

Lenfomada Radyoterapinin Yeri ve Endikasyonları - NHL

Enis ÖZYAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Son derece heterojen özellik gösteren Non-Hodgkin Lenfomaların (NHL) son derece tartışmalı olan tedavi seçenekleri arasında radyoterapinin önemli bir yeri bulunmaktadır. Herşeyden önce radyoterapi (RT) lenfomaların tedavisinde yüzyılın başından beri kullanılan en eski tedavi yöntemidir. Burada dört ana başlık altında NHL'de radyoterapinin yeri özetlenmeye çalışılacaktır.

1. Radyoterapi Uygulamaları
2. Düşük gradeli NHL'de radyoterapinin yeri
3. Yüksek gradeli NHL' de radyoterapinin yeri
4. Ekstranodal NHL'de radyoterapinin yeri

Radyoterapi Uygulamaları

NHL da radyoterapinin yerinin ve endikasyonlarının anlaşılabilmesi için radyoterapinin uygulama özellikleri ve tekniği hakkında kısaca bilgi sahibi olmak gereklidir. Radyoterapinin uygulanma amacı 3 ana başlık altında toplanabilir.

1. Küratif Amaçlı Radyoterapi; NHL'deki radyoterapi uygulamaları büyük oranda bu başlık altında toplanır. Büyük oranda amaç hastalıksız ve genel sağkalıma katkıda bulunmak ve radyoterapi uygulanan hastalığı tamamen ortadan kaldırmaya yöneliktir. Uygulanan dozlar genellikle göreceli olarak uzun süreli, orta yükseklikte ve gerektiğinde geniş alanadır.
2. Palyatif Amaçlı Radyoterapi; Buradaki amaç hastalığın hastaya vermiş olduğu çeşitli şikayetleri ortadan kaldırmak veya azaltmaktır. Özellikle düşük gradeli hastalıkta önemli rolü vardır. Ayrıca özellikle KPS'si düşük olan, ileri yaşta, ve yaygın hastalıklı hastalarda yaklaşım

palyatiftir. Uygulanan dozlar genellikle kısa süreli, yüksek ve sınırlı alanadır.

3. Profilaktik Amaçlı Radyoterapi; Buradaki amaç diğer yöntemlerle kontrol sağlanamayan yada yeterince başarılı olunamayan bölgelerin subklinik hastalığa karşı koruyucu olarak düşük dozda tedavisidir. Özellikle testis ve santral sinir sistemi (SSS) gibi kemoterapinin etkili olmadığı bölgelerde koruyucu amaçlı uygulanır. Paranasal sinüs, meme NHL'de gibi bazı lokalizasyonlarda ise SSS tutulumu sık olmakta ve bu bölgelerin koruma amaçlı tedavileri gündeme gelmektedir. Diğer önemli bir durum ise lenfoblastik ve immünoblastik tip gibi histolojik alt gruplarda ise yine SSS yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Uygulanan RT dozları göreceli olarak düşüktür.

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

1. Nodal hastalık: Radyoterapinin nodal tutulum olan hastalıkta nodal bölgeleri kapsayan farklı alanları kullanılır. Hastalığın yayılım özellikleri nedeni ile komşu lenfatik bölgelerin ışınlanması fikri doğmuştur. Takiben teknik gelişmelerin paralelinde geniş alan ışınlamalar geçilmiştir.
2. Ekstranodal hastalık: NHL çok farklı bölgelerde ekstranodal tutulumlarla karşımıza çıkar. Bu bölgeleri gastrointestinal sistem (GIS), Waldeyer halkası, paranasal sinüsler, tükrük bezleri, tiroid, orbita, akciğer, meme, kemik, genitoüriner, santral sinir sistemi (SSS), deri olarak sıralayabiliriz. Radyoterapinin ekstranodal hastalığındaki alanları hedef bölge ve organa spesifik

olup bu bölgelere ait lenfatik drenaj bölgelerini de tedavi alanlarının seçimi açısından önemlidir.

Lokal ve Bölgesel Tedavi Özelliği

Radyoterapi bilindiği üzere lokal ve bölgesel bir tedavi yöntemidir. Diğer lokal tedavi yöntemi olan cerrahinin ise NHL'lerdeki rolü son derece sınırlıdır. Cerrahi ve radyoterapiyi karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Böyle bir çalışmanın yapılmasında etik olarak da sorunlar taşır. Cerrahi morbidite nedeni ile hastalar tarafından bu şekilde bir randomizasyon sıkıntı yaratabilir. NHL tedavisinde uygulanan radikal yada agresif girişimler arasında amputasyon, mastektomi, sistektomi, APR, Radikal parotidektomi sayılabilir. Cerrahi çok nadir durumlarda büyük tümörlerde debulking amaçlı kullanılabilir. Diğer bir endikasyonuda özellikle GIS'de kemoterapi ile kanama ve perforasyona yol açılır korkusu ile komplikasyon önleme amaçlıdır. Ancak yapılan çalışmalar bu tür komplikasyon oranının çok düşük olduğu şeklindedir. Cerrahi ve radyoterapinin retrospektif bir seride karşılaştırılmasında iki grup arasında lokal kontrol ve genel sağkalım arasında fark saptanmamıştır. (Wilder et al., Cancer 2002)

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

Radyoterapi uygulamalarında genellikle kullanılan alanlar basit karşılıklı paralel alanlardır. 3-4 alanlı kompleks alanlar gerektiği durumlarda tercih edilmelidir. Bu alanlarda bilgisayarlı planlama gerekebilir. Tedavide amaç homojen doz dağılımı olmalıdır.

Radyoterapi Tedavi Alanları

NHL tedavisinde radyoterapide kullanılan tüm alanlar kullanılır. Bu alanları lokalize olandan geniş olana doğru sınıflandırmak gerekirse şu şekilde sınıflanabilir.

1) Tutulmuş alan radyoterapi (IFRT- Involved Field Radiotherapy)

Daha çok lokalize lenfomalarda kullanılan bir tekniktir. Çok yaygın kullanılmasına rağmen alan

için net tanımlar bulunmamaktadır. Her klinikte farklı uygulamalar olabilmektedir. Nodal bölgelerde genellikle Rye sınıflamasında belirtilen alanlar kullanılır. Hastalık hangi nodal bölgeyi tutuyorsa o bölge lenfatikler alan içine alınır. Örneğin supraklavikuler bir lenf nodu tutulumunda o taraf boyun tamamı alan içerisine alınır. Ekstranodal tutulumlarda ise ekstranodal bölge ve birinci komşu lenfatikler alan içerisine alınır. Örnek olarak Waldeyer halkası tutulumunda Waldeyer halkası ile birlikte

2) Geniş alan ışınlama (EFRT- Extended Field Radiotherapy)

Bu ışınlama alanında tutulmuş bölge yanı sıra komşu birinci ve ikinci bölge lenfatiklerde alan içerisine alınır. Genel olarak mantle ve Ters Y olarak adlandırılan bu alanlar diafragma üst ve altına yöneliktir.

3) Total lenfatik ışınlama (TLI- Total Lymphatic Irradiation)

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

4) Santral lenfatik ışınlama (CLI-Central Lymphatic Irradiation)

TLI ilaveten mezenterik lenf nodlarının ışınlanmasını içeren bir özel tedavidir. Mantle-tüm abdomen-pelvis alanları tümör yükünün en çok alandan başlayarak 4 hafta ara ile toplam 5.5 aylık sürede ışınlanır.

5) Tüm Vücut Işınlama (TBI-Total Body Irradiation)

Özellikle düşük gradeli hastalıkta uygulanan bir tedavi yöntemidir. Genellikle 1.5-4 Gy gibi düşük non-myeloablative dozlarda uygulanır. Erken evrede IFRT ile birlikte karşılaştırılan bir EORTC çalışması halen hasta alımını sürdürmektedir. İleri evrede ise uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ayrıca yüksek doz tedavi hazırlık rejimi olarak kullanılan merkezler vardır. Genellikle 8-12 Gy gibi myeloablative dozlar kullanılmaktadır.

6)Tüm Vücut Derisi Elektron Demeti Tedavisi (TSEB- Total Skin Electron Beam Treatment)

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

Optimal Radyoterapi Dozu

Radyoterapi toplam dozunun seçimini etkileyen en önemli iki özellik tümör hacmi ve histolojik subtıptir. Optimal radyoterapi dozu ile ilgili yapılmış randomize çalışma bulunmamaktadır. Genellikle

30 – 45 Gy arası toplam dozların etkili olduğu görüşü hakimdir. Kemorezistan hastalıkta başarı az olduğu için dozun artırılması önerilir.

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

Düşük gradeli hastalıkta ise Arthur K (1968) 20-30 Gy doz aralığındaki dozların, Fung CY (2003) orbital MALT da 25 Gy, Folliküler histolojide 30 Gy önermektedir. Kamath NV (1999) ise orbital NHL de 20-25 Gy önermektedir. Prenses Margeret Hastanesinde (PMH) yapılan bir yayında ise 2 cm den büyük tümörlerde 30 – 35 Gy dozda radyoterapi önerilmektedir.

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

Kombine Tedavi

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

alınır. Çalışmalarda standart bir bulky tanımı olmaması çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırır.

Düşük gradeli NHL de radyoterapinin yeri

Düşük gradeli NHL de uluslararası kabul görmüş standart tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Kullanılan tedavi yaklaşımları arasında izlem, kemoterapi, radyoterapi, interferon, otolog transplant, monoklonal antikolar, allojenik transplant, radyoimmunoterapi gibi seçenekler bulunmaktadır.

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

Düşük gradeli erken evrede NHL de radyoterapinin yeri

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

Radyoterapi sonrası başarısızlık paternine bakılacak olursa rekürrenslerin % 22'si alan içi, büyük kısmı ise alan dışıdır (%78). Relapsların % 80'i lenfatik bölgede, % 13'ü ekstralenfatik ve % 7'si kombinedir. Lenfatik relapsların % 33'ü radyoterapi alanına hemen komşu bölgede, % 47'sinde ise uzak lenfatik bölgededir. Bu patern akla geniş alan ışınlamaları getirmiştir. Literatürde IFRT ve EFRT yi karşılaştıran retrospektif seri sonuçları bulunmaktadır. (MacManus,JCO, 1996;Pandelbury, RTO,1995; Wilder , IJROBP,2001) Bu çalışmaların sadece birinde EFRT lehine FFS avantajı saptanmıştır. Diğerlerinde ise fark saptanmamıştır. Bu çalışmalardaki toplam hasta sayısının 58-176 arasında değiştiği ve retrospektif seriler olduğu akıld tutulmalıdır. TLI, IFRT'ye göre FFS açısından üstün olabilir ancak bazı dezavantajları vardır. Geniş alan ışınlama olduğu için toksisite artar, daha sonra relaps olduğunda alacağı kemoterapiye tolerans azalır, diğer önemli bir nokta ise ikincil malignite gelişme riski IFRT tedavilere göre anlamlı olarak

yüksektir. (%12 vs % 5) Ayrıca OS açısından IFRT ile eşit olması alan tercihinin IFRT yada hafif geniş IFRT olarak önerilmesine enden olmaktadır.

Richaud PM ve arkadaşları tarafından yapılan erken evre hastalardaki düşük doz TBI tedavisinin etkileyici ön sonuçları yeni bir EORTC çalışmasının yapılmasına neden olmuştur. (Richaud PM, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998) EORTC 20971 numaralı çalışmasında folliküler lenfomalı evre I-II hastalar TBI (1.5 Gyx2) + IFRT 40 Gy ile IFRT 40 Gy kolları arasında randomize dilmekte ve çalışma halen devam etmektedir.

Kombine Tedaviler

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

Düşük gradeli ileri evrede NHL de radyoterapinin yeri

Genellikle bu evrede radyoterapi yaklaşımından küratif olarak bahsetmek yaygın hastalık nedeni ile zordur. Daha çok palyatif olarak kullanılır. Kemoterapi rezistansı, izole relapslar, spinal bası, dev kitleler, ve kemik tutulumlarında palyatif tedavi olarak oldukça etkilidir.

Uygulanan radyoterapi alanları IFRT + kemoterapi, sınırlı alan düşük doz, TLI, SLI, SLI + Kemoterapi, TBI olmak üzere çok farklı alan ve dozdadır.

Yapılan bir çalışmada 27 Evre I-II (15) ve E III-IV (22) hasta -ki bunların 25'i kemoterapi rezistan olarak çalışmaya alınmış - 2 x 2 Gy dozda toplam

3 günde sınırlı alan RT ile tedavi edilmiş. 19 hasta 1 kez, 8 hasta 2 kez aynı şekilde tedavi edilmiş olup cevap oranı %89 olarak bulunmuştur. %37 hastada CR ve %52 hastada PR saptanmıştır. (Ganem G, Hematol Oncol. 1994)

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

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

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

Yüksek gradeli NHL de radyoterapinin yeri

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

NHL'deki radyoterapinin rolünü de erken ve ileri evre olarak ayırmak en uygundur:

Yüksek gradeli erken evrede NHL de radyoterapinin yeri

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

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

tedavi kolu haline geldi.

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

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

GELA 93-4 çalışması 60 yaş üstü hastalarda ve IPI skoru 0 olan yüksek riskli hastalarda yapıldı. Bu çalışmada öncelikle 4 CHOP+IFRT (40 Gy) ile 4 CHOP karşılaştırıldı. Ön sonuçlarında iki grup arasında FFS ve OS farkı yoktu ancak 4CHOP lehine bir eğilim vardı. Ancak lokal bölgesel relaps sırası ile %23 ve %45 iken, uzak başarısızlık %76 ve %55 di. Çalışma sonuçlarında 4CHOP tek başına 4CHOP+IFRT kolundan daha iyi bulundu ancak IFRT kolunda araştırmacılar tarafından açıklanamayan artmış uzak başarısızlık saptandı.

GELA 93-1 çalışmasında ise 60 yaş altındaki 631 IPI=0 hasta 3 kür ACVBP + konsolidasyon kemoterapisi ile 3 kür CHOP+IFRT (30-40 Gy) arasında randomize edildi. Sağkalım analizinde 5 yıllık FFS ve OS anlamlı olarak kemoterapi kolunda üstün bulundu. Multivaryan analizde FFS açısından bulky hastalık, evre II hastalık, IFRT tedavi kolu anlamlı olarak kötü prognostik bulundu. Yazarlar sonuç olarak ACVBP kemoterapisinin kombine tedaviden üstün olduğunu gösterdi. Ancak sonuçlar

bizlere diğer taraftan IFRT nin iyi prognozlu genç hastada bile yetersiz kemoterapiyi kompanse etmediğini, bulky EI-II hastalıkta kısa süreli kemoterapi ile tedavi edilmemesi gerektiğini gösterdi. Bulky olmayan hastalıkta ise hastayı agresif kemoterapinin toksisitesine bırakmak ne derece doğru ? ve acaba IFRT ACVBP ye yardımcı olarak kullanılabilir mi ? sorularının cevapları bilinmemektedir.

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

Yüksek gradeli ileri evrede NHL de radyoterapinin yeri

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

Aviles ve arkadaşlarının yayınında 218 Evre IV DCLC tanıli hastaya CHOP-B /DAC alterne kemoterapisinden sonra CR (88) olan hastalar randomize edilerek IFRT 40-50 Gy (43) ve takip (45) kollarına ayrılmıştır. Sonuçlarda FFS ve OS IFRT kolunda yüksektir. Arada istatistiksel fark yoktur. Diğer çalışmada 50 Evre III-IV hasta 1989-1996 yılları arasında 6 CHOP sonrası randomize olarak takip yada IFRT koluna alınmışlardır. LK ve FFS istatistiksel anlamlı olarak IFRT kolunda iyi ancak OS farkı yoktur. Sonuç olarak ileri evrede radyoterapinin yeri tartışmalı olup özellikle bulky tümör ve ektranodal hastalıkta kullanımı DFS artışına neden olabilir. OS etkisi olmadığı izlenimi alınmaktadır. Radyoterapinin yoğun kemoterapi sonrası toksisitesine karşı dikkatli olunmalıdır.

Radyoimmünötedavi

Düşük doz sistemik ışınlama olarak adlandırılabilir bu tedavi yöntemi monoklonal antikör

işaretli radyoaktif maddelerin (Iyot 131 + CD20) ve (Yt 90 + CD20) uygulanması ile olur. İki şekilde uygulanır;

- 1) Tekrarlayan non-myeloablatif uygulama
- 2) Myeloablatif yüksek doz + Stem hücre ile kurtarma tedavisi

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

Ekstranodal NHL'de radyoterapinin yeri

Ekstranodal NHL tüm NHL nin % 24 - 48 meydana getirir. Sıklıkla lokalize olan ekstranodal NHL'de en önemli prognostik faktörler evre, histoloji ve IPI skorudur. En sık olarak GIS, primer SSS, Waldeyer halkası, kemik, göz, tükürük bezleri, testisde görülür.

Gastrointestinal

GIS NHL'lerin %40 kadarını MALT lenfomalar meydana getirir. Multifokalite özelliği önemlidir. Cerrahi sonrası IFRT dozları 20-25 Gy arasında değişir. Antibiyotik sonrası rezistan hastalıkta 30 Gy önerilmektedir. DLCL'ler %50 sinde izlenir. Gastrektomi gereksiz olup CHOP + IFRT uygun seçimdir. CHOP rezistan hastada cerrahi iyi bir seçim olabilir. İntestinal NHL'ler genellikle düşük grade'dir. Cerrahi sonrası gerekli olgularda tüm abdominal ışınlama (20-25 Gy) öneren merkezler vardır. Yüksek gradeli intestinal NHL'de tedavi cerrahiye takiben kemoterapidir.

Primer SSS

RT tek başına yetersizdir. Uygulanması gereken RT alan ve dozu tartışmalıdır. Kranial, Kraniospinal aks (CSI) ışınlaması kullanılmaktadır. Kombine tedavide RT takiben kemoterapi alanlarda ciddi nörotoksisite gözlemlendiğinden tedavi sıralamasında kemoterapi takiben RT kullanılması önerilmektedir. Geç nörotoksisite oranı % 10-30 arasında değişir ve yaşla artar. Özellikle 60 yaş üstünde ciddi

risk vardır. Kemoterapi ile CR olan ve 60 yaş > hastalarda takip ve relapsda radyoterapi, 60 yaş altında ise RT önerilmektedir. Kemoterapi ile PR,NR olan hastalarda ise tedavi yaşa bakılmaksızın RT'dir.

Waldeyer halkası

DLBC en sık görülen subtipdir. Kombine tedavinin üstün olduğu görülmektedir. CHOP + IFRT (30-40 Gy) standart tedavidir. Bu konuda yapılmış tek randomize çalışma Meksikadan Avies ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 306 Evre IA hasta 1981-1991 yılları arasında EFRT, CHOP, CHOP+IFRT ile tedavi edilmiştir. CR oranları tedavi kollarına göre %93,%83 ve %97'dir. % yıllık FFS oranları %48,%45 ve %83'dür. 5 yıllık OS oranları ise %56,%58 ve %90'dır. Sonuçlar CHOP+IFRT lehine anlamlıdır.

Kemik

Sıklıkla DLCL subtipindedir. Kombine tedavi tercih edilir. Tsang'ın çalışmasında en çok doz ve alan açısından tartışmalı olguyu meydana getirmektedir. Kemoterapi + IFRT (35-40 Gy) genellikle tercih edilmektedir.

Orbita ve Oküler

Agresif cerrahiden kaçınılmalıdır. Düşük grade hastalıkta 20-30 Gy RT, yüksek grade hastalıkta 30-35 Gy RT önerilmektedir. Oküler NHL'de bilateralite özelliği son derece önemlidir. SSS tutulumu riski yüksektir. Kombine tedavi tercih edilmektedir. Tek taraflı tutulumlarda bile bilateral tutulum özelliği nedeni ile bilateral ışınlama önerilmektedir. Tüm beyin ışınlaması öneren gruplarda vardır.

Tükürük bezleri

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

Testis

60 yaş üzeri yaşın hastalığı olan primer testis NHL 'de histopatolojik tanı sıklıkla B hücreli NHL'dir. Orşiektomi ancak tanısal olarak önerilir. Bilateral hastalık riski % 30 oranındadır. Yüksek SSS tutulumu nedeni ile SSS profilaksisi önerilmektedir. Profilaktik skrotal + pelvik + paraaortik RT ışınlama önerenler vardır.

KAYNAKLAR

1. Yahalom J: Changing role and decreasing size: current trends in radiotherapy for Hodgkin's disease. *Curr Oncol Rep* 4:415-23., 2002
2. Ling CC, Humm J, Larson S, et al: Towards multidimensional radiotherapy (MDCRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:551-60., 2000
3. Wilder RB, Romaguera JE, Tucker SL, Ha CS, Hess MA, Cabanillas F, Cox JD. Results with chemotherapy comprised of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone followed by radiotherapy with or without prechemotherapy surgical debulking for patients with bulky, aggressive lymphoma. *Cancer*. 2002 ;94(3):601-5.
4. Goffman TE, Glatstein E: Intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Res* 158:115-7., 2002
5. MacManus PM, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1282-1290.
6. Stuschke M, Hoederath A, Sack H. Extended field and total central lymphatic radiotherapy for early stages nodal centroblastic-centrocytic lymphoma: Results of a prospective multicenter study. *Cancer* 1997; 80: 2273-2284.
7. Horning SJ, Rosenberg SA: The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984; 311: 1471-1475.
8. Kamath SS, Marcus RB Jr, Lynch JW, Mendenhall NP. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jun 1;44(3):563-8.
9. Solal-Céligny P, Lepage E, Brousse N et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alpha -2b for advanced follicular lymphomas: Final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes folliculaires 86 trial. *J Clin Oncol* 1998;16: 2332-2338.
10. Hiddemann W, Unterhalt M, Wandt H et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by blood-stem cell transplantation significantly prolongs disease-free interval in patients with low-grade lymphoma as compared to standard maintenance with Interferon alpha: results of a prospective randomized comparison by the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 1999; 94 (Suppl. 1): 610a.
11. Hiddemann W, Dreyling MH, Unterhalt M, Forstpointner R. Rituximab plus chemotherapy in Follicular and Mantle cell lymphomas. *Semin Oncol*. 2003, 30(1 Suppl 2): 16-20.
12. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392.
13. Smithers DW. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). *Cancer Res* 1971; 31: 1869-1870.
14. 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.
15. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002-1006.
16. 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.
17. 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;46: 235-242.
Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Crump M, Patterson BJ. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4157-64.
18. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, et al: Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Aggressifs. *J Clin Oncol* 9:211-9, 1991
19. Velasquez WS, Fuller LM, Jagannath S, et al: Stages I and II diffuse large cell lymphomas: prognostic factors and long-term results with CHOP-bleo and radiotherapy. *Blood* 77:942-7, 1991
20. Litam P, Swan F, Cabanillas F, et al: Prognostic value of serum beta-2 microglobulin in low-grade lymphoma. *Ann Intern Med* 114:855-60, 1991
21. Danieu L, Wong G, Koziner B, et al: Predictive model for prognosis in advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Cancer Res* 46:5372-9, 1986
22. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329:987-94, 1993
23. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403:503-11, 2000
24. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:1937-47, 2002
25. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, et al: Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 8:68-74, 2002
26. Longo DL, DeVita VT, Jr., Duffey PL, et al: Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 9:25-38, 1991
27. Shipp MA, Yeap BY, Harrington DP, et al: The m-BACOD combination chemotherapy regimen in large-cell lymphoma: analysis of the completed trial and comparison with the M-BACOD regimen. *Clin Oncol* 8:84-93, 1990
28. Sertoli MR, Santini G, Chisesi T, et al: MACOP-B versus ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 12:1366-74, 1994
29. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, Hess MA, Cabanillas F, Cox JD Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Dec 1; 51(5):1219-27.
30. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemot-

- therapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328:1002-6,1993
31. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al: A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High-Priority Lymphoma Study. *Ann Oncol* 5 Suppl 2:91-5, 1994
 32. 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* 346:235-42, 2002
 33. Coiffier B, Herbrecht R, Tilly H, et al: GELA study comparing CHOP and R-CHOP in elderly patients with DLCL: 3-year median follow-up with an analysis according to co-morbidity factors. *ASCO Abstract No. 2395, 2003*
 34. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333:1540-5, 1995
 35. Gianni AM, Bregni M, Siena S, et al: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 336:1290-7,1997
 36. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al: Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 18:3025-30, 2000
 37. Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A, et al: Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 332:1045-51, 1995
 38. Santini G, Salvagno L, Leoni P, et al: VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 16:2796-802, 1998
 39. Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A, et al: Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst* 93:22-30, 2001
 40. Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez-Serva A, et al: Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 43:1245-54, 1979
 41. Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G, et al: Improved five year survival after combined radiotherapy chemotherapy for stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:125-34, 1980
 42. Cabanillas F, Bodey GP, Freireich EJ: Management with chemotherapy only of stage I and II malignant lymphoma of aggressive histologic types. *Cancer* 46:2356-9, 1980
 43. Nissen NI, Ersboll J, Hansen HS, et al: A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 52:1-7, 1983
 44. Fuller LM, Krasin MJ, Velasquez WS, Allen PK, McLaughlin P, Rodriguez MA, Hagemester FB, Swan F Jr, Cabanillas F, Palmer JL, et al: Significance of tumor size and radiation dose to local control in stage I-III diffuse large cell lymphoma treated with CHOP-Bleo and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jan 1;31(1):3-11.
 45. Mauch P, Leonard R, Skarin A, et al: Improved survival following combined radiation therapy and chemotherapy for unfavorable prognosis stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 3:1301-8,1985
 46. Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, et al: Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. *J Clin Oncol* 7:1295-302,1989
 47. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al: Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 20:197-204, 2002
 48. Miller TP, Dahlborg 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* 339:21-6, 1998
 49. Horning S, Glick J, Kim K, et al: Final Report of E1484: CHOP v CHOP + Radiotherapy (RT) for Limited Stage Diffuse Aggressive Lymphoma. *ASH Abstract No. 3023, 2001*
 50. Miller T, Leblanc M, Spier C, et al: CHOP Alone Compared to CHOP Plus Radiotherapy for Early Stage Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) Randomized Trial. *ASH Abstr* 3024, 2001
 51. Fillet G, Bonnet C, Mounier N, et al: Radiotherapy Is Unnecessary in Elderly Patients with Localized Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of the GELA LNH 93-4 Study. *ASH Abstr* 337, 2002.
 52. Reyes F, Lepage E, Munck J, et al: Chemotherapy alone with the ACVBP regimen is superior to three cycles of CHOP plus radiotherapy for treatment of low risk localized aggressive lymphoma: The LNH93-1 GELA study. *ASCO Abstract No. 2394, 2003*
 53. Witzig TE., et al., randomized controlled trial of Yt-90-labeled Ibrutinomab tiuxetan radioimmunotherapy versus Rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell NHL. *J Clin Oncol* 20:2453-2463:2002.
 54. Arthur K. Follicular lymphoma—a review of 58 cases. *Clin Radiol.* 1968;19(3):347-50.
 55. Fung CY, Tarbell NJ, Lucarelli MJ, Goldberg SI, Linggoda RM, Harris NL, Ferry JA. Ocular adnexal lymphoma: clinical behavior of distinct World Health Organization classification subtypes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(5):1382-91
 56. Kamath SS, Marcus RB Jr, Lynch JW, Mendenhall NP. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Jun 1;44(3):563-
 57. Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. Staging and management of localized non-Hodgkin's lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Mar. 1; 52(3): 643-51
 58. Richaud PM, Soubeyran P, Eghbali H, Chacon B, Marit G, Broustet A, Hoerni B. Place of low-dose total body irradiation in the treatment of localized follicular non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jan 15;40(2):387-90.