Türk Hematoloji Derneği

53. yıl

www.thd.org.tr

LENFOMA

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.4 - Ekim 2020

www.thd.org.tr

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

LENFOMA

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.4 - Ekim 2020

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Hematoloji Derneği, Dergi Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcı dergideki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Ekim 2020

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (Eski 613. Sk.)
No: 8 Çankaya, ANKARA

Tel.: +90 312 490 98 97 (pbx) **Faks:** +90 312 490 98 68

E-posta: thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İSTANBUL

Tel.: +90 212 621 99 25 **Faks:** +90 212 621 99 27 **Yayıncı Sertifika No:** 14521

Baskı: Özgün Basım Tanıtım San. Tic. Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sok. Oto Sanayi Sitesi No: 21 Kat: 2
Seyrantepe Sanayi, Kağıthane, İSTANBUL **Sertifika No:** 48150

Tel.: +90 212 280 00 09

İÇİNDEKİLER

Önsöz IX
Önsöz ..... X-XI
Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu ve Lenfoma Bilimsel Alt Komitesi XII

I. BÖLÜM
HODGKİN LENFOMA 2
Epidemiyoloji 2
Tanı 2
Evreleme ve Risk Değerlendirmesi 2
Tedavi Öncesi Değerlendirmeler 4
Tedavi 5
A. Erken Evre 5
A. 1. Erken Evre İyi Risk Grubu 5
A. 2. Erken Evre Kötü Risk Grubu 7
B. İleri Evre 8
C. Yaşlı Hastaların Tedavisi 10
D. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma 10
E. Yanıt Değerlendirmesi 11
F. Dirençli veya Tekrarlayan Hastalık 11
G. İzlem 12
Kaynaklar 14

II. BÖLÜM
FOLİKÜLER LENFOMA 26
Giriş 26
Tanı 26
Evreleme 27
Lenf Düğümü Bölgeleri 28
Risk Değerlendirme 28
Tedavi Öncesi Değerlendirmeler 29
Tedavi 30
Erken Evre Hastalık (Evre I-II) 30
İleri Evre Hastalık (Evre III-IV) 31
Konsolidasyon/İdame 32
Tekrarlayan Hastalık 32
Histolojik Transformasyon ve Tedavisi 34
Yanıt Değerlendirmesi 35
İzlem 37

İÇİNDEKİLER

Anti-Cd20 Monoklonal Antikor (Rituksimab) Tedavisi Uygulanan Hastalarda Viral Reaktivasyon 38
Kaynaklar 40

III. BÖLÜM
DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA 48
Sıklık 48
Tanı 48
Evreleme ve Risk Değerlendirmesi 49
Tedavi 51
Yaşlı Hastalarda Tedavi Prensipleri 52
Erken Evre Hastalık (Evre I-II) 53
İleri Evre Hastalık (Evre III-IV) 54
Primer Dirençli veya Tekrarlayan Hastalık 56
Nüks/refrakter Hastalarda Anti CD-19 CAR-T Hücre Tedavisi 57
Nakile Uygun Olmayan Dirençli veya Tekrarlayan Hastalarda Yeni Tedaviler 57
Primer Testis DBBHL 58
Primer Mediastinal DBBHL 58
MYC ve BCL-2 ve/veya BCL-6 Translokasyonlu Yüksek Gradlı B-Hücreli Lenfoma (YGBHL) 59
Anti-CD20 Monoklonal Antikor (Rituksimab) Tedavisi Uygulanan Hastalarda Viral Reaktivasyon 60
Ara Yüz (Gri Zon) Lenfomalar 61
Ekstranodal Lenfomalarda Tedavi Prensipleri 61
Primer Merkezi Sinir Sistemi Lenfoması 62
Yaşlı Hasta Grubunun Tedavisi: 63
Nüks Durumunda Tedavi: 64
Sekonder MSS Tutulumu 65
Merkezi Sinir Sistemi Profilaksisi 65
Yanıt Değerlendirmesi 66
İzlem 66
Kaynaklar 69

IV. BÖLÜM
KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ 80
Tanı 80
Evreleme ve Risk Değerlendirmesi 80
Tedavi Öncesi Değerlendirmeler 83

İÇİNDEKİLER

Tedavi Endikasyonu 84
Tedavi 85
1. Birinci Sıra Tedavi 85
1a. Altmış Beş Yaş Altı ve del(17p)/TP53 Mutasyonu Bulunmayan Hastaların Birinci Sıra Tedavisi 85
1b. Altmış Beş Yaş Üzeri ve del (17p)/TP53 Mutasyonu Bulunmayan Hastaların Birinci Sıra Tedavisi 85
1c. Del (17p)/ TP53 Mutasyonu Bulunan Hastaların Birinci Sıra Tedavisi 86
2. Nüks veya Tedaviye Dirençli Hastalar 86
Yanıt Değerlendirmesi 88
Kaynaklar 91

V. BÖLÜM
MANTLE HÜCRELİ LENFOMA 96
Sıklık 98
Tanı 98
Patolojik değerlendirmede dikkat edilmesi ve patoloji raporunda belirtilmesi gereken özellikler: 99
Ayırıcı Tanı 101
Evreleme ve Risk Değerlendirmesi 101
Tedavi Öncesi Değerlendirmeler 103
Tedavi 104
A. İndolen Seyirli Hastalar 104
B. Evre I-II Hastalık 105
Dirençli Ya Da Tekrarlayan Hastalık Tedavisi 105
C. Kitlesel (Bulky) Evre II Hastalık ve Evre III-IV Hastalık 105
1- Genç Fit Hasta 105
2- Yaşlı Hasta 106
D. Yüksek Riskli Mantle Hücreli Lenfomada Tedavi 108
E. Mantle Hücreli Lenfomada Santral Sinir Sistemi Tutulumu 108
Tekrarlayan Hastalık Tedavisi 109
Yanıt Değerlendirmesi 110
İzlem 111
Yeni Tanı Hastalar 113
Relaps/Refrakter Hastalar 113
Kaynaklar 113

İÇİNDEKİLER

VI. BÖLÜM

MARJİNAL ZON LENFOMA 124

Epidemiyoloji 124

Tanı 124

Tanısal Süreçte Önerilen Değerlendirmeler 125

Evreleme ve Prognoz 126

- Ekstranodal MZL (MALT lenfoma) 126
- Splenik MZL 127
- Nodal MZL 127

Tedavi 128

- Ekstranodal MZL (MALT lenfoma) tedavisi 128
- Splenik MZL Tedavisi 132
- Nodal MZL Tedavisi 132
- İdame 133
- Nüks MZL Tedavisi 133

Kaynaklar 135

VII. BÖLÜM

T-HÜCRELİ LENFOMA 140

Epidemiyoloji 140

Tanı 140

Evreleme ve Risk Değerlendirmesi 141

Tedavi 142

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-ALK (+) 142

Periferik T-Hücreli Lenfoma-NOS, Anjiyoimmünoblastik T-Hücreli Lenfoma, Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-ALK (-) 143

Primer Dirençli Veya Tekrarlayan Hastalık 145

İkinci Seri Sistemik Tedaviler 146

Brentuksimab Vedotin 146

Histon Deasetilaz İnhibitörleri 146

Yanıt Değerlendirmesi 147

İzlem 147

Kaynaklar 154

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR

1. Evre I-II Hodgkin lenfomada farklı grupların olumsuzluk faktörleri 3
2. Uluslararası prognostik skor (ileri evre) (6,7) 4
3. Deauville kriterleri 7
4. Foliküler lenfoma Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması 27
5. Ann Arbor evreleme sistemi 27
6. Foliküler lenfoma risk değerlendirme 29
7. Modifiye GELF ve BNLI kriterleri 31
8. Foliküler lenfomada PI3K inhibitörleri 34
9. Lugano gözden geçirilmiş yanıt ölçütleri (37) 36
10. Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması) (6) 49
11. Prognostik göstergeler 50
12. Geriatrik toplu hastalık değerlendirme ölçeği skoru (CIRS) 53
13. Deauville kriterleri 57
14. Ekstranodal DBBHL'de önerilen ilk seri tedavi stratejileri (49) 62
15. Merkezi sinir sistemi lenfoması için risk değerlendirmesi 66
16. Lugano gözden geçirilmiş yanıt kriterleri (6) 67
17. Modifiye Rai ve Binet prognostik sınıflamaları 81
18. Genetik risk faktörleri (8) 82
19. Kronik lenfositer lösemi Uluslararası Prognostik İndeks (KLL-IPI) (11) 82
20. Kronik lenfositer lösemi Uluslararası Prognostik İndeks (KLL-IPI) göre risk grupları ve sağkalım oranları (11) 83
21. Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugona Sınıflaması) (6) 102
22. Mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi risk sınıflaması (7) 102
23. MIPI-c sınıflaması 103
24. Lugano gözden geçirilmiş yanıt ölçümleri (35) 111
25. Lugano gastrointestinal evreleme sistemi (11) 128
26. HP eradikasyon tedavi alternatifleri (13) 129
27. Gastrik mukoza ilişkili lenfoid doku lenfomalarda *Helicobacter pylori* eradikasyonu sonrası histolojik yanıt Fransız Lenfoma Çalışma Grubu kriterleri (20) 131
28. Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi 142
29. Uluslararası Prognostik İndeks (3) 147
30. Lugano gözden geçirilmiş yanıt ölçütleri (2) 148

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER

1. Hodgkin lenfoma tedavi algoritması 13
2. Foliküler lenfoma tedavi algoritması-birinci basamak 39
3. Foliküler lenfoma tedavi algoritması-relaps veya refrakter 39
4. Diffüz büyük B-Hücreli Lenfoma tedavi algoritması 54
5. Double hit ve double ekspresör lenfomada tedavi algoritması 60
6. Performansı iyi genç hastada primer MSS lenfoma tedavisi 65
7. KLL birinci basamak tedavi algoritması 90
8. KLL- ikinci basamak tedavi algoritması 90
9. Gastrik mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoma tedavi algoritması 134
10. Periferik T-hücreli lenfoma tedavi algoritması 153

ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun ilk sürümü 21-23 Mayıs 2010 tarihlerinde düzenlediğimiz "Lösemi, Lenfoma ve Myeloma'da Tanı ve Tedavi Kriterlerinde Uzlaşı Çalıştayı sonrası Lenfoma Bilimsel Alt Komitesi" tarafından hazırlanıp yayımlanmıştı ve yıllar içerisinde güncellenmişti. Kılavuzlarımızın güncelliğini korumak bizim için çok önemli.

Lenfoma kılavumuzun bu sene güncellenmesinde yoğun emekleri ve ayırdıkları zaman için Lenfoma Bilimsel Alt Komite Başkanımız Sayın Prof. Dr. Olga Meltem Akay'a ve BAK sekreterlerimize çok teşekkür ederim.

Tüm eğitim kitapçıklarının yararlı olması dileklerimle, saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Güner Hayri Özsan

Türk Hematoloji Derneği Başkanı

ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Lenfomalar, klinik ve biyolojik olarak heterojenite gösteren hematolojik neoplazilerdir ve birbiriyle örtüşen tanısal özelliklere sahiptirler. Yeni teknolojilerin gelişmesi ve etkili, uygulanabilir tanı platformlarının oluşması ile lenfomalarda, genetik, epigenetik, protein ve tümör mikroçevre düzeylerinde, bir kısmı araştırma sürecinde olan sayısız yeni biyobelirteç keşfedilmiştir. Bu biyobelirteçler lenfomagenezin altında yatan mekanizmalara yeni bir klinik ve patolojik yaklaşım getirmiş ve lenfoma hastalarında tanı, sınıflama, prognostik değerlendirme ve kişiye özgü tedavilerdeki gelişmeleri hızlandırmıştır.

Günümüzde lenfomalardaki olağanüstü ilerlemeyi takip etmek her geçen gün daha zor hale gelmektedir. Nitekim, Dünya Sağlık Örgütü lenfoma sınıflaması, moleküler ve genetik özellikleri esas alan ve böylece aynı histolojik alt tipteki hastaları bile birbirinden ayırmaya yarayan bir revizyona uğramış ve yeni, sitotoksik- olmayan, hedefe yönelik tedaviler ile çeşitli histolojik alt tiplerin tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur. Lenfoma hastaları için kemoterapisiz bir dünyayı hedefleyen bu tedaviler arasında monoklonal antikorlar ve türevleri, B hücresi reseptör yolağını hedefleyen ajanlar, bcl-2 inhibitörleri, mikroçevreye odaklanan ilaçlar, immünomodülatörler ve hücresel tedaviler bulunmaktadır.

Bu kılavuzda Hodgkin Lenfoma, Foliküler Lenfoma, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Mantle Hücreli Lenfoma, Marjinal Zon Lenfoma, T Hücreli Lenfoma ve Kronik Lenfositer Löseminin tanı ve tedavisine yönelik öneriler güncel bilimsel bilgiler ışığında sunulmuştur. Kılavuzun temel amacı lenfomalı hastalara standart ve güncel bir yaklaşım sağlamak, genç meslektaşlarımızın eğitimine katkıda bulunmak ve ülkemizdeki sağlık otoritelerinin kullanabileceği güvenilir bir kaynak oluşturmaktır.

Kılavuzun hazırlanmasında yoğun emek harcayan alt komite sekreterlerimiz Dr. Elif Birtaş Ateşoğlu, Dr. Özgür Mehtap ile Dr.

ÖNSÖZ

Ozan Salim'e, Dr. Erman Öztürk'e, Dr. Murat Özbalak'a, desteğini esirgemeyen değerli hocamız Dr. Burhan Ferhanoğlu'na ve Türk Hematoloji Derneği yönetim kuruluna teşekkür ederim.

Prof. Dr. O. Meltem Akay

Lenfoma Bilimsel Alt Komite Başkanı

Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu

Başkan	:	Güner Hayri Özsan
İkinci Başkan	:	Şule Ünal Cangül
Genel Sekreter	:	Muhlis Cem Ar
Araştırma Sekreteri	:	Meltem Kurt Yüksel
Sayman	:	Reyhan Küçükkaya
Üyeler	:	Neslihan Andıç
	:	Leylagül Kaynar

Lenfoma Bilimsel Alt Komitesi

Başkan	:	Olga Meltem Akay
1. Sekreter	:	Elif Birtaş Ateşoğlu
2. Sekreter	:	Özgür Mehtap
3. Sekreter	:	Ozan Salim

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

HODGKİN LENFOMA

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I.

BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

HODGKİN LENFOMA

Epidemiyoloji

En sık genç erişkinlerde 20-40 yaşları arasında görülürken, görülme sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir artış gösterir. Toplumda 2,3/100.000 oranında görülür. En sık klasik Hodgkin lenfoma (HL) alt tipi (%95) görülürken daha az sıklıkla nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) alt tipi görülür (%5).

Tanı

Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Acil tedavi gerektiren nadir olgularda çekirdek (core) biyopsi uygulanabilir. Patoloji preparatları güvenilirlik açısından deneyimli hemato patologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü son sınıflamasına göre değerlendirilmelidir (1). Klasik HL'de Reed-Sternberg hücreleri görülürken NLPHL'de lenfosit baskınlığı görülür (1).

Reed-Sternberg hücreleri CD30 ve CD15 ile boyanırken bazen CD20 (+) ve CD45 (-) saptanır. Lenfosit baskın hücreler CD20 ve CD45 ifadesine sahip iken, CD15 ve CD30 ifade etmezler.

Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır. Evreleme amaçlı pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) öncelikli tercih olmakla birlikte, PET/BT'ye ulaşılamayan merkezlerde kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT yapılmalıdır. Kemik iliği biyopsisinin PET/BT incelemesi yapılmış hastalarda yapılmasına gerek yoktur (2-4). Evrelemede lenf düğümlerinin dağılımı dikkate alınmalıdır. Evreleme ile birlikte yaş, sedimentasyon, B semptomlarının varlığı, kitlesel (Bulky) hastalık, tutulu alan sayısı gibi (Tablo 1) değişkenlere göre hastalar 3 risk grubuna ayrılır:

1. Erken evre iyi risk (evre 1-2, herhangi bir olumsuzluk faktörü yok),

2. Erken evre kötü risk (evre 1-2, olumsuzluk faktörlerinden herhangi birine sahip hastalık),

Tablo 1. Evre I-II Hodgkin lenfomada farklı grupların olumsuzluk faktörleri

Risk faktörü	GHSG	EORTC	NCIC	NCCN
Yaş	-	≥50	≥40	-
Histoloji	-	-	Karışık hücreli veya lenfositten fakir	-
Sedimentasyon ve B semptomu	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı
Mediastinal kitle	MMR >0,33	MTR >0,35	MMR >0,33 veya >10 cm	MMR >0,33
Nodal alan sayısı	≥3	≥4	≥4	≥4
Ekstranodal lezyon	Var	-	-	-
Kitlesel (Bulky) hastalık	-	-	-	>10 cm

GHSG: Alman Hodgkin Çalışma Grubu (German Hodgkin Study Group), EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), NCIC: Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute Canada), NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network), MMR: Mediastinal kitle oranı, MTR: Mediasten toraks oranı

3. İleri evre (evre 3-4 hastalık).

Evrelemede kullanılan lenf nodu bölgeleri ile olumsuzluk faktörü olan lenf nodu alanları farklı iki kavramdır.

Alman HL Grubu ile uyumlu subdiyafragmatik alanları da içeren lenf nodu alanları (5):

- Alan A: Sağ servikal + sağ infra-/supraklaviküler/nukal lenf nodları,
- Alan B: Sol servikal + sol infra-/supraklaviküler/nukal lenf nodları,
- Alan C: Sağ/sol hilar + mediastinal lenf nodları,
- Alan D: Sağ aksiller lenf nodları,

- Alan E: Sol aksiller lenf nodları,

- Alan F: Karın üst bölgesindeki lenf nodları (dalak ve karaciğer hilusu ile Çölyak alan),

- Alan G: Karın alt bölgesindeki lenf nodları,

- Alan H: Sağ iliyak lenf nodları,

- Alan I: Sol iliyak lenf nodları,

- Alan K: Sağ inguinal + femoral lenf nodları,

- Alan L: Sol inguinal + femoral lenf nodlarıdır.

İleri evre hastalar için Almanların geliştirdiği Uluslararası Prognostik Skorlama (IPS-7) yanında bunun yeni basitleştirilmiş formu (IPS-3) prognostik açıdan kullanılabilir (Tablo 2) (6).

Tedavi Öncesi Değerlendirmeler

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı,

- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması,

- Eritrosit sedimentasyon hızı,

- Kan biyokimyası: Glukoz, kan üre azotu, kreatinin, laktat dehidrogenaz, ürik asit, aspartat aminotransaminaz, alanin aminotransaminaz, alkalen fosfataz, albümin, bilirubin,

Tablo 2. Uluslararası prognostik skor (ileri evre) (6,7)

IPS-7	IPS-3
Albümin <4 gr/dL Hemoglobin <10,5 gr/dL erkek cinsiyet Yaş ≥45 Evre IV hastalık Lökositoz (lökosit >15.000/mm^3) Lenfopeni (lökosit sayısının %8'inden az veya mutlak lenfosit sayısı <600/mm^3)	Yaş ≥45 Evre IV hastalık hemoglobin <10,5 gr/dL
0-2 puan düşük risk 3-4 puan orta risk 5-7 puan yüksek risk	0 puan düşük risk 1-2 puan orta risk 3 puan yüksek risk

IPS: Uluslararası prognostik skorlama

- Viral serolojik değerlendirme (hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, insan bağışıklık yetmezliği virüsü). Özellikle immünokemoterapi sonrası hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) ve hepatit B core antikoru (anti-HBc immünoglobulin G), risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda hepatit B e-antijen (HBeAg). Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir,

- Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG) performans değerlendirmesi,

- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi,

- Elektrokardiyografi ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu),

- Merkezi sinir sistemi tutulumu kuşkusu olan hastalarda beyin omurilik sıvısı incelemesi ve kraniyal manyetik rezonans,

- İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar,

- Tiroid uyarıcı hormon, serbest T3 ve T4,

- Solunum fonksiyon testleri, akciğerin CO difüzyon kapasitesi,

- Posteroanterior akciğer grafiği.

Tedavi

A. Erken Evre

Erken evre HL tedavisinde ilk basamak, hastalarda olumsuz risk faktörlerinin belirlenmesidir. Farklı çalışma grupları tarafından farklı olumsuz risk faktörleri belirlemiştir (Tablo 1). Erken evre iyi risk grubu hastalara ait tedavi önerileri bu çalışma grupları arasında minimal farklılıklar göstermektedir. Erken evre hastalıkta ara PET ile değerlendirme ile tedavi yönetilebilir (8).

A. 1. Erken Evre İyi Risk Grubu

Kemoterapi ve radyoterapi (RT) kombinasyonları standart tedavilerdir (9). Erken evre iyi riskli grubun değerlendirildiği 4 çalışma

bulunmaktadır bunlar HD10, HD16, H10 çalışmasının F kolu ve RAPID çalışmalarıdır (5,8,10,11). Bu çalışmalarda, farklı çalışma gruplarına göre farklı risk değerlendirmesi yapılmıştır. Risk değerlendirmeleri çalışma gruplarına göre üstte belirtilmiştir. Bu çalışmaları özetlersek;

1) HD10 çalışmasında bu hasta grubunda 2ABVD +20 Gy TART'sinin yeterli olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (5).

2) HD 16 çalışmasının en önemli sonucu, 2ABVD sonrası 20 Gy RT uygulanan ile RT uygulanmayan kola göre anlamlı PFS elde edilmesidir. Ayrıca 2 ABVD sonrası Deauville skoru 1-3 olan hastaların negatif, Deauville skoru 4-5 olan hastaların pozitif kabul edilmesi gerektiği sonucu ortaya çıkmıştır (10).

Genel uygulama, eğer GHSG'ye göre risk değerlendirmesi yapıldığında hastalarda ekstranodal tutulum yok, tutulu alan 2 ve daha az ise, ESH 50 mm/saat altında ise 2 ABVD sonrası DS1-3 olan hastalara 20Gy RT verilmesi yeterli olacaktır. DS 4 olan hastalar ise [RAPID çalışması verilerine göre (8)] 2 ABVD daha alıp 30 Gy RT ile tedavi sonlandırılabilir. Bu risk değerlendirmesine göre (ekstranodal tutulum yok, tutulu alan 2 ve daha az ise, ESH 50 mm/saat altında) tedavi planlanan ve DS 5 olan hastalara biyopsi yapılır, sonuç pozitif ise refrakter kabul edilmeli ve 2. basamak tedaviye geçilmelidir.

3) H10 çalışmasında iyi riskli grup kolunda 2ABVD sonrası DS 1-2 olan hastalarda ABVD +30 Gy RT ek tedavisi ile (toplam 3 ABVD) anlamlı yanıt elde edilmiştir (11).

4) RAPID çalışması ile ara değerlendirmede DS 3-4 olan hastaların toplam 4 ABVD +30 Gy RT ile sağkalımlarının DS 1-2 olan hastalara eşit olduğu gösterilmiştir (5 yıllık PFS DS1, 2, 3, 4, 5 için sırası ile %91,5, %91,1, %95,3, %87,5, %61,9) (8).

Genel uygulama: Diğer iyi prognostik riskli hastalar (ekstranodal tutulum yok, tutulu alan 2 ve daha az ise, ESH 50 mm/saat altında olan hastalar dışındaki) 2ABVD sonrası DS 1-2 ise tedaviye 1kür ABVD +30 Gy RT eklenmesi yeterli olacaktır (11). Eğer DS 3 ise bu durumda tedaviye 2 kür ABVD +30 Gy eklenmesi sağkalımı artıracaktır (8). Deauville skoru

4-5 olan hastalarda ise 2 kür yüksek doz BEACOPP ve 30 Gy TART uygulanması önerilir (11). Deauville skoru 4 olan hastalara 2 kür daha ABVD verip yeniden PET değerlendirmesi sonucu Deauville skoru 1-3 olan hastalarda 6 kür ABVD ile tedavi tamamlanabilir.

İki kür ABVD sonrası Deauville skoru 1-2 olan hastalarda; meme, tiroid gibi sekonder malignite riski yüksek ise RT verilmeden toplam 4 kür ABVD bir diğer tedavi seçeneğidir (12,13).

Tablo 3. Deauville kriterleri
Skor 1: Tutulum yok Skor 2: Tutulum ≤ mediasten Skor 3: Tutulum > mediasten ≤ karaciğer Skor 4: Tutulum > karaciğer (orta derecede artmış) Skor 5: Tutulum > karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları skor X: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

A. 2. Erken Evre Kötü Risk Grubu

Altmış yaş altı erken evre kötü riskli hastalarda standart tedavi 4 kür ABVD +30 Gy RT'dir (14). Alman HL grubu, Bulky hastalığı evre 1-2 olmak koşulu ile bu gruba sokmaktadır. Genel sağkalım avantajı göstermemesine karşın, 2 kür yüksek doz BEACOPP +2 kür ABVD takiben 30 Gy RT alternatif bir tedavidir. Özellikle Alman grupları arasında yaygın kullanım alanı bulmasına rağmen ağır yan etki profili, ikincil malignite ve azospermi riski nedeniyle diğer gruplar arasında fazla destek görmemiştir (15).

Meme, tiroid gibi sekonder malignite riski yüksek olan hastalara RT uygulaması planlanıyor ise 2ABVD sorası Deauville skoru 1-2 ise 2ABVD daha verilerek toplam 4ABVD ile yeterli yanıt alındığı gösterilmiştir (16).

Genel uygulama: İki kür ABVD sonrası PET ile ara değerlendirme yapılması (ABVD'den 12-13 gün sonra veya bir sonraki kemoterapiden hemen önce) ve Deauville skoru 1-3 olan hastalarda tedavi planına devam edilmesidir. Diğer bir seçenek olarak, 4 kür AVD+/-RT uygulaması ile progresyonsuz sağkalım farkı olmadığı gösterilmiştir (17). Deauville skoru 4-5 olan hastalarda ise 2 kür yüksek doz BEACOPP ve 30 Gy TART uygulanması önerilir (18-20). Deauville skoru 5 olan hastalarda biyopsi

yapılması ve pozitif saptanırsa refrakter hastalık protokolü uygulanması önerilir. Deauville skoru 4 olan hastalara 2 kür daha ABVD verip yeniden PET değerlendirmesi sonucu Deauville skoru 1-3 olan hastalarda 6 kür ABVD ile tedavi tamamlanabilir.

Diyafram altı bölgesi tutulan erken evre hastalarda farklı bir tedavi uygulanması konusunda genel bir fikir birliği yoktur. Bazı otörler bu gruba farklı bir tedavi önermez iken bazıları 2 kür yüksek doz BEACOPP +2 kür ABVD +30 Gy RT tedavisi önermektedir (21-23).

B. İleri Evre

İleri evre hastalarda standart tedavi kombinasyon kemoterapileridir. Kombinasyon kemoterapisi olarak ilk akla gelen yine ABVD olmalıdır. Özellikle IPS skoru 0-3 olan grupta tercih edilmelidir. IPS skoru 4 ve üzerinde olan hasta grubunda, Alman HL Grubu'nun yüksek doz BEACOPP ile siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (CHOP)/ABVD karşılaştırmasında sonuçlar yüksek doz BEACOPP lehine çıkmış olsa da ABVD alan grupta nükseden hastaların kurtarma rejimlerine daha iyi yanıt vermesi ve yüksek doz BEACOPP yanıt etkisinin belirgin daha yüksek olması nedeniyle tercih uygulayan merkezin deneyimine bırakılmalıdır (24-26). Yüksek doz BEACOPP, ABVD kemoterapisine göre daha iyi yanıt oranları sunarken 60 yaş üstü hastalarda toksisite nedeniyle önerilmemektedir (27-30). Bu yüzden kombinasyon kemoterapisi alabilecek yaşlı hastalarda ABVD tercih edilen tedavi protokolüdür.

Genel olarak 2 kür ABVD sonrası PET ile ara değerlendirme sonucuna göre tedavi kararı alınabilir. İki kür ABVD sonrası Deauville skoru 1-3 ise bleomisin toksisitesinden kaçınmak için 4 kür AVD önerilebilir (20). Tedavi sonunda PET negatif ise TART önerilmez. Deauville skoru 4 olan hastalarda ise ülkemiz koşullarında 2 kür daha ABVD (toplam 4 kür) sonrası ikinci ara PET Deauville skoru 1-3 ise toplam 6 küre tamamlanması ve tedavi sonu PET negatif ise RT verilmemesi önerilir. Diğer bir yaklaşım ise 4 kür yüksek doz BEACOPP ile tedavinin tamamlanmasından sonra PET pozitif ise TART (sınırlı alanda pozitiflik),

negatif ise tedavisiz izlem yapılmasıdır (20,31,32).

HD18 çalışmasına göre yüksek doz BEACOPP tedavisi ile başlanan ileri evre hastalarda 2 kür tedavi sonrası Deauville skoru 1-2 olan hastalarda 2 kür yüksek doz BEACOPP tedavisi ile tedavi sonlandırılabilir (33). Yine bu çalışmada alt grup analizi yapıldığında 2 kür yüksek doz BEACOPP sonrası Deauville skoru 3-4 olan hastalar eğer toplamda 6 kür yüksek doz BEACOPP alıyor ise sağkalımlarının Deauville skoru 1-2 ile eşit olduğu görülmüştür. Dolayısı ile Deauville skoru 3-4 olan hastalar 4 kür daha yüksek doz BEACOPP ile tedavi sonrasında değerlendirilebilir. 2 kür yüksek doz BEACOPP sonrası Deauville skoru 5 olan hastalar refrakter kabul edilmelidir.

Yüksek doz BEACOPP tedavisi ile başlanan ileri evre hastalarda diğer bir yaklaşım, 2 kür sonrası Deauville skoru 1-3 olan hastalarda 4 kür ABVD ile devam edildiğinde sağkalımın yüksek doz BEACOPP alan hastalar ile eşit olduğu gösterilmiştir. Deauville skoru 4 olan hastalar için 2 kür daha yüksek doz BEACOPP tedavisi sonrası çekilen PET/BT'de Deauville skoru 1-3 ise yine 2 kür yüksek doz BEACOPP ile devam edilebilir, Deauville skoru 4 olan hastalara biyopsi önerilir; negatif ise 2 kür daha yüksek doz BEACOPP verilir. Deauville skoru 5 olan hastalar refrakter kabul edilir (34).

Seçilmiş ileri evre hastalarda örneğin nöropatisi olmayan, IPS skoru 4 ve üzeri olan, bleomisin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda, Brentixumab + AVD tedavisi verilebilir (35). Ancak bu tedavinin, ülkemizde endikasyonu olmadığı için ancak endikasyon dışı onam ile başlanabilir. İki kür Brentixumab + AVD tedavisi sonrası ara PET/BT skoru ne olursa olsun tedavinin 6 küre tamamlanması önerilmektedir.

Yakın takip imkanı olan hastalarda nötropeninin varlığı gözetilmeksizin, gerekirse enfeksiyon varlığında granülosit koloni stimüle edici faktör kullanılarak kemoterapi takviminin ertelenmeden uygulanması önerilmektedir (36,37).

C. Yaşlı Hastaların Tedavisi

Yaşlı hastalarda (>60 y) HL'nin prognozu kötüdür (38). B semptomları, mikst sellülarite, Epstein-Barr virüs pozitifliği ve komorbid hastalıklar yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir (39). İlaç toksisitesi nedeni ile hastaların çoğunda doz azaltılması veya ilaç eksiltilmesi sonucunda yetersiz tedavi uygulanması söz konusudur.

Yaşlı hastalarda tedavi seçeneği olarak ABVD, CHOP, vinblastin, siklofosfamid, predisolon, prokarbazin, etoposit, mitoksantron, blomisin (VEPEMB) ve prednison, vinblastin, doksorubisin, gemsitabin (PVAG) uygulanabilir (40).

Yaşlılarda yapılmış ilk randomize faz 3 çalışmada, detaylı geriatrik değerlendirme ile kırılgan olmayan ve tedavi almaya uygun olduğu belirlenen 65-80 yaşları arasında 54 klasik HL hastası VEPEMB ile ABVD kollarına randomize edilmiş ve 76 aylık takipte; 5 yıllık progresyonsuz sağkalım VEPEMB için %48, ABVD için %70, genel sağkalım ise sırasıyla %63 ve %77 olarak ABVD lehine sonuçlanmıştır (p=0,254). Hasta sayısının az olması nedeni ile fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bleomisin yan etkisini minimize ettiğimiz sürece ABVD'nin yaşlılar için de etkili bir tedavi rejimi olduğu ve 2 kürden sonra yanıt alınan hastalarda bleomisinin ekarte edilmesi ile etkin bir tedavi imkanı sağladığı kanaatine varılır (41).

ABVD ile başlanan hastalarda interim PET 5 ise brentixumabli tek ajan veya kombinasyon önerilir (THD Lenfoma BAK önerisi).

Yapılan faz II çalışmada yaşlı hastalarda 2 kür brentixumab sonrası 6 kür AVD ile yanıtların iyi, toksisitenin az olduğu gösterilmiştir (42).

Yaşlı hastalarda, 25 olgudan oluşan faz II çalışmada, brentixumab ve dakarbazin kombinasyonu ile tam yanıt oranları %62 saptanmış ve önerilmiştir. (43).

D. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

Evre IA hastalar 30-36 Gy RT ile tedavi edilebilir (44,45). Tek lenf düğümü tutulumu olup tamamen eksize edilmiş olan hastalarda tedavisiz gözlem tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Stanford grubu erken evrede kemoterapi içermeyen tedavileri tercih ederken,

British Columbia Grubu erken evre hastalarda 2 kür ABVD ve TART tedavisinin sağkalım avantajını ortaya koyan veriler sunmaktadır (46). Herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan evre IA hastaları dışındakiler klasik HL gibi tedavi edilirler (47).

NLPHL CD20 ifade etmesi nedeniyle rituksimab kemoterapi protokollerine eklenebilir. Tek başına rituksimab kullanımı erken nüksler nedeniyle zorunluluk olmadıkça önerilmemektedir (45).

E. Yanıt Değerlendirmesi

BT veya inceleme imkanı olan durumlarda PET ile ara değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi sonu yanıt değerlendirmesi kemoterapi sonrası RT öncesinde yapılmalıdır.

PET incelemesi değerlendirilirken 5 nokta Deauville kriterleri kullanılması önerilmektedir ve ara değerlendirme için skor 1-3 tedaviye yanıtlı olarak kabul edilmektedir. Tedavi sonu PET değerlendirmesinde Deauville skor 4, 5 olan olgularda biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi sonucu negatif olması halinde hastaya 3 ay sonra PET ile tekrar değerlendirme yapılmalı ve PET'nin negatifleştiği görülmelidir (48).

F. Dirençli veya Tekrarlayan Hastalık

Bütün hastalarda biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Dirençli veya tekrarlayıcı hastalığı olanlarda kurtarma tedavilerinin birbiri ile karşılaştırmalı çalışması bulunmaması nedeniyle altın standart bilinmemektedir. Deksametazon, yüksek doz ARA-C, sisplatin (DHAP), ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE), gemsitabin, deksametazon, sisplatin (GDP), ifosfamid, gemsitabini vinorelbin (IGEV) en sık kullanılan kurtarma rejimleridir (49-52). Bu protokollerin kaç kür uygulanacağına dair bir kanıt bulunmamakla birlikte çoğunlukla 2 kür uygulama şekli kabul görmektedir. Bu hasta grubunun çoğunda yüksek doz kemoterapi sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKİT) tercih edilen tedavi seçeneğidir (53,54). OKİT öncesi kurtarma rejimine yanıt tedavi başarısını etkileyen faktörlerdendir. OKİT öncesi remisyon durumu 5 yıllık genel sağkalım açısından en önemli belirteçtir. OKİT öncesi

tam yanıt, kısmi yanıt ve dirençli hastalar için 5 yıllık genel sağkalım sırası ile %79, %59 ve %17'dir (55). Yüksek riskli hastalar tandem OKİT uygulamasından fayda görebilir (56). İki kür kemoterapi ve RT sonrası tekrarlayan hastalığı olan erken evre düşük riskli hasta grubunda yüksek doz BEACOPP ile kurtarma tedavisi verilebilir (57). Geç dönem lokal nüksü olan hastalarda RT ile kurtarma tedavisi uygulanabilir (57).

Yüksek riskli hastalarda (1 yıldan önce nüks, 1 yıldan sonra ekstranodal hastalık ile nüks, primer refrakter hastalık) OKİT sonrası brentuksimab vedotin (BV) ile konsolidasyon tedavisi önerilir (58).

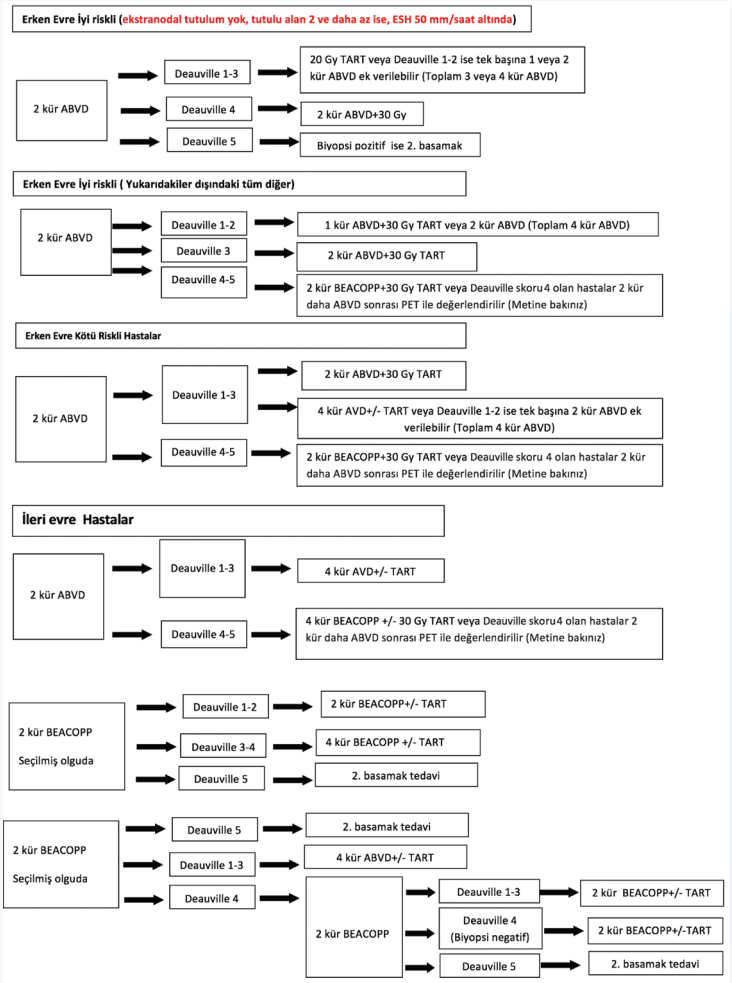
BV'nin diğer bir kullanım alanı relaps/refrakter hastalıkta OKİT öncesidir. Relaps/refrakter hastalarda BV ile kurtarma tedavisi sonrası OKİT denenebilir (59). Relaps/refrakter hastaların dahil edildiği bir faz II çalışmada bendamustin ile yüksek tam yanıt oranları gösterilmiştir ve çoklu ilaç direnci durumunda kullanılabilir (60). Yine faz II çalışmada, 1,8 mg/kg brentuximab vedotin ve 90 mg/m^2 bendamustin kombinasyonu ile etkili sonuç alınmıştır (61). "Programmed Death 1" (PD-1) yolağı ihibitörü olan nivolumab ve pembrolizumab, OKİT ve nakil sonrası BV kullanımı sonrası relaps/refrakter hastalığı olan hastalarda tedavi seçeneğidir (62-65).

OKİT sonrası dirençli olan veya tekrarlayan hastalığı olan hastalarda düşük yoğunluklu allojenik KİT (Allo-KİT) uygulanabilir (66). Allo-KİT öncesi hastalığı kontrol altına almak amacıyla veya çok sayıda hastalık tekrarı yaşamış dirençli hastalarda BV uygulamaları denenebilir (67,68).

NLPHL lokalize nükslerinde tek başına rituksimab ile tedavi uygulanabilir (69). İleri evre nüks etmiş NLPHL hastalarında agresif kurtarma rejimlerine rituksimab eklenmesi denenebilir.

G. İzlem

Hastalar her tedavi öncesi akciğer toksisitesi açısından değerlendirilmelidir. Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir.



Şekil 1. Hodgkin lenfoma tedavi algoritması

ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin, RT: Radyoterapi, TART: Tutulu alan radyoterapi, BEACOPP: Bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, onkovin, prokarbazin, prednizon

Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. BT ve PET/BT rutin izlemde önerilmez (2,70). Boyuna RT alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-2390.
2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Estern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphorra Study Group; Lymphoma Study Association; NcIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Caner Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.
3. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müeller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014;32:3048-3058.
4. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, Brown PN, Bøgsted M, Bukh A, Specht L, Loft A, Iyer V, Hjorthaug K, Nielsen AL, Christiansen I, Madsen C, Johsen HE, Hutchings M. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2012;30:4508-4514.
5. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010; 363:640-652.

6. 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.

7. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Crump M, Gascoyne RD, Wagner Jr H, Stiff PJ, Cheson BD, Stewart DA, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT, Horning SJ, Advani RH. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) or advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. Br J Haematol 2015;171:530-538.

8. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, Culligan D, Popova B, Smith P, McMillan A, Brownell A, Kruger A, Lister A, Hoskin P, O'Doherty M, Barrington S. Results of a trial of PET-directed therapy for early stageHodgkin'slymphoma. N Engl J Med 2015;372:1598-1607.

9. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol ADG, Kluin-Nelemans JC, Tirelli U, Monconduit M, Thomas J, Eghbali H, Aleman BMP, Bosq J, Vovk M, Vershueren TAM, Peny AM, Girinsky T, Raemaekers JMM, Henry-Amar M. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2006;24:3128-3135.

10. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, Sasse S, Topp MS, Schäfer E, Hertensein B, Soekler M, Vogelhuber M, Zijlstra JM, Keller UB, Krause SW, Wilhelm M, Maschmeyer G, Thiemer J, Dührsen U, Meissner J, Viardot A, Eich H, Bauses C, Diehl V, Rosenwald A, von Tresckow B, Dietlein M, Borchmann P, Engert A. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group J Clin Oncol 2019;37:2835-2845.

11. André M, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, Casasnovas O, Brice P, van der Maazen R, Re A, Edeline V, Ferme C, van Imhoff G, Merli F, Bouabdallah R, Sebban C, Specht L, Stamatoullas A, Delarue R, Fiaccadori V, Bellei M, Raveloarivahy T, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Raemaekers J. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol 2017;35:1786-1794.

12. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, Horning SJ, Dar AR, Shustik C, Stewart DA, Crump M, Djurfeldt MS, Chen BE, Shepherd LE, NCIC Clinical Trials Group; Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD alone versus radiationbased therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2012;366:399-408.

13. Evens AM, Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014;2014:134-143.
14. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA, Lederlin P, Tirelli U, Carde P, den Neste EV, Gyan E, Monconduit M, Divine M, Raemaekers JMM, Salles G, Noordijk EM, Creemers GJ, Gabaerre J, Hagenbeek A, Reman O, Blanc M, Thomas J, Vie B, Kluin-Nelemans JCK, Viseu F, Baars JW, Poortmans P, Lugtenburg PJ, Carrie C, Jaubert J, Henry-Amar M, EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2007;357:1916-1927.
15. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M,Klimm B, Markova J, Lohri A, Kral Z, Greil R, Topp MS, Meissner J, Zijlstra JM, Soekler M, Stein H, Eich HT, Mueller RP, Diehl V, Borchmann P, Engert A. Dose intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol 2012;30:907-913.
16. Straus D, Jung SH, Pitcher B, Kostakoglu L, Grecula JC, His ED, Schöder H, Popplewell LL, Chang JE, Moskowitz CH, Wagner-Johnston N, Leonard JP, Friedberg JW, Kahl BS, Cheson BD, Bartlett NL. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. Blood 2018;132:1013-1021.
17. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, d'Amore F, Enblad G, Franceschetto A, Fulham M, Luminari S, O'Doherty M, Partick P, Roberts T, Sidra G, Stevens L, Smith P, Trotman J, Viney Z, Radford J, Barrington S. Adapted treatment guided by interim PET- CT scan in advanced hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016;374:2419-2429.
18. Johnson P, Federico M, Fossa A, O'Doherty M, Roberts T, Stevens L, Smith P, Kirkwood A, Anghe G, Trotman J, Berkahn L, D'Amore FA, Enblad G, Luminari S, Viney Z, Radford J, Barrington S. Responses and chemotherapy dose adjustment determined by PET-CT imaging: first results from the international Response adapted therapy in advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) Study. Hematological Oncology 2013;31:138.
19. Press OW, Leblanc M, Rimsza LM, et al. A Phase II Trial of Response-Adapted Therapy of Stages III-IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim FDG-PET Imaging: US Intergroup S0816. Hematological Oncology 2013;31(Suppl 1):137.
20. Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. Blood 2015;125:1717-1723.
21. Darabi K, Sieber M, Chaitowitz M, Braitman LE, Tester W, Diehl V. Infradiaphragmatic versus supradiaphragmatic Hodgkin lymphoma: a retrospective review of 1,114 patients. Leuk Lymphoma 2005;46:1715-1720.

22. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Konstantinou N, Symeonidis A, Karmiris T, Repoussis P, Roussou P, Dimopoulos AM, Kokoris SI, Dimitriadou EM, Kyrtsonis MC, Dimopoulou MN, Tsatalas C, Kokkinis G, Vrakidou E, Grigoraki V, Poziopoulos C, Stametellou M, Liapis D, Georgiou G, Panayiotidis P, Pangalis GA, Hellenic Cooperative Lymphoma Group. Pure infradiaphragmatic Hodgkin's lymphoma. Clinical features, prognostic factor and comparison with supradiaphragmatic disease. Haematologica 2006;91:32-39.

23. Tresckow BV, Görgen H, Plütschow A, Böll B, Eichenauer DA, Sasse S, Rothe A, Fuchs M, Behringer K, Engert A, Borchmann P. Infradiaphragmatic Hodgkin Lymphoma In Patients Treated With State-Of-The-Art Therapies: A Risk Factor Analysis From The German Hodgkin Study Group (GHSG) HD13 and HD14 Trials. Blood 2013;122:4231.

24. Johnson P, Federico M, Fossa A, O'Doherty M, Roberts T, Stevens L, Smith P, Kirkwood A, Anghe G, Trotman J, Berkahn L, D'Amore FA, Enblad G, Luminari S, Viney Z, Radford J, Barrington S. Responses and chemotherapy dose adjustment determined by PET-CT imaging: first results from the international Response adapted therapy in advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) Study. Hematological Oncology 2013;31:138.

25. No authors listed. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918.

26. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, Sala AL, Merli F, Stelitano C, Pozzi S, Scalone R, Renzo ND, Musto P, Baldini L, Cervetti G, Angrill, F, Mazza P, Brugiatelli M, Gobbi PG, HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol 2009;27:805-811.

27. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, Vitolo U, Pulsoni A, Linerati AM, Specchia G, Valagussa P, Rossi A, Zaja F, Pogliani EM, Pregno P, Gotti M, Gallamini A, Scalabrini DR, Bonadonna G, Gianni AM, Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med 2011;365:203-212.

28. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, Koch P, Hänel M, Pfreundschuh M, Wilhelm M, Trümper L, Aulitzky WE, Bentz M, Rummel M, Sezer O, Müller-Hermelink HK, Hasenclever D, Löffler M. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's ymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol 2009;27:4548-4554.

29. Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, B Pfistner, HK Müller-Hermelink, E Dühmke, P Worst, M Wilhelmy, R Naumann, M Hentrich, HT Eich, A Josting, M Löffler, V Diehl, A Engert. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). Ann Oncol 2005;16:124-131.

30. Press OW, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, Rimsza LM, Bartlett NL, Evens AM, Mittra ES, LaCasce AS, Sweetenham JW, Barr PM, Fanale MA, Knopp MV, Noy A, Hsi ED, Cook JR, Lechowicz MJ, Gascoyne RD, Leonard JP, Kahl BS, Cheson BD, Fisher RI, Friedberg JW. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose- Positron Emission TomographyImaging: Southwest Oncology Group S0816. J Clin Oncol 2016;34:2020-2027.

31. Gallamini A, RossiA, Patti C. Early treatment intensification in advanced stage high risk hodgkinlymphoma (HL) patientswith a positive FDG-PET açan aftertwo ABVD courses-escondinterimanalysis of the GITIL/FIL HD0607 clinicaltrial [abstract] Haematologica 2013;98(Suppl 2):Abstract P006.

32. Evens AM, Cilley J, Ortiz T, Gounder M, Hou N, Rademaker A, Miyata S, Catsaros K, Augustyniak C, Bennett CL, Tallman MS, Variakojis D, Winter JN, Gordon LI. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. Br J Haematol 2007;137:545-552.

33. Borchmann P , Goergen H, Carsten Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, Zijlstra JM, Markova J, Meissner J, Feuring-Buske M, Hüttmann A, Dierlamm J, Soekler M, Beck HJ, Willenbacher W, Ludwig WD, Pabst T, Topp MS, Hitz F, Bentz M, Keller UB, Kühnhardt D, Ostermann H, Schmitz N, Hertenstein B, Aulitzky W, Maschmeyer G, Vieler T, Eich H, Baues C, Stein H, Fuchs M, Kuhnert G, Diehl V, Dietlein M, Engert A. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2018;390:2790-2802.

34. Casasnovas RO, Reda Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, Dupuis J, Gac AC, Gastinne T, Joly B, Bouabdallah K, Nicolas-Virelizier E, Feugier P, Morschhauser F, Delarue R, Farhat H, Quittet P, Berriolo-Riedinger A, Tempescul A, Edeline V, Maisonneuve H, Fornecker LM, Lamy T, Delmer A, Dartigues P, Martin L, André M, Mounier N, Traverse-Glehen A, Meignan M. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20:202-215.

35. Straus D, Danecka M, Alekseev S, Illés A, Picardi M, Lech-Maranda E, Feldman T, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Walewski J, Ramchandren R, Zinzani PL, Hutchings M, Connors JM, Radford J, Munoz J, Kim WS, Advani R, Ansell SM,

Younes A, Miao H, Liu R, Fenton K, Forero-Torres A, Gallamini A. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage 3/4 classical Hodgkin lymphoma: Three-year update of the ECHELON-1 study. Blood 2020;135:735-742.

36. Nangalia J, Smith H, Wimperis JZ. Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support. Leuk Lymphoma 2008;49:1530-1536.

37. Jagadeesh D, Diefenbach C, Evens AM. XII. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improve outcomes. Hematol Oncol 2013;31(Suppl 1):69-75.

38. Evens AM, Sweetenham JW, Horning SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. Oncology (Williston Park) 2008;22:1369-1379.

39. Böll B, Goergen H, Behringer K,Bröckelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, Greil R, von Tersckow B, Eichenauer DA, Bürkle C, Borchmann S, Fuchs M, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. Blood 2016;127:2189-2192.

40. Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, Merli F, Ilariucci F, Stelitano C, Libarati AM, Mannina D, Vitolo U, Angelucci E, Schalabrini DR, Vallisa D, Bellei M, Bari A, Ciccone G, Salvi F, Levis A. Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). Br J Haematol 2016;172:879-888.

41. Nogová L, T Reineke HT Eich, Josting A, Müller-Hermelink HK, Wingbermühle K, Brillant C, Gossmann A, Oertel J, Bollen MV, Müller RP, Diehl VA. Engert Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Ann Oncol 2005;16:1683-1687.

42. Evens A, Advani R, Helenowski I, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, Bociek GR, Klein AK, Winter JN, Gordon LI, Hamlin PA. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2018;36:3015-3022.

43. Friedberg J, Torres A, Bordoni R, Cline VJM, Donnelly DP, Flynn PJ, Olsen G, Chen R, Fong A, Wang Y, Yasenchak CA. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ↗60 years with HL. Blood 2017;130:2829-2837.

44. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Blood 2013;122:4182-4188.

45. Savage KJ , Skinnider B, Al-Mansour M,Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. Blood 2011;118:4585-4590.

46. Nogova L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rüdiger T, Josting A, Bredenfeld H, Skripnitchenko R, Müller RP, Müller-Hermelink HK, Diehl V, Engert A, German Hodgkin Study Group. Lymphocytepredominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2008; 26:434-439.

47. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. Leuk Lymphoma 2009;50:1257-1260.

48. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, Dörken B, Hossfeld DK, Diehl V, Engert A, Participating Centers. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/ cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. Ann Oncol 2002;13:1628-1635.

49. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, Louie D, Gonzales M, Walits J, Coady-Lyons N, Qin J, Frank R,Bertino JR, Goy A, Noy A, O'Brien JP, Straus D, Portlock CS, Yahalom J. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy secondline program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood 2001;97:616-623.

50. Baetz T, Belch A, Couban S, Imrie K, Yau J, Myers R, Ding K, Paul N, Shepherd L, Iglesias J, Meyer R, Crump M. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Ann Oncol 2003;14:1762-1767.

51. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, Nozza A, Sarina B, Morenghi E, Castagna L, Tirelli U, Balzarotti M. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007; 92:35-41.

52. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet 1993;341:1051-1054.

53. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V, German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with highdose chemotherapy

with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002;359:2065-2071.

54. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, Murphy F, Arkenau T, Norman A, Oates J, Wotherspoon A, Horwich A. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2008;19:1312-1319.

55. Morschhauser F, Brice P, Ferme C, Divine M, Salles G, Bouabdallah R, Sebban C, Voillat L, Casasnovas O, Stamatoullas A, Bouabdallah K, Andre M, Jais JP, Cazals-Hatem D, Gisselbrecht C, GELA/SFGM Study Group. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/ refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. J Clin Oncol 2008;26:5980-5987.

56. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L, Glossman JP, Schober T, Nisters-Backes H, Diehl V, Josting A. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:2000-2005.

57. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, Schober T, Boettcher HD, Schulz U, Müller RP, Diehl V, Engert A. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2005;23:1522-1529.

58. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J, AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;385:1853-1862.

59. Chen RW, Palmer J, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, Popplewell L, Siddiqi T, Thomas SH, Mott M, Sahebi F, Armenian S, Leonard J, Nademanee A, Forman SJ. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin As First Line Salvage Therapy in Relapsed/Refractory HL Prior to AHCT. Blood 2014; 124:501.

60. Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, Noy A, Palomba ML, Portlock CS, Straus DJ, Graustein T, Zelenetz AD, Moskowitz CH. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2013;31:456-460.

61. O'Connor O, Lue J, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalac M, Falchi L ,Marchi E, Turenne I, Lichtenstein R, Rojas C, Francescone M, Schwartz L, Cheng B, Savage KJ, Villa D, Crump M, Prica A, Kukreti V, Cremers S, Connors JM, Kuruvilla J.

Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2018;19:257-266.

62. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattry D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Higon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015;372:311-319.
63. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, Snyder ES, Ricart AD, Balakumaran A, Rose S, Moskowitz CH. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. J Clin Oncol 2016;34:3733-3739.
64. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, Armand P, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruvilla J, Cohen JB, Collins G, Savage KJ, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker SM, Rodig S, Roemer MGM, Ligon AH, Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1283-1294.
65. Beköz H, Karadurmus N, Paydaş S, Türker A, Toptaş T, Tuğlular TF, Sönmez M, Gülbaş Z, Tekgündüz E, Kaya AH, Özbalak M, Taştemir N, Kaynar L, Yıldırım R, Karadoğan I, Arat M, Tanrıkulu FP, Özkocaman V, Abalı H, Turgut M, Yüksel MK, Özcan M, Doğu MH, Hacıoğlu SK, Barışta I, Demirkaya M, Köseoğlu FD, Toprak SK, Yılmaz M, Demirkürek HC, Demirkol O, Ferhanoğlu B. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience. Ann Oncol 2017;28:2496-2502.
66. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, Passweg J, Martino R, Valcarnel D, Besalduch J, Duarte R, Leon A, Pascual MJ, Garcia-Noblejas A, Corral LL, Xicoy B, Sierra J, Schmitz N. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2012;97:310-317.
67. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, de Vos S, Forero-Torres A, Moskowitz CH, Connors JM, Engert A, Lasern EK, Kennedy DA, Sievers EL, Chen R. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2012; 30:2183-2189.
68. Garciaz S, Coso D, Peyrade F, Fürst S, Duran S, Chetaille B, Brenot-Rossi I, Devillier R, Granata A, Blaise D, Bouabdallah R. Brentuximab vedotin followed by

allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. Hematol Oncol 2014;32:187-191.

69. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T, Borchmann P, Schnell R, Diehl V, Engert A, Reiser M. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Blood 2008;111:109-111.

70. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, Marchi E, Fina M, Ambrosini V, Pelleggrini C, Alinari L, Derenzini E, Montini G, Broccoli A, Bacci F, Pileri S, Baccarani M. Role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1781-1787.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

FOLİKÜLER LENFOMA

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

II.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

FOLİKÜLER LENFOMA

Giriş

Foliküler lenfoma (FL), ikinci sıklıkta görülen bir Hodgkin dışı lenfoma alt tipi olup batı dünyasında görülme sıklığı yüksektir ve 7/100.000 oranında saptanmaktadır (1). Biyolojik olarak, tümör hücreleri normal germinal merkez B-hücrelerinin habisleşmiş karşılığıdır. Makrofajlar, folikül dendritik hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri ve T-lenfositlerden oluşan heterojen bir hücre grubu tümör mikro çevresini oluşturur.

Genel olarak, FL indolen bir seyir izler ve çoğu hasta yaygın hastalığa rağmen asemptomatiktir. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede (III ve IV) tanı alırlar. FL halen kür sağlanamayan bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte, son yıllarda, monoklonal antikorların tedavide kullanımı ve moleküler göstergeler, immünofenotipleme ve pozitron emisyon tomografinin (PET) tanısal amaçlı kullanımı ile önemli gelişmeler elde edilmiştir.

Tanı

Tanı için mutlaka eksizyonel lenf nodu biyopsisi tercih edilmelidir. Histolojik rapor Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre verilmelidir. Lenfoid neoplazilerin DSÖ 2016 sınıflandırmasına göre FL'nin dört varyantı tanımlanmıştır: 1) *İn situ* foliküler neoplazi, 2) Duodenal tip FL, 3) Testiküler FL, 4) Diffüz variant (2).

FL her büyük büyütme alanındaki sentroblast (büyük çentiksiz folikül hücresi) sayısına göre grade 1, 2 ve 3 olarak ayrılır; grade 3 olgular 3A ve 3B olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 1). Grade 1, 2 ve 3A benzer histolojik ve moleküler özellikler taşır ve yavaş bir seyir izler. Grade 3B ise histolojik olarak diffüz büyük B-hücreli lenfomaya (DBBHL) benzer, farklı moleküler özellikler gösterir ve klinik olarak daha agresiftir.

Kemik iliği tutulumu sık olup, paratrabeküler lenfoid agregatlar şeklinde görülmektedir.

Tablo 1. Foliküler lenfoma Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması	
Grade	**Tanım**
1	0-5 sentroblast/BBA
2	6-15 sentroblast/BBA
3	>15 sentroblast/BBA
3A	Sentroblast + sentrosit
3B	Solid sentroblast organizasyonu
BBA: Büyük büyütme alanı	

Evreleme

FL tedavi seçimi hastalığın evresine göre planlanacağı için evrelemenin doğru yapılması özellikle az sayıdaki erken evre hastalarda (%10-15) önemlidir. Evrelemede Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 2), kitlesel hastalık (>7 cm) uygun olduğunda belirtilmelidir.

Tablo 2. Ann Arbor evreleme sistemi	
Evre I	Tek lenf düğümü bölgesi (I) ya da tek ekstralenfatik alan (IE)
Evre II	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (II) ya da diyafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (IIE)
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgeleri (III), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE, dalak tutulumu varsa IIIS, lokal ekstralenfatik tutuluma dalak tutulumu eşlik ediyorsa IIISE
Evre IV	Eşlik eden lenf düğümü tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu

A: Sistemik semptom yok.

B: Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasının kaybı, yineleyen ve açıklanamayan 38 °C'nin üzerindeki ateş, yineleyen gece terlemeleri.

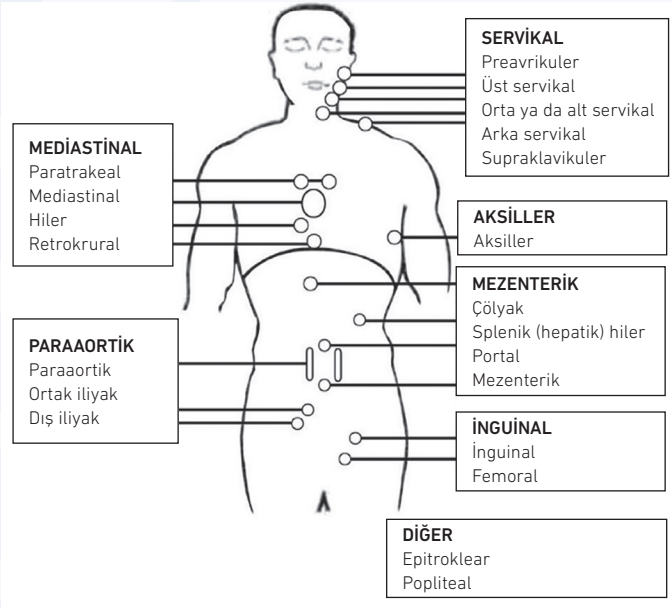
Kitlesel (bulky) hastalık: >7 cm

Evreleme amaçlı kontrastlı toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır. PET/BT nodal ve ekstranodal alanlar

için evrelemenin doğruluğunu arttırır ve FL'de rutin evreleme için önerilmelidir (3). Özellikle tutulu alan radyoterapi (RT) (TART) planlanan lokal evre I/II hastalığı belirlemek için önemlidir.

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi klinik olarak endikasyon varsa yapılmalıdır. Özellikle erken evre (evre I/II) hastalıkta tek odaktan yapılması önerilmektedir.

Lenf Düğümü Bölgeleri



Risk Değerlendirme

Risk değerlendirme için sıklıkla FL Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) ve FLIPI-2 kullanılmaktadır. Diğer prognostik indeksler ise, 7 aday genin mutasyon durumunu (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11) temel alarak geliştirilen klinikogenetik bir risk skoru olan m7-FLIPI ve PRIMA-PI'dır (4) (Tablo 3). m7-FLIPI klinik pratikte zor ulaşılabilir olmakla birlikte PRIMA-PI daha basit bir skorlamadır.

Tablo 3. Foliküler lenfoma risk değerlendirme

Model	Parametre	Risk grubu	OS	PFS
FLIPI	Yaş >60 Evre III-IV Hb <12 g/dL LDH > N >4 lenf nodu bölgesi	Düşük risk (0-1 faktör) Orta risk (2 faktör) Yüksek risk (>3 faktör)	10-yıl OS: %71 10-yıl OS: %51 10-yıl OS: %36	
FLIPI-2	Yaş > 60 Hb <12g/dL Yüksek β2 MG Kitle >6 cm Kemik iliği tutulumu	Düşük risk (0-1) Orta risk (2) Yüksek risk (3-5)		5-yıl PFS: %80 5-yıl PFS: %51 5-yıl PFS: %19
M7-FLIPI*	ECOG PS >2 FLIPI yüksek risk 7 gen mutasyonu *(EP300, CREEBP, CARD11, MEF2B, EZH2, ARIDIA, FOXO1)*	Düşük risk (<0,8) Yüksek risk (>0,8)	5-yıl OS: %90 5-yıl OS: %65	
PRIMA-PI	β2 MG >3 g/L Kemik iliği tutulumu	Düşük risk (0 faktör) Orta risk (1 faktör) Yüksek risk (2 faktör)		5-yıl PFS: %69 5-yıl PFS: %55 5-yıl PFS: %37

* http://www.glsg.de/m7-flipi/, PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Sağkalık

Tedavi Öncesi Değerlendirmeler

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı,
- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması,
- Eritrosit sedimentasyon hızı,
- Kan biyokimyası: Glukoz, kan üre azotu, kreatinin, laktat dehidrogenaz, ürik asit, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz, albümin, bilirubin,
- Viral serolojik değerlendirme (hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, insan bağışıklık yetmezliği virüsü). Özellikle immünokemoterapi sonrası

hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) ve hepatit B core antikoru (anti-HBc immünoglobulin G), risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda HB e-antijen. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.

- Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG) performans değerlendirmesi,
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi,
- Elektrokardiyografi ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu),
- Merkezi sinir sistemi tutulumu kuşkusu olan hastalarda beyin omurilik sıvısı incelemesi ve kraniyal manyetik rezonans,
- İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar,
- Serum protein elektroforezi (tercih edilir),
- Boyun bölgesine RT uygulanacak hastalarda tiroid uyarıcı hormon, serbest T3 ve T4.

Tedavi

Erken Evre Hastalık (Evre I-II)

Olguların %15-30'u tanı sırasında sınırlı evre hastalığa sahiptir. Tutulu alan RT'si (24 Gy) genel olarak önerilen tedavi seçeneğidir. Tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak RT'den belirgin morbidite bekleniyorsa (örneğin; servikal: sikka sendromu; abdominal : myeloablatif süpresyon) veya hasta RT almak istemiyorsa bekle ve gör veya rituksimab (R) monoterapisi (375 mg/m^2/gün haftada bir, 4 hafta süre ile) önerilir (5,6).

İleri Evre Hastalık (Evre III-IV)

İleri evre III ve IV hastalığı olan FL'li olguların büyük çoğunluğunda küratif tedavi modalitesi henüz bulunmamaktadır. FL'nin doğal seyrinin %10-20 olguda görülen spontan gerileme olasılığı ile karakterize olması ve olgular arasında değişkenlik göstermesi nedeniyle tedavi B semptomları, sitopeni, kitlesel hastalık, organ disfonksiyonu, asit, plevral effüzyon veya hızlı lenfoma progresyonu gibi semptomlar geliştiğinde başlanmalıdır. Tedaviye başlamada genellikle modifiye GELF kriterleri veya British National Lymphoma Investigation (BNLI) kriterleri kullanılır (Tablo 4).

Tablo 4. Modifiye GELF ve BNLI kriterleri

Modifiye GELF kriterleri	BNLI kriterleri
- Her biri ≥3cm olacak şekilde ≥3 bölgede tutulum - ≥7 cm nodal veya ekstranodal kitle - B semptomları - Semptomatik splenomegali - Plevral efüzyon veya peritonda asit - Sitopeniler (lökosit <1.0 x 109 /L ve/veya trombosit <100 x 109 /L) - Lösemi (> 5.0 x 109 /L malign hücre)	Takip eden son 3 ayda hastalık progresyonu Hayati organ tutulumu Böbrek veya makroskopik karaciğer tutulumu Kemik lezyonları B semptomları veya kaşıntı Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler (lökosit <3.000 mm^3 veya Hb <10/gr veya trombosit <100.000 mm^3)

GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires, BNLI: British National Lymphoma Investigation, ECOG: Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group), Hb: Hemoglobin

İleri evre, yüksek tümör yükü olan ve GELF kriterlerine (Tablo 4) sahip hastalarda bir antiCD20 antikoru (rituksimab veya obinutuzumab) içeren kemoimmünoterapi standart tedavidir (7-12).

STiL ve BRIGHT çalışmaları ile R-bendamustin'in R-CHOP kadar etkili olduğu ve daha iyi tolere edilebilir yan etki (hematolojik toksisite ve infeksiyon) profiline sahip olduğu gösterilmiştir (13,14). Ancak yüksek grade (grade 3), PET'de yüksek SUV_{max} ve agresif biyolojiye (solid organ invazyonu, destrüktif kemik lezyonu, vs.) sahip hastalarda R-CHOP, R-bendamustin'e tercih edilmelidir (15,16).

İlk tip II anti-CD20 monoklonal antikor olan obinutuzumab bazlı kemoterapi (Bendamustin, CHOP veya CVP) rituksimab bazlı kemoterapi ile faz III GALLİUM çalışmasında karşılaştırılmıştır. Obinutuzumab bazlı tedavi ile daha uzun progresyonsuz sağkalım elde edilmiş ancak ciddi yan etkiler (enfeksiyon, nötropeni, infüzyon ilişkili reaksiyonlar) obinutuzumab kolunda sayıca daha fazla gözlenmiştir (12). Kemoterapi dışı bir yaklaşım olarak lenalidomid ve rituksimab kombinasyonu (R2), rituksimab ve kemoterapi (bendamustin, CHOP veya CVP) kombinasyonu ile RELEVANCE çalışmasında karşılaştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalım her iki kolda da benzer saptanmış ve R2 rejiminin kemoimmünoterapiye alternatif olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (17).

Konsolidasyon/İdame

PRIMA çalışmasının sonuçları ile R-CHOP ve R-CVP sonrası tam/kısmi yanıt elde edilen olgularda rituksimab ile idame tedavisi (375 mg/m^2 dozunda, 2 ayda bir, 2 yıl süreyle) önerilir. R-Bendamustin sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda rituksimab idamesini destekleyen yeterli veri mevcut değildir (18).

GALLİUM çalışmasının sonuçlarına göre obinutuzumab bazlı kemoterapi sonrası yanıt veren hastalarda da obinutuzumab ile 2 yıl boyunca idame tedavisi önerilmektedir (12).

Tekrarlayan Hastalık

Başlangıç kemoimmunoterapi sonrası FL'li olguların %20'i ilk 24 ay (POD24) içinde progresyon gösterirler. POD24 ve indüksiyon tedavisi sonrası PET yanıtı relaps FL'li hastalarda sağkalım ile ilişkilidir (19).

Agresif lenfomaya sekonder transformasyon riski bulunması nedeniyle tedavi endikasyonu veya klinik gereklilik olması halinde biyopsi tekrarı önerilmektedir. PET/BT biyopsiye rehberlik eder ve tanı değerini artırır.

Tekrarlayan hastalıkta da tedaviye başlamada GELF veya BNLI kriterleri kullanılır. Tedavi gerekliliği ortaya çıkan hastalarda

tedavi öncesi görüntüleme yapılmalıdır. Görüntüleme şekli kliniğin olanaklarına göre olgu bazlı düşünülmelidir.

Birinci basamakta olduğu gibi düşük tümör yükü olan asemptomatik hastalarda "bekle ve gör", semptomatik hastalarda ise rituksimab monoterapisi önerilmektedir.

Tedavi ihtiyacı olan hastalarda ikinci basamak tedavi seçenekleri; CHOP bazlı rejimler (rituksimab veya obinutuzumab ile), bendamustin bazlı rejimler (rituksimab veya obinutuzumab ile) ve fludarabin-bazlı rejimlerdir (rituksimab ile veya R- FCM). GADOLİN çalışması ile rituksimab refrakter hastalarda obinutuzumab ve bendamustin tedavisini takiben obinutuzumab ile idame tedavisi, sadece bendamustine göre genel sağkalım avantajı göstermiştir (20). Kemoterapiye uygun olmayan özellikle komorbiditesi olan yaşlı hastalarda radyoimmünoterapi (Yttrium 90-ibritumomab-tiuxetan) bir diğer seçenektir.

Rituksimab veya obinutuzumab bazlı kemoterapi ile ikinci basamak tedavi sonrası, rituksimab (375 mg/m^2, 3 ayda bir, 2 yıl) veya obinutuzumab (1 gr, 2 ayda bir, 2 yıl) idame tedavisi remisyondaki hastalar için uygulanabilir. Ancak birinci basamak idame tedavisi sırasında veya 6 ay içinde progresyon gösteren hastalarda klinik faydası sınırlıdır (21).

Yakın zamanda; PI3K inhibitörleri; idelalisib, kopanlisib ve duvelisib en az iki sıra tedavi almış nüks FL tedavisinde onay almıştır (22-24) (Tablo 5). AUGMENT ve MAGNIFY çalışmalarının sonuçları ile lenalidomid ve rituksimab kombinasyonu (R2), nüks FL hastalarında (20 mg, 1-21. günler,28 günde bir, 12 kür) onay almıştır (25,26).

Otolog kök hücre nakli, R içeren rejimler sonrası erken (<2 yıl) nüks eden hastalar, ikinci veya üçüncü kez nüks eden hastalarda konsolidasyon amacıyla uygulanabilir. Allojeneik kök hücre nakli (tercihen indirgenmiş yoğunlukta rejimler ile) ise seçilmiş yüksek riskli genç hastalar ve otolog nakil sonrası nüks eden hastalarda önerilmektedir (27-29).

FL tedavisinde yeni tedavi yaklaşımları arasında kontrol noktası inhibitörleri, BTK inhibitörleri, BCL2 inhibitörleri, epigenetik bazlı tedaviler ve CAR-T hücreleri yer almaktadır. Kontrol noktası inhibitörleri ve CAR-T hücreleri ümit verici olmakla beraber halen deneyseldir.

Tablo 5. Foliküler lenfomada PI3K inhibitörleri

	Duvelisib	**İdelalisib**	**Kopanlisib**
Hedef	PI3K delta ve gama	PI3K delta	PI3K alfa ve delta
Uygulama	Oral	Oral	IV
Doz	25 mg, günde 2 kez	150 mg, günde 2 kez	60 mg, 1., 8. ve 15. günler (28 günde bir)
Yan Etki	Nötropeni, ishal, anemi, trombositopeni	Nötropeni, ishal, ALT artışı	Hiperglisemi, hipertansiyon, nötropeni, pnömoni

ALT: Alanin transaminaz, IV: intravenöz

Histolojik Transformasyon ve Tedavisi

DBBHL'e histolojik transformasyon FL'li hastalarda %15 oranında görülür ve risk yılda %2-3'tür. İleri evre, tanıda yüksek-risk FLIPI ve IPI, tanıda yüksek LDH ve B semptomlarının varlığı DBBHL'ye histolojik transformasyon için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (30-32).

Histolojik transformasyon gösteren genç ve fit FL'li hastaların tedavisinde, daha önce antrasiklin temelli tedavi almayan hastalarda 6 kür R-CHOP kemoterapisini takiben otolog kök hücre nakli ile konsolidasyon; antrasiklin temelli tedavi uygulanan hastalarda ise, platin içeren kurtarma tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli ile konsolidasyon önerilmektedir (33).

Komorbiditesi olan yaşlı hastalarda ise R-CHOP tedavisi sonrası radyoimmunoterapi ile konsolidasyon önerilmektedir (33). Daha önce antrasiklin uygulanan yaşlı hastalar veya R-CHOP tedavisini tolere edemeyen hastalarda, modifiye veya miniCHOP (34) veya antrasiklin içermeyen rejimler (rituksimab, siklofosfamid, etoposid, vinkristin ve prednizon veya rituksimab, sikolofosfamid, vinkristin, gemsitabin ve prednizon) (35,36) uygulanabilir. Kemoterapiye alternatif olarak tek ajan lenalidomid yaşlı hastalar için önerilen bir seçenektir.

Yanıt Değerlendirmesi

Tanı sırasında patolojik bulgular tespit edilen görüntüleme yöntemleri 3 ya da 4 kür sonrası ve tedavi sonunda tekrarlanmalıdır (Tablo 6) (37).

Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi sonrası aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir.

FL'de tedavi sonrası PET yanıtının sağkalım açısından prognostik önemi vardır.

Ara değerlendirme BT veya PET/BT ile yapılmalı ve kısmi yanıtlı hastalarda (>%50 yanıt) tedavinin tamamlanması planlanmalıdır. Kısmi yanıttan daha az yanıtlı hastalarda tedavi değişikliği seçeneği düşünülmelidir. PET/BT ile değerlendirilen hastalarda yalancı pozitiflik olacağından biyopsi veya bir başka yöntemle doğrulama düşünülebilir. Ancak kemoimmünoterapi sonrası PET negatifliğinin yaşam süresini belirlemede önemli bir veri olduğu gösterilmiştir (38). Tedavi altında progresif olduğu kanıtlanmış hastalarda tedavi sonlandırılır ve kurtarma rejimine geçilir.

Kemoterapi veya RT bitiminde yanıt değerlendirme amaçlı çekilecek BT ve PET/BT'nin zamanlaması şöyledir:

BT: Kemoterapi bitiminden 6-8 hafta sonra/RT bitiminden 3 ay sonra çekilmelidir.

PET/BT: Kemoterapi bitiminden 6-8 hafta sonra/RT bitiminden 3 ay sonra çekilmelidir.

Tablo 6. Lugano gözden geçirilmiş yanıt ölçütleri (37)

Yanıt **Tam yanıt**	**PET/BT ilişkili yanıt** **Tam metabolik yanıt**	**BT ilişkili yanıt** **Tam radyolojik yanıt (aşağıdakilerin hepsi)**
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	5ND + de rezidüel kitle ile birlikte veya değil skor 1, 2 veya 3* Bu göstermektedir ki Waldayer halkasında veya ekstranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutulumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (örneğin; kemoterapi etikisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tutulum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam metabolik yanıttan bahsedilir	Hedef lenf düğümleri/ lenf düğümü kitleleri LDi'de ≥1,5 cm altına küçülmelidir Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale küçülmüş
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır
Kısmi yanıt	Kısmi metabolik cevap	Kısmi yanıt (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümü veya lenf düğümü dışı alanlar	Başlangıca göre azalmış skor 4 veya 5+ tutulum (uptake) ve herhangi boyutta arta kalan kitle; ara değerlendirmede bu bulgular hastalık yanıtını gösterir	Altı ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin SPD'de ≥%50 küçülmesi; lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin

Tablo 6. Devamı

Yanıt Tam yanıt	PET/BT ilişkili yanıt Tam metabolik yanıt	BT ilişkili yanıt Tam radyolojik yanıt (aşağıdakilerin hepsi)
Ölçülmemiş lezyonlar	Yok	Yeni veya önceki ölçülmemiş lezyona göre açık büyüme
Yeni lezyonlar	Başka etiyolojilerden ziyade lenfoma ile ilgili yeni FDG tutulu odak (örneğin; enfeksiyon, enflamasyon). Yeni lezyonun etiyolojisi kesin değilse biyopsi veya aralıklı tarama ile değerlendirilmelidir.	Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1 cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer <1 cm ise varlığı kesin ve lenfomaya bağlı olmalıdır Yeni veya tekrarlayan tutulum
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak	

*Özellikle ara değerlendirme ise 3 skoru standart tedavide pek çok hasta için iyi prognoz işaretidir. Pozitron emisyon tomografi içeren ve tedavi azaltımını değerlendiren çalışmalarda skor 3 yetersiz yanıt olarak kabul edilebilmektedir (yetersiz tedaviden kaçınmak için). Ana lezyonun ölçümünde: İki çapta ölçmek için altıya kadar en geniş ana lenf düğümü, lenf düğümü kitleleri ve lenf düğümü dışı kitleler seçilmiştir. Ölçülmemiş lezyonlar: Ölçümü alınmamış herhangi lezyon. Bu lezyonlar herhangi lenf düğümü, lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı kitleler olabilir veya plevral efüzyon, asit, kemik lezyonları, leptomeningeal hastalık, abdominal kitleler ve diğer kitleler gibi ölçülme gerekliliği olmayan fakat hastalığa bağlı olup anormal olarak kabul edilen lezyonlar olabilir. Waldeyer halkası veya lenf düğümü dışı alanlar (örneğin: Gastrointestinal sistem, karaciğer, kemik iliği), fluorodeoxyglucose tutulumu tam metabolik yanıtta dahi mediastenden daha fazla olabilir, fakat çevreleyen normal dokunun fizyolojik tutulumundan (uptake) daha fazla olmamalıdır (örneğin: Kemoterapi veya granülosit koloni-stimüle edici faktör sonrası kemik iliği aktivasyonu)
+PET 5ND: Bir, arka alandan daha fazla tutulum (uptake) yok; 2, tutulum (uptake) ≤mediasten; 3, tutulum (uptake) > mediasten fakat ≤ karaciğer; 4, tutulum (uptake) orta >karaciğer; 5, tutulum (uptake) karaciğerden belirgin yüksek ve/veya yençi lezyonlar; X, lenfomaya bağlı olmadığı düşünülen yeni tutulum (uptake) alanları
5ND: Beş nokta değerlendirme, BT: bilgisayarlı tomografi, FDG: fluorodeoxyglucose, IHK: immünhistokimya, LDi: lezyonun transfers çapının en uzun ölçüsü, PPD: LDi ve dikey çapın çarpımı, SDi: LDi'ye en kısa dikey çizgi, SPD: çoklu lezyonlar için dikey ölçülerin toplamı, G-CSF: granülosit koloni-stimüle edici faktör, MR: manyetik rezonans

Ayrıca; evreleme başlangıçta PET/BT ile yapıldı ise ara ve son değerlendirmenin de yine aynı yöntem ile yapılması önerilmektedir.

İzlem

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

bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. BT ve PET/BT rutin izlemde önerilmez (37,39,40). Boyuna RT alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir. Antrasiklin bazlı rejim alan özellikle yaşlı hastalarda 3-4 kür kemoterapi sonrası ve tedavi bitiminde kardiyak fonksiyonların ekokardiyografi ile değerlendirilmesi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır. Her yıl grip aşısı ve 5 yılda bir pnömokok aşısı uygulanmalıdır.

Anti-Cd20 Monoklonal Antikor (Rituksimab) Tedavisi Uygulanan Hastalarda Viral Reaktivasyon

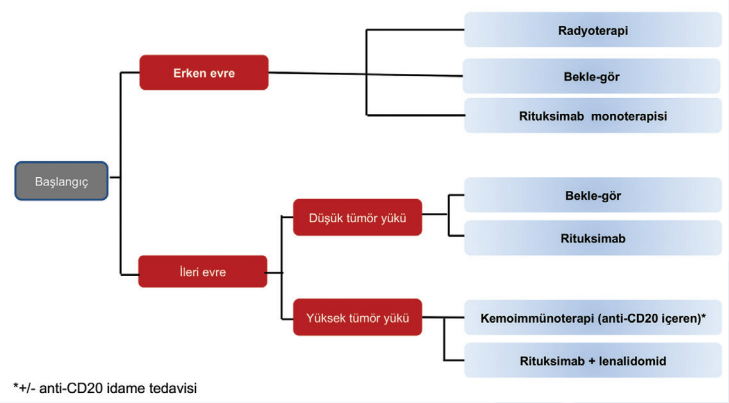
R uygulanacak tüm hastalarda hepatit B için, HBsAg ve hepatit B kor antikoru (HBcAb) testleri bakılmalıdır. Tarama testlerinden birinde pozitiflik var ise, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile hepatit B viral yükü değerlendirilmelidir. HBsAg ya da HBcAb pozitifliği olan her hastaya kemoterapi ile birlikte ampirik antiviral tedavi uygulanmalıdır. Tedavi süresince her ay, sonrasında 3 ayda bir PCR ile hepatit B viral yük ve ALT izlenmelidir.

a) Viral yük negatif ise, tedavi profilaktiktir.

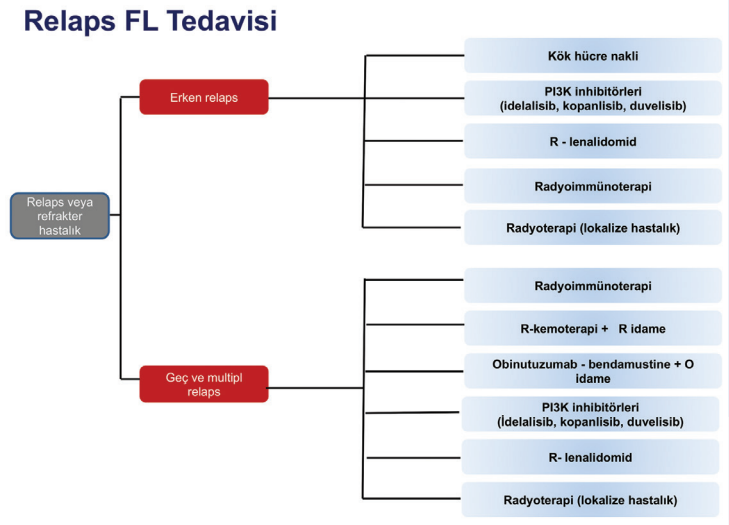
b) Viral yükte azalma yok ise, gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.

Kemoterapi sona erdikten sonra 12 aya kadar profilaksiye devam edilmelidir. Profilakside entakavir, lamivudine göre daha etkin bir yöntemidir.

Aktif hepatit B'si olanlarda tedavinin süresi gastroenterolog tarafından değerlendirilmelidir (Şekil 1, 2).



Şekil 1. Foliküler lenfoma tedavi algoritması-birinci basamak



Şekil 2. Foliküler lenfoma tedavi algoritması-relaps veya refrakter

Kaynaklar

1. Mounier M, Bossard N, Remontet L, Belot A, Minicozzi P, De Angelis R, Capocaccia R, Iwaz J, Monnereau A, Troussard X, Sant M, Maynadie M, Giorgi R, EUROCARE-5 Working Group; CENSUR Working Survival Group. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5). Lancet Haematol 2015;2:481-491.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-2390.
3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphorra Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma—the Lugano Classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.
4. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, Pott C, Kopp N, Murakami M, Horn H, Leich E, Moccia AA, Mottok A, Sunkavalli A, Hummelen PV, Ducar M, Ennishi D, Shulha HP, Hother C, Connors JM, Sehn LH, Dreyling M, Neuberg D, Möller P, Feller AC, Hansmann ML, Stein H, Rosenwald A, Ott G, Klapper W, Unterhalt M, Hiddemann W, Gascoyne RD, Weinstock DM, Weigert O.. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. Lancet Oncol 2015;16:1111-1122.
5. Sutamtewagul G, Link BK. Novel treatment approaches and future perspectives in follicular lymphoma. Ther Adv Hematol 2019;10: 2040620718820510.
6. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, Cerhan JR, Zelenetz AD, Hirata J, Miller TP. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2012;30:3368-3375.
7. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, Chelius M, Chau K, Balogh A, Levis M, Filippi AR, Jones M, Manus MM, Wirth A, Oguchi M, Vistisen AK, Andraos TY, Ng AK, Aleman BMP, Choi SH, Kirova Y, Hardy S, Reinartz G, Eich HT, Bratman SV, Constine LS,

Suh CO, Dabaja B, El-Galaly TC, Hodgson DC, Ricardi U, Yahalom J, Hoppe RT, Mikhaeel NG. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. Blood 2019;133:237-245.

8. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S, Fischer T, Kropff M, Reis HE, Freund M, Wörmann B, Funchs R, Planker M, Schimke J, Eimermacher H, Trümper L, Aldaoud A, Parwaresch R, Unterhalt M. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of 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;106:3725-3732.

9. Herold M, Haas A, Srock S, Neser S, Al-Ali KH, Neubauer A, Dölken G, Naumann R, Knauf W, Freund M, Rohrberg R, Höffken K, Franke A, Ittel T, Kettner E, Haak U, Mey U, Klinkenstein C, Assmann M, von Grünhagen U, East German Study Group Hematology and Oncology Study. 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;25:1986-1992.

10. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, Sonet A, Brice P, Belhadj K, Cartron, Audhuy GB, Fermé C, Feugier P, Sebban C, Delwail V, Maisonneuve H, Gouill SL, Lefort S, Brousse N, Foussard C, Salles G, Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. Haematologica 2013;98:1107-1114.

11. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, Schwarzer G, Herold M, Dreyling M, Hallek M, Engert A. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007;99:706-714.

12. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balser C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W, Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle- cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;381:1203-1210.

13. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, Phillips E, Sahgha R, Schlag R, Seymour JF, Townsend W, Trneny M, Fingerle-Rowson G, Rufibach K, Moore T, Herold M, Hiddemann W. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med 2017;377:1331-1344.

14. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle- cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;381:1203-1210.

15. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, Simpson D, Kolibaba K, Issa S, Chang J, Trotman J, Hallman D, Chen L, Burke JM. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. J Clin Oncol 2019;37:984-991.

16. Ahmet MA, Fowler N, Ma L, Noorani M, Phansalkar K, Hagemeister FB, Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez A, Samaniego F, Fanale M, Wang M, Oki Y, Turturro F, Westin JR, Kwak LW, Nastoupil LJ, Cheah C, Feng L, Rohren EM, Davis RE, Neelapu SS. SUVmax on Pre-Treatment FDG PET Scan Is Not Predictive of Outcome in Follicular Lymphoma after R-CHOP Threapy. Blood 2014;124:1629.

17. Strati P, Fowler N, Pina-Oviedo S, Medeiros LJ, Overman MJ, Romaguera JE, Nastoupil L, Wang M, Hagemeister FB, Rodriguez A, Oki Y, Westin J, Turturro F, Neelapu SS, Fayad L. Long-Term Remissions of Patients With Follicular Lymphoma Grade 3 Treated With R-CHOP. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18:e103.

18. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, Fruchart C, Libby EN, Casasnovas RO, Flinn IW, Haioun C, Maisonneuve H, Ysebaert L, Bartlett NL, Bouabdallah K, Brice P, Ribrag V, Daguindau N, Gouill SL, Pica GM, Garcia-Sancho AM, López-Guillermo A, Larouche JF, Ando K, da Silva MG, André M, Zachée P, Sehn LH, Tobinai K, Cartron G, Liu D, Wang J, Xerri L, Salles GA, RELEVANCE Trial Investigators. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. N Engl J Med 2018;379:934-947.

19. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. 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;377:42-51.

20. Casula C. How I manage patients with follicular lymphoma. Br J Haematol 2019;186:513-523.

21. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, Fowler N, Delwail V, Press O, Salles G, Gribben J, Lennard A, Lugtenburg PJ, Dimier N, Wassner-Fritsch E, Fingerle-Rowson G, Cheson BD. Obinutuzumab plus bendamustine

versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non- Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:1081-1093.

22. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, Pettengell R, Witzens-Harig M, Shpilberg O. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta- analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst 2011;103:1799-1806.

23. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, Flinn IW, Flowers CR, Martin P, Viardot A, Blum KA, Goy AH, Davies AJ, Zinzani PL, Dreyling M, Johnson D, Miller LL, Holes L, Li D, Dansey RD, Godfrey WR, Salles GA. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med 2014;370:1008-1018.

24. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, Leppä S, Follows GA, Lenz G, Kim WS, Nagler A, Panayiotidis P, Demeter J, Özcan M, Kosinova M, Bouabdallah K, Morschhauser F, Stevens DA, Trevarthen D, Giurescu M, Cupit L, Liu L, Köchert K, Seidel H, Peña C, Yin S, Hiemeyer F, Garcia-Vargas J, Childs BH, Zinzani PL. Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. Clin Oncol 2017;35:3898-3905.

25. Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM, Tetreault S, Assouline SE, Mayer J, Merli M, Lunin SD, Pettitt AR, Nagy Z, Tournilhac O, Abou-Nassar KE, Crump M, Jacobsen ED, de Vos S, Kelly VM, Shi VM, Steelman L, Le N, Weaver DT, Lustgarten S, Wagner-Johnston ND, Zinzani PL. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019;37:912-922.

26. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, Zhang H, Offner F, Scheliga A, Nowakowski GS, Pinto A, Re F, Fogliatto LM, Scheinberg P, Flinn IW, Moreira C, Cabeçadas J, Liu D, Kalambakas S, Fustier P, Wu C, Gribben JG, AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol 2019;37:1188-1199.

27. Andorsky DJ, Coleman M, Yacoub A, Melear JM, Fanning SR, Kolibaba K, Lansigan F, Reynolds C, Foon KA, Li J, Llorente M, Rummel MJ, Sharman JP. Response rate to lenalid- omide plus rituximab (R2) as independent of number of prior lines of therapy: Interim analysis of initial phase of MAGNIFY phase IIIb study of R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indo- lent NHL. J Clin Oncol. 2018;36(15 Suppl):7516.

28. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, Doordujin JK, Sydes MR, Kvalheim G. High-dose therapy improves progression- free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol 2003;21:3918-3927.

29. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, Hoof AV, Casasnovas O, Gyan E, Tilly H, Fruchart C, Deconinck E, Fitoussi O, Gastaud L, Delwail V, Gabarre J, Gressin R, Blanc M, Foussard C, Salles G, GELA and GOELAMS. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. Haematologica 2011;96:1128-1135.

30. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, Mackinnon S, Marcus RE, Salles G, Schouten HC, Sureda A, Dreger P. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica 2013;98:1014-1021.

31. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, Sehn LH, Shenkier TN, Gascoyne RD, Connors JM. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:5165-5169.

32. Conconi A, Ponzio C, Lobetti-Bodoni C, Motta M, Rancoita PMV, Stathis A, Moccia AA, Mazzucchelli L, Bertoni F, Ghielmini M, Cavalli F, Zucca E. Incidence, risk factors and outcome of histological transformation in follicular lymphoma. Br J Haematol 2012;157:188-196.

33. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, Slager SL, Thompson CA, Inwards DJ, Johnston PB, Colgan JP, Witzig TE, Habermann TM, Cerhan JR. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. J Clin Oncol 2013;31:3272-3278.

34. Casula C, Burack R,Friedberg JW. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. Blood 2015;125:40-47.

35. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, Coiffier B, Haioun C, Bologna S, Fitoussi O, Lepeu G, Fruchart C, Bordessoule D, Blanc M, Delarue R, Janvier M, Salles B, André M, Fournier M, Gaulard P, Tilly H, Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) investigators. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) investigators. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2011;12:460-468.

36. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Gascoyne RD, Connors JM, Sehn LH. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): excellent outcome in diffuse large B cell lymphoma for patients witha contraindication to anthracyclines [abstract]. Blood 2009;114:408.

37. Fields PA, Townsend W, Webb A, Counsell N, Pocock C, Smith P, Jack A, El-Mehidi N, Johnson PW, Radford J, Linch DC, Cunnningham D. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. J Clin Oncol 2014;32:282-287.

38. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphorra Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.

39. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, Shpilberg O, Gyan E, Tilly H, Estell J, Forsyth C, Decaudin D, Fabiani B, Gabarre J, Salles B, Neste EVD, Canioni D, Garin E, Fulham M, Borght TV, Salles G. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol 2011;29:3194-200.

40. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. Ann Oncol 2006;17:909-913.

41. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, Marchi E, Fina M, Ambrosini V, Pellegrini C, Alinari L, Derenzini E, Montini G, Broccoli A, Bacci F, Pileri S, Baccarani M. Role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1781-1787.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

III.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA

Sıklık

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) tüm Hodgkin dışı lenfomaların %30-58'ini oluşturur. Avrupa Birliği'nde yılda 3-4/100.000 yeni olgu görülmekte olup, insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir (35-59 yaş arasında 0,3/100.000/yıl, 80-84 yaş arasında 26,6/100.000/yıl) (1).

Tanı

Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Acil tedavi gerektiren nadir olgularda çekirdek (core) biyopsi uygulanabilir. Patoloji preparatları güvenilirlik açısından deneyimli hematopatologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) son sınıflamasına göre değerlendirilmelidir (2). DSÖ 2016 sınıflaması DBBHL'lerin germinal merkez B-hücre benzeri (GMB) ve aktive B-hücre benzeri (ABH) şeklinde immünohistokimyasal olarak ayrımının yapılmasını önermektedir. MYC ve BCL2 rearanjmanı varlığı çift vurulu "double-hit" (DHL) veya MYC, BCL2 ve BCL6 rearanjmanı birlikteliği üç vurulu "triple-hit" lenfoma olarak tanımlanmakta iken DSÖ 2016 sınıflaması DHL veya triple hit lenfoma yerine MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanı ile birlikte yüksek dereceli B-hücreli lenfoma (NOS) terimini kullanmıştır. Bu rearanjmanların olumsuz prognostik anlamı olduğu ve daha yoğun tedaviler ile R-CHOP standart tedavisine göre daha iyi sonuçlar alındığı bilinmektedir (3-5). İdeal olarak tedavi planlanan yeni tanı ve nüks hastalarda, teknik imkanlar mevcut ise immünohistokimyasal olarak MYC, BCL2 ve BCL6 değerlendirilmeli ve özellikle tümör hücrelerinde MYC boyanması >%40 ve BCL2 %50-70 düzeylerinde ise floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile genetik değerlendirme önerilmektedir. İmmünohistokimyasal olarak bu düzeyde pozitiflik FISH ile doğrulanamıyor yani bir rearanjmana işaret etmiyor ise bu durumda "double ekspresör lenfoma" (DEL) adını almakta ve çift vurulu lenfoma kadar olmasa da kötü prognoza işaret etmektedir.

Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 1) (6). Evreleme amaçlı pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) öncelikli tercih olmakla birlikte, kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT'de uygun olabilir. Kemik iliği biyopsisi PET tutuluma işaret etmiyorsa yapılmayabilir ancak hastanın tedavisini etkileyebilecek eşlik eden önemli histolojik patolojilerin (foliküler lenfoma komponenti gibi) saptanması durumunda gerekli olabilir (6). Prognostik değerlendirme için Uluslararası Prognostik İndeks [International Prognostic Index (IPI)] hesaplanır (Tablo 2) (7). Rituksimab sonrası geliştirilen R-IPI ve kötü prognostik hastada daha üstün olduğu ifade edilen Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı [National Comprehensive Cancer Network (NCCN)]-IPI'da (Tablo 2) kullanılması önerilen prognostik parametrelerdendir (8,9).

Tablo 1. Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması) (6)

Evre	Tutulum	Ekstra nodal E tutulum
Erken evre		
1	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
2	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayılımlı sınırlı ekstranodal tutulum
2 kitlesel*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla ecre 2 hastalık	Uygulanamaz
İleri evre		
3	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
4	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz

Not: Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumu olan lenfomalar için pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi ile olmayan lenfomalar için ise bilgisayarlı tomografi ile belirlenir. Tonsiller, waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilir. Evre II kitlesel* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.
Kitlesel* (Bulky) hastalık: Büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 invertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.

Tablo 2. Prognostik göstergeler

	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
Parametreler			
Yaş			
>40-≤60			1
>60-≤75	1	1	2
>75			3
LDH (oran)			
>1-≤3	1	1	1
>3			2
Ann Arbor evre III-V	1	1	1
Performans (ECOG ≥2)	1	1	1
Ekstranodal hastalık			
>1 bölge tutulumu	1	1	
Kİ, MSS, karaciğer, Gİ kanal veya akciğerden herhangi biri			1
Skor			
Düşük risk	0-1	0	0-1
Düşük-orta risk	2	1-2	2-3
Yüksek-orta risk	3		4-5
Yüksek risk	4-5	≥3	≥6

Kİ: Kemik iliği, MSS: Merkezi sinir sistemi, Gİ: Gastroisntestinal, IPI: Uluslararası Prognastik İndeks, NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, LDH: Laktat dehidrogenaz

Tedavi öncesi değerlendirmeler;

- Öykü ve fiziki inceleme, sistemik semptomların değerlendirilmesi,
- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması,
- Eritrosit sedimentasyon hızı,
- Kan biyokimyası: Glukoz, kan üre azotu, kreatinin, laktat dehidrogenaz, ürik asit, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, albümin, bilirubin,
- Viral serolojik değerlendirme (hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, insan bağışıklık yetmezliği virüsü). Özellikle immünokemoterapi sonrası hepatit B reaktivasyon riski

nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) ve hepatit B kor antikoru (anti-HBc immünoglobulin G), risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda hepatit B e-antijen. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.

- Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu [Eastern Cooperative Oncology Group-(ECOG)] performans değerlendirmesi,
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi,
- Elektrokardiyografi ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu),
- Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu kuşkusu olan (IPI veya MSS-IPI yüksek olan) hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve kraniyal manyetik rezonans (MR),
- İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar,
- Serum protein elektroforezi (tercih edilir),
- Tiroid uyarıcı hormon, serbest T3 ve T4.

Tedavi

Tedavi seçimi hastanın yaşına, yaşa uyarlanmış IPI'ya ve doz yoğun tedavi yaklaşımlarının uygulanabilirliğine göre yapılmalıdır. Hastalar uygun olduğunda ve gerektiğinde klinik çalışmalara dahil edilebilmelidir.

Genel Tedavi Prensipleri

- Yüksek tümör yükü olan olgularda ve özellikle performansı kötü ileri yaş hastalarda metilprednizolon ve vinkristin ile ön faz tedavisi yapılarak performans durumu tekrar değerlendirilmeli ve tümör lizis sendromundan kaçınmak için gerekli önlemler alınmalıdır (10),

- Küratif tedavi sırasında oluşan febril nötropeni tedavisinde ve önlenmesinde granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanılabilir. Zorunlu olmadıkça doz azaltımı önerilmemektedir,

- Yetmiş yaş altı performansı iyi olan hastalarda tam doz tedavi önerilmektedir. Yetmiş yaş üstü ve/veya performansı kötü olan olgularda RCHOP (rituksimab-siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) doz modifikasyon şeması (rituksimab dışında %70 doz) (11), 80 yaş ve üstü olup tedavi alacak hastalarda R-mini CHOP önerilir (12),

- Sol ventrikül işlevi bozuk olan hastalarda rituksimab ile birlikte CEPP (siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon), EPOCH (etoposide, prednizolon, onkovin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin) veya CEOP (siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon) kullanılabilir (13-15).

Yaşlı Hastalarda Tedavi Prensipleri

DBBHL bir ileri yaş hastalığıdır. Altmış-altmış dört yaş grubunda sıklık 45/100.000 iken 80-84 yaş grubunda 112/100.000'dir. Yaş ilerledikçe tedavi başarısı azaldığından NCCN-IPI, yaş grubuna göre prognostik gruplamada değişiklik önermektedir (Tablo 2) (8). Yaşlılarda ek hastalık varlığı da önemli bir risk faktörü oluşturur ve sadece performans değerlendirmesi yeterli olmadığından ek hastalık skorlama sistemleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar içinde en sık kullanılanı geriatrik toplu hastalık değerlendirme ölçeği skorudur (Tablo 3). Kapsamlı geriatrik değerlendirmeye göre tedavi planı yapan ekoller de vardır. Bu çalışmalar, kardiyomiyopatili hastada antrasiklin, diyabetli hastada steroid, nöropatili hastada vinka alkaloidleri içermeyen rejimleri önermektedir (16). İleri yaş hastada kemoterapi ile ilişkili ölüm en çok birinci ve ikinci siklusta gerçekleştiğinden özellikle ilk sikluslara dikkat edilmesi önerilir. Gereken hastalara metilprednizolon ile ön faz tedavisi verilerek performanslarının arttırılması ve rutin tedavide G-CSF uygulanması önerilir.

Kanıt düzeyi zayıf olmakla birlikte kardiyak fonksiyonları yeterli olmayan veya kırılgan (frail) hastalarda uygulanabilecek kemoterapi protokolleri şunlardır:

- R-miniCHOP (80 yaş üstü kırılgan hastalarda),
- R-CEPP (rituksimab, siklofosfamid, etoposit, prednizolon, prokarbazin),
- R-CEOP (rituksimab, siklofosfamid, etoposit, vinkristin, prednizolon),
- R-GCVP (rituksimab, gemsitabin, siklofosfamid, vinkristin, prednizolon),

- DA-EPOCH/R (rituksimab, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin).

Tablo 3. Geriatrik toplu hastalık değerlendirme ölçeği skoru (CIRS)

Sistem sorgusu	0	1	2	3	4
Kardiyak					
Vasküler					
Hematolojik					
Respiratuvar					
Kulak burun boğaz					
Üst gastrointestinal					
Alt gastrointestinal					
Hepatik ve pankreatik					
Renal					
Genitoüriner					
Kas-iskelet					
Nörolojik					
Endokrin, metabolik, meme					
Psikiyatrik					

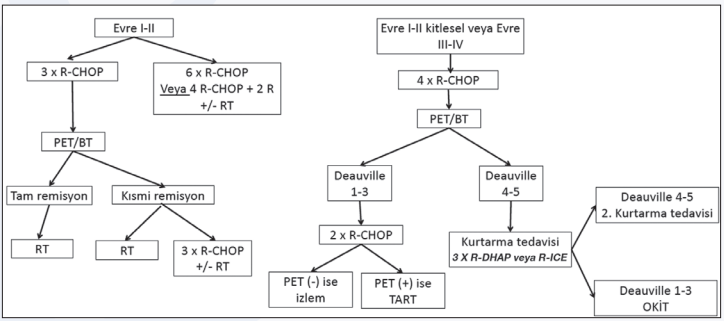
0: Sistemi etkileyen bir şikayeti yok, 1: Güncel hafif veya geçmişte önemli semptom varlığı, 2: Birinci basamak tedavi gerektiren orta kısıtlılık veya morbidite oluşması, 3: Ciddi problem veya kalıcı ve ciddi kısıtlılık oluşturan veya kronik hastalıkların zor kontrol altına alınması, 4: Çok ciddi problem veya acil tedavi gerektiren sorunlar veya organ yetersizliği veya ciddi fonksiyon kaybı oluşması http://catalogue.iugm.qc.ca/GEIDEF ile/CIRSG.PDF?Arxhive=102955792013&File=CIRSG_PDF

Erken Evre Hastalık (Evre I-II)

Üç kür R-CHOP + tutulu alan radyoterapisi (TART) veya 6-8 kür kemoterapi (R-CHOP) etkinlikleri eşit tedavi seçenekleridir (17). Bu iki seçenekten biri, RT uygulanacak alan ve hastanın 6-8 kür kemoterapiyi tolere edip edemeyeceğine göre seçilmelidir. Kitlesel (bulky) hastalık erken evre olsa dahi, ileri evre protokolü ile tedavi edilmelidir (18). Erken evre DBBHL'nin farklı biyolojisinin olduğu ve geç nüksler ile karşımıza gelebileceği görüşü akılda tutulmalıdır (19). Genç, performansı iyi ve RT alanının yan etkiler açısından riskli olduğu hastalara 6 kür R-CHOP

uygulanabilir (20). Dört kür sonrası ara değerlendirmede tam yanıt elde edilen hastalarda tedavi 6 kür ile sonlandırılır, kısmi yanıtlı hastalarda planlanan tedavi 8 küre tamamlanabilir (Şekil 1).

Yeni yayınlanan Flyer çalışmasında erken evre, IPI skoru 0, tümör boyutu <7,5 cm olan DBBHL'de 4 kür R-CHOP +2 kür R'nin 6 kür R-CHOP ile eşit etkinlikte olduğu gösterildiğinden, benzer özellikteki hastalarda tedavi pratiğinin bu doğrultuda değişmesi gerekmektedir (21).



Şekil 1. Diffüz büyük B-Hücreli Lenfoma tedavi algoritması

PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi, RT: Radyoterapi, TART: Tutulu alan radyoterapi, OKİT: Otolog kemik iliği transplantasyonu, R-CHOP: rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon

İleri Evre Hastalık (Evre III-IV)

R-CHOP protokolü 21 günde bir 6-8 kür uygulanır. Dört kür sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda tedavi 6 kür ile sonlandırılır, kısmi yanıtlı hastalarda planlanan tedavi 8 küre tamamlanır (Şekil 1). Uluslararası harmonizasyon projesi yanıt kriterlerine göre PET/BT ile ara değerlendirmede yanıtsız kabul edilen hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır (22). R-ICE ile 3 kür kurtarma rejimi sonrası kök hücre destekli yüksek doz tedavinin interim PET'deki olumsuz gidişi ortadan kaldırdığı Avustralya verileri ile gösterilmiştir (23). Adı geçen protokolde 4 kürün ardından florodeoksiglukoz yanıtı beklenen düzeyin altında olan hastalarda uygun kurtarma rejimi ve kök hücre destekli

yüksek doz tedavi ile olumsuz prognozun ortadan kaldırılabileceği anlamı çıkmaktadır. RT gerekliliği konusunda PET temelli tedavi sonu değerlendirme verilerine göre, başlangıçtaki kitle (boyutu 10 cm'yi aşsın veya aşmasın) tedavi sonunda 2 cm'yi geçer ve PET/BT pozitif ise RT uygulanması, negatif ise tedavinin sonlandırılması önerilmektedir (23). Ancak DBBHL'deki ara PET bazlı tedavi değişikliği, Hodgkin lenfomadaki gibi yüksek bir kanıt düzeyine sahip değildir.

İleri evre non-germinal (ABC tip) DBBHL tedavisinde R-CHOP ile ibrutinib + R-CHOP rejiminin randomize faz III, çift kör çalışmasında R-CHOP rejimine ibrutinib eklenmesinin bir yararı gösterilememiştir (24).

Benzer şekilde yapılan iki araştırmada R-CHOP'ye lenalidomid eklenmesinin sonuçları günlük pratiğimizi değiştirmemiştir. Daha önce tedavi edilmemiş ABC-tipi DBBHL'de faz III, randomize Robust çalışmasında lenalidomid + R-CHOP (R2-CHOP) ile R-CHOP karşılaştırılmış, çalışmanın ilk sonuçları 2019 yılında ICML-15'de Lugano'da sunulmuştur. Buna göre evre II-IV, IPI ≥2, ECOG PS ≤2 ve GEP (gen ekspresyon profili) ile ABC tipi olduğu gösterilmiş DBBHL olması şartı ile olgular araştırmaya dahil edilmiştir. Lenalidomid 3 haftada bir D1-14 arasında ve 15 mg/gün olarak verilmiştir. Sonuç olarak Robust çalışmasında R2-CHOP kolunun R-CHOP'ye progresyonsuz sağkalım (PFS) avantajını gösterememiştir (25).

Buna karşın ECOG-ACRIN 1412 faz II çalışması aynı tarihte 2019 yılında ICML-15'de sunulmuş ve yeni tanı almış DBBHL'de lenalidomid-R-CHOP kolunda lenalidomid dozu 25 mg (D1-10) olarak uygulanmıştır (26). Yirmi dört aylık takipte risk oranı (HR) R2-CHOP için 0,67 bulunmuş ve progresyon veya ölüm riskinin %33 azaldığı bildirilmiştir. İki yıllık genel sağkalım (OS) ise %87'ye karşı %80 bulunmuştur.

Keza DA-EPOCH-R ile R-CHOP'nin karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada da DA-EPOCH-R'nin üstünlüğü ortaya konamamıştır (27).

Tüm yeni veriler dikkate alındığında DBBHL'nin standart tedavisinin R-CHOP olduğu net olarak ortaya çıkmıştır.

Primer Dirençli veya Tekrarlayan Hastalık

İzlemler sırasında olguların %30'undan fazlasında nüks gözlenmektedir. Nüks olgularda histolojik doğrulama gereklidir. Özellikle rituksimab uygulanan hastalarda ilk tanıdan 12 ay sonraki nükslerde CD20 pozitifliğinin gösterilmesi gerekir. Küratif tedavi şansı olan olgularda tanı anındaki değerlendirmeler aynı şekilde tekrarlanmalıdır.

İlk sırada yeterli rituksimab + antrasiklin bazlı kemoterapi almış olgularda aşağıdaki uygulamalar önerilir:

1. Hematopoetik komorbidite endeksi düşük, 70 yaş altı hastalarda kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (YDK) uygulanabilir (28). Kurtarma rejimi olarak bu hastalara 3 kür platin tabanlı [DHAP (deksametazon, sitozin arabinozid, sisplatin), ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid), GDP (gemsitabin, deksametazon, sisplatin)] rejimler uygulanır (29). Rituksimab da protokollere dahil edilebilir. Kurtarma tedavisi olarak GMB alt tipindeki hastalarda R-DHAP, ABH alt tipindeki hastalarda R-DHAP veya R-ICE tedavisi tercih edilebilir (30,31). Birinci kurtarma rejimine yanıt vermeyen hastalarda diğer kurtarma rejimi önerilir (örneğin; GDP) (31). DHAP'ye yanıtsız hastalarda ICE veya ICE'ye yanıtsız hastalarda DHAP'nin de kullanılabileceği CORAL alt grup analizi ile de dökümante edilmiştir (32).

2. Tam ya da kısmi yanıt elde edilen olgularda YDK ve takiben otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKİT) uygulanır. Yüksek doz tedavi seçimi merkezin deneyimine göre yapılmalıdır. En sık kullanılan rejim BEAM'dir (karmustin, etoposid, ARA-C, melfalan). Nakil öncesi PET yanıtının prognozu belirlemede önemi özellikle dikkate alınmalıdır. Kurtarma rejimi sonrası, nakil öncesi PET yanıtı Deauville skoru ile 1-3 arası ile 4 olanlar arasında belirgin progresyonsuz ve genel sağkalım farkı olduğu bilinmektedir (Tablo 4) (33).

İkinci sıra tedavi sonrası en az kısmi yanıt elde edilemeyen ya da dirençli olgularda palyatif RT ve destek tedavileri uygulanabilir. Bu hastalar klinik çalışmalara da yönlendirilebilir. Seçilmiş olgularda allojenik hematopoetik kök hücre nakli uygulanabilir.

Tablo 4. Deauville kriterleri
Skor 1: Tutulum yok Skor 2: Tutulum ≤ mediasten Skor 3: Tutulum > mediasten ≤ karaciğer Skor 4: Tutulum > karaciğer (orta derecede artmış) Skor 5: Tutulum > karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları Skor 10: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

Nüks/refrakter Hastalarda Anti CD-19 CAR-T Hücre Tedavisi

En az 2 seri tedavi görmüş nüks/refrakter DBBHL, yüksek gradlı büyük B-hücreli lenfoma ve transforme folliküler lenfomada (TFL), ZUMA-1 (34) ve Juliet (35) araştırmalarının sonuçlarına dayanarak, Axicabtagene ciloleucel ve Tisagenlecleucel isimli iki ajan FDA tarafından onaylanmıştır. Axicabtagene ciloleucel aynı zamanda PMBBHL'de de FDA onayı almıştır.

Çok merkezli faz II ZUMA-1 çalışmasında, Axicabtagene ciloleucel'in 81 relaps/refrakter (R/R) DBBHL, 30 TFL ve 8 PMBBHL olgusunda uygulanması sonucunda, 27 aylık median takipte hastaların %39'unda remisyonun süregeldiği ve %51'inin yaşamını sürdürdüğü bildirilmiştir (34).

Çok merkezli faz II Juliet çalışmasında ise, Tisagenleucel, en az 2 seri tedavi almış R/R DBBHL ve TFL'de uygulanmıştır. Genel yanıt oranı %52 [%40 tam yanıt (CR), %12 kısmi yanıt (PR)] ve CR elde edilenlerde 12 aylık tahmini PFS %83, OS %90 olarak bildirilirken, tüm hastalarda 12 aylık OS %49 olarak tespit edilmiştir (35).

Nakile Uygun Olmayan Dirençli veya Tekrarlayan Hastalarda Yeni Tedaviler

Var olan tedavi seçeneklerine yanıt vermemiş hastalar, bu yönde oluşturulan araştırma protokollerindeki yeni ajanlar ile tedavi edilebilir. Bendamustin ile rituksimab kombinasyonu hematolojik yan etkileri gözetilerek kullanılabilir (36). Gemsitabin bazlı tedaviler [GDP, Gem-P, R-GemOx] kurtarma tedavileri arasında sayılabilir (37-39). ABH alt tipindeki DBBHL'de B-hücre reseptörü (BCR) sinyal yolağında etkili olan, geri dönüşsüz bruton kinaz inhibitörü ibrutinib kullanılabilir (38).

Öte yandan kimerik antijen reseptör-T (CAR-T) hücreleri ile hücresel tedavinin tekrarlayan ve dirençli DBBHL olgularında etkinliği, bir önceki başlıkta anlatılmıştır.

Yaşlı dirençli, tekrarlayıcı hastalığı olan, klasik kemoterapiye uygun olmayan, performansı kötü hasta grubunda tek ajan rituksimab (39) ya da düşük doz oral metronomik tedavi yöntemleri [örneğin; PEP-C (prednizon, etoposid, prokarbazin ve siklofosfamid)] uygulanabilir (40).

Polatuzumab vedotin, B hücreli lenfomalarda etkin bir anti-CD79b antikor-ilaç immunokonjugatıdır (41). Transplanta uygun olmayan 80 hastanın bendamustin rituksimab (BR) ve BR + polatuzumab (PBR) kollarına randomize edildiği çalışmada, PBR ile sonuçların daha iyi olduğu, ancak grad ≥3 sitopenilerin ve nöropatinin (genellikle grad ≤2 ve geri dönüşlü) daha sık gözlendiği bildirilmiştir (42). CR oranı %40'a %18 iken, median PFS 10 aya 4 ay, OS ise 12 aya karşı 5 ay olarak, PBR kolu lehine bildirilmiştir. FDA tarafından 1,8 mg/kg dozunda, intravenöz 90 dakikalık infüzyon ile, BR ile kombine olarak 21 günde bir, toplam 6 siklus kullanımı onaylanmıştır (14). İlk infüzyon tolere edildiyse sonraki infüzyonlar 30 dakikada uygulanabilir. Prospektüs uyarılarında periferik nöropati, infüzyon reaksiyonları, myelosüpresyon, ciddi ve fırsatçı enfeksiyonlar, progresif multifokal lökoensefalopati, tümör lizis sendromu, hepatotoksisite ve fetal toksisite mevcuttur.

Primer Testis DBBHL

Testis tutulumu olan hastalarda 6-8 kür R-CHOP tedavisi ve tedavi tamamlandıktan sonra karşı testise RT (25- 30 Gy) önerilmektedir. İntratekal (İT) metotreksat (MTX) ile MSS korumasının sınırlı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (43,44). Bu nedenle yüksek doz MTX profilakside önerilebilir.

Primer Mediastinal DBBHL

Primer mediastinel DBBHL optimal tedavisi standart DBBHL'den farklılıklar gösterir. Büyük mediastinel kitle ile ortaya çıkan hastalığın tedavi seçenekleri arasında;

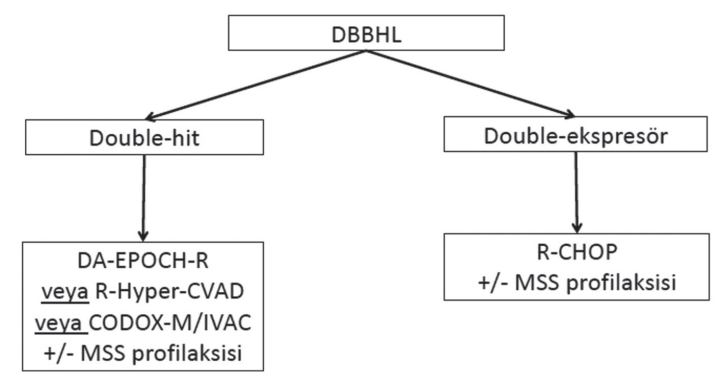
1. Altı kür R-CHOP + tutulu alan RT,
2. Dört kür R-CHOP'yi takiben 3 kür ICE +/-R (45),
3. Altı kür doz ayarlanmış EPOCH-R bulunmaktadır.

Hastalarda kitlesel lezyon yoksa ve tedavi sonrası kontrolde PET/BT negatif ise RT uygulanmayabilir. Özellikle 2. ve 3. tedavi seçenekleri RT'nin uygulanmadığı seçeneklerdir. Tedavi sonrası PET/BT'de florodeoksiglukoz aktivitesi olan kitle varsa ve bu nedenle ek tedavi planlanıyor ise kitlenin biyopsi ile değerlendirilmesi önerilir.

MYC ve BCL-2 ve/veya BCL-6 Translokasyonlu Yüksek Gradlı B-Hücreli Lenfoma (YGBHL)

YGBHL'nin Myc ve Bcl-2 ve/veya Bcl-6 rearanjmanı ile birlikteliği (DHL), yeni tanı DBBHL olgularının %6-11'inde görülmektedir. Bu hastalar ileri yaşta, düşük performanslı olarak, yüksek IPI skoru ve agresif bir klinik ile başvurmaktadır. MSS tutulum oranı yüksektir. İmmünohistokimyasal verilere dayanarak Myc rearanjmanı istenebileceği gibi ekonomik koşulların uygun olduğu durumda Myc rearanjmanının rutin bakılması, pozitif saptanması durumunda Bcl-2 ve Bcl-6 rearanjmanının da çalışmaya eklenmesi uygun olacaktır.

DHL kötü prognoza sahip bir gruptur. Buna karşın Myc ve bcl-2 ve/veya bcl-6'nın immünohistokimyasal olarak pozitifliğine karşın rearanjmanın yokluğu ile tanımlanan çift ifadeli lenfomada (DEL) standart DBBHL'den daha kötü prognoza sahip olmakla beraber DHL'den daha iyi bir seyir göstermektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Double hit ve double ekspresör lenfomada tedavi algoritması
DBBHL: Diffüz büyük B-hücreli lenfoma, MSS: Merkezi sinir sistemi

DHL'de R-CHOP yanıtı düşüktür (4). Geriye dönük çalışmalarda, DA-EPOCH-R, R-Hyper-CVAD veya CODOX-M/IVAC gibi daha yoğun tedavilerin, CHOP bazlı rejimlere göre PFS avantajı olduğu gösterilmiştir (3-5).

DEL'de ise R-CHOP ile yanıt oranları daha düşük olmasına rağmen, diğer rejimlerin üstün olduğunu gösteren bir veri yoktur.

Bu veriler ışığında DHL için DA-EPOCH-R veya diğer yoğun rejimler uygulanmalıdır. DEL için hala standart tedavi R-CHOP olarak kabul edilmektedir. Kök hücre destekli yüksek doz KT bazı merkezlerde uygulanmasına karşın rolü, yanıt alınmış hastalarda tartışmalıdır.

Relaps refrakter hastalarda allojeneik transplantasyon ve CAR-T hücre tedavisi düşünülebilir (46,47). Gerek DHL ve gerekse DEL için MSS profilaksisi uygulanmalıdır

Anti-CD20 Monoklonal Antikor (Rituksimab) Tedavisi Uygulanan Hastalarda Viral Reaktivasyon

Rituksimab uygulanacak tüm hastalarda hepatit B için HBsAg ve hepatit B kor antikoru (HBcAb) testleri bakılmalıdır. Tarama testlerinden

birinde pozitiflik var ise, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile hepatit B viral yükü değerlendirilmelidir. HBsAg ya da HBcAb pozitifliği olan her hastaya kemoterapi ile birlikte ampirik antiviral tedavi uygulanmalıdır. Tedavi süresince her ay, sonrasında 3 ayda bir PCR ile hepatit B viral yük ve ALT izlenmelidir.

a. Viral yük negatif ise, tedavi profilaktiktir.

b. Viral yükte azalma yok ise, gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.

Kemoterapi sona erdikten sonra 12 aya kadar profilaksiye devam edilmelidir.

Profilakside entakavir, lamivudine göre daha etkin bir yöntemidir.

Aktif hepatit B'si olanlarda tedavinin süresi gastroenterolog tarafından değerlendirilmelidir.

Ara Yüz (Gri Zon) Lenfomalar

Morfolojik ve immünohistokimyasal olarak klasik HL ve DBBHL arasında özellikler taşıyan bir grup lenfoma gri zon lenfomalar olarak adlandırılır. Bu lenfomalar, klasik HL ya da DBBHL'den daha kötü prognoza sahiptirler. Bugün için önerilen standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Ancak çok merkezli retrospektif bir çalışmada CHOP benzeri rejimlerin ABVD'ye üstün olduğu gösterilmiştir (48) ve pek çok merkez DBBHL için kullanılan kemoterapi protokolleri olan R-CHOP ya da DA-EPOCH-R uygulamaktadır.

Ekstranodal Lenfomalarda Tedavi Prensipleri

Nodal tutulumlu DBBHL'deki tedavi prensipleri primer eksttranodal lenfomalar için de geçerlidir. Bu konuda ESMO rehberi önerileri aşağıdaki tabloda (Tablo 5) sunulmuştur (49).

Tablo 5. Ekstranodal DBBHL'de önerilen ilk seri tedavi stratejileri (49)

Primer bölge	Tedavi	Konsolidasyon	MSS profilaksisi
Primer testiküler lenfoma	R-CHOP21x6-8	Kontralateral testise RT (25-30 Gy)	IT MTX veya iv sistemik MTX
Primer merkezi sinir sistemi lenfoması	HD-MTX (MTX ≥3g/m^2) ve HD-ara-C Yaşlı hastalarda HD-MTX tabanlı tedavi (ECOG PS, renal fonksiyonlara vs göre doz ayarlama)	TBRT rutin olarak önerilmez Genç hastalarda YDKT/OKİT önerilir (klinik çalışma)	Yok
Primer mediastinal lenfoma	R-CHOP veya R-V/MACOP-B veya R-CHOP14 veya DA-EPOCH-R	Cevaplı hastalarda mediastinal RT (30 GY); sadece DA-R-EPOCH sonrası tam metabolik yanıt etle edilirse yapılmayabilir	Önerilmez
Primer meme lenfoması	R-CHOP21x6	Tutulu memenin tamamına RT (30-36 Gy). Seçili olgularda kısmi meme RT	Tüm hastalarda değerlendirilmeli Yüksek riskli ise mutlaka yapılmalı
Primer kemik lenfoması	R-CHOP21x6-8 Kemoterapi öncesi RT önerilmez	Tutulu kemiğe RT (30-40 Gy)	Sadece kafatası veya omurga tutulumu varsa önerilir

MTX: Methotrexate, MSS: Merkezi sinir sistemi, RT: Radyoterapi

Primer Merkezi Sinir Sistemi Lenfoması

Tanıda steriotaktik biyopsi, BOS patolojik ve akım sitometrik incelemesi ile birlikte kullanılabilir. Steroid tedavisi acil değil ise tanısal işlemler sonrasına ertelenmelidir. MSS lenfoması tanısı konan hastalara MR incelemesi öncelikli önerilen görüntüleme yöntemidir. Sistemik tutulum açısından PET/BT, göz muayenesi, BOS tutulumu varsa spinal MR incelemesi, testis muayenesi ve görüntülemesi yapılmalıdır. Tek

başına tüm beyin RT (TBRT) uygulamaları lokal hastalığın tedavisindeki yetersizlik, uzak metastazları önleyememesi ve yan etkileri nedeniyle tercih edilmemelidir. Ferreri ve ark.'nın (50) randomize çalışmasında yüksek doz MTX + ARA-C, rituksimab + MTX + ARA-C ve R-MTX + ARA-C + THIOTEPA (MATRix) içinde thiotepa ile kombine rejimin en etkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 3). Thiotepa kombine grupta medyan takip 30 ay olup tam remisyon oranı %49'dur. Daha sonra aynı çalışmaya alınan 227 hastanın 118'i konsolidasyon amaçlı TART ve kök hücre destekli YDK'ye randomize edildiğinde yaklaşık hastaların %50-60'ının randomize olacak koşullara ulaştığı ve 2 yıllık PFS'nin TART için %80, OKİT grubu için %69 olduğu görülmüştür (51).

Buna karşın Omuro ve ark.'nın (52) faz II çalışmasında 5-7 kür R-MPV (rituksimab, MTX, vinkristin), prokarbazin sonrası kök hücre destekli YDK ile konsolide edilen hastaların %81'i OKİT aşamasına ulaşmış ve 2 yıllık PFS %79, OS ise %81 olup 2 yıldan sonra herhangi bir olaya rastlanmamıştır.

Yeni yayınlanan randomize faz II, Fransız, çok merkezli ANOCEF-GOELAM çalışmasında 18-60 yaş arası, yeni tanı primer MSS lenfoma tanılı hastalara öncelikle 2 siklus R-MBVP (rituximab, metotreksat, BCNU, VP-16, prednizolon) ve 2 kür R-ARA-C indüksiyon tedavisi verilmiş, ardından YDK + OKİT (thiotepa, busulfan, siklofosfamid içeren yüksek doz KT) ve RT [40Gy (2Gy/fraksiyon) alacak şekilde] olarak iki kola randomize edilmişlerdir. İki yıllık PFS %63'e karşı %87 olarak OKİT lehine bulunmuştur. Keza OKİT'nin kognitif fonksiyonları daha iyi koruduğu gösterilmiştir. Ancak OKİT ilişkili mortalitenin daha yüksek olduğu bu protokolde dikkat çekmektedir (53).

Yaşlı Hasta Grubunun Tedavisi:

Yaşlı hasta grubunda MTX + temozolomid kombinasyonu önerilebilir (54).

MTX ile ifosfamid, temozolomid veya prokarbazin diğer kombinasyon seçeneklerindendir (55-57).

Değerlendirmede eğer BOS incelemesi pozitif ise İT kemoterapi ile değerlendirilebilir. Göz tutulumu mevcutsa göze RT veya intraoküler kemoterapi uygulanabilir. Hastalar indüksiyon kemoterapisine aday değil ise TBRT uygulanabilir.

Hastalarda tedavi ile remisyon sağlanırsa düşük doz RT ile konsolidasyon veya performansı iyi hastada YDK ile OKİT tedavisi önerilebilir (58).

İngiltere'de 14 merkezde takip edilmiş 192 primer MSS lenfoma tanılı 65 yaş ve üstü hastanın verileri dikkate alındığında metotreksat ilişkili mortalitenin bu hasta grubunda %6,8 olduğu, metotreksat kümülatif dozunun 3 siklus için 8,8 g/m2 olarak verildiği ve görece daha yüksek doz yoğunluğu ile PFS ve OS'de iyileşmenin söz konusu olduğu gösterilmiştir (59).

Nüks Durumunda Tedavi:

a. Önceki tedavisinde OKİT ve/veya TBRT uygulanmamış hastalar,

- On iki aydan daha sonra yani geç nüks ise yüksek doz MTX ile tedavi tekrarlanır veya YDK ile OKİT tedavisi uygulanır.

- On iki aydan önce nüks durumunda TBRT, YDK ile OKİT tedavileri değerlendirilir.

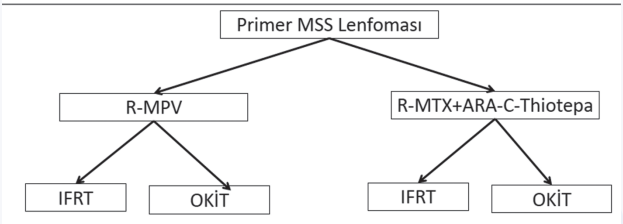
b. Daha önce OKİT uygulanmış hastalar,

- On iki aydan daha sonra yani geç nüks durumunda YDK ile OKİT tekrarı veya sistemik kemoterapi değerlendirilir.

- On iki aydan önce nüks durumunda TBRT veya palyatif tedaviler değerlendirilir.

Kemoterapiyi tolere edemeyen yaşlı hastalarda ibrutinib denenebilir. Faz Ib NIH çalışmasında 18 primer MSS lenfomalı hastada tek ajan ibrutinib ile tümor regresyonu olduğu, DA-TEDDI-R kombine tedavisi ile %86 tam yanıt elde edildiği, ancak aspergillozis gözlendiği bildirilmiştir (60).

c. İndüksiyon tedavisinde TBRT uygulanmış hastada nüks görülmesi durumunda sistemik kemoterapi veya YDK ile OKİT tedavisi değerlendirilir.



Şekil 3. Performansı iyi genç hastada primer MSS lenfoma tedavisi

MSS: Merkezi sinir sistemi, R: Rituksimab, MPV: Metotreksat, vinkristin, prokarbazin, OKİT: Otolog kemik iliği transplantasyonu, IFRT: Tutulu alan radyoterapi, MTX: Metotreksat

Sekonder MSS Tutulumu

Sistemik hastalık ile eş zamanlı MSS tutulumu son derece nadir görülür ve prognozu kötüdür. İlk tanı sırasında görülebileceği gibi sistemik hastalığın nüksü sırasında eş zamanlı olarak da karşımıza çıkabilir. Bugün için standart kabul edilmiş tedavi yaklaşımı yoktur. Genel olarak 3 haftada bir R-CHOP ve 2 haftalık aralıklar ile MTX (>3 gr/m^2) uygulanması, R-CHOP ve MTX'in çakıştığı haftalarda 1. gün MTX ve lökovorin kurtarma verildikten sonra 3. gün R-CHOP verilmesi ve rezervi uygun hastalara etoposit ve ARA-C (EA) ile konsolidasyon uygulanması önerilmektedir (61,62).

Merkezi Sinir Sistemi Profilaksisi

MSS profilaksisi yüksek riskli hastalara uygulanmalıdır. Bu hastaları belirlemek amacıyla yeni bir prognostik model belirlenmiş (Tablo 6) ve 4-6 risk faktörü olan hastalarda 2 yıllık MSS nüks riski %17 olarak saptanmıştır (63,64). Bu gruba proflaksi yapmak gereklidir. Optimal profilaksi konusunda ise fikir birliği oluşmamıştır. İT MTX öneren gruplar (44) olmakla birlikte yüksek doz MTX öneren gruplar da vardır. MTX sistemik olarak kullanılacaksa R-CHOP siklüsünün 15. günü olmak üzere 3 gr/m^2 veya üzerinde dozlarda toplam 2 kür kullanılmalıdır (65-68).

Yukarıda bahsedilen riskler dışında paranazal sinüs, göz, epidural kitle, kemik iliği, testis ve meme tutulumu olan hastalarda MSS tutulumu riski artmıştır (69).

Tablo 6. Merkezi sinir sistemi lenfoması için risk değerlendirmesi	
Kötü risk faktörleri	Yaş >60 yaş Serum LDH >1 x normal Performans durumu >1 (ECOG kriterleri) Evre III-IV Ekstranodal tutulum >1 bölge Böbrek veya sürrenal bezi tutulumu
MSS-IPI	Her risk faktörü bir puan olarak değerlendirilir
Düşük risk	0-1
Orta risk	2-1
Yüksek risk	4-6

MSS: Merkezi sinir sistemi, IPI: Uluslararası Prognostik İndeksi, ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu, LDH: Laktat dehidrogenaz

Yanıt Değerlendirmesi

Başlangıç dönemindeki patolojik görüntüleme yöntemleri 3 ya da 4 kür sonrası ve tedavi sonunda tekrarlanmalıdır (Tablo 7). Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi sonrası aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir.

Ara değerlendirme BT veya PET/BT ile yapılmalı ve kısmi yanıtlı hastalarda (>%50 yanıt) tedavinin tamamlanması planlanmalıdır. PET/BT ile değerlendirilen hastalarda yalancı pozitiflik olacağından biyopsi veya bir başka yöntemle doğrulama düşünülebilir. Tedavi altında progresyon olduğu kanıtlanmış hastalarda tedavi sonlandırılır ve kurtarma rejimine geçilir.

İzlem

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. BT ve PET/BT rutin izlemde önerilmez (6,70,71). Boyuna RT alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.

Tablo 7. Lugano gözden geçirilmiş yanıt kriterleri (6)

Yanıt	PET/BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Tam yanıt	Tam metabolik yanıt	Tam radyolojik yanıt (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	5ND+ de rezidüelkitle ile birlikte veya değil skor 1, 2 veya 3* Bu göstermektedir ki Waldayer halkasında veya ekstranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutulumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (örneğin; kemoterapi etkisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tutulum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam metabolik yanıttan bahsedilir.	Hedef lenf düğümleri/ lenf düğümü kitleleri LDİ'de ≥1,5 cm altına küçülmelidir. Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır.
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale küçülmüş
Yeniz lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise İHK negatif olmalıdır.
Kısmi	Kısmi metabolik cevap	Kısmi yanıt (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümü veya lenf düğümü dışı alanlar	Başlangıca göre azalmış skor 4 veya 5+ tutulum (uptake) ve herhangi boyutta arta kalan kitle. Ara değerlendirmede bu bulgular hastalık yanıtını gösterir. Tedavi sonu değerlendirmede bu bulgular arta kalan hastalığı gösterir.	Altı ölçülebilir lenf düğümü ve lenf dışı bölgenin SPD'de ≥%50 küçülmesi, Lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin. Ortadan kayboldutysa 0x0 mm, 5x5 mm'den büyük fakat normalden küçük lenf düğümleri için hesaplama güncel boyutlarını kullanın.

Tablo 7. Devamı

Yanıt	PET/BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Ölçülmeyen lezyonlar	Uygulanamaz	Yok/normal, küçülmüş fakat büyüme yok.
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Dalak normalden büyük fakat %50'den fazla küçülmüş.
Yeni lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıç değerlendirmeye göre azalmış fakat normal kemik iliğine göre artmış arta kalan tutulum (uptake) (kemoterapiye bağlı reaktif diffüz tutulum). Eğer kemik iliğinde lenf düğümünde yanıta rağmen devam eden fokal tutulum varsa MR, biyopsi veya tekrar tarama ile değerlendirilmelidir.	Uygulanamaz
Yanıtsız veya stabil hastalık	Metabolik yanıt yok.	Stabil hastalık
Ölüçülmemiş lezyonlar	Yok	Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması
Yeni lezyonlar	Başka etiyolojilerden ziyade lenfoma ile ilgili yeni FDG tutulu odak (Ör; enfeksiyon, enflamaÇsyon). Yeni lezyonun etiyolojisi kesin değilse biyopsi veya aralıklı tarama ile değerlendirilmelidir.	Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü, Yeni gelişen >1 cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer <1 cm ise varlığı kesin ve lenfomaya bağlı olmalıdır.
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak	Yeni veya tekrarlayan tutulum

5ND: Beş nokta değerlendirme, BT: Bilgisayarlı tomografi, FDG: Fluodeoqxglucose, İHK: İmmünohistokimya, LDİ: Lezyonun transfer çapının en uzun ölçüsü, PPD: LDİ ve dikey çapın çarpımı, SDİ: LDİ'ye en kısa dikey çizgi, SPD: Çoklu lezyonlar için dikey ölçülerin toplamı, PET: Pozitron emisyon tomografi, G-CSF: Granülosit koloni-stimüle edici faktör

Kaynaklar

1. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, Naukkarinen A, Brincker H, Olsen J, Coeburgh JW, Vrints LWMA, Clayden D, McNally R, Jack A, Cartwright R, Carli PM, Petrella T, Tomino R, D'Lollo S, Barchielli A. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Annals of Oncology 1997;8 Suppl 2:49-54.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-2390.
3. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, Ahmed M, Rodriguez MA, Hagemeister FB, Fowler N, Wang M, Fanale MA, Nastoupil L, Samaniego F, Lee HJ, Dabaja BS, Pinnix CC, Medeiros LJ, Nieto Y, Khouri I, Kwak LW, Turturro F, Romaguera JE, Fayad LE, Westin JR. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. BJHaem 2014;166:891-901.
4. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, Shah KA, Whyman JD, Lansigan F, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Lee LX, Barta SK, Melinamani S, Karmali R, Adeimy C, Smith S, Dalal N, Nabhan C, Peace D, Vose J, Evens AM, Shah N, Fenske TS, Zelenetz AD, Landsburg DJ, Howlett CH, Mato A, Jaglal M, Chavez JC, Tsai JP, Reddy N, Li S, Handler C, Flowers CR, Cohen JB, Blum KA, Song K, Sun HL, Press O, Cassaday R, Jaso J, Medeiros JL,. Sohani AR, Abramson JS. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood 2014;124:2354-2361.
5. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, Svoboda J, Chong EA, Schuster SJ, Nasta SD, Feldman T, Rago A, Walsh KM, Weber S, Goy A, Mato A. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 2015;170:504-514.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphorra Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. Journal of Clinical Oncology 2014;32:3059-3068.

7. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. New Eng J Med 1993;329:987-994.
8. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A, Zelenetz AD, Abel GA, Rodriguez MA, Nademanee A, Kaminski MS, Czuczman MS, Millenson M, Niland J, Gascoyne RD, Connors JM, Friedberg JW, Winter JN. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014;123:837-842.
9. Özturk E, Özbalak M, Berk S, Erdoğan I, Avşar E, Dolgun A, Çetıner M, Mandel NK, Yalnız FF, Elverdı T, Salihoğlu A, Eşkazan AE, Ar MC, Öngören Ş, Başlar Z, Aydın Y, Soysal T, Ferhanoğlu B. Comparison of International Prognostic Index and NCCN-IPI in 324 patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a multi-center retrospective analysis. Leukemia & Lymphoma 2016;57:1211-1214.
10. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2010;116:5103-5110.
11. Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, Sasazaki M, Kikuchi Y, Hirata Y, Yamamoto C, Uesawa M, Kobayashi H, Matsu H, Okabe H, Uehara E, Nishikawa A, Tatara R, Hatano K, Yamamoto C, Matsuyama T, tOSHİMA m, Ueda M, Ohmine K, Suzuki T, Mori M, Nagai T, Muroi K, Ozawa K. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. Leukemia & Lymphoma 2012;53:43-49.
12. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, Coiffier B, Haioun C, Bologna S, Fitoussi O, Lepeu G, Fruchart C, Bordessoule D, Blanc M, Delarue R, Janvier M, Salles B, André M, Fournier M,Gaulard P, Tilly H, for the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) investigators. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Oncol 2011;12:460-468.
13. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1990;76:1293-8.
14. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. J Clin Oncol 2000;18:3633-3642.
15. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, Cleto S, Castañeda C, Huerta-Guzmàn J, Murillo E, Contreras M, Talavera A, González M. Dose dense (CEOP-14) vs dose dense and rituximab (CEOP-14 +R) in high-risk diffuse large cell lymphoma. Med Oncol 2007;24:85-89.

16. Spina M, Balzarotti M, Uziel L, Ferreri AJM, Fratino L, Magagnoli M, Talamini R, Giacalone A, Ravaioli E, Chimienti E, Berretta M, Lleshi A, Santoro A, Tirelli U. Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. The Oncologist 2012;17:838-846.

17. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, Matthew J, Rimsza MM, Fisher RI, Miller TP. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. J Clin Oncol 2008;26:2258-2263.

18. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Eng J Med 1998;339:21-26.

19. Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, Puvvada SD, Persky D, Friedberg JW, Smith SM. Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. J Clin Oncol 2016;34:2997-3004.

20. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, Gill DS, Walewski J, Pettengell R, Jaeger U, Zinzani PL, Shpilberg O, Kvaloy S, de Nully Brown P, Stahel R, Milpied N, López-Guillermo A, Poeschel V, Grass S, Loeffler M, Murawski N, MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2011;12:1013-22.

21. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2020;394:2271-2281.

22. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, Naumann R, Spaepen K, Hicks RJ, Weber WA, Reske SN, Schwaiger MS, Schwartz LH, Zijlstra JM, Siegel BA, Cheson BD, Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:571-578.

23. Hertzberg M, Gandhi MK, Trotman J, Butcher B, Taper J, Johnston A, Gill D, Ho SJ, Cull G, Fay K, Chong G, Grigg S, Lewis ID, Milliken S, Renwick W, Hahn U, Filshie R, Kannourakis G, Watson AM, Warburton P, Wirth A, Seymour JF, Hofman MS, Hicks RJ, on behalf of the Australasian Leukaemia Lymphoma Group

(ALLG).Early treatment intensification with R-ICE and 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)-BEAM stem cell transplantation in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients and positive interim PET after 4 cycles of R-CHOP-14. Haematologica 2017;102:356-363.

24. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J Patti C, Belada D, Samoilova O, Suh C, Leppä S, Rai S, Turgut M, Jurczak W, Cheung MC, Gurion R, Yeh SP, Lopez-Hernandez A, Dührsen U, Thieblemont C, Chiattone CS, Balasubramanian S, Carey J, Liu G, Shreeve SM, Sun S, Zhuang SH, Vermeulen J, Staudt LM, Wilson W, PHOENIX investigators. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2019;37:1285-1295.

25. Vitolo U, Witzig TE, Gascoyne RD, Scott DW, Zhang Q, Jurczak W, Özcan M, Hong X, Zhu J, Jin J, Belada D, Bergua JM, Piazza F, Mócikova H, Molinari AL, Yoon DH, Cavallo F, Tani M, Izutsu K, Kato K, Czuczman M, Hersey S, Kilcoyne A, Russo J, Hudak K, Zhang J, Chiappella A, Nowakowski GS, on behalf of the ROBUST study investigators. First report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R2-CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. 15th International Conference on Malignant Lymphoma. Vol 37. Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland: Hematol Oncol; 2019.

26. Nowakowski GS, Hong F, Scott DW, Macon R, King RL, Habermann TM, Wagner-Johnston N, Casulo C, Wade JL, Nagargoje GG, Reynolds CM, Cohen JB, Khan N, Amengual J, Richards KL, Little RF, Leonard JP, Friedberg JW, Kostakoglu L, Kahl BS, Witzig TE. ADDITION OF LENALIDOMIDE TO R-CHOP (R2CHOP) IMPROVES OUTCOMES IN NEWLY DIAGNOSED DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL): FIRST REPORT OF ECOG-ACRIN1412 A RANDOMIZED PHASE 2 US INTERGROUP STUDY OF R2CHOP VS R-CHOP. 15th International Conference on Malignant Lymphoma. Vol 37. Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland: Hematolo Oncol; 2019.

27. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, Polley MYC, Pitcher BN, Cheson BD, Kahl BS, Friedberg JW, Staudt LM, Wagner-Johnston ND, Blum KA, Abramson JS, Reddy NM, Winter JN, Chang JE, Gopal AK, Chadburn A, Mathew S, Fisher RI, Richards KL, Schöder H, Zelenetz AD, Leonard JP. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. J Clin Oncol 2019;37:1790-1799.

28. Elstrom RL, Martin P, Hurtado Rua S, Shore TB, Furman RR, Ruan J, Pearse RN, Coleman M, Mark T, Leonard JP, Gergis U. Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and limited comorbidity. Am J Hematol 2012;87:433-435.

29. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage

regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28:4184-4190.

30. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirchaud E, Rosenwald A, Jack A, Sundstrom C, Cogliatti S, Trougouboff P, Boudova L, Ysebaert L, Soulier J, Chevalier C, Bron D, Schmitz N, Gaulard P, Houlgatte R, Gisselbrecht C. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. J Clin Oncol 2011;29:4079-4087.
31. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, Rubinger M, Buckstein R, Imrie KR, Federico M, Di Renzo N, Howson-Jan K, Baetz T, Kaizer L, Voralia M, Olney HJ, Turner AR, Sussman J, Hay AE, Djurfeldt MS, Meyer RM, Chen BE, Shepherd LE. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014;32:3490-3496.
32. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Milpied N, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Dührsen U, Ma D, Brière J, Thieblemont C, Salles G, Moskowitz CH, Glass B, Gisselbrecht C. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 2016;51:51-57.
33. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, Schoder H, Ulaner GA, Migliacci JC, Hilden P, Devlin SM, Zelenetz AD, Moskowitz CH. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2015;125:2579-2581.
34. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, Deol A, Reagan PM, Stiff P, Flinn IW, Farooq U, Goy A, McSweeney PA, Munoz J, Siddiqi T, Chavez JC, Herrera AF, Bartlett NL, Wiezorek JS, Navale L, Xue A, Jiang Y, Bot A, Rossi JM, Kim JJ, Go WY, Neelapu SS. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2019;20:31-42.
35. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, for the JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Eng J Med 2019;380:45-56.
36. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, Takahashi N, Uike N, Eom HS, Chae YS, Terauchi T, Tateishi U, Tatsumi M, Kim WS, Tobinai K, Suh C, Ogura M. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2013;31:2103-2109.

37. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, Perelló A, Alarcón J, Martínez J, Rodríguez J. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol 2008;80:127-132.

38. Wilson WH. Treatment strategies for aggressive lymphomas: what works? Hematol-Am Soc Hemat 2013;2013:584-590.

39. Robach E, Ustun C, Kallab A, Burgess RE, Jillella AP. Rituximab provides durable remission in a patient with refractory aggressive diffuse B-cell lymphoma failing salvage chemotherapy. Leukemia & Lymphoma 2002;43:2235-2236.

40. Coleman M, Martin P, Ruan J, Furman R, Niesvizky R, Elstrom R, George P, Kaufman TP, Leonard JP. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. Cancer 2008;112:2228-2232.

41. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, Assouline S, Sehn LH, Flinn I, Patel MR, Sangha R, Hagenbeek A, Advani R, Tilly H, Casasnovas O, Press OW, Yalamanchili S, Kahn R, Dere RC, Lu D, Jones S, Jones C, Chu YW, Morschhauser F. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. Lancet Oncol 2015;16:704-715.

42. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, Hirata J, Penuel E, Paulson JN, Cheng J, Ku G, Matasar MJ. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2020;38:155-165.

43. Mazloom A, Fowler N, Medeiros LJ, Iyengar P, Horace P, Dabaja BS. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Leukemia & Lymphoma 2010;51:1217-1224.

44. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, Bottelli C, Conconi A, Gomez H, Lopez-Guillermo A, Martinelli G, Merli F, Novero D, Orsucci L, Pavone V, Ricardi U, Storti S, Gospodarowicz MK, Cavalli F, Sarris AH, Zucca E. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. J Clin Oncol 2011;29:2766-2772.

45. Moskowitz C, Hamlin PA, Migliacci J, Meikle J, Zelenetz. Sequential Dose-Dense RCHOP Followed by ICE Consolidation (MSKCC protocol 01–142) without Radiotherapy for Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. Blood 2010;116:420.

46. Herrera AF, Rodig SJ, Song JY, Kim Y, Griffin GK, Yang D, Nikolaenko L, Mei M, Bedell V, Cin PD, Pak C, Alyea EP, Budde LE, Chen R, Chen YB, Chan WC, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Krishnan A, Murata-Collins JL, Nikiforow S, Palmer J, Pihan

GA, Pillai R, Popplewell L, Rosen ST, Siddiqi T, Sohani AR, Zain J, Kwak LW, Weisenburger DD, Weinstock DM, Soiffer RJ, Antin JH, Forman SJ, Nademanee AP, Armand P. Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Double-Hit and Double-Expressor Lymphoma. Biology of Blood and Marrow Transplant 2018;24:514-520.

47. Herrera AF, Mei M, Low L, Kim HT, Griffin GK, Song JY, Merryman RW, Bedell V, Pak C, Sun H, Paris T, Stiller T, Brown JR, Budde LE, Chan WC, Chen R, Davids MS, Freedman AS, Fisher DC, Jacobsen ED, Jacobson CA, LaCasce AS, Murata-Collins J, Nademanee AP, Palmer JM, Pihan GA, Pillai R, Popplewell L, Siddiqi T, Sohani AR, Zain J, Rosen ST, Kwak LW, Weinstock DM, Forman SJ, Weisenburger DD, Kim Y, Rodig SJ, Krishnan A, Armand P. Relapsed or Refractory Double-Expressor and Double-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival After Autologous Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol 2017;35:24-31.

48. Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, Kritharis A, Feldman T, Kroll A, Gascoyne RD, Abramson JS, Petrich AM, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Al-Mansour Z, Adeimy C, Hemminger J, Bartlett NL, Mato A, Caimi PF, Advani RH, Klein AK, Nabhan C, Smith SM, Fabregas JC, Lossos IS, Press OW, Fenske TS, Friedberg JW, Vose JM, Blum KA. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. Ame J Hematol 2015;90:778-783.

49. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illidge IT, Zucca E, Ladetto EC, Ladetto M.Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27:v91-v102.

50. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Torri V, Fox CP, La Rosée P, Schorb E, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Ferrari A, Linton KM, Rudà R, Binder M, Pukrop T, Balzarotti M, Fabbri A, Johnson P, Gørløv JS, Hess G, Panse J, Pisani F, Tucci A, Stilgenbauer S, Hertenstein B, Keller U, Krause SW, Levis A, Schmoll HJ, Cavalli FC, Finke J, Reni M, Zucca E, Illerhaus G, for theInternational Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol 2016;3:e217-e227.

51. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, Binder M, Fabbri A, Torri V, Minacapelli E, Falautano M, Ilariucci F, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Johnson P, Linton KM, Pukrop T, Gørløv JS, Balzarotti M, Hess G, Keller U, Stilgenbauer S, Panse J, Tucci A, Orsucci L, Pisani F, Levis A, Krause SW, Schmoll HJ, Hertenstein B, Rummel M, Smith J, Pfreundschuh M, Cabras G, Angrilli F, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Finke J, Reni M, Cavalli F, Zucca E, Illerhaus G, for theInternational Extranodal Lymphoma

Study Group (IELSG). Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. Lancet Haematol 2017;4:e510-e523.

52. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, Gavrilovic IT, Nolan C, Pentsova E, Grommes CC, Panageas KS, Baser RE, Faivre G, Abrey LE, Sauter CS. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood 2015;125:1403-1410.
53. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, Lamy T, Laadhari M, Chinot O, Moluçon-Chabrot C, Soubeyran P, Gressin R, Choquet S, Damaj G, Thyss A, Abraham J, Delwail V, Gyan E, Sanhes L, Cornillon J, Garidi R, Delmer A, Tanguy ML, Al Jijakli A, Morel P, Bourquard P, Moles MP, Chauchet A, Gastinne T, Constans JM, Langer A, Martin A, Moisson P, Lacomblez L, Martin-Duverneuil L, Delgadillo D, Turbiez I, Feuvret L, Cassoux N, Touitou V, Ricard D, Hoang-Xuan K, Soussain C, Intergroupe GOELAMS–ANOCEF and the LOC Network for CNS Lymphoma. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. J Clin Oncol 2019;37:823-833.
54. Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, Carnin C, Barrie M, Hoang-Xuan K. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. J Neuro-Oncol 2007;85:207-211.
55. Illerhaus G, Marks R, Müller F, Ihorst G, Feuerhake F, Deckert M, Ostertag C, Finke J. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. Ann Oncol 2009;20:319-325.
56. Korfel A, Elter T, Thiel E, Hänel M, Möhle R, Schroers R, Reiser M, Dreyling M, Eucker J, Scholz C, Metzner B, Röth, Birkmann J, Schlegel U, Martus P, Illerhaus G, Fischer L. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. Haematologica 2013;98:364-370.
57. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, GrantBruce B, Cheson D, Kaplan LD. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). J Clin Oncol 2013;31:3061-3068.
58. Abramson JS. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for secondary central nervous system lymphoma: many are called, but few are chosen. Haematologica 2013;98:662-664.

59. Martinez-Calle N, Poynton E, Alchawaf A, Kassam S, Horan M, Rafferty M, Kelsey P, Scott G, Culligan DJ, Buckley H, Lim YJ, Ngu L, McCulloch R, Rowntree C, Wright J, McKay P, Fourali S, Eyre TA, Smith J, Osborne W, Yallop D, Linton K, Fox CP, Cwynarski K. Outcomes of older patients with primary central nervous system lymphoma treated in routine clinical practice in the UK: methotrexate dose intensity correlates with response and survival. Br J Haematol 2020;190:394-404.

60. Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, Widemann BC, Butman JA, Schmitz R, Yang Y, Cole DE, Melani C, Higham CS, Desai JV, Ceribelli M, Chen L, Thomas CJ, Little RF, Gea-Banacloche J, Bhaumik S, Stetler-Stevenson M, Pittaluga S, Jaffe ES, Heiss J, Lucas N, Steinberg SM, Staudt LM, Wilson WH. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. Cancer Cell 2017;31:833-843.e5.

61. Wieduwilt MJ, Valles F, Issa S, Behler CM, Hwang J, McDermott M, Treseler P, O'Brien J, Shuman M, Cha S, Damon LE, Rubenstein JL. Immunochemotherapy with intensive consolidation for primary CNS lymphoma: a pilot study and prognostic assessment by diffusion-weighted MRI. Clin Cancer Res 2012;18:1146-1155.

62. Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN. LaMarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. Blood 2013;122:2318-2330.

63. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, Glass B, Scott DW, Gascoyne RD, Connors JM, Ziepert M, Pfreundschuh M, Loeffler M, Savage KJ. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. J Clin Oncol 2016;34:3150-3156.

64. Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR, Nickelsen M, Villa D, Sehn LH, Ziepert M, Scott DW, Pfreundschuh M, Gascoyne RD, Connors JM, Glass B, Loeffler M, Schmitz N. Validation of a Prognostic Model to Assess the Risk of CNS Disease in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma. Blood 2014;124:394.

65. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 -- the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 2009;27:114-119.

66. Ferreri AJ, Guerra E, Regazzi M, Pasini F, Ambrosetti A, Pivnik A, Gubkin A, Calderoni A, Spina M, Brandes A, Ferrarese F, Rognone A, Govi S, Dell'Oro S, Locatelli M, Villa E, Reni M. Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. Br J Cancer 2004;90:353-358.

67. McMillan A, Ardeshna KM, Cwynarski K, Lyttelton M, McKay P, Montoto S, British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the prevention of

secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2013;163:168-181.

68. Chin CK, Cheah CY. How I treat patients with aggressive lymphoma at high risk of CNS relapse. Blood 2017;130:867-874.
69. Liang R, Chiu E, Loke SL. Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors. Hematol Oncol 1990;8:141-145.
70. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. Ann Oncol 2006;17:909-913.
71. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, Marchi E, Fina M, Ambrosini V, Pellegrini C, Alinari L, Derenzini E, Montini G, Broccoli A, Bacci F, Pileri S, Baccarani M. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1781-1787.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

IV.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ

Kronik lenfositer lösemi (KLL) 4,2/100.000/yıl sıklığı ile en sık görülen lösemi tipidir. Ortanca görülme yaşı 67-72 arasındadır. KLL hastalarının %10'u 55 yaşın altındadır. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazla görülür.

Tanı

KLL tanısı aşağıdaki kriterlere göre konur (1):

1- Çevresel kanda >5.000/mm^3 monoklonal B lenfositoz varlığı. Dolaşımdaki B-lenfositlerin klonalitesi akım sitometri ile doğrulanmalıdır.

2- Çevresel kandaki lösemik hücreler dar sitoplazmalı, yoğun çekirdekli, çekirdekçik içermeyen, küçük olgun lenfositlerdir. Büyük, atipik lenfositler veya prolenfositler görülebilmekle birlikte oranı %55'i aşmamalıdır.

KLL hücreleri B hücre yüzey belirteçleri (CD19, CD20 ve CD23) dışında CD5'de taşırlar. Yüzey immünoglobulin, CD20 ve CD79b normal B-lenfositlere göre daha düşük ifade edilir. Lösemik hücre klonu kappa veya lambda hafif zincirlerinden birini taşır.

Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

Evrelemede Rai ve Binet olmak üzere iki risk sınıflaması kullanılmaktadır (2,3). Rai sınıflaması daha sonra modifiye edilmiş ve prognostik olarak 3 grup tanımlanmıştır (4). Modifiye Rai evrelemesi ve Binet evrelemesi Tablo 1'de özetlenmiştir. Bunlar dışında özellikle erken evrede prognozu belirleyebilecek genetik prognostik faktörler de kullanılmaktadır (5,6) (Tablo 2). 17p delesyonuna sahip hasta grubu ortalama 2 yıllık sağkalım ile en kötü prognoza sahiptir (7). Bir diğer kötü prognostik faktör 11q delesyonu olmasına karşın FCR (fludarabin, siklofosfamid, rituksimab) gibi tedavilerle bu kötü risk etkisinin üstesinden gelinmiştir (8,9). Mutasyona uğramamış immünoglobulin ağır zincir değişken bölge geni de [immunoglobulin variable heavy-chain (IGHV)] yüksek riskli hastalık olasılığına işaret etmektedir. CD38 ve ZAP-70 ifadesi, IGVH mutasyonu ile ilişkili görülmektedir (10).

Tablo 1. Modifiye Rai ve Binet prognostik sınıflamaları

Evreleme	Klinik	Ortalama sağkalım (yıl)
Rai evrelemesi		
Düşük risk		
Rai 0	Lenfositoz >15.000/mm^{3*}	>10
Orta risk		
Rai I	Lenfositoz ve lenfadenopati	>8
Rai II	Lenfositoz ve hepatomegali ve/veya splenomegali ± lenfadenopati	
Yüksek risk		
Rai III	Lenfositoz ve Hb <11 gr/dL ± lenfadenopati/ organomegali	6,5
Rai IV	Lenfositoz ve trombosit <100.000/mm^3 ± lenfadenopati/organomegali	
Binet evrelemesi		
Binet A	Hb ≥10 gr/dL, trombosit ≥100.000/mm^3 , <3 lenfatik bölgede tutulum	>10
Binet B	Hb ≥10 gr/dL, trombosit ≥100.000/mm^3, ≥3 lenfatik bölgede tutulum	>8
Binet C	Hb <10 gr/dL, trombosit <100.000/mm^3	6,5

Lenfatik bölgeler: 1: Waldeyer halkası dahil baş, boyun bölgesi (birden çok bölge olsa da bir bölge olarak kabul edilir), 2: Aksilla (her iki aksilla bir bölge olarak kabul edilir), 3: İnguinal (her iki inguinal bir bölge olarak kabul edilir), 4: Palpe edilebilen dalak, 5: Palpe edilebilen karaciğer (klinik olarak büyümüş)
*Rai ve ark.'nın (2) orijinal makalesinde lenfosit >15.000/mm^3 olarak tanımlanmasına karşın 2016 KLL tanı kriterlerinde lenfosit >5000/mm^3 olarak revize edilmiştir.

Tablo 2. Genetik risk faktörleri (8)	
Genetik işaretler	**Prognoz**
Del (17p) ve/veya p53 mutasyonu	Yüksek risk
Del (11q)	Orta-yüksek risk
Trizomi 12	Orta risk
Del 13q	Düşük risk
NOTCH1 mutasyonu*	Orta-yüksek risk
SF3B1 mutasyonu*	Orta-yüksek risk
BIRC3 mutasyonu*	Yüksek risk
*Zorunlu olmayan ancak gelişmiş merkezlerde önerilen moleküler parametreler	

Klinik ve laboratuvar temelli bu iki sınıflamanın yanısıra, günümüzde genetik verileri de içerisinde barındıran yeni bir sınıflama sistemi kullanıma girmeye başlamıştır. Kronik lenfositer lösemi-Uluslararası Prognostik İndeks (KLL-IPI) olarak adlandırılan bu yeni sınıflamada 5 adet bağımsız prognostik faktör kullanılmaktadır (11) (Tablo 3). Bu sisteme göre 4 farklı kategoride değerlendirilen risk grupları ve bunlara ait sağkalım yüzdeleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Kronik lenfositer lösemi Uluslararası Prognostik İndeks (KLL-IPI) (11)	
Yaş	≤65: 0 puan >65: 1 puan
Klinik Evre	Binet A/Rai 0: 0 puan Binet B-C/Rai I-IV: 1 puan
B2 mikroglobulin (mg/L)	≤3,5: 0 puan >3,5 : 2 puan
IGHV mutasyonu	Var: 0 puan Yok: 2 puan
Del (17p) ve/veya p53 mutasyonu	Yok: 0 puan Var: 4 puan
≥7 puan: Çok yüksek risk 4-6 puan: Yüksek risk 2-3 puan: Orta dereceli risk ≤1 puan: Düşük risk	
IGHV: Immunoglobulin variable heavy-chain	

Tablo 4. Kronik lenfositer lösemi Uluslararası Prognostik İndekse (KLL-IPI) göre risk grupları ve sağkalım oranları (11)

KLL-IPI skoru	5 yıllık toplam sağkalım (%)
Düşük risk	93,2
Orta risk	79,3
Yüksek risk	63,3
Çok yüksek risk	23,3

Tedavi Öncesi Değerlendirmeler

Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı,

Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması,

Kan biyokimyası: Glukoz, kan üre azotu, kreatinin, laktat dehidrogenaz, ürik asit, aspartat aminotransaminaz, alanin aminotransaminaz, alkalen fosfataz, albumin, bilirubin.

Viral serolojik değerlendirme: Hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, sitomegalovirüs, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV). Tedavi sonrası hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda hepatit B yüzey antijeni ve hepatit C yüzey antikoru, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda hepatit B e-antijen. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.

Doğu Onkoloji işbirliği grubu (ECOG) performans değerlendirilmesi,

Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi,

Elektrokardiyografi ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ritim bozukluğu),

İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar,

Serum protein elektroforezi, serum immünoglobulin düzeyleri (tercihen),

Tanı anında kemik iliği biopsisi ve aspirasyonu yapılması önerilmez. İmmün aracılı veya hastalık ilişkili sitopenilerin tanısında kemik iliği biyopsisi değerlendirilebilir.

PA Akciğer grafisi, toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) tümör yükünü değerlendirmek ve nedeni anlaşılamayan semptomları aydınlatmak için yardımcı olabilir iken asemptomatik hastada ve klinik evrelemede kullanımı önerilmemektedir.

Tedavi öncesinde FISH ile t(11;14); t(11q;v); +12; del(11q); del(13q); del(17p), ve PCR ile TP53, IGVH mutasyon durumunun bakılması önerilmektedir. Bununla birlikte, sebebi net anlaşılamayan sitopenilerin değerlendirilmesi ve periferik kandaki lenfositozun yeterli immünfenotiplemeye olanak vermediği durumlarda moleküler genetik veya FISH çalışılabilmesi için kemik iliği örneği alınması önerilmektedir (12).

Direk Coombs testi ve retikülosit sayımı.

Tedavi Endikasyonu

Erken evre ve asemptomatik hastalarda yapılan tedavilerin faydası gösterilememiştir (13,14). KLL, tedavi edilebilir bir hastalık olmaması, hastaların genellikle ileri yaşta olması ve yavaş seyirli bir hastalık olması nedeniyle asemptomatik erken evre hastalar tedavi edilmemelidir.

Ulusal Kanser Enstitüsü Kronik Lenfositer Lösemi Çalışma Grubu Tedavi Başlama Kriterleri (15)

- Progresif kemik iliği yetersizliği bulguları [anemi (hemoglobin (Hb) <10 gr/dL) ve/veya trombositopeni (trombosit <100.000/mm^3)].

- Masif (kot altı 6 cm) veya progresif veya semptomatik splenomegali.

- Masif lenf düğümü (uzun aksında 10 cm) veya progresif veya semptomatik lenfadenopati.

- İki ayda lenfosit sayısında %50'den fazla artış olması.

- Lenfosit ikiye katlanma süresinin 6 aydan kısa olması (Lenfosit sayısının 30.000/mm^3 altında olan hastalarda daha uzun takip gerekmektedir) (15).

- Steroid veya diğer standart tedavilere iyi yanıt vermeyen otoimmün anemi ve/veya trombositopeni.

- Hastalığa bağlı semptomlar (6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, ciddi yorgunluk, enfeksiyon olmadan 2 haftadan uzun süren 38 °C üzerinde ateş veya 1 aydan uzun süren enfeksiyon olmadan gelişen aşırı gece terlemesi). Deri, böbrek, akciğer gibi organlarda semptomatik klinik veya ekstranodal tutulum (16).

- Mutlak lenfosit sayısı tek başına tedavi endikasyonu değildir. Hafif düzeyde stabil ve asemptomatik sitopenileri (nötrofil <1.000/mm^3, Hb <10 gr/dL, trombosit <100.000/mm^3) olan hastalar tedavisiz yakından izlenebilir.

Tedavi

Tedavi seçimi hastanın yaşı, performans durumu, komorbidite ve FISH/PCR analiz verilerine göre yapılmalıdır (Şekil 1).

1. Birinci Sıra Tedavi

1a. Altmış Beş Yaş Altı ve del(17p)/TP53 Mutasyonu Bulunmayan Hastaların Birinci Sıra Tedavisi

Kreatinin klirensi normal ve kümülatif hastalık değerlendirme [cumulative illness rating scale (CIRS)] skoru düşük, performansı iyi, IGVH mutasyonu olan hastalar FCR kombinasyonu ile tedavi edilmelidir (17). FCR tedavisini tolere edemeyecek yüksek komorbiditesi olan hastalarda R-Bendamustin tedavisi değerlendirilebilir (18).

IGVH mutasyonu taşımayan hastalarda ibrutinibin monoterapisinin FCR tedavisine üstünlüğü gösterilmiştir (19).

Komorbiditesi olan düşkün (CIRS >6, kreatinin klirensi <70) hastalarda, venetoklaks + obinutuzumab (20), acalabrutinib ± obinutuzumab (21); ibrutinib ± obinutuzumab, klorambusil kombinasyonlarına üstün saptanmıştır.

1b. Altmış Beş Yaş Üzeri ve del (17p)/TP53 Mutasyonu Bulunmayan Hastaların Birinci Sıra Tedavisi

Altmışbeş yaş üzerinde ve/veya önemli ek hastalığı bulunan, düşkün (CIRS >6, kreatinin klirensi <70) veya pürin analoglarının tolere edilemeyeceği durumdaki hastalarda, mevcut seçenekler;

İbrutinib (22,23)

Bendamustin + rituksimab (18)

Klorambusil + obinutuzumab (24)

Klorambusil + rituksimab (25)

Venetoklaks + obinutuzumab (20)

Acalabrutinib ± obinutuzumab (21)

veya tedavi tolere edemeyecek çok düşkün hastalarda klorambusil monoterapisi olarak sayılabilir.

1c. Del (17p)/ TP53 Mutasyonu Bulunan Hastaların Birinci Sıra Tedavisi

Del 17p veya p53 mutasyonu saptanan hastalarda ilk sıra tedavide ibrutinib önerilmektedir (26). Venetoklaks + obinutuzumab kombinasyonu da daha önce tedavi almamış hastalarda bir yıllık rejim ile kullanılabilir (20). Acalabrutinib ± obinutuzumab, ibrutinibi tolere edemeyecek hastalarda tercih edilebilir (21).

Bu gruptaki hastalar arasında genç ve ek hastalığı olmayanlar, ilk basamakta allojeneik kemik iliği nakline (allo-KİT) aday olabilirlerken yeni tedavi imkanları varlığı nedeniyle naklin nüksten sonraya ertelenmesi değerlendirilmelidir (27,28).

2. Nüks veya Tedaviye Dirençli Hastalar

Nüks eden hastalar için de tedavi kriterleri birinci sıra tedavi ile benzerdir. Birinci basamak tedavi sonrası 36 aydan sonra nüks eden hastalarda ilk sıra tedavi aynen uygulanabilir (16). Bu süreden erken nüks edenlerde tedavi değişikliği önerilir (Şekil 2).

Her nüks ve tedavi değişikliğinde p53/17p mutasyonu testi tekrarlanmalı, del17p/p53 mutasyonu olmayan FCR almış hastalarda ilk remisyon süresi 3 yılı aşmış ise hastaya aynı tedavinin tekrarı durumunda kemoimmünoterapi yanıt süresinin bu kez daha kısa olacağı, artmış klonal evolüsyon, enfeksiyöz komplikasyonlar ve sekonder MDS/AML riski ile ilgili bilgilendirme yapıldıktan sonra

hastaya göre tercih yapılmalıdır (29). Buna karşın, düşkün hastalara klorambusil + antiCD20 kombinasyonu yeniden kullanılabilir. 17p del olmayan hastalarda bendamustin + rituksimab hastanın performansına göre ikinci basamakta alternatif olabilir (30).

Del17p/p53 mutasyonu saptanmış nüks veya tedaviye dirençli hastalarda, ibrutinib ilk tercih edilecek seçenektir (31). İbrutinibe dirençli hastalarda venetoklaks tedavi alternatifleri arasındadır (32). İbrutinib almış veya almakta iken nüks etmiş hastalarda çapraz direnç olması nedeniyle diğer bruton kinazlar (acalabrutinib) tercih edilmemelidir. Venetoklaks monoterapisi veya rituksimab ile kombinasyonu, 2 yıl veya devamlı doz rejimleri ile relaps refrakter hastalarda tedavi seçeneğidir (33,34). Venetoklaks + rituksimab kombinasyonu, nüks refrakter KLL hasta grubunda R-bendamustine progresyonsuz ve genel sağkalım farkı sağlamıştır. Nüks veya dirençli del17p/p53 mutasyonu olan hastalar için önerilen diğer tedavi seçenekleri, acalabrutinib (35), idelalisib +R (36), duvelisib (37) , lenalidomid ± R'dir (38).

Genel olarak, nüks veya tedaviye dirençli hastalarda, hastanın komorbiditesi dikkate alınarak önerilen tedavi seçenekleri;

Fit hastalar için, ibrutinib, idelalisib +R, venetoklaks +R, FCR veya BR (17p delesyonu bulunmayan), lenalidomid ± R, alemtuzumab + deksametazon ve fludarabin + alemtuzumab'dır.

Fit olmayan hastalar için, ibrutinib, idelalisib +R, venetoklaks +R, alemtuzumab + deksametazon, FCR-lite veya BR (17p delesyonu bulunmayan), lenalidomid ±R ve yüksek doz rituksimab'dır.

Bu seçeneklerden herhangi biri için karar verirken, hastanın performans durumu, ilaca ulaşım ya da ülkemizdeki onay durumu, hastalığın moleküler risk profili ve ilaçların potansiyel yan etkileri dikkate alınmalıdır. Örneğin antikoagülan almakta olan kardiyak hastalarda ibrutinib yerine acalabrutinib veya venetoklaks düşünülebilir.

Doku grubu uyumlu donörü olan, nüks etmiş genç hastalarda özellikle 17 p delesyonu varlığında allojeneik kök hücre nakli bir tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır (27,39,40).

Histolojik transformasyon gösteren hastalar agresif lenfoma gibi tedavi edilmelidirler.

Yanıt Değerlendirmesi

Yanıt değerlendirmesi planlanan tedavilerin bitiminde gerçekleştirilir (1). Yanıt değerlendirmede fizik muayene ve kan sayımı kullanılır. Başlangıçta herhangi bir nedenle görüntüleme teknikleri kullanılmış ise tekrar edilebilir (ultrasonografi, posterioranterior akciğer grafisi ve BT gibi).

Tam yanıt için (tedavi bitiminden en az 2 ay sonra) aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanmalıdır:

1. Mutlak lenfosit sayısı <4.000/mm^3 olmalı.

2. Fizik muayenede lenfadenopati olmamalı (1,5 cm ve altında olmalı).

3. Fizik muayenede splenomegali (<13 cm) ya da hepatomegali olmamalı.

4. Konstitüsyonel belirtiler olmamalı (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi, belirgin halsizlik).

5. Kan tablosu normale dönmelidir (Nötrofil ≥1.500/mm^3, trombosit ≥100.000/mm^3, Hb ≥11 gr/dL).

6. Kemik iliği normoselüler, KLL hücresi içermemeli ve B lenfoid nodül olmamalı (Araştırma dışında yapılması rutin olarak önerilmemektedir).

Kısmi yanıt için aşağıdaki A grubundan en az 2, B grubundan 1 tane bulgu olmalı ve 2 ay devam etmelidir:

A Grubu belirtiler (En az 2 bulgu)

1. Lenfosit sayısının başlangıç değere göre %50 veya daha fazla azalması.

2. Tedavi öncesi lenfadenopati hacminin toplamda %50 veya daha fazla küçülmesi.

3. Hepatomegali ve/veya splenomegali boyutunun %50 veya daha fazla küçülmesi.

B Grubu (En az 1 bulgu)

1. Trombosit ≥100.000/mm^3 veya başlangıca göre %50 ve üzerinde artması.

2. Hb ≥11 gr/dL veya başlangıca göre %50 ve üzerinde artması.

3. Kemik iliğinde KLL hücresi ve B lenfoid nodül varlığı veya kemik iliği biyopsisi yapılmamış olması.

Progresif hastalık aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığını gerektirir:

1. Lenfosit sayısının başlangıç değere göre %50 veya daha fazla artması.

2. Lenf düğümü hacminin başlangıç değere göre %50 veya daha fazla artması.

3. Karaciğer ve/veya dalak boyutunun başlangıca göre %50 veya daha fazla büyümesi.

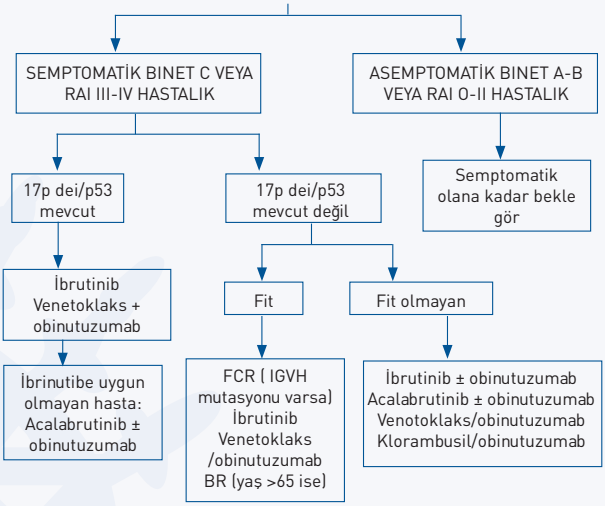
4. Yeni gelişen 1,5 cm'den büyük lenf bezi, dalak veya karaciğer büyümesi.

5. KLL'nin kemik iliği yetmezliğine bağlı (otoimmün olmayan) yeni gelişen sitopeni.

6. Daha agresif histolojiye dönüşüm (Richter dönüşümü gibi).

Stabil hastalık: Tam yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerini taşımayan hasta grubudur.

Minimal kalıntı hastalık değerlendirmesi akım sitometrisi, PCR veya sekanslama tekniği ile yapılabilir. Onbin lökosit hücresi içinde 1 KLL hücresi olması durumunda kalıntı hastalık varlığından bahsedilir. Kalıntı hastalık değerlendirmesinin rutin pratikte şimdilik yeri bulunmamaktadır (15).



Şekil 1. KLL birinci basamak tedavi algoritması

Birinci Basamak Tedaviye Yanıt	Performans	Tedavi
36 ay içinde nüks	Fit	İbrutinib, İdelalisib +R, Venetoklaks + Anti CD20, FCR veya BR (del 17p bulunmayan), Lenalidomid ± R, Alemtuzumab + Deksametazon, Fludarabin + Alemtuzumab. Allojeneik kök hücre nakli ile konsolidasyon değerlendirilmeli.
	Fit olmayan	İbrutinib, İdelalisib +R, Venetoklaks + Anti CD20, Alemtuzumab + Deksametazon, FCR-lite veya BR (del 17p bulunmayan), Lenalidomid ± R, Yüksek doz rituksimab.
36 ay sonra nüks	Tüm	Birinci basamak tedavi tekrarlanır. İbrutinib, Venetoklaks + anti CD20, Acalabrutinib, İdelalisib +R

KLL: Kronik lenfositer lösemi

Şekil 2. KLL- ikinci basamak tedavi algoritması

KLL: Kronik lenfositer lösemi

Kaynaklar

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines [published correction appears in Blood. 2008 Dec 15;112:5259]. Blood 2008;111:5446-5456.
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S, Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48:198-206.
3. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975;46:219-234.
4. Rai KR, Wasil T, Iqbal U, Driscoll N, PAtel D, Janson D, Mehrotra B. Clinical staging and prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2004;18:795-805.
5. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343:1910-1916.
6. Dan A Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, Kluth S, Bozic I, Lawrence M, Böttcher S, Carter SL, Cibulskis K, Mertens D , Sougnez CL , Mara Rosenberg M, Hess JM, Edelmann J, Kless S, Kneba M, Ritgen M , Fink A, Fischer K, Gabriel S, Lander ES, Nowak MA, Döhner H, Hallek M, Neuberg D, Getz G, Stilgenbauer S, Wu CJ. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. Nature 2015;526:525-530.
7. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, Smardova J, Benner A, Soussi T, Helfrich H, Heuberger M, Hoth P, Fuge M, Denzel T, Häbe S, Malcikova J, Kuglik P, Truong S, PAtten N, Wu L, Oscier D, Ibbotson R, Gardiner A, Tracy I, Lin K, Pettitt A, Pospisilova S, Mayer J, Hallek M, Döhner H, Stilgenbauer S, European Research Initiative on CLL (ERIC). TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. Leukemia 2010;24:2072-2079.
8. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, Afanasiev BV, Larratt L, Geisler CH, Montillo M, Zyuzgin I, Ganly PS, Dartigeas C, Rosta A, Maurer J, Mendila M, Saville MW, Valente N, Wenger MK, Moiseev SI. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:1756-1765.

9. Tsimberidou AM, Tam C, Abruzzo LV, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, Kantarjian HM, Keating MJ. Chemoimmunotherapy may overcome the adverse prognostic significance of 11q deletion in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2009;115:373-380.
10. Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, Lichter P, Döhner H, Stilgenbauer S. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;100:1410-1416.
11. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2016;17:779-790.
12. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C, ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):78-84.
13. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, Leporrier M, Jaubert J, Lepeu G, Dreyfus B, Binet JL, Travade P. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 1998;338:1506-1514.
14. Shustik C, Mick R, Silver R, Sawitsky A, Rai K, Shapiro L. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. Hematol Oncol 1988;6:7-12.
15. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018;131:2745-2760.
16. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol 2019;94:1266-1287.
17. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S, International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376:1164-1174.
18. Eichhorst B, Fink AM, BAhlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trneny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M, international

group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2016;17:928-942.

19. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, Jelinek DF, Braggio E, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Little RF, Erba H, Stone RM, Litzow M, Tallman M. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2019;381:432-443.

20. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Dû KL, Fogliatto Lm, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner Cm, Langerak AW, kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2019;380:2225-2236.

21. Sharman JP, Banerji V, Fogliatto ALM, Herishanu Y, Munir T, Walewska R, Follows G, Karlsson K, Ghia P, Corbett G, Walker P, MBSS, Egyed M, Jurczak W, Salles G, Janssens A, Cymbalista F, Wierda WG, Coutre S, Pagel JM, Skarbnik A, Kamdar M, Woyach J, Izumi R, Munugalavadla V, Patel P, Wang MH, Wong S, Byrd JC. Blood Blood 2019;134(Suppl 1):31-31.

22. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, Grant B, Richards DA, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Izumi 10, Ahmed Hamdy R, Chang BY, Graef T, Clow F, Buggy JJ, James DF, Byrd JC. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. Lancet Oncol 2014;15:48-58.

23. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ, RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2015;373:2425-2437.

24. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova MO, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. N Engl J Med 2014; 370:1101-1110.

25. Hillmen P, Gribben JG, Follows Ga, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, Oscier DG, Dearden CE, Kennedy DB, Pettitt AR, Nathwani A, Varghese A, Cohen D,

Rawstron A, Oertel S, Pocock CFE. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. J Clin Oncol 2014;32:1236-1241.

26. Farooqui MZH, Valdez J, MArtyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, Herman SEM, Tian X, MArti G, Soto S, Hughes TE, Jones J, Lipsky A, Pittaluga S, Stetler-Stevenson M, Yuan C, Lee YS, Pedersen LB, Geisler CH, Calvo KR, Arthur DC, MAric I, Childs R, Ypung NS Wiestner A. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2015;16:169-176.
27. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, Kimby E, Michallet M, Moreno C, Stilgenbauer S , Montserrat E, European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents?. Blood 2014;124:3841-3849.
28. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, Stilgenbauer S, Ghia P, Anasetti C, Dreger P, Montserrat E, Perales MA, Alyea EP, Awan FT, Ayala E, Barrientos JC, Brown JR, Castro JE, Furman RR, Gribben J, Hill BT, Mohty M, Moreno C, O'Brien S, Pavletic SZ, Pinilla-Ibarz J, Reddy NM, Sorror M, Bredeson C, Carpenter P, Savani BN. Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:2117-2125.
29. Davids MS. How should we sequence and combine novel therapies in CLL?. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017;2017:346-353.
30. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Böttcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Bühler A, Winkler D, Kneba M, Döhner H, Eichhorst BF, Hallek M, Wendtner CM. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011;29:3559-3566.
31. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McGreivy J, Clow F, James DF, Hillmen P, RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371:213-223.
32. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, Furman RR, Lamanna N, Barr PM, Zhou L, Chyla B, Salem AH, Maria Verdugo M,

Humerickhouse RA, Potluri J, Coutre S, Woyach J, Byrd JC. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2018;19:65-75.

33. John F Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, Li Y, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kater AP. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018;378:1107-1120.

34. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, Puvvada SD, Wendtner CM, Roberts AW, Wojciech Jurczak W, Mulligan SP, Böttcher S, Mobasher M, Zhu M, Desai M, Chyla B, Verdugo M, Enschede SH, Cerri E, Humerickhouse R, Gordon G, Hallek M, Wierda WG. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2016;17:768-778.

35. Furman RR, Wierda WG, Schuh A, Devereux S, Chaves JM, Brown JR, Hilmen P, Martin P, FRCPC, Awan FT, Stephens DM, Ghina P, Barrientos JC, Pagel JM, Woyach J, Burke K, Coveny T, Gulrajani M, HAmdy A, Izumi R, Frigault MM, PAtel P, Rothbaum W, Wang MH, Q'Brien SM, Byrd JC. Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: 42-Month Follow-up of a Phase 2 Study. Blood 2019;134(Suppl 1)3039-3039.

36. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Path FRC, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, Q'Brien SM. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014; 370:997-1007.

37. Ian W Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, Nagy Z, Illés Á, Etienne G, Julio Delgado J, Kuss BJ, Tam CS, Gasztonyi Z, Offner F, Lunin S, Bosch F, Davids MS, Lamanna N, Jaeger U, Ghia P, Cymbalista F, Portell CA, Skarbnik AP, Cashen AF, Weaver DT, Kelly VM, Turnbull B, Stilgenbauer S. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. Blood 2018;132:2446-2455.

38. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S, Sargent R, Burger JA, Ferrajoli A. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2013;31:584-591.

39. Poon ML, Fox PS, Samuels BI, O'Brien S, Jabbour E, Hsu Y, Gulbis A, Korbling M, Champlin R, Abruzzo LV, Bassett RL, Khouri IF. Allogeneic stem cell transplant in patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: consult-transplant versus consult- no-transplant analysis. Leuk Lymphoma 2015;56:711-715.

40. Gribben, JG. Role of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2008;26:4864-4865.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

V.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

Sıklık

Batı toplumlarında tüm lenfomaların %6-9'unu oluşturmaktadır ve yıllık görülme sıklığı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde 3:1 oranla kadınlardan daha sık görülmektedir (1). Ekstra nodal tutulum sıktır. En sık kemik iliği, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası ve gastrointestinal kanal tutulumu gözlenir. Bazı hastalarda lenfomatozis polipozis görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir.

Tanı

Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Biyopsi alınamayacak zor olgularda çekirdek (core) biyopsi uygulanabilir.

Preanalitik aşamada dikkat edilmesi gerekenler: Biyopsi örnekleri alınır alınmaz doku hacminin 8-10 katı miktarda %10 nötral tamponlu formaldehid içine konulmalıdır. Biyopsi alınma zamanı ve solüsyona konma zamanı mutlaka patoloji tetkik istem formunda belirtilmelidir. Bu solüsyon içerisinde dokular boyutuna göre en az 18-24 saat kalmalıdır. Kırk sekiz saatten fazla kalan dokularda antijenik ve moleküler özellikler bozulabilir. Bu durum immünohistokimya ve moleküler testlerde yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir.

Histopatolojik değerlendirme: Patoloji preperatları güvenilirlik açısından hematopatolojide deneyimli patologlar tarafından değerlendirilmelidir. Değerlendirme 2016 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması'na göre yapılmalıdır (2).

Mantle hücreli lenfomanın 2 klinik tipi mevcuttur:

1. Klasik MHL: İmmünglobulin ağır zincir değişken bölgesi (IGHV) mutasyonsuz ya da minimal mutasyonlu B hücrelerinden oluşur ve genellikle SOX11 ekspresyonu görülür. Tipik olarak lenf nodu ve diğer ekstranodal bölge tutulumuyla seyreder. Ek moleküler veya sitogenetik bozuklukların edinilmesi sonucunda agresif blastoid ya da pleomorfik montle hücreli lenfoma (MHL) gelişimi görülebilir.

2. Lösemik nodal olmayan MHL: IGHV mutasyonu bulunan SOX11 (-) B hücrelerinden gelişir. Periferik kan, kemik iliği ve dalak tutulumu görülür. Genellikle klinik olarak indolan seyir gösterir. Ancak, TP53 mutasyonu gelişmesi durumunda çok agresif gidişli bir hastalığa dönebilir (3).

In situ Mantle Hücreli Neoplazi: Eskiden in situ MHL olarak adlandırılmaktaydı. MHL tanısı koymak için yeterli kanıt olmamasına rağmen siklin D1(+) hücrelerin lenfoid dokularda iç mantle zon alanlarda yerleşmesi ile karakterizedir. Genellikle rastlantısal olarak bulunur ve zaman zaman diğer lenfomalarla ilişkili olabilir. Progresyon nadir olarak görülür (4). Mantle zon gelişim paterni görülen MHL'den ayırt edilmesi önemlidir.

Patolojik değerlendirmede dikkat edilmesi ve patoloji raporunda belirtilmesi gereken özellikler:

1. Morfolojik tip: Üç tip tanımlanmıştır (5,6).

Klasik tip: Dar sitoplazmalı, küçük, çentikli, düzensiz çekirdeğe sahip monoton hücrelerin genişlemiş folikül mantle zon alanlarında, nodüler veya diffüz tutulumu izlenir. Bazı olgularda monoton, yuvarlak çekirdekli küçük hücreler bulunur.

Pleomorfik tip: Geniş sitoplazma, farklı şekil ve boyutta çekirdek morfolojisi bulunur.

Blastoid tip: Dar sitoplazma, küçük düzensiz çekirdek, ince granüler kromatin ve sık mitoz içeren hücreler izlenir.

2. İmmünohistokimyasal özellikler:

Klasik fenotip:

a. CD20+, CD5+, IgD+, BCL2+, Siklin D1 (CCND1) +, CD23-, CD10-, BCL6-

b. Akım sitometri ile CD200 negatifliğinin gösterilmesi kronik lenfositik lösemi ayrımında kullanılabilir (7).

CCND1 negatif olgularda SOX11 (Klon MRQ-58) incelenmelidir. SOX11 pozitifliği tanıyı destekler (6).

3. Proliferasyon indeksi: Bağımsız prognostik özellik olarak belirlenmiştir. Ki67 nükleer boyanması ile incelenir. Tüm morfolojik tiplerde Ki67 pozitifliği sadece neoplastik hücrelerin olduğu alanlarda değerlendirilerek indeks % olarak patoloji raporunda tanıdan sonra verilmelidir. Proliferasyon indeksinin >%30 olması kötü prognostik özelliklerdendir (8).

4. Moleküler inceleme: *CCND1* geni ile *IgH* geni translokasyonu [t(11;14) (q13;q32)] şeklindeki mutasyon hastalığın karakteristik özelliğidir. Tanı yaklaşımı sıralamasında CCND1 negatif olgularda SOX11 immünhistokimyasal olarak pozitif ise veya SOX11 çalışma imkanı yoksa floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile mutasyonu incelenmelidir. Geniş bir yelpazede varyant mutasyonları kapsamak ve doku kesitlerinde değerlendirme hatalarını önlemek için CCND1 çiftli ayrılma (dual break-apart) probları tercih edilmelidir. Çok seyrek CCND1 negatif olguda CCND2 (Siklin D2) ve CCND3 (Siklin D3) mutasyonları da görülebilir (6). Agresif gidişatı göstereceği için TP53 mutasyon analizi yapılması önerilmektedir (9).

5. Agresif gidişi destekleyen özellikler:

Ki67 indeksi %30'un üzerinde ise agresif gidiş beklenmektedir. Yüksek proliferasyonlu veya morfolojik olarak pleomorfik-blastoid tiplerde ek olarak P53 immünohistokimyasal olarak pozitif bulunabilir. P53 ile %20'nin üzerinde neoplastik hücrede kuvvetli pozitiflik dikkate alınmalıdır. Yüksek proliferasyonlu olgularda *MYC* geni mutasyonları bulunabilir. FISH yöntemi ile MYC amplifikasyonu, MYC translokasyonu break-apart prob kullanılarak incelenmelidir (6). Nordic MCL2 ve MCL3 çalışmalarında kemoimmünoterapi alan 183 hastanın yapılan analizinde TP53 delesyonu, CDKN2A delesyonu, TP53 mutasyonu ve NOTCH mutasyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş, ancak, multivaryant analizde sadece TP53 mutasyonu bağımsız bir prognostik faktör olarak ortaya çıkmıştır. TP53 mutasyonu ve/veya delesyonu %23 hastada tespit edilirken, hem TP53 mutasyonu hem de TP53 delesyonu beraber olan hasta sayısı %5 olarak bulunmuştur (9).

Ayırıcı Tanı

Klasik morfolojik tip: Küçük lenfositik lenfoma/kronik lenfositik lösemi (KLL/SLL), marjinal zon lenfoma (MZL), grade I-II foliküler lenfoma (FL) ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Pleomorfik tip: Diffüz büyük B hücreli lenfoma ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Blastoid tip: Burkit lenfoma, lenfoblastik lenfoma ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (2,5).

Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 1) (10). Evreleme amaçlı kontrastlı toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır. Bulky hastalık >5 cm olarak kabul edilmelidir (10). Pozitron emisyon tomografi (PET)/BT yapılması zorunlu değildir fakat erken evre veya lokalize radyoterapi (RT) uygulanacak hastalara yapılması önerilir. Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu incelenmelidir. PET kemik iliği tutulumunu göstermede yeterli değildir (11). Prognostik değerlendirme için mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (MIPI) hesaplanır (Tablo 2) (12). Ancak, 2016 yılında MIPI risk grubuna ve %30'un sınır değer olarak kabul edildiği Ki-67 proliferasyon indeksine göre MIPI-c prognostik skorlama sistemi oluşturulmuş ve MIPI'ya göre daha güçlü bir risk sınıflaması yaptığı gösterilmiştir (Tablo 3) (13).

Tablo 1. Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugona Sınıflaması) (6)

Evre	Tutulum	Ekstra nodal (E) tutulum
Erken evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayılımlı sınırlı ekstranodal tutulum
II kitlesel*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla evre II hastalık	Uygulanamaz
İleri evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz

Not: Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumu olan lenfomalar için pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi ile, olmayan lenfomalar içinse bilgisayarlı tomografi ile belirlenmiştir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.
Evre II kitlesel* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji veya prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.
Kitlesel* (Bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle

Tablo 2. Mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi risk sınıflaması (7)

Puan	Yaş (Yıl)	ECOG	LDH	Lökosit (/mm^3)
0	<50	0-1	<0,67	<6,700
1	50-59	-	0,67-0,99	6,700-9,999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10,000-14,999
3	>70	-	≥1,50	≥15,000

Her prognostik faktör için 0-3 puan verilir ve en fazla 11 puan toplanabilir. 0-3 puan: düşük risk, 4-5 puan: orta risk, 6-11 puan: yüksek risk olarak sınıflandırılırlar. Laktat dehidrogenaz normal değere oranlanarak değerlendirilir.
ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group), LDH: Laktat dehidrogenaz

Tablo 3. MIPI-c sınıflaması

MIPI grubu	Ki-67 indeksi	MIPI-c grubu
Düşük risk	<%30	Düşük risk
Düşük risk	≥%30	Düşük-orta risk
Orta risk	<%30	Düşük-orta risk
Orta risk	≥%30	Yüksek-orta risk
Yüksek risk	<%30	Yüksek-orta risk
Yüksek risk	≥%30	Yüksek risk

MIPI: Uluslararası Prognostik İndeks

Tedavi Öncesi Değerlendirmeler

• Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı,

• Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG) performans değerlendirmesi,

• Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması,

• Eritrosit sedimentasyon hızı,

• Kan biyokimyası: Glukoz, kan üre azotu, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, aspartat aminotransaminaz (AST), alanin aminotransaminaz (ALT), alkalenfosfataz, albumin, bilirubin

• Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu,

• Viral serolojik değerlendirme (hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, insan bağışıklık yetmezliği virüsü). Özellikle immünokemoterapi sonrası hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), hepatit B yüzey antikoru ve hepatit B core antikoru, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda hepatit B e-antijen. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir,

• Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi,

• Elektrokardiyografi ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu),

• Merkezi sinir sistemi tutulumu kuşkusu veya en az iki risk faktörü olan (blastik varyant, LDH yüksekliği, düşük performans veya nörolojik

semptomlar varlığında) hastada beyin omurilik sıvısı incelemesi ve kraniyal manyetik rezonans (MR) (14),

• İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar,

• Serum protein elektroforezi (tercih edilir),

• Gastrointestinal (GI) tutulum kuşkusu varsa endoskopik inceleme (tutulum saptanırsa yanıt değerlendirmesinde de yardımcıdır). PET, GI tutulumu göstermede yeterli değildir (15). Ancak, tutulum tedaviyi genellikle etkilemediği için endoskopik inceleme sadece erken evrenin doğrulanmasında ya da ciddi GI semptomları olanlarda önerilmektedir.

• Boyun bölgesine RT uygulanacak hastalarda tiroid uyarıcı hormon, serbest T3 ve T4.

Tedavi

Hem indolen, hem de agresif non-Hodgkin lenfoma özelliklerini taşır. Konvansiyonel tedaviler ile kür elde edilemez. Standart bir tedavi yaklaşımı günümüzde yoktur. Tedavi stratejileri hastanın performansı, hastalığın seyri, MIPI ve doz yoğun tedavi yaklaşımlarının uygulanabilirliğine göre yapılmalıdır. Olgular uygun olduğunda ve gerektiğinde klinik çalışmalara dahil edilebilmelidir.

A. İndolen Seyirli Hastalar

Mantle hücreli lenfoma genellikle agresif gidişatlı olsa bile bir grup hastada indolen seyir görülebilir. İndolen seyirli hastaların büyük çoğunluğu lösemik nodal tutulum göstermeyen sadece kemik iliği tutulumu ve splenomegali ile seyreden hastalardır. Bu tablonun en önemli belirteci SOX11 negatifliğidir. Bunun dışında düşük tümör yükü olan ve Ki-67 proliferasyon indeksi <%10 olan hastalarda da indolen seyir gözlenebilir. (16). Ancak, indolen seyiri gösteren kesin bir belirteç olmaması nedeniyle bu hastaların tedavisiz izlenirken yakın şekilde gözlemlenmesi uygun olacaktır (17). Lösemik non-nodal MHL hastalarının bir kısmı zaman içinde semptomatik hale gelebilir ve tedavi ihityacı doğabilir. Bu hastaların TP53 mutasyon /delesyon açısından

analiz edilmesi önemlidir, çünkü TP53 mutasyonu olan hastaların standart kemoterapiye kötü yanıt verdikleri ve hedefe yönelik tedavilere ihtiyaç duydukları bilinmektedir (18).

B. Evre I-II Hastalık

Hastaların az bir kısmı erken evrede başvurur. Kitlesel (bulky) hastalığı olmayan bu grupta tutulu alan RT (30-36 Gy) uygulanabilir fakat erken nüksler görülebilir. Bu nedenle kısaltılmış kemoterapi ve RT kombinasyonu uygun bir tedavi seçeneğidir (19,20). Yüksek tümör yükü veya kötü prognostik risk faktörleri olan evre I-II hastalarda, ileri evre hastalara uygulanan agresif tedaviler uygulanabilir. Kitlenin yeri ve yan etkiler gözetilerek konsolidasyon amaçlı RT planlanabilir.

Dirençli Ya Da Tekrarlayan Hastalık Tedavisi

İlk basamak tedavi sonrası parsiyel yanıt elde edilen ya da progresyon görülen hastalarda ilk basamakta sadece radyoterapi aldıysa kemoterapi; RT eşliğinde ya da RT olmaksızın kemoterapi aldıysa ikinci basamak tedavilerden biri önerilir.

İlk tedavi sonrası tam remisyona giren ve sonrasında relaps görülen hastalarda ise ilk basamakta sadece radyoterapi aldıysa kemoterapi; radyoterapi eşiliğinde ya da RT olmaksızın kemoterapi aldıysa ikinci basamak tedavilerden biri önerilir.

C. Kitlesel (Bulky) Evre II Hastalık ve Evre III-IV Hastalık

Yeni tanı ileri evre Mantle Hücreli Lenfoma hastalarında tedavi yaklaşımı Şekil 1'de özetlenmiştir.

1- Genç Fit Hasta

Semptomatik ve yüksek tümör yükü olan asemptomatik hastalar, tanı konmasını takiben tedavi edilmelidir. Tedavi risk faktörleri ve yakınmalar gözetilerek bireyselleştirilmelidir.

Otolog kök hücre nakline (OKHN) uygun olan hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası yüksek doz kemoterapiyi (YDK) takiben OKHN daha yüksek cevap oranı ve sağkalıma yol açmaktadır (21). Yüksek

doz sitarabin içeren bir indüksiyon rejiminin kullanılması tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi uzatmaktadır (22). OKHN öncesi total vücut ışınlaması sadece indüksiyon tedavisine parsiyel yanıt alınan hastalarda faydalı olabilir (23).

İndüksiyon rejimi olarak RCHOP/RDHAP (alterne rituksimab (R), siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon, yüksek doz sitarabin, sisplatin) (24), NORDIC rejimi (Maxi-CHOP/YD Ara-C) (25), R-DHAP (26), tedavileri uygulanarak sonrasında yanıt alınan hastalara YDK-OKHN tedavisi uygulanabilir. Ancak, R-DHAP tedavisinde görülen nefrotoksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Sisplatin yerine karboplatin ya da oksaliplatin gibi alternatif ajanların kullanılması toksisiteyi azaltabilmektedir (27). Birinci basamak tedavide YDK takiben OKHN konsolidasyonu olmaksızın R-Hyper-CVAD rejiminin yanıt oranları başarılı görünse de yüksek yan etki profili vardır ve OKHN planlanırsa bile kök hücre mobilizasyonunda sıkıntılar yaşanabilir (28-30). Faz II çalışmada R-bendamustin/R-sitarabin ardışık kemoterapisi ile %96 tam yanıt ve %93 minimal kalıntı hastalık (MKH) negatifliği elde edilmiş ve 23 hastanın 21'inde YDK takiben OKHN yapılabilmiştir (31).

R-DHAP bazlı indüksiyon tedavisi ve YDK-OKHN sonrası rituksimab idamesi hem progresyonsuz sağkalım hem de tüm sağkalımı arttırmaktadır (26) ve OKHN sonrası rituksimab idamesi standart yaklaşım olmalıdır. Allojeneik kök hücre naklinin birinci basamak tedavide yeri yoktur (32).

2- Yaşlı Hasta

Hastalığın ileri yaşlarda görülmesinden dolayı birçok hasta doz yoğun tedavileri almaya uygun değildir. Uygulanacak kemoterapilere R eklenmesi tedavi yanıtını, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) sürelerini uzatmıştır (33). Bu nedenle R-CHOP veya R-bendamustin ilk tedavi seçenekleridir (34,35). R-CVP düşük yanıt oranları ve R-FC, R-FM yüksek yan etki oranları nedeniyle artık nadir olarak kullanılmaktadır (36,37). R-CHOP ile VR-CAP (bortezomib, R, siklofosfamid, adriamisin, prednizonun) karşılaştırıldığı faz III çalışmada,

VR-CAP protokolünün PFS R-CHOP'ye göre belirgin uzatması bu tedaviyi alabilecek hastalar için R-CHOP'a tercih edilmesine neden oluşturabilir. VR-CAP'nin hematolojik toksisiteyi arttırdığı dikkate alınmalıdır (38). R-BAC (Rituksimab, bendamustine ve sitarabin) tedavisi faz II bir çalışmada kullanılmış ve transplanta uygun olmayan hastalarda tolere edilebilen ve etkin bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Ancak, ileri yaş hastalarda daha fazla toksisite görülmektedir (39). Bunun dışında, RiBVD (rituksimab-bendamustin-bortezomib-deksametazon) ve rituksimab-bendamustin-lenalidomid protokolleri de faz 2 çalışmalarda denenmiş ve tüm bu protokollerle R-bendamustin tedavisine göre daha yüksek tam yanıt oranları görülmüş olmasına rağmen toksisitenin de daha yüksek olduğu belirlenmiştir (40,41). Özellikle, rituksimab-bendamustin-lenalidomid tedavisi ile ciddi enfeksiyonlarda ve ikincil primer kanser oranlarında artış olmuştur.

Yirmi iki hastanın dahil edildiği bir faz II çalışmada, 65 yaş üzeri hastalara modifiye R-HyperCVAD tedavisi (metotreksat ve sitarabin vermeksizin, vinkristin ve steroid dozları azaltılarak) ve ardından 5 yıl süre ile rituksimab idame tedavisi ile 37 ay PFS elde edilmiş ve medyan OS ulaşılamamıştır (42).

Bunun ötesinde hedefe yönelik tedaviler de seçenek olabilir. Rituksimab ve lenalidomid indüksiyonu ve rituksimab ve lenalidomid idamesi ile yüksek yanıt oranı ve sağkalım elde edildiği gösterilmiştir (43). İbrutinib-rituksimab kombinasyonun tek başına ya da venetoklaks ile beraber birinci basamakta kullanımına ilişkin çalışmalar sürmektedir (NCT0242762, NCT03710772). R, radyoimmünoterapi (RİT) gibi antikor tedavilerinin tek başına kullanılması önerilmez (44).

R-CHOP sonrası R idamesi PFS ve OS'ye katkısı olması nedeniyle iki ayda bir, hastalıkta progresyon olmaması durumunda iki yıl boyunca önerilmektedir (37). R-bendamustin tedavisi sonrası rituksimab idamesinin sağkalım avantajı sağlamadığı 4,5 yıllık takip sonucunda MAINTAIN çalışmasında ortaya konmuştur ve önerilmemektedir (45).

Kemoterapi sonrası RİT ile idame, PFS uzatmakla birlikte R idame ile elde edilen sonuçlara ulaşamamaktadır (46).

D. Yüksek Riskli Mantle Hücreli Lenfomada Tedavi

Hastaların R-CHOP ya da alterne RCHOP/R-DHAP tedavisi sonrası OKHN destekli YDT aldığı European MCL Younger çalışmasında RB1, CDKN2A, TP53 ve CDKN1B delesyonlarının MIPI skorundan bağımsız olarak düşük tüm sağkalım (OS) ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Üstelik hem CDKN2A hem de TP53 delesyonu olan hastaların medyan sağkalımı yalnızca 1,8 yıl iken sadece 1 delesyonu olan hastaların medyan sağkalımı 4,3 ve 5,1 yıl ve delesyonu olmayan hastaların medyan sağkalımı 7 yıl olarak bulunmuştur (47). Hastaların yüksek doz sitarabin ve rituksimab içeren kemoterapi sonrası OKHN destekli YDT aldığı Nordic MCL2 ve MCL3 çalışmasında da TP53 mutasyonu olan hastaların medyan sağkalımı 1,8 yıl olarak bulunmuş ve bu hastaların %50'sinde 1 yıl içinde hastalık relapsı görülmüştür. Öte yandan, TP53 mutasyonu olmayan hastaların medyan sağkalımı 12,7 yıl olarak tespit edilmiştir (48). Tüm bu bulgular, TP53 mutasyonu olan hastaların güncel veriler ışığında en agresif tedavi olarak kabul edilen rituksimab ve yüksek doz sitarabin içeren bir indüksiyon tedavisi sonrası OKHN destekli YDT alsalar bile sağkalımlarının çok düşük olduğunu ve bu hastaların bir çalışmaya dahil edilmesi ve yeni ajanlar içeren tedavi protokolleri verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

European MCL Younger çalışmasında blastoid histolojiye sahip hastaların 5 yıllık sağkalımı %38 iken blastoid histolojiye sahip olmayan hastaların 5 yıllık sağkalımı %75 olarak bulunmuştur ($p<0,0001$) (22). Bu hasta grubunun da çalışmaya dahil edilmesi ve yeni ajanlarla tedavi edilmesi daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

E. Mantle Hücreli Lenfomada Santral Sinir Sistemi Tutulumu

Mantle hücreli lenfomada tanı sırasında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu çok nadir (<%1) olsa da takip boyunca %4-5 oranında görülebilmektedir. Blastoid histoloji, B semptom varlığı, yüksek LDH,

düşük performans statüsü, yüksek MIPI (≥6) ve Ki-67>%30 olması SSS tutulumu açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir (49,50). Leptomeningeal tutulum parenkimal tutulumdan daha sık görülmektedir (49). Rutin olarak SSS profilaksisi önerilmemektedir.

Tekrarlayan Hastalık Tedavisi

Relaps/Refrakter Mantle Hücreli Lenfoma hastalarında tedavi yaklaşımı Şekil 2'de özetlenmiştir.

Tekrarlayan odaktan tekrar biyopsi yapılarak incelenmesi önerilmektedir. Erken nüks eden (İlk basamak tedavide verilen rejim ile beklenen progresyonsuz sağkalımdan daha kısa sürede relaps görülürse) hastalarda çapraz dirençten kaçınmak için daha önce aldığı ajanlar dışında bir kombine rejim ile tedavi düzenlenmelidir (39). İlk remisyon 6 aydan uzun sürdüyse R kurtarma protokolünde tekrar kullanılabilir. Bendamustin+/- R, bortezomib +/- R (51), PEP-C (Prednizon,etoposid, prokarbazin ve siklofosfamid), R-CHOP (daha önce kullanılmadıysa) protokolleri bu hasta grubunda kullanılabilecek seçenekler arasındadır.

Erken relaps görülen ya da tedaviye rafrakter hastalarda hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilir. Tekli ajan lenalidomid tedavisi ile tüm yanıt oranı %28-40 iken rituksimab-lenalidomid tedavisi ile tüm yanıt oranı %53'e çıkmakta ve medyan 18 ay boyunca yanıt devam ettirilebilmektedir (52,53). Ancak, Ki-67>%30 olan hastalarda yanıt oranı ve sağkalım daha düşük tespit edilmiştir (54). Bruton tirozin kinaz inhibitörü olan İbrutinib tedavisiyle tüm yanıt oranı %68, 2 yıllık PFS %31 ve OS %47 bulunmuştur (55). Tekli ajan ibrutinib tedavisinde yapılan bir metaanalizde, daha önce 1 basamak tedavi almış olmak daha yüksek PFS ile ilişkili bulunmuşken, yüksek MIPI, bulky hastalık ve blastoid histoloji düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur (56). İbrutinib Rituksimab ile beraber kullanıldığında tüm yanıt oranı %88 ve tam yanıt oranı %44 olarak tespit edilmiştir. Bu hastalarda Ki-67>%50 ise tedavi yanıtının daha düşük olduğu görülmüştür (57). İkinci nesil BTK

inhibitörü olan Acalubritinib tekli ajan tedavisi ile %81 tüm yanıt oranı elde edilmiş ve 1 yıllık PFS %72 ve OS %87 olarak tespit edilmiştir (58). İbrutinib ile karşılaştırıldığında Acalubritinib daha az atriyal fibrillasyona ve deri toksisitesine yol açmaktadır.

PHILEMON çalışmasında rituksimab-lenalidomid-ibrutinib tedavisi ile %76 tüm yanıt oranı elde edilirken, medyan PFS 16 ay ve medyan OS 22 ay olarak bulunmuştur. TP53 mutasyonuna göre analiz edildiğinde, TP53 mutasyonu olan ve olmayan hastaların yanıt oranı ve PFS süresi benzer bulunmuştur (59). Bu da bu üçlü rejimin TP53 mutasyonuna bağlı kötü prognostik etkiyi ortadan kaldırdığını düşündürmektedir.

BCL2 inhibitörü olan venetoklaks relaps/refrakter MHL'de tek ajan olarak kullanıldığında tüm yanıt oranı %75 ve medyan PFS 14 ay olarak bulunmuştur (60). Hastaların %50'sinin TP53 mutasyonu, %75'inin yüksek risk MIPI skoruna sahip olduğu bu hasta grubunda ibrutinib ve venetoklaks beraber kullanıldığında 16. haftada hastaların %42'sinde tam remisyon ve yüksek oranda MKH negatifliği elde edilmiştir (61).

Relaps hastalıklarda rituksimab idamesi hem progresyonsuz hem de tüm sağkalımı arttırmaktadır (62). Ancak, birinci basamakta rituksimab idame tedavisi alan hastalarda denenmemiştir.

Radyoimmünoterapi (RİT) ile özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda uzun süreli remisyon elde edilebilmektedir (63,64).

Daha önce OKHN yapılmış hastalarda nüks sonrası ikinci YDK OKHN'nin yeri olmamakla birlikte öncesinde OKHN yapılmamış hastalarda kurtarma tedavisi olarak YDK-OKHN uygulanabilir (65). Genç hastalarda, dirençli hastalık veya erken nüks sonrası allojeneik kemik iliği nakli değerlendirilmelidir. Birçok hastanın ileri yaşta olması nedeniyle indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi uygun olacaktır (66).

Yanıt Değerlendirmesi

Başlangıç dönemindeki patolojik görüntüleme yöntemleri 3 ya da 4 kür sonrası ve tedavi sonunda tekrarlanmalıdır (Tablo 4). Parsiyel remisyondan daha az yanıt elde edilen hastalar kurtarma tedavileri

açısından değerlendirilmelidir. Parsiyel remisyon elde edilen hastalarda konsolidasyon tedavisi ile tam remisyon elde edilebilir. Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi sonrası aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir.

Tablo 4. Lugano gözden geçirilmiş yanıt ölçümleri (35)

Yanıt	PET/BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Tam yanıt	Tam metabolik yanıt	Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	5ND de rezidüel kitle ile birlikte veya değil Skor 1, 2 veya 3 Bu göstermektedir ki Waldayer halkasında veya ekstranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutlumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (ör; kematerapi etkisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tuutlum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam matabolik yanıttan bahsedilir	Hedef lenf düğümleri/ lenf düğümü kitleleri LDİ'de ≥1,5 cm altına küçülmelidir Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale küçülmüş
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır
Kısmi	Kısmi metabolik cevap	Kısmi yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)

LDH: Laktat dehidrogenaz

İzlem

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

sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. BT ve PET/BT rutin izlemde önerilmez (10,67,68). Boyuna RT alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riskinedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.

Anti-CD20 Monoklonal Antikor (rituksimab) Tedavisi Uygulanan Hastalarda Viral Reaktivasyon

R uygulanacak tüm hastalarda hepatit B için HBsAg ve hepatit B kor antikoru (HBcAb) testleri bakılmalıdır. Tarama testlerinden birinde pozitiflik var ise, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile hepatit B viral yükü değerlendirilmelidir. HBsAg ya da HBcAb pozitifliğiolan her hastaya kemoterapi ile birlikte ampirik antiviral tedavi uygulanmalıdır. Tedavi süresince her ay, sonrasında 3 ayda bir PCR ile hepatit B viral yük ve ALT izlenmelidir.

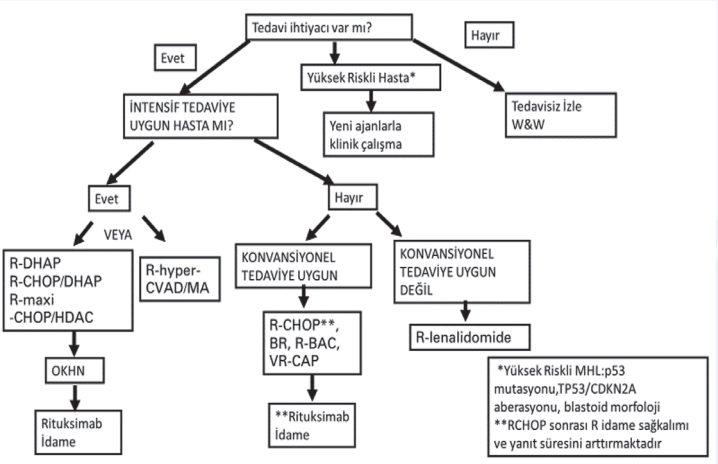
a. Viral yük negatif ise, tedavi profilaktiktir.

b. Viral yükte azalma yok ise, gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.

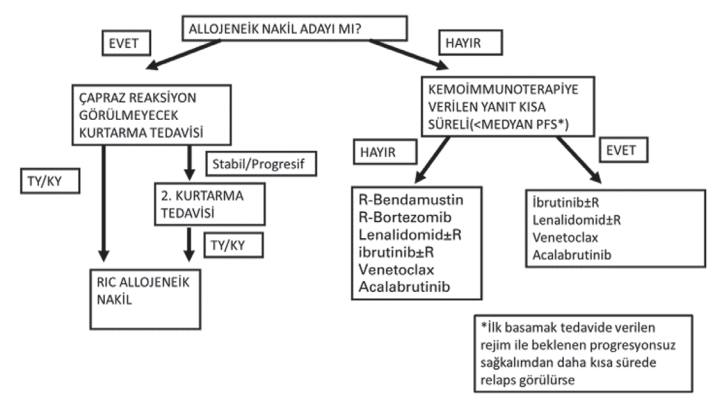
Kemoterapi sona erdikten sonra 12 aya kadar profilaksiye devam edilmelidir. Profilakside entakavir, lamivudine göre daha etkin bir yöntemdir.

Aktif hepatit B'si olanlarda tedavinin süresi gastroenterolog tarafından değerlendirilmelidir.

Şekil 1. YENİ TANI İLERİ EVRE HASTALAR



Şekil 2. RELAPS/REFRAKTER HASTALAR



Kaynaklar

1. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.

2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-2390.
3. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. J Clin Invest 2012;122:3416-3423.
4. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM, Pittaluga S, Royo C, Song JY, Sargent RL, Espinet B, Climent F, Jacobs SA, Delabie J, Naresh KN, Bagg A, Brousset P, Warnke RA, Serrano S, Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, Campo E. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. Haematologica 2012;97:270-278.
5. Jaffe E, et al. Hematopathology. Philadelphia: Saunders/Elsevier,2011.
6. Sander B, Quintanilla-Martinez L, Ott G, Xerri L, Kuzu I, Chan JKC, Swerdlow SH, Campo E. Mantle cell lymphoma--a spectrum from indolent to aggressive disease. Virchows Arch 2016;468:245-257.
7. Sandes AF, de Lourdes Chauffaille M, Oliveira CR, Maekawa Y, Tamashiro N, Takao TT, Ritter EC, Rizzatti EG. CD200 has an important role in the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms by multiparameter flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 2014;86:98-105.
8. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, Barth TFE, Brousse N, Pileri S, Rymkiewicz G, Kodet R, Stilgenbauer S, Forstpointner R, Thieblemont C, Hallek M, Coiffier B, Vehling-Kaiser U, Bouabdallah R, Kanz L, Pfreundschuh M, Schmidt C, Ribrag V, Hiddemann W, Unterhalt M, Kluin-Nelemans JC, Hermine O, Dreyling MH, Klapper W. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol 2016;34:1386-1394.
9. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, Montano-Almendras CP, Husby S, Freiburghaus C, Ek S, Pedersen A, Niemann C, Räty R, Brown P, Geisler CH, Andersen MK, Guldberg P, Jerkeman M, Grønbæk K. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood 2017;130:1903-1910.
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphorra Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for

initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.

11. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, et al. Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1633-1642.
12. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, Pfreundschuh M, Reiser M, Metzner B, Einsele H, Peter N, Jung W, Wörmann B, Ludwig WD, Dührsen U, Eimermacher H, Wandt H, Hasford J, Hiddemann W, Unterhalt M, German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008;111:558-565.
13. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, Barth TFE, Brousse N, Pileri S, Rymkiewicz G, Kodet R, Stilgenbauer S, Forstpointner R, Thieblemont C, Hallek M, Coiffier B, Vehling-Kaiser U, Bouabdallah R, Kanz L, Pfreundschuh M, Schmidt C, Ribrag V, Hiddemann W, Unterhalt M, Kluin-Nelemans JC, Hermine O, Dreyling MH, Klapper W. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, andGrowthPattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol 2016;34:1386-1394.
14. Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, Krawczyk K, Mocikova H, Klener P, Salek D, Walewski J, Szymczyk M, Smolej L, Auer RL, Ritchie DS, Arcaini L, Williams ME, Dreyling M, Seymour JF, European Mantle Cell Lymphoma Network. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomesfrom the European Mantle Cell Lymphoma Network. Ann Oncol 2013;24:2119-2123.
15. Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM, Eber D, Chapman JR, Serafini AN, Alizadeh AA, Lossos IS. Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. Am J Hematol 2011;86:841-845.
16. Nygren L, Baumgartner Wennerholm S, Klimkowska M, Christensson B, Kimby E, Sander B. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. Blood 2012;119:4215-4223.
17. Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, Elstrom R, Niesvizky R, Ely S, Diliberto M, Melnick A, Knowles DM, Chen-Kiang S, Coleman M, Leonard JP. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1209-1213.
18. Jain AG, Chang CC, Ahmad S, Mori S. Leukemic Non-nodal Mantle Cell Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Curr Treat Options Oncol 2019;20:85.
19. Engelhard M, Allgauer M, Amela-Neuschwander S, et al. Follicular lymphoma, Immunocytoma,and Mantle Cell lymphoma: Randomized evaluation of curative

radiotherapy in limited stage nodal disease. Strahlenther Onkol 2008;184(Suppl 1):1-165.

20. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol 2003;14:1555-1561.
21. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, Metzner B, Truemper L, Reiser M, Steinhauer H, Boiron JM, Boogaerts MA, Aldaoud A, Silingardi V, Kluin-Nelemans HC, Hasford J, Parwaresch R, Unterhalt M, Hiddemann W. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood 2005;105:2677-2684.
22. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Szymczyk M, Bouabdallah R, Kneba M, Hallek M, Salles G, Feugier P, Ribrag V, Birkmann J, Forstpointner R, Haioun C, Hänel M, Casasnovas RO, Finke J, Peter N, Bouabdallah K, Sebban C, Fischer T, Dührsen U, Metzner B, Maschmeyer G, Kanz L, Schmidt C, Delarue R, Brousse N, Klapper W, Macintyre E, Delfau-Larue MH, Pott C, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling M, European Mantle Cell Lymphoma Network. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet 2016;388:565-575.
23. Hoster E, Geisler CH, Doorduijn J, van der Holt B, Walewski J, Bloehdorn J, Ribrag V, Salles G, Hallek M, Pott C, Szymczyk M, Kolstad A, Laurell A, Räty R, Jerkeman M, Veer VM, Kluin-Nelemans JC, Klapper W, Unterhalt M, Dreyling M, Hermine O. Total body irradiation after high-dose cytarabine in mantle cell lymphoma: A comparison of Nordic MCL2, HOVON-45, and European MCL Younger trials. Leukemia 2016;30:1428-1430.
24. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, Lefrere F, Hermine O, Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation inmantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etudedes Lymphomes de l'Adulte. Blood 2013;121:48-53.
25. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, Eriksson M, Nordström M, Kimby E, Boesen AM, Kuittinen O, Lauritzsen GF, Nilsson-Ehle H, Ralfkiaer E, Akerman M, Ehinger M, Sundström C, Langholm R, Delabie J, Karjalainen-Lindsberg ML, Brown P, Elonen E, Nordic Lymphoma Group. Long-term progression-free survival of mantle cell ymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with invivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenterstudy by the Nordic Lymphoma Group. Blood 2008;112:2687-2693.

26. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, Damaj G, Gastinne T, Ribrag V, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Haioun C, Maisonneuve H, Houot R, Jardin F, van den Neste E, Tournilhac O, Le Dû K, Morschhauser F, Cartron G, Fornecker LM, Canioni D, Callanan M, Béné MC, Salles G, Tilly H, Lamy T, Gressin R, Hermine O, LYSA Group. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2017;377:1250-1260.

27. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Gyan E, Damaj G, Ribrag V, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Haioun C, Tilly H, Tournilhac O, Maisonneuve H, Solal-Celigny P, Fornecker LM, van den NEW, Canioni D, Salles G, Lamy T, Bene MC, Gressin R, Hermine O. Rituximab maintenance after autologous stem cell transplantation prolongs survival in younger patients with mantle cell lymphoma: final results of the randomized phase 3 LyMa trial of the LYSA/Goelams group. Blood 2016;128:145.

28. Romaguera JE , Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemeister FB, Pro B, McLaughlin P, Younes A, Samaniego F, Goy A, Sarris AH, Dang NH, Wang M, Beasley V, M LJ, Katz RL, Gagneja H, Samuels BI, Smith TL, Cabanillas FF. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell-lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol 2005;23:7013-7023.

29. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A, Stelitano C, Caracciolo F, Di Renzo N, Angrilli F, Carella AM, Capodanno I, Barbolini E, Galimberti S, Federico M. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. Br J Haematol 2012;156:346-353.

30. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, Leblanc M, Cebula E, Burack R, Rimsza L, Miller TP, Fisher RI. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. Ann Oncol 2013;24:1587-1593.

31. Armand P, Redd R, Bsat J, Mayuram S, Giardino A, Fisher DC, LaCasce AS, Jacobson C, Davids MS, Brown JR, Weng L, Wilkins J, Faham M, Freedman AS, Joyce R, Jacobsen ED. A phase 2 study of rituximab-bendamustine and rituximab-cytarabine for transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2016;173:89-95.

32. Krüger WH, Hirt C, Basara N, Sayer HG, Behre G, Fischer T, Grobe N, Maschmeyer G, Niederwieser D, Dölken G. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma--final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). Ann Hematol 2014;93:1587-1597.

33. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, Schwarzer G, Herold M, Dreyling M, Hallek M, Engert A. Immunochemotherapy with rituximab and

overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007;99:706-714.

34. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trialof the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2005;23:1984-1992.

35. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balser C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W, Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximabas first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;381:1203-1210.

36. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, Hertzberg M, Kwan YL, Simpson D, Craig M, Kolibaba K, Issa S, Clementi R, Hallman DM, Munteanu M, Chen L, Burke JM. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood 2014;123:2944-2952.

37. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier P, Szymczyk M, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM, Bouabdallah R, Lugtenburg PJ, Macro M, Pfreundschuh M, Procházka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, André M, Klapper W, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2012;367:520-531.

38. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Osmanov E, Alexeeva J, Pereira J, Drach J, Mayer J, Hong X, Okamoto R, Pei L, Rooney B, van de Velde H, Cavalli F, LYM-3002 Investigators. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2015;372:944-953.

39. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, Evangelista A, Spina M, Molinari A, Rigacci L, Tani M, Di Rocco A, Pinotti G, Fabbri A, Zambello R, Finotto S, Gotti M, Carella AM, Salvi F, Pileri SA, Ladetto M, Ciccone G, Gaidano G, Ruggeri M, Martelli M, Vitolo U. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. Lancet Haematol 2017;4:e15-e23.

40. Gressin R, Daguindau N, Tempescul A, Moreau A, Carras S, Tchernonog E, Schmitt A, Houot R, Dartigeas C, Pignon JM, Corm S, Banos A, Mounier C,

Dupuis J, Macro M, Fleury J, Jardin F, Sarkozy C, Damaj G, Feugier P, Fornecker LM, Chabrot C, Dorvaux V, Bouadallah K, Amorin S, Garidi R, Voillat L, Joly B, Celigny PS, Morineau N, Moles MP, Zerazhi H, Fontan J, Arkam Y, Alexis M, Delwail V, Vilque JP, Ysebaert L, Le Gouill S, Callanan MB, Lymphoma Study AssociationLymphoma Study Association. A phase 2 study of rituximab, bendamustine, bortezomib and dexamethasone for first-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma. Haematologica 2019;104:138-146.

41. Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A, Räty R, Grønbæk K, Sundberg J, Pedersen LB, Ralfkiær Elisabeth, Karjalainen-Lindsberg ML, Sundström C, Ehinger M, Geisler C, Jerkeman M. Lenalidomide bendamustine- rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma. Blood 2016;128:1814-1820.

42. Kahl BS, Longo WL, Eickhoff JC, Zehnder J, Jones C, Blank J, McFarland T, Bottner W, Rezazedeh H, Werndli J, Bailey HH, Wisconsin Oncology Network. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. Ann Oncol 2006;17:1418-1423.

43. Ruan J, Martin P, Shah B, Schuster SJ, Smith SM, Furman RR, Christos P, Rodriguez A, Svoboda J, Lewis J, Katz O, Coleman M, Leonard JP. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2015;373:1835-1844.

44. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey MF, Betticher DC, Schefer H, Pichert G, Stahel R, Ketterer N, Bargetzi M, Cerny T, Swiss Group for Clinical Cancer Research. Effect of single agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). J Clin Oncol 2005;23:705-711.

45. Rummel M, Buske C, Hertenstein B, et al. Four versus two years of rituximab maintenance (R-maintenance) following bendamustine plus rituximab (B-R): Results of a prospective, randomized multicenter phase 3 study in first-line follicular lymphoma (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN Study). Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18:S101-S103.

46. Smith MR, Li H, Gordon L, Gascoyne RD, Paietta E, Forero-Torres A, Kahl BS, Advani R, Hong F, Horning SJ. Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemotherapy followed by yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. J Clin Oncol 2012;30:3119-3126.

47. Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, Jardin F, Briere J, Salles G, Casasnovas O, Feugier P, Haioun C, Ribrag V, Thieblemont C, Unterhalt M, Dreyling M, Macintyre E, Pott C, Hermine O, Hoster E, European Mantle Cell Lymphoma Network. European Mantle Cell Lymphoma Network. High-dose cytarabine does not

overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. Blood 2015;126:604-611.

48. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Räty R, Laurell A, Eloranta S, Smedby KE, Husby S, Pedersen LB, Andersen NS, Eriksson M, Kimby E, Bentzen H, Kuittinen O, Lauritzsen GF, Nilsson-Ehle H, Ralfkiaer E, Ehinger M, Sundström C, Delabie J, Karjalainen-Lindsberg ML, Workman CT, Garde C, Elonen E, Brown P, Grønbaek K, Geisler CH. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. Br J Haematol 2016;175:410-418.
49. Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, Krawczyk K, Mocikova H, Klener P, Salek D, Walewski J, Szymczyk M, Smolej L, Auer RL, Ritchie DS, Arcaini L, Williams ME, Dreyling M, Seymour JF, European Mantle Cell Lymphoma Network. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. Ann Oncol 2013;24:2119-2123.
50. Chihara D, Asano N, Ohmachi K, Nishikori M, Okamoto M, Sawa M, Sakai R, Okoshi Y, Tsukamoto N, Yakushijin Y, Nakamura S, Kinoshita T, Ogura M, Suzuki R. Ki-67 is a strong predictor of central nervous system relapse in patients with mantle cell lymphoma (MCL). Ann Oncol 2015;26:966-973.
51. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, Epner E, Krishnan A, Leonard JP, Lonial S, Nasta S, O'Connor OA, Shi H, Boral AL, Fisher RI. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-eventanalyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. Ann Oncol 2009;20:520-525.
52. Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, Zhang L, Cicero S, Fu T, Witzig TE. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol 2013;31:3688-3695.
53. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeister F, Neelapu SS, Samaniego F, McLaughlin P, Fanale M, Younes A, Cabanillas F, Fowler N, Newberry KJ, Sun L, Young KH, Champlin R, Kwak L, Feng L, Badillo M, Bejarano M, Hartig K, Chen W, Chen Y, Byrne C, Bell N, Zeldis J, Romaguera J. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol 2012;13:716-723.
54. Goy A, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, Robertson MJ, Avivi I, Rowe JM, Herbrecht R, van Hoof A, Zhang L, Cicero S, Fu T, Witzig T. Longer-term follow-up and outcome by tumour cell proliferation rate (Ki-67) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with lenalidomide on MCL-001(EMERGE) pivotal trial. Br J Haematol 2015;170:496-503.

55. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jedrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreivy J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, Blum KA. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2013;369:507-516.

56. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, Cavazos N, Liu B, Yang S, Clow F, Goldberg JD, Beaupre D, Vermeulen J, Wildgust M, Wang M. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open label studies. Br J Haematol 2017;179:430-438.

57. Wang ML, Lee H, Chuang H, Wagner-Bartak N, Hagemeister F, Westin J, Fayad L, Samaniego Felipe, Turturro F, Oki Y, Chen W, Badillo M, Nomie K, Rosa MD, Zhao D, Lam L, Addison A, Zhang H, Young KH, Li S, Santos D, Medeiros LJ, Champlin R, Romaguera J, Zhang L. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:48-56.

58. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, Damaj G, Doorduijn J, Lamy T, Morschhauser F, Panizo C, Shah B, Davies A, Eek R, Dupuis J, Jacobsen E, Kater AP, Le Gouill S, Oberic L, Robak T, Covey T, Dua R, Hamdy A, Huang X, Izumi R, Patel P, Rothbaum W, Slatter JG, Jurczak W. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2018;391:659-667.

59. Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M, Räty R, Wader KF, Laurell A, Toldbod H, Pedersen LB, Niemann CU, Dahl C, Kuitunen H, Geisler CH, Grønbæk K, Kolstad A. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 2018;5:e109-e116.

60. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, Puvvada S, Kipps TJ, Anderson MA, Salem AH, Dunbar M, Zhu M, Peale F, Ross JA, Gressick L, Desai M, Kim SY, Verdugo M, Humerickhouse RA, Gordon GB, Gerecitano JF. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2017;35:826-833.

61. Tam CS, Anderson MA, Pott C, Agarwal R, Handunnetti S, Hicks RJ, Burbury K, Turner G, Di Iulio J, Bressel M, Westerman D, Lade S, Dreyling M, Dawson SJ, Dawson MA, Seymour JF, Roberts AW. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2018;378:1211-1223.

62. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, Pott C, Seymour JF, Metzner B, Hänel A, Lehmann T, Hartmann F, Einsele H, Hiddemann W, German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide,

and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006;108:4003-4008.

63. Wang M, Oki Y, Pro B, Romaguera JE, Rodriguez MA, Samaniego F, McLaughlin P, Hagemeister F, Neelapu S, Copeland A, Samuels BI, Loyer EM, Ji Y, Younes A. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:5213-5218.

64. Ferrero S, Pastore A, Scholz CW, Forstpointner R, Pezzutto A, Bergmann L, Trümper L, Finke J, Keller U, Ghione P, Passera R, Hiddemann W, Weigert O, Unterhalt M, Dreyling M. Radioimmunotherapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma patients: final results of a European MCL Network Phase II Trial. Leukemia 2016;30:984-987.

65. Cassaday RD, Guthrie KA, Budde EL, Thompson L, Till BG, Press OW, Chauncey TR, Pagel JM, Petersdorf SH, Palanca-Wessels MC, Philip M, Bensinger WI, Holmberg LA, Shustov A, Green DJ, Libby EN, Maloney DG, Gopal AK. Specific features identify patients with

a. relapsed or refractory mantle cell lymphoma benefitting from autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:1403-1416.

66. Robinson S, Dreger P, Caballero D, Corradini P, Geisler C, Ghielmini M, Le Gouill S, Kimby E, Rule S, Vitolo U, Dreyling M, Hermine O, European MCL Network and the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. Leukemia 2015;29:464-473.

67. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. Ann Oncol 2006;17:909-913.

68. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, Marchi E, Fina M, Ambrosini V, Pellegrini C, Alinari L, Derenzini E, Montini G, Broccoli A, Bacci F, Pileri Stefano, Baccarani Michele. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1781-1787.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

MARJİNAL ZON LENFOMA 2020

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

VI.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

MARJİNAL ZON LENFOMA

Epidemiyoloji

Marjinal zon lenfoma (MZL), Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) arasında üçüncü en sık görülen lenfoma alt tipidir. Batı toplumlarında NHL'lerin yaklaşık %5-15'ini oluşturmaktadır (1). Ortanca görülme yaşı 60 yaştır ve kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla görülür (2).

Farklı klinik ve genetik özellikleri olan üç ana alt tipe ayrılmaktadır (1,3):

1. Ekstranodal MZL (MALT lenfoma)
2. Splenik MZL (SMZL)
3. Nodal MZL (NMZL)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflaması 2 yeni antiteyi bu gruba eklemiştir. Klonal B-lenfositoz-marjinal zon (KBL-MZ) ve henüz taslak antite olarak tanımladığı splenik B-hücre lösemi lenfoması, sınıflandırılamayan (SLLU); SLLU alt grubunda; splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B-hücre lenfoması (SDRPL) ve hairy cell variant (HCL-v) iki taslak antite olarak yer almaktadır (4). KBL-MZ'yi MZL'den ayırmak için klonal B lenfosit sayısında tanımlanmış bir eşik değer yoktur. Hastaların sadece az bir kısmı (%15-20) lenfomaya (sıklıkla SMZL) ilerleyecektir.

Ekstranodal MZL (MALT lenfoma), MZL'nin %65'ini, SMZL %20'sini, NMZL ise %5'ini oluşturur (5).

Tanı

Etkilenmiş dokudan biyopsi ile alınan yeterli miktardaki patoloji örnekleri deneyimli hematopatologlar tarafından DSÖ son sınıflamasına göre değerlendirilmelidir (3). Tanı daha çok mide biyopsi örneklerinden konur. Tipik (sentrosit benzeri) marjinal bölge B-lenfositleri, göze çarpmayan nükleoller, orta derecede dağılmış kromatin ve soluk sitoplazmaya sahip küçük-orta boy, hafif düzensiz çekirdeklere sahiptir. Tanı için immünohistokimya paneli CD20, CD10, CD5, siklin D1 boyalarını mutlaka içermelidir (1). CD23 ve immünoglobulin D boyalarının ve

MYD88 mutasyon durumunun değerlendirilmesi de önerilmektedir. Aktif *H. pylori* immünohistokimya ile gösterilemez ise üre nefes testi, seroloji ve/veya dışkıda antijen testi ile de dışlanmalıdır (6). Rutin histoloji ve immünohistokimya çalışmalarına ek olarak t(11;18)(p21;p21) tayini antibiyotik tedavisine muhtemelen yanıtsız kalacak hastaları öngörmede faydalı olabilir. Tümör popülasyonunun >%20'sini içerecek şekilde ayrı tabakalar oluşturan büyük hücreler varlığında, büyük B-hücreli lenfomaya transformasyon düşünülmelidir.

SMZL tanısı, uzman hematopatologlar/hematologlar tarafından çevresel kan ve kemik iliği örneklerinde morfoloji, histoloji ve akış sitometrisi kombinasyonu ile splenektomi yapılmadan konabilir. SMZL'de neoplastik lenfositlerde sıklıkla villus gözlenir. Ancak görülemediği durumlar yanında (teknik nedenler gibi) lenfositlerde villus gözlenebilen diğer lenfomaların olabileceği akılda tutulmalıdır.

NMZL, diğer MZL'ler ile morfolojik ve immünofenotipik benzerlikleri paylaşır ve diğer indolan lenfomalardan ayırıcı tanısı zor olabilir.

Tanısal Süreçte Önerilen Değerlendirmeler

• Öykü ve fizik inceleme (lenf nodu, karaciğer ve dalak muayenesine ek olarak göz ve kulak-burun-boğaz muayenesi), sistemik semptomların varlığı.

• Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması.

• Çevresel kan immünofenotiplemesi.

• Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein.

• Rutin kan biyokimyası (LDH, beta-2 mikroglobulin dahil).

• Direkt Coombs testi (SMZL tanılı olgularda).

• Protein elektroforezi.

• Viral serolojik değerlendirme [hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV)]. Özellikle kemoimmünoterapi sonrası hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda HbsAg, anti-HBs ve anti-HBc, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda HbeAg. Pozitiflik

saptandığında viral yük değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.

• HCV-pozitif ise kriyoglobulinler ve kriyokrit.

• Doğu Onkoloji Grubu Performans Ölçütü değerlendirmesi.

• Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi.

• Fertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar.

• Gerek görülen hastalarda kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu.

• Kontrastlı toraks ve tüm batın bilgisayarlı tomografisi (BT). Bazı olgularda pozitron emisyon tomografisi-BT faydalı olabilir.

• Orbita ve tükrük bezi gibi organların BT veya MR ile görüntülenmesi.

• Endoskopik ultrason (Gastrik MZL'de gastrik duvar infiltrasyonunu ve perigastrik lenf nodu tutulumunu tanımlamak için).

•Tükrük bezi tutulumunda anti-SSA/Ro ve anti-SSB/La antikorları, doku örneklerinde ince barsak tutulumunda campylobacter jejuni, oküler tutulumda *chlamydohila psittaci* ve deri tutulumunda *Borrelia burgdorferi* araştırılabilir (1).

Evreleme ve Prognoz

•Ekstranodal MZL (MALT lenfoma):

Evreleme amaçlı midenin her bölümünü, duodenumu ve gastroözefageal bileşkeyi içerecek şekilde çok sayıda biyopsi alınması önem taşır. *Helicobacter pylori* (HP) histolojik, üre nefes testi veya dışkıda antijen ile değerlendirilmelidir. Endoskopik ultrason mide duvar kalınlığını ve lokal lenf nodlarını belirlemek amacıyla önerilir. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) bu hasta grubunda yeterli bilgi vermemektedir. Hastalar ayrı bir evreleme sistemine sahiptir. Lugano gastrointestinal lenfoma evreleme sistemi çoğunlukla kullanılan evreleme sistemidir (Tablo 1). Gastrik duvar tutulumunun derinliğini daha doğru tanımlayan Paris evreleme sistemi, *H. pylori* eradikasyon tedavisine yanıtı öngördürdüğü için kullanılabilir (7). Uluslararası

Ekstranodal Lenfoma Çalışma Grubu (IELSG) ekstranodal MZL'de özel bir prognostik indeks olan MALT-IPI (>70 yaş, Ann Arbor evre III veya IV ve yüksek LDH) ile 5 yıllık olaysız sağkalım oranlarını %70 (düşük risk), %56 (orta risk) ve %29 (yüksek risk) olarak bildirmiştir (8). Bununla birlikte, tedavi seçiminin bu prognostik indekse dayandığını gösteren henüz yeterli veri yoktur.

•Splenik MZL:

SMZL tipik olarak dalak, kemik iliği ve çevresel kan tutulumu ile ileri evrede saptanır. Bazı hastalar, rastlantısal lenfositoz nedeniyle teşhis edilir. İleri evre SMZL'de, semptomatik splenomegali ve sitopeniler olabilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde, otoimmün hemolitik anemi (AIHA), immün trombositopeni, soğuk aglütinin hastalığı, dolaşımda antikoagülanlar, edinilmiş von Willebrand hastalığı veya edinilmiş C1-esteraz inhibitörü eksikliğinin bir sonucu olarak anjiyoödem gibi otoimmün durumlar vardır. İtalyan lenfoma grubu (Intergruppo Italiano Linfomi; IIL) üç risk faktörüne (hemoglobin <12 g/dL, albümin <35 g/L ve yüksek LDH seviyesi) dayalı bir prognostik model, SMZL çalışma grubu ise dört risk faktörüne dayalı yeni bir prognostik model (HPLL: hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, LDH seviyesi ve ekstrahilar lenfadenopati) geliştirmiştir (9,10). MALT-IPI'ya benzer şekilde, tedavi seçiminin bu prognostik indekslere dayandığını gösteren henüz yeterli veri yoktur.

•Nodal MZL:

NMZL genellikle tanıda kemik iliği ve çevresel kan tutulumu olan veya olmayan yaygın lenfadenopatiler (çoğunlukla servikal ve abdominal) ile ileri evrede saptanır. B semptomları hastaların %10-20'sinde bulunur. Evreleme ile primer EMZL dışlanmalıdır, çünkü yaklaşık üçte birini EMZL'nin nodal olarak yayılması oluşturur. NMZL için belirlenmiş bir prognostik skorlama sistemi yoktur. FLIPI, NMZL için valide edilmemiş olsa da, düşük ve yüksek riskli hastalar arasında ayrım yapılmasına yardımcı olabilir (1).

Tablo 1. Lugano gastrointestinal evreleme sistemi (11)
Evre I: Tümör Gİ yolda sınırlı. Tek primer veya çok sayıda bağımsız lezyon olabilir
Evre I1: İnfiltrasyon mukozaya sınırlı Evre I2: Muskularis propria, subseroza, serozaya veya ikisine birden infiltrasyon
Evre II: Tümör batın içine yayılmış Evre II1: Lokal lenf düğümlerinin tutulumu (gastrik lenfoma için paragastrik, intestinal lenfoma için paraintestinal lenf düğümü tutulumu)
Evre II2: Uzak lenf düğümlerinin tutulumu (paraaortik, parakaval, pelvik veya çoğu tümör için inguinal lenf düğümleri; intestinal lenfoma için mezenterik lenf düğümleri)
Evre IIE: Tümör komşu organ veya dokunun serozasını penetre etmiş evre III: Bu sistemde evre III hastalık yoktur Evre IV: Disemine ekstra nodal tutulum veya supradiyafragmatik lenf düğümü tutulumu.
Gİ: Gastrointestinal

Tedavi

•Ekstranodal MZL (MALT lenfoma) tedavisi:

a. Lokalize HP (+) Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre I-II):

HP eradikasyonuna genelde iyi yanıt verirler. Tedaviden 6 hafta ve proton pompa inhibitörleri kesildikten 2 hafta sonraki dönemde yapılan invazif olmayan bir yöntem olan üre nefes testinde HP eradikasyon sağlanamadıysa ikinci sıra eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır (6). Eradikasyon tedavisi lokal antibiyotik dirençlerine göre tercih edilmelidir. Ülkemizde klaritromisin, metronidazol ve levofloksasin direnci %30'a varan oranlarda görülmektedir (12). Klaritromisin direnci yüksek olan bölgelerde

Maastricht IV konsensus bildirisine göre birinci basamakta bizmut içeren dörtlü kombinasyonların kullanılması önerilmektdir (Tablo 2).

Tablo 2. HP eradikasyon tedavi alternatifleri (13)
Birinci sıra tedavi
Bizmut dörtlü tedavi, 14 gün (PPI+M+T+B /14) Klaritromisin-içeren tedavi, 14 gün (PPI+A+K+M /14)
İkinci sıra tedavi
Levofloksasin-içeren üçlü tedavi, 14 gün (PPI+A+L /14) Levofloksasin-içeren tedavi, 5 gün (PPI+A+L+M /5) Levofloksasin-bizmut tedavisi, 14 gün (PPI+A+L+B /14)
A: Amoksisilin, B: Bizmut tuzu, K: Klaritromisin, L: Levofloksasin, PPI: Proton pompa inhibitörü, T: Tetrasiklin, M: Metronidazol

HP eradikasyonu ile tam remisyon elde edilip uzun süre remisyon kontrolü sağlanabilir (14). HP eradikasyonu sonrası lenfoma yanıtları 12 aya kadar geciken dönemlerde olabileceğinden erken dönemde tedavi başarısızlığı düşünülmemelidir. Tedavi sonrası çoklu biyopsi ile 3-4 ayda bir, sonraki 2 yıl yılda 2 kez yakın endoskopi takibi önerilir. Sebat eden fakat stabil seyreden veya tekrarlayan (uzak metastaz ve/veya büyük mide tümörü olmayan) hastalarda bekle ve gör politikası izlenebilir.

Özetle:

1. HP eradikasyonu tüm hastalara yapılmalıdır.

2. HP eradikasyonundan 6 hafta sonra güvenilir bir yöntemle HP eradikasyonu değerlendirilmelidir.

3. Üç ay sonra endoskopik ultrasonografi ile multipl biyopsi alınarak lenfoma yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır. İlk bir yıl takip bu sıklıkta devam etmelidir.

4. Asemptomatik hastada lenfoma yanıtı için bir yıl beklenebilir.

b. Lokalize HP (-) mide malt lenfoması (Lugano evre I-II):

HP eradikasyonu bu hasta grubuna da uygulanmalıdır ancak bu grubun HP eradikasyonuna yanıtının çok daha az olacağı gerçektir. Onkolojik tedavi yaklaşımı antibiyoterapiden 2-3 ay sonra yapılan endoskopi kontrolünde hastalık devam etmesi durumunda düşünülmelidir (6). Lokalize hastalıkta radyoterapi tercih edilen tedavi

yöntemidir. Deneyimli merkezde tutulu alan radyoterapisi (3-4 haftada 24-30 Gy) ile çok iyi sonuçlar elde edilmektedir (15-17). Radyoterapi yapılamayacak hastalarda rituksimab monoterapisi, alkilleyici ajanlar veya pürin analogları ile rituksimabı içeren kemoimmünoterapi (R-klorambusil, R-bendamustin, vd.) kombinasyonları veya R-lenalidomid uygulanabilir (1). Tedaviye rituksimab eklenmesi progresyonsuz sağkalımı iyileştirmekle birlikte genel sağkalıma bir etkisi bulunmamıştır (18). Midede çok merkezde tutulum olması nedeniyle cerrahi sonrası nüksler sık görüldüğünden cerrahi tedavi morbidite de göz önüne alınarak önerilmemektedir (1,17). Cerrahi bu hastalarda komplikasyonların (kanama, perforasyon vb.) tedavisinde uygulanmalıdır.

c. Sistemik Hastalığı Olan Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre IV)

Bu grup hasta kanaması, semptomu yoksa ve kitlesel (bulky) tümörü bulunmuyorsa tedavisiz izlenebilir, aksi halde kemoterapi ve/veya immünoterapi ile tedavi edilmelidir. Rituksimab monoterapisi, alkilleyici ajanlar veya pürin analogları ile rituksimabı içeren kemoimmünoterapi (R-klorambusil, R-bendamustin, vd.) kombinasyonları veya R-lenalidomid uygulanabilir (1). Tedaviye rituksimab eklenmesinin genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir (18). R-lenalidomid ile faz II çalışmada etkinlik ve yönetilebilir bir güvenlik profili gözlenmiştir (19). Antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri bu hasta grubuna önerilmezken, bu tedavi yaklaşımı yüksek tümör yükü olan veya yüksek dereceli lenfomaya dönüşen hasta grubunda önerilir.

Mide MALT lenfoma yanıt değerlendirme biyopsilerinde Fransız lenfoma çalışma grubunun aşağıdaki histolojik verilerinin dikkate alınması önerilir (Tablo 3).

Tablo 3. Gastrik mukoza ilişkili lenfoid doku lenfomalarda *Helicobacter pylori* eradikasyonu sonrası histolojik yanıt Fransız Lenfoma Çalışma Grubu kriterleri (20)

Yanıt	Tanım	Histolojik özellikler
CR	Tam histolojik remisyon	Normal veya boş LP ve/veya boş veya seyrek plazma hücreleri ile fibrozis ve LP'de küçük lenfoid hücreler. LEL yok
qMRD	Muhtemel minimal rezidüel hastalık	Boş LP ve/veya lenfoid hücre agregatları ile fibrozis veya LP/MM ve/veya SM'de lenfoid nodüller. LEL yok
rRD	Yanıtlı rezidüel hastalık	LP'deki bezleri çevreleyen yoğun, difüz veya nodüler lenfoid infiltratlarla birlikte boş LP ve/veya fibrozis. Fokal LEL veya LEL yok
NC	Değişiklik yok	Yoğun, difüz veya nodüler lenfoid infiltrat, LEL genellikle mevcut LEL: Lenfoepitelyal lezyonlar, LP: lamina propria, MM: muskularis mukoza, SM: submukoza

LEL: Lenfoepitelyal lezyonlar, LP: Lamina propria, MM: Muskularis mukoza, SM: Submukoza

Sjögren sendromuna sekonder tükrük bezinde, *Chlamydia psittaci*'ye bağlı göz adneksinde, *Borrelia burgdorferi*'ye bağlı deride, Hashimoto tiroiditine bağlı tiroitte MALT lenfoma olabilir. Göz adneksinde olması durumunda doksisiklin (2x100 mg, 3 hafta boyunca) ile *C. psittaci* eradikasyonu önerilir. Lenfomanın antibiyoterapiye yanıtı 3-12 ay kadar sonra görülebilir (21). Yanıt değerlendirmesinde hastaların fotoğraf takibi ve manyetik rezonans (MR) incelemesi önerilir. Yanıt vermeyen veya semptomatik erken girişim gerektiren evre I-II hasta grubunda tutulu alan radyoterapisi tercih edilen tedavi yöntemidir.

Akciğer, meme, tiroid, barsaktan kaynaklanan lezyonlarda uygulanacak tanısal amaçlı eksizyonel biyopsi eğer komorbiditiye yol açmayacaksa rezeksiyon tümörün tümünü içermelidir. Cerrahi sınırlarda tümör mevcut ise radyoterapi düşünülebilir. Seçili hastalarda tedavisiz izlem ve tek ajan rituksimab tedavisi uygulanabilir.

Deride MZL tanısı olan hastalarda tedavi çoğunlukla gerekmezken, cerrahi sınırı negatif olan eksizyonlar tedavi edici olabilir. Kemoterapi sadece ileri evre hastalarda uygulanmalıdır. Evre III-IV olan hastalar foliküler lenfoma gibi tedavi edilmelidir.

Diffüz büyük B-hücreli lenfomaya (DBBHL) transforme olan hastalar DBBHL rehberinde önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

Splenik MZL Tedavisi:

HCV birlikteliği sıklıkla eşlik etmektedir ve HCV tedavisi ile SMZL'de iyileşme görülebilir (22). SMZL için tedavi sadece semptomatik hastalarda gerekmektedir. Asemptomatik hastalarda tedavisiz izlem önerilmektedir. Progresif, semptomatik splenomegalisi veya progresif sitopenileri olanlarda tedavi seçenekleri arasında; splenektomi, kemoterapi, tek ajan rituksimab veya kemoimmünoterapi yer alır. Fit hastalarda splenomegaliye kitlesel (bulky) lenfadenomegali eşlik etmiyorsa splenektomi tercih edilmelidir. Tek ajan rituksimab ile (375 mg/m^2, haftada bir, toplam 4-8 doz) %90'a varan yanıt oranı sağlanır ve yaklaşık %50 hastada tam yanıt elde edilir (1,23). British Columbia Grubu verileri splenektomiyi ön plana almaktadır (24-26). Hastalarda kemik iliği tutulumu ve malin hücrelerin periferik kanda dolaşımı devam etmekle birlikte bu hasta grubunda anemi, trombositopeni ve nötropeni düzelerek yıllarca (ortalama 8 yıl) mevcut durum sorunsuz izlenebilir (27). Kemoterapi cerrahi uygulanamayacak hastalarda veya cerrahi sonrası progresif hastalıkta gündeme gelebilir. Kemoterapi tedavisi alkilleyici ajanlar (klorambusil veya siklofosfamid), fludarabin veya rituksimab bazlı rejimler ile olabilir (1,28-30). Bendamustin, cerrahiye aday olmayan hasta grubunda etkinlik ve güvenirlik profili ile öne çıkan alternatiflerdendir (31). Rituksimaba kemoterapi eklenmesi sonucu çok etkilememektedir (32).

Nodal MZL Tedavisi:

NMZL, HCV ile birlikte görülebilir ve HCV (+) hastalarda kemoterapi kararı öncelikle antiviral tedavi değerlendirildikten sonra verilmelidir (33). IPI ve FLIPI, NMZL'li hastalarda riski öngörebilmektedir. NMZL için

tedavide bir görüş birliği bulunmamasına karşın foliküler lenfomaya benzer stratejiler önerilmektedir (1,32). Erken evre hastalıkta cerrahi ve radyoterapi uygulanabilir. İleri evre asemptomatik hastalıkta bekle-gör yaklaşımı, semptomatik hastalıkta oral alkilleyici ilaçlar, pürin analogları ve kemoimmünoterapi kombinasyonları (R-CVP, R-CHOP, R-Benda) hastalığı kontrol altına almakta oldukça etkilidir. Antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri yüksek tümör yükü olan hastalar için rezerve edilmelidir. Bendamustin ve rituksimab kombinasyonu indolan lenfomalarda R-CHOP ile aynı etkinlikte bulunması nedeniyle ilk sıra tedavide tercih edilebilir (Progresyonsuz sağkalım BR ile 57 ay, R-CHOP ile 47,2 ay) (34). Rituksimaba eklenecek kemoterapi rejimi hastanın performansına ve enfeksiyon riskine göre ayrıca değerlendirilmelidir (1).

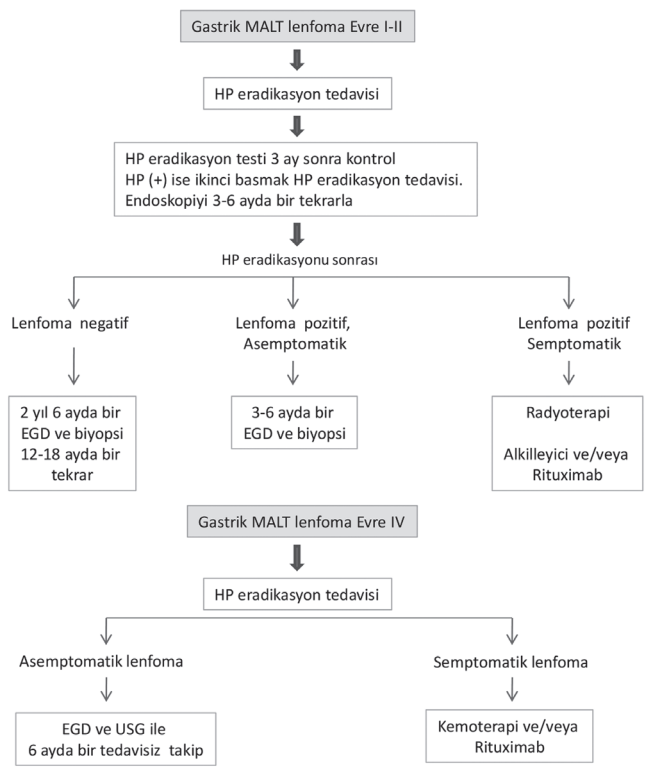
İdame:

Başlangıçta tek ajan rituksimab ile tedavi edilen NMZL ve SMZL olgularında 2 yıla kadar 3 ayda bir rituksimab 375 mg/m^2 idamesi uygulanabilir ancak ileriye dönük randomize çalışmalarda gözlemden daha üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur (1).

Nüks MZL Tedavisi:

Asemptomatik hastalar izlenebilir (bekle ve gör). Lokalize nüksleri olan MZL hastalarında RT düşünülebilir. Sistemik tedavi gerekiyorsa, ilk remisyon süresi uzun (>24 ay) olan hastalarda kemoimmünoterapi tekrarlanabilir (1). Klinik olarak agresif nüksü ve/veya dirençli hastalığı olan genç fit hastalarda otolog kök hücre transplantasyonu düşünülebilir (1,35). Diğer durumlarda, alternatif bir kemoimmünoterapi rejimi kullanılabilir. İlk kez nüks MZL'de ibrutinib ile yapılan araştırmada 63 nüks MZL'li hastada genel yanıt %46, tam yanıt %3,2 bulunmuş ve yanıtın MALT lenfoma için %46,9, nodal MZL için %41,2 ve splenik MZL için %50 olduğu bu araştırma ile ortaya konmuş ve Ocak 2017'de ibrutinib Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) onay almıştır (36). Fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) inhibitörü kopanlisib nüks veya refrakter MZL'li hastalarda önemli etkinlik ve yönetilebilir bir güvenlik profili

göstermiştir (37). Diğer PI3K inhibitörleri idelalisib ve duvelisib ile de nüks veya refrakter MZL'li hastalarda etkinlik gözlenmiştir (38,39). PI3K inhibitörleri, özellikle rituksimab içeren kemoimmünoterapi uygulanmış ve remisyon süresi kısa olan hastalar için bir tedavi seçeneği haline gelebilirler (1). GADOLIN çalışması ile rituksimab-refrakter indolent NHL'de (toplam 413 hastanın 47'si MZL) bendamustin + obinutuzumab kombinasyonunun, bendamustin monoterapisine kıyasla PFS'yi önemli ölçüde uzattığı gösterilmiştir (40).



Şekil 1. Gastrik mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoma tedavi algoritması

MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku, HP: Helicobacter pylori,
EGD: Ezofagogastroduodenoskopi, USG: Ultrasonografi

Kaynaklar

1. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoi M, Raderer M, Ricardi U, Salar A, Stamatopoulos K, Thieblemont C, Wotherspoon A, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31:17-29.
2. No authors listed. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. Lyon, France: IARC Press; 2008.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-2390.
5. Thieblemont C. Improved biological insight and influence on management in indolent lymphoma. Talk 3: update on nodal and splenic marginal zone lymphoma. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program 2017;2017:371-378.
6. Ruskone-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Megraud F, Montalban C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A, EGILS group. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Gut 2011;60:747-758.
7. Ruskoné-Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, De Jong D. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. Gut 2003;52:912-913.
8. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al; A MALT lymphoma prognostic index. Blood. 2017 Sep 21;130:1409-1417.
9. Arcaini L, LazzarinoM, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. Blood 2006;107:4643e4649. 27.
10. Montalban C, Abraira V, Arcaini L, et al. Risk stratification for splenic marginal zone lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. Br J Haematol. 2012;159:164e171.
11. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 1994;5:397-400.

12. Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, et al. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2015;48:278-84.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-64.
14. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following Helicobacter pylori eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Ann Oncol 2009;20:1086-93.
15. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. Ann Oncol 2013;24:1344-51.
16. Yahalom J. MALT lymphomas: a radiation oncology viewpoint. Ann Hematol 2001;80(Suppl 3):100-5.
17. Koch P, Probst A, Berdel WE, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). J Clin Oncol 2005;23:7050-9.
18. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. J Clin Oncol 2013;31:565-72.
19. Kiesewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Blood. 2017;129:383e385.
20. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, et al. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. Br J Haematol 2013;160:47-52.
21. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, et al. Chlamydophila psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. J Clin Oncol 2012;30:2988-94.
22. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. New Engl J Med 2002;347:89-94.
23. Kalpadakis C, Pangalis G, Vassilakopoulos T, et al. Splenic marginal zone lymphoma zone lymphoma (SMZL) treated with rituximab (R) monotherapy: a long term follow-up study on 104 patients. Haematologica 2017:181703.
24. Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, et al. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. Lancet Oncol 2003;4:95-103.

25. Chacon JI, Mollejo M, Munoz E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. Blood 2002;100:1648-54.
26. Xing KH, Kahlon A, Skinnider BF, et al. Outcomes in splenic marginal zone lymphoma: analysis of 107 patients treated in British Columbia. Br J Haematol 2015;169:520-7.
27. Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. Clin Lymphoma 2002;3:41-7.
28. Kalpadakis C, Pangalis GA, Dimopoulou MN, et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. Hematol Oncol 2007;25:127-31.
29. Lefrere F, Hermine O, Belanger C, et al. Fludarabine: an effective treatment in patients with splenic lymphoma with villous lymphocytes. Leukemia 2000;14:573-5.
30. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E. et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. Cancer 2006; 107:125-35.
31. Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS, et al. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010;10:452-7.
32. Thieblemont C, Molina T, Davi F. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. Blood 2016;127:2064-71.
33. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. J Clin Oncol 2005;23:468-73.
34. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;381:1203-10.
35. Thieblemont C, Coiffier B. Management of marginal zone lymphomas. Curr Treat Options Oncol 2006;7:213-22.
36. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Blood 2017;129:2224-32.
37. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35:3898-3905.

38. Martin P, Armas A, Gopal AK, et al. Idelalisib Monotherapy and Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (MZL) [abstract]. Blood 2015;126.

39. Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11):912-22.

40. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol 2018;36:2259-66.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

T-HÜCRELİ LENFOMA TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

VII.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

T-HÜCRELİ LENFOMA

Epidemiyoloji

Olgun T ve doğal öldürücü hücreli lenfomalar (DÖHL) tüm lenfoid malignitelerin %10-15'ni oluşturur. Birleşik Devletlerde T/DÖ hücreli neoplaziler 1,77/100.000/yıl oranında görülür. DÖHL Asya'da Epstein Barr virüse (EBV) bağlı daha sık görülmektedir. İnsan T-hücre lenfotropik virüs tip I (HTLV-I) erişkin T-hücreli lösemi/lenfoması ile ilişkilidir.

Tanı

Patoloji preperatları güvenilirlik açısından deneyimli hematopatologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflamasına göre değerlendirilmelidir (1) ve mümkünse tanı için eksizyonel tümör doku biyopsisi tercih edilmelidir.

Bu kılavuz primer nodal ve primer ekstranodal periferik T-hücreli lenfomaları kapsamaktadır:

Primer nodal periferik T-hücreli lenfomalar:

- Periferik T-hücreli lenfoma başka türlü sınıflandırılamayan (PTHL-NOS)
- Anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma (AİTHL)
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) negatif [ABHL-ALK (-)]
- ABHL-ALK pozitif [ABHL-ALK (+)]

Primer ekstranodal periferik T-hücreli lenfomalar:

- Ekstranodal DÖ/T-hücreli lenfoma, nazal tip
- Enteropatiyle ilişkili T-hücreli lenfoma
- Hepatosplenik T-hücreli lenfoma

Moleküler ve gen ekspresyon profilleme (GEP) çalışmaları ile ABHL-ALK (-) ve PTHL'nin farklı alt grupları tanımlanmıştır. DUSP22 rearanjmanı olan ABHL-ALK (-) hastalar, ABHL-ALK (+) hastalara benzer şekilde iyi klinik seyir göstermektedir (2). GATA3 veya TBX21

ekspresyonuna göre iki majör moleküler alt grubu tanımlanmış olan PTHL'li hastalarda GATA3 ekspresyonu yüksek olanların genel sağkalımı kötüdür (3).

En sık görülen tip olan PTHL'de T-hücre popülasyonunun neoplastik natürü (i) morfoloji, (ii) aberan T-hücre fenotipi, (iii) T-hücre reseptör genlerinde klonal yeniden düzenlenme (alfa/beta vs gamma/delta genotipleri) ile belirlenir.

Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

Tedavi öncesi değerlendirmeler:

• Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı,

• Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması,

• Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein,

• Kan biyokimyası: Glukoz, kan üre azotu, kreatinin, laktat dehidrogenaz, ürik asit, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, albümin, bilirubin,

• Viral serolojik değerlendirme (hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, insan bağışıklık yetmezliği virüsü),

• Kontrastlı toraks/batın bilgisayarlı tomografisi (BT) ve/veya pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT,

• Kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi,

• Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG) performans değerlendirmesi,

• Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi,

• Elektrokardiyografi ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu),

• Merkezi sinir sistemi tutulumu kuşkusu olan hastalarda beyin omurilik sıvısı incelemesi ve kraniyal manyetik rezonans,

• İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar,

• Serum protein elektroforezi (tercih edilir),

• Boyun bölgesine radyoterapi uygulanacak hastalarda tiroid uyarıcı hormon, serbest T3 ve T4,

• Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 1) (4).

Tablo 1. Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi

Evre	Tutulum	Ekstra nodal (E) tutulum
Erken evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayılımlı sınırlı ekstranodal tutulum
II Kitlesel*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla evre II hastalık	Uygulanamaz
İleri evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz

Not: Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumu olan lenfomalar için pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi ile olmayan lenfomalar içinse bilgisayarlı tomografi ile belirlenmiştir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir. Evre II kitlesel* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.
Kitlesel* (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.

Tedavi

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-ALK (+)

ALK pozitifliği iyi prognostik etki oluşturduğundan 5 yıllık genel sağkalım (OS) %70 olarak bilinmektedir (5). Bu hastaların tedavisi diğer PTHL grubundan farklılıklar içermektedir. Optimal kemoterapi kür sayısında kanıta dayalı bir veri olmamakla birlikte 6 kür çoklu ajan kemoterapi ile kitlesel (bulky) lezyonu olan hastalara tutulu alan

radyoterapi (TART) kombinasyonu veya erken evrede 3-4 kür çoklu ajan kemoterapi sonrası TART önerilmektedir (6-9). Tercih edilecek çoklu ajan kemoterapi protokolleri CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin prednizon), CHOEP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid, prednizon) ve DA-EPOCH'dir (doz ayarlı etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin).

PTHL'nin CD30 eksprese eden bu alt grubunda, ECHELON-2 çalışması ile brentuximab vedotin ve CHP (siklofosfamid, doksorubisin, prednizon) (BV + CHP) kombinasyonu onay almıştır. Önceden tedavi edilmemiş CD30 eksprese eden (≥%10) PTHL'li hastaların (%70'i ABHL alt grubu) dahil edildiği bu çalışmada, BV + CHP ile CHOP karşılaştırılmış ve BV + CHP ile CHOP'ye göre hastalıksız sağkalımı (PFS) ve OS'de anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır. ABHL'li hastaların sağkalımı diğer alt gruplara göre daha yüksek olup febril nötropeni ve periferik nöropati dahil olmak üzere yan etkiler her iki kol arasında benzer saptanmıştır. Bu çalışma sonuçları ile FDA, daha önce tedavi edilmemiş ABHL, AITL ve PTHL-NOS dahil olmak üzere CD30 eksprese eden PTHL'li erişkinlerin tedavisinde brentuksimab vedotinin CHP ile kombine kullanımını onaylamıştır (10).

Düşük riskli (düşük/orta IPI) ABHL ALK + hastalarda konsolidasyon amaçlı otolog kemik iliği nakli (OKİT) önerilmez, çünkü bu grupta 5 yıllık tedavi başarısızlığı olmaksızın sağkalım %60-80 olup klinik seyir diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha iyidir (5). Tekrarlayan veya dirençli hastalarda platin bazlı kurtarma tedavileri önerilir ve kemosensitif hastalarda yüksek doz kemoterapi (YDK)-OKİT uygulanabilir (11). Tedaviye bağlı ölüm oranlarının yüksek olması nedeniyle dirençli, tekrarlayıcı, kemosensitif ABHL-ALK + hastalarda allo-KİT ilk tedavi seçeneklerinden değildir (11,12). Fakat refrakter veya OKİT sonrası nüks olan hasta grubunda allo-KİT bir seçenek olarak değerlendirilebilir (12). Klinik araştırma varsa öncelikle hastaların klinik çalışmalara yönlendirilmesi tavsiye edilir.

Periferik T-Hücreli Lenfoma-NOS, Anjiyoimmünoblastik T-Hücreli Lenfoma, Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-ALK (-)

Hastalar birinci ve ikinci sıra tedavilerde mümkünse klinik çalışmalara dahil edilmelidir. Klinik çalışmaya dahil edilemeyen hastalarda 6 kür çoklu ajan kemoterapi ile kitlesel (bulky) lezyonu olan hastalara TART önerilmektedir. CHOP, CHOEP ve DA-EPOCH tercih edilecek protokollerdir (6,13,14). CHOP protokolüne etoposid eklenmesi, 60 yaş altı hastalarda OS avantajı sağlamasa da olaysız sağkalımı (EFS) iyileştirmiştir (15). Altmış yaşın üzerindeki hastalar için tedaviye etoposid eklenmesi toksisiteyi arttırmaktadır ve CHOEP protokolü yaşı ≤60 olan hastalarda önerilmektedir (6).

DUSP22 rearanjmanı olan ABHL ALK (-) hastalar, ABHL ALK (+) hastalar ile benzer prognoza sahiptir ve tedavileri ABHL ALK (+) algoritmine göre yapılmalıdır (2,3).

Bununla birlikte CD30 ekspresyonu ≥%10 olan ABHL, AITL ve PTHL-NOS alt gruplarının indüksiyon tedavisinde ECHELON-2 çalışması ile brentuksimab vedotin ve CHP (siklofosfamid, doksorubisin, prednizon) kombinasyonu onay almıştır. Ancak bu çalışmaya dahil edilen hastaların %70'nin ABHL alt grubu olduğu ve diğer alt gruplara ait hasta sayısının az olduğunu dikkate almak gerekir (10).

Ekstranodal DÖ/T-hücreli lenfoma, hepatosplenik T-hücreli lenfoma, enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma tedavisinde CHOP protokolü etkisiz kalmaktadır. Enteropatiye bağlı T-hücreli lenfomada 1 kür CHOP sonrası 3 kür IVE (ifosfamid, etoposid, epirubisin) intermediate doz metotreksat ile dönüşümlü olarak verildikten sonra ilk basamakta OKİT'e verilmesi önerilmektedir (16). Hepatosplenik T-hücreli lenfomada optimal tedavi bilinmemektedir. CHOP ile sonuçlar yüz güldürücü değildir. CHOP dışı indüksiyon stratejileri; ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) veya IVAC (ifosfamid, etoposid, yüksek-doz sitarabin) sonrası tam yanıtta uygulanan OKİT veya allojeneik kök hücre nakli (allo-KİT) ile OS süresi daha uzun bulunmuştur (17). Ekstranodal nazal T/DÖHL'de erken evrede kemoradyoterapi, 3 kür DeVIC (deksametazon, etoposid, ifosfamid,

karboplatin) ve radyoterapi (50 Gy) ile uygulanır (18). İleri evre hastalar için SMILE (deksametazon, metotreksat, ifosfamid, L-asparaginaz, etoposid) protokolü uygulanır (19).

CHOP tedavisine alemtuzumab eklenmesinin sonuçları iyileştirdiğine yönelik bazı veriler bulunmakla birlikte, yüksek toksisite profili nedeniyle klinik araştırma dışında kullanımı önerilmemektedir (20-22). CHOP benzeri tedaviler dışında oluşturulan PEGS (platinum, etoposid, gemsitabin, metilprednizolon) protokolü iyi tolere edilmiş fakat OS oranlarında beklenen artışı sağlayamamıştır (23). Yoğun kemoterapi alamayacak kırılgan hastalara daha az toksik yaklaşımlar olarak gemsitabin veya bendamustin monoterapisi önerilebilir (24,25).

Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) risk belirlemede ve tedavi planlamada halen önerilen önemli bir belirteçtir (Tablo 2) (6). Periferal T-hücre indeksi de risk sınıflamasında kullanılabilir (13). Risk skoru IPI >1 olan hastalarda nüks olasılığı artmaktadır (6). ABHL dışında yüksek IPI skorları kötü prognostik gösterge olmuştur.

Sonuç olarak;

Evre I-IV PTHL, AİTHL, ABHL-ALK negatif hasta grubunda 6 kür CHOP, CHOEP veya DA-EPOCH kemoterapi protokolü önerilmektedir. Tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde remisyon sağlanmış ise, performans ve yaşı uygun olan hastalarda birinci remisyonda YDK ve OKİT ile konsolidasyonu önerilir (26-29). Konsolidasyon planlanan ve kemoterapiye yanıtlı hastaların yaklaşık %25-30'unun 3 ay içinde nüks ettiği dikkate alınarak konsolidasyona kadar geçen sürenin mümkün olduğunca kısa tutulması önerilir (30). Diğer hastalar klinik çalışmalara veya tedavisiz takibe alınabilir. Kısmi yanıtlı hasta grubu dirençli/ ilerleyici hasta grubu gibi tedavi edilmelidir. İndüksiyon kemoterapisi alternatifleri arasında CHOP-IVE tedavisi de yer almaktadır (16).

Primer Dirençli veya Tekrarlayan Hastalık

Bu gruptaki hastalarda biyopsi ile tekrar değerlendirme yapılmalıdır ve tedavi planı kemik iliği nakline uygun olup olmamasına göre planlanmalıdır.

Kemik iliği nakline uygun hastalar: İkinci seri sistemik tedavilere (aşağıda verilmiştir) tam veya kısmi yanıtlı olan hastalarda OKİT tercih edilebileceği (31-33) gibi vericisi olan hastalarda kür elde etme potansiyeli olan allo-KİT tercih edilebilir (11,34). ABHL ve kemosensitif nüksü olan diğer alt gruplardaki hastalar için OKİT uygun bir seçenektir. Kurtarma tedavisine tam yanıt vermeyen veya primer dirençli hastalarda allo-KİT tercih edilebilir. Allo-KİT uygulamalarında myeloablatif rejimleri alamayacak hastalara yoğunluğu azaltılmış tedavi rejimleri uygulanabilir (35). OKİT-allo-KİT tercihi hastanın yaşına, performans durumuna, kurtarma tedavisine verdiği yanıta, daha önceden OKİT yapılıp yapılmadığına göre yapılır.

Kemik iliği nakline uygun olmayan hastalar: Amaç kür sağlamak değil, tolere edilebilir tedavi rejimleri ile devamlı bir yanıt elde ederek hastalığı kontrol altında tutabilmektir. Bu amaçla ikinci seri sistemik tedaviler (aşağıda verilmiştir) veya palyatif radyoterapi tercih edilebilir.

İkinci Seri Sistemik Tedaviler

Brentuksimab Vedotin

Daha önce bir seri çoklu ajan kemoterapisi almış ABHL'li hastalarda brentuksimab vedotinin onayı mevcuttur (36).

Histon Deasetilaz İnhibitörleri

Romidepsin ve belinostatın, relaps veya refrakter PTHL'li hastalarda tek ajan olarak kullanımı onaylanmıştır. BELIEF çalışmasında, belinostat ile tüm PTHL alt gruplarında (ABHL ALK (+) hariç) yanıt elde edilmekle birlikte AITL'de yanıt oranları daha yüksektir (37).

Pralatreksate, PROPEL çalışmasında medyan üç seri tedavi almış relaps veya refrakter PTHL-NOS, AITL ve ABHL hastalarında değerlendirilmiş ve AITL'de diğer alt gruplara göre daha düşük genel yanıt oranı elde edilmiştir (38).

Bendamustin ile AITL alt grubunda diğer alt gruplara göre BENTLEY çalışmasında daha yüksek yanıt elde edilmiştir (25).

Krizotinib nüks etmiş ABHL-ALK pozitif olgularda oral olarak kullanıldığında tam yanıt sağlayabilir (39,40).

Siklosporin, steroid veya çoklu ajan kemoterapisi veya OKİT sonrası AITL için bir alternatif olabilir (41).

Diğer tek ajanlar alemtuzumab, bortezomib, gemsitabin ve lenalidomid olarak sayılabilir.

Kombinasyon kemoterapisi olarak ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposide), GDP (gemsitabin, deksametazon, sisplatin), GemOx (gemsitabin, oksaliplatin), DHAP (deksametazon, sisplatin, sitarabin) ve ESHAP (etoposid, metilprednizolon, sitarabin, sisplatin) kullanılabilir.

Tablo 2. Uluslararası Prognostik İndeks

	Yaş >60
	Serum LDH >1 x normal
Kötü risk faktörleri	Performans durumu 2-4 (ECOG kriterleri)
	Evre III-IV
	Ekstranodal tutulum >1 bölge
IPI	Her risk faktörü bir puan olarak değerlendirilir
Düşük	0-1
Düşük-orta	2
Yüksek-orta	3
Yüksek	4-5

LDH: Laktat dehidrogenaz, ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group), IPI: Uluslararası Prognostik İndeks

Yanıt Değerlendirmesi

Başlangıç dönemindeki patolojik görüntüleme yöntemleri 3 ya da 4 kür sonrası ve tedavi sonunda tekrarlanmalıdır (Tablo 3).

Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi sonrası aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir.

İzlem

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. BT ve PET/BT rutin izlemde

önerilmez (4,42,43). Boyuna radyoterapi alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.

Tablo 3. Lugano gözden geçirilmiş yanıt ölçütleri

Yanıt **Tam yanıt**	**PET/BT ilişkili yanıt tam metabolik yanıt**	**BT ilişkili yanıt** **Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)**
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	5ND+ de rezidüel kitle ile birlikte veya değil skor 1, 2 veya 3* Bu göstermektedir ki Waldayer halkasında veya ekstranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutulumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (örneğin; kemoterapi etkisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tutulum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam metabolik yanıttan bahsedilir.	Hedef lenf düğümleri/ lenf düğümü kitleleri LDi'de ≥1,5 cm altına küçülmelidir. Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır.
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale küçülmüş
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır
Kısmi yanıt	Kısmi metabolik cevap	Kısmi yanıt (aşağıdakilerin hepsi)

Tablo 3. Devamı

Yanıt Tam yanıt	PET/BT ilişkili yanıt Tam metabolik yanıt	BT ilişkili yanıt Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümü veya lenf düğümü dışı alanlar	Başlangıca göre azalmış skor 4 veya 5+ tutulum (uptake) ve herhangi boyutta arta kalan kitle. Ara değerlendirmede bu bulgular hastalık yanıtını gösterir. Tedavi sonu değerlendirmede bu bulgular arta kalan hastalığı gösterir.	Altı ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin SPD'de ≥%50 küçülmesi Lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin. Ortadan kaybolduysa 0x0 mm 5x5 mm'den büyük fakat normalden küçük lenf düğümleri için hesaplama için güncel boyutlarını kullanın.
lezyonlar	Uygulanamaz	Yok/normal, küçülmüş fakat büyüme yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Dalak normalden büyük fakat %50'den fazla küçülmüş
Yeni lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıç değerlendirmeye göre azalmış fakat normal kemik iliğine göre artmış arta kalan tutulum (uptake) (kemoterapiye bağlı reaktif diffüz tutulum). Eğer kemik iliğinde lenf düğümünde yanıta rağmen devam eden fokal tutulum varsa MR, biyopsi veya tekrar tarama ile değerlendirilmelidir.	Uygulanamaz

Tablo 3. Devamı

Yanıt	**PET/BT ilişkili yanıt**	**BT ilişkili yanıt**
Tam yanıt		**Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)**
	Tam metabolik yanıt	
Yanıtsız veya stabil hastalık	Metabolik yanıt yok	Stabil hastalık
Hedef lenf düğümleri/ lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede başlangıca göre anlamlı olmayan skor 4 veya 5 FDG tutulum (uptake)	6 ana ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı alanda başlangıca göre
lezyonlar		<%50 küçülme, progresif hastalık kriterlerin oluşmaması
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Progresif artışın olmaması
Organ tutulumu	Uygulanamaz	Progresif artışın olmaması
Yeni lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıca göre değişiklik yok	Uygulanamaz
Progresif hastalık	Progresif metabolik hastalık	En az aşağıdaki 1 PPD ilerlemesi olmalı
Tek hedef lenf düğümü/ lenf düğümü kitleleri	Başlangıca göre artmış skor 4 veya 5 tutulum (uptake) ve/veya	

Tablo 3. Devamı

Yanıt	PET/BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Tam yanıt		**Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)**
	Tam metabolik yanıt	
Lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede yeni FDG tutulu alan	Tek lenf düğümü/lezyon aşağıdakilerle anormal olmalı: LDi >1,5 cm ve PDD ≥%50 artma ve LDi veya SDi'de artış ≤2 cm lezyonlar için 0,5 cm >2 cm lezyonlar için 1 cm Dalak büyüklüğü durumunda dalak boyutu başlangıçtaki artışına göre >%50 artmalı (örneğin; 15 cm'lik dalak >16 cm'ye büyümeli). Eğer daha önce dalak büyüklüğü yoksa başlangıca göre en az 2 cm büyümeli Yeni veya devam eden dalak büyüklüğü Yeni veya önceki ölçülmemiş lezyona göre açık büyüme Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1 cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer <1 cm ise varlığı kesin ve lenfomaya bağlı olmalıdır

Tablo 3. Devamı

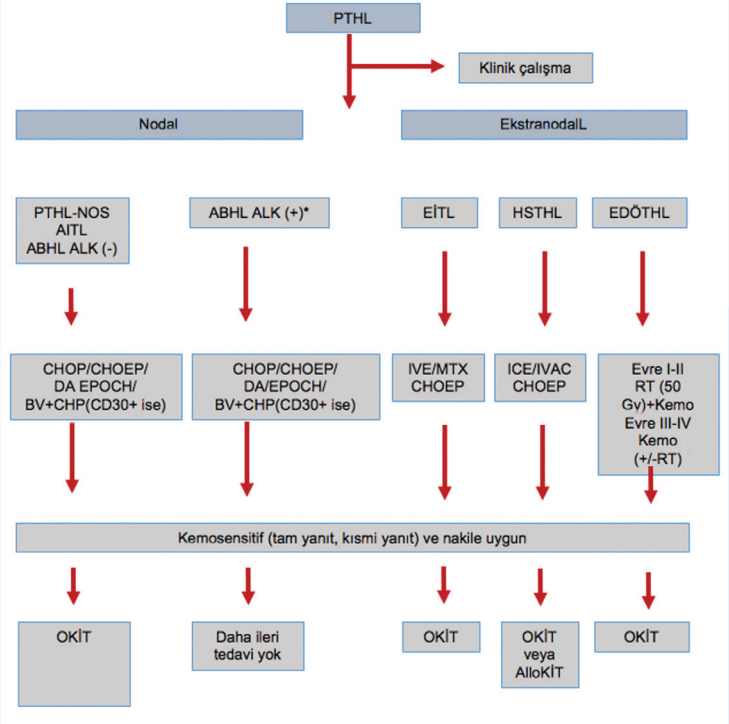
Yanıt	**PET/BT ilişkili yanıt**	**BT ilişkili yanıt**
Tam yanıt		**Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)**
	Tam metabolik yanıt	
Ölçülmemiş lezyonlar	Yok	Yeni veya tekrarlayan tutulum
Yeni lezyonlar	Başka etiyolojilerden ziyade lenfoma ile ilgili yeni FDG tutulu odak (örneğin; enfeksiyon, enflamasyon). Yeni lezyonun etiyolojisi kesin değilse biyopsi veya aralıklı tarama ile değerlendirilmelidir.	
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak	

5ND: Beş nokta değerlendirme, BT: Bilgisayarlı tomografi, FDG: fludeoksiglikoz, İHK: İmmünohistokimya, LDi: Lezyonun transfers çapının en uzun ölçüsü, PPD: LDi ve dikey çapın çarpımı, SDi: LDi'ye en kısa dikey çizgi, SPD: Çoklu lezyonlar için dikey ölçülerin toplamı, MR: Manyetik rezonans, PET: Pozitron emisyon tomografi, G-CSF: Granülosit koloni stimule edici faktör

*Özellikle ara değerlendirmeyse 3 skoru standart tedavide pek çok hasta için iyi prognoz işaretidir. Pozitron emisyon tomografi içeren ve tedavi azaltımını değerlendiren çalışmalarda skor 3 yetersiz yanıt olarak kabul edilebilmektedir (yetersiz tedaviden kaçınmak için). Ana lezyonun ölçümünde: İki çapta ölçmek için altıya kadar

seçilmiş en geniş lenf düğümleri, lenf düğümü kitleleri ve lenf düğümü dışı kitleler seçilmiştir. Ölçülmemiş lezyonlar: Ölçümü alınmamış herhangi lezyon. Bu lezyonlar herhangi lenf düğümü, lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı kitleler olabilir veya plevral efüzyon, asit, kemik lezyonları, leptomeningeal hastalık, abdominal kitleler ve diğer kitleler gibi ölçme gerekliliği olmayan fakat hastalığa bağlı olup anormal olarak kabul edilen lezyonlar olabilir.

Waldeyer halkası veya lenf düğümü dışı alanlar (örneğin: Gastrointestinal sistem, karaciğer, kemik iliği), florodeoksiglukoz tutulumu tam metabolik yanıtta dahi mediastenden daha fazla olabilir fakat çevreleyen normal dokunun fizyolojik tutulumundan (uptake) daha fazla olmamalıdır (ör: Kemoterapi veya granülosit koloni stimule edici faktör sonrası kemik iliği aktivasyonu). +PET 5 ND: Bir, arka alandan daha fazla tutulum (uptake) yok; 2, tutulum (uptake) ≤ mediasten; 3, tutulum (uptake) > mediasten fakat ≤ karaciğer; 4, tutulum (uptake) orta > karaciğer; 5, tutulum (uptake) karaciğerden belirgin yüksek ve/veya yeni lezyonlar; X, lenfomaya bağlı olmadığı düşünülen yeni tutulum (uptake) alanları



Şekil 1. Periferik T-hücreli lenfoma tedavi algoritması

*ALK+ yüksek riskli hastalarda (IPI ≥ 3) OKİT ile konsolidasyon düşünülmelidir, düşük riskli hastalarda önerilmemektedir.

PTHL-NOS: Periferik T-hücreli lenfoma başka türlü sınıflandırılamayan, AİTHL: Anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma, ABHL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, EİTL: Enteropati ile ilişkili T-hücreli lenfoma, HSTHL: Hepatosplenik T-hücreli lenfoma, EDÖTHL: Ekstranodal/doğal öldürücü T-hücreli lenfoma

Kaynaklar

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-90.
2. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. Blood 2014;124:1473-1480
3. Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. Blood 2014;123:2915-2923.
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the lugano Classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-68.
5. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008;111:5496-504.
6. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010;116:3418-3425
7. Cederleuf H, Bjerregard Pedersen M, Jerkeman M, et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. Br J Haematol 2017;178:739-746
8. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Phase II trial of dose- adjusted EPOCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. Haematologica 2016;101:e27-29.
9. Zhang XM, Li YX, Wang WH, et al. Favorable outcome with doxorubicin-based chemotherapy and radiotherapy for adult patients with early stage primary systemic anaplastic large-cell lymphoma. Eur J Haematol 2013;90:195-201.
10. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019;393:229-240.
11. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2013;31:3100-9.
12. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas inaAdults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. J Clin Oncol 2008;26:2264-71.
13. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 2004;103:2474-9.

14. Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. Haematologica 2017;102:2097- 2103.

15. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood 2014;124:1570-7.

16. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. Blood 2010;115:3664-70.

17. Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:8-14.

18. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J Clin Oncol 2009;27:5594-600.

19. Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. Blood 2012;120:2973-80.

20. Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2007;60:129-34.

21. Kluin-Nelemans HC, van Marwijk Kooy M, Lugtenburg PJ, et al. Intensified alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol 2011;22:1595-600.

22. Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. Blood 2007;110:2316-23.

23. Mahadevan D, Unger JM, Spier CM, et al. Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine, and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0350. Cancer 2013;119:371-9.

24. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol 2010;21:860-86.

25. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. J Clin Oncol 2013;31:104-10.

26. Mehta N, Maragulia JC, Moskowitz A, et al. A retrospective analysis of peripheral T-cell lymphoma treated with the intention to transplant in the first remission. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:664-70.
27. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2009;27:106-13.
28. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol 2012;30:3093-9.
29. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow- up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. Leukemia 2006;20:1533-8.
30. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). Br J Haematol 2011;153:451-85.
31. Czyz A, Romejko-Jarosinska J, Helbig G, et al. Autologous stem cell transplantation as consolidation therapy for patients with peripheral T cell lymphoma in first remission: long- term outcome and risk factors analysis. Annals of Hematology 2013;92:925-33.
32. Nademanee A, Palmer JM, Popplewell L, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in peripheral T cell lymphoma (PTCL): analysis of prognostic factors. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17:1481-9.
33. Yang DH, Kim WS, Kim SJ, et al. Prognostic factors and clinical outcomes of high- dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphoma, unspecified: complete remission at transplantation and the prognostic index of peripheral T cell lymphoma are the major factors predictive of outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:118-25.
34. Dodero A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus- lymphoma effect. Leukemia 2012;26:520-6.
35. Kanakry JA, Kasamon YL, Gocke CD, et al. Outcomes of related donor HLA-identical or HLA-haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:602-6.
36. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. J Clin Oncol 2012;30:2190-2196.
37. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. J Clin Oncol 2015;33:2492- 2499.

38. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study. J Clin Oncol 2011;29:1182-1189.
39. Gambacorti-Passerini C, Farina F, Stasia A, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. J Natl Cancer Inst 2014;106:378.
40. Gambacorti-Passerini C, Messa C, Pogliani EM. Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. N Engl J Med 2011;364:775-6.
41. Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, et al. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. Leuk Lymphoma 2007;48:521-5.
42. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, et al. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. Ann Oncol 2006;17:909-13.
43. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1781-7.

NOTLAR

NOTLAR

NOTLAR

Türk Hematoloji Derneği

53. yıl

www.thd.org.tr

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:
Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (Eski 613. Sk.) No: 8
Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)
Faks : +90 312 490 98 68
E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr