

Foliküler Lenfoma, Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoması , Nodal Marjinal Zon Lenfoması, Splenik Marjinal Zon Lenfoması, Lenfoplazmasitik Lenfoma

İbrahim BARIŞTA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Bu kısımda sözü edilecek tüm antitelerin yavaş seyirli (indolent) lenfoma niteliğinde olması nedeni ile, öncelikle bu grup hastalıkların ortak klinik özellikleri ve tedavi prensipleri özetlenecek, daha sonra her bir antitenin seyir ve tedavisindeki özellikler ayrı ayrı ele alınacak, en son kısımda ise refrakter ve relaps geliştirmiş olgulardaki yaklaşıma değinilecektir.

1. GENEL BİLGİLER

İnsidans, Etiyoloji ve Seyir

Batı toplumlarında tüm non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %40'ını yavaş seyirli (indolent) lenfomalar teşkil eder. Bu oran, Orta Doğu ve Asya'da daha düşüktür. Bu grup lenfomalar 20 yaş öncesinde nadir olup, median görülme yaşı 55-60'tır

(Tablo 1). Yavaş seyirli lenfomalar kadınlarda hafifçe daha sık görülmektedir.

Batı istatistiklerinde non-Hodgkin lenfomalar içerisinde yavaş seyirli lenfomaların görülme oranları şu şekildedir: foliküler lenfomalar (%22); küçük lenfositik lenfomalar (%7); marjinal zon lenfomaları: ekstranodal (Mucosa Associated Lymphoid Tissue = MALT) (%8), nodal (%2), splenik (< %1); lenfoplazmasitik lenfomalar (%1).

Çoğu kategori için etiyoloji bilinmemekle birlikte, bazı lenfoma türleri ile infeksiyöz ve otoimmün hadiseler arasında ilişki dikkati çekmiştir:

- Gastrik MALT lenfoma: *Helicobacter pylori*
- İmmünproliferatif İnce Barsak Hastalığı (IP-SID): *Campylobacter jejuni*
- Parotid MALT lenfoma: Sjögren sendromu
- Tiroid MALT lenfoma: Hashimoto tiroiditi

Tablo 1. Yavaş seyirli lenfomaların genel profili (**)

Lenfoma türü	Non-Hodgkin lenfomalar içindeki yüzdesi	Median yaş	Evre I-II (%)	5 yıllık sağkalm (%)	5 yıllık hastaliksız sağkalm (%)
Foliküler	22	59	~20	70	< 40
Küçük lenfositik	7	65	< 10	50	< 30
Marjinal zon					
Ekstranodal	8	60	65	80	65
Nodal	2	58	~ 20	60	25
Splenik	<1	~55	Düşük	80	-
Lenfoplazmasitik	1	63	~20	60	25

(**) MD Anderson Kanser Merkezi Lenfoma Departmanı'ndan Dr. Peter McLaughlin tarafından 2000 yılı Ekim ayında hazırlanan ders notlarından alınmıştır.

- Kutanöz MALT lenfoma: *Borrelia burgdorferi*
- Lenfoplazmatik lenfoma: Hepatit C virüsü
- Splenik marjinal zon lenfoma ± villöz lenfositler: Hepatit C virüsü

Prognostik Faktörler

Prognoz açısından önemli olan, ancak Ann Arbor evrelendirme sisteminin içermediği parametreler arasında, serum beta-2 mikroglobulin ve laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, tutulan lenf nodlarının / kitlelerin / dalağın boyutları, tutulan bölgelerin sayısı, kemik iliği tutulumunun derecesi, yaş, performans statüsü, serum albumin düzeyi gibi konakçıya ait faktörler yer almaktadır.

Bu faktörlerin bir kısmını dikkate alan Enternasyonel Prognostik İndeks (IPI) (1), agresif lenfomalarda olduğu gibi yavaş seyirli lenfomalarda da geçerlidir. Ancak hastalık biyolojisinde önemli olan tüm faktörleri içermemesi nedeniyle ideal değildir. Ayrıca hastaların büyük çoğunluğunun ileri yaşta ve ileri evrede olası nedeniyle risk ayırımı nispeten sınırlıdır.

Foliküler lenfomalarda tedaviye karar verirken yakın dönemde geliştirilen ve şu ana kadar 5000'in üzerinde hastada geçerliliği test edilen Foliküler Lenfoma Enternasyonel Prognostik İndeksi (FLIPI)'nin kullanılması önerilmektedir (2). Bu sistemde, IPI'den farklı olarak, performans statüsü yerine hemoglobin değeri (> 12 ile ≤ 12g/dl), ekstranodal bölgeler yerine ise nodal bölgelerin sayısı (< 5 ile ≥ 5) kullanılmaktadır (Tablo 2a ve Tablo 2b).

Tablo 2a. Foliküler Lenfoma IPI (FLIPI)

	≤ 60	> 60
Yaş	≤ 60	> 60
Hb	≥ 12	< 12
LDH	N	Yüksek
Evre	I-II	III-IV
Nodal bölge sayısı	≤ 4	> 4

Tablo 2b. FLIPI'ye Göre Sağkalım Oranları

FLIPI	5 yıllık sağkalım	10 yıllık sağkalım
İyi (0-1)	% 91	% 71
Orta (2)	% 78	% 51
Kötü (≥ 3)	% 53	% 36

2. GENEL TEDAVİ PRENSİPLERİ

Yavaş Seyirli Lenfomalara Yaklaşım

Hastaların çoğunda "B" semptomlarının bulunmaması, hastalığın fazla agresif seyretmemesi, ço-

ğu olgunun ileri yaşta olması ve birlikte başka dahili sorunların bulunabilmesi, tedavi kararını güçleştiren faktörlerdir. Yavaş seyirli lenfomalarda küratif tedavi şansının düşük olması, "**izle ve bekle**" (watch and wait) kavramının oluşmasına neden olmuş ve bu hastalarda bazı özel endikasyonlar olmadıkça tedavi vermeksizin beklenmesinin uygun olacağı görüşü öne sürülmüştür. Olguların %50'si tedavisiz olarak 1-3 yıl kadar izlenebilmekte, %30 olguda ise hastalık spontan olarak gerileyebilmektedir. Yavaş seyirli lenfomalar ilk tanıdan sonraki 10 yıl içinde %40-50 oranında histolojik olarak daha agresif formlara dönüşebilmekte, ancak hastalığın başlangıçtaki tedavi şekli bu dönüşümü etkilememektedir. Transformasyon sonrası beklenen yaşam süresi belirgin olarak azalmaktadır.

Lokalize Yavaş Seyirli Lenfoma

Lokalize yavaş seyirli lenfoma, klinik olarak evrelendirilen hastaların yaklaşık %20'sini teşkil eder. Bu gruptaki hastalar potansiyel olarak kür elde edilebilecek hastalar olarak kabul edilirler.

a) Sınırlı alan ışınlanması ile %40-50 olguda 10 yılı aşan hastaliksız yaşam sağlanabilmektedir. "Bulky" hastalığı olmayan genç hastalar uzun süreli remisyon şansı en yüksek olanlardır. 5-10 Yılda sonra relaps oldukça nadirdir.

b) Kemoterapi + radyoterapi veya total lenfatik ışınlama gibi yoğun tedaviler ile daha yüksek uzun süreli hastaliksız yaşam oranları sağlanabilmekle birlikte, bu tür tedaviler henüz araştırma kapsamındadır.

c) İzle ve bekle yaklaşımı, uzun vadeli olarak düşünüldüğünde, potansiyel olarak kür edilebilecek evre I-II hastalar için çok uygun olmayabilir, bu hastaları baştan küratif yaklaşım ile tedavi etmek daha rasyonel olabilir.

İleri Evre Yavaş Seyirli Lenfoma

Yavaş seyirli lenfomalı hastaların çoğu kliniğe ileri evrelerde gelirler. Hastaliksız yaşam eğrileri incelendiğinde artan bir relaps oranı ve 6-10 yıl arasında değişen median yaşam süresi dikkati çeker. Stanford Üniversitesi'nde evre III hastalıkta total lenfatik ışınlama ile 10 yıllık izlemde %40 hastaliksız yaşam, %50 toplam yaşam oranı elde edilmiştir (3). Radyoterapi ile birlikte cyclophosphamide, vincristine, prednisone (COP) kemoterapisi verilen hastalar ile sadece total lenfatik ışınlama alanlar arasında hastaliksız ve toplam yaşam açısından fark bulunamamıştır (3). Stanford Grubu tarafından, iyi prognostik parametrelili ve stabil seyirli olan ileri evreli hastalarda, kemoterapiyi ge-

ciktirerek hastalığın seyrini izlemek, beklemek ve gerektiği zaman (progresif hastalık gelişmesi, "B" semptomlarının ortaya çıkması, sitopeni ve organların hastalıkla invazyonu halinde) kemoterapi başlamak (izle ve bekle yaklaşımı) önerilmiştir. 83 Hastalık çalışmada, tedaviye gerek olmadan takibin mümkün olduğu süre median 3 yıl olarak bulunmuştur. Ancak "izle ve bekle" deneyimleri diğer merkezlerde Stanford çalışması kadar iyi sonuçlar vermemiş ve median yaşam süresi 5 yılın altında kalmıştır. Evre III-IV yavaş seyirli lenfomalı olgularda, farklı kemoterapi şemaları ile 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %20-50, toplam sağkalım oranı %50-70 arasında değişmektedir. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) çalışmasının sonuçları ileri evre folliküler mikst lenfomada kombinasyon kemoterapisi kullanımını desteklemektedir (4).

Yavaş Seyirli Lenfomada Tek Ajan Tedavileri

Randomize çalışmalarda, 114 evre IV hastada tek ajan kemoterapisi (örneğin cyclophosphamide), COP kemoterapisi, total nodal ışınlama (TNI) ve TNI+COP arasında hastaliksız yaşam açısından fark bulunamamıştır (5). Kombinasyon kemoterapisi (örneğin COP) uzun süreli komplikasyonları azaltmakla birlikte, tek ajana göre toplam yaşam süresi açısından bir üstünlük sağlamamaktadır. Tam yanıt oranları tek ajan tedavileri ile %30-70, kombine tedavilerle %55-78 civarında bulunmuştur. Bir pürin analogu olan fludarabine tek başına kullanıldığında, daha önce tedavi almamış ileri evre folliküler lenfomalı hastalarda %37 tam (CR) ve %28 parsiyel cevap (PR) elde edilmiştir (6). Ayrıca, fludarabine içeren kombine rejimler (örneğin fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone veya fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone) ile oldukça yüksek cevap oranları elde edilebilmektedir.

Yavaş Seyirli Lenfomada İntensif Kemoterapi

National Cancer Institute (NCI) tarafından yapılan bir çalışmada 100 hasta "izle ve bekle" yaklaşımı ve prednisone, methotrexate, leucovorin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide / nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisone (ProMACE/MOPP) + düşük doz TNI gruplarına randomize edilmiştir. ProMACE/MOPP + TNI ile %78 tam remisyon elde edilmiş, 4 yıllık izlemde remisyon sağlananların %86'sı remisyonda kalmıştır. İlaçsız izlem grubunda ise median iki yıllık izlemde hastaların %56'sına ilaç gerekmemiş, diğer % 44 hasta agresif kemoterapi koluna geçmişlerdir. Bu hastalarda kemoterapi ile %43 tam remisyon sağ-

lanabilmiş, bu remisyonların ise %71'i kalıcı olmuştur. Çalışma kemoterapinin gecikmesinin, cevap oranını düşürdüğünü telkin etmektedir (7).

Yavaş Seyirli Lenfomada Alfa İnterferon

Alfa interferonun direkt antiproliferatif etkisi ve tümör hücrelerinde diferansiyasyonu indüklemesi nedeni ile yavaş seyirli lenfomaların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Alfa interferon ile çoğu çalışmada remisyon süresinde uzama saptanmış, ancak bu ilacın toplam sağkalım avantajı sağlayıp sağlamadığı konusu henüz netlik kazanmamıştır.

Monoklonal Antikorlar

Non-Hodgkin lenfomaların çoğunluğunun B hücreli olması ve lenfoma hücrelerinin sıklıkla CD20 yüzey belirleyicisi taşıması, monoklonal CD20 antikor rituximab'ın öncelikle bu antijeni taşıyan yavaş seyirli lenfomalar ve daha önceki tedavilere cevapsız veya relaps geliştirmiş agresif lenfomalarda kullanımına neden olmuştur. Rituximab, başta folliküler olmak üzere birçok lenfoma türünde etkili bulunmuş ve daha önce başka tedavi almış olup olmamak cevap oranını belirgin olarak etkilememiştir. Farklı etki mekanizması olması, başta doxorubicin olmak üzere kemoterapiye in vitro duyarlılığı artırması ve kemoterapi ile sinerjistik etkisi nedeniyle, rituximab lenfoma tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanıma girmiştir. Rituximab'ın kemoterapiye eklenmesinin, kemoterapi toksisitesini arttırmaksızın, elde edilen sonuçları tek başına kemoterapiye göre cevap oranı, hastaliksız yaşam ve toplam sağkalım açısından ileriye götürdüğü saptanmıştır. Tek başına kullanımda rituximab'ın haftada bir kez toplam 4 doz verilmesi, kombine tedavi protokollerinde kemoterapi ile birlikte 3-8 doz önerilmektedir.

Radyoimmünoterapi

B lenfositlerin radyosensitif olduğu bilinmektedir. Radyoizotop bağlanarak monoklonal antikor tedavisinin antitümöral etkinliğinin artırılması için İyot¹³¹ ile CD20 antikor konjugatı olan tositumomab (Bexxar®) ve Yttrium⁹⁰ ile CD20 antikor konjugatı olan ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) geliştirilmiştir. Radyoimmünoterapi yönteminin avantajı, radyoimmünokonjugatın ulaştığı bölgede bulunan ancak CD20 antijeni ekspres etmeyen tümör hücrelerinin de çapraz ateş etkisi ile ortadan kaldırılabilmesidir. Radyoimmünoterapi folliküler, büyük B hücreli, marjinal zon, lenfoplazmasitik ve mantle cell lenfomada başarı ile kullanıl-

muştır. Daha önce dört farklı kemoterapi protokolü almış dirençli olgularda bile %50-60'a ulaşabilen cevap oranları oldukça etkileyicidir.

3. HASTALIĞA ÖZEL YAKLAŞIMLAR

Foliküler Lenfoma

Genelde yavaş büyüyen lenf nodları söz konusudur. Dalak ve kemik iliği tutulumu nispeten sık, ekstranodal tutulum ise seyrek. Lokalize folliküler lenfomalarda radyoterapi yeterli olabilmektedir. İleri evre hastalıkta primer olarak kemoterapiye başlanabilir. Tek ajan olarak chlorambucil, COP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP) ve fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone veya fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone gibi fludarabine içeren şemalar denenebilir. Pürin analoglarının konvansiyonel şemalara üstün olduğu gösterilememiştir. Histolojik grade 1 veya 2 (folliküler küçük çentikli ve folliküler mikst) ise klinik seyir yavaştır. Grade 3 (folliküler büyük hücreli) ise daha agresif olup tedavisinde doxorubicin içeren şemalar önerilebilir.

Hemen tümü CD20 pozitif olan folliküler lenfomalar, tek başına rituximab tedavisinin oldukça yüksek başarı ile kullanıldığı bir gruptur. Son dönemde ABD ve Avrupa'da yapılan çalışmalar, rituximab tedavisi ile cevap elde edilen olgularda 2 veya 6 ayda bir 4 kez rituximab idame kürü ile hastalısız yaşamda belirgin uzama rapor etmişlerdir (8,9). Rituximab kombine tedavi şemalarına da başarı ile entegre edilebilmektedir.

Foliküler lenfomalarda başlangıçta remisyonda edilememesi, yüksek LDH ve "B" semptomlarının mevcudiyeti transformasyon riskini arttıran faktörlerdir (10). Hastalık stabil bir seyir gösterirken yeni ortaya çıkan "B" semptomları yüksek dereceli lenfomaya transformasyona işaret edebilir. Fokal karaciğer veya dalak lezyonları büyük hücreli lenfomaya transformasyon açısından klinisyeni şüphelendirmelidir.

Marjinal Zon Lenfomaları

Marjinal zon B hücreleri kapsüllü mikroorganizmaların polisakaritlerine karşı T hücrelerinin yardımı olmaksızın reaksiyon gösterebilmektedirler. Bu hücreler dolaşımdaki B hücrelerinden farklı olup yüzey CD21 ekspresyonu açısından zengindirler. Marjinal zon B hücreleri özellikle dalakta, peyer plaklarında, az olmakla birlikte belli oranda da lenf nodlarında bulunurlar. Cerrahi olarak dalaktan çıkarıldığı veya immatür lenfoma hücreleri ile marjinal zonun işgal edildiği durumlarda kapsüllü

mikroorganizmalara karşı bağışıklık sekteye uğramaktadır. Bu grup olgulara 5 yılda bir pnömokok aşısı önerilmektedir.

1. Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoması = Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lenfoması

MALT lenfoması kavramının yerleşmesi ile, oküler adneksler, tükrük benzeri, tiroid, meme, akciğer, safra kesesi, bağırsak, genitoüriner sistem ve düşük dereceli cilt (skin-associated lymphoid tissue) lenfomalarının bu gruba dahil edilmesi gerektiği görüşü kuvvet kazanmıştır. Bu grup lenfomaların biyolojik davranışları diğerlerinden farklı olup, uzun süre lokalize kalabilmektedirler. Disseminasyon ortaya çıktığında özellikle ve selektif olarak mukozal bölgeleri tutmaktadırlar. Örneğin izole meme lenfomasının cerrahi ve/veya radyoterapi ile başarılı olarak tedavisi mümkündür.

Son yıllarda patogeneğinde mikroorganizmaların rolü olduğu gösterilen mide, ince barsak, cilt, ve oküler adneks MALT lenfomaları başlangıçta antimikrobiyal tedavi ile gerileyebilmekte, ancak daha sonra bir takım genetik değişimler ve onkogenlerin devreye girmesi ile agresif karakter kazanarak antimikrobiyal tedaviye yanıtız hale gelmektedirler.

Gastrik MALT Lenfoma

En sık MALT lenfoması midede görülür. *Helicobacter pylori* infeksiyonu zemininde gelişmiş düşük dereceli gastrik lenfomalarda öncelikle antibiyotik ve proton pompa inhibitörleri ile *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi yapılmalıdır. Olguların çoğunda lenfoid proliferasyon bu tedavi sonrasında geriler (11). Bu olgularda daha sonra 6 ayda bir endoskopi ile takip önerilmektedir. Hastalık tekrar ederse yeniden *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi denenebilir. Bu tür gastrik lenfomalar zaman içinde daha agresif nitelik kazanmakta ve *Helicobacter pylori* tedavisine rağmen ilerleyebilmektedir. Bu durumda, kemoterapi, radyoterapi, seçilmiş olgularda cerrahi veya monoklonal antikorlar önerilebilir.

Akdeniz Tipi İntestinal Lenfoma

Hastalar kliniğe kronik ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, malabsorbsiyon ve bazen çomak parmakla başvururlar. Düzleşmiş intestinal villuslar, lamina propria lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ve hastaların önemli bir kısmında alfa ağır zincir hastalığı görülür. Yakın dönemde yayınlanan bir çalışma ile etiolojide rolü olan mikroorganizmanın

Campylobacter jejuni olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır (12). Erken dönemde tedavi için antibiyotikler yeterli olabilmektedir, ancak hastalık agresif lenfoma formuna dönüştükten sonra ilk seçenek kemoterapidir.

Oküler Adneks Lenfomaları

Oküler adnekslerdeki MALT lenfomaları, yaklaşık %80'inde dokuda saptanabilen *Chlamydia psittaci*'nin doxycyclin ile tedavi edilmesi ile gerileyebilmektedir (13).

B Hücreli Primer Cilt Lenfomaları

Primer cilt lenfomalarının yaklaşık %20'si B hücresi kaynaklı olabilmektedir. Bunlar lokalize (evre IE) ve histolojileri yavaş seyirli ise sadece radyoterapi ile, yaygın (evre IV) ve agresif histolojiye sahip ise sistemik olarak tedavi edilirler. Olguların bir kısmının *Borrelia burgdorferi*'ye bağlı geliştiği bildirilmektedir. Bu olgularda antibiyotik tedavisi cilt lezyonlarını geriletebilmektedir (14).

2. Nodal Marjinal Zon Lenfoması

Nodal marjinal zon lenfomalarının, ekstranodal marjinal zon lenfomalarına (MALT) göre daha agresif seyredebileceğine ait bir izlenim mevcuttur. Bu olguların daha ileri evrede ve kemik iliği tutulumlu olarak kliniğe başvurma olasılıkları yüksektir. Tedavi için, lokalize hastalıkta sadece radyoterapi, ileri yaşta olan düşük performanslı hastalarda chlorambucil, iyi performanslı genç hastalarda ise pürin analogları ± rituximab planlanabilir.

3. Splenik Marjinal Zon Lenfoma (MZL)

Yavaş seyirli lenfomaların tipik örneklerinden biridir. Olguların hemen tümünde (%95) kemik iliği tutulumu, 2/3'ünde periferik kanda villöz çıkıntısı olan lenfositler hücreler (olumsuz bir prognostik faktör değildir), 1/2'sinde serum veya idrarda monoklonal bant (olumsuz bir faktördür), 1/3'ünde anemi ve 1/5'inde immünolojik hadiseler (olumsuz bir faktördür) saptanır (15). Splenomegali hastalığın klasik bulgularından olup, bazı olgularda masif nitelikte olabilmektedir. Periferik ve abdominal bölgede lenfadenopatilerin bulunması ise nadirdir. Villöz lenfositlerle birlikte olan splenik MZL ile hepatit C virüsü (HCV) ile ilişkisi nadir değildir ve bu olgularda HCV enfeksiyonunun tedavisi ile lenfomanın gerilediği bildirilmiştir (16).

Periferik kanda villöz lenfosit morfolojisini iyi ayırt edebilmek için taze olarak yayma yapılması gereklidir. Villöz lenfositlerin hairy cell lösemi hücrelerinden ayırt edilebilmesi için immüfenotip ta-

yini gerekebilir. Tipik olan bulgu CD76 ekspresyonudur, pozitif bulunan diğer belirleyiciler SmIg, CD19, CD20, CD22, FMC7 ve CD79b'dir. Bir hairy cell belirleyicisi olan CD103 olguların 1/3'ünde pozitif bulunabilir, tartarata rezistan asit fosfataz (TRAP), CD25, HC2 negatifliği ve kemik iliği aspirasyonunda partikül elde edilebilmesi hairy cell lösemisinin aleyhine olan bulgulardır.

Hafif ve asemptomatik splenomegali tedavi verilmeden dikkatle izlenebilir. Başlangıçta tedavi verilmemesi prognozu olumsuz yönde etkilememektedir. Bir seride tedavisiz izlenen 32 splenik MZL olgusunun (22'si periferik kanda villöz lenfositler, 18'i splenomegali ile başvuran) hiçbirinde tedavi gerekmemiş ve 5 yıllık yaşam %88 olarak bulunmuştur. Catovsky ve arkadaşları da bu grup hastalarda benzer bir deneyim ile 10–15 yıl süreyle tedavi gerektirmeyen stabil bir seyir rapor etmişlerdir.

Başlangıçta tedavi gerekmeyen hastaların yaklaşık yarısında ortalama 3 yıllık takipte sitopeni gelişir ve semptomatik dalak büyüklüğü nedeni ile tedavi gerekir. Splenektomi splenik MZL olgularında semptomlar, kilo kaybı ve sitopeniyi düzeltebilmektedir. Splenektomi yapılan hastalarda tam yanıt (CR) oranla parsiyel yanıt (PR) daha sıktır.

İlaç ile splenik MZL tedavisinde tek başına chlorambucil, cyclophosphamide veya fludarabine etkili olabilmektedir. Splenektomi sonrası, yüksek LDH, "B" semptomları bulunması, dalakta büyük hücrelerin %20-50 oranında gözlenmesi veya abdominal lenf nodlarında hastalık olması nedeniyle kemoterapi verilen 23 hastada daha yüksek oranda CR elde edilmekle birlikte, relaps oranında azalma, histolojik progresyon oranında azalma veya toplam yaşamda uzama gözlenmemiştir. Cerrahi için kontrendikasyonu bulunan çok yaşlı, kardiyak ve pulmoner sorunu olan hastalarda tek başına kemoterapi düşünülebilir.

Prognoz ile IPI arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Splenik MZL zaman içinde büyük hücreli lenfomaya dönüşebilmektedir. Transformasyona kadar median süre 12–85 ay olup, transformasyon sonrası median yaşam 26 ay olarak bulunmuştur.

Lenfoplazmasitik Lenfoma

Waldenström makroglobulinemisi bu grup lenfomaların klasik bir örneğidir. Genelde beşinci dekatta görülen bu hastalık, kemik iliğinde lenfoplazmasitik infiltrasyon, monoklonal IgM artışı, hepatosplenomegali ve lenfadenopatiler ile karakterizedir. IgM artışı ile birlikte hipervizkozite bulguları (halsizlik, dalgınlık, bulanık görme, kanamaya eği-

lim, retinal venlerde dolgunluk, artmış plazma hacmi ile birlikte yapay hematokrit düşmesi), bazı olgularda ise kriyoglobulinemi, soğuk aglutinin hastalığı, IgM ve ilişkili proteinin sinirlerde birikmesi nedeni ile nöropati, böbrekte birikmesi ile glomerülopati veya amiloidoz gözlenebilir. Hipervizkozite bulguları varsa tedavide öncelikle plazmaferez önerilir. Kemoterapi olarak 2-chlorodeoxyadenosine 0.1mg/kg/gün dozunda 7 gün süre ile verilip, bu tedavi 6 hafta sonra bir kez tekrarlanırsa, daha önce tedavi almamış olgularda %90, daha önce tedavi alanlarda ise %70 cevap elde edilir. 5 Gün süreli klasik fludarabine (25mg/m²) tedavisinin 6 kür verilmesi ile, daha önce tedavi almamış olgularda %40-80, daha önce tedavi alanlarda ise %30-50 cevap oranı sağlanabilmektedir. 10 Gün süreli chlorambucil 8mg/m² + prednisone 40mg/m² şeması ile daha önce tedavi almamış olgularda %55 oranında cevap elde edilmiştir. Malign hücrelerin %98 oranında CD20 ekspresyonu göstermesi nedeni ile rituximab tedavisi seçenekleri arasına girmiştir. Tedavi almamış olgularda 4 doz rituximab tedaviye başlanıp, 12 hafta sonra 4 doz ek rituximab ile idame verilmesi %73 cevap oranı sağlamaktadır (17). Rituximab ile birlikte 2-chlorodeoxadenosine kullanılması ile daha yüksek cevap oranları rapor edilmiştir. Ayrıca, proteozom inhibitörlerinin tek başına ve diğer ilaçlar ile kombine kullanımı oldukça ümit vericidir.

4. REFRAKTER ve RELAPS GELİŞTİREN OLGULARDAKİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Relaps geliştiren hastalarda ilk tedaviye cevap daha sonraki adımlar açısından önem taşımaktadır. İlk tedaviye hiç cevabı olmayan olgularda salvage (hücum) tedavi protokollerinin de şansı çok sınırlı kalmaktadır. İlk tedaviye parsiyel de olsa yanıt veren hastalarda ikinci basamak tedavileri ile cevap şansı artmakla birlikte, hastalık progresyonu ve erken relaps olasılığı oldukça fazladır. İlk tedaviye tam cevap veren, özellikle cevap süresi bir yılın üzerinde olan olgularda ikinci basamak tedavilerine cevap genelde iyidir. Çoğu kök hücre desteğinde yüksek doz tedavi protokolü için başlangıçtaki tedaviye tam veya en azından iyi parsiyel yanıt istenmektedir. Bu protokollere girebilmek açısından, ileri yaş, ciddi kronik obstruktif akciğer hastalığı, ciddi renal veya kardiyak sorunlar, düşük performans statüsü ve santral sinir sistemi tutulumu kontrendikasyon teşkil etmektedir. Bu nedenle transplantasyona alternatif olabilecek, yüksek cevap ve sağkalım oranı sağlayabilecek kemoterapi şeması arayışları devam etmektedir. Yavaş seyirli

lenfomalarda otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi protokolleri standart tedaviye göre daha uzun süreli remisyon sağlamakta, ancak toplam sağkalıma belirgin avantaj sağlamamaktadır. Son dönemde kullanımı giderek yaygınlaşan nonmyeloablative kök hücre nakli ile fazla toksisite gelişmeksizin oldukça başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Monoklonal antikorlar, radyoimmünoterapi, antisens oligonükleotidler, tümör aşılı ve proteozom inhibitörleri yavaş seyirli lenfomaların tedavisinde gelecek vaad etmektedir.

KAYNAKLAR

1. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
2. Solal-Céligny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Project (FLIPP). *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 2):054(abstract).
3. Paryani SB, Hoppe RT, Cox RS, Colby TV, Kaplan HS. Role of radiation therapy in the management of stage III follicular lymphomas. *J Clin Oncol* 1984;2:841-847.
4. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, Barcos M, Bloomfield CD, Nissen NI, Hurd DD, Henderson ES, Sartiano GP, Johnson JL, Holland JF, Gottlieb AJ. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: A study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003;21:5-15.
5. Rosenberg SA. Low-grade non-Hodgkin's lymphomas: Challenges and opportunities. *J Clin Oncol* 1985;3:299-310.
6. Solal-Céligny P, Brice P, Brousse N, Caspard H, Bastion Y, Haioun C, Bosly A, Tilly H, Bordessoule D, Sebban C, Harousseau JL, Morel P, Dupas B, Plassart F, Vasile N, Fort N, Leparrier M. Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: A multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1996;14:514-519.
7. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT Jr. Treatment of indolent lymphomas: Watchful waiting vs aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988; 25(Suppl 2):11-16.
8. Ghilmini M, Schmitz SFH, Cogliatti S, Pichert G, Fey M, Betticher D, Martinelli G, Peccatori F, Hess U, Stahel R, Zucca E, Stupp R, Kovacsovics T, Helg C, Lohri A, Bargetzi M, Vorobiof D, Cerny T. Prolonged treatment with rituximab significantly improves event free survival and duration of response in patients with follicular lymphoma: A randomised SAKK trial. *Blood* 2002;100:604(abstract).

9. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, Scullin DC Jr, Corso SW, Yardley DA, Morrissey L, Greco FA. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4261-4267.
10. Wu HH, Hagemester FB, Hess MA, McLaughlin PW, Romaguera JE, Rodriguez MA, Younes A, Manning JT, Cox JD, Muller M, Cabanillas F. Transformation of follicular lymphoma: Prognostic factors and effect on survival. *Proc ASCO* 2002;21:283a,1129 (abstract).
11. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
12. Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P, Suarez F, Bengoufa D, Feuillard J, Lavergne A, Gordon JI, Berche P, Guillevin L, Lortholary O. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;350:239-248.
13. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Fleischhauer K, Caggiari L, Freschi M, Villa E, Bionchi M, Dolcetti R. Evidence of association between *Chlamydia psittaci* infection and ocular adnexal lymphoma (OAL). *Proc ASCO* 2003;22:565,2273 (abstract).
14. Roggero E, Zucca E, Mainetti C, Bertoni F, Valsangiacomo C, Pedrinis E, Borisch B, Piffaretti JC, Cavalli F, Isaacson PG. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 2000;31:263-268.
15. Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, Travers-Glehen A, Salles G, Berger F, Coiffier B. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *Lancet Oncol* 2003;4:95-103.
16. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
17. Treon SP, Emmanouilides CA, Kimby E, Branagan A, Mitsiades C, Anderson KA, Frankel SR. Pre-therapy serum IgM levels predict clinical response to extended rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2002;100:3211 (abstract).