

YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA (YBBHL)

Sıklık

Tüm Hodgkin dışı lenfomaların %30-58'ini oluşturur. Avrupa Birliği'nde yılda 3-4/100.000 yeni olgu görülmekte olup, insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir (35-59 yaş arasında 0.3 /100.000/yıl, 80-84 yaş arasında 26.6/100.000/yıl) [1]

Tanı

Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Acil tedavi gerektiren nadir olgularda biyopsi (core-bx) uygulanabilir. Patoloji preparatları güvenilirlik açısından deneyimli hemato-patologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) son sınıflamasına göre verilmelidir. [2]

Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

Evrelemede revize edilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 1). [3]

Evreleme amaçlı Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) öncelikli tercih olmakla birlikte, kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT yapılmalıdır. Kemik iliği biyopsisi PET negatif ve hastanın tedavisini etkileyebilecek önemli eşlik eden histolojik patolojileri (foliküler lenfoma gibi) saptamak için gerekli olabilir. [3] Prognostik değerlendirme için uluslararası prognostik indeks (IPI) ve yaşa uyarlanmış-IPI hesaplanır [4] (Tablo 2).

Tablo 1: Revize Ann-Arbor evreleme sistemi [3]

Evre	Tutulum	Ekstra nodal (E) tutulum
Erken Evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyonlar
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal tutulum
II Kitlesele*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla Evre II hastalık	Uygulanamaz
İleri Evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz
Not: Hastalık yayılımı, FDG tutulumu olan lenfomalar için PET-BT ile, olmayan lenfomalar içinse BT ile belirlenir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilir. Evre II Kitlesele* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.		

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

Tablo 2: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Kötü risk faktörleri	Yaş > 60 yaş Serum LDH > 1 x normal Performans Durumu 2-4 (ECOG ölçütleri) Evre III-IV
-----------------------------	---

	Ekstranodal tutulum > 1 bölge
IPI	Her risk faktörü bir puan olarak değerlendirilir
Düşük	0-1
Düşük-orta	2
Yüksek-orta	3
Yüksek	4-5

Tedavi öncesi değerlendirmeler

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı.
- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması.
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) .
- Kan biyokimyası: Glukoz, BUN, kreatinin, LDH, ürik asit, AST, ALT, ALP, albumin, bilirubin.
- Viral serolojik değerlendirme (HBV, HCV, HIV). Özellikle immunokemoterapi sonrası Hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda HbsAg ve anti-HBc, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda HbeAg. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.
- ECOG performans değerlendirmesi.
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi.
- Elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu).
- Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu kuşkusu olan hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve kranyal Manyetik Rezonans (MR).
- Fertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar.
- Protein elektroforezi (tercih edilir).
- TSH, serbest T3 ve T4.

Tedavi

Tedavi stratejileri hastanın yaşına, yaşa uyarlanmış IPI'ye ve doz yoğun tedavi yaklaşımlarının

uygulanabilirliğine göre yapılmalıdır. Olgular uygun olduğunda ve gerektiğinde klinik çalışmalara dahil edilebilmelidir.

Yüksek tümör yükü olan olgularda ve özellikle performansı kötü ileri yaş hastalarda Metil-prednizolon ile ön faz tedavisi yapılarak performans durumu tekrar değerlendirilir ve tümör lizis sendromundan kaçınmak için gerekli önlemler alınmalıdır. [5]

Küratif tedavi sırasında oluşan febril nötropeni tedavisinde ve önlemesinde G-CSF kullanılabilir. Zorunlu olmadıkça doz azaltımı önerilmemektedir.

70 yaşına kadar performansı iyi olan hastalarda tam doz tedavi önerilmektedir. Hasta yaşı 70 üstü ve/veya hastanın performansının kötü olan olgularda Meguro ve ark. R-CHOP doz modifikasyon şeması (rituximab dışında %70 doz) [6], 80 ve üstü yaşta olup tedavi alacak hastalarda R- mini CHOP önerilir. [7]

Sol ventrikül işlevi bozuk olan hastalarda Rituximabla birlikte CEPP, EPOCH veya CEOP kullanılabilir[8-10].

Erken Evre (Evre I-II)

Kitlesel* hastalık erken evre de bile ileri evre protokolü ile tedavi edilmelidir. [11]

Erken evre hastalara yaklaşım bir kaç şekilde olabilir:

- SWOG çalışmasında 3 kür R-CHOP + tutulu alan radyoterapisi (RT) uygulandığında geç nükslere işaret edilmiştir. [12]
- British Columbia Grubu PET-BT klavuzluğunda 3 kür R-CHOP sonrası PET (-) olanlara bir kür daha kemoimmünoterapi ilave ederek 4 kür ile tedaviyi sonlandırmakta, PET (+) olanlara ise tutulu alan RT (30-36 Gy) uygulamaktadır. [13]
- Genç performansı iyi ve RT alanının yan etkiler açısından riskli olduğu hastalara 6 kür R-CHOP uygulanabilir. [14]

İleri Evre (Evre III-IV):

R-CHOP protokolü 21 günde bir 6-8 kür uygulanır. Üç-dört kür KT sonrası tam ya da kısmi yanıtı (Tablo 4) hastalarda planlanan tedavi tamamlanırken tedavi sonunda parsiyel

remisyona ulaşamayan ya da dirençli veya ilerleyici hastalığı olan hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır .

British Columbia Grubu'nun yaptığı çalışma, tedavi sonu değerlendirmede (başlangıç 10 cm'i aşsın veya aşmasını) 2 cm'i aşan artık kitlesi olan hastalarda PET-BT pozitif ise radyoterapi uygulanmasını, negatif ise tedavinin sonlandırılmasını önermektedir. [15]

Primer Dirençli, Tekrarlayan Hastalık

İzlemler sırasında olguların %30'undan fazlasında nüks gözlenmektedir. Nüks olgularda histolojik doğrulama gereklidir. Özellikle Rituximab uygulanan hastalarda ilk tanıdan 12 ay sonraki nükslerde CD20 pozitifliğinin gösterilmesi gerekir.

Küratif tedavi şansı olan olgularda tanı anındaki değerlendirmeler aynı şekilde tekrarlanmalıdır.

Tedavi

Hematopoitik komorbidite endeksi düşük, 70 yaşına kadar hastalarda kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (YDK) uygulanabilir. [16]

İlk sırada yeterli Rituximab + antrasiklin bazlı kemoterapi almış olgularda aşağıdaki uygulamalar yapılır:

1) Yüksek doz kemoterapiye uygun hastalara 3 kür platin tabanlı (DHAP/ICE/GDP) rejimler uygulanır. [17] Rituximab protokollere dahil edilebilir. Kurtarma tedavisi olarak germinal merkez alt tipindeki hastalarda R-DHAP, non-germinal B hücre fenotipli hastalarda R-DHAP veya R-ICE tedavisi tercih edilebilir. [18, 19] Birinci kurtarma rejimine yanıt vermeyen hastalarda diğer kurtarma rejimleri ör: GDP (Gemcitabin, Dexametazon, Cisplatin) rejimi önerilir. [19] Tam ya da kısmi yanıt elde edilen olgularda YDK ve takiben otolog hematopoitik kök hücre nakli (OKİT) uygulanır. Yüksek doz tedavi seçimi merkezin deneyimine göredir. En sık kullanılan rejim BEAM'dir. İkinci sıra tedavi sonrası en az kısmi yanıt elde edilemeyen ya da dirençli olgularda palyatif RT ve destek tedavileri uygulanabilir. Bu hastalar klinik çalışmalara da yönlendirilebilir. Seçilmiş olgularda allojenik hematopoitik kök hücre nakli (Allo-KİT) uygulanabilir.

2) YDK'ye uygun olmayan hastalara 6 kür benzer ikinci sıra tedavi uygulanabilir. Bu hastalar klinik çalışmalara da yönlendirilebilir.

3)Yaşlı dirençli-tekrarlayan hastalığı olan, başlangıçta Rituximab tedavisi alan hastalarda kurtarma tedavilerinin başarısı azalır. Bu hasta grubunda yüksek doz tedavi sonrası ancak %20 hastada uzun dönemli tam remisyon sağlanabilmektedir. Bu nedenle R-Gem-Ox uygulanabilir. [20] Bu hasta grubu deneysel çalışmalara yönlendirilebilir.

Nakile Uygun Olmayan Dirençli, Tekrarlayıcı Hastalarda Yeni Tedaviler

Var olan tedavi seçeneklerine yanıt vermemiş hastaların tedavileri bu yönde oluşturulan araştırma protokollerindeki yeni ajanlar ile denenebilir. Bendamustin ile Rituximab kombinasyonu hematolojik yan etkileri de gözetilerek kullanılabilir. [21] Gemitabin bazlı tedaviler (GDP [22], Gem-P [23], R-GemOx [24]) kurtarma tedavileri arasında sayılabilir. Aktive B hücre fenotipli YBBHL'da BCR sinyal yolağında etkili olan Syk (spleen tyrosine kinase) inhibitörleri (Fostamatinib) [25] ve geri dönüşsüz bruton kinaz inhibitörü olan Ibrutinib [26] kullanılabilir. İmmün düzenleyici ilaçlardan Lenalidomid özellikle non-germinal hücre fenotipli YBBHL'da etkili olabilir. [27] Yaşlı dirençli, tekrarlayıcı hastalığı olan, klasik kemoterapiye uygun olmayan, performansı kötü hasta grubuna düşük doz oral metronomik tedavi yöntemleri (ör: PEP-C) uygulanabilir. [28]

Primer Testis YBBHL

Testis tutulumu olan hastalarda 6-8 kür R-CHOP tedavisi ve tedavi tamamlandıktan sonra karşı testise radyoterapi önerilmektedir (25-30 Gy). Adı geçen çalışma intratekal (IT) Metotrexatin (MTX) bu hasta grubunda MSS korumasının sınırlı olduğunu göstermektedir. [29, 30] Bu nedenle yüksek doz MTX profilakside önerilebilir.

Primer Mediastinel YBBHL

Primer mediastinel YBBHL optimal tedavisi standart YBBHL'dan farklılıklar gösterir. Büyük mediastinel kitle ile ortaya çıkan hastalık tedavi seçenekleri arasında:

1. 6 kür R-CHOP + tutulu alan RT,
2. 4 kür R-CHOP'u takiben 3 kür ICE +/-R, [31]
3. 6 kür doz ayarlanmış R-EPOCH bulunmaktadır.

Hastalarda kitlesel* lezyon yoksa ve tedavi sonrası kontrolde PET-BT negatif ise RT uygulanmayabilir. Özellikle 2. ve 3. tedavi seçenekleri RT'nin uygulanmadığı seçeneklerdir.

Tedavi sonrası PET-BT'de FDG aktivitesi olan kitle varsa ve bu nedenle ek tedavi planlanıyorsa kitlenin biyopsi ile değerlendirilmesi önerilir.

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Profilaksisi

MSS profilaksisi yüksek riskli hatalara uygulanmalıdır. Bu hastaları belirlemek amacıyla yeni bir prognostik model belirlenmiş (Tablo 3) ve 4-6 risk faktörü olan hastalarda 2 yılda MSS nüksü riski %17 olarak saptanmıştır. [32, 33] Yüksek riskli hasta grubuna MSS profilaksisi uygulanmalıdır fakat optimal MSS profilaksisi konusunda fikir birliği oluşmamıştır. İntratekal MTX öneren gruplar [30] olmakla birlikte yüksek doz MTX öneren gruplar da vardır. MTX sistemik olarak kullanılacaksa 3 gr/m² veya üzerinde dozlarda kullanılmalıdır. [34-36]

Tablo 3:MSS lenfoması için risk değerlendirmesi

Kötü risk faktörleri	Yaş > 60 yaş Serum LDH > 1 x normal Performans Durumu>1 (ECOG ölçütleri) Evre III-IV Ekstranodal tutulum > 1 bölge Böbrek veya sürrenal bezi tutulumu
MSS-IPI	Her risk faktörü bir puan olarak değerlendirilir
Düşük risk	0-1
Orta risk	2-3
Yüksek risk	4-6

Yukarıda bahsedilen riskler dışında paranazal sinüs, göz, epidural kitle, kemik iliği, testis ve meme tutulumu olan hastalarda MSS tutulumu riski artmıştır. [37]

Primer Merkezi Sinir Sistemi Lenfoması

Güvenle çıkartılabilen kitlelerin cerrahi eksizyonu progresyonsuz sağ kalımı olumlu etkilemektedir. [38] Steroid tedavisi acil değilse tanısal işlemler sonrasına ertelenmelidir. Tanıda steriotaktik biyopsi, beyin omurilik sıvısının (BOS) patolojik ve akım sitometrisi

incelemesi birlikte kullanılabilir. MSS lenfoması tanısı konan hastalara MR incelemesi öncelikli görüntüleme yöntemidir. Sistemik tutulum açısından PET-BT görüntülemesi, göz muayenesi, BOS tutulumu varsa spinal MR incelemesi, testis muayenesi ve görüntülemesi yapılmalıdır. Tek başına tüm beyin radyoterapi (TBRT) uygulamaları lokal hastalığı tedavisindeki yetersizlik, uzak metastazları önleyememesi ve yan etkileri nedeniyle ilk tercih olmamalıdır. Olgu azlığı nedeniyle tek randomize çalışma Ferreri ve ark'larına aittir ve MTX + Cytarabine kombinasyonunun tek başına MTX'e üstünlüğünü göstermiştir. [39]

Tedavide yüksek doz MTX içeren kemoterapi protokolleri uygulanır:

- MTX, Cytarabine ile kombine edilebilir. [39]
- R-MPV (Rituximab, Metotrexat, Vinkristin, Procarbazine) 5 kür uygulama sonrası tam remisyon sağlanması durumunda düşük doz TBRT uygulaması ve yüksek doz Cytarabin ile konsolidasyon tedavisi başarılı sonuçlar vermiştir. [40]
- Metotrexat 8 gr/m², Rituximab ile kombinasyonu bir seçenek olabilir. [41]
- Yaşlı hasta grubunda yüksek doz MTX + Temozolomide kombinasyonu önerilebilir.[42]

Yüksek doz MTX ile Ifosfamid, Temozolomide veya Procarbazine diğer kombinasyon seçeneklerindedir. [43-45]

Eğer BOS incelemesi pozitif ise IT kemoterapi değerlendirilebilir. Göz tutulumu mevcutsa göze RT veya intraoküler kemoterapi değerlendirilir. Hastalar indüksiyon kemoterapisine aday değilse TBRT uygulanabilir.

Hastalarda tedavi ile remisyon sağlanırsa düşük doz RT ile konsolidasyon veya performansı iyi hastada yüksek doz kemoterapi (YDK) ile OKİT tedavisi önerilebilir. [46]

Nüks durumunda:

a) Önceki tedavisinde OKİT ve/veya TBRT uygulanmamış hastalar

- 12 aydan daha geç nüks etmeleri durumunda yüksek doz MTX ile tedavi tekrarlanır veya YDK-OKİT tedavisi yapılır.
- Oniki aydan daha kısa sürede nüks ettiyse TBRT, YDK-OKİT tedavileri değerlendirilir.

b) Daha önce OKİT yapılmış olan hastada

- Oniki aydan sonra nüks izlenirse YDK-OKİT tekrarı veya sistemik kemoterapi tedavisi değerlendirilir.
- Eğer 12 aydan önce nüks etmişse TBRT veya palyatif tedaviler değerlendirilir.

c) İndüksiyon tedavisinde TBRT uygulanmış hastada nüks görülmesi durumunda sistemik KT veya YDK-OKİT tedavisi değerlendirilir.

Yanıt Değerlendirmesi

Başlangıç dönemindeki patolojik görüntüleme yöntemleri 3 ya da 4 kür sonrası ve tedavi sonunda tekrarlanmalıdır. (Tablo 4)

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

Tablo 4:Lugano revize yanıt kriterleri [47]

Yanıt	PET-BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Tam remisyon	Tam metabolik remisyon	Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	5ND ⁺ de rezidüel kitle ile birlikte veya değil Skor 1, 2 veya 3* Bu göstermektedir ki Waldayer halkasında veya ektranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutulumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (ör:kemoterapi etikisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tutulum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam metabolik yanıtta bahsedilir.	Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri LDi'de $\geq 1,5$ cm altına küçülmelidir. Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır.
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale küçülmüş
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır
Parsiyel	Parsiyel metabolik cevap	Parsiyel remisyon (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümü veya lenf düğümü dışı alanlar	Başlangıca göre azalmış skor 4 veya 5 ⁺ tutulum (uptake) ve herhangi boyutta arta kalan kitle. Ara değerlendirmede bu bulgular hastalık yanıtını gösterir Tedavi sonu değerlendirmede bu bulgular arta kalan hastalığı gösterir	Altı ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin SPD'de ≥ 50 küçülmesi Lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin. Ortadan kaybolduysa 0x0 mm 5x5 mm'den büyük fakat normalden

Ölçülemeyen lezyonlar	Uygulanamaz	küçük lenf düğümleri için hesaplama için güncel boyutlarını kullanın. Yok/normal, küçülmüş fakat büyüme yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Dalak normalden büyük fakat %50'den fazla küçülmüş
Yeni Lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıç değerlendirmeye göre azalmış fakat normal kemik iliğine göre artmış arta kalan tutulum (uptake) (kemoterapiye bağlı reaktif diffüz tutulum). Eğer kemik iliğinde lenf düğümünde yanıtı rağmen devam eden fokal tutulum varsa MR, biyopsi veya tekrar tarama ile değerlendirilmelidir.	Uygulanamaz
Yanıtız veya stabil hastalık	Metabolik yanıt yok	Stabil hastalık
Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede başlangıca göre anlamlı değişim olmayan skor 4 veya 5 FDG tutulum (uptake)	6 ana ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı alanda başlangıca göre <%50 küçülme, ilerleyici hastalık kriterlerinin oluşmaması
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	İlerleyici artışın olmaması
Organ tutulumu	Uygulanamaz	İlerleyici artışın olmaması
Yeni lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıca göre değişiklik yok	Uygulanamaz
İlerleyici hastalık	İlerleyici metabolik hastalık	En az aşağıdaki 1 PPD ilerlemesi olmalı
Tek hedef lenf düğümü/lenf düğümü kitleleri	Başlangıca göre artmış skor 4 veya 5 tutulum (uptake) ve/veya	Tek lenf düğümü/lezyon aşağıdakilerle anormal olmalı: LDİ>1,5 cm ve PPD ≥%50 artma ve LDİ veya SDİ'de artış ≤2 cm lezyonlar için 0,5 cm >2 cm lezyonlar için 1 cm
Lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede yeni FDG tutulu alan.	Dalak büyüklüğü durumunda dalak boyutu başlangıçtaki artışına göre >%50 artmalı (ör: 15 cm'lik dalak >16 cm'e büyümeli). Eğer daha önce dalak büyüklüğü yoksa başlangıca göre en az 2 cm büyümeli Yeni veya devam eden dalak büyüklüğü
Ölçülmemiş lezyonlar	Yok	Yeni veya önceki ölçülmemiş lezyona göre açık büyüme.
Yeni Lezyonlar	Başka etyolojilerden ziyade lenfoma ile ilgili yeni FDG tutulu odak (Ör: infeksiyon, inflamasyon). Yeni lezyonun etyolojisi kesin değilse biyopsi veya aralıklı tarama ile değerlendirilmelidir.	Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması. Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer <1cm ise varlığı kesin ve lenfomaya bağlı olmalıdır
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak	Yeni veya tekrarlayan tutulum
Kısaltmalar: 5ND, 5 nokta değerlendirme; BT, bilgisayarlı tomografi, FDG, fluorodeoxyglucose; IHK, immün histokimya; LDİ, lezyonun transfersi çapının en uzun ölçüsü; PPD, LDİ ve dikey çapın çarpımı; SDİ, LDİ'ye en kısa dikey çizgi; SPD, çoklu lezyonlar için dikey ölçülerin toplamı.		
* Özellikle ara değerlendirmeyse 3 skoru standart tedavide pek çok hasta için iyi prognoz işaretidir. PET içeren ve tedavi azaltımını değerlendiren çalışmalarda skor 3 yetersiz yanıt olarak kabul edilebilmektedir (yetersiz tedaviden kaçınmak için). Ana lezyonun ölçümünde: İki çapta ölçmek için altıya kadar seçilmiş en geniş lenf düğümleri, lenf düğümü kitleleri ve lenf düğümü dışı kitleler seçilmiştir. Ölçülmemiş lezyonlar: Ölçümü alınmamış herhangi lezyon. Bu lezyonlar herhangi lenf düğümü, lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı		

kitleler olabilir veya plevral efüzyon, asit, kemik lezyonları, leptomeningeal hastalık, abdominal kitleler ve diğer kitleler gibi ölçülme gerekliliği olmayan fakat hastalığa bağlı olup anormal olarak kabul edilen lezyonlar olabilir. Waldeyer halkası veya lenf düğümü dışı alanlar (ör: GI sistem, karaciğer, kemik iliği), FDG tutulumu tam metabolik yanıtta dahi mediastenden daha fazla olabilir fakat çevreleyen normal dokunun fizyolojik tutulumundan (uptake) daha fazla olmamalıdır (ör:kemoterapi veya G-CSF sonrası kemik iliği aktivasyonu).

+PET 5 ND: 1, arka alandan daha fazla tutulum (uptake) yok; 2, tutulum (uptake) \leq mediasten; 3, tutulum (uptake) $>$ Mediasten fakat \leq karaciğer; 4, tutulum (uptake) orta $>$ karaciğer; 5, tutulum (uptake) karaciğerden belirgin yüksek ve/veya yeni lezyonlar; X, lenfomaya bağlı durmayan yeni tutulum (uptake) alanları

Ara değerlendirme BT veya PET-BT ile yapılmalı ve kısmi yanıtli hastalarda (>%50 yanıt) tedavinin tamamlanması planlanmalıdır. PET-BT ile değerlendirilen hastalarda yalancı pozitiflikler olacağından biyopsi veya bir başka yöntemle doğrulama düşünülebilir. Tedavi altında progrese olduğu kanıtlanmış hastalarda tedavi sonlandırılır ve kurtarma rejimine geçilir.

İzlem

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. Bilgisayarlı tomografi ve PET-BT rutin izlemde önerilmez. [47-49] Boyuna radyoterapi alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.

Anti-CD20 Monoklonal Antikor (Rituksimab) Tedavisi Uygulanan Hastalarda Viral

Reaktivasyon

Rituksimab uygulanacak tüm hastalarda Hepatit B için Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve Hepatit B kor antikor (HBcAb) testleri bakılmalıdır. Tarama testlerinden birinde pozitiflik var ise, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile hepatit B viral yükü değerlendirilmelidir. HBsAg ya da HBcAb pozitifliği olan her hastaya kemoterapi ile birlikte ampirik antiviral tedavi uygulanmalıdır. Tedavi süresince her ay, sonrasında 3 ayda bir PCR ile hepatit B viral yük ve ALT izlenmelidir.

a. Viral yük negatif ise, tedavi profilaktiktir.

b. Viral yükte azalma yok ise, gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.

Kemoterapi sona erdikten sonra 12 aya kadar profilaksiye devam edilmelidir.

Profilaksizde Entakavir Lamivudine göre daha etkin bir yöntemidir.

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

*Bulky hastalık terimi kitlesel hastalık olarak kullanılmıştır.

Evre I-II		Evre III-IV
Kitlesel (Bulky) hastalık (-)	Kitlesel (Bulky) hastalık (+)	Kitlesel (Bulky) hastalık (+/-)
R-CHOP x 3 PET (-) ise + 1 R-CHOP PET (+) ise RT R-CHOP x 6	R-CHOP x 6-8 PET-BT (+) > 2 cm kitle → + RT PET-BT (-) < 2 cm kitle → İzlem	R-CHOP x 6-8 PET-BT (+) > 2 cm kitle → + RT PET-BT (-) < 2 cm kitle → İzlem
Yaşlı, performansı kötü hasta		
>70 yaş	>80 yaş	Kırılgan Hasta
R-CHOP (%70 doz azaltımı)	R-mini CHOP	CEOP x6 Metronomik tedavi Destek tedavisi
Nakile uygun		Nakile uygun değil
Birinci Nüks		
R-DHAP x3 R-ICE x 3	Yanıt veren hastaya OKİT	R-DHAP x6 R-ICE x6 R-GemOX
>2 Nüks veya Dirençli		
Allo-KİT Klinik çalışma		Yeni ajanlar Klinik çalışma Metronomik tedavi Destek tedavisi

Referanslar

1. Morgan, G., et al., *Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. Ann Oncol, 1997. 8 Suppl 2: p. 49-54.*

2. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. Vol. 2. 2008, Lyon, France: IARC Press.
3. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification*. J Clin Oncol, 2014. **32**(27): p. 3059-68.
4. *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*. N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 987-94.
5. Pfreundschuh, M., *How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma*. Vol. 116. 2010. 5103-5110.
6. Meguro, A., et al., *Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older*. Leuk Lymphoma, 2012. **53**(1): p. 43-9.
7. Peyrade, F., et al., *Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2011. **12**(5): p. 460-8.
8. Chao, N.J., S.A. Rosenberg, and S.J. Horning, *CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. Blood, 1990. **76**(7): p. 1293-8.
9. Gutierrez, M., et al., *Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH*. J Clin Oncol, 2000. **18**(21): p. 3633-42.
10. Aviles, A., et al., *Dose dense (CEOP-14) vs dose dense and rituximab (CEOP-14 +R) in high-risk diffuse large cell lymphoma*. Med Oncol, 2007. **24**(1): p. 85-9.
11. Miller, T.P., et al., *Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for Localized Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(1): p. 21-26.
12. Persky, D.O., et al., *Phase II Study of Rituximab Plus Three Cycles of CHOP and Involved-Field Radiotherapy for Patients With Limited-Stage Aggressive B-Cell Lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(14): p. 2258-2263.
13. Sehn LH, S.K., Hoskins P, Klasa R, Shenkier T, Gascoyne RD, Pickles T, Morris J, Wilson D, Benard F, Connors JM. *Treatment Of Limited-Stage DLBCL Can Be Effectively Tailored Using a PET-Based Approach*. in *11th International Conference on Malignant Lymphoma*. 2011. Lugano: Annals of Oncology.
14. Pfreundschuh, M., et al., *CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group*. Lancet Oncol, 2011. **12**(11): p. 1013-22.
15. L. H. Sehn, R.K., T. Shenkier, D. Villa, G. W. Slack, R. D. Gascoyne, F. Benard, D. Wilson, J. Morris, C. Parsons, T. Pickles, J. M. Connors, K. J. Savage,, *LONG-TERM EXPERIENCE WITH PET-GUIDED CONSOLIDATIVE RADIATION THERAPY (XRT) IN PATIENTS WITH ADVANCEDSTAGE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL) TREATED WITH R-CHOP*. Hematological Oncology, 2013. **31**(S1): p. 96-150.
16. Elstrom, R.L., et al., *Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and limited comorbidity*. American Journal of Hematology, 2012. **87**(4): p. 433-435.
17. Gisselbrecht, C., et al., *Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era*. J Clin Oncol, 2010. **28**(27): p. 4184-90.
18. Thieblemont, C., et al., *The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(31): p. 4079-4087.
19. Crump, M., et al., *Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell*

- transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12.* J Clin Oncol, 2014. **32**(31): p. 3490-6.
20. El Gnaoui, T., et al., *Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy.* Annals of Oncology, 2007. **18**(8): p. 1363-1368.
 21. Ohmachi, K., et al., *Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.* J Clin Oncol, 2013. **31**(17): p. 2103-9.
 22. Crump, M., et al., *Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG).* Cancer, 2004. **101**(8): p. 1835-42.
 23. Ng, M., et al., *Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma.* Br J Cancer, 2005. **92**(8): p. 1352-7.
 24. Lopez, A., et al., *GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study.* Eur J Haematol, 2008. **80**(2): p. 127-32.
 25. Friedberg, J.W., et al., *Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.* Blood, 2010. **115**(13): p. 2578-85.
 26. Wilson, W.H., *Treatment strategies for aggressive lymphomas: what works?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013. **2013**: p. 584-90.
 27. Nowakowski, G.S., et al., *Lenalidomide Combined With R-CHOP Overcomes Negative Prognostic Impact of Non-Germinal Center B-Cell Phenotype in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Phase II Study.* Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(3): p. 251-257.
 28. Coleman, M., et al., *Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy.* Cancer, 2008. **112**(10): p. 2228-32.
 29. Mazloom, A., et al., *Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience.* Leuk Lymphoma, 2010. **51**(7): p. 1217-24.
 30. Vitolo, U., et al., *First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial.* J Clin Oncol, 2011. **29**(20): p. 2766-72.
 31. Moskowitz, C., et al., *Sequential Dose-Dense RCHOP Followed by ICE Consolidation (MSKCC protocol 01-142) without Radiotherapy for Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma.* ASH Annual Meeting Abstracts, 2010. **116**(21): p. 420-.
 32. N. Schmitz, S.Z., M. Nickelsen, M. Ziepert, M. Pfreundschuh, B. Glass, M. Loeffler, *A New Prognostic Model To Assess The Risk Of CNS Disease In Patients With Aggressive B-cell Lymphoma.* Hematological Oncology, 2013. **31**(S1): p. 96-150.
 33. Savage, K.J., et al. *Validation of a Prognostic Model to Assess the Risk of CNS Disease in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma.* in ASH. 2014.
 34. Bernstein, S.H., et al., *Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 -- the Southwest Oncology Group.* J Clin Oncol, 2009. **27**(1): p. 114-9.
 35. Ferreri, A.J., et al., *Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas.* Br J Cancer, 2004. **90**(2): p. 353-8.
 36. McMillan, A., et al., *Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology.* Br J Haematol, 2013. **163**(2): p. 168-81.

37. Liang, R., E. Chiu, and S.L. Loke, *Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors*. Hematol Oncol, 1990. **8**(3): p. 141-5.
38. Weller, M., et al., *Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm*. Neuro Oncol, 2012. **14**(12): p. 1481-4.
39. Ferreri, A.J., et al., *High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial*. Lancet, 2009. **374**(9700): p. 1512-20.
40. Morris, P.G., et al., *Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome*. J Clin Oncol, 2013. **31**(31): p. 3971-9.
41. Chamberlain, M.C. and S.K. Johnston, *High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma*. Neuro Oncol, 2010. **12**(7): p. 736-44.
42. Omuro, A.M., et al., *Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly*. J Neurooncol, 2007. **85**(2): p. 207-11.
43. Illerhaus, G., et al., *High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study*. Ann Oncol, 2009. **20**(2): p. 319-25.
44. Korfel, A., et al., *Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas*. Haematologica, 2013. **98**(3): p. 364-70.
45. Rubenstein, J.L., et al., *Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202)*. J Clin Oncol, 2013. **31**(25): p. 3061-8.
46. Abramson, J.S., *High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for secondary central nervous system lymphoma: many are called, but few are chosen*. Vol. 98. 2013. 662-664.
47. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification*. Journal of Clinical Oncology, 2014.
48. Liedtke, M., et al., *Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population*. Ann Oncol, 2006. **17**(6): p. 909-13.
49. Zinzani, P.L., et al., *Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(11): p. 1781-7.

