

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RELAPS/REFRAKTER LENFOMA
HASTALARINDA KURTARMA KEMOTERAPİ
REJİMLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Serdar YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2014

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RELAPS/REFRAKTER LENFOMA
HASTALARINDA KURTARMA KEMOTERAPİ
REJİMLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Serdar YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. G. Hayri ÖZSAN

TEŐEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisasım sırasında eğitimime ve kişisel gelişimime katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Üyeleri ve Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Fatoő Önen'e,

Tez danışmanım Prof.Dr. G.Hayri ÖZSAN'a, tez sürecinde bana her konuda yardımcı olan Uzm.Dr. Abdullah Katgı ve Uzm.Dr. Ömür Gökmen Sevindik'e

Tez sürecinde her zaman her türlü destekleri ile yanımda olan çok değerli arkadaşlarım Dr. Ali Őenkaya, Dr. Sinem Burcu Kocaer ve Dr. Cem Adıyaman'a

Mutluluęumun ana kaynaęı olan Aileme sonsuz teőekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Serdar YILMAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi

İç Hastalıkları AD

İzmir 2014

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
GRAFİK LİSTESİ	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1.HODGKİN LENFOMA.....	7
2.1.1.Tanım	7
2.1.2.Epidemiyoloji	7
2.1.3.Etyoloji	7
2.1.4.Genetik Yatkınlık.....	8
2.1.5.Enfeksiyöz Faktörler	8
2.1.6.İmmünite.....	8
2.1.7.Histopatoloji ve Sınıflandırma.....	9
2.1.8.Klinik.....	10
2.1.9.Laboratuvar Bulguları	12
2.1.10.Tanı.....	13
2.1.11.Evreleme	13
2.1.12.Prognostik Faktörler	14
2.1.13.Erken Evre HL	17

2.1.14.İleri Evre HL.....	17
2.1.15.Tedavi.....	17
2.1.16.Yanıt Değerlendirilmesi ve İzlem.....	20
2.2.NON-HOGDKİN LENFOMA.....	20
2.2.1.Epidemiyoloji	21
2.2.2.Etyoloji	21
2.2.3.Histopatoloji ve Sınıflandırma.....	21
2.2.4.Klinik.....	25
2.2.5.Tanı	26
2.2.6.Evreleme.....	26
2.2.7.Prognostik Faktörler.....	28
2.2.8.Tedavi.....	28
2.3.RELAPS/ REFRAKTER LENFOMALAR	30
3.GEREÇ ve YÖNTEM	32
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	42
6.KAYNAKLAR.....	46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hodgkin Lenfoma Sınıflaması	9
Tablo 2. Hodgkin lenfomanın WHO, REAL, Rye, Lukes ve Butler ile Jackson ve Parker sınıflamalarının kıyaslaması	10
Tablo 3. Modifiye(Costwold) Ann-Arbor Evrelemesi	14
Tablo 4. Erken Evre HL Risk Değerlendirilmesi	15
Tablo 5. Uluslararası prognostik skor (IPS).....	16
Tablo 6. WHO/ECOG Performans Durum Değerlendirmesi	16
Tablo 7. Yanıt Değerlendirilmesi.....	20
Tablo 8. REAL-WHO Sınıflaması	24
Tablo 9. NHL’da Ann-Arbor Evreleme Sınıflaması	27
Tablo 10. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI).....	28
Tablo 11. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	34
Tablo 12. Birinci sıra kurtarma tedavilerine genel yanıt	36
Tablo 13. NHL alt tip birinci sıra kurtarma tedavi yanıt oranları	36
Tablo 14. Myelosüpresyon.....	40
Tablo 15. Organ Toksisiteleri.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Klasik Hodgkin Lenfoma Erken Evre Tedavi 19

Şekil 2. Klasik Hodgkin Lenfoma Tedavi..... 19

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. OHKHN Hasta Şeması.....	37
Grafik 2. Genel Sağkalım.....	38
Grafik 3. Genel sağkalım (HL-NHL Alt tip).....	38
Grafik 4. ESHAP Rejimi ile Genel sağkalım	39
Grafik 5. Relaps Sonrası Genel Sağkalım.....	40

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABVD	: Adrimasin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
AHKHN	: Allojenik Hemopoetik Kök Hücre Nakli
AIDS	: Acquired Immun Deficiency Syndrom
BEACOPP	: Bleomisin, Etoposid, Adriamisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CHOP	: Siklofosfamid, Doksorubicin, Vinkristin, Prednizon
CRP	: C-Reaktif Protein
CVP	: Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DHAP	: Doxorubicin, Solumedrol, Sitarabin, Sisplatin
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBV	: Epstein-Bar Virüs
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESHAP	: Etoposid, Metilprednizolon, Sisplatin, Sitarabin
FSS	: Hastaliksız Sağ Kalım Süresi
GHSg	: German Hodgkin Study Group
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GSO	: Genel Sağkalım Oranı
GSS	: Genel Sağkalım Süresi
GVD	: Gemsitabin, Vinorelbin, Lipozomal peg Doxorubicin
Gy	: Gray
HL	: Hodgkin Lenfoma

HRS	: Hodgkin ve Reed Stenberg Hücresi
HKHN	: Hemapoteik Kök Hücre Nakli
HTLV-1	: İnsan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü 1
ICE	: İfosfamid, Carboplatin, Etoposid
Ig A	: İmmunglobülin A
IGEV	: İfosfamid, Gemsitabin, Vinorelbin
İH	: İlerleyici Hastalık
IPI	: Uluslararası Prognostik İndeks
IPS	: Uluslararası Prognostik Skorlama
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
KTY	: Kanıtlanmamış Tam Yanıt
KY	: Kısmi Yanıt
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktik Dehidrogenaz
LF-HL	: Lenfositten Fakir Tip HL
LFT	: Lenfositten Fakir Tip
LH	: Lenfositik Ve Histositik
LP	: Lenfosit Predominat
LZ-HL	: Lenfositten Zengin Tip HL
LZT	: Lenfositten Zengin Tip
MALT	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MALToma	: Ekstra nodal marginal zon lenfoma
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS-HL	: Mikst Sellüler Tip HL
MTO	: Mediastinal -Toraks Kitle Oranı
NK	: Naturel Killer

NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NLPHL	: Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
NS-HL	: Nodüler Sklerozan HL
NST	: Nodüler Sklerozan Tip
OHKHN	: Ototog Hemapoetik Kök Hücre Nakli
ORR	: Genel Yanıt Oranı
PET-BT	: Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
PSO	: Progresyonsuz Sağkalım
R-CHOP	: Rituximab,Siklofosamid,Hidroksidaunomisin,Vinkristin,Prednizon
REAL	: Revised European-American Lymphoma
RS	: Reed-Sternberg
RT	: Radyoterapi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TY	: Tam Yanıt
VGF	: Vinorelbin, Gemsitabin, Filgrastim
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YDKT	: Yüksek Doz Kemoterapi

ÖZET

RELAPS/REFRAKTER LENFOMA HASTALARINDA KURTARMA KEMOTERAPİ REJİMLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ **Dr. Serdar YILMAZ**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 35340
İnciraltı/İzmir, ssrdrylmz@hotmail.com

AMAÇ: Lenfomalarda relaps hastalık; primer tedavi tamamlandıktan sonra tam remisyon elde edilen hastalarda hastalığın ilerlemesidir. Refrakter hastalık ise; primer tedavi sırasında hastalığın ilerlemesi veya tedaviye rağmen değişiklik olmamasıdır. Bu çalışmada relaps/refrakter lenfoma hastalarında, birinci ve ikinci sıra kurtarma kemoterapi rejimlerinin retrospektif değerlendirmesi ve olguların tedavi yanıtlarına, tedavi bağlı gelişen toksisite, progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerine bakılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Bu çalışmaya Haziran 2005-Haziran 2012 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında takip edilen kurtarma kemoterapi rejimleri alan 56 relaps/refrakter lenfoma hastaları çalışmaya alındı.

BULGULAR: Hastaların % 58,9 relaps hastalık, % 41,07 refrakter hastalıktı. Hastaların ortalama yaşı 45,5 (17-72) idi. Bu hastalardan tanılar açısından sınıflandırıldığında hastaların %44,6'sı klasik hodgkin lenfoma,%55,4 Non-Hodgkin Lenfoma tanılıydı. Hastaların 19 (%33,9)'u kadın, 37 (%66,1)'u erkekti. Hastaların %3,6'sının evre 1, %12,5'inin evre 2, %25'inin evre 3 ve %58,9'u evre 4 hastalıktı. %58,9'unda B semptomları, %16,1'inde de Bulky hastalık, 17 hasta IPI skoru ≤ 3 ve 39 hasta IPI skoru ≥ 3 bulguları görüldü. Olguların %76,8'inde erken relaps olduğu , %23,2'sinde geç relaps olduğu saptandı. Birinci sıra kurtarma tedavileri incelendiğinde hastaların %85,7'sinde ESHAP aldığı görüldü. 44 Hastaya OHKHN planlandı. 24 hastaya (%54,54) OHKHN başarılı uygulandı. OHKHN uygulanan 24 hastanın 6'sı ikinci sıra kurtarma tedavisi aldı, 8 hasta ex oldu, 14 hasta remisyundaydı. Birinci sıra kurtarma rejimlerine toplam yanıt %41,1'idi (TY %16,1 / KY %25). %25 hastada stabil hastalık ve %33,9 hastada da ilerleyen hastalık bulgularının mevcut olduğu görüldü. Genel sağkalım süresi(GSS) 59,9($\pm 9,007$)($p < 0,0001$) ay'dı. 18 hastaya ikinci sıra kurtarma rejimi verildi (%50'si gemsitabin-vinorelbine, %27,8'i IGEV veya IGEV-Bortezomib,

%11,1'i Bendamustine, %5,6'sı hyperCVAD, %5,6'sı ESHAP). İkinci sıra kurtarma rejimleri değerlendirildiğinde %27,7 hastada toplam yanıt, %38,9 hastada stabil hastalık ve %33,3 hastada da ilerleyici hastalık bulguları saptandı, 9 (%50) hastada ölüm görüldü.

SONUÇ: Retrospektif ve hasta sayısının kısmen az olmasına karşın çalışmamızda literatüre paralel şekilde relaps/ refrakter lenfoma hastalarında kurtarma rejimleri ile önemli oranda hastada yarar görülebildiği ve bu hastaların bir kısmında da önemli bir tedavi alternatifi olarak OKHN'e olanak sağladığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Relaps/refrakter lenfoma, kurtarma kemoterapisi, olog kök hücre nakli

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF SALVAGE CHEMOTHERAPY REGIMENS ON RELAPS/REFRACTORY LYMPHOMA PATIENTS

Serdar YILMAZ MD

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Internal Medicine, 35340 Inciralti/Izmir, ssrdrylmz@hotmail.com

OBJECTIVE: Relapsing disease means recurrence of a disease, after achieving complete remission at the end of the treatment. Therefore progression of a disease during primary treatment is called as a refractory disease. In our study , we aim to investigate, retrospectively, the toxicity, progression-free and overall survival period of relapsed /refractory lymphoma patients who have been treated with first and second line salvage chemotherapy regimes .

MATERIALS AND METHODS: Our study included 56 relaps/refractory lymphoma patients who have been treated with salvage chemotherapy regimens between June 2005-June 2012 in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Hospital Department of Hematology

RESULTS: In our study; 58.9 % of study population was patients with relapsed disease, on the other hand 41.07 % of them had refractory disease . Mean age was 45.5 (17-72), respectively. 44.6 % of the patients were diagnosed as Hodgkin lymphoma , 55.4 % were diagnosed with Non-Hodgkin 's Lymphoma . 19 patients (33.9%) were female , 37 (66.1%) were male . 3.6% of study population had stage 1 disease , 12.5% had stage 2, 25% stage 3 and 58.9% had stage 4 disease. In addition 58,9% of patients had shown B symptoms, and 16.1% of patients has been diagnosed with Bulky disease. In 17 patients IPI score were ≤ 3 and in 39 patients IPI score were ≥ 3 .

We have found out that the 76.8 % of the total study population showed early relapse and the other 23.2% were diagnosed with late relapse. When we examine the first line salvage treatment, we have found out that 85.7% of patients had been treated with ESHAP.

In total; AHSCT was planned for 44 patients, the process had been successful in 24 patients (54.54 %) . 6 of 24 Patients whom underwent successful AHSCT received second line salvage chemotherapy, 8 of them died and 14 of them went to remission.

The total response to the first line recovery regime was 41.1 % (CR 16.1 % / PR 25%). However 25% of patients still had unvarying disease and in 33.9% of patients were diagnosed with progressive disease findings. Overall survival rate was (GSS) 59.9 (± 9.007) (p <0.0001) months.

The second line was given to 18 patients as recovery regimen (50% of gemcitabine - vinorelbine, 27.8% IGEV or IGEV - Bortezomib, 11.1% Bendamustine, 5.6% of the hyperCVAD, 5.6% of ESHAP). When we evaluated the second line rescue regimens we found out that 27.7 % of total patient population shown total response, in 38.9% were unvarying disease, 33.3 % of the patients showed evidence of progressive disease and in addition 9 of 18 who had received second line recovery chemotherapy (50%) died .

CONCLUSION: Although our study was retrospective and we had insufficient number of patients, our study was correlated with the current literature based on relapsed / refractory lymphoma patients. Finally we have shown that salvage chemotherapy regimens were beneficial in relapse/refractory lymphoma patients and give a opportunity for another possible and successful treatment method known as AHSCT .

Keywords: Relapsed / refractory lymphoma, salvage chemotherapy, autologous stem cell transplantation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar lenforetiküler sistemden kaynaklanan heterojen grup neoplazmlardır. Lenfomanın temel hücrenel bileşeni lenfosittir; lenfomalar lenfoid dolaşımın olduğu dokular gibi lenfoid topluluğun olduğu her yerde gelişebilirler. Lenfomalar kabaca hodgkin lenfoma (HL) (%40), non-hodgkin lenfoma (NHL) (%60) olarak ayrılırlar. Non-hodgkin lenfomalar çok heterojen bir hastalık grubudur; B ve T lenfosit veya her ikisinin anormal klonal proliferasyonu ile karakterizedir. En çarpıcı farklılık NHL'da kemik iliği ve mezenterik lenf nodu tutulum görülme sıklığının HL'ye göre belirgin yüksekliğidir(1-2).

HL, çoğunlukla genç erişkinlerde, servikal bölge daha sık olmak üzere genellikle lenf nodüllerinde tutulum; nonneoplastik, inflamatuvar zeminde dağılmış az sayıda büyük mononükleer ve multinükleer tümör hücreleri, yani Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS) hücreleri ve tümör hücrelerini genellikle rozet şeklinde çevreleyen T lenfositler ile karakterlidir(97-98). Hodgkin lenfoma, tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların ise %25-40'ını oluşturmaktadır. HL tanısı için 2008 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması kullanılmalıdır. HL tanısı için tercihen eksizyonel lenf düğümü biyopsisi ile değerlendirme yapılmalıdır. Evrelemede Ann-Arbor ölçütlerinin Costwold uyarlaması kullanılır(2-5).

ABVD Rejimi HL 'da birinci sıra standart kemoterapi rejimi haline gelmiştir(6).

NHL; lenfoid dokudan kaynaklanan malign bir hastalık grubu olup, etiyoloji, patogenez, klinik davranış, hücre kökeni ve morfoloji yönünden çok heterojen özellikler sergiler.

NHL sınıflaması klinisyenler ile hematopatologlar arasındaki iletişimi arttırmak için son olarak 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) gözetimi altında Hematopatologlar Cemiyeti ve Avrupa Hematopatologlar Birliği tarafından WHO tanı ve sınıflandırması güncelleştirilmiştir(7).

NHL hastalarında B tip olanlarda R- CHOP standart rejim haline gelmiştir(8-9).

Relaps hastalık; primer tedavi tamamlandıktan sonra tam remisyon elde edilen hastalarda hastalığın tekrarlamasıdır.

Refrakter hastalık ise; primer tedavi sırasında hastalığın ilerlemesi veya tedaviye rağmen değişiklik olmamasıdır.

Otolog kök hücre nakli ile birlikte yüksek doz kemoterapi relaps/refrakter lenfoma hastalarında günümüzde tercih edilen tedavi şeklidir. Bunun yanında bu seçeneğin uygulanabilirliği kurtarma kemoterapisine yanıt veren hastalarla kısıtlıdır. Bu hastalar için ideal olan kurtarma rejimi belirsizdir. Kurtarma kemoterapileri olarak ESHAP (Etoposid, metilprednizolon, Sisplatin, Sitarabin), DHAP (Doxorubicin, Solumedrol, Sitarabin, Sisplatin), ICE (İfosfamid, Carboplatin, Etoposid) son zamanlarda gemsitabin bazlı tedaviler GVD (Gemsitabin, Vinorelbin, lipozomal peg Doxorubicin), IGEV (İfosfamid, Gemsitabin, Vinorelbin) ve Gemsitabin-vinorelbin kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmanın birinci amacı relaps/refrakter lenfoma hastalarında, birinci ve ikinci sıra kurtarma kemoterapi rejimlerinin retrospektif değerlendirmesi hastaların epidemiyolojik özelliklerine, WHO tanı sınıflamasına, tanı anındaki laboratuvar bulgularına , Ann-Arbor evreleme sistemine göre evresine, tedavi yanıtlarına, tedavi bağlı gelişen toksisite, progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerine bakılacaktır. Çalışmanın ikincil amacı relaps/refrakter lenfoma hastaları retrospektif olarak değerlendirilerek Türkiye verilerinin oluşumuna katkıda bulunmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.HODGKİN LENFOMA

2.1.1.Tanım

HL, 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından tanımlanan, malign Reed Stenberg ve Hodgkin hücreleri ve uygun selüler yapı ile karakterize lenfoid dokunun malignitesidir(10).

Carl Sternberg ve Dorothy Reed adlı iki bilim adamı birbirinden bağımsız olarak 1898 ve 1902 yıllarında hastalığın tanısal hücresi olarak bilinen Reed-Sternberg (RS) hücrelerini tanımlamışlardır(11). RS hücrelerinin kökeni lenfoid hücre (özellikle B hücre tipi) olarak saptandığı için,"Hodgkin Hastalığı" yerine "HL" terimi kullanılmaktadır(12).

2.1.2.Epidemiyoloji

Hodgkin hastalığının insidansı dünya üzerinde değişkenlik göstermektedir. En yüksek insidans Amerika, Kanada, İsviçre ve Kuzey Avrupa'da görülmektedir. Orta derecede insidans Güney ve Doğu Avrupa ve en düşük insidans ise Doğu Asya'da görülür. İnsidans'daki bu değişkenliğin nedeni net değildir. Tahmin edilen nedenler arasında başlangıç yaşındaki farklılıklar, Epstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonu ile ilişkili herhangi bir genotip, düşük sosyoekonomik durumun sonucu olarak çocukluk çağında kalabalık ortamda geçiş gösteren, henüz keşfedilmemiş, bu duruma predispozisyon oluşturabilecek enfeksiyöz etkenlerinin varlığı veya intrinsik genetik farklılıklar sayılabilir(13).

HL, gelişmiş ülkelerde ilki yaşamın üçüncü on yılında, ikincisi ise elli'li yaşlardan sonra olmak üzere iki pik yapmaktadır(14).

2.1.3.Etyoloji

HL etiolojisinden sosyoekonomik koşullar, genetik faktörler, EBV başta olmak üzere birçok viral enfeksiyon öyküsü, immünsupresyon, otoimmün hastalıklar sorumlu tutulmaktadır(15).

2.1.4.Genetik Yatkınlık

Ailesel HL tüm vakaların yaklaşık % 5'i kadardır. Birinci derece akrabalarda HL gelişim riski 3 kat daha artmıştır. Bu bağlantı genç yaştaki hastalarda, erkeklerde ve kardeşlerde daha güçlüdür(16). HL gelişim riskinin monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha fazladır(17). Birden fazla çocuğunda HL saptanan ailelerde HLA gruplarından A1, B5, B8 ve B18 tiplerinin sık görüldüğü de bildirilmiştir(18).

2.1.5.Enfeksiyöz Faktörler

HL'nin, epidemiyolojik özellikleri hastalığın etyolojisinin tanı yaşı ile değiştiği bildirilmektedir. Genç erişkin tipinin paralitik poliomyelite benzer özellikleri olduğu için enfeksiyon ajanlarına gecikmiş maruziyetin HL gelişimi için risk oluşturduğu düşünülmüştür(19).

EBV'ün HL ile birlikteliği birçok epidemiyolojik ve serolojik çalışmalarla gösterilmiştir(20). HL biyopsi materyallerinin yaklaşık %25-50'sinde, Reed Sternberg (RS) hücrelerinde, EBV DNA ve gen ürünleri pozitif bulunmuştur, bu da HL ve EBV arasındaki ilişkinin bir göstergesi olarak kabul görmüştür (21).

Geçirilmiş enfeksiyöz mononükleoz 30 yıldan fazla zamandır HL gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (17).

HIV ile bağlantılı lenfositten yoksun HL'de % 10, karışık hücreli HL'de % 75, lenfositten zengin tipinde % 45-45 ve nodüler sklerozan tipinde % 10-40 olarak ilişkili bulunmuştur(22).

2.1.6.İmmünite

HL immünolojik bozukluklarla birlikte yüksek oranda görülmektedir. Bazı araştırmacılar dual etioloji varsayımını ileri sürmektedir. Çocuk ve gençlerde görülen HL ile orta ve ileri yaşlarda saptanan hastalığın farklı epidemiyolojik nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir(23).

Primer immün yetmezliği olan hastalarda lenfoma gelişme riski çok fazladır. Bu immün yetmezlik durumları; ataksi talenjiektazi, Wiskott Aldrich Sendromu, Chediak Higashi

Sendromu, Ig A eksikliği, kombine immün yetmezlik, X'e bağlı lenfoproliferatif sendromdur. Primer immün yetmezlik sendromları dışında, immünsupresif tedavi verilen böbrek ve kalp transplantasyonu yapılan hastalarda veya AIDS dahil çeşitli kazanılmış immünite bozukluğu olan bireylerde de HL'yi de içeren çeşitli malign lenfomalar artmış oranlarda saptanmaktadır (23).

2.1.7.Histopatoloji ve sınıflandırma

Hodgkin lenfomanın bugün kullanılan WHO sınıflaması temelini ilk kez 1963'de yapılan daha sonra 1966'da Rye Konferansında basitleştirilerek modifiye edilen Lukes – Butler sınıflamasından almaktadır(24-25). 1994'de “International Lymphoma Study Group” yeni immunolojik ve moleküler verileri sınıflamaya entegre ederek “Revised European-American Lymphoma” (REAL) sınıflaması geliştirilmiştir(26), “Society for Hematopathology” ve “European Association of Hematopathologists” gruplarının ortak sınıflaması sonucunda ise WHO sınıflaması ortaya çıkmıştır (27-28).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda WHO sınıflamalarında HL'nin iki alt gruptan oluştuğu kabul edilmektedir. Bu iki alt grubun morfolojileri, immünfenotipleri, klinik özellikleri ve davranışları, hücresel zemindeki içerikleri farklılık göstermektedir(Tablo 1)(29).

HL için bugüne dek yapılan sınıflamaların kıyaslanması görülmektedir(TABLO 2) (24-25)

Tablo 1. Hodgkin Lenfoma Sınıflaması

1- Klasik Hodgkin Lenfoma
Noduler Sklerozan HL (NS-HL)
Mikst Sellüler Tip HL (MS-HL)
Lenfosit Zengin Tip HL (LZ-HL)
Lenfosit Fakir Tip HL (LF-HL)
2- Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL)

Tablo 2. Hodgkin lenfomanın WHO, REAL, Rye, Lukes ve Butler ile Jackson ve Parker sınıflamalarının kıyaslaması

WHO	REAL	Rye	Lukes ve Butler	Jackson ve Parker
LP, nodüler	LP	LP	LH, nodüler	Paragranulom
Klasik HL				
LZT	LZT, klasik		LH, diffüz	
NST	NST	NST	NST	Granulom
MST	MST	MST	MST	
LFT	LFT	LFT	Diffüz fibrozis	
Sınıflandırılmayan			Retiküler	Sarkom
LP: lenfosit predominat, LZT: lenfositten zengin tip, NST: nodüler sklerozan tip, LFT: lenfositten fakir tip, LH: lenfositik ve histositik				

2.1.8.Klinik

Klasik Hodgkin Lenfomanın Genel Özellikleri

HL olgularının yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Bimodal bir yaş dağılım eğrisi göstermekte olup, ilk tepe eğrisi yaklaşık 20'li yaşlarda, ikinci tepe eğrisi ise 65'li yaşlarda olmaktadır(30).

Klasik HL sıklıkla servikal bölge lenf nodlarını (yaklaşık %75'i) tutarken, bunu mediastinal, aksiller ve paraaortik lenf nodları izler (31). Hastalar genellikle lokalize, ağrısız periferik lenfadenopati ile başvururlar. Ateş, gece terlemesi ve belirgin kilo kaybını içeren B semptomları hastaların yaklaşık %40'ında mevcuttur(31-32). Hastaların %20'sinde ise lenfadenopati (LAP) diyafragma altındadır (33). 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 kitleye Bulky lezyon denilir(5).

Mediastinal lenfadenopatisi olan hastalar, klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi nonproduktif öksürük, soluk borusu veya bronş basısına bağlı bulgular da gösterebilir. Mediastinumda en çok paratrakeal ve trakeobronşial lenf nodu grupları tutulur. Ön mediastinal LAP'nin nadiren vena kava superiora basısı nedeni ile yüzde şişme ve baş-boyun venlerinde genişleme görülebilir. Sırt ağrısı, kemik ağrıları ve spinal kord kompresyon semptom ve bulguları tespit edilebilir. Santral sinir sisteminde (SSS) parankimal veya meningeal tutulum nadirdir(34-35).

Hodgkin lenfomada diffüz hematojen yayılımdan önceki son aşama dalak tutulumudur. Bu nedenle karaciğer tutulumu varsa dalak da mutlaka tutulmuştur. Kemik iliği tutulumu, yaygın hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır. Ender olarak kemik (genellikle osteolitik), böbrek ve akciğer parankim tutulumu da olabilir. Ancak Hodgkin lenfomada primer ektranodal hastalık çok nadirdir(34-36).

Ateş (38 °C ve üzeri), gece terlemesi ve son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, B semptomları olarak tanımlanır. Hodgkin lenfomada %25-40 olguda B semptomları saptanır. En sık saptanan bulgu ateştir. Ateş tanı anında hastaların %27'sinde görülür ve genellikle düşük derecede ve düzensizdir. Nadiren 1-2 haftalık ateşli ve ateşsiz dönemleri izleyen, yüksek derecede ateş izlenebilir. Bu 'Pel Ebstein' tipi ateş diagnostiktir. Yaygın kaşıntı, olguların %10'unda başlangıç belirtisi olabilir, fakat prognostik önemi gösterilememiştir. B semptomları; tedavi seçimi, evreleme ve prognozun belirlenmesinde önemlidir(36-37).

Lenfositten Zengin Tip (LZ)

Klasik HL'nın en iyi prognozlu histolojik alt grubunu oluşturmaktadır. Genellikle erken evrede tanı konur. Periferik lenf nodundan başlar, mediasten tutulumu nadirdir.

Hodgkin dışı lenfomaya özellikle de diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşme riski veya nüks gelişme riski diğer histopatolojik alt gruplardan daha fazladır. Buna rağmen 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir(34-35).

Nodüler Sklerozan Tip (NS)

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. Mediasten ve servikal lenf nodu tutulumu sıktır. Daha çok genç bayanlarda görülür. İyi prognozlu histopatolojik alt gruplardan biridir(34-36-38).

Mikst Hücreli Tip (MH)

Gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS'li hastalarda en sık görülen tiptir. Her yaşta, özellikle orta yaşlarda görülür. LZ ve NS histopatolojik tiplere göre daha kötü seyir gösterir(34-35).

Lenfositten Fakir Tip Hodgkin Lenfoma

Lenfositten fakir tip HL, Klasik HL'nin %5'inden azını oluşturur. Ortalama yaş 37'dir. Çoğunlukla abdominal organlar, retroperitoneal lenf nodları ve kemik iliği tutulur. Hastaların %70'i ileri hastalıkta tanı alır ve hastaların yaklaşık %80'inde B semptomları görülür(29).

2.1.9.Laboratuvar Bulguları

Hematolojik ve kimyasal kan parametreleri hastalığın yaygınlığıyla korelasyon göstermeyen, özellikli olmayan değişiklikler gösterebilir. Normokrom normositer anemi, lökomoid reaksiyon, eozinofili , lenfopeni (kötü prognostik veya ileri evre) görülebilir(34-39).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek olabilir ve hastalık aktivitesini gösteren testlerden biridir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak C-reaktif protein (CRP), ferritin gibi akut faz reaktanları da artabilir(40). Coomb's pozitif hemolitik anemi, retikülositoz ve kemik iliği hiperplazisi tespit edilebilir(39-41).

2.1.10.Tanı

Hodgkin lenfomanın tanısı kemik iliği, akciğer, kemik gibi ektranodal organ veya lenf nodundan hazırlanan doku örneklerinde uygun selüler yapı içerisinde Hodgkin hücreleri, Reed-Sternberg hücreleri veya her ikisinin saptanmasıyla konulmaktadır. HL tanısı için ince iğne aspirasyon biyopsisi yeterli değildir(42).

Değerlendirmeye öncelikle anamnez ile başlanmalı ve sistemik fizik muayene yapılmalıdır. Bunun yanında tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, protein elektroforezi, serum β_2 mikroglobulin düzeyi bakılmalıdır. Evrelendirme ve hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla mümkünse kontrastlı boyun, toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. İntravenöz kontrast kullanımının kontrendike olduğu durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyi bir seçenek olabilir. Kemik iliği biyopsisi kemik iliği tutulum şüphesi durumunda yapılmalıdır(43)

2.1.11.Evreleme

Hastalığın evrelemede Modifiye(Costwold) Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 3)(32-44). HL aynı zamanda klinik bulgulara göre A, B ve E olarak alt evrelere ayrılır. Alt evre A, asemptomatik hastalığı belirtir. Alt evre B, B semptomlarını içerir ve bunlar 3 ardışık gün boyunca süren 38°C 'yi aşan aksiller ateş, gece terlemesi ve son 6 ay içinde vücudun % 10'undan fazla olan kilo kaybı olarak tanımlanır. Alt evre E minimal ekstralatenfatik hastalığı belirtir(41).

Tablo 3. Modifiye(Costwold) Ann-Arbor Evrelemesi

Evre 1	Tek lenf düğümü bölgesi (I) ya da tek ekstralenfatik alan (IE)
Evre 2	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (II) ya da diafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (IIE)
Evre 3	Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgeleri (III), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE
Evre 4	Bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu
A: B semptomu yok B: Aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı; <ul style="list-style-type: none">• Evreleme öncesi son 6 ay içerisinde bazale göre %10 'dan fazla açıklanamayan kilo kaybı• Tekrarlayan > 38 °C açıklanamayan ateş• Tekrarlayan gece terlemesi E: Minimal ekstralenfatik hastalığı belirtir	

2.1.12.Prognostik Faktörler

İleri evre hastalıkta (Evre III ve IV) risk değerlendirmesine gerek yoktur. Erken evre hastalıkta ise (Evre I ve II) çeşitli çalışma grupları tarafından önerilen ve kullanılan farklı risk puanlama sistemleri bulunmaktadır (Tablo 4)(5). İleri evre Hodgkin lenfoma için, uluslararası prognostik skorlama (IPS), sistemi kullanılmaktadır (Tablo 5) (45). IPS'daki faktörlerin her

biri bir parametre olarak kabul edilir ve parametre sayısı artıkça, hastaliksız sağkalım süresi kısalmaktadır(45).Hastaların performans durumları ise WHO / ECOG kriterlerine göre belirlenmiştir (Tablo-6).

Tablo 4. Erken Evre HL Risk Değerlendirilmesi

Risk faktörü	NCCN	GHSg	EORTC
Yaş			≥50
ESH ve B semptomları	Asemptomatik ≥50	Asemptomatik >50 Semptomatik >30	Asemptomatik >50 Semptomatik >30
Mediastinal kitle oranı (MTO)	>0.33	>0.33	0.35
Lenf düğümü alan sayısı	>3	>2	>3
Ekstranodal hastalık	>1	Herhangi bir	

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

GHSg: German Hodgkin Study Group

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

MTO: Mediastinal-toraks kitle oranı

Tablo 5. Uluslararası prognostik skor (IPS)

1. Yas (≥ 45)
2. Erkek cinsiyet
3. Hemoglobin < 10.5 g/dl
4. Evre IV hastalık
5. Lökosit sayısı $> 15.000/mm^3$
6. Lenfosit sayısı $< 800/mm^3$ veya lökosit sayısının %6'ından az olması
7. Albumin < 4 g/dl

Tablo 6. WHO/ECOG Performans Durum Değerlendirmesi

0	Tam aktif, hastalık öncesi performans durumu ile aynı.
1	Ağır iş yapacak güçte değil, ancak gündelik işlerini ofis ve ev işlerini yürütür düzeyde.
2	Gündelik ihtiyaçlarını yürütebilir düzeyde ancak ev veya ofis işlerini yürütemez. Uyanık zamanının %50'sinden fazlasını yatak dışında geçiriyor.
3	Gündelik ihtiyaçlarının ancak sınırlı bir bölümünü yürütebiliyor. Uyanık zamanının %50'sinden fazlasını yatakta geçiriyor.
4	Yardımsız hiçbir iş yürütemiyor, tamamen yatak veya sandalyeye bağımlı.

2.1.13.Erken Evre HL

Erken evre hodgkin lenfoma diyafragmanın bir tarafına sınırlı LAP tutulumu, Ann Arbor evre I veya II ve B semptomu olmayan asemptomatik olgulardan oluşmaktadır Tümör çapı 10 cm'nin üzerinde olan veya mediastinal kitle transvers çapı transtorasik çapın 1/3'ünden fazla olan "Bulky" hastalık erken evreye dahil edilmemektedir(10).

İleri Evre Hodgkin Lenfoma

İleri evre hastalık ise B semptomları, "bulky" hastalık (10 cm veya üzeri) veya evre III veya IV hastaları içermektedir(46).

2.1.15.Tedavi

Hodgkin lenfoma tedavisinde hem kemoterapi (KT) hem de radyoterapi (RT) etkili yöntemlerdir. Bu nedenle RT ve KT, tek başlarına ya da kemoradyoterapi (KRT) olarak uygulanabilmektedir. Bu tedavi yöntemleri ile Hodgkin lenfomada kür oranı yüksektir(47-48).

Goodman ve arkadaşları 1943 yılında kemoterapi uygulamalarında Hodgkin lenfoma ve lenfosarkomlu olarak tarif ettikleri altı hastaya nitrojen mustard uygulayarak başlamışlardır. Tümörler kısmi olarak gerileme göstermiştir. Bu çalışma bildirilen ilk faz I/II onkoloji çalışmaları arasında tarihte yerini almıştır(49).

1964'de Devita ve arkadaşları mekloretamin, vinkristin, prokarbazin, ve prednizondan oluşan MOPP rejimini tanımlayana kadar ileri evre hastalara uygulanan tek ajanlı nitrojen mustard kemoterapi ile ortalama sağkalım 2 yıl olmuştur(50).

1975 yılında Bonadonna doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazinden oluşan ABVD rejimini tanımlayarak bugünkü Hodgkin lenfomanın standart haline gelmiş olan kemoterapi rejimini ortaya koymuştur(51).

İlk tedavi olarak ABVD kemoterapisi almış olan Hodgkin lenfoma hastalarında, ileri evre olsalar dahi, en az %75 tam remisyon elde etme olasılığı vardır. Bu hastaların %40'ında izlemlerinde nüks gelişir(52).

Erken Evre İyi Prognostik Grup Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi

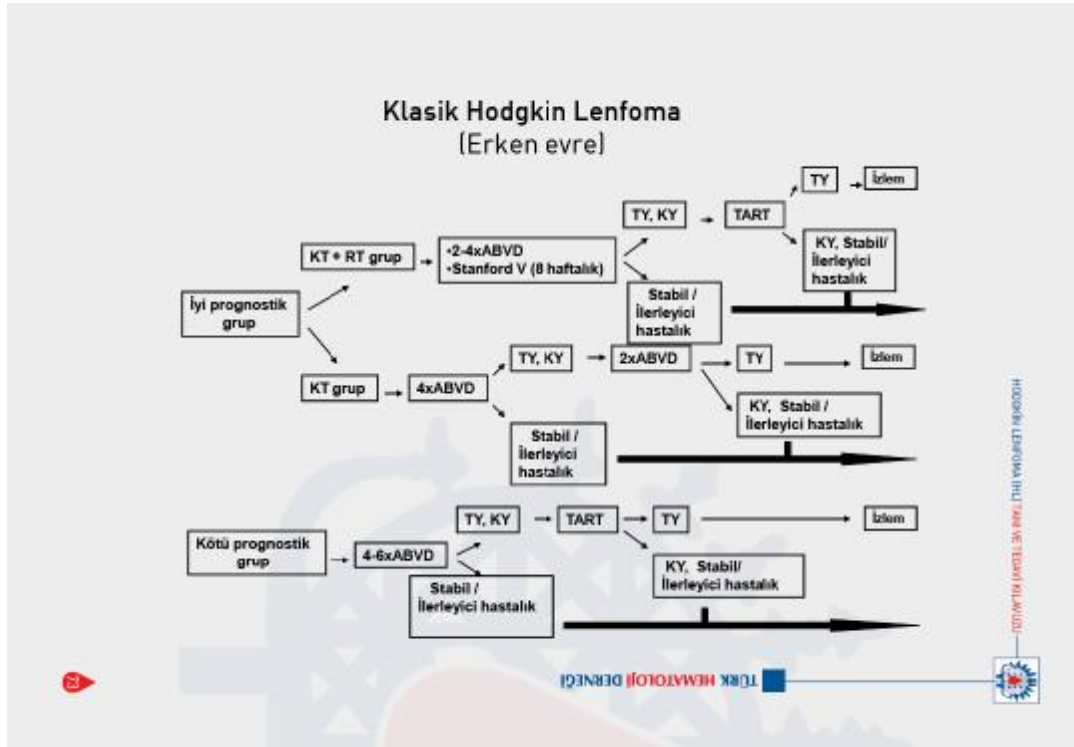
Kısa süreli kombine kemoterapi (2-4 siklus ABVD) ardından tutulu alana radyoterapi (30 Gy) önerilmektedir. Radyoterapinin mümkün olmadığı hastalara 6 kür ABVD de uygulanabilir(53).

Erken Evre Kötü Prognostik Grup Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi

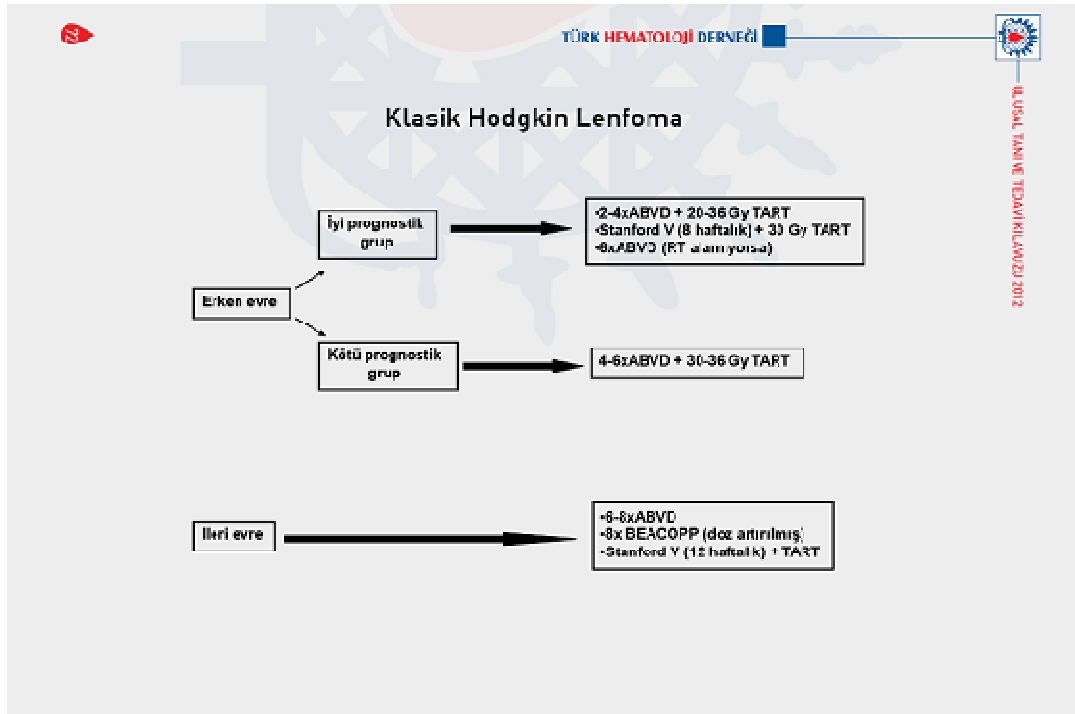
Bu gruptaki hastalara 4-6 kür ABVD ve ardından tutulu alana radyoterapi (30 Gy) önerilmektedir(54).

İleri Evre Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi

Bu gruptaki hastalar genellikle tek başına kombine kemoterapi ile tedavi edilir. Radyoterapi kitlesel hastalığı olan veya kemoterapi sonrası artık hastalığı bulunan hastalara uygulanabilir. Kombine kemoterapi olarak 6-8 kür ABVD veya 4 kür doz arttırılmış BEACOPP uygulanabilir(55-56) Şekil-1 ve 2'de tedavi şeması gösterilmiştir.



ŞEKİL 1. Klasik Hodgkin Lenfoma Erken Evre Tedavi



ŞEKİL 2. Klasik Hodgkin Lenfoma Tedavi

2.1.16.Yanıt Değerlendirilmesi ve İzlem

Planlanan tedavilerin bitiminde yanıt değerlendirmesi gerçekleştirilir. Uzun süreli kemoterapi uygulanan hastalarda 4. kür sonrası ara yanıt değerlendirmesi önerilir. Yanıt değerlendirmesi fizik inceleme, laboratuvar analizler ve BT ile gerçekleştirilir. Başlangıçta pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ile evrelendirilen hastalarda yanıt değerlendirmesinde yine PET-BT kullanılabilir (Tablo-7)(5).

Tablo 7. Yanıt Değerlendirilmesi

YANIT	YORUM
Tam Yanıt (TY)	Tümör kitlesinde %100 küçülme(tüm bulgular normal)
Kanıtlanmamış Tam Yanıt(KTY)	Klinik ve görüntüleme ile tümöre ait bulgular yok
Kısmi Yanıt(KY)	Tümör kitlesinde %50 Küçülme
Sabit Hastalık	Tümör kitlesinde %50'nin altında küçülme ve%25'nin altında kalan büyüme
İlerleyici Hastalık(İH)	Tümör kitlesinde %25'den fazla artış veya yeni lezyon ortaya çıkması

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. PET-BT rutin izlemde önerilmez. Boyuna radyoterapi alan olgularda tiroid fonksiyon testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil malignite riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır(5).

2.2.NON-HODGKİN LENFOMA (NHL)

Non-Hodgkin lenfoma bağışıklık sisteminin lenf düğümleri, kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerindeki B, T ve natural killer (doğal öldürücü, NK) hücrelerden köken alan klonal lenfoid sistem tümörleridir(57).

2.2.1.Epidemiyoloji

NHL insidansının en yüksek olduğu yerler, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avustralya ve Avrupa gibi dünyanın gelişmiş bölgeleridir(58). NHL görülme sıklığı son 40 yıl içinde giderek artmış olup, bu artış 1970-1980 yılları arası yılda %3-4 oranında iken 1990'lı yıllarda ise yıllık %1-2 civarında olmuştur(59). Bu artıştan; toplumun yaşlanması, HIV enfeksiyonu, mesleki maruziyet, tanının yaygınlaşması ve hastalık sınıflamasının değiştirilmesi gibi faktörler sorumlu tutulsa da, nedeni tam olarak açıklanamamıştır(60-61-62).

Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülmektedir. NHL'nın görülme sıklığı yaş ile birlikte artar ve tanı sırasındaki ortalama yaş 55-60' tır(63-64).

2.2.2.Etyoloji

Çevresel ajanlar ve kazanılmış genetik bozuklukların hastalığın etiyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı B hücreli lenfomaların sebebi olan EBV, endemik Burkitt Lenfomalı olguların % 95'inde, endemik olmayanların % 20'sinde tespit edilmiştir(65-66).

Burkit lenfoma'da 8. kromozomdan 14. kromozoma translokasyon vardır. Erişkin T hücreli lösemi / lenfomaların, HTLV-1 (İnsan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü 1) ile ilişkili olduğu görülmüştür. NHL hastalarının büyük çoğunluğunda kromozom anomalisi vardır. En sık kromozom anomalileri t (8;14), t (14;18)'dir(66).

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu gibi otomimmün hastalıklarda, organ nakli yapılan hastalarda, çölyak hastalarında, herediter immün yetmezliklerde, Helicobacter pylori ve EBV enfeksiyonlarında NHL görülme sıklığı artmıştır(42).

2.2.3.Histopatoloji ve Sınıflama

NHL'nın sınıflaması pek çok kez değişiklik göstermiş olup, bunun nedenleri arasında histopatoloji, immünofenotipleme ve genetik alanındaki gelişmeler sayılabilir. İlk defa 1940 yılında, Gall ve Mallory lenfomaları dev hücreli lenfosarkom ve retiküler hücreli sarkoma

olarak sınıflandırdılar(67). Daha sonra 1966'da Rappaport ve arkadaşları, lenfomaları büyüme özelliklerine, hücrelerin şekillerine ve çaplarına göre sınıflandırdılar(68).

1970'li yıllarda önce Lukes – Collins ve daha sonra da Lennert lenfomaları lenfosit alt tiplerine göre (T hücreli, B hücreli) olarak sınıflandırdılar(69-70). 1982'de klinisyenler ile hematopatologlar arasındaki iletişimi arttırmak için Working Formulation sınıflaması oluşturuldu(71).

1994 yılında ABD, Avrupa ve Asya'nın önemli hematopatologlarından oluşan Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu, Gözden Geçirilmiş Avrupa-Amerika Lenfoma Sınıflamasını (REAL) yayınladılar(26).

2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) gözetimi altında Hematopatologlar Cemiyeti ve Avrupa Hematopatologlar Birliği tarafından REAL Sınıflandırılması güncelleştirildi(27). Bu sistemi takiben 2001 ve 2008 yıllarında WHO sınıflaması olarak değiştirilerek kabul edilmiştir (Tablo 8)(42).

WHO sınıflaması, lenfomaları B hücre veya T/NK hücre kökenine dayanarak ve primitif prekürsör hücreler veya daha matür periferik hücrelerden kaynaklanıp kaynaklanmadığına göre ayırmaktadır. Spesifik klinik ve patolojik antiteler her grup içinde ayrı ayrı tanımlanmıştır. Amerika ve Avrupa'da NHL'lerin %85-90'ı B hücre kökenlidir(72).

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

En sık görülen tip, diffüz büyük B hücreli lenfomadır ve dünya çapında tüm NHL'lerin %31'ini oluşturmaktadır. Bu hastalar genellikle hızlı büyüyen kitle ve B semptomlarıyla başvurmaktadır. İkinci en sık görülen tip, folliküler lenfomadır ve vakaların %22'sini oluşturmaktadır(72).

Foliküler Lenfoma

Foliküler lenfoma, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da nispeten daha sık, Asya'da ise daha azdır. Folliküler lenfomalar genellikle 50 yaşın üzerinde görülür ve tanı konulduğunda hastalık yaygın durumdadır. En sık nodal tutulum ile birlikte splenik ve kemik iliği tutulumu

görülür. Yavaş seyirli olmaları nedeniyle ileri evreye rağmen medyan genel sağkalım süresi (GSS) 8-12 yıl arasındadır(72-73).

Marginal Zon Lenfoma

Marjinal zone lenfomalar lenf nodlarını tuttuğunda monositoid B hücreli lenfoma olarak adlandırılırken, ektranodal (Gastrointestinal sistem (GİS), akciğer, tiroid, meme, cilt) bölgeleri tuttuğunda Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması olarak adlandırılmaktadır. Ektranodal tutulum (özellikle mide) hastaların çoğunda bulunmaktadır(72-73).

Mantle Lenfoma

Mantle hücreli lenfoma, lenf nodlarında, kemik iliğinde, dalakta, kanda ve bazen gastrointestinal sistemde görülür. Çoğunlukla yaşlılarda görülürken, tanı anında ileri evrededir ve asemptomatiktir. Diğer lenfomalara kıyasla GSS daha kısadır.

Lenfoblastik lenfoma, genellikle genç yaşlarda görülen, geniş mediastinal kitle ile birlikte olan kemik iliği ve santral sinir sistemine yayılma eğiliminde olan agresif davranışlı bir NHL alt tipidir(72-73).

Anaplastik Tip Lenfoma

Anaplastik büyük hücreli lenfomalar çoğunlukta T hücre kökenlidir ve özellikle deri olmak üzere ektranodal tutulumla birlikte(72).

Ektranodal NK/T Hücreli Lenfoma

Ektranodal NK/T hücreli lenfoma (nazal tip), özellikle nazal ve paranazal bölgesine ektranodal yayılım gösteren ekstensif nekroz ve anjioinvasyon ile karakterize agresif lenfomalardır. Yalnızca cildi tutan NK/T hücreli lenfomaların prognozu daha iyidir. Enteropati tipi intestinal T hücreli lenfoma ince barsakları tutar ve gluten sensitif enteropatisi ile birlikte(72-73).

Tablo 8. REAL-WHO Sınıflaması

B hücreli neoplaziler
Öncül B hücreli neoplaziler
Öncül B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi
Olgun B hücreli neoplaziler
B hücreli kronik lenositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
B hücreli prolenfositik lösemi
Lenfoplasmatik lenfoma
Splenik marginal lenfoma
Tüylü hücreli lösemi
Plasma hücreli myelom/plasmatom
Ekstra nodal marginal zon lenfoma (MALToma)
Nodal marginal zon lenfoma
Foliküler lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Burkit hücreli lenfoma
Diffüz büyük B-hücreli lenfoma
T hücreli ve NK hücreli neoplaziler
Öncül T hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi
Blastoid NK hücreli lenfoma
Olgun T hücreli neoplaziler
T hücreli prolenfositik lösemi

T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Agresif NK hücreli lösemi
Yetişkin T hücreli lenfoma/lösemi (HTLV-1)
Ekstranodal NK/T lenfoma (nazal tip)
Enteropati tipi T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Mikosiz fungoides (Sezary sendromu)
Primer kutanöz tip anaplastik büyük hücreli lenfoma
Periferel T hücreli lenfoma, başkaca tanımlanmamış
Anji-immunoblastik T hücreli lenfoma
Primer sistemik tip anaplastik büyük hücreli lenfoma

2.2.4.Klinik

NHL, lenf bezlerin lokal ya da yaygın, ağrısız büyümesiyle karakterize bir hastalıktır. %10 olguda lenf bezleri ağrılıdır. Sıklıkla servikal, supraklavikuler, aksiller, ingiunal ve diğer bölge lenf bezleri tutulur. Son altı ay içinde %10'dan fazla kilo kaybı olması, ateş ve gece terlemesi B semptomları olarak adlandırılır. Mide, bağırsaklar, kemik, cilt, akciğer, tükürük bezleri, meme ve santral sinir sistemi en sık görülen ekstranodal yerleşim bölgeleridir. NHL hastalarda karaciğer ve dalak infiltre olabilir, testiste kitle olabilir. Kemik iliği tutulumu düşük dereceli lenfomalarda daha sık olmak üzere sıklıkla tespit edilir(74). Diğer bir grup hastada ise mediasten, retroperitoneal alanlarda oluşan lenfadenopatiler buldukları lokalizasyona göre hastanın doktora başvurmasına sebep olan çeşitli semptomlara neden olurlar. Bunlar göğüs ağrısı, öksürük, vena cava superior sendromu, karın ağrısı, sırt ağrısı, spinal kord basısı ve üreteral basıya bağlı renal yetmezlik semptomları gibi semptomlardır.

NHL esas olarak vücutta herhangi bir organı tutabilirler ve bu organın çalışmasını bozarak tanı konmasına yol açan semptomlara neden olurlar. Örneğin; primer beyin lenfomasında nörolojik semptomlar, gastrik MALT lenfomada veya diffüz büyük B hücreli lenfomada epigastrik ağrı ve kusma, akciğerdeki MALT lenfomada nefes darlığı, ince barsak lenfomasında barsak obstrüksiyonu, diffüz büyük B hücreli lenfomada testiste kitle ve kutanöz lenfomalarda cilt lezyonları olması gibi. Bunların yanı sıra lenfomaların çoğu kemik iliğini tutmakta ve sıklıkla yaygın miyelofitize ve kemik iliği yetmezliğine neden olabilmektedir. Kemik iliği yetmezliğine bağlı olarak hastalarda enfeksiyon, kanamalar ve anemi görülmektedir(42).

2.2.5.Tanı

Öncelikle ayrıntılı anamnez ve fizik inceleme ile hasta değerlendirilmelidir. Daha sonra tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimya, serum LDH düzeyi, β 2 mikroglobulin düzeyi bakılmalıdır. Kemik iliği tutulumunu değerlendirebilmek amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Hastalık yayılımını değerlendirebilmek amacıyla kontrastlı toraks, abdomen BT ile görüntüleme yapılmalıdır. Tedavi öncesi PET çekilmesi, tedaviye yanıtın izlenebilmesi ve rezidüel kitlenin değerlendirilebilmesi için yapılabilir(75).

2.2.6.Evrelleme

Tedavi yöntemi seçiminde klinik evrelleme önemlidir. Hodgkin hastalığında evre ilerledikçe prognoz kötüleşmektedir. Evrelleme için uzun yıllar Hodgkin hastalığı için 1971 yılında geliştirilen Ann-Arbor sistemi kullanılmıştır (Tablo 9). Bu sistem hangi hastaların KT, hangi hastaların RT programına alınmaları konusunda yorum yapma olanağı verir. Ann-Arbor sınıflamasında tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne alınmamıştır. Oysa büyük tümör kitlesi (Bulky) kötü prognoz yönünde önemli bir ölçüttür. (76).

Tablo 9. NHL’da Ann-Arbor Evreleme Sınıflaması

Evre 1	Tek lenf düğümü bölgesi (I) ya da tek ekstralenfatik alan (IE)
Evre 2	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (II) ya da diafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (IIE)
Evre 3	Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgeleri (III), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE
Evre 4	Bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu
A: B semptomu yok B: Aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı; <ul style="list-style-type: none">• Evreleme öncesi son 6 ay içerisinde bazale göre %10 ‘dan fazla açıklanamayan kilo kaybı• Tekrarlayan > 38 °C açıklanamayan ateş• Tekrarlayan gece terlemesi E: Minimal ekstralenfatik hastalığı belirtir	

2.2.7.Prognostik Faktörler

NHL’de prognozun değerlendirilebilmesi amacıyla Uluslararası Prognostik Sistem geliştirilmiş olup aşağıda Tablo-10’da özetlenmiştir.

Tablo 10. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Kötü prognostik faktörler	Yaş>60 Serum LDH >1xNormal Performans durumu 2-4 (ECOG ölçütleri) Evre III- IV Ekstranodal tutulum >1 bölge
IPI	Her risk faktörü 1 puan olarak değerlendirilir
Düşük	0-1
Düşük -orta	2
Orta-yüksek	3
Yüksek	4-5

2.2.8.Tedavi

Tedavi, hastanın fizyolojik durumu, histolojik tip, klinik evre ve prognoza etkili faktörler göz önüne alınarak yapılır. Tedavi seçenekleri KT ve RT’dir (77).

Bu neoplazmların birçoğunun davranışı farklıdır ve bu davranış şekillerinin her biri sıklıkla hastalık tutulum alanlarından, tümörün bulky olup olmamasından ve hastanın performansından etkilenir. Bazı lenfomalar en azından başlangıçta izlem ile takip edilebilirken, spinal kord basısı gibi bazı durumlarda acil tedavi gereklidir.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tedavisinde CHOP (siklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon) KT protokolünün uygulanmasına başlandıktan sonra

kür dahil olmak üzere iyi sonuçlar alınmıştır. Çeşitli kombinasyon rejimleri faz II çalışmalarda denense de hiçbiri CHOP rejimine üstün bulunmamıştır(78).

DBBHL tedavisinde devrim yaratan “rituximab”ın etkinliği ilk olarak Coiffier ve arkadaşları tarafından, bir faz II çalışmada, nüks veya dirençli agresif lenfoma hastalarında monoterapi olarak gösterilmiştir(79).

Vose ve arkadaşları ise 2001 yılında bir başka faz II çalışma ile daha önce tedavi almamış olan agresif non-Hodgkin lenfoma hastalarında “rituximab” ile CHOP kombinasyonunun etkinliğini göstermişlerdir(80).

Foliküler histolojik yapılu lenfomaların da içinde bulunduğu düşük dereceli NHL’ler (evre I ve II değilse) kür elde edilemeyen lenfoproliferatif hastalıklar grubundandır ve sıklıkla evre III ve IV hastalık ile başvururlar. Düşük dereceli lenfomalarda tam remisyon sağlanması makul bir hedef değildir. Çünkü bu grup hastalarda standart tedavi rejimleriyle kür sağlanamamaktadır. Bulky hastalığı olmayan asemptomatik hastalarda en uygun başlangıç tedavisi gözlemdir. Semptomu, bulky hastalığı veya ilerlemiş hastalığı olanlarda tam remisyonun sağlanabilmesi tedavi seçenekleri arasında R-CHOP (rituximab, siklofosfamid, hidroksidaunomisin, vinkristin, prednizon), CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednizon), eş zamanlı veya idame tedavi olarak rituximab, her gün oral klorambusil yer almaktadır. Anti-CD 20 antikoru olan rituximab başlangıç tedavisinde veya nükseden hastaların tedavisinde yerini almıştır. İodin I-131 ile konjuge edilmiş anti-CD 20 antikoru olan tositumomab ve Yitrium-90 ile konjuge edilmiş anti-CD 20 antikoru olan ibritumomab birden çok nüks eden ve kemoterapiye refrakter olan ileri Foliküler lenfomalı hastalarda yüksek remisyon oranları görülmüştür(81).

Lokalize MALT lenfoması olan hastalar için cerrahi eksizyon bazen küratiftir. Bazen de kolon ve ince barsak lenfomaları için, kemoterapinin verilmesiyle oluşabilecek komplikasyonlardan kaçınmak için cerrahi yapılabilir. Splenektomi, sitopenileri düzeltebilir ve bazen semptomatik splenomegalinin palyatif tedavisinde kullanılabilir. Aslında cerrahi NHL tedavisinde çok az role sahiptir. RT lokalize hastalığın tedavisinde tek başına veya KT ile kombine kullanılır. Ayrıca bulky hastalığın tedavisinde, KT sonrası konsolidasyon amaçlı ve nüks olan alanların semptomatik tedavisinde palyatif amaçlı da kullanılmaktadır. Gastrik MALT lenfomalar H.pylori enfeksiyonu ile ilişkilidir. Hastaların %70’i amoksisilin,

metronidazol ve omeprolden oluşan H.pylori eradikasyon tedavisinden fayda görmektedir. Ek tedavi yaklaşımı olarak RT ve oral klorambusil kullanılabilir(81).

Düşük dereceli lenfomaların aksine orta ve yüksek dereceli lenfomalar kür sağlanabilir olmasına rağmen eğer hasta remisyona girmezse survey kısadır. Orta derecede lenfomaların günümüzdeki standart tedavisi R-CHOP tedavi rejimidir. Otolog hemapoetik kök hücre nakli (OHKHN) nüks eden orta ve yüksek dereceli NHL hastaları için standart bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir(81).

2.3.RELAPS/ REFRAKTER LENFOMALAR

Relaps hastalık; Başlangıç tedavisi sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda, izlemde hastalığın yeniden ortaya çıkması nüks olarak adlandırılır ve bu durum %10-30 oranında görülür. Nüks hastalık çoğunlukla 1 ila 5 yıl arasında görülmektedir(82-83).

Refrakter hastalık ise; primer tedavi sırasında hastalığın ilerlemesi veya tedaviye rağmen değişiklik olmamasıdır.

Hodgkin lenfomalı hastaların %5-10'u başlangıç tedavisine yanıt vermeyip dirençli hastalık olarak kabul edilmektedir. Başlangıç tedavisi olarak KT alan hastalarda relaps görülmesi durumunda kullanılacak tedaviler kurtarıcı KT (platin veya gemsitabin bazlı rejimler), kurtarıcı RT ve yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHN veya allojenik hemapoetik kök hücre nakli (AHKHN) olarak sıralanabilir. Tedavi sonrasında nüks olan hastalar; tedavi ile hiç remisyona girmeyen hasta grubu, tedavi sonrası 12 ay içerisinde nüks olan hasta grubu ve tedavi sonrası 12 aydan daha geç dönemde nüks olan hasta grubu olarak sınıflandırılabilir. 12 aydan daha geç nüks olan hastalara başlangıç tedavisi tekrar verilebilir. Tedavi ile hiç remisyona girmeyen hasta grubunun prognozu diğerlerine göre nispeten daha kötüdür(84). Diğer iki gruptaki hastalara daha agresif tedavi rejimleri planlanmalıdır. Günümüzde birçok merkezde nüks hastaların tedavisinde yüksek doz kemoterapi (YDKT) ve ardından hemapoteik kök hücre nakli (HKHN) uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda konvansiyonel kemoterapi rejimlerine kıyasla yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHN uygulamasının üstün olduğu saptanmıştır. Üç yıllık progresyonsuz sağkalım kemoterapi grubunda %10 iken, OHKHN grubunda %53 saptanmıştır(85-86). Nüks olan olgularda yüksek doz kemoterapi uygulaması ile 5 yıllık genel sağkalım oranı (GSO) Konvansiyonel kemoterapi rejimlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. GHS (German Hodgkin Study Group) çalışmalarında sadece yüksek doz kemoterapi verilen hastalarda 5 yıllık GSO %33 iken, yüksek doz kemoterapi ile birlikte OHKHN uygulandığında %48'e

çıkılmaktadır(87). OHKHN nüks eden orta ve yüksek dereceli NHL hastaları için standart bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir(81).Konvansiyonel kemoterapi ile OHKHN'nin karşılaştırıldığı PARMA çalışmasında; 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PSO) ve GSO kemoterapi grubunda sırasıyla %12 ve %32 iken, OHKHN grubunda ise sırasıyla %46 ve %53 saptanmıştır (88).

Bu hastalar için ideal olan kurtarma rejimi belirsizdir. Kurtarma kemoterapileri olarak ESHAP, DHAP, ICE son zamanlarda gemitabin bazlı tedaviler GVD, IGEV ve Gemitabin-vineralbin kullanılmaya başlanmıştır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Haziran 2005-Haziran 2012 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında takip edilen kurtarma kemoterapi rejimleri alan 56 relaps/refrakter lenfoma hastaları çalışmaya alındı.

Araştırma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan gereken izin alındıktan sonra hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, tanı anında evre, hastalık alt tipleri, aldıkları RT, aldıkları kemoterapi sayıları, OHKHN uygulanan ve relaps/ refrakter olan hastaların aldıkları kurtarma kemoterapileri, kurtarma kemoterapilerin etkinlik ve toksisiteleri kaydedildi. Sonuçların değerlendirilmesi için HL ve NHL olarak iki grup oluşturuldu.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 15.0 for Windows software programı yardımıyla yapıldı. Bütün çalışma değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler oluşturuldu.(sürekli değişkenler için ortanca ve değer aralığı; kategorik değişkenle için rölatif frekans) Sağ kalım eğrileri Kaplan-meier yöntemi ile çizilerek log-rank testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kullanıldı.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya Haziran 2005-Haziran 2012 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında takip edilen kurtarma kemoterapi rejimleri alan 56 relaps/refrakter lenfoma hastaları çalışmaya alındı. Hastaların % 58,9 relaps hastalık, % 41,07 refrakter hastalıktı. Hastaların ortalama yaşı 45,5 (17-72) idi. Bu hastalardan tanılar açısından sınıflandırıldığında hastaların %44,6'sı klasik hodgkin lenfoma,%33,9'u diffüz büyük B hücreli non hodgkin lenfoma, %7,1'i mantle hücreli lenfoma ve %14,4'ü de periferik T hücreli lenfoma hastası idi. Hastaların 19 (%33,9) 'u kadın, 37 (%66,1)'u erkekti. Hastaların tanı anındaki evreleri incelendiğinde %3,6'sının evre 1, %12,5'inin evre 2, %25'inin evre 3 ve %58,9'unun da evre 4 hastalığa sahip olduğu ve %58,9'unda B semptomları, %16,1'inde de Bulky hastalık, 17 hasta IPI \leq 3 ve 39 hasta IPI \geq 3 bulguları olduğu gözlemlendi. Hastaların %42,9'u ilk sırada kemoterapiye ek olarak radyoterapi'de almıştı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo- 11'da özetlenmiştir.

Tablo 11. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Hastanın özellikleri		Sayı (n:56) (%)
Cinsiyet	Kadın	19 (33,9)
	Erkek	37 (66,1)
Yaş (Ortalama \pm SD)	45,5 (17-72)	
Tanı		
HL		25 (44,6)
NHL	Diffüz büyük hücreli	19 (33,9)
	mantle hücreli lenfoma	4 (7,1)
	periferal t hücreli	8 (14,4)
Evre	1	2 (3,6)
	2	7 (12,5)
	3	14 (25)
	4	33 (58,9)
Bulky Hastalık		9 (16,1)
B semptomu		33 (58,9)
IPI	≤ 3	17 (%30,3)
	≥ 3	39 (%69,6)
RT		24 (%42,9)
Erken nüks	≤ 12 ay	43 (% 76,8)
Geç nüks	≥ 12 ay	13 (% 23,2)

Hastaların standart tedavi yanıtları değerlendirildiğinde %39,4'ünde tam yanıt elde edildiği, %19,6'sında kısmi yanıt toplam yanıt %59 elde edildiği, %21,4 hastada sabit hastalık (stabil hastalık) ve %19,6'sında da ilerleyen hastalık bulguları mevcut olduğu görüldü.

Hastaların %42,9'u ilk sırada kemoterapiye ek olarak radyoterapi de almıştı. Relaps/refrakter hastalık saptanmasına kadar geçen süre değerlendirildiğinde %55,4 hastada 0-6 ayda, %21,4 hastada 6-12 ayda, %10,7 hastada 12-24 ayda ve %12,5 hastada 24 ayın üzerinde relaps/refrakter hastalık durumunun saptandığı görüldü.

Birinci sıra kurtarma tedavileri incelendiğinde hastaların %85,7'sinde ESHAP, %7,1'inde ICE, %3,6'sında Bendamustine, %1,8'inde ise DHAP kombinasyon kemoterapi protokollerinin gereken hastalarda Rituksimab ile kombine şekilde uygulandığı görüldü. 44 Hastaya OHKHN planlandı. 24 hastaya (%54,54) otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi başarılı uygulandı.20 hasta (%45,46) çeşitli sebeplerden dolayı OHKHN yapılamamış.(3 hasta (%6,8) çalışmanın tarihleri arasında dışında OHKHN yapıldığından, 3 hasta (%6,8) yeterli hücre toplanmadığından, 2 hasta (%4,54) takipsizlikten, 2 hasta (%4,54) kurtarma rejimi alırken ex olmuş, 4 hasta (%9,09) kurtarma rejiminden sonra tedaviden vazgeçmiş, 6 (%13,6) hasta OHKHN planlanırken progresse olmuş).OHKHN uygulanan 24 hastanın 6'sı ikinci sıra kurtarma tedavisi aldı, 8 hasta ex oldu, 14 hasta remisyundaydı. Grafik- 1'de gösterilmiştir.

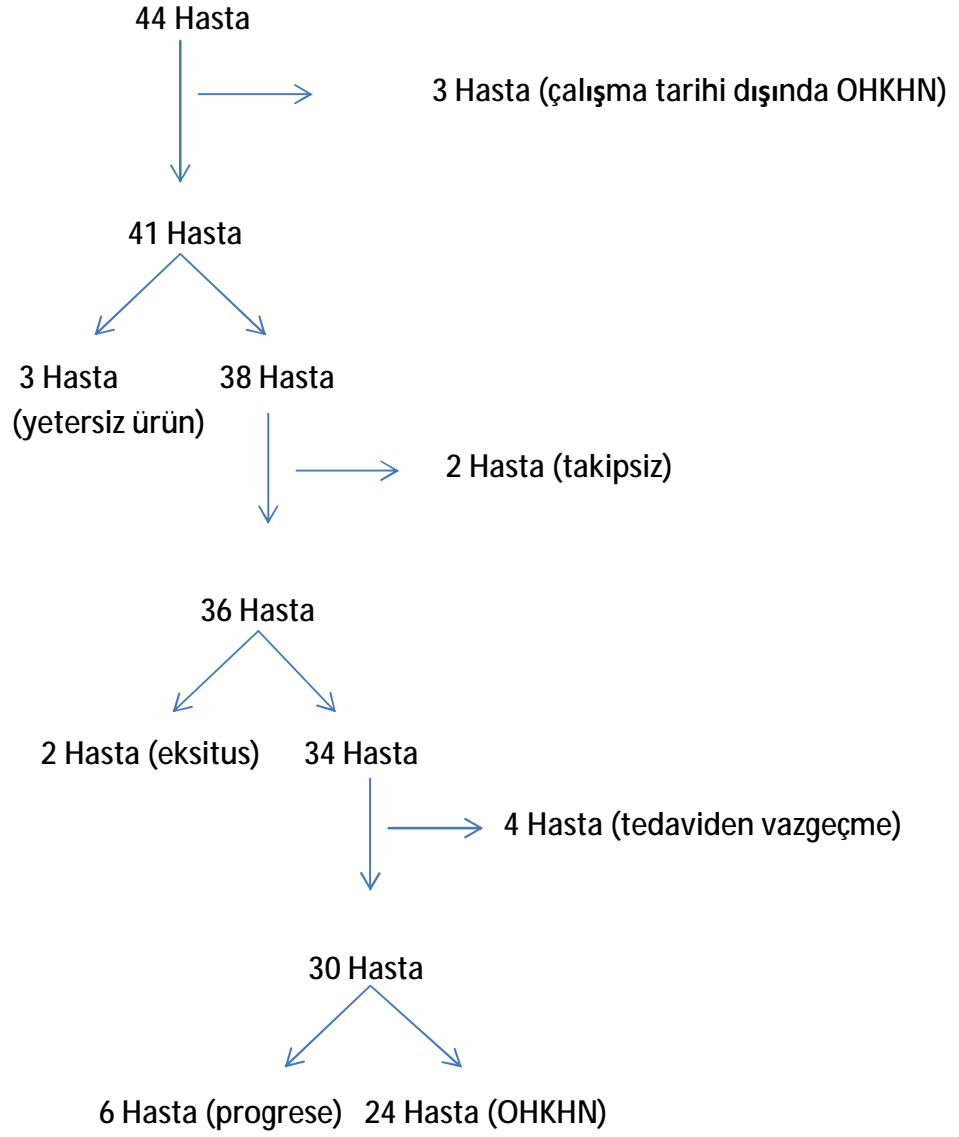
Birinci sıra kurtarma rejimleri ile alınan yanıtlar değerlendirildiğinde hastaların %16,1'inde tam yanıt, %25'inde kısmi yanıt toplam %41,1 yanıt elde edildiği, %25 hastada stabil hastalık ve %33,9 hastada da ilerleyen hastalık bulgularının mevcut olduğu görüldü. Tablo-12' de gösterilmiştir. GSS 59,9(±9,007)(p<0,0001) ay'dı. Grafik-2'de gösterilmiştir. Birinci sıra kurtarma tedavi alan hastalarımızın NHL alt tip yanıt oranları Tablo-13'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Birinci Sıra Kurtarma Tedavilerine Genel Yanıt

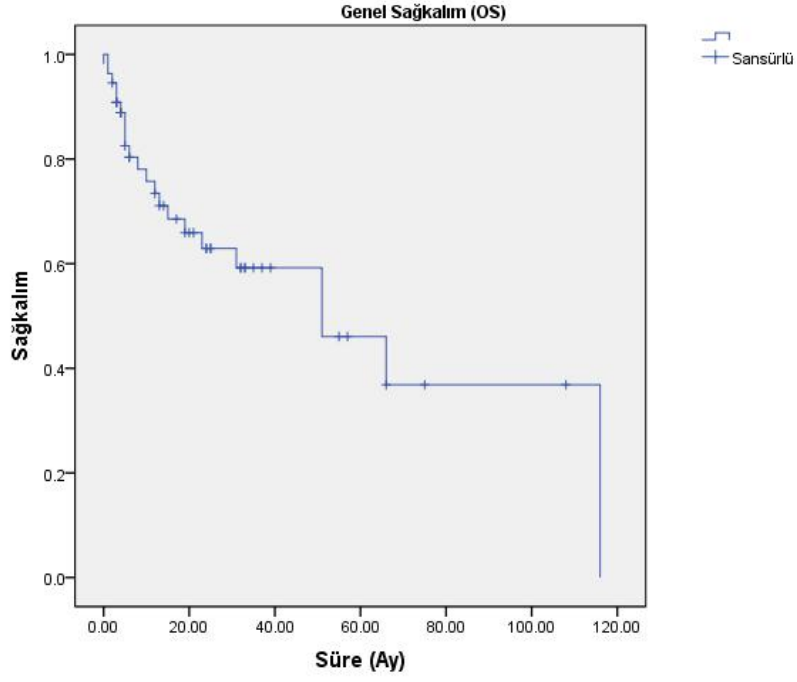
Yanıt	Sayı(%)
TY	9 (%16,1)
KY	14 (%25)
Stabil	14 (%25)
Progresif	19 (%39)

Tablo 13. NHL Alt Tip Birinci Sıra Kurtarma Tedavi Yanıt Oranları

NHL	Sayı	KY	PY	Stabil	Progrese
DBBHL	19	3 (%15,7)	6 (%31,5)	3 (%15,7)	7 (%36,8)
Mantle	4	1 (%25)	0(%0)	2 (%50)	1 (%25)
Periferel T hücreli	8	0 (%0)	1 (%25)	4 (%50)	3 (%37,5)

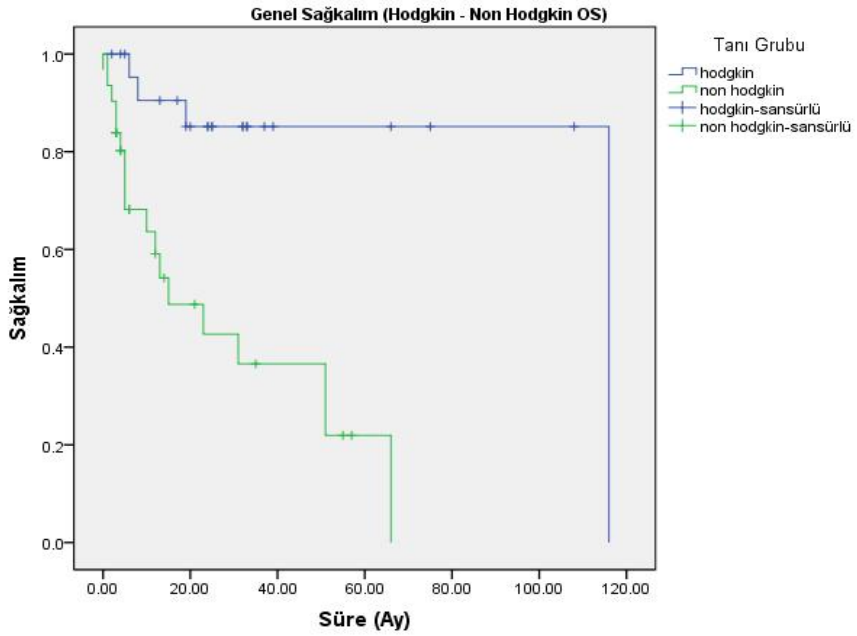


Grafik 1. OHKHN Hasta Şeması



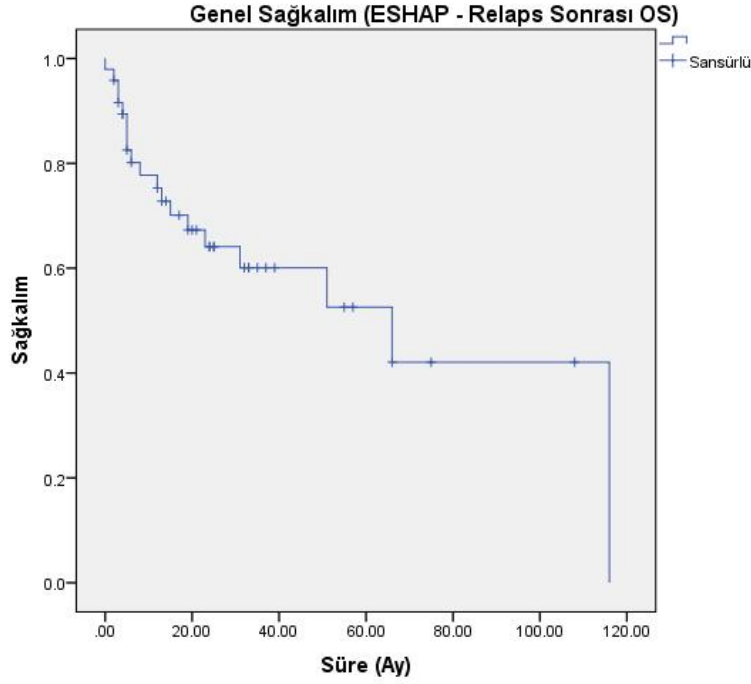
Grafik 2. Genel Sağkalım

Hodgkin ve Non-hodgkin alt tip analizinde genel sağkalım süresi ($100,45 \pm 9,582$ / $28,722 \pm 5,547$) Grafik-3 'de gösterilmiştir.



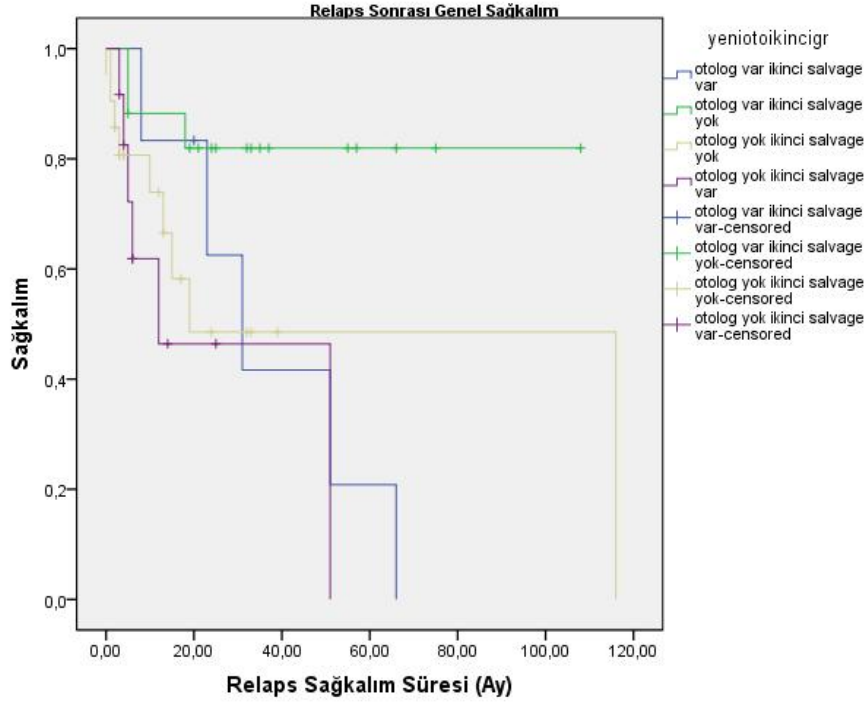
Grafik 3. Genel sağkalım (HL-NHL Alt tip)

Birinci sıra kurtarma rejimleri incelendiğinde 49 hastaya ESHAP verildi. ESHAP rejimin istatistiksel incelenmesinde toplam yanıt %42,9 (n=21) ,TY %18,4 (n=9) , KY %24,5 (n=12) stabil hastalık %20,4 (n=10) ,progresif hastalık %36,7 (n=18) olduğu görüldü. Genel sağkalım süresi(GSS) Grafik-4 'de gösterilmiştir.



Grafik 4. ESHAP ile Genel sağkalım

Relaps sonrası hastaların OHKHN uygulanan ve uygulanmayan ile ikinci kurtarma rejimi alan ve almayanların istatistiksel analizinde OHKHN uygulanmayan ve ikinci kurtarma rejimi alan hastalarda en düşük sağkalım (12 ay) elde edildi. Hastaların sağ kalımı Kaplan meier eğrisi ile Grafik-5'te gösterilmiştir.



Grafik 5. Relaps Sonrası Genel Sağkalım

Birinci sıra kurtarma rejimlerine bağlı gelişen myelosüpresyon(grade 3-4 nötropeni %69,6 / trombositopeni % 78,6 görüldü) tablo-14’de ve organ toksisiteleri(hastaların % 3,6’sında hepatotoksite, % 1,82’sinde renal ve %3,6’sında nörolojik toksisite gelişti) Tablo -15 ‘da özetlenmiştir.

Tablo 14. Myelosüpresyon

Grade	Sayı (%)	
	nötropeni	trombositopeni
Grade-1	5 (% 8,9)	1 (% 1,8)
Grade-2	9 (% 16,1)	8 (% 14,3)
Grade-3	7 (% 12,5)	6 (% 10 ,7)
Grade-4	32 (% 57,1)	38 (% 67,9)

Tablo 15. Organ Toksisiteleri

Toksisite	Sayı (%)
Karaciğer	2 (%3,6)
Renal	1 (% 1,8)
Nörolojik	2 (%3,6)
Diğer	2 (%3,6)

Birinci sıra kurtarma kemoterapilerinde siklus ilişkili olarak 5 hasta'da (%8,9) ölüm görüldü. 18 (%32,2) hastaya ikinci sıra kurtarma tedavisi uygulandığı ve kemoterapi protokolü olarak bu hastaların %50'sinde gemsitabin-vinorelbine, %27,8'inde IGEV veya IGEV-Bortezomib, %11,1'inde Bendamustine, %5,6'sında hyperCVAD ve yine %5,6'sında ESHAP kombinasyon protokollerinin uygulandığı görüldü. Hastaların ikinci sıra kurtarma tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde %27,7 hastada toplam yanıt elde edildiği, %38,9 hastada stabil hastalık ve %33,3 hastada da ilerleyici hastalık bulguları saptandı. Toplam 9 (%50) hastada ölüm görüldü.

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde birçok merkezde nüks hastaların tedavisinde yüksek doz kemoterapi ve ardından HKHN uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda konvansiyonel kemoterapi rejimlerine kıyasla yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHN uygulamasının üstün olduğu saptanmıştır. Üç yıllık progresyonsuz sağkalım kemoterapi grubunda %10 iken, OHKHN grubunda %53 saptanmıştır(85-86). Nüks olan olgularda yüksek doz kemoterapi uygulaması ile 5 yıllık genel sağkalım oranı konvansiyonel kemoterapi rejimlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. GHSG (German Hodgkin Study Group) çalışmalarında sadece yüksek doz kemoterapi verilen hastalarda 5 yıllık GSO %33 iken, yüksek doz kemoterapi ile birlikte OHKHN uygulandığında %48'e çıkmaktadır(87).

OHKHN nüks eden orta ve yüksek dereceli NHL hastaları için standart bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir(81). Konvansiyonel kemoterapi ile OHKHN'nin karşılaştırıldığı PARMA çalışmasında; 5 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranı kemoterapi grubunda sırasıyla %12 ve %32 iken, OHKHN grubunda ise sırasıyla %46 ve %53 saptanmıştır(88).

Relaps/ refrakter lenfoma hastalarının kurtarma tedavilerin büyük ölçekli randomize çalışmaları olmaması nedeni ile ideal bir kurtarma tedavisinden bahsetmek güçtür. Biz bu çalışmamızda 56 relaps/ refrakter lenfoma hastasını retrospektif olarak inceledik. Hastalar NHL ve HL olarak iki gruba ayırdık. Hastalarımızın %85,7 (n=49)'nin birinci sıra kurtarma tedavisi olarak ESHAP alması ve diğer kurtarma rejimlerinin sayısal olarak (DHAP n=1, ICE n=4, bendamustin n=2) az olması kurtarma rejimlerinin birbiriyle etkinlik karşılaştırılmasının sağlıklı yapılmasını engelledi. Literatür incelendiğinde kurtarma tedavilerinin genellikle tek merkezli ve tek rejimli çalışmalar olduğu görüldü.

Kore'de Chul Won Choi ve arkadaşlarının ESHAP ile yaptığı bir çalışmada toplam 40 refrakter/ relaps hastada tedaviye genel yanıt oranı (ORR) % 70 saptanmıştır. Hastaların % 22,5 tam yanıt ve % 47,5 kısmi yanıt elde edilmiştir. Ortalama yaşam süresi 12 ay ve progresyonsuz sağkalım medyan süresi 9 ay saptanmıştır. Relaps NHL hastalarının, refrakter lenfoma hastalarıyla kıyaslandığında, relaps hastalarının ortalama yaşam süresi daha uzun olduğu görülmüştür. (Relaps lenfoma 15 ay, refrakter lenfoma 4 ay, p = 0,02). Tedaviye bağlı en sık görülen komplikasyon miyelosüpresyon görülmüştür. Tedavi ile ilişkili mortalite iki hastada görülmüştür (89).

Bizim çalışmamızda ağırlıklı olarak ESHAP rejimi(n=49 , %85,7) kullanıldı. Alınan toplam yanıt %42, 9 (n=21), stabil hastalık %20, 4 (n=10), progresif hastalık %36, 7(n=18)'di.

M.S. Hertzberg ve arkadaşlarının relaps/ refrakter lenfoma hastalarında ICE rejimi kullandığı çalışmada toplam %87 yanıt alınmıştır. Kemoterapi ilişkili ölüm görülmemiş olup ,grade 4 myelosüpresyon ağırlıklı olarak görülmüştür(90).

Abalı H. ve arkadaşlarının DHAP ve ICE rejimlerinin karşılaştırdıkları bir diğer çalışmada ICE rejimi grubunda tam yanıt, kısmi yanıt ve GSO (n = 22) oranları % 27, % 41 ve % 68 ve DHAP grubunda (n = 27) tam yanıt, kısmi yanıt ve GSO oranları% 18, % 30 ve % 48 (GSO için p = 0. 24) bulunmuştur. Toksikite açısından benzer bulgular saptanmıştır. En sık evre III-IV myelosüpresyon görülmüştür. Çalışmanın sonucunda ICE rejiminin DHAP rejimine kıyasla daha etkin olduğu görülmüştür(91).

Josting ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 102 relaps/refrakter HL hastasına DHAP verilmiş ve yanıt oranı %89 (TY: %21, KY: %68) olarak saptanmıştır(92).

Relaps/ refrakter agresif lenfomalarda kullanılan kurtarma rejimlerinin yanıt oranları % 35-80 arasında değişmektedir(93,94-95).

Çalışmamızda birinci sıra kurtarma rejimleri ile alınan yanıtlar değerlendirildiğinde hastaların %16,1'inde tam yanıt, %25'inde kısmi yanıt ve toplam % 41,1 yanıt elde edildiği, %25 hastada stabil hastalık ve %33,9 hastada da ilerleyen hastalık bulgularının mevcut olduğu görüldü. GSS 59,9(±9,007)(p<0,0001) ay'dı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedaviye yanıt oranlarımız literatür ile benzerdi ama alt sınıra yakındı. Bu duruma hastalarımızın çoğunun (%83, 9) ileri evre, kötü prognostik faktörlere sahip olması ve 12 aydan önce erken nüks (n=43 , %76,8) gelişmesi neden olmuş olabilir.

Kemoterapiye ikincil gelişen miyelosüpresyon sık görülen bir komplikasyondur(96). Kurtarma rejimlerine bağlı gelişen miyelosüpresyon genellikle evre III-IV nötropeni ve trombositopenidir. (91). Bizim çalışmamızda da görülen miyelosüpresyon literatür ile benzer olarak evre III-IV bulundu.(nötropeni evre III-IV %69,6 (n=39) , trombositopeni evre III-IV %78,6 (n=44))

Çalışmamızda 44 hastaya OHKHN planlandı, 24 hastaya (%54,54) OHKHN başarılı uygulandı. 20 hasta (%45,46) çeşitli sebeplerden dolayı OHKHN yapılamadı. OHKHN uygulanan 24 hastanın 6'sı ikinci sıra kurtarma tedavisi aldı, 8 hasta ex oldu, 14 hasta remisyundaydı.

Bu çalışmamızda birinci sıra kurtarma tedavisi ve OHKHN uygulanan, relaps/refrakter olan 18 hastaya ikinci sıra kurtarma tedavileri uygulandı. Bu hastaların %50'sinde gemsitabin-vinorelbine, %27, 8'inde IGEV veya IGEV-Bortezomib, %11, 1'inde Bendamustine, %5, 6'sında hyperCVAD ve yine %5, 6'sında ESHAP kombinasyon protokollerinin uygulandı. Hastaların ikinci sıra kurtarma tedavi yanıtları değerlendirildiğinde toplam %27,7 hastada yanıt elde edildiği, %38,9 hastada stabil hastalık ve %33,4 hastada da ilerleyici hastalık bulguları saptandı. Toplam 9 (%50) hastada ölüm görüldü. İkinci sıra kurtarma tedavisi olarak gemstabin bazlı rejimleri alan hasta sayılarımızın az olmasından dolayı sadece kemoterapiye yanıt oranları değerlendirildi. Refrakter hastalık kurtarma rejiminden fayda görür ancak daha kötü gidişlidir(104). İkinci sıra kurtarma rejimi alan hastalarımızın çoğu refrakter hastalık olmasından dolayı tedaviye yanıt oranımızın düşük saptanmasına neden olmuş olabilir.

MMagagnoli ve arkadaşlarının 105 serilik relaps/refrakter HL hastalarında IGEV+sabit doz lenograstim ile yaptığı çalışmada 15 hasta çeşitli sebeplerden dolayı OHKHN yapılamamıştır, 90 hastanın sadece bir tanesinde yeterli CD34 toplanamamış, 89 hastada (%98,7) başarılı bir şekilde mobilizasyon yapılmıştır. Hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler kabul edilebilir düzeyde saptanmıştır. Toksikiteye ikincil ölüm görülmemiştir(98).

Gazi üniversitesi hastanesinde 2010 yılında yapılan 31 serilik relaps/refrakter HL hastalarında gemstabin/ vinorelbin rejiminin etkinliğinin retrospektif değerlendirilmesinde %72, 4 toplam yanıt (TY %34, 5(n=10) ve KY %37, 9(n=11)) elde edilmiştir. 23 hastanın 20'sine başarılı şekilde mobilizasyon olmuştur(%87)(99)

Armando Santoro ve ark. IGEV ile yaptığı 91 serilik relaps/refrakter lenfoma çalışmasında %81,3 (cr %53,8 pr %27,5) yanıt alınmıştır(p <0.0001). 78 hastada yeterli CD34 toplanmıştır(%98,7). 13 hastada (% 4,2) nötropeni ve 27 hastada (% 8,6) trombositopeni görülmüştür. Siklus ilişkili ölüm görülmemiştir(100).

Bai B ve arkadaşları GVD tedavisi almış 35 relaps/ refrakter lenfoma hastanın retrospektif değerlendirilmesinde ORR %48,6 ve bunların %31,4 ü tam yanıt alındığı görülmüştür. HL alt grubunda alınan ORR yanıtları NHL'ne göre daha yüksek saptanmıştır (80,0 / 36,0 %, P = 0.023).Hastaliksız sağ kalım süresi (FSS) 5 ay (1-73 ay), GSS 36 ay (2-73 ay) görülmüştür. Yaklaşık 5 yıllık GSO % 44.6 görülmüştür. Kemik iliği toksisitesi az görülmüştür (grade III/ IV nötropeni % 34,3, trombositopeni % 5,7) saptanmıştır (101).

Vanessa Sivam ve arkadaşlarının VGF ile yaptığı 22 serilik relaps/ refrakter agresif NHL çalışmasında 3 hastada (TY % 14) tam yanıt, 8 hastada kısmi yanıt (KY % 36) toplam yanıt % 50 elde edilmiştir. Medyan sağkalım 12,2 ay ve medyan hastaliksız sağkalım 4,6 ay olduğu görülmüştür(102).

Sonuç olarak retrospektif ve hasta sayısının kısmen az olması nedeniyle çalışmamız sınırlı bir çalışma olmakla birlikte Türkiye verilerini oluşturması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. OKHN relaps/ refrakter lenfomalarda önemli bir tedavi alternatifi olup hastaların bu tedavi seçeneğiyle ulaşabilmeleri için kurtarma rejimlerine yanıtları oldukça önemlidir. Çalışmamızda hastaların önemli bir bölümünde kurtarma rejimlerine yanıt aldığı ve hastaların bir bölümünde OKHN seçeneğinden yararlandığı ortaya konmuş olup yanıt almayan diğer bir grupta ikinci sıra kurtarma rejimleriyle sınırlı sayıda olsada yarar sağlandığı gösterilmiştir.

6.KAYNAKLAR.

1. Prosnitz L, Mauch P. Non-Hodgkin's lymphoma. In: Perez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ulrich R, editors. Principles and practise of radiation oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 2064-6.
2. Wagner N, Bartlett N. Lymphoma. In: Govindan R, Arqueta M, editors. The Washington Manual of Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 278-97
3. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Pres: Lyon, 2001.
4. Ioachim HL, Ratech H. Ioachim's Lymph Node Pathology. Lippincott Williams & Wilkins: PA, USA, 2002.
5. Türk Hematoloji Derneği Hodgkin Lenfoma 2012 Klavuzu
6. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al : Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's disease Overview Study Group. J Clin Oncol 1998 ;16 :818-829
7. Armitage JO, Bierman PJ, Bociek RG, Vose JM : Lymphoma 2006 :Classification and Treatment. Oncology 2006 ;3:231-239 . An overview of recent advances in the classification, staging, and therapy of major subtypes of non-Hodgkin's lymphoma.
8. 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; 346:235-242.

9. freundschuch M, Trümper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large Bcell lymphoma: a randomised controlled trial by the Mab Thera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 357-359.
10. (Horning JH. Hodgkin Lymphoma. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology.* 6th ed. McGraw-hill. 2001;1215-1235.)
11. D, R., *On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis.* John Hopkins Hosp Rep 1902.
12. Swerdlow SH, C. E., Harriss NL, et al., ed. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 2008, IARC pres: lyon.)
13. Cecile bölüm 197 hodgkin lenfoma sayfa 1420
14. Stein RS, Morgan DS. Hodgkin Disease. In: *Wintrob's Clinical Hematology.* Greer. JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (Eds) 11th. ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2004: 2521-2554.
15. Chang, E. T., et al., *Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma.* *J Natl Cancer Inst,* 2005. **97**(19): p. 1466-74
16. Kadin ME, Liebowitz DN. Cytokine and cytokine receptors in Hodgkin's disease. In Mauch PM, Armitage JO, et al., eds *Hodgkin's Disease Philadelphia:* Lippincott Williams&Wilkins; 1999: 139-157
17. Rosdahl N, Larson SO, Clemmesen J. Hodgkin's disease in patients with previous infectious mononucleosis: 30 years' experience. *Br Med J.* 1974; 2 (5913): 253- 256.
18. Robertson SI, Lowman IT, Grufferman S, et al. Familial Hodgkin's disease. A clinical and laboratory investigation. *Cancer* 1987; 59: 1314-1319.)

19. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Hematol* 1996; 9: 401-416.
20. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*, Philip Lanzkowsky, 4 th ed. (453-490).
21. Jarrett RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2002; 13 (S1):23-29
22. Andrlko JA, Aguilera NS, Nandedkar MA, Abbondanzo SL. Childhood Hodgkin's disease in the United States: an analysis of histologic subtypes and association with Epstein Barr virus. *Mod Pathol* 1997; 10: 366-371
23. Klinik Gelişim, İstanbul Tabib Odası Süreli Bilimsel Yayını 2007, CİLT 20, Sayı:2, 66
24. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1063-1083.
25. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 1966; 19: 317-344.)
26. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the InternationalInternational Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
27. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC Pres: Lyon, 2001
28. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller- Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory

Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000; 36: 69-87

29. Swerdlow SH, C. E., Harris NL, et al., ed. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2008, IARC press: Lyon.)

30. Ries LA, K. C., Hankey BF, *SEER cancer statistics review: 1973-1994*. 1997, National Cancer Institute, Bethesda

31. Swerdlow SH, C. E., Harris NL, et al., ed. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2008, IARC press: Lyon

32. JC, A., ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Disease of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen, and Thymus, ed. A. A. Kumar V, Fausto N. 2005, Elsevier Saunders press: Philadelphia. 686–690

33. Yahalom J, Straus D. Hodgkin's lymphoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 9th ed. Lawrence, KS: CMP Healthcare Media; 2005. p. 675

34. Rosen PJ, Lavey Rs, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer Treatment*. 4. th ed. Philadelphia. W. B. Saunder Company. 1995; 951-979

35. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed Egypt. Mass Pub. 1999; 2538-2571

36. Bernhards J, Fischer R, Hubner K, et al. Histopathological classification of Hodgkin's Lymphoma. Results from the reference pathology of the German Hodgkin's trial. *Annals of Oncology* 1992; 3(4): 31-33

37. Kaplan HS. *Hodgkin's disease*, 2nd ed. Cambridge: Harvard University Press, 1980.

38. Altuntaş F, Eser B, Kaplan B, Canöz Ö, Gündoğan K, Özkan M, Er Ö, Coşkun HS, Çetin M, Karahacığulu E, Ünal A. Hodgkin hastalığı ilk basamak tedavi sonuçları: tek merkez deneyimi. *THOD* 2003; 2(13): 79-86

39. DeVita VT, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's Disease In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; 2242-2283
40. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somer R: Erythrocyte Sedimentation Rate Predicts Early Relapse and Survival in early-stage Hodgkin's Disease. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 361
41. Philip A Pizzo, David G Poplock *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Third Edition Lippincott Raven p. 523-543)
42. Goldman L., A. D., ed. *Cecil Medicine*. 23 th ed. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu, ed. P. S. Vose J. M. 2011, Güneş Tıp Kitabevi
43. Friedberg, J. W., et al., *FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison*. *Leuk Lymphoma*, 2004. **45**(1): p. 85-92
44. Bayerl, M. G., et al., *Lacunar and reed-sternberg-like cells in follicular lymphomas are clonally related to the centrocytic and centroblastic cells as demonstrated by laser capture microdissection*. *Am J Clin Pathol*, 2004
45. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506–1514
46. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zolinger R, Connors J. Hodgkin's lymphoma: Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory and Relapsed Diseases. *Hematology* 2003;225-242)
47. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte predominant Hodgkin's disease: results of a Phase II Trial. *Blood*. 2003;101:4285–4289

48. Nissen N, Nordentoft A. Radiotherapy versus combined modality treatment of stage I and II Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 799 -803
49. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1946;132: 126–32
50. Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73: 881–95
51. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36: 252–9
52. Canellos G, Anderson J, Propert K, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478–84
53. Press, O. W., et al., *Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease.* *J Clin Oncol*, 2001. **19**(22): p. 4238-44
54. Carde, P., et al., *Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group.* *J Clin Oncol*, 1993. **11**(11): p. 2258-72
55. Diehl, V., et al., *Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease.* *N Engl J Med*, 2003. **348**(24): p. 2386-95

56. Federico, M., et al., *ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(5): p. 805-11
57. Kenneth F, F. R., ed. *Lymphomas*. 6th ed. Williams Hematology, ed. C. B. Beutler E, Lict man M, Kipps T, Seligsohn U. 2001, Mc Graw-Hill Companies: New-York.1237-63
58. Cancer IAfRo. Globocan. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. In: Ferlay J, Bray P, Pisani P, Parkin DM, editors. Lyon: IARC Press; 2001
59. Cancer facts and figures 2004. American Cancer Society
60. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, 6th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001
61. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992; 52: 5432s-40s.
62. Carli PM, Boutron MC, Maynadie M, et al. Increase in the incidence of non-Hodgkin lymphomas: evidence for a recent sharp increase in France independent of AIDS. *Br J Cancer* 1994; 70: 713-5
63. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000; 1992: 1240-1251.
64. Frank PJP, Roy IL, Martin MFF, Frans LGE, Jacq AJMW, Sjeff GJH, Jaap W, Harrie CS. Treatment of elderly patients with intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma: aretrospective population-based study. *Ann Hem* 2001; 80: 155-159
65. List AF, Greco FA, Vogler LB, Lymphoproliferative disease in immunocompromised hosts : *The role of Epstein-Barr virus J Clin Oncol* 1987;5:1673 1689

66. Jones JF, Shurin, Abramowsky C. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1988;318:733-741
67. Gall E, Mallory T. Malignant lymphoma. A clinicopathologic survey of 618 cases. *Am J Pathol* 1942; 18:381
68. Hicks EB, Rappaport H, Winter WJ. Follicular lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9: 792-821
69. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34(Suppl 4): 1488-1503.
70. Lennert K, Stein H. Malignant Lymphomas Other than Hodgkin's Disease: Histology, Cytology, Ultrastructure, Immunology. New York: Springer-Verlag: 1978
71. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135
72. B, F., Yüksek Dereceli Hodgkin Dışı Lenfomalarda Güncel Tedavi Yaklaşımı. Kronik Lenfositik Lösemide Güncel Tedavi Yaklaşımı, in I. Uludağ Hematoloji Günleri. 2006: Bursa. p. 8-34.
73. Gürel N, D. G., Ferhanoğlu B, Ülkü B, Molinas N, Tuzuner N., Immunophenotyping and DNA Flow cytometric analysis of Non-Hodgkin's Lymphoma, in XIII th meeting of The International Society of Hematology. 1995: Istanbul, Turkey
74. Armitage JO, Longo DL. Malignancies of lymphoid cells . In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JR, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* . 15th ed. New York: *Mc Graw-Hill Companies* 2001;pp:715

75. Armitage, J. O., *Staging non-Hodgkin lymphoma*. CA Cancer J Clin, 2005. 55(6): p. 368-76.)
76. Yamaç K. Hodgkin-dışı lenfoma. İçinde İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S(yazarlar). İç hastalıklar. Ankara:Güneş Kitapevi, 2003:1913-1928
77. Armitage JO, Cheson BD, İnterpretation of clinical trials in diffuse large cell lymphoma . *J Clin Oncol* 1988;6: 1335-47
78. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM 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
79. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998;92: 1927 – 1932
80. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grill-Lopez A, Gilman P et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19: 389 – 397
81. MH, T., ed. *Non-Hodgkin Lenfoma*. Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook Türkçe, ed. A. K. Thomas MH. 2009, Mayo Clinic Scientific Press and Informa Healthcare. 366
82. S, H., ed. *Hodgkin's disease*. 2nd ed. Textbook of Medical Oncology, ed. H.H. Cavalli F, Kaye S., 2000, Martin Dunitz Publishers: London. 461-74.
83. Diehl V, M.P., Harris NL., ed. *Hodgkin's disease*. 6th ed. Principles and Practice of Oncology, ed. H.S. De Vita VT, Rosenberg SA. 2001, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia Publisher: Philadelphia. 2339– 86.

84. Radich, J., et al., Detection of bcr-abl transcripts in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after marrow transplantation. *Blood*, 1997. **89**(7): p. 2602-9.
85. Schmitz N, S.M., Pfistner B, et al., HDR-1: high-dose therapy (HDT) followed by hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease (HD): final results of a randomised GHSG and EBMT trial (HD-R1). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1999. **18**.
86. Linch, D.C., et al., Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*, 1993. **341**(8852): p. 1051-4.
87. Josting, A., et al., Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, 2000. **96**(4): p. 1280-6.
88. Philip, T et al., Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1995. **333**(23): p. 1540-5.
89. Chul Won Choi, Chang Won Paek, Jae Hong Seo, Byung Soo Kim, Sang Won Shin, Yeul Hong Kim, Jun Suk Kim. ESHAP Salvage Therapy for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 621-4.
90. M. S. Hertzberg C. Crombie, W. Benson, J. Taper, D. Gottlieb & K. F. Radstock Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease *Annals of Oncology* 14 (Supplement 1): i11-i16, 2003

91. Hüseyin Abalı, Yüksel Urun, Berna Oksuzoglu, Burcin Budakoglu, Nuriye Yıldırım, Tunc, Guler, Gulsum Ozet, and Nurullah Zengin. Comparison of ICE (Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide) Versus DHAP (Cytosine Arabinoside-Cisplatin-Dexamethasone) as Salvage Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoma Cancer Investigation, 26:401–406, 2008
92. Josting A, Raemakers JM, Diehl V et al. New concepts for relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13(suppl 1):117–121.
93. 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* 1995; 333: 1540–1545.
94. Wilson WH, Bryant G, Bates S et al. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993; 11:1573–1582.
95. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S et al. ESHAP-an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year old follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1169–1176.
96. Alexandrescu DT, Wiernik PH and Dutcher JP. Chemotherapy Toxicities and Complications. In: Young NS, Gerson SL, High KA (Eds). *Clinical Hematology*, MOSBY Elsevier, Philadelphia 2006, Chapter 90, p 1144-115
97. James P. Wilmot Cancer Center and University of Rochester, Rochester, NY
Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma doi: 10.1182/asheducation-2011.1.498
ASH Education Book December 10, 2011 vol. 2011 no. 1 498-505
98. M Magagnoli, M Spina, M Balzarotti, I Timofeeva, L Isa, M Michieli, R Capizzuto, E Morengi, L Castagna, U Tirelli and A Santoro IGEV regimen and a fixed dose of lenograstim: an effective mobilization regimen in pretreated Hodgkin's lymphoma patients *Bone Marrow Transplantation* (2007) 40, 1019–1025

99. Elif Suyanı, Gülsan Türköz Sucak, Şahika Zeynep Akı, Zeynep Arzu Yeğin, Zübeyde Nur Özkurt, Münci Yağcı
Gemcitabine and vinorelbine combination is effective in both as a salvage and mobilization regimen in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma prior to ASCT *Ann Hematol* (2011) 90:685–691
100. Armando Santoro, Massimo Magagnoli, Michele Spina, Graziella Pinotti, Licia Siracusano, Mariagrazia Michieli, Andrea Nozza, Barbara Sarina, Emanuela Morengi, Luca Castagna, Umberto Tirelli, Monica Balzarotti. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma Manuscript received August 16, 2006. Accepted November 8, 2006.
101. Bing Bai, Hui-Qiang Huang, Qing-Qing Cai, Xiao-Xiao Wang, Qi-Chun Cai, Ze-Xiao Lin
Yan Gao, Yi Xia, Qing Bu, Ying Guo Promising long-term outcome of gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin (GVD) in 14-day schedule as salvage regimen for patients with previously heavily treated Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma *Med Oncol* (2013) 30:350
102. Vanessa Sivam, Lucy Cook, George Hughes, Anasatasios Karadimitris, Alexandra J. Marks, Francis Matthey, Kikkeri N. Naresh, Richard M. Szydlo, Helen Yarranton, Edward J. Kanfer, Donald H. Macdonald, *Hematological Oncology Hematol Oncol* 2012; 30: 214–215