

# EKSTRANODAL BAŞ-BOYUN LENFOMALARINDA SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER: TEK MERKEZ SONUÇLARI

Diclehan ÜNSAL, Atınç AKSU, Müge AKMANSU, Yücel PAK

**Amaç:** Baş-boyun bölgesi yerleşimli, yüksek gradlı, ektranodal, Hodgkin-dışı lenfoma (NHL) tanılı olgularımızın özellikleri ve sağkalım üzerinde etkili prognostik faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

**Hasta ve Yöntemler:** Yüksek gradlı, ektranodal, baş-boyun yerleşimli 33 NHL olgusu 1997-2004 yılları arasında tedavi edilmiştir. Kadın/erkek oranı 13/20 ve medyan yaş 48'dir. Tümör yerleşimi 19 olguda tonsil olmak üzere 29'unda Waldeyer halkasındadır. B semptom(ları) 14 olguda ve serum LDH yüksekliği 12 olguda mevcuttu. 30 olgu diffüz büyük hücreli fenotipindeydi. Tüm hastalara medyan 6 kür kemoterapi (30 olguda CHOP, 3 olguda CEOP rejimi) sonrasında medyan 40 Gy tutulmuş alan radyoterapisi uygulandı. "Bulky" tümör (6 cm üzerine tümör çapı), yaş, LDH düzeyi, performans durumu ve evre parametrelerini içeren düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 ayrı risk grubu oluşturularak sağkalım analizleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Ortalama takip süresi 32.64 aydır. Genel ve hastaliksız sağkalım süreleri sırasıyla 75.73 ve 74.89 ay, 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %78 ve %67 olarak bulundu. Genel ve hastaliksız sağkalım açısından düşük-orta riskli gruplar lehine istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. Kötü performans durumu, yüksek serum LDH düzeyi veya "bulky" hastalık varlığının hem tek başına hem de bir arada sağkalımı olumsuz etkilediği tespit edildi.

**Sonuç:** "Bulky" tümör, yüksek gradlı, ektranodal baş-boyun yerleşimli NHL olgularında performans durumu ve serum LDH seviyesi yanında önemli bir diğer prognostik faktördür. Tedavi planlaması yapılırken değerlendirilmesi gereken bir parametredir.

**Anahtar Kelimeler:** Hodgkin dışı lenfoma, baş-boyun tümörü, radyoterapi, kombine tedavi.

## FACTORS AFFECTING SURVIVAL IN EXTRANODAL HEAD-NECK LYMPHOMAS: RESULTS FROM A SINGLE CENTRE

**Purpose:** To retrospectively analyze the prognostic factors on survival in high grade head and neck non Hodgkin lymphomas.

**Materials and Methods:** Between 1997 and 2004, 33 patients with high-grade extranodal head-neck NHL were treated. The female to male ratio was 13:20 and median age was 48 years. The tumor was located in the Waldeyer ring in 29 patients; in 19 of these, it was in the tonsillar region. B symptom(s) and elevated serum LDH levels were present in 14 and 12 patients, respectively. The phenotype was diffuse large cell in 30 patients. A median of 6 cycles of chemotherapy (CHOP for 30 patients and CEOP for 3 patients) was administered to all patients followed by a median 40 Gy involved-field radiotherapy. Survival was analyzed by creating three different risk groups (low, moderate or high risk) including the parameters of bulky tumor (tumor diameter more than 6 cm), age, LDH level, performance status and stage.

**Results:** The mean follow-up was 32.64 months. Overall and disease-free survival, and 2-year survival rates were 75.73 and 74.89 months, and 78% and 67%, respectively. Poor performance status, elevated serum LDH levels or the presence of bulky disease were found to have a negative impact on both overall and disease-free survival. Statistically significant differences were determined according to overall and disease-free survival in favor of the low-moderate risk groups. Poor performance status, elevated serum LDH level and bulky disease were determined to affect survival both alone and together.

**Conclusion:** Bulky tumor is another important prognostic factor with performance status and serum LDH levels in patients with high grade, extranodal head-neck NHL. It is a parameter that should be evaluated during the treatment plan.

**Key Words:** Non-Hodgkin lymphoma, head-neck tumor, radiotherapy, combined treatment.

## GİRİŞ

Hodgkin dışı lenfomalar (Non-Hodgkin Lymphoma- NHL) klinik olarak köken aldıkları yapıya göre nodal ve ektranodal şeklinde iki grupta incelenmektedir (1). Ektranodal hastalık tüm NHL olgularının %35 ile %40'ını oluşturmaktadır. Ektranodal hastalık, ektranodal bölge ile sınırlı hastalığa sahip olguları veya ektranodal hastalık yanı sıra bitişik nodal bölgede hastalığı bulunan olguları içermektedir. Ektranodal NHL'nın yerleşim yerine göre dağılımı %25-35 gastrointestinal traktus, %20-30 beyin ve tiroid dışında baş boyun bölgesi ve deridir (1). Primer ektranodal NHL'lı olguların büyük bir çoğunluğunun hastalığı lokalizedir, ancak tüm olgular mutlaka lenfoma evrelemesinde geçerli prosedürlerle tam olarak evrelendirilmelidir (1).

Baş-boyun bölgesi yerleşimli NHL, tüm NHL'lerin yaklaşık %15'ini (2) ve ektranodal NHL'lerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (1). Histopatolojik tip çoğunluğunda difüz büyük B hücreli lenfoma olmak üzere B hücresi kökenlidir. Baş boyun bölgesinde en sık tonsilde olmak üzere daha sonrasında sırasıyla nazofarenks, oral kavite, tükürük bezleri, paranazal sinüsler ve dil kökünde görülmektedir (3). "Waldeyer" halkası; tonsiller, nazofarenks, dil kökü ve orofarengeal bölgeyi kapsamaktadır ve tüm baş boyun yerleşimli ektranodal lenfomaların %50'sinden fazlasını ihtiva etmektedir (4). Tedavilerindeki genel yaklaşım antrasiklin tabanlı sistemik kemoterapiyi (KT) takiben primer bölge ve boyun lenfatiklerine uygulanan 35-40 Gy'lik radyoterapiyi (RT) içeren kombine tedavi yaklaşımı şeklindedir (5). Agresif NHL'lar esas olarak Hodgkin hastalığı için geliştirilmiş Ann Arbor sınıflaması ile evrelendirilmektedir. Hodgkin hastalığı ile NHL arasındaki temel fark olan hastalığın yayılım şekli nedeniyle agresif NHL'lı olgulardaki prognostik alt grupların Ann Arbor sınıflaması ile tam belirlenememesi şaşırtıcı olmamaktadır. Bu nedenle birçok çalışmada bu grup olgular için klinik prognostik faktörlerin belirlenmesi amaç edinilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgiler şöyledir: 1)serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi, evre, kitle boyutu, tutulu nodal ve ektranodal alan sayısı ve kemik iliği tutulumunun tümörün büyüme ve invazif potansiyelini, 2)performans durumu ve B semptomlarının olgunun tümöre cevabını ve 3) performans durumu, yaş ve kemik iliği tutulumunun olgunun tedaviye tolere etme kapasitesini belirlediği şeklindedir (6).

Çalışmamızda baş-boyun bölgesi yerleşimli, ektranodal, yüksek gradlı NHL tanısıyla indüksiyon KT'si sonrası Anabilim Dalımızda eksternal RT uygulanan olgularımız retrospektif olarak değerlendirilerek tedavi sonuçları incelenmiş ve bu grup olgulardaki prognostik faktörler araştırılmıştır.

## HASTA VE YÖNTEMLER

1997 ile 2004 yılları arasında Anabilim Dalımızda histopatolojik olarak yüksek grade, ektranodal, NHL tanılı 33 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınan olguların 13'ü kadın, 20'si erkek, medyan yaş 48 (Aralık: 19–74) yıldır. Tanı ile ilgili gelişen ve doktora ilk başvuruda belirtilen semptomlar; boyun–çene şişliği 10 olguda, dişeti kanaması 2 olguda, boğaz ağrısı 9 olguda, burun tıkanıklığı 3 olguda ve yutma güçlüğü 9 olguda saptanmıştır (Bazı olgularda birden fazla semptom bulunmaktadır).

Tüm olgular hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı, serum LDH ve serum alkalen fosfatazi (ALP) içeren biyokimyasal tetkikler, akciğer grafisi, idrar analizi, kemik iliği aspirasyonu ve baş-boyun, toraks, abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) ile klinik olarak evrelendirilmişlerdir. Abdominal ultrason, karaciğer ve dalak taraması, kemik survey ve sintigrafisi, Ga-67 sintigrafisi ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gerekli durumlarda yapılmıştır. Gastrointestinal endoskopi gerekli görülen olgularda yapılmıştır. Hastalık yaygınlığı Ann-Arbor evrelemesine göre yapılmıştır (7).

Hasta ve tümör karakteristikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Tümör yerleşimi 19 olguda (%58) tonsil olmak üzere 29 olguda Waldeyer halkasındadır. Yedi olguda evre IE, 26 olguda evre IIE hastalık tespit edilmiştir. Tanı anında 14 olguda (%42) B semptomu mevcutken 27 olguda (%82) performans durumu "Eastern Cooperative Oncology Group"-ECOG kriterlerine göre 0-1'dir (8). Otuz olguda B hücreli (diffüz büyük hücreli), kalan 3 olguda T hücreli (anjioimmünoblastik) lenfoma fenotipi tespit edilmiştir.

### Tedavi

Tüm olgulara RT öncesinde medyan 6 (Aralık:2–6) kür olacak şekilde KT uygulanmıştır. Otuz olguda KT rejimi siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizonu içeren CHOP rejimi iken kalan 3 olguda doksorubisin yerine etoposidi içeren CEOP rejimi şeklinde idi. Tüm olgulara Cobalt 60 teleterapi veya Lineer akseleratör cihazında 6 MV X-ışını ile günlük 2 Gy'lik fraksiyonlarla günde 1 fraksiyon ve haftada 5 gün olacak şekilde medyan 40 Gy (Aralık: 34–60 Gy) dozda tutulmuş alan RT'si uygulanmıştır.

### Takip

Hastalar RT'nin tamamlanması sonrası ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir aralıklarla takip edilmişlerdir. Kontrollerde sistemik muayene, rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkiklere ek olarak yılda bir kez akciğer grafisi ve baş-boyun BT veya MRG tetkikleri istenmiştir. Gerekli görülen durumlarda tetkiklerin sıklığı artırılmış ve ilave tanı yöntemleri kullanılmıştır. Hastanın gördüğü tüm KT ve RT uygulamalarından yaklaşık 1,5–2 ay sonra çekilen BT ile tümör varlığının tespit edilememesi tam yanıt (TY), tedavi öncesi tümör hacmine göre %50 ve üzerinde küçülme kısmi yanıt, %50'den az küçülme stabil hastalık ve tümör hacminde artma veya yeni odak tespiti progresif hastalık olarak kabul edilmiştir.

## Sonuçların Analizi

Değerlendirme sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, bilgisayarda istatistik paket programı (SPSS 10.01 for Windows, SPSS, Inc.) kullanılarak yapılmıştır. Kalitatif değişkenler arası fark Ki-kare testi ile kıyaslanmış ve gerekli durumlarda Fisher düzeltmesi yapılmıştır. Sağkalım eğrilerinin oluşturulmasında Kaplan-Meier yöntemi kullanılmış ve sağkalım analizlerinde değişkenlerin karşılaştırılmasında log-rank testinden yararlanılmıştır. Genel sağkalım (GS) süresi, doku biyopsisi ile elde edilen histopatolojik tanı anından kansere bağlı ölüme kadar ve hastalısız sağkalım (HS) süresi tedavi ile tam yanıt elde edilmesinden nüksüne kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. p değeri 0.05 veya daha düşük bulunan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda primer tümörün ölçülebilen en geniş çapının 6 cm üzerinde olması "bulky" hastalık olarak kabul edilmiştir. Ayrıca 243 U/l ve altı LDH seviyesi değerleri normal aralıkta ve üzeri değerler yüksek LDH seviyesi olarak alınarak analize tabi tutulmuşlardır (Normal aralık 125–243 U/l).

## BULGULAR

Tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde 30 olguda medyan 3. kür (aralık: 2.-6. kür) KT ile elde edilen TY konsolidasyon RT'si sonrasında da devam etmiştir. 3 olguda KT altında progresif hastalık tespit edilerek KT'lerinin 2.kürde kesildiği ve RT ile stabil hastalık sağlandığı tespit edilmiştir.

**Tablo 1-** Hasta ve tümör karakteristikleri

Özellik	N (%)
-Cinsiyet	
Kadın	13 (40)
Erkek	20 (60)
-Yaş (yıl)	47.94±2.30 (19-74 aralık)
≤60 yıl	27 (82)
>60 yıl	6 (18)
-Primer yerleşim yeri	
Tonsil	19 (58)
Nazofarenks	8 (24)
Diğer*	6 (18)
-Evre	
I	7 (21)
II	26 (79)
-Evre IE/IIE (yerleşim yerine göre)	
Tonsil	6/13
Nazofarenks	0/8
Diğer**	1/5
-B semptomu (herhangi biri)	14 (24)
-Performans durumu***	
0-1	27 (82)
2	5 (15)
3	1 (3)
4	0 (0)
-LDH seviyesinde yükseklik (33 hastada biliniyor)	12 (36)
-Albumin seviyesinde düşüklük (23 hastada biliniyor)	9 (27)

\*Dil kökü 2 hasta, maksilla 1 hasta, nazal kavite 1 hasta, gingiva 1 hasta, hipofarenks 1 hasta

\*\*Sadece gingiva yerleşimli tümörde IIE hastalık varlığı

\*\*\*Performans durumu ECOG kriterlerine göre belirlenmiştir (8)

Tedavilerle tam yanıt sağlanamayan olguların hepsinin evre IIE, B semptomu pozitif, performans durumu ECOG >1 ve serum LDH seviyesi yüksek olgular olduğu belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan olguların ortalama takip süresi 32.64 ay (aralık: 5.47–86.90) ay olup tüm olguların GS süresi 75.73±9.96 ay (ortalama±standart sapma, %95 güven aralığı (GA): 56.20–95.25 ay) olup 12 ve 24 aylık GS oranları sırasıyla %90 ve %78 olarak bulunmuştur. Bu grup olgularda önemli olabilecek prognostik faktörler olarak cinsiyet, yaş (60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü), ECOG performans durumu (0–1 ile >1), evre (IE ile IIE), LDH (normal ile yüksek), “bulky” hastalık durumu (6 cm.den büyük tümör) (yok ile var) ve uluslararası prognostik indeks (International Prognostic Index-IPI) (Tablo 2) (<3 ile ≥3) (9) durumuna göre sağkalım analizleri yapılmıştır (Tablo 3). Buna göre performans durumu, serum LDH seviyesi, “bulky” tümör durumu ve IPI skoru parametrelerine göre GS farkının anlamlı olduğu saptanmıştır. Cinsiyet, yaş grupları ve evre açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

**Tablo 2-** Uluslar arası Prognostik İndeks (International Prognostic Index-IPI) risk faktörleri ve risk grupları (9)

- 60 ve üzeri yaş
- Ann Arbor Evre III veya IV
- Yüksek serum LDH seviyesi
- Düşük performans durumu (ECOG 2 ve üzeri gibi)
- Birden fazla ektranodal hastalık bölgesinin varlığı

**Mevcut risk faktörlerinin sayısına göre olgular 4 risk grubuna ayrılmaktadır:**

- 1-düşük (0 veya 1)
- 2-düşük-orta (2)
- 3-yüksek orta (3)
- 4-yüksek (4 veya 5)

**Tablo 3-** Hasta ve tümör karakteristiklerine göre genel sağkalım süreleri ve 12 ile 24 aylık sağkalım oranları (n=33)

Özellik	12 aylık GS*	24 aylık GS*	GS süresi (ay) Ortalama±SS	%95 GA	p değeri
-Cinsiyet					
Kadın	84	67	80.31±13.31	54.22-106.40	
Erkek	95	87	56.54±8.83	39.23-73.85	0.76
-Yaş					
≤60 y	88	84	79.87±10.26	59.76-99.98	
>60 y	100	0	21.51±1.05	19.45-23.57	0.24
-Performans durumu**					
0-1	100	84	89.82±10.20	69.83-109.82	
>1	50	50	24.08±7.38	9.61-38.55	0.001
-Evre					
I	100	100	37.11±11.87	13.37-60.85	
II	87	72	67.77±11.17	45.87-89.67	0.1
-LDH seviyesi					
Normal	100	100	38.53±6.63	25.27-51.79	
Yüksek	74	43	24.99±4.76	15.67-34.31	<0.00001
-”Bulky” tümör					
Yok	94	94	107.03±5.19	96.85-117.21	
Var	83	55	25.88±3.52	18.97-32.79	0.0003
-IPI skoru***					
<3	96	87	99.83±6.78	86.54-113.12	
≥3	83	50	23.81±4.71	14.58-33.03	0.0002

\*Değerler % olarak belirtilmektedir.

\*\*Performans durumu ECOG kriterlerine göre belirlenmiştir (8).

\*\*\*IPI-”International Prognostic Index” (9)

”Bulky” hastalık- tümörün ölçülebilir en geniş çapının 6 cm üzerinde olması (10)

GS-Genel sağkalım, y-yaş, LDH-Laktat dehidrojenaz, SS-standart sapma, GA-Güven aralığı

KT uygulaması sırasında primer tümörde ilerleme saptandığı için KT’si kesilerek RT uygulanan ve bu şekilde stabil hastalık elde edilen 3 olgunun genel sağkalım süreleri sırasıyla 18.93, 5.47 ve 10.97 aydır. Birinci olguda tanıdan 8 ay, baş-boyun RT’si bitiminden 6 ay sonra mediastende 2. bir kitle saptanarak palyatif RT uygulanmıştır. Bu 3 olgunun takibinde, hepsinde primer tümör bölgesinde başarısızlık saptanmıştır. Uygulanan tedavilerle tam yanıt elde edilen 30 olgunun 9’unda takipler sırasında nüks saptanmıştır. Bunların 3’ü alan içinde, 1’i alan sınırında ve 5’i uzak yerleşimli (3’ü uzak yerleşimli nod tutulumu, 1’i farklı organ tutulumu, 1’i disseminasyon) nüks şeklindedir ve farklı KT şemaları ile palyatif tedavi programına alınmıştır. Tedavi sonrası TY alınan olguların ortalama HS süresi 82.83±8.64 aydır (%95 GA: 65.30–99.17 ay). Önemli prognostik faktörlere göre HS süreleri incelendiğinde ECOG performans durumu, serum LDH seviyesi, “bulky” hastalık varlığı ve IPI skoru anlamlı faktörler olarak saptanmıştır (Tablo 4). Serum LDH seviyesi normal olan veya “bulky” hastalık bulunmayan olguların hiçbirinde nüks saptanmamıştır (Tablo 4).

”Bulky” hastalık, yaş, serum LDH seviyesi, performans durumu ve evre (Bulky disease, Age, Serum LDH level, Performance status-Stage, B-ALPS) (10) göz önüne alınarak risk faktörleri oluşturulmuş (Tablo 5) ve sağkalım süreleri değerlendirilmiştir (Tablo 6). Buna göre kendi serimizin değerlendirmesinde orta ve yüksek riskli grup olguları birarada tutularak düşük riskli grupla kıyaslandığında aralarındaki ortalama GS (tüm olgularda, n=33) ve HS farkı (tedavilerle tam yanıt alınanlarda, n=30) anlamlı olarak tespit edilmiştir (sırasıyla p=0.0006 ve 0.0036). Yapılan analizlerde performans durumunun 0–1 olması, normal LDH seviyesi ve “bulky” hastalık varlığının hem tek başına, hem de bir arada genel ve hastaliksiz sağkalımı olumsuz etkilediği belirlenmiştir.

**Tablo 4-** Hasta ve tümör karakteristiklerine göre hastalıksız sağkalım süreleri ve 12 ile 24 aylık sağkalım oranları (n=30)

Özellik	12 aylık HS*	24 aylık HS*	HS süresi (ay) Ortalama±SS	%95 GA	p değeri
-Cinsiyet					
Kadın	81	81	75.16±12.87	49.92-100.39	
Erkek	94	70	56.30±7.98	40.65-71.94	0.9
-Yaş					
≤60 y	87	76	77.65±9.20	59.61-95.68	
>60 y	100	66	23.32±1.37	20.63-26.01	0.74
-Performans durumu**					
0-1	96	85	92.60±7.27	78.35-106.84	
>1	50	25	21.98±8.93	4.47-39.48	0.0056
-Evre					
I	100	100	32.22±11.93	8.36-56.08	
II	85	75	66.44±10.52	45.82-87.07	0.15
-LDH seviyesi					
Normal	100	100	48.53±6.63	34.69-62.38	
Yüksek	63	19	19.51±6.20	7.37-31.66	<0.00001
-”Bulky” tümör					
Yok	100	100	107.03±5.19	96.85-117.21	
Var	70	33	18.25±3.25	11.87-24.62	0.0002
-IPI skoru***					
<3	91	91	97.82±5.61	86.83-108.82	
≥3	75	0	14.25±2.68	9.01-19.49	0.0001

\*Değerler % olarak belirtilmektedir.

\*\*Performans durumu ECOG kriterlerine göre belirlenmiştir (8).

\*\*\*IPI-”International Prognostic Index” (9)

”Bulky” hastalık- tümörün ölçülebilir en geniş çapının 6 cm üzerinde olması (10)

HS-Hastalıksız sağkalım, y-yaş, LDH-Laktat dehidrogenaz, SS-standart sapma, GA-Güven aralığı

## TARTIŞMA

Baş-boyun lenfomaları ektranodal lenfomalar içerisinde en sık görülen yerleşim yeri gastrointestinal sistemden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (11, 12). Büyük bir çoğunluğu bizim serimizde de olduğu gibi B hücre kökenli ve sıklıkla diffüz büyük hücreli lenfoma histolojik alt grubundadır (12). 1980’ler öncesinde evre I-II baş-boyun diffüz lenfomalar sistemik kemoterapi uygulanmaksızın sadece RT ile tedavi edilmekteydi. Tek başına RT ile tedavi edilen erken evre baş-boyun lenfomalı olguları değerlendiren çalışmalarda olguların %42 ile %46’sında nüks geliştiği (13-15) ve bu nükslerin yaklaşık %25 ile %42’sinin RT sonrası gelişen nüksler olduğu bildirilmiştir (14, 15). Tek başına RT’nin uygulandığı çalışmaların sonuçları bu hastalık grubunda sistemik tedavinin gerekliliğini belirtir tarzdadır. Aynı zamanda gelişen ektranodal nükslerin sadece %2 ile %9’unun ışınlanan hacim içerisinde görülmesi (13-15) ve bu hasta grubunda ölüm nedeninin yaklaşık %85 ile %90 olguda yaygın hastalık olmasına karşın sadece %13 olguda lokal-bölgesel hastalık olması (15, 16)

**Tablo 5-** B-ALPS risk faktörleri ve grupları (10)

-”Bulky” hastalık durumu	yok: 0	var: 1
-Yaş	<60 y: 0	≥60 y: 1
-Serum LDH seviyesi	Normal: 0	Yüksek: 1
-ECOG performans durumu	0-1: 0	2-4: 1
-Evre	I: 0	II: 1

Toplam skor (0-5 arası)

0-1: düşük riskli grup

2: orta riskli grup

3-5: yüksek riskli grup

B-ALPS: ”Bulky” hastalık-yaş, serum LDH seviyesi, performans durumu ve evre (Bulky disease- Age, serum LDH level, Performance status, Stage)

RT’nin tedavideki önemini vurgulamaktadır. Çoklu ajan KT rejimlerinde elde edilen gelişmelerle günümüzde lokalize agresif NHL tedavisinde KT ve RT’yi içeren kombine modalite tedavi daha fazla kabul görmektedir. Tam doz KT yerine daha kısa süreli KT’yi takiben RT eklenmesinin muhtemel yararları, mikroskopik hastalık yayılımının önlenmesi, çapraz direnç oluşturmeyen iki tedavi modalitesinin bir arada kullanılması ve saptanabilen hastalık bölgesine direkt olarak RT uygulanmasıdır (17).

Lokal agresif NHL olgularında KT sonrası RT uygulanmasını içeren kombine tedavi ”South West Oncology Group” (SWOG)’un çalışması sonrasında standart tedavi olarak kabul edilmiştir (18). Bu çalışmada evre I ve ”bulky” tümörü bulunmayan olgular 3 kür CHOP KT’si sonrası tutulmuş alan RT’si veya 8 kür CHOP kollarına randomize edilmişlerdir. 5 yıllık sağkalım sonuçları kombine tedavi lehine anlamlı farklı tespit edilmesine rağmen RT uygulanan kolda geç dönem nükslerin daha fazla olması nedeniyle sağkalım kazancının uzun dönemde daha düşük olmasına rağmen devam ettiği bildirilmiştir. IPI skorlaması modifiye edilerek sağkalım analizleri tekrarlandığında tedavi öncesi kötü prognostik faktörleri bulunan olgularda nükslerin daha yüksek oranda saptandığı ve bu grubun farklı tedavi rejimlerine ihtiyacı olduğu vurgulanmıştır (18).

Yüksek gradlı, ektranodal baş-boyun lenfomalı olgularda tedavi cevabı ve sağkalım açısından farklılıkların gözlemlenmesi çalışmacıları prognostik faktör arayışına yönlendirmiştir. Uluslararası NHL’da prognostik faktörler projesinde dokso-rubisin tabanlı kombine KT ile tedavi edilen agresif NHL’lı olgular tedavi öncesindeki prognostik faktörleri açısından değerlendirilmişlerdir ve bu çalışmanın çok değişkenli analiz sonuçlarına göre Uluslararası Prognostik İndeks (Internatio-

**Tablo 6-** B-ALPS değerlendirmesine göre genel ve hastaliksız sağkalım süreleri ve 12 ile 24 aylık sağkalım oranları (n=30)

Risk grubu	12 aylık GS*	24 aylık GS*	GS süresi (ay) Ortalama±SS	p değeri	12 aylık GS*	24 aylık GS*	GS süresi (ay) Ortalama±SS	p değeri
-Düşük risk (skor 0-1)	100	100	45.34±8.61		100	100	41.34±8.41	
-Orta risk (skor 2)	100	100	21.85±3.73		100	100	17.46±4.26	
-Yüksek risk (skor 3-5)	73	57	25.61±5.31	0.0006	50	18	14.98±4.91	0.0036

\*Değerler % olarak belirtilmektedir.

B-ALPS: "Bulky" hastalık-yaş, serum LDH seviyesi, performans durumu ve evre (Bulky disease- Age, serum LDH level, Performance status, Stage) (10)

GS-Genel sağkalım, HS-Hastaliksız sağkalım, y-yaş, LDH-Laktat dehidrogenaz, SS-standart sapma, GA-Güven aralığı

Belirtilen p değerleri, orta ve yüksek riskli gruplar birleştirilerek düşük riskli grupla kıyaslanarak analiz yapıldığında elde edilen değerlerdir.

nal Prognostic Index-IPI oluşturulmuştur (Tablo 2) (9). Risk gruplarına ait 5 yıllık sağkalım oranı sonuçları sırasıyla %83, 69, 46 ve 32'dir (9). Bizim çalışmamızda da IPI skorlamasına göre 2 yıllık hastaliksız ve genel sağkalım süreleri sırasıyla düşük-orta risk grubunda yaklaşık olarak 99 ay ve 97 ay iken yüksek orta ve yüksek risk grubunda aynı süreler 23 ay ve 14 ay olacak şekilde düşük-orta risk grubu lehine anlamlı farklı bulunmuştur. Her ne kadar IPI skoru sağkalım beklentisi açısından bilgi verse de baş-boyun lenfomalı olgularda aynı risk grubundaki hastalardaki farklılıklar çalışmacıları farklı prognostik faktörlerin arayışına yönlendirmiştir.

Baş-boyun lenfomalarında tümör boyutunun tedaviye cevabı ve sağkalım üzerine etkisini irdeleyen çalışmalar (2, 19-21) sonucunda "bulky" hastalık varlığı kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. Bizim serimizde de "bulky" tümörü bulunan olguların hastaliksız ve genel sağkalım süresi "bulky" hastalığı bulunmayan olgulara kıyasla anlamlı kısa bulunmuştur. IPI skorlamasında ektranodal tutulum yerine bulky hastalık parametresi konularak (B-ALPS) (10) değerlendirme yapıldığında da risk grupları arasında düşük risk faktörü lehine (B-ALPS 0-1) anlamlı sağkalım farkı tespit edilmiştir.

Baş boyun lenfomalarının büyük kısmının "Waldeyer" halkasında tespit edildiği daha önceden belirtilmişti. "Waldeyer" halkası yerleşimli NHL'lı 130 olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada başlıca yerleşim yerinin tonsil olduğu bildirilmiştir (20). Bu çalışmadaki olguların %45'ine sadece KT, %20'sine sadece RT ve %35'ine kombine tedavi uygulanmıştır. Yapılan çok değişkenli analizlerle tonsil yerleşimi ve IPI düşük risk grubunun daha iyi genel sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Retrospektif bir değerlendirme olmasına karşılık basılı literatürde kombine tedavinin önemini vurgulayan en fazla hasta sayılı çalışmalardan biri olması nedeniyle önemlidir (20). Florida Üniversitesine ait 30 yıllık serinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada (2) 19 baş boyun yerleşimli NHL olgusu değerlendirilmiş ve 5 cm ile üzeri çapa sahip tümörlerin prognozunun daha kötü olduğu ve sistemik tedaviye eklenecek RT ile lokal nükslerin büyük bir kısmının önlenilebileceği sonucuna varılmıştır. Tümör büyüklüğünün prognoza etkisinin değerlendirildiği bir diğer çalışma Japonya'dan bildirilen çok merkezli bir çalışmadır (21). Evre I-II, baş boyun yerleşimli agresif B hücreli NHL'sı bulunan 155 olgu değerlendirilmiş, "bulky" hastalık varlığında lokal

nükslerin daha fazla olduğu, hastaliksız sağkalımın daha kısa olduğu ve kombine tedavinin tek başına RT'ye kıyasla anlamlı daha iyi sağkalım sağladığı saptanmıştır.

Bu grup olgularda üzerinde durulması gereken bir diğer husus da lokalizasyonun önemidir. "Waldeyer" halkası yerleşimli lenfomaların %80'i tonsil yerleşimlidir (5). Genellikle lokalizedirler ve diğer baş boyun lenfomalarına kıyasla daha iyi bir gidişata sahiptirler (22). Tonsil NHL'larında çoklu KT rejimi ile tedavi sonrası başlangıç tam yanıt oranları yüksek olmasına rağmen, "bulky" hastalığı veya agresif histoloji tanısı bulunanlarda lokal nüks insidansı yüksek olarak bildirilmektedir (23, 24). Bu konuda ülkemizden bildirilen bir diğer çalışmada patolojik diferansiyasyon derecesinin sağkalım üzerinde etkili en önemli prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (25). Sonuç olarak tümör diferansiyasyon derecesi, evre ve tümör yükü tonsil NHL olgularında en önemli prognostik faktörlerdir (25, 26). Düşük dereceli, evre I tümörlerde tek başına RT uygulanması yanı sıra (18) lokalize bile olsa agresif tonsil NHL olgularında kombine tedavi ile tam yanıt ve sağkalım oranları daha yüksek olarak bildirilmektedir (22, 27, 28).

Sonuç olarak; performans durumu, yaş, evre ve serum LDH düzeyi yanısıra "bulky" hastalık (6 cm üzerinde tümör boyutu) varlığı lokalize, agresif baş-boyun yerleşimli, ektranodal NHL olgularında gözönünde bulundurulması gereken önemli bir diğer risk faktörüdür. Düşük riskli, başlangıçta "bulky" tümörü bulunmayan erken evre agresif lenfomalı olgularda CHOP KT'si ve tutulmuş alan RT'sini içeren kombine tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Düşük risk faktörleri bulunan agresif NHL'lı olgularda başlangıçta uygulanan sistemik tedavi sonrasında TY alınmış olsa dahi tutulmuş alan RT'si uygulanmalıdır. Ne yazık ki düşük performans durumu, yüksek serum LDH seviyesi veya "bulky" hastalık varlığı gibi kötü prognostik faktörleri bulunan olguların standart kombine tedavi ile gidişatları arzulanan düzeyde olamamaktadır. Bu hasta grubunda prognostik faktörlere göre farklı tedavi modaliteleri uygulanması konusunda prospektif, klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## Yazışma Adresi

Dr. Diclehan ÜNSAL

Platin Sokak 16/4 06540 Çankaya, ANKARA

Tel: (312) 202 65 90 Faks: (312) 212 90 02

E-posta: diclehan@gazi.edu.tr

## KAYNAKLAR

1. Prosnitz LR, Mauch PM. Non-Hodgkin's lymphoma. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt Ullrich RK (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.2064-2111.
2. Nathu RM, Mendenhall NP, Almasri NM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: A 30-year experience at the University of Florida. Head Neck 1999; 21: 247-254.
3. Zucca E, Roggero F, Bertoni AC, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. Ann Oncol 1999; 10: 1023-1033.
4. Gürkaynak M, Cengiz M, Akyürek S, et al. Waldeyer's ring lymphomas: Treatment results and prognostic factors. Am J Clin Oncol 2003; 26: 437-440.
5. Jacobs C, Hoppe RT. Non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck extranodal sites. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 357-364.
6. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: Who has "high risk" disease? Blood 1994; 5: 1165-1173.
7. AJCC Cancer Staging Handbook. Springer-Verlag New York, Berlin, Heidelberg, 2002, P425-448.
8. Oken MM, Creech RH, Tormey DC. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5: 649-655.
9. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive NHL: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993; 329: 987-992.
10. Oguchi M, Ikeda H, Isobe K, et al. Tumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A survey of the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 161-168.
11. Barışta İ, Tekuzman G, Fırat D, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in Turkey: Eighteen years' experience at the Hacettepe University. Jpn J Cancer Res 1994; 85: 1200-1217.
12. Prosnitz LR, Mauch PM: Non-Hodgkin's lymphoma. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK: Principles and practice of radiation oncology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004, P: 2064-2111.
13. Banfi A, Banadonna G, Ricci SB, et al. Malignant lymphomas of Waldeyer's ring: Natural history and survival after radiotherapy. Br Med J 1972; 3: 140-143.
14. Gu DZ, Hu YH, Chen KX, et al. Radiotherapy on primary malignant lymphoma of Waldeyer's ring: Analysis of 233 cases. Chin Hematol J 1985; 6: 644-646.
15. Li CQ. Radiotherapy of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring. Chin Cancer J 1992; 14: 477-479.
16. Saul SH, Kapadia SB. Primary lymphoma of Waldeyer's ring: Clinicopathologic study of 68 cases. Cancer 1985; 56: 157-166.
17. Sasai K, Yamabe H, Kokubo M, et al. Head and neck stages I and II extranodal non-Hodgkin's lymphomas: Real classification and selection for treatment modality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 153-160.
18. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1998; 339: 21-28.
19. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bush RS, et al. Role of radiation therapy in localised non-Hodgkin's lymphoma. Radiother Oncol 1985; 4: 211-223.
20. Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, et al. Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: Clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients. Head Neck 2001; 23: 547-558.
21. Hayabuchi N, Shibamoto Y, Nakamura K, et al. Stage I and II aggressive B-cell lymphomas of the head and neck: Radiotherapy alone as a treatment option and the usefulness of the new prognostic index B-ALPS. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 44-50.
22. Mohammadianpanah M, Omidvai S, Mosalei A, et al. Treatment results of tonsillar Lymphoma: A 10-year experience. Ann Hematol 2005; 84: 223-226.
23. Ruijs CD, Dekker AW, van Kepmen-Harteveld ML, et al. Treatment of localized non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck. Cancer 1994; 74: 703-707.
24. Velasquez WS, Fuller LM, Jagannath S, et al. Stage I and II diffuse large cell Lymphoma. Prognostic factors and long-term results with CHOP-Bleo and radiotherapy. Blood 1991; 77: 942-947.
25. Barışta İ, Tekuzman G, Gülü İ, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of the tonsil: A retrospective analysis of twenty-eight patients with primary tonsillary lymphoma. Tumori 1995; 81: 234-237.
26. Endo S, Kida A, Sawada U, et al. Clinical analysis of malignant lymphomas of tonsil. Acta Otolaryngol 1996; 523: 263-266.
27. Gao YH, Li YX, Zhao LJ, et al. Treatment of early stage primary tonsil non-Hodgkin's Lymphoma. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2003; 24: 190-192.
28. Aviles A, Delgado S, Ruiz H, et al. Treatment of non-Hodgkin's Lymphoma of Waldeyer's ring: Radiotherapy versus chemotherapy versus combined therapy. Eur J Cancer Oral Oncol 1996; J32B: 19-23.