

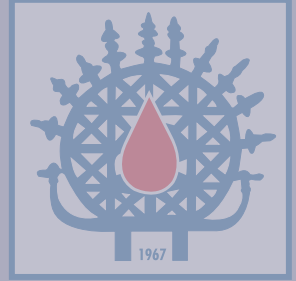
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2012

**YAYGIN BÜYÜK
B HÜCRELİ
HODGKİN DIŞI
LENFOMA
(YBBHDL)**

**TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU**

**IV.
BÖLÜM**

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ HODGKİN DIŞI LENFOMA (YBBHDL)

Sıklık

- Tüm Hodgkin dışı lenfomaların %30-58'ini oluşturur. Avrupa Birliği'nde yılda 3-4/100.000 yeni olgu görülmekte olup, insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir (35-59 yaş arasında 0.3 /100.000/yıl, 80-84 yaş arasında 26.6/100.000/yıl)

Tanı

Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Acil tedavi gerektiren nadir olgularda çekirdek biyopsi (core-bx) uygulanabilir.

Patolojik preparatlar güvenilirlik açısından deneyimli patoloğlar tarafından değerlendirilmeli ve histolojik rapor son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre verilmelidir.

Evreleme ve risk değerlendirmesi

Evrelemede Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 2).

Tablo 2: Ann-Arbor evreleme sistemi

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



A: Sistemik semptom yok.

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

Kitleli (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön-arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle

Evreleme amaçlı P/A ve lateral akciğer grafisi, toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Klinik açıdan değerlendirme sorunu olan ya da boyun bölgesine RT planlanan olgularda ek olarak boyun BT de çekilebilir. Hastalığın yaygınlığını göstermek ve/veya revize yanıt ölçütlerine göre değerlendirilecek olgularda Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)-BT'den yararlanılabilir.

Prognostik değerlendirme için uluslararası prognostik indeks (IPI) ve yaşa uygun-IPI hesaplanır (Tablo 3).

Tablo 3: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

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

Tedavi öncesi değerlendirmeler

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı
- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-RP
- Kan biyokimyası: Glukoz, BUN, kreatinin, LDH, ürik asit, AST, ALT, ALP, albumin, bilirubin



- Viral serolojik değerlendirme (HBV,HCV,HIV). Özellikle immunokemoterapi sonrası Hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda HbsAg ve anti-HBc, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda HbeAg. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli.
- Performans değerlendirmesi
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi
- Elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak işlevlerin deęerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu)
- Merkezi sinir sistemi tutulumu kuşkusuz olan hastalarda beyin omurilik sıvısı incelemesi
- Fertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar (semen kriyopreservasyonu, over/doku fonksiyonu korunması)
- Protein elektroforezi (tercih edilir)
- Boyun bölgesine radyoterapi RT uygulanacak hastalarda TSH, serbest T3 ve T4

Tedavi

Tedavi stratejileri hastanın yaşına, yaşa uygun IPI'ye ve doz yoğun tedavi yaklaşımlarının uygulanabilirliğine göre yapılmalıdır.

Olgular uygun olduğunda ve gerektiğinde klinik çalışmalara dahil edilebilmelidir.

Yüksek tümör yükü olan olgularda tümör lizis sendromundan kaçınmak için özel önlemler alınmalıdır.

Hematolojik toksisite nedeni ile doz azaltımı yapılmamalıdır. Küratif tedavi sırasında oluşan febril nötropeni G-CSF kullanımı için bir neden olabilir.



60 yaş altı olgularda

Sol ventrikül işlevi bozuk olan hastalarda rituksimaba ek olarak CEPP, CNOP, EPOCH veya CEOP kullanılabilir.

Erken Evre (Evre I-II)

A. Düşük riskli olgular ($IPI \leq 1$)

Kitlesel hastalık yoksa, 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır (KT, kemoterapi grubu), ya da 4 kür R-CHOP ardından 30-36 Gy tutulu alan radyoterapi (TART) (KT+TART grubu) tercih edilebilir. Kitlesel hastalık varlığında 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır. Ayrıca TART da uygulanabilir. Kemoterapi grubunda 3 ya da 4. kür sonrası yapılan değerlendirmede tam yanıt ya da kısmi yanıt elde edilmiş ise, başlangıçta planlanan tedavi tamamlanır. Tam yanıtlı hastalar izleme alınırken kısmi yanıt, dirençli ya da ilerleyici hastalığı olanlar ikinci sıra tedavi yaklaşımına alınır. Kemoterapi grubunda 3 ya da 4. kür sonrası yapılan değerlendirmede direnç ya da ilerleyici hastalık saptanırsa yine ikinci sıra tedavi yaklaşımı uygulanır. KT+TART grubunda KT sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda 30-36 Gy TART uygulanıp izleme alınır. Bu gruptaki hastalarda KT sonrası kısmi yanıt elde edilmişse TART dozu 45 Gy'a artırılarak uygulanır, tam yanıtlı hastalar izleme alınırken kısmi yanıt ya da dirençli veya ilerleyici hastalığı olanlarda ikinci sıra tedavi yaklaşımına geçilir.

B. Yüksek riskli olgular ($IPI > 1$)

Standart yaklaşım olarak 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır. Üç-4 kür KT sonrası yapılan değerlendirmede tam ya da kısmi yanıtlı hastalarda planlanan tedavi tamamlanırken tedavi tamamlandığında kısmi yanıtta kalan ya da dirençli veya ilerleyici hastalığı olan hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır. Üç-4 kür sonrası yapılan değerlendirmede direnç ya da ilerleyici hastalık saptanması durumunda ikinci sıra tedavi planlanır.

İleri Evre (Evre III-IV): 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır. Üç-4 kür KT sonrası yapılan değerlendirmede tam ya da kısmi yanıtlı hastalarda planlanan tedavi tamamlanırken tedavi tamamlandığında



kısmi yanıtta kalan ya da dirençli veya ilerleyici hastalığı olan hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır. Üç-4 kür sonrası yapılan değerlendirmede direnç ya da ilerleyici hastalık saptanması durumunda ikinci sıra tedavi planlanır.

60 yaş üstü olgularda

Sol ventrikül işlevi bozuk olan hastalarda rituksimaba ek olarak CEPP, CNOP, EPOCH veya CEOP kullanılabilir.

Erken Evre (Evre I-II)

A. Düşük riskli olgular (IPI \leq 1)

Kitlesel hastalık yoksa ya 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır, ya da 4 kür R-CHOP uygulamasını takiben TART tercih edilebilir. Kitlesel hastalık varlığında 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır. Ayrıca TART da uygulanabilir. Kemoterapi grubunda 3 ya da 4. kür sonrası yapılan değerlendirmede tam yanıt ya da kısmi yanıt elde edilmiş ise, başlangıçta planlanan tedavi tamamlanır. Tam yanıtli hastalar izleme alınırken kısmi yanıt, dirençli ya da ilerleyici hastalığı olanlar ikinci sıra tedavi yaklaşımına alınır. Kemoterapi grubunda 3 ya da 4. kür sonrası yapılan değerlendirmede direnç ya da ilerleyici hastalık saptanırsa yine ikinci sıra tedavi yaklaşımı uygulanır. KT+TART grubunda KT sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda 30-36 Gy TART uygulanıp izleme alınır. Bu gruptaki hastalarda KT sonrası kısmi yanıt elde edilmişse TART dozu 45 Gy'a artırılarak uygulanır, tam yanıtli hastalar izleme alınırken kısmi yanıtli ya da dirençli veya ilerleyici hastalığı olanlarda ikinci sıra tedavi yaklaşımına geçilir.

B. Yüksek riskli olgular (IPI $>$ 1)

Standart yaklaşım olarak 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır. Üç-4 kür KT sonrası yapılan değerlendirmede tam ya da kısmi yanıtli hastalarda planlanan tedavi tamamlanırken tedavi tamamlandığında kısmi yanıtta kalan ya da dirençli veya ilerleyici hastalığı olan hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır. Üç-4 kür sonrası yapılan değerlendirmede direnç ya da ilerleyici hastalık saptanması durumunda ikinci sıra tedavi planlanır.



İleri Evre (Evre III-IV)

21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır. Üç-4 kür KT sonrası yapılan değerlendirmede tam ya da kısmi yanıtlı hastalarda planlanan tedavi tamamlanırken, tedavi tamamlandığında kısmi yanıtta kalan ya da dirençli veya ilerleyici hastalığı olan hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır. Üç-4 kür sonrası yapılan değerlendirmede direnç ya da ilerleyici hastalık saptanması durumunda ikinci sıra tedavi planlanır.

Dirençli-İlerleyici hastalık (İkinci sıra tedavi)

İzlemler sırasında olguların %30'undan fazlasında nüks gözlenmektedir ve Avrupa Birliği'deki insidansı 1/100.000/yıl'dır.

Nüks olgularda histolojik doğrulamanın önemi büyüktür. Özellikle rituksimab uygulanan hastalarda ilk tanıdan 12 ay sonraki nükslerde CD20 pozitifliğinin gösterilmesi gerekir.

Kuratif tedavi şansı olan olgularda tanı anındaki değerlendirmeler aynen yapılmalıdır

Tedavi

İlk sırada yeterli Rituksimab + antrasiklin bazlı kemoterapi almış olgularda aşağıdaki uygulamalar yapılır.

- 1) Yüksek doz kemoterapiye uygun hastalara 2 ya da 4 kür platin tabanlı (DHAP/ESHAP/ICE/MINE) veya gemitabin tabanlı rejimler uygulanır. Rituksimab protokollere dahil edilebilir. Tam ya da kısmi yanıt elde edilen olgularda olog hematopoietik kök hücre nakli (periferik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi) uygulanır. Yüksek doz tedavi seçimi merkezin deneyimine göredir. En sık kullanılan rejim BEAM'dir. İkinci sıra tedavi sonrası en az kısmi yanıt elde edilemeyen ya da dirençli olgularda palyatif RT ve destek tedavileri uygulanabilir. Bu hastalar deneysel çalışmalara da yönlendirilebilir. Seçilmiş olgularda allojenik hematopoietik kök hücre nakli uygulanabilir.



- 2) Yüksek doz tedaviye uygun olmayan hastalara 6 küre dek benzer ikinci sıra tedavi yaklaşımları uygulanabilir. Bu hastalar deneysel çalışmalara da yönlendirilebilir.

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Profilaksisi

Paranasal sinüs, üst boyun bölgesi, sert damak, göz, paravertebral kitle, kemik iliği ve testis tutulumu olan ve iki ya da daha fazla ektranodal tutulumu olan olgularda tutulum riski nedeniyle MSS profilaksisi yapılmalıdır. Bu amaçla her bir siklusta intratekal Metotreksat 12 mg ve/veya ARA-C 40-100 mg uygulanmalıdır.

Yanıt değerlendirmesi

Başlangıç dönemdeki anormal görüntüleme yöntemleri 3 ya da 4 kür sonrası ve tedavi sonunda tekrarlanmalıdır.

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

PET- BT tam yanıtı tanımlamak için yüksek oranda önerilmekle birlikte terapötik sonuçlar söz konusu olduğunda PET-BT pozitifliğinin histolojik olarak ta doğrulanması mutlak gereklidir.

İzlem

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

Anti-CD20 monoklonal antikor (Ritüksimab) tedavisi uygulanan hastalarda viral reaktivasyon

Ritüksimab uygulanack tüm hastalarda Hepatit B için Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve Hepatit B kor antikorunu (HBcAb) testleri



bakılmalıdır. Tarama testlerinden birinde pozitiflik var ise, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile hepatit B viral yükü değerlendirilmelidir.

HBsAg ya da HBcAb pozitifliği olan her hastaya kemoterapi ile birlikte ampirik antiviral tedavi uygulanmalıdır. Tedavi süresince her ay, sonrasında 3 ayda bir PCR ile hepatit B viral yük izlenmelidir.

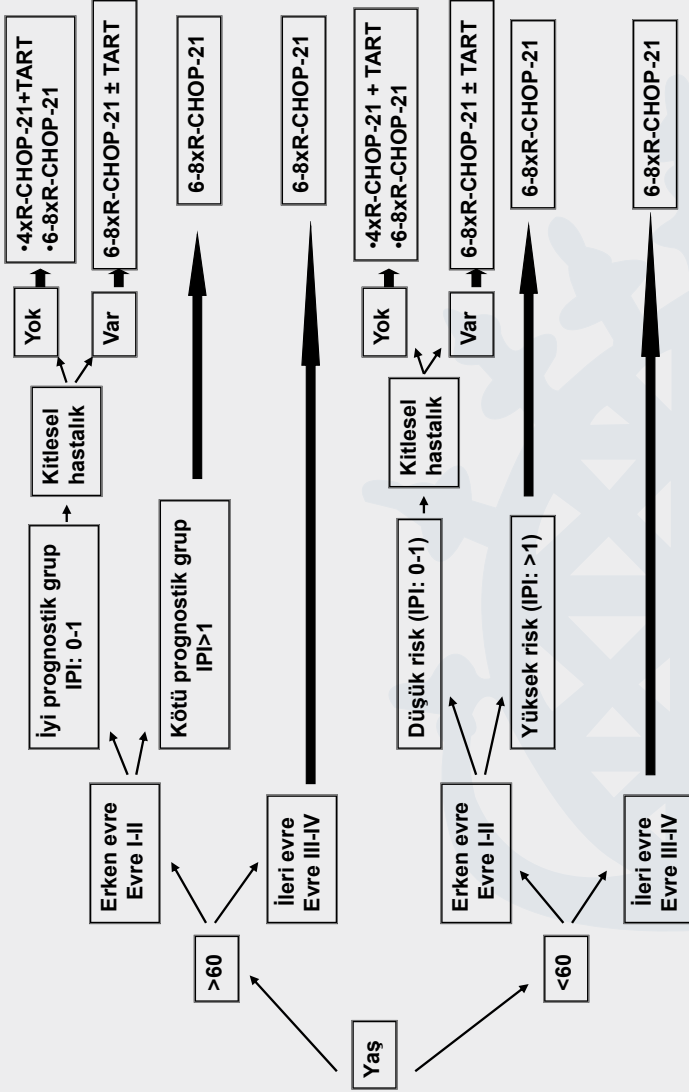
- a. Viral yük negatif ise, tedavi profilaktiktir.
- b. Viral yükte azalma yok ise, gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.

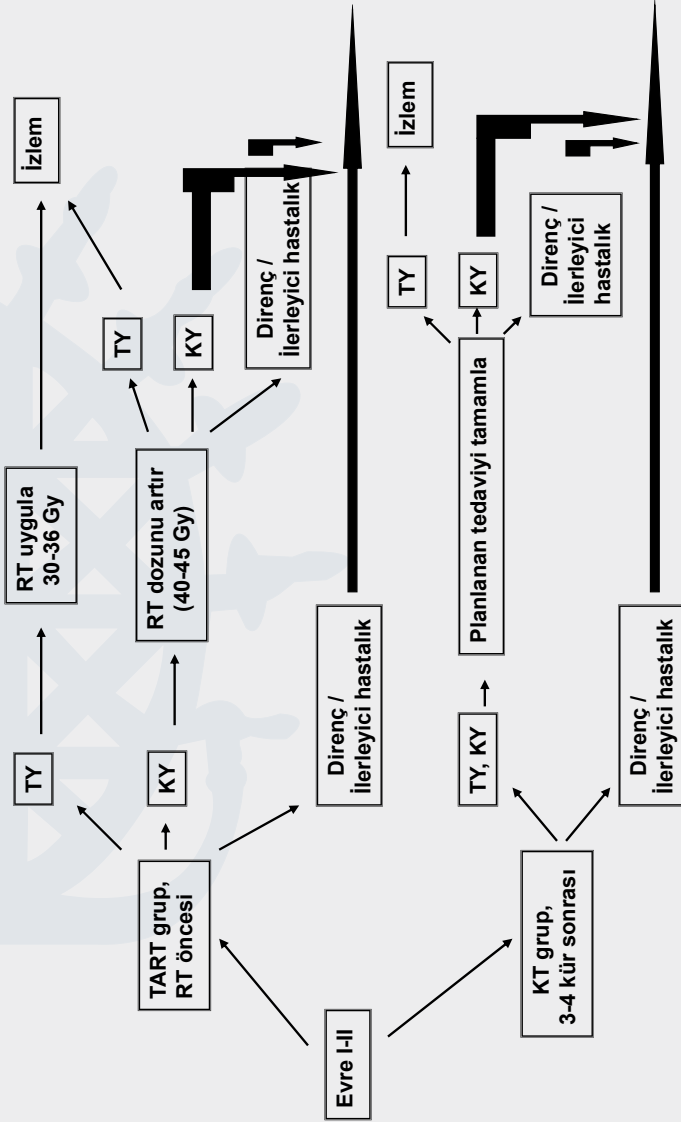
Kemoterapi sona erdikten sonra en az 6 ay profilaksiye devam edilmelidir.

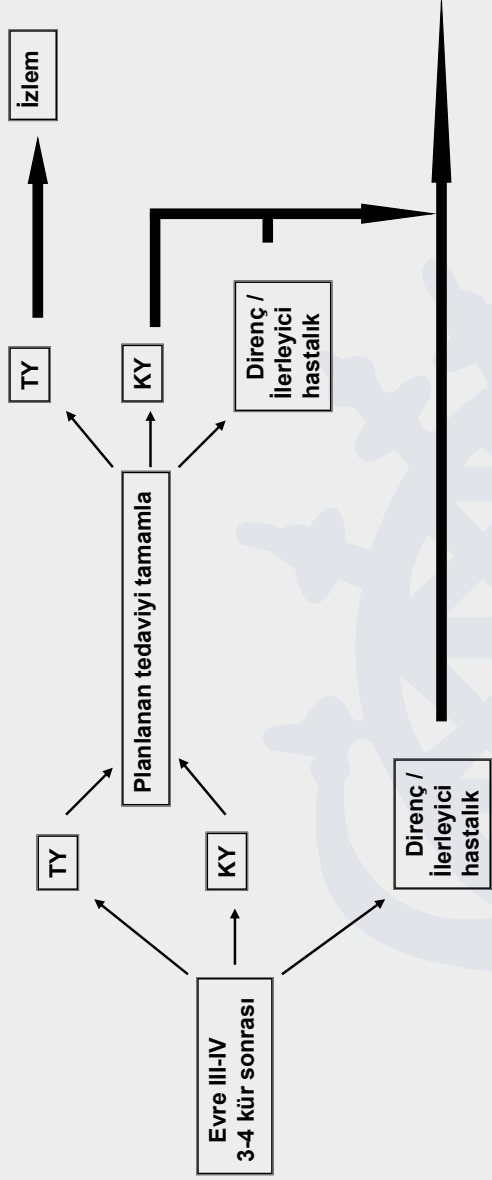
Aktif Hepatit B'si olanlarda tedavinin süresi gastroenterolog tarafından değerlendirilmelidir.

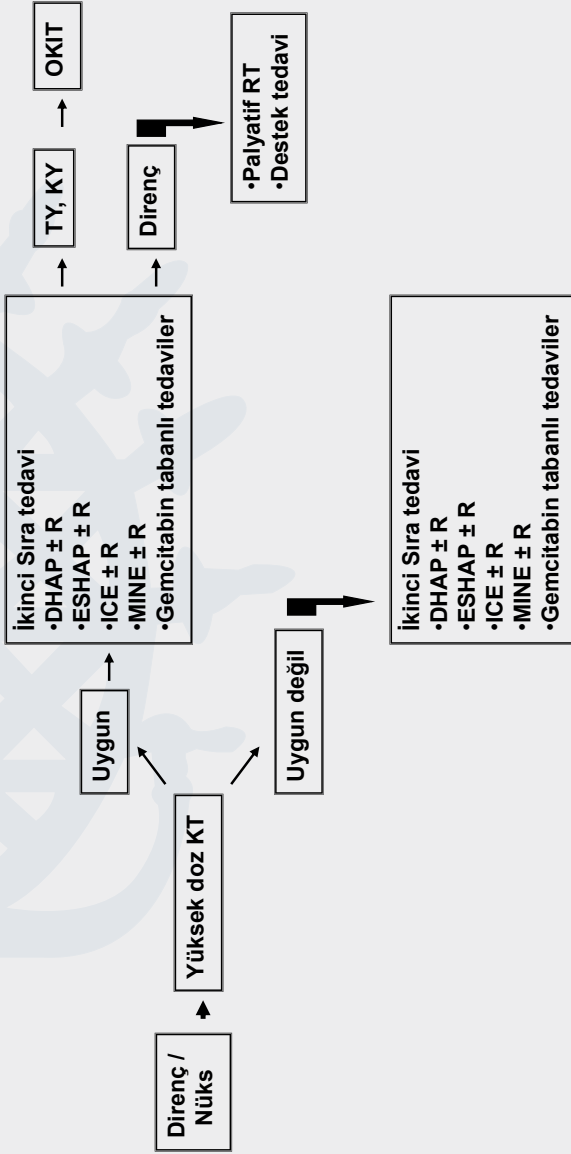


Diffüz Yaygın Büyük B-Hücreli Lenfoma











Yararlanılan Kaynaklar

1. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol* 1997; 8(Suppl 2): 49-54.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008.
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1-8.
4. 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.
5. Pfreundschuh MG, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma—a randomized controlled trial by the Mab Thera International Trial (MinT) Group. Early stopping after the first interim analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-391.
6. Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy in localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 1197-1205.
7. Tarella C, Zanni M, Di Nicola M et al. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). *Leukemia* 2007; 21: 1802-1811.
8. Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E et al. Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. *Haematologica* 2009; 94: 1250-1258.
9. Moser EC, Kluin-Nelemans HC, Carde P et al. Impact of involved field radiotherapy in partial response after doxorubicin-based chemotherapy for advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1168-1177.



10. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242.
11. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. 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: 105–116.
12. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1–6.
13. Italiano A, Jardin F, Peyrade F et al. Adapted CHOP plus rituximab in non-Hodgkin's lymphoma in patients over 80 years old. *Haematologica* 2005; 90:1281–1283.
14. Feugier P, Virion JM, Tilly H et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol* 2004; 15: 129–133.
15. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009; 113: 3896–3902.
16. Barosi G, Carella A, Lazzarino M et al. Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 96–103.
17. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 1512–1520.



18. Zucca E, Conconi A, Mughal TI et al. 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.
19. Martelli M, Ferreri AJ, Johnson P. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 68: 256–263.
20. Armitage JO, Loberiza FR. Is there a place for routine imaging for patients in complete remission from aggressive lymphoma? *Ann Oncol* 2006; 17: 883–884.
21. 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* 1995; 333: 1540–1545.
22. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE as second line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684–3688.
23. Khouri IF, Saliba RM, Hosing C et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2240–2247.
24. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: 777–783.
25. Hagberg H, Gisselbrecht C. CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol* 2006; 17 [Suppl 4]: 31–32.
26. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18: 1363–1368.

