

Hodgkin-Dışı Lenfomaların Tedavisi

BÜLENT BERKARDA *

Hodgkin-dışı lenfomalar (HDL) yapı ve prognoz bakımından heterojen bir grup oluşturmaktadırlar. Yaklaşık olarak, 1970'e kadar lenfosarkom, retikülosarkom, dev 'folliküllü lenfoma (Brill-Symmers) isimleriyle anılırlarken, sonradan bu sınıflandırma çeşitli yetersizlikler nedeniyle bırakılmış ve Rappaport sınıflandırması kabul edilmiştir¹. Burada lenfomalar lenf düğümünün yapısına göre nodüler ve diffüz; hücrelerin özelliğine göre de lenfositer (iyi farklılaşmış) (LİF), lenfositer (az farklılaşmış) (LAF) karışık hücreli (lenfo-histiyositer) (KH), histiyositer (H), farklılaşmamış (F) diye ayrılmaktadırlar. Bu sınıflandırma şu cetvelde özetlenmiştir:

Rappaport:	LİF	LAF	K	H	F
Nodüler	NLİF,İ	NLAF,i	NK,i	NH,k	
Diffüz	DLİF,i	DI.AF,k	DK,k	DH,k	DF,k

Bu cetvelde " i " harfi prognozun iyi ve "k" harfi de prognozun kötü olduğunu belirtmektedir. Genel kural olarak; nodülerin diffüzden, lenfositerin histiyositerden daha iyi prognoza sahip olduğu söylenebilir. 1975'te Lukes ve Collins histo-immüno- lojik bir sınıflandırma teklif etmişlerdir². Burada, tümörü oluşturan lenfositlerin B ya da T lenfositine oluşuna göre ayırım yapılmıştır.

Lukes-Collins Sınıflandırması:

I— B hücreli lenfomalar:

(Lenfomaların çoğu bu gruptan olup, bütün nodülerler ve pek çok diffüz olanlar burada bulunurlar).

- Küçük lenfositer lenfoma (DLİF'ye uyar)
 - Plazmositoid lenfositer lenfoma (prognoz iyi)
 - Fülikül merkezine ait hücreli lenfoma
- Bunlar nodüler ya da diffüz olabilirler:
- Küçük çentikli hücreli (DLAF'ye uyar)
 - Büyük çentikli hücreli (DK ya da DH'ye uyar)

- Küçük çentiksiz hücreli (DLAF ya da DF'ye uyar)
- Büyük çentiksiz hücreli (DH'ye uyar),
- İmmünoblastik sarkoma (DH'ye uyar)

II. T hücreli lenfomalar

- Küçük lenfositli
- Kıvrımlı lenfositli (pre-T hücresi)
- İmmünoblastik sarkoma
- Sezary sendromu ve Mycosis fungoides (helper-T hücresi)

III. Histiyositer lenfomalar

IV. Sınıflandırılmayan lenfomalar

Buna benzer bir sınıflandırmada Lennert ve arkadaşları tarafından yapılan³ Kiel sınıflandırmasıdır.

Kiel sınıflandırması:

A. İyi gidişil lenfomalar

- Lenfositer lenfoma
 - Kronik lenfositer lösemi
 - Hairy celi (tüylü hücreli) lösemi
 - Mycosis fungoides
 - Sezary sendromu
- Lenfo-plazmositoid lenfoma (immünohitoma)
- Sentroblastik-sentrositer lenfoma
- Sentrositer lenfoma

B. Kötü gidişli lenfomalar

- Sentroblastik lenfoma
- Lenfoblastik lenfoma
 - Burkitt tipi
 - Kıvrımlı tip
 - Sınıflandırılmayan
- İmmünoblastik lenfoma

Halen klinikte en çok kullanılan ve tedavi sonuçları en güvenilir durumda olan sınıflandırma Rappa-

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim üyesi.

port sınıflandırmasıdır. Tedaviye geçmeden önce, hastalığın evresini tanımak gerekir. Bugün yaygın olarak kabul edilen Ann Arbor evrelendirmesidir⁸.

Ann Arbor evrelendirmesi

I. Yalnız bir lenf bezi bölgesinin hastalığı, ya da tek bir ekstralenfatik organın hastalığı (Ig).

II. Diyafragmanın yalnız bir tarafında olmak üzere 2 ya da daha çok lenf bezi bölgesinin hastalığı (II). Buna ek olarak, ekstralenfatik bir organın sınırlı hastalığı (Hg)-

III. Diyafragmanın her iki tarafında lenf bezi hastalığı. Buna ek olarak ekstralenfatik bir organın sınırlı hastalığı (IHg), veya dalağın hastalığı (IHg), ya da her ikisi birden (IIIj, \perp g).

IV. Ekstralenfatik bir veya birkaç organ veya dokunun yaygın hastalığı. Ayrıca lenf bezi hastalığı bulunabilir.

HDL'da tanı kesinlikle biyopsiyle koyulmak zorundadır. Tanıdan sonra, çeşitli klinik ve laboratuvar yöntemlerle evrelendirme yapılır ve tedaviye geçilir. Bu hastaların tanı, evrelendirme ve tedavilerinin uzmanlaşmış bölümlerde yapılması zorunludur.

TEDAVİ

1. Cerrahi Tedavi

Lenfomalarda cerrahi tedavinin yeri ancak I. evresinde (örneğin mide lenfoması ya da barsak lenfoması gibi) söz konusu olabilir. Böyle bir rezeksiyon küratif sonuçlar verebilir. Bunun dışında, mide-barsak tıkanmaları, omurilik basısı gibi durumlarda paliyatif cerrahi gerekebilir.

2. Radyoterapi

Burada lezyonların anatomik durumu, hastalığın evresi, histolojik tipi, lezyonların büyüklüğü gibi faktörler tedavi şeklinin tayininde rol oynarlar.

Radyoterapinin endike olduğu evreler özelliklerle I, Ig, II, lig evreleridir. Bu gruplarda radyoterapiyle 5 yıllık yaşama süresi % 20-70 arasında değişmektedir. Nodüler olanlarda prognoz diffüz olanlardan daha iyi olduğu gibi, lenfositer olanlarda da histiyositer olanlardan daha iyidir.

Diğer taraftan, ilerlemiş evrelerde, yani III ve IV. evrelerde radyoterapi genellikle yararsız olup, kombine kemoterapi daha iyi sonuçlar verir⁹. Nodüler histolojide belki kullanılabilir, fakat diffüz histolojide etkisizdir.

3. Kemoterapi

Kemoterapi tek ilaçla olabileceği gibi, çok ilaçla (kombine kemoterapi) da yapılabilir.

a) Tek ilaçla kemoterapi

Lenfomalarda en etkili ilaçlar Cyclophospha-

mide, Chlorambucil, Adriamycine, Vincristine, Mechlorethamin olup; ikinci sırada da Procarbazine, Bleomycine, Nitrosourea türevleri ve kortikosteroidler sayılabilir⁸.

Tek ilaçla Kemoterapi yapıldığında, genel olarak 30-80 arasında cevap alınmakta ve bunun için de tam remisyon % 10-20 dolaylarında elde edilmektedir⁷.

Nodüler lenfomalar diffüzlerden, lenfositer olanlar histiyositer olanlardan daha iyi cevap vermektedirler.

İyi histolojiye sahip olanlarda (NLİF, DLİF, NLAF, NK) tek ilaç tedavisi kombine kemoterapiye yakın cevap sağlayabilmektedir⁸. Bu grupta, mesela Chlorambucil ile (ağızdan 5 mg/m²/gün) yukarıda saydığımız histolojik gruplarda % 90'a varan cevap alınabilmekte ve tam remisyon % 65'e ulaşabilmektedir. Aynı grupta kombine kemoterapiyle (mesela COP) % 80 tam remisyon elde edilmektedir. Bu grupta ortalama yaşama süresi 40-50 ay dolaylarında olmaktadır⁹.

b) Kombine Kemoterapi

Kombine kemoterapide, yukarıda saydığımız ilaçlar etki ve yan etki açısından seçilerek birkaçı birlikte ve belirli aralıklarla kullanılır. Biraz aşağıda bunların örneklerini vereceğiz.

Kombine kemoterapiyle, çeşitli HD'larda alınan sonuçlar şöyle özetlenebilir:

I. Nodüler lenfositer, az farklılaşmış (NLAF): Bu tipte kombine kemoterapi % 90 remisyon sağlamakla beraber, tam remisyon oranı % 60 civarındadır ve tam remisyona sokulabilen hastalarda yaşama süresi daha uzun olmaktadır¹⁰. Bu gruptaki hastalarda medyan yaşama süresi 3-7 yıl arasında olup, tedavi başlangıcından 2 yıl sonra sağ olanlar % 85 dolaylarındadır. Şifa nadir olup, remisyona girenlerde uzun süreler sonunda nüks görülebilir.

II. Nodüler lenfositer, iyi farklılaşmış (NLİF): Nadir rastlanılan bu tipte iyi cevap alınır ve ortalama yaşama süresi 60 aydır.

III. Nodüler karışık hücreli (NK): Kombine tedaviye iyi cevap vermektedir.

IV. Nodüler histiyositer (NH): Nadir rastlanan bu tipte kombine tedavi tek ilaçtan daha iyi sonuç vermektedir. 2 yıllık yaşam oranı % 65 dolaylarındadır¹⁰.

V. Diffüz lenfositer, iyi farklılaşmış (DLİF): Çok iyi prognoza sahip olan bu grup, kronik lenfoid lösemiye benzer şekilde mütalaa edilebilir. Bazen tedavi gerekmiyebilir; ya da tek ilaçla iyi sonuç alınır. Ortalama yaşam süresi 5-10 yıl arasında değişir¹¹

VI. Diffüz lenfositer, az farklılaşmış (DLAF): Prognozu kötü olan bu grupta, Kombine Kemoterapiyle % 60 dolayında cevap alınır. Tam remisyon ise CVP ile % 20; CHOP, BACOP gibi kombine tedavilerle % 60 kadardır.

VII. Diffüz karışık hücreli (DK): Oldukça az rastlanılan bu tipte CVP tedavisiyle sonuçlar pek parlak olmamakla birlikte¹², Adriamycin içeren kombinasyonlar iyi sonuçlar vermektedir^{10,13}. Mesela, CHOP ile tam remisyon % 50-80 arasında olmakta ve medyan yaşama süresi 3 yılı aşmaktadır.

VIII. Diffüz histiyositer (DH): Bu grup için de aynı şeyler söylenebilir. CVP tipindeki tedaviyle % 30 civarında tam remisyon ve 1 yıl civarında yaşam süresi saptanırken, BACOP ile tam remisyon % 80'lere ve ortalama yaşam süresi 2 yıla çıkmaktadır¹⁴. Tam remisyon saptananlarda şifa şansı artmaktadır.

IX. Farklılaşmamış lenfomada (DF); prognoz daha kötü olup, CVP ile % 40 civarında tam remisyon ve ortalama 6 aylık yaşam süresi saptanmaktadır.

Aşağıdaki tabloda bazı Kombine Kemoterapi şemaları verilmiştir (tabloya bakınız).

4. Kemoterapi + Radyoterapi

Yukarıda gördüğümüz gibi, HDL'larda kemoterapi ya da radyoterapi tek başlarına kullanıldıklarında oldukça başarılı sonuçlar verebilmekteyse de, nüks oranları da yüksek olmaktadır. Bu nedenle, radyoterapi yapılan I ve II evreli vakalarda ışınlanma alanının içinde veya dışında kalabilecek hastalık

odaklarını temizlemek için kemoterapi kullanılması yararlı olabileceği gibi, kemoterapi yapılmış olan ileri evreli (III, IV) hastalarda da, özellikle hastalık kitlesi fazla büyükse, kemoterapiyi takiben hastalık alanlarının ışınlanması şifa oranını yükseltebilir.

Bu ortak tedavinin şekilleri ve sonuçları halen birçok araştırmanın konusudur. Stanford okuluna göre, kötü prognozlu histolojide I ve II. evrelerde ve iyi prognozlu histolojide III ve IV. evrelerde ortak tedavi yararlıdır¹⁵. Buna karşılık, başka araştırmacılar¹⁶ diffüz lenfomalarda, I ve II. evrelerde ortak tedavinin yararlı olduğunu, buna karşılık nodüler olanlarda ortak tedavinin gereksiz olduğunu bildirmişlerdir. Amerikan Kanser Enstitüsünün bir çalışmasına göre¹⁷, kombine kemoterapiyle radyoterapi'nin ortak kullanılması büyük bir yarar sağlamamaktadır. Buna karşılık Burkitt lenfomasında ortak tedavinin faydalı olduğu bildirilmiştir.¹⁸⁾

SONUÇ:

Genel olarak, I ve II. evrelerde radyoterapi ve III ve IV. evrelerde kemoterapi endikedir. Nisbeten iyi prognozlu grupta kemoterapi tek ilaçla, diğerlerinde kombine kemoterapi şeklinde yapılmalıdır. Diffüz histolojiye sahip olanlarda, radyoterapiyle kemoterapiyi birlikte kullanmayı tavsiye edenler vardır.

Tablo: 1
Kombine kemoterapi şemaları

Tedavi	ilaelar	Doz, (mır/m')	Günler	Kür süresi
CYT (COP)	Cyclophosphamide	400 (ağızdan)	1 5	1 1 gün
	Vincristine	1.4 İ.V.**	1	
	Prednisone	100 (ağız)	1 5	
COPP	(Iyi lophosphaniitle	6>0 İ.V.	1,8	2K s'ün
	Vincristine	1.4 İ.V.	1 X	
	Procarbazine	100 (ağız)	1 14	
	Prednisone	40 (ağız)	1 14(1 ve 4. kürler)	
CHOP	Cyclophosphamide	7.10 İ.V.	1	21 gün
	Adriamycine	50 İ.V.	1	
	Vincristine	1.4 İ.V.	1	
	Prednisone	100 (ağız)	1 -> 5	
BACOP	Cyclophosphamide	6>0 İ.V.	1,8	28 gün
	Adriamycine	25 İ.V.	1,8	
	Vincristine	1.4 İ.V.	1,8	
	Bleomycine	5 İ.V.	15, 21	
	Prednisone	60 (ağız)	15 28	

* Dozları hesaplarken, vücut alanıyla çarpmalıdır.

** Vincristin'in bir defalık dozu 2 mg'ı geçmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Rappaport, N. Atlas of Tumor Pathology. Washington, D.C., US Gov. Printing office, Fascicule 8,1966.
2. Lukes, R.J., Collins, R.I): New approaches to the classification of the lymphoma. Br. J. Cancer 31 (suppl. II), 1-28,1975.
3. Lennert, K., Mohri, N., Stein, II., Kaiserling, E.: New Approaches to classification of the lymphomas. Br. J. Cancer 31 (suppl. II), 29, 1975.
4. Carbone, P., Kaplan, H.S., Musshof, K, Smithers, D.W., Tubiana, M. Report of the committee on Hodgkins disease staging classification. Cancer Res. 31,1860,1971.
5. Johnson, R.E. et al.: Chemotherapy vs. radiotherapy for stage III-IV poorly differentiated lymphocytic lymphoma. Cancer Treat. Rep. 62, 321, 1978.
6. Jones, S.E. et al.: Non-Hodgkin lymphomas. Single agent chemotherapy. Cancer 30, 31,1972.
7. Bonadonna, G., Morfardini, S.: Chemotherapy of non-Hodgkin lymphomas. Cancer Treat. Rev. 1,167,1974.
8. Portlock, C.S., Resonberg, S.A.: Chemotherapy of the non-Hodgkin lymphomas. The Stanford experience. Cancer Treat. Rep. 61, 1049,1977.
9. Lister, T.A. et al.: Comparison of combined and single-agent chemotherapy in NHL of favorable histologic type. Brit. Med.J. 1, 533,1978.
10. Me. Kelvey, E.M. et al.: Adriamycin combination chemotherapy (CHOP) in malignant lymphoma. Cancer 38, 1484.1976.
- U. Waldron.J.A. et al.: Cancer 40, 1604, 1977.
12. Skarin, A.T. et al.: Blood 49, 759, 1977.
13. Bennett, J.M. et al.: Cancer Treat. Rep. 61, 1079, 1977.
14. DeVita, V.T.Jr. et al.: Advanced diffuse histiocytic lymphoma; a potentially crubale disease. Lancet 1, 248, 1975.
15. McKelvey, E.M., Moon, T.K.: Cancer Treat. Rep. 61, 1185.1977.
16. Bonadonna, G. et al.: Brit J. Cancer. 31 (Suppi. II), 481, 1975.
17. Brereton, H.D. et al.: Proc. ASCO, 19, 327, 1978.
18. Ziegler, J.L. et al.: Cancer 38, 2225, 1976.