

	KÖK HÜCRE NAKLİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANI ve TEDAVİ YAKLAŞIMI – SOP -2021	DOKÜMAN NO	HMO.RH.05
		İLK YAYIN TARİHİ	02.10.2023
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	1/17

Amaç Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma hastalığının tanı, tedavi ve takibini içeren prosedürü ortaya koymak

Kapsam: Bu SOP; ; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Kliniğinde takip edilen Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı tüm hastaların tanı, takip ve tedavisini kapsar.

Kısaltmalar:

DBBHL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

WHO: World Health Organization

PAAG: Posterior Anterior Akciğer Grafisi

CD: Cluster of Differentiation

ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

PET BT: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

MMR: Mediastinal kitle oranı,

MTR: Mediasten toraks oranı

HyperCVAD: Hiperfraksiyone siklofosamid, vinkristin, doxorubisin ile değişimli olarak metotreksat, sitarabin ve intratekal metotreksat

DA-EPOCH-R: Etoposid, Prednisone, Vinkristin, Siklofosamid, Doxorubisin, Rituximab

R-ICE: Rituximab, ifosfamid, karboplatin, etoposid

R-GDP: Rituximab, gempitabin, sisplatin, dexametazon

IHC: İmmünohistokimya

TART: Tutulu Alan Radyoterapisi

Gy: Gray

OKHN: Otolog kök hücre nakli

AKHN: Allogeneik kök hücre nakli

Tanımlar: Tüm kavramlar faaliyet akışında tanımlanmıştır.

Sorumlular: ; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Servisinde çalışan tüm doktorlar

Faaliyet akışı:

1- DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANISI

Histopatolojik tanı; uzman hematopatologlar tarafından cerrahi materyal veya eksizyonel lenf nodu biyopsisinin değerlendirilmesi ile konur. Eksizyonel lenf nodu biyopsisinin mümkün olmadığı durumlarda trucut biyopsi de kabul edilebilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tanıda yeri yoktur.

Şüpheli durumlarda başka bir hematopatologdan ikinci görüş alınmalıdır. Lenfoma hücreorjinini (Germinal Merkez ya da Non-germinal Merkez) ayırt etmek için uygun immünohistokimyasal panel yapılmalıdır.

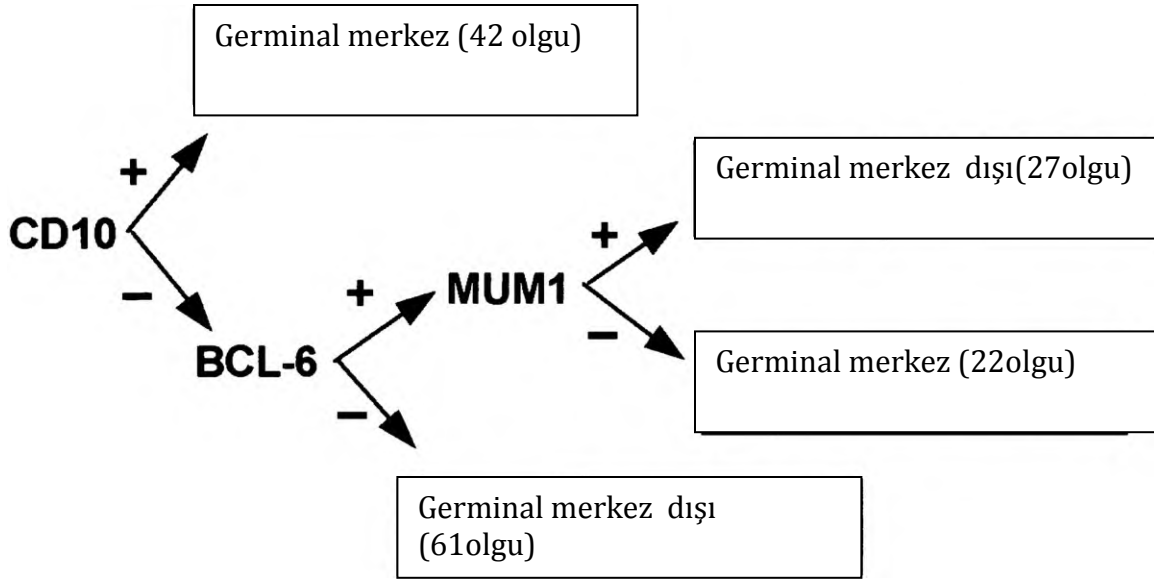
İmmünohistokimyasal panel: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL-2, BCL-6, KI-67, IRF4/MUM1, MYC içermelidir.

Ek olarak cyclin D1, kappa/lambda, CD30, CD138, EBER-ISH (ebstein barr virus in situ hidridizasyonu), ALK, HHV-8, SOX-11 çalışılabilir.

*tipik immünohistokimyasal panelde CD20 +, CD45 +, CD3 – saptanır diğer markerlar alt gruplama içindir.

İmmünohistokimyasal yöntemlerle Hücre orjinini belirleme;

Hans algoritması: CD 10, BCL-6, MUM1 kullanılarak sınıflama yapılmaktadır. Gen ekspresyon profili (GEP) ile karşılaştırıldığında %85-90 duyarlılığı, %52-82 özgüllüğü mevcuttur. Pozitif prediktif değeri %55-82 ve negatif prediktif değeri %83-90 oranındadır.



Kaynak :Hans, C. P., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., Gascoyne, R. D., Delabie, J., Ott, G., Müller-Hermelink, H. K., Campo, E., Braziel, R. M., Jaffe, E. S., Pan, Z., Farinha, P., Smith, L. M., Falini, B., Banham, A. H., Rosenwald, A., Staudt, L. M., Connors, J. M., Armitage, J. O., & Chan, W. C. (2004). Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 103(1), 275-282. Accessed October 06, 2018. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1545>.

İmmünohistokimyasal olarak Double ekspressor olarak tanımlanan MYC (>%40 MYC) ve BCL-2 (> %50 BCL-2) ya da BCL-6 içeren Germinal Merkez immünofenotipi olanlarda dokuda FISH ile MYC, BCL-2, BCL-6 rearranjanları çalışılmalıdır.

2- WHO 2016 SINIFLAMASI- DBBHL

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), NOS

Germinal merkez B-hücreli tip

Aktive B hücreli tip

T-hücrelerinden/histiositten zengin büyük B-hücreli lenfoma

Primer kutanöz DBBHL, bacak tipi

EBV+ DBBHL, NOS

IRF-4 rearranjanı gösteren büyük b hücreli lenfoma

Kronik inflamasyon ile ilişkili DBBHL

*Primer mediastinal (timik) büyük B-hücreli lenfoma

Intravasküler büyük B-hücreli lenfoma

ALK+ büyük B-hücreli lenfoma

Plasmablastik lenfoma

Primer effüzyon lenfoması

HHV8+ DBBHL, NOS

* Burkitt lenfoma

11q aberasyonlu Burkitt-benzeri lymphoma

*MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanı gösteren yüksek dereceli B–hücreli lenfoma

*Yüksek dereceli B–hücreli lenfoma, NOS

DLBCL ve Klasik tip Hodgkin lenfoma arasında özellikler gösteren sınıflandırılmayan tip B-hücreli lenfoma

*İşaretli Lenfoma alt gruplarının tedavileri ayrı başlık altında toplanmıştır, diğer alt gruplara standart tedavi planlanır.

**Primer santral sinir sisteminin diffüz büyük B hücreli lenfoması, primer santral sinir sistemi lenfomaları içinde değerlendirilecektir.

NOT: WHO 2016 OLGUN B HÜCRELİ LENFOİD MALİGNİTE SINIFLAMASI EKLERDE TABLO 1’DE VERİLMİŞTİR.

3-TANI ANI RUTİNLERİ

I. Öykü ve Fizik Muayene

Öykü :Yaş , cinsiyet , meslek,mevcut ek hastalıkları ve enfeksiyon öyküsü, ilaç öyküsü ve sürekli kullandığı ilaçlar , B semptomları, soygeçmiş sorgulanır.

B semptomları;

ateş:3 hafta boyunca $>38^{\circ}\text{C}$ olup enfeksiyon ile ilişkilendirilmemeli,

gece terlemesi:1 ay normal oda ısısında atletini ıslatacak düzeyde terleme,

kilo kaybı: son 6 ayda, açıklanamayan bir şekilde, vücut ağırlığının $>10\%$ ’undan fazlasının kaybı ‘nı tanımlanır.

Fizik muayene:

- Doğru Onkoloji İşbirliği Grubu(ECOG) kriterlerine göre performans status belirlenmesi
- Lenf nodu bölgeleri (sıklıkla tutulan waldeyer halkası, servikal, supraklavikular, aksillar, inguinal, femoral bölgeler)
- Organomegali değerlendirilmesi Karaciğer ve dalak kot altı boyutlarının cm olarak belirtilmesi)
- Daha az tutulan oksipital, preaurikular, epitrochlear ve popliteal lap bölgelerinin muayenesi ve cilt muayenesi unutulmamalıdır.

- Santral sinir sistemi tutulumu düşündüren bulgular açısından dikkatli olunmalıdır.
- Tüm sistemik muayeneler tamamlanmalıdır.

ECOG

ECOG 0: Hiçbir yakınması yok.

ECOG 1: Ayakta ve aktiftir, kendi ihtiyaçlarını görebilir, ama bazı şikayetleri vardır.

ECOG 2: Zamanının >%50 ayakta geçirir, kısmen yardıma ihtiyaç duyar.

ECOG 3: Zamanının <%50 ayakta geçirir, bakıma ihtiyacı vardır.

ECOG 4: Yatağa bağımlıdır.

II. Laboratuvar Değerlendirmeleri

- Tam kan sayımı, periferik yayma
- Biyokimyasal değerlendirme,
- Koagülasyon testleri (PT, aPTT, Fibrinojen)
- Tam idrar tahlili (TİT)
- Sedimentasyon, C-Reaktif Protein (CRP)
- Beta 2 mikroglobulin
- Viral markerlar (HbsAg, Anti Hbs, Anti HbcIgG ve IG M, Anti HCV ve Anti HIV)
- Kan grubu
- Ig G, A, M
- PAAG
- Pet-BT ile evrelendirme
- PET BT çekilemeyeceği durumlarda BT (boyun, toraks, tüm abdomen)
- Beta Hcg (doğurganlık çağındaki kadınlarda)
- İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili danışmanlıklar, eğer kemoterapi veya pelvik radyoterapi düşünülüyorsa semen/oosit kriyoprezervasyonu için ilgili merkezlere yönlendirilmesi
- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (Kemik iliği aspirasyon ve bipsisi yapılamadığı durumlarda PET BT tutulum açısından değerlendirilecektir).
- EKG, EKO ve tedavi öncesi kardiyoloji konsültasyonu
- SSS tutulumu kuşkusu olan hastalarda BOS incelemesi ve kraniyal MR

Not : Onkolojik acillerden spinal kord basısı, perikardiyal tamponad, hiperkalsemi, vena cava sendromu, hiperlökositoz, akut hava yolu tıkanması, menengial tutulum /

intrakranial kitle, hiperürisemi ve tümör lizis sendromu, intestinal veya üretral obstruksiyon görülebilir; bu durumlar acil tedavi yaklaşımları gerektirmektedir.

4-EVRELEME

Evrelemede gözden geçirilmiş **Ann Arbor Sistem** kullanılarak lenf düğümlerinin dağılımı dikkate alınmalıdır. Bu amaçla görüntüleme için PET/BT öncelikli tercih edilir. Her hastaya kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.

Gözden geçirilmiş Ann-Arbor Evreleme sistemi (Lugano revizyonu)

Erken Evre	Nodal Tutulum	Ekstranodal tutulum
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tekeksranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında ikiveya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ekstranodal tutulum
II Kitlese*	Kitlese lezyonla birlikte evre II hastalık	Uygulanamaz.
İleri Evre		
III	Diyaframın her iki tarafındanodal tutulum veya dalaktutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz.
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz.

*Tonsiller, waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.

KAYNAK: Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., & Lister, T. A. (2014). Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*, 32(27), 3059–3067. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>

5- PROGNOZ BELİRLENMESİ

A-The International prognostik index (IPI):

1993'te agresif NHL'ların doksorubisin içerikli kemoterapiler sonrasındaki prognozunu belirlemek için geliştirilmiştir. 2031 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

- Yaş > 60
 - Serum laktat dehidrogenaz (LDH) normalden yüksek olması
 - ECOG performans durumu ≥ 2
 - Klinik evre III veya IV
 - Ekstranodal hastalık tutulumu sayısının > 1
- Her bir özelliğe 1 puan verilerek hesaplama yapılır.

Tablo 1: IPI skoru

Risk grubu	puan	Ritüksimabsız Antrasiklin bazlı tedavi ile NHL'de 5 yıllık toplam sağkalım oranı	Standart KT'ye ritüksimab eklenince 3yıllık toplam sağ kalım oranı
Düşük risk (low risk)	0-1 puan	73	91
Düşük-orta risk (low-intermediate)	2 puan	51	81
Yüksek -orta risk (high-intermediate)	3 puan	43	65
Yüksek risk (high)	4-5 puan	26	59

B-Yaşa göre düzeltilmiş IPI: 60 yaşın altındaki hastalar için klinik evre, performans durumu ve LDH düzeyine göre hesaplanır.

60 yaş altı hastalarda IPI

- ECOG 2-4
- Evre 3-4
- Serum LDH> normal

Risk grubu	puan	5 yıllık OS
Düşük	0	56
Düşük-orta	1	44
Yüksek- orta	2	37
Yüksek	3	21

Kaynak :1- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329:987
2-Ziepert, M, Hasenclever, D, Kuhnt, E, et al. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:2373.

C- NCCN-IPI:Yaş ve LDH düzeyine göre puanlama detaylandırılmıştır. Tutulan ektranodal bölgenin sayısından çok bölgenin yerine göre puanlama yapılır. 2001 yılından beri R-CHOP tedavisi almış 1138 hastadan elde edilen kohort çalışmasına göre veriler oluşturulmuştur.

Tablo 3: NCCN-IPI

41-60 yaş arası	1 puan
60-75 yaş arası	2 puan
Yaş> 75 yıl	3 puan
LDH oranı> 1 -3 kat artmış	1 puan
LDH oranı> 3 kat artmış	2 puan
ECOG PS $\geq$ 2	1 puan
Ann Arbor Evre III - IV	1 puan
Kemik iliği, merkezi sinir sistemi, karaciğer / gastrointestinal sistem veya akciğeri içeren ektranodal hastalık	1 puan

Risk grubu	puan	5 yıllık toplam sağkalım	5 yıllık ilerlemesiz sağkalım
Düşük risk	0-1 puan (%12)	%96	%94
Düşük-orta risk	2-3 puan (%37)	%77	%72
Yüksek -orta risk	4-5 puan(%37)	%56	%54
Yüksek risk	$\geq$ 6 puan(%14)	%38	%35

6- DEAUVILLE PET SKORLAMA SİSTEMİ

Skor	PET/BT sonucu
1	Tutulum yok
2	Tutulum $\leq$ mediasten
3	Mediasten < Tutulum < Karaciğer
4	Herhangi bir bölgedeki tutulum karaciğerden ılımlı olarak yüksek
5	Herhangi bir bölgedeki tutulum karaciğerden belirgin olarak yüksek ve/veya yeni lezyon
X	Lenfoma ilişkisiz bölgelerde tutulum varlığı

En uygun PET BT zamanlaması:

- Ara yanıt deęerlendirmesi için PET BT:

1. Erken evre 3. kür kemoterapiden 3 hafta sonra,
2. İleri evre hastalıkta 4. kür kemoterapidensonraki 3.haftada;

-Tedavi sonunda yanıt değerlendirmesi için yapılan PET BT: Tedaviden 6 hafta sonra ve radyoterapiden ise en az 3 ay sonra yapılmalıdır.

7-DBBHL'DA TEDAVİ

Tedavide hedef tam remisyon olmalıdır. Hematolojik toksisite nedeniyle doz azaltımı yapılmamalıdır. Yüksek tümör yükü olanlarda tümör lizis sendromunu önlemek için gerekli önlemler alınmalıdır.

- Hastanın **KLİNİK ÇALIŞMA*** için uygunluğu değerlendirilir.

A.Yeni tanı DBBHL'da devam eden çalışmalar:

1.Acalabrutinib+R-CHOP versus R-CHOP

B. R/R DBBHL'da devam eden çalışmalar:

1. Epcoritamab-R-GEMOX versus R-GEMOX

C.Üç line tedaviye refrakter erken erişim glofitamab-obinutuzumab

Birinci basamak tedavide R-CHOP (21 günde bir) DBBHL için standart tedavidir.

21 günde bir Rituksimab 375 mg/m², siklofosamid 750 mg/m², doksorubisin 50 mg /m², vinkristin 1.4 mg/m²(maximum 2 mg), prednizon 100 mg/gün (metilprednizolon 80 mg/gün)oral 5 gün.

Tedavi 3 grupta incelenecektir:

- 1- Erken evre DBBHL da tedavi
- 2- İleri evre DBBHL da tedavi
- 3- Bulky Kitleli hastalıkta tedavi
- 4- Nüks / Primer refrakter DBBHL da tedavi

1)Erken evre DBBHL'da tedavi

Erken evre; Ann-arbor sınıflamasına göre Evre 1-2 hastalıktır.Bir radyasyon alanı etkilenmiştir.

- Hastanın **KLİNİK ÇALIŞMA** için uygunluğu değerlendirilir.

- Bulky hastalığı olmayan (<7.5 cm) erken evre DBBHL için 3 kür R-CHOP rejimi sonrasında tutulu alan radyoterapisi (IFRT) önerilmektedir.
- Evre 1-2 DBBHL’da tedavi başlangıcında radyasyon onkolojisine danışılarak RT planı yapılır.
- 3 kür R-CHOP sonrasında (3 hafta) PET-BT ile yanıt değerlendirilir.
- Tam yanıt varsa PET BT(Deauville skoru1-2-3) planlanan RT tedavisi (30 Gy)yapılarak tamamlanır. RT alamayacak grupta ise 1 kür R-CHOP daha verilerek toplam tedavi 4 kür R-CHOP’a tamamlanır.
- Kısmi yanıt olanlarda (PET BT Başlangıca göre azalmışDeauville skoru 4 tutulum) daha yüksek doz RT (36-40 Gy) uygulanır. RT alamayacak grupta tedavi 6 kür R-CHOP’a tamamlanır.
- Progresif hastalık (PET BT artmışDeauville skoru 5) varsa ve yanıt yoksa hastalık düşündüren yerden biyopsi alınarak sonuca göre 2. Basamak tedaviye geçilir.

ERKEN EVRE DBBHL: 3 kür R-CHOP + tutulu alan RT

Radyoterapi planlanmayacak hasta grubu:

- ✓ orofarings tutulumu olan hastalarda
- ✓ mediastinel tutulumu olan genç kadınlarda
- ✓ pelvik tutulumu olanlarda
- ✓ meme , tiroid gibi malignite öyküsü olanlarda
- ✓ kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda radyoterapi yan etkileri nedeniyle radyoterapi yapılmadan R-CHOP tedavisi tamamlanır.

Kemoterapiden 6 hafta; Kemoradyoterapi 12 hafta sonrasındaPET-BT ile tedavi sonu yanıt değerlendirilir:

- ✓ Tam remisyon (PET BTDeauville skoru1-2-3) elde edildiyse takibe alınır,
- ✓ Kısmi yanıt,dirençli yada ilerleyici hastalığı olanlar (PET BTDeauville skoru4-5) biopsi sonrası ikinci sıra tedavi yaklaşımına alınır.

2-)İleri evre DBBHL’da tedavi

Modifiye lugono sistemine göre Evre 3-4 hastalık ileri evre olarak kabul edilir.

İleri evre DBBHL’da standart tedavi 21 günde bir 6 kür R-CHOP dır.

4 kür R-CHOP sonrası PET-BT ile ara değerlendirme yapılır.

- ✓ Tam remisyon (PET BT Deauville skoru1-2-3) ve kısmi yanıt (Deauville 4, 5a ancak SUV max’ta anlamlı azalma olmuşsa) elde edilen hastalarda tedavi 6 küre tamamlanır.
- ✓ Dirençli / ilerleyici hastalığı olanlarda (Deauville skoru 4 ve 5a ancak SUV max’ta anlamlı azalma olmamışsa; 5b, X) biyopsi yapılarak sonucuna göre hastalık refrakter ise ikinci sıra tedaviye geçilir.
- ✓ Biopsi sonucu aktif hastalık dışlanırsa tedavi 6 kür R-CHOP’a tamamlanır; 6 hafta sonrasında tedavi sonu PET CT çekilir: Tam remisyon (PET BTDeauville skoru1-2-3) elde edildiyse takibe alınır, Kısmi yanıt,dirençli yada ilerleyici hastalığı olanlar (PET BT Deauville skoru4-5) biopsi sonrası ikinci sıra tedavi yaklaşımına alınır.
- ✓ 4 kür R-CHOP sonrası biopsi aktif hastalıkla uyumlu gelirse relaps refrakter hastalık tedavisi uygulanır.

3-) BULKY (kitleli) hastalıkta Tedavi

Evre 2 Bulky hastalık evre 3-4 gibi benzer prognostik özelliğe sahip olması nedeniyle daha agresif tedaviler gerektirmektedir.(5 yıllık median sağkalım bulky hastalıkta %60 , bulky olmayan hastalıkta %90’dır.)

Bulky hastalığı (≥ 7.5 cm) olan Erken evre DBBHL:

6 kür R-CHOP verilir; tedavi sonrasında PET-CT’ye göre tutulu alan RT (30-40 Gy) eklenir.

4-) Upfront Nakil: (endikasyon dışı)

- Yüksek grade’li DBBHL (double ve triple hit lenfoma)
- Yüksek riskli DBBHL (IPI: 4-5)
- Primer SSS lenfomasında
- Tanı anında SSS tutulumu olan DBBHL’da CR1’de upfront nakil yapılır.

5-)Nüks / Primer refrakter DBBHL da tedavi

- Refrakter hastalık yeni lezyonlar gelişmeden başlangıçtaki lezyon boyutunda %50'den daha az küçülme olmasıdır.
- İlerleyici hastalık lezyon boyutunda > %50 artış olması ya da yeni lezyonların saptanması olarak tanımlanır.
- Nüks hastalık tam remisyon elde edilen olgularda yeni lezyonların saptanmasıdır. Nüks hastalık genellikle semptomatiktir.
- Nüks olgularda patolojik doğrulama yapılmalıdır.
- Tanı anındaki evrelendirme ve değerlendirmeler yeniden yapılmalıdır.
- Kök hücre mobilizasyonu açısından kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır.
- Rituximab direnci: RTX içerikli bir tedavi tamamlandıktan sonra 6 ay içinde nüks ya da primer refrakter olmasıdır.
- Kurtarma tedavileri : Gemcitabine yada sisplatin bazlı tedaviler kullanılabilir. GDP , DHAP , ICE , ESHAP , GemOx vb kullanılabilir.

Kliniğimizde kurtarma tedavisi olarak R-GDP kullanılmaktadır (RTX direnci yoksa).

(21 günde bir, Rituximab 375 mg /m² 1. gün, Gemcitabine 1000 mg /m² 1. ve 8. günlerde, Cisplatin 75 mg/m² 1. günde , 40 mg deksametazon ilk 4 gün)

- 2 kür R-GDP sonrasında Pet BT ile yanıt değerlendirilir: tam /kısmi yanıt elde edilen kemosensitif hastalıkta uygun hastalara OKHN planlanmalıdır.
- Kemik iliği tutulumu yok ise 3. Kürde R-GDP ile mobilizasyon planlanmalıdır.
- Yanıt değerlendirmede kemik iliği tutulumu olan hastalarda 2.kür tedavi sonrası aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir. Kemik iliği tutulumu saptanmaz ise 3.kürde R-GDP ile mobilizasyon planlanabilir. Kemik iliği tutulumu devam ediyorsa tedavi değişikliği yapılmalıdır.
- OKHN için en sık kullanılan hazırlama rejimi BEAM (karmustin, etoposid, sitarabine, melfalan) dır .
- Kurtarma tedavisine refrakter olgularda hasta bazında karar verilmelidir. İlk kurtarma tedavisine yanıt vermeyen hastalarda 2. Bir kurtarma tedavisi (Germinal merkez tipi ise DHAP; germinal merkez dışı tipinde ise obinutuzumab-bendamustin) verilmelidir.
- 3.basamak kurtarma tedavisinde: Erken erişim glofitamab (anti-CD3-CD20 BITE)-obinutuzumab tedavisi için değerlendirilecek.
- Erken erişim için uygun değilse: Germinal merkez tipinde obinutuzumab-bendamustin; germinal merkez dışı tipinde lenalidomide, ibrutinib verilebilir.
- RT ya da palyatif tedavilere yönlendirilebilir.
- Uygun hastalarda(yaş, performans, donör durumuna göre) allojenik kök hücre nakli düşünülebilir.

6- YAŞLI – UNFİT HASTAYA YAKLAŞIM

- 70- 80 yaş arasında hastanın geriatrik değerlendirmesine göre birinci basamakta R-miniCHOP ya da R- Bendamustin (70-90 mg/m²) kullanılabilir (Kardiyovasküler hastalığı olanlarda R-GCVP düşünülebilir).
- 2.basamak tedavi:
- Gemsitabin bazlı tedaviler,R-GDP; R-GemOx kurtarma tedavileri arasında sayılabilir.
- Aktive B hücre fenotipli DBBHL'da geri dönüşsüz brutonkinaz inhibitörü olan Ibrutinib ; İmmün düzenleyici ilaçlardan Lenalidomid kullanılabilir.
- 80 yaş üstünde ilk sıra tedavide R- steroid yada R-bendamustin (70mg/m²) kullanılabilir.
- Yaşlı , refrakter hastalığı olan ,performansı kötü , OKHN'e uygun olmayan hastalar için prednizon, etoposid, prokarbazin ve siklofosfamid (PEP-C) uygulanabilir .
- Palyasyon amaçlı radyoterapi uygulanabilir.

7 –YÜKSEK GRADE B HÜCRELİ LENFOMA

- FISH ile tespit edilmiş Myc ve BCL 2 +/- BCL 6 pozitifliği olan lenfomalara DHL denmekte olup WHO 2016 sınıflamasında 'Yüksek gradeli B hücreli lenfoma' olarak sınıflandırılmaktadır .
- Büyük çoğunluğu germinal merkez B hücreli lenfoma tipindedir. R-CHOP ile yüksek başarısızlık oranına sahip olması nedeniyle doz ayarlanmış R- EPOCH (etoposide, doksorubicin, vincristine, siklofosfamid) 6 kür olarak ilk sıra tedavide kullanılabilir.
- Hasta R-CHOP tedavisi almış ise 6 kür tedavi sonrasında OKHN ile konsolidasyon(endikasyon dışı) planlanabilir.
- SSS tutulumu açısından yüksek riskli olması nedeniyle profilaktik intratekal tedavileri yapılmalıdır.

8- PRİMER MEDİASTİNEL B HÜCRELİ LENFOMA VE TEDAVİSİ

- DBBHLdan ayrı bir klinikopatolojiye sahip ayrı bir lenfoma türüdür. Anterior mediastinde lokal, invaziv kitle ile başvuran hastalarda v. cava superior sendromu, effüzyonlar, nefes darlığı, öksürük, yutma güçlüğü vb semptomlarla başvururlar. Tümör hücreleri timik b hücrelerinden köken alırlar, DBBHL ile ayırtedilmelidir.
- Tedavide doz ayarlanmış R-EPOCH (etoposide, doksorubicin, vincristine, siklofosfamid ve metilprednizolon ve rituksimab) tedavisi yanıt durumuna göre 6-8 küre tamamlanır.
- R-EPOCH sonrası rezidü hastalıkta radyoterapi düşünülebilir.
- Relaps/refrakter hastalıkta 2.basamakta GDP +/- Rituximab verilir. Hastanın CD30 pozitifliğinde tedavide brentuximab düşünülebilir.
- 3.basamakta pembrulizumab endikasyon dışı düşünülebilir ya da var olan klinik

çalışmaya yönlendirilir.

9-İZLEM

- Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, 5 yıldan sonra yılda bir izlem yapılmalıdır.
- İzlemde öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri yapılır.Gerekirse görüntüleme yapılır.
- Rutin olarak 1.yılda BT veya PET- BT yapılmalıdır.
- Boyuna RT alan hastalarda tiroid fonksiyon testleri takip edilmelidir.
- İmmünoterapi alan olgularda da tiroid fonksiyon testleri takip edilmelidir.
- Sekonder malignite riski nedeniyle kanser tarama tetkiklerine yönlendirilmelidir.

10-SANTRAL SİNİR SİSTEMİ PROFİLAKSİSİ

SSS tutulumu riski için prognostik model (NCCN 2021) CNS-IPI

1. Yaş >60
2. Serum LDH> normal
3. ECOG >1
4. EVRE 3-4
5. 1 den fazla bölgede ektranodal tutulum
6. Böbrek ya da adrenal bez tutulumu (tek başına varlığı yeterlidir)

Düşük risk :0-1
Orta risk : 2-3
Yüksek risk : 4-6

- CNS –IPI si Yüksek riskli hastalara veya aşağıdaki durumlarda:
- Double Hit lenfomalara
- Meme tutulumlu DBBHL
- Testiküler tutulumu olanlara
- HIV ilişkili lenfomalara
- Primer kütanöz DBBHL, bacak tipi

Fit hastalarda her kürde MTX 3 gr/m2 infüzyon şeklinde; unfit hastalarda her kürde 40 mg sitarabine, 12 mg methotreksat , 4 mg dekort intratekal tedavi uygulanmalıdır(Toplam 4 kez).

11- ANTi-CD20 MONOKLONAL ANTiKOR (RİTUKSİMAB) TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARDA VİRAL REAKTİVASYON

- Rituksimab uygulanacak tüm hastalarda hepatit B için HBsAg , anti Hbs, anti HBc IG G testleri bakılmalıdır.
- Tarama testlerinden birinde pozitiflik var ise HBV DNA, Hbe ag ve anti Hbe gönderilmelidir.
- HBsAg ve/veya HBc IgG Ab pozitifliği olan her hastaya kemoterapi ile birlikte tedavi amaçlı tenofovir uygulanmalıdır.
- Tedavi başlangıcında enfeksiyon hastalıklarıyla konsülte edilerek tenofovir 245mg 1x1/gün başlanmalıdır.
- Tedavi süresince 3 ayda bir HBV DNA ve ALT izlenmelidir. HBV DNA pozitifse aylık takibi yapılmalıdır.
- Kemoterapi sona erdikten sonra 12 aya kadar profilaksiye devam edilmelidir.

LUGANO – 2014 – REVİZE EDİLMİŞ YANIT KRİTERLERİ

Yanıt	PET-BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Tam remisyon	Tam metabolik remisyon	Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümlerinin lenf düğümü dışı tutulumlar	5ND ⁺ derezidüel kitle ile birlikte veya değil Skor 1, 2 veya 3* Waldayer halkasında veya aekstranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutulumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (ör: kemoterapi etikisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tutulum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam metabolik yanıtta bahsedilir.	Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri LDİ'de $\geq 1,5$ cm altına küçülmelidir. Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır.
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normal küçülmüş
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır

Parsiyel	Parsiyel metabolik cevap	Parsiyel remisyon (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümü veya lenf düğümü dışı alanlar	Başlangıca göre azalmış skor 4 veya 5+ tutulum (uptake) ve herhangi boyutta arta kalan kitle. Ara değerlendirilmede bu bulgular hastalığın iyileşmesini gösterir Tedavi sonu değerlendirmede bu bulgular arta kalan hastalığı gösterir	Altı ölçülebilir lenf düğümü veya lenf düğümü dışı bölgenin SPD'de $\geq$ %50 küçülmesi Lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin. Ortadan kaybolduysa 0x0 mm 5x5 mm'den büyük fakat normalden küçük lenf düğümleri için hesaplama için güncel boyutlarını kullanın. Yok/normal, küçülmüş fakat büyüme yok Dalak normalden büyük fakat %50'den fazla küçülmüş Yok Uygulanamaz
Ölçülemeyen lezyonlar	Uygulanamaz	
Organ büyümesi	Uygulanamaz	
Yeni Lezyonlar Kemik iliği	Yok Başlangıçta değerlendirilmeyen göre azalmış fakat normal kemik iliğine göre artmış arta kalan tutulum (uptake) (kemoterapiye bağlı reaktif diffüz tutulum). Eğer kemik iliğinde lenf düğümünde yanıt araştırmaya devam eden fok altı tutulum varsa MR, biyopsi veya tekrar tarama ile değerlendirilmelidir.	
Yanıtız veya stabil hastalık	Metabolik yanıt yok	Stabil hastalık
Hedef lenf düğümleri / lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirilmede başlangıca göre anlamlı değişim olmayans skor 4 veya 5 FDG tutulum (uptake)	6 ana ölçülebilir lenf düğümü veya lenf düğümü dışı alanda başlangıca göre $<$ %50 küçülme, ilerleyici hastalık kriterlerinin oluşmaması
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	İlerleyici artırsan olmaması
Organ tutulumu	Uygulanamaz	İlerleyici artırsan olmaması
Yeni lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıca göre değişiklik yok	Uygulanamaz

İlerleyici hastalık	İlerleyici metabolik hastalık	Enaşağıdaki 1 PPD ile değerlendirilmeli
Tek hedeflenmiş lenf düğümü kitleleri Lenf düğümü dışı lezyonlar Tek lenf düğümü/lezyona aşağıdaki lenf lenf FDG tutulmuş alan.	Başlangıç göre artmış skor 4 veya 5 tutulum (uptake) ve/veya Arayış tedavisi sonucunda değerlendirilmedi anormal olmalı: LDİ > 1,5 cm ve PPD ≥ %50 artma ve L Dİ veya SDİ' de artış	≤ 2 cm lezyonlar için 0,5 cm > 2 cm lezyonlar için 1 cm Dalak büyüklüğü durumundaki dalak boyutu başlangıçtaki artışına göre > %50 artmalı (ör: 15 cm'lik dalak > 16 cm' e büyümelidir). Eğer daha önceden dalak büyüklüğü yoksa başlangıç göre en az 2 cm büyümelidir Yeni veya devam eden dalak büyüklüğü Yeni veya önceki ölçülmemiş lezyona göre açık büyüme. Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması. Yeni gelişen > 1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen > 1 cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer < 1 cm ise varlığı keskin ve lenfomaya bağlı olmalıdır Yeni veya tekrarlayan tutulum
Ölçülmemiş lezyonlar	Yok	
Yeni Lezyonlar	Başka etyolojilerden ziyade lenfoma ile ilgili yeni FDG tutulumu (Ör: enfeksiyon, inflamasyon). Yeni lezyonun etyolojisi kesinleşilse biyopsi veya aralık tarama ile değerlendirilmelidir.	
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak	

Kısaltmalar: 5ND, 5 nokta değerlendirme; BT, bilgisayarlı tomografi; FDG, fluorodeoksiglucose; İHK, immünhistokimya; LDİ, lezyonun
transfers çapının en uzun ölçüsü; PPD, LDİ ve dikey çapın çarpımı; SDİ, LDİ ye en kısası dikey çizgi; SPD, çoklu lezyonları içindeki yolların toplamı.

*Özellikle arada değerlendirilmeyse 3 skoru standart tedavide pek çok hasta için iyi prognoz işaretidir. PET için envetteda yalıtımını
değerlendiren çalışmalarda skor 3 yetersiz yanıt olarak kabul edilebilmektedir (yetersiz tedaviden kaçınmak için). Ana lezyonun
ölçümünde: İlk etapta ölçmek için alıtıya kadar seçilmiş geniş lenf düğümleri, lenf düğümü kitleleri ve lenf düğümü dışı kitleler seçilmiştir.
Ölçülmemiş lezyonlar: Ölçüm alınmamış herhangi lezyon. Bulezyonlar herhangi lenf düğümü, lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı
kitleler olabilir ve yapıları lenf düğümü, asit, kemik lezyonları, leptomeningeal hastalık, abdominal kitleler ve diğer kitleler gibi ölçülme
gerekli olmadığından enfeksiyon hastalığına bağlı olup anormal olarak kabul edilen lezyonlar olabilir. Waldeyer halkası veya lenf düğümü dışı alanlar
(ör: Gİ sistem, karaciğer, kemik iliği), FDG tutulumu tam metabolik yanıtta dihidromediastendahi hafazla olabilir fakat çevreleyen normal
dokunun fizyolojik tutulumundan (uptake) daha fazla olmamalıdır (ör: kemoterapi veya G-CSF sonrası kemik iliği aktivasyonu).

+PET 5 ND: 1, arka alandan daha fazla tutulum (uptake) yok; 2, tutulum (uptake) ≤ mediasten; 3, tutulum (uptake) > Mediasten fakat
≤ karaciğer; 4, tutulum (uptake) orta > karaciğer; 5, tutulum (uptake) karaciğerden belirgin yüksek ve/veya yeni lezyonlar; X,
lenfomaya bağlı olmayan yeni tutulum (uptake) alanları

Kaynak :Cheson, B.D., et al., Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin
and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. Journal of Clinical Oncology, 2014.