



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİ BİLİM DALI

**HODGKİN VE HODGKİN DIŞI LENFOMA'LI
HASTALARDA PET/BT VE KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ'DE
KEMİK İLİĞİ TUTULUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI
VE KLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ALİ ESER

HEMATOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. AYŞE TÜLİN TUĞLULAR

İstanbul 2013

ÖNSÖZ

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince desteğini her zaman yanımda hissettiğim aynı zamanda tez danışmanım olan , öğrencisi olarak çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, değerli hocam Prof. Dr. A.Tülin Fıratlı Tuğlular'a, eğitim sürecimde kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Doç. Dr. Cafer Adıgüzel ve Doç. Dr. Işık Atagündüz'e, akım sitometrisi alanında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof.Dr. Emel Ekşioğlu Demiralp'e, Hematoloji eğitimimin ilk yılında Meram Tıp Fakültesi'nde eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. İsmet Aydoğdu ve Doç. Dr. Aynur Uğur Bilgin'e, tez çalışmalarım sırasında benden yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Tayfur Toptaş, Uzm. Dr. Bülent Kantarcıoğlu, Uzm. Dr. Güven Yılmaz, Uzm. Dr. Funda Pepedil ve Uzm. Dr. Osman Kara'ya, yine tez çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen arşiv görevlimiz Erol Yıldırım'a, bölüm sekreterlerimiz Turan İnan, Dilek Zinni ve Elif Mantarcı' ya, aferez ve laboratuvar teknisyenlerimiz Nebiye Sofu Eyüboğlu ve Özlem Öner'e, poliklinik sekreterlerimiz Emel Şahin ve Tolga Akıncı'ya ve kemik iliği hemşiremiz Semra Albayrak'a çok teşekkür ederim.

Dr. Ali ESER

İstanbul-2013

ÖZET

Bu çalışmada yeni tanı Hodgkin Lenfoma (HL) ve Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) tanısı alan hastalarda tanı anında yapılan PET/BT ve Kemik iliği Biyopsisi (KİB) yöntemleriyle Kemik iliği Tutulumu'nun (KİT) karşılaştırılması, sonuçların kliniğe yansımaları ve kemik iliği tutulumunu belirlemede PET/BT'nin KİB'nin yerini alıp alamayacağını belirlemeyi amaçladık. Çalışmada geriye dönük olarak 149 hasta değerlendirmeye alındı. Bu hastaların 72'si HL, 77'si HDL idi. HDL hastaları saldırgan (n:50) ve yavaş seyirli (n:27) olarak 2 grupta incelendi. Saldırgan lenfoma grubunda Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma (YBBHL) hastaları (n:37) ayrıca değerlendirildi. Bu sonuçlara göre hastaların yaş ortancası HL için 38 (19-80), HDL için 57 (20-83) olarak belirlendi. HL hastalarının 33'ü (%45.8) kadın, 39'u (%54.2) erkekti. HDL hastalarının ise 29'u (%37.7) kadın, 48'i (%62.3) erkekti.

HL tanılı 72 hastanın 37'sinde (%51.3) PET/BT ile 17'sinde (%23.6) KİB ile kemik iliği tutulumu saptandı. 5 hastada PET/BT ile KİT şüpheli bulundu. Şüpheli bulunan hastaların hiç birinde KİB ile tutulum saptanmadı. KİB ile KİT saptanan hastaların tümünde aynı zamanda PET/BT ile de tutulum saptandı. HL hastalarında KİT'nu göstermede PET/BT nin duyarlılık ve özgüllüğü %100, histolojinin ise duyarlılığı %46, özgüllüğü ise % 100 olarak hesaplandı.

Bu oranlar YBBHL hastaları için ayrıca hesaplandı. 37 YBBHL hastasının 13'ünde (% 35.2) PET/BT ile KİT saptanırken, KİB ile 11 (% 29.7) hastada KİT saptandı. PET/BT ile KİT saptanan 13 hastanın 3'ünde KİB ile tutulum saptanmadı. PET/BT ile KİT saptanmayan yalnızca 1 hastada KİB ile tutulum saptandı. Tüm yöntemlerle belirlenen KİT olan hasta sayısı ise 14 oldu. Bu sonuçlara göre YBBHL hastaları için PET/BT'nin duyarlılığı %93, özgüllüğü ise %91 olarak hesaplandı. Bu oran KİB için duyarlılığı %84, özgüllüğü için ise %100 olarak hesaplandı.

Saldırgan lenfomalar olarak ele alındığında; 50 hastanın 23'ünde (%46) tüm yöntemlerle KİT mevcuttu. Bu hastaların 13'ünde hem KİB hemde PET/BT tutulumu vardı. 5 (%10) hastada PET/BT tutulumu olmasına rağmen KİB ile tutulum saptanmadı. Toplam PET/BT ile tutulum oranı 23 hastanın 18'inde (%78) olarak belirlendi. KİB ile tutulum oranı yine 23 hastanın 18'inde saptandı. 5 (%10) hastada ise KİB ile tutulum olmasına rağmen PET/BT ile tutulum saptanmadı. Bu sonuçlara göre agresif lenfoma hastaları için duyarlılık PET/BT ve KİB için %78, özgüllük ise hem PET/BT hem de KİB için %72 olarak hesaplandı.

Yavaş seyirli lenfolamalar incelendiğinde; 27 yavaş seyirli lenfoma hastası tüm yöntemler

ele alındığında KİT oranı 27 hastanın 15'i (%55) olarak hesaplandı. PET/BT ile 6 hastada (%22.2) KİT belirlenirken, KİB ile 15 hastada (%55) KİT belirlendi. Bu hastaların 6'sında hem PET/BT hem de KİB ile tutulum mevcuttu. PET/BT ile tutulum saptanmasına rağmen KİB ile tutulum olmayan hasta bulunamadı. Ancak 9 hastada (%33.3) PET/BT ile KİT olmadığı halde KİB ile tutulum saptandı. Bu sonuçlara göre yavaş seyirli lenfomalar için duyarlılık PET/BT için %40, özgüllük ise %100 bulundu. Bu oranlar KİB için ise duyarlılık ve özgüllük %100 olarak belirlendi.

Yüzkırkdokuz HL ve HDL hastasının 69'u (%46) evre IV olarak belirlendi. Klinik evresi III olarak belirlenen 14 hastada , evre II olan 1 hastada , evre I olan 1 hastada PET/BT ile KİT saptandığından evre IV olarak yeniden evrelendi. Böylece evre IV hastaların oranı yeniden hesaplandığında 149 hastanın 85'i (%57) olarak belirlendi. Dolayısıyla evre IV hastaların oranında %11 artış oldu. Çalışmadaki hiçbir hasta sadece histolojik verilere dayanarak evre IV kabul edilmedi.

HL ve özellikle YBBHL'da olmak üzere PET/BT nin yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle PET/BT kemik iliği tutulumunu belirlemede KİB'nin yerini alabilir. Fakat herhangi bir sakınca olmadığı sürece değerlendirmenin PET/BT ve KİB ile birlikte yapılması önerilir. Birbirini tamamlayıcı tekniklerdir. Yavaş seyirli lenfomalarda ve Mantle hücreli lenfoma'da ise FDG tutulum oranının düşüklüğü ve düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle KİB'nin yerine önerilmez.

ANAHTAR KELİMELER: Hodgkin Lenfoma, Hodgkin Dışı Lenfoma, PET/BT, Kemik İliği Biyopsi, Kemik İliği tutulumu

SUMMARY

In this study, we aimed to compare the results of PET/CT and bone marrow biopsy (BMB) to reveal bone marrow involvement at the time of diagnosis in patients with newly diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL) and Non-hodgkin Lymphoma (NHL). The evaluation of clinical consequences of the results and determining whether PET/CT could replace BMB for detecting bone marrow involvement were also aimed.

Retrospectively 149 patients were included in the study. Of these, 72 were with HL and 77 were with NHL. The patients with NHL were analysed in two groups: aggressive (n:50) and low grade (n:27). On the other hand, among the aggressive NHL group, patients with Diffuse Large B cell Lymphoma (DLBCL) (n:37) were analysed separately. According to the results, the median of patients' age was 38 (19-80) for HL and 57 (20-83) for NHL. The number of male patients in the HL group were 39 (54.2%) and 48 (62.3%) in the NHL group.

Among 72 HL patients, bone marrow involvement was diagnosed by PET/CT in 37 (51.3%) and by BMB in 17 (23.6%). In 5 patients bone marrow involvement was suspicious with PET/CT and none of them had bone marrow involvement on the BMB. In contrast, all of the patients who had bone marrow involvement on the BMB also had positive results with PET/CT. As a result, in HL patients to show bone marrow involvement the sensitivity and specificity of PET/CT was 100%, while histology had a sensitivity of 46% and specificity of 100%.

The ratios were estimated separately for DLBCL. Among 37 patients with DLBCL, 13 (35.2%) had bone marrow involvement on PET/CT, while the ratio was 11 (29.7%) on BMB. Three of the patients who were positive on PET/CT were negative according to the BMB. Conversely, one patient who were negative with PET/CT was found to have bone marrow involvement on the BMB. On the other hand, considering both PET/CT and BMB together, the total number of patients who had bone marrow involvement was 14. So, for the DLBCL patients the sensitivity of PET/CT detecting bone marrow involvement was 93 %, whereas the specificity was %91. Regarding BMB the ratios was calculated as 84% for sensitivity and 100% for specificity.

When aggressive NHL was considered, in the 50 patients 23 (46%) had bone marrow involvement. Among these, 13 had positive results with both PET/CT and BMB. In 5 (10%) patients, bone marrow involvement was not proved by BMB despite positivity on PET/CT. The total ratio of involvement on PET/CT was 18 (78%) in 23 patients. Bone marrow involvement demonstrated on

BMB was in 18 patients among 23. In 5 (10%) patients despite positivity on BMB, there was not bone marrow involvement on PET/CT. With these results, in the aggressive NHL patients, sensitivity of PET/CT and BMB was 78 % and specificity was calculated as 72 % for both methods.

Evaluation of low grade lymphomas resulted in a total of 15 (55%) bone marrow involvement among 27 patients. PET/CT revealed positivity in 6 (22.2%) patients, while BMB showed positivity in 15 (55%) patients. Six patients had involvement in both PET/CT and BMB. There was no patient with a positive PET/CT result which was not proved by BMB. However, 9 (33.3%) patients had involvement on BMB, despite negative results on PET/CT. Regarding low grade NHL patients, the sensitivity for PET/CT was 40% and specificity was 100%. For BMB both ratios were determined as 100%.

In a total of 149 HL and NHL patients, 69 (46%) had stage IV disease. However, re-staging with PET/CT resulted in stage IV disease in 14, 1 and 1 patients who were previously staged as III, II and I respectively. By this way, the ratio of stage IV disease between 149 patients was re-calculated and found as 57% (n:85) which means a 11% increase in stage IV patients. In this study, none of the patients was accepted as stage IV only relying on histology.

In conclusion, with its high sensitivity and specificity PET/CT might replace BMB for evaluating bone marrow involvement in HL and especially DLBCL. However, unless there is any contraindication the evaluation should be done with both PET/CT and BMB. These methods are complementary to each other. On the other side, in low grade lymphomas and mantle cell lymphoma because of low FDG uptake and low sensitivity and specificity PET/CT should not replace BMB.

KEY WORDS: Hodgkin Lymphoma, Non-hodgkin Lymphoma, PET/CT, Bone Marrow Biopsy, Bone Marrow Involvement

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D.	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Erişkin İmmün Yetersizlik Sendromu
ALCL	Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
Bcl-6	B Hücreli Lenfoma-6 Geni
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BMA	Büyük Mediasten Adenopati
DFS	Hastalıksız Sağkalım Süresi
EBV	Ebstein-Barr Virüsü
EHL	Erken Evre Hodgkin Lenfoma
EFS	Olaysız Sağkalım
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDG	Floro-Deoksi-Glukoz
HL	Hodgkin Lenfoma
HDL	Hodgkin Dışı Lenfoma
HHV8	İnsan Herpes Virüs
HIV	İnsan İmmün yetmezlik Virüs
HP	Helikobakter Piloni
HTLV	İnsan T hücreli Lenfotropik Virüs
IPI	Uluslararası Prognostik İndeks
İEHL	İleri Evre Hodgkin Lenfoma
FLIPI	Foliküler Lenfoma Uluslar arası Prognostik İndeks
KLL/SLL	Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma
KE	Klinik Evre
KT	Kemoterapi
KİT	Kemik İliği Tutulumu
KİB	Kemik İliği Biyopsisi

KMT	Kombine Kemoterapi
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LZ	Lenfositten zengin
LF	Lenfositten Fakir
LN	Lenf Nodu
MCL	Mantle Hücreli Lenfoma
MIPI	Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik indeks
MS	Karma hücreli
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NK	Naturel Killer (Doğal Öldürücü)
NLPHL	Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma
NS	Nodüler Sklerozan
OKHN	Otolog Kök Hücre Nakli
OS	Toplam Sağkalım Süresi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PE	Patolojik Evre
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PFS	Progresyonsuz Sağkalım Süresi
KY	Kısmi Yanıt
PTHL	Periferik T hücreli Lenfoma
R-IPi	Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik İndeks
RFS	Nüksüz Sağkalım Süresi
RT	Radyoterapi
SSS	Santral Sinir sistemi
TBI	Total Vücut Işınlama
TY	Tam Yanıt
YBBHL	Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma
YDT	Yüksek Doz Kemoterapi

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1	Lenfoma WHO Sınıflaması (2008)	14
Tablo 2	HL' da histopatolojik sınıflama ve görülme sıklıkları	15
Tablo 3	Hodgkin hücrelerinin yaptığı sitokinler	19
Tablo 4	Ann Arbor sınıflaması Cotswold modifikasyonu	19
Tablo 5	Tanı ve evrelendirme için yapılması gereken işlemler	20
Tablo 6	Erken evre HL özellikleri	21
Tablo 7	EEHL' da prognostik gruplar ve özellikleri	21
Tablo 8	Uluslararası prognostik indeks	22
Tablo 9	Uluslararası prognostik faktör skorlama sistemine göre sağkalım	22
Tablo 10	HL'da tedaviye yanıt kriterleri	22
Tablo 11	HL' da en sık uygulanan ilk basamak tedavi rejimleri	23
Tablo 12	EORTC/GELA ve GHSG'nin tedavi grupları	24
Tablo 13	Erken ve kötü prognostik tip HL' da en etkili tedavi yöntemlerini analiz eden bazı çalışmalar	26
Tablo 14	İleri evre HL' da kombine tedavi sonuçları	28
Tablo 15	İleri evre HL' da tedavi yöntemlerinin sonuçları	28
Tablo 16	Alman HL çalışma grubunun (GHSG) HD9 çalışması: Tedavi kolu ve prognostik alt gruplara göre 5 yıllık sonuçlar	29
Tablo 17	İleri evre hastalıkta kullanılan kombine tedaviler	30
Tablo 18	YDT/OKHN endikasyonu konulan nüks HL özellikleri	31
Tablo 19	Primer dirençli hastalarda YDT/OKHN sonuçları	32
Tablo 20	İEHL' da ilk nüks sonrası YDT/OKHN sonuçları	32
Tablo 21	B Lenfosit Gelişimi	35
Tablo 22	Çocukluk ve Erişkin HDL' da Klinikopatolojik Farklılıklar	36

Tablo 23	Türkiyede Lenfoma altgrupları dağılımı	37
Tablo 24	Malign Lenfoma Gelişmesini Arttıran Nedenler	37
Tablo 25	Lenfoid kötücül hastalık gelişimine neden olabilen enfeksiyöz ajanları	39
Tablo 26	Lenfoid kötücül hastalıkları için önerilen klinik şema	42
Tablo 27	Yavaş seyirli lenfomaların genel profili	43
Tablo 28	Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndex (FLIPI)	48
Tablo 29	Foliküler lenfomada FLIPI 1 ve FLIPI 2 Prognostik grupları	48
Tablo 30	Erken Evre Foliküler Lenfomada Radyoterapinin Etkinliği	49
Tablo 31	Foliküler Lenfomada Tedaviye Başlama Kriterleri	50
Tablo 32	Semptomatik FL'da KT ve Ritüksimab Kombinasyonu-Faz III Çalışmalar	51
Tablo 33	Nüks/dirençli FL' da Umut Veren İlaçlar	54
Tablo 34	Saldırgan Lenfomalarda spesifik alttiplerin oranı	55
Tablo 35	Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma: Varyantlar ve alttipler	56
Tablo 36	Uluslararası Prognostik İndeks, risk faktörleri ve revize edilmiş hali	61
Tablo 37	IWC tanımları ve PET bulgularına dayanarak IWC-PET tabanlı yanıt kriterleri	62
Tablo 38	Erken evre YBBHL'da randomize iki çalışmanın özellikleri	64
Tablo 39	IPI skoruna göre HDL'lı hastaların risk katmanlaması	64
Tablo 40	Saldırgan Lenfomada ikinci seçenek tedavi rejimleri ve karşılaştırılması	68
Tablo 41	Çalışmaya alınan hastaların genel demografik verileri	74
Tablo 42	Hodgkin Lenfoma ve Hodgkin Dışı Lenfoma gözlenen hastaların kemik iliği tutulumu, PET tutulumu ve kemik iliği tutulumu ile karşılaştırılmasına ait bulgular	75
Tablo 43	HL ve HDL gözlenen hastalara ait demografik bilgiler	76
Tablo 44	HDL'lı Hastalarda YBBHL Hastaları ve Diğer Hastalara Ait Bulgular	78
Tablo 45	HL ve YBBHL hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	80

Tablo 46	PET Pozitif ve PET Negatif Olan Hastaların Demografik Özellikleri	82
Tablo 47	PET pozitif olup kemik iliği biyopsisi pozitif olan hastalarda tutulum tipi ve tutulum sayısına ait bilgiler	83
Tablo 48	Çalışmaya alınan Hodgkin Lenfoma alt tipleri	83
Tablo 49	Hodgkin Lenfoma hastalarına ait bulgular	84
Tablo 50	Çalışmaya alınan HDL alt tipleri	84
Tablo 51	Saldırgan HDL' ya ait veriler	85
Tablo 52	Yavaş seyirli lenfomalı hastalara ait veriler	86

ŞEKİLLER VE FİGÜRLER DİZİNİ

Şekil 1	Yeni tanı Foliküler Lenfomada Tedavi Prensipleri	52
Şekil 2	Nüks Foliküler Lenfoma' da Tedavi Prensipleri	53
Figür 1	Lenfoma hastalarında genel sağ kalım grafiği	88
Figür 2	Saldırgan Lenfoma hastalarında sağkalım grafiği	89
Figür 3	Yavaş seyirli lenfoma hastalarında sağkalım grafiği	89

GİRİŞ ve AMAÇ

Hodgkin Lenfoma (HL) ve Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) farklı ortaya çıkış şekilleri, progresyonları ve tedavi yöntemleri olan lenfoma grubu hastalıklardır. İngiltere'de lenfomalar; erişkin tipi kötücül hastalıkların %5-6 sını ve çocukluk çağı kötücül hastalıklarının %10'unu oluşturmaktadır (1). HDL'lar HL'ya göre 6 kat daha sık gözlenir ve son 40 yılda görülme sıklığı giderek artmaktadır (2,3). Her iki lenfoma tipinde de erkekler kadınlara göre biraz daha fazla etkilenir. Günümüzde HL hastaların çoğunda tedavi edilebilir durumda iken, HDL'ların çok değişken, yavaş seyirli ve hızlı seyirli, varyantları mevcuttur ve ortalama 5 yıllık toplam sağkalım (OS; tüm nedenlere bağlı sağ kalım) %50-60 civarındadır.

HL tanısı lenf veya kemik iliği biyopsisinde Reed-Stenberg ve Hodgkin hücrelerinin gösterilmesiyle konulur. 3. onyıda ve 65 yaşından sonra olmak üzere bimodal tepe noktası gösterir. HDL ise daha çok yaşlılık hastalığıdır, ortalama tanı yaşı 65 tir (4,5). REAL/WHO sınıflamasına göre lenfomalar 3 gruba ayrılır.

1-Hodgkin Lenfoma

2-B hücreli HDL

3-T ve doğal öldürücü (NK) hücreli HDL (6)

HL seyrinde bir lenf düğümünden diğer komşu lenf pakelerine yayılım görülür. Primer ektranodal HL çok nadirdir. HDL'lar ise birçok lenf düğümünü ve kemik iliği dahil birçok organı birlikte tutan yaygın bir hastalıktır. Ektranodal tutulum ile ortaya çıkan (veya teşhis edilen) lenfomaların prognozu kötüdür (7).

HL evrelemesi Ann-Arbor sınıflamasına göre yapılmaktadır (8). Bu evreleme HDL'da çok değerli değildir. Çünkü prognoz daha çok histolojik derece, kütleli hastalık ve özgül organ tutulumlarına göre değişir (1). Çocukluk çağı HDL'ların klinik spektrumu daha değişiktir. Daha çok ektranodal organ tutulumu (gastrointestinal sistem, abdominal organlar, baş ve boyun tutulumu) gözlenir (9,10).

HL ve saldırgan HDL'nın doğru evrelemesi etkin bir tedavi planlaması için gereklidir (11,12). Görüntüleme yöntemlerinde lenfomanın nodal tutulumu; lenf düğümünün büyümesinin gösterilmesi iken, lenf düğümlerinin sayıca artması/büyüme olmaması enfeksiyonlar gibi farklı klinik durumları akla getirir (13). Lenfomaların sınıflamasında, evrelemesinde ve tedavi takibinde Pozitron Emisyon Tomografi (PET) görüntüleme yöntemi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Başlangıç evrelemesinde yaygın tutulumlu lenfomalarda PET kullanımı daha avantajlı iken sınırlı tutulumlu lenfomalarda PET daha az yararlıdır. PET ayrıca erken ve geç dönem hastalıklarda tümör

yükünü rahatlıkla göstererek radyoterapi (RT) dozunun ayarlanmasında da faydalıdır (14). Diabetes Mellitus (DM) gibi hastalar dışındaki lenfoma hastalarının evrelemede ve tedavi takibinde PET/BT geleneksel tomografilerin giderek yerini almaktadır (15).

Lenfoma hastalarının tanı çalışmalarında kemik iliği tutulumunun (KİT) belirlenmesi çok önemli bir adımdır. KİT yüksek dereceli HDL'ların yaklaşık %25-40'ında, HL'ların ise %5-14'ünde tesbit edilir (16,17). KİT'nun belirlenmesinde dorsal iliak kristadan yapılan tek taraflı kemik iliği biyopsisi (KİB) referans standart olarak kabul edilir ve evreleme sırasında rutin olarak yapılır (18,19). Bununla birlikte KİB'nin ana sınırlamaları girişimsel olması ve kemik iliğinin sınırlı bir bölgesini araştırmasıdır.

Görüntüleme teknikleri kemik iliği tutulumunu belirlemede kullanılabilir; Bilgisayarlı tomografi (BT) kortikal kemik lezyonlarını ya da geç kemik değişikliklerini gösterebilir fakat erken hastalıkta duyarlılığı düşüktür (12). Manyetik Rezonans (MR) duyarlı bir tekniktir fakat rutin olarak kullanılmaz. [18F] Florodeoksiglukoz (FDG) ile Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ile lenfomalı hastalarda evrelemede ve tedaviye cevabın değerlendirmesinde kullanılmıştır. Çeşitli çalışmalar kemik iliği değerlendirmesinde PET/BT'nin kullanışlı olduğunu göstermiştir (11,12,20). PET/BT' nin KİB ile %78-82 oranında uyumlu olduğu görülmüştür (20,21) ve bu nedenle tamamlayıcı teknik olarak önerilmektedir (20,21,22).

Biz bu çalışmada HL ve HDL hastalarında KİT'nun belirlenmesinde KİB ile FDG-PET/BT'nin karşılaştırılmasını ve FDG-PET/BT'nin KİB'nin yerini alıp alamayacağını belirlemeyi planladık.

GENEL BİLGİLER

LENFOMALAR

Lenfomalar, bağışıklık sistemini oluşturan hücrelerin çeşitli farklılaşma aşamalarından köken alan kötücül hastalıklardır. Köken aldıkları farklılaşma aşamasına göre farklı morfolojik, immünolojik ve klinik tablo oluştururlar.

HL, HDL'dan 20.yüzyılın başlarında Reed-Sternberg hücrelerinin tanınması ile ayrılmıştır.

Tüm lenfoid hücreler hematopoetik öncül hücrelerden köken alır. Hematopoetik öncül hücreler lenfoid ve miyeloid öncü hücreleri oluşturmak üzere iki ana gruba ayrılır. Lenfoid kök hücrenin son ürünü olan B ve T lenfositleri oluşturmak üzere farklılaşır. Lenfoid lösemilerin % 75' i ve tüm lenfomaların %90' ı B hücre kökenlidir.

Lenfoma, bugüne kadar sınıflaması en sık değişen tümördür. 1966 yılında Rappaport, 1974 Lukes/Collins, 1982 Working Formulation, 1994 R.E.A.L ve 2001 WHO ve son olarak 2008 WHO sınıflaması en çok adından söz edilen sınıflamalardır. WHO sınıflaması, dünyada hematopatoloji ve klinik onkoloji konusunda deneyimli yazarların morfolojik, klinik, immünolojik ve genetik verileri dikkate alarak oluşturdukları uzlaş sonucuna ortaya konmuş ve halen geçerliliğini sürdüren son sınıflamadır. Bu sınıflamanın özelliği lenfoid kötücül hastalıkları öncül B (ontogenik olarak B hücre farklılaşmasının erken evresinden) ve olgun B, keza T hücrelerini de öncül T ve olgun T olarak ikiye ayırmakta öncül B ve T grubuna akut lenfoblastik lösemiye (B ve T) dahil etmektedir (23). (Tablo 1)

HODGKİN LENFOMA

Hodgkin lenfoma (HL), 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından tanımlanan, kötücül Reed Stenberg ve Hodgkin hücreleri ve uygun hücresel yapı ile karakterize lenfoid dokunun kötücül hastalığıdır (24,25).

Hodgkin lenfomada, hastalığın anatomik yayılımı ve daha az oranda histolojik alt tipi, prognozu belirlemede ve en uygun tedavi seçiminde belirleyici faktörlerdir. Tedavide amaç, hastalarda minimal komplikasyonlarla kür elde etmektir. Kemoterapi ve radyoterapi ile tek başına kür elde edilebilmekle birlikte, kombine tedavi ile en uygun sonuç elde edilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

HL, tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların ise %25-40'ını oluşturmaktadır (24-26). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde bimodal yaş dağılımı gösterir, 10 yaşından sonra görülme sıklığı giderek artar ve 20'li yaşlarda tepe noktası yapar, 45 yaşlarından sonra ikinci tepe noktasını yapar.

Tablo 1: LENFOMA WHO SINIFLAMASI (2008)

B HÜCRELİ	T HÜCRELİ	HODGKİN LENFOMA
Öncül B neoplasmları B lenfoblastik lösemi/lenfoma B lenfoblastik lösemi/lenfoma (muhtelif genetik anomalilerle birlikte olan form) Olgun B hücre neoplazmları KLL/küçük lenfositik lenfoma B prolenfositik lösemi Tüylü hücreli lösemi Splenik marjinal zon lenfoma Spleniklenfoma (sınıflandırılmayan) Lenfoplasmasitik lenfoma Ağır zincir hastalıkları Plasma hücre neoplasmları Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT tipi) Nodal marjinal zon lenfoma Foliküler lenfoma Birincil kutanöz folikül merkez lenfoması Mantle hücreli lenfoma Yaygın büyük B hücreli lenfoma T hücre/histiositten zengin B hücreli lenfoma BirincilSSS Yaygın büyük B hücreli lenfoma(YBBHL) Bacak tipi primer YBBHL İleri yaş EBV pozitif YBBHL Kronik enflamasyona eşlik eden YBBHL Lenfomatoid granulomatosis Birincil mediastinal büyük B hücreli lenfoma İntravasküler büyük B hücreli lenfoma ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma Plasmablastik lenfoma HHV8 assosiyé multisentrik Castleman hastalığından oluşan DBBHL Burkitt lenfoma YBBHL ile Burkitt arası ayırım yapılamayan B hücreli lenfoma YBBHL ile klasik Hodgkin lenfoma ayırımı yapılamayan lenfoma	Öncül T neoplasmları T lenfoblastik lösemi/lenfoma Olgun T hücre neoplazmları T hücreli prolenfositik lösemi T hücreli granüler lenfositik lösemi Kronik NK hücreli lenfoproliferatif hastalık Saldırgan NK hücreli lösemi EBV pozitif çocukluk T hücreli lenfoproliferatif hastalıkları Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma Hepatosplenik T hücreli lenfoma Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma Mycosis Fungoides Sezary sendromu Birincil kutanöz CD30+ T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar Birincil kutanöz gama-delta T hücreli lenfoma Periferik T hücreli lenfoma Anji-immunoblastik T hücreli lenfoma Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK pozitif) Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK negatif)	• Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma • Klasik Hodgkin Lenfoma Nodüler sklerozan Lenfositten zengin HL Karma hücreli HL Lenfositten yoksun HL

Gelişmemiş ülkelerde HL'nın görülme sıklığı azalır, bu ülkelerde 15 yaşından önce görülme sıklığı artarken ergen ve genç erişkinlerde tepe noktası daha az belirgindir. HL tüm yaşlarda erkeklerde daha sık görülmekle birlikte nodüler sklerozan (NS) tip kadınlarda daha sık görülür(27,28).

ETİYOLOJİ

Hodgkin lenfoma'nın etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Epstein-Barr virüsü (EBV) ile HL'nin birlikteliğini destekleyen veriler mevcuttur (24,25). Hodgkin lenfoma yüksek sosyo-ekonomik düzey, yüksek eğitilmiş, küçük aile topluluklarında daha sık görülmektedir. Ayrıca aynı aile bireyleri arasında daha sık görülmesi de genetik yatkınlığı düşündürmektedir (24,28).

HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Hodgkin lenfoma için güncel olarak kullanılan sınıflama, WHO sınıflamasıdır. Nodüler Lenfosit baskın Hodgkin Lenfoma tipi, klasik formlardan farklı bir klinikopatolojik oluşumdur (29,30).

Gelişmiş ülkelerde Nodüler Skleozan (NS) tip HL, tüm olguların 2/3'ünü oluşturmaktadır (26,27). Karma hücreli (MS) tip HL ise Türkiye ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen tiptir. Ünal ve arkadaşlarının çalışmasında Rye sınıflamasına göre histopatolojik alt tiplerin dağılımı sıklık sırasına göre karma hücreli (%47.8), nodüler skleozan (%23), lenfositten zengin (LZ) (%19.9) ve lenfositten fakir (LF) (%9.3) tip şeklinde idi (Tablo 2) (31).

Nodüler Lenfosit baskın Hodgkin Lenfoma (NLPHL); klinik ortaya çıkışı, immünofenotipik özellikleri, hastalık seyri ve prognoz bakımından HL'nin diğer formlarından farklıdır. NLPHL'da tümöral hücrelerin CD20 ekspresyonu bilinmektedir (31,32). Hastaların çok büyük bir kısmına evre IA döneminde tanı konmaktadır. Özellikle periferik lenf düğümlerinden başlar. Klinik seyir, prognoz ve yaşam süresi, diğer HL tiplerinden daha iyidir (29,30,32).

TABLO 2: HL'da histopatolojik sınıflama ve görülme sıklıkları

Histopatoloji	ABD	TÜRKİYE	MARMARA ÜNİ.
Lenfositten zengin	%5-10	%5-10	%1.4
Nodüler skleozan	%40-60	%25-25	%61.1
Karma hücreli	%25-35	%35-50	%29.2
Lenfositten fakir	%5-10	%5-10	%2.8
NS Lenfosit baskın	%4-5	%5	%5.6

Lenfositten zengin tip (LZ) klasik HL'nin en iyi prognozlu histolojik alt grubunu oluşturmaktadır. Genellikle erken evrede tanı konur. Periferik lenf düğümlerinden başlar, mediasten tutulumu nadirdir. Hodgkin dışı lenfomaya (HDL) özellikle de yaygın büyük hücreli lenfomaya dönüşme riski veya nüks gelişme riski diğer histopatolojik alt gruplardan daha fazladır. Buna rağmen 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir (24,25). Nodüler skleozan tip (NS); Gelişmiş

lkelerde en sık görülen tiptir (Tablo 2). Mediasten ve servikal lenf düğümü (LN) tutulumu siktir. Daha çok genç bayanlarda görülür. İyi prognozlu histopatolojik alt gruplardan biridir (24,31,33).

Karma hücreli tip (MS); gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS'li hastalarda en sık görülen tiptir. Her yaşta, özellikle orta yaşlarda, görülür. LZ ve NS histopatolojik tiplere göre daha kötü seyir gösterir (24-25).

Lenfositten fakir tip (LF): tanı konduğunda sıklıkla ileri evrededir, ileri yaşta görülür ve genellikle yaygın hastalık şeklindeyir. Lenfositten fakir tip en az görülen ve prognozu en kötü olan histopatolojik tiptir (24,25).

KLİNİK ÖZELLİKLER

HL %90 olguda periferik lenf düğümlerinde büyüme ile ortaya çıkar. Lenfadenopati (LAP) ağırsız ve lastik kıvamındadır. Yaygın büyüme supraklaviküler, infraklaviküler veya n göğüs duvarında daha belirgindir. Ortalama %50 olguda servikal lenfadenopati vardır (24,33).

Hodgkin lenfoma bir sonraki lenf düğümü bölgesine aşama aşama yayılır. Genellikle gidiş şekli boyundan mediastene, lyak lenf düğümlerine, buradan da dalak, karaciğery ve kemik iliğine doğrudur (24,25).

Hastalık oğnlukla supradiyafragmatik LN'larından başlar. Tek başına infradiyafragmatik hastalık ise, %10-20 olguda söz konusudur. Olguların %50-60'ında mediastinal LAP vardır. HL'da yaygın hematojen yayılımdan önceki son aşama dalak tutulumudur. Bu nedenle karaciğery tutulumu varsa dalak da mutlaka tutulmuştur. Kemik iliğı tutulumu, yaygın hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır. Ender olarak kemik (genellikle osteolitik), böbrek ve akciğery parankim tutulumu da olabilir. Ancak HL'da primer ektranodal hastalık çok nadirdir (24-25).

Ateş (38 °C ve üzeri), gece terlemesi ve son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, B semptomları olarak tanımlanır. HL'da %25-40 olguda B semptomları saptanır. En sık saptanan bulgu ateştir. Ateş tanı anında hastaların %27'sinde görülür ve genellikle düşük derecede ve düzensizdir. Nadiren 1-2 haftalık ateşli ve ateşsiz dönemleri izleyen döngüsel, yüksek derecede ateş izlenebilir. Bu "Pel Ebshtein" tipi ateş tanısaldır. Yaygın kaşıntı, olguların %10'unda başlangıç belirtisi olabilir fakat prognostik önemi gösterilememiştir. B semptomları; tedavi seçimi, evreleme ve prognoz belirlenmesinde önemlidir (33,34,35). B semptomları, yaşlı hastalar ve ileri evre hastalıkta daha sık görülmektedir (34,35).

Yaygın intratorasik hastalıkta; öksürük, göğüs ağırsı, nefes darlığı ve nadiren hemoptizi yakınmaları olabilir. n mediastinal LAP'nin nadiren vena kava superiora basısı nedeniyle yüzde şişme ve baş-boyun venlerinde genişleme görülebilir. Göğüs duvarı oskültasyonu plevral

efüzyonunu gösterebilir (24,25). Derin palpasyon ile intraabdominal organ büyümeleri (splenomegali, hepatomegali) tespit edilebilir. Sırt ağrısı, kemik ağrıları ve omurilik basısı semptom ve bulguları tespit edilebilir. Merkezi sinir sisteminde (SSS) parankimal veya meningeal tutulum nadirdir (24,25).

Çeşitli paraneoplastik sendromlar tariflenmiştir; Progressif multifokal lökoensefalopati, subakut serebellar dejenerasyon, nekrotizan miyelopati, subakut duysal ve motor nöropati, Guillain Barre sendromu ve granümatöz anjiitis bulguları tespit edilebilir (24,25,33).

BIYOPSİ

Esas tümör kütlesi veya ulaşılabilen bir büyümüş lenf düğümünden biyopsi alınmalı ve sonuç deneyimli bir hematopatolog ile birlikte gözden geçirilmelidir. HL yetersiz biyopsi materyali ve veya uygun olmayan inceleme nedeniyle sıklıkla başka hastalıklarla karışır (özellikle lenfositten zengin ve nodüler varyantlar). Ayrıca açıkça HL bulunan lenf düğümlerinin yalnızca reaktif hiperplazisi olan lenf düğümlerine komşu olması da görülür. O yüzden mümkünse birden fazla lenf düğümünden biyopsi alınmalıdır.

RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

Bilgisayarlı tomografi (BT): Boyun, toraks, abdomen ve pelvik BT sık kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Tanı anında hastaların 2/3'ünde BT ile intratorasik hastalık tespit edilebilir. Mediastinal adenopati, özellikle genç bayan ve nodüler sklerozan tipde sıktır. Hiler adenopati, akciğer parankim tutulumu, plevral efüzyon ve göğüs duvarında kütle, toraks BT ile tespit edilebilir (24,25). Teknolojide ilerlemelere rağmen BT, dalak tutulumu ile histolojik korelasyonu göstermede yetersiz kalmaktadır (25).

Lenfanjiografi

Retroperitoneal LAP'ların saptanmasında, BT ile lenfanjiografinin değeri hemen hemen aynıdır. Lenfanjiografi, paraaortik LN'larındaki hastalığı saptamada daha duyarlıdır (25). Klinik olarak supradiyafragmatik bölgeye sınırlı hastaların %30-60'ında lenfanjiografi ile abdominal veya pelvik LN tutulumu tespit edilebilir. Bu tekniğin önemli bir avantajı da verilen kontrast maddenin aylarca hatta yıllarca kalabilmesi ve takipte tedaviye yanıtı değerlendirebilmek için kullanılabilmesidir (24-25).

Galyum-67 sintigrafisi: mediasten, kemik sintigrafisinde anormal görünen bölgelerin ve tedavi sonrası "kalıntı" kütlelerin değerlendirilmesinde faydalıdır. "Single photon-emitted computed tomography" (SPECT) Ga-67 sintigrafisinin değerini artırmaktadır (25).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Moleküler düzeydeki değişiklikleri gösteren bir görüntüleme yöntemidir. Basit bir şeker olan glikoz, sinyal veren madde haline getirilerek hastaya

damar yoluyla verilir. Sinyal veren bu madde, bir tarayıcı ile vücutta izlenir ve dağılımları kaydedilir. Lenfoma hücrelerinin metabolizması, normal hücrelerden daha yüksek olduğu için glikoz gibi bazı maddeler, lenfoma hücreleri tarafından daha fazla kullanılır. Dolayısıyla vücudun değişen glukoz metabolizmasını görüntüleyen PET ile, hastalık bölgelerinin teşhis edilmesi son derece kolaylaşır. Hodgkin lenfomada diğer görüntüleme yöntemleri ile şüpheli bulunan LN'larının değerlendirilmesinde, cerrahi tedavi veya RT sonrası kalan dokunun değerlendirilmesinde ve hastalığın evrelendirilmesinde kullanılabilir (36).

Laboratuvar Bulguları

Normokrom normositer anemi, lökomoid reaksiyon, eozinofili (özellikle kaşıntısı olan hastalarda), lenfopeni (ileri evre ve kötü prognostik tipte) görülebilir (24,25). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek olabilir ve hastalık aktivitesini gösteren testlerden biridir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları artabilir.

İmmunolojik bozukluklar

Tedavi görmemiş hastalarda anerji ile belirlenen hücresel immünite bozukluğu görülebilir. Ancak hüморal immünite genellikle normaldir. Bu hastalarda herpes zoster, tüberküloz, toksoplazmozis, listeria ve kriptokok menenjitisi görülme olasılığı artar. Tedavi ile remisyona girmiş hastalarda anerji genellikle düzelir. İleri evre HL'da lenfopeni sık görülür. CD4/CD8 oranı azalmıştır. Ayrıca Coomb's (+) hemolitik anemi görülebilir. İmmün trombositopenik purpura seyrek olarak saptanabilir (24-25).

Doğal öldürücü (NK) hücre fonksiyonları tedavi edilmeyen hastalarda azalmıştır. Hücresel immün bozukluk T-süpresör hücrelerin artmış hassasiyeti ve artmış IL-12 seviyesi sonucudur. İlerlemiş hastalığı olan hastalarda kalıcı T lenfosit bozukluğu vardır. Tedavi sonrası hüморal immünite geçici süre baskılanabilir. T hücre bozukluğunun sitokin etkileşimlerinin çeşitliliklerine bağlanmıştır (38). Başarılı tedavi ile T hücre fonksiyonları normale dönse de bazen T hücre bozukluğu yıllarca sürebilir. Hodgkin hücrelerinden salgılanan sitokinler ve biyolojik özellikleri tablo 3'de gösterildi.

KLİNİK EVRELEME

Hodgkin lenfomada prognoz ve tedavi seçimini etkileyen en önemli değişkenlerden biri klinik evredir. Tablo 5'de tanı ve evrelendirme için yapılması gereken işlemler özetlenmiştir. Dalak tutulumunu belirlemede en güvenilir yöntem laparatomidir. Ancak güncel olarak sadece belli koşullarda evreleme laparatomisine (EL) başvurulur. Eğer hastaya sadece RT verilmesi isteniyorsa ve intraabdominal hastalık saptanması tedavi seçimini etkileyecek ise EL yapılmalıdır, diğer durumlarda gereksizdir (24,25). HL'da kemik iliği tutulumu odaksal ve genellikle fibrozis ile birlikte

olduğu için biyopsi yapmak gerekir, sadece aspirasyon yetersizdir (24-27). Fizik muayene ve düz akciğer grafisi ile hastaların yaklaşık %90'ı evre I veya II olarak değerlendirilmektedir. Tüm evreleme işlemleri tamamlandıktan sonra olguların %60'ının ileri evrede (Evre 3-4) olduğu görülmektedir.

Tablo 3: Hodgkin hücrelerinin yaptığı sitokinler

SİTOKİN	HODGKİN LENFOMADAKİ BİYOLOJİK ÖZELLİK
IL-1	Lenfoproliferasyon, ateş, gece terlemesi, fibrozis
IL-2	T-hücre yetmezliği
IL-5	Eozinofilik infiltrasyon
IL-6	Trombositoz
IL-9	Lenfoproliferasyon
TNF-alfa	Kilo kaybı
TNF-beta	Kilo kaybı
G-CSF	Myeloproliferasyon
TGF-beta	Fibrozis

Evreleme Ann-Arbor sınıflandırmasına göre yapılır . Ann Arbor sınıflaması lenf düğümlerinin anatomik lokalizasyonlarını kullanarak her yaş grubu için 1970 sınıflaması değiştirilerek kullanılmaktadır. Sınıflamada bir takım eksiklikler olduğu için Ann-Arbor sınıflamasına Costwold toplantısında alt gruplar eklenmiştir (37). Bu sınıflama tablo 4'de gösterildi.

Tablo:4 Ann-Arbor sınıflaması Cotswold modifikasyonu

EVRE	AÇIKLAMA
I	Bir tek lenf düğümü bölgesi veya lenfoid yapı (örn: dalak, timus, Waldayer halkası) (I) veya tek bir ekstralatenfatik organ veya bölge tutulumu (IE)
II	Diyaframın aynı tarafında iki ve daha fazla lenf düğümü bölgesinin tutulması(II) veya sınırlı ekstralatenfatik organ veya bölge tutulumu ve diyaframın aynı tarafında bir veya birden fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu (IIE)
III	Diyaframın her iki tarafında da lenf düğümü bölgelerinin tutulumu (III) ve buna dalak tutulumunun eşlik etmesi (IIIS) veya sınırlı ekstralatenfatik organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya her ikisi de (IIISE)
III ¹ III ²	Splenik hiler, çölyak veya portal düğümleri içeren veya içermeyen tutulum Paraaortik, iliak veya mezenterik düğümlerin tutulumu
IV	Ekstralatenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf düğümü tutulumlu ya da tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalığı
A	Semptom yok
B	Altı ayda açıklanamayan %10'dan fazla kilo kaybı Açıklanamayan 38°C üzerinde ateş Gece terlemesi
X	Kütlesel hastalık Nodal kitlenin ≥10cm olması, Mediastinal kütlenin en geniş transvers çapının toraksın T5 –T6 daki transvers çapına oranının 0.33 den büyük olması
E	Sınırlı ekstralatenfatik organ tutulumu

Tablo 5: Tanı ve evrelendirme için yapılması gereken işlemler

A-Kesin gerekli olanlar	B-Özel durumlarda gerekli olanlar
1-Histopatolojik tanının doğrulanması 2-Fizik Muayene a. Lenf düğümü ve organomegali muayenesi b.B semptomları 3-Labratuar testleri a. Tam kan sayımı b. Periferik kan yayması c. LDH, ALP, Bilirübinler d. BUN, kreatinin e. Direkt akciğer grafisi f. Toraks, abdominal ve pelvik BT g. Kemik iliği biyopsisi	1- Bilateral alt ekstremitte lenfogramı 2- Bilateral kemik iliği biyopsisi 3- Karaciğer biyopsisi 4- Eksploratif laparotomi 5- Kemik, karaciğer, dalak GA67 sintigrafisi 6- Baş-boyun ve beyin BT 7- Manyetik rezonans inceleme 8- Pozitron emisyon tomografisi 9- İmmünolojik testler 10- Genetik ve kromozom çalışmaları

I. ERKEN EVRE HODGKİN LENFOMA

Erken evre Hodgkin lenfoma diyafragmanın bir tarafına sınırlı LN tutulumu, Ann-Arbor evre I veya II ve B semptomu olmayan belirtisiz olgulardan oluşmaktadır (Tablo 5). Tümör çapı 10 cm'nin üzerinde olan veya mediastinal kütle enine çapı transtorasik çapın 1/3' ünden fazla olan "kütlesel" hastalık erken evreye dahil edilmemektedir (25). B semptomu olan hastalar da erken evreye dahil edilmemiştir. Çünkü klinik evre (KE) IB-IIB hastalara evreleme laparotomisi (EL) yapılırsa ve RT verilse bile ya laparotomi sonrası "evre artışı" olması nedeniyle (%40-50) yada nüks riski (%20-25) nedeniyle KT gerekli olmaktadır.

II. İLERİ EVRE HODGKİN LENFOMA

İleri evre hastalık ise B semptomları, "kütlesel" hastalık (10 cm veya üzeri) veya evre III veya IV hastaları içermektedir (32).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Hastalığın seyri açısından yol gösterici olan prognostik faktörler tespit edilmelidir. Bu prognostik faktörler tedavinin bireyselleştirilmesini sağlamaktadır (39).

I. EEHL İÇİN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

a) Patolojik Evre I ve II Hastalarda Prognostik Faktörler

Patolojik evre (PE) I ve II hastalıkta, büyük mediastinal adenopati (BMA) nüks gelişme riskini belirleyen en önemli parametre olarak bildirilmektedir (41). Harvard Üniversitesi (JCRT) çalışmasında 40 yaş ve üzeri, Karma hücreli (MS) ve Lenfositten fakir (LF) histopatolojik tipler kötü prognostik faktörler olarak rapor edilmektedir (42). MS histopatolojisi olan PE IA-IIA hastalarda, subdiyafragmatik nükslerin daha sık olduğu ve NS/LZ histopatolojik tipleri ile kıyaslandığında "salvage"(kurtarma) KT' den sonra sağkalım oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Diğer

araştırmacılar, nüks gelişimi için histopatolojik tipi prognostik faktör olarak belirtmemektedirler (39).

b) Klinik Evre I-II Hastalarda Prognostik Faktörler

Nüks için kötü prognostik faktör olarak, erkek cinsiyet, tutulan alan sayısı, yaş, yüksek ESH, MS/LF histopatolojik tip, hastalıklı alan ışınlanması ve BMA olarak bildirilmiştir (40,42). Erken evre hastalık kötü prognostik faktörlerin sayısına göre bazı araştırmacılar tarafından çok iyi, iyi ve kötü grup olarak 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 7) (39,43,44).

Tablo 6: Erken evre HL özellikleri

- Ann-Arbor Evre I veya II ve
Kütlesel olmayan (non bulky) hastalık
Tümör çapı < 10 cm ve
Mediastinal kütlenin enine çapı < 1/3 torasik çap
- B semptomları olmaması
Sürekli ateş olmaması
< %10 kilo kaybı
Gece terlemesi olmaması

Tablo 7: EEHL'da prognostik gruplar ve özellikleri

1- Çok iyi prognozlu grup

Klinik evre IA, kadın, yaş < 40, ESH < 50 mm/h, LZ veya NS histopatolojik tip, mediasten/toraks oranı < 0.35

2-İyi prognozlu grup

Klinik evre I-II/a-b, 1-3 LN bölgesi tutulumu, mediasten/toraks oranı < 0.35 olması, evre A'da ESH < 50 mm/h veya evre B'de < 30 mm/h olması

3-Kötü prognozlu grup

Yaşın 50 ve üzeri olması veya evre A'da ESH > 50 mm/h veya evre B'de > 30 mm/h olması veya evre II ile birlikte 4 veya fazla LN bölgesi tutulumu olması veya mediasten/toraks oranı > 0.35 olması

II. İLERİ EVRE HL İÇİN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

İleri evre Hodgkin lenfoma için, uluslararası prognostik skorlama (IPS), sistemi kullanılmaktadır (Tablo 8) (45). IPS'daki faktörlerin her biri bir parametre olarak kabul edilir ve parametre sayısı arttıkça, hastalıksız sağkalım süresi kısalmaktadır (Tablo 9).

Tablo 8: Uluslararası prognostik indeks

1- Yaş (≥ 45)
2- Erkek cinsiyet
3- Hemoglobin < 10.5 gr/dl
4- Evre IV hastalık
5- Lökosit sayısı $\geq 15000/\text{mm}^3$
6- Lenfosit sayısı $< 800/\text{mm}^3$ veya lökosit sayısının %6'sından az olması
7- Albümin < 4 gr/dl

Tablo 9: Uluslararası prognostik faktör skorum sistemine göre sağkalım

Faktör sayısı	Sıklık (%)	5 yıllık PFS (%)
0	7	84
1	22	77
2	29	67
3	23	60
4	12	51
5-7	7	42

YANIT DEĞERLENDİRMESİ

HL'da 4. kür ve son kür KT veya RT sonrası fizik muayene, laboratuvar testleri ve başlangıçta anormal olan radyolojik testler yanıt değerlendirme için tekrarlanmalıdır. Tablo 10'da tedaviye yanıt kriterleri özetlenmiştir (24,27).

Tablo 10: HL'da tedaviye yanıt kriterleri

YANIT	YORUM
Tam Yanıt (TY)	Tümör kütleğinde %100 küçülme (tüm bulgular normal)
Kanıtlanmamış Tam Yanıt (KTY)	Klinik ve görüntüleme yöntemleriyle tümöre ait bulgular yok
Kısmi Yanıt (KY)	Tümör kütleğinde %50'den fazla küçülme
Sabit Hastalık (SH)	Tümör kütleğinde %50'nin altında kalan küçülme ve %25'in altında kalan büyüme
İlerleyici Hastalık (İH)	Tümör kütleğinde %25' den fazla artış veya yeni lezyon ortaya çıkması

TAKİP

Hikaye ve fizik muayene ilk iki yılda 3 ayda bir, daha sonraki üç yılda 6 ayda bir, daha sonra ise yıllık aralıklarla takip yapılmalıdır. Yukarıda sözü edilen laboratuvar testleri ve akciğer grafisi 6., 12. ve 24. aylarda tekrarlanmalıdır. Baş-boyun bölgesine RT alan hastalar tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için sTSH düzeyine bakmak suretiyle 1, 2. yıllardan başlayarak en azından 5 yıl

süreyle takip edilmelidir. Göğüs bölgesine RT uygulanan premenopozal hastalar (özellikle 25 yaş altında olanlar) ikincil meme kanseri gelişimi açısından klinik olarak taranmalıdır (24,25).

HODGKİN LENFOMADA TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Hodgkin lenfoma tedavisinde KT ve RT etkili yöntemlerdir. Bu nedenle RT ve KT, tek başlarına yada kombine olarak uygulanabilmektedir (46,47). Bu tedavi yöntemleri ile HL'da kür oranı yüksektir. Ancak HL'da tedavinin amacı en az komplikasyon ile kür sağlamak olmalıdır.

KEMOTERAPİ

HL'nın tedavisinde en önemli değişiklik De Vita ve ark. tarafından 1960'lı yıllarda MOPP rejiminin geliştirilmesi ile olmuştur (48). MOPP protokolünün kullanımı ile mortalitede %60'dan fazla azalma gözlenmiştir. MOPP rejimi uygulamasını takiben 20 yıllık takipte %50'lerin üzerinde DFS oranı gözlenmiştir. MOPP rejimi kullanımı ile görülen akut yan etkileri azaltmak için MOPP rejiminde bazı değişiklikler yapılmıştır. Böylece MVPP, ChIVPP ve COPP gibi MOPP benzeri rejimler geliştirilmiştir (25). COPP protokolü ile yapılan çalışmalarda MOPP rejimine üstünlük gösterilememiştir (49-50). Bir diğer alternatif rejim ise ABVD kombine tedavisidir. MOPP rejimi sonrası nüks gelişen hastalarda bile ABVD rejimi ile kür elde edilebileceği gösterilmiştir (51). ABVD protokolü yalnız başına, RT ile kombine veya MOPP rejimi ile birlikte "değişimli" veya "melez" programları ile kullanılmıştır. "Değişimli" tedavinin tek başına MOPP rejiminden daha iyi, tek başına ABVD rejimine ise eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Tablo 11' de HL 'da sık kullanılan kombine tedavi protokolleri gösterilmiştir (48,52,53).

Tablo 11: HL' da en sık uygulanan ilk basamak tedavi rejimleri

1. COPP: Siklofosamid 650 mg/m ² intravenöz (iv) 1. ve 8. gün, Vinkristin 1.4 mg/m ² iv 1. ve 8. gün, Prokarbazin 100 mg/m ² oral (po) 1-14 günler, Prednizolon 40 mg/m ² po 1-14 günler, 28 günde bir ,6-8 siklus
2. ABVD: Adriamisin 25 mg/m ² iv 1. ve 15. gün, Bleomisin 10 mg/m ² iv 1. ve 15. gün, Vinblastin 6 mg/m ² iv 1. ve 15. gün, Dakarbazin 375 mg/m ² iv 1. ve 15. gün, 28 günde bir, 6-8 kür
3. COPP/ABVD değişimli rejimi: 1. siklus COPP 2. siklus ABVD olmak üzere 6 siklus
4. COPP/ABV melez rejimi: Siklofosamid 650 mg/m ² iv 1. gün, Vinkristin 1.4 mg/m ² iv 1. gün, Prokarbazin 100 mg/m ² po 1-7 gün, Prednizolon 40 mg/m ² po 1-14 gün, Adriamisin 35 mg/m ² iv 8. gün, Bleomisin 10 mg/m ² iv 8. gün, Vinblastin 6 mg/m ² iv 8. gün, 28 günde bir, toplam 6 siklus

HASTALIK EVRESİNE GÖRE TEDAVİ

Hodgkin lenfoma tedavi planı açısından; A) lenfosit baskın nodüler tip, B) erken evre-iyi prognostik tip, C) erken evre-kötü prognostik tip ve D) ileri evre hastalık olarak başlıca dört gruba ayrılmaktadır (Tablo 12).

Tablo 12: EORTC/GELA ve GHSG'nin tedavi grupları

	EORTC/GELA	GHSG
RİSK FAKTÖRLERİ	A. Büyük mediastinal kütle B. Yaş≥50 C. Yüksek ESH D. ≥ 4 tutulmuş alan	A. Büyük mediastinal kütle B. Ekstranodal hastalık C. Yüksek ESH D. ≥ 3 tutulmuş alan
TEDAVİ GRUPLARI		
NLPHL	Supradyafragmatik KE I-II NLPHL histoloji (RF'leri olmaksızın)	NLPHL KE I-II (RF'leri olmaksızın)
Erken evre iyi prognostik tip	KE I-II supradyafragmatik (RF'leri olmaksızın)	KE I-II (RF'leri olmaksızın)
Erken evre kötü prognostik tip (intermediate)	KE I-II, Supradyafragmatik 1 veya daha fazla RF	KE I, KE IIA, 1 veya daha fazla RF KE IIB+ C/D (fakat A/B yok)
İleri evre	KE III-IV	KE II+ A/B, KE III-IV

GHSG, German Hodgkin Lymphoma Study Group; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; NLPHL, nodüler lenfosit baskın Hodgkin Lenfoma; RF, risk faktör; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı

A. NODÜLER LENFOSİT BASKIN HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİ

Nodüler Lenfosit baskın Hodgkin Lenfoma (NLPHL); klinikopatolojik özellikleri bakımından klasik HL'dan farklı bir gruptur. Klinik seyir, prognoz ve yaşam süresi, diğer HL tiplerinden daha iyidir. Evre I ve II vakalar sadece 30 Gy tutulu alan radyoterapisi ile tedavi edilebilir. Tedavide tutulmuş alan RT veya kısa KT sonrası bekle gör politikası gibi en az toksik olan rejimler uygulanmaktadır. Evre III ve IV vakalar ise klasik Hodgkin hastalığı alt tipleri gibi tedavi edilir (32). NLPHL tipinde, tümöral hücrelerin CD 20 salınımı, rituksimabın bu grup hastalarda faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Küçük serilerin ön sonuçları %50'yi aşan yanıt oranlarını göstermektedir (46-54).

B. ERKEN EVRE HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİ

Erken evre-iyi prognostik tip hastalık;

Evreleme laparotomisinden sonra genellikle “geniş alan” (EF) ışınlaması yıllardır uygulanan standart tedavidir(25,47). Klinik çalışmalarda, lenfosit baskın tip veya NS histopatolojisine sahip, 40 yaş ve altı, bayan ve KE IA olan iyi prognostik özellikli grupta “mantle” RT ile 6 yıllık olaysız yaşam (EFS) %66 ve yüksek düzeyde nüks oranı saptanmıştır (55).

Bazı EEHL alt gruplarında tek başına RT ile yüksek oranda kür elde etmek mümkündür. Ancak bu hastalar HL'nın çok küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Ancak iyi prognostik grup hastalarda geniş alan RT uygulamalarında bile nüks riskinin %20-25 civarında olduğu bilinmelidir (34,39).

İki ileriye dönük çalışmada patolojik evrelendirme yapılan hastalarda tek başına MOPP ve “subtotal” RT karşılaştırılmıştır. Evre I-IIA veya B ve seçilmiş IIIA hastalarda 10 yıllık PFS sonuçları KT lehine daha iyi olduğu bildirilmiştir. Ancak “kütlesel” mediastinal hastalık veya evre III hastalar dışlandığında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Tek başına ABVD rejiminin etkinliğini test eden çalışmalarda çok iyi sonuçlar bildirilmiştir. Ancak son çalışmalar EEHL’da kombine tedavilerin tek başına RT veya KT tedavilerinden daha iyi olduğunu ortaya koymuştur (56, 57,58).

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda erken evre, iyi prognostik özelliklere sahip, sınırlı hastalıkta uygulanacak en uygun KT kür sayısı ve en uygun RT alanı ve dozu araştırılmaktadır. Kısa süreli (2-4 kür) ABVD tedavisi ve takiben tutulmuş alan ışınlamasının (30-35 Gy) erken evre hastalıkta en iyi tedavi seçeneği olduğu bildirilmektedir (59,60).

2. Erken evre- kötü prognostik tip hastalık (Intermediate Grup)

Yaygın mediastinal hastalıkta akciğer, perikard ve göğüs duvarına uzanım, sıklıkla eşlik eder. Plevral efüzyon da görülebilir (25). Kombine KT ve RT ile %80 RFS izlenirken, yalnız RT ile %40-45 RFS bildirilmiştir (61). Göğüs çapının 1/3’ünden fazla kütlesi olan hastaların yarısından çoğunda nüks gelişmektedir. Ancak RT yetersizliğinden sonra önemli sayıda hasta KT ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir ve OS, KMT programları ile tedavi edilen hastalara benzer oranlardadır. Tek başına RT ile tedavi edilen hastalarda nüks hastalık daha fazla görülmektedir. İlave olarak RT’nin kalp ve akciğer dokusunda yarattığı toksisiteler de önemlidir. Bu nedenle klinik evre IIB ve yaygın mediastinal hastalığı olanlara KT veya KMT yöntemleri önerilmektedir (47,62). Kemoterapi seçiminde göz önüne alınması gereken en önemli nokta, KT’nin yol açtığı geç dönem yan etkilerdir. Özellikle kısırlık, akut lösemi ve kardiyopulmoner toksik etkiler, göz önünde bulundurulması gereken yan etkilerdir. Evre I ve II hastalıkta (çoğu mediastinal tutulumlu) 4 kür ABVD ve “IF” RT uygulamasının etkin olduğu gösterilmiştir (63). “Kütlesel” mediastinal hastalıkta tek başına KT kullanımına ilişkin çok az veri vardır. Yaygın mediastinal hastalıkta tek başına MOPP ile kombine MOPP + adjuvan RT kullanımını karşılaştıran çalışmalarda, tek başına MOPP alan grupta düşük kür oranı (%50’nin altında) elde edilmiştir (64). Kötü prognostik özellikli evre I-II HL’da en etkili KT ve uygun RT dozunu analiz eden bazı çalışmalar tablo 13’de özetlenmiştir (51,65).

Tablo 13: Erken ve kötü prognostik tip HL'da en etkili tedavi yöntemlerini analiz eden bazı çalışmalar

Çalışma	Tedavi rejimi	N	Sonuç
EORTC H6U 1982-88	A: 3 MOPP+Mantle+3 MOPP	165	PFS; % 77
	B: 3 ABVD+Mantle+3 ABVD	151	; % 88 P<0.0001
EORTC H7U 1988-92	A: 6 EBVP+IF RT (36 Gy)	160	EFS; %68
	B: 6 MOPP/ABV+ IF RT	156	; %90 P<0.0001
EORTC/GELA H8U 1993-98	A: 6 MOPP/ABV+IF RT(36 Gy)	335	RFS; %94
	B: 4 MOPP/ABV+IF RT(36 Gy)	333	; %95
	C: 4 MOPP/ABV+STLI	327	; %96 NS
GHSG H08 1993-98	A: 4 COPP/ABVD+EF RT (30 Gy)+Bulk(10Gy)	532	FFTF; %86
		532	; %84 NS
GHSG H011 1998-2003	A: 4 ABVD+IF RT (30Gy)	264	FFTF (2 yıl); %90
	B: 4 ABVD+IF RT (20 Gy)	257	4 ABVD sonrası FFTF=%89
	C: 4 BEACOPP+IF RT (30 Gy)	262	4 BEACOPP sonrası FFTF=%91
	D: 4 BEACOPY+IF RT (20Gy)	268	30 Gy sonrası FFTF=%93 20 Gy sonrası FFTF=%91

RT: radyoterapi, STLI: subtotal nodül irradyasyonu, IF: tutulu alan, PFS: Progresyonsuz sağ kalım, EFS: olaysız sağ kalım, RFS: nüksüz sağ kalım, FFTF: tedavi başarısızlığı olmaksızın yaşam süresi

İnfradiyafragmatik erken evre Hodgkin lenfoma

Erken evre hastaların çok azında, hastalık sadece infradiyafragmatiktir (66). İleri yaşlarda görülmesi, erkeklerde daha sık olması, prognozunun daha kötü olması ve daha çok inguinal yerleşimli olması gibi farklı klinik özellikler gösterdiği bildirilmiştir (67). Supradiyafragmatik hastalığa göre tedavi sonuçları literatürde daha kötüdür (66). Bunun nedeni de bu hastalarda abdomendeki hastalığın anatomik özellik nedeniyle ancak ilerlediğinde saptanabilmesidir (66). Evre IA-IIA infradiyafragmatik hastalıkta tedavi genellikle ters Y yada TNI veya hastalıklı alan ışınlanması ve KT'den oluşan kombine tedavidir (66,67).

C. İLERİ EVRE HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİ

Evre IIIA hastalığın tedavisi tartışmalı olmakla birlikte bazı alan tutulumları (dalak, çöliak, splenik hilus ve porta hepatitis lenf düğümlerinin tutulumu gibi) total nodal RT uygulaması gerektirdiği için Evre IIIA hastaların tek başına KT ile veya "kütlesel" hastalık gözlenmesi durumunda KMT ile tedavi edilmesi genel kabul gören görüştür (25).

MOPP rejimi ile yapılan çalışmaların 20 yıllık takip sonuçlarında PFS %54 ve OS %48 bildirilmiştir (49). B semptomları, erkek cinsiyet ve ileri evre hastalık, TY sağlanıp sağlanamamasında önemli belirleyicilerdir.

Bonadonna ve ark.'nın yaptığı randomize çalışmada evre IV hastalarda 6 aylık MOPP/ABVD “değişimli” tedavisi ile MOPP rejimi karşılaştırılmıştır (52). Sekiz yıllık PFS oranlarında, MOPP/ABVD “değişimli” kolu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (MOPP/ABVD için %65 ve MOPP için %36). OS oranı MOPP/ABVD “değişimli” protokolünde %84 iken MOPP rejiminde %64 tespit edilmiştir.

Büyük çok merkezli bir çalışmada evre IIIA, IIIB ve IV hastalıkta 8 kür MOPP, 8 kür ABVD veya 12 kür MOPP/ABVD “değişimli” tedavisi uygulanmış (68), ABVD ve MOPP/ABVD “değişimli” tedavisinin sonuçları MOPP rejimine göre daha iyi bulunmuştur. Tedavi başarısızlığı olmaksızın sağkalım (FFS) oranları ABVD ile MOPP/ABVD rejimlerinde benzer (sırasıyla, %61'e karşı %65) fakat MOPP rejiminde daha düşük (%50) bulunmuştur.

MOPP/ABV melez şeması ile ABVD tedavisinin karşılaştırıldığı Duggan ve ark.'nın çalışmasında, ABVD tedavisinin MOPP/ABV melez rejimi ile benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (69). Başka bir çalışmada ABVD tek başına veya melez rejimlerine randomize edilmiş, ancak melez kolunda ikincil kanser ve aşırı ölüm nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır.

MOPP/ABV melez şeması ile MOPP/ABVD “değişimli” tedavi şemalarını karşılaştıran çalışmalarda, MOPP/ABV melez şemasının MOPP/ABVD “değişimli” şemaları kadar etkili olduğu görülmüştür (68,69). Ancak melez rejim ile hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler daha fazla gözlenmiştir (özellikle yaşlı hastalarda) (32).

Bu klinik çalışmaların sonucunda ileri evre hastaların %60-70'nin ABVD, melez veya “değişimli” kombinasyonları ile yüksek oranda kür sağlandığı görülmüştür . Tek başına 6-8 kür ABVD daha az yan etki profili nedeniyle tercih edilen tedavi yöntemi olarak görünmektedir. Ancak ABVD rejiminin içerdiği antrasiklin nedeniyle kardiyotoksosite ve içerdiği bleomisin nedeniyle akciğer toksisite potansiyeli akılda tutulmalıdır (32).

İleri evre hastalıkta doz artırılmış veya sık aralıklarla yapılan tedavi rejimleri araştırılmaktadır (Tablo 15-16). Bunlardan standart BEACOPP tedavi programı, 3 haftada bir uygulanır ve doz yoğunluğu siklofosfamid ve etoposide bağlıdır. Başlangıçta “kütlesel” hastalığı olan ve radyolojik olarak kalıntı hastalığı olan olgulara KT sonrası RT uygulanmaktadır. Bir kaç çalışmada standart BEACOPP ile değişimli kombine tedavi kollarına göre daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir (54,70). İleri evre hastalıkta %80'nin üzerinde kür oranı ile faz III çalışmalarda kayıt edilen en iyi sonuç olarak görünmektedir (Tablo 14-16).

GHSG çalışmasında, COPP/ABVD, standart BEACOPP ve doz artırılmış BEACOPP tedavileri karşılaştırılmıştır (71). En iyi sonuç doz artırılmış BEACOPP ile alınmıştır. Tanı sırasında “kütlesel” hastalığı olan veya kalıntı kütlesi olan hastalarda, 8 siklüs KT'den sonra, 30 Gy (kütlesel hastalık)

veya 40 Gy (kalıntı hastalık) RT tedaviye eklenmiştir. Doz artırılmış BEACOPP ile % 87, standart BEACOPP ile % 76, COPP/ABVD ile % 69 oranında 5 yıllık tedavi başarısızlığı olmaksızın (FFS) yaşam elde edilmiştir. Toplam sağ kalım; COPP/ABVD ile % 83, standart BEACOPP ile % 88, doz artırılmış BEACOPP ile % 91 bulunmuştur (Tablo 16) (72).

Tablo 14: İleri evre HL'da kombine tedavi sonuçları

Grup	Tedavi	n	FFS%	OS%	Takip (yıl)
NCI	MOPP	188	54	48	20
CALGB	MOPP vs	123	50	66	5
	ABVD vs	115	61	73	
	MOPP/ABVD	123	65	75	
Milan	MOPP/ABVD vs	150	67	74	5
	MOPP/ABVD hibrid	150	65	72	
CALGB	MOPP/ABVD hibrid vs	428	67	85	3
	ABVD	428	65	87	
GHSG	COPP/ABVD vs	182	75	88	2
	BEACOPP	323	84	92	

GHSG'nun başka çok merkezli bir pilot çalışmasında BEACOPP-21 ile BEACOPP-14 doz şemaları karşılaştırılmıştır . Olguların % 94'ünde TY elde edilmiştir. Ortalama 34 ay takip süresinde, DFS oranı % 90, OS oranı % 97 bildirilmiştir. Stanford V rejimi, "kütlesel" nodal hastalık (5 cm ve üzeri) veya makroskopik dalak tutulumu durumunda pekiştirme amaçlı RT ile birlikte uygulanmıştır. Bu yaklaşım ile 5 yıllık %89 PFS ve %96 OS bildirilmiştir (63).

Tablo 14-16'de ileri evre HL'da kombine tedavi sonuçları özetlenmiştir (49,63,54,68-70,72).

Tablo 15: İleri evre HL'da tedavi modalitelerinin sonuçları

REJİMLER	RT%	KLİNİK YANIT%	EFS/FFP/FFTF %	yıl	Genel Sağkalım %	yıl
ABVD	0	82	61	5	FFP	73
MOPP/ABVD	0	83	65	5	FFP	75
MOPP/ABV	67	95	82	5	EFS	84
COPP/ABVD	64	85	69	5	FFTF	83
BEACOPP baseline	71	88	76	5	FFTF	88
Stanford V	86	99	89	5	FFP	93
BEACOPP escalated	71	96	87	5	FFTF	91
BEACOPP-14	60	94	90	3	FFTF	97
4 ABVD+BEAM	ns	90	75	4	FFP	88

FFP:progresonsuz yaşam,EFS: olaysız sağ kalım, FFTF: tedavi başarısızlığı olmaksızın yaşam süresi

Tablo 16: Alman HL çalışma grubunun (GHSG) HD9 çalışması: Tedavi kolu ve prognostik alt gruplara göre 5 yıllık sonuçlar (72).

IPS	COPP/ABVD	BEACOPP	intensif BEACOPP
Erken progresyon(%)			
0-1	10	6	2
2-3	11	9	2
4-7	18	9	3
5 yıllık tedavi başarısızlığı olmaksızın yaşam süresi (FFTF) (%)			
0-1	79	81	92
2-3	67	72	87
4-7	59	74	82
5 yıllık toplam sağkalım			
0-1	92	93	95
2-3	84	86	90
4-7	67	81	82

NÜKS ve DİRENÇLİ HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİ

Nüks hastalık; primer tedavi tamamlandıktan sonra tam remisyona giren hastalığın ilerlemesidir. Dirençli hastalık ise; birincil tedavi sırasında hastalığın ilerlemesi veya tedaviye rağmen değişiklik olmaması ve bunların biyopsi ile patolojik olarak gösterilmesidir. 1960'larda tedavi edilen hastaların %80'inde hastalık ilerleme olasılığı varken 1990'lardan sonra bu oran %20'ler civarına çekilmiştir. Bu riskin hesaplanmasında veya tahmin edilmesinde basit bir yol başlangıç hastalık evresidir. Evre ilerledikçe nüks ve direnç riski de artmaktadır (32).

1990'lı yıllarda sınırlı evre hastalıkta kısa KT (2 kür ABVD veya benzeri) ve takiben RT önerilmiştir. İleri evre hastalara ise yoğun KT (6-8 kür ABVD veya benzeri) ve takiben "kütlesel" hastalık bölgesine RT önerilmiştir. Veriler, erken (sınırlı) evre hastaların çok azında nüks veya direnç göstermektedir. Bu nedenle, ikincil tedavi, ileri evre hastalıkla başvuran hastalar için gerekmektedir.

Tedavi seçimi

Birincil tedavi olarak tek başına RT uygulamasından sonra nüks gelişen hastalarda KT ile kür elde etme olasılığı ve oranı çok yüksektir. Bu konudaki deneyimlerin çoğu MOPP tedavi rejiminden kazanılmıştır. Nüks anında ileri evre ve B semptomları olan hastalar kötü prognostik grubu oluştururlar. Tek başına KT veya KMT yöntemlerinden sonra nüks gelişen hastalarda ise sonuçlar daha kötüdür. İlk remisyon süresinin uzunluğu (1 yıldan daha uzun olması) ikincil tedaviye yanıtı gösteren önemli bir parametredir. MOPP ile yapılan çalışmalarda 11 yıllık RFS; uzun süreli remisyon elde edilenlerde %24, kısa süreli remisyon elde edilenlerde ise %11 bildirilmiştir. Uzun süreli remisyon elde edilen hastalarda ölümlerin yarısı ikincil kanser ve tedavi ile ilişkili diğer komplikasyonlar nedeniyledir. Tablo 17'de İEHL' da kullanılan kombine tedaviler özetlenmiştir.

Tablo 17 : İleri evre hastalıkta kullanılan kombine tedaviler

İLAÇ	DOZ(mg/m ²)	Yol	Siklus uygulama günleri	Siklus uzunluğu
ABVD				28 gün
Adriamisin	25	IV	1,15	
Bleomisin	10	IV	1,15	
Vinblastin	6	IV	1,15	
Dakarbazin	375	IV	1,15	
STANFORD V				12 hafta
Mekloretamin	6	IV	1,5,9. hafta	
Adriamisin	25	IV	1,3,5,9,11. hafta	
Vinblastin	6	IV	1,3,5,9,11. hafta	
Bleomisin	1.4	IV	2,4,6,8,10,12. hafta	
Etopozid	5	IV	2,4,6,8,10,12. hafta	
Prednizolon	40	PO	Wk 1-10. günler	
G-CSF		SC	doz azaltma veya gecikmesi	
ChIVPP/EVA				28 gün
Klorambusil	10 (total)	PO	1-7	
Vinblastin	10 (total)	IV	1	
Prokarbazin	150 (total)	PO	1-7	
Prednizolon	50 (total)	PO	1-7	
Etopozid	200	IV	8	
Vinkristin	2 (total)	IV	8	
Adriamisin	50	IV	8	
BEACOPP (baseline)				21 gün
Bleomisin	10	IV	8	
Etopozid	100	IV	1-3	
Adriamisin	25	IV	1	
Siklofosfamid	650	IV	1	
Onkovin(vinkristin)	1.4	IV	8	
Prokarbazin	100	PO	1-7	
Prednizon	40	PO	1-14	
BEACOPP (escalated)				21 gün
Bleomisin	10	IV	8	
Etopozid	200	IV	1-3	
Adriamisin	35	IV	1	
Siklofosfamid	1250	IV	1	
Onkovin(vinkristin)	1.4	IV	8	
Prokarbazin	100	PO	1-7	
Prednizon	40	PO	1-14	
G-CSF	+	SC	8+	
BEACOPP-14				14 gün
Bleomisin	10	IV	8	
Etopozid	100	IV	1-3	
Adriamisin	25	IV	1	
Siklofosfamid	650	IV	1	
Onkovin (vinkristin)	1.4	IV	8	
Prokarbazin	100	PO	1-7	
Prednizon	40	PO	1-7	
G-CSF	+	SC	8-13	

Standart KT ve RT ile kür elde edilemeyen hastalar için, yüksek doz kemoterapi (YDT) ve RT ve otolog kök hücre nakli (OKHN) en etkili tedavi olarak bildirilmektedir. Faz II ve faz III randomize çalışmalarda YDT/ OKHN'nun etkinliğinin çok iyi olduğu görülmektedir (73,74). Ayrıca kombine KT protokollerinden oluşan birincil tedavi programları ile kür elde edilemeyen hastalarda en iyi tedavi yaklaşımının YDT/OKHN olduğu geniş kabul görmüştür.

YDT/OKHN, yüksek maliyeti ve toksisitesi nedeniyle, sadece alternatif diğer tedavilere göre kür olasılığı daha yüksek olan hastalara uygulanmalıdır. Bunlar başlıca 2 grup hastadır. Birincisi, birincil KT sırasında ilerleme gösteren veya tam remisyona giremeyen ve bu durumları biyopsi ile ispatlanmış hastalardır. İkincisi ise çok ilaçlı KT ve/veya RT tamamlandıktan sonra nüks gösteren hastalardır. Birinci grup dirençli veya kemoterapiye dirençli hastalık olarak tanımlanır ve herhangi bir standart doz KT programları ve/veya RT ile kür şansı çok azdır (71-75). Bu grup için kür şansı sağlayan en iyi tedavi şekli YDT/OKHN'dir.

Birincil KT'den uzun yıllar sonra gelişmiş veya RT ile kolayca ortadan kaldırılabilecek izole nodal nüks vakalarında, YDT/OKHN'nin yararı tartışmalıdır. ABVD gibi etkili bir primer tedavi rejiminden sonra gelişen nüks vakalarda, standart doz KT ile uzun süreli DFS oranı %20'lerin altındadır (71,76). İki özel alt grup bu kötü prognozu göstermemektedir. Bunlardan biri; daha önce RT uygulanmamış tutulmuş alandan izole nüks hastalıklar (77,78), ikincisi, primer KT'nin tamamlanmasından 1 yıl veya daha sonra nüks eden hastalıklardır (76,77).

Birincil KT'nin tamamlanmasından 1 yıldan daha uzun süre sonra nüks eden hastalar, çapraz direnç göstermeyen KT (+ RT) ile tedavi edilebilmesine rağmen, bu yaklaşım ile sadece hastaların %20-40'ında kür elde edilebilmektedir (71,79). GHSG çalışmasında YDT/OKHN'nun hem erken hem de geç nüks eden her iki hasta grubunda da PFS avantajı sağladığı gösterilmiştir. Tablo 18'de nüks Hodgkin lenfomada YDT/OKHN endikasyonları özetlenmiştir.

Tablo 18: YDT/OKHN endikasyonu konulan nüks HL özellikleri

Kesin Endikasyon	1. Nüks> 1 yıl 2. Nüksde B semptomları olması 3. Ekstranodal yerlerde nüks 4. Daha önce RT uygulanan alanlardan nüks
Tartışmalı vakalar	1. Daha önce RT uygulanmamış lenf düğümlerinden nüks 2. Nüksde B semptomlarının yokluğu 3. Nüks> 1yıl

YDT/OKHN teknikleri

Yüksek doz tedavi öncesi iki nedenle standart doz KT'ler kullanılmaktadır. Birincisi, kök hücre toplanmasının alt yapısını hazırlamak ve hastalığı kontrol altına almak. İkincisi, periferik kan kök

hücre toplamak için mobilizasyona yardımcı olmak. HL'da YDT/OKHN kemoterapisinin amacının kemosensitiviteyi test etmek olmadığını hatırlatmak gerekir. Hodgkin lenfoma, standart doz kemoterapiye yanıt vermese bile, YDT/OKHN uygulaması ile kür elde edilebilen hemen hemen tek kötücül hastalıktır (80).

Bir çok YDT rejimi tariflenmesine rağmen hiçbir rejimin belirgin üstünlüğü gösterilememiştir. Güncel rejimler; CBV (siklofosamid, karmustin, etoposid), BEAM (karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan) veya total vücut ışınlaması (TBI) ile beraber veya tek başına melfalandır. HL hastalarının çoğu daha önceden radyasyon, bleomisin, nitrozürea ve diğer akciğer toksisite riski olan ilaçlara maruz kalmıştır. Bu durumlarda yaşamı tehdit eden yüksek interstisyel pnömoni riski nedeniyle TBI' dan kaçınmak gereklidir (81). Tablo 19 ve 20'de refrakter veya nüks HL' da YDT/OKHN ile elde edilen sonuçlar özetlenmiştir.

Tablo 19: Birincil dirençli hastalarda YDT/OKHN sonuçları

YDT	n	5 yıllık PFS (%)
Melfalan+TBI veya IF RT	16	31
BEAM	46	33
CBV+P	30	42
Etoposid+Melfalan	30	34
BEAM(%47), CBV(%23),TBI	290	30
ITB/ETOP/Cy,BCNU/ETOP/Cy	29	50
CBV (n=47)	62	15

Tablo 20: İEHL' da ilk nüks sonrası YDT/OKHN sonuçları

YDT	n	5 yıllık PFS (%)
BEAM	52	47
CBV	85	40
CBV+P	58	61
BCNU/ETOP/Cy,fTBI/ETOP/Cy	47	50
BEAM/n=81),CBV(=28),fTBI	139	45
CBV(n=40), fTBI/ETOP/Cy(n=20)	60	50
CBV,BEAM,BEAC,fTBI	216	37

Teorik olarak, HL'da allogeneik kök hücre nakli, tümör hücre bulaş riski içermeyen kök hücre kaynağı sağlaması nedeniyle, otolog OKHN'den daha etkili olması beklenir. Ancak bu iyi etkiler, artmış toksisite ile dengelenmektedir ve hasta için ilave kazanç sağlamaması nedeniyle tercih edilmemektedir. Hastalık kontrolündeki kazanç; Artmış toksisite, graft versus host hastalığı (GVHH)

ve interstisyel pnömoni ile gölgelenmektedir.

HL'da, otolog kemik iliğinden çok periferik kök hücre tercih edilmektedir. Çünkü, otolog periferik kan hücreleri, tümör hücresi içermemektedir, etkinliği kanıtlanmıştır, toksisitesi düşük ve engraftman süresi daha kısadır.

Dirençli veya nüks Hodgkin lenfomada YDT/OKHN, kısa dönem sonuçlar iyi olmakla birlikte, uzun dönem sonuçlar için çok az veri mevcuttur. Nüks hastalıkta dirençli hastalığa göre 2 kat daha fazla kür elde edildiği görülmektedir. Beklenildiği gibi YDT/OKHN'unun erken kullanımı ile daha iyi sonuçlar elde edilebilmektedir.

İLERİ ARAŞTIRMALAR

Birincil KT ve YDT/OKHN uygulanmasına rağmen HL'nın %15'i hastalık ilerlemesi nedeniyle ölmektedir. Bu nedenle etkili yeni ajanlar denenmektedir.

1. Gemcitabin, en ümit verici ilaçlardan biridir. Küçük serilerde toplam yanıt yaklaşık %50'lerde ve bunun %10-20'si TY şeklindedir. Daha iyi sonuçlar gemcitabine- cisplatin-kortikosteroid kombinasyonu ile bildirilmiştir (TY> %75)(82,83).

2 .En ümit verici tedavi yöntemlerinden birisi de immünoterapidir. Anti-CD20 monoklonal antikor rituksimabın etkinliği çeşitli tip B hücreli lenfomalarda kanıtlanmıştır. NLPHL'da tümöral hücrelerinin CD20 salınımı, rituksimabın bu grup hastalarda faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Rituksimab tedavisinin geleneksel tedavilere eklendiği çalışmaların sonuçları beklenmektedir (46-64).

3.Diğer immünoterapi yöntemleri içinde; diğer B hücreleri ve lenfosit antijenlerini hedefleyen monoklonal antikorlar, radio-immunokonjugatlar, immünotoksin moleküller yer almaktadır (84).

Modern tedavi rejimlerine rağmen İEHL'da hastaların yaklaşık %40'ında birincil tedavi sonrası nüks görülür (85-87). İlaça duyarlı hastalarda birincil nüks sonrası yapılan OKHN hastaların yaklaşık % 50'sinde kalıcı tam yanıt alınır (88,89). OKHN sonrası nüks olan vakalarda allojeni KHN önerilir (90-92).Son yıllarda kötücül Red-Stenberg hücrelerinin aşırı CD30 salgıladığı ve normal hücrelerin sınırlı miktarda CD30 salgıladığı tesbit edilmiştir. Bu özelliğin HL tedavisinde hedeflenmiş tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla anti CD30 Brentüksimab vedotin geliştirilmiştir. Brentüksimab vedotin monometil auristatin salgılar ve mikrotübül iletişim ağını kesintiye uğratar ve daha sonra hücre döngüsünün durajlamasına ve apoptozuna neden olur (93,94).

Brentüksimab vedotin 1,8 mg/kg dozunda 3 haftalık aralıklarla kullanılır. OKHN sonrası CD30 pozitif olan nüks/dirençli HL'lı 102 hastada yapılan faz I klinik çalışmada hastaların %75'inde

objektif cevap kriterleri elde edilmiştir. Bu hastaların %34'ünde tam yanıt elde edilmiştir. Tahmini 12 aylık yaşam süresi %89 ve ortalama PFS 5.6 ay olarak bulunmuştur (95). Kümülatif periferik nöropati en önemli yan etki olarak bildirilmiştir (95).

Ajay K. Gopal ve ark. yaptığı bir çalışmada alojeneik KHN sonrası nüks olan 25 hastaya brentüksimab vedotin uygulanmış ve TY %38 ve PFS 7.8 ay olarak bulunmuştur (96).

Geleceğe yönelik çalışmalarda brentüksimab vedotin OKHN ve allojeneik KHN sonrası nüks olan vakalarda, aktif GVHD olan vakalarda ve bunların yanısıra nakil sonrası nüks riski fazla olan hastalarda profilaksi amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir (96).

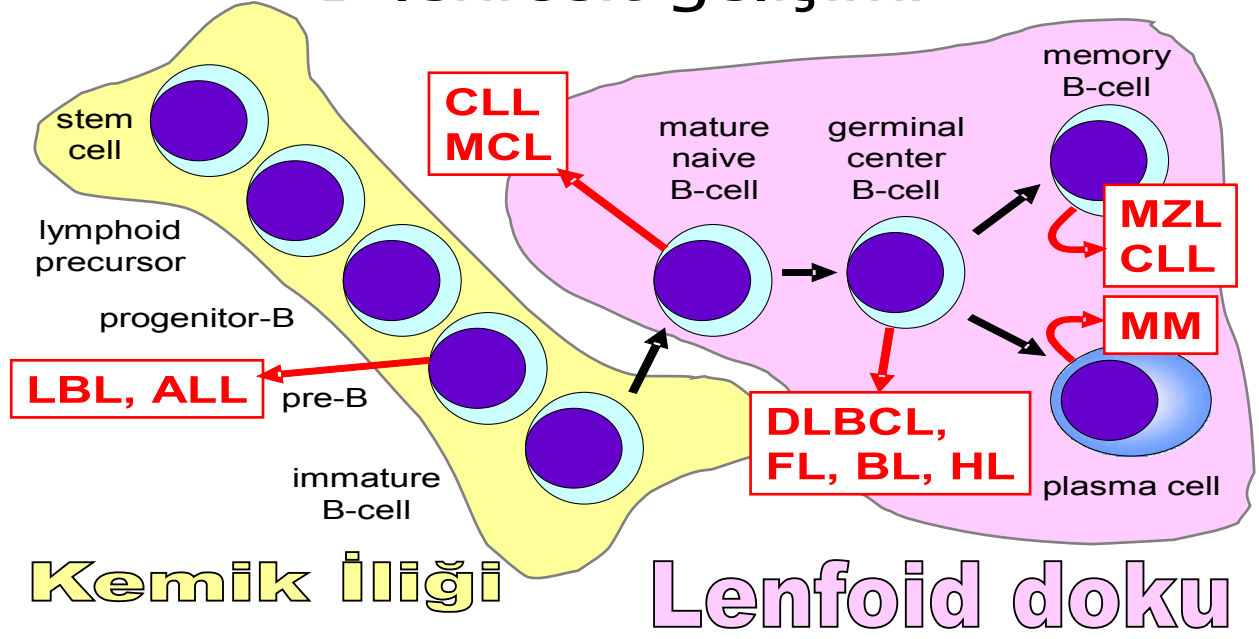
HODGKİN DIŞI LENFOMALAR

HDL; B,T ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir (97). Tüm lenfoid hücreler hematopoetik öncül hücrelerden orijinini alır. Hematopoetik öncül hücreler lenfoid ve miyeloid öncü hücreleri oluşturmak üzere iki ana gruba ayrılır. Lenfoid kök hücre son ürünü olan B ve T lenfositleri oluşturmak üzere farklılaşır (98). Lenfoid lösemilerin % 75'i ve tüm lenfomaların %90'ı B hücre kökenlidir. B hücrelerinin gelişmesinde antijene bağımlı olmayan ve antijene bağımlı olmak üzere iki faz dikkati çeker. Antijene bağımlı olmayan B hücre gelişimi kemik iliğinde gerçekleşir ve neticede slg+ olgun B hücre oluşumuna kadar olan tüm aşamaları kapsar. Antijene bağımlı evre ise matür B hücrelerinin antijenle karşılaşması,hafıza B hücrelerinin oluşumu ve Ig class (sınıf) değişimi ve plazma hücre oluşumu ile sonlanır ve lenf bezleri, dalak, barsaklar peyer plakları gibi lenfoid organda gerçekleşir.

İmmunglobulin ağır zincir ve hafif zincir yeniden düzenlenmesi ve delesyonu B hücrelerinin erken evresinde oluşur. Ağır zincir için önce D segmenti J segmenti ile yeniden düzenlenirken daha sonra VDJ yeniden düzenlenmesi gerçekleşir. Daha geç evrede VJ segment yeniden düzenlenmesi sonucu hafif zincir yeniden düzenlenerek nihayet ağır ve hafif zinciri olan tam bir Ig molekülü oluşur. B hücreleri antijenle uyarı sonucu daha çok lenf düğümü germinal merkezlerde yer alan somatik mutasyon adı verilen işlevle değişime uğrar. T hücreleri ise timusa göç eder ve burada T hücre reseptör genlerinin yeniden düzenlenmesi sonucu T hücre farklılaşması tamamlanır.

Her ne kadar lenfoid kötücül hastalıklar lenfoid hücrelerin farklılaşmasının farklı evrelerinden köken alırlarsa da, lenfomanın farklılaşma aşaması onun doğal seyrini tahmin etmede yararlı olmamaktadır. Örneğin Burkitt lenfoma ontogenik olarak olgun folikül merkez IgM taşıyan hücrelerden köken almasına rağmen daha ilkel evreden köken alan pre-B ALL (CD10+) den daha saldırgan ve tedavi yanıtı daha kötü kabul edilmektedir. Ancak bu yapının bilinmesi lenfoid tümörlerin immunofenotipleme ile ayrılmasında önemli rol oynamaktadır.(Tablo 21)

B-lenfosit gelişimi



Tablo 21: B lenfosit gelişimi ve Lenfomaların gelişim evrelerine göre orijinleri: LBL:Lenfoblastik Lenfoma, ALL:Akut Lenfoblastik Lösemi, CLL:Kronik Lenfositik Lösemi, MCL:Mantle Zone Lenfoma, DLBCL:Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, FL:Foliküler Lenfoma, BL:Burkitt Lenfoma, HL:Hairy Cell (tüylü hücreli) lösemi, MZL:Marginal Zone Lenfoma, MM:Multipl Myelom

EPİDEMİYOLOJİ

HDL görülme sıklığı; yaş, coğrafi bölge, enfeksiyöz etkenlere maruziyet, ırksal faktörler ile değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) görülme sıklığında 1970-1995 yılları arasında yılda %3-4, 1995-2002 arasında ise %1-2 artış görülmüş ve 1998-2002 yılları arasında görülme sıklığı yüz binde 19.4 olarak bildirilmiştir (99). HDL görülme sıklığında artış gelişmiş ülkelerde ve batı toplumlarında Asya ve Afrika'dan daha fazladır (100). Yaş ile birlikte görülme sıklığı artar. 60 yaş altında görülme sıklığı yüz binde 9.6 iken 65 yaş ve üzerinde yüz binde 87.2 olarak bildirilmiştir (99). ABD ve batı ülkelerinde hastalar 6. ve 7. onyıda tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde 4. ve 5. onyıda tanı almaktadırlar. Lenfoma görülme sıklığı her iki cinste de artmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Tiroid lenfoması kadınlarda daha sık görülen tek lenfomadır (101).

HDL'nın histolojik alt tiplere göre dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (102). YBBHL tüm dünyada en sık görülen tiptir. Amerika ve Avrupa'da tüm lenfomaların %26-40'ını oluştururken Asya ve Ortadoğu ülkelerinde bu oran %59'lara kadar çıkmaktadır.(99,102,103). Foliküler lenfoma diğer büyük histolojik alt gruptur. Sıklığı ABD'de %20, Avrupa'da %11-18 iken

Asya ve Ortadoğu ülkelerinde %3-10'dur (99,102,103).

HDL'nın büyük bir kısmı lenf düğümlerinden gelişir. Avrupa'da birincil ektranodal hastalık oranı %30, ABD'de ise %22-25 olarak bildirilmiştir(101,104). Ortadoğu ülkelerinde bu oran %50'lere kadar çıkmaktadır (101). Coğrafi farklılıklar görülmesine rağmen en sık ektranodal hastalık bölgeleri mide, cilt, ince barsak ve tonsildir (101).

Batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye'de HDL ile daha genç yaşta karşılaşmaktadır. Erkeklerde daha sıktır. Beş büyük merkezin verileri toplandığında 3704 hastanın %79.1'i HDL, %20.9'u HL olarak bildirilmiştir. Tüm lenfomalar içinde en sık histopatolojik tipler sırası ile YBBHL(%30.1), Küçük lenfositik lenfoma (KLL) (%10.4), FL (%5.6) olduğu bildirilmiştir (105). Bir başka merkezden bildirilen 490 HDL hastalarını %41'i YBBHL, %7.5'i MCL, %6.2'si KLL, %6.1'i FL'dır (106). Ekastranodal tutulum sıklığı %40 üzerindedir. En sık ektranodal hastalık gastrointestinal kanaldır. Güneydoğu bölgesinde gastrointestinal tutulumun çoğunluğunu ince barsak oluştururken, batı bölgelerde mide tutulumunun daha sık olduğu bildirilmiştir.

A.B.D istatistik verilerine göre 1950- 1990 yılları arasında HDL sıklığında yıllık % 4 artış olmuştur ve bu artışın nedeni bilinmemektedir. Aynı verilere göre bu artışın son birkaç yıldır azaldığı dikkati çekmektedir. Halen 100.000 de 12- 15 kişide HDL görüldüğü (erkeklerde %50 daha sık) söylenebilir (107).

HDL ileri yaşta ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Gençlerde ve ileri yaşta görülen lenfomalar arasında klinikopatolojik farklılık vardır. (Tablo 22). Tanıda ortalama yaş 45-55 tir (108).

Tablo 22: ÇOCUKLUK VE ERİŞKİN HDL' DA KLİNİKOPATOLOJİK FARKLILIKLAR

	Çocuk	Erişkin
İnsidans	Nadir	Sık
Median yaş	10-15	55-70
Prezentasyon	Ekstranodal>Nodal	Nodal > Ekstranodal
Histolojik Tanı	B:küçük,çentiksiz(Burkitt)	Küçük lenfositik, küçük çentikli (foliküler merkez h.li) ,DBBHL
	T hücreli: Lenfoblastik	T hücreli:Periferik T
	Anaplastik Ki-1+	
İmmunfenotip:	%50-70 B hücreli	%70-90 B hücreli
Paraprotein:	Yok	Nadir (<%5)
Klinik seyir	Saldırgan	Değişken, genellikle yavaş seyirli
Kürabilite	%70-90	<%30 (YBBHL %50)

HDL görülme sıklığı ve çeşitli alttiplerinin bölgesel dağılımı değişkenlik göstermektedir. T hücre lenfomaları Asya'da batıdan daha sık görülmekte, buna karşın foliküler lenfoma Avrupa'da daha sık rastlanmaktadır.

Ülkemizde Ş.Ruacan'ın çalışmasında, 5 merkezin HDL alt grupları dağılımı ile ilgili verileri aşağıda sıralanmaktadır. (Tablo 23)

Tablo 23: TÜRKİYEDE LENFOMA ALTGRUPLARI DAĞILIMI

LenfomaTipi	%
▪ Küçük Lenfositik Lenfomalar	10.4
▪ MALT.....	2.9
▪ Folliküler Lenfoma.....	5.6
▪ Mantle Hücreli Lenfoma.....	3.2
▪ Yaygın Büyük Hücreli.....	30.1
▪ Plazma Hücreli Neoplaziler.....	3.0
▪ Burkitt Lenfoma.....	3.1
▪ T Lenfoblastik Lenfoma.....	2.3
▪ Mikosis Fungoides.....	1.2
▪ Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma.....	2.9
▪ Hodgkin Lenfoma.....	20.9

HDL nedenleri

Onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir mekanizmaları kanser gelişiminde önemli rol oynar. Kromozomal translokasyonlar HDL olgularının %90'ında gösterilmiştir. Moleküler düzeyde eşlik eden kromozomal delesyonlar ve mutasyonlar olsun olmasın, bu translokasyonlar onkogen aktivasyonunu ve tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır (98).

Yakın akrabalarında HDL ve diğer lenfoproliferatif hastalıkların varlığı HDL gelişme riskinde 1.7-3.5 kat risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (109). Bu durumun genetik yatkınlıkla veya benzer çevresel etkenlere maruziyet ile ilişkili olup olmadığı net değildir. Doğumsal bağışıklık sistemi yetmezlikleri, ataksi telenjiyektazi, Wiscott Aldridge sendromu, Subakut kombine bağışıklık sistemi yetersizliği ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendromlar artmış saldırgan lenfoma riski ile ilişkilidir (110). Bu hastalarda sıklıkla EBV varlığı saptanmıştır. (Tablo 24)

Tablo 24: KÖTÜCÜL LENFOMA GELİŞMESİNİ ARTTIRAN NEDENLER (101-102-103)

<u>Hereditör immün yetersizliği</u>	<u>Otoimmün hastalıklar</u>
Klinefelter sendromu	Sjögren sendromu
Chediak-Higashi sendromu	Celiac sprue
Ataxia telangiectasia sendromu	RA ve SLE
Wiscott-Aldrich sendromu	Kimyasal ajanlar veya ilaçlar
Kazanılmış immün yetersizliği	Fenitoin
İyatrojenik immunsupresyon	Digoxin, fenoksiherbisid
HIV enfeksiyonu	Kemoterapi veya Radyoterapi öyküsü
Hipogamaglobulinemi	

Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritemtozus, Sjörger sendrmu gibi otoimmün hastalıklarda, Çölyak hastalığında HDL görölme sıklığı artmıştır(111,112). Metotreksat ve TNF alfa inhibitörleri Romatoid Artritte artmış lenfoma riskinden sorumlu tutulmaktadır(116).

Organ nakli yapılan hastalarda bağışıklık sistemini baskılayan tedavilere bağlı olarak HDL gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum bağışıklık sistemini baskılayan tedavinin süresi, dozu ve tipi ile ilişkili bulunmuştur (117). Nakil sırasında HDL gelişmesinde birincil EBV enfeksiyonu da güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarının %4'ü ilk olarak HDL ile tanı alırlar(118). HIV'e bağlı HDL risk artışının CD4 sayısındaki azalma ile ilişkili olması; viral antijenik uyarı varlığında uzamış bağışıklık sistemi baskılanmasının ve B hücre çoğalmasını lenfoma gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir(119).

Gelişmiş ülkelerde nüfusun %90'ı, gelişmemiş ülkelerde %99'u EBV ile enfektidir. Birincil enfeksiyon sıklıkla sessiz seyreder ve virus B hücrelerinin sitoplazmasında plazmid olarak kalır. Burkit lenfomanın endemik olduğu Afrika'da EBV genomu tümör dokusunda gösterilmiştir. Ancak endemik olmadığı bölgelerde yalnızca %20'sinde EBV genomu gösterilmiştir. Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde EBV ilişkili lenfosit çoğalması; sitotoksik T hücreleri, antikor aracılı hücresel bağışıklık, NK aktivitesi ve endojen interferon ile engellenir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ise bu fonksiyonlar bozulmuştur ve EBV ile enfekte B hücreleri çoğalırlar. EBV ile enfekte B hücrelerinin yüksek mitotik hızları mutasyon olasılığını artırmaktadır (98). EBV Orta Afrika'da Burkitt lenfoma, batı ülkelerinde ise immünsüprese kişilerde saldırgan B hücreli HDL oluşumuna neden olmaktadır. Ekstranodal NK/T hücreli nazal tip lenfomaya ve birincil SSS lenfomasına da neden olabilmektedir (149-150)

Helikobakter pilori (HP), kronik gastrit ve peptik ülser gelişiminde rolü olduğu bilinen bir patojendir. HP'ye karşı antikor pozitifliği, mide lenfoması gelişiminde 6 kat risk artışına neden olur(120). Lenfoproliferatif hastalığın HP eradikasyon tedavisi ile gerilediği bildirilmiştir(121).

İnsan T hücreli lenfotropik virüs(HTLV) yavaş ilerleyici enfeksiyona neden olur ve bağışıklık sisteminin baskılanmasına yol açar. Tekrarlayan virüs replikasyonu, enfekte yardımcı T hücrelerinin poliklonal çoğalmasına neden olur. HTLV'nin endemik olduğu Japonya ve Karayiplerde Erişkin T hücreli lenfoma tüm lenfoid kötücül hastalıkların %50'sini oluşturur (122).

İnsan herpes virüsü 8 (HHV8) özellikle Kaposi sarkomu ile ilişkilidir. Birincil efüzyon lenfoması sıklıkla HIV hastalarında görülür ve bu lenfomanın alt tipinde olguların çoğunda HHV8 saptanmıştır(98).

Hepatit C virüsü (HCV) mononükleer hücrelerde çoğalabilen lenfotropik bir virüstur.

Lenfoma hastalarında HCV yaygınlığı %13 tür.(123). HCV'nin E2 proteininin antijenik uyarısının poliklonal B hücre çoğalmasına yol açarak lenfoma gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Tablo 25: LENFOİD KÖTÜCÜL HASTALIK GELİŞİMİNE NEDEN OLABİLEN ENFEKSİYÖZ AJANLARI

Enfeksiyöz ajan	Lenfoid Malignite
EBV	Burkitt lenfoma Post-organ transplant lenfoma Birincil beyin YBBHL Hodgkin hastalığı Estranodal NK/T lenfoma, nazal tip
HTLV-1	Erişkinin T hücreli lösemi lenfoması
HIV	YBBHL Burkitt lenfoma
Hepatit C virusu (HCV)	Lenfoplazmatik lenfoma
Helikobakter pylori	Gastrik Malt Lenfoma
Human herpesvirus 8	Birincil effüzyon lenfoma Multisentrik Castlemann hastalığı

Bazı meslek gruplarında (çiftçi, bahçe işleri yapanlar, ressam, boyacılar, kurşun endüstrisinde çalışanlar, plastik yapımı ile uğraşanlar, çatı ve musluk tamircileri) lenfoma riski artmıştır.

HDL TANI ve EVRELEMESİ

Hastalar lenfadenopati (LAP) veya hastalıkla ilişkili belirtiler geliştikten sonra tanı alırlar. Görüntüleme tekniklerindeki gelişmeye rağmen, başarılı bir tedavi için kesin patolojik tanı gerekmektedir. LAP'den ve mevcut belirtilerle ilişkili dokudan yapılan eksizyonel biyopsi, kesin patolojik tanı için önerilen yöntemdir.

HDL tanısı alan hastalarda ilk değerlendirme; öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kemik iliği biyopsisini içermelidir. KİB uzunluğu en az 2 cm olmalıdır (13). Tümör hücrelerinin çoğalmasını göstermesi ve prognozu etkilemesi nedeniyle LDH düzeyi ölçülür(124). Beta 2 mikroglobulin düzeyinin tedaviye yanıtı öngörmede yardımcı olması nedeniyle her hastada ölçülmesi önerilmektedir (124). Hastalık yayılımını değerlendirmek için toraks, abdomen ve pelvis BT'leri ile görüntülenir. 1.5 cm çapından büyük lenf düğümleri hastalık tutulumu olarak kabul edilir (124). Dalak tutulumu, dalakta büyümenin ve dalakta odaksal lezyonların izlenmesi ile tanımlanır. Karaciğer tutulumu ise; karaciğerde birden çok lezyonların varlığı veya karaciğer biyopsisi ile gösterilir. Tedavi öncesi FDG-PET evrelemede ve tedaviye yanıtın izlenmesi ve kalıntısız kütlelerin değerlendirilmesi için önerilmektedir(124).

HDL evrelemesi için kullanılan sistem, Ann-Arbor evreleme sistemidir. Ann-Arbor evreleme sistemi, hastalığın anatomik yayılımına ve eşlik eden semptomların varlığına dayanır (125). (Tablo4)

KLİNİK BELİRTİLER

HDL sıklıkla ağrısız LAP ile başvurur. Daha çok servikal ve supraklaviküler bölgede LAP tespit edilir (126). Hastaların %25'inden azında ateş, kilo kaybı gibi sistemik belirtiler tespit edilir. Sistemik belirtiler daha çok ileri evre hastalarda görülür ve kötü prognoza işaret eder (126,127). Belirgin sitopeni nadirdir. İmmün mekanizma kaynaklı sitopeni olabileceği gibi hipersplenizm ve hemofagositoz sitopeniden sorumlu olabilir. Ağır sitopenilerde öncelikle kemik iliği tutulumu düşünülmelidir (128,129).

Gastrointestinal sistem ve Waldeyer halkası hastalık ortaya çıkışında en sık rastlanan ektranodal tutulum bölgelerini oluşturur. Hastanın gastrointestinal belirtileri özgül olmayıp belli belirsiz bir abdominal ağrı en sık rastlananıdır. Gastrointestinal kanama genel olarak mide veya kolon kaynaklı olup gastrointestinal lenfomalı olguların %30'undan azında görülür (130).

Obstrüksiyon veya perforasyon özellikle Burkitt veya intestinal T hücreli lenfoma gibi saldırgan lenfoma seyrinde görülür. Mantle hücreli lenfoma (MCL), hastaların % 20-30'unda gastrointestinal belirtiler ile ortaya çıkar ve kolonoskopide multipl polipozis görülebilir (131).

Waldeyer halkası tutulumu yutma güçlüğü, solunum yolu obstrüksiyonu, öztaki borusu blokajı ile karşımıza çıkar. Nazal lenfomada epistaksis, nazal obstrüksiyon, fasiyal ödem dikkati çekebilir.

HDL'da hepatosplenomegali ileri evre yavaş seyirli lenfomalarda sıklıkla görülür (küçük lenfositik, foliküler, splenik marjinal zon). Hepatosplenomegali nadir bir lenfoma tipi olan hepatosplenik gamma/delta lenfomada izole tutulum şeklinde karşımıza çıkabilir. Tıkayıcı sarılık, HDL'da periportal LAP sonucu veya safra yolları veya pankreasın birincil lenfoması ile birlikte olabilir. İzole karaciğer lenfoması çok nadirdir (132).

Deri, HDL'nın en sık tuttuğu bölgelerden biri olup daha çok mikosis fungoides ve Sezary sendromu ile birliktedir. Mikosis fungoides sınırlı evrelerde uzun bir süre sadece deriyi tutarken, deri lenfomalarının sadece % 20'sini oluşturan B hücreli lenfomalar ise deriyi sınırlı kalmaz saçlı deri, boyun ve gövdede nodüller şeklinde ortaya çıkar ve çoğu kez sistemik bir hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkar (133,134). Derinin birincil B hücreli lenfomaları arasında marginal zon, primer kutanöz foliküler lenfoma, primer kutanöz büyük B hücreli lenfoma sayılabilir. Cilde özgün tutulumu olan T hücreli lenfomalar arasında anaplastik büyük hücreli (birincil deri tipi veya sistemik tutulumun bir parçası olarak) ve subkutan pannikülit benzeri Periferik T hücreli Lenfoma sayılabilir (135).

Beyin lenfoması, başağrısı, konfüzyon, letarji, hemiparezi, kafa çifti paralizileri, ve nadiren multifokal lökoensefalopati ile ortaya çıkabilir. Frontal lob, korpus kallosum, periventriküler alanı

tutmaya yatkınlık nedeni ile şahsiyet değişikliği ve algılama bozuklukları birincil SSS lenfomasında sık görülen ortaya çıkış bulgularıdır (136). MR'da tek bir lezyon birincil beyin lenfomasını düşündürürken hastaların 1/3'ünde çok odaklı lezyon görülür ve AIDS'li hastalarda daha sık rastlanır. Lenfoma, MR'da kontrast ile belirgin hale gelir. Histolojik olarak Burkitt ve Yaygın Büyük B-hücreli lenfoma (YBBHL) en sık görülen histolojik tipi oluşturur (136,137).

Nazofarenks, testis, kemik iliği tutulumu, yüksek LDH, birden fazla ektranodal tutulumun varlığı söz konusu olan orta ve yüksek dereceli lenfomalarda SSS tutulumu riski yüksektir. Bu hastalarda serebrospinal sıvı, tutulum açısından değerlendirilmeli ve gerekirse tedavi erken başlatılmalıdır (138).

Birincil oküler lenfoma, SSS lenfoma grubunda yer alır ve yaklaşık birincil SSS lenfomalı hastaların % 5-15'inde tanı anında oküler tutulum vardır ve %50-80'inde ise izole oküler lenfoma tutulumunu SSS tutulumu izler (136). Ekstraoküler lenfoma, oküler lenfomadan daha sık görülür ve göz kapaklarında konjonktivaları, lakrimal kanalları, veya retrobulber dokuyu tutabilir. Bulanık görme, ptoz, kemosis görülebilir. Çoğu yavaş seyirli lenfoma olup bazen YBBHL histolojisi taşır (139).

Birincil kemik lenfomaları ektranodal HDL'ların %3-5 'inde görülür (140). Sıklıkla uzun kemikleri tutar ve yumuşak doku şişliğine neden olur. Lezyonlar litik, sklerotik veya karma formda olabilir. MRI ile görüntüleme yararlıdır (141).

Genitoüriner bölgenin lenfoma tutulumu renal kütle, üreter obstrüksiyonu, testiküler kütle, overde kütle ile karşımıza çıkar. Erişkinde testiste kütlenin en sık nedeni HDL'dır (142).

Birincil meme lenfoması tüm kötücül meme tümörlerinin % 0,04-0,5'ini oluşturur. Genç kadınlarda memelerin yaygın bilateral tutulumu veya tek taraflı kitle şeklinde karşımıza çıkar. YBBHL en sık görülen histolojidir (142).

Akciğer ve kalp, HDL'da nadiren tutulur. Hastalar sıklıkla kardiyopulmoner belirtilerle başvururlar. Genellikle birkaç haftadan daha kısa süreli öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı olur. Belirtiler mediastinal lenf düğümü tutulumu ile ilişkili olabilir. Vena Kava Superior Sendromu T lenfoblastik lenfoma veya YBBHL'da görülür. En sık birincil akciğer tutulumu düşük dereceli B hücreli lenfomalarda görülür (143,144).

Nadiren hiperkalsemi, hiperürisemiye bağlı renal yetersizlik, ağır hipoglisemi ile ortaya çıkan saldırgan HDL'lara rastlanır. Erişkinin T hücreli Lösemi/Lenfomasında hastaların 1/5'i hiperkalsemi ile karşımıza çıkar (145).

Primer adrenal lenfoma birkaç vakada rapor edilmiştir. Başlangıç ortaya çıkış şekli genellikle kütle etkisiyledir (146). Nadiren adrenal yetersizlikle ortaya çıkabilir ve tanı konulamazsa hızla

ölümle sonuçlanır (147).

HDL'da klinik ortaya çıkışın genel sunumundan sonra, spesifik lenfoid kötücül hastalıkların klinik ortaya çıkış şekilleri ile ilgili bilgi vermek gerekirse (Tablo 9); Öncül B neoplazileri akut lösemi kliniği ile başvururlar. Kemik iliği yetersizliği tablosu yanında hepatosplenomegali, lenfadenomegali, SSS tutulumu, testis ve deri tutulumu olabilir.

Olgun B neoplazilerinin genel klinik özellikleri;

B KLL veya küçük lenfositik lenfoma tamamen KLL kliniği ile başvururlar . Küçük lenfositik lenfoma HDL'nın % 7'sini oluşturur. Hastaların %70-75'inde kemik iliği tutulumu vardır. İmmünofenotipleme bulguları ile diğer lenfomalardan kolaylıkla ayırt edilir. Klasik küçük lenfositik lenfoma ortaya çıkış şekli, splenomegalinin eşlik ettiği veya etmediği ağrısız lenfadenomegalidir. Hastalık seyrinde otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, hipogamaglobulinemi ve kırmızı seri aplazisi görülebilir.

Lenfomaları biyolojilerini dikkate alarak yavaş seyirli (çoğalma hızı düşük, tutulum yaptıkları dokularda işlev bozukluğu yapmayan, SSS gibi hayati organları tutmayan, uzun süre belirtisiz kalabilen ve bu nedenle genel olarak ileri evrede tanı konulan) ve saldırgan + çok saldırgan (çoğalma hızı yüksek, tutulum yaptıkları dokularda işlev bozukluğuna yolaçan, hayati organları işgal potansiyeli olan) lenfomalar olarak ayırtetmek ve tedavilerinde bu özellikleri dikkate almak doğru olacaktır. Lenfomaların yavaş seyirli, saldırgan ve çok saldırgan olanları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 26: LENFOİD KÖTÜCÜL HASTALIKLARI İÇİN ÖNERİLEN KLİNİK ŞEMA (148)

B hücreli	T hücreli
YAVAŞ SEYİRLİ B-KLL/küçük lenfositik lenfoma, Lenfoplasmasitik lenfoma, immunositoma, Waldenström makroglobulinemisi, Tüylü hücreli lösemi, Splenik marjinal zon B hücreli lenfoma, MALT tipi ektranodal marjinal zon lenfoma, Foliküler lenfoma (grade I, II)	YAVAŞ SEYİRLİ Büyük granüler lenfositik lösemi, Mycosis fungoides, Sezary sendromu, Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli
SALDIRGAN Plazma hücreli myelom Mantle hücreli lenfoma Foliküler lenfoma (grade III) Diffuz büyük hücreli lenfoma Primer Mediastinal büyük B hücreli	SALDIRGAN T prolenfositik lösemi, Periferik T hücreli lenfoma, Angioimmunoblastik lenfoma, angiosentrik lenfoma (nazal tip NK hücreli veya T hücreli lenfoma), İntestinal T cell lenfoma, Anaplastik büyük hücreli lenfoma, Hepatosplenik gamma/delta lenfoma, subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
ÇOK SALDIRGAN Prekürsör B lenfoblastik lösemi/lenfoma, Burkitt lenfoma, Plazma hücreli lösemi	ÇOK SALDIRGAN Öncül T lenfoblastik lösemi/lenfoma, Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma

YAVAŞ SEYİRLİ LENFOMALAR

Görülme sıklığı, Etiyoloji ve Seyir

Batı toplumlarında tüm HDL'ların yaklaşık %40'ını yavaş seyirli lenfomalar teşkil eder. Bu oran, Orta Doğu ve Asya'da daha düşüktür. Bu grup lenfomalar 20 yaş öncesinde nadir olup, ortalama görülme yaşı 55-60'tır. Yavaş seyirli lenfomalar kadınlarda hafifçe daha sık görülmektedir. Batı istatistiklerinde HDL'lar içerisinde yavaş seyirli lenfomaların görülme oranları şu şekildedir: folliküler lenfomalar (%22); küçük lenfositik lenfomalar (%7); marjinal zon lenfomaları: ektranodal (Mucosa Associated Lymphoid Tissue = MALT) (%8), nodal (%2), splenik (< %1); lenfoplazmasitik lenfomalar (%1). Çoğu kategori için etiyoloji bilinmemekle birlikte, bazı lenfoma türleri ile enfeksiyöz ve otoimmün hadiseler arasında ilişki dikkati çekmiştir:

- Gastrik MALT lenfoma: *Helicobacter pylori*
- İmmunproliferatif İnce Barsak Hastalığı(IPSID): *Campylobacter jejuni*
- Parotid MALT lenfoma: Sjögren sendromu
- Tiroid MALT lenfoma: Hashimoto tiroiditi
- Kutanöz MALT lenfoma: *Borrelia burgdorferi*
- Lenfoplazmasitik lenfoma: Hepatit C virusu
- Splenik marjinal zon lenfoma ± villoz lenfositler: Hepatit C virüsü

Tablo 27: Yavaş seyirli lenfomaların genel profili

Lenfoma türü	HDL'lar içindeki yüzdesi	Ortanca yaş	Evre I-II (%)	5 yıllık sağkalım(%)	5 yıllık hastalıksız sağkalım
Foliküler	22	59	20	70	<40
Küçük lenfositik	7	65	<10	50	<30
Marjinal zon					
Ektranodal	8	60	65	80	65
Nodal	2	58	20	60	25
Splenik	<1	55	düşük	80	-
Lenfoplazmasitik	1	63	20	60	25

MD Anderson kanser araştırma merkezi lenfoma departmanından Dr.Peter McLaughlin tarafıbdan 2000 yılı Ekim ayında hazırlanan ders notlarından hazırlanmıştır.

Prognostik Faktörler

Prognoz açısından önemli olan, ancak Ann-Arbor evrelendirme sisteminin içermediği değişkenler arasında, serum beta-2 mikroglobulin ve laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, tutulan

lenf düğümlerinin /kütlelerin/dalağın boyutları, tutulan bölgelerin sayısı, kemik iliği tutulumunun derecesi, yaş, performans durumu, serum albümin düzeyi gibi konakçıya ait faktörler yer almaktadır.

Bu faktörlerin bir kısmını dikkate alan International Prognostik Indeks (IPI) (151), saldırgan lenfomalarda olduğu gibi yavaş seyirli lenfomalarda da geçerlidir. Ancak hastalık biyolojisinde önemli olan tüm faktörleri içermemesi nedeniyle ideal değildir. Ayrıca hastaların büyük çoğunluğunun ileri yaşta ve ileri evrede olması nedeniyle risk ayırımı nispeten sınırlıdır.

Foliküler lenfomalarda tedaviye karar verirken yakın dönemde geliştirilen ve şu ana kadar 5000'in üzerinde hastada geçerliliği test edilen Foliküler Lenfoma Uluslar arası Prognostik Indeksi (FLIPI)'nin kullanılması önerilmektedir (152). Bu sistemde, IPI'den farklı olarak, performans durumu yerine hemoglobin değeri (> 12 ile ≤ 12 g/dl), ektranodal bölgeler yerine ise nodal bölgelerin sayısı (< 5 ile ≥ 5) kullanılmaktadır.

2. GENEL TEDAVİ PRENSİPLERİ

Yavaş Seyirli Lenfomalara Yaklaşım

Hastaların çoğunda "B" semptomlarının bulunmaması, hastalığın fazla saldırgan seyretmemesi, çoğu olgunun ileri yaşta olması ve birlikte başka dahili sorunların bulunabilmesi, tedavi kararını güçleştiren faktörlerdir. Yavaş seyirli lenfomalarda kür sağlayıcı tedavi şansının düşük olması, "izle ve bekle" (watch and wait) kavramının oluşmasına neden olmuş ve bu hastalarda bazı özel endikasyonlar olmadıkça tedavi vermeksizin beklenmesinin uygun olacağı görüşü öne sürülmüştür. Olguların %50'si tedavisiz olarak 1-3 yıl kadar izlenebilmekte, %30 olguda ise hastalık kendiliğinden gerileyebilmektedir. Yavaş seyirli lenfomalar ilk tanıdan sonraki 10 yıl içinde %40-50 oranında histolojik olarak daha saldırgan formlara dönüşebilmekte, ancak hastalığın başlangıçtaki tedavi şekli bu dönüşümü etkilememektedir. Dönüşüm sonrası beklenen yaşam süresi belirgin olarak azalmaktadır.

Lokalize Yavaş Seyirli Lenfoma

Lokalize yavaş seyirli lenfoma, klinik olarak evrelendirilen hastaların yaklaşık %20'sini teşkil eder. Bu gruptaki hastalar potansiyel olarak kür elde edilebilecek hastalar olarak kabul edilirler. a) Sınırlı alan ışınlanması ile %40-50 olguda 10 yılı aşan hastalıksız yaşam sağlanabilmektedir. "Kütlesel" hastalığı olmayan genç hastalar uzun süreli remisyon şansı en yüksek olanlardır. 5-10 yıldan sonra nüks oldukça nadirdir. b) Kemoterapi + radyoterapi veya total lenfatik ışınlama gibi yoğun tedaviler

ile daha yüksek uzun süreli hastalıksız yaşam oranları sağlanabilmekle birlikte, bu tür tedaviler henüz araştırma kapsamındadır. c) İzle ve bekle yaklaşımı, uzun vadeli olarak düşünüldüğünde, potansiyel olarak kür edilebilecek evre I-II hastalar için çok uygun olmayabilir, bu hastaları baştan kür sağlayıcı yaklaşım ile tedavi etmek daha gerçekçi olabilir.

İleri Evre Yavaş Seyirli Lenfoma

Yavaş seyirli lenfomalı hastaların çoğu kliniğe ileri evrelerde gelirler. Hastalıksız yaşam eğrileri incelendiğinde artan bir nüks oranı ve 6-10 yıl arasında değişen ortalama yaşam süresi dikkati çeker. Stanford Üniversitesi'nde evre III hastalıkta total lenfatik ışınlama ile 10 yıllık izlemde %40 hastalıksız yaşam, %50 toplam yaşam oranı elde edilmiştir (153). Radyoterapi ile birlikte siklofosfamid, vinkristin, prednizon (CVP) kemoterapisi verilen hastalar ile sadece total lenfatik ışınlama alanlar arasında hastalıksız ve toplam yaşam açısından fark bulunamamıştır (153). Stanford Grubu tarafından, iyi prognostik değişkenli ve kararlı seyir gösteren ileri evreli hastalarda, kemoterapiyi geciktirerek hastalığın seyrini izlemek, beklemek ve gerektiği zaman (ilerleyici hastalık gelişmesi, "B" semptomlarının ortaya çıkması, sitopeni ve organların hastalıkla tutulumu halinde) kemoterapi başlamak (izle ve bekle yaklaşımı) önerilmiştir. 83 hastalık çalışmada, tedaviye gerek olmadan takibin mümkün olduğu süre ortalama 3 yıl olarak bulunmuştur. Ancak "izle ve bekle" deneyimleri diğer merkezlerde Stanford çalışması kadar iyi sonuçlar vermemiş ve ortalama yaşam süresi 5 yılın altında kalmıştır. Evre III-IV yavaş seyirli lenfomalı olgularda, farklı kemoterapi şemaları ile 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %20-50, toplam sağkalım oranı %50-70 arasında değişmektedir. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) çalışmasının sonuçları ileri evre foliküler karma lenfomada kombinasyon kemoterapisi kullanımını desteklemektedir (154).

Yavaş Seyirli Lenfomada Tek Ajan Tedavileri

Randomize çalışmalarda, 114 evre IV hastada tek ajan kemoterapisi (örneğin siklofosfamid kemoterapisi, total nodal ışınlama (TNI) ve TNI+CHOP arasında hastalıksız yaşam açısından fark bulunamamıştır (155). Kombinasyon kemoterapisi (örneğin CVP) uzun süreli komplikasyonları azaltmakla birlikte, tek ajana göre toplam yaşam süresi açısından bir üstünlük sağlamamaktadır. Tam yanıt oranları tek ajan tedavileri ile %30-70, kombine tedavilerle %55-78 civarında bulunmuştur. Bir pürin analogu olan fludarabin tek başına kullanıldığında, daha önce tedavi almamış ileri evre foliküler lenfomalı hastalarda %37 tam (TY) ve %28 parsiyel cevap (PY) elde edilmiştir (156). Ayrıca, fludarabin içeren kombine rejimler (örneğin fludarabin, mitoksantron, deksametazon veya fludarabin, siklofosfamid, mitoksantron) ile oldukça yüksek cevap oranları elde edilebilmektedir.

Yavaş Seyirli Lenfomada İntensif Kemoterapi

National Cancer Institute (NCI) tarafından yapılan bir çalışmada 100 hasta “izle ve bekle” yaklaşımı ve prednizon, metotreksat, lökoverin, doksorubisin, siklofosfamid, etopozid/azotlu hardal, vinkristin, prokarbazin, prednizon (ProMACE/MOPP) + düşük doz TNI gruplarına randomize edilmiştir. ProMACE/MOPP + TNI ile %78 tam remisyon elde edilmiş, 4 yıllık izlemde remisyon sağlananların %86’sı remisyonda kalmıştır. İlaçsız izlem grubunda ise ortanca iki yıllık izlemde hastaların %56’sına ilaç gerekmemiş, diğer % 44 hasta saldırgan kemoterapi koluna geçmişlerdir. Bu hastalarda kemoterapi ile %43 tam remisyon sağlanabilmiş, bu remisyonların ise %71’i kalıcı olmuştur. Çalışma kemoterapinin gecikmesinin, cevap oranını düşürdüğünü düşündürmektedir. (157).

Yavaş Seyirli Lenfomada Alfa İnterferon

Alfa interferonun direkt antiproliferatif etkisi ve tümör hücrelerinde farklılaşmayı tetiklemesi nedeni ile yavaş seyirli lenfomaların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Alfa interferon ile çoğu çalışmada remisyon süresinde uzama saptanmış, ancak bu ilacın toplam sağkalım avantajı sağlayıp sağlamadığı konusu henüz netlik kazanmamıştır.

Monoklonal Antikorlar

HDL'ların çoğunluğunun B hücreli olması ve lenfoma hücrelerinin sıklıkla CD20 yüzey belirleyicisi taşıması, monoklonal CD20 antikoru ritüksimabın öncelikle bu antijeni taşıyan yavaş seyirli lenfomalar ve daha önceki tedavilere cevapsız veya nüks geliştirmiş saldırgan lenfomalarda kullanımına neden olmuştur. Ritüksimab, başta foliküler olmak üzere birçok lenfoma türünde etkili bulunmuştur. Daha önce başka tedavi almış olup olmamak cevap oranını belirgin olarak etkilememiştir. Farklı etki mekanizması olması, başta doksorubisin olmak üzere kemoterapiye in vitro duyarlılığı arttırması ve kemoterapi ile sinerjistik etkisi nedeniyle, rituksimab lenfoma tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanıma girmiştir. Rituksimab’ın kemoterapiye eklenmesinin, kemoterapi toksisitesini arttırmaksızın, elde edilen sonuçları tek başına kemoterapiye göre cevap oranı, hastalıksız yaşam ve toplam sağkalım açısından ileriye götürdüğü saptanmıştır. Tek başına kullanımda rituksimabın haftada bir kez toplam 4 doz verilmesi, kombine tedavi protokollerinde kemoterapi ile birlikte 3–8 doz önerilmektedir.

Radyoimmunoterapi

B lenfositlerin radyasyon duyarlı olduğu bilinmektedir. Radyoizotop bağlanarak monoklonal antikor tedavisinin antitümoral etkinliğinin arttırılması için iyot131 ile CD20 antikoru konjugatı olan tositumomab (BexxarR) ve Yttrium90 ile CD20 antikoru konjugatı olan ibritumomab tiuxetan (ZevalinR) geliştirilmiştir. Radyoimmünoterapi yönteminin avantajı, radyoimmünokonjugatın

ulaştığı bölgede bulunan ancak CD20 antijeni eksprese etmeyen tümör hücrelerinin de çapraz ateş etkisi ile ortadan kaldırılabilmesidir. Radyoimmünoterapi foliküler, büyük B hücreli, marjinal zon, lenfoplazmasitik ve mantle hücreli lenfomada başarı ile kullanılmıştır. Daha önce dört farklı kemoterapi protokolü almış dirençli olgularda bile %50-60'a ulaşabilen cevap oranları oldukça etkileyicidir.

FOLLİKÜLER LENFOMA

Yavaş seyirli lenfomalar içinde en sık görülen folliküler lenfomadan ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Foliküler lenfoma (FL), HDL sıklığında ikinci sırayı alır. Hastalık son birkaç onyılda yaklaşık yılda %3 artmakta iken, son yıllarda bu yükseliş trendi ortadan kalkmıştır (158).

Foliküler lenfoma, follikül merkezinden köken alan B lenfositlerin (sentrositik ve sentroblastik) en azından kısmen folliküler yapı oluşturduğu bir lenfoma şeklidir (159). Folliküler lenfoma, mikroskop büyük büyütmede sentroblastların 0-15 veya >15 oluşuna göre grade 1-2 ve grade 3 olarak ayrıca kendi içinde sınıflandırılır. Grade 3 ise, 3a ve 3b olarak ayrıca kendi içinde ayrılmaktadır. Grade 3a FL hastalarının saldırgan lenfoma (Yaygın Büyük B hücreli Lenfoma) gibi tedavi edilmesini öneren ekoller olduğu gibi bu farklılığı sadece grade 3b için uygulayan ekoller de vardır.

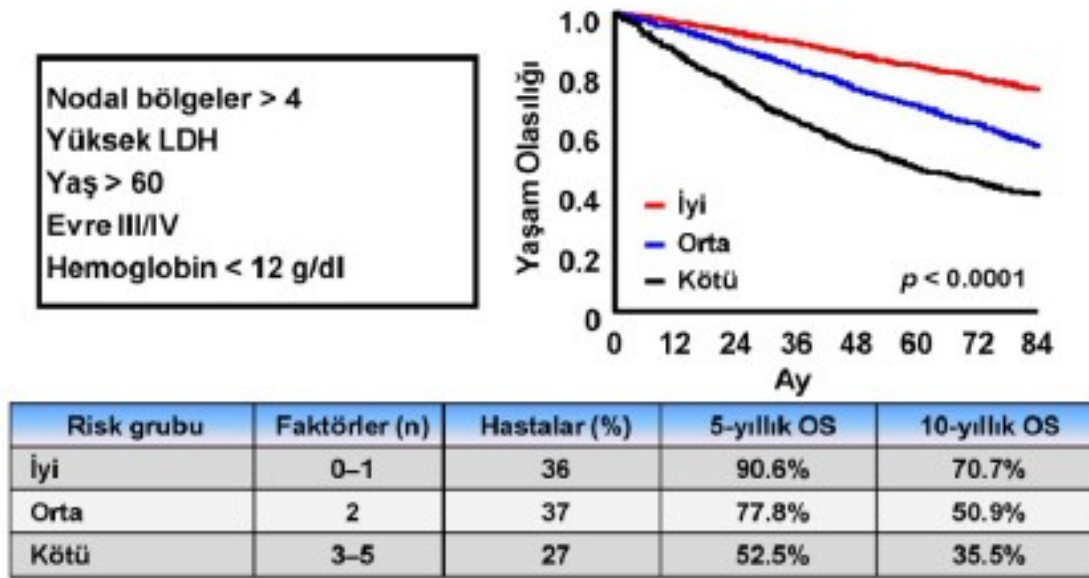
Foliküler Lenfoma, kür şansı olmayan hastalıklar içinde yer alır. Hastalık; tedavi sonrası yanıt (remisyon), daha sonra nüksler, giderek tedaviye yanıtsız kalan bir süreç ve hastalık ilerlemesi ile karakterize bir seyir gösterir. Saldırgan B lenfomalara dönüşüm sıkça görülür ve 15 yılda %37 oranına ulaşır (160). Rituksimab öncesi dönemde, ileri evre hastalıkta yaşam süresi yaklaşık 10 yıldır. Ancak rituksimab sonrası dönemde yaşam süresinin olumlu etkilendiği bir gerçektir (161,162).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Hastalığın seyrini gösteren değişkenler açısından FLIPI (Follicular Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks) skoru en sık kullanılan prognostik skarlama sistemidir. Hemoglobin seviyesinin 12g/dl'nin altında olması, serum LDH düzeyinin normalin üzerinde olması, Ann-Arbor evre III-IV hastalık, dörtten fazla nodal tutulum bölgesi ve 60 üzeri yaş olmak üzere risk faktörlerini tanımlayan 5 değişkene göre prognoz öngörülür (Tablo 28) (163).

Son yıllarda 60 üzeri yaş, 12 gr/dl altında hemoglobin seviyesi, yüksek serum beta-2 mikroglobulin düzeyi, kemik iliği tutulumu, 6 cm'nin üzerinde lenf düğümü çapı olmak üzere beş değişkenden oluşturulan yeni bir skarlama sistemi (FLIPI-2) önerilmiştir (164). Her iki skarlamanın karşılaştırması Tablo 29'de yer almaktadır.

Tablo 28: Folliküler Lenfoma Uluslar arası Prognostik İndeks (FLIPI)



Solal-Celigny P, et al. *Blood* 2004 ⁶.

Tablo 29: Folliküler lenfomada FLIPI 1 ve FLIPI 2 Prognostik grupları

	FLIPI			FLIPI2		
Değişkenler	Yaş, Evre, Hgb, LDH, nodal bölgeler			Yaş, Hgb, Ki, β2M, nodal boyut		
Risk grupları	Düşük (0-1)	Orta (2)	Yüksek (≥ 3)	Düşük (0-1)	Orta (2)	Yüksek (≥ 3)
%	36	37	27	20	53	27
5-yıllık OS	91	78	52	98	88	77

Solal-Celigny P, et al. *Blood* 2004 ⁶
Federico M, et al. *J Clin Oncol*. 2009 ⁷

FOLLİKÜLER LENFOMADA TEDAVİ

1. LOKALİZE HASTALIKTA TEDAVİ

Hastaların yaklaşık %10-15'i erken evrede hekime başvurur (Evre I-II). Bu hastalarda tutulu alan radyoterapisi ile %40-50 kür şansı vardır (165). Gerçek erken evre ile servikal veya inguinal tek bir lenf bezinin tutulu olduğu durumlar algılanmalıdır. Erken evre hastalıkta hastalığın evre I veya II olması radyoterapi etkinliğini etkileyen değişkenlerdir (Tablo 30) (166-170). Erken evre hastalığı tedavisiz ve belirti ortaya çıkıncaya kadar izleyen (bekle-gör) ekoller vardır (171).

Tablo 30: Erken Evre Folliküler Lenfomada Radyoterapinin Etkinliği

Seriler	Evre	N	Hastalıksız Sağkalım, %	Genel Sağkalım, %
Princess Margaret Hospital ⁹	I, II	525	53	58
BNLI ¹⁰	I / IE	208	49	64
Royal Marsden Hospital ¹¹	I, II	58	43	79
Stanford ¹²	I, II	177	44	64
M.D. Anderson Cancer Institute ¹³	I, II	80	66 / 26	45

2. İLERİ EVRE FOLLİKÜLER LENFOMADA TEDAVİ

Günümüzde modern tedavi seçeneklerinin giderek arttığı bir dönemde FL için planlanan tedavinin uzun bir süre hastalığı kontrol altına alması, yaşam kalitesini olumsuz etkilememesi, ciddi bir yan etkisinin olmaması gerekir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, ileri evre hastalarda (Evre III, IV) erken başlanan tedavinin hastalığın doğal seyrini değiştirmeyeceğini desteklemektedir. Erken evre FL'da randomize çalışmalarda dahi (172) hemen tedaviye başlama ile bekle-gör arasında yaşam süresi açısından bir fark oluşmadığı gözleendiğinden belirtili hastalık gelişinceye kadar hastanın yakın takibi ve o durumda tedaviye başlanması planlanır. Ancak belirtisiz, kütleli hastalığı olmayan evre II, III, IV FL'da 2010 yılında, ASH'te en iyi altı bildiriden biri olarak sunulan Intergroup Çalışması, erken rituksimab tedavisi alanlarda, yeni tedavi gereksinimi için geçen sürenin uzadığı, ilerlemesiz yaşamı belirgin uzattığı ve en büyük yararın idame rituksimab alan grupta ortaya çıktığını göstermiştir (173). Çalışmanın uzun süreli takibinde erken rituksimab başlamanın yaşam süresini de etkilediği gösterilirse bekle-gör politikasının FL için geçerli bir yöntem olmayacağı bir gerçektir.

Bugün için halen geçerli yaklaşım, hastanın belirtili hale gelinceye kadar tedavisiz izlenmesidir. Tedavi başlamak için geçerli iki farklı ekolün kriterleri (GELA ve BNLI) Tablo 31'de verilmiştir.

Tablo 31: Folliküler Lenfomada Tedaviye Başlama Kriterleri

BNLI	GELA
■ Hayatı tehdit edici organ tutulumu ■ "B" semptomları ■ Kemik iliğinin fonksiyon göremez hale gelmesi ■ 3 ila 6 aylık dönemde hızlı ilerleyen hastalık	■ Kütlesel hastalık: nodal/ekstranodal kütle > 7 cm ■ "B" semptomları ■ Artmış B2 mikroglobulin/LDH ■ 3 nodal bölge (>3 cm) tutulumu ■ Splenomegali ■ Bası semptomları ■ Plevral/peritoneal efüzyon

FOLLİKÜLER LENFOMA DA İLK SEÇENEK TEDAVİ

FL'da standart yaklaşım, belirtili hastaya kemoterapi ile rituksimab kombinasyonunun uygulanmasıdır. Bu sonuca varmamızı sağlayan veriler, kemoterapinin Rituksimab+kemoterapi rejimleri ile karşılaştırıldığı çalışmalar olup, tüm bu çalışmalar rituksimab eklemenin avantajını ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda CVP ile R-CVP (174), CHOP ile R-CHOP (175), MCP ile R-MCP (mitoksantron, klorambusil, prednizolon) (176), CHVP-IFN ile R-CHVP-IFN (siklofosfamid, doksorubisin, vindesin, ve prednizolon) (177) rejimleri karşılaştırılmıştır; kemoterapiye rituksimab'ın eklenmesinin progresyonsuz sağkalım, genel yanıt, tam yanıt oranlarını artırdığı ve tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama süreyi istatistiki anlamlı uzattığı gösterilmiştir. Üç çalışmada ise yaşam süresinde uzama olduğu gösterilmiştir (174-176).

FL'da tek ajan olarak rituksimab da kullanılabilir. 375 mg/m² dozda 4 kürlük uygulamalarda yanıt oranı %73, TY %26 bulunmuştur (178). Bu tedavi özellikle kemoterapi alma şansı olmayan ileri yaş ve eşlik eden hastalığı olan hastalar için iyi bir seçenektir.

FL'da ilk seçenek kombine tedavi sonrası, pekiştirme amaçlı radyoimmunoterapinin (RIT) rolünü irdeleyen çalışmalar (FIT trial) rituksimabsız rejimlerle RIT konsolidasyonu ile devam eden bir çalışma olarak planlanmış olduğundan rituksimab ile kombine tedavi alanlarda konsolidasyon amaçlı RIT'in etkinliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır (179).

Semptomatik FL'da kemoterapi ile rituksimab kombinasyonunun yanıt oranları ve yanıt süresi Tablo 32'de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi yanıt oranı %81 ile %96 arasında değişirken tam yanıt oranı %17 ile %50 arasında değişmektedir. Yanıt süresi 34 ay ile 46 ay arasında değişmektedir (180-184).

Tablo 32: Semptomatik FL'da KT ve Rirüksimab Kombinasyonu-Faz III Çalışmalar

FLIPI (LR/IR/HR)	Rejim	Faz	Hasta Sayısı	ORR %	CR %	Yanıtın devam süresi	Ref
14 / 41 / 45	R-CHOP	III	428	96	17	TTF: 2yıl 85%	Hiddeman, Blood'04 ²³
- / 42 / 46	R-CHOP R-Benda	III	540	91.3	30	PFS: 46.7 ay PFS: n.r.	Rummel, ASH'09 ²⁴
7 / 37 / 56	R-MCP- >IFN	III	201	92	50	PFS: n.r. -4yıl 71%	Herold, JCO'07 ²⁵
19 / 41 / 40	R-CVP	III	331	81	41	TTP: 34 ay	Marcus, Blood'05 ²⁶
19 / 35 / 46	R- CHVP+IF N	III	358	85	34	PFS: n.r. -5yıl 53%	Salles, Blood'08 ²⁷

TTF: Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre (time to treatment failure)

TTP: Hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre (Time to progression)

PFS: Olaysız sağkalım (Progression free survival)

ORR: Genel cevap oranı

CR: Tam yanıt

n.r. : Ulaşılamadı

İlk seçenek tedaviler açısından yapılan anketler (185) 75 yaşın üzerindeki hastalarda R-CVP'nin R-CHOP'a tercih edildiğini, en sık kullanılan KT rejiminin R-CHOP olduğunu, Rummel'in ASH sunumu sonrasında Bendamustin kullanımının arttığını ortaya koymuştur. Yeni yayınlanan İspanyol FL çalışması R-FC'nin etkinliği ve toksisitesi yüksek bir rejim olduğunu ortaya koymuş ve ilk seçenek olarak tercih edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (186). Bu çalışmada siklofosamid dozunun olağan dozlardan yüksek olması toksisiteyi arttıran nedenlerden biri olarak sayılabilir.

Bendamustin'in rituksimab ile kombinasyonu bir kenara bırakılacak olursa ilk seçenek tedavilerin etkinliğini araştıran ve FL için çok önemli ipuçları sunması beklenen faz III randomize çalışma olan PRiMA çalışmasında 1217 tedavi gerektiren FL hastası üç farklı indüksiyon tedavisi aldıktan sonra tam veya kısmi yanıtı hastalar iki yıl boyunca 8 haftada bir rituksimab idame alacak şekilde randomize edildi. İndüksiyon rejimi olarak merkezlerin tercihinine göre R-CHOP (881 hasta), R-CVP (268), R-FCM(45) uygulandı. Cox regresyon çoklu değişken analizinde progresyonsuz yaşamın ritüksimab idame alanlar (HR:0.55), yaş 60 ve üstü olanlar (HR:0.68), kadın cinsiyet (HR:0.76), düşük FLIPI skoru ve R-CHOP ve R-FCM'ye randomize olma (HR:0.39) seçeneklerinde anlamlı uzadığı sonucuna varılmıştır (187).

FL'da ilk seçenek tedaviler içinde daha çok kullanılan R-CHOP olmasına rağmen yapılan

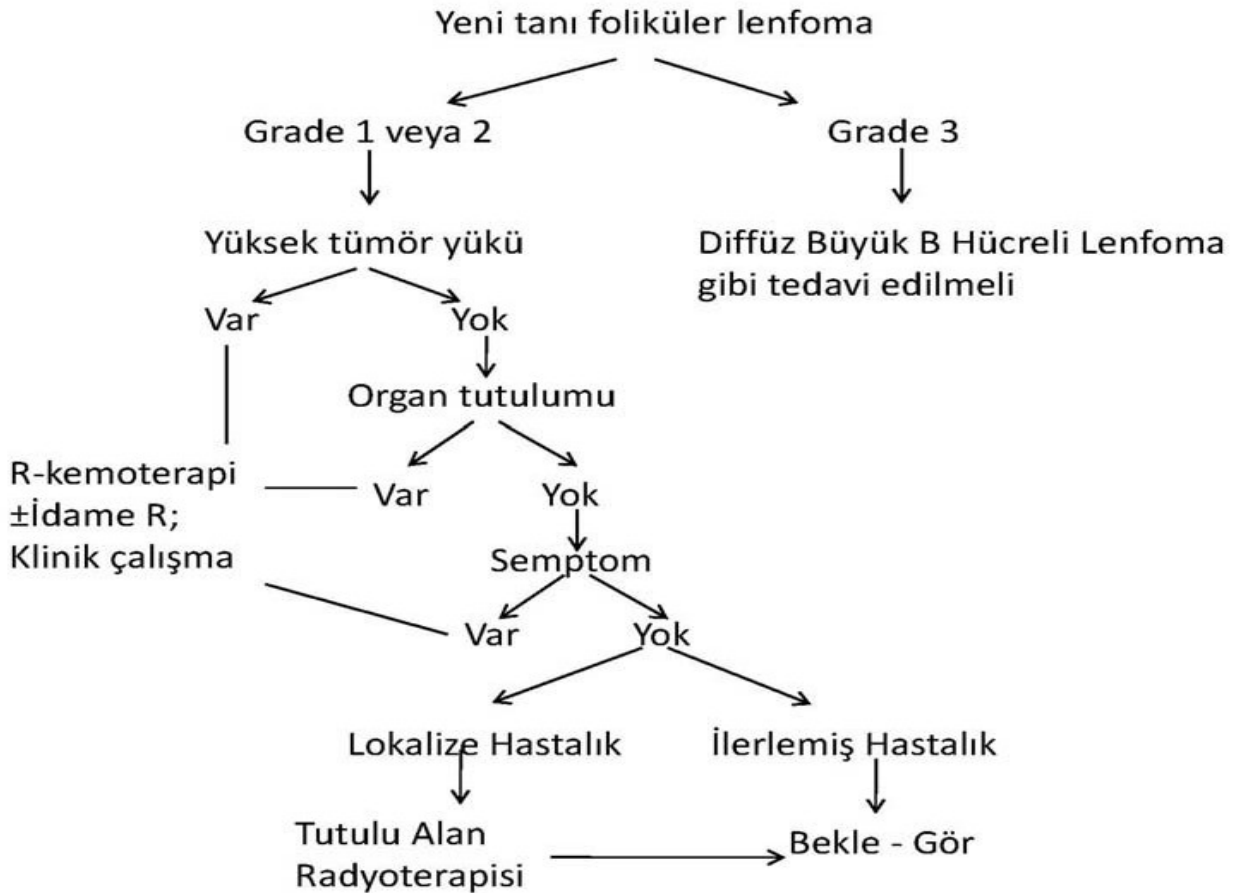
metaanalizlerde kemoterapi rejimlerine antrasiklin eklemenin yararı gösterilememiştir (188).

Son yıllarda FL'da dikkati çeken en önemli araştırmalardan biri Faz III randomize çalışma ile R-bendamustin (R-B) ile R-CHOP 'ı karşılaştıran çalışmadır (181). Bu çalışma da R-B' de (n:260) yanıt oranı %93 iken R-CHOP ta % 91, tam yanıt oranını ise % 40'a karşı %30 ve ortalama progresyon süresini R-B' de 54.9 ay, R-CHOP' ta 34.8 ay olarak gözlenmiştir. Yan etkilerin de RB kolunda çok daha az olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma ile FL'da ilk seçenekte giderek tercih edilen bir kombinasyon olacağı izlenimi vermiştir

YENİ TANI FOLLİKÜLER LENFOMADA TEDAVİ PRENSİPLERİ :

Yeni tanı olgularda tedavi prensipleri, şekil 1'de özetlenmiştir (189).

Şekil 1: Yeni tanı Folliküler Lenfomada Tedavi Prensipleri



FOLLİKÜLER LENFOMADA İDAME RİTÜKSİMAB

ECOG çalışması CVP sonrası idame rituksimabın progresyonsuz sağkalımı uzatmasına karşı total sağkalımı etkilemediğini ortaya koymuştur (190).

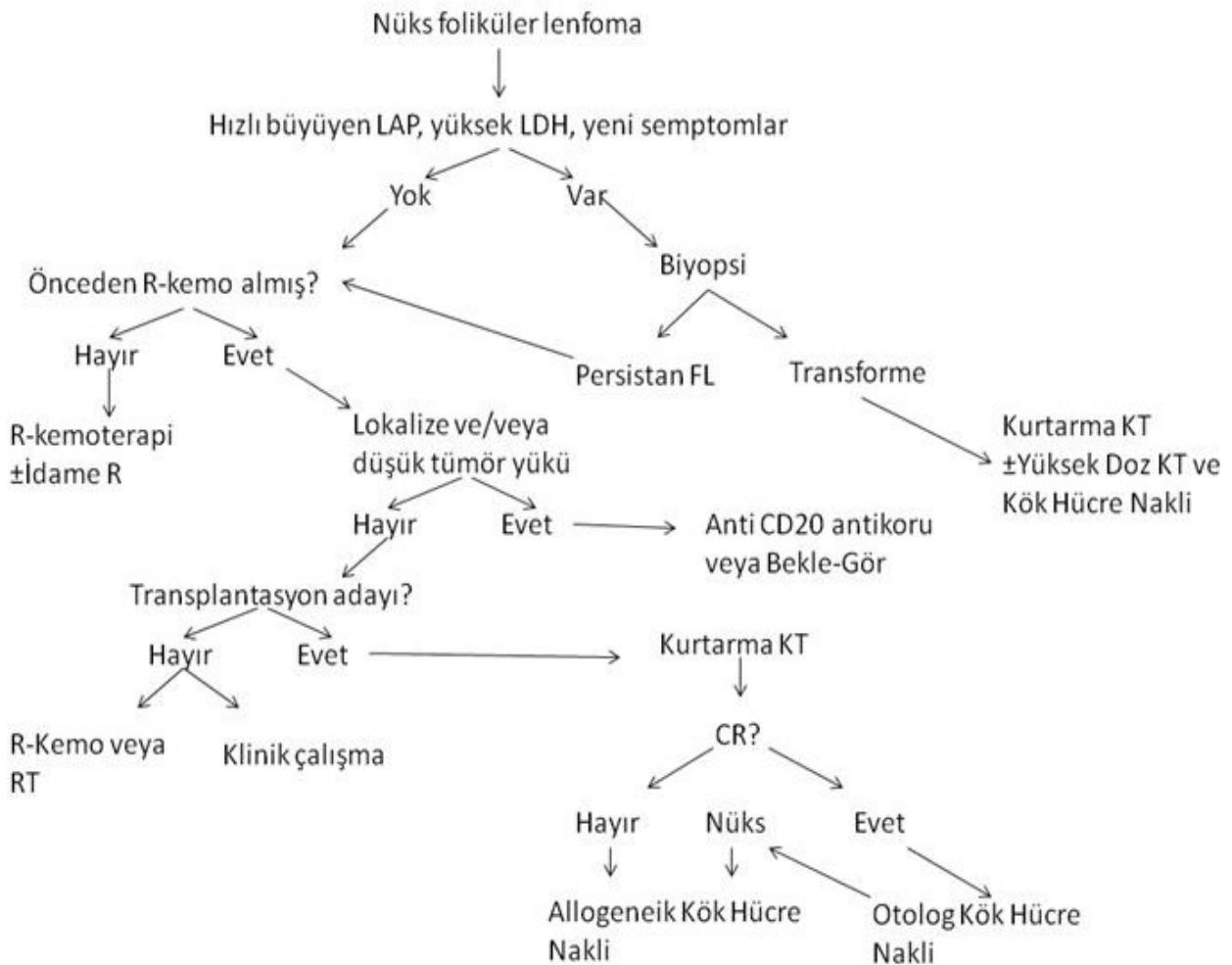
FOLLİKÜLER LENFOMADA İLK SEÇENEK TEDAVİYİ TAKİBEN TRANSPLANTASYON

Semptomatik FL'da ilk seçenek R-Kemoterapi kombinasyonunu takiben elde edilen yanıtın hemen sonra uygulanan kök hücre destekli yüksek doz kemoterapinin yaşam süresini uzatmadığı kanaatine varılmıştır ve denenmemesi gerekir (191).

NÜKS FOLLİKÜLER LENFOMADA TEDAVİ

Nüks hastada tedavi, hastaya yönelik bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkların varlığı, hastalığının karakteri ve bir önceki tedaviye yanıtı dikkate alınmalıdır. Tedaviye başlamadan önce hastalığın dönüşümünü düşündüren bir veri varsa biyopsi ile ispat edilmesi uygun olacaktır.

Şekil 2 : Nüks Folliküler Lenfomada Tedavi Prensipleri



Nüks eden hastaların çoğunluğu daha önce R-CVP, R-CHOP gibi kemoterapileri almış olacağından R-Bendamustin nüks hastaların tedavisi için uygun bir seçenek olacaktır. Nüks hastalarda 28 günlük aralıklarla Bendamustinin 6 kür ve 90mg/m²x2gün, ve rituksimabın standart dozda uygulandığı iki çalışmada genel yanıt oranı %90, tam yanıt oranı %40-60 bulunmuş ve ortalama progresyon süresi 20-25 ay olarak tespit edilmiştir. Hastaların karşılaştığı en önemli yan etkiler 3.-4. derece sitopeniler olup %16-36 oranında karşılaşılmıştır. Bu çalışmalar bendamustinin nüks FL'da iyi bir seçenek olduğunu ortaya koymuştur (192,193)).

Tablo 33: Nüks-Dirençli FL'da Umut Veren İlaçlar

<i>Monoklonal antikorlar</i>
<i>Sinyal ileti sistemini etkileyen ajanlar</i>
<i>Proteosome inhibitörleri</i>
<i>Bcl-2 inhibitörleri</i>
<i>İmmun-modulator ajanlar</i>

ASH 2010 education book, Novel agents for follicular lymphoma, p:259 ⁴²

Bortezomibin özellikle rituksimab ile kombinasyonunun orta düzeyde aktivitesi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Haftalık 1.6 mg/m² dozun daha iyi tolere edildiği çalışmalarda yanıt oranı % 49 tam yanıt oranı %10 düzeyinde bulunmuştur (194).

2009 ASH'te sunulan iki ayrı çalışma nüks-dirençli FL'da VBR(Bortezomib, Bendamustin, Rituksimab) yanıt oranı % 84 tam yanıt oranı ise % 47 bulunmuştur (195).

Bortezomib-Ritüksimab kombinasyonunun Rituksimab ile karşılaştırıldığı faz III çalışmada (n:676 hasta) hastaların %44'ü daha önce rituksimab alan ve %33'ten fazla kemoterapi uygulanmış hasta grubunu oluşturmaktadır. Genel yanıt oranı B-R grubunda %63 iken R grubunda %49'dur. Tam yanıt oranı %25, progresyonsuz sağkalım %18 (389 gün vs 334 gün) olarak belirlenmiştir. Tedavi gereksinimi olmaksızın geçen süre B-R grubunda 700 gün iken R grubunda 537 gün olmuştur. Tüm bu verilerle Coiffier ve arkadaşlarının çalışması, dikkatleri üzerine çeken en önemli çalışmalardan biri olmuştur (196).

Tek ajan olarak lenalidomidin etkinliğinin araştırıldığı çalışmada genel yanıt oranı %23, tam yanıt oranı %7 olarak rapor edilmiştir (197).

Ofatumumab insan anti CD20 monoklonal antikor olup nüks/dirençli FL'da faz I/II çalışmalar tamamlanmış ve genel yanıt oranı %42, tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama süre 267 gün

olarak dikkati çekici bir ajan olmuştur (198).

GA101 (anti CD20) yüksek doz uygulamada nüks FL'da genel yanıt %50, progresyonsuz sağkalım 11.3 ay olarak belirlenmiştir (199).

Veltuzumab (insan anti CD20) genel yanıt oranı %43.6, tam yanıt ise %27'dir (200).

Inotuzumab ozogamicin, rituksimaba dirençli FL'da genel yanıt oranı %63, tam yanıt %19, ortanca progresyonsuz sağkalımın altı ayın üzerinde olduğu tespit edilmiştir (201).

SALDIRGAN LENFOMALAR

Yüksek dereceli lenfomalar olarak da isimlendirilen saldırgan lenfomalar kavramının içine hangi lenfomaların gireceği tartışma konusudur. Bu konuda bir uzlaşma oluşturmak için yapılan toplantılarda henüz nihai bir karara varılmamıştır (202). Bu başlık altında tüm lenfomaların %50'sini içeren Yaygın Büyük B hücreli lenfoma (YBBHL), Mantle hücreli lenfoma (MCL), Mediastinal büyük B hücreli lenfoma, İntravasküler büyük B hücreli lenfoma, Birincil effüzyon lenfoma, Angioimmunoblastik T hücreli lenfoma, Periferik T hücreli lenfoma (PTCL), Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, Hepatosplenik T hücreli lenfoma, Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALCL) dahil edilecektir. (Tablo 34)

Tablo 34: SALDIRGAN LENFOMALARDA SPESİFİK ALTTİPLERİN ORANI

▪ YBBHL	% 30.6
▪ Mantle hücreli Lenfoma	% 6
▪ Mediastinal büyük B hücreli lenfoma	% 2.4
▪ PTCL	% 7.6
▪ ALCL	% 2.4

YBBHL:Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma, PTCL:Periferik T hücreli Lenfoma,ALCL:Anaplastik büyük hücreli Lenfoma

Saldırgan lenfomalar içinde YBBHL en sık rastlanan altgrup olduğundan tedavi modeli olarak örnek oluşturur. Bu nedenle YBBHL tedavisinden bahsedilecektir.

Tanım

Yaygın Büyük B Hücreli Lenfomalar (YBBHL) büyük, değişmiş B hücrelerinden oluşan heterojen bir grup saldırgan lenfomalardır. Morfolojisi, biyolojisi ve klinik özelliklerine göre çeşitli gruplara ayrılırlar.

YBBHL, AIDS-tanımlayıcı bir neoplazidir. HIV enfeksiyonu varlığında Yaygın Büyük B hücreli Lenfoma'nın patogenezi tam olarak anlaşılmamış da olsa; hastalığın patogenezinde kronik B hücre uyarısı ile birlikte T hücre fonksiyonlarında bozulma sonucu transforme edici virüslerin kontrolünün

(özellikle de Epstein Barr Virüs) bozulmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Tablo 35: Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma: Varyantlar ve alttipler (203)

I- Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma, tanımlanmamış (NOS)
•Sık Görülen Morfolojik Varyantlar 1-Sentroblastik 2-İmmüno blastik 3-Anaplastik B. Nadir Görülen Morfolojik Varyantlar C. Moleküler altgruplar 1-Germinal Merkez B Hücre-benzeri 2-Aktive B Hücre-benzeri D. İmmünohistokimyasal Subgruplar 1. CD5-pozitif DBBHL 2. Germinal Merkez B-hücre-benzeri 3. Nongerminal Merkez B-hücre-benzeri
II- Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Subtipler
A. T-hücre/histiosit-zengin Büyük B Hücreli Lenfoma B. SSS'nin Primer YBBHL'sı C. Primer Kutanöz YBBHL, Bacak Tipi D. Yaşlılığın EBV-pozitif YBBHL'sı
III- Büyük B Hücreli, Diğer Lenfomalar
A. Primer Mediastinal (Timik) Büyük B Hücreli Lenfoma B. Intravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma C. Kronik İnflamasyon ile ilişkili YBBHL D. Lenfomatoid Granulomatosis E. ALK-pozitif YBBHL F. Plazmablastik Lenfoma G. HHV8-ilişkili Multisentrik Castleman Hastalığı Zemininde Gelişen Büyük B Hücreli Lenfoma H. Primer Efüzyon Lenfoması
IV- Borderline Vakalar
A. B-hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, yaygın büyük B hücreli lenfoma ile Burkitt lenfoma arasında özellikleri olan B. B-hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, yaygın büyük B hücreli lenfoma ile Hodgkin lenfoma arasında özellikleri olan

Epidemiyoloji

YBBHL erişkinlerde en sık görülen lenfoid kötücül hastalıktır ve tüm HDL'ların %25-58'ini oluşturmaktadır. A.B.D. ve İngiltere'de insidansı 7/100000 iken Avrupa verilerine göre insidansı 4.92/100000'dir. İnsidansın yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. (35-39 yaş arası insidans 0.3/100000 iken, 80-84 yaş arasında insidans 26.6/100000) Ortalama görülme yaşı 64 olup erkeklerde daha sık görülür.(204,205)

YBBHL'nin insidansının etnik kökene göre değişkenlik gösterdiği bilinen bir durumdur. Avrupa kökenli Amerikalı'larda Afrika kökenli Amerikalı'lara göre daha sık görülmektedir. Buna ek olarak yaygın büyük B hücreli lenfoma ve diğer HDL alt tiplerinin ailesel olarak da görülebildiği

bilinmektedir (206,207).

II. Dünya Savaşı'ndan sonra 1990'ların ortalarına kadar olan dönemde dünyada lenfoma görülme hızının artması nedeniyle yapılan birçok geniş toplum tabanlı çalışmada sebep olabilecek dış nedenler araştırılmıştır. Herbisidler (örneğin fenoksi asitler), pestisidler (örneğin organokloridler), koyu renkli saç boyaları, beden kitle indeksi, alkol kullanımı ve enflamatuvar süreçler bu konuda suçlanmış nedenler olarak araştırılmıştır. Ancak günümüzde bunların hiçbirisinin bilimsel kesinlik düzeyinde etkili olduğu gösterilememiştir (208).

Etyoloji ve Patogenezi

•Hücrelerin Kökeni

YBBHL sitogenetik ve gen ekspresyon profillemesi yöntemleriyle gösterilmiş birden fazla kompleks kromozomal translokasyon ve genetik anormallikler ile ortaya çıkan moleküler olarak heterojen bir hastalıktır. Genellikle B lenfositlerin 2 farklı tipi olan sentroblast veya immünoblastlara benzer özellikler taşıyan olgun B hücrelerinden köken alır. Bu B hücreleri genellikle germinal merkez B hücreleri veya post-germinal merkez B hücreleri (yani aktive B hücreler)dir. Bu hücrelerin germinal veya post-germinal merkezden köken aldıkları temelde immünglobulin genlerinin değişken bölgelerinde (IgVH) saptanan somatik mutasyonlardır. Bu mutasyonlar germinal merkez geçişini gösteren bir belirteç olarak kabul edilmektedir (209,210).

Bcl-6 Geni

Yaygın Büyük B Hücreli lenfomaların çoğunda B hücreli lenfoma geni-6 (Bcl-6) artmış olarak salınmaktadır. Bu artmış salınım ya gen bölgesinde meydana gelen mutasyonlar ya da translokasyonlar sonucu meydana gelmektedir. Bcl-6 aşırı salınımı tümör baskılayıcı gen p53 gibi birçok hedef gende azalmaya yol açmakta ve tümör hücresindeki apoptozu önlemektedir. Bcl-6 mutasyonları ve yeniden düzenlenmeleri YBBHL'ların tamamında görülmesi bu tümörlerin oluşumunda olmazsa olmaz bir genetik değişiklik olduğunu düşündürmektedir (211).

Bcl-6 geni 3q27 bandında yer almakta olup BTB-POZ transkripsiyon faktör ailesinden 95 kD büyüklüğünde bir nükleer fosfoprotein kodlamaktadır (212). Bcl-6 transkripsiyon üzerinde baskın bir represördür ve Bcl-6 bağlama kısmı bulunmayan genler üzerinde baskılama etkisi gösterir (213,214)

Bcl-6 normalde olgun germinal merkez B hücrelerinden salınırken plazma hücreleri ve hafıza B hücreleri gibi daha farklılaşmış olan hücrelerde bulunmamaktadır. Kendisi de dahil olmak üzere birçok protein üzerinde transkripsiyon represörü olarak rol oynamaktadır. Normal hücrelerdeki görevinin germinal merkezde normal somatik hipermutasyon ve sınıf değişikliğine uğrayan B hücresinin apoptoza uğramadan post-germinal merkeze ilerlemesini sağlamak olduğu düşünülmektedir. B hücreli lenfoma hücrelerinde ise Bcl-6 aşırı salınımı hücrede DNA hasarına karşı gelişen apoptozun engellenmesine neden olmaktadır (214-216))

YBBHL'ların yaklaşık %70'inde Bcl-6 gen mutasyonları görülmektedir. Bu mutasyonlar genellikle sistemik nodal YBBHL, primer ektranodal YBBHL, CD5(+) YBBHL, CD30(+) YBBHL, ve birincil splenik YBBHL'da görülürken primer mediastinal YBBHL'larda görülmemektedir (217). Bu mutasyonların normal germinal merkez B hücrelerinin çok küçük bir bölümünde, foliküler lenfomaların %30'unda ve değişen oranlarda KLL/SLL'de, Burkitt Lenfomada ve MALT lenfomalarda görüldüğü bilinmektedir.

Buna ek olarak YBBHL'ların %40'ında ve AIDS-ilişkili YBBHL'ların %20'sinde Bcl-6 geninde yeniden düzenlemeler görülmektedir (218,219).

Diğer Mekanizmalar

YBBHL olgularının %20'sinde p53 mutasyonları görülmektedir. p53 geni hücre siklusu durması, apoptoz, yaşlanma ve farklılaşmada görev alan tümör baskılayıcı bir genidir. Bcl-6 geninin içinde p53 geninin de bulunduğu birçok geni inhibe ettiği bilinmektedir (220,221). İlginç olarak YBBHL'da bcl-6 mutasyonlarının olmadığı olguların tamamında p53 mutasyonları görülmektedir. Bu bulgu p53 negatif olgularda bcl-6 geninin p53 geninin etkilerini potansiyalize ettiğini düşündürmektedir. YBBHL'da p53 mutasyonunun sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir (222).

YBBHL'da yapılan gen salınım profili çalışmalarında 100 den fazla gende tekrarlayan mutasyonlar olduğu saptanmıştır. Bunlardan en sık görülenleri MLL2, MEF2B, EZH2 ve CREBBP'dir. Bu genlerin özellikle histon modifikasyonunda düzenleyici olmaları YBBHL patogenezinde epigenetik değişikliklerin de rol oynadığını düşündürmektedir (223,224).

Normal somatik hipermutasyon hümmoral immün yanıtın oluşumunda anahtar bir komponent iken anormal somatik hipermutasyonların protoonkogenleri hedef alarak hücre

proliferasyonu, farklılaşma ve sinyal transduksiyon üzerine etkili olabildiği bilinmektedir. YBBHL olgularının yarısında anormal somatik mutasyonlar görülmektedir. YBBHL olgularının %25'inde ise anormal somatik hipermutasyon sonucu ortaya çıkan SOCS1 (bir JAK/STAT sinyal yolağı inhibitörü) inaktivasyonu STAT aktivitesinde bozulmaya yolaçmaktadır (225,226)

B hücreli lösemi/lenfoma geni (bcl-2) apoptozu (proramlı hücre ölümü) inhibe ederek, uzamış hücre yaşam süresine sebep olan bir onkogendir. Bcl-2 aşırı salınımı sonucunda foliküler lenfomada sık görüldüğü bilinen t(14;18) meydana gelmektedir. Bu translokasyon ve bcl-2 aktivasyonu YBBHL olgularında %30 sıklıkta özellikle de germinal merkez kökenli tiplerde görülmektedir. Burkitt Lenfomada görülen c-myc aşırı salınımı yine YBBHL olgularının %5-15'inde görülmektedir. Bu olguların daha kötü prognozlu bir seyir gösterdiği bilinmektedir.

Klinik Bulgular

YBBHL hastalarda tipik olarak hızlı büyüyen semptomatik lenfadenopati ile ortaya çıkar. Tutulan lenf düğümü bölgesi sıklıkla boyun, mediasten ya da abdomendedir. Sistemik B semptomları (ateş, kilo kaybı ve gece terlemeleri) hastaların %30'unda görülürken, LDH yüksekliği hastaların yarısından fazlasında mevcuttur (227,228).

Tanı anında hastaların yaklaşık %60'ı ileri evredeyken (evre III-IV), sadece %40 kadarı daha erken evrede tanı alır. Kemik iliği tutulumu olguların %30'unda görülmektedir (231-234) Ekstranodal tutulum olguların %40 kadarında görülebilmekte olup en sık görülen ektranodal tutulum bölgesi mide ve gastrointestinal sistemdir (235)

Bunun dışında hastalığın seyri sırasında birçok bölge (testis, tiroid, tükrük bezleri, tonsiller, deri, karaciğer, meme, böbrek üstü bezi, böbrekler, nazal kavite, paranazal sinüsler, serviks uteri, vagina ve santral sinir sistemi gibi) tutulabilir. Özellikle damarsal yapıların basısı (ör. Vena kava superior sendromu), hava yolu basısı (ör. trakeobronşial bası), kemik ve periferik sinirlerin tutulumu (ör. kord basısı) klinik açıdan önem taşıyan ve acil tedavi gerekliliği doğuran durumlardır.

Tanı

Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı cerrahi olarak alınan eksizyonel lenf düğümü veya ektranodal tutulum bölgesi doku örneğinin bu konuda deneyimli hematopatologlar tarafından değerlendirilmesiyle mümkündür.

Yaygın büyük B hücreli lenfomanın tipik morfolojisinde tümör dokusunun geniş, belirgin nükleolü bulunan, bazofilik sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu görülmektedir. Lenf nodunda genellikle mimarinin tamamen silindiği yaygın proliferasyon paterni görülmektedir. Hücrelerin proliferen olan kısmı genellikle Ki67 boyamasıyla saptanmakta olup Ki67 skoru genellikle %40'ın üzerindedir. Genellikle lenf düğümü çevresindeki doku infiltredir. Sık görülen histomorfolojik tipler sentroblastik tip, immünoblastik tip ve anaplastik tiptir (203).

Tanı için CD20, CD45, ve CD3 pozitifliği çoğu zaman yeterli olsa da önerilen immünhistokimyasal panelde CD20, CD3, CD5, CD10, CD30, CD45, BCL2, BCL6 ve IRF4/MUM1 bulunmaktadır (210). YBBHL'yı oluşturan tümöral hücreler genellikle pan-B belirteçleri olan CD19, CD20, CD22 ve CD79a taşımaktadır. Olguların %50-75'inde yüzey ve/veya sitoplazmik immünglobulinlerin (IgM>IgG>IgA) eksprese olduğu görülür. Ancak bu bulgu diğer plazma hücre belirteçleri olan CD38 ve CD138 ile uyumlu olmamaktadır. CD30 salınımı özellikle anaplastik tipte görülmektedir. CD5 pozitifliği vakaların sadece %10'unda görülmektedir. Bu olguların genellikle esansiyel YBBHL şeklinde iken nadiren KLL/SLL zemininde geliştiği görülmüştür (203).

●Prognoz ve Evreleme

●Evreleme

Günümüzde YBBHL'nın tedavisi ülkemiz, A.B.D ve Avrupa tanı ve tedavi kılavuzlarının kullanıma girmesiyle büyük oranda standardize olmuştur. Bu kılavuzlar ışığında YBBHL tanısı alan tüm hastalarda tanı anında fizik muayenelerinin yapılması, performans durumunun belirlenmesi, B semptomlarının varlığının araştırılması, tam kan sayımı, serum LDH düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren geniş biyokimyasal tetkikler, serum ürik asit tayini, tanısal kalitede olan kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT tetkikleri, kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapılması, IPI skorunun hesaplanması, hepatit B testi, antrasiklin türevi tedavi verilmesi düşünülen hastalarda ekokardiografi, evreleme amaçlı PET/BT incelemesi, serum β 2-mikroglobulin düzeyinin tayini standart olarak önerilmektedir (204,236,237) Yaygın büyük B hücreli lenfomanın evrelemesinde Cotswold modifikasyonu yapılmış Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır (238,239).

Prognoz

Prognostik açıdan her ne kadar LDH ve β 2-mikroglobulin önemli olsada günümüzde YBBHL'nın prognozunun belirlenmesinde Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) kullanılmaktadır. Uluslararası

Prognostik İndeks tedavi öncesi hastaların yaşı, LDH düzeyi, performans skoru, hastalığın evresi ve ektranodal tutulum bölgelerine göre hesaplanmaktadır. YBBHL’da rituksimabın kullanıma girmesiyle revize edilmiştir (R-IPI). Günümüzde YBBHL hastalarının uzun dönem sağkalımlarını belirleme ve tedavilerinin yönlendirilmesinde temel araç olarak kullanılmaktadır (240,241)

Tablo 36. Uluslararası Prognostik İndeks, risk faktörleri ve revize edilmiş hali (240-241)

Uluslararası Prognostik İndeks-Kötü Risk Faktörleri			
1-Yaş >60 olması			
2-Artmış serum LDH düzeyi			
3- Performans Durumu 2-4 (ECOG ölçütleri)			
4- Evre III-IV hastalık olması			
5- Ektranodal tutulum > 1 bölge			

IPI ve R-IPI Risk Kategorilerine Göre Progresyonsuz ve Toplam Sağkalım			
Risk Grubu	Risk Faktörü Sayısı	4-yıl PFS %	4-yıl OS%
Standart IPI			
Düşük	0,1	85	82
Düşük-orta	2	80	81
Yüksek-orta	3	57	49
Yüksek	4,5	51	59
Revize Edilmiş IPI			
Çok iyi	0	94	94
İyi	1,2	80	79
Kötü	3,4,5	53	55

Hastalarda biyokimyasal yöntemlerle tetkik edilebilen değişkenler olan yüksek serum LDH ve beta2 mikroglobulin düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (242).

Bunun dışında germinal merkez kökenli YBBHL, post-germinal merkez YBBHL’ya göre daha iyi prognozludur. Yine lenfoma hücrelerinde bcl-2 ekspresyonunun kötü prognostik bir değişken, Bcl-6 bulunmasının ise iyi prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (243,244). Gen ekspresyon analizinde LMO2, BCL6 ve FN1genleri taşıyan grup iyi prognoz özellikleri taşıırken, BCL2, CCND2 ve SCYA3 gen profili taşıyan olguların kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir (245).

Normal doku örneklerinde eksprese olmayan ancak YBBHL hastalarının %60’ ında eksprese olduğu gösterilen Lenfoma Hücresi Survivin’in YBBHL hastalarında kötü prognozu işaret ettiği bilinmektedir (246).

Lenfoma dokusunda yüksek oranda CD4(+) T hücrelerinin infiltre olduğu durumlarda prognoz daha iyi olmaktadır. Buna karşın T-hücre-histiosit-zengin B hücreli YBBHL’nın prognozu kötüdür (247).

Siklin D3 salınımı, P53 gen mutasyonu ve serum vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve IL-2, IL-10, ve IL-6 gibi plazma sitokinlerinin düzeylerindeki yükseklik de YBBHL'da kötü prognoz ile ilişkilidir.

Yanıt Değerlendirmesi ve İzlem

Yanıt değerlendirme için genellikle 3-4 kür kemoterapi sonrasında ve tedavinin bitiminde başlangıçta anormal bulunan tüm tetkikleri tekrarlanması önerilmektedir. Yanıt değerlendirmede uluslararası çalışma grubunun (International Workshop Criteria) kriterleri kullanılmakta olup bu kriterler yanıt değerlendirmesinde PET/BT'nin de kullanıma girmesiyle birlikte 2007 yılında revize edilmiştir (204,236,237,294,295)

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir.

Tablo 37: IWC tanımları ve PET bulgularına dayanarak IWC-PET tabanlı yanıt kriterleri

IWC+PET tabanlı yanıt tanımları	TANIMLAR
TY	TY: 1- IWC'ye göre TY ile birlikte tamamen negatif PET bulgularının olması 2-IWC'ye göre kanıtlanmamış TY, KY veya SH ile birlikte, negatif PET bulguları olması ve eğer tedavi öncesi kemik iliği tutulumu varsa bunun kaybolması 3- IWC'ye göre PH ile birlikte tamamen negatif PET bulguları ve BT anormalliklerinin 1.5 cm'nin altında olması (eğer lezyon akciğerde ise 1 cm'nin altında olması)
Kanıtlanmamış TY	IWC'ye göre kanıtlanmamış TY ile birlikte tamamen negatif PET bulguları ve belirsiz kemik iliği bulguları olması
KY	1-IWC'ye göre TY, kanıtlanmamış TY veya KY ile birlikte daha önce tutulum gözlenen nodlarda veya kütlerde pozitif PET bulgularının devam etmesi 2-IWC'ye göre TY, kanıtlanmamış TY, KY veya SH ile birlikte daha önce tutulum gözlenmeyen lenf düğümü, kütlerde pozitif PET bulguları olması 3- IWC'ye göre SH ile birlikte daha önce tutulum olan lenf düğümü 1.5 cm'den büyükse 1.5 cm'nin altına inmesi, 1.1-1.5 cm arasında ise 1 cm'nin altına inmesi ancak PET tutulumunun devam etmesi
SH	IWC'ye göre SH ile birlikte daha önce tutulum olan lenf düğümü/nodal kütlenin PET tutulumunun devam etmesi
PH	1- IWC'ye göre PH ile birlikte BT'deki anormalliklerle uyumlu PET tutulumu bulgularının olması 2-IWC'ye göre PH ile birlikte tamamen negatif PET bulguları olması, BT anomalilerinin (yeni lezyon veya eski lezyonun büyüklüğünün artması) 1.5 cm nin üzerinde olması (eğer lezyon akciğerde ise 1cm'nin üzerinde olması) ve tedavi öncesi kemik iliği tutulumu varsa bunun negatifleşmesi

IWC:Uluslararası çalışma grubu+Pozitron Emisyon Tomografisi, TY: Tam yanıt, KY: Kısmi yanıt, SH: Stabil hastalık, PH: Progresif hastalık, BT: Bilgisayarlı tomografi

YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİ

YBBHL tedavisini aşağıdaki başlıklar altında incelemek uygun olacaktır.

- 1) Erken evre hastaların tedavisi
- 2) İleri evre hasta tedavisi
- 3) Nüks hastaların tedavisi
- 4) Birincil dirençli lenfoma da tedavi

ERKEN EVRE YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA' DA TEDAVİ

SWOG'un Miller ve ark. tarafından yayınlanan randomize çalışması (248) evre I/II , IPI düşük risk hastalarda 3-4 kür CHOP kemoterapisi ve hemen ardından yapılan tutulu alan radyoterapinin kemoterapiye göre yaşam süresi ve progresyonsuz yaşam süresini uzattığının gösterilmesinden sonra bu tedavi yaklaşımı standart tedavi seçeneği olmuştur. Kombine tedavi uygulaması ile %90'a yakın kür şansı elde edilmektedir. Kütlesel hastalık (çapı >10 cm lenfadenomegalinin varlığı veya mediastinal kütle çapı göğüs transvers çapının >1/3 olduğu durumlar) varlığında veya IPI orta-yüksek veya yüksek riskin varlığında erken evrede de tedaviye yaklaşım standart ileri evre şeklinde (6-8 kür CHOP + rezidü kütleye veya kütlesel hastalığa tutulu alan RT) olmalıdır.

Bu standart bilginin ve yaklaşımın aksine Fransız Çalışma Grubunun Lugano Lenfoma toplantısında sunduğu çalışmalarında(249) , 60 yaşından genç ve IPI skoru (yaşa göre düzeltilmiş) 0 olan hastalarda yapılan ve 3 kür ACVBP +ardışık pekiştirme tedavisinin 3 kür CHOP +tutulu olan radyoterapiden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma özellikle kütlesel hastalığı olanlarda ve Evre II hastalarda KT kolunun belirgin avantajını ortaya koymuştur.

GELA çalışması (Fillet ve ark-) 60 yaş üstü ve kötü prognostik kriterleri olmayanlarda 4 kür CHOP ve 4 kür CHOP + tutulu alan radyoterapiyi karşılaştırmış her iki tedavi modalitesi arasında bir fark bulunmamıştır. Buna dayanarak iyi prognostik özelliğe sahip >60 yaş hastalarda tedavi 4 kür CHOP ile sonlandırılabilir.

2005 ASH kongresinde güncelleştirilerek sunulan GELA çalışması erken evre, ileri yaş (>60) ve IPI skoru sıfır olan hastalarda yapılan randomize çalışma 4 kür CHOP ve 4kür CHOP+ IF RT karşılaştırmış ve RT ilavesinin sonucu etkilemediğini göstermiştir.(250)

Tablo 38: Erken evre YBBHL'da randomize iki çalışmanın özellikleri

	SWOG (Miller)	LNH 93-1 (Reyes)
Yaş	Her yaş grubu	≤60
Histoloji	%75 YBBHL	% 86 YBBHL
Hasta Seçimi	Evre I,IE, (Bulky) Evre II,IE (non-Bulky) IPI Heterojen	Yaşa göre düzeltilmiş IPI:0 Evre I/IE/II/II (Bulky dahil)
Randomizasyon	8xCHOP vs. 3xCHOP+IF RT	ACVBXP3+Aralıklı konsolidasyon vs 3xCHOP +IF RT
5 yıl PFS	% 77 vs % 64 (p=0.03)	
5 yıl OS	% 82 vs. % 72 (p=0.02)	%84 vs. % 78 (p<0.03)
Kütlesel hastalık		%82 vs. %48 (p<0.01)

Erken evre YBBHL'da Rituksiambin etkinliği konusunda sınırlı bilgi mevcuttur. SWOG un yaptığı ve 62 hastayı içeren bir çalışmanın sonuçları, bir önceki SWOG'un Rituksimab kullanılmayan verileri ile kıyaslağında avantaj sağladığı izlenimi edinilmektedir (251).

İLERİ EVRE YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA TEDAVİ

SWOG'un ECOG ile birlikte yürüttüğü randomize çalışmalarla CHOP'un 3.jenerasyon rejimlerden etkinlik açısından farkının olmadığı, buna karşı daha az toksik ve maliyeti düşük tedavi rejimi olduğunun kanıtlanması ve bu sonucun diğer araştırmalarla teyit edilmesi adı geçen tedavi modalitesinin saldırgan HDL'da en iyi birinci basamak tedavi rejimi olduğunu kanıtlamıştır.

CHOP'un altın standart kemoterapi rejimi olmasına karşın tüm saldırgan lenfomaların %50'si kür şansı bulabilmektedir. Bu durumda yapılması gereken, kötü prognoza sahip altgrupların belirlenerek bu gruplara farklı tedavi seçeneklerinin denenmesidir. Uluslar arası HDL prognostik indeks binlerce lenfomalı hastanın tedavi öncesi prognozunu belirleyen kriterleri içermekte ve tahmini bir model oluşturmaktadır (252).

Tablo:39 IPI SKORUNA GÖRE HDL' LI HASTALARIN RİSK KATMANLAMASI

	Risk Faktörü Sayısı			
IPI RİSK GRUBU	IPI	TY oranı	5 yıllık yaşam	Yaşa göre düzeltilmiş IPI
Düşük Risk	0,1	%87	%73	0
Düşük-Orta Risk	2	%67	%50	1
Yüksek-Orta Risk	3	%55	%43	2
Yüksek Risk	4,5	%44	%26	3

(Kaynak:NEJM 1993;329:987-994)

IPI'nın zaman zaman bireysel hastalarda prognozu göstermedeki yetersizliği dikkate alınarak gen ekspresyon profili ile lenfochip kullanılarak geliştirilen prognostik sistemde YBBHL germinal merkez B hücre ve Aktive edilmiş B hücre olmak üzere prognozu oldukça farklı iki alt grup ortaya konmuştur (253). Gen ekspresyon profilinin ekonomik yükü araştırmacıları daha basit ve ekonomik bir şekilde lenfoma dokusunda immünhistokimyasal olarak bu alt grupları ortaya koymaya zorlamış ve bu yöntem uygulamaya girmiştir (254). Son yıllarda PET'in de lenfoma prognozunu

belirlemede prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Nitekim Kostakoğlu bir kür kemoterapi sonrası PET (+) olanların progresyonsuz yaşamlarının daha kısa olduğunu göstermektedir.(255) Bütün geliştirilen ve önemli kabul edilen prognostik modellere rağmen bu seçeneklere özgün tedavi modelleri geliştirilememiştir ve hala IPI standart prognostik model olarak kabul edilmektedir.

Standart prognostik model IPI olduğundan tabloda da görüldüğü gibi, düşük riskli bir hastayı daha toksik rejimlerle saldırgan bir tedaviye tabi tutmak yersiz bulunurken, orta-yüksek ve yüksek riskli bir hastada saldırgan tedavi önermek kaçınılmaz olabilecektir. Bu amaçla literatürde yer alan yeni tedavi modaliteleri ;

- Yeni farklı tedavi rejimlerinin denenmesi
- Koloni stimüle edici ajanlar ile tedavi yoğunluğunun artırılması
- Kemoterapi ile radyoterapinin kombine edilmesi
- Monoklonal ajanların tedavi yoğunluğunu arttırmak amacıyla ilave edilmesi
- Kök hücre destekli kemoterapi seçenekleri

olarak sıralanabilir.

1) Yeni farklı tedavi rejimlerinin denenmesi:

Fransız Lenfoma Çalışma Grubunun yeni yayınlanan ve ileri yaşta (61-69 yaş) ve en az yaşa göre düzeltilmiş 1 olumsuz prognostik kriteri olan hastaların alındığı randomize araştırmada bir kola ACVBP + ardışık kemoterapi diğer kola da geleneksel CHOP kemoterapisi verildiğinde, ACVBP kolunda TY % 58, CHOP kolunda % 56 (p=0.5) , 5 yıllık hastalıksız yaşam %39, %29 (p=0.005) ve total yaşam %46 ,% 38 (p=0.036) olmak üzere ACVBP kolu lehine sonuçlanmıştır. Aynı çalışma ACVBP kolunun daha toksik olduğunu ortaya koymuştur(256). ACVBP rejiminin poliklinik koşullarında uygulanamayacak olması (yüksek doz Metotreksat) rejimin yaygınlaşması açısından sorun yaratabilmektedir.

2) Koloni Stimüle Edici Ajanlar ile Tedavi Yoğunluğunun Arttırılması:

SWOG'un yeni yayınlanan çalışmasında her yaş, Evre II kütleli hastalık veya evre III/IV, performansı (ECOG) ≤ 2 olan saldırgan HDL'li hastalara geleneksel CHOP kemoterapi rejimi G-CSF desteği ile iki haftalık aralıklarla uygulandığında progresyonsuz yaşam (5 yıl) %41ve total yaşam (5 yıl) % 60 bulunmuş ve bu veriler ile üç hafta aralıklı kemoterapi alan tarihi kontrollere göre % 14 total yaşam avantajı elde edilmiştir.

Alman yüksek dereceli HDL çalışma grubu biri genç yaş grubu (18-60) diğeri ileri yaş grubu hastalarda (>60) LNH-B1 ve LNH B2 çalışmasını tamamlamıştır. Bu çalışmalarda CHOP14 ile CHOP 21 etopositli veya tek başlarına karşılaştırılmış ve her iki çalışmada CHOP 14 ün daha etkili olduğunu ortaya koymuştur (257,258).

3)Kemoterapi ile radyoterapinin kombine edilmesi

Az sayıda hastanın değerlendirildiği randomize çalışmada kütleli hastalık bölgesine kemoterapi sonrası tutulu alan radyoterapinin eklenmesinin yaşam süresi ve hastalıksız yaşam süresine olumlu etkisi gösterilmiştir. Bu konuda da daha geniş çalışmaya ihtiyaç vardır (259).

4) Kemoterapi ve Monoklonal antikor kombinasyonları

Coiffier ve arkadaşlarının 60 yaş üstü YBBHL'da CHOP ile Ritüksimab+CHOP(R-CHOP) kombinasyonu karşılaştırılmış ve R-CHOP'un yaşam süresi,hastalıksız yaşam üzerine belirgin etkisinin gösterilmesi üzerine 60 yaş üstü YBBHL da R-CHOP standart tedaviyi oluşturmuştur.

Aynı çalışma YBBHL'da kötü prognostik parametre olarak kabul edilen bcl-2 ekspresyonunu ve bu grup hastanın tedaviye yanıtını incelemiştir. Bu çalışmada hastaların %66'sının bcl-2 salgıladığı gösterilmiştir. Bcl-2 (+) hastaların R-CHOP'a yanıtları %78 iken CHOP'a yanıtları %60 , 2 yıllık yaşam R-CHOP grubunda %67 CHOP grubunda ise % 48 (p=0.04) bulunmuş buna karşı bcl-2 negatif grupta her iki tedavi seçeneği arasında farklılığın olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışma Ritüksimabın bcl-2 nin oluşturduğu tedavi direncini ortadan kaldırdığını ortaya koymuştur. (260,261)

2005 yılında ASH'te bildirilen RECOVER 60 çalışmasında Alman Yüksek Dereceli HDL çalışma grubu 14 gün ara ile uygulanan R-CHOP ile bugüne kadar >60 yaş grubunda elde edilen en iyi sonucun elde edildiğini ve bundan sonra R-COP14'ün standart bir tedavi protokolü olduğu ifade edildi (262).

Alman Yüksek Dereceli Lenfoma Grubunun genç, düşük riskli, YBBHL hastalarda R-CHOP çalışması sonuçlanmış ve IPI risk grubu 0 ve kütleli hastalığı olmayanlarda ritüksimabın belirgin avantajını ortaya koymuştur (263).

İşaretlenmemiş monoklonal antikorların (Ritüksimab) HDL'daki başarısı nedeniyle monoklonal antikorlara radyoizotop eklenerek bağlanması ile tümör dokusunun daha etkin ortadan kaldırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla lenfoma tedavisinde radyoaktif işaretli iki ajan onay almıştır. Bunlardan biri Yitrium 90 ile işaretli (Y90-ibritumumab;Zevalin) diğeri ise Iyot 131 ile işaretli (I 131-tositumomab; Bexxar) olanıdır. Her iki ajan da öncelikle yavaş seyirli lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Radyoaktif işaretli monoklonal antikorlar (RIM) giderek saldırgan lenfoma tedavisinde de denenmektedir. Bu amaçla RIM'ler kemoterapiyi takiben pekiştirme amaçlı (örneğin CHOP sonrası) kullanıldığı gibi BEAM ile yapılan otolog kök hücre naklinde nüksler sık olduğundan BEAM'e ilave edilerek kullanılmış ve yanıt oranının arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalar RIM'lerin toksisitesinin az ve etkinliğinin olduğunu göstermiş olup bu konuda randomize çalışmaların gerekliliği ortaya çıkmıştır.(264)

KÖTÜ PROGNOSTİK İLERİ EVRE SALDIRGAN LENFOMALARDA KÖK HÜCRE DESTEKLİ YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ YAPILMALI MI ?

Gianni'nin kötü prognostik ileri evre saldırgan lenfomalarda kök hücre destekli yüksek doz kemoterapinin progresyonsuz yaşam açısından avantaj oluşturduğunu göstermesi, Fransızların LNH çalışmasının geriye dönük değerlendirilmesi ve yüksek riskli hastalarda kök hücre destekli kemoterapinin avantajının yayınlanması ile dikkatler bu konuya çevrilmiş iken son yıllarda EORCT , Gisselbrecht, Kaiser, Martelli nin üst üste yayınlanan randomize çalışmalar ile avantaj olmadığının kanıtlanması çelişki yaratmıştır. Yeni yapılan metaanaliz, çalışmalar arasında çok çeşitli farklılıklar olduğunu bu nedenle birbirleri ile kıyaslamanın güçlülüğünü ortaya koymuştur. Bu metaanalizlerden varılan sonuç kötü prognostik, nüks olasılığı yüksek, genç, performansı iyi ve birinci dize tedaviye yanıt vermiş hastalara pekiştirme amaçlı kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi yapılabileceğidir.(265)

NÜKS HASTALARDA TEDAVİ

Saldırgan lenfomalarda nüks olan ve kemoterapi duyarlı olan hastalarda en iyi tedavi seçeneği kök hücre destekli yüksek doz tedavi olmalıdır. Bunu kanıtlayan ilk çalışma PARMA çalışmasıdır. İki kür DHAP'a yanıt veren nüks HDL'lı hastalar bu çalışma ile 4 kür DHAP (kemoterapi kolu) veya kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi şeklinde randomize edildiklerinde; 5 yıllık progresyonsuz yaşam ve total yaşam %46 ya karşı %12 ve %53 e karşı % 32 ile kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi lehine sonuçlanmıştır. Aynı çalışmanın verilerinin analizinde IPI'nın kemoterapi kolunda öneminin devam etmekte olduğu buna karşın transplantasyon kolunda IPI'nın prognoza etkisinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (266). Bu çalışma nüks ve kemoterapi sensitif hastalarda vakit kaybedilmeden kök hücre destekli yüksek doz tedavi şansının verilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Kendi kliniğimizde de uygulama tamamen bu şekilde olmaktadır. Nüks hastalarda prognozu belirleyen diğer önemli bir kriter ilk sıra tedavi ile sağlanan remisyon süresidir. Başlangıç remisyon süresinin >12 ay olması ve kütleli hastalığın olmaması prognoz daha iyi olacağına işaret etmektedir.Nükste IPI skorunun prognozu belirlediğini gösteren iki çalışma vardır (267,268)

YBBHL'da tümör azaltıcı tedavide ne kullanılmalıdır? sorusu giderek önem kazanmaktadır. İkinci seçenek tedavi seçimi, kök hücre mobilizasyonu açısından da önem kazanmaktadır.Aşağıdaki tablo 2.seçenek tedavi rejimlerini karşılaştırmaktadır.

Tablo 40: SALDIRGAN LENFOMADA İKİNCİ SEÇENEK TEDAVİ REJİMLERİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Rejim	Sitoredüktif Etki	Kök Hücre Verisi	Toksosite	Yanıt Oranı (%)	EFS
DHAP	++	zayıf	+++	26	%24 (3 yıl)
Mini BEAM	++	zayıf	++	37	%22 (3yıl)
ICE	++	iyi	+	59	%35 (3 yıl)
R-ICE	++	iyi	+	69	% 54 (3 yıl)

Yeni yayınlarda YBBHL'da R-ICE'in (Ritüksimab+ICE) nüks veya primer refrakter YBBHL'da ikinci seçenek tedavi olabileceğini göstermektedir(267). Nüks hastaların prognozunu belirlemede kullanılan kriterler irdelenecek olursa; Nüks HDL'da tedavi seçeneklerinden biri allogeneik kök hücre naklidir. Ancak bu tedavi seçeneğinde graft versus lenfoma etkisiyle sağlanan avantaj tedaviye bağlı erken mortalite ile ortadan kalktığından otolog kök hücre nakline (OKHN) göre bir avantaj sağlayamamıştır. Bu nedenle OKHN'ne rağmen nüks eden olgulara düşünülmekte ve non-myeloablative kök hücre nakli ile erken mortalite azaltılmaya çalışılmaktadır.

Kök hücre naklinde merak edilen bir diğer konu ritüksimab kullanılıp nükseden hastalarda kök hücre destekli yüksek doz kemoterapinin başarısının ritüksimab kullanılmamış hastalara benzer şekilde etkili olup olmayacağıdır. Vose ve ark.çalışması ritüksimab sonrası nükseden hastaların kök hücre destekli yüksek doz kemoterapiye yanıtlarında bir farklılığın olmadığı şeklindedir.(268)

Nüks ve birincil dirençli hastalarda allogeneik nakil sonuçları dikkatle irdelendiğinde; Allogeneik kök hücre naklinde nüks daha az olmakla birlikte mortalitenin yüksek olması nedeni ile uzun süreli sağkalımda farklılık bulunmamıştır (269). Her ne kadar otolog nakil sonrası nüks saldırgan HDL'da, sıklıkla allogeneik nakil uygulanmakta ise de başarı şansı düşüktür ve IBMTR'ın verilerinde 5 yıllık OS % 24 ve PFS% 5 olarak bildirilmiştir (270)

BİRİNCİL DİRENÇLİ LENFOMADA TEDAVİ

Randomize çalışmaların olmayışı nedeniyle, kök hücre destekli yüksek doz kemoterapinin birincil dirençli saldırgan lenfomadaki rolü bilinmemektedir. ABMTR sonuçlarına göre bu grubun prognozunu belirleyen en önemli kriter ikincil kemoterapiye hassas olup olmamalarıdır. Birincil dirençli HDL'da ikincil tedavilere yanıt verileri arasında büyük farklılıkların varlığı dikkat çekicidir. Örneğin Prince ve ark.serisinde yanıt %45 iken Josting ve ark.larının belirlediği yanıt oranı %15 olmuştur (271,272). Birincil dirençli lenfomada bir diğer tedavi seçeneği allogeneik kök hücre

naklidir(AKHN). AKHN'da nakil ile ilişkili mortalitenin %30'u aşması nedeniyle non-myeloablatif kök hücre transplantasyonu ile mortalitenin azaltılması ve graft versus lenfoma etkisi ile birincil dirençli hastaların prognozunun düzeltilmesi düşünülmüştür. Bu amaçla Robinson ve ark.yayınladığı EBMT sonuçlarına dikkat edecek olursak 2 yıllık progresyonsuz yaşamın %12.9 düzeyinde olduğu ve kemoterapi dirençli hastalarda donör lökosit verilemeden progresyonun gerçekleştiği dikkati çekmektedir.(273)

Histone deasetilaz inhibitörleri (HDAC) nüks YBBHL'da etkinliği araştırılan ajanlardandır. Nukleosomlardaki histonların asetilasyonunun derecesi gen regülasyonunda önemli rol oynar. Histonun deasetilasyonu gen transkripsiyonunun baskılanmasına neden olur. SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid) çeşitli tümör hücrelerinde farklılaşma ve apoptozu indüklemektedir. Muhtelif HDAC inhibitörleri erken faz klinik hastalarda denenmektedir. Keza angienez inhibitörleri de nüks YBBHL tedavisinde etkinliği araştırılan ajanlardandır. Bevacizumab bu anlamda SWOG'un YBBHL'da denediği ajanlardandır (274).

Lenfoma'da PET/BT'nin Kullanımı

¹⁸F-florodeoksiglukoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografileri kanser görüntülemelerinde devrim yaratmıştır. Başlangıçta sadece FDG-PET şeklinde yapılan incelemeler, sonraları lezyonların lokalizasyonlarını daha iyi belirlemek amacıyla düşük kontrastlı BT ile entegre edilmiştir ve günümüzde HL ve HDL'lı hastaların değerlendirilmesinde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (275-277).

FDG-PET radyofarmasötik maddenin, glukoz metabolizmasına hedeflendirilerek kullanıldığı, girişimsel olmayan, üç boyutlu görüntüler sağlayan bir metabolik görüntüleme yöntemidir. Patofizyolojik temelini kötücül tümörlerde görülen artmış glukoz tüketimi oluşturur. FDG, glukoz benzer bir şekilde tümör hücreleri tarafından glukoz taşıyıcıları (GLUT'lar) ile aktif transport mekanizmasıyla hücre içine alınır. Hücre içine alınan FDG, glukoz benzer şekilde fosforillenerek FDG-6-fosfat meydana gelir. FDG-6-fosfatın, glukoz-6-fosfat izomerazın substratı olmaması, hücre içinde tuzaklanmasına ve birikmesine yol açar. Burada hız kısıtlayıcı basamak plazma membranından geçiştir. ¹⁸F ile işaretlenmiş olan FDG sistemik dolaşıma verildikten yaklaşık bir saat sonra tümör hücreleri içinde kararlı konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Hücre içine alınan ¹⁸F pozitronunun bozunması ile yayılan elektronların yaydığı fotonlar PET tarayıcısı tarafından kaydedilerek, özel bir yazılım aracılığıyla görüntüler edilmektedir (275-277).

Lenfoma tanısı almış hastalarda hastalığın yaygınlığını belirlemek ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi, tedavi yaklaşımı ve prognozun belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla yaklaşık 30 yıldır lenfoma evrelemesinde temel olarak BT görüntülemeleri kullanılmaktadır. Standart dozda çekilen, kontrastlı BT'ler özellikle boyun, barsak ansları arasındaki kütle lezyonları, retroperiton bölgesi, internal iliak ve obturator istasyonlardaki lenf düğümleri gibi görüntülemesi zor bölgelerde etkili olsa da BT yönteminin de lenfoma görüntülemesinde problemleri olduğu rapor edilmiştir. Bu problemlerin başında BT'nin nekrotik ve fibroza uğramış kalıntı kütleli tümör dokusundan ayıramamasından kaynaklanmaktadır. Bu kalıntı kütleler HDL'lı hastaların 1/3'ünde Hodgkin lenfomalı hastaların 2/3'ünde görülmektedir. Ek olarak lenfoma evrelemesinin rutin bir parçası olan kemik iliği biopsilerindeki tutulumun PET ile görülebileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda da yapılmış olan çalışma sayısı azdır ve kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Literatürde FDG PET ile yapılan fonksiyonel görüntülemelerin nodal ve ektranodal lezyonları gösterme açısından duyarlılığı %92-100, özgüllüğü %74-78 oranlarında rapor edilmiştir (275-277).

PET/BT bu endikasyonlar dışında birçok klinisyen tarafından ara kontrol yanıt değerlendirmesinde, kök hücre nakli öncesinde, tedavi bitiminde, transforme lenfomanın saptanmasında ve hastaların nüks takibinde kullanılmaktadır (263-265). Ara kontrol PET/BT görüntülemeleri günümüzde Hodgkin lenfoma takibinde rutin bir tetkik olarak görülürken, HDL'lı hastalarda henüz rutine girmemiştir.

Timik hiperplazi, dokularda glikolizin arttığı durumlar, (inflamasyon, enfeksiyon, nekroz gibi) sarkoidoz gibi granümatöz hastalıklar, kahverengi yağ dokusu ve miyeloid büyüme faktörlerinin kullanımı yanlış pozitif sonuçlar sebep olabilmektedir. Bu nedenle tedavi yanıtı değerlendirmelerinde son kemoterapiden en az 6-8 hafta sonra, bunun mümkün olmadığı ara kontrol tedavi yanıtı değerlendirmesinde son kemoterapiden en az 2 hafta sonra, radyoterapiden ise en az 8-12 hafta sonra yapılması önerilmektedir (275-277).

PET/BT'de yanlış negatif sonuçlar daha çok kullanılan teknik ve cihazların rezolüsyonu ile ilişkili görünse de histolojik alttip de önem taşımaktadır. Genel olarak YBBHL, Hodgkin lenfoma, folliküler lenfoma ve mantle hücreli lenfoma türlerinde metabolik aktivitenin gösterilmesinde problem görülmezken, yavaş seyirli lenfomalar ve T hücreli lenfomalarda değişkenlikler olabildiği bilinmektedir (275-277).

PET/BT kullanımında güçlükler

Lenfoma hastalarının PET/BT görüntülemelerindeki potansiyel güçlükleri kavramak gerekmektedir. FDG'nin fizyolojik olarak kahverengi yağ dokusunda ve kaslarda tutulumu ancak geleneksel BT ile karşılaştırıldığında tanınır (278,279). Verilen kontrast maddenin takibi barsaklarda, karaciğerde ve böbreklerde PET/BT ile güvenli bir şekilde belirlenebilir. Rebound timik hiperplazi görülmesi hastalık nüksünün saptanmasında bazen güçlükler neden olur. Çünkü bazen normal timusta da tutulum olabilmektedir. Yaygın kemik iliği tutulumu kemoterapi sırasında ve G-CSF verildiğinde gözlenebilir ve yanlış raporlanmaması için dikkatli olunmalıdır. KT öncesi görüntüleme ile karşılaştırılmalıdır. KT ile ilgili viral/bakteriyel enfeksiyonlarda ve sarkoidoz gibi inflamatuvar hastalıklarda da bazen ancak biyopsi ile ayırt edilebilen FDG tutulumları olabilmektedir (278-281). Yanlış negatif sonuçlar bazen gastrointestinal sistemin MALT lenfomasında ve bazı düşük dereceli lenfomalarda da olabilir (282). Bu yanlış negatif sonuçlar lenf düğümlerinden daha çok organ tutulumlu HDL'larda gözlenir (283).

Lenfomanın klinik yönetiminde PET/BT'nin önemi

PET/BT sonuçlarına göre tedavi rejimlerinin değiştirildiği birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. PET/BT sonucuna göre lenfomanın evresinin değişmesi her zaman tedavi değişimini gerektirmemektedir. KT altındaki bazı hastalarda evre III'den evre IV'e ilerleme tedavi rejiminin değişmesini gerektirmesede RT alan hastalarda PET/BT sonucuna göre evrenin artması RT verilecek alanın da artması anlamına gelmektedir. Valk ve ark. 1996 yılında yaptığı bir çalışmada PET/BT sonucuna göre; tedavi edilmemiş HL hastalarının %20'sinde evre değişirken bunların sadece %12'sinde tedavi değiştirilmiştir (284). Daha sonra Young ve ark. 49 HL'lı hastada yaptığı çalışmada PET/BT sonucuna göre %59 hastada evre değişirken tedavi rejimi değişim gereksinimi bildirilmemiştir (285).

HASTALAR YÖNTEM VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastalar

Bu çalışmaya Ocak 2006-Nisan 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları A.D Hematoloji Bilim Dalı'na Hodgkin Lenfoma (HL) ve Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) tanılarıyla başvurmuş, tanı anında evreleme amacıyla PET-BT ve Kemik iliği biyopsisi (KİB) yapılmış 72 HL ve 77 HDL olgusu dahil edildi. Tanı anında PET-BT veya KİB yapılmamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yöntem

Klinik veritabanımızdan hastalar retrospektif olarak incelendi. PET/BT ile evrelemeden önce kemoterapi veya steroid alanlar çalışma dışı bırakıldı. Klinik evreleme ; klinik ve labratuar tetkiklere , PET/BT görüntülemeye ve tek taraflı iliak krista kemik iliği biyopsisine göre yapıldı. PET-BT'de kemik iliği tutulumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla hastaların dosyalarından tanı sırasındaki yaşları, cinsiyetleri, B semptomu olup olmadığı, tanı sırasındaki evresi ve uluslararası prognostik indekslere göre risk skorları (iyi, orta ve kötü risk), PET'de Kİ tutulum tipi ve sayısı, PET SUV-MAX değerlerine bakıldı.

Klinik vaka verileri Nisan 2013'e kadar gözden geçirildi. OS; tanı tarihinden herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı.

PET-BT'de kemik ve kemik iliği tutulum oranlarıyla karşılaştırıldı. Tedavi sonrası PET-BT çekilerek tanı sırasında PET tutulumu olan hastalardaki kemik iliği tutulumu oranındaki azalmaya bakıldı.

Hastaların evrelemesinde Cotswold modifikasyonu yapılmış Ann-Arbor evreleme sistemi, yanıt değerlendirmesinde revize edilmiş lenfoma yanıt kriterleri kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20 yazılımı ve Excel 2007 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilere ait bulgular ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen verilere ait bulgular ise *ortanca (minimum – maksimum)* değerleri kullanılarak verilmiştir. Sağkalım istatistikleri *Kaplan-Meier sağkalım analizi* kullanılarak hesaplanmıştır. *Karşılaştırmalı istatistiklerde ise Pearson Chi Square test istatistiği kullanılmıştır.*

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2006-Nisan 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları A.D Hematoloji Bilim Dalı'na Hodgkin Lenfoma (HL) ve Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) tanılarıyla başvurmuş, tanı anında evreleme amacıyla PET-BT ve Kemik iliği biyopsi (KİB) yapılmış 72 HL ve 77 HDL olgusu dahil edildi.

Tanı anında PET-BT veya KİB yapılmamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. HL ve HDL'nin farklı tiplerinde farklı prognostik risk skorlamaları (IPI, FLIPI, MIPI, IPS) kullanıldığı için araştırmada genel olarak düşük, orta ve kötü riskli olarak değerlendirme yapıldı.

Çalışmada geriye dönük olarak incelenen 149 hastanın 72'si (48,3) HL, 77'sine (51,7) ise HDL tanısı konulmuştur. HL ve HDL birlikte değerlendirildiğinde ;

Hastaların yaş ortalaması $48,1 \pm 16,3$ iken, ortancası 48 (19 – 83)'tir. Hastaların %41,6'sı kadın, %58,4'ü ise erkektir.

Hastaların hastalık evresi %2'sinde 1a, %14,1'inde 2a, %4'ünde 2b, %17,4'ünde 3a, %16,1'inde 3b, %16,1'inde 4a, %30,2'sinde ise 4b'dir.

Risk skoru hastaların %42,3'ünde düşük riskli, %31,5'inde orta riskli, %26,2'sinde yüksek risklidir. Hastaların %40,9'ünde PET kemik iliği tutulumu var iken, %59,1'sinde yoktur.

Hastaların %75'inde PET tutulumu nedeniyle evre artışı yoktur, %21,9'unda 1, %1,6'sında 2, %1,6'sında ise 3 evre artışı vardır.

Hastaların %67,7'sinde tutulum tipi yaygın iken, %32,3'ünde odaklıdır. Tutulan bölge sayısı hastaların %15,6'sında 1, %15,6'sında 2, %10,9'unda 3, %57,8'inde ise 3'ten fazladır.

SUVmax değeri ortalaması $6,7 \pm 5,7$ iken, ortancası 5 (1 – 31)'tir. Hastaların %33,6'sında kemik iliği tutulumu var iken, %66,4'ünde yoktur.

Son durumda hastaların %15,4'ü kaybedilmiş iken, %84,6'sı hayattadır. (Tablo 41)

Tablo 41: Genel Demografik Bilgiler

Yaş	
Ortalama ± Std.Sapma	48,1 ± 16,3
Ortanca (min - max)	48 (19 - 83)
Cinsiyet, f/n (%)	
Kadın	62/149 (%41,6)
Erkek	87/149 (%58,4)
Tanı, f/n (%)	
Hodgkin Lenfoma	72/149 (%48,3)
Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL)	77/149 (%51,7)
Hastalık Evresi, f/n (%)	
1a	3/149 (%2)
2a	21/149 (%14,1)
2b	6/149 (%4)
3a	26/149 (%17,4)
3b	24/149 (%16,1)
4a	24/149 (%16,1)
4b	45/149 (%30,2)
Risk Skoru, f/n (%)	
Düşük Risk	63/149 (%42,3)
Orta Risk	47/149 (%31,5)
Yüksek Risk	39/149 (%26,2)
PET Kemik İliği Tutulumu, f/n (%)	
Var	61/149 (%40,9)
Yok	88/149 (%59,1)
PET Tutulumu Nedeniyle Evre Artışı, f/n (%)	
0	48/64 (%75)
1	14/64 (%21,9)
2	1/64 (%1,6)
3	1/64 (%1,6)
Tutulum Tipi, f/n (%)	
Yaygın	44/65 (%67,7)
Odaksal	21/65 (%32,3)
Tutulan Bölge Sayısı, f/n (%)	
1	10/64 (%15,6)
2	10/64 (%15,6)
3	7/64 (%10,9)
> 3	37/64 (%57,8)
SUVmax Değeri	
Ortalama ± Std.Sapma	6,7 ± 5,7
Ortanca (min-max)	5 (1 - 31)
Kemik İliği Biyopsisi, Lenfoma İnfiltrasyonu, f/n (%)	
Var	50/149 (%33,6)
Yok	99/149 (%66,4)
Son Durum, f/n (%)	
Ölü	23/149 (%15,4)
Hayatta	126/149 (%84,6)

Hodgkin Lenfoma ve Hodgkin Dışı Lenfomalı hastaların kemik iliği tutulumu, PET tutulumu ve kemik iliği biyopsi tutulumu ile karşılaştırılmasına ait bulgular *Tablo 42'* de verilmiştir.

Hodgkin lenfoma tanısı konulan hastaların %55,2'sinde PET tutulumu var iken, %44,8'inde yoktur, HDL hastalarının ise %31,2'sinde PET tutulumu var iken, %68,8'inde yoktur.

Hodgkin lenfoma tanısı konulan hastaların %23,6'sında kemik iliği biyopsisinde kemik iliği tutulumu var iken, %76,4'ünde yoktur, HDL hastalarının ise %42,9'unda kemik iliği tutulumu var iken, %57,1'inde yoktur. (Tablo 42)

Tablo 42: Hodgkin Lenfoma ve Hodgkin Dışı Lenfoma gözlenen hastaların kemik iliği tutulumu, PET tutulumu ve kemik iliği tutulumu ile karşılaştırılmasına ait bulgular

	<i>Hodgkin Lenfoma</i>	<i>Hodgkin Dışı Lenfoma</i>	<i>P-Değeri</i>
PET Tutulumu, f/n (%)			0,004
Var	37/67 (%55,2)	24/77 (%31,2)	
Yok	30/67 (%44,8)	53/77 (%68,8)	
Kemik İliği Tutulumu, f/n (%)			0,013
Var	17/72 (%23,6)	33/77 (%42,9)	
Yok	55/72 (%76,4)	44/77 (%57,1)	

HL ve HDL'lı hastalara ait demografik bilgiler *Tablo 43'*de verilmiştir. HL hastalarının yaş ortancası 40,7 ± 14,4, ortancası ise 38 (19 – 80), HDL hastalarının ise yaş ortalaması 54,9 ± 15, ortancası 57 (20 – 83)'dir.

HL hastalarının %45,8'i kadın, %54,2'si erkektir, HDL hastalarının ise %37,7'si kadın, %62,3'ü erkektir.

HL hastalarının hastalık evresi %1,4'ünde 1a, %12,5'inde 2a, %8,3'ünde 2b, %22,2'sinde 3a, %22,2'sinde 3b, %6,9'unda 4a, %26,4'ünde 4b'dir, HDL hastalarının ise %2,6'sında 1a, %15,6'sında 2b, %13'ünde 3a, %10,4'ünde 3b, %24,7'sinde 4a, %33,8'inde 4b'dir.

Risk skoru HL hastalarının %52,8'inde düşük riskli, %31,9'unda orta riskli, %15,3'ünde yüksek risklidir, HDL hastalarının ise %32,5'inde düşük riskli, %31,2'sinde orta riskli, %36,4'ünde yüksek risklidir.

HL hastalarının %51,3'sinde PET kemik iliği tutulumu var iken, %48,7'inde yoktur, HDL hastalarının ise %31,2'sinde PET kemik iliği tutulumu var iken, %68,8'inde yoktur.

HL hastalarının %65'inde PET kemik iliği tutulumu nedeniyle evre artışı gözlenmemektedir, ancak %30'unda 1, %2,5'inde 2, %2,5'inde 3 evre artışı gözlenmektedir, HDL hastalarının ise %91,7'sinde evre artışı gözlenmemektedir, %8,3'ünde ise 1 evre artışı gözlenmektedir.

HL hastalarının %65,9'unda tutulum tipi diffüz iken, %34,1'inde fokaldır, HDL hastalarının ise %70,8'inde tutulum tipi diffüz iken, %29,2'sinde fokaldır.

Tutulan bölge sayısı HL hastalarının %20'sinde 1, %10'unda 2, %12,5'inde 3, %57,5'inde ise 3'ten fazladır, HDL hastalarının ise %8,3'ünde tutulan bölge sayısı 1, %25'inde 2, %8,3'ünde 3, %58,3'ünde ise 3'ten fazladır.

HL hastalarının SUVmax ortalaması $6,4 \pm 4,5$ iken, ortancası 5 (1 – 20)'dir, HDL hastalarının SUVmax ortalaması ise $7,3 \pm 7,2$ iken, ortancası 4,5 (1 – 31)'dir.

HL hastalarının %23,6'sında kemik iliği tutulumu var iken, %76,4'ünde yoktur, HDL hastalarının ise %42,9'unda kemik iliği tutulumu var iken, %57,1'inde yoktur.

Son durumda HL hastalarının %12,5'i kaybedilmişken, %87,5'i hayattadır, HDL hastalarının ise %18,2'si kaybedilmişken, %81,8'i hayattadır. (Tablo 43)

Tablo 43: HL ve HDL gözlenen hastalara ait demografik bilgiler

	<i>Hodgkin Lenfoma</i>	<i>Hodgkin Dışı Lenfoma</i>	<i>P</i>
Yaş			<0.0001
Ortalama ± Std.Sapma	40,7 ± 14,4	54,9 ± 15	
Ortanca (min - max)	38 (19 - 80)	57 (20 - 83)	
Cinsiyet, f/n (%)			0.31
Kadın	33/72 (%45,8)	29/77 (%37,7)	
Erkek	39/72 (%54,2)	48/77 (%62,3)	
Hastalık Evresi, f/n (%)			0.03
1a	1/72 (%1,4)	2/77 (%2,6)	
2a	9/72 (%12,5)	0/77 (%0)	
2b	6/72 (%8,3)	12/77 (%15,6)	
3a	16/72 (%22,2)	10/77 (%13)	
3b	16/72 (%22,2)	8/77 (%10,4)	
4a	5/72 (%6,9)	19/77 (%24,7)	
4b	19/72 (%26,4)	26/77 (%33,8)	
Risk Skoru, f/n (%)			0.007
Düşük Risk	38/72 (%52,8)	25/77 (%32,5)	
Orta Risk	23/72 (%31,9)	24/77 (%31,2)	
Yüksek Risk	11/72 (%15,3)	28/77 (%36,4)	
PET Kemik İliği Tutulumu, f/n (%)			0.04
Var	37/72 (%51,3)	24/77 (%31,2)	
Yok	35/72(%48,7)	53/77 (%68,8)	
PET Tutulumu Nedeniyle Evre Artışı, f/n (%)			0.12
0	26/40 (%65)	22/24 (%91,7)	
1	12/40 (%30)	2/24 (%8,3)	
2	1/40 (%2,5)	0/24 (%0)	
3	1/40 (%2,5)	0/24 (%0)	
Tutulum Tipi, f/n (%)			0.89
Yaygın	27/41 (%65,9)	17/24 (%70,8)	
Odaksal	14/41 (%34,1)	7/24 (%29,2)	
Tutulan Bölge Sayısı, f/n (%)			0.30
1	8/40 (%20)	2/24 (%8,3)	
2	4/40 (%10)	6/24 (%25)	
3	5/40 (%12,5)	2/24 (%8,3)	
> 3	23/40 (%57,5)	14/24 (%58,3)	
SUVmax Değeri			0.95
Ortalama ± Std.Sapma	6,4 ± 4,5	7,3 ± 7,2	
Ortanca (min-max)	5 (1 - 20)	4,5 (1 - 31)	
Kemik İliği Biyopsisi, Lenfoma İnfiltrasyonu, f/n (%)			0.013
Var	17/72 (%23,6)	33/77 (%42,9)	
Yok	55/72 (%76,4)	44/77 (%57,1)	
Son Durum, f/n (%)			0.46
Ölü	9/72 (%12,5)	14/77 (%18,2)	
Hayatta	63/72 (%87,5)	63/77 (%81,8)	

HDL'lı hastalarda YBBHL hastaları ve diğer HDL hastalarına ait bulgular *Tablo 44'*de verilmiştir. YBBHL hastalarının yaş ortalaması $56,7 \pm 12,8$ iken, ortancası 58 (24 – 78)'dir, diğer HDL hastalarının yaş ortalaması $53,4 \pm 16,9$ iken, ortancası 53 (20 – 83)'dir.

YBBHL hastalarının %43,2'si kadın iken, %56,8'i erkektir, diğer HDL hastalarında ise %32,5'i kadın iken, %67,5'i erkektir.

Hastalık evresi YBBHL hastalarının %2,7'sinde 1a, %16,2'sinde 2a, %10,8'inde 3a, %16,2'sinde 3b, %16,2'sinde 4a, %37,8'inde 4b'dir, diğer HDL hastalarının ise %2,5'inde 1a, %15'inde 2a, %15'inde 3a, %5'inde 3b, %32,5'inde 4a, %30'unda 4b'dir.

Risk skoru YBBHL hastalarının %32,4'ünde düşük riskli, %35,1'inde orta riskli, %32,4'ünde yüksek risklidir, diğer HDL hastalarının ise %32,5'inde düşük riskli, %27,5'inde orta riskli, %40'ında yüksek risklidir.

YBBHL hastalarının %35,1'inde PET kemik iliği tutulumu var iken, %64,9'unda yoktur, diğer HDL hastalarının ise %27,5'inde PET kemik iliği tutulumu var iken, %72,5'inde yoktur.

YBBHL hastalarının %92,3'ünde evre artışı yoktur, %7,7'sinde ise 1 evre artışı vardır, diğer HDL hastalarında ise %90,9'unda evre artışı yoktur, %9,1'inde ise 1 evre artışı vardır.

YBBHL hastalarının %76,9'unda tutulum tipi diffüz, %23,1'inde fokaldır, diğer HDL hastalarının ise %63,6'sında tutulum tipi yaygın iken, %36,4'ünde odaklıdır.

Tutulan bölge sayısı YBBHL hastalarının %7,7'sinde 1, %38,5'inde 2, %53,8'inde 3'ten fazladır, diğer HDL hastalarının ise %9,1'inde 1, %9,1'inde 2, %18,2'sinde 3, %63,6'sında ise 3'ten fazladır.

YBBHL hastalarının SUVmax değeri ortalaması $9,4 \pm 9,2$ iken, ortancası 6 (2 – 31)'dir, diğer HDL hastalarının ise SUVmax ortalaması $4,9 \pm 3,3$ iken, ortancası 4 (1 – 13)'tür.

YBBHL hastalarının %29,7'sinde kemik iliği tutulumu var iken, %70,3'ünde yoktur, diğer HDL hastalarında ise %55'inde kemik iliği tutulumu var iken, %45'inde yoktur.

Son durumda YBBHL hastalarının %13,5'i kaybedilmişken, %86,5'i hayattadır, diğer HDL hastalarının ise %22,5'i kaybedilmişken, %77,5'i hayattadır. (Tablo 44)

Tablo 44: HDL' lı Hastalarda YBBHL Hastaları ve Diğer Hastalara Ait Bulgular

	DBBHL Hastaları (n=37)	Diğer Hastalar (n=40)	P
Yaş			0.34
Ortalama ± Std.Sapma	56,7 ± 12,8	53,4 ± 16,9	
Ortanca (min - max)	58 (24 - 78)	53 (20 - 83)	
Cinsiyet, f/n (%)			0.33
Kadın	16/37 (%43,2)	13/40 (%32,5)	
Erkek	21/37 (%56,8)	27/40 (%67,5)	
Hastalık Evresi, f/n (%)			0.41
1a	1/37 (%2,7)	1/40 (%2,5)	
2a	6/37 (%16,2)	6/40 (%15)	
2b	0/37 (%0)	0/40 (%0)	
3a	4/37 (%10,8)	6/40 (%15)	
3b	6/37 (%16,2)	2/40 (%5)	
4a	6/37 (%16,2)	13/40 (%32,5)	
4b	14/37 (%37,8)	12/40 (%30)	
Risk Skoru, f/n (%)			0.72
Düşük Risk	12/37 (%32,4)	13/40 (%32,5)	
Orta Risk	13/37 (%35,1)	11/40 (%27,5)	
Yüksek Risk	12/37 (%32,4)	16/40 (%40)	
PET Kemik İliği Tutulumu, f/n (%)			0.47
Var	13/37 (%35,1)	11/40 (%27,5)	
Yok	24/37 (%64,9)	29/40 (%72,5)	
PET Tutulumu Nedeniyle Evre Artışı, f/n (%)			1.0
0	12/13 (%92,3)	10/11 (%90,9)	
1	1/13 (%7,7)	1/11 (%9,1)	
2	0/13 (%0)	0/11 (%0)	
3	0/13 (%0)	0/11 (%0)	
Tutulum Tipi, f/n (%)			0.66
Yaygın	10/13 (%76,9)	7/11 (%63,6)	
Odaksal	3/13 (%23,1)	4/11 (%36,4)	
Tutulan Bölge Sayısı, f/n (%)			0.21
1	1/13 (%7,7)	1/11 (%9,1)	
2	5/13 (%38,5)	1/11 (%9,1)	
3	0/13 (%0)	2/11 (%18,2)	
> 3	7/13 (%53,8)	7/11 (%63,6)	
SUVmax Değeri			0.19
Ortalama ± Std.Sapma	9,4 ± 9,2	4,9 ± 3,3	
Ortanca (min-max)	6 (2 - 31)	4 (1 - 13)	
Kemik İliği Biyopsisi, Lenfoma İnfiltrasyonu, f/n (%)			0.045
Var	11/37 (%29,7)	22/40 (%55)	
Yok	26/37 (%70,3)	18/40 (%45)	
Son Durum, f/n (%)			0.47
Ölü	5/37 (%13,5)	9/40 (%22,5)	
Hayatta	32/37 (%86,5)	31/40 (%77,5)	

HL ve en sık görülen HDL tipi olan YBBHL'nın demografik özellikleri karşılaştırıldı. HL hastalarının ortalama yaşı 38 (19-80), iken YBBHL'da 58 (24-78) olarak bulundu.

HL hastalarının % 45,8'i kadın, % 54,2' si erkektir, YBBHL'da ise % 43,2' si kadın, % 56,8'i erkektir. Görüldüğü gibi her iki lenfoma tipinde de erkek baskınlığı vardır ve erkek/kadın görülme oranları benzerdir.

Hastalık evresi HL'lı hastaların % 1,4'ünde evre 1, % 20,8'inde evre 2, %44,4'ünde evre 3, % 31,3'ünde evre 4 olarak bulunmuştur. YBBHL'da ise hastaların % 2,7' si evre 1, % 16,2' si evre 2, % 27'si evre 3, % 54' ü ise evre 4 olarak bulundu. Buna göre evre 4 hastalık YBBHL'da HL' dan daha sık gözlenmektedir.

Risk grubuna göre incelendiğinde HL hastalarının % 52,8'i düşük risk, % 31,9'u orta risk ve % 15,3'ü yüksek risklidir. YBBHL hastalarında ise % 32,4'ü düşük risk, % 35,1' i orta risk, % 32,4'ü ise yüksek risklidir. Bu sonuçlara göre YBBHL hastalarının tanı anında daha fazla yüksek riskli gruba girdiği görülmektedir.

PET kemik iliği tutulum açısından değerlendirildiğinde HL hastalarının % 51,3 sinde PET tutulum saptanmış iken bu oran YBBHL hastalarında % 35,1 olarak bulunmuştur. Bu oran YBBHL hastalarında HL hastalarından anlamlı olarak daha düşüktür.

Üç ve daha fazla bölgede PET tutulumu HL'da % 70 iken, YBBHL'da % 53,8 olarak bulunmuştur. Bu oran HL'da anlamlı olarak daha yüksektir.

SUV-MAX değerlerinde ise HL ve YBBHL' da benzer bulundu.

Kemik iliği biyopsisinde lenfoma tutulumu HL'da % 23,6, YBBHL'da ise % 29,7 olarak bulundu.

PET tutulumuna göre evre artışı HL'da %35 iken YBBHL'da % 7,7 olarak bulundu. Bu oran istatistik olarak anlamlı bulundu.

Hastaların sağ kalım oranları ise benzer bulunmuştur. (Tablo 45)

Tablo 45: HL ve YBBHL hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hodgkin Lenfoma	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	P
Yaş			<0.0001
Ortalama ± Std.Sapma	40,7 ± 14,4	56,7 ± 12,8	
Ortanca (min - max)	38 (19 - 80)	58 (24 - 78)	
Cinsiyet, f/n (%)			0.80
Kadın	33/72 (%45,8)	16/37 (%43,2)	
Erkek	39/72 (%54,2)	21/37 (%56,8)	
Hastalık Evresi, f/n (%)			0.18
1a	1/72 (%1,4)	1/37 (%2,7)	
2a	9/72 (%12,5)	6/37 (%16,2)	
2b	6/72 (%8,3)	0/37 (%0)	
3a	16/72 (%22,2)	4/37 (%10,8)	
3b	16/72 (%22,2)	6/37 (%16,2)	
4a	5/72 (%6,9)	6/37 (%16,2)	
4b	19/72 (%26,4)	14/37 (%37,8)	
Risk Skoru, f/n (%)			0.058
Düşük Risk	38/72 (%52,8)	12/37 (%32,4)	
Orta Risk	23/72 (%31,9)	13/37 (%35,1)	
Yüksek Risk	11/72 (%15,3)	12/37 (%32,4)	
PET Kemik İliği Tutulumu, f/n (%)			0.05
Var	37/72 (%51,3)	13/37 (%35,1)	
Yok	35/72 (%48,7)	24/37 (%64,9)	
PET Tutulumu Nedeniyle Evre Artışı, f/n (%)			0.30
0	26/40 (%65)	12/13 (%92,3)	
1	12/40 (%30)	1/13 (%7,7)	
2	1/40 (%2,5)	0/13 (%0)	
3	1/40 (%2,5)	0/13 (%0)	
Tutulum Tipi, f/n (%)			0.52
Yaygın	27/41 (%65,9)	10/13 (%76,9)	
Odaksal	14/41 (%34,1)	3/13 (%23,1)	
Tutulan Bölge Sayısı, f/n (%)			0.066
1	8/40 (%20)	1/13 (%7,7)	
2	4/40 (%10)	5/13 (%38,5)	
3	5/40 (%12,5)	0/13 (%0)	
> 3	23/40 (%57,5)	7/13 (%53,8)	
SUVmax Değeri			0.39
Ortalama ± Std.Sapma	6,4 ± 4,5	9,4 ± 9,2	
Ortanca (min-max)	5 (1 - 20)	6 (2 - 31)	
Kemik İliği Biopsisi, Lenfoma İnfiltrasyonu, f/n (%)			0.49
Var	17/72 (%23,6)	11/37 (%29,7)	
Yok	55/72 (%76,4)	26/37 (%70,3)	
Son Durum, f/n (%)			1.0
Ölü	9/72 (%12,5)	5/37 (%13,5)	
Hayatta	63/72 (%87,5)	32/37 (%86,5)	

PET pozitif ve PET negatif olan hastaların demografik özelliklerine ait bilgiler *Tablo 46*'te verilmiştir.

PET pozitif olan hastaların yaş ortalaması $46,3 \pm 15,3$ iken, ortancası 46 (19 – 76)'dır, PET negatif olan hastaların yaş ortalaması ise $50,3 \pm 16,7$ iken, ortancası 50 (19 – 83)'tür.

PET pozitif olan hastaların %41'i kadın, %59'u erkektir, PET negatif olan hastaların ise %43,4'ü kadın, %56,6'sı erkektir.

PET pozitif olan hastaların %60,6'sına HL, %39,4'üne HDL tanısı konmuştur, PET negatif hastaların ise %36,1'ine HL, %63,9'una ise HDL tanısı konmuştur.

Hastalık evresi PET pozitif hastaların %1,6'sında 1a, %1,6'sında 2b, %6,6'sında 3a, %16,4'ünde 3b, %14,8'inde 4a, %59'unda 4b'dir, PET negatif olan hastaların hastalık evresi ise %2,4'ünde 1a, %25,3'ünde 2a, %6'sında 2b, %22,9'unda 3a, %15,7'sinde 3b, %18,1'inde 4a, %9,6'sında 4b'dir.

Risk skoru PET pozitif hastaların %21,3'ünde düşük riskli, %36,1'inde orta riskli, %42,6'sında yüksek risklidir, PET negatif olan hastaların ise %56,6'sında düşük riskli, %27,7'sinde orta riskli, %15,7'sinde yüksek risklidir.

PET pozitif hastaların %73,3'ünde PET tutulumu nedeniyle evre artışı yoktur, ancak %23,3'ünde 1, %1,7'sinde 2, %1,7'sinde ise 3 evre artışı vardır.

PET pozitif hastaların %66,7'sinde tutulum tipi yaygın iken, %33,3'ünde odaklıdır.

PET pozitif hastaların %10,1'inde tutulan bölge sayısı 1 iken, %16,9'unda 2, %10,2'sinde 3, %62,7'sinde ise 3'ten fazladır.

PET pozitif olan hastaların SUVmax ortalaması $6,7 \pm 5,6$ iken, ortancası 4,8 (1 – 30,8)'dir.

PET pozitif olan hastaların %59'unda kemik iliği tutulumu var iken, %41'inde yoktur, PET negatif olan hastaların ise %16,9'unda kemik iliği tutulumu var iken, %83,1'inde yoktur.

Son durumda PET pozitif olan hastaların %23'ü kaybedilmişken, %77'si hayattadır, PET negatif olan hastaların ise %10,8'i kaybedilmişken, %89,2'si hayattadır.

Tablo 46: Pet Pozitif ve Pet Negatif Olan Hastaların Demografik Özellikleri

	PET Pozitif (n = 61)	PET Negatif (n = 83)	P
Yaş			0.18
Ortalama $\pm$ Std.Sapma	46,3 $\pm$ 15,3	50,3 $\pm$ 16,7	
Ortanca (min - max)	46 (19 - 76)	50 (19 - 83)	
Cinsiyet, f/n (%)			0.77
Kadın	25/61 (%41)	36/83 (%43,4)	
Erkek	36/61 (%59)	47/83 (%56,6)	
Tanı, f/n (%)			0.004
HL	37/61 (%60,6)	30/83 (%36,1)	
HDL	24/61 (%39,4)	53/83 (%63,9)	
Hastalık Evresi, f/n (%)			<0.0001
1a	1/61 (%1,6)	2/83 (%2,4)	
2a	0/61 (%0)	21/83 (%25,3)	
2b	1/61 (%1,6)	5/83 (%6)	
3a	4/61 (%6,6)	19/83 (%22,9)	
3b	10/61 (%16,4)	13/83 (%15,7)	
4a	9/61 (%14,8)	15/83 (%18,1)	
4b	36/61 (%59)	8/83 (%9,6)	
Risk Skoru, f/n (%)			<0.0001
Düşük Risk	13/61 (%21,3)	47/83 (%56,6)	
Orta Risk	22/61 (%36,1)	23/83 (%27,7)	
Yüksek Risk	26/61 (%42,6)	13/83 (%15,7)	
PET Tutulumu Nedeniyle Evre, f/n (%)			N/A
0	45/61 (%73,7)	-	
1	14/61 (%22,9)	-	
2	1/61 (%1,7)	-	
3	1/61 (%1,7)	-	
Tutulum Tipi, f/n (%)			N/A
Yaygın	41/61 (%67,2)	-	
Odaksal	20/61 (%32,8)	-	
Tutulan Bölge Sayısı, f/n (%)			N/A
1	6/61 (%9,9)	-	
2	10/61 (%16,4)	-	
3	7/61 (%11,4)	-	
> 3	38/61 (%62,3)	-	
SUVmax Değeri			N/A
Ortalama $\pm$ Std.Sapma	6,7 $\pm$ 5,6	-	
Ortanca (min-max)	4,8 (1 - 30,8)	-	
Kemik iliği Biyopsisi, Lenfoma İnfiltrasyonu, f/n (%)			<0.0001
Var	36/61 (%59)	14/83 (%16,9)	
Yok	25/61 (%41)	69/83 (%83,1)	
Son Durum, f/n (%)			0.084
Ölü	14/61 (%23)	9/83 (%10,8)	
Hayatta	47/61 (%77)	74/83 (%89,2)	

PET pozitif olup kemik iliği biyopsisi pozitif olan hastalarda tutulum tipi ve tutulum sayısına ait bilgiler *Tablo 47'de* verilmiştir. PET pozitif olup kemik iliği biyopsisi pozitif olan hastaların %68,6'sında tutulum tipi yaygın iken, %31,4'ünde odaklıdır, tutulum sayısı ise %5,7'sinde 1, %25,7'sinde 2, %8,6'sinde 3, %60'ında ise 3'ten fazladır. Buna göre PET tutulum bölgesi arttıkça biyopside kemik iliği tutulumunun arttığı görülmektedir.

Tablo 47: Pet pozitif olup kemik iliği biyopsisi pozitif olan hastalarda tutulum tipi ve tutulum sayısına ait bilgiler

	Kemik İliği Tutulumu
	Var
Tutulum Tipi, f/n (%)	
Yaygın	24/35 (%68,6)
Odaklı	11/35 (%31,4)
Tutulum Sayısı, f/n (%)	
1	2/35 (%5,7)
2	9/35 (%25,7)
3	3/35 (%8,6)
> 3	21/35 (%60)

PET tutulumu olup kemik iliği tutulumu olmayan Hodgkin hastalarına ait bulgular *Tablo 49'da* verilmiştir. PET tutulumu olmayıp kemik iliği tutulumu olan Hodgkin hastası bulunmamaktadır. Buna göre PET tutulumu olup kemik iliği tutulumu olmayan Hodgkin hastalarının hastalık evresi %5'inde 1a, %5'inde 2b, %15'inde 3a, %45'inde 3b, %10'unda 4a, %20'sinde 4b'dir. IPS skoru %50'sinde düşük riskli, %35'inde orta riskli, %15'inde yüksek risklidir. Tutulum tipi %65'inde yaygın iken %35'inde odaklıdır. Tutulan bölge sayısı %20'sinde 1, %10'unda 3, %35'inde ise 3'ten fazladır. 72 HL hastasının 37 sinde PET kemik iliği tutulumu saptanmış olup bunların 17'sinde aynı zamanda kemik iliği tutulumu saptandı. Beş vakada PET kemik iliği tutulumu şüpheli bulundu ve bunların hiçbirinde kemik iliği tutulumu saptanmadı.

Tablo 48: Hodgkin Lenfoma alt tipleri

	n	%
Lenfosit baskın tip	4	5,6
Lenfosit zengin tip	1	1,4
Lenfositten fakir tip	2	2,8
Karma hücreli tip	21	29,2
Nodüler sklerozan tip	44	61,1
Toplam	72	100

Tablo 49: Hodgkin Lenfoma hastalarına ait bulgular

	PET Tutulumu Olup Kemik İliği Tutulumu Olmayan Hastalar 20/67(%29,9)	PET Tutulumu Olmayıp Kemik İliği Tutulumu Olan Hastalar 0/67(%0)	PET ve kemik iliği tutulumu olan hastalar 17/37(% 45,9)
Hastalık Evresi, f/n (%)			
1a	1/20 (%5)	-	0/17 (%0)
2a	0/20 (%0)	-	0/17 (%0)
2b	1/20 (%5)	-	0/17 (%0)
3a	3/20 (%15)	-	0/17 (%0)
3b	9/20 (%45)	-	1/17 (% 5,9)
4a	2/20 (%10)	-	2/17 (%11,8)
4b	4/20 (%20)	-	14/17 (% 82,3)
IPS Skoru, f/n (%)			
Düşük Risk	10/20 (%50)	-	1/17 (% 5,9)
Orta Risk	7/20 (%35)	-	8/17 (%47,05)
Yüksek Risk	3/20 (%15)	-	8/17 (% 47,05)
Tutulum Tipi, f/n (%)			
Yaygın	13/20 (%65)	-	11/17 (% 64,7)
Odaklı	7/20 (%35)	-	6/17 (% 35,3)
Tutulan Bölge Sayısı, f/n (%)			
1	4/20 (%20)	-	0/17 (%0)
2	1/20 (%5)	-	4/17 (% 23,5)
3	2/20 (%10)	-	2/17 (% 11,8)
> 3	13/20 (%65)	-	11/17 (%64,7)

Tablo 50: HDL alt tipleri

	n	%
ALCL	4	5,2
BURKİT L.	1	1,3
DBBHL	37	48,1
FL	9	11,7
MCL	12	15,6
MZL	10 (9 nodal, 1 splenik)	13
PTHL	2	2,6
SLL	1	1,3
TCR,BCL	1	1,3
Toplam	77	100

HDL , saldırgan HDL ve yavaş seyirli HDL olarak 2 grupta incelendi. (Tablo 51) saldırgan HDL grubuna YBBHL, ALCL, MCL blastoid ve pleomorfik varyantları, PTHL, TCR-BCL ve Burkit Lenfoma dahil edildi. Saldırgan lenfoma grubunda olan 50 hastanın 18'inde (%36) PET kemik iliği tutulum mevcuttu. 32 (% 62.8) hastada ise PET tutulum yoktu. Hem PET hem de kemik iliği biyopsisi tutulumu olan hasta oranı %77,7, PET tutulum olup kemik iliği biyopsisi tutulum olmayan hastalar % 27.7, PET tutulum olmayıp kemik iliği biyopsisi tutulum olan hastalar ise %15.6 olarak hesaplandı. Otuzyediy YBBHL hastasının 13'ünde (%35.2) PET tutulumu saptanırken 24'ünde (% 64.8) PET negatif bulundu. PET pozitif olan YBBHL hastalarının 3'ünde KİB negatif bulundu. PET negatif olan hastaların ise yalnızca 1 tanesinde KİB pozitif bulundu.

Tablo 51: Saldırgan HDL' ya ait bulgular

	PET ve KİB tutulum olan hastalar 14/50(%28)	PET Tutulumu Olup KİB Tutulumu Olmayan Hastalar 5/50(%10)	PET Tutulumu Olmayıp KİB Tutulumu Olan Hastalar 5/50(%10)
Hastalık Evresi, f/n (%)	14/18(%77,7)	5/18 (%27,7)	5/32 (%15,6)
1a	0/14 (%)	0/5 (%)	0/5 (%)
2a	0/14(%)	0/5 (%)	0/5 (%)
2b	0/14(%)	0/5 (%)	0/5 (%)
3a	0/14(%)	1/5 (%20)	0/5 (%)
3b	0/14 (%)	0/5 (%)	0/5 (%)
4a	0/14 (%)	2/5 (%40)	1/5 (%20)
4b	14/14 (%100)	2/5 (%40)	4/5 %(80)
Risk Skoru, f/n (%)			
Düşük Risk	1/14(%7,2)	0/5 (%)	0/5 (%)
Orta Risk	4/14(%28,5)	3/5 (% 60)	1/5 (%20)
Yüksek Risk	9/14(%64,3)	2/5 /% 40)	4/5 (%80)
Tutulum Tipi, f/n (%)			
Yaygın	11/14(%78,5)	3/5 (% 60)	-
Odaksal	3/14(%21,5)	2/5 (% 40)	-
Tutulan Bölge Sayısı, f/n (%)			
1	1/14 (%7,2)	0/5 (% 0)	-
2	4/14 %(28,5)	1/5 (%20)	-
3	1/14 (%7,2)	1/5 (% 20)	-
> 3	8/14 (%57,1)	3/5 (% 60)	-

Yavaş seyirli lenfoma grubuna Folliküler lenfoma, Splenik ve nodal Marjinal Zon lenfoma ve yavaş seyirli MCL dahil edildi. Yavaş seyirli lenfoma grubunda yer alan 27 hastanın 6'sında (%22.2) PET kemik iliği tutulum mevcuttu. Bu hastalarında hepsinde aynı zamanda KİB'de tutulum mevcuttu. PET pozitif olup KİB tutulumu olmayan hasta saptanmadı. 9 hastada PET negatif olduğu halde KİB'de tutulum mevcuttu. (Tablo 52)

Tablo 52: Yavaş seyirli lenfomalı hastalara ait bulgular

	PET ve KİB tutulum olan hastalar 6/27(%22,2)	PET tutulum olup KİB tutulum olmayan hastalar 0/27 (%0)	PET tutulum olmayıp KİB tutulum olan hastalar 9/27(%33,3)
Hastalık Evresi, f/n (%)			
1a	0/6 (%0)	-	0/9 (%0)
2a	0/6 (%0)	-	0/9 (%0)
2b	0/6 (%0)	-	0/9 (%0)
3a	0/6 (%0)	-	0/9 (%0)
3b	0/6 (%0)	-	0/9 (%0)
4a	3/6 (%50)	-	8/9 (%88,8)
4b	3/6 (%50)	-	1/9 (%11,2)
Risk Skoru, f/n (%)		-	
Düşük Risk	1/6 (%16,6)	-	4/9 (%44,4)
Orta Risk	1/6 (%16,6)	-	2/9 (%22,2)
Yüksek Risk	4/6 (%66,8)	-	3/9 (%33,3)
Tutulum Tipi, f/n (%)		-	
Yaygın	3/6 (%50)	-	-
Odaksal	3/6 (%50)	-	-
Tutulan Bölge Sayısı, f/n (%)		-	
1	1/6 (%16,6)	-	-
2	1/6 (%16,6)	-	-
3	0/6 (%0)	-	-
> 3	4/6 (%66,8)	-	-

Tüm görüntüleme ve histolojik yöntemler birleştirildiğinde kemik iliği tutulumu HL için 37 hastada mevcuttu. Bu hastaların kemik iliği tutulumu 37 hastanın tamamında PET/BT ile

saptanırken 17 hastada KİB ile saptandı. KİB ile KİT saptanan 17 hastanın tamamında PET/BT ile KİT mevcuttu. HL hastalarında KİT'nu göstermede PET/BT nin duyarlılığı ve özgüllüğü %100, histolojinin ise duyarlılığı % 46, özgüllüğü ise % 100 olarak hesaplandı.

Bu oranlar YBBHL hastaları için ayrıca hesaplandı. Otuzyeddi YBBHL hastasının 13'ünde (% 35.2) PET/BT ile KİT saptanırken, KİB ile 11 (% 29.7) hastada KİT saptandı. PET/BT ile KİT saptanan 13 hastanın 3'ünde KİB ile tutulum saptanmadı. PET/BT ile KİT saptanmayan yalnızca 1 hastada KİB ile tutulum saptandı. Tüm yöntemlerle belirlenen KİT olan hasta sayısı ise 14 oldu. Bu sonuçlara göre YBBHL hastaları için PET/BT'nin duyarlılığı %93, özgüllüğü ise %91 olarak hesaplandı. Bu oran KİB için duyarlılığı %84, özgüllüğü için ise %100 olarak hesaplandı.

Saldırgan lenfomalar olarak ele alındığında; 50 hastanın 23'ünde (%46) tüm yöntemlerle KİT mevcuttu. Bu hastaların 13'ünde hem KİB hemde PET/BT tutulumu vardı. Beş (%10) hastada PET/BT tutulumu olmasına rağmen KİB ile tutulum saptanmadı. Toplam PET/BT ile tutulum oranı 23 hastanın 18'inde (%78) olarak belirlendi. KİB ile tutulum oranı yine 23 hastanın 18'inde saptandı. Beş (%10) hastada ise KİB ile tutulum olmasına rağmen PET/BT ile tutulum saptanmadı. Bu sonuçlara göre saldırgan lenfoma hastaları için duyarlılık PET/BT ve KİB için %78, özgüllük ise hem PET/BT hem de KİB için %72 olarak hesaplandı.

Yavaş seyirli lenfolamalar incelendiğinde; 27 yavaş seyirli lenfoma hastası tüm yöntemler ele alındığında KİT oranı 27 hastanın 15'i (%55) olarak hesaplandı. PET/BT ile 6 hastada (%22.2) KİT belirlenirken, KİB ile 15 hastada (%55) hastada KİT belirlendi. Bu hastaların 6'sına hem PET/BT hem de KİB ile tutulum mevcuttu. PET/BT ile tutulum saptanmasına rağmen KİB ile tutulum olmayan hasta bulunamadı. Ancak 9 hastada (%33.3) PET/BT ile KİT olmadığı halde KİB ile tutulum saptandı. Bu sonuçlara göre yavaş seyirli lenfomalar için duyarlılık PET/BT için %40, özgüllük ise %100 bulundu. Bu oranlar KİB için ise duyarlılık ve özgüllük %100 olarak belirlendi.

HL hastalarında PET/BT ile KİT olanların %90'ı evre III ve üzeri iken, hem PET/BT hem de KİB ile tutulum saptananların tamamı (%100) evre III ve üzeri idi ve bu %82,3 'ü evre IVb olduğu saptandı. Sadece PET/BT ile KİT olanların tutulum tipi her iki grupta benzer bulundu. Yine tutulu alan sayısı açısından da benzer bulundu. Risk gruplarına göre incelendiğinde hem PET/BT hem de KİB ile tutulum saptanan hastaların %94'ü orta ve yüksek riskli grupta iken sadece PET/BT ile tutulum saptananlarda bu oran %45 olarak belirlendi ve anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Saldırgan lenfoma hastaları için bu oranlar PET/BT ve KİB ile birlikte tutulum saptanan

hastalarla sadece PET/BT de tutulum satana hastalarda benzer bulundu.

Yavaş seyirli lenfomalarda ise PET/BT +KİB ile tutulum saptanan hastalarda evre açısından tutulum oranları benzerdi, her iki grupta da % 100 evre IV olarak belirlendi. Risk grupları açısından bakıldığında her iki yöntemle KİT saptanan hasta oranı %83, sadece KİB ile tutulum ise %55 olarak belirlendi.

Yüz kırkdokuz HL ve HDL hastasının 69'u (%46) evre IV olarak belirlendi. Klinik evresi III olarak belirlenen 14 hastada , evre II olan 1 hastada , evre I olan 1 hastada PET/BT ile KİT saptandığından evre IV olarak yeniden evrelendi. Böylece evre IV hastaların oranı yeniden hesaplandığında 149 hastanın 85'i (%57) olarak belirlendi. Dolayısıyla evre IV hastaların oranında %11 artış oldu. Çalışmadaki hiçbir hasta sadece histolojik verilere dayanarak evre IV kabul edilmedi.

HL, saldırgan ve yavaş seyirli lenfoma tiplerine göre sağ kalım oranları aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir.

Figür 1: Lenfoma hastalarında genel sağ kalım grafiği

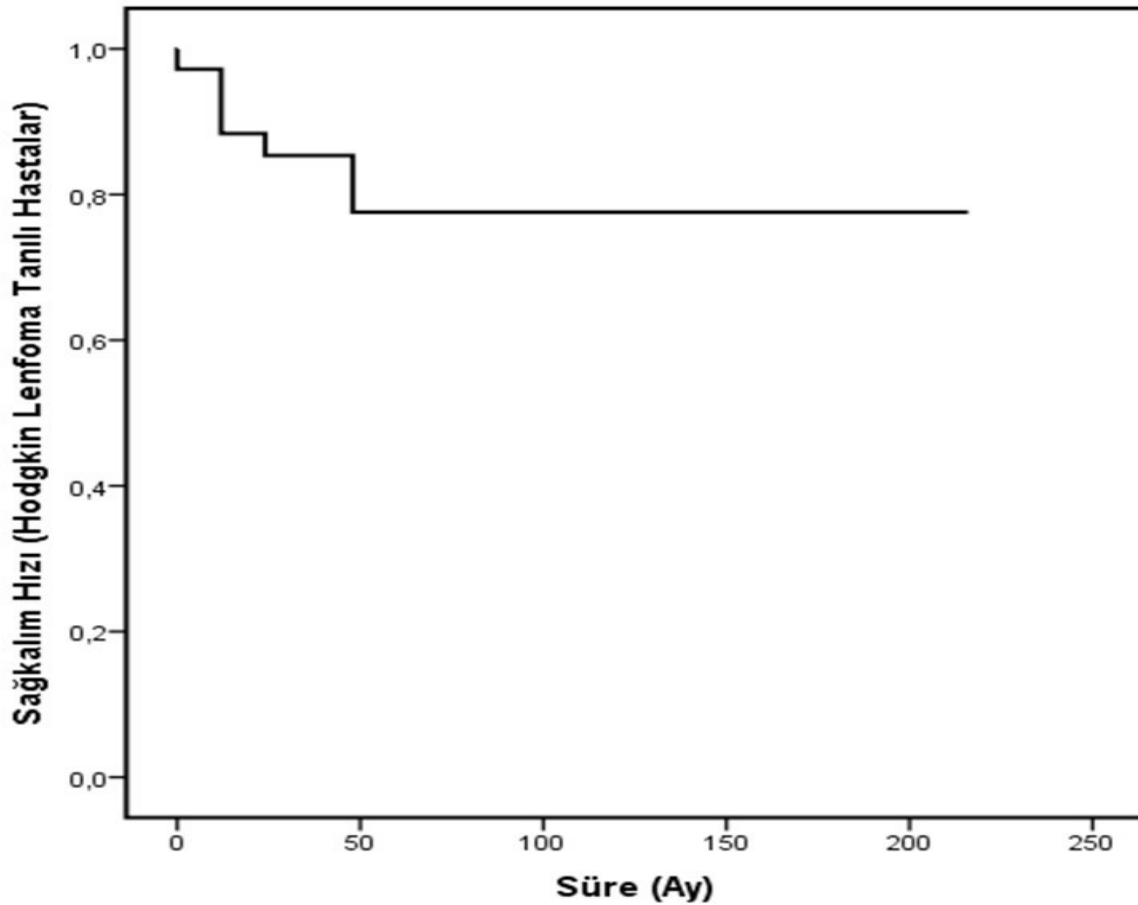


Figure 2| Agresif lenfoma tanılı hastalar için sağkalım grafiği

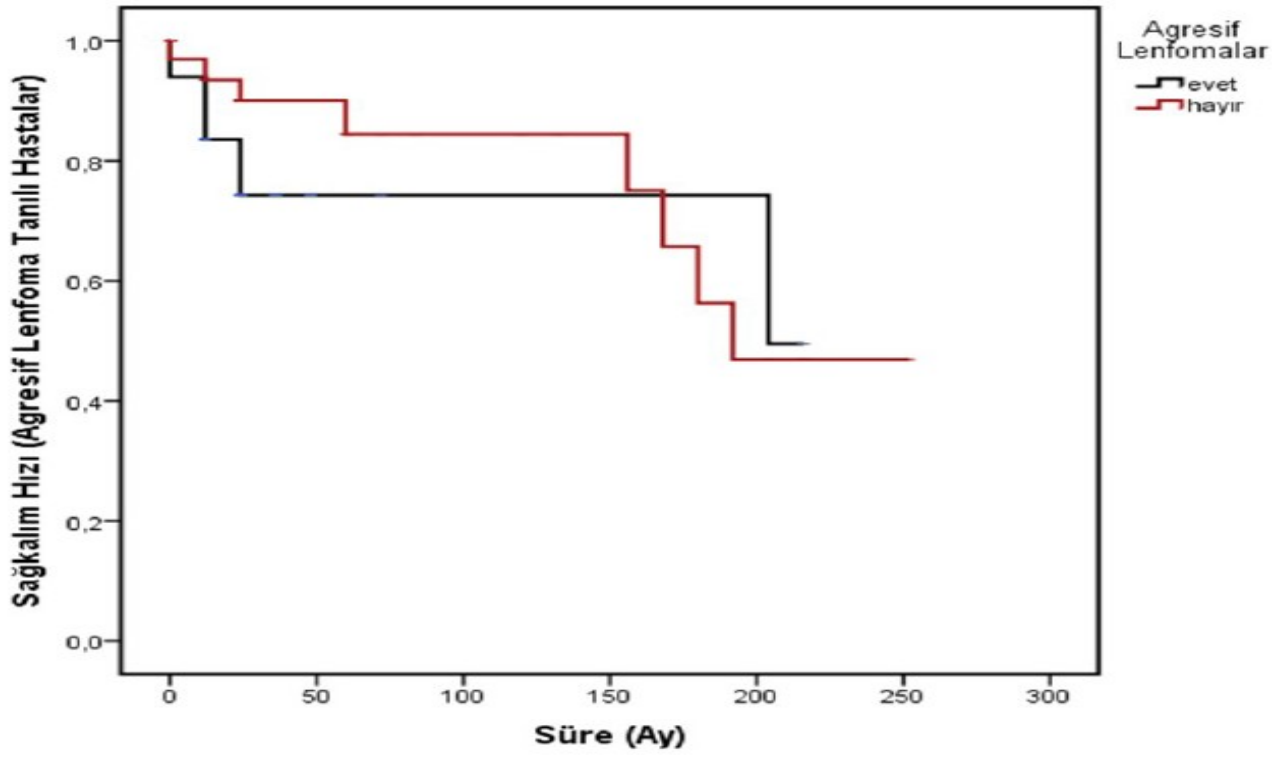
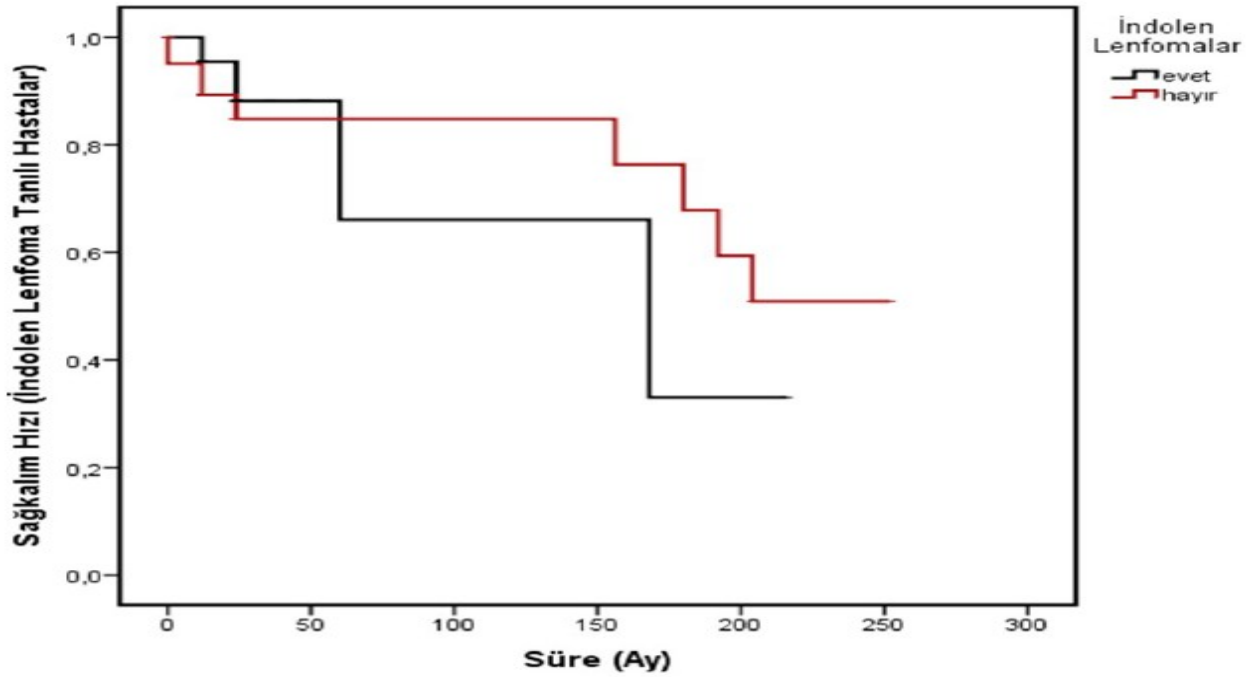


Figure 3| Agresif lenfoma tanılı hastalar için sağkalım grafiği



TARTIŞMA

HL ve saldırgan HDL'nın doğru evrelemesi etkili bir tedavi rejimi planı için mutlaka gereklidir (11,12). Kemik iliği tutulumu (KiT)'nin belirlenmesi lenfomalı hastaların evreleme çalışmalarında önemli bir adımdır. KiT, HDL hastalarının yaklaşık %25-40'ında, HL'da ise %5-14'ünde tespit edilir (16,17). Tek taraflı Kemik iliği biyopsisi (KiB) evreleme sırasında KiT'nu belirlemek için standart olarak yapılmaktadır. (18,19).

Son çalışmalar, nodal ve ektranodal lenfoid tutulumun belirlenmesinde FDG-PET/BT'nin önemli bir rolü olduğunu kanıtlamıştır (11,12,20). Lenfomalı hastaların evrelemesi için KiT'unun belirlenmesinde PET/BT'nin KiB ile iyi bir uyum sağladığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda uyumu %84 olarak hesapladık. Bu sonuç Pakos ve ark. yaptığı çalışma ile (%80) benzer bulundu (291).

Çalışmaların çoğu HDL'nın farklı tiplerini ve HL'yı içermektedir.. Bu da lenfomanın tipine göre değişik FDG tutulumu görülmesine neden olmaktadır (291). Bizim çalışmamızda HL ve HDL hastaları ele alındı. HDL hastaları saldırgan ve yavaş seyirli olarak 2 ayrı grupta ele alındı. Saldırgan lenfomalar içinde YBBHL hastaları ayrıca incelendi. Çalışmamızda HL hastalarında KiB ile KiT olan hastaların tamamında PET/BT ile de tutulum mevcuttu. YBBHL hastalarında ise yalnızca 1 hastada KiB ile tutulum olduğu halde PET/BT ile tutulum saptanmadı. Bu oranlar yavaş seyirli lenfomalar için daha düşük bulundu.

Aksiye ve proksimal appendiküler iskelette yaygın, homojen ve simetrik olması durumunda açık FDG tutulumu olmadıkça PET/BT sonucu pozitif olarak değerlendirilmemelidir. Kemik iliğinde FDG tutulumu karaciğerden daha yüksek olduğunda kemik iliği aktivasyonu olarak değerlendirilir (286). Eş zamanlı sistemik hastalık veya yakın zamanda G-CSF kullanımı nedeniyle yaygın FDG tutulumu yanlış yorumlanarak PET/BT'de yanlış pozitif sonuç verebilir. Belirtilen durumlar ve inflamatuvar reaksiyon nedeniyle selim artışlar ve kemoterapi sonrasında yanlış pozitif yorumlanabilir fakat KiT resmen gözardı edilemez (12,287). Bu nedenle bizim çalışmamızda yakın zamanda kemoterapi almış ve G-CSF kullanan hastalar alınmamıştır.

Kemik iliğinde yaygın tutulum kötücül hastalık veya hematolojik hastalıklarda görülebilir. Bizim çalışmamızda yaygın patternde tutulum olan ve KiB negatif olan 16 hastanın 13'ü HL idi. FDG tutulumu HL'nın başlangıç evrelemesinde sıklıkla görülebilir ve bunu analiz etmek zordur. Miyeloid hiperplazi bazı HL'ların özelliğidir ve kemik iliği tutulumu ile karışabilir (288). Bu nedenle gerçek pozitifliğin saptanması gerekir. PET sonuçları 3 referans seviye yoluyla değerlendirilir. PET/BT pozitif hastalarda ;

1- KiB pozitif ise: Seviye A (en yüksek seviyede doğrulama)

2- Multifokal patternde iskelet PET/BT bulguları (3 veya daha fazla iskelet lezyonu): Seviye B (yüksek seviyeli doğrulama). Bu pattern HL için tipiktir ve nadiren diğer iskelet hastalıklarında gözlenebilir (11).

3- Kemoterapi sonrasında yapılan PET/BT'de tam veya tama yakın regresyon: Seviye C (orta düzeyde bir doğrulamadır; çünkü inflamatuvar ve travmatik lezyonlarda da görülebilir)

MRI, BT veya kemik sintigrafisinde karşılık gelen bir lezyonun belirlenmesi Referans Seviye (RS) olarak değerlendirilmemelidir. Çünkü bu lezyonlar selim kemik tümörü, travma veya inflamatuvar durumlarda da görülebilir.

Bu tek merkezli kohort çalışmanın sonucuna göre HL ve saldırgan lenfomalı olgularda PET/BT yüksek oranda doğrulukla KİT'unu göstermektedir. PET/BT, kemik iliği biyopsisi ile klinik olarak anlamlı kemik iliği tutulumu saptanabilen tüm vakalarda tutulumu göstermiştir.

Daha önce HL ve HDL'lı olgularda kemik iliğinin FDG ile yaygın tutulumunun gösterilmesindeki zorluklara bağlı düşük duyarlılık oranları bizim çalışmamızda gözlemlenmedi.

Bu çalışmanın kısıtlaması geriye dönük olması idi. PET/BT ile saptanan lezyonların hepsine biyopsi yapılamadı ve eğer tedaviyi değiştirmeyecek ise MRI ile tekrar görüntülenmesi pratik olmadığından yapılmadı. Birçok merkezde uygulanan tek taraflı iliak krista biyopsisi, iki taraflı iliak krista biyopsisine göre önemli ölçüde kemik iliği hastalığını atlamaktadır (289).

Bu kriterlere göre 7 yılı aşkın bir sürede toplanan 72 HL hastasında PET/BT ile kemik iliği tutulumu hiç yanlış pozitif ve yanlış negatif saptanmadı. Otuzyediy YBBHL hastanın 13'ünde PET/BT ile KİT saptandı. KİB ile tutulum saptanan 11 hastanın 10'unda aynı zamanda PET/BT ile de tutulum vardı. Sadece 1 hastada KİB ile tutulum olmasına rağmen PET/BT'de tutulum saptanmadı. Yani sadece 1 hastada yanlış negatif sonuç saptandı. Saldırgan lenfomalar birlikte incelendiğinde ise yine yanlış pozitif vaka saptanmadı ancak 5 hastada yanlış negatif sonuç belirlendi. Yavaş seyirli lenfomalarda ise yine yanlış pozitif sonuç olmamasına rağmen 9 hastada yanlış negatif sonuç saptandı.

Çalışmamızda PET/BT'nin kemik iliği tutulumunda doğruluk oranının % 100'e yakın olduğu görüldü. Anjum Bashir Khan ve ark. yaptığı çalışmada 130 YBBHL hastası değerlendirilmiş , PET/BT ve KİB ile birlikte değerlendirildiğinde 35 (%27) hastada KİT kanıtlanmıştır. Bunların 33'ünde (%94) KİT PET/BT ile saptanırken 14'ünde (%40) KİB ile saptanmıştır (290). KİT'nu göstermede PET/BT'nin duyarlılığı %94, özgüllüğü %100, KİB'nin ise duyarlılığını %40, özgüllüğünü %100 olarak buldular. Doğruluk oranlarını ise PET/BT için %98.5, KİB'nin ise % 84 olarak bulmuşlardı. Bizim çalışmamızda da benzer duyarlılık ve özgüllük oranları saptadık.

Yavaş seyirli ve saldırgan lenfomalarda PET/BT'nin KİT'nu araştıran birçok çalışma

yürütülmektedir. Bu çalışmaların verileri 2 metaanalizde toplanmıştır (291,292). Saldırgan lenfomalarda yapılan her iki çalışmanın altgrup analizlerinde de PET/BT'nin KİT'nu belirlemede benzer duyarlılık oranları (%76, %72) bulunmuştur. Fakat her iki çalışmanın analizlerinde farklı histolojik sınıflama şemaları kullanıldığından tam verimli sonuç alınamamıştır. Ayrı bir hastalık olarak YBBHL'nın analiz raporlarında bir kısıtlılık söz konusudur. Daha yakın bir zamanda yapılan 120 YBBHL olgusunun alındığı çift merkezde yürütülen ve PET/BT ile çift taraflı iliak krusta biyopsisini karşılaştıran çalışmada; 25 hastada KİT tespit edilmiş ve PET/BT'nin duyarlılığı %84, özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir (293).

PET/BT, kemik iliği tutulumunun belirlenmesinde KİB'den daha duyarlıdır. Bu durum KİT %30'dan fazla olduğunda daha belirgindir. Duyarlılık ve özgüllük değerleri yüksektir (sırasıyla %95, %86). Moog ve ark yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (sırasıyla %81 ve %100) (304).

Çalışmamız göstermiştir ki; en tecrübeli ellerde bile düşük dereceli kemik iliği tutulumu olan lenfoma olguları PET/BT ile atlanabilmektedir. Bizim çalışmamızda da YBBHL'da 1 hastada (%7), saldırgan lenfomalar içinde incelendiğinde 5 hastada (%10), yavaş seyirli lenfomalarda ise 9 hastada (%33) kemik iliği biyopsisi ile kemik iliği tutulumu saptanmasına rağmen PET/BT ile negatif olarak saptadık.

YBBHL'da KİB yapmanın nedeni histolojik olarak uyumsuz bir hastalık olup olmadığını belirlemektir. Eğer kemik iliğinde FDG tutulumu düşük ise PET/BT ile yavaş seyirli lenfomanın kemik iliği tutulumu saptanamaz. Bir çalışmada daha önce folliküler veya marjinal zon lenfomadan YBBHL'ya dönüşen 6 olgunun hiçbirinde histolojik olarak yavaş seyirli lenfomanın KİT saptanmamıştır (290). Paone ve ark. (296) bu konuya dikkat çekmek için yaptığı çalışmada 97 YBBHL olgusu ve 14 küçük B hücreli lenfoma olgusu alınmış ve bu 14 olgunun 10'unda kemik iliğinde normal FDG tutulumu saptanmıştır.

İki klinikopatolojik çalışmada; YBBHL olgularında rastlantısal olarak kemik iliğinde düşük dereceli lenfoma tutulumunun prognostik değeri araştırılmış (289,297) ve her iki çalışmanın sonucunda da kemik iliğinde düşük dereceli tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında tedaviye cevap ile yaşam süresi açısından fark bulunamamıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada (298) tanı anında YBBHL olup daha önce veya eş zamanlı MZL,FL veya küçük B hücreli lenfoma olup olmadığı araştırılmıştır. Araştırılan hastaların genellikle yaşlı ve yaygın hastalığa sahip olduğu belirlenmiştir. Daha önce MZL, FL veya küçük B hücreli lenfoma olan olgularda, esansiyel olarak YBBHL olanlara göre TY açısından daha kötü bulunmuştur. Sessiz hastalık nöksleri daha sık olmasına rağmen istatistiksel olarak 5 yıllık sağkalım süreleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. British

Columbia ve Yeni Zelanda'da yapılan yeni bir çalışmada da (299) YBBHL'lı ve kemik iliğinde düşük dereceli lenfoma tutulumu olan olguların verileri IPI ve bileşenlerinden bağımsız olmadığı saptanmıştır.

Sehn ve ark. (299) yaptığı çalışmada; histolojik olarak kanıtlanmış KİT olan YBBHL'lı olguların PFS ve OS oranları daha kötü olarak bulunmuştur. Fakat bu çalışmada KİT'nun yaygın veya odaksal olduğu ve PET/BT'de FDG tutulumu olup olmadığı hakkında bir bilgi verilmemiştir.

PET/BT ile KİT belirlenen ve iliak krista biyopsisi ile kemik iliği tutulumu belirlenen olgularla evre IV olup kemik iliği tutulumu olmayan olguları karşılaştırdık. PET/BT ile saptanan odaksal (metastatik) kemik iliği tutulumu olan olguların verileri ile kemik iliği tutulumu olmayan evre IV ektranodal hastalığı olan olguların verileri benzerdi. Fakat iliak krista biyopsisi ve PET/BT ile KİT belirlenen olgularda OS ve EFS daha kötü olarak bulundu. Bu durumu açıklayacak en olası bulgu hastalığın tutulumunun yaygınlığı ile prognoz arasındaki ilişkidir.

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi PET/BT'nin MCL ve yavaş seyirli lenfomalı hastalarda KİT'nun belirlenmesinde düşük duyarlılığa sahip olduğu görülür. Düşük dereceli yavaş seyirli lenfomalar ya hiç ya da az oranda FDG tutulumu yapabilir (300). Yanlış negatif PET/BT sonuçları kemik iliği değerlendirmesinde (PET/BT negatif, KİB pozitif) eğer kemik iliği tutulumu zayıf ise (< %10-20) ve düşük dereceli histolojili yavaş seyirli veya mantle hücreli lenfomada görülebilir (301).

Yapılan çalışmalar prognozu etkileyen en önemli faktörün KİT'nun yaygınlığı olduğunu göstermiştir. Bunu vurgulamak için yapılan bir çalışmada %10'dan daha az KİT olan 28 YBBHL hastasının olaysız sağ kalım oranları ile KİT olmayan olguların olaysız sağ kalım (EFS) oranları benzer bulunmuştur (302,303).

KİT yaygın ve odaksal olabilir. Körleme biyopsi örnekleri lenfoma tutulumu olmayan bölgeden yapılırsa yanlış negatif sonuç verebilir. PET/BT'nin körleme biyopsinin yerini alabileceği veya uygun biyopsi bölgesinin yerini belirlemede rehber olarak kullanılması önerilmiştir. FDG kemik iliği tutulum riski yüksek olan hastalarda belirleyici olabilir (304). KİT için standart kriter olarak belirlenen körleme iliak krista biyopsisi diğer tetkiklerle karşılaştırmaya ihtiyaç duyar. İki taraflı biyopsideki pozitiflik oranları tek taraflı biyopsiden %10-50 daha fazladır. Referans standart biyopsi kemik iliğinin değerlendirmesini tam olarak yansıtmaz (291). Saldırgan lenfomalarda tek taraflı KİB ile KİT %5-34 oranında belirlenebilir. İki taraflı KİB ile bu oran %20 daha artırılabilir (286). Normal KİB sonucu , görüntüleme teknikleriyle diğer lokalizasyonlarda anormallik gösterildiğinde KİT'nu dışlamaz. KİT MRI ile HL'lı hastaların %65'inde ve saldırgan lenfomaların %85'inde nodülerdir. Bu aslında diğer alanlarda KİT olmasına rağmen KİB'de niçin normal olduğunu açıklar (286).

PET/BT lenfoma tutulumunda KİB'den daha fazla bölgeyi belirler ve biyopsi bölgesinde FDG

tutulumu olmadığında kemik iliği tutulumu yoktur (300,304). PET/BT erken tutulumu belirleyebilir. Bu nedenle KİT'nu belirlemede BT ve kemik sintigrafisinden daha duyarlıdır. Erken kemik iliği tutulumu BT sonucu normal olan hastalarda PET ile görülebilir (11,305,306). BT ile KİT'nun belirlenmesi kemik hasarının miktarına dayanır.

Dorsal iliak krsta biyopsisi lenfoma evrelemesinde rutin olarak yapılmaktadır. Bu çalışmada referans standart olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte PET/BT pozitif fakat KİB negatif çıkan bazı uyumsuz vakalarda, PET/BT multifokal paternde olduğunda tedavi sonrası normale geldiğinde pozitif olarak kabul edilmiştir. Çünkü HL ve saldırgan lenfomalar kemik iliğini yama şeklinde tutabilmekte ve körleme biyopsi yetersiz kalabilmektedir.

Çalışmamızda PET/BT'nin 149 hastanın 16'sında evreyi yükselttiğini saptadık. PET/BT sonrası yeniden evrelendirme sonrasında 3 hastada KT kür sayısında artışa neden olmuştur .

Bizim çalışmamızda PET/BT ile tutulum saptanan hastaların tamamına yakınında kemoterapi ile tam veya kısmi gerileme olduğu görüldü. Yalnızca 1 hastada gerileme saptanmadı.

Tedavi sonrası geleneksel görüntüleme yöntemleri ile aktif kalıntı hastalık ve kalıntı kütledeki fibrozisin ayırımı sıklıkla yapılamamaktadır. Ellidört hastalık bir çalışmada PET/BT görüntüleme ile 19 HL'lı hastanın 13'ünde , 35 HDL'lı hastanın 11'inde kalıntı kütle saptanmıştır (307). PET/BT'de tutulumun devam etmesi hastalık nüksünü göstermede çok anlamlıdır ve bu bilgi Spaegen ve ark. yaptığı 93 hastalık bir çalışmanın verileri ile desteklenmektedir (308). PET/BT'nin prognozu belirlemede önemli rolü vardır. Evre I veya evre II saldırgan HDL'lı hastalarda PET/BT ile elde edilen prognostik bilgiler tedavi rejiminin değiştirilmesinde kullanılmaktadır (309). PET/BT'nin sadece BT çekilmesine üstünlüğü kanıtlanmış olsa bile Hutchings ve ark. 93 hastalık çalışmasında gösterildiği gibi tedaviye sadece PET/BT ile karar verilecekse çok dikkatli olunmalıdır (310-313). Kesin kanıtlanmış kararlar verilmeden önce bu konuda büyük prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Kemik iliğinin değerlendirmesinde PET/BT ve KİB'nin rolü birbirini tamamlayıcı niteliktedir (314). PET/BT iliak krsta biyopsisi yetersiz kaldığında rehber olarak kullanılabilir. Bazı uzmanlar rutin KİB'sini PET/BT negatif olduğu durumlarda hala önermektedirler. PET/BT kemik iliğinin erken sınırlı tutulumunu kaçırabilir. Oysa KİB ile hala belirlenebilir.

PET/BT KİB ile iyi bir uyuma sahiptir (%84), buna rağmen mükemmel değildir. PET/BT sonucu negatif olan hastaların %99'unda biyopsi sonuçları da negatiftir. Bazı saldırgan lenfomalarda yüksek negatif öngördürücü değer nedeniyle KİB'den kaçınılmalıdır.

PET/BT saldırgan lenfomalarda (özellikle YBBHL) ve HL'da başlangıç evrelemesinde KİB'den

daha duyarlıdır. PET/BT ile medüller tutulum olan hastaların yaklaşık % 40'ında KİB ile doğrulanır. Bununla birlikte KİB'de odaksal ve yama şeklinde tutulum nedeniyle yanlış negatif sonuçlar görülebilir . İki taraflı iliak kista biyopsisi yapıldığında KİT görülme sıklığı artar. Başlangıçta KİB negatif olanlarda PET/BT biyopsi bölgesinin seçiminde yardımcı olabilir.

HL ve özellikle YBBHL'da olmak üzere PET/BT nin yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle PET/BT kemik iliği tutulumunu belirlemede KİB'nin yerini alabilir. Fakat herhangi bir kontrendikasyon olmadığı sürece değerlendirmenin PET/BT ve KİB ile birlikte yapılması önerilir. Bunlar birbirini tamamlayıcı tekniklerdir. Yavaş seyirli lenfomalarda ve MCL'da ise FDG tutulum oranının düşüklüğü ve düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle KİB'nin yerine önerilmez.

REFERANSLAR

- 1- Reznek RH, Vinnicombe SJ, Husband JE. Lymphoma, 2nd edn. London: Taylor and Francis, 2004: 817–74.
- 2- Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992; 52: 5432s–40s.
- 3- Cartwright R, Brincker H, Carli PM et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985–1992. *Eur J Cancer* 1999; 35: 627–33.
- 4- Barnes N, Cartwright RA, O'Brien C, Richards ID, Roberts B, Bird CC. Rising incidence of lymphoid malignancies—true or false? *Br J Cancer* 1986; 53: 393–8.
- 5- Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1997; 80: 2311–20.
- 6- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835–49.
- 7- Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–94.
- 8- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630–6.
- 9- Ng YY, Healy JC, Vincent JM, Kingston JE, Armstrong P, Reznek RH. The radiology of non-Hodgkin's lymphoma in childhood: a review of 80 cases. *Clin Radiol* 1994; 49: 594–600.
- 10- Murphy SB. Childhood non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1978; 299: 1446–8.
- 11- Pelosi E, Penna D, Deandreis D, et al. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 52:9Y16.
- 12- Moulin-Romsee G, Hindie' E, Cuenca X, et al. 18F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37:1095Y1105.
- 13- 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 Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244.
- 14- Duhmke E, Diehl V, Loeffler M et al. Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended field radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 305–10.
- 15- Schaefer NG, Hany TF, Taverna C et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging—do we need contrastenhanced CT? *Radiology* 2004; 232: 823–9.
- 16- Levis A, Pietrasanta D, Godio L, et al. A large-scale study of bone marrow involvement in patients with Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004;5: 50Y55
- 17- Bremnes RM, Bremnes Y, Dønnem T. High-grade non-Hodgkin's lymphoma treated in northern Norway Vtreatment, outcome, and prognostic factors. *Acta Oncol*. 1999;38:117Y124.

- 18-** Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica*. 2009; 94:550Y565.
- 19-** Howell SJ, Grey M, Chang J, et al. The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen in a regional cancer centre. *Br J Haematol*. 2002;119:408Y411.
- 20-** Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, et al. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*. 1998;16:603Y609.
- 21-** Hong J, Lee Y, Park Y, et al. Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2012;91:687Y695.
- 22-** Fuster D, Chiang S, Andreadis C, et al. Can [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging complement biopsy results from the iliac crest for the detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma? *Nucl Med Commun*. 2006;27:11Y15.
- 23-** Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al: The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood* 117:5019,2011
- 24-** Rosen PJ, Lavey RS, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer treatment*. 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunder Company. 1995; 951-979
- 25-** Horning JH. Hodgkin Lymphoma. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-hill. 2001;1215-1235.
- 26-** Bernhards J, Fischer R, Hubner K, et al. Histopatological classification of Hodgkin's lymphoma. Results from the reference pathology of the German Hodgkin's trial. *Annals of Oncology* 1992; 3(4): 31-33
- 27-** Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Egypt. Mass Pub. 1999; 2538-2571
- 28-** Thomas RK, Re D, Zander T, et al. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *ESMO* 2002; 147- 152
- 29-** Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C, Falini B, Gatter K, Grogan TM, Harris NL, et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 526-530.
- 30-** Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000; 96: 1889-1899.
- 31-** Altuntas F, Eser B, Kaplan B, Canoz O, Gündoğan K, Ozkan M, Er O, Coflkun HS, Cetin M, Karahacioğlu E, Unal A. Hodgkin hastalığında ilk basamak tedavi sonuçları: tek merkez deneyimi. *THOD* 2003; 2(13):79-86
- 32-** Diehl V, Stein H, Hummel M, Zolinger R, Connors J. Hodgkin's lymphoma: Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory and Relapsed Diseases. *Hematology* 2003;225-242.
- 33-** Portlock CS, Glick J. In: Hofmann R, Benz EJ, Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). *Hematology: Basic Principles and Practise*. 3rd ed. USA. Churchill Livingstone 2000; 1241-1262
- 34-** Crnkovich MJ, Leopold K, Hoppe RT, Mauch PM. Stage I to IIB Hodgkin's disease: The combined experience at Stanford University and the Joint Center for Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 1987;5:1041-1049

- 35- Kaplan HS. Hodgkin's disease, 2nd ed. Cambridge: Harvard University Press, 1980
- 36- Sonmezoglu K. Lenfomalarda FDG-PET uygulamaları. Pozitron Emisyon Tomografi Bulteni 2003; 3 (1):1-8.
- 37- Martin D. Abeloff, James O. Armitage, Allen S. Lichter, John E. Niederhuber, Clinical Oncology, second edition, 2000. 2620-2657.
- 38- DeVita VT Jr, Mauch PM, Haris NL, Hodgkin's disease. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2242-2283.
- 39- Mauch P. Controversies in the Management of Early-stage Hodgkin's Disease. Blood 1994; 83:318-329.
- 40- Tubiana M, Henry-Amar M, Van Der Werf-Messing M, et al. A Multivariate analysis of prognosis factors in early stage Hodgkin's disease Int J Rad Oncol 1985;11:23-30.
- 41- Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwald J, Carde P, Burgers J, Thomas J: Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin's disease Ann Intern Med 1991; 114:361.
- 42- Tubbiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Burger's M, Qasim M, Somers R, Sizoo W, Van Der Schueren E: Prognostic significance of the number of involvement in the early stages of Hodgkin's disease. Cancer 1984;54:885.
- 43- Diehl V, Sieber M, Ruffer U, Cosset JM. Treatment of early Stage Hodgkin's disease: Considerations in the Use of Chemotherapy. 1998 American Society of Clinical Oncology Education book pp: 181-187
- 44- Diehl V, Sieber M, Ruffer U. New direction in the treatment of Hodgkin's disease European Society for Medical oncology (ESMO). 23 ESMO Congress. Athens Greece 6-10 November 1998. Educational Book. Pp 193-198
- 45- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998;339:1506-1514.
- 46- Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte predominant Hodgkin's disease: results of a Phase II Trial. Blood. 2003;101: 4285-4289
- 47- Nissen N, Nordentoft A. Radiotherapy versus combined modality treatment of stage I and II Hodgkin's disease. Cancer Treat Rep 1982; 66: 799-803.
- 48- DeVita VT, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Ann Intern Med 1980; 92:587-595.
- 49- Longo DL, Young RC, Wesley M, et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1986; 4: 1295-1303.
- 50- Wolf J, Engert A, Diehl V. Issues in the treatment of Hodgkin's disease. Curr Opin Oncol 1989; 10: 396- 402.
- 51- Ferme C, Eghbali H, Hagenbeek A, et al. MOPP/ABV hybrid and irradiation in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages I-II Hodgkin's disease: Comparison of three treatment modalities. Preliminary results of the EORTC-GELA H8-U randomized trial in 995 patients. Blood 2000;96(11):A576.
- 52- Bonadonna G, Valagussa P, Santora A: Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. Ann Intern Med 1986; 104:739.
- 53- Santora A, Bonadonna G: Prolonged disease-free survival in MOPP-resistant Hodgkin's disease after treatment with adrimycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD). Cancer Chemother Pharmacol 1979; 2:101.
- 54- Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al. BEACOPP, a new dose escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol 1997; 8: 143
- 55- Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of

patients with clinical stage I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group Controlled Clinical Trials: 1964-1987. *Blood* 1989; 73:47-56.

56- Wolf J, Tesch H, Parsa-Parsi R, et al. Current clinical trials for the treatment of adult Hodgkin's disease: common strategies and perspectives. *Ann Oncol* 1989; 9 (5): 79-72.

57- Sieber M, Ruffer U, Jostin A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: current strategies of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1999; 10 (6): 23-29.

58- Noordijk E, Carde P, Hagenbeek A. Combination of radiotherapy and chemotherapy is advisable in all patients with clinical stage I-II Hodgkin's disease. Six-year results of the EORTC-GPMC controlled clinical trials "H7-VF", "H7-F" and "H7-U". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:173.

59- Richard T Hope. Treatment of Early-stage Hodgkin's disease: Considerations in the Use of radiation therapy. American society of Clinical Oncology. Education Book. Pp:188-190.1998

60- Connors JM, Reece DE, Diehl V, Engbert A. Hodgkin's Lymphoma: New Approaches to Treatment. American Society of Hematology. December 4-8, 1998. Miami Beach, Florida, USA. Education Program Book 1998; 274-29

61- MacMahon B. Epidemiological evidence of the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* 1957; 10:1045-1054.

62- Santora A, Bonfante V, Viviani S, et al. subtotal vs involved field irradiation after 4 cycles of ABVD in early stage Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:1271.

63- Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:630-637.

64- Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2003;101(2): 420-424.

65- Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993;11:2258-2272.

66- Dorreen MS, Wriggley PFM, Jones AE, et al. Management of localized, infradiaphragmatic Hodgkin's disease: Experience of a rare clinical presentation at St. Bartholomew's Hospital. *Hematol Oncol* 1984; 2:349-57.

67- Krikorian J G, Portlock C S, Mauch P M. Hodgkin's disease presenting below the diaphragm: a review. *J. of Clin Oncol*,4 (10):1551-1562,1986

68- Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327:1478-1484.

69- Duggan D, Petroni G, Johnson J, et al. A randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:607-614.

70- Hasenclever D, Loeffler M, Diehl V. Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 1996;7 (4):95-98.

71- Bonadonna G, Santoro A, Gianni AM, et al. Primary and salvage chemotherapy in advanced Hodgkin's disease: the Milan Cancer Institute experience. *Ann Oncol.* 1991;2(1):9-16.

72- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:2386-2395.

73- Ferme C, Mounier N, Divine M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with

advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):467–475.

74- Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet.* 1993;341(8852):1051–1054.

75- Buzaid AC, Lippman SM, Miller TP. Salvage therapy of advanced Hodgkin's disease. Critical appraisal of curative potential. *Am J Med.* 1987;83(3):523–532.

76- Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):528–534.

77- Brada M, Eeles R, Ashley S, Nichols J, Horwich A. Salvage radiotherapy in recurrent Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1992;3(2):131–135.

78- Wirth A, Corry J, Laidlaw C, Matthews J, Liew KH. Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(3):599–607.

79- Lohri A, Barnett M, Fairey RN, et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. *Blood.* 1991;77(10):2292–2298.

80- Constans M, Sureda A, Terol MJ, et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. *Ann Oncol.* 2003;14(5):745–751.

81- Pecego R, Hill R, Appelbaum FR, Amos D, Buckner CD, Fefer A, Thomas ED. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1986;42(5):515–517.

82- Chau I, Harries M, Cunningham D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone chemotherapy (GEM-P) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2003;120(6):970–977.

83- Crump M, Baetz T, Belch A, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) salvage chemotherapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *Blood.* 2002;100:570a.

84- Schnell R, Borchmann P, Schulz H, Engert A. Current strategies of antibody-based treatment in Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13(1):57–66.

85- 1. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992;327(21):1478-1484.

86- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386-2395.

87- Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):221-230.

88- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2065-2071.

89- Tarella C, Cuttica A, Vitolo U, et al. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma: a multicenter study of the intergruppo

Italiano Linfomi showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence. *Cancer*. 2003; 97(11):2748-2759.

90- Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(11):1279-1287.

91- Sarina B, Castagna L, Farina L, et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood*. 2010; 115(18):3671-3677.

92- Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):455-462.

93- Francisco JA, Cervený CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*. 2003;102(4):1458-1465.

94- Sutherland MS, Sanderson RJ, Gordon KA, et al. Lysosomal trafficking and cysteine protease metabolism confer target-specific cytotoxicity by peptide-linked anti-CD30-auristatin conjugates. *J Biol Chem*. 2006;281(15):10540-10547.

95- Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183- 2189.

96- Ajay K. Gopal et al: Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *blood* 2012 120: 560-568

97- Lymphomas, in Williams Hematology, P. 136-177

98- Fisher S G, Fisher R I. The epidemiology of non-Hodgkin's Lymphoma, *Oncogene* 2004;23: p.6524-6534

99- (www.seer.cancer.gov) S.P.

100- <http://www.dep.iare.fr/globocan/globocan.htm> Ferlay J, B.F., Pisani P, Parkin DM, Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC. Globocan 2000

101- Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa S, The epidemiology of NHL: comparison of nodal and extranodal sites. *Int. J Cancer*, 1997;72:923-930

102- Anderson JR, Armigate JO, Weisenburger DD. Epidemiology of NHL's: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Annals of oncology*, 1998; 9:717-720

103- Economopoulos T, Papageorgiou S, Dimopoulos M A et al. NHL's in Greece according to WHO Classification of Lymphoid Neoplasms. *Acta Hematol*. 2005;113:97-103

104- Cartwright R, Brincker H, Carli P, Clayden D, et al. The rise incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer*, 1999;35:627-633

105- THD, WHO sınıflamasına genel bakış Epidemiyoloji ve Türkiye dökümü 2004 Mart, Klinisyen patolog ortak lenfoma kursu 2004 Mart ,p 14-17

106- Işıkdوغان A, Ayyıldız O, Büyükelik A, Arslan A, et al. NHL's in southast Turkey; clinichopathologic features os 490 cases. *Ann Hematol*, 2004;33.265-269

107- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). SEER stat database: mortality- all COD, public-use with state, total U.S for expanded races/Hispanics (1990-2003), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Researc Program, Cancer statistics Branch, released Aprill 2006. Underlying mortality data

provided by NCHS (www.cdc.gov/nchs), 2006

- 108-** Wintrobe's Clinical Hematology, p.2146
- 109-** Goldin L R, Landgren O, McMaster M L, et al. Familial aggregation and heterogeneity of NHL in Population-Based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(10):2402-2406
- 110-** Muller A M S, Ihorts G, Mertelsmann R, Engelhart M. Epidemiology of NHL: trends, geographic distribution and etiology. *Ann. Hematol.* 2005;84:1-12
- 111-** Smedby K E, Hjalgrim H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of NHL by subtype. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(11): 51-60
- 112-** Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos H M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: metaanalysis *Arch Intern med.* 2005;165(20):2337-2344
- 113-** Filipovich AH, Heinritz KJ, Robinson LL, et al. The immunodeficiency Cancer Registry. A research resource. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:183-184
- 114-** Schwartz RS. Immunodeficiency, immunosuppression and susceptibility to neoplasms. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000:5-9
- 115-** Grierson H, Purtilo DT. Epstein-Barr virus infections in males with the X-linked lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 1987;106:538-545
- 116-** Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-1751
- 117-** Gerhard O, Robbin H. Incidence of NHL in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993;342:1514-1516
- 118-** Dal Maso L, Franchesi S. Epidemiology of NHL's and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol* 2003;4(2):110-119
- 119-** Grulich A E, Wan X, Law M G, Milliken S T, et al. B cell stimulation and prolonged immunodeficiency are risk factors for NHL in people with AIDS. *AIDS* 2000;14 (2): 133-140
- 120-** Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb A B, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *Nejm* 1994;330(18):1267-1271
- 121-** Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, Alpen B, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *GUT*, 2002;50:19-24
- 122-** Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on NHL incidence in southwestern Japan. *Int cancer* 2000;85(3):319-324
- 123-** Gisbert J P, Garcia-Buey L, Pajares J M, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell NHL systemic review and metaanalysis. *Gastroenterology* 2003;125:1723-1732
- 124-** Armitage J O. Staging NHL. *CA cancer J.Clin* 2005;55:368-376
- 125-** Carbone PP, Kaplan H S, Musshof K, et al. Reports of committee on Hodgkin's disease staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861
- 126-** Rosenberg SA, et al. Lymphosarcoma. *Medicine* 1961;40:31
- 127-** Jones SE, Fuks S, Bull M, et al. NHL's IV. Clinicopathologic correlation in 405 cases. *Cancer* 1973;31:806-823
- 128-** Matutes E, Parry-Jones N, Brito-Bapapulle V, et al. The leukemic presentation of mantle cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients. *Leuk Lymphoma* 2004;45:2007-2015
- 129-** Tam CS, Prince HM, Westerman D, et al. Leukemic subtype of marginal zone lymphoma: a presentation of three

cases and literature review. *Leuk Lymphoma* 2004;45:705-710

130- List AF, Greer JP, Cousar JC, et al. NHL of the gastrointestinal tract: an analysis of clinical and pathologic features affecting outcome. *J Clin Oncol* 1988;6:1125-1133

131- Kodama T, Ohshima K, Nomura K, et al. Lymphomatous polypoidosis of the gastrointestinal tract, including mantle cell lymphoma, follicular lymphoma and mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Histopathology* 2005;47:467-478

132- Salmon JS, Thompson MA, Arildsen RC, et al. NHL involving the liver: clinical and therapeutic considerations. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:273-280

133- Sah A, Barrans SL, Parapia LA, et al. Cutaneous B-cell lymphoma: pathological spectrum and clinical outcome in 51 consecutive patients. *Am J Hematol* 2004;75:195-199

134- Zackheim HS, Wonderheid EC, Ramsay DL, et al. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *Am Acad Dermatol* 2000;43:793-796

135- Stein H, Foss HD, Durkop H, et al. CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic and clinical features. *Blood* 2000; 96:3681-3685

136- Bachelot T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1281-1288

137- Shenkier TN, Blay JY, O'neil BP, et al. Primary CNS lymphoma of T-cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. *J Clin Oncol* 2005;23:2233-2239

138- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003;21:266-272

139- Shenkier TN, Connors JM. Primary extranodal NHL's. In: Canellos GP, Lister TA, Young BD, eds. *The lymphomas* 2. ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2006:325-347

140- Ostrowski ML, Unni KK, Bansk PM, et al. Malignant lymphoma of bone. *Cancer* 1986;58:2646-2655

141- Bacci G, Ferraro A, Casadei R, et al. Primary lymphoma of bone: long term results in patients treated with vincristine-adriamycin-cyclophosphamide and local radiation. *J Chemother* 1991;3:189-193

142- Hugh JC, Jackson FL, Hanson J, et al. Primary breast lymphoma. An immuno-histologic study of 20 new cases. *Cancer* 1990;66:2602-2611

143- Cordier JF; Chailleux E, Lauque D, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993;103:201-208

144- Kim JH, Lee SH, Park J, et al. Primary pulmonary NHL. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:510-514

145- Taylor GP, Matsuoka M. Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. *Oncogene* 2005;24:6047-6057

146- Choi CH, Durishin M, Garbadawala ST, et al. NHL of the adrenal gland. *Arch Pathol Lab Med* 1990;14:142-145

147- Kuyama A, Takeuchi M, Munemasa M, et al. Successful treatment of primary adrenal NHL associated with adrenal insufficiency. *Leuk Lymphoma* 2000;38:203-205

148- Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, et al. Lymphoma classification-The gap between biology and clinical management is closing. *Blood* 1996; 88:4085-4089.

149- Purtilo DT, Stevenson M. Lymphotropic viruses as etiologic agents of lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:901-923

150- van Gorp J, Doornwaard H, Verdonck LF, et al. Post transplant T cell lymphoma. Report of three cases and a review of the literature. *Cancer* 1994;73:3064-3072

- 151-** The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
- 152-** Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Project (FLIPP). *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 2):054(abstract).
- 153-** Paryani SB, Hoppe RT, Cox RS, Colby TV, Kaplan HS. Role of radiation therapy in the management of stage III follicular lymphomas. *J Clin Oncol* 1984;2:841-847.
- 154-** Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, Barcos M, Bloomfield CD, Nissen NI, Hurd DD, Henderson ES, Sartiano GP, Johnson JL, Holland JF, Gottlieb AJ. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: A study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003;21:5-15.
- 155-** Rosenberg SA. Low-grade non-Hodgkin's lymphomas: Challenges and opportunities. *J Clin Oncol* 1985;3:299-310.
- 156-** Solal-Celigny P, Brice P, Brousse N, Caspard H, Bastion Y, Haioun C, Bosly A, Tilly H, Bordessoule D, Sebban C, Harousseau JL, Morel P, Dupas B, Plassart F, Vasile N, Fort N, Lepage M. Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: A multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1996;14:514- 519.
- 157-** Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT Jr. Treatment of indolent lymphomas: Watchful waiting vs aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988; 25(Suppl 2):11-16.
- 158-** Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 2006; 107: 265-276
- 159-** Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of Tumours of Hematopoietic and lymphoid Tissues. International Agency for research on Cancer, Lyon, France, 220-226 (2008)
- 160-** Montoto S, Davies AJ, Matthews J et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2426-2433
- 161-** Fisher RI, Le Blanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8447-8452
- 162-** Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol*, 2005;23:5019- 5026
- 163-** Solal –Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104: 1258-1265
- 164-** Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A. Follicular Lymphoma International Prognostic Index-2 (FLIPI-2). A new prognostic index for follicular lymphoma developed by International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 4555-4562
- 165-** Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol*. 2005; 23: 10-17
- 166-** Gospodarowicz M, Lippuner T, Pintilie M, et al. (1999) Stage I and II Follicular Lymphoma: Long-Term Outcome and Pattern of Failure Following Treatment with Involved Field radiation Therapy Alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:217a
- 167-** Hudson B, Vaughan Hudson G, MacLennan KA, Anderson L, Linch DC (1994) Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial

therapy. *Br J Cancer* 69:1088–1093

168- Pendlebury S, el Awadi M, Ashley S, Brada M, Horwich A (1995) Radiotherapy results in early stage low grade nodal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 36:167– 171

169- Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14:1282.

170- Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1219.

171- Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow up of no initial therapy. *J Clin Oncol*.2004; 22:1454- 1459

172- Ardeschna KM, Smith P, Norton A et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:516-22

173- Ardeschna KM, Smith P, Qian W, Warden J, Stevens L, Pocock C FE, Miall F, Cunningham D, Davies J, Walevski J, Ferhanoglu AB, Bradstock K, Linch D C. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic ,Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1,2 and 3a). A preliminary analysis. *Blood* 2010; 116 (suppl.1):Abstract 6.

174- Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105:1417-1423

175- Hiddeman W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone : results of a prospective randomised study of the German low-grade lymphoma study group.*Blood* 2005; 106:3725-3732

176- Herold M, Haas A, Srock S et al. Rituximab added to first line mitoxantrone, chlorambusil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients in advanced follicular lymphoma: an East German study group hematology oncology study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1986-1992

177- Salles GA, Mounier N,de Guibert S et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: final analysis of the GELA –GOELAMS FL 2000 study with 5-year follow-up. *Blood* 2007; 110:792 (abstract)

178- Celigny PS, Salles GA, Brousse N et al. Single 4-Dose Rituximab Treatment for Low- Tumor Burden Follicular Lymphoma (FL): Survival Analyses with a Follow-Up (F/Up) of at Least 5 Years. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004 104:585

179- Hagenbeek A, Bischof-Delaloye A, Radford JA et al. 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) consolidation of first remission in advanced stage follicular non-Hodgkin's lymphoma: first results of the international randomised phase 3 first-line indolent trial (FIT).*Blood* 2007; 110:643(abstract)

180- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106:3725.

181- Rummel, MJ, Norbert Niederle, N, Maschmeyer, G, et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of

Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StIL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2009; 114:168 (abstr 405).

182- Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:1986.

183- Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105:1417.

184- Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008; 112:4824.

185- Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2009; 27:1202.

186- Tomás JF, Montalbán C, De Sevilla AF et al. Frontline treatment of follicular lymphoma with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab followed by rituximab maintenance: toxicities overcome its high antilymphoma effect. Results from a Spanish Cooperative Trial (LNHF-03). *Leuk Lymphoma*. 2011 Mar;52(3):355-7.

187- Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377:42.

188- Itchaki G, Gafter-Gvili A, Lahav M et al. Anthracycline-Containing Regimens for Treatment of Follicular Lymphoma In Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2010; 116:2820.

189- Kenkre P V, Kahl B S. Follicular lymphoma: emerging therapeutic strategies. *Expert Rev. Hematol*. 3 (4),485-495 (2010)

190- Hochster HS, Weller E, Ryan T et al. Results of E1496: a phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). Presented at: 40th Annual American Society of Clinical Oncology Meeting. New Orleans, LA, USA, (5-8 June 2004)

191- Gyan E, Foussard C, Bertrand P et al. High -dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomised multicenter study by the GOELAMS with final results after median follow-up of 9 years. *Blood* 2009, 113,995- 1001

192- Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 20;23(15):3383-9.

193- Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008, 10;26(2):204-10.

194- de Vos S, Goy A, Dakhil SR et al. Multicenter randomized phase II study of weekly or twice-weekly bortezomib plus rituximab in patients with relapsed or refractory follicular or marginal-zone B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009, 20;27(30):5023-30. Epub 2009 Sep 21

195- Fowler N, Kahl BS, Rosen P et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: encouraging activity in the Phase 2 VERTICAL study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009; 114: 933.

196- Coiffier B, Osmanov E, Hong X et al. A Phase 3 Trial Comparing Bortezomib Plus Rituximab with Rituximab Alone

In Patients with Relapsed, Rituximab-Naive or - Sensitive, Follicular Lymphoma Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2010; 116: 857

197- Witzig TE, Wiernik PH, Moore T Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2009 Nov 10;27(32):5404-9. Epub 2009 Oct 5.

198-ASH 2010 education book, Novel agents for follicular lymphoma, p:259

199- Salles G, Morschhauser F, Thieblemont C et al. Promising Efficacy with the New Anti- CD20 Antibody GA101 In Heavily Pre-Treated NHL Patients – Updated Results with Encouraging Progression Free Survival (PFS) Data From a Phase II Study In Patients with Relapsed/Refractory Indolent NHL (iNHL) Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116: 2868

200- Morschhauser F, Leonard JP, Fayad L et al. Humanized anti-CD20 antibody, velutuzumab, in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma: phase I/II results. J Clin Oncol. 2009 Jul 10;27(20):3346-53. Epub 2009 May 18.

201- Goy A, Leach J, Ehmann WC et al. Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) In Patients with Indolent B-Cell NHL That Is Refractory to Rituximab Alone, Rituximab and Chemotherapy, or Radioimmunotherapy: Preliminary Safety and Efficacy From a Phase 2 Trial Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010 116: 430

202- L.Leoncini.Aggressive B cell lymphoma:a review based on the workshop of the meeting of the european association for haemathopathology.2005;46: 241-255

203- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008

204- Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2012: Yaygın Büyük B Hücreli Hodgkin-Dışı Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu.

205- Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, Lipscomb J, Flowers CR. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. Cancer. 2010.

206- Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 23:38, 2004.

207- Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. Br J Haematol. 2009;146(1):91.

208- Alexander, DD; Mink, PJ; Adami, HO et al: The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature *International Journal of Cancer* 120:1-39, 2007

209- Lossos IS, Okada CY, Tibshirani R, Warnke R, Vose JM, Greiner TC, Levy R Molecular analysis of immunoglobulin genes in diffuse large B-cell lymphomas. Blood. 2000;95(5):1797

210- Ottensmeier CH, Thompsett AR, Zhu D, Wilkins BS, Sweetenham JW, Stevenson FK Analysis of VH genes in follicular and diffuse lymphoma shows ongoing somatic mutation and multiple isotype transcripts in early disease with changes during disease progression. Blood. 1998;91 (11):4292.

211- Migliazza A, Martinotti S, Chen W, Fusco C, Ye BH, Knowles DM, Offit K, Chaganti RS, Dalla-Favera R. Frequent somatic hypermutation of the 5' noncoding region of the BCL6 gene in B-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(26):12520.

212- Ye BH, Lista F, Lo Coco F, Knowles DM, Offit K, Chaganti RS, Dalla-Favera R Alterations of a zinc finger-encoding gene, BCL-6, in diffuse large-cell lymphoma. Science. 1993;262(5134):747.

213- Parekh S, Polo JM, Shaknovich R, Juszczynski P, Lev P, Ranuncolo SM, Yin Y, Klein U, Cattoretto G, Dalla Favera R, Shipp MA, Melnick A BCL6 programs lymphoma cells for survival and differentiation through distinct biochemical

mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):2067.

214 Phan RT, Saito M, Basso K, Niu H, Dalla-Favera R BCL6 interacts with the transcription factor Miz-1 to suppress the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 and cell cycle arrest in germinal center B cells. *Nat Immunol*. 2005;6(10):1054.

215- Shen HM, Peters A, Baron B, Zhu X, Storb U. Mutation of BCL-6 gene in normal B cells by the process of somatic hypermutation of Ig genes. *Science*. 1998;280(5370):1750.

216- Pasqualucci L, Migliazza A, Fracchiolla N, William C, Neri A, Baldini L, Chaganti RS, Klein U, Küppers R, Rajewsky K, Dalla-Favera R BCL-6 mutations in normal germinal center B cells: evidence of somatic hypermutation acting outside Ig loci. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(20):11816.

217- Capello D, Vitolo U, Pasqualucci L, Quattrone S, Migliaretti G, Fassone L, Ariatti C, Vivenza D, Gloghini A, Pastore C, Lanza C, Nomdedeu J, Botto B, Freilone R, Buonaiuto D, Zagonel V, Gallo E, Palestro G, Saglio G, Dalla-Favera R, Carbone A, Gaidano G. Distribution and pattern of BCL-6 mutations throughout the spectrum of B-cell neoplasia. *Blood*. 2000;95(2):651.

218- Lo Coco F, Ye BH, Lista F, Corradini P, Offit K, Knowles DM, Chaganti RS, Dalla-Favera R. Rearrangements of the BCL6 gene in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1994;83(7):1757.

219- Gaidano G, Lo Coco F, Ye BH, Shibata D, Levine AM, Knowles DM, Dalla-Favera R. Rearrangements of the BCL-6 gene in acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma: association with diffuse large-cell subtype. *Blood*. 1994;84(2):397.

220- Koduru PR, Raju K, Vadmal V, Menezes G, Shah S, Susin M, Kolitz J, Broome JD. Correlation between mutation in P53, p53 expression, cytogenetics, histologic type, and survival in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90(10):4078.

221- Ichikawa A, Kinoshita T, Watanabe T, Kato H, Nagai H, Tsushita K, Saito H, Hotta T. Mutations of the p53 gene as a prognostic factor in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 1997;337(8):529.

222- Young KH, Leroy K, Møller MB, et al. Structural profiles of TP53 gene mutations predict clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma: an international collaborative study. *Blood*. 2008;112(8):3088.

223- Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature*. 2011;476 (7360):298.

224- Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature*. 2011;471(7337):189.

225- Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T, Nanjangud G, Chaganti RS, Küppers R, Dalla-Favera R. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature*. 2001;412(6844):341.

226- Mottok A, RennéC, Seifert M, Oppermann E, Bechstein W, Hansmann ML, Küppers R, Bräuninger A. Inactivating SOCS1 mutations are caused by aberrant somatic hypermutation and restricted to a subset of B-cell lymphoma entities. *Blood*. 2009;114(20):4503.

227- 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;16(8):2780.

228- A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *AU. Blood*. 1997;89(11):3909

229- Grosskreutz C, Troy K, Cuttner J. Primary splenic lymphoma: report of 10 cases using the REAL classification. *Cancer Invest*. 2002;20(5-6):749.

- 230-** Paryani S, Hoppe RT, Burke JS, Sneed P, Dawley D, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS. Extranodal involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1983;1(11):682.
- 231-** Reddy S, Pellettieri E, Saxena V, Hendrickson FR. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 1980;46(9):1925.
- 232-** Rudders RA, Ross ME, DeLellis RA. Primary extranodal lymphoma: response to treatment and factors influencing prognosis. *Cancer*. 1978;42(2):406.
- 233-** Bunn PA Jr, Schein PS, Banks PM, DeVita VT Jr. Central nervous system complications in patients with diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma: leukemia revisited. *Blood*. 1976;47(1):3
- 234-** Van Besien K, Ha CS, Murphy S et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood*. 1998;91(4):1178.
- 235-** Muller 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(2):151.
- 236-** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2012
- 237-** Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v172–v174, 2010
- 238-** Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1977;61(6):1023.
- 239-** Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. 1990;17(1):43.
- 240-** A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987.
- 241-** Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD. 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 Mar 1;109(5):1857-61.
- 242-** Swan F Jr, 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* 7:10, 1989.
- 243-** Lossos IS, Jones CD, Warnke R, et al: Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 98:4, 2001.
- 244-** Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, et al: Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 90:1, 1997.
- 245-** Los sos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, et al: Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med* 350:18, 2004.
- 246-** Adida C, Haioun C, Gaulard P, et al: Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 96:5, 2000.
- 247-** Ansell SM, Stenson M, Habermann TM, Jelinek DF, Witzig TE: Cd4+ T-cell immune response to large B-cell non-Hodgkin's lymphoma predicts patient outcome. *J Clin Oncol* 19:3, 2001.
- 248-** Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemoterapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localised intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl J Med* 1998;339:21-26.
- 249-** Reyes F, Lepage E, Munck JN, et al. Superiority of ACVBP regimen over a combined treatment with three cycles of CHOP followed by involved-field radiotherapy in low risk localised aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the LNH93-1 study. Lugano Lymphoma congress, 2002 abstract.

- 250-** Filet G, Bonnet N, Mounier G et al. No role for chemoradiotherapy when compared with chemotherapy alone in elderly patients with localised low risk aggressive lymphoma: Final Results of the LNH 93-4 GELA study. *Blood* 2005;106:abstr.15
- 251-** Miller TP, Unger JM, Spier C et al. Effect of Adding Rituximab to Three cycles of CHOP plus Involved Field Radiotherapy for Limited-Stage Aggressive Diffuse B cell Lymphoma (SWOG-0014) *Blood* 2004; 104: Abstr 158
- 252-** Shipp MA, Harrington DP, Armitage JP et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's Lymphomas. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
- 253-** Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-511.
- 254-** 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;103:275-282.
- 255-** Kostagoglu L, Coleman M, Leonard JP et al. PET predicts prognosis after one cycle of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Nuc Med*. 2002;43: 1018-1027
- 256-** Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2003;102:4284-9.
- 257-** Pfreundschuh M, L. Trümper, M. Kloess et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL
. *Blood* 2004; 104:626-633
- 258-** Pfreundschuh M, L. Trümper, M. Kloess et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with good-prognosis (normal LDH) lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL
. *Blood* 2004; 104:634-641
- 259-** Aviles A, Delgado S, Nambo MJ, Alatrister S, Diaz MJ. Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients with stage IV diffuse large cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:799-803.
- 260-** 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;346:235-241.
- 261-** Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2 associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;101:4279-4284.
- 262-** Pfreundschuh M, M. Kloess, R. Schmits et al. Six, Not Eight Cycles of Bi-Weekly CHOP with Rituximab (R-CHOP) Is the Preferred Treatment for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results of the RICOVER-60 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2005; 106:9a abstr.13
- 263-** Pfreundschuh M, Trümper L, Gill D, et al. First analysis of the completed MabThera International (MinT) trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): addition of rituximab to a CHOP-like regimen significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favorable subgroup with IPI=0 and no bulky disease. *Blood* 2004;104:48a
- 264-** Vose JM, Bierman PJ, Enke C, et al. Phase I trial of iodine 131 tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:461-67

- 265-** Strehl J, Mey U, Glasmacher A et al. High-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica*. 2003;88:1304-1315
- 266-** Blay J, Gomez F, Sebban C, et al. The International Prognostic index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse; analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood* 1998;92:3562-3568.
- 267-** Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, et al. Age-adjusted international prognostic index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2003;102:1989-1996
- 268-** Kewalramani T, Zelenetz A, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE(R-ICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* .2004;103:3684-3688.
- 269-** Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR, et al. Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3744-3755
- 270-** Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant registry. *Blood*. 2004; 104: 3797-3803
- 271-** Prince HM, Crump M, Imrie K, et al. Intensive therapy and autotransplant for patients with an incomplete response to front line therapy for lymphoma. *Ann Oncol* 1996;7:1043-1079.
- 272** Josting A, Reiser M, Rueffer U, et al. Treatment of progressive Hodgkin's and aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Is there a chance for cure? *J Clin Oncol* 2000;18:332-339.
- 273-** Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the lymphoma working party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002;100:4310-4316
- 274-** Stopeck AT, Bellamy W, Unger J, et al. Phase II trial of single agent bevacizumab in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin's lymphoma(NHL): Southwest Oncology Group Study S0108. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005;23:583s
- 275-** Malik E, Juweid, Sigrid Stroobants, Otto S. Hoekstra, et al. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 25:571-578. 2007
- 276-** Bruce D. Cheson. Role of Functional Imaging in the Management of Lymphoma. *J Clin Oncol* 29:1844-1854. 2011
- 277-** Shingo Baba, Koichiro Abe, Takuro Isoda et al. Impact of FDG-PET/CT in the management of lymphoma. *Ann Nucl Med* (2011) 25:701–716
- 278-** Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics* 2004; 24: 523–43.
- 279-** Castellucci P, Nanni C, Farsad M et al. Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 689–94.
- 280-** Barrington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (Suppl 1): S117–27.
- 281-** Castellucci P, Zinzani P, Pourdehnad M et al. 18F-FDG PET in malignant lymphoma: significance of positive findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 749–56.
- 282-** Hoffmann M, Kletter K, Diemling M et al. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy- D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-

type. *Ann Oncol* 1999; 10: 1185–9.

283- Hicks RJ, MacManus MP, Seymour JF. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 165–75.

284- Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 737–43.

285- Young CS, Young BL, Smith SM. Staging Hodgkin's disease with 18-FDG PET. Comparison with CT and surgery. *Clin Positron Imaging* 1998; 1: 161–4.

286- Inoue K, Goto R, Okada K, et al. A bone marrow 18F-FDG uptake exceeding the liver uptake may indicate bone marrow hyperactivity. *Ann Nucl Med*. 2009; 23:643Y649.

287- Agool A, Glaudemans AW, Boersma HH, et al. Radionuclide imaging of bone marrow disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:166Y178.

288- Salaun P, Gastinne T, Bodet-Milin C, et al. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1813Y1821.

289- Hodges GF, Lenhardt TM, Cotelingham JD. Bone marrow involvement in large-cell lymphoma. Prognostic implications of discordant disease. *Am J Clin Pathol*. 1994;101(3):305-311.

290- Anjum Bashir Khan, Sally Fiona Barrington, Nabegh George Mikhaeel, Alesia Abigael Hunt, Laura Cameron, Tim Morris and Robert Carr MBChB blood-2012-12-473389

291- Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: A meta-analysis. *J Nucl Med*. 2005;46(6):958-963

292- Chen YK, Yeh CL, Tsui CC, Liang J-A, Chen J-H, Kao C-H. F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2011;36:553-559.

293- Pelosi E, Penna D, Douroukas A, et al. Bone marrow disease detection with FDGPET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;62(5):1-6

294- Bruce D. Cheson, Sandra J. Horning, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, No 4 (April), 1999: pp 1244-1253.

295- Bruce D. Cheson, Beate Pfistner, Malik E. Juweid, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO* February 10, 2007 vol. 25 no. 5 579-586

296- Paone G, Itti E, Haioun C, et al. Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(5):745-750

297- Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1163-72.

298- Ghesquieres H, Berger F, Felman P et al. Clinicopathologic Characteristics and Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphomas Presenting With an Associated Low- Grade Component at Diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5234-5241.

299- Sehn LH, Scott WS, Chhanabhai M, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1452-1457.

300- Hong J, Lee Y, Park Y, et al. Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients

with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2012;91:687Y695.

301- Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: wholebody MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol*. 2008;66:325Y331.

302- Morra E, Lazzarino M, Castello A, et al. Bone marrow and blood involvement by non- Hodgkin's lymphoma: A study of clinicopathologic correlations and prognostic significance in relationship to the Working Formulation. *Eur J Haematol*. 1989;42(5):445–453.

303- Campbell J, Seymour JF, Matthews J, Wolf M, Stone J, Juneja S. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *Eur J Haematol*. 2006;76(6):473-480.

304- Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, et al. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*. 1998;16:603Y609

305- Moulin-Romsee G, Hindie´ E, Cuenca X, et al. 18F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37:1095Y1105.

306- Levis A, Pietrasanta D, Godio L, et al. A large-scale study of bone marrow involvement in patients with Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004;5: 50Y55

307- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Wholebody positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; 94: 429–33.

308- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after firstline chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001; 19: 414–19.

309- 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: 3032–8.

310- Schaefer NG, Hany TF, Taverna C et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging—do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004; 232: 823–9.

311- Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA et al. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2004; 6: 411–16.

312- Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 325–9.

313- Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 482–9.

314- Jacene H. FDG-PET and PET/CT in lymphoma. In: Wahl R, ed. *Clinical PET and PET/CT Imaging*. RSNA Categorical Course in Diagnostic Radiology. Chicago, IL: RSNA; 2007:123Y131.

