

LENFOMALAR

Dr. Burhan FERHANOĞLU

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Lenfomalar, İmmün sistemi oluşturan hücrelerin çeşitli diferansiyasyon aşamalarından orijinini alan maligniteleridir. Orijinlerini aldıkları diferansiyasyon aşamasına göre farklı morfolojik, immunolojik ve klinik tablo oluştururlar.

Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfomadan 20.yüzyılın başlarında Reed-Sternberg hücrelerinin tanınması ile ayrılmıştır.

Tüm lenfoid hücreler hematopoetik progenitör hücrelerden orijinini alır. Hematopoetik progenitör hücreler lenfoid ve myeloid öncü hücreleri oluşturmak üzere iki ana gruba ayrılır. Lenfoid kök hücre son ürünü olan B ve T lenfositleri oluşturmak üzere farklılaşır. Lenfoid lösemilerin % 75 i ve tüm lenfomaların %90ı B hücre orijinlidir.

Klonal artmış neoplastik lenfoid hücreler öncelikle kemik iliği ve periferik kanı tutmuş ise Lösemi, immün sistemin solid tümörleri olarak karşımıza çıkmış ise Lenfoma olarak adlan-

dırılırlar. Lenfomalı bir hastada zaman içinde kemik iliğinin tutulumu söz konusu olup lösemik faza geçebilir.

Lenfoma, bugüne kadar sınıflaması en sık değişen neoplazmı oluşturur. 1966 yılında Rapaport, 1974 Lukes/Collins, 1982 Working Formulation, 1994 R.E.A.L ve 2001 WHO ve son olarak 2008 WHO sınıflaması en çok adından söz edilen sınıflamalardır. WHO sınıflaması, dünyada hematopatoloji ve klinik onkoloji konusunda deneyimli otörlerin morfolojik, klinik, immunolojik ve genetik verileri dikkate alarak oluşturdukları konsensus sonucu ortaya konmuş ve halen geçerliliğini sürdüren son sınıflamadır. Bu sınıflamanın özelliği lenfoid maligniteleri prekürsör B (ontogenik olarak B hücrelerinin diferansiyasyonunun erken evresinden) ve matür B, keza T hücrelerini de prekürsör T ve matür T olarak ikiye ayırmakta prekürsör B ve T grubuna akut lenfoblastik lösemiye (B ve T) dahil etmektedir. (Tablo 1)

Tablo 1. LENFOİD MALİGNİTELERİN WHO (2008) KLASSİFİKASYONU

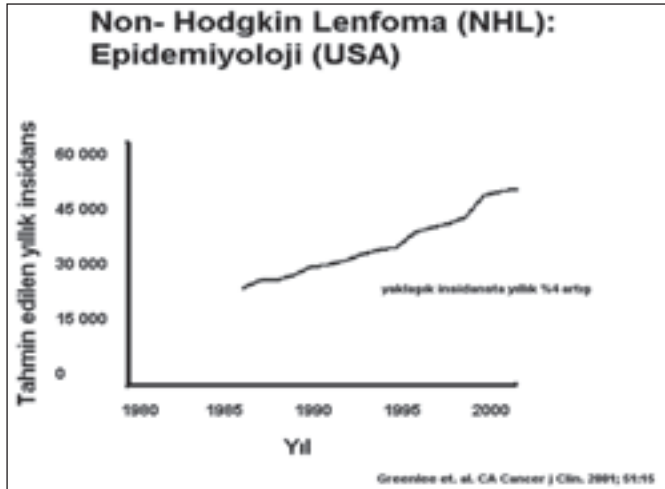
B hücreli	T hücreli	Hodgkin hastalığı
Prekürsör B neoplazmları	Prekürsör T neoplazmları	• Nodüler lenfosit predominant Hodgkin hastalığı
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	T lenfoblastik lösemi/lenfoma	• Klasik Hodgkin Hastalığı
B lenfoblastik lösemi/lenfoma (muhtelif genetik anomalilerle birlikte olan form)	Matüre T hücre neoplazmları	
Mature B hücre neoplazmları	T hücreli proliferatif lösemi	Nodüler sklerozan
KLL/küçük lenfositik lenfoma	T hücreli granüler lenfositik lösemi	Lenfosit zengin HH
B proliferatif lösemi	Kronik NK hücreli lenfoproliferatif hastalık	Mikst sellüler HH
Tüylü hücreli lösemi	Agresif NK hücreli lösemi	Lenfosit yoksun HH
Splenik marjinal zon lenfoma	EBV pozitif çocukluk T hücreli lenfoproliferatif hastalıkları	
Splenik lenfoma (sınıflandırılmayan)	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma	
Lenfoplasmatik lenfoma	Ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip	
Ağır zincir hastalıkları	Enteropati asosiy T hücreli lenfoma	
Plasma hücre neoplazmları	Hepatosplenik T hücreli lenfoma	
Ektranodal marjinal zon lenfoma (MALT tipi) Nodal marjinal zon lenfoma	Subkutan pannikül benzeri T hücreli lenfoma	
Foliküler lenfoma	Mycosis Fungoides	
Primer kutaneöz folikül merkez lenfoması	Sezary sendromu	
Mantle hücreli lenfoma	Primer kutaneöz CD30+ T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar	
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	Primer kutaneöz gama-delta T hücreli lenfoma	
T hücre/histiositten zengin B hücreli lenfoma	Periferik T hücreli lenfoma	
Primer CNS Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)	Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma	
Bacak tipi primer DLBCL	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK pozitif)	
İleri yaş EBV pozitif DLBCL	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK negatif)	
Kronik enflamasyona eşlik eden DLBCL		
Lenfomatoid granulomatosis		
Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma		
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma		
ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma		
Plasmablastik lenfoma		
HHV8 asosiy multisentrik Castleman hastalığından oluşan DBBHL		
Burkitt lenfoma		
DBBHL ile Burkitt arası ayırım yapılamayan B hücreli lenfoma		
DBBHL ile klasik Hodgkin lenfoma ayırımı yapılamayan lenfoma		

ETYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

A.B.D istatistik verilerine göre 1950- 1990 yılları arasında NHL sıklığında yıllık % 4 artış olmuştur ve bu artışın nedeni bilinmemektedir. Aynı verilere göre bu artışın son birkaç yıldır azaldığı dikkati çekmektedir. Halen 100.000 de 12- 15 kişide NHL görüldüğü (erkeklerde %50 daha sık) söylenebilir. (Tablo 2- 3).

NHL ileri yaşta ve erkeklerde daha sık görülmekte. Gençlerde ve ileri yaşta görülen lenfomalar arasında klinikopatolojik farklılık vardır. (Tablo 4). Tanıda ortalama yaş 45-55 tir. İmmün yetersizliği (primer veya sekonder) olanlarda NHL sıklığı artmaktadır. HIV enfeksiyonu olanlarda, organ transplantasyonlu hastalarda, konjenital immün yetersizliği olanlarda, sika sendromlu ve romatoid artritli hastalarda daha sık görülmektedir. (Tablo 5).

Hodgkin lenfoma insidensi ise stabil bir seyir göstermekte ve erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanmaktadır. Görülme yaşı için bimodal dağılım dikkati çekmekte ve 20 li ve 70 li yaşlarda daha sık görülmektedir. ABD ve Avrupa da daha sık nodüler sklerozan Hodgkin hastalığı görülmekte iken ülkemizin de yer aldığı gelişmekte olan ülkelerde mikst sellüler ve lenfositten yoksun tip daha ön planda görülen histolojik tipi oluşturmaktadır. EBV ile Hodgkin hastalığı birlikteliği gösterilmiştir.



Tablo 2. NHL GÖRÜLME SIKLIĞI (ABD, 2001 verileri)



Tablo 3. 2004 YILI ABD KANSER OLGULARI DAĞILIMI
İstatistik bazal ve skuamöz kanserler ve in-situ karsinomu içermemektedir.

NHL insidensi ve çeşitli subtiplerinin bölgesel dağılımı değişkenlik göstermektedir. T hücre lenfomaları asya da batıdan daha sık görülmekte, buna karşın foliküler lenfoma avrupada daha sık rastlanmaktadır.

Ülkemizde Ş. Ruacan'ın çalışmasında, 5 merkezin NHL alt grupları dağılımı ile ilgili verileri aşağıda sıralanmaktadır. (Tablo 7).

HTLV-1 enfeksiyonu ile ilişkilendirilen erişkinin T hücreli lösemi lenfoması güney Japonya ve karibyen adalarında sık görülürken anjiosentrik nasal NK/T cell lenfoma güney asya ve Latin Amerika ülkelerinde daha sıktır.

NHL gelişme riskini arttıran çeşitli faktörler mevcuttur. (Tablo 5). Enfeksiyöz ajanlar bunlar içinde en önemli yeri alır. Sorumlu tutulan ajanlar HTLV- 1, EBV, Helikobakter Pylori, HCV dir. (Tablo 6).

HTLV-1 T hücrelerini infekte etmekte ve enfekte ettiklerinin kümülatif % 2.5 unda lenfoma oluşumuna neden olmaktadır. Virus, emziren anneden ağız yolu, kan yolu ile ve seksüel temas ile bulaşabilmektedir. Erişkinin T hücreli lenfoma/Lösemisinin görülme yaşının 56 oluşu virusun uzun bir latent periyodu olduğunu göstermektedir.

EBV Orta Afrika' da Burkitt lenfoma, batı ülkelerinde ise immünsüprese kişilerde agresif B hücreli NHL oluşumuna neden olmaktadır. Ekstranodal NK/T hücreli nasal tip lenfomaya ve primer CNS lenfomaya da neden olabilmektedir.

HIV enfeksiyonu agresif B hücreli NHL, H.Pylori gastrik MALT lenfomaya, Borrelia türü ise derinin MALT lenfomasına neden olabilmektedir. Kronik Hepatit C virusu (HCV) lenfoplazmositik lenfoma, Human herpesvirus 8 (HHV-8) ise Castlemann hastalığı ve primer effüzyon lenfomaya neden olabilmektedir.

Phenytoin (Dilantin) psödolenfoma ve lenfoma nedeni olabilmektedir. Psödolenfoma tablosu ateş, döküntüler ve LAM ile kaşımıza çıkmakta ve ilaç kesimi ile gerilemektedir. Metotreksat ve TNF alfa inhibitörleri Romatoid Artritte artmış lenfoma riskinden sorumlu tutulmaktadır. Bazı meslek gruplarında (çiğci, bahçe işleri yapanlar, ressamalar, boyacılar, kurşun endüstrisinde çalışanlar, plastik yapımı ile uğraşanlar, çatı ve musluk tamircileri) lenfoma riski artmıştır.

Çocukluk çağı ve erişkin lenfomaları arasındaki farklılıklar dikkat çekicidir ve Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. ÇOCUKLUK VE ERİŞKİN NHL' DA KLİNİKOPATOLOJİK FARKLILIKLAR

	Çocuk	Erişkin
İnsidens	Nadir	Sık
Median yaş	10-15	55-70
Prezentasyon	Ekstranodal>Nodal	Nodal > Ekstranodal
Histolojik Tanı	B:küçük,çentiksiz(Burkitt)	Küçük lenfositik, küçük çentikli (foliküler merkez h.li),DBBHL
	T hücreli: Lenfoblastik	T hücreli:Periferik T
	Anaplastik Ki-1+	
İmmüfenotip:	%50-70 B hücreli	%70-90 B hücreli
Paraprotein:	Yok	Nadir (<%5)
Klinik seyir	Agresif	Değişken, genellikle indolen
Kürabilite	%70-90	<%30 (DBBHL %50)

Tablo 5. MALİGN LENFOMA GELİŞMESİNİ ARTTIRAN NEDENLER

Herediter immün yetersizliği	Otoimmün hastalıklar
Klinefelter sendromu	Sjögren sendromu
Chediak-Higashi sendromu	Celiac sprue
Ataxia telangiectasi sendromu	RA ve SLE
Wiscott-Aldrich sendromu	Kimyasal ajanlar veya ilaçlar
Kazanılmış immün yetersizliği	Phenitoin
İatrojenik immünsupresyon	Digoxin, fenoksiherbisid
HIV enfeksiyonu	Kemoterapi veya Radyoterapi öyküsü
Hipogamaglobulinemi	

Tablo 6. LENFOİD MALİGNİTE GELİŞİMİNE NEDEN OLABİLEN ENFEKSİYÖZ AJANLARI

İnfeksiyöz ajan	Lenfoid Malignite
EBV	Burkitt lenfoma Post organ transplant lenfoma Primer beyin DBBHL Hodgkin hastalığı Estranodal NK/T lenfoma, nasal tip Erişkinin T hücreli lösemi lenfoması
HTLV-1	DBBHL
HIV	Burkitt lenfoma
Hepatit C virusu (HCV)	Lenfoplazmasitik lenfoma
Helikobakter pylori	Gastrik Malt Lenfoma
Human herpesvirus 8	Primer effüzyon lenfoma Multisentrik Castlemann hastalığı

Tablo 7. TÜRKİYEDE LENFOMA ALTGRUPLARI DAĞILIMI

Lenfoma Tipi	%
Küçük Lenfositik Neoplazmlar	10.4
MALT	2.9
Foliküler Lenfoma	5.6
Mantle Hücreli Lenfoma	3.2
Diffüz Büyük Hücreli	30.1
Plazma Hücreli Neoplaziler	3.0
Burkitt Lenfoma	3.1
T Lenfoblastik Lenfoma	2.3
Mycosis Fungoides	1.2
Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	2.9
Hodgkin Lenfoma	20.9

5 Merkez- 3704 Vaka

(S. RUACAN, Hacettepe Tıp Fakültesi)

PREZENTASYONDA KLİNİK BELİRTİLER

NHL sıklıkla ağrısız lenfadenomegali ile başvurur. Daha çok servikal ve supraklaviküler bölgede LAM tespit edilir. Hastaların %25 inden azında ateş, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar tespit edilir. Sistemik semptomlar daha çok ileri evre hastalarda görülür ve kötü prognoza işaret eder. Belirgin sitopeni nadirdir. İmmün mekanizma kaynaklı sitopeni olabileceği gibi hipersplenizm ve hemofagositoz sitopeniden sorumlu olabilir. Ağır sitopenilerde öncelikle kemik iliği tutulumu düşünülmelidir.

Gastrointestinal sistem ve waldeyer halkası prezentasyonda en sık rastlanan ektranodal tutulum bölgelerini oluşturur. Hastanın gastrointestinal semptomları nonspesifik olup belli belirsiz bir abdominal ağrı en sık rastlanandır. Gastrointestinal kanama genel olarak mide veya kolon kaynaklı olup gastrointestinal lenfomalı olguların %30'undan azında görülür. Obstrüksiyon veya perforasyon özellikle Burkitt veya intestinal T hücreli lenfoma gibi ağırsif lenfoma seyrinde görülür. Mantle hücreli lenfoma, hastaların % 20- 30 unda gastrointestinal semptomlar ile prezante olur ve kolonoskopide multipl polipozis görülebilir.

Waldeyer halkası tutulumu yutma güçlüğü, solunum yolu obstrüksiyonu, östaki borusu blokajı ile karşımıza çıkar. Nazal lenfomada epistaksis, nasal obstrüksiyon, fasial ödem dikkati çekebilir.

Deri, NHL nın en sık tuttuğu bölgelerden biri olup daha çok mycosis fungoides ve Sezary sendromu ile birliktedir. Mycosis fungoides sınırlı evrelerde uzun bir süre sadece deriyi tutarken, deri lenfomalarının sadece % 20 sini oluşturan B hücreli lenfomalar ise deriye sınırlı kalmaz saçlı deri, boyun ve gövdede nodüller şeklinde prezante olur ve çoğu kez sistemik bir hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkar. Derinin primer B hücreli lenfomaları arasında marginal zon, primer kutaneöz foliküler lenfoma, primer kutanöz büyük B hücreli lenfoma sayılabilir. Cilde özgün tutulumu olan T hücreli lenfomalar arasında anaplastik büyük hücreli (primer deri tipi veya sistemik tutulumun bir parçası olarak) ve subkutan pannikülit benzeri Periferik T hücreli Lenfoma sayılabilir.

NHL da hepatosplenomegali ileri evre indolen lenfomalar da sıklıkla görülür (küçük lenfositik, foliküler, splenik marjinal zon). Hepatosplenomegali nadir bir lenfoma tipi olan hepatosplenik gamma/delta lenfomada izole tutulum şeklinde karşımıza çıkabilir. Obstruktif sarılık, NHL da periportal lenfadenopati sonucu veya safra yolları veya pankreasın primer lenfoması ile birlikte olabilir. İzole karaciğer lenfoması çok nadirdir.

Beyin lenfoması, başağrısı, konfüzyon, letarji, hemiparezi, kafa çifti paralizileri, ve nadiren multifokal lökoensefalopati ile prezante olabilir. Frontal lob, korpus kallosum, periventriküler alanı tutmaya yatkınlık nedeni ile şahsiyet değişikliği ve algılama bozuklukları primer MSS lenfomasında sık görülen prezentasyon bulgularıdır. MR' da tek bir lezyon primer beyin lenfomasını düşündürürken hastaların 1/3 ünde multifokal lezyon görülür ve AIDS' li hastalarda daha sık rastlanır. Lenfoma, MR' da kontrast ile belirgin hale gelir. Histolojik olarak Burkitt ve Diffüz Büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) en sık görülen histolojik tipi oluşturur.

Nazofarenks, testis, kemik iliği tutulumu, yüksek LDH, birden fazla ektranodal tutulumun varlığı söz konusu olan intermediate ve high grade lenfomalarda MSS tutulumu riski yüksektir. Bu hastalarda serebrospinal sıvı, tutulum açısından değerlendirilmeli ve gerekirse tedavi erken başlatılmalıdır.

Primer oküler lenfoma, MSS lenfoma grubunda yer alır ve yaklaşık primer MSS lenfomalı hastaların % 5-15 inde tanı anında oküler tutulum vardır ve %50-80 inde ise izole oküler lenfoma tutulumunu MSS tutulumu izler. Ekstraoküler lenfoma, oküler lenfomadan daha sık görülür ve göz kapaklarında konjonktivaları, lakrimal kanalları, veya retrobulber dokuyu tutabilir. Bulanık görme, ptoz, kemosis görülebilir. Çoğu indolen lenfoma olup bazen DBBHL histolojisi taşır.

Primer kemik lenfomaları NHL ların %3 ünde görülür. Sıklıkla uzun kemikleri tutar ve yumuşak doku şişliğine neden olur. Lezyonlar litik, sklerotik veya mikst formda olabilir. MRI ile görüntüleme yararlıdır.

Genitoüriner bölgenin lenfoma tutulumu renal kitle, ureter obstrüksiyonu, testiküler kitle, overde kitle ile karşımıza çıkar. Erişkinde testiste kitlenin en sık nedeni NHL dir.

Primer meme lenfoması tüm malign meme tümörlerinin % 0,04- 0,5 ini oluşturur. Genç kadınlarda memelerin diffuz bilateral tutulumu veya tek taraflı kitle şeklinde karşımıza çıkar. DBBHL en sık görülen histolojidir.

Tablo 8. Lenfomaya Pratik Yaklaşım

Kategori		Tedavi Görmeyen Hastanın Survisi	Kürabilite	Tedavi Gerekliliği
Non- Hodgkin Lenfoma	İndolen	Yıllar	Genellikle Kürabl Değil	Asemptomatik Olanlarda Tedavi (-)
	Agressif	Aylar	Kısmen Kürabl	Tedavi et
	Çok Agressif	Haftalar	Kısmen Kürabl	Tedavi et
Hodgkin Lenfoma	Tüm Tipler	Aylar veya Yıllar	Çoğunlukla Kürabl	Tedavi et

Tablo 9. LENFOİD MALİGNİTELERİ İÇİN ÖNERİLEN KLİNİK ŞEMA

B hücreli	T hücreli
İNDOLEN B-KLL/küçük lenfositik lenfoma, Lenfoplasmasitik lenfoma, immunositoma, Waldenström makroglobulinemisi, Tüylü hücreli lösemi, Splenik marjinal zon B hücreli lenfoma, MALT tipi ektranodal marjinal zon lenfoma, Foliküler lenfoma (grade I, II)	İNDOLEN Large granüler lenfositik lösemi, Mycosis fungoides, Sezary sendromu, Primer kutaneöz anaplastik büyük hücreli
AGRESİV Plazma hücreli myelom Mantle hücreli lenfoma Foliküler lenfoma (grade III) Diffüz büyük hücreli lenfoma Primer Mediastinal büyük B hücreli	AGRESİV T proliferatif lösemi, Periferik T hücreli lenfoma, Angioimmunoblastik lenfoma, angiosentrik lenfoma (nazal tip NK hücreli veya T hücreli lenfoma), İntestinal T cell lenfoma, Anaplastik büyük hücreli lenfoma, Hepatosplenik gamma/delta lenfoma, subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
ÇOK AGRESİV Prekürsör B lenfoblastik lösemi/lenfoma, Burkitt lenfoma, Plazma hücreli lösemi	ÇOK AGRESİV Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoma, Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma

(Hiddemann W. Blood 1996; 88: 4085- 4089)

Akciğer ve kalp, NHL da nadiren tutulur. Vena Kava Superior Sendromu T lenfoblastik lenfoma veya DBBHL da görülür. En sık primer akciğer tutulumu düşük gradeli B hücreli lenfomalarda görülür.

Nadiren hiperkalsemi, hiperürisemiye bağlı renal yetersizlik, ağır hipoglisemi ile prezante olan agresiv NHL lara rastlanır. Erişkinin T hücreli Lösemi Lenfomasında hastaların 1/5 i hiperkalsemi ile karşımıza çıkar.

NHL da klinik prezentasyonun genel sunumundan sonra, spesifik lenfoid malignitelerin klinik prezentasyonu ile ilgili bilgi vermek gerekirse (Tablo 9); **Prekürsör B neoplazm** ları akut lösemi kliniği ile başvururlar. Kemik iliği yetersizliği tablosu yanında hepatosplenomegali, lenfadenomegali, CNS tutulumu, testis ve deri tutulumu olabilir.

Lenfomaları biyolojilerini dikkate alarak indolen (çoğalma hızı düşük, infiltre ettikleri dokularda disfonksiyona neden olmayan, CNS gibi hayati organları infiltre etmeyen, uzun süre asemptomatik kalabilen ve bu nedenle genel olarak ileri evrede tanı konulan) ve agresif + çok agresif (proliferasyon hızı yüksek, infiltre ettikleri dokuda disfonksiyona yolaçan, hayati organları işgal potansiyeli olan) lenfomalar olarak ayırt etmek ve tedavilerinde bu özellikleri dikkate almak doğru olacaktır. Lenfomaların indolen, agresif ve çok agresif olanları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.(Tablo 9). Tedaviye yaklaşım açısından lenfomanın davranış patternini bilmek ve buna göre tedavi etmek tedavinin temel prensiplerindendir. Bu prensipler Tablo 8 de özetlenmiştir.

İNDOLEN LENFOMALARDA TEDAVİ PRENSİPLERİ

Öneriler: Bu alandaki önerilere rehberlik eden prospektif çalışmalar yoktur. Eldeki bütün veriler, retrospektif kohort serilerden kaynaklanmaktadır. Bu sınırlamalar dahilinde şu öneriler yapılabilir:

- Asemptomatik stabil lenfositozu veya asemptomatik hafif, stabil sitopenileri olan hastaların, aktif müdahale yapılmaksızın izlenmesi mantıklı bir yoldur
- Hastalar Hepatit C varlığı açısından incelenmelidir. Lenfomanın altında yatan immunolojik tetikleyici aktif hepatit C ise, Hepatit C nin spesifik tedavisi, lenfomanın belirgin regresyonuna neden olabilir.
- Marjinal zon lenfomada progresif veya semptomatik splenomegalisi olan hastalarda, belirgin kemik iliği infiltrasyonu olsa bile, splenektomi tercih edilen tedavi yöntemidir
- Splenektomi, marjinal zon lenfomalı hastaların %90 ında yeterli klinik cevap ile sonuçlanır ve %50 sinde daha ileri tedaviye ihtiyaç kalmayacaktır.
- Splenektomi sonrası hastalığın progresyonu durumunda veya semptomatik ekstra-splenik hastalık varlığında sistemik kemoterapi ihtiyacı doğmuşsa, tek-ajan olarak, klorambusil gibi bir alkilleiyici ajan veya fludarabin, Rituximab (anti CD20) seçilecek uygun tedavi yöntemleridir. CHOP tek başına alkilleiyici ajan tedavisine üstün görülmemektedir.
- Klinik Evre I-III olan "low-grade" lenfomalarda**, potansiyel olarak küratif olan radyasyon tedavisine başlamadan önce, evrelemede PET veya galyum sintigrafisi gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.
- Klinik Evre I-II olan "low-grade" lenfomalarda**, potansiyel olarak küratif olan radyasyon tedavisine başlamadan önce, evreleme için kemik iliği biyopsisi dikkatle değerlendirilmelidir.
- Klinik evresi I-II olan erişkin "low-grade-" folliküler lenfomalı** hastalarda tedavi, 30-36 Gy dozunda tutulu alan radyasyon tedavisini içermelidir.
- Diagnostik eksizyonel biyopsi sonrası, görünüş olarak hastaliksız kabul edilen ve yaşam beklentisi 5 yıldan fazla olan evre I foliküler lenfomalı hastalar, tedavisiz takip edilebilirler.

- Tanı sırasında, FLIPI' i (foliküler lenfoma international prognostik indeks) belirleyen faktörler hesaplanmalı ve kaydedilmelidir.
- Pelvik radyasyon yapılmadan önce hematopoietik kök hücre toplanması ve saklanması düşünülmelidir.
- Semptomatik *ileri evre folliküler lenfomalı* hastaların hepsine tedavi uygulanmalıdır. Burada GELF tedavi kriterleri (Tablo 10) dikkate alınabilir. Tedavide Rituximab içeren kemoterapi rejimleri (R-CVP,R-CHOP,R-FCM) düşünülmelidir. Bunlardan hangisinin daha etkili olduğunu araştıran bir çalışma (PRIMA) halen devam etmektedir. Rituximab' ın tedaviye yanıt oranını arttırmasına karşın yaşam süresini etkilemediği veya tam aksi etkilediğini gösteren çelişkili bilgiler vardır.

Tablo 10. GELF kriterlerine göre İNDOLEN LENFOMALARDA tedaviye başlama endikasyonları

- Çapı > 7 cm olan nodal veya ektranodal kitle,
- B semptomları,
- $\text{SgO}_2 < 90\%$! %RAU- I ENCK>0.1 @VALE
- En azından 3 nodal bölgenin tutulum (her birinin çapı 3 cm daha büyük)
- Semptomatik dalak büyümesi
- Kompresif sendrom
- Plevral / peritoneal efüzyon

- İleri evre foliküler lenfomalı hastalarda, tek alkilleyici ajan $\pm$ kortikosteroid özellikle ileri yaş ve kemoterapiyi tolere edemeyecek hastalar için uygun bir tedavi seçeneğidir.
- Nüks etmiş FL' lı hastalarda Fludarabin içeren protokollere veya COP ve CHOP kemoterapi rejimlerine Rituximab eklenmesi, daha etkili sonuçlar ve daha iyi hastalıksız sağkalım sağlamaktadır. Total yaşamı uzattığını gösteren tek çalışma vardır.
- Spesifik kriterleri dolduran hastalarda (özellikle $< \%25$ kemik iliği infiltrasyonu olanlarda) radioimmunoterapi kullanılması, rituksimaba tercih edilmelidir.
- Nüks veya Refrakter FL' lı olgularda, agresif lenfomaya transformasyon olasılığını araştırmak amacıyla, dominant veya klinik olarak şüpheli hastalık alanına yeniden biyopsi yapılmalıdır.
- Otolog kök hücre nakli, en az bir konvansiyonel kemoterapi rejiminin başarısız olduğu durumlarda endike olabilir.
- Konvansiyonel Allojenik HSCT, kötü prognozlu genç FL' lı hastalar ile sınırlanmalıdır.
- Non-ablatif allojenik KİT, uygun klinik çalışmalar dahilinde, kötü prognozlu foliküler lenfomalı hastalarda düşünülebilir.
- *Ekstra-gastrik marjinal zon lenfoma* ile ilişkili bir patojen saptanmış ve hastalık regresyonu sağlamak için acil klinik bir durum söz konusu değil ise, saptanan patojenin eradikasyonu önerilmektedir.
- Hastalık ile ilişkili infektif bir ajan saptanmamış, infektif ajanın eradikasyonu hastalığın regresyonunu sağlamamış veya hastalık regresyonunu sağlamak için acil klinik bir durum saptanmış ise *ekstra-gastrik marjinal zon lenfomada (nodal veya non-nodal)* 25-35 Gy dozunda lokalize radyasyon uygulaması yüksek oranda etkilidir
- Asemptomatik dissemine marginal zon lenfomalı hastalar, başlangıçta tedavisiz izlenebilirler.
- *Semptomatik veya ilerleyici dissemine marjinal zon lenfomalı* hastalara, tek ajan içeren kemoterapi (alkilleyici ajanlar /

nukleosid analogu / rituksimab) uygulanmalıdır. Bu tedavilerin benzer etkinliği vardır.

- Asemptomatik *Waldenstrom makroglobulinemili* hastalar, tedavisiz izlenebilir
- Semptomatik veya ilerleyici *Waldenstrom makroglobuline-mili* hastalara plazmaferez uygulanabilir
- Nüks etmiş *Waldenstrom makroglobulinemili* hastalarda nükleosid analogları (2-CdA veya fludarabin), alkilleyici ajanlar/ antrasiklinlere göre daha yüksek cevap oranı ve daha uzun hastalık kontrolü ile ilişkilidir.
- Nüks veya refrakter *Waldenstrom makroglobulinemili* hastalarda Rituximab tek ajan olarak etkili bulunmuştur
- Fludarabin/ Rituximab kombinasyonu nüks/ refrakter *Waldenstrom makroglobulinemili* hastalarda oldukça etkin bulunmuştur.

Tablo 11. FOLİKÜLER LENFOMAYA ÖZGÜ PROGNOSTİK KRİTER

FLIPI; (FOLİKÜLER LENFOMA PROGNOSTİK İNDEKS)

Yaş ≥ 60 , Ann-Arbor Evre $\geq III$, Hb < 12 g/dl, Tutulan nodal alan sayısı > 4 , LDH $> N$.

Düşük IPI risk; 0-1 risk faktör.

Orta IPI risk; 2 risk faktör. Yüksek risk: ≥ 3 risk faktörü

AGRESİF VE ÇOK AGRESİF LENFOMALAR DBBHL'DA PROGNOSTİK PARAMETRELER

Prognoz

IPI (International Prognostic Index) bilindiği gibi yaş (<60,>60), serum LDH (normal veya yüksek), Ann Arbor sınıflaması (evre I/II , III/IV), Ekstranodal tutulum (≤ 1 , >1), Performans (ECOG 0-1 veya 2- 4) olarak belirlenen 5 farklı parametreye göre tayin edilmektedir. Yaşı 60' ın altında olanlar için yaş dışlanarak 4 parametreye dayalı (yaşa göre düzeltilmiş) prognostik parametreler ortaya konmuştur. (Tablo 12).

Tablo 12. IPI SKORUNA GÖRE NHL'LI HASTALARIN RİSK STRATİFİKASYONU

IPI RİSK GRUBU	Risk Faktörü Sayısı	
	IPI (Tüm Hastalar)	Yaşa göre düzeltilmiş IPI
Düşük Risk	0,1	0
Düşük-Orta Risk	2	1
Yüksek-Orta Risk	3	2
Yüksek Risk	4,5	3

(Kaynak: Shipp, MA. NEJM 1993; 329:987-994)

LENFOMALI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Lenfoma tanısı almış hasta bu konuda uzmanlaşmış bir merkeze refere edilmelidir. Tanı dokusu (parafin blok+ lamalar) keza hematopatoloji ve özellikle lenfoma histolojisinde her türlü imkana sahip bir merkez tarafından değerlendirilmelidir. Hematopatoloji uzmanına klinik veriler bütün detayı ile verilmelidir. Özellikle T lenfomalarda hekimin klinik verilerinin büyük öneme sahip olduğu unutulmamalıdır. Dikkatli bir öykü alınmalı ve fizik muayene aynı dikkatle tamamlanmalıdır. Evreleme için (Ann-Arbor, Tablo 13) imkanı olan merkezler özellikle agresif lenfomalarda PET (Pozitron emisyon tomografisi) ten yararlanmalıdır. Lenfomalı her hastada istenecek tetkikler Tablo 14'te gösterilmiştir. Kemik iliği aspirasyon + biyopsisi, genetik çalışma, immunfenotipleme ve gereken hastalara lomber ponksiyon yapılmalıdır. Her hastada Prognostik İndex belirlenmeli ve tedavi, tedavi komplikasyonları ve tedaviye yanıt şansı konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Tablo 13. ANN-ARBOR SINIFLAMASI

<i>Evre</i>	<i>Hastalık Bölgeleri</i>
I	Tek bir lenf nodu bölgesi
IE	Tek bir ekstralatenfatik organ
II	Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla LN bölgesi
IIE	Evre II'ye ek olarak diyafragmanın aynı tarafında bir ekstralatenfatik organda lokal tutulum
III	Diyafragmanın her iki yanında LN bölgelerinde tutulum
IIIE	Evre III'e ek olarak bir ekstralatenfatik organda lokal tutulum
IIIS	Evre III'e ek olarak dalak tutulumu
IIISE	Evre III'e ek olarak dalak bir ekstralatenfatik organda tutulum
IV	Bir veya daha fazla ekstralatenfatik organda LN tutulumu ile birlikte olan veya olmayan diffüz tutulum
Subklasifikasyon	
A	Sistemik semptom yok
B	Ateş (38°C'nin üstünde, gece terlemesi, kilo kaybı (son 6 ayda vücut ağırlığının %10 dan fazlası))

Tablo 14.**KLİNİK TETKİKLER**

- Tutulu lenf bezi bölgelerinde içeren dikkatli muayene
- Performans
- B semptomları
- Tam kan sayımı, periferik yayma
- LDH
- BUN, kreatinin
- Albumin, AST, bilirubin, alkali fosfataz
- Kalsiyum, ürik asit
- Göğüs, Abdominopelvik CT
- Kemik iliği aspirasyon + biyopsisi

GEREKTİĞİNDE YAPILABİLECEK TETKİKLER

- HIV testi
- PET scan (daha sensitif)
- Beyin MR (riskli hastalarda)
- Beta2mikroglobulin
- Lomber ponksiyon (paranasal sinüs, testis, parameningeal orbita tutulumu veya agresif histoloji ile birlikte kemik iliği tutulumu)

farklı tedavi seçeneklerinin denenmesidir. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Index binlerce lenfomalı hastanın tedavi öncesi prognozunu belirleyen kriterleri içermekte ve prediktif bir model oluşturmaktadır. (Tablo 16).

Tablo15. IPI SKORUNA GÖRE NHL'LI HASTALARIN RİSK STRATİFİKASYONU

	<i>Risk</i>	<i>Faktörü</i>	<i>Sayısı</i>	
<i>IPI RİSK GRUBU</i>	<i>IPI (Tüm Hastalar)</i>	<i>CR oranı</i>	<i>5 yıllık yaşam</i>	<i>Yaşa göre düzeltilmiş IPI</i>
Düşük Risk	0,1	%87	%73	0
Düşük-Orta Risk	2	%67	%50	1
Yüksek-Orta Risk	3	%55	%43	2
Yüksek Risk	4,5	%44	%26	3

(Kaynak:NEJM 1993;329:987-994)

Tablo 16. WHO SINIFLAMASINA GÖRE MATÜR T- VE NK HÜCRE NEOPLAZMLARI

<i>Lösemik/Dissemine</i>	<i>Diğer ektranodal lenfomalar</i>
T-hücre prolenfositik lösemi	Ektranodal NK/T lenfoma, nazal tip (%1.4)
T-hücre büyük granüllü lenfositik lösemi	Enteropati tip T hücre lenfomaları (<%1)
Agresif NK hücreli lösemi	Hepatosplenik T hücreli lenfoma (<%1)
Erişkin T hücreli lösemi	Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
"Kutanöz"	Nodal
Mikozis fungoides	Anjiomimoblastik T hücreli lenfoma (%1.2)
Sezary sendromu	Periferik T hücreli lenfoma (%7.6)
Primer kutanöz anaplastik	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (%2.4)
Büyük hücreli lenfoma	Bilinmeyen orijinli
Lenfomatoid papulosis	Blastik NK hücreli lenfoma

Tablo 17. MATÜR EKSTRANODAL T/NK HÜCRELİ LENFOMALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

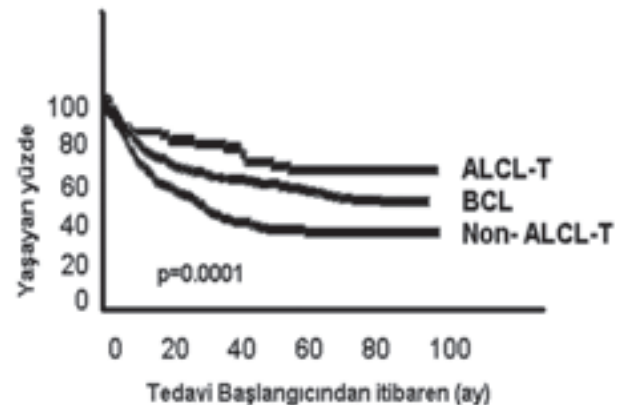
- Geniş sitolojik spektrum
- Hastalık tanımı morfolojiden çok klinik tabloya bağımlı
- Nükslerde bile nodal tutulum sık değil
- Sıklıkla diğer ektranodal bölgelere yayılma eğilimi
- Sitotoksik T veya NK hücre fenotipi
- Anjiyoinvazyon olsun veya olmasın sık apoptoz ve veya hücre nekrozu
- Hemofagositik sendrom sık
- EBV varlığı anatomik lokalizasyon ve coğrafik faktörlere bağlı

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİ**ERKEN EVRE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA TEDAVİ**

British Colombia grubunun yaptığı çalışmalar evre I/II, IPI düşük risk hastalarda 3-4 kür R-CHOP kemoterapisi ve hemen ardından yapılan tutulu alan radyoterapinin kemoterapiye göre yaşam süresi ve progresyonsuz yaşam süresini uzattığının gösterilmesinden sonra bu tedavi yaklaşımı standart tedavi seçeneği olmuştur. Kombine tedavi uygulaması ile %90'a yakın kür şansı elde edilmektedir. Bulky hastalık (çapı >10 cm lenfadenomegalinin varlığı veya mediastinal kitle çapı göğüs transvers çapının >1/3 olduğu durumlar) varlığında veya IPI orta-yüksek veya yüksek riskin varlığında erken evrede de tedaviye yaklaşım standart ileri evre şeklinde (6-8 kür R-CHOP + rezi-dü kitleye veya bulky hastalığa tutulu alan RT) olmalıdır.

İLERİ EVRE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA TEDAVİ

R-CHOP' (Rituximab, Cyclophosphamide, Hidroksidau-nomysin, Oncovin, Prednisolon) un altın standart kemote-rapi rejimi olmasına karşın tüm agresif lenfomaların %50 si kür şansı bulabilmektedir. Bu durumda yapılması gereken, kötü prognoza sahip subgrupların belirlenerek bu gruplara

228 Non- ALCL ve ALCL T-CELL Lenfomalı Hastaların 1595 Diffüz BCL Hasta ile Yaşam Eğrilerinin Karşılaştırılması**Tablo 18. ALCL-T (Anaplastik T large cell lenfoma), BCL(Diffüz büyük B hücreli lenfoma) ve Non-ALCL-T (Non Anaplastik Large T cell lenfoma) da yaşam eğrileri**

NÜKS-REFRAKTER HASTALARDA TEDAVİ

Agresif Lenfomalarda nüks eden veya uygulanan tedavi rejimine refrakter kalan ve ikincil kemoterapiye sensitif olan hastalarda en iyi tedavi seçeneği kök hücre destekli yüksek doz tedavi olmalıdır. Bunu kanıtlayan ilk çalışma PARMA çalışmasıdır. İki kür DHAP'a yanıt veren nüks NHL lı hastalar bu çalışma ile 4 kür DHAP(kemoterapi kolu) veya kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi şeklinde randomize edildiklerinde; 5 yıllık progresyonsuz yaşam ve total yaşam %46 ya karşı %12 ve %53 e karşı % 32 ile kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi lehine sonuçlanmıştır. Aynı çalışmanın verilerinin analizinde IPI'nin kemoterapi kolunda öneminin devam etmekte olduğu buna karşın transplantasyon kolunda IPI'nin prognoza etkisinin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Bu çalışma nüks ve kemoterapi sensitif hastalarda vakit kaybedilmeden kök hücre destekli yüksek doz tedavi şansının verilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

PREKÜRSÖR T MALİGNİTELERİ

Prekürsör T Lenfoblastik Lenfoma: ALL veya agresif lenfoma olarak prezante olur. Erkeklerde ve çocuk, genç erişkin grupta daha sık görülür. Bazen kemik iliği yetersizliği bulguları (anemi, nötropeniye bağlı enfeksiyonlar, trombositopeniye bağlı kanamalar) yanında bazen yüksek lökosit sayısı, mediastinal kitle, plevral effüzyon, Vena Kava Superior sendromu, lenfadenopati, hepatosplenomegali ile dikkati çeker. MSS tutulumu sıktır. ALL benzeri protokollerle tedavi edilirler.

MATÜR (PERİFERAL) T MALİGNİTELERİ

Mature T hücre neoplasmları post timik T hücrelerinden orijin alır. NK hücreleri de T hücreleri ile benzer immunfenotip ve fonksiyonel içeriğe sahip olduklarından aynı başlık altında irdelenirler. Tüm NHL lerin yaklaşık % 12 sini oluştururlar. En yaygın görülen form periferik T hücreli ve Anaplastik büyük T hücreli (ALCL) lenfomalardır. Asya ve uzak doğuda daha sık görülür.

T ve NK hücre maligniteleri klinik olarak agresif ve tedavi yanıtı B hücre maligniteleri ve Hodgkin hastalığından daha kötü bir gruba oluşturur. Hasta tanıda genel olarak ileri evrededir. B semptomatolojisi (ateş, kilo kaybı) daha sıktır. Survi daha kısadır. Burada tek istisna ALCL dir. Agresif T hücre malignitelerinde CHOP içerikli kemoterapi rejimleri ön planda yer alır. ALK(+) ALCL hariç diğer agresif T lenfomalarında kök hücre destekli yüksek doz kemoterapiyi ilk seçenek tedavi olarak uygulayan merkezler olmasına karşın böyle bir uygulamanın kanıtı dayalı yararı belirsizdir.

HODGKIN HASTALIĞI (HH)

1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından tanımlanan malign Reed-Stenberg hücreleri ve uygun sellüler yapı ile karakterize lenfoid dokunun malignitesidir.

Tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların % 25 'ini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülmektedir. HH' da 1) Hastalık ağırlıklı olarak lenf nodlarını ve özellikle servikal lenf nodlarını tutar 2) Çoğunlukla genç erişkinlerde görülür 3) Neoplastik doku çok miktarda heterojen non-neoplastik inflamatuvar ve aksesuar hücreler arasında yer alan az sayıda dağınık mononükleer veya multinükleer ve Hodgkin veya Reed-Sternberg hücreleri adı verilen neoplastik hücreler içerir ve tümör hücreleri genellikle rozet tarzında T lenfositler tarafından çevrelenmiştir. HH ğı 1) Nodüler lenfosit predominant Hodgkin hastalığı 2) Klasik Hodgkin hastalığı olmak üzere iki başlıkta toplanır.

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Hastalığı

Tüm HH' lığının % 5 ini oluşturur. Hastaların çoğu erkek ve 30-50 yaş grubundadır. Çoğunlukla servikal, aksiler veya inguinal lenfadenomegaliye neden olur. Mediastinal LAM, splenomegali, kemik iliği tutulumu nadirdir. Hastaların çoğu evre I veya II gibi sınırlı hastalığın varlığı ile hekime başvurur. Genelde tedaviye yanıtlıdır. Monoklonal B hücre neoplazmi olup nodüler veya nodüler ve diffuz polimorfik neoplastik ve patlamış mısır (popcorn) veya Reed Sternberg variantı olan Lenfositik ve/veya Histiositik (L&H hücreleri) hücrelerin varlığı ile karakterizedir.

Klasik Hodgkin Hastalığı

Bimodal görülmeye başlıyarak ilk pikini 15-35 yaşları arasında ikinci piki ise daha geç oluşturur. %75 oranında servikal lenf nodu tutulur. Bunu mediastinal, aksiler ve paraaortik lenfadenomegali izler. Primer ektranodal tutulum nadirdir. Hastaların % 55 inde lokalize (evre I, II) hastalık ile prezente olur. Nodüler sklerozan HH da ön planda olmak üzere % 60 HH da mediastinal tutulum vardır. Dalak tutulumu % 20 oranında tespit edilir ve ektranodal tutulum riskinin artmış olduğu anlamına gelir. Kemik iliği tutulumu % 5 oranında görülür. Hastaların 1/3 ü ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi, B semptomları olarak isimlendirilen semptomla başvurur. Nadiren nedeni bilinmeyen ateş olarak tetkik edilirken HH tanısı konur. Seyrek olarak ateş günler, haftalar boyunca devam eden ateşli periyodu takibeden ateşsiz periyotlarla karakterize Pel-Epstein olarak adlandırılan tipte olabilir. Hodgkin hastalığı bazen nedeni bilinmeyen kaşıntı, eritema nodosum, iktiyosiform atrofi, paraneoplastik serebellar dejenerasyon, nefrotik sendrom, anemi, trombositopeni, hiperkalsemi, alkol alımı ile lenf bezlerinde ağrı ile dikkati çeker.

Histolojik olarak lenfositten zengin tip, Nodüler sklerozan, Mikst sellüler tip ve lenfositten yoksun tip olmak üzere 4 farklı tipe ayrılır. Genel olarak lenfositten zengin tipten lenfositten yoksun tipe geçildikçe hastalık daha ileri evrede ve daha kötü prognoz anlamına gelir. Nodüler sklerozan HH ğı kadınlarda daha sıktır. Mikst sellüler histolojide % 75 oranında EBV (+) tir. Özellikle ileri evrede anemi, lökositoz, eozinofili, lenfopeni, eritrosit sedimentasyon hızında artış, hipoalbuminemi, CRP ve diğer akut faz reaktanlarında artış laboratuvar dikkati çekecek anormalliklerdir.

HH öncelikle hücrel immünite defekti yaratır. CD4/CD8 oranı azalmıştır. Hümmoral immünite genel olarak normaldir.

HODGKIN HASTALIĞINDA TEDAVİ

Nodüler Lenfosit predominant HH da tedavi: Evre I ve II vakalar sadece 30 Gy tutulu alan RT ile tedavi edilebilir. Evre III ve IV olgular klasik HH gibi tedavi edilebilir. Uzun süreli sağkalım >%95 tir.

Klasik HH da tedavi: HH tedavisinde genel prensip tedavinin uzun vadeli yan etkilerini minimumda tutacak ve kür şansı en yüksek tedavi seçeneğinin belirlenmesi olmalıdır. Kemoterapi veya Radyoterapi ile tek başına kür elde edilebilse de kombine tedavi başarı şansını artırmakta ve uzun vadeli yan etkileri minimuma indirmektedir.

Hastalığın anatomik yayılımı ve daha az oranda histolojik alt tipi tedavi seçiminde önemlidir. Erken evre HH' da EORTC veya Alman Hodgkin Lenfoma Çalışma grubu (GHSG) nun belirlediği erken evre için olumsuz faktörlerden hiçbirisi yok ise 2 kür ABVD kemoterapisi ile birlikte tutulu alan RT tercih

edilecek tedavi olmalıdır. Kemoterapi sonrası 30-35 Gy tutulu alan RT önerilmektedir. Bu hastalarda uzun süreli yaşam %95 civarındadır.

Intermediate gruba (erken evre prognostik parametrelerden bir veya daha fazlasını içeren hastalarda ise 4 kür ABVD kemoterapisi ve tutulu alan RT tercih edilmesi gereken tedavi seçeneği olmalıdır. Bu grup hastada uzun vadeli yaşam % 90 dolaylarındadır.

İleri evre hastalarda ise Alman Hodgkin Lenfoma çalışma grubunun prognostik parametreleri dikkate alınarak prognoz tayin etmek uygun olacaktır. (Tablo 19).

Tablo 19. EORTC ve GHSG (Alman Hodgkin Lenfoma Çalışma grubu) erkek evre Hodgkin Hastalığı Prognostik Parametreleri

EORTC	GHSG
A. Büyük mediastinal kitle	A. Büyük mediastinal kitle
B. yaş ≥ 50	B. Extranodal hastalık
C. yüksek ESH	C. yüksek ESH
D. ≥ 4 tutulmuş alan	D. ≥ 3 tutulmuş alan

Alman HL çalışma grubu ileri evre olup, prognostik olarak 3 olumsuz kriteri olanlarda ABVD ve kendilerinin geliştirdiği BEACOPP ve yüksek doz (escaleted) BEACOPP arasında survi avantajı gösterememiştir. Bu nedenle 3 kötü prognostik kriteri sahip ileri evre HH da 8 kür ABVD tercih edilmelidir. Ancak 3 ten fazla (4-7) olumsuz kriteri sahip hastalarda hasta performansı çok iyi ise BEACOPP veya esc.BEACOPP düşü-

nülebilir. Ancak tedavinin enfeksiyon riskini ciddi bir şekilde arttırdığı unutulmamalıdır. Alternatif olarak ABVD tedavisi yapıp refrakter kalan veya nüks eden hastalarda kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi düşünülebilir.

Tablo 20. İLERİ EVRE HODGKIN HASTALIĞINDA PROGNOSTİK PARAMETRELER

1. Erkek cinsiyet
2. Hemogloblin < 10.5 g/dl
3. Evre IV hastalık
4. Lökosit sayısı $\geq 15.000/\text{mm}^3$
5. Lenfosit sayısı $< 800/\text{mm}^3$
6. Yaş ≥ 45
7. Albumin sayısının $< 4\text{g/dl}$ olması

Tablo 21. İLERİ EVRE HH DA ENTERNASYONAL PROGNOSTİK İNDEKSE GÖRE

Faktör sayısı	SAĞKALIM (PFS: Progresyonsuz yaşam)	
	Sıklık (%)	5 yıllık PFS (%)
0	7	84
1	22	77
2	29	67
3	23	60
4	12	51
5-7	7	42