

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar-Klinik ve Tedavi

Burhan FERHANOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Diffüz Büyük B hücreli lenfomalar(DBBHL) , NHL'ların en geniş subtipini oluşturur. Görülme sıklığı yaklaşık yılda 2.9/100.000 civarındadır.WHO klasifikasyonu primer mediastinal büyük B hücreli,primer effüzyon lenfomaları ,intravasküler büyük B hücreli lenfomaları da DBBHL lar başlığı altında toplamaktadır.(1)Hastaların yaklaşık 1/3'ü ektranodal prezentasyon ile başvurur. Doğrudan DBBHL histolojisi ile karşımıza çıkabildiği gibi daha önce var olan indolen bir lenfomadan transforme olabilir.

Evre I hastaların %56'sı ektranodal DBBHL dir. Moleküler çalışmalar nodal ve ektranodal hastalığın farklı genetik orijinleri olduğunu ortaya koymuş ve bu nedenle farklı antiteler olabileceği düşünülmüştür (2). Ektranodal hastalık ile; lenfomanın evreleme prosedüründen sonra bir veya birden fazla ektranodal tutulumun olmasına karşın nodal tutulumun olmaması veya çok az olması ifade edilmektedir

KLİNİK PREZANTASYON

DBBHL lar median 60 yaş(14-98)civarında görülürler.Erkeklerde biraz daha sık rastlanır ve E/K görülme oranı 1.2 dir.DBHHL tüm lenfomaların yaklaşık 1/3'ünü oluşturur.Buna karşın Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfomalar (MBBHL) tüm lenfomaların %2 kadarını oluşturur. Yaklaşık DBBHL hastalarının %55'i MBBHL da ise %66'sı tanı esnasında erken evre (evre I/II) oldukları tespit edilir.Hastaların 1/3'ünde prezentasyonda B semptomları vardır.Ektranodal tutulum ile başvuran hasta oranı DBBHL da %71, MBBHL da ise %56 oranındadır.Birden fazla ektranodal tutulum DBBHL hastalarda %28-29 ,MBBHL da ise %19 civarındadır.

Bulky hastalık ile başvuran oranı DBBHL da serilere göre %30-%72 arasında değişirken MBBHL da %52 oranında görülür.Hastaların tanı anında 1/3'ü IPI (International Prognostic Index) 0-1 (düşük risk hasta grubu) bulunurken IPI 2/3 olanlar %45; 4/5 olanlar ise hastaların % 19'unu oluştururlar.MBBHL da ise düşük IPI(0/1) skoruna sahip hasta oranı %52 civarındadır.Kemik iliği tutulumu DBBHL ların tanı anında % 16 MBBHL ların sadece %3'de bulunur (Tablo1).

Tablo 1. Çeşitli serilerde DBBHL ve MBBHL klinik prezentasyonu

	DBBHL(11)	DBBHL(29)	MBBHL(29)
Sıklık		%31	% 2
Median yaş	63 (14-98)	64 (14-98)	37(21-84)
E/K	1.2	1.2	0.5
Evre I/II	%55	%54	% 66
B semptomları	%34	%33	% 38
Düşük perform.	%24	%24	% 22
LDH yüksek	%44	%53	%81
Ektranodal > 1	%28	%29	%19
Ektranodal		%71	%56
Bulky hastalık	%72	%30	%52
IPI skor 0/1	%36	%35	%52
IPI skor 2/3	%45	%46	%37
IPI skor 4 /5	%19	%19	%11
K.iliği (+)	?	% 16	%3

Michael B.Moller ve arkadaşlarının(3) yaptığı araştırmada ektranodal hastalığı olanların daha yaşlı hastalardan oluştuğu,performanslarının daha düşük olduğu,buna karşın LDH ile değerlendirilen tümör yükünün ve B semptomlarının daha az görüldüğünü ortaya koymuştur. Keza ekstrano-

Tablo 2. 1209 DBBHL hastanın Nodal(N) ve Ekstranodal(EN) prezentasyona göre klinik özellikleri (Moller.BJH.2004;124:151-159)

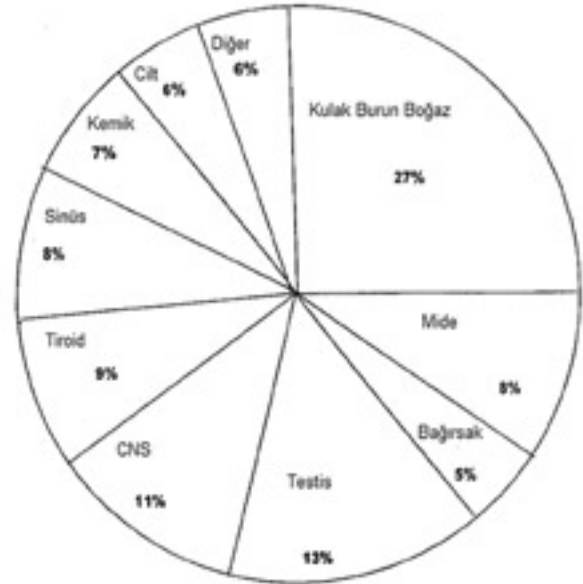
	Tüm Hastalar			EVREI			EvreIV		
	Nodal	E.Nodal	p	Nodal	E.Nodal	p	Nodal	E.Nodal	p
Yaş(M)	63	66	<0.001	58	67	<0.001	63	66	0.039
A.Arbor									
Evre I	%26	%51		%100	%100				
Evre II	%24	%11							
Evre III	%17	%3							
Evre IV	%33	%36	<0.001						
K.İği(+)	%13	%8	<0.003				%38	%21	<0.001
B semp +	%39	%26	<0.001				%60	%39	<0.001
LDH ↑	%38	%23	<0.001				%62	%40	<0.001
ECOG≥2	%27	%34	0.006	%10	%25	<0.001			

dal hastalık varlığında hastaların büyük bir çoğunluğunun evre I+IV'te toplandığı(tüm hastaların %87'si) dikkati çekmektedir (Tablo 2).

EKSTRANODAL TUTULUM

CNS TUTULUMU: Nodal prezentasyonun % 5-15'de CNS tutulumu görülür. Bu hastalarda kemik iliği tutulumu daha siktir.Genelde agresif seyir söz konusudur. Epidural,testis, paranasal tutulum, orbita tutulumu ile birliktelik daha siktir. CNS tutulumu spinal kord kompresyonu, leptomeningeal tutulum ve veya intraserebral mass lezyonu şeklinde karşımıza çıkar.Spinal kord kompresyonu sırt ağrısı, alt ekstremitelerde güç kaybı, parezi veya paraliye neden olur.Leptomeningeal yayılım kranial sinir parali, meningeal irritasyon bulgularına neden olur.İntraserebral kitle ise başağrısı, letalji,papilla ödemi, fokal nörolojik bulgular veya epileptik ataklar ile dikkati çeker. DBBHL primer beyin lenfoması lokalizasyonu ile de karşımıza çıkabilir. Özellikle batı ülkelerinde HIV pozitifliği ile birlikte olup agresif seyir gösterir. Lenfomada nadir de olsa myastenia gravis,serebellar dejenerasyon,periferik nöropati,transvers myelit gibi paraneoplastik nörolojik tablo ortaya çıkabilir (4,5,6).

DBBHL da sekonder CNS tutulumunun prof-laksi gerektirecek sıklıkta olmadığını gösteren retrospektif değerlendirme yeni yayınlanmıştır.Bu çalışmada 60 yaş üstü DBBHL 339 hastanın tedavi sonrası takip döneminde 20 hastada CNS tutulumu görüldüğü,CNS tutulumunun yaşa göre düzeltilmiş IPI ile korrele ettiği ve Rituximab'ın CNS e diffüzyonundaki güçlük nedeniyle CNS tutulumunu engelliyemediği gösterilmiştir (30)



Şekil 1: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Ekstranodal tutulum alanları

GASTROİNTESTİNAL TUTULUM

NHL ların % 15'ini veya ekstranodal lokalizasyonun % 30-40' ını gastrointestinal tutulum oluşturur.En sık görülen histolojik pattern DBBHL dır.Olguların % 5'i primer gastrik lenfoma şeklinde dikkati çeker.İnce barsak tutulumu gastrik tutulumdan sonra ikinci sırayı alır çoğunlukla multifokal dir ve Waldeyer halkası tutulumu ile birlikte görülür.Rektum ve Kolon tutulumu daha az görülür.

ORBİTA TUTULUMU

Orbita tutulumu NHL ıların <% 1 de görülür.DBBHL histolojik olarak sıklık sırasına göre foliküler lenfomayı izler.(7) Leptomeningeal tutulum veya CNS tutulumu ile birlikte olabilir.

PARANASAL SİNUS TUTULUMU

Frontal,maksiler, etmoid, sfenoid sinüsleri tutar.Ağrı,fasiyal bölgede şişlik,epistaksis,üst solunum yolu obstrüksiyonu rinore ye neden olabilir.DBBHL en sık görülen histolojidir.CNS yayılımı nedeniyle kemoterapiyi takiben radyoterapi ve CNS profilaksisi önerilmektedir.(8)

TESTİS TUTULUMU

Testiste ağrısız şişlik ile kendisini gösterir.DBBHL en sık rastlanan histolojiyi oluşturur.(8)

AKCİĞER TUTULUMU

Hogkin hastalığının aksine (%11.6) de NHL da daha seyrek görülür (% 3.7)

Vena Kava Superior Sendromu ile prezentasyon ;Tüm lenfomaların % 3.9'unda , DBBHL' ların % 7 sinde görülür.Lenfoblastik lenfomada bu oran % 21 ile en yüksektir.

Plevral Efüzyon;(direk invazyon veya ductus torasikus,lenfatik infiltrasyon)ileri evre hastalarda nadir olmayan bir komplikasyondur.(8)

KARDİYAK KOMPLİKASYON.Myokart infiltrasyonu nadirdir.Radyoterapiye bağlı perikardit,premature koroner problemi,akut tümör release bağlı aritmi karşılaşılabilecek kardiak komplikasyonlardandır.

DBBHL da Ekstranodal tutulum alanları ve sıklığı yukarıda gösterilmiştir (9).Bu oranların referans alınan seriye göre değişebileceği bilinmelidir.

DBBHL'DA PROGNOTİK PARAMETRELER

Hastalığın prognozu 1) IPI (Enternasyonal Prognotik İndeks) 2Morfolojik veriler 3)İmmüfenotipleme özellikleri 4) Moleküler (mikroarray analizleri)özelliklere göre değişir.

IPI bilindiği gibi yaş (<60,>60), serum LDH (normal veya yüksek), Ann Arbor sınıflaması (evre I/II ,III/IV), Ekstranodal tutulum (≤ 1 ,>1), Performans (ECOG 0,1 veya 2-4) olarak belirlenen 5 farklı parametreye göre tayin edilmektedir.Yaşı 60' ın altında olanlar için yaş dışlanarak 4 parametreye dayalı (yaşa göre düzeltilmiş) prognotik parametreler ortaya konmuştur.

Tablo 3. IPI skoruna göre NHL'lı hastaların risk stratifikasyonu

IPI RISK GRUBU	Risk Faktörü Sayısı	
	IPI (Tüm Hastalar)	Yaşa göre düzeltilmiş IPI
Düşük Risk	0,1	0
Düşük-Orta Risk	2	1
Yüksek-Orta Risk	3	2
Yüksek Risk	4,5	3

(Kaynak:Shipp,MA,NEJM 1993;329:987-994)

Morfolojik olarak DBBHL lar Sentroblastik,İmmünoblastik,T cell/histiositten zengin ve ,Anaplastik büyük B hücreli olmak üzere 4 gruba ayrılırlar.Bu morfolojik gruplar arasında hastaların yaşam süresi açısından bir fark bulunmamıştır.Buna karşı immunoblast içermeyen alt grupların prognozunun daha iyi olduğuna dair veriler vardır.(11)

IPI'nın tek başına hastaları prognotik açıdan farklı gruplara ayırma özelliği çok güçlü olmadığından DBBHL da prognotik öneme sahip çeşitli parametreler gözden geçirilmiştir.Bcl-2 protein ekspresyonunun IPI skorundan bağımsız olarak hastalık seyrini olumsuz etkilediği çeşitli klinik çalışmalar ile gösterilmiştir.t(14/18) olmaksızın bcl-2 nin lenfoma dokusunda eksprese olduğu bilinmektedir.(12).Shaeron L.Barrans ve ark.araştırması (13) IPI ve bcl-2 nin bağımsız prognotik parametreler olduğu,p53 ekspresyonunun ise böyle bir öneme sahip olmadığını göstermiştir.Orta risk IPI ya sahip hastalarda bcl-2 pozitifliği %28 hastayı IPI yüksek risk ile uyumlu yaşam süresi ile eşdeğer bir duruma getirmektedir. Buna karşın IPI orta risk grubunda olup olup bcl-2 negatif olan hastalar GC(germinal center) fenotipi taşıdıklarında prognotik açıdan IPI düşük risk grup ile uyumlu prognoza sahip olmakta.

İmmunhistokimyasal yöntemlerle prognozu belirleyen çalışmalardan birinde Yamaguchi ve ark.ları CD 5(+) DBBHL nin CD5(-) olanlara göre daha ileri yaşta ve kadınlarda daha sık görüldüğünü,daha kötü prognotik parametrelerle birlikte olduğu(kötü performans,yüksek LDH,ileri evre,ve sık birden fazla ekstranodal tutulum) ve daha kötü prognoza sahip olduklarını göstermişlerdir.(14)

Sakata ve ark.yeni yayınlanan çalışmalarında DBBHL ların % 50 sinin Matrix Metalloproteinase 9 ekspresse ettiği ve bu ekspresyonu göstermeyen aynı histolojik grup hastaya göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.(15)

Henüz yayınlanan bir diğer araştırma da IL-10 geninin IL-10 1082G allelini taşıyan DBBHL lı hastaların prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir.(50)

DBBHL gerek morfolojik gerekse klinik davranış biçimi açısından heterojen bir hastalık olduğu dikkati çekince yapılan ilk gen ekspresyon profili çalışmaları ile kemoterapi yanıtları ve total yaşam süreleri farklı iki subgrubun varlığını göstermiştir.Bunlardan birincisi;normal germinal merkez B lenfosit benzeri (GCB) gen karakteristiği taşıyan grup diğeri ise Aktive B cell benzeri (ABC) gen profili taşıyan gruptur.(16). Daha sonra cDNA mikroarray kullanılarak GCB benzeri,ABC benzeri ve

3.tip gen ekspresyon profili olan DBBHL varlığı ortaya konmuştur.(17) GCB grubunun ABC grubuna göre daha iyi yaşam süresine sahip olduğu gösterilmiştir. 3.tip gen profili de heterojen bir grup olup ABC grubu gibi kötü prognoza sahiptir. Rutin hasta takibinde moleküler yöntemlerin uygulama güçlüğü nedeniyle immunhistokimyasal yöntemler ile bu genetik profile uygun grupların oluşturulması sağlanmıştır. Nitekim Hans ve ark.(18) çalışması CD10, bcl-6 ve MUM 1 monoklonalleri kullanılarak iki genetik farklı grubu ayırmışlardır. Bunlar içinde CD10 (+) veya CD 10 ve bcl-6 pozitifliği gösteren DBBHL lar GCB grubu olarak değerlendirilmiş CD10 ve bcl-6 negatifliği olanlar ise Non -GCB grubu olarak değerlendirilmiştir. MUM1 plasma hücreleri ve B hücre gelişmesinin daha ileri gelişme evresinde pozitifleştiğinden, MUM 1 pozitifliği gösterenler ABC grubu olarak yorumlanmıştır. CD10 (-) buna karşın bcl-6 pozitif olan olgularda MUM 1 pozitifliği ABC grubuna negatifliği ise GCB grubuna işaret etmektedir. Aynı çalışma GCB grubunun 5 yıllık sağkalımını %76 non-GCB grubunu ise % 34 bulmuştur.(p<0.01). bcl-2 ve cyclin D2 ekspresyonu non-GCB grubunda olumsuz prognoza işaret etmektedir.

Tablo 4. Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfomaların immün fenotipleme özelliği

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA

İmmünfenotipleme Özelliği:

CD19(+),CD20(+),CD22(+),CD79a(+)
CD45(+/-),CD5(-/+),CD10(-/+)
Bcl-2(-/+)

Genetik:

t(14;18) %30(+)
Bcl-6 rearranjmanı %30-40(+)

MEDIASTİNAL BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA

Mediastinal Büyük-B Hücreli Lenfoma (MBBHL) daha çok genç kadınlarda görülür. Öksürük,göğüs ağrısı, dispne,venöz obstruksiyon'a yol açar. Tümör üst-ön mediastenden orijinini alır. Timusu ve komşu dokuları infiltrate etme eğilimi vardır.Agresif Lenfomaların %5'i, tüm lenfomaların % 2'si MBBHL dır. Burkitt veya lenfoblastik Lenfoma sıklığına yakın sıklıkta görülür. Median görülme yaşı 30-35 tir. Vena Kava Superior sendromu olguların % 30'da görülür.Disfaji,ses kısıklığı,kadınlarda bilateral meme şişliği, frenik sinir paralizisine de neden olabilir. Tanı anında akciğer,plevra,perikart invazyonu görülebilir. Uzak yayılım,kemik iliği tutulumu, ekstratorasik tutulum olağan değildir. Buna karşın hastalık nükslerde karşımıza ka-

raciğer,böbrek, santral sinir sistemi gibi hematogen yayılım bulgularıyla çıkabilirse de kemik iliği tutulumu nadirdir.(19,20)Tanı esnasında %70 hastada,nükslerde ise %93 hastada ektranodal tutulum varlığı gösterilmiştir. MBBHL da BCL-6 mutasyonunun ve BCL-2 nin yokluğu moleküler düzeyde DBBHL dan ayırımını sağlar. B hücre reseptör sinyal kaskatını düşük düzeyde ekspresse etmesi, IL-13 ekspresyonunun yüksek düzeyde oluşu, ve diğer ekspresyon paternleri ile diğer DLBCL dan farklı olduğu ve klasik Hodgkin's ile aynı paterni gösterdiği ortaya konmuştur (21).

İNTRAVASKÜLER BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Nadir görülen DBBHL subtiplerinden biri olup küçük damar lümenlerinde lenfomatöz hücrelerin varlığı ile karakterizedir. İntravasküler lenfomatosis,anjiotropik büyük hücreli lenfoma olarak ta adlandırılır.Farklı ektranodal lokalizasyonla (Santral sinir sistemi, deri, akciğer, böbrek, sürrenal, ve kemik iliği) prezante olur. Demans, fokal nörolojik bulgular, deride nodül veya plak, nefrotik sendrom, ateş, hipertansiyon görülebilir. Hastaların yaklaşık %9'unda B semptomları görülür.Otoimmun hemolitik anemi, lökopeni, pansitopeni, dissemine intravasküler koagülasyon görülebilecek hematolojik parametrelerdir. Neoplastik hücrelerin konaklama reseptörlerindeki anormallikten intravasküler çoğalma patterni gösterdikleri düşünülür.Genellikle agresiv bir seyir söz konusudur ve kemoterapiye yanıt alınmaz.Tanıda gecikmede bir ölçüde tedavinin başarısız olmasından sorumludur. Sadece deriye lokalize ve daha iyi prognoza sahip formu tanımlanmıştır (1).

PRİMER EFFÜZYON LENFOMA

Primer effüzyon lenfoma büyük B hücreli lenfomalar içinde genellikle tümör kitlesi olmaksızın seröz effüzyon ile karşımıza çıkan neoplasmdır.Çoğunlukla immün yetersizlik zemininde gelişir ve sıklıkla Human Herpes Virus 8(HHV8)/Kaposi Sarkoma Herpes Virus (KSHV) ile birlikte dir. HIV pozitif genç-orta yaş homoseksüel erkeklerde görülür.HIV negatif kişilerdede olabilir.Plevral,perikardiyal,peritoneal kaviteleri tutar. Genellikle tek seröz boşluk tutulumu söz konusudur.Diğer tutulum bölgeleri GİS, yumuşak doku ve diğer ektranodal tutulum alanlarıdır.

Klinikte adenomegali ve organomegali olmaksızın effüzyonların varlığı ile karşımıza çıkar.Bazı hastalarda Kaposi sarkomunun önceden varlığı söz konusudur.Nadiren multisentrik Castleman ile

birlikte olabilir . Effüzyonda IL-6 ve IL-10 düzeyi yüksektir.Prognoz tedavi olsun olmaksızın kötüdür ve genelde 6 aydan kısa yaşam şansı vardır.(1)

LENFADENOMEGALİLİ HASTAYA TANISAL YAKLAŞIM

İngiliz Hematoloji Derneğinin bu konuda hazırladığı guidelinee örnek alınarak aşağıdaki tablo da özetlenmiştir.Ann Arbor' evrelemesi ve lenfoma tanısı almış hastalarda rutin yapılması gereken tetkikler keza aşağıdaki iki tabloda aynı kaynak kullanılarak hazırlanmıştır.Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Komitesi tüm kliniklerde kullanılmak üzere lenfoma dosyası ve veri tabanını kullanıma uygun hale getirmiştir

Tablo 5. Lenfadenomegalili hastaya tanisal yaklaşım (BCSH Guideline)

- Tam kan sayımı periferik yayma ve bunlar gerektiriyor ise immunfenotipleme ile gereksiz biyopsi endikasyonunun azaltılması (KLL/AL)
- <30 yaşındaki hastalara Monospor test.
- Servikal Lenf Nodunda malignite düşünülüyor ise KBB muayenesi(Nazofarinks, Waldeyer halkası)
- Servikal lenf bezi biyopsisi için tercihen KBB uzmanı,diğer biyopsiler için Genel Cerrahi uzmanı
- Biyopsi,ince iğne aspirasyonuna her zaman tercih edilmeli
- Biyopsinin laboratuvara optimal koşullarda gönderilmesi.

Tablo 6. NHL için Ann Arbor evrelemesi

Evre	Tutulu alan
I	Bir lenf nodu bölgesi
IE	Bir ekstralenfatik organ
II	Diaframın bir tarafında iki veya daha fazla lenf bezi tutulumu
IIE	Evre II ye ilave bir ekstralenfatik organ tutulumu
III	Diaframın iki tarafında lenf nodu tutulumu
IIIE	Evre III'e ilave bir ekstralenfatik organ tutulumu
IIIS	Evre III'e ilave dalak tutulumu
IIISE	Evre III+Dalak+Ekstralenfatik tutulum
IV	Bir veya birden fazla ekstralenfatik tutulumu ilave bir veya birden fazla Lenf bezi tutulumu(Diaframın iki tarafında)

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİ

DBBHL tedavisini aşağıdaki başlıklar altında incelemek uygun olacaktır.

- 1) ERKEN EVRE HASTALARIN TEDAVİSİ
- 2) İLERİ EVRE GENÇ HASTA TEDAVİSİ
- 3) NÜKS HASTALARIN TEDAVİSİ
- 4) PRİMER REFRAKTER HASTA TEDAVİSİ

Tablo 7. Klinik tetkikler

- Tutulu lenf bezi bölgelerinde içeren dikkatli muayene
- Performans
- B semptomları
- Tam kan sayımı,periferik yayma
- LDH
- BUN,kreatinin
- Albumin,AST,bilirubin,alkali fosfataz
- kalsiyum,ürik asit
- Göğüs,Abdominopelvik CT
- Kemik iliği aspirasyon+biyopsisi

Gerektiğinde yapılabilecek tetkikler

- HIV testi
- PET scan (daha sensitif)
- Beyin MR (riskli hastalarda)
- Beta2mikroglobulin
- Lomber ponksiyon(paranasal sinüs ,testis, parameningeal orbita tutulumu veya agresif histoloji ile birlikte kemik iliği tutulumu)

ERKEN EVRE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA TEDAVİ

SWOG'un Miller ve ark.tarafından yayınlanan randomize çalışması (22) evre I/II, IPI düşük risk hastalarda 3-4 kür CHOP kemoterapisi ve hemen ardından yapılan tutulu alan radyoterapinin kemoterapiye göre yaşam süresi ve progresyonsuz yaşam süresini uzattığının gösterilmesinden sonra bu tedavi yaklaşımı standart tedavi seçeneği olmuştur. Kombine tedavi uygulaması ile %90'a yakın kür şansı elde edilmektedir. Bulky hastalık (çapı >10 cm lenfadenomegalinin varlığı veya medias-tinal kitle çapı göğüs transvers çapının >1/3 olduğu durumlar) varlığında veya IPI orta-yüksek veya yüksek riskin varlığında erken evrede de tedaviye yaklaşım standart ileri evre şeklinde (6-8 kurs CHOP + rezidü kitleye veya bulky hastalığa tutulu alan RT) olmalıdır.

Bu standart bilginin ve yaklaşımın aksine Fransız Çalışma Grubunun Lugano Lenfoma toplantısında sunduğu çalışmalarında, 60 yaşından genç ve IPI skoru (yaşa göre düzeltilmiş) 0 olan hastalarda yapılan ve 3 kür ACVBP + ardışık konsolidasyon tedavisinin 3 kür CHOP + Tutulu olan radyoterapiden daha üstün olduğu gösterilmiştir (23). Bu çalışma özellikle Bulky hastalığı olanlarda ve Evre II hastalarda KT kolunun belirgin avantajını ortaya koymuştur. Özetliyecek olursak CHOP uygulamanın kolaylığı da dikkate alınarak erken evre ve Bulky hastalığı olmayan, IPI skoruna göre düşük riskli hastalarda 3 kür CHOP ve tutulu alan radyoterapinin hala standart bir tedavi yaklaşımı olabileceğini düşünmekteyim.

Tablo 8. Erken evre DBBHL'da randomize iki çalışmanın özellikleri

	SWOG (Miller)	LNH 93-1 (Reyes)
Yaş	Her yaş grubu	≤60
Histoloji	%75 DBBHL	% 86 DBBHL
Hasta Seçimi	Evre I,IE, (Bulky) Evre II,IIE (non-Bulky) IPI Heterojen	Yaşa göre düzeltilmiş IPI:0 Evre I/IE/II/II (Bulky dahil)
Randomizasyon	8xCHOP vs. 3xCHOP+IF RT	ACVBPX3+Aralıklı konsolidasyon vs 3xCHOP +IF RT
5 yıl PFS	% 77 vs % 64 (p=0.03)	
5 yıl OS	% 82 vs. % 72 (p=0.02)	%84 vs. % 78 (p<0.03)
BULKY hastalık		%82 vs. %48 (p<0.01)

İLERİ EVRE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA TEDAVİ

SWOG'un ECOG ile birlikte yürüttüğü randomize çalışmalarla CHOP'un 3. jenerasyon rejimlerinden etkinlik açısından farkının olmadığı, buna karşılığında daha az toksik ve maliyeti düşük tedavi rejimi olduğunun kanıtlanması ve bu sonucun diğer araştırmalarla teyit edilmesi adı geçen tedavi modalitesinin agresif NHL'da en iyi birinci basamak tedavi rejimi olduğunu kanıtlamıştır (24,25,26).

CHOP'un altın standart kemoterapi rejimi olmasına karşın tüm agresif lenfomaların %50'si kür şansı bulabilmektedir. Bu durumda yapılması gereken, kötü prognoza sahip subgrupların belirlenerek bu gruplara farklı tedavi seçeneklerinin denemesidir. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Index binlerce lenfomalı hastanın tedavi öncesi prognozunu belirleyen kriterleri içermekte ve prediktif bir model oluşturmaktadır (27)

Tablo 9. IPI skoruna göre NHL'lı hastaların risk stratifikasyonu

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

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

Bu verilerle, düşük riskli bir hastayı daha toksik rejimlerle agresif bir tedaviye tabi tutmak yersiz bulunurken, orta-yüksek ve yüksek riskli bir hastada agresif tedavi önermek kaçınılmaz olacaktır. Bu amaçla literatürde yer alan yeni tedavi modaliteleri;

- 1) Yeni farklı tedavi rejimlerinin denemesi
- 2) Koloni stimüle edici ajanlar ile tedavi yoğunluğunun artırılması
- 3) Kemoterapi ile radyoterapinin kombine edilmesi
- 4) Monoklonal ajanların tedavi yoğunluğunu arttırmak amacıyla ilave edilmesi
- 5) Kök hücre destekli kemoterapi seçenekleri olarak sıralanabilir.

1) Yeni farklı tedavi rejimlerinin denemesi:

Fransız Lenfoma Çalışma Grubunun yeni yayınlanan ve ileri yaşta (61-69 yaş) ve en az yaşa göre düzeltilmiş 1 olumsuz kriteri olan hastaların alındığı randomize araştırmada bir kola ACVBP + ardışık kemoterapi diğer kola da konvansiyonel CHOP kemoterapisi verildiğinde ACVBP kolunda CR % 58 CHOP kolunda % 56 (p=0.5) ,5 yıllık hastaliksiz yaşam %39,%29 (p=0.005) ve total yaşam %46 ,% 38 (p=0.036) açısından ACVBP kolu lehine sonuçlanmıştır. Aynı çalışma ACVBP kolunun daha toksik olduğunu ortaya koymuştur. Bu rejimin (ACVBP) poliklinik koşullarında uygulanamayacak olması (yüksek doz Mtx) rejimin yaygınlaşması açısından sorun yaratabilmektedir. (28)

2) Koloni Stimüle Edici Ajanlar ile Tedavi Yoğunluğunun Arttırılması

SWOG'un yeni yayınlanan çalışmasında her yaş, Evre II bulky veya evre III/IV, performansı ≤ 2 olan agresif NHL lı hastalara konvansiyonel CHOP kemoterapi rejimi G-CSF desteği ile iki haftalık intervallerle uygulandığında progresyonsuz yaşam (5 yıl) %41 ve total yaşam (5 yıl) %60 bulunmuş ve bu veriler ile üç hafta aralıklı kemoterapi alan tarihi kontrollere göre %14 total yaşam avantajı elde edilmiştir (31). Ancak CHOP'un iki haftalık uygulama ile 3 haftalık uygulama sonuçlarının doğrudan karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda progresyonsuz yaşam ve total yaşam açısından bir fark bulunmamıştır (32,33)

3) Kemoterapi ile radyoterapinin kombine edilmesi

Az sayıda hastanın değerlendirildiği randomize çalışmada bulky hastalık bölgesine kemoterapi

sonrası tutulu alan radyoterapinin eklenmesinin yaşam süresi ve hastaliksız yaşam süresine olumlu etkisi gösterilmiştir(34)Bu konuda da daha geniş çalışmaya ihtiyaç vardır.

4) Kemoterapi ve Monoklonal Antikor kombinasyonları

Coiffier ve arkadaşlarının 60 yaş üstü DBBHL da CHOP ile Rituximab+CHOP(R-CHOP) kombinasyonu karşılaştırılmış ve R-CHOP'un yaşam süresi,hastaliksız yaşam üzerine belirgin etkisinin gösterilmesi üzerine 60 yaş üstü DBBHL da R-CHOP standart tedaviyi oluşturmuştur.(35).

Aynı çalışma DBBHL da kötü prognostik parametre olarak kabul edilen bcl-2 ekspresyonunu ve bu grup hastanın tedaviye yanıtını incelemiştir. Bu çalışmada hastaların %66 sının bcl-2 ekspresyonu gösterilmiştir.Bcl- 2(+) hastaların R-CHOP a yanıtları %78 iken CHOP a yanıtları %60 , 2 yıllık yaşam R-CHOP grubunda %67 CHOP grubunda ise % 48(p=0.04) bulunmuş buna karşı bcl-2 negatif grupta her iki tedavi seçeneği arasında farklılığın olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışma Rituximab'ın bcl-2 nin oluşturduğu tedavi direncini ortadan kaldırdığını düşündürmektedir.(36)

İşaretlenmemiş monoklonal antikorların (Rituximab) NHL daki başarısı nedeniyle monoklonal antikorlara radyoisotop eklenerek bağlandığı tümör dokusunun daha etkin ortadan kaldırılması hedeflenmiştir.Bu amaçla lenfoma tedavisinde radyoaktif işaretli iki ajan onay almıştır.Bunlardan biri Yitrium 90 ile işaretli (Y90-ibritumumab;Zevalin) diğeri ise Iyot 131 ile işaretli (I 131-tositumomab; Bexxar) olanıdır.Her iki ajan da öncelikle indolen lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır.Radyoaktif işaretli monoklonallar (RIM) giderek agresif lenfoma tedavisinde de denenmektedir.Bu amaçla RIM ler kemoterapiyi takiben konsolidasyon amaçlı (örneğin CHOP sonrası) kullanıldığı gibi BEAM ile yapılan olog kök hücre transplantasyonunda nüksler sık olduğundan BEAM'e ilave edilerek kullanılmış ve yanıt oranının arttığı tespit edilmiştir.Bu çalışmalar RIM lerin toksisitesinin az ve etkinliğinin olduğunu göstermiş olup bu konuda randomize çalışmaların gerekliliği ortaya çıkmıştır.(51)

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

Gianni'nin kötü prognostik ileri evre agresif lenfomalarda kök hücre destekli yüksek doz kemoterapinin progresyonsuz yaşam açısından avantaj oluşturduğunu göstermesi(37)

Fransızların (38) LNH çalışmasının retrospektif

değerlendirilmesi ve yüksek riskli hastalarda kök hücre destekli kemoterapinin avantajının yayınlanması ile dikkatler bu konuya çevrilmiş iken son yıllarda EORCT (39),Gisselbrecht,Kaiser,Martelli nin üst üste yayınlanan randomize çalışmalar ile avantaj olmadığının kanıtlanması(40,41,42) ile kötü prognostik hasta grubunda dahi konsolidasyon amaçlı kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulamasından uzaklaşmıştır.

NÜKS HASTALARDA TEDAVİ

Agresif Lenfomalarda nüks eden ve kemoterapi sensitif olan hastalarda en iyi tedavi seçeneği kök hücre destekli yüksek doz tedavi olmalıdır.Bunu kanıtlayan ilk çalışma PARMA çalışmasıdır.(43).İki kür DHAP'a yanıt veren nüks NHL lı hastalar bu çalışma ile 4 kür DHAP(kemoterapi kolu) veya kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi şeklinde randomize edildiklerinde;5 yıllık progresyonsuz yaşam ,total yaşam %46 ya karşı %12 ve %53 e karşı % 32 ile kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi lehine sonuçlanmıştır. Aynı çalışmanın verilerinin analizinde IPI nin kemoterapi kolunda öneminin devam etmekte olduğu buna karşın transplantasyon kolunda IPI nin prognoza etkisinin ortadan kalktığı gösterilmiştir.(44).Bu çalışma nüks ve kemoterapi sensitif hastalarda vakit kaybedilmeden kök hücre destekli yüksek doz tedavi şansının verilmesi gerektiğinin ortaya koymaktadır. Kendi kliniğimizde de uygulama tamamem bu şekilde olmaktadır.

Diffüz büyük B hücreli Lenfomada tümör reduktif tedavide ne kullanılmalıdır ? sorusu giderek önem kazanmaktadır.İkinci seçenek tedavi seçimi kök hücre mobilizasyonu açısından da önem kazanmaktadır.Aşağıdaki tablo 2. seçenek tedavi rejimlerini karşılaştırmaktadır.

Tablo 10. Agresif lenfomada ikinci seçenek tedavi rejimleri ve karşılaştırılması

Rejim	Sitoredüktif Etki	Kök Hücre Verisi	Toksisite
DHAP	++	zayıf	+++
ESHAP	++	?	+++
Mini BEAM	++	zayıf	++
ICE	++	iyi	+

Yeni yayınlarda Diffüz Büyük Hücreli Lenfomada R-ICE'in (Rituximab ICE) nüks veya primer refrakter DBBHL da ikinci seçenek tedavi olabileceğini göstermektedir (45)

Nüks NHL'da tedavi seçeneklerinden biri Allojeneik kök hücre transplantasyonudur. Ancak bu

tedavi seçeneğinde graft versus lenfoma etkisiyle sağlanan avantaj tedaviye bağlı erken mortalite ile ortadan kalktığından olog kök hücre nakline (OKHN) göre bir avantaj sağlayamamıştır. Bu nedenle OKHN ne rağmen nüks eden olgulara düşünlmekte ve non-myeloablative kök hücre nakli ile erken mortalite azaltılmağa çalışılmaktadır.

PRİMER REFRAKTER LENFOMADA TEDAVİ

Randomize çalışmaların olmayışı nedeniyle, kök hücre destekli yüksek doz kemoterapinin primer refrakter agresif lenfomadaki rolü bilinmemektedir. ABMTR sonuçlarına göre bu grubun prognozunu belirleyen en önemli kriter ikincil kemoterapiye hassas olup olmamalarıdır (46). Primer refrakter NHL'da ikincil tedavilere yanıt verileri arasında büyük farklılıkların varlığı dikkat çekicidir. Örneğin Prince ve ark. serisinde yanıt %45 iken Josting ve ark. larının belirlediği yanıt oranı %15 olmuştur (47,48). Primer refrakter lenfomada bir diğer tedavi seçeneği allogeneik kök hücre transplantasyonudur (AKHT). AKHT da transplant ile ilişkili mortalitenin %30'u aşması nedeniyle non-myeloablative kök hücre transplantasyonu ile mortalitenin azaltılması ancak graft versus lenfoma etkisi ile primer refrakter hastaların prognozunun düzeltilmesi düşünülmüştür. Bu amaçla Robinson ve ark. yayınladığı EBMT sonuçlarına dikkat edecek olursak 2 yıllık progresyonsuz yaşamın %12.9 düzeyinde olduğu ve kemorezistan hastalarda donör lökosit verilmeden progresyonun gerçekleştiği dikkati çekmektedir (49).

KAYNAKLAR

- Jaffe ,E.S., Haris, N.L., Stein, H. & Vardiman, J.W. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2001. IARC Pres, Lyon
- Clark ,H.M., Jones, D.B. & Wright, D.H. Cytogenetic and molecular studies of t(14;18) and t(14;19) in nodal and extranodal B-cell lymphoma. Journal of Pathology, 1992;166:129-137.
- Michael B. Moller, Niels T. Pedersen and Bjarne E. Christensen . Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation- a population-based study of 1575 cases. British Journal of Haematology, 2004; 124, 151-159
- Herman TS, Hammond N, Jones SE, et al. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's Lymphoma: The Southwest Oncology Group experience .Cancer .1979;43:390
- Recht L, Straus DJ, Cirincioni C, et al: Central nervous system metastasis from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. Am J Med. 1988 84:425.
- Mackintosh FR, Colby TV, Podosky WJ et al: Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis Of 105 cases. Cancer. 1982;49:586
- S. Bhatia, A.C. Paulino, J.M. Buatti et al. Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2002;54:818-823.
- K.A. Foon & R.I. Fisher: Lymphomas. In: William's Haematology. Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ, Eds. 5th edition Mc Graw Hill. 2001
- T.N. Shenker, N. Voss, R. Faivre, R.D. Gascoyne, P. Hoskins 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. 2002;20:197-204.
- Shipp MA., Harrington, DP., Armitage JP., Banadonna G et al. N Engl J Med 1993;329:987-994
- . Diebold, J.R. Anderson, J.O. Armitage et al. Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Clinicopathologic Analysis of 444 Cases Classified According to the Updated Kiel Classification. Leukemia & Lymphoma, 2002;43:97-104
- Hill ME, MacLennan KA, Cunningham DC et al. Prognostic significance of BCL-2 expression and BCL-2 major breakpoint region rearrangement in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: a British National Lymphoma Investigation Study. Blood. 1996; 88:1046-1051.
- S.L. Barrans, Ian Carter, R.G. Owen et al. Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2002;99:1136-1143
- M. Yamaguchi, M. Seto, M. Okamoto et al. De novo CD 5(+) diffuse large B-cell lymphoma : a clinicopathologic study of 109 patients. Blood. 2002;99:815-821
- K.I. Sakata, M. Satoh, M. Someya et al. Expression of Matrix Metalloproteinase 9 is a Prognostic Factor in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. Cancer. 2004;100:356-65
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature .2000;403:503-511
- 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. 2002; 346:1937-1947
- Christine P. Hans, Dennis D. Weisenburger, Timothy C. Greiner et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004;103:275-282
- Thomas Barth, Frank Leithauser, Stefan Joos et al. Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand? Lancet, 2002;3:229-234
- Koen van Besien, Mohammed Kelta, and Pranay Bahuguna. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Review of Pathology and Management. Journal of Clinical Oncology, 2001;19:1855-64
- Kerry J. Savage, Stefano Monti, Jefery L. Kutok et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin's lymphoma. Blood, 2003; 102:3871-3879
- 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.
- F. Reyes, E. Lepage, J.N. Munck et al. Superiority of ACVBP regimen over a combined treatment with three cycles of CHOP followed by involved-field radiotherapy in low risk localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the

- LNH93-1 study.Lugano Lymphoma congress,2002 .abstract.
24. Fisher RI,Gaynor ER,Dahlberg S et al:Comparison of a standart regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma.N.Eng J Med.1993;328:1002-1006
 25. Gordon LI,Harrington D,Anderson J et al:Comparison of a second generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standart regimen (CHOP) for advanced diffuse non_Hodgkin's Lymphoma.N Engl J Med 1992;327:1342-1349
 26. Cooper IA,Wolf MM,Robertson TI,et al.Randomised comparison of MACOP-B and CHOP in patients with intermediate grade non-Hodgkin's Lymphoma.J Clin Oncol 1994;12:769-778.
 27. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project:A predictive model for aggressive non-Hodgkin's Lymphomas.N Engl J Med .1993;329:987-994
 28. H.Tilly,E.Lepage,B.Coiffier et al.Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standart CHOP for poor prognosis aggressive non_Hodgkin's lymphoma.Blood.2003;102:4284-9
 29. J.O.Armitage and D.D.Weisenburger.New Approach to Classifying Non-Hodgkin's Lymphomas:Clinical Features of the Major Histologic Subtypes.Journal of Clinical Oncology.1998;16:2780-2795
 30. 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 rituxima.Ann Oncol.2004;15:129-133
 31. D.W.Blayney,M.L.LeBlanc,T.B.Grogan et all.Dose Intense Chemotherapy every 2 weeks with Dose-Intense Cyclophosphamide,Doxorubicine,Vincristine and Prednisolone may improve survival in intermediate and High grade Lymphoma:A Phase II study of the Soutwest Oncology Group(SWOG 9349). J Clin Oncol. 2003; 21:2466-2473
 32. Wunderlich A.,Kloess,M.,Reiser ,M., et all.Practicability and acute hematological toxicity of 2-and 3-weekly CHOP and CHOEP results from the NHL-B trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL)". Ann.Oncol. 2003;14:881-893
 33. Hotta,T., Shimakura,Y.,Ishizuka,N.,et all.Randomised phase III study of standart CHOP(s-CHOP) versus biweekly CHOP (Bi-CHOP)in aggressive non_Hodgkin's Lymphoma (NHL):Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809",Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.2003; 22:565(Abstaact 2271)
 34. Aviles A,Delgado S,Nambo MJ,Alatriste S,Diaz MJ.Adjuvant raditherapy to sites of previous bulky disease in patients with stage IV diffuse large cell lymphoma.Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30:799-803.
 35. Coiffier B,LepageE,Briere J et all.CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B cell lymphoma.N Engl J Med.2002;346:235-241.
 36. N.Mounier,J.Briere,C.Gisselbrecht et all.Rituimab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2 associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B -cell lymphoma .Blood 2003;101:4279-4284.
 37. A.M.Gianni,M.Bregni,S.Siena et all.High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma.N.Engl J Med 1997;336:1290-1297
 38. C.Haioun,E.Lepage,C.Gisselbrecht et all.Survival benefit of high dose therapy in poor risk aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Final analysis of the prospective LNH 87-2 protocol. A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study.J Clin Oncol 2000; 18:3025-3030
 39. K.Nelemans,HC.Zagonel V,Anastasopoulou A et all.Standart chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomised phase III EORCT study.J Natl Cancer Inst 2001;93(1):22-30
 40. Gisselbrecht C,Lepage E,Molina T et all.Shortened first line high dose chemotherapy for patients poor prognosis aggressive lymphoma.J Clin Oncol.2002;15:20(10)2472-9
 41. Kaiser U,Uebelacker,Abel U et all.Randomised study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for 'Aggressive"Lymphoma.J Clin Oncol. 2002; 20:4413-4419
 42. Martelli M,Gherlinzoni F,Renzo AD et all.Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high risk,aggressive non-Hodgkin's lymphoma:An Italian multicenter randomised trial.J Clin Oncol .2003; 21:1255-1262
 43. Philip T,Guiglielmo 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
 44. Blay J,Gomez F,Sebban C et all.The International Prognostic index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse:analysisi of the PARMA trial.Parma Group.Blood 1998;92:3562-3568
 45. T.Kewalramani,A.Zelenetz,S.D.Nimer et all.Rituimab ann ICE(RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma.Blood.Prepublished online,January 22,2004.
 46. Vose J,Zhang MJ,Rowlings P et al.Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission:a report the autologous blood and marrow transplant registry.J Clin Oncol 2001;19:406-413
 47. Prince HM,Crump M,Imrie K et al.Intensive therapy and autotransplant or patients with an incomplete response to front line therapy for lymphoma .Ann Oncol 1996;7:1043-1079
 48. A.Josting,M.Reiser,U.Rueffer et al.Treatment of progressive Hodgkin's and aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma:Is there a chance for cure ?.J Clin Oncol 200;18:332-339
 49. Robinson SP,Goldstone AH,Mackinnon S et al.Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for apoor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation an analysis from the lymphoma working party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Blood, 2002;100:4310-4316
 50. E.L.Maranda,L.Baseggio,J.Bienvenue.The interleukin 10 gene promotor polymorphism influence the clinical outcome of diffuse large B cell lymphoma.Blood first edition paper ,prepublished online, Dec 30,2003.
 51. R.Marcus.Current Treatment Options in Aggressive Lymphoma.Leukemia &Lymphoma. 2003;44:15-27.