

Baş ve Boyun Bölgesi Hodgkin ve Non-hodgkin Lenfomaları

Hodgkin and Non-hodgkin Lymphomas of the Head and Neck

Dr. Deniz YAMAÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve Hodgkin lenfoma (HL) lenfoid sistemi oluşturan hücrelerden kaynaklanan malign hastalıklardır. Hematolojik tümörler arasında klinik davranış, morfoloji, hücre kökeni, etyoloji ve patogenez yönünden heterojen bir hastalık grubunu oluştururlar.

HODGKIN LENFOMA

Dev neoplastik hücrelerle (Reed-Sternberg) karakterli, genellikle servikal veya supraklaviküler bölgede lenf nodu büyümesi şeklinde ortaya çıkan bir hastalıktır. Tanı sırasında mediyasten tutulumu %85 oranındadır. Ender olarak ekstra nodal (lenf nodu dışı) tutulum yapar. Tek bir lenf nodunu veya yakın lenf nodu bölgelerini tutarak anatomik komşuluk yoluyla yayılır. Sistemik "B" semptomları; ateş (380C üzerinde ve açıklanamayan), zayıflama (son 6 ayda nedensiz olarak %10 kilo kaybı) ve gece terlemesi hastaların yarısına yakınında görülür ve daha çok ileri evre hastalığının göstergesidir.

EPIDEMIOLOJİ ve ETYOLOJİ

Görülme sıklığı erkekte (1,4:1) daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde, otuzlu yaşlarda ve 50 yaşından sonra olmak üzere iki yaş grubunda görülme sıklığı artar. AİDS'li hastalarda ve kemik iliği transplantas-

yonu sonrası artış olduğundan immün sistem yetersizliklerinin etyolojide rol aldığını göstermekle birlikte, eşlik eden enfeksiyonların etken olabileceğini de düşündürmektedir. Bugün için Epstein-Barr virüsü (EBV) sorumlu tutulan en önemli enfeksiyon ajanıdır. EBV ile enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olan kişilerde Hodgkin hastalığına 2-3 kat daha fazla oranda rastlanmaktadır. Moleküler çalışmalarla, sero-epidemiyolojik kanıtlara yenileri eklenmiştir. Nodüler sklerosis tipinde %40, mikst selüler tipte %60-70 oranlarında EBV-spesifik RNA yapıları ve EBV genetik materyalleri görülmektedir. Enfeksiyonun hücrel transformasyondan önce geçirildiğini kanıtlar şekilde tüm tümör hücrelerindeki EBV DNA'sının yapısı birbirine benzer bulunmaktadır. Tüm bu bulgulara karşın hayvan modellerinin olmaması ve HL malign hücreleri ile çalışma zorluğu araştırmacıların bu konuyu kesinleştirmelerini engellemektedir.

TANI YÖNTEMLERİ

HL tanısı için eksizyonel biyopsi gereklidir. İğne aspirasyonu veya kor biyopsisi tekrarlayan hastalık tanısında yararlı olabilir ancak, yeni hastada yalancı negatif sonuçlar tanı konmasını zorlaştırır. Alınan materyal yetersizse histopatolojik ayırım da yapılamaz.

Yazışma Adresi

Dr. Deniz YAMAÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara
E-mail: dyamac@med.gazi.edu.tr

PATOLOJİ ve SINIFLAMA

Tutulmuş olan lenf nodları değişik oranlarda normal, reaktif ve inflamatuvar hücreler, fibrosis ve HL'nın karakteristik hücreleri olan Reed-Sternberg hücreleri ve mononükleer varyantları ile birçok farklı histolojii içinde barındırır. Tipik Reed-Sternberg hücresi geniş sitoplazmalı, herbirinde belirgin nükleoluslar olan 2-3 nükleuslu bir hücredir. Reed-Sternberg hücresine benzeyen hücrelere enfeksiyöz mononükleoz, non-hodgkin lenfoma, karsinom ve sarkomlarda da rastlanabilir. Mononükleer varyantları ise nükleer ve sitoplazmik olarak benzemekle birlikte tek nükleus içerirler. HL tanısı için Reed-Sternberg hücrelerinin ve normal lenfosit, plazma hücresi ve eozinofillerden oluşan altyapının varlığı önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan patolojik sınıflama Tablo 1 de görülmektedir.

Nodüler lenfosit hakim HL (NLHHL): Klinik olarak daha iyi gidişli ve tedaviye yanıt oranları diğerlerine göre daha yüksek, dolayısıyla yaşam süresi daha uzundur. Olguların %3-8'ini oluşturur. Klasik HL'dan ayırıldığını gösteren bir fenotipe sahiptir [CD20(+), CD45(+), CD15(-), CD30(-)]. Klasik HL'da ise CD15(+), CD30(+) ve CD20(-), CD45(-) olarak bulunur. CD15 ve CD30 Reed-Sternberg hücrelerinin yüzey antijenleridir.

Lenfosit zengin klasik HL (LZKHL): Klasik HL'da belirgin T hücre hakimiyeti varken bu subgrupta NLHHL'a benzer şekilde B hücresinden zengin bir zemin vardır. Genç erkeklerde, boyun veya inguinal bölgede asemptomatik lenf nodu büyümesi olur. Genellikle mediasten tutulumu yoktur. Her iki lenfosit zengin tipte standart tedavilere klinik yanıt iyidir. Gerçekten iyi gidişli bu iki sub grubun 7-8 yıllık takibi sonucunda, yapılan kemoterapi ve radyoterapinin toksik etkilerinin mortalite nedeni olduğu görülmüştür. Tedavi bölümünde belirtileceği gibi RT doz ve alanının kısıtlanması ve lökomojenik kemoterapi ajanlarının bu hasta gruplarında kullanılmaması gibi bazı önlemler düşünülebilir.

Karışık hücreli HL: İnflamatuvar hücrelerden oluşan bir zemin hakimdir. Ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi (B semptomları) gibi sistemik bulgular siktir. Daha çok yaşlılarda görülür. Genellikle ileri evrede ve diyafram altında hastalık bulgularıyla gelirler. Histopatolojik olarak periferik T hücreli lenfoma ile karıştırılabilir. İmmün işaretleyiciler ayırıcı

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) lenfoma sınıflaması

B-hücreli lenfomalar
Prekürsör B-hücreli tümörler
Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma (prekürsör B-hücreli akut lenfoblastik lösemi)
Olgun (periferik) B-hücreli tümörler
B- hücreli kronik lenfositik lösemi/Küçük lenfositik lenfoma
B- hücreli prolenfositik lösemi
Lenfoplazmasitoid lenfoma
Splenik marjinal zone B- hücreli lenfoma +/- villöz lenfositler
Saçlı hücreli lösemi
Plazma hücreli myeloma/plasmasitoma
Ekstranodal marjinal zone B- hücreli lenfoma - MALT tipi
Nodal marjinal zone B- hücreli lenfoma (monositoid B hücreli)
Foliküler lenfoma
Mantle- hücreli lenfoma
Diffüz büyük B- hücreli lenfoma
Mediastinal büyük B- hücreli lenfoma
Primer efüzyonlu lenfoma
Burkitt-lenfoma/Burkitt hücreli lösemi
T- hücreli ve NK (Doğal Öldürücü) - hücreli lenfomalar
Prekürsör T- hücreli tümörler
Prekürsör T-lenfoblastik lenfoma/lösemi (prekürsör T- hücreli akut lenfoblastik lösemi)
Olgun (periferik) T- hücreli tümörler
T- hücreli prolenfositik lösemi
T- hücreli granüler lenfositik lösemi
Agresif NK- hücreli lösemi
Erişkin T- hücreli lenfoma/lösemi (HTLV-1 (insan T- hücreli lenfotropik virus) +)
Ekstranodal NK/T- hücreli lenfoma,nazal tip
Enteropati-tip intestinal T- hücreli lenfoma
Hepatosplenik gamma-delta T- hücreli lenfoma
Subkutanyöz pannikülit-benzeri T- hücreli lenfoma
Mycosis fungoides/Sézary sendromu
Anaplastik büyük- hücreli lenfoma,T/null hücreli, primer sistemik tip
Anaplastik büyük- hücreli lenfoma,T/null hücreli, primer cilt tipi
Periferik T- hücreli lenfoma
Angioimmunoblastik T- hücreli lenfoma
Hodgkin Lenfoma (Hodgkin Hastalığı)
Nodüler lenfosit hakim Hodgkin Lenfoma
Klasik Hodgkin Lenfoma (Nodüler sklerozan, Karışık hücreli, Lenfosit azlığı olan, Lenfosit zengin)

cı tanıda yararlıdır. CD20(-), CD45(-), CD15(+) olarak bulunur.

Lenfosit azlığı olan HL (LAHL): Az oranda görülür. Lenf nodunda az hücre içeren difüz bir infiltrat vardır. Genellikle ileri evrelerde tanı konur. Hepatosplenomegali ve kemik iliği tutulumu sıktır. HIV+’ler ve yaşlı erkeklerde sıktır. Yüzeysel antijenleri CD45(+), CD15(-) şeklindedir. İmmünolojik çalışmalar bu hastaların bir kısmının NHL olduğunu göstermiştir.

Nodüler sklerozan HL (NSHL): Klinik ve morfolojik olarak diğerlerinden farklıdır. Lenf nodülündeki kollajen bant proliferasyonu ve Reed-Sternberg varyasyonu “laküner hücreler” ayırıldığını sağlar. Yüzeysel antijenleri karışık hücreli HL ile benzerdir. Adolesan ve genç erişkinlerde sıktır. 50 yaş üzerinde nadiren görülür. Kadın/erkek görülme oranı eşittir. Alt servikal, supraklaviküler ve mediastinal lenf nodu tutulumu sıktır. Prognoz özellikle lokalize hastalıkta çok iyidir.

HL’da hücreli immünite ve T hücrelerine bağlı immün yanıtlarda bozukluklar olur. Tedavi edilen kişilerde de bu durum birkaç yıl sürebilir. Özellikle Herpes Zoster enfeksiyonlarına karşı dikkatli olunmalıdır.

KLİNİK ve EVRELEME

Hastalık %70 lokalize, yüzeysel lenf nodu büyümesi ile başlar. Hastaların yarısı boyun veya supraklaviküler bölgede, sert, hareketli ve ağrısız kitle ile gelir. Bu durum en çok nodüler sklerozan ve karışık hücreli gurupta görülür. Her iki boyun bölgesi tutulmuşsa mediastende lenf nodu tutulumu olduğu düşünülmelidir. Yayılım genellikle yakın lenf nodları yoluyla “aksiyel” yani yüzeysel ve çevresel lenf nodlarına doğrudur. NHL’da ise atipik lenf nodu bölgeleri ve karın içine yayılım olmaktadır. HL’da NHL’nın tersine mezenterik, hipogastrik, presakral, epitrokleal, popliteal lenf nodu bölgeleri ve Waldeyer halkası seyrek olarak tutulur. Dalak tutulumu en çok karışık hücreli tipte olur ve diyafram altı tutulumlarda sıktır. B semptomları kliniğe sıklıkla eşlik eder. Karaciğer tutulumu nadirdir ve olursa genellikle dalakla birlikte olur. Kemik iliği tutulumu fokaldir ve yaygın hastalık bulgusudur. Böbrek ve kemik tutulumu hastalığın erken dönemlerinde çok seyrek olur. Hastalık nodal olarak başlar ve komşu lenf nodları yoluyla devam eder.

Tedavi planı evreye göre yapılır. Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2). Sağkalım süresine göre evre I, II ve IIIA “erken”, IIIB ve IV “geç” evre olarak değerlendirilir. Birinci grup için 15 yıllık sağkalım oranları %80 iken 2.grup için %60’dır. Öykü, fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal incelemeler, göğüs/üst-alt karın bilgisayarlı tomografileri klinik değerlendirme için gereklidir. Galyum sintigrafisi mediastinal ve hiler lenf nodu bölgelerinde özellikle büyük (bulky) kitle varsa tedavi öncesi çekilmelidir. Tedavi bitimindeki kontrol sintigrafisi yanıtın değerlendirmesi için yararlı olacaktır. Lenfanjiyografi eskisi kadar kullanılmamaktadır. Ancak diyafram altı hastalıkta radyoterapi alanını küçültmek amacıyla, hastalık bölgelerinin kesinleştirilmesi için ve daha sonra tedavi değerlendirme için bazı merkezlerde kullanılmaktadır. HL’da kemik iliği tutulumu %5 oranında görülür. Klinik evre III ve IV, “B” semptomları olan ve anemi, lökopeni veya trombositopeni saptanan hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılması endikedir. Evreleme laparotomisinin sistemik tedavi alacak hastalarda yapılması gereksizdir. Laparotomi, sistemik tedavi planı değişecekse yapılır. Splenektominin enkapsüle bakteri enfeksiyonları riskini artırdığı bilinmeli ve hastaya pnömokok aşısı yapılmalıdır.

Ann-Arbor evrelemesine Costwolds toplantısında bazı eklemeler yapılmıştır. On santim üzerindeki bir tümör kitlesi veya mediasteninin transvers çapının 1/3’ten fazlasını kaplayan bir kitle (“X”) erken evre hastalıkta kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir (Tablo 3). Tedavi planı belirtilen kriterlere göre yapılmaktadır.

İleri evre hastalıkta ise “Uluslararası prognostik faktörleri” sistemi kullanılabilir (Tablo 4). Beş yıllık sağkalım oranları risk faktörü olmayanlarda %84, bir risk faktörü olanda %77, iki tane olanda %67 ve daha fazla olanlarda sırasıyla %51 ve %42 olarak verilmektedir.

TEDAVİ

İlerlemiş, yaygın hastalıkta bile standart veya yoğun tedavi ile kür sağlanabilmektedir. Hastalığın fokal başlayıp komşu lenf nodları ile devam eden klinik seyri nedeniyle geniş alan radyoterapisi (RT) uzun yıllar tedavi seçeneği olarak kalmıştır. Yoğun geç dönem toksisiteleri, özellikle ikincil maligniteler (meme, tiroid, akciğer) nedeniyle, %90’a varan kür

Tablo 2. Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi

EVRE	SUBEVRE	AÇIKLAMA
I	I	Bir lenf nodu bölgesi tutulumu
	IE	Tek bir ekstralatenfatik lokal bölge tutulumu veya direkt yayılım ile tutulum
II	II	Diyaframın bir tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinde tutulum
	IIE	Tek bir lenf nodu bölgesi ve tek bir ekstralatenfatik bölgenin lokalize tutulumu
	IIS	Dalak tutulumu
	IIES	Ekstralatenfatik ve dalak tutulumu
III	III *(1, 2)	Diyaframın her iki tarafında tutulum *1: Üst abdomen-renal ven üstü, 2: pelvik/paraaortik/mezenterik lenf nodu tutulumu
	IIIE	Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralatenfatik tutulum
	IIIES	Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralatenfatik bölge ve dalak tutulumu
	IV	Yaygın ekstralatenfatik / organ tutulum
A		Sistemik semptom yok
B		Ateş, gece terlemesi veya kilo kaybı var
*X		*10 cm aşan veya mediasteninin 1/3'ünden büyük kitle

* Costwolds evreleme sistemine göre eklenmiştir.

Tablo 3. Erken evre Hodgkin lenfomada kötü prognostik kriterler

Yaş ≥ 50 , Sedimentasyon ≥ 50 mm/saat, B semptomları varlığı, Lenfosit hakim veya nodüler sklerozan HL dışında bir patoloji, >3 lenf nodu bölgesinin tutulmuş olması, Yaygın dalak tutulumu, Büyük mediastinal kitle varlığı.

Tablo 4. İleri evre Hodgkin lenfomada kötü prognostik kriterler

Albümin < 4 g/L, Hemoglobin < 10.5 g/l, Erkek cinsiyet, Yaş ≥ 45 , Evre IV hastalık, Lökositoz $\geq 15.000 \times 10^9 /L$, Lenfisitopeni $< 0.6 \times 10^9 /L$.

oranlarına karşın, son yıllarda tedavi yöntemleri ve yoğunluğu sorgulanmaktadır. Özellikle RT'ye bağlı ortaya çıkan geç dönem komplikasyonlarını azaltmak için alan daraltma ve bunun için kemoterapi (KT) ile kombine tedavi uygulaması yapılmaktadır. Boyun ve mediasten ışınlanması sonrasında hipotiroidi, kalp hastalıkları, akciğer fonksiyon yetersizlikleri, pelvik ışınlama ve özellikle alkile edicilerin kullanımını sonucunda testis ve over fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Yan etkilerin tedaviyi yapan hekimlerce iyi bilinmesi ve hastaların bilinçli izlenmesi gereklidir. İleride hastalığın etyoloji ve patolojisinin daha iyi anlaşılması tedavi oranlarında artış ve tedaviye bağlı yan etkilerde azalma sağlayacaktır. Tedavi planlaması hastalık evresine göre yapılmaktadır. Ancak bazı klinik ve histopatolojik bulgular hastalığın seyri ile ilgili prognostik faktör olarak bilinmektedir ve tedavinin seçilmesinde belirleyici olmaktadır (Tablo 3 ve 4).

Erken evre Hastalık (Klinik evre I/II/IIIA)

Erken evre- iyi gidişli hastalıkta, (Evre IA/IIA) RT tek başına %95 oranında tam remisyon ve %90'ın üstünde 20 yılı aşan sağkalım sağlamaktadır. Özel-

likle yalnızca boyun bölgesinde, iyi histopatoloji (nodüler sklerozan veya HL lenfosit hakim) ve iyi klinik kriterler olan hastalarda boyun, her iki aksiller ve mediasteni içine alacak şekilde RT (mantle) yeterli olacaktır. İkincil tümörlerin önlenmesi için yapılan RT dozu azaltma ve alan daraltma amacıyla planlanan çalışmalardan birinde 2 kür ABVD'yi (Kemoterapi şemaları için bakınız (Tablo 5) takiben tutulmuş alana azaltılmış dozda RT (30 Gy) verilen hasta grubu ile standart genişletilmiş RT verilen hasta grubu karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi grubunda komplet yanıt oranları yakındır (%97 ve %96).

Üstelik kombine tedavide relaps oranlarında belirgin bir düşme (%1'e karşılık %10) ve hastalısız yaşam oranında iyileşme (%96'ya karşılık %84) vardır. Sonuç olarak bu hasta grubu RT veya KT/RT veya yalnız KT ile tedavi edilebilir. Yan etkileri azaltacak yeni tedavi kombinasyonları üzerinde çalışmalar sürmektedir.

Erken evre-kötü gidişli hastalıkta (Evre IB ve IIB) laparotomi yapıldığında %30-40 diyafram altında hastalık saptanmaktadır ve yalnızca RT verildiğinde %25 nüks gelişmektedir. Özellikle büyük mediastinal kitlesi olan hastalarda tek başına bir yöntem

Tablo 5. Hodgkin lenfoma kemoterapi protokolleri

İlaç	Doz (mg/m ²)	Uygulama	Günler	Uygulama Aralığı
ABVD				28 (Gün)
Doxorubicin	25	IV	1,5	
Bleomycin	10	IV	1,5	
Vinblastine	6	IV	1,5	
Dacarbazine	375	IV	1,5	
Stanford V*				28
Doxorubicin	25	IV	1,5	
Vinblastine	6	IV	1,5	
Mechlorethamine	6	IV	1	
Vincristine	1.4	IV	8,22	
Bleomycin	5 (U/m ²)	IV	8,22	
Etoposide	60	IV	15,16	
Prednisone	40	PO	Hergün	
BEACOPP**				21
Bleomycin	10	IV	8	
Etoposide	100 (200)	IV	1-3	
Doxorubicin	25(35)	IV	1	
Cyclophosphamide	650 (1,200)	IV	1	
Vincristine	1.4	IV	8	
Procarbazine	100	PO	1-7	
Prednisone	100	PO	1-7	
MOPP				21
Mechlorethamine	6	IV	1,8	
Vincristine	1.4	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-14	
Prednisone	100	PO	1-14	
MOPP/ABV hibrid				28
Mechlorethamine	6	IV	1	
Vinkristin	1,4	IV	1	
Prokarbazin	100	PO	1-7	
Prednizon	40	PO	1-14	
Adriamisin	35	IV	8	
Bleomisin	10	IV	8	
Vinblastin	6	IV	8	

* 3 kez 28 günde bir, prednizon azaltılarak kesilir.

** 8 kez 21 günde bir

min uygulanması %50 oranında relapsa neden olmaktadır. Bu hasta grubunda tedavinin belirlenmesi için evreleme laparotomisi de gerekli değildir çünkü hastalara KT/RT verilmektedir. Öncelikle KT verilerek kitle küçültülür. 4 kür ABVD ardından RT önerilmektedir. Genişletilmiş alan RT ile KT/ tutulmuş alan RT tedavileri arasında sağkalım farkı yoktur.

Evre IIIA hastalık erken evre ve kötü gidişli olarak kabul edilmekte ve bu hastalara KT/RT kombinasyonu uygulanmaktadır. 4-6 kür ABVD veya Stanford V rejimi önerilmektedir (Tablo 5).

İleri Evre Hastalık (Klinik evre IIIB/IV)

İleri evre hastalık ve RT sonrası relaps olanlarda kombinasyon kemoterapisi yapılır. MOPP uzun yıllar tedavide kullanılmış bir rejimdir (Tablo 5). Ancak akut myelositik lösemi (AML) riskinin MOPP tedavisi sonrası 5-9. yıllarda artarak %3'e çıkması sonucunda, bu riskin daha düşük olduğu ve aynı zamanda daha iyi hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım sağlayan ABVD rejimi önerilmektedir. MOPP/ABVD alterne 12 ay ile ABVD 6-8 aylık tedavi aynı etkiye sahiptir ve her ikisi de MOPP'tan üstündür. MOPP/ABV hibrid rejimleri de ABVD ile aynı toplam sağkalım sonuçlarını vermiştir ancak MOPP/ABV rejiminde toksik etkiler daha fazladır. Sonuç olarak erken ve geç dönem yan etkiler daha az görüldüğünden ABVD standart bir tedavi olarak kabul edilmelidir. Alternatif ilaç kombinasyonları Stanford V veya BEACOPP olabilir. Bir meta-analizde değişik 14 tedavi grubunun sonuçları değerlendirilmiş ve ileri evre HL'da kombine tedavi yöntemleri (KT/RT) ile yalnızca KT verilen hastalar arasında toplam sağkalım farkı olmadığı görülmüştür. Büyük mediastinal kitlelerde erken evre HL'daki gibi kombine tedavi yapılır.

1960'lardan başlayarak kombine kemoterapi ve genişletilmiş alan ışınlaması ile HL'lı tüm hastalarda çok başarılı olunmuştur. Erken evrelerde hatta mediastinal büyük kitlesi olanlarda bile uzun süreli sağkalım %80-90 civarındadır. İleri evre hastalıkta da bu oranlar 5 yıl için %60-70 olarak verilmektedir. Hodgkin lenfoma tedavisi o kadar başarılı olmuştur ki komplet remisyona giren kişilerde 15-20 yıl sonra tedavi komplikasyonlarına bağlı ölümler hastalığa bağlı ölümlerden fazladır.

Genellikle 50 yaş üzeri, tanı sırasında evre IV ve iki veya daha fazla alanda ektranodal tutulum olan

hastalarda relaps olmaktadır. Bu hastalar yüksek doz tedavi için aday olabilir. Bir yıldan daha uzun sürede relaps olan hastalarda standart tedavi ile tekrar remisyona girme şansı %20-50 civarındadır. İlk tedaviden hemen sonra relaps olan veya tedaviye dirençli hastalarda bir başka KT rejimi ardından yüksek doz KT ve otolog kemik iliği veya periferik kök hücre veya allojenik kemik iliği nakli yapılabilir. Bu tedavilerle 3-4 yıllık hastalısız yaşam oranları %30-40 olarak verilmektedir.

NON-HODGKIN LENFOMA

Tanım

Sistemik yakınmalar ve bulgular, tedaviye yanıt yönünden HL'dan çok farklı olan ve daha çok lenfoid dokuda yerleşen retiküloendotelyal dokunun neoplastik hastalığıdır. HL'da %75 kür elde edilmesine karşın NHL'da bu oran %35'tir. NHL'nın kendi subgrupları arasında da farklı davranışlar görmektedir. Bu durum tedavi yanıtlarında da gözlenmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİ

NHL insidansı Avrupa'da yılda 100 000 de 4-5 olgudur. Bu orana son yirmi yılda epidemik bir hızla artış sonucunda ulaşılmıştır. Bu artış özellikle yaşlılarda ve difüz büyük B-hücreli histopatolojik tipte olmuştur. Medyan yaş histopatolojik subtiplere göre değişir; örneğin, küçük lenfositik lenfomada 65, difüz büyük hücrelide 64, follikülerde 59, primer mediastinal büyük B-hücrelide 35, Burkitt'de 31 ve lenfoblastik lenfomada 28'dir. Genç yaşlarda daha yüksek dereceli histopatolojiler söz konusudur.

Birçok olguda etyoloji bilinmez. Ancak allojenik kemik iliği transplantasyonu nedeniyle uzun süreli immünsüpressif tedavi alanlarda, kalıtsal immün defekti olanlarda, romatoid artritlilerde ve HIV taşıyıcısı veya AIDS olanlarda agresif NHL görülme sıklığında belirgin artış vardır. NHL gelişiminde risk artışı yaratan etken ve hastalıklar Tablo 6'da görülmektedir. İnsan herpes virüsü (HHV-8) ile vücut boşluklarında gelişen lenfomalar, insan T-hücreli lenfotropik virüs-1 ile yetişkin T-hücreli lösemi/lenfoma, Helicobacter Pylori ile mide mukoza ilişkili lenfoid doku lenfomaları, ince barsaktaki bakteriyel ajanlar ile Akdeniz lenfomaları ve Hepatit C virüsü ile lenfoplasmatoid lenfoma arasındaki ilişki bilinmektedir.

Tablo 6. Non-Hodgkin lenfoma gelişiminde risk artışı yaratan etken ve hastalıklar

Enfeksiyöz ajanlar (HIV dışındaki)
Epstein-Barr virüsü
Human T-cell leukemia/lymphoma virüsü
Helicobacter pylori
HHV-8
İlaç veya kimyasal maddeler
Difenilhidantoin
Dioksin, fenoksiherbisidler
Radyasyon
Daha önce alınmış kemoterapi
Radyoterapi
Kalıtımsal immünyetersizlikler
Klinefelter sendromu
Chédiak-Higashi sendromu
Ataxia telangiectasia sendromu
Wiskott-Aldrich sendromu
Değişik immün yetersizlik sendromları
Tedaviye bağlı immunosüpresyon
AİDS (HIV-1)
Kazanılmış hipogamaglobulinemi
Otoimmün Hastalıklar
Sjögren's sendromu
Çölyak spru
Romatoid artrit
Sistemik lupus eritematozus

HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA

Araştırmacılar arasında aynı dili konuşabilmek amacıyla bugüne kadar birçok lenfoma sınıflaması kullanılmıştır. NHL'nın histopatolojik sınıflamasında neoplastik hücrelerin sitolojik özellikleri yanında lenf nodunun genel yapısal özellikleri de kullanılmaktadır. Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler sonucunda lenfoid dokunun immünolojik ve genetik yapısı anlaşılmıştır. Örneğin folliküler NHL'nın %80-90'ında 14;18 translokasyonu [t(14;18)] ve kırılma noktasında bcl-2 gen ekspresyonu saptanmıştır. Mantle hücreli lenfomalarda t(11;14) sonucunda cyclin D1 fazla yapımı vardır. Bu durum patogenezin aydınlatılmasını sağladığı gibi lenfoma sınıflamasında immünofenotipin de kullanılmaya başlanmasını, dolayısıyla sınıflamada değişikliği getirmiştir. 1982 yılından beri kullanılmakta olan NCI'nin

“Working Formulation” sınıflaması, bilinen immünolojik ve genetik bilgilerle uyumlu bir sınıflama olmadığı gibi beklenen klinik faydayı sağlayamamıştır. Aynı zamanda bazı lenfoma tipleri bu sınıflamaya yerleştirilememiştir. 1994'de tüm lenfoproliferatif hastalıkları morfoloji, immünofenotip, genetik ve klinik özelliklere göre değerlendirerek inceleyen REAL (Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms) sistemi gündeme gelmiştir (Tablo 7). 1998'den sonra da lenfoid maligniteleri morfoloji ve hücre kökenine göre sınıflayan ve REAL sınıflamasından yola çıkarak oluşturulan WHO sınıflaması kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1).

AYIRICI TANI ve TANI YÖNTEMLERİ

Hastaların üçte ikisi ağrısız ve 4-6 haftadan beri varolan periferik lenf nodu ile başvurur. Başvuruda yaygın lenf bezi büyümesi eşlik ediyorsa öncelikle enfeksiyonların, özellikle viral enfeksiyonların araştırılması gerekir (Tablo 8). Bir santimden büyük (inguinal bölgede >2 cm), sert lenf nodu eğer başka bir neden bulunamazsa biyopsi için değerlendirilmelidir. Gençlerde ve genç erişkinlerde enfeksiyöz mononükleoz ve HL öncelikle düşünülmelidir. HL ve NHL'nın bazı subtiplerinde lenf nodlarında büyüme küçülme olduğu bilinmeli ve lenf nodunda tam bir gerileme olmazsa tanıdan uzaklaşılmalıdır. İyi öykü alınmalıdır. Sistemik bulgular (Ateş, kilo kaybı ve terleme) NHL'da daha çok agresif histolojilerde ve ektranodal tutulumlarda olur.

Waldeyer halkası (Nazofarinks, tonsiller ve dil kökü lenfoid dokusu), epitrokleal ve mezenterik lenf nodları tutulumu daha çok NHL'da görülür. HL'ya göre az olmakla birlikte NHL olgularının %20'si mediastinal lenfadenopati ile başvurur. Öksürük, göğüs ağrısı olabilir. Hasta asemptomatik olsa bile akciğer grafisinde kitle görülür. Hasta nefes darlığı, boyun venlerinde şişme gibi superior vena kava sendromu semptomları ile de başvurabilir. Ayırıcı tanıda mediasteni tutan diğer hastalıklar: sarkoidoz, tüberküloz, histoplazmoz, HL, germ hücre tümörleri ve akciğer kanserleri düşünülmelidir.

Karın içi tutulumda karın ve bel ağrısı, dolgunluk hissi, barsak motilitesi değişiklikleri, kanama öyküsü gibi semptomlar ortaya çıkar. Son yıllarda HIV enfeksiyonunun ve organ transplantasyonları nedeniyle yüksek doz immünsüpresif tedavilerin kullanımının artışı ile primer SSS lenfomaları insi-

Tablo 7. REAL sınıflaması (1994)

B Hücre Tümörleri	
I. Prekürsör B-hücresi tümörleri	
Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma	
II. Periferik B-hücresi tümörleri	
1.	B-hücreli kronik lenfositik lösemi/prolenfositik lösemi /küçük lenfositik lenfoma
2.	Lenfoplazmositik lenfoma
3.	Mantle hücre lenfoma (MCL)
4.	Folikül merkez hücresi (FCC) lenfoması
5.	Marjinal zone B-hücreli lenfoma
6.	Splenik Marjinal Zone lenfoması (ÖVillöz lenfositli)
7.	Hairy hücre lösemi
8.	Plazmositoma/Plazma hücreli Myelom
9.	Diffüz Büyük B-hücreli lenfoma . Alt grup : Primer Mediastinal (thymic) B-hücreli lenfoma
10.	Burkitt lenfoması
T Hücre Tümörleri	
I. Prekürsör T-hücresi tümörleri	
Prekürsör T-lenfoblastik lösemi/lenfoma	
II. Periferik T-hücre / NK tümörleri	
1-	T-hücreli kronik lenfositik lösemi/prolenfositik lösemi
2-	Large granüler lenfositik lösemi (LDL)
3-	Mycosis Fungoides /Sezary sendromu
4-	Periferik T-hücre tümörleri
	a. Sınıflandırılmayanlar
	b. Spesifik tipler
	Angioimmünoblastik –hücreli lenfoma (AILD)
	Nazal/Nazal tip T/NK hücreli (anjiosentrik) lenfoma
	İntestinal T-hücreli lenfoma (enteropati ile birlikte olanlar ve olmayanlar)
	Hepatosplenik gamma delta T-hücreli lenfoma
	Subkütanöz pannikülitik T-hücreli lenfoma
5-	Adult T-hücreli lenfoma/lösemler (ATLL)
6-	Anaplastik large hücre lenfoma (ALCL), CD30+, T- ve null hücre tipleri
7-	Provizyonel (şimdilik bu şekilde sınıflanan) Anaplastik large hücre lenfoma Hodgkin benzeri
Hodgkin Hastalığı	
I-	Lenfosit egemen
II-	Nodüler sklerozis (NS)
III-	Karma hücreli
IV-	Lenfosit yoksun
V-	Provizyonel (şimdilik bu şekilde sınıflanan) : Lenfosit zengin Klasik Hodgkin Hastalığı

dansında artış vardır. Bu hastalar başağrısı, letarji ve fokal nörolojik bulgularla başvurabilir. NHL'da ektranodal tutulum karaciğer, kemik, gastrointestinal sistem, akciğer, testisler, burun boşluğu ve paranasal sinüsler, overler, prostat, tiroid, tükürük bezleri, orbita, meme ve daha nadir olarak kalp, böbrekler ve sürrenal bezlerinde görülebilir.

Hastaların yaklaşık %10'u baş-boyunda ektranodal tutulumla gelir. Waldeyer halkası (%50), tükürük bezleri, nazal boşluk, paranasal sinüsler, tiroid bezi ve orbita bu bölgeler arasındadır. Boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, burun tıkanıklığı, yabancı cisim hissi olur. Kanserlerin belirgin egzofitik ve ülseratif görünümüne karşın submukozal yerleşimlidirler. Paranasal sinüs tutulduğunda sinüzit semptomları, çift görme ortaya çıkabilir. Laringeal bölge lenfomalarında ses kısıklığı, dispne ve disfaji olabilir. Sjögren sendromunda lenfoma insidansı yüksektir. Tükürük bezi yerleşimli lenfomalar genellikle düşük derecedir (indolen) ve MALT tipi histopatolojiler siktir. Nazal boşlukta yerleşen lenfomalarda ayırıcı

tanıda orta çizgide hasar yaratan Wegener granülo-matozu, enfeksiyonlar ve sarkoidoz düşünülmelidir. Yüzde şişme, burun kanaması, sert damak perforasyonu, kranial sinir felçleri olabilir.

Tanı koydurucu girişim lenf nodunun eksizyonel biyopsisidir. Kesin histopatolojik değerlendirme için yeterli tümör dokusu gerekir. İğne biyopsileri lenf nodunun bir kısmının tutulduğu durumlarda ve nodüler veya difüz, T-hücreli ve T hücrelerinden zengin B-hücreli lenfoma ayrımlarında karışıklık yaratacağından uygun değildir. İğne biyopsileri daha çok nüks olguların tanısında kullanılmaktadır. Medias-ten, retroperiton veya ulaşılması zor diğer bölgelerdeki kitlelerde iğne biyopsisi ile tanıya gidilebilmesi için akım sitometri, sitogenetik ve moleküler genetik incelemeler kullanılabilir. Histopatolojik tipin ayırımı için immünolojik, sitogenetik, moleküler çalışmalar gerekebilir. Bu nedenle biyopsiyi yapacak doktorun biyopsi öncesi patolog ile bağlantıya geçerek gerekli çalışmaların yapılabilmesini sağlayacak koşulları öğrenmesi uygun olur.

Evreleme

Histopatolojik tanı kesinleştikten sonra hastalığın yaygınlığının saptanması gereklidir. Tam kan sayımı, rutin biyokimya testleri, serum protein elektroforezi gibi kan incelemeleri, akciğer grafisi, tüm vücut bilgisayarlı tomografisi ve kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu evreleme için yeterlidir. Waldeyer halkası tutulumuna gastrointestinal tutulum eşlik edebildiğinden gastrointestinal endoskopi yapılmalıdır. Waldeyer halkasında tonsiller en sık tutulur (%40-50). Kemik iliği tutulumu olan agresif lenfomalarda ve paranazal sinüs tutulumu olan lenfomalarda veya hastanın kliniği gerektiriyorsa serebrospinal sıvının sitolojik incelemesi yapılmalıdır.

Galyum sintigrafisi agresif lenfomaların büyük bir kısmını, indolent lenfomaların da %50'sini görüntüler. Galyum sintigrafisinin SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ile birleş-

tirildiği incelemelerde tümör infiltrasyonu daha iyi görülür. Bu testler aynı zamanda tedavi yanıtını izlemede kullanılabilir. Magnetik Rezonans (MR) kemik iliğinin, beyin ve spinal kanalın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. NHL'da da Ann Arbor evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 2). NHL'da erken dönemde hematojen yayılım olması ve hastalığın prognozunun evreden çok histopatolojik özelliğe göre belirlenmiş olması nedeniyle HL'daki kadar anlamı yoktur.

Lenfositler üzerindeki yüzey antijenlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikolar ve genetik değişiklikleri saptamada yararlanılan moleküler teknikler yardımıyla farklı prognozları olan histopatolojik subtipler ayırdedilebilir, hatta asemptomatik hastada tümör gösterilebilir. Bu çalışmalar tedavi planının belirlenmesinde de yararlı olmaktadır. Son yıllarda PCR (Polymerase Chain Reaction) gibi duyarlı yöntemlerle hastalık tanısı konduğu gibi, tedavi sonrasında remisyon değerlendirmesi de yapılmaktadır. Klinik olarak saptanamayan ancak moleküler olarak saptanabilen hastalık (minimal hastalık) varsa tedavinin devamı düşünülebilir.

Tablo 8. Lenfadenopati yapan nedenler

İnfeksiyöz
Bakteriyel (sifiliz, bruselloz)
Viral (Enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs, HIV, Kedi tırmığı hastalığı)
Micobakteriyel (tüberküloz)
Parazitik (toksoplazmoz)
Otoimmün
Sistemik lupus eritematozus
Sjögren sendromu
Hidantoin kullanımı
Granulomatoz hastalık
Sarcoidosis
Tümörler
Hodgkin's hastalığı
Kronik lenfositik lösemi
Akciğer kanseri
Malign histiositoz
Melanoma
Germ hücre tümörleri
Diğer
Reaktif lenfoid hiperplazi
Lenfomatoid granulomatosis
Dermatopatik lenfadenopati
Angioimmunoblastik lenfadenopati
Dev lenf nodu hiperplazisi (Castleman Hastalığı)

Klinik

Non-Hodgkin lenfomalar iki prognostik grupta incelenmektedir. İndolen NHL iyi gidişlidir. Medyan sağkalım 10 yıldır. Erken evrelerde uzun süre tedavisiz takip yapılabilir veya yalnızca RT ile uzun remisyon elde edilir. İleri evrelerde tedaviye yanıt kötüdür. Agresif NHL daha hızlı gidişlidir ancak kombine tedavi ile %30-60 hastada tam kür elde edilebilir. Relapsların çoğu ilk iki yıl içinde olmaktadır. Modern tedavilerle 5 yıllık toplam sağkalım oranları %50-60'tır. Sık görülen ve baş-boyun bölgesini de sıklıkla tutan histopatolojik tiplerin kliniği aşağıda özetlenmiştir.

İndolen NHL (Düşük Dereceli Lenfomalar) Foliküler Lenfoma

Hastaların %90'ında 14:18 translokasyonu sonucunda bcl-2 gen ekspresyonu saptanır. bcl-2, foliküler merkez B hücrelerinde, programlanmış hücre ölümüne (apoptosis) engel olduğundan malign genetik değişiklikler gelişimine fırsat verecek kadar uzun yaşam sağlamaktadır. İndolen lenfomaların %70'ini oluştururlar. Hastalar 50 yaş üstünde ve genellikle periferik lenf nodu tutulumu ile başvurur. Dalak ve kemik iliği tutulumu sıktır. Yavaş seyirli-

dir. İleri evrelerde bile sağkalım 8-12 yıldır. Folliküler küçük kıvrımlı hücreli ve folliküler karışık hücreli histopatolojik sub-tipleri daha iyi gidişlidir (Düşük dereceli tip). Folliküler büyük hücreli tip (Yüksek dereceli tip) agresif lenfomalar gibi davranabilir veya agresif lenfomalara transforme olabilir. Tümör kitlesi küçük ise ve hastanın performansı iyi ise (Örneğin erkek, <45 yaş) prognoz daha iyidir. Agresif lenfomalar için geliştirilmiş olan "Uluslararası Prognostik İndeks" folliküler lenfomalarda da kullanılmaktadır (). Düşük risk grubunda olan hastalarda prognoz daha iyidir. Ayrıca düşük dereceli lenfomalarda başlangıç β2 mikroglobülin düzeylerinin < 3mg/L olması tedavi sonrası komplet yanıt oranlarını olumlu etkilemektedir. Tedavi evre ve dereceye göre yapılır.

Küçük Lenfositik Lenfoma

B hücrelerinden kaynaklanan ve kronik lenfositik lösemiye (KLL) benzeyen ancak daha çok lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile seyreden, yavaş gidişli bir hastalıktır. Monoklonal yüzey antijenlerinin [CD19(+), CD20(+), CD5(+)] varlığı ile kesin tanı konur. Periferik kanda lenfosit sayısının >4.0 X 10⁹/L olması KLL'yi düşündürmelidir. Çoğu ilk tanı sırasında ileri evrededir. Genellikle kemik iliği tutulumu vardır. Tedaviye karşın komplet yanıt elde edilememesi, genellikle başka sistemik hastalıkların eşlik ettiği ileri yaşlarda görülmesi ve yavaş gidişli bir hastalık olması nedeniyle asemptomatik hastaya sistemik tedavi verilmez.

Tablo 9. Non-Hodgkin lenfomada Uluslararası Prognostik İndeks

Faktörler (Herbiri 1 puan)		
Yaş:	≥60	
Evre:	III-IV	
Ekstranodal tutulum:	≥2	
ECOG performans durumu:	≥2	
Laktik Dehidrogenaz (LDH) düzeyi:	yüksek	
Kategori	Komplet remisyon oranı	5 yıllık Sağkalım oranı
0-1 Düşük risk	%87	%73
2 Düşük/orta risk	%67	%50
3 Orta/yüksek risk	%55	%43
4 Yüksek risk	%44	%26

Lenfoplazmasitik Lenfoma

Sıklıkla IgM tipinde monoklonal gammopati ile birlikte (Waldenström Makroglobulinemisi). Lenfadenopatiden çok anemi ile başvurlar. Retinopati, konjestif kalp yetmezliği, SSS fonksiyon bozukluğu olan (hipervizkozite semptomları) ve kronik soğuk aglutinin hastalığı olan hastalarda sistemik tedavi hemen başlanabilir.

Marjinal Zon Lenfomaları

Lenf nodlarını tutarsa "monositoid B-hücre lenfoma" ve ekstranodal bölgeleri (GİS, tiroid, akciğer, meme ve cilt) tutarsa "MALT" (Mukoza ilişkili lenfatik doku) lenfoma adını alır. NHL'nın %5'ini oluşturmakla birlikte mide lenfomalarının %50'si bu histopatolojik özelliktedir. Hastaların çoğunda bir otoimmün hastalık (Ör. Haşimato veya Sjögren hastalığı) veya Helicobacter pylori enfeksiyonu vardır. İleri yaşlarda ve erkeklerde siktir. Erken evre mide MALT lenfomaları standart antibiyotik rejimleri ile tedavi edilir. %50'si 3 ay içinde tam tedavi olur. Diğer hastalar da 1-1.5 yıl içinde remisyona girer. Progres olan hastalarda RT, operasyon, KT uygulanabilir. Takip için endosonografi önerilmektedir. "İmmünproliferatif ince barsak hastalığı" (İPSİD) veya "ağır zincir hastalığı", MALT lenfomalarının genç erişkinlerde ve Akdeniz bölgesinde görülen bir tipidir. Hastalar ishal veya malabsorbsiyon tablosu ile başvurur. Erken evrelerde antibiyotiklere yanıt alınabilir.

Agresif NHL (Yüksek Dereceli Lenfomalar)

Difüz Büyük B-Hücreli Lenfomalar

NHL'ların %30'unu oluştururlar. Genellikle hızlı büyüyen bir kitle veya sistemik semptomlarla başvurlar. Hastaların yarısı tanı sırasında ileri evrededir. Agresif lenfomalar için geliştirilen prognostik indekse göre 2 veya daha fazla risk faktörü olan hastaların 5 yıllık toplam sağkalım oranları %50'nin altındadır (Tablo 9). Yüksek riskli hastalarda, paranasal sinüs ve testis tutulumu olanlarda kemik iliği, SSS, karaciğer, akciğer ve dalak gibi ekstranodal bölgelerde relaps riski yüksektir. Bu hastalara intratekal metotreksat profilaktik olarak önerilmektedir.

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomalar

Morfolojik görünüşleri nedeniyle Hodgkin lenfoma, anaplastik karsinom veya melanomla karıştırılabilir. CD30 (Ki-1) antijen pozitifliği ile tanı konur. T hücre kaynaklıdır ve en çok cilt olmak üzere sıklıkla ekstranodal tutulum yapar. Prognoz difüz büyük hücreliye benzer.

Mantle Hücreli Lenfomalar

11;14 translokasyonu ile "Cyclin D1" gen overekspresyonu olan ve CD5(+) B hücreli lenfomadır. Genellikle erkeklerde ve 60 yaş üstünde görülür. Yaygın lenf nodu, dalak, kemik iliği, GİS (Lenfomatoz polipozis) ve Waldeyer halkası tutulumu vardır. Kalın barsak tutulumu hastalık sürecinde sıklıkla eşlik eder. Hastalar melena, karın ağrısı, ishal ve karında kitle ile gelirse GİS taranmalıdır. Tanı sırasında %25 hastada GİS'te hastalık vardır. Bu nedenle kulak, burun, boğaz bölgelerini de içine alacak endoskopik incelemeler evreleme döneminde yapılmalıdır. Uluslararası prognostik indeks bu hastalık için de geçerlidir. NHL'lar arasında en agresif gidişli olanıdır ve medyan sağkalım 3-4 yıldır. Başlangıçta kemoterapiye duyarlı olmakla birlikte kür oranı indolent lenfomalar gibi düşüktür (< %50) ve sıklıkla antrasiklinli rejimlere direnç vardır. Mantle zon varyantının difüz ve blastoid varyantlara göre daha iyi davranışlı olduğu bilinmektedir ancak kemoterapiye direnç hepsinde beklenen bir durumdur. Bu nedenle kombine kemoterapi sonrası kök hücre/kemik iliği desteğinde yüksek doz tedavi veya CD-20 monoklonal antikör tedavileri denenmektedir.

Lenfoblastik Lenfomalar (Prekürsör T-hücreli Lenfoma)

Gençlerde T hücre fenotipinde mediastinal kitle ve erken dönemde SSS ve kemik iliği tutulumu ile giden bir hastalıktır. Laboratuvar incelemelerinde TdT (Terminal deoksiniükleotidil Transferaz) sıklıkla pozitif saptanır. Akut lenfoblastik lösemiye benzer. Kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde > %30 blast ve biyopside yaygın tutulum varsa ALL düşünülmelidir. Oldukça agresif gidişli olan bu histopatolojik tip aslında ALL gibi tedavi edilmektedir. Kesin ayırım daha yoğun tedavi verilecek olan risk grubu hastaları için gereklidir. Başlangıçta Ann Arbor evre IV (Kemik iliği/SSS tutulumu) ve LDH yüksekliği (>300 IU) kötü prognostik kriterlerdir. Bu grupta 5 yıllık hastaliksız sağkalım %19'dur. Bu hastaların indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavisinden oluşan klasik tedaviden farklı olarak kemik iliği transplantasyonu desteğinde yoğun tedavi almaları gereklidir (Bakınız Tedavi bölümü).

Ekstranodal NK/T hücreli Lenfomalar (Nazal tip)

Özellikle burun veya paranazal sinüslerde başlayan yaygın nekroz ve damar invazyonu ile giden ag-

resif ekstranodal lenfomadır. Damak, trakea, cilt ve GİS de tutulabilir. Sıklıkla immünofenotip çalışmalarında CD56(+) bulunur ve tümör hücrelerinde EBV genetik materyaline rastlanır. İleri derece agresif gidiş, standart tedavilerle kısa sağkalım ve sık relaps nedeniyle kombine tedaviler KT + tutulmuş alana RT + KT ve RT ile SSS profilaksisi önerilmektedir.

Lenfamatoid Granülomatozis

T-hücrelerinden zengin zeminli, EBV+ büyük B-hücreli lenfomaların subtipidir. Yaygın damar invazyonu ve vaskülitte seyredir. Akciğer ve paranazal sinüs tutulumu ile gider. Tedavi diğer difüz büyük hücreli lenfomalardaki gibidir.

Burkitt Lenfoma

En sık görülen çocukluk yaşı non-hodgkin lenfomasıdır. Sekizinci kromozomdaki c-myc geninin translokasyonu vardır. Afrika tipinin (Endemik tip) Epstein-Barr virüsü ile ilişkisi bilinmektedir. Yüz kemikleri ve çeneyi tutar. Sporadik tipi genellikle GİS, overler, böbrekleri tutar. HIV ile enfekte olan kişilerde de hastalığın bir başka tipi gelişebilir. EBV+ olgu %25 oranındadır. Hastalar hızla büyüyen kitle ile gelir. Karında büyük kitle ve LDH yüksekliği kötü prognostik bulgulardır. Tedaviye iyi yanıt alınmakla birlikte riski yüksek hastalarda SSS tutulumu sıklığı ve relapslar gözönünde bulundurularak tedavi planlanmalıdır.

TEDAVİ

İndolen, evre I ve II

Lokalize hastalıkta tutulmuş alana veya yakın lenf bölgelerini içine alacak şekilde genişletilmiş alana verilen RT ile uzun süreli hastalık kontrolü sağlanabilir. Ek olarak KT verilmesinin yararı halen araştırılmaktadır. Ancak RT yapılmıyorsa KT verilebilir veya hasta semptomatik olana kadar gözlenebilir. Düşük dereceli NHL için tek (Siklofosamid, Klorambusil) ve çoklu (CP, CVP) ilaç protokolleri uygulanabilir (Tablo 10).

Agresif, evre I ve II

Yalnızca RT ile tedavi edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım %60 kadardır. RT ve KT kombine tedavisi uygulanınca tek başına KT veya RT'ye göre daha başarılı sonuçlar alınmıştır. Yüksek dereceli NHL için önerilen kemoterapi protokolleri Tablo 10'da görül-

Tablo 10. Non-Hodgkin lenfomada ilaç protokolleri

Protokol	İlaç	Doz	Uygulama	Verileceği günler	Uygulama aralığı
Siklofosfamid	Siklofosfamid	100 mg/gün	PO	Her gün	*
Klorambusil	Klorambusil	4-6 mg/gün	PO	Her gün	*
C P	Siklofosfamid	600mg/m ²	IV		1, 8. 28 gün *
	Prednizolon	100 mg/m ²	PO		1-5
CV P	Siklofosfamid	400 mg/ m ²	PO		1-5 21 gün *
	Vinkristin	1,4 mg/m ² **	IV		1.
	Prednizon	100 mg/m ²	PO		1-5
CHOP	Siklofosfamid	750 mg/m ²	IV	1.	
	Doksorubisin	50 mg/m ²	IV		1. 21-28 gün
	Vinkristin	1,4 mg/m ²	IV		1.
	Prednizon	100 mg	PO		1-5
FC	Fludarabin	20 mg/m ²	IV		1-5
	Siklofosfamid	1000mg/m ²			1 21-28gün
BACOP	Bleomisin	5 mg/m ²	IV	15, 22	
	Doksorubisin	25 mg/m ²	IV		1, 8 28 gün
	Siklofosfamid	650 mg/m ²	IV		1, 8
	Vinkristin	1,4 mg/m ² *	IV		1, 8
	Prednizon	60 mg/m ²	PO		15-28
ProMACE	Siklofosfamid	650 mg/m ²	IV	1, 8	
	Doksorubisin	25 mg/m ²	IV		1, 8 28 gün ***
	Etoposid	120 mg/m ²	IV		1, 8
	Metotretsat	1500 mg/m ²	IV		15.
	Leucovorin	50 mg/m ²	IV		16.gün başlanır, 6 saat arayla 5 doz
	Prednison	60 mg/m ²	PO		1-14
MOPP	Nitrogen Mustard	6 mg/m ²	IV	1, 8	28 gün
	Vinkristin	1,4 mg/m ²	IV		1, 8
	Prokarbazin	100 mg/m ²	PO		1-14
	Prednizon	40 mg/m ²	PO		1-14
DHAP	Deksametazon	10 mg	PO	1-4	21-28 gün
	Sitarabin	2 g/m ²	IV		24 saatte 2 doz 2
	Sisplatin	100 mg/m ²	IV		24 saat infüzyon 1
ESHAP	Etoposid	60 mg/m ²	IV	1- 4	21-28 gün
	Sisplatin	25 mg/m ²	IV		1- 4
				24 saat infüzyon	1- 4
	Sitarabin	2 g/m ²	IV		5
				Etoposid ve Sisplatininden hemen sonra	
	Metilprednizolon	500 mg/m ²	IV		1-4
EPOCH	Etoposid	50 mg/m ²	IV	1-4	21 gün
				24 saat infüzyon	
	Vinkristin	0.4 mg/m ²	IV		1-4
				24 saat infüzyon	
	Doksorubisin	10 mg/m ²	IV		1-4
				24 saat infüzyon	
	Siklofosfamid	750 mg/m ²	IV		6
	Prednizon	60 mg/m ²	PO		1-6

* Tam veya parsiyel remisyona kadar kullanılır. ** Vinkristin en fazla 2mg verilir *** Maksimum yanıt alana kadar ProMACE verilir (genellikle 3 kür) MOPP'a geçilir.

mektedir. CHOP iki büyük randomize çalışma sonucunda en etkili kemoterapi protokolü olarak görünmektedir. 3-4 kür CHOP ardından tutulmuş alan RT'si küratif bir yaklaşım olarak önerilmektedir.

İndolen, evre III ve IV

İleri evredeki hastaların büyük bir kısmı şu andaki KT seçenekleri ile tedavi olamıyor. Tedaviye komplet yanıt alınanlarda bile relaps yüksek oranlardadır. Bu nedenle bu hastalarda semptomatik olana kadar izleme kemoterapiye bir alternatif olarak mutlaka düşünülmelidir. Standart tedavide fludarabin, oral alkile edici ajanlar (+/- steroid) ve kombinasyon kemoterapileri (CVP, COPP, CHOP) vardır. İleri evre hastalarda tam kür elde edilemediğinden tek başına anti-CD20 monoklonal antikoru (rituximab) ile veya antikor ve kombine KT ile yapılan tedaviler klinikte denenmektedir. Elde edilen başarılı sonuçlar vardır. Otolog veya allojenik kemik iliği veya periferik kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi çalışmaları devam etmektedir.

Agresif, evre III ve IV

Antrasiklin içeren kombinasyon kemoterapisi hastaların yarıya yakın kısmında uzun süreli hastalısız sağkalım sağlamaktadır. CHOP protokolünün ProMACE, CytaBOM, m-BACOD ve MACOP-B protokolleri ile karşılaştırıldığı bir prospektif randomize çalışmada genel sağkalım oranlarının aynı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle CHOP standart tedavi protokolü olarak kabul edilmektedir. 6-8 kür 21 günde bir tekrarlanan CHOP protokolü tutulmuş alan RT'si ile birleştirilebilir. Rituximab ile CHOP kombinasyonunun özellikle 60 yaş üstü hastalarda daha iyi sağkalım oranları sağladığını gösteren çalışmaların uzun izlem sonuçları beklenmektedir. Uluslararası prognostik indekse göre 2 veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda relaps oranları yüksek olduğundan hastalar yüksek doz tedaviler için adaydır. İlk remisyon tedavisi olarak yüksek doz uygulaması için sürmekte olan çalışmalar beklenmektedir.

Difüz büyük hücreli lenfomalarda paranazal sinüs veya testis tutulumu olan hastalarda SSS profilaksisi için 4-6 kez intratekal metotreksat enjeksiyonu önerilir. Kemik iliği tutulumu olan hastalarda bu tartışmalıdır. Ancak Burkitt lenfoma ve lenfoblastik lenfomada SSS profilaksisi mutlaka yapılmalıdır.

Lenfoblastik lenfoma

- Kemik iliği tutulumu olmayan lokalize hastalık :
- İndüksiyon / SSS Profilaksisi
 - Adriamisin - 50 mg/m², İV, 1. gün. [1. ve 4. haftalarda.]
 - Vinkristin - 1.4 mg/ m² (maksimum doz 2.0 mg) İV, 1. gün. [1-6 haftalar].
 - Siklofosfamid - 400 mg/ m² PO; 2., 3. ve 4. günlerde [1. ve 4. hafta].
 - Prednizon - 40 mg/ m² PO; hergün, 4 hafta süreyle.
 - Metotreksat - 12 mg/ m² intratekal. 14. gün ve daha sonra 6. haftadan başlayarak haftada 2 kere, kraniyel ışınlama ile eş zamanlı olarak toplam 5 kez.
 - Kraniyel ışınlama - Toplam 2,400 rad. Günde 200 rad olacak şekilde 12 fraksiyona bölerek. 5 fraksiyon / hafta. 6.hafta, intratekal MTX ile birlikte başlanır.
 - L-Asparaginaz - 6,000 U/ m² (maksimum doz 10,000 U), İM. 4. haftanın 3. ve 5. günleri; 5. haftanın 1, 3, ve 5. günleri (total 5 doz).
- Konsolidasyon:
 - Adriamisin - 50 mg/ m², İV, 1. gün.
 - Vinkristin - 1.4 mg/ m² (maksimum doz 2.0 mg), İV, 1. gün.
 - Siklofosfamid - 400 mg/ m² PO; 2., 3. ve 4. günler.
 - Prednizon - 40 mg/ m² PO, 1-5 günler. 9. haftada başlanır. Toplam 4 kere olmak üzere 12, 15, ve 18. haftalarda tekrarlanır.
- İdame: Son konsolidasyon dozundan 4 hafta sonra başlanır.
 - 6-MP - 75 mg/ m² PO / gün.
 - Metotreksat - 30 mg/ m² PO/ haftada bir.
- 6-MP alırken hastalara allopurinol verilmemelidir. İndüksiyona başlama tarihinden 1 yıl sonrasına kadar sürdürülür.
- Büyük kitle (Bulky) varlığı/kemik iliği tutulumu: Tedavi akut lenfoblastik lösemi gibi yapılır.

Burkitt lenfoma

Agresif çoklu kemoterapi protokolleri uygulanır. Büyük kitlesi ve yüksek LDH'si olan hastalar risk grubundadır. Bu hastalara ilk tedavinin ardından konsolidasyon kemik iliği transplantasyonu yapılabilir. SSS tutulumu sıklığı nedeniyle profilaksi unutulmamalıdır.

Relaps İndolen Lenfoma

İndolen lenfomalarda relaps tedavisi nadiren başarılı olur. Histolojinin agresif tipe dönmesi de olasıdır. Paliatif RT, KT veya rituximab (anti-CD20) ile klinik semptomlar kontrol altına alınabilir. Kemik iliği transplantasyonu da yaşı ve genel durumu uygun hastalar için düşünülebilir. Hastaların çoğunda ikinci bir relaps oluşur. Histolojik transformasyon gelişen hastaların çok düşük bir oranında uzun süreli sağkalım şansı vardır.

Relaps Agresif Lenfoma

Organ disfonksiyonu olmayan ve yaşı 65'in altında olan uygun hastalarda önce kurtarma kemoterapisi, yanıt alınan hastalara kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Kurtarma protokollerinden DHAP, ESHAP, EPOCH seçilebilir (Tablo 10). Ayrıca tutulmuş alana RT verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Advani RH, Horning SJ: Treatment of early-stage Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 36(3): 270-281, 1999.
2. Armitage J, Weisenburger D. New approach to classifying Non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol* 16:2780–2795, 1998.
3. Aster JC. Lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: how little therapy is enough? *J Clin Oncol* 17(3): 744-746, 1999.
4. Aster J, Kumar V. White cells, lymph nodes, spleen and thymus. Cotran RS, Kumar V, Collins T, (Eds.): *Pathologic Basis of Disease*. W.B. Saunders . Philadelphia, 1999. pp 644-695.
5. Ataoğlu Ö, Fen T, Süer Ö, Dağlı M, Akı Z, Yamaç K. Epstein-Barr Virus Latent membrane protein 1 (LMP-1) in Hodgkin's lymphoma Patients in Turkey. *Turkish Journal of Haematology* 18(2):123-126, 2001.
6. Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 87(10): 732-741, 1995.
7. Bonfante V, Santoro A, Viviani S. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 15(2): 528-534, 1997.
8. Bonfante V, Viviani S, Devizzi L. Ten-years experience with ABVD plus radiotherapy: subtotal nodal (STNI) vs involved field (IFRT) in early-stage Hodgkin's disease (Hd). *Proceedings of the ASCO* 20: A-1120, 281a, 2001.
9. Boussiotis VA, Freedman AS, Nadler LM. Bone marrow transplantation for low-grade lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 36(2): 209-216, 1999.
10. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327(21): 1478-1484, 1992.
11. Coleman CN, Picozzi VJ, Cox RS. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 4:1628-1637, 1986.
12. Coiffier B, Lepage E, Herbrecht R. Mabthera (rituximab) plus CHOP is superior to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL): interim results of a randomized GELA trial. *Blood* 96(11): A-950, 223a, 2000.
13. Connors JM, Klimo P, Voss N. Testicular lymphoma: improved outcome with early brief chemotherapy. *J Clin Oncol* 6(5): 776-781, 1988.
14. Cosset JM, Henry-Amar M. on behalf of the EORTC Lymphoma Cooperative Group: The EORTC trial for limited stage Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 28A(11): 1847-1850, 1992.
15. Crnkovich MJ, Leopold K, Hoppe RT. Stage I to IIB Hodgkin's disease: the combined experience at Stanford University and the Joint Center for Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 5(7): 1041-1049, 1987.
16. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17(1): 268-276, 1999.
17. Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN .Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *J Clin Oncol* 11(4): 644-651, 1993.
18. Diehl V, Sextro M, Franklin JI: Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 17(3): 776-783, 1999.
19. Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Mouloupoulos LA. Waldenström's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol* 18(1): 214-226, 2000.
20. Duggan D, Petroni G, Johnson J. MOPP/ABV versus ABVD for advanced Hodgkin's disease: a preliminary report of CALGB 8952 (with SWOG, ECOG, NCI). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 16: A-43, 12a, 1997.
21. Eek R, Falkson G. The low-grade lymphoproliferative disorders. *Oncology* 54(6): 441-458, 1997.
22. Facon T, Brouillard M, Duhamel A. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinemia: a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 11(8): 1553-1558, 1993.
23. Ferreri AJ, Reni M, Ceresoli GL. Therapeutic management with adriamycin-containing chemotherapy and radiotherapy of monostotic and polyostotic primary non-Hodgkin's lymphoma of bone in adults. *Cancer Invest* 16(8): 554-561, 1998.
24. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood* 85(4): 1075-1082, 1995.
25. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328(14): 1002-1006, 1993.

26. Freedman AS, Neuberger D, Gribben JG. High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol* 16(1): 13-18, 1998.
27. Foss Abrahamsen A, Hoiby EA, Hannisdal E. Systemic pneumococcal disease after staging splenectomy for Hodgkin's disease 1969-1980 without pneumococcal vaccine protection: a follow-up study 1994. *Eur J Haematol* 58:73-77, 1997.
28. Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L, Arcediano A. Favorable prognosis after late relapse of Hodgkin's disease. *Cancer* 83(3): 560-565, 1998.
29. Glantz MJ, Cole BF, Recht L. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 16(4): 1561-1567, 1998.
30. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 70:375-382, 1997.
31. Glick JH, Kim K, Earle J. An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs. CHOP + radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 14: A-1221, 391, 1995.
32. Gribben J, Neuberger D, Freedman A. Detection by polymerase chain reaction of residual cells with the bcl-2 translocation is associated with increased risk of relapse after autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *Blood* 81:3449-3457, 1993.
33. Guinee D, Jaffe E, Kingma D. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis: evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *A J Surg Pathol* 18(8): 753-764, 1994.
34. Hainsworth JD, Burris HA, Morrissey LH. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 95(10): 3052-3056, 2000.
35. Hancock SL, Hoppe RT. Long-term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. *Semin Rad Oncol* 6(3): 225-242, 1996.
36. Harris NL. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol* 36(3): 220-232, 1999.
37. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues report of the clinical advisory committee meeting-Airlie House, Virginia. *J Clin Oncol* 17:3835-3849, 1999.
38. Harris N, Jaffe E, Stein H. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361-1392, 1994.
39. 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* 339:1506-1514, 1998.
40. Hiddemann W, Unterhalt M, Herrmann R. Mantle-cell lymphomas have more widespread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle-center lymphomas: results of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 16(5): 1922-1930, 1998.
41. Horning SJ, Adhikari A, Rizk N. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J Clin Oncol* 12(2): 297-305, 1994.
42. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 89(3): 801-813, 1997.
43. Horning SJ, Williams J, Bartlett NL. Assessment of the Stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group Pilot Study E1492. *J Clin Oncol* 18(5): 972-980, 2000.
44. Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol* 36(2): 139-147, 1999.
45. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Human Pat* 25(10): 1020-1029, 1994.
46. Jarrett AF, Armstrong AA, Alexander E. Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 7(Suppl 4):5-10, 1996.
47. Junor EJ, Paul J, Reed NS. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Eu J Surg Oncol* 18: 313-321, 1992.
48. Kaplan H: *Hodgkin's Disease*, Vol. 2, Harvard University Press, Cambridge 1980.
49. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 16(12): 3803-3809, 1998.
50. Kluijn-Nelemans HC, Zaganel V, Anastasopoulou A. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst* 93(1): 22-30, 2001.
51. Leibenhaut MH, Hoppe RT, Efron B. Prognostic indicators of laparotomy findings in clinical stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 7(1): 81-91, 1989.
52. Liang R, Todd D, Chan TK. Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma. *J Clin Oncol* 13(3): 666-670, 1995.
53. Liang R: Diagnosis and management of primary nasal lymphoma of T-cell or NK-cell origin. *Clin Lymphoma* 1(1): 33-37, 2000.
54. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds Meeting. *J Clin Oncol* 7:1630-1636, 1989.
55. Litam P, Swan F, Cabanillas F. Prognostic value of β 2-microglobulin in low-grade lymphoma. *Ann Intern Med* 114:855-860, 1991.
56. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 16(3): 818-829, 1998.
57. Logsdon MD, Ha CS, Kavadi VS. Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: improved outcome and altered prognostic factors with combined modality therapy. *Cancer* 80(3): 477-488, 1997.
58. Longo DL, Duffey PL, Jaffe ES. Diffuse small noncleaved-cell, non-Burkitt's lymphoma in adults: a high-grade lymphoma responsive to ProMACE-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 12(10): 2153-2159, 1994.
59. Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* 91:2955-2960, 1998.
60. Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, McDonnell TI. Correlation of Bcl-2 rearrangement with clinical characteristics and outcome in indolent follicular lymphoma. *Blood* 93(9): 3081-3087, 1999.
61. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 14(4): 1282-1290, 1996.
62. Majlis A, Pugh WC, Rodriguez MA. Mantle cell lymphoma: correlation of clinical outcome and biologic features with three histologic variants. *J Clin Oncol* 15(4): 1664-1671, 1997.
63. Mauch P, Kalish L, Marcus K. Long-term survival in Hodgkin's disease: relative impact of mortality, infection, second tumors, and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am* 1:33-42, 1995.
64. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment

- program. *J Clin Oncol* 16(8): 2825-2833, 1998.
65. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339(1): 21-26, 1998.
 66. Mueller NE. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: an epidemiological paradox. *Epstein-Barr Virus Report* 4:1, 1997.
 67. Nademanee A, O'Donnell MR, Snyder DS. High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognosis factors. *Blood* 85(5): 1381-1390, 1995.
 68. Nathwani BN, Drachenberg MR, Hernandez AM. Nodal monocytoid B-cell lymphoma (nodal marginal-zone B-cell lymphoma). *Semin Hematol* 36(2): 128-138, 1999.
 69. Neubauer A, Thiede C, Morgner A. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 89(18): 1350-1355, 1997.
 70. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 330:1267-1271, 1994.
 71. Pavlick AC, Gerdes H, Portlock CS. Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumors. *J Clin Oncol* 15(5): 1761-1766, 1997.
 72. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA. Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and the Mayo Clinic organized international consensus development meeting. *Transplantation* 68:1517-1525, 1999.
 73. Perry AR, Goldstone AH. High-dose therapy for diffuse large-cell lymphoma in first remission. *Ann Oncol* 9(suppl 1): S9-S14, 1998.
 74. Reinders JG, Heijmen BJ, Olofsen-van Acht MJ. Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiat Oncol* 51(1): 35-42, 1999.
 75. Rowlings PA, Curtis RE, Passweg JR. Increased incidence of Hodgkin's disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 17:3122-3127, 1999.
 76. Salloum E, Brandt DS, Caride VJ. Gallium scans in the management of patients with Hodgkin's disease: a study of 101 patients. *J Clin Oncol* 15(2): 518-527, 1997.
 77. Schechter NR, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: a review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(5): 1093-1103, 2000.
 78. Seymour JF, McLaughlin P, Fuller LM. High rate of prolonged remissions following combined modality therapy for patients with localized low-grade lymphoma. *Ann Oncol* 7(2): 157-163, 1996.
 79. Silvestri F, Barillari G, Fanin R. Impact of hepatitis C virus infection on clinical features, quality of life and survival of patients with lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma. *Ann Oncol* 9:499-504, 1998.
 80. Spina M, Sandri S, Tirelli U. Hodgkin's disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol* 11: 522-526, 1999.
 81. Steinbach G, Ford R, Glober G. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: an uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 131(2): 88-95, 1999.
 82. Stetler-Stevenson M, Raffeld M, Cohen P. Detection of occult follicular lymphoma by specific DNA amplification. *Blood* 72:1822, 1988.
 83. Stewart DA, Vose JM, Weisenburger DD. The role of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 6(3): 263-266, 1995.
 84. Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma—outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 14(9): 2465-2472, 1996.
 85. Sweetenham JW, Santini G, Qian W. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the EGBMT and the UKLG. *J Clin Oncol* 19(11): 2927-2936, 2001.
 86. Swerdlow AJ, Douglas AJ, Hudson GV. Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation. *BMJ* 304(6835): 1137-1143, 1992.
 87. Takagi S, Tsunoda S, Tanaka O. Bone marrow involvement in lymphoma: the importance of marrow magnetic resonance imaging. *Leuk Lymph* 29:515-522, 1998.
 88. Tarbell NJ, Thompson L, Mauch P. Thoracic irradiation in Hodgkin's disease: disease control and long-term complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18(2): 275-281, 1990.
 89. Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. *J Clin Oncol* 13(11): 2819-2826, 1995.
 90. Tesch H, Sieber M, Rüffer U. Second interim analysis of the HD7 trial of the GHSC: 2 cycles ABVD plus extended field radiotherapy is more effective than radiotherapy alone in early stage HD (4411). *Blood* 94(suppl 1): 268b, 1999.
 91. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329(14): 987-994, 1993.
 92. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 89(11):3909-3918, 1997.
 93. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 4(6): 830-837, 1986.
 94. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 18:487-497, 2000.
 95. Verdonck LF, Dekker AW, de Gast GC. Autologous bone marrow transplantation for adult poor-risk lymphoblastic lymphoma in first remission. *J Clin Oncol* 10(4): 644-646, 1992.
 96. Vose JM. Diffuse-Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. Foley JF, Vose JM, Armitage JO (Eds.) *Current Therapy in Cancer*. W. B. Saunders. Philadelphia, 1999. pp 331-336.
 97. Weiss LM, Chan JKC, MacLennan K, PM Mauch, et al. (Eds.) *Hodgkin's disease*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 1999. pp 101-120.
 98. Wright DH: What is Burkitt's lymphoma? *J Pathol* 182(2): 125-127, 1997.
 99. Yahalom J, Petrek JA, Biddinger PW. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 10(11): 1674-1681, 1992.
 100. Yuen AR, Kamel OW, Halpern J. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 13(7): 1726-1733, 1995.
 101. Zinzani PL, Magagnoli M, Galienucci P. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* 17(4): 1254-1258, 1999.