

Hodgkin Dışı Lenfomada Radyoterapi

Dr. Mahmut ÖZŞAHİN

Lozan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyo-Onkoloji Servisi, İsviçre

Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) çok heterojen bir hastalık grubudur. Sürekli olarak değişiklik gösteren tedavi seçenekleri arasında 20. yüzyılın başından beri kullanılan radyoterapi (RT) önemli bir yer tutmaktadır. Bu yazıda NHL'de RT'nin yeri dört ana başlık altında özetlenmeye çalışılacaktır.

1. Radyoterapi Teknikleri
2. Düşük gradlı NHL'da RT'nin yeri
3. Yüksek gradlı NHL'da RT'nin yeri
4. Ekstranodal NHL'da RT'nin yeri

Radyoterapi Teknikleri

NHL'da RT'nin uygulanma amacı 3 ana başlık altında toplanabilir.

1. *Küratif Amaçlı Radyoterapi:* NHL'daki RT uygulamaları büyük oranda bu başlık altında toplanır. Amaç hastalıksız ve genel sağkalıma katkıda bulunmak ve radyoterapi uygulanan hastalığı tamamen ortadan kaldırmaya yöneliktir.

2. *Palyatif Amaçlı Radyoterapi:* Buradaki amaç hastalığın hastaya vermiş oluğu çeşitli semptomları ortadan kaldırmak veya azaltmaktır. Özellikle düşük performans indeksi olan, ileri yaşta, ve yaygın hastalıklı hastalarda yaklaşım palyatiftir.

3. *Profilaktik Amaçlı Radyoterapi:* Buradaki amaç diğer yöntemlerle kontrol sağlanamayan ya da yeterince başarılı olunamayan bölgelerin subklinik hastalığa karşı koruyucu olarak düşük dozda tedavisidir. Özellikle testis ve santral sinir sistemi (SSS) gibi kemote-

rapinin etkisinin daha az olduğu bölgelerde koruyucu amaçlı uygulanır. Paranasal sinüs, testis, meme NHL gibi bazı lokalizasyonlarda ise SSS tutulumu sık olmakta ve bu bölgelerin koruma amaçlı tedavileri gündeme gelmektedir.

NHL'da nodal ve ektranodal tutulum bölgelerine göre radyoterapi yaklaşımı önemli farklılıklar gösterir.

1. *Nodal hastalık:* Nodal hastalıkta tutulmuş ya da komşu nodal bölgeleri kapsayan RT alanları kullanılır.

2. *Ekstranodal hastalık:* NHL çok farklı bölgelerde ektranodal tutulumlarla karşımıza çıkar. Bu bölgeleri gastrointestinal sistem (GIS), Waldeyer halkası, paranasal sinüsler, tükürük bezleri, tiroid, orbita, akciğer, meme, kemik, genitoüriner, santral sinir sistemi (SSS) ve cilt olarak sıralayabiliriz. Radyoterapinin ektranodal hastalıktaki alanları tutulmuş bölge ve organa spesifik olup bu bölgelere ait lenfatik drenaj bölgelerini de içerir.

Lokal ve Bölgesel Tedavi

Radyoterapi bilindiği üzere lokal ve bölgesel bir tedavi yöntemidir. Diğer lokal tedavi yöntemi olan cerrahinin ise NHL'lardaki rolü son derece sınırlıdır. Cerrahi ve radyoterapiyi karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır. NHL, genellikle RT'ye duyarlı bir tümör olduğu için, cerrahi, morbiditesi nedeniyle pek kullanılmaz. Radikal ya da agresif girişimler arasında amputasyon, mastektomi, sistektomi, abdominoperine-

al rezeksiyon, radikal parotidektomi sayılabilir. Cerrahi, çok nadir durumlarda büyük tümörlerde debulking amaçlı kullanılabilir. Diğer bir endikasyonu da özellikle GIS'de kemoterapi ile kanama ve perforasyona yol açılır korkusuyla komplikasyon önleme amaçlıdır. Ancak yapılan çalışmalar bu tür komplikasyon oranının çok düşük olduğu şeklindedir. Cerrahi ve radyoterapinin retrospektif bir seride karşılaştırılmasında iki grup arasında lokal kontrol ve genel sağkalım arasında fark saptanmamıştır (Wilder et al., Cancer 2002).

Radyoterapi planlamasında bazı önemli noktalara dikkat etmek gereklidir. Bunlar arasında evreleme bilgileri, hastalık bölgesinin anatomik bilgileri, lenfatik yayılım özellikleri bulunmaktadır. Radyoterapi uygulamalarında normal çevre dokulara maksimum koruma uygulanmalıdır. Ayrıca tedavi için optimal fraksiyon dozu ve optimal toplam doz kullanılmalıdır. Radyoterapi planlaması yapılırken hedef hastalığın tamamının alan içerisine alınması sağlanmalıdır. Çevresinde yeterli emniyet sınırı bırakılmalıdır.

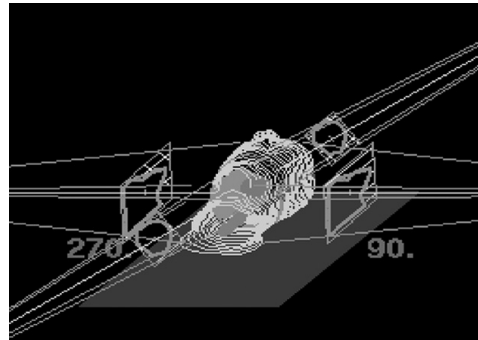
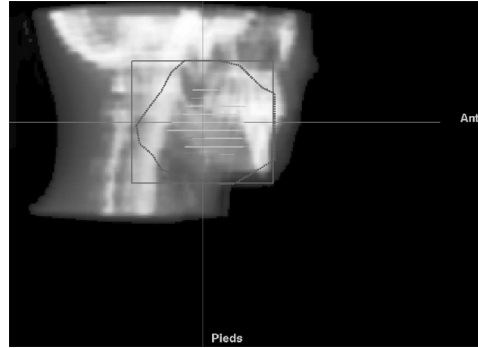
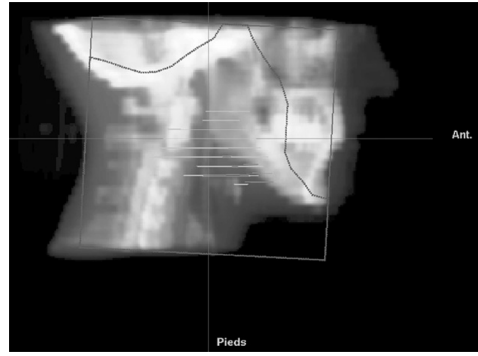
Küratif amaçlı RT uygulamalarında genellikle üç boyutlu bilgisayarlı planlama hatta gerektiğinde IMRT (intensity modulated RT) kullanılmalıdır. Tedavide amaç homojen doz dağılımı olup, normal dokulara mümkün olduğu kadar az doz uygulanmalıdır.

Radyoterapi Teknikleri

NHL tedavisinde, diğer kanserlerin tedavisinde kullanılan tüm teknikler geçerlidir.

1) Tutulmuş alan radyoterapi (IFRT- involved-field radiotherapy)

Daha çok lokalize lenfomalarda kullanılan bir tekniktir. Çok yaygın kullanılmasına rağmen net bir tanımı yoktur. Her klinikte farklı uygulamalar olabilmektedir. Nodal bölgelerde genellikle Rye sınıflamasında belirtilen alanlar kullanılır. Hastalık hangi nodal bölgeyi tutuyorsa o bölge lenfatikler alan içine alınır. Örneğin supraklavikuler bir lenf nodu tutulumunda o taraf boynun tamamı alan içerisine alınır. Ekstranodal tutulumlarda ise ekstranodal bölge ve birinci komşu lenfatikler alan içerisine alınır. Ancak, kemoterapi tiplerinin etkinliği arttıkça ışınlanan RT hacimlerinin giderek küçülmesi kaçınılmazdır.

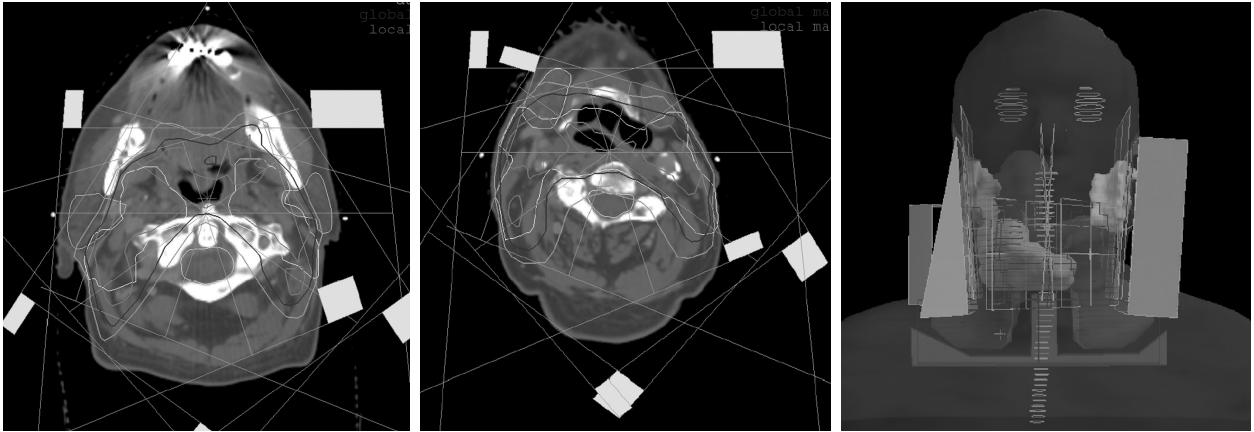


2) Geniş Alan Işınlama (EFRT- extended-field radiotherapy)

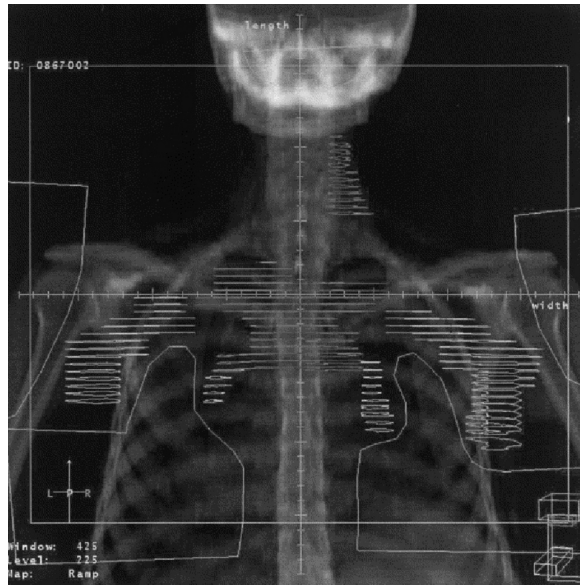
Bu ışınlama alanında tutulmuş bölge yanı sıra komşu birinci ve ikinci bölge lenfatikler de alan içerisine alınır. Genel olarak mantle ve ters Y olarak adlandırılan bu alanlar diafragma üst ve altına yöneliktir. Etkin kemoterapi şemaları nedeniyle artık rutin pratikte pek kullanılmamaktadır. Tarihsel önemi vardır.

3) Total Nodal Işınlama (TNI- Total Nodal Irradiation)

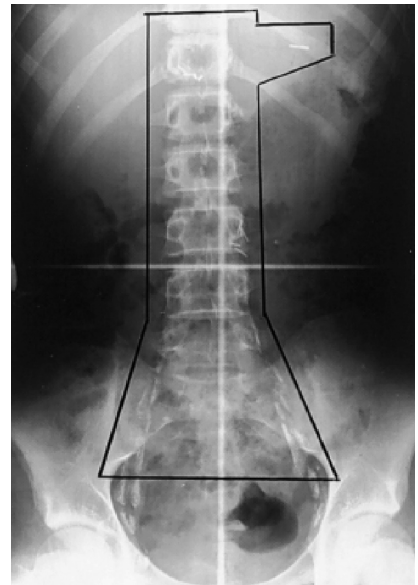
Kemoterapi öncesi dönemlerde kullanılırdı. Tüm majör lenfatikler alan içerisine alınır. Geniş bir alan ışınlama olacağından bölüm bölüm ışınlama yapılır. Bazı lenfatik bölgeler alan dışında kalır (mezenterik lenf nodları gibi).



Baş-boyun NHL'da üç boyutlu IF RT'ye örnek



Mantle tekniği



Ters «Y» tekniği

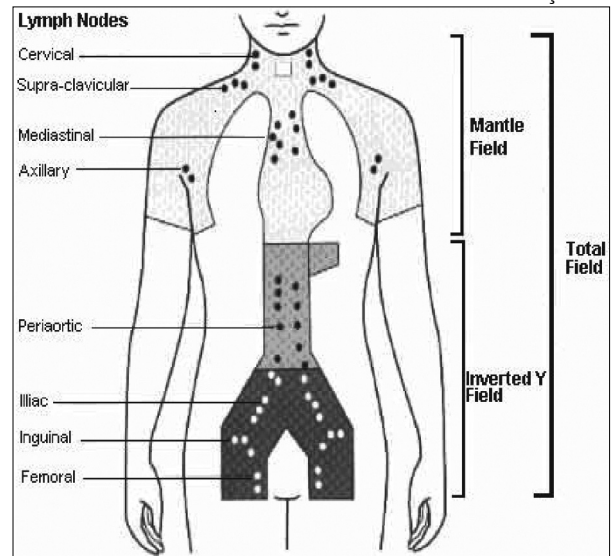
Total Nodal Işınlama

4) Tüm Vücut Işınlaması (TBI- Total Body Irradiation)

Özellikle düşük gradlı hastalıkta uygulanan bir tedavi yöntemidir. Genellikle 1.5-4 Gy gibi düşük myeloablatif olmayan dozlarda uygulanır. Erken evrede IFRT ile birlikte karşılaştırılan bir EORTC çalışması halen hasta alımını sürdürmektedir. İleri evrede ise uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ayrıca, kemik iliği ya da kök hücre nakli öncesi, yüksek doz tedavi hazırlık rejimi olarak da kullanılır. Genellikle 8-12 Gy gibi myeloablatif dozlar kullanılmaktadır.

5) Tüm Vücut Derisi Elektron Işınlaması (TSEB- Total Skin Electron Beam Treatment)

Deri NHL'da kullanılan özel bir tekniktir. Tüm vücudun yüzeysel ışınlama olanağı veren elektron demetleri ile tedavisini içerir.



Optimal Radyoterapi Dozu

Radyoterapi toplam dozunun seçimini etkileyen en önemli iki özellik tümör hacmi ve histolojik alt tiptir. Optimal radyoterapi dozu ile ilgili yapılmış randomize çalışma bulunmamaktadır. Genellikle 1.8-2.0 Gy'lik fraksiyonlarla 30-45 Gy arası toplam dozların etkili olduğu görüşü hakimdir. Kemoterapiye dirençli hastalıkta başarı az olduğu için dozun artırılması önerilirse de güncel tedaviler kemoterapi dozlarının artırılması şeklindedir.

Yüksek doz tedavide, radyoterapi dozları ile ilgili olarak Mirza (1992) kemoterapiye tam cevaplı hastalarda (CR) 30 Gy, Kamath (1999) 6 cm'den küçük ve CR olanlarda 30 Gy, Wilder (2001) 3.5 cm den küçük ve CR olan olgularda 30 Gy, 10 cm'den büyük ve CR olanlarda 45 Gy radyoterapi uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca Fuller (1995) 10 cm'den büyük ve CR hastalarda en az 40 Gy uygulanması gerektiğini belirtmiştir. Tsang ve arkadaşları (2003) ise 6 cm den büyük veya kemoterapiye parsiyel cevabı olan hastalarda (PR) 40 Gy in üstüne çıkılmasını önermişlerdir.

Düşük gradlı hastalıkta ise Arthur (1968) 20-30 Gy doz aralığındaki dozların, Fung CY (2003) orbital MALT'da 25 Gy, folliküler histolojide 30 Gy önermektedir. Kamath NV (1999) ve Martinet (2002) ise orbital NHL de 20-25 Gy önermektedirler. Prenses Margeret Hastanesinde (PMH) yapılan bir yayında ise 2 cm'den büyük tümörlerde 30-35 Gy dozda RT önerilmektedir.

Tsang RW bir çalışmasında, konusunda uzman kişilere bile sorulduğunda radyoterapi alan ve dozlarının ne kadar farklı olduğunu gösteren ilginç bir çalışma yapmıştır. Çalışmada, konusunda deneyimli 30'a yakın uzmana 5 olgu senaryosu gönderilerek tedavi seçenekleri ve radyoterapi alan ve dozları konusunda fikirleri alınmış. (Tsang RW et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002) Bu çalışmada; özellikle SSS lenfomalı olgunun uzmanlar arasında tedavi açısından en çok görüş ayrılığına olan hastalığı oluşturduğu gözlemlenmiştir. Buna karşılık diğer 4 senaryoda (düşük gradlı erken ve ileri evre, yüksek gradlı erken ve ileri evre) tedavi seçimi arasında farklı görüş ayrılığı yokken özellikle kemik lenfomalı bir olgunun radyoterapi dozlarında ve alanında önemli farklar saptanmıştır.

Kombine Tedavi

Tek başına RT ile uzak başarısızlık oranlarının (sistemik başarısızlık) yüksek olması kemoterapinin tedaviye eklenmesini gündeme getirmiştir. Bu nedenle başarıyı artırmak için kombine tedavi tercih edilmiştir. Kombine tedavilerde radyoterapi alan ve dozlarında değişiklik yapmak gerekir. Tümör büyüklüğü ve kemoterapiye cevaba göre dozlar artırılabilir ya da azaltılabilir. Bulky tümörün tanımında hangi boyutun alınması gerektiği tartışmalıdır. Genellikle, 5, 7, 10 cm sınır olarak alınan değerlerdir. Ekstranodal organ tutulumu varsa organın 2/3'den fazlası esas alınır. Çalışmalarda standard bir bulky tanımı olmaması çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır.

Düşük gradlı NHL'da radyoterapinin yeri

Düşük gradlı NHL'da uluslararası kabul görmüş, standard bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Kullanılan tedavi yaklaşımları arasında izlem, kemoterapi, radyoterapi, interferon, otolog transplant, monoklonal antikorlar, kemik iliği ya da kök hücre nakli, radyoimmunoterapi gibi seçenekler bulunmaktadır.

Radyoterapi ileri evre (evre III veya IV) düşük gradlı hastalıkta genellikle palyatif amaçlı kullanılır. Bunun nedeni hastalığın genellikle ancak tanısında %20'sinin erken evrede olmasındandır. %80 olguda hastalık çoğu zaman kür sınırlarının üstünde olan evre III-IV evresindedir. Radyoterapi yaklaşımını erken evre ve ileri evre olarak iki başlık altında toplamak mümkündür.

Düşük gradlı erken evre (I-II) NHL'da radyoterapinin yeri

Literatürde tek başına radyoterapi ile yapılan çalışmalarda 10 yıllık hastalıksız sağkalım (FFS) ve genel sağkalım (OS) oranları %43-53 ve %48-79 arasında değişmektedir (PMH,1984; BNLI,1995; Stanford,1996; Royal Marsden,1995; Alman Çok Merkezli Çalışması,1997; MDACC,2001). Bu çalışmalardaki hastaların bazıları laparotomi ile evrenlenmiş, bazıları IFRT bazıları ise EFRT ile tedavi edilmiş olgulardır.

Radyoterapi sonrası başarısızlık bölgelerine baktığımızda nükslerin %22'si alan içi, büyük kısmı ise alan dışıdır (%78). Nükslerin %80'i lenfatik bölgelerde, %13'ü ekstranodal ve %7'si kombinedir. Lenfatik nükslerin %33'ü radyoterapi alanına hemen komşu bölgelerde, %47'sinde ise RT dışı uzak lenfa-

tik bölgelerdedir. Nükslerin bu şekilde dağılımı akla geniş alan ışınlamasını getirmiştir. Literatürde IFRT ve EFRT yi karşılaştıran retrospektif seri sonuçları bulunmaktadır (MacManus, JCO, 1996; Pandelbury, RTO,1995; Wilder, IJROBP,2001). Bu çalışmaların sadece birinde EFRT lehine FFS avantajı saptanmıştır. Diğerlerinde ise fark saptanmamıştır. Bu çalışmalardaki toplam hasta sayısının 58-176 arasında değiştiği ve retrospektif seriler olduğu akılda tutulmalıdır. TLI, IFRT'ye göre FFS açısından üstün olabilir ancak bazı dezavantajları vardır. Geniş alan ışınlama olduğu için tedavi morbiditesi artar, daha sonra nüks olduğunda alacağı kemoterapiye tolerans azalır. Diğer önemli bir nokta ise ikincil kanser gelişme riski IFRT tedavilere göre anlamlı olarak yüksektir (%12 vs %5).

Richaud PM ve arkadaşları tarafından yapılan erken evre hastalardaki düşük doz TBI tedavisinin etkileyici ön sonuçları yeni bir EORTC çalışmasının başlatılmasına neden olmuştur (Richaud PM, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998). EORTC 20971 çalışmasında folliküler lenfomalı evre I-II hastalar TBI (1.5 Gy x 2)+IFRT 40 Gy ile IFRT 40 Gy kolları arasında randomize edilmekte ve çalışma halen sürmektedir.

Kombine Tedaviler

Özellikle evre II, 60 yaş ve üstü, kadınlar, çok bölge tutulumu, ektranodal hastalık, bulky hastalık ve large-cell subtipinde sadece radyoterapi sonuçlarının istenilen düzeyde olmaması kombine tedavileri gündeme getirmiştir. Yapılan randomize çalışmalarda az sayıda hasta bulunmaktadır (Finsen, Danimarka; 1983; BNLI, 1994; EORTC, 1984; INT, Milan, 1980; MSKCC, 1993). Bu çalışmalarda genellikle RT ye CVP kemoterapisi eklenmiş, bir çalışmada klorambusil, bir diğerinde CHOP eklenmiştir. Hiçbir çalışmada istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar kombine tedavinin OS avantajı sağlamadığını göstermiştir. Ancak yeni kemoterapi şemalarıyla ümit verici sonuçlar bildirilmektedir. MDACC yapılan bir çalışmada RT+C-HOP-B, faz II bir çalışma kapsamında kullanılmış ve 10-yıllık FFS (%73) historik kontrol grubundan üstün bulunmuştur (Seymour LF, 1996). Halen Trans Tazmanyen Radyasyon Onkolojisi Grubu tarafından 2000 yılında başlatılan bir çalışmada (TROG 9903 çalışması) folliküler lenfomalı evre I-II hastalarda IFRT 30-36 Gy ile IFRT 30-36 Gy ve 6 kür CVP kemoterapisini içeren kombine tedavisi randomize olarak karşılaştırılmaktadır.

Düşük gradlı ileri evre NHL'da radyoterapinin yeri

Genellikle ileri evrelerde RT yaklaşımından küratif olarak bahsetmek yaygın hastalık nedeni ile zordur. Daha çok palyatif olarak kullanılır. Kemoterapiye direnç, izole nüksler, spinal bası, dev kitleler ve kemik tutulumlarında palyatif tedavi olarak oldukça etkilidir. Uygulanan radyoterapi alanları IFRT+kemoterapi, sınırlı alan düşük doz, TLI, SLI, SLI+Kemoterapi, TBI olmak üzere çok farklı alan ve dozdadır.

Yapılan bir çalışmada evde I-II (15) ve evre III-IV (22) hasta (bunların 25'i kemoterapiye dirençli olarak çalışmaya alınmış) 2 x 2 Gy dozda toplam 3 günde sınırlı alan RT ile tedavi edilmiş. 19 hasta 1 kez, 8 hasta 2 kez aynı şekilde tedavi edilmiş olup cevap oranı %89 olarak bulunmuştur. %37 hastada CR ve %52 hastada PR saptanmıştır (Ganem G, Hematol Oncol. 1994).

Diğer bir çalışmada 47 evre I-III hasta 1993-2000 yılları arasında SLI ile tedavi edilmiş ve CR oranı %95, 5 yıllık OS oranı %94, 5 yıllık FFS oranı %53 olarak bulunmuştur (Ha CS, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003).

Diğer bir çalışmada ise 39 evre III-IV hasta (E III 20, E IV 19) -bunların 11'i kemoterapi rezistan - 15 cGy TBI ile 10 fraksiyonda toplam 5 haftada 150 cGy dozda ışınlanmış. CR oranı %85 olarak saptanmıştır (Choi NC, Cancer;43;1979).

NCI randomize çalışmasında ise 89 hasta takip (44) ve ProMACE-MOPP+TLI (24 Gy) (45) kollarına randomize edilmiş. FFS oranı takip kolunda %12, kombine tedavi kolunda %51 olarak bulunmuş ancak OS farksız bulunmuştur (Young RC Semin Hematol. 1988).

Yüksek gradlı NHL de radyoterapinin yeri

Radyoterapi yüksek gradlı erken evre NHL'da 1980 öncesi yıllarda tek yöntem olarak kullanılıyordu. Ancak özellikle evre II hastalardaki uzak başarısızlık tedaviye kemoterapinin eklenmesini gündeme getirdi. Lokal kontrol yüksek oranda sağlanırken, uzak başarısızlık fazla olması 1980 sonrasında kombine tedavilerin kullanılmasına neden oldu. Radyoterapi primer tedavi yöntemi olmaktan çıktı, adjuvan tedavi yöntemi olarak yerini aldı. Özellikle CHOP+IFRT kombine tedavisi en sık kullanılan yöntem oldu.

NHL'daki radyoterapinin rolünü de erken ve ileri evre olarak ayırmak en uygunudur:

Yüksek gradlı erken evre NHL'da radyoterapinin yeri

Kombine tedavi sonuçları özellikle 1980'li yılların sonunda ve 1990'lı yılların başında Stanford, Milan, NCI, Vancouver ve Arizona gibi merkezlerden yayınlandı. 5 yıllık FFS oranı %65-96 ve 5 yıllık OS oranları %68-94 arasında değişiyordu (Connors,1987; O'Connel,1988;Cosset;1991;Tondini,1993;Osterman,1996;Munck,1996;Zinzani, 2001).

1990 yılına kadar az sayıda (26-68) hasta içeren 3 randomize prospektif çalışmada (Monfardini,1980; Nissen,1983; Yahalom,1993) kemo-radyoterapi ve radyoterapi karşılaştırıldı. Sonuçlar anlamlı olarak FFS ve OS açısından kombine tedavi lehine çıkınca çalışmalarda kemoterapi standart tedavi kolu haline geldi.

SWOG ve ECOG'un 1985'li yıllarda başlayan çalışmaları 1995 ve 2001 yılında analiz edilerek yayınlandı. SWOG çalışması makale olarak basılırken, ECOG çalışması özet olarak yayınlandı. Her iki çalışmada medyan 8 yıllık takiple 2001 yılında özet olarak sonuçlar yenilenerek sunuldu (Glick et al., Proc ASCO 1995, Horning et al., Proc. ASH 2001 Miller et al., NEJM 1998 , Proc. ASH 2001). Bu çalışmaların ilk yayınlandığındaki sonuçları kemoterapiye IFRT eklenmesinin FFS açısından anlamlı olarak yüksek olduğu şeklindeydi. ECOG çalışmasının 2001 yılındaki sonuçlarında kemoterapinin küratif etkili olduğu, radyoterapinin lokal kontrolü artırdığı ancak genel sağkalıma etkisi olmadığı ve radyoterapinin relaps paternini değiştirdiği şeklinde yorumlandı. SWOG çalışmasının 2001 sonuçları ise kombine kolda 7. ve 9. yılda artmış relaps nedeni ile yaşam eğrilerinin kesiştiği şeklindeydi. IPI skorunun prognozu gösteren en önemli faktör olduğu bulundu. Evre I-II (non-bulky) hastalıkta standart tedavi 3 CHOP+IFRT (30 Gy) olarak önerilmektedir. Ancak tedavinin IPI risk kriterlerine göre azaltılma ya da artırılması da önerilir. Bu iki önemli çalışma başladığında IPI skoru bulunmadığından hastalar IPI'ye göre randomize edilmemiştir. GELA çalışmalarında ise randomizasyon IPI'ye göre yapılmıştır.

Fransız Lenfoma Çalışma Grubu GELA'nın iki önemli çalışmasının ön sonuçları 2002 yılında özet olarak yayınlandı. (Fillet G., Proc. ASH 2002, Reyes F, Proc. ASH 2002). GELA 93-4 çalışması

60 yaş üstü hastalarda ve IPI skoru 0 olan yüksek riskli hastalarda yapıldı. Bu çalışmada öncelikle 4 CHOP+IFRT (40 Gy) ile 4 CHOP karşılaştırıldı. Ön sonuçlarında iki grup arasında FFS ve OS farkı yoktu ancak 4 CHOP lehine bir eğilim vardı. Ancak lokal bölgesel nüks oranı sırası ile %23 ve %45 iken, uzak başarısızlık %76 ve %55 idi. Çalışma sonuçlarında 4 CHOP, tek başına 4 CHOP+IFRT kolundan daha iyi bulundu ancak IFRT kolunda araştırmacılar tarafından açıklanamayan artmış uzak başarısızlık saptandı. GELA 93-1 çalışmasında ise 60 yaş altındaki 631 IPI=0 hasta 3 kür ACVBP+konsolidasyon kemoterapisi ile 3 kür CHOP+IFRT (30-40 Gy) arasında randomize edildi. Sağkalım analizinde 5 yıllık FFS ve OS anlamlı olarak kemoterapi kolunda üstün bulundu. Çok değişkenli analizde FFS açısından bulky hastalık, evre II hastalık, IFRT tedavi kolu prognozu anlamlı olarak kötü etkilediği saptandı. Yazarlar sonuç olarak ACVBP kemoterapisinin kombine tedaviden üstün olduğunu gösterdi. Ancak sonuçlar bizlere diğer taraftan IFRT'nin iyi prognozlu genç hastada bile yetersiz kemoterapiyi kompanse etmediğini, bulky evre I-II hastalıkta kısa süreli kemoterapi ile tedavi edilmemesi gerektiğini gösterdi.

Sonuç olarak, yüksek gradlı NHL'da tedavi, IPI risk kriterlerine göre bireyselleştirilmelidir. Sadece özeti yayınlanan GELA çalışmalarına dayanarak 60 yaş üstünde sağkalım farkı olmamasına rağmen IFRT'yi tedaviden çıkarmak pek doğru olmayacaktır. 60 yaş altında ise bulky olmayan hastalarda yoğun kemoterapinin toksistesine değer mi? Özellikle evre I – II (non-bulky) hastalıkta standart tedavi halen 3 kür CHOP+IFRT'dir. IFRT dozu 30-40 Gy olup lokal kontrolü artırır. FFS ve OS etkisi bilinmemektedir. Düşük risk hastada 3-4 kür CHOP+IFRT uygulanmalı ancak daha etkili kemoterapi gereklidir. Yüksek riskli prognostik hastada bilinen en etkili kemoterapi seçilmelidir. IFRT lokal kontrol için bu grup hastada kombine olarak kullanıldığında lokal kontrolü artırır.

Yüksek gradlı ileri evre NHL'da radyoterapinin yeri

Radyoterapinin ileri evre hastalıkta rolü tartışmalıdır. Retrospektif seri bilgileri tanı anında 4 cm ve büyük tümörlerde IFRT'nin DFS ve OS arttırdığını işaret etmektedir. Bu konuda yapılmış olan iki randomize çalışma mevcuttur. (Aviles et al., 1994; Schlembach et al., 2000)

Aviles ve arkadaşlarının yayınında, 218 evre IV DCLC tanılı hastaya CHOP-B/DAC alterne kemoterapisinden sonra CR (88) olan hastalar randomize edilerek IFRT 40-50 Gy (43) ya da takip (45) kollarına ayrılmıştır. Sonuçlarda FFS ve OS, IFRT kolunda daha iyi bulunmuş ama aradaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdır. Diğer çalışmada 50 evre III-IV hasta, 1989-1996 yılları arasında 6 CHOP sonrası randomize olarak takip yada IFRT koluna alınmışlardır. LK ve FFS istatistiksel anlamlı olarak IFRT kolunda iyi ancak OS açısından fark bulunmamıştır. Sonuç olarak ileri evre NHL'da radyoterapinin yeri tartışmalı olup özellikle bulky tümör ve ektranodal hastalıkta kullanımı DFS artışı sağlayabilir. OS üzerinde etkisi olmadığı izlenimi alınmaktadır. Radyoterapinin yoğun kemoterapi sonrası toksisitesine karşı dikkatli olunmalıdır.

Radyoimmünoredavi

Düşük doz sistemik ışınlama olarak adlandırılabilen bu tedavi yöntemi monoklonal antikor işaretli radyoaktif maddelerin (Iyot 131+CD20) ve (Yt 90+CD20) uygulanması ile olur. İki şekilde uygulanır:

- 1) Tekrarlayan non-myeloablatif uygulama
- 2) Myeloablatif yüksek doz+kök hücre nakli

Tekrarlayan non-myeloablatif uygulama ile literatürde elde edilen CR oranları %20- 50, RR oranları ise %65-80 arasında değişmektedir. Myeloablatif yüksek doz+kök hücre nakli ile CR oranı %79, RR oranı %85 düzeyindedir. Bu konuda yapılmış tek randomize çalışmada «sıcak» ve «soğuk» antikorlar karşılaştırılmıştır. 143 düşük gradlı veya transforme CD20 (+) NHL tanılı relaps/refrakter hasta iki kolda randomize edilerek İbritumomab tiuxetan+Yttrium 90 (Zevalin) veya Anti-CD20 monoklonal antikorla (Rituximab) tedavi edilmiştir. RR oranı sırası ile %80 vs %56 ($p=0.002$) ve CR oranı %30 vs %16 olarak bulunmuştur. Radyoimmünoredavi anlamlı olarak yüksek RR ve CR'a neden olmuştur.

Ektranodal NHL'da radyoterapinin yeri

Ektranodal NHL, tüm NHL'nın %24-48'sini oluşturur. Sıklıkla lokalize olan ektranodal NHL'de en önemli prognostik faktörler evre, histoloji ve IPI skorudur. En sık olarak GIS, primer SSS, Waldeyer halkası, kemik, göz, tükrük bezleri, testiste görülür.

Gastrointestinal NHL

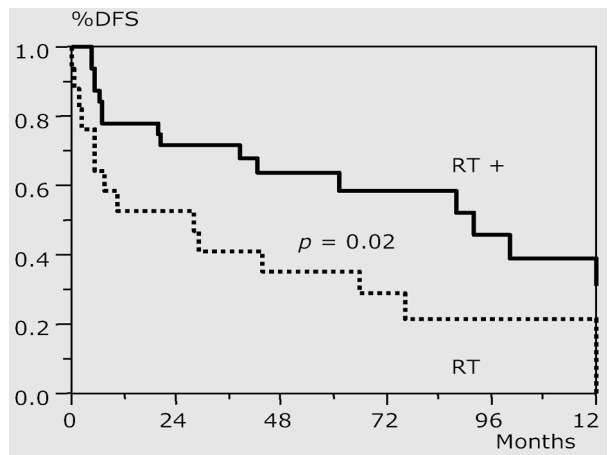
GIS NHL'ların %40 kadarını MALT lenfomalar meydana getirir. Multifokalite özelliği önemlidir.

Cerrahi sonrası IFRT dozları 20-25 Gy arasında değişir. Antibiyotik tedavisine cevap vermeyen dirençli hastalıkta 30 Gy önerilmektedir. DLCL'ler %50'sinde izlenir. Gastrektomi gereksiz olup CHOP+IFRT uygun seçimdir. CHOP'a dirençli hastada cerrahi iyi bir seçim olabilir. İntestinal NHL'lar genellikle düşük gradlıdır. Yüksek gradlı intestinal NHL'da tedavi cerrahiye takiben kemoterapidir.

Primer SSS NHL

RT tek başına yetersizdir. Uygulanması gereken RT alan ve dozu tartışmalıdır. Kranial, kraniospinal aks (CSI) ışınlaması kullanılmaktadır. Kombine tedavide, RT'yi takiben kemoterapi alan olgularda ciddi nörotoksisite gözlemlendiğinden, tedavi sıralamasında kemoterapiyi takiben RT kullanılması önerilmektedir. Geç nörotoksisite oranı %10-30 arasında değişir ve yaşla artar. Özellikle 60 yaş üstünde ciddi risk vardır. Kemoterapi ile CR olan ve 60 yaş ve üstü hastalarda takip ve nüks anında RT, 60 yaş altında ise kemoterapiden hemen sonra RT önerilmektedir. Genellikle tüm beyine 20 Gy verildikten sonra tümör yatağında 50 Gy'e çıkmak uygun bir seçimdir. Kemoterapi ile PR, NR olan hastalarda ise tedavi yaşa bakılmaksızın RT'dir.

Medulla spinalis yerleşimli lenfomalar çok daha nadir olup, RT ile iyi lokal kontrol elde edilmekteyse de kemoterapinin eklenmesiyle hastalıksız sağkalm daha iyi olmaktadır (Mirimanoff et al, 2003).



Waldeyer halkası

DLBC en sık görülen subtiptir. Kombine tedavinin üstün olduğu görülmektedir. CHOP+IFRT (30-40 Gy) standard tedavidir. Bu konuda yapılmış tek bir randomize çalışma Meksika'dan Aviles ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada

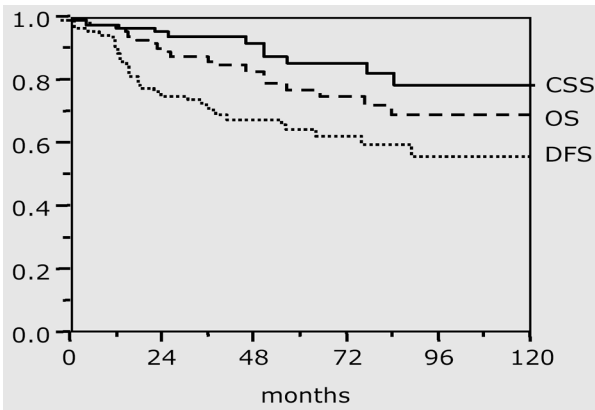
306 evre IA olgu 1981-1991 yılları arasında EFRT, CHOP, CHOP+IFRT ile tedavi edilmiştir. CR oranları tedavi kollarına göre %93, %83 ve %97'dir. 5 yıllık FFS oranları %48, %45 ve %83'dür. 5 yıllık OS oranları ise %56, %58 ve %90'dır. Sonuçlar CHOP+IFRT lehine anlamlıdır.

Kemik

Sıklıkla DLCL subtipindedir. Kombine tedavi tercih edilir. Tsang'ın çalışmasından, en çok doz ve alan açısından tartışma olduğu anlaşılmaktadır. Kemoterapi+IFRT (35-40 Gy) genellikle tercih edilmektedir.

Orbita ve Oküler NHL

Cerrahinin yeri yoktur. Düşük gradlı hastalıkta 20-30 Gy RT, yüksek gradlı hastalıkta kemoterapi sonrası 30-35 Gy RT önerilmektedir. Düşük gradlı orbital NHL'da lokal kontrol %90'ların üstündedir (Martinet et al, 2003).



90 orbita NHL olgusunda hastalığa bağlı sağkalım (CSS: cause-specific survival), sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) (Martinet et al, 2003)

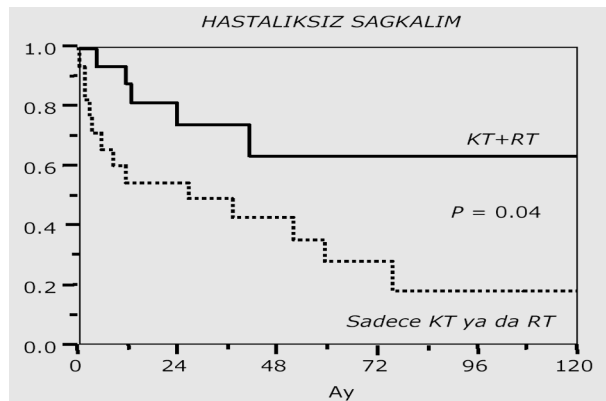
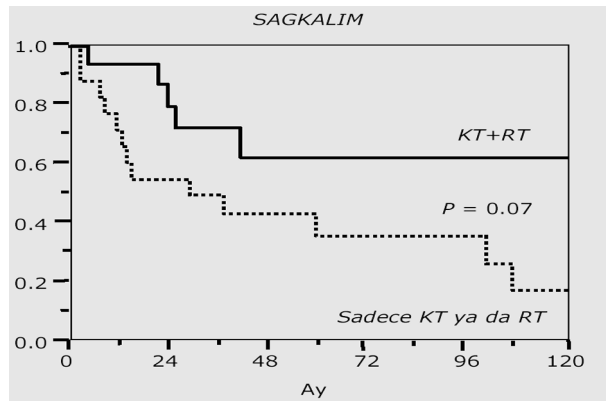
Oküler NHL'da bilateralite özelliği son derece önemlidir. SSS tutulumu riski yüksektir. Kombine tedavi tercih edilmektedir. Tek taraflı tutulumlarda bile bilateral tutulum özelliği nedeni ile bilateral ışınlama ya da tüm beyin ışınlaması önerenler de vardır.

Tükrük bezleri

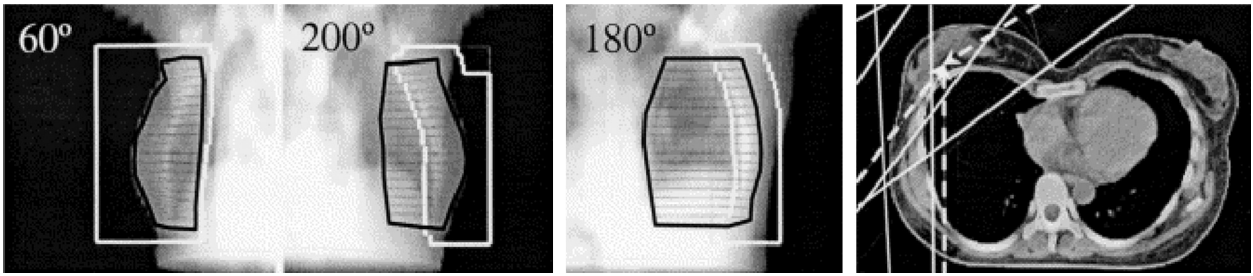
Agresif cerrahiden kaçınılmalıdır. Genellikle düşük gradlı hastalık olup bilateral tutulum şansı yüksektir. Düşük gradlı hastalıkta sadece RT önerilmektedir. Yüksek gradlı hastalıkta ise kombine tedavi standarttır.

Testis

Primer testis NHL'da histopatolojik tanı sıklıkla B hücreli NHL'dır. Orkidektomi ancak tanısal olarak önerilir. Bilateral hastalık riski %30 oranındadır. Yüksek SSS tutulumu nedeni ile SSS profilaksisi önerilmektedir. Profilaktik skrotal+pelvik+paraaortik RT ışınlama önerenler de vardır. Bu konuda iki adet geniş kapsamlı çok merkezli retrospektif yayın mevcuttur (Zouhair et al, 2002; Zucca et al, 2003). Her iki çalışmada da kemoterapi ve RT kombinasyonu ile sonuçlar daha başarılı olmakta, SSS nükslerinin de çokluğu dikkati çekmektedir.



36 testis NHL olgusunda sağkalım ve hastalıksız sağkalım (Zouhair et al, 2002)

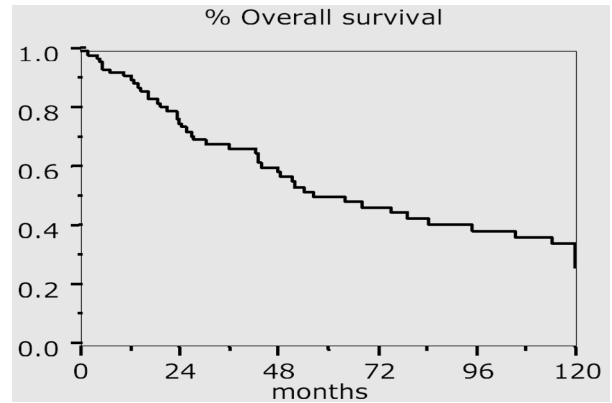


Meme ışınlama tekniğine bir örnek

84 meme NHL olgusunda 10-yıllık sağkalım (Mirimanoff et al, 2002)

Meme

Meme NHL, oldukça ender görülen bir lenfoma olup, daha çok yüksek gradlı türü gözlenmektedir. Tedavisi tümorektomi, kemoterapi ve de IFRT'dir. Aksilla diseksiyonuna gerek yoktur (Mirimanoff et al, 2002).



Kaynaklar:

1. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403:503-11, 2000
2. Arthur K. Follicular lymphoma--a review of 58 cases. *Clin Radiol.* 1968;19:347-50.
3. Cabanillas F, Bodey GP, Freireich EJ: Management with chemotherapy only of stage I and II malignant lymphoma of aggressive histologic types. *Cancer* 46: 2356-9, 1980
4. Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez-Serva A, et al: Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 43:1245-54, 1979
5. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A, Armitage JO: Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. *J Clin Oncol* 9:211-9, 1991.
6. Coiffier B, Herbrecht R, Tilly H, et al: GELA study comparing CHOP and R-CHOP in elderly patients with DLCL: 3-year median follow-up with an analysis according to co-morbidity factors. *ASCO Abstract No. 2395*, 2003
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235-42, 2002
8. Danieu L, Wong G, Koziner B, Clarkson B: Predictive model for prognosis in advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Cancer Res* 46:5372-9, 1986
9. Fillet G, Bonnet C, Mounier N, et al: Radiotherapy is unnecessary in elderly patients with localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of the GELA LNH 93-4 study. *ASH Abstr* 337, 2002.
10. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328:1002-6, 1993
11. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al: A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High-Priority Lymphoma Study. *Ann Oncol* 5 Suppl 2:91-5, 1994
12. Fuller LM, Krasin MJ, Velasquez WS, Allen PK, McLaughlin P, Rodriguez MA, Hagemester FB, Swan F Jr, Cabanillas F, Palmer JL, et al: Significance of tumor size and radiation dose to local control in stage I-III diffuse large cell lymphoma treated with CHOP-Bleo and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jan 1;31:3-11.

13. Fung CY, Tarbell NJ, Lucarelli MJ, Goldberg SI, Linggood RM, Harris NL, Ferry JA. Ocular adnexal lymphoma: clinical behavior of distinct World Health Organization classification subtypes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:1382-91
14. Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F, Gandola L, Tarella C, Pileri A, Ravagnani F, Valagussa P, Bonadonna G: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 336:1290-7, 1997
15. Goffman TE, Glatstein E: Intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Res* 158:115- 7, 2002
16. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, Bosly A, Morel P, Nouvel C, Tilly H, Lederlin P, Sebban C, Briere J, Gaulard P, Reyes F: Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 18:3025-30, 2000
17. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392.
18. Hiddemann W, Dreyling MH, Unterhalt M, Forstpointner R. Rituximab plus chemotherapy in Follicular and Mantle cell lymphomas. *Semin Oncol*. 2003; 30(1 Suppl 2): 16-20.
19. Hiddemann W, Unterhalt M, Wandt H et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by blood-stem cell-transplantation significantly prolongs disease-free interval in patients with low-grade lymphoma as compared to standard maintenance with Interferon alpha: results of a prospective randomized comparison by the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 1999; 94 (Suppl. 1): 610a.
20. Horning S, Glick J, Kim K, et al: Final Report of E1484: CHOP v CHOP+Radiotherapy (RT) for Limited Stage Diffuse Aggressive Lymphoma. *ASH Abstract No. 3023*, 2001
21. Horning SJ, Rosenberg SA: The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984; 311: 1471-1475.
22. Kamath SS, Marcus RB Jr, Lynch JW, Mendenhall NP. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jun 1;44(3):563-
23. Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A, et al: Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst* 93:22-30, 2001
24. Ling CC, Humm J, Larson S, et al: Towards multidimensional radiotherapy (MDCRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:551- 60, 2000
25. Litam P, Swan F, Cabanillas F, et al: Prognostic value of serum beta-2 microglobulin in low-grade lymphoma. *Ann Intern Med* 114:855-60, 1991
26. Longo DL, DeVita VT, Jr., Duffey PL, et al: Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACEOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 9:25-38, 1991
27. Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, et al: Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. *J Clin Oncol* 7:1295-302, 1989
28. MacManus PM, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1282-1290.
29. Martinet S, Ozsahin M, Belkacémi Y, Landmann C, Poortmans P, Oehlere C, Scandolaro L, Krengli M, Maingon P, Miralbell R, Studer G, Chauvet B, Marnitz S, Zouhair A, Mirimanoff RO. Outcome and prognostic factors in orbital lymphoma: A Rare Cancer Network study on 90 consecutive patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:892-898.
30. Mauch P, Leonard R, Skarin A, et al: Improved survival following combined radiation therapy and chemotherapy for unfavorable prognosis stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 3:1301-8, 1985
31. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339: 21-26.
32. Miller T, Leblanc M, Spier C, et al: CHOP Alone Compared to CHOP Plus Radiotherapy for Early Stage Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) Randomized Trial. *ASH Abstr* 3024, 2001
33. Mirimanoff RO, Sun A, Epelbaum R, Poortmans P, Verschueren T, Scandolaro L, Villà S, Balmer Majno S, Ozsahin M, Monnard V. Primary spinal epidural lymphoma: Outcome and prognostic factors in patients treated with radiotherapy. A multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57 (Suppl.): S286- 287.
34. Mirimanoff RO, Taghian A, Epelbaum R, Poortmans P, Zwahlen D, Amsler B, Castelain B, Belkacémi Y, Nguyen T, Scalliet P, Maingon P, van Houtte P, Gutiérrez C, Ozsahin M, Jeanneret Sozzi W. Outcome and patterns of failure in primary breast lymphoma: A multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 51 (Suppl.): 300-301.
35. Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G, et al: Improved five year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:125-34, 1980
36. Nissen NI, Ersboll J, Hansen HS, et al: A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 52:1- 7, 1983
37. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333:1540-5, 1995

38. Reyes F, Lepage E, Munck J, et al: Chemotherapy alone with the ACVBP regimen is superior to three cycles of CHOP plus radiotherapy for treatment of low risk localized aggressive lymphoma: The LNH93-1 GELA study. ASCO Abstract No. 2394, 2003
39. Richaud PM, Soubeyran P, Eghbali H, Chacon B, Marit G, Broustet A, Hoerni B. Place of low-dose total body irradiation in the treatment of localized follicular non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jan 15;40(2):387-90.
40. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:1937-47, 2002
41. Santini G, Salvagno L, Leoni P, et al: VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 16:2796-802, 1998
42. Sertoli MR, Santini G, Chisesi T, et al: MACOP-B versus ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 12:1366-74, 1994
43. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al: Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 20:197-204, 2002
44. Shipp M, Harrington D, Anderson J et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
45. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, et al: Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by geneexpression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 8:68-74, 2002
46. Shipp MA, Yeap BY, Harrington DP, et al: The m-BACOD combination chemotherapy regimen in large-cell lymphoma: analysis of the completed trial and comparison with the M-BACOD regimen. *Clin Oncol* 8:84-93, 1990
47. Smithers DW. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). *Cancer Res* 1971; 31: 1869-1870.
48. Solal-Célgny P, Lepage E, Brousse N et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alpha-2b for advanced follicular lymphomas: Final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes folliculaires 86 trial. *J Clin Oncol* 1998;16: 2332-2338.
49. Stuschke M, Hoederath A, Sack H. Extended field and total central lymphatic radiotherapy for early stages nodal centroblastic-centrocytic lymphoma: Results of a prospective multicenter study. *Cancer* 1997; 80: 2273-2284.
50. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329:987-94, 1993
51. Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. Staging and management of localized non-Hodgkin's lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Mar 1;52(3):643-51
52. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Crump M, Patterson BJ. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 15; 21(22):4157-64.
53. Velasquez WS, Fuller LM, Jagannath S, et al: Stages I and II diffuse large cell lymphomas: prognostic factors and long-term results with CHOP-bleo and radiotherapy. *Blood* 77:942-7, 1991
54. Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A, et al: Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 332:1045-51, 1995
55. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, Hess MA, Cabanillas F, Cox JD Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Dec 1;51(5):1219-27.
56. Wilder RB, Romaguera JE, Tucker SL, Ha CS, Hess MA, Cabanillas F, Cox JD. Results with chemotherapy comprised of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone followed by radiotherapy with or without prechemotherapy surgical debulking for patients with bulky, aggressive lymphoma. *Cancer.* 2002;94(3):601-5.
57. Witzig TE., et al., Randomized controlled trial of Yt-90-labeled Ibrutinomab tiuxetan radioimmunotherapy versus Rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell NHL. *J Clin Oncol* 20;2453- 2463;2002.
58. Yahalom J: Changing role and decreasing size: current trends in radiotherapy for Hodgkin's disease. *Curr Oncol Rep* 4:415-23, 2002
59. Zouhair A, Weber D, Belkacémi Y, Ketterer N, Dietrich PY, Villà S, Scandolaro L, Bieri S, Studer G, Delacretaz F, Girardet C, Mirimanoff RO, Ozsahin M. Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: A multicenter Rare Cancer Network Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:652-656.
60. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, Klasa R, Ozsahin M, Mead GM, Gianni MA, Cortelazzo S, Ferreri AJM, Ambrosetti A, Martelli M, Thiéblemont C, Gomez Moreno H, Pinotti G, Martinelli G, Mozzana R, Grisanti S, Provencio M, Balzarotti M, Laveder F, Oltean G, Callea V, Roy P, Cavalli F, Gospodarowicz MK. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:20-27.