

FOLİKÜLER LENFOMA

Giriş

Foliküler lenfoma (FL), ikinci sıklıkta görülen bir Hodgkin dışı lenfoma alt tipi olup batı dünyasında görülme sıklığı yüksektir ve 5-7/100.000 oranında tespit edilmektedir. [1] Biyolojik olarak, tümör hücreleri normal germinal merkez B hücrelerinin malign karşılığıdır. Makrofajlar, folikül dendritik hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri ve T lenfositlerden oluşan heterojen bir hücre grubu tümör mikroçevresini oluşturur.

Genel olarak foliküler lenfoma indolent bir seyir izler ve çoğu hasta yaygın hastalığa rağmen asemptomatiktir. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede (III ve IV) tanı alırlar. Foliküler lenfoma halen kür sağlanamayan bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte, son yıllarda, monoklonal antikorların tedavide kullanımı ve moleküler göstergeler, immünofenotipleme ve pozitron emisyon tomografinin (PET) tanısal amaçlı kullanımı ile önemli gelişmeler elde edilmiştir.

Tanı

Tanı için mutlaka eksizyonel lenf nodu biyopsisi tercih edilmelidir. Histolojik rapor Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre verilmelidir (Tablo 1). Foliküler lenfoma her büyük büyütme alanındaki sentroblast (büyük çentiksiz folikül hücresi) sayısına göre grade 1, 2 ve 3 olarak ayrılır; grade 3 vakalar 3A ve 3B olmak üzere ikiye ayrılır. Grade 1, 2 ve 3A benzer histolojik ve moleküler özellikler taşır ve indolent (yavaş) bir seyir izler. Grade 3B ise histolojik olarak diffüz büyük B-hücreli lenfomaya benzer, farklı moleküler özellikler gösterir ve klinik olarak daha agresiftir.

Tablo 1. Foliküler Lenfoma DSÖ Sınıflaması

Grade	Tanım
1	0-5 sentroblast / bba
2	6-15 sentroblast / bba
3	> 15 sentroblast / bba
3A	Sentroblast + sentrosit
3B	Solid sentroblast organizasyonu

bba: büyük büyütme alanı

Kemik iliği tutulumu paratrabeküler lenfoid agregatlar şeklinde sık izlenmektedir.

Evreleme

Foliküler lenfomada tedavi seçimi hastalığın evresine göre planlanacağı için evrelemenin doğru yapılması özellikle az sayıdaki erken evre hastalarda (%10-15) önemlidir. Evrelemede revize edilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 2). [2] Evreleme amaçlı kontrastlı toraks ve abdominopelvik Bilgisayarlı Tomografi (BT) yapılmalıdır. Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) yapılması zorunlu değildir fakat erken evre veya küratif amaçlı radyoterapi (RT) uygulanacak hastalara yapılması önerilir. Kemik iliği biyopsisi, aspirasyonu ve akım sitometresi incelenmelidir.

Tablo 2: Revize Ann-Arbor evreleme sistemi [2]

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 kitlesele 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 belirlenmiştir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.

Evre II kitlesel* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.

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

Risk Değerlendirme

Risk değerlendirme için foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks (FLIPI) kullanılmalıdır. Yakınlarda geliştirilen revize FLIPI-2 (\square 2 mikroglobulin, lenf nodu çapı, kemik iliği tutulumu ve hemoglobin düzeyi) tedavi ihtiyacı olan hastalar için önerilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)

Parametre	FLIPI-1	FLIPI-2
Lenf nodu	> 4 lenf nodu bölgesi	> 6 cm
Yaş	> 60	> 60
Serum marker	Normalden yüksek LDH	Yüksek β 2 mikroglobulin
Evre	Ann Arbor III-IV	Kemik iliği tutulumu
Hemoglobin	<12 g/dl	<12 g/dl
5 yıllık sürvi (%)		
Düşük risk (0-1)	91	79

Orta risk (2)	78	51
Yüksek risk (3-5)	53	20

Tablo 4. Modifiye GELF ve BNLI Kriterleri

Modifiye GELF Kriterleri [3]	BNLI Kriterleri [4]
<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek tümör yüküne bağlı bulgular 7 cm nodal veya ekstranodal kitle Her biri ≥ 3cm olacak şekilde ≥ 3 bölgede tutulum Semptomatik splenomegali Organ basısı Plevral efüzyon veya peritonda asit • B semptomları • ECOG performansı >1 • Yüksek LDH düzeyleri veya $\beta 2$-mikroglobulin (≥ 3 g/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Takip eden son 3 ayda hastalık progresyonu • Hayati organ tutulumu • Böbrek veya makroskopik karaciğer tutulumu • Kemik lezyonları • B semptomları veya kaşıntı • Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler (lökosit $<3.000\text{mm}^3$ veya Hb$>10/\text{gr}$ veya trombosit $<100.000\text{mm}^3$)

Öneriler

Tedavi öncesi değerlendirmeler

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı.
- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması.
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-RP.
- Kan biyokimyası: Glukoz, BUN, kreatinin, LDH, ürik asit, AST, ALT, ALP, albumin, bilirubin.
- Viral serolojik değerlendirme (HBV, HCV, HIV). Özellikle immunokemoterapi sonrası Hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda HbsAg ve anti-HBc, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda HbeAg. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli 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).
- Boyun bölgesine radyoterapi uygulanacak hastalarda TSH, serbest T3 ve T4.

Tedavi

Erken Evre Hastalık (Evre I-II)

Asemptomatik ve düşük tümör yükü olan erken evre hastalarda tutulu alan radyoterapisi (24-36 Gy) küratif potansiyele sahiptir ve yüksek dozların (40-45 Gy) üstünlüğü gösterilememiştir. [5] Tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak radyoterapiden belirgin morbidite bekleniyorsa (örneğin servikal, sikka sendromu; abdominal, myeloablatif süpresyon) veya hasta radyoterapiyi tercih etmiyorsa bekle-gör akılcı bir alternatiftir. [6] Tümör yükü yüksek olan veya semptomatik erken evre hastalarda, ileri evre hastalıkta olduğu gibi sistemik kemoterapi tercih edilebilir.[7]

Öneriler

- Standart tedavi tutulu alan radyoterapisi (TART) dir ve küratiftir. Önerilen doz 24-36 Gy'dir.
- Seçilmiş olgularda bekle-gör uygulanır.
- Semptomatik veya tümör yükü yüksek olgularda sistemik kemoterapi uygulanır.

İleri Evre Hastalık (Evre III-IV)

Asemptomatik ileri evre FL'lı olgularda erken tedaviye başlamanın hastalık özgül veya genel sağkalıma faydası gösterilememiştir. [4] FL'lı olguların büyük çoğunluğunda küratif tedavi modalitesinin henüz olmaması, sekonder neoplazi riski varlığı ve % 10-20 olguda spontan gerileme olasılığı bulunması nedeniyle tedaviye semptomatik nodal veya ektranodal hastalık, organ disfonksiyonu, B semptomları veya sitopeniler varlığında başlanmalıdır.

Tedaviye başlamada genellikle modifiye GELF kriterleri veya BNLI kriterleri kullanılır (Tablo 4). Tedavi endikasyonu olan ileri evre hastalarda başlangıç kemoterapisine Rituksimab

(R) eklenmesinin genel sağkalım avantajını gösteren çok sayıda randomize çalışma mevcuttur. R-CHOP, R-bendamustin ve R-CVP uygulanabilir. R-CVP ile progresyonsuz sağkalım R-CHOP'a göre daha düşüktür. [8] R-Bendamustin ile progresyonsuz sağkalım R-CHOP'e göre daha uzun bulunmuştur. [9] Tam remisyon ve daha uzun hastaliksız sağ kalım hedeflenen hastalarda R-CHOP ve R-Bendamustin uygulanabilir. [9, 10] Bu konuda yapılan çalışmalarda FL grade 1-2 hasta grubu çalışmaya alındığından grade 3 FL için Bendamustinin etkinliği konusunda yeterli bilginin olmadığı hatırlanmalıdır. Fludarabin bazlı rejimler (fludarabin/siklofosfamid veya fludarabin/mitoksantron) ise yüksek hematolojik toksisite nedeniyle birinci basamak tedavide önerilmemektedir. [8]

Yoğun immünokemoterapi için kontraindikasyonu bulunan hastalarda tedavi yaklaşımı olarak tek başına rituximab, radyoimmünoterapi (RIT), tek ajan alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, klorambusil) ya da bunların R ile kombinasyonları uygulanabilir. [11, 12]

Öneriler

- Asemptomatik ve düşük tümör yükü olan olgularda standart yaklaşım 'bekle ve gör' dür.
- Semptomatik veya yüksek tümör yükü olan olgularda R-Bendamustin, R-CHOP, R-CVP önerilir.

Konsolidasyon / İdame

2 yıl süreyle uygulanan rituksimab idame tedavisi progresyonsuz sağkalımı iyileştirirken genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir. [13] Daha kısa süreli idame tedavisinin faydası düşüktür.

Radyoimmünoterapi ile konsolidasyon sadece progresyonsuz sağkalımı uzatır ve faydası 2 yıl süreyle uygulanan rituksimab tedavisine göre düşüktür. [14]

Birinci basamakta otolog kök hücre nakli (OKİT) faydası sınırlıdır ve sadece progresyonsuz sağkalımı uzatır, genel sağkalım üzerine avantajı gösterilememiştir. [15] Bu nedenle, birinci basamak tedaviye yanıt elde edilen olgularda OKİT önerilmemektedir.

Öneriler

- Tam/kısmi yanıt elde edilen olgularda 3 ayda bir, 2 yıl süreyle rituksimab idamesi önerilir.

Relaps Hastalık

Agresif lenfomaya sekonder transformasyon riski bulunması nedeniyle biyopsi tekrarı kesin önerilmektedir.

Birinci basamakta olduğu gibi düşük tümör yükü olan asemptomatik hastalarda bekle-gör önerilen bir yaklaşımdır.

Tedavi endikasyonu olan hastalarda ikinci basamak tedavisinin seçimi önceki tedavilerin etkinliğine bağlıdır. Erken nükslerde (<12-24 ay), çapraz-rezistansı olmayan tedavi şemaları seçilmelidir (CHOP sonrası bendamustin veya tam tersi). Rituksimab, önceki tedavide >6 ay remisyon sağladıysa tedavi şemasına eklenmelidir.

Semptomatik düşük tümör yükü olan hastalarda rituksimab monoterapisi uygulanabilir.

2 yıllık rituksimab idamesi tolere edilebilir yan etki profiline sahiptir ve sistematik metaanalizlere dayalı olarak birinci basamakta Rituximab almamış olan hastalarda nüks sırasında indüksiyonda antikör tedavisi uygulanması progresyonsuz süreyi ve bir meta analize göre sağkalımı uzatmaktadır. [16]

İkinci veya üçüncü sıra tedavi sonrası pekiştirme tedavisi olarak otolog hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulanabilir.

Seçilmiş yüksek riskli genç hastalar veya OKİT sonrası nüks hastalarda potansiyel küratif amaçlı allogeneik hematopoietik kök hücre nakli (tercihen indirgenmiş yoğunlukta rejimler ile) özellikle erken relaps ve refrakter hastalıkta düşünülebilir [17].

Öneriler

- Asemptomatik ve düşük tümör yükü olan relaps olgularda ‘bekle ve gör’ uygulanır.

- Semptomatik veya yüksek tümör yükü olan <65 yaş olgularda R-Bendamustin, R-CHOP önerilir. Takiben 3 ayda bir, 2 yıl süreyle rituksimab idamesi önerilir.
- Otolog hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ile konsolidasyon özellikle erken nükslerde (<2yıl) uygulanabilir.
- Semptomatik veya yüksek tümör yükü olan >65 yaş olgularda R-Bendamustin, R-CHOP önerilir. R-CHOP sonrası Rituksimab idamesi 3 ayda bir, 2 yıl süreyle önerilirken R-Bendamustin sonrası idame verileri yoktur.
- Semptomatik veya yüksek tümör yükü olan olgularda RIT alternatif olarak tercih edilebilir.

Yanıt Değerlendirmesi

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

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

Foliküler lenfomda tedavi sonrası PET yanıtının sağ kalım açısından prognostik önemi vardır.

Tablo 3:Lugano revize yanıt kriterleri[18]

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*	Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri LDi'de $\geq 1,5$ cm altına küçülmelidir.
	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.	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 \geq 50 küçülmesi Lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin. Ortadan kaybolduysa 0x0 mm 5x5 mm'den büyük fakat normalden küçük lenf düğümleri için hesaplama için güncel boyutlarını kullanın.
Ölçülemeyen lezyonlar	Uygulanamaz	Yok/normal, küçülmüş fakat büyüme yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Dalak normalden büyük fakat %50'den fazla küçülmüş
Yeni Lezyonlar Kemik iliği	Yok 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.	Yok 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 \geq 50 artma ve LDİ veya SDİ'de artış \leq 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:	Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması.

Kemik iliği	infeksiyon, inflamasyon). Yeni lezyonun etyolojisi kesin değilse biyopsi veya aralıklı tarama ile değerlendirilmelidir. Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak	Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer <1cm ise varlığı kesin ve lenfomaya bağlı olmalıdır Yeni veya tekrarlayan tutulum
<p>Kısaltmalar: 5ND, 5 nokta değerlendirme; BT, bilgisayarlı tomografi, FDG, fluorodeoxyglucose; IHK, immün histokimya; LDi, lezyonun transfers çapının en uzun ölçüsü; PPD, LDi ve dikey çapın çarpımı; SDi, LDi' ye en kısa dikey çizgi; SPD, çoklu lezyonlar için dikey ölçülerin toplamı.</p> <p>*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 en geniş ana lenf düğümü, 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).</p> <p>+PET 5 ND: 1, arka alandan daha fazla tutulum (uptake) yok; 2, tutulum (uptake) ≤ mediasten; 3, tutulum (uptake) > Mediasten fakat ≤ karaciğer; 4, tutulum (uptake) orta > karaciğer; 5, tutulum (uptake) karaciğerden belirgin yüksek ve/veya yeni lezyonlar; X, lenfomaya bağlı durmayan yeni tutulum (uptake) alanları</p>		

Ara değerlendirme BT veya PET-BT ile yapılmalı ve kısmi yanıt hastalarda (>%50 yanıt) tedavinin tamamlanması planlanmalıdır. PET-BT ile değerlendirilen hastalarda yalancı pozitiflikler olacağından biyopsi veya bir başka yöntemle doğrulama düşünülebilir. Ancak kemoimmünoterapi sonrası PET negatifliğinin yaşam süresini belirlemede önemli bir veri olduğu gösterilmiştir. [19] 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. [18, 20, 21] Boyuna radyoterapi alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.

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

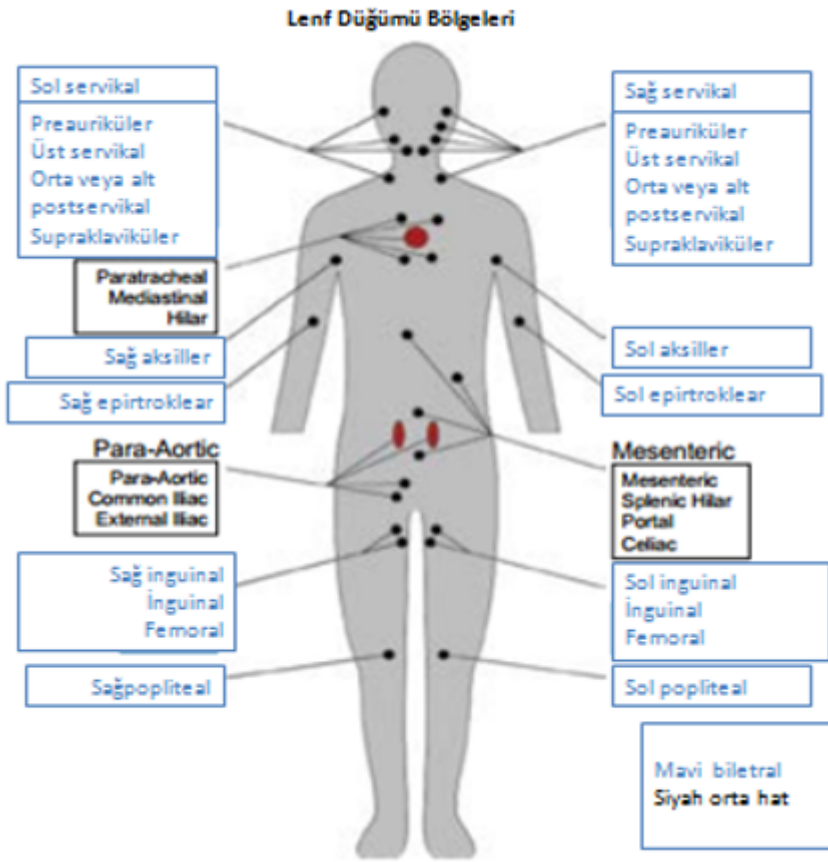
Reaktivasyon

- Ritüksimab 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

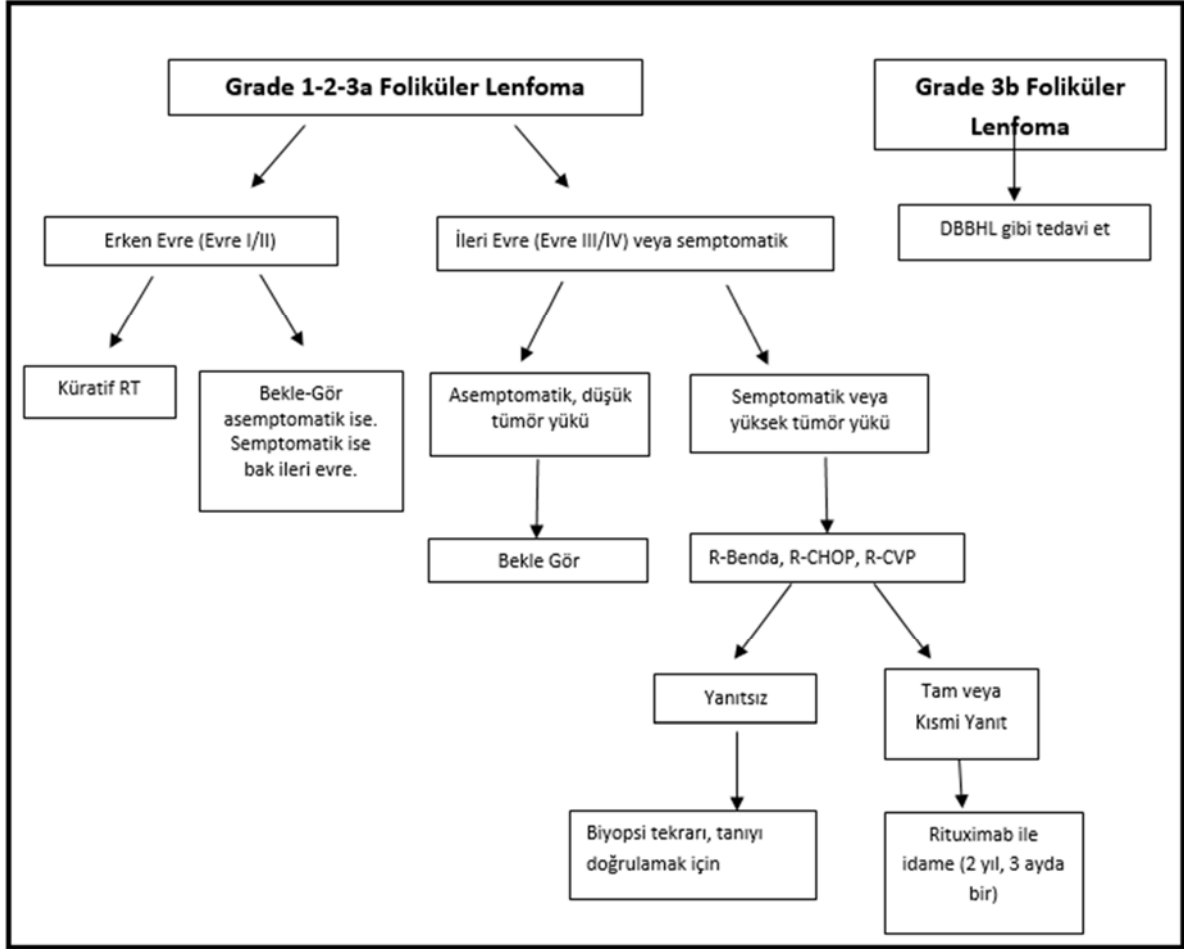
değerlendirilmelidir. HBsAg ya da HBcAb pozitifliği olan her hastaya kemoterapi ile birlikte ampirik antiviral tedavi uygulanmalıdır. Tedavi süresince her ay, sonrasında 3 ayda bir PCR ile hepatit B viral yük ve ALT izlenmelidir.

- 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.
- Profilakside Entakavir Lamivudine göre daha etkin bir yöntemdir.
Aktif Hepatit B'si olanlarda tedavinin süresi gastroenterolog tarafından değerlendirilmelidir.
- *Bulky hastalık terimi kitleli hastalık olarak kullanılmıştır.

Şekil 1: FL lenf düğümü bölgeleri



Şekil 2. Foliküler lenfoma tedavi algoritmi



Referanslar:

1. Dreyling, M., et al., *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. **25 Suppl 3**: p. iii76-82.
2. 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.
3. Salles, G.A., *Clinical Features, Prognosis and Treatment of Follicular Lymphoma*. ASH Education Program Book, 2007. **2007**(1): p. 216-225.
4. Ardeschna, K.M., et al., *Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial*. Lancet, 2003. **362**(9383): p. 516-22.
5. Tsang, R.W. and M.K. Gospodarowicz, *Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas*. Hematol Oncol, 2005. **23**(1): p. 10-7.
6. Solal-Celigny, P., et al., *Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database*. J Clin Oncol, 2012. **30**(31): p. 3848-53.
7. Friedberg, J.W., et al., *Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(27): p. 3368-75.
8. Federico, M., et al., *R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi*. J Clin Oncol, 2013. **31**(12): p. 1506-13.
9. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial*. Lancet, 2013. **381**(9873): p. 1203-10.
10. Flinn, I.W., et al., *Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study*. Blood, 2014. **123**(19): p. 2944-52.
11. Martinelli, G., et al., *Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98*. J Clin Oncol, 2010. **28**(29): p. 4480-4.
12. Scholz, C.W., et al., *(90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial*. J Clin Oncol, 2013. **31**(3): p. 308-13.
13. Seymour, J.F., et al., *Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy*. Vol. 122. 2013. 509-509.
14. Morschhauser, F., et al., *90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial*. J Clin Oncol, 2013. **31**(16): p. 1977-83.
15. Dreyling, M.H., et al., *Evaluation Of Myeloablative Therapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation In First Remission In Patients With Advanced Stage Follicular Lymphoma After Initial Immuno-Chemotherapy (R-CHOP) Or Chemotherapy Alone: Analysis Of 940 Patients Treated...*. Vol. 122. 2013. 419-419.

16. Vidal, L., et al., *Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(23): p. 1799-806.
17. Montoto, S., et al., *Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party*. Haematologica, 2013. **98**(7): p. 1014-1021.
18. 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.
19. Trotman, J., et al., *Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants*. J Clin Oncol, 2011. **29**(23): p. 3194-200.
20. 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.
21. 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.