



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

**HematoLog**

2013: 3-2

Dr. Burhan Ferhanoğlu<sup>1</sup>, Dr. Murat Özbalak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

e-posta: bferhan@superonline.com, bferhan@gmail.com

### Anahtar Sözcükler

Non-Hodgkin lenfoma, Difüz büyük B hücreli lenfoma

## DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

### ÖZET

Difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), batı ülkelerinde %31'lik oran ile erişkinlerde en sık görülen lenfoid malignitedir. Morfolojik, biyolojik ve klinik çalışmalar DBBHL'nin morfolojik varyantlarına, moleküler ve immünofenotipleme ile alt gruplarına ve değişik hastalık antitelerine ayrışmasına yol açmıştır. Ancak halen çok sayıda vaka biyolojik ve klinik olarak net sınırlar ile ayıramamakta, heterojenitesini korumaktadır. Bu vakaları alt gruplara ayırmak için açık ve kabul edilmiş kriterler mevcut değildir ve bütünüyle DBBHL- başka şekilde sınıflandırlanamamış (NOS) grup olarak tanımlanırlar. DBBHL-NOS erişkin hastalarda median 70'li yaşlarda görülmektedir, ancak yaş aralığı geniştir ve çocuklarda da görülebilmektedir. Özellikle ekstrasnodal tutulum mevcut ise tutulum alanına göre değişiklik göstermekle birlikte, klinik prezentasyon, davranış ve prognoz farklılıklar göstermektedir. Hastaların %20'sinde bu maligniteler lokalize olarak prezente olur. Dissemine ekstrasnodal hastalık daha nadirdir ve hastaların üçte birinde sistemik semptomlar görülür. Genel olarak DBBHL'ler agresif ancak kür şansı olan malignitelerdir. Özellikle sınırlı hastalığı olanlarda kür şansı yüksektir ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) %80 ila %85'tir; ileri evre hastalığı olanlarda ise 5 yıllık PFS yaklaşık %50'dir. Enternasyonal Prognostik Endeks (IPI) ve yaş ile düzeltilmiş IPI (aaIPI), DBBHL prognozunun belirlenmesinde temel kriterlerdir.

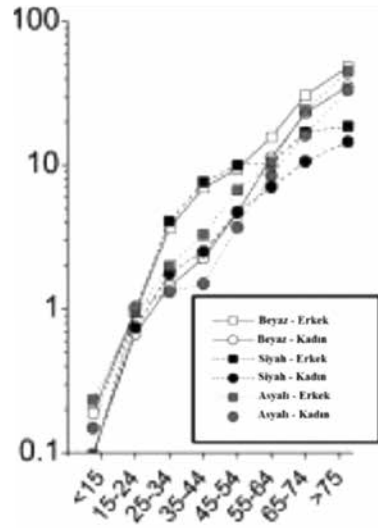
DBBHL hastalarında ilk seri tedavi, kişisel IPI skoru ve yaşa göre temellendirilirken üç majör alt grup belirlenmektedir: yaşlı hastalar (>60 yaş, aaIPI=0-3); genç düşük riskli hastalar (<60 yaş, aaIPI=0-1); genç yüksek riskli hastalar (<60 yaş, aaIPI=2-3). Anti-CD20 antikoru olan rituksimab ile

CHOP tedavisinin kombine edilerek her 21 günde bir uygulanması standart tedaviyi oluşturmaktadır. Randomize çalışmalar, otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavinin (YDK-OKHT) yüksek riskli genç hastalarda, klinik çalışma protokolleri dışında uygulanmaması gerektiğini göstermiştir. YDK-OKHT, ilk seri kemoterapi sonrası tam remisyon (CR) sağlanmamış genç hastalara önerilmektedir. Konsolidasyon amaçlı radyoterapi, immünokemoterapi sonrası CR elde edilemeyen, bulky hastalığı olanlara saklanmalıdır. Yüksek IPI skoru olan, yani serum LDH seviyesi yüksek olan, birden fazla ektranodal alan tutulumu olan, ve bazı ektranodal alanlarda tutulumu olan (testis ve orbita ve böbrek gibi) hastalar, ilk seri tedavinin bir parçası olarak merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisi alınmalıdır. Kemoterapi sensitif nüks gözlenen hastalarda YDK-OKHT standart tedavi olarak kabul edilmelidir. Yaş veya komorbiditeler nedeniyle YDK-OKHT yapılamayan hastalarda sonuçlar hayal kırıklığı yaratmaktadır. Bu spesifik ve geniş hasta grubu için yeni geliştirilen etkin ve daha az toksik kemoterapi ilaçları veya biyolojik ajanlar değerlendirilmelidir. Bazı yeni ajanlar DBBHL'de değerlendirilmektedir, bunlar arasında immün modüle edici ajanlar (lenalidomide), m-TOR inhibitörleri (temsirolimus ve everolimus), proteazom inhibitörleri (bortezomib), histon deasetilaz inhibitörleri (vorinostat) ve Bruton Tirozin kinaz inhibitörü olan ibrutinib , prospektif çalışmalarda araştırılmaktadır.

## GİRİŞ

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), en sık görülen hematolojik malignitedir. NHL, pek çok değişik alt tipi içermektedir. Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) en sık görülen histolojik tip olmakla birlikte, her sene yeni tanı konulan olguların %30'unu oluşturmaktadır. NHL'ler, klinik ve patolojik olarak heterojen bir lenfoproliferatif maligniteler grubudur ve çoğu B hücre kökenlidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında yayınladığı Hematopoyetik ve Lenfoid Doku tümörleri Sınıflaması kitabında, DBBHL'yi başka alt tiplere de ayırabilmek için özgün klinik, patolojik ve moleküler özellikleri belirtilmiştir (1).

DBBHL en sık görülen lenfoma türüdür ve gelişmiş ülkelerde tüm NHL'lerin %30'unu oluşturur. ABD'de insidansı 100.000 kişide senede 7 vakadır (2). Avrupa'da ise insidansı 100.000 kişide yıllık 4.92 hastadır (3). Çoğu NHL gibi erkek predominansı vardır ve hastaların %55'i erkektir. İnsidans, yaş ile artar; tüm hastalarda ortalama tanı yaşı 64'tür. (4). DBBHL, ileri yaş hastalığıdır ve bu yönü ile, yaşlı hastaların tedavisi, hastalığın yönetimi açısından önem kazanmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarında Yaş Dağılımı

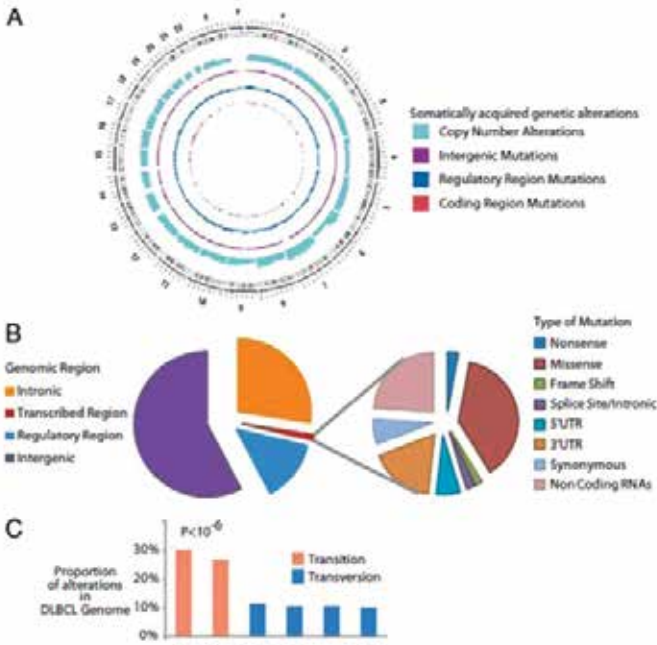
\*Morton ve ark., Blood 2006 107:265-276

şekil 2'den alıntıdır

Hastalıkta gen ekspresyon profilleri ve klinik sonuçlar oldukça heterojendir, ancak bu durumun genetik temeli henüz tam anlaşılabilmiştir. Tüm genom ve ekson sekanslamasında DBBHL'nin genetik çeşitliliği belirlenmiştir. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında (5) 73 DBBHL tümörünün sekanslanmasında, primer DBBHL tümöründe mutasyona uğramış 322 adet kanser geni tanımlanmıştır. Kromatin modifikasyon yolları (ARID1 ve MEF2B) i NF- $\kappa$ B (CARD11 ve TNFAIP3), PI3 kinaz (OIK3CD, PIK3R1 ve MTOR), B hücre dizisi (IRF8, POU2F2 ve GNA13) ve WNT sinyali (WIF1) gibi rekürren mutasyonlarla aktive olan ve daha önce DBBHL'de tanımlanmış genler ve yolaklar belirlenmiştir. Mutasyon paterni, mutasyona uğrayan genler hastadan hastaya değişmekle birlikte uzun kuyruk lokalizasyonu göstermektedir. Zhang ve arkadaşlarının lenfoma genomu sekanslama ile ilgili diagramı Şekil 2'de irdelenmiştir.

DSÖ 2008 sınıflamasına göre DBBHL alt tipleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

DBBHL gibi malin lenfomatöz hastalıkların etyolojisinde kalıtsal immün yetmezlikler, edinilmiş immünyetmezlikler, otoimmün hastalıklar, kimyasal veya ilaç maruziyeti ve radyasyon bulunabilir (Tablo 2) (6).



**Şekil 2.** Lenfoma genomu sekanslanması

**A:** DBBHL genomunda edinilmiş somatik genetik varyantları özetleyen Circos diagramı. En dıştaki halka saat yönünde kromozom ideogramını, sonraki halka DBBHL genomundaki değişiklikleri kopya sayısını, diğer üç halka ise sırasıyla intergenik alanlarda, potansiyel düzenleyici alanlarda ve eksolarda edinilmiş somatik mutasyonları gösterir.

**B:** DBBHL'de edinilmiş somatik mutasyonların görece sayısı.

**C:** DBBHL mutasyon profili. Altı mutasyonun oranları gösterilmektedir. Transizisyonlar, edinilmiş somatik mutasyonların çoğunluğunu oluşturur.

**Tablo 1. Difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) alttipleri (1)**

DBBHL, başka türlü sınıflandırılmamış

Primer mediastinal DBBHL

Yaşla ilişkili Epstein-Barr virüs pozitif DBBHL

T-hücreli/histositten zengin büyük B hücreli lenfoma

Primer merkezi sinir sistemi DBBHL

Deri kütanöz DBBHL, bacak tipi

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

Kronik inflamasyonla ilişkisi DBBHL

Lenfomatoid granülomatosis

Plazmablastik lenfoma

ALK-pozitif büyük B hücreli lenfoma

Human Herpes Virüs 8 le ilişkili multisantrik Castleman

hastalığından kaynaklanan büyük B hücreli lenfoma

Primer efüzyon lenfoması

CD5 pozitif DBBHL

**Tablo 2. Malin lenfoma gelişme riskini artıran hastalıklar ve maruziyetler**

**Kalıtsal immün yetmezlik hastalıkları**

Klinefelter sendromu

Chédiak-Higashi sendromu

Ataxia telangiectasia sendromu

Common variable immün yetmezlik sendromu

**Edinilmiş immün yetmezlik hastalıkları**

İyatrojenik immünsüpresyon

HIV-1 enfeksiyonu

Edinilmiş hipogammaglobulinemi

**Otoimmün hastalıklar**

Sjögren sendromu

Celiac hastalığı

Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus

**Kimyasal veya ilaç maruziyeti**

Fenitoin

Dioksin, fenoksi herbisidler

Radyasyon

Önceden kemoterapi ve radyoterapi almış olmak

DBBHL hastalarında ilk tanı anında %40'a varan ektranodal tutulum oranları tespit edilmiştir (7). DBBHL hastalarının tedavisinde son 40 yılda dramatik bir ilerleme sağlanmıştır.

## **TANI VE EVRELEME**

B hücreli lenfomalar, normal B hücre gelişiminin olduğu primer ve sekonder lenfoid organlardan veya lenfoid olmayan organlardan gelişen tümörlerdir. DBBHL'de büyük difüz büyüme paternine sahip B lenfoid hücreler, normal lenfositlerin iki katına yakın boyutta çekirdek içerirler. Klinik, morfolojik, immünolojik ve genetik verilere göre Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), DBBHL'yi farklı alt gruplara ayırmıştır. Senroblastik, immünoblastik, anaplastik olmak üzere 3 farklı morfolojik varyant vardır ve immünoblastik variant, bunlar içinde en olumsuz prognoza sahip olanıdır (8).

Tanı için eksizyonel biyopsi, tru-cut biyopsiye her zaman tercih edilmelidir. Yeterli materyalle belirlenen DBBHL tanısından sonra evrelemeye geçilmelidir. Evreleme sırasında yapılması gerekenler Tablo 3'de özetlenmiştir. DBBHL evrelemesinde kullanılan PET/BT görüntülemenin, kemik iliği tutulumunu göstermede daha yüksek bir hassasiyete sahip olduğu, ancak histolojik olarak kemik iliği tutulumunun gösterilmesinin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine daha olumsuz bir katkısı olduğunu göstermiştir (9, 10). Bu verilerle kemik iliği biyopsisinin yapıma gerekliliği azalmış görünmektedir.

### **Yanıt Kriterleri**

DBBHL'de tanı sırasında standart haline gelmiş olan PET/BT görüntüleme, tedavinin yanıtının değerlendirilmesinde referans olarak alınmalıdır.

**Tablo 3. Evreleme sırasında yapılması ve sorgulanması gereken noktalar**

Doku örnekleme; BCL2/MYC koekspresyonunun ve TP53 mutasyonunun değerlendirmesi ile birlikte

B semptomu varlığı; Ardışık 3 gün  $>38^{\circ}\text{C}$  ateş, gece terlemesi, son 6 ayda  $>10$  kilo kaybı

Fizik Muayene; Palpe edilebilen tüm lenf düğümü bölgelerinin muayenesi, Waldeyer halkası inspeksiyonu, hepatosplenomegali muayenesi, palpabl kitle açısından clt muayenesi

ECOG performans değerlendirme

Laboratuvar tetkikler; Tam kan sayımı, periferik kan yayması, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, LDH, ürik asit seviyesi, HIV-HBV-HCV seroloji

Kemik iliği biyopsisi; Bilateral yapılması sensitiviteyi artırmaktadır, tek taraflı yapılması durumunda örneğin  $>2\text{cm}$  olması önerilmektedir. PET in KI ne tercih edilme eğilimi vardır.

Meninks tutulumu şüphesi var ise lomber poksiyon

Merkezi sinir sistemi tutulumu riski var ise beyin MR

PET/BT değerlendirme

**Tablo 4. Yüksek risk DBBHL**

<b>Klinik Risk</b>
IPI; 3,4,5
Histoloji; T hücreden zengin, immünoblastik, vs.
Hasta faktörleri; komorbiditeler, güçsüzlük, kardiyak problem, fakirlik, sosyal destek eksikliği
<b>Biyolojik risk</b>
Hücre orijini/Gen ekspresyonu; Aktive B hücre, stromal 2
"Double-hit" özelliği (immünohistokimya vs genetik); MYC/BCL2, TP53
Mutasyon analizi

Tedavi sonrası PET/BT değerlendirme ile hastalığın, verilen tedaviye yanıtı değerlendirilmelidir. Interim PET/BT değerlendirme ise, mevcut kanıtlar doğrultusunda DBBHL için önerilmemektedir (12).

Remisyona giren hastaların takiplerinde sadece nüks değerlendirmesinde PET/BT'nin yeri vardır. Ancak primer mediastinal büyük B hücreli lenfomada PET/BT'nin pozitif prediktif değeri, Dunleavy ve arkadaşları tarafınca %17 olarak belirtilmiştir (13). Ayrıca bazen lenfomaya eşlik eden sarkoidoz vb gibi hastalıklarda da PET/BT'nin nüks açısından yanlış pozitif yorumlamalara yol açabileceği unutulmamalıdır (14). Bu nedenle mümkün olduğunca tedavi öncesi biyopsi ile nüksün confirmasyonu yapılmalıdır.

### **Tedavi Sonucunun Öngörülmesi**

DBBHL hastalarında prognoz değişkenlik gösterir. Rituksimab çağında DBBHL hastalarında, standart tedavi ile 4 yıllık genel sağkalım, standart IPI risk ayrıştırması ile %59 ile %82 arasında değişmektedir (15). Bu veriler, standart R-CHOP tedavisini duyarlı bir klinik yelpaze mevcut olduğunu gösterir.

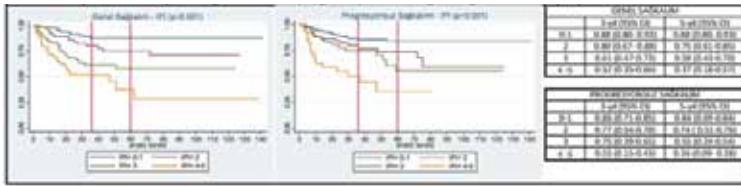
Enternasyonal Prognostik Endeks (IPI), 2000'den fazla lenfoma hastasının retrospektif analizi sonucunda, tedaviye yanıtı öngörmek için geliştirilmiştir. Zaman içinde IPI'da iki büyük değişiklik yapılmıştır ve Rituksimab çağında da geçerlidirler: 60 yaşının altındaki hastalar için yaş ile doğrulanmış model ve beş prognostik kriteri; tümör evresi, performans ve LDH seviyesi olmak üzere üç kritere indirgeyen revize IPI (15, 16). Standart uygulamada IPI kabul görmüş olsa da, yaşa göre düzeltilmiş IPI geniş prospektif çalışmalarda halen değerlendirilmektedir ve günlük uygulamaya henüz yerleşmemiştir. IPI bileşenleri, prognostik önemleri ile beraber Tablo 5'de özetlenmiştir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2000-2011 tarihleri arasında tanısı konulmuş ve takip edilmiş 312 DBBHL hastasının IPI'ya göre sağkalım eğrileri Şekil 3'de detaylı analiz edilmiştir.

2002 yılında Rosenwald ve arkadaşları, 160 hastada gerçekleştirdikleri DNA ekspresyon analizi ile DBBHL'nin üç ayrı alt tipini belirlediler: 1) Germinal merkez B hücreli (GCB), 2) Aktive B hücreli (ABC) ve 3) Tip 3 DBBHL. GCB ve non-GCB alt tipleri arasında sağkalım farkları istatistiki olarak anlamlıydı;

Tablo 5. Difüz büyük B hücreli lenfoma'da prognozun öngörülmesi (17)

IPI Kötü Risk Faktörleri (16)		Yaş ile düzeltilmiş IPI Kötü Risk Faktörleri (aaIPI, ≤60 yaş hastalar için) (16)		
Yaş >60		Serum LDH > Normal		
Serum LDH > Normal		ECOG ≥2		
ECOG ≥2		Evre III veya IV hastalık		
Ekstranodal tutulan alan ≥2				
Evre III veya IV hastalık				
IPI ve R-IPI karşılaştırması [British Columbia Kanser Merkezi verileri (15)]				
Risk Grubu	Olumsuz IPI faktörü sayısı	Hasta Oranı (%)	4 yıllık PFS (%)	4 yıllık OS (%)
Standart IPI				
Düşük	0,1	28	85	82
Düşük-orta	2	27	80	81
Yüksek-orta	3	21	57	49
Yüksek	4,5	24	51	59
Revize edilmiş IPI				
Çok iyi	0	10	94	94
İyi	1,2	45	80	79
Kötü	3,4,5	45	53	55

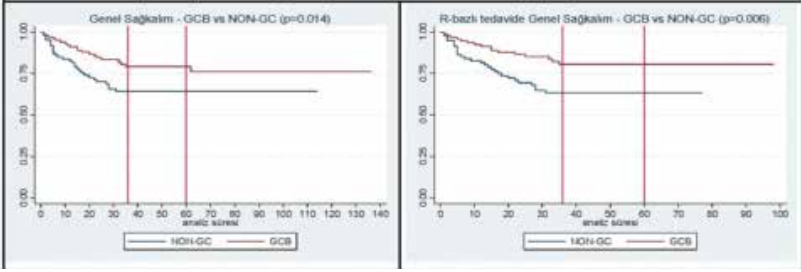
LDH: Laktik asit dehidrogenaz, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IPI: Enternasyonal Prognostik Endeks, aaIPI: Yaş ile düzeltilmiş Enternasyonal Prognostik Endeks, R-IPI: Revize edilmiş Enternasyonal Prognostik Endeks, PFS: Progresyonsuz Sağlıkım, OS: Genel Sağlıkım



**Şekil 3.** Enternasyonal Prognostik Endeke (IPI) göre Kaplan Meier Sağlıkım Eğrileri – Cerrahpaşa Tıp Fakültesi verileri

%59'a karşın %30 (18). Hans ve arkadaşları, CD10, bcl-6 ve MUM-1'i içeren küçük bir immünohistokimyasal boya grubu ile, DNA ekspresyon analizine %80 uyumlu sonuçlar elde etti (19). Bu konuda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi deneyimleri de bu verileri doğrular niteliktedir (Şekil 4) (17).

Yeni yayınlanmış veriler DBBHL'de üç parametrel bir biyolojik skor bildirmiştir: non-germinal merkez B hücreli alt tipi olması, SPARC (secreted protein, acidic, and rich in cysteine)'in %5'in altında olması ve mikvasküler yoğunluğun 4. çeyrekte olmasına göre belirlenmiş yeni bir modeldir. Bu model hastaları;



**Şekil 4.** Kaplan Meier Sağlıkım Eğrileri – GCB vs NON-GC – Cerrahpaşa Tıp Fakültesi verileri

düşük biyolojik skorlu, sağkalımı iyi (0–1) ve yüksek biyolojik skorlu (2–3), sağkalımı kötü olmak üzere iki gruba ayırmıştır (20).

Gen ekspresyon profiline göre DLBCL ya GCB, non-GCB ayırımına farklı bir yorum getiren çalışma Hu ve arkadaşları tarafından yeni yayınlanmıştır (21). Bu çalışma 893 R-CHOP kemoterapisi almış DBBHL hastasının analizinde MYC/BCL2 koekspresyonunun, bilinenin aksine ABC alt tipinde daha fazla görüldüğü, MYC/BCL-2 koekspresyonunun olmadığı olgularda GCB ve ABC alt tipine sahip hastalarda benzer prognoz ortaya çıktığı gösterilmiştir (Şekil 4). MYC/BCL-2 koekspresyonu olan hastalar dışlandığında ise gen ekspresyon profilinin de farklılığın ortadan kalktığını gösterdiler. Bu verilerle MYC/BCL-2 koekspresyonunun DBBHL’de agresif klinik seyre neden olduğu, ABC alt tipinde daha yaygın olduğu, ABC alt tipin kötü prognoza etkiye bulunduğu söylenebilir. Hücre orijini yerine MYC/BCL-2 koekspresyonunun daha iyi prognoz belirleyicisi olduğu sonucuna varılır.

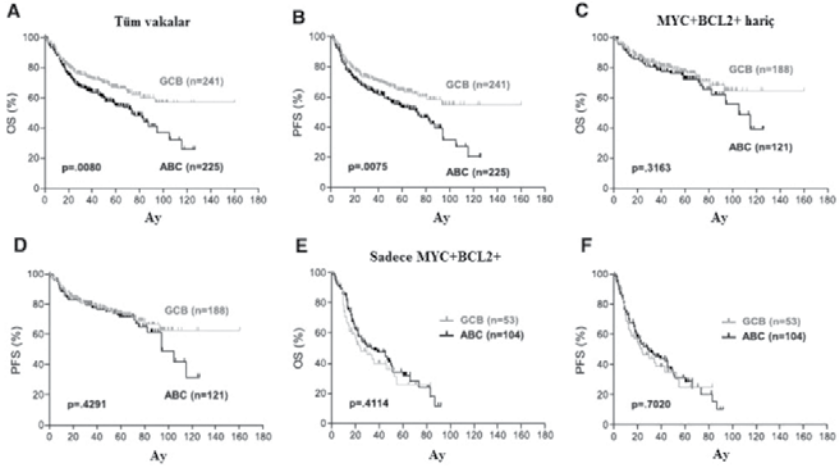
DBBHL’de bir diğer prognostik parametre p53 mutasyonudur. Bilindiği gibi p53, genomik stabilizeyi idame ettirmede büyük öneme sahip olan ve onkogen aktivasyonunun tahrip edici etkisini inhibe eden bir gen olarak bilinmektedir (Şekil 5). p53 mutasyonu öncelikli olarak hematolojik kanserler ve DBBHL olmak üzere pek çok kanser türünün oluşumundan sorumludur. p53 mutasyonu DBBHL’de refrakter olguların yaklaşık %20’sinden sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle p53 proteinini hedefleyen küçük molekül varlığı ile ilişkili çalışmalar devam etmektedir (Şekil 6) (22, 23).

Hu ve ark yaptığı bir çalışma DLBCL’de CD30 antijen pozitifliği olan olguların farklı gen ekspresyonuna sahip olduğu ve daha iyi prognoza işaret ettiği gösterilmiştir (24).

## **TEDAVİ STRATEJİLERİ**

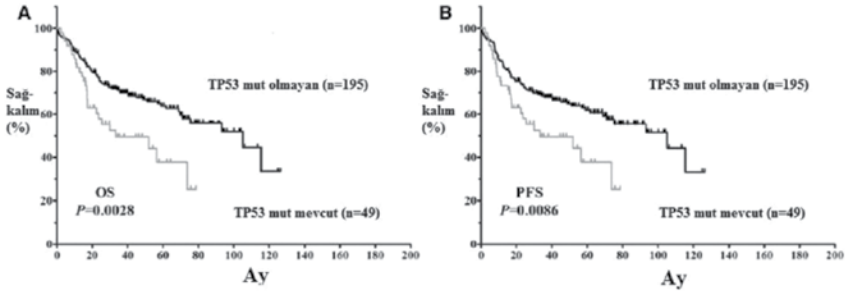
Tedavisiz bırakılması halinde DBBHL’nin sağkalımı 1 seneden azdır (25–27). Rituksimab öncesi dönemde, tutulu alan radyoterapisi ile birlikte antrasiklin bazlı kemoterapi rejimleri tedavinin temelini oluşturdu. Kimerik monoklonal antiCD20 antikoru rituksimabın yaklaşık on yıl önce tedaviye eklenmesi, DBBHL’yi da içine alan B hücreli lenfomaların tedavisinde bir dönüm noktası oldu; progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdi (28–30).





**Şekil 5.** MYC/BCL2 koekspreyonu, ABC alt tipinde prognozun kötüleşmesine katkı sağlamaktadır. A ve B eğrilerinde tüm olgularda ABC ve GCB alt tiplerinin OS ( $p=0.0080$  ve PFS eğrileri; C ve D eğrilerinde, MYC+/BCL2+ olgular çıkartılınca geriye kalan vakalarda OS ( $p=0.3163$ ) ve PFS eğrileri, E ve F'de ise MYC+/BCL2+ olgularda OS ( $p=0.4114$ ) ve PFS eğrileri görülmektedir.

\*Hu ve ark. Blood. 2013;121(20):4021–4031 Figure 4'ten alıntıdır.



**Şekil 6.** DBBHL hastalarında TP53 kodlayıcısı sekan (COS) durumuna göre sağkalm (OS) ve Progresyonsuz sağkalm (PFS) A:TP53 mutasyonu olan ve olmayan grupta OS B: TP53 mutasyonu olan ve olmayan grupta PFS

\*Li ve ark. Blood. 2013;121(22):4529–4540 Figure 3'ten alıntıdır.

### A) Lokalize DBBHL

‘Sınırlı evre hastalık’(genellikle evre I veya bulky olmayan evre II hastalık olarak tanımlanmıştır), kısıtlanmış kemoterapi ve devamında tutulu alan radyoterapisi (IFRT) kullanımı kabul görmüştür. SWOG çalışması ile başlangıçta 3 kurs CHOP ve ardından IFR'nin 8 kurs CHOP tedavisine üstün olduğu kanıtlanmıştır ancak uzun süreli takiplerde, kombine yaklaşımın avantajı kaybolmuştur. Rituksimab çağında kombine tedavinin başarısı ile ilgili belirgin bir prospektif değerlendirme yoktur. SWOG tarafınca



yürütülen yeni bir çalışmada, tedaviye 4 kurs rituksimab eklenerek kombine edilmesinin, tek başına CHOP verilmesine göre progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) avantajı sağladığı gösterilmiştir (PFS; 2 yılda %93 ve 4 yılda %88; OS 2 yılda %95 ve 4 yılda %92). Ancak bu çalışmada nökslerde devamlılık gösteren ve platoya ulaşmayan PFS ve OS eğrileri dikkati çekmiştir ve bu durum, kısaltılmış immünokemoterapinin malin klonu eradike etmede başarılı olmadığı izlenimini uyandırmıştır (31).

Son dönemde Sehn ve arkadaşları, bulky hastalığı olmayan, sınırlı evre I ve evre II hastalığı olan 134 hastasında tedaviyi PET bazlı yaklaşım ile belirlemiştir: 3 kurs R-CHOP tedavisinin ardından PET negatifliği sağlanan (n: 103) hastalara ek olarak sadece 1 kurs R-CHOP verilirken, PET pozitif hastalara ise IFRT verilmiştir. Otuz aylık median takip sonrasında 103 hastanın 7'sinin nöks ettiği ve 3 yıllık sağkalımın %86 olduğu tespit edildi. Ancak 3 kurs R-CHOP sonrası PET taraması pozitif saptanan hastalarda IFRT tatmin edici sonuçlar doğurmadı ve yüksek oranda uzak tutulum ile nöks (9/30 hasta) gözlemlendi (25). Bu değerlendirmenin sonuçları, bize lokalize hastalıkta PET taramasının, kısaltılmış kemoterapiden fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde yardımcı olabileceğini gösterdi. Ancak PET pozitif hastalarda immünoterapi sonrası verilecek uygun tedavi tartışılmaktadır.

Sonuç olarak, geç nöksler de göz önüne alındığında, uygulanabilecek her hastaya 6 kür R-CHOP uygulanması, kısaltılmış veya kombine tedavilerin ise tedaviyi zor tolere eden ileri yaş hastalara verilmesi önerilebilir.

## **B) İleri Evre DBBHL ve Yaşlı Hastalar**

GELA'nın (Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte) yürüttüğü faz III çalışmada, 60 yaş üstü hastalarda 21 günlük periodlarla 8 kurs R-CHOP ile yalnızca CHOP tedavisi karşılaştırılmıştır. R-CHOP-21 belirgin olarak daha iyi CR oranları ile sonuçlanmıştır (%76 vs %63). 10 yıllık takiplerde PFS, OS, EFS ve DFS'de R-CHOP lehine istatistiksel olarak anlamlı belirgin fayda gözlenmiştir. US intergroup çalışması ve RICOVER-60 çalışması dayalı hastalarda R-CHOP-14'ün yararını göstermiştir (32).

Her ne kadar RICOVER-60 çalışması, yoğun doz R-CHOP rejimi temelinde otursa da (33), R-CHOP-14'ün R-CHOP-21'e üstünlüğünün henüz belirgin klinik verisi yoktur. Şaşırtıcı bir şekilde UK NCRI'nın ve GELA'nın çalışmalarında R-CHOP14'ün üstünlüğü kanıtlanamamıştır (34,35).

## **C) Genç, Düşük Riskli Hastalar (18-60 yaş)**

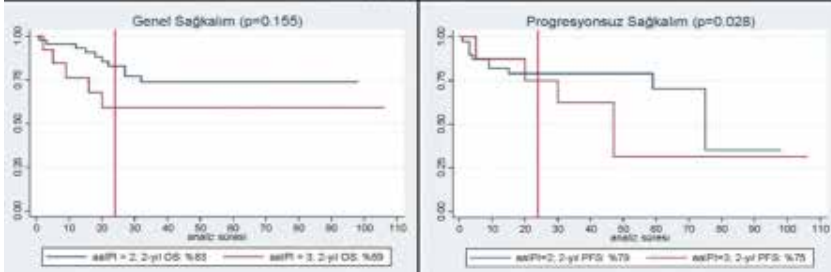
MInT çalışmasında aalPI skoru 0-1 olan 18-60 yaş arası 824 hasta, rituksimablı ya da rituksimabsız 6 kurs CHOP veya CHOP benzeri kemoterapi kollarına randomize edilmiş ve ardından, bulky hastalık olup olmasına göre radyoterapi uygulanmıştır. Yeni güncellemede, 70 aylık takiplerde immünoterapi ile PFS (%79.9 vs %63.8;  $p < 0.0001$ ) ve OS'deki (%89.8 vs %80;  $p = 0.001$ ) iyileşme korunmuştur (36).

## **D) Genç, Yüksek Riskli Hastalar**

Olumsuz aalPI (2-3) skoru olan genç hastaların optimal tedavisi ile ilgili konsensus henüz mevcut değildir.

Danimarka Lenfoma çalışma grubunun populasyon tabanlı çalışmasında R-CHOEP-14 rejimi ile R-CHOP-14 rejimi genç, aalPI skoru 2-3 olan yüksek riskli hasta grubunda karşılaştırılmıştır ve R-CHOEP in sağkalıma olumlu etkisi gösterilmiştir. (4 yıllık OS sırasıyla %75 vs %62  $p = 0.04$ ) (37).

Dozu ayarlanmış R-EPOCH ile tedavi edilmiş bir grup hastada farklı biyolojik göstergeli (GCB vs non-GCB) DBBHL'de R-CHOP tedavisine bortezomib eklenmesinin non-GCB grubundaki etkinliği test edilmektedir. Ülkemizden de çok merkezli katılımın olduğu LYM2034 faz II randomize çalışması ile non-GCB fenotipinde Bortezomibin R-CHVP rejimi ile etkinliği ortaya konmaya çalışılmış ancak R-CHOP ile R-CHVP kolu arasında fark bulunamamıştır (38). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi deneyimimizde yaptığımız subgroup analizinde, aalPI skoru 2-3 olan 60 yaş altı hastaları değerlendirdik. 71 hasta belirttiğimiz kriterleri karşıladı. 3 ve 5 yıllık genel ve progresyonsuz sağkalım oranları, benzer risk skoruna sahip yaşlı hastalara göre daha iyiydi ancak CHOP ve R-CHOP grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (3 yıllık OS: %71 vs %77 ve 5 yıllık %67 vs 75 p=0.532, 3 yıllık PFS %55 vs %81 ve 5 yıllık %47 vs %76 p=0.234). R-CHOP tedavisini alan genç yüksek riskli grubun (n=59) 2 yıllık sağkalım eğrileri Şekil 7'de gösterilmiştir.



**Şekil 7.** Kaplan Meier Sağkalım Eğrileri – R-CHOP almış genç Yüksek Riskli Hastalar (aalPI:2-3) – Cerrahpaşa Tıp Fakültesi verileri

18-59 yaş arası düşük-orta IPI skoru olan DBBHL hastalarında, standart R-CHOP ile karşılaştırıldığında, ACVBP ile pekiştirilmiş immünoterapi, sağkalımı belirgin olarak iyileştirmiştir. Pekiştirilmiş rejimin hematolojik toksisitesinin de arttığı tespit edilmiştir (39).

Yüksek riskli genç DBBHL hastalarında en çok tartışılan konulardan biri, ilk seri yüksek doz kemoterapi (YDK) ve sonrasında olog kök hücre transplantasyonudur (OKHT). 15 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde, YDK ile birlikte OKHT'nun belirgin yararı kanıtlanamamıştır (40). Son dönemde, rituksimab içeren dört randomize çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. GOELAMS075 çalışmasında 8 kurs R-CHOP-14 tedavisi ile, rituksimaba ilave YDK ile benzer 3 yıllık PFS/DFS sonuçları elde edilmiştir (sırasıyla %76 vs %83, her iki tedavi kolu için), ancak CHOP-14 daha iyi tolere edilmiştir (41).

Genç yüksek riskli, aalPI skoru 2-3 olan hastaları içeren DSHNHL faz III çalışmasında, YDK ile MegaCHOEP-14 sonrasında AKHT, 8 kurs R-CHOEP-14'den daha etkili değildir ve çok daha yüksek enfeksiyon insidansını beraberinde getirmektedir. Sonuçta, kötü prognozlu hasta grubunda R-CHOEP-14 rejiminin mükemmel PFS (%73.7) ve OS (%84.6) sonuçları mevcuttur (42).

Buna karşın Vitolo ve arkadaşlarının DLC04 çalışmasında, 4 kurs R-CHOP-14 veya R-MegaCHOEP sonrası YDK ile OKHT, havuzlanmış standart R-CHOP-14 veya R-MegaCHOEP-14 hastaları ile karşılaştırıldığında, 2 yıllık PFS oranları daha iyidir. Ancak bu avantaj OS'de iyileşmeyi beraberinde getirmemiştir ve OKHT'nin rolünün belirlenmesi için daha uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır (43).

SWOG S9704 (U.S./Canadian Intergroup çalışması) sonuçları yeni yayınlanmıştır ve bu çalışmada, 5 kurs CHOP-21 (rituksimab ile veya rituksimabsız) ile indüksiyon tedavisi sonrası hastalar rastgele 3 ilave CHOP(+/- R) veya bir kurs ilave CHOP sonrası YDK ile OKHT kollarına dağıtılmışlardır. 2 yıllık PFS sırası ile %69 ve %56 ile YDK lehinedir ( $p=0.005$ ). Ancak OS'de fark yoktur ( $p=0.32$ ). Klinik yarar, daha çok yüksek riskli (aaPI=3) hasta grubunda gözlenmiştir (44).

Mevcut ESMO rehberine göre bu yeni rejimler halen deneysel tedavilerdir.

### E) Santral Sinir Sistemi Profilaksisi

2013 yılında Lugano da gerçekleştirilen 12. ICML kongresinde Schmitz ve arkadaşlarının agresif NHL verilerine göre, hastaları 5 kriter (Tablo 6) dikkate alınarak merkezi sinir sistemi (MSS) risk sınıflamasına ayırılır. 0-1 risk taşıyanlarda diagnostik ve profilaktik girişim gerekliliği yokken, 2-3 faktörde diagnostik girişim gerekliliği 4-5 risk faktörü bulunduranlarda ise hem diagnostik hemde profilaktik girişimin gerekliliğine işaret edilmiştir. Düşük riskli hastalarda 2 yıllık MSS hastalık riski <1% iken, orta risk grubunda %4.1 ve yüksek risk grubunda ise %17'ye ulaştığı dikkatimize sunulmaktadır (45).

**Tablo 6. Merkezi Sinir Sistemi tutulumu risk faktörleri (45)**

Yaş > 60
LDH > Normal
Evre 3 veya 4 hastalık
ECOG perf $\geq 2$
Böbrek tutulumu

NCCN Non-Hodgkin lenfoma rehberine göre seçilmiş olgularda (paranasal sinüs, testiküler, epidural, kemik iliği tutulumları, HIV pozitifliği,  $\geq 2$  ektranodal tutulum, yüksek LDH) MSS ile ilişkili olaylarda artmış risk bulunabilir. Bu olgularda MSS profilaksisinin nasıl yapılacağı kesin olmamakla beraber tedavi verilirken sistemik metotreksat ( $3-3.5 \text{ g/m}^2$ ) verilmesi düşünülebilir. Yeni verilere göre evre I E meme tutulumu hastalık da MSS tutulumu için potansiyel risk oluşturmaktadır (46).

Mevcut veriler ışığında, MSS tutulumu açısından yüksek riskli hastalara, ilk ve ikinci R-CHOP tedavilerinden hemen sonra sistemik yüksek doz metotreksat ( $3-3.5 \text{ g/m}^2$ ) verilmesi önerilmektedir. Bu konuda merkezimizin yaklaşımı 1. kür ve 2. kür 15. günler yüksek doz MTX vermek şeklinde özetlenebilir.

### F) DBBHL'de Radyoterapinin (RT) Rolü

İleri evre DBBHL da British Columbia grubunun PET rehberliğindeki RT politikası oldukça makul görülmektedir (47). 6 kurs R-CHOP sonrası rezidü

kitlesi 2 cm'den büyük olan olgulara PET (KT sonrası 3-6 haftalık süreçte) uygulandığında, negatif PET yanıtı hastalar tedavisiz izlenirken pozitif PET yanıtı varlığında, PET pozitif rezidü kitle üzerine, kitle sınırından 1-4 cm alanlar dahil edilerek 3500 cGY 20 fraksiyonda RT uygulandığında PET pozitif hastalar bu yaklaşımdan yararlanmışlardır. PET negatif hastaların ise gereksiz toksisiteden korunduğu, bulky hastalığın tek başına RT için bir endikasyon oluşturmaması gerektiğini ortaya koymuştur. Buna karşın Carsten Zwick ve arkadaşlarının Ricover 60 çalışmasında bulky hastalığı olup RT alan ve almayan hasta karşılaştırmasında (48), araştırmanın küçük hasta sayısı, randomize olmayışı, hasta dermografisinin dengesizliği, PET in yokluğu gibi limitasyonları göz ardı edildiğinde, RT alan hastalarda %20'den fazla genel sağkalım avantajı yarattığı söylenebilir.

### G) Nüks Hastalığın Tedavisi

Parma uluslararası çalışması 1991 yılında yayınlanan sonuçları ile nüks veya refrakter lenfomalı hastalarda YDK ve OKHT ile uzun süreli remisyonların sağlanabileceği kanıtlanmıştır (51). Bu pilot çalışmaya giren hastaların %20'si, hastalık progresyonu olmadan uzun süre yaşamışlardır. Başka prospektif çalışmalar da bu veriyi doğrulamış ve transplantasyona giden hastaların yaklaşık %50'sinin 3 yıl sonra remisyonunda olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler dikkate alındığında, nüks veya refrakter DBBHL hastalarında uzun süreli remisyon elde edebilmek için OKHT tek seçenektir. Çoğu olguda OKHT yapılabirliği, hastanın yaşı, tedaviye bağlı morbiditeler ve düşük performans durumu nedeni ile sınırlıdır (51, 52).

DBBHL'da tedavi algoritması, Şekil 8'de özetlenmiştir.

Rituksimab çağında nüks hastalığın klinik etkisi tekrar değerlendirilmiştir. İlk sıra tedavi olarak R-CHOP kullanılması ile nüks oranı düşmüştür, ancak nüks eden hastalarda kurtarma rejimine yanıtın azaldığı tespit edilmiştir. İlk sıra tedaviye yanıtı olmayan hastalarda kurtarma tedavi seçenekleri faz III CORAL çalışmasında değerlendirilmiştir (Şekil 9) (53). 396 nüks DBBHL hastası, 3 kurs R-ICE veya R-DHAP kurtarma tedavisi kollarına randomize edilmiştir; yanıtı olgulara YDK ile OKHT yapılmıştır. Genel yanıt, 3 yıllık PFS ve OS anlamında R-ICE ile R-DHAP arasında fark gözlenmemiştir. Çoklu analizlerde OS'yi etkileyen üç ana faktör bulunmuştur; ikinci seri aalPI  $\geq 2$ , 12 aydan evvel (erken) nüks, ve önceden rituksimab maruziyeti. Hans algoritması ile köken hücrenin prognostik değeri araştırıldığında, GCB alt tipi DBBHL hastalarının R-DHAP ile tedavi edildiklerinde prognozlarının daha iyi olduğu görülmüştür (Şekil 10) (54). Çoklu analizde, köken hücrenin tedavi ile ilişkisinin bağımsız prognostik etkisi doğrulanmıştır

Davison ve arkadaşlarının randomize prospektif çalışmasında (55), 60 yaş üstü ve altı hastaları DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) veya GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) tedavilerine randomize edilmiştir. 60 yaş üstü hastaların, diğer yaş grubuna benzer kurtarma rejimine yanıt oranları, transplantasyon oranı, sağkalım oranları olduğu ispat edilmiştir ve yaşlı hastalara da yoğunlaştırılmış tedavi verilmesi gerektiği yargısına varılmıştır.

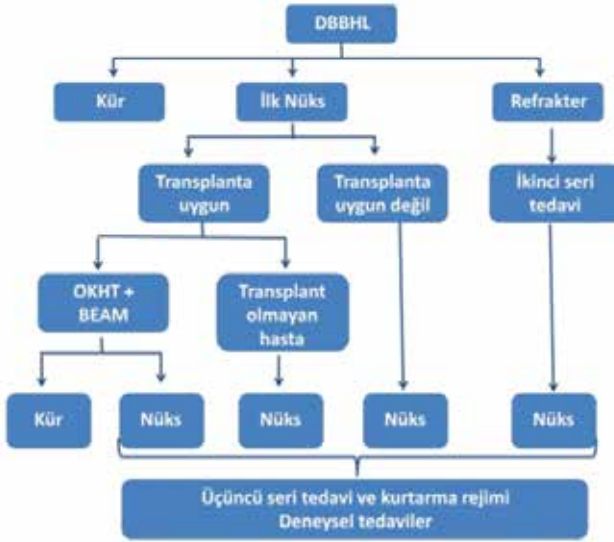
Allogeneik kök hücre transplantasyonu, ilk seri tedavi sonrası nüksetmiş veya kurtarma rejimlerine yanıt vermemiş hasta grubunda araştırılmaktadır. Genellikle bu tedavi yalnızca refrakter hastalık veya başarısız OKHT durumları

**Tablo 7. Özel tedavi yaklaşımı gerektiren DBBHL varyantları ve buna bağlı hastalıklar**

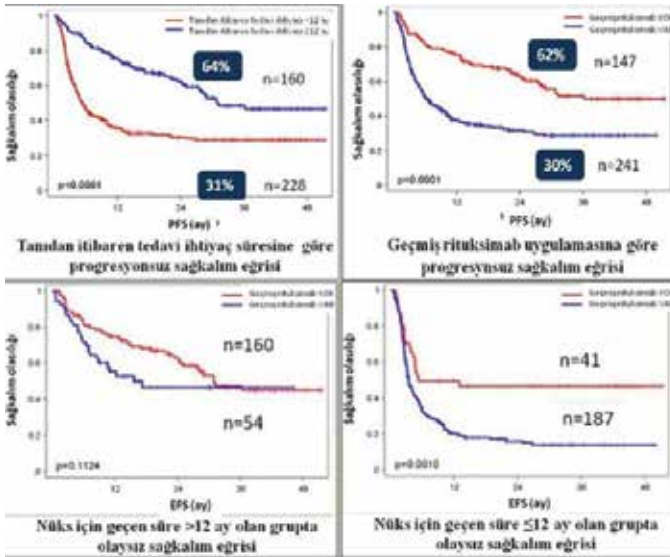
	Özel Tedavi Yaklaşımı
<b>Morfolojik varyantlar</b>	
Plazmablastik	Genellikle CD20 negatif, rituksimab faydalı değil. Daha agresif tedavi önerilmekte
Lenfomatoid granülo-matozis'den çıkan DBBHL	Bazen düşük dereceli lenfomatoid granülo-matozis olarak nüks eder ve interferon veya rituksimab ile tedavi edilebilir
<b>Özel tutulum bölgeleri</b>	
Testis	Sık MSS metastazı ve karşı testiste tekrar etmesi, MSS profilaksisini ve skrotal radyoterapiyi gerektirir
Merkezi Sinir Sistemi	R-CHOP'dan fayda görmez ve yüksek doz intravenöz metotreksat bazlı rejim gerektirir
Cilt	R-CHOP gibi sistemik tedavi gerektiren kutanöz DBBHL bacak tipi ile diğer sadece lokal tedavi gerektiren tümörler (kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma) arasında ayırım gerektirir
<b>Büyük ölçüde proliferatif varyantlar</b>	
DBBHL ile Burkitt lenfoma arasında özelliklere sahip lenfoma "Double-hit" lenfoma (MYC ve BCL2) MYC pozitif	R-CHOP ile yüksek başarısızlık oranına sahiptir ve en iyi Burkitt rejimleri ile tedavi olur (R-EPOCH, CODOX-M/IVAC gibi)
<b>Diğer alt tipler</b>	
Mediastinal gri zon lenfoma	En iyi tedavi belirsizdir. En çok uygulanan tedavi R-CHOP ve sonrasında radyoterapidir
Primer efüzyon lenfoması	CD20 eksprese etmez, rituksimab gereksiz. HHV8 için valgansiklovir etkinliği tartışmalı (49)

Armitage J.O.'nun "My Treatment Approach to Patients with Difüze Large B Cell Lymphoma" isimli makalesinden uyarlanmıştır (50).

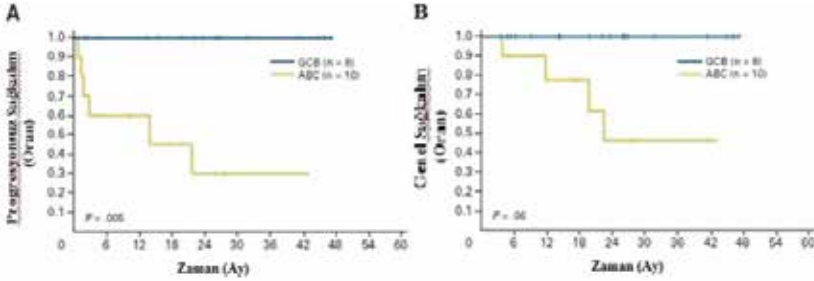
için saklanmaktadır. Her ne kadar bazı çalışmalarda, OKHT'ye göre daha düşük nüks oranları ve daha iyi sağkalımlar bildirilmiş olsa da, tedavi ile ilişkili mortalitenin yüksek olması bu seçeneği daha az tercih edilebilir bir konuma itmektedir (68). Son dönemde düşük doz hazırlık rejimi kullanılması ile ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (69).



**Şekil 8.** DBBHL hastalarında tedavi ve transplantasyon algoritması, OKHT: Ototolog Kök Hücre Transplantasyonu (Miguel A. Piris'in 12th International Conference on Malignant Lymphoma Lugano 2013 sunumundan uyarılmıştır)



**Şekil 9.** CORAL çalışması sağkalm eğrileri \*C. Gisselbrecht ASH 2009 Abstract no 881 sözel sunumundan alınmıştır (ASCO 2009 Gisselbrecht ve ark Abstract No: 8509 verileri)



**Şekil 10.** Nüks/Refrakter DBBHL'de R-DHAP kemoterapisi alan hastaların, köken hücreye göre sağkalım eğrileri A: Progresyonsuz sağkalım B: Genel sağkalım\* Thieblemont ve ark. J Clin Oncol. 2011; 29: 4079–87 Figure 2'den adapte edilmiştir.

## H) Yaşlılarda DBBHL Tedavisi Prensipleri

DBBHL ileri yaş hastalığıdır ve 20–24 yaş aralığında 2/100.000 olan hastalık sıklığının 80–84 yaş aralığında 112/100000 düzeyine çıkması bunun en çarpıcı özelliğidir (70). Dünya Sağlık Örgütü 50 yaş üstünü yaşlı olarak değerlendirirse de 65 yaş ve üstü daha çok kabul görmüştür (71).

Yaşlılarda EBV(+) DBBHL ve non-GCB tipin daha sık olduğu, böbrek rezervinin azaldığı, karaciğer klirensinin düştüğü, hematolojik rezervlerin azaldığı, iskemik kalp hastalığının arttığı dikkate alınmalıdır. Yaşla birlikte tedavi yanıt oranının ve yaşam süresinin düşeceği de bir gerçektir (Tablo 12) (71).

İleri yaş hastalarda sadece performans skorunun durumu değerlendirmede yetersiz kaldığı ve günlük yaşam aktivitesi skorlarının (instrumental activity related daily living IADL) daha çok önem kazandığı bilinmektedir. Evde yalnız yaşamayı sağlayacak beceriler incelendiğinde; banyo yapma, giyinebilme, tuvalet ihtiyacını karşılayabilme, yataktan koltuğa geçme, telefon kullanabilme vb beceriler anlaşılmaktadır. Antrasiklin kullanılacak ileri yaş hastanın kardiyak açıdan 3. kürde yeniden, dikkatli bir kardiyak değerlendirmeye tabi tutulması uygun olacaktır. S3 galo, ritm bozukluğu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) %5 ten fazla düşüş veya bazal değerden %10 düşüş antrasiklin tedavisini durdurma endikasyonu oluşturur (72). Bazı merkezler steroid veya steroid ile birlikte vinkristin vererek fonksiyonel kapasitede düzelmeye sağladıktan sonra tam doza geçilmesini önermektedirler (73). Keza ilk tedavide tam doz alamayacak olan bir hasta daha sonra tamamını alabilir hale gelebilir. Vinkristin, doza bağımlı ve kümülatif periferik nöropati, daha seyrek kranial sinir paralizisi, otonom nöropati yapabilmektedir.

Yaşlılarda varolan nöropati ile birlikte vinkristin etkisi artmaktadır. Ciddi nöropati varlığında vinkristin verilmemelidir.

Yaşlılarda kemoterapi ile ilişkili kayıpların daha çok 1. ve 2. kürde geliştiği bilinmelidir (Şekil 11) (73, 74). İlk kürlerde KT ilişkili mortalite en yüksek düzeyde olduğundan, haftada iki gün kan sayımı ve ilk R-CHOP'un 8. günü hastanın bizzat görülmesi önerilir.

Yaşlı hastalarda önerilen profilaksi rejimi günlük 500 mg Levofloksasin tedavisidir; tedavinin 7. gününden başlayarak mutlak nörofil sayısı 500/



Tablo 8. Gemcitabine bazlı kurtarma rejimleri

	n	OS	CR %	PR %	ORR %	Evre 3 veya 4 % Nötropeni	Trombositopeni
GDP q21(56)	51	-----	16	33	49	72	28
Gem-P q21 (57)	39	3 yıl %54	21	59	29	51	54
R-GemOx q14 (58)	32	1 yıl %41	34	9	43	43	43
Gem q28 (59)	31	-----	0	20	20	-----	-----

C: gemsitabin, D: deksametazon, cisp: cisplatin, oxal: oksaloplatin, R: rituksimab

Tablo 9. Bendamustine + rituksimab bazlı kurtarma rejimleri

Çalışma	n	PFS, ay	CR %	PR %	ORR %	Evre 3 veya 4 % Nötropeni	Trombositopeni
Ohmachi et al (60)	59	6.7	37	26	63	88	70
Rigacci et al (61)	34	0-3	12	20	32	18	10
Vacirca et al (62)	43	-----	15	37	52	23	10
Weidmann et al (63)	18	-----	16	28	44	12	13



**Tablo 10. Önceden antrasiklin alan hastalar: antrasiklinli bazı kurtarma rejimleri**

Çalışma	Rejim	Hastalar	PFS, ay	CR %	PR %	ORR %	Evre 3 veya 4 % Nötropeni	Trombositopeni	Kardiyak
Mc Bride ve ark (64)	COP-X (CHOP'da doxorubicin yerine DaunoXome)	18 agresif histolojili hasta, 10 DBBHL	4.5	18	70	88	86	43	1 hastada anjina alevlenmesiâ MI
Engert ve ark (65)	IIVP 16 (Idarubicin, Ifosfomide, Etoposide)	40 yüksek dereceli NHL, 26 DBBHL	-----	21	26	47	85	66	EF'de düşme yok
Bezwoda ve ark (66)	NOPE (Mitoxantrone, Vincristine, Prednisone, Etoposide)	43 hasta, 23 DBBHL	-----	34	15	49	12	14	1 hastanın EF'si %49'dan %38'e düşmüş
			-----	43	17	61	-----	-----	-----

**Tablo 11. Nüks/Refrakter Lenfomaların Kurtarma Rejimlerine Yanıt Oranları**

Rejim	Önceden alınan tedavi sayısı	ORR, %	CR, %
CPOP	1	73	CR/CRu 47
R-ICE	1	52	27
R-ICE vs R-DHAP	1 vs 1	64 vs 64	-----
R-EPOCH	Median 4	68	28
Pixantrone	2 veya 3	48	CR/CRu 28

CPOP; cyclophosphamide, vincristine prednisone, pixantrone; R-ICE; rituximab, ifosphamide, carboplatin, etoposide; R-DHAP; rituximab, dexamethsone, cytarabine, cisplatin; R-EPOCH; rituximab, etoposide, prednisolone, vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide; CR; tam yanıt

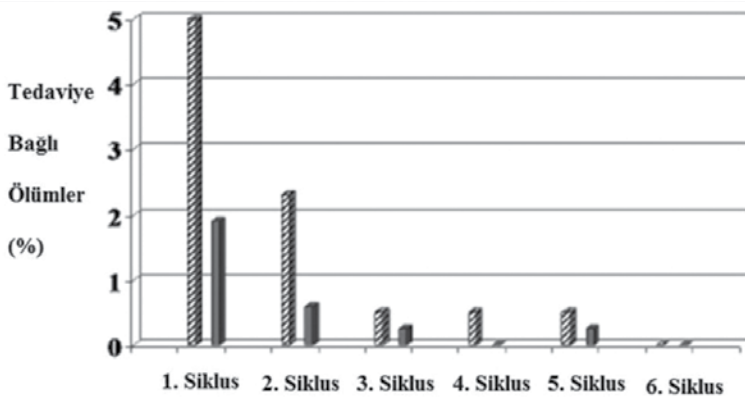
\*Beaven ve Rizzieri Clinical Investigation. 2012; 2(1): 49-58 makalesinden adapte edilmiştir (67)

**Tablo 12. Yaşa Göre DBBHL yanıt oranları (70)**

Yaş	CR (%)	5 yıllık OS (%)
<60 yaş	65	52
60-64 yaş	65	43
65-69 yaş	53	34
70-74 yaş	48	27
>74 yaş	39	14

CR: Tam remisyon OS: Genel sağkalım

\*Maartense et al. Cancer2000;89:2667-76 Tablo 3'den adapte edilmiştir.



**Şekil 11.** NHL-B2 çalışmasında tedavi bağlı ölümler; ilk sütunlar prefaz tedavi öncesini, ikinci sütunlar ise prefaz tedavi sonrasında göstermektedir.

\*Pfreundschuh M. - Blood 2010 Dec 9;116(24):5103-5110 Şekil 1'den adapte edilmiştir.

Pfreundschuh ve ark Blood 2004;104(3):634-641 çalışma verilerini içermektedir.



mm<sup>3</sup>'ün üzerine çıkıncaya kadar verilmektedir. 70 yaş ve 80 yaş üstü hastalar için kemoterapi doz modifikasyonu öneren görüşler de mevcuttur (75, 76). Japon protokolüne göre 70 yaş ve üstü lenfoma hastalarında rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup> olarak uygulanırken CHOP dozu %70 oranında verilmekte, G-CSF ise standart olarak uygulanmaktadır (75). GELA çalışmasına göre ise, 80 yaş üstü hastalarda yeni stantart R-miniCHOP (doxorubisin 25 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 400 mg/m<sup>2</sup>, vincristin 1 mg, prednisolon 40 mg/m<sup>2</sup>) kemoterapi prtokolüdür (76).

## I) T-Hücrelerinden Zengin B Hücreli Lenfoma

DBBHL variantıdır; az sayıda B lenfositlerden orijinini alan tümör hücreleri yanında belirgin T hücrelerinden ve histiositten zengin arka plan ile karakterizedir. Tümör hücreleri matür B lenfosit belirteçleri, BCL-2 ve EMA eksprese ederken CD30, CD15 ve CD138 negatiftirler. Arka plandaki hücreler CD3+/CD4+ T hücreleri ve CD68+ histiositlerden oluşur. Benzer morfoloji yanı sıra EBV+ olan olgular EBV+ DBBHL olarak sınıflandırılmalı ve immün yetersizlik açısından değerlendirilmelidir.

Hastalık, tanı anında yaygın lenf nodu infiltrasyonu, dalak, karaciğer ve kemik iliği tutulumu ile yaygın bir hastalık şeklinde karşımıza çıkar. Tanıda nodüler lenfosit predominant Hodgkin hastalığından ayırım doğru yapılmalıdır. Tedavi prensipleri DBBHL'den farklı değildir (77).

## J) Bacak Tipi (Leg Type) DBBHL

2008 DSÖ sınıflamasında DBBHL'nın kesin olmayan bir tipi olarak tanımlanmıştır. 50 yaş üstü ve daha erken dönemde lenfoma öykü ve immün yetersizliği olmayan ileri yaş hastalarda görülür. Yaşla birlikte sıklık artar ve 90 yaşlarında en yüksek orana ulaşır. Daha çok ektranodal hastalık olarak karşımıza çıkar ve daha agresif bir seyirle median 2 yıllık yaşam şansı verir. Çoğunlukla alt ekstremitelerden orijinini alan ve iri, bariz nukleolusu olan malin B hücrelerinden köken alır. Neoplastik hücreler polimorfik olabilir ve sadece iri hücrelerden oluşabilir. Nekroz alanları yanında Reed-Sternberg benzeri hücreler de görülebilir. Aktive B hücre fenotipi gösterir ve IRF4+ CD10 negatiftir. Bcl-2 kuvvetli pozitiftir. CD20, CD79a pozitif olan bu hücreler Bcl-6 açısından negatiftirler. CD30 ekspresyonu değişkendir ve CD15 negatiftir. EBV varlığı, EBER in-situ hibridizasyon olarak gösterilir. Primer kutaneöz foliküler lenfomadan ayırt edilmesi gerekir. Yaşlılarda lenfomada dikkat edilecek özellikler dışında tedavi prensipleri aynıdır (1).

## Kaynaklar

1. Swerdlow SH CE, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press;; 2008.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006; 107(1): 265-76.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadie M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010; 116(19): 3724-34.

4. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, Lipscomb J, Flowers CR. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer*. 2010.
5. Zhang J, Grubor V, Love CL, Banerjee A, Richards KL, Mieczkowski PA, Dunphy C, Choi W, Au WY, Srivastava G, Lugar PL, Rizzieri DA, Lagoo AS, Bernal-Mizrachi L, Mann KP, Flowers C, Naresh K, Evens A, Gordon LI, Czader M, Gill JI, Hsi ED, Liu Q, Fan A, Walsh K, Jima D, Smith LL, Johnson AJ, Byrd JC, Luftig MA, Ni T, Zhu J, Chadburn A, Levy S, Dunson D, Dave SS. Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(4): 1398-403.
6. Malignancies of Lymphoid Cells: Introduction. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine: Mc Graw Hill Medical*; 2011. p. Chapter 110.
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; 84(5): 1361-92.
8. Piris MA. I. Pathological and clinical diversity in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2013; 31 Suppl 1: 23-5.
9. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, Carr R. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013; 122(1): 61-7.
10. Avigdor A. Staging DLBCL: bone marrow biopsy or PET-CT? *Blood*. 2013; 122(1): 4-5.
11. Friedberg JW. Controversy I: is R-CHOP the standard treatment for high risk DLBCL? 12th International Conference on Malignant Lymphoma. Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland: Oral presentation; 2013. p. Abstract no 4.
12. Pregno P, Chiappella A, Bello M, Botto B, Ferrero S, Franceschetti S, Giunta F, Ladetto M, Limerutti G, Menga M, Nicolosi M, Priolo G, Puccini B, Rigacci L, Salvi F, Vaggelli L, Passera R, Bisi G, Vitolo U. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012; 119(9): 2066-73.
13. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, Steinberg SM, Grant C, Wright G, Varma G, Staudt LM, Jaffe ES, Wilson WH. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 368(15): 1408-16.
14. Ozer O, Eskazan AE, Ar MC, Bekoz H, Tabak F, Ongen G, Ferhanoglu B. Sarcoidosis mimicking lymphoma on positron emission tomography-computed tomography in two patients treated for lymphoma: two case reports. *J Med Case Rep*. 2009; 3: 7306.
15. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD, Connors JM. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007; 109(5): 1857-61.
16. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 987-94.



17. Ozbalak M, Ar MC, Tuzuner N, Salihoglu A, Eskazan AE, Aydin ŞO, Baslar Z, Soysal T, Aydin Y, Dolgun AB, Ergonul O, Ferhanoglu B. Detailed analysis of diffuse large B cell lymphoma patients: a single center, retrospective study. *ISRN Hematology*. 2013: article in press.
18. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, Gascoyne RD, Muller-Hermelink HK, Smeland EB, Giltane JM, Hurt EM, Zhao H, Averett L, Yang L, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Klausner RD, Powell J, Duffey PL, Longo DL, Greiner TC, Weisenburger DD, Sanger WG, Dave BJ, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Montserrat E, Lopez-Guillermo A, Grogan TM, Miller TP, LeBlanc M, Ott G, Kvaloy S, Delabie J, Holte H, Krajci P, Stokke T, Staudt LM. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346(25): 1937-47.
19. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Muller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004; 103(1): 275-82.
20. Perry AM, Cardesa-Salzmann TM, Meyer PN, Colomo L, Smith LM, Fu K, Greiner TC, Delabie J, Gascoyne RD, Rimsza L, Jaffe ES, Ott G, Rosenwald A, Braziel RM, Tubbs R, Cook JR, Staudt LM, Connors JM, Sehn LH, Vose JM, Lopez-Guillermo A, Campo E, Chan WC, Weisenburger DD. A new biologic prognostic model based on immunohistochemistry predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2012; 120(11): 2290-6.
21. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, Liu WM, Visco C, Li Y, Miranda RN, Montes-Moreno S, Dybkaer K, Chiu A, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, Zhao X, van Krieken JH, Huang Q, Huh J, Ai W, Ponzoni M, Ferreri AJ, Zhou F, Slack GW, Gascoyne RD, Tu M, Variakojis D, Chen W, Go RS, Piris MA, Moller MB, Medeiros LJ, Young KH. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013; 121(20): 4021-31; quiz 250.
22. Jardin F, Coiffier B. TP53 and outcome in DLBCL: not only the coding region. *Blood*. 2013; 121(22): 4433-4.
23. Li Y, Gordon MW, Xu-Monette ZY, Visco C, Tzankov A, Zou D, Qiu L, Montes-Moreno S, Dybkaer K, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, Han van Krieken J, Huang Q, Ai W, Ponzoni M, Ferreri AJ, Winter JN, Go RS, Piris MA, Moller MB, Wu L, Wang M, Ramos KS, Medeiros LJ, Young KH. Single nucleotide variation in the TP53 3' untranslated region in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013; 121(22): 4529-40.
24. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, Manyam GC, Visco C, Tzankov A, Liu WM, Miranda RN, Zhang L, Montes-Moreno S, Dybkaer K, Chiu A, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, Han van Krieken J, Huang Q, Huh J, Ai W, Ponzoni M, Ferreri AJ, Zhao X, Winter JN, Zhang M, Li L, Moller MB, Piris MA, Li Y, Go RS, Wu L, Medeiros LJ, Young KH. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2013; 121(14): 2715-24.

25. Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P, al. E. Treatment of limited stage DLBCL can be effectively tailored using a PET-based approach. *Ann Oncol.* 2011; supp4: abstract 028.
26. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004: 221-36.
27. Cabanillas F. Front-line management of diffuse large B cell lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22(6): 642-5.
28. 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.* 1993; 328(14): 1002-6.
29. 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.* 2002; 346(4): 235-42.
30. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): 3121-7.
31. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, Rimsza LM, 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(14): 2258-63.
32. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005; 23(18): 4117-26.
33. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trumper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008; 9(2): 105-16.
34. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, Pocock C, Ardeshna KM, Radford JA, McMillan A, Davies J, Turner D, Kruger A, Johnson P, Gambell J, Linch D. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet.* 2013; 381(9880): 1817-26.
35. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, Bologna S, Ghesquieres H, Hacini M, Fruchart C, Ysebaert L, Ferme C, Casasnovas O, Van Hoof A, Thyss A, Delmer A, Fitoussi O, Molina TJ, Haioun C, Bosly A. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6): 525-33.
36. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, Belch A, Walewski J, Zinzani PL, Mingrone W, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Corrado C, Scheliga A, Loeffler M, Kuhnt E. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MINT) study. *Lancet Oncol.* 2008; 9(5): 435-44.

37. Gang AO, Strom C, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen LM, Bukh A, Pedersen BB, Moeller MB, Mortensen LS, Gadeberg OV, Ingeberg S, Mourits-Andersen T, Pulczynski S, d Nully Brown P. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Ann Oncol*. 2012; 23(1): 147-53.
38. Offner F, Samoilova O, Osmanov E, Eom H, Topp M, Raposo J, Pavlov V, Ricci D, Zhu E, Velde Hvd, Enny C, Rizo A, Ferhanoglu B. Phase 2 study of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VCR-CAP) or vincristine (R-CHOP) in patients with newly diagnosed non-germinal center B-cell-like diffuse large-B-cell lymphoma. 12th International Conference on Malignant Lymphoma. Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland: Poster presentation; 2013. p. Abstract no 214.
39. Recher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Ferme C, Casasnovas O, Thieblemont C, Bosly A, Laurent G, Morschhauser F, Ghesquieres H, Jardin F, Bologna S, Fruchart C, Corront B, Gabarre J, Bonnet C, Janvier M, Canioni D, Jais JP, Salles G, Tilly H. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9806): 1858-67.
40. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1): CD004024.
41. S. Le Gouill NJM, T. Lamy, V. Delwail, R. Gressin, D. Guyotat, G. L. Damaj, C. Foussard, G. Cartron, H. Maisonneuve, E. Deconinck, F. Dreyfus, E. Gyan, L. Sutton, N. Morineau, M. Alexis, F. Perry, M. Sauvezie. First-line rituximab (R) high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial. ASCO Annual Meeting. Chicago: *J Clin Oncol*; 2011. p. Abstract no: 8003.
42. N. Schmitz, M. Nickelsen, M. Ziepert, M. Haenel, P. Borchmann, C. Schmidt, A. Viardot, M. Bentz, N. Peter, G. Ehninger, G. Doelken, L. H. Truemper, M. Loeffler, M. Pfreundschuh, Glass B. Conventional chemoimmunotherapy(R-CHOEP14) or high-dose therapy (R-Mega-CHOEP)for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma:Final results of the randomised Mega-CHOEP trial of the German High Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). ASCO Annual Meeting. Chicago: *J Clin Oncol*; 2011. p. Abstract no: 8002.
43. Vitolo U CA, Brusamolino E, et al. A randomised multicentre phase III study for first line treatment of young patients with high risk (aaPI 2-3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL):Rituximab ® plus dose-dense chemotherapy CHOP14/ MegaCHOP14 with or without intensified high-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation(ASCT). ICML Annual Meeting. Lugano, Switzerland: *Ann Oncol*; 2011. p. Abstract no:72.
44. Stiff P, Unger J, Cook J, Constine L, Couban S, Shea T, Winter J, Miller T, Tubbs R, Marcellus D, Friedberg J, Barton K, Mills G, LeBlanc M, Rimsa L, Forman S, Fisher R. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP ± R for eight cycles to CHOP ± R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). ASCO Annual Meeting. Chicago: *J Clin Oncol*; 2011. p. Abstract no: 8001.



45. N. Schmitz, S. Zeynalova, M. Nickelsen, M. Ziepert, M. Pfreundschuh, B. Glass, Loeffler M. A new prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive C-cell lymphoma. 12th International Conference on Malignant Lymphoma. Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland: Oral presentation; 2013. p. Abstract no 47.
46. NationalComprehensiveCancerNetwork–NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non–Hodgkin’s Lymphomas version 1.2013. 2013. p. available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf).
47. L. H. Sehn, R. Klasa, T. Shenkier, D. Villa, G. W. Slack, R. D. Gascoyne, F. Benard, D. Wilson, J. Morris, C. Parsons, T. Pickles, J. M. Connors, Savage KJ. Long term experience with PET–guided consolidative radiation therapy (XRT) in patients with advanced stage diffuse large B–cell lymphoma (DLBCL) treated with R–CHOP. 12th International Conference on Malignant Lymphoma. Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland: Oral presentation; 2013. p. Abstract no 123.
48. C. Zwick, G. Held, M. Ziepert, N. Murawski, V. Poeschel, N. Schmitz, M. Loeffler, C. Ruebe, Pfreundschuh M. The role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B–cell lymphoma: Results from two prospective trials of the DSHNHL. 12th International Conference on Malignant Lymphoma. Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland: Oral presentation; 2013. p. Abstract no 122.
49. Ozbalak M, Tokatli I, Özdemirli M, Tecimer T, Ar MC, Örnek S, Koroglu A, Laleli Y, Ferhanoglu B. Is valganciclovir really effective in primary effusion lymphoma: Case report of an HIV(-) EBV(-) HHV8(+) patient. European Journal of Haematology. 2013: article in press.
50. Armitage JO. My treatment approach to patients with diffuse large B–cell lymphoma. Mayo Clin Proc. 2012; 87(2): 161–71.
51. Philip T, Chauvin F, Armitage J, Bron D, Hagenbeek A, Biron P, Spitzer G, Velasquez W, Weisenburger DD, Fernandez–Ranada J, et al. Parma international protocol: pilot study of DHAP followed by involved–field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. Blood. 1991; 77(7): 1587–92.
52. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy–sensitive non–Hodgkin’s lymphoma. N Engl J Med. 1995; 333(23): 1540–5.
53. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Bosly A, Shpilberg O, Ketterer N, Moskowitz C, Schmitz N. R–ICE versus R–DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B–cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. ASCO Annual Meeting: J Clin Oncol; 2009. p. Abstract no: 8509.
54. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirschaud 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(31): 4079–87.
55. K. Davison, B. Chen, V. Kukreti, S. Couban, A. Benger, N. Berinstein, L. Kaizer, P. Desjardins, J. Mangel, A. Le, M. Djurfeldt, L. Shepherd, Crump M. Treatment outcomes for older patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma receiving salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT) are similar to younger patients: a subgroup analysis from the phase III NCIG CTG LY 12 trial. 12th International Conference on Malignant Lymphoma. Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland: Oral presentation; 2013. p. Abstract no 22.



56. Crump M, Baetz T, Couban S, Belch A, Marcellus D, Howson-Jan K, Imrie K, Myers R, Adams G, Ding K, Paul N, Shepherd L, Iglesias J, Meyer R. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer*. 2004; 101(8): 1835-42.
57. Ng M, Waters J, Cunningham D, Chau I, Horwich A, Hill M, Norman AR, Wotherspoon A, Catovsky D. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer*. 2005; 92(8): 1352-7.
58. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, Perello A, Alarcon J, Martinez J, Rodriguez 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(2): 127-32.
59. Fossa A, Santoro A, Hiddemann W, Truemper L, Niederle N, Buksmaui S, Bonadonna G, Seeber S, Nowrousian MR. Gemcitabine as a single agent in the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17(12): 3786-92.
60. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, 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(17): 2103-9.
61. Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, Gaidano G, Piccin A, D'Arco A, Freilone R, Storti S, Orciuolo E, Zinzani PL, Zaja F, Bongarzone V, Balzarotti M, Rota-Scalabrini D, Patti C, Gobbi M, Carpaneto A, Liberati AM, Bosi A, Iannitto E. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol*. 2012; 91(7): 1013-22.
62. Vacirca J, Tabbara I, Acs P, Shumaker G. Bendamustine + Rituximab as Treatment for Elderly Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *American Society of Haematology Annual Meeting*; 2010.
63. Weidmann E, Kim SZ, Rost A, Schuppert H, Seipelt G, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002; 13(8): 1285-9.
64. McBride NC, Cavenagh JD, Ward MC, Grant I, Schey S, Gray A, Hughes A, Mills MJ, Cervi P, Newland AC, Kelsey SM. Liposomal daunorubicin (DaunoXome) in combination with cyclophosphamide, vincristine and prednisolone (COP-X) as salvage therapy in poor-prognosis non-Hodgkins lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2001; 42(1-2): 89-98.
65. Engert A, Schnell R, Kupper F, Reiser M, Engelhard M, Wilhelm M, Lathan B, Baltes-Engler S, Winterhalter B, Scheulen ME, Dederichs B, Tesch H, Wormann B, Diehl V. A phase-II study with idarubicin, ifosfamide and VP-16 (IIVP-16) in patients with refractory or relapsed aggressive and high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1997; 24(5-6): 513-22.
66. Bezwoda WR, Bezwoda MA, Seymour L, Dansey R, Ariad S. NOPE for relapsed aggressive diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1993; 10(4-5): 329-33.
67. Beaven AW, Rizzieri D. Clinical evidence for the role of pixantrone in the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Investigation*. 2012; 2(1): 49-58.

68. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, de Witte T, Santini G, Blaise D, Greinix H, Ferrant A, Cornelissen J, Schmitz N, Goldstone AH. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31(8): 667–78.
69. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, Cook G, Milligan D, Parker A, Clark F, Yung L, Linch DC, Chakraverty R, Peggs KS, Mackinnon S. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(3): 426–32.
70. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol.* 2004; 31(2): 128–36.
71. Maartense E, Kluin-Nelemans HC, le Cessie S, Kluin PM, Snijder S, Noordijk EM. Different age limits for elderly patients with indolent and aggressive non-hodgkin lymphoma and the role of relative survival with increasing age. *Cancer.* 2000; 89(12): 2667–76.
72. Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EG, Batist G, Erdkamp F, Krzemieniecki K, Leonard R, Lluch A, Monfardini S, Ryberg M, Soubeyran P, Wedding U. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol.* 2011; 22(2): 257–67.
73. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010; 116(24): 5103–10.
74. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Eimermacher H, Hasenclever D, Schmitz N, Loeffler M. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004; 104(3): 634–41.
75. Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, Sasazaki M, Kikuchi Y, Hirata Y, Yamamoto C, Uesawa M, Kobayashi H, Matsuh H, Okabe H, Uehara E, Nishikawa A, Tataru R, Hatano K, Matsuyama T, Toshima 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. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53(1): 43–9.
76. 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, Andre M, Fournier M, Gaulard P, Tilly H. 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(5): 460–8.
77. Aki H, Tuzuner N, Ongoren S, Baslar Z, Soysal T, Ferhanoglu B, Sahinler I, Aydin Y, Ulku B, Aktuglu G. T-cell-rich B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 21 cases and comparison with 43 cases of diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Res.* 2004; 28(3): 229–36.