-3038
- 51-Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J. Clin Oncol*. 2005;23:4117-4126
- 52-Rigacci L, Nassi L, Alterini R, et al. Dose-Dense CHOP plus Rituximab (R-CHOP 14) for the treatment of Elderly Patients with High-Risk Diffuse Large B cell Lymphoma: a pilot study. *Acta Haematol* 2006;115:22-27
- 53-Halaas JL, Moskowitz CH, Horwitz S, et al. R-CHOP14 in patients with diffuse large B-cell Lymphoma: Feasibility and preliminary efficacy. *Leukemia&Lymphoma*, April 2005;46(4):541-547

54- Rueda A, Sabin P, Rifa J, et al. R-CHOP14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma younger than 70 years: a multicentre, prospective study. *Hematol Oncol* 2008;26:27-32

55-Pfreundschuh M, Kloess M, Zeinalova S, et al. Six vs Eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without Rituximab for elderly patients with diffuse large B cell Lymphoma (DLBCL):results of the completed RICOVER-60 trial of the German high-grade non-hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Blood* 2006;108(Suppl 11): abstract 205

56-Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Workshop Group . *J clin Oncol*. 1999;17:1244

57-McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE et al. Hydroxyldaunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 1976;8:1484-93.

58-Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *New Eng J Med* 1993;328:1002-6.

59- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-242

60- Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T et al. Dose intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate and high grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). *J Clin Oncol*. 2003;21:2466-2473

61-Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse Aggressive Lymphoma. *Hematology* 2004:221-236

62- Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good

prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas; results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:626-33

63-Wunderlich A, Kloess M, Reiser M et al. Practicability and acute haematological toxicity of 2-and 3-weekly CHOP and CHOEP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from the NHL-B trial of The German High-grade NHL study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2003;14:881-93.

64- Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634-41

65-Verdonck LF, Notenboom A, de Jong DD et al. Intensified 12-week CHOP (I-CHOP) plus G-CSF compared with Standard 24-week CHOP (CHOP-21) for patients with intermediate-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a phase 3 trial of the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). *Blood* 2007;109:2759-66

66-National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's Lymphomas: the national comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology, version 1.2007;March 2, 2007. (<http://www.nccn.org>) (07.01.2010 giriş)

67-Sonneveld P, Van Putten W, Biesma B et al. Phase III trial of 2-weekly CHOP with Rituximab for aggressive B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma in elderly patients. *Blood* 2006;108 (abstract 210)

68-Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, et al. The revised International Prognostic index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the Standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109:1857-61

69-Philip T, Guiglielmo C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545

70- Kewalramani T, Zelenetz A, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004. May 15;103(10):3684-8

71-Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The national Cancer Data Base report on non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1997; 80 (12):2311-20

72-Prosnitz L, Mauch P, Non-Hodgkin's lymphoma. In: Perez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ulrich R, editors. *Principles and practise of radiation oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;2004. p. 2064-6

73-Robb-Smith AHT, Taylor CR. *Lymph node biopsy*. New york: Oxford university pres, 1981

74-Greer JP, Williams ME. Non-Hodgkin Lymphoma in adults. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th ed. 2009;2144–2194. Philadelphia: LWW.