

NON-HODGKİN LENFOMA

Tanım

Non-Hodgkin (Hodgkin dışı) lenfoma (NHL), heterojen bir grup B veya T hücre malignitesidir. NHL'lar %80-90 B lenfosit kaynaklıdır. Geri kalanı doğal öldürücü (NK) hücre ve T lenfositlerden kaynaklanır. Genellikle lenf nodu tutulumuyla başlar. Olguların %30-35'inde ektranodal (lenf nodu dışı) tutulum olabilir. İmmün sistemin en sık görülen malignitesidir.

- NHL'lar %80-90 B lenfosit kaynaklıdır ve genellikle (>%70) lenf nodu tutulumuyla başlar.

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 71,000 hasta NHL tanısı almaktadır. Tüm malign neoplastik hastalıkların % 3-4' ünü oluşturur. 1970'lerden sonra insidanda hızlı bir artış olmuştur. Genellikle orta yaş grubu hastalığıdır. Erkeklerde daha sıktır.

Bölgesel farklılıklar gösterirler. Örneğin Japonya'da, Asya Pasifik bölgesinde T Hücreli Lösemi-Lenfoma, batı ülkelerinde Foliküler Lenfoma, Afrika'da Burkitt Lenfoma sık görülür. En sık görülen lenfoma Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomadır (DBBHL).

- En sık görülen lenfoma Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma dır.

NHL sınıflaması için Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından yapılan bir klinik çalışmaya göre (1383 NHL vakası) belli başlı NHL tiplerinin dağılımı şu şekildedir:

%34 Diffüz büyük hücreli lenfoma

%22 Foliküler lenfoma

%8 MALT lenfoma

%7 Periferik T hücreli lenfoma

%6 Mantle hücreli lenfoma

%6 Küçük lenfositik lenfoma

%2 Anaplastik büyük hücreli lenfoma

%2 Marjinal zon lenfoma

%2 Lenfoblastik lenfoma

%1 Burkitt lenfoma

Etiyoloji/Risk faktörleri

Genel olarak ele alındığında çeşitli enfeksiyonların, immün yetersizlik ve/veya otoimmün hastalık durumlarının, kronik inflamasyon, ailevi zemin, çevresel etkenler ve kromozomal anomalilerin lenfoma gelişmesinde etkili olduğuna dair bulgular mevcuttur.

Çevresel faktörler: İnsidans lastik sanayi işçilerinde, arsenik ve asbeste maruz kalanlarda daha yüksektir. Herhangi bir nedenle radyasyona maruz kalmış kişilerde lenfoma riski artar. Yine RT ve KT alan hastalarda lenfoma insidansı artmıştır.

İmmün bozukluklar: AIDS, solid organ nakli, common variable disease, Wiskot Aldrich sendromu, Klinefelter sendromu, Ataksi-telenjiektazi, kazanılmış agamaglobulinemi başlıca risk faktörleridir. İmmünsupressif tedavi alan hastalarda özellikle SSS lenfomaları olmak üzere NHL'larda artış görülmektedir. AIDS ile birlikte görülen başlıca NHL tipleri Burkitt ve non-Burkitt diffüz küçük çentiksiz hücreli, immünoblastik ve diffüz büyük hücreli lenfoma gibi agresif seyirli lenfomalardır.

Otoimmün hastalıklar: Romatoid artrit, Çölyak hastalığı, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi risk faktörleridir. Çölyak hastalığı intestinal, Sjögren sendromu tükürük bezi ve Hashimoto tiroiditi tiroid lenfoma riskini artırmaktadır.

Enfeksiyöz ajanlar: EBV (Burkitt lenfoma), HTLV-1 (Erişkin T hücreli lösemi-lenfoma), HHV-8 (primer effüzyon lenfoması, post-transplant lenfoproliferatif hastalık), HCV (splenik marginal zon lenfoma), HIV (DBBHL, Burkitt lenfoma), Helikobakter pilori (gastrik MALT lenfoma), Borrelia burgdorferi (kutanöz MALT lenfoma)

İlaçlar/kimyasallar: fenitoin, metotreksat, radyasyon, kemoterapotik ilaçlar, saç boyası risk faktörü olarak suçlanmaktadır.

Sitogenetik/moleküler bozukluklar: Lenfomalarla ilişkilendirilen bazı sitogenetik bozukluklara örnek olarak

t(14,18) (Foliküler lenfoma)

t(8,14), t(2,8) t(8,22) (Burkit lenfoma)

t(11,14) (Mantle hücreli lenfoma)

t(2,5) (Anaplastik büyük hücreli lenfoma)

t(11,18) (MALT lenfoma)

Sınıflama

Günümüzde en sık kullanılan sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından düzenlenen ve hematopoitik lenfoid dokuları tüm özelliklerini dikkate alarak sınıflandıran sistemdir (Tablo 1a ve b).

Tablo 1a. WHO matür lenfoid neoplaziler sınıflandırması 2016

Matür (Olgun) B Hücreli Lenfomalar
B hücreli kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma
Monoklonal B hücreli lenfositoz
B hücreli prolenfositik lösemi
Lenfoplazmositik lenfoma
Splenik marginal zon B hücreli lenfoma
Tüylü Hücreli Lösemi
Önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati
Plazma hücreli myeloma
Kemik plazmasitomu
Kemik dışı plazmasitom
Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marginal zon B hücreli lenfoması (MALT lenfoma)
Nodal marginal zon B hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma
Primer kutanöz folikül merkez lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
T hücre ve histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma

Merkezi sinir sisteminin Diffüz büyük B hücreli lenfoması
Primer kutanöz Diffüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi
Kronik inflamasyon ilişkili Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Lenfomatoid granüloatozis
Mediastinel büyük B hücreli lenfoma
Intravasküler büyük B hücreli lenfoma
ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma
Plazmablastik lenfoma
Primer effüzyon lenfoması
Burkitt lenfoma / Burkitt hücreli lösemi
B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve klasik Hodgkin lenfoma arası özellik gösteren
Matür (Olgun) T ve NK Hücreli Neoplaziler
T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Agresif NK hücreli lösemi
Erişkin T hücreli lenfoma/lösemi
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Mukozis Fungoides
Sezary Sendromu

Primer kutanöz CD30+ T-hücreli lenfoproliferatif bozukluklar
Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK pozitif
Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif
Periferik T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan
Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma

Tablo 1b. Klinik seyir özelliklerine göre NHL sınıflandırması

İndolen Lenfomalar
B hücreli neoplaziler
Küçük lenfositik lenfoma /B hücreli kronik lenfositik lösemi
Lenfoplazmositik lenfoma (± Waldenstrom's makroglobulinemi)
Hairy cell lösemi
Foliküler lenfoma (grade I ve II)
Marjinal zon B-hücreli lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Plazma hücreli myeloma/plazmasitoma
T hücreli lenfomalar
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Mikozis Fungoides
T hücreli prolenfositik lösemi
NK hücreli neoplaziler
NK hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Agresif Lenfomalar

B hücreli neoplaziler
Foliküler lenfoma (grade 3)
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Mantle hücreli lenfoma*
T hücreli neoplaziler
Periferik T hücreli lenfoma
Anaplastik büyük hücreli lenfoma
Çok Agresif Lenfomalar
B hücreli neoplaziler
Burkit lenfoma
Prekürsör B hücreli lösemi/lenfoma
T hücreli neoplaziler
Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma
Prekürsör T lenfoblastik lösemi /lenfoma

*Mantle hücreli lenfoma indolen bir seyir gösterebildiği gibi agresif bir klinik ile de ilişkili olabilir.

Yavaş seyirli bir lenfoma agresif seyirli bir lenfomaya dönüşebilir. Buna Richter transformasyonu denir. Onkogen aktivasyonu ya da tümör süpresör gen inaktivasyonu ile oluşur.

Patogenez/patofizyoloji

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL) lenfoid sisteminden kaynaklanan heterojen bir malignite grubunu temsil eder. Diğer kanser türlerine benzer şekilde, NHL'ler, malign klonun seçici bir büyüme avantajını indükleyen çok basamaklı genetik aberrasyonların birikiminden kaynaklanır. B hücresi farklılaşmasının farklı aşamaları sırasında ortaya çıkan tekrarlayan translokasyonlar genellikle malign transformasyonun ilk adımıdır. Bu translokasyonlar sıklıkla hücre proliferasyonunu, hayatta kalmasını ve farklılaşmasını kontrol eden

onkogenlerin düzensiz ekspresyonuna yol açar. Tarihsel olarak, bu Hodgkin dışı lenfomalarda bulunan ilk translokasyon tipidir. Bu türün örnekleri arasında Burkitt lenfoma / lösemide t (8; 14) verilebilir. Bu translokasyonlar, tek başına lenfoma gelişimi için genellikle yetersizdir. Malignitenin gelişmesi için ikincil değişiklikler gereklidir. İkinci tip translokasyonda, 2 gen (genellikle non-antijenik reseptör genleri) birleşerek bir füzyon geni, kimerik mRNA ve yeni bir protein oluşturur. Bu tip translokasyona örnek olarak anaplastik büyük hücreli lenfomada görülen t(2; 5) verilebilir.

Klinik

Hastalar genellikle lenfadenopati (LAP) ile başvururlar. Ekstranodal hastalık tutulum yerleri kemik iliği, cilt, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve kemiktir. Tutulan organa bağlı disfonksiyon ya da lenfadenopatiye bağlı bası semptomları görülebilir (barsak obstruksiyonu, obstruktif üropati, spinal kord basısı gibi). Lenfoma hücrelerinden salınan inflamatuvar moleküller, sitokin ve kemokinler dolayısıyla B semptomları gelişebilir. Deri, sıklıkla NK/T hücre kökenli lenfomaların sevdiği bir organdır. Eritemden papüler, nodüler lezyonlara hatta vaskülit benzeri tabloya kadar birbirinden farklı görünümde birçok cilt bulgusuna yol açabilir.

Laboratuvar

Anemi, trombositopeni olabilir. Kemik iliği tutulumu, hipersplenizm ya da otoimmün yıkım nedeniyledir.

Radyoloji

Akciğer grafisi, BT, MR, PET-BT/MR ve USG kullanılabilir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Tablo 2. PET endikasyonları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Diffüz büyük hücreli lenfoma	Önerilir	Şarttır
Hodgkin hastalığı	Önerilir	Şarttır
Foliküler lenfoma	Önerilir (eğer tam yanıt primer amaç ise)	Önerilir (eğer tam yanıt primer amaç ise)
Mantle-hücreli lenfoma	Önerilir (eğer tam yanıt primer	Önerilir (eğer tam yanıt primer

	amaç ise)	amaç ise)
Diğer agresif NHL	Önerilir (eğer tam yanıt primer amaç ise)	Önerilir (sadece tedavi öncesi PET+ ise)
Diğer indolen NHL	Önerilir (eğer tam yanıt primer amaç ise)	Önerilir (sadece tedavi öncesi PET+ ise)

Tanı

Lenfomalı hastalarda tedavi öncesi yapılması gereken tetkikler

Klinik özellikler

Hasta ve hastalığa ait özellikler araştırılmalıdır. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene önemlidir. Hastalığın yaygınlığı ve yeri araştırılmalıdır. Olası tutulumu gösteren belirtiler ayrıntılı araştırılmalıdır. Hastanın performans statüsü belirlenmeli (ECOG skalası ya da Karnowski indeksi). Periferik lenf bezleri, dalak ve karaciğer, ektranodal tutulum alanları muayene edilmelidir. Ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi gibi B semptomları araştırılmalıdır. Eşlik eden komorbiditeler araştırılmalıdır.

Laboratuvar analizleri

Hematoloji: Tam kan sayımı ve formül lökosit

Biyokimya: Karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler, LDH, ürik asit

Viral serolojik değerlendirme (HBV, HCV, HIV-1/2): Özellikle immünokemoterapi sonrası hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda HBsAg, anti-HBs, ve anti-HBc, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda HBe-Ag. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmelidir. Tedavi sonrası düzenli HIV, HCV, HBV taraması yapılabilir.

Kemik iliği aspirasyon/Biopsisi: Tüm hastalara tek taraflı kemik iliği biyopsisi önerilir.

Lomber ponksiyon (LP): SSS tutulum şüphesi olan hastalarda *eksploratif lomber ponksiyon ve sitoloji* yapılmalıdır. Lomber ponksiyon testiküler, epidural ve sinüs tutulumunda mutlaka uygulanmalıdır. Meme, over veya kemik iliği tutulumu, yüksek IPI skoru, multipl ektranodal odak durumunda yapılması tavsiye edilir.

Kardiyak ejeksiyon fraksiyonu: Kardiyak hastalık öyküsü olmayan genç hastalarda gerekmeyebilir.

Üreme danışmanlığı: Doğurganlık çağındaki kadınlarda *gebelik testi*, İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili danışmanlıklar, çocuk doğurma potansiyeline sahip hastalar için doğurganlık sorunları ve sperm bankacılığının tartışılması, eğer kemoterapi veya pelvik radyoterapi düşünülüyorsa semen kriyoprezervasyonu düşünülmelidir.

Görüntüleme yöntemleri:

PA-akciğer grafisi, göğüs, karın ve pelvis kontrastlı BT ve/veya PET-BT önerilir. PET/BT: kemik iliği tutulumunda sensitif/spesifiktir. PET/BT evrelendirme, prognoz tayini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde değerli invaziv olmayan görüntüleme yöntemidir. Anatomik görüntüleme (BT/MR gibi) tümör kütleleri ölçülmelidir (2 veya üç boyutlu).

Troid fonksiyon testleri: Tedavi öncesi sTSH, FT3, FT4 düzeyi bakılmalıdır.

Eritrosit sedimentasyon hızı, Serum β_2 mikroglobulin düzeyi, serum protein elektroforezi yapılmalıdır.

Lüzum halinde gastrointestinal endoskopi/kolonoskopi, beyin tomografisi yapılabilir.

Solunum fonksiyon testi lüzumu halinde yapılabilir.

Patoloji

Hastalığın histolojik alt tipi belirlenmelidir. Tanıda eksizyonel lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. İmmüfenotipleme ve genetik çalışmalar için yeterli materyal sağlanmalıdır. Lenf nodunun tamamen çıkarılmadığı durumlarda ince iğne aspirasyon biyopsi kullanılabilir. Kemik iliği biyopsi rutin olarak yapılmalıdır. Doğru tanı için mikroskopik inceleme, immünhistokimya, immüfenotipleme, konvansiyonel sitogenetik, moleküler genetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi teknikler kullanılarak elde edilen sonuçlar klinik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir. Gerek kemik iliğinden (tutulmuş varlığında) gerekse lenf bezi biyopsisinden sadece morfolojik değil, aynı zamanda genetik ve moleküler çalışmalar yapılmalıdır. Bu durum tanısal açıdan olduğu kadar prognoz açısından da önemlidir.

Kromozomal anomaliler ve ilişkili oldukları lenfoma türleri

Burkitt lenfoma: Burkitt lenfoma'da t(8;14) (q24;q32) olguların %80 (İmmünglobulin ağır zincir geni; c-MYC geni) tespit edilir. Olguların geri kalanında da t(8;22) (q24;q11) (İmmünglobulin hafif zincir geni-lambda; c-MYC onkogeni) (%15) ve t(2;8) (q11;q24) (İmmünglobulin hafif zincir geni-kappa; c-MYC onkogeni) (%5) translokasyonları tespit edilebilir. Translokasyon sonucunda c-MYC onkogeni aktiveleşir. Sadece IGH;MYC fusion probu değil Multiple FISH test yapılmalıdır.

Foliküler lenfoma: Folliküler lenfoma'da t(14;18) translokasyonu olabilir. t(14;18) olguların %70-95 (İmmünglobulin ağır zincir geni; Bcl-2 geni) tespit edilir. Translokasyon sonucunda bcl-2 geni aktifleşir. Bcl-2'nin apoptozisi engellemesi sonucu uzun süre yaşayan hücreler birikmeye başlar.

Mantle hücreli lenfoma: Tipik bulgu t(11;14) (İmmünglobulin ağır zincir geni; Bcl-1 geni)'dir. Bcl-1 gen aktivasyonu sonucu siklin D1 aşırı sentezi ve bunun sonucu hücre proliferasyonu hızlanır.

Küçük lenfositik lenfoma (SLL): Olguların 1/3'ünde trizomi 12 saptanmaktadır. Ayrıca t(14;19) translokasyonu sonucu Bcl-3 geni aktifleşir. 1/3 vakada Bcl-6 onkogeninin aktive olduğu gösterilmiştir. Olguların çoğunda p53 tümör supresör gen inaktivasyonu gelişir.

Diffüz büyük hücreli lenfoma: tümör supresör gen p53 inaktivasyonu olguların çoğunda vardır. Vakaların %30 unda Bcl-2 anti-apoptotik gen aktivasyonu gösterilmiştir. 1/3 vakada Bcl-6 onkogeninin aktive olduğu gösterilmiştir.

Anaplastik büyük hücreli lenfoma: Olguların %50'sinde t(2,5) (NPM; ALK) (nükleofosmin; anaplastik lenfoma kinaz proteini) tespit edilir.

İmmünfenotipleme

Lenfomaların ayırıcı tanısı, prognoz ve tedavi belirlenmesinde immünfenotip tayini son derece önemlidir. NHL'larda en önemli prognostik faktör histopatolojik tanıdır. Bunun içinde immünfenotipik çalışmalar detaylı bir şekilde yapılmalıdır.

Tablo 3. B hücreli lenfomaların immünfenotipik özellikleri

	sIg	CD20	CD5	CD10	CD23	BCL6	MUM1
SLL/KLL	zayıf	+	+	-	+	-	-
LPL	+	+	-	-	-	-	+
MALT lenfoma	+	+	-	-	+/-	-	+/-
FL	+	+	-	+	+/-	+	-
MCL	+	+	+	-	-	-	-
DLBCL, GCB	+/-	+	-	-		+	-
DLBCL, ABC	+/-	+	-	-		-	+
Burkitt lenfoma	+	+	-	+	-	+	-

ABC, aktive B hücre tipi; DLBCL, Diffüz büyük B hücreli lenfoma; FL, Folliküler lenfoma; GCB, germinal merkez B hücre tipi; KLL, kronik lenfositik lösemi; LPL, lenfoplazmasitik

lenfoma; MALT, mukoza ilişkili lenfoid doku; MCL, mantle hücreli lenfoma; MUM1, lenfosit spesifik transkripsiyon faktörü; SIg, yüzey immünglobulin; SLL, küçük lenfositik lenfoma.

Ayırıcı tanı

İmmünofenotipleme; B-hücreli lenfomalarda alt grupların ayırt edilmesinde yardımcıdır.

- Küçük lenfositik lenfomalar: CD5+, CD10-, CD23+, CD43+
- Mantle hücreli lenfomalar: CD5+, CD10-, CD23-, CD43+
- Folliküler lenfomalar: CD5-, CD10+, CD23 ±, CD43-
- MALT lenfomalar: CD5-, CD10-, CD23±, CD43±

Evreleme

Evrelemede revize edilmiş Ann Arbor sistemi (Tablo 3b) kullanılır.

Tablo 3b. Primer nodal lenfomalar için revize evrelendirme sistemi (Lugano Sınıflaması)

Evre	Hastalık Bölgeleri
I	Tek bir lenf nodu bölgesi
IE	Nodal tutulum olmaksızın tek bir ekstralenfatik tutulum
II	Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesi
IIIE	Evre I veya II'ye ek olarak sınırlı ekstralenfatik tutulum
III	Diyafragmanın her iki yanında lenf nodu bölgelerinde tutulum
IV	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organda LN tutulumu ile birlikte olan veya olmayan Diffüz tutulum

Prognostik özellikler/Risk grupları

- Histopatoloji: En önemli prognostik faktör histopatolojik sınıflandırmadır.
- Transformasyon: düşük dereceli lenfomalar yıllar içinde orta veya yüksek dereceli lenfomalara dönüşebilir ve daha agresif seyir gösterir. Bu nedenle kötü prognostik özelliğe sahiptir.
- Hücre fenotipi: periferik T lenfosit kökenli lenfomalarda prognoz daha kötü ve nüks riski daha yüksektir.
- Ekstranodal tutulum: kemik iliği tutulumu genellikle kötü prognozu gösterir. Nörolojik tutulum kötü prognozu gösterir.
- Yaş: yaşlı hastalarda eşlik eden hastalar nedeniyle kemoterapi ve tedavi komplikasyonları açısından riskin daha yüksek olduğunu ve ilerleyen yaşla birlikte morbiditenin arttığını göstermektedir.
- PET: erken dönemde PET (-) olgularda prognoz daha iyidir. Tedavi ortası ve sonrası PET (+) kötü prognostik özellik gösterir.

- NHL'larda en önemli prognostik faktör histopatolojik sınıflandırmadır.

Prognoz

Tedaviye yanıt açısından yüksek ve düşük riskli hastaların önceden tanımlanması, sağ kalım açısından büyük önem taşımaktadır. Uygulama kolaylığı açısından rutin tetkik ve muayene bulguları ile elde edilebilecek verilerden oluşan prognostik indeksler geliştirilmiştir (Tablo 4,5,6,7,8,9).

Non-Hodgkin Lenfoma için uluslar arası prognostik indeks (IPI)

1. Yaş >60
2. Serum LDH düzeyi, normalin üzerinde
3. ECOG performans statüsü ≥ 2
4. Ann Arbor evre 3 ya da 4
5. Ekstranodal hastalık tutulu alan sayısı >1

Yukarıdaki kriterlerin varlığında her biri 1 puan alır.

Tablo 4. Agresif NHL için uluslar arası prognostik indeks (IPI)

Skor	Risk grubu	5 yıllık OS	TR oranı
0-1	Düşük risk	%73	%87
2	Düşük-orta risk	%51	%67
3	Yüksek-orta risk	%43	%55
4-5	Yüksek risk	26	44

* OS: Toplam sağ kalım, TR: tam yanıt

Revize IPI

1. Serum LDH düzeyi, normalin üzerinde
2. ECOG performans statüsü ≥ 2
3. Ann Arbor evre 3 ya da 4

Yukarıdaki kriterlerin varlığında her biri 1 puan alır.

Tablo 5. Agresif NHL için gözden geçirilmiş uluslar arası prognostik indeks (R-IPI)

Skor	Risk grubu	5 yıllık OS	TR oranı
0	Düşük	%56	%91
1	Düşük-orta	%44	%71
2	Düşük-yüksek	%37	%56
3	Yüksek	%21	%36

NCNN- IPI

Tablo 6a. NCCN-IPI

Risk faktörleri	puan
Yaş	
41-60	1
61-75	2
> 75	3
ECOG \geq 2	1
LDH	
> 1-3	1
> 3	2
Kİ, SSS, KC, GIS veya akciğer tutulumu	1
Evre III veya IV	1

Tablo 6b. NCCN-IPI skorlarına göre sağkalım süreleri

Skor	Risk grubu	5-yıllık PFS	5-yıllık OS
0-1	Düşük	%94	%96
2-3	Düşük-orta	%72	%77
4-5	Yüksek-orta	%54	%56
\geq 6	Yüksek	%35	%38

OS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım

Foliküler lenfoma için uluslararası prognostik indeks (FLIPI)

1. Yaş >60
2. Serum LDH düzeyi, normalin üzerinde
3. Hemoglobin düzeyi < 12 g/dL
4. Ann Arbor evre 3 ya da 4
5. Nodal hastalık tutulu alan sayısı >4
6. Ekstranodal hastalık tutulu alan sayısı >1

Yukarıdaki kriterlerin varlığında her biri 1 puan alır.

Tablo 7. Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks (FLIPI)

Skor	Risk grubu	2-yıllık PFS	2-yıllık OS
0-1	Düşük risk	%84	%98
2	Orta risk	%72	%94
3 veya daha fazla	Yüksek	%65	%87

Tablo 8a. Mantle hücreli lenfoma için uluslararası prognostik indeks (MIPI)

Puan	Yaş	Performans durumu (ECOG)	Serum LDH (üst limit oranı)	Lökosit ($10^9/L$)
0	<50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59	-	0,67-0,99	6,7-9,9
2	60-69	2-4	1-1,49	10-14,9
3	≥ 70	-	$\geq 1,5$	≥ 15

Tablo 8b. MIPI skorlarına göre sağkalım süreleri

Skor	Risk grubu	Ortanca sağkalım	5-yıllık OS
0-3	Düşük risk	Ulaşılamamış	%60
4-5	Orta risk	58 ay	%35
6-12	Yüksek risk	37 ay	%20

OS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım

MIPI 'ye Ki-67 oranı da eklenerek biyolojik risk belirlenmektedir.

PThL için uluslararası prognostik indeks (PIT)

- 1) Yaş: >60 yaş
- 2) LDH : yüksek LDH
- 3) PS: >1 ECOG
- 4) Kemik iliği tutulumu +

Yukarıdaki kriterlerin varlığında her biri 1 puan alır.

Tablo 9. PThL için uluslararası prognostik indeks (PIT)

Puan	5 yıllık OS
0	%62
1	%53
2-3	%33
>3	%18

Yavaş seyirli bir lenfoma agresif seyirli bir lenfomaya dönüşebilir. Buna Richter transformasyonu denir ve prognoz son derece kötüdür.

Yanıt değerlendirme

Bilgisayarlı tomografide büyümüş lenf nodlarının tedaviye verdiği boyut azalması cevabına ve kemik iliği tutulumunun tedaviye verdiği yanıtın değerlendirmesi esasına dayanır. Tedaviye yanıt değerlendirme Lugano kriterlerine göre yapılır. Yanıt kategorileri; tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtız ya da stabil hastalık ve progresif hastalık olarak ayrılır.

Günümüzde agresif NHL'larda yanıt değerlendirmesinde PET/BT kullanılır. PET incelemesi değerlendirilirken 5 puanlı Deauville kriterleri kullanılması önerilmektedir ve skor 4-5 tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmektedir. Deauville 1-2 ise tam metabolik yanıt olarak tanımlanır. Yanıt değerlendirmesi Hodgkin lenfoma kısmında detaylandırılmıştır.

Tedavi

Radyoterapi (RT):

NHL radyasyona çok duyarlıdır. Çok az görülen evre 1 ve 2 yavaş seyirli lenfomalarda önerilen tedavi şeklidir. Yavaş seyirli lenfomalarda semptom oluşturan hastalık bölgelerine palyasyon amacıyla RT uygulanabilir. Primer beyin lenfomaları ile leptomeningeal tutulumlarda kraniyal ışınlama tedavinin önemli bir parçasıdır. Geniş yer kaplayan hastalıkta kemoterapiye tam cevap alabilmeyi kolaylaştırmak için de kullanılır.

Kemoterapi:

Tedavi genellikle tümör hücrelerine karşı bir monoklonal antikor ile kemoterapi ilaçlarının beraber kullanıldığı bir kombinasyon şeklindedir [11]. En sık görülen agresif NHL olan Diffüz büyük B hücreli lenfoma tedavisinde ilk basamak tedavide rituximab, siklofosamid, adriablastin, vinkristin ve prednizolon (R-CHOP) kombinasyonunun kullanılması halen standart yaklaşım olmaya devam etmektedir.

Monoklonal Antikor Tedavisi:

NHL olgularının %85'i B hücre orijinlidir ve bu hastalarda CD20'ye karşı antikorların tedaviye eklenmesi yanıt oranlarını ve sağkalımı iyileştirir. Rituksimab, ilk kullanılan ajandır ve intravenöz veya cilt altı kullanılabilir. Ofatumumab ve obinituzumab da anti-CD20 spesifik antikorlardır. CD30'a karşı antikorlar Anaplastik büyük hücreli lenfomalarda da kullanılır.

Kök Hücre Nakli:

Nüks/dirençli lenfomalarda önce kurtarma tedavisi ve ardından yüksek doz kemoterapi ile birlikte otolog kök hücre nakli ve seçilmiş vakalarda allogeneik kök hücre nakli yapılmalıdır. Otolog kök hücre nakli bazı agresif lenfomalarda ilk remisyonda uygulanabilir.

İzle-Gör: Erken evre ve semptomu olmayan bazı indolen lenfomalı hastalar tedavisiz takip edilebilir.

A-Yavaş seyirli (indolent) lenfomalar

- Radyoterapi
- İzle gör
- Tek ilaç: klorambusil, siklofosfamid, fludarabin, interferon, lenalidomide, rituximab, ibrutinib, idelalisib, venotoclax, vb
- Kombine kemoterapi: CHOP (siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednizolon), CVP, FC+/-Rituximab

B-Agresif lenfomalar

- Erken evre: R-CHOP (3-4 kür)+ RT
- İleri evre/düşük riskli: R-CHOP (6-8 kür)
- İleri evre/yüksek riskli: R-CHOP (6-8 kür) ve ardından yüksek doz kemoterapi +otolog kök hücre nakli

C-Çok hızlı seyirli lenfomalar

- Yoğun ve agresif kombine kemoterapi şemaları ve kök hücre nakli protokolleri uygulanır.

D- Nüks/dirençli veya transforme lenfomalarda tedavi seçenekleri

- Bu hastalarda önce kurtarma tedavisi ve ardından yüksek doz kemoterapi ile birlikte otolog kök hücre nakli ve seçilmiş vakalarda allogeneik kök hücre nakli yapılmalıdır.

Tedavi ile ilgili bazı pratik bilgiler

- CD 20 (+) hastalarda tedaviye Rituximab (anti-CD20 monoklonal antikor) eklenir.
- CD 30 (+) anaplastik büyük hücreli lenfomalı hastalarda brentuximab vedotin (anti-CD30) eklenir.
- Lenalidomid (TNF- α inhibitörü), ibrutinib (bruton tirozin kinaz inhibitörü), bendamustin, bortezomib (proteozom inhibitörü), venetoclax (bcl-2 inhibitörü), acalubrutinib, idelalisib (fosfoinositid 3- kinaz inhibitörü), obinutuzumab (anti-CD20 monoklonal antikor), ofatumumab (anti-CD20 monoklonal antikor), inotuzumab ozogamicin (anti-CD20 monoklonal antikor), dacetuzumab (anti-CD40 monoklonal

antikor) fostamatinib (Syk inhibitor) kemoterapi rejimlerine alternatif olarak ya da birlikte kullanılmaktadır.

- Son yıllarda geliştirilen hedef antijenlere yönelik genetik mühendislik ürünü olarak üretilmiş hücresel tedavi yöntemleri (örneğin CAR-T hücreleri) ile umut vaat edici sonuçlar bildirilmiştir.
- Otolog kök hücre nakli: MHL, LL, BL ve PTHL gibi yüksek dereceli, çok agresif lenfomalarda 1. tam remisyonda uygulanabilir. Ayrıca kurtarma tedavisine duyarlı nüks/dirençli NHL'larda uygulanabilir.
- Allojenik kök hücre nakli: Transplant ile ilgili mortalite oranı yüksektir. HLA doku grubu uyumlu vericisi olan nüks/dirençli seçilmiş NHL'lı hastalarda bir tedavi alternatifi olabilir.

Komplikasyonlar

- İkincil kanserler
- Kardiyovasküler hastalıklar (perikardiyal effüzyon gibi)
- Miyelosüpresyon
- İnfertilite
- Vertebral metastaza bağlı spinal kord basısı
- Otoimmün hemolitik anemi
- Büyük mediastinal tümöre bağlı süperior vena kava sendromu
- Primer CNS lenfomaya bağlı nörolojik problemler veya lenfomatöz menenjit
- Ağrı
- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Nötropeniye sekonder enfeksiyonlar
- MALT lenfoma tanılı hastalarda gastrointestinal obstrüksiyon, perforasyon ve kanama.

Takip

Tedavi sonunda tam bir yeniden evreleme yapılır. PET tedavi sonrası değerlendirme için önerilir. PET incelemesi değerlendirilirken 5 puanlı Deauville kriterleri kullanılması önerilmektedir. Tablo 10'da Lugano kriterleri özetlenmiştir. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi başlangıçta hastalık tutulumu olan olgularda tedavi sonunda tekrarlanır. Genellikle,

takip işlemleri ilk basamak sonrası ve kurtarma tedavisi sonrası benzerdir. Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Tedavi sonunda BT 6, 12, 24. aylarda tekrarı yaygın pratik uygulamadır. Nükslerin çoğu tedavi sonrası ilk 2 yılda görüldüğü için, bu zaman diliminde dikkatli klinik değerlendirme hastalık progresyonuna ait herhangi bir bulguyu yakalamak için önemlidir.

Tablo 10. Lenfoma yanıt değerlendirmesi için Lugona kriterleri

Yanıt ve Bölge	PET/BT-bazlı yanıt	BT-bazlı yanıt
Tam yanıt	Tam metabolik yanıt	Tam radyolojik yanıt (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf Nodları ve Ekstralatenfatik Bölgeler	Rezidüel kitlenin varlığından bağımsız 5 puanlı skalada skor 1, 2, 3* olması	Tutulu nodların uzun çapının (LDi) ≤ 1.5 cm'e gerilemesi Ekstralatenfatik bölge tutulumunun olmaması
Ölçülemeyen Lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale dönmüş olmalı
Yeni Lezyonlar	Yok	Yok
Kemik İliği	Kemik iliğinde FDG tutulumu olmamalı	Morfolojik olarak normal olmalı
Kısmi	Kısmi metabolik yanıt	Kısmi remisyon (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf Nodları ve Ekstralatenfatik Bölgeler	Herhangi boyuttaki rezidüel kitle ve bazale göre azalmış uptake olan skor 4, 5 lezyon Ara değerlendirmede bu yanıtli hastalık anlamına gelir. Tedavi sonunda ise rezidüel kitle	6'ya kadar olan ölçülebilir nodal ve ekstranodal bölgenin SPD boyutunda $\geq 50\%$ azalma

	anlamına gelir.	
Ölçülemeyen Lezyonlar	Uygulanamaz	Yok/normal, gerileme, artış yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Dalak boyu normale göre >%50 azalmış olmalı
Yeni Lezyonlar	Yok	Yok
Kemik İliği	Normal bir kemik iliğine göre daha fazla oranda FDG tutulumu var ama bazale göre azalmış	Uygulanamaz
Yanıtız yada stabil hastalık	Metabolik yanıtız	Stabil hastalık
Lenf Nodları ve Ekstralenfatik Bölgeler	Ara ya da tedavi sonrası değerlendirmeye göre FDG tutulumunda belirgin değişiklik olmadan skor 4-5	6'ya kadar olan dominant ölçülebilir nodal ve ekstranodal bölgenin SPD boyutunda <%50 azalma ve progresif hastalık kriterlerinin olmaması
Ölçülemeyen Lezyonlar	Uygulanamaz	Progresyon ile uyumlu artış yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Progresyon ile uyumlu artış yok
Yeni Lezyonlar	Yok	Yok
Kemik İliği	Bazale göre değişiklik yok	Uygulanamaz
Progresif hastalık	Progresif metabolik hastalık	Progresif hastalık olması için aşağıdakilerden en az birinin olması gerekir.
Nodal kitleler	Bazale göre FDG tutulum yoğunluğu artmış skor 4 veya 5 lezyonlar ya da yeni gelişen	PPD progresyonu

	lezyonlar	
Ekstranodal lezyonlar	Ara değerlendirmede ya da tedavi sonunda lenfoma ile uyumlu yeni FDG tutulumları	Tutulum kabul edilmesi için lezyonun: uzun ap (LDi) >1.5 cm ve PPD nadirin \geq %50 artması ve Uzun (LDi) veya kısa apın (SDi) boyutunda nadire gore artış \leq 2 cm lezyonlar iin 0.5 cm >2 cm lezyonlar iin 1.0 cm Splenomegali varlığında bazale gore artmış uzunluğunun >%50 artması. Eğer nceden splenomegali yok ise bazale gore en az 2 cm artması. Yeni yada tekrar eden splenomegali
lulemeyen Lezyonlar	Yok	Yeni gelişen lezyonlar ya da daha nceden var olan lulemeyen lezyonların progresyonu
Yeni Lezyonlar	Lenfoma ile uyumlu yeni FDG tutulumu	Daha nceden gerilemiş olan lezyonların tekrar buymesi Herhangi bir ekseninde >1.5 cm yeni lenf nodu Herhangi bir ekseninde >1.0 cm yeni ekstranodal alan Kesin olarak lenfomaya atfedilebilen her boyutta değerlendirilebilir hastalık

Kemik İliği	Yeni ya da tekrar etmiş kemik iliği tutulumu	Yeni ya da tekrar etmiş kemik iliği tutulumu
-------------	--	--

FDG, flurodeoksiglukoz; LDi, bir lezyonun en uzun yatay çapı; PET, pozitron emüsyon tomografi; PPD, LDi ve dikey çapın çapraz ölçümü; SDi, LDi'ye dikey en kısa çapı; SPD, birden fazla lezyonun dikey çaplarının toplamı

* Birçok hastada skor 3, özellikle ara değerlendirmede, standart tedaviyle iyi bir prognozu gösterir. Bununla birlikte, deeskalasyonun araştırıldığı PET'i içeren çalışmalarda, skor 3'ün yetersiz yanıt olarak kabul edilmesi tercih edilebilir (yetersiz tedaviden kaçınmak için).

HİSTOPATOLOJİK NHL ALT TIPLERİ

Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL)

Tüm lenfomaların %4-5 ini oluşturur. CD5 (+) ve CD23(+), CD43(+) ve CD10 (-)'tir. Kanda lenfosit sayısı <5000/ μ L olmalıdır. Akım sitometri ile ZAP-70 in saptanması önemli bir prognostik belirteçtir. Olguların %80'inde hipogamaglobulinemi tespit edilebilir. Daha agresif DBBHL'ye dönüşebilir (Richter transformasyonu). Transformasyon sıklıkla TP53 veya NOTCH1 mutasyonları ile ilişkilidir.

Foliküler Lenfoma (FL)

Farklı orandaki küçük sentrositler ve büyük sentroblastlar ile birlikte sıklıkla foliküler büyüme paterni olan germinal merkez hücrelerinden oluşur. Batı toplumunda sık görülür. Batı ülkelerinde lenfomaların %20-30'unu oluşturur. Hastalık genellikle yüzeysel ve derin LN'da büyüme, splenomegali ve kemik iliği infiltrasyonu ile birliktedir. Tümör hücreleri genellikle B-hücre antijenleri (CD19, CD20 ve CD22) yanında sık olarak yüzey Ig ve CD10 eksprese eder. Hücreler aynı zamanda CD5(-), CD23(-), CD43(-) ve CD11c (-) fenotipi gösterirler. Anti-apoptotik bcl-2 gen ekspresyonu hastaların %90-100'ünde vardır. Olguların %80'inde t(14;18) (q32;21) görülür. Histopatolojik transformasyon FL'lı hastaların %60-80'inde görülür. Transformasyonun, sıklıkla p16 geninin inaktivasyonu gibi ek genetik anomalilerin ortaya çıkmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)

Tüm lenfomaların %5-8'ini oluşturur. Erkeklerde ve 60 yaş civarında sıktır. Genellikle tanı anında yaygın hastalık gözlenir. Hastaların çoğunda LN'ları ve dalakta aşırı büyüme tespit edilir. Waldeyer halkası ve kemik iliği tutulumu olabilir. Özellikle GIS (lenfomatöz polipozis) olmak üzere ektranodal tutulumla birlikte olabilir.

Tümör hücreleri yüzey Ig'lerinden genellikle IgM'yi ve beraberinde sıklıkla IgD'yi B-hücre antijenleriyle (CD19, CD20, CD22) birlikte eksprese ederler. Tümör hücre fenotipi CD5(+), CD10(-), CD23(-) ve CD43(+)'tir.

İmmünglobulin ağır zincir bölgesiyle bcl-1 bölgesi arasındaki t(11;14) (q13;q32) (CCND1/BCL1 (11q13) geni; Ig ağır zincir (IgH) (14q32) geni) translokasyonu olguların %70-100'ünde tespit edilir. Bu translokasyona sekonder CCND1 geni aşırı ekspresyonu gelişir. PRAD1CCND1 geninin aşırı ekspresyonu bir hücre siklusu düzenleyici protein olan

siklin D1 aşırı ekspresyonu neden olur. MHL olgularında SOX11 (+) olabilir. Sık nükslerle seyreden agresif klinik seyri vardır.

Marjinal Zon Lenfoma (MZL)

WHO sınıflamasında 3 klinik tablo vardır:

1) Nodal marginal zon lenfoma (NMZL): Hastalık LN tutulumu ile karakterizedir (sınırlı veya yaygın). Kan tutulumu nadirdir.

2) Ekstranodal marginal zon lenfoma (MALT lenfoma): En sık gastrointestinal sistem (en sık mide) tutulur. Bunu sıklıkla deri, tükürük bezi, akciğerler, orbita, troid, baş-boyun tutulumları izler.

3) Splenik marginal zon lenfoma: Tutulum alanı dalaktır. Buna sıklıkla kemik iliği ve periferik kan eşlik eder. Bazı olgular hepatit C virüsü için pozitifdir ve antiviral tedaviye yanıt verirler.

Olguların çoğunda tümör hücreleri yüzey Ig, sitoplazmik Ig ve B-hücre antijenlerini taşır ancak CD5, CD10, CD23 eksprese etmez. Bcl-1 ve bcl-2 gen yeniden düzenlenmesi görülmez. t(11;18), t(1;14), t(14;18) ve t(3;14) MZL'lar ile ilişkilendirilmiştir. MALT lenfomalı hastaların çoğu kronik antijen stimülasyonu veya otoimmün hastalık öyküsüne sahiptir. Gastrik MALT lenfoma Helikobakter pilori ile ilişkilidir.

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

En sık görülen NHL tipidir. Olguların %60-65 nodal, %35-40 ekstranodal başlangıçlıdır. Ekstranodal olarak en sık GİS tutulur ve kemik, SSS, böbrek ve testis tutulumları olabilir. GİS'de ise en sık mide tutulumu tespit edilir.

Damar tutulumu, hava yollarına bası, periferik sinir tutulumları yapabilir. Olguların %10-20'sinde kemik iliği tutulumu vardır ve bu olgularda SSS'ne yayılma sık görülür.

Olguların çoğu de nova gelişir. Ancak düşük dereceli lenfomalardan (SLL, FL, MZL) transformasyon şeklinde de gelişebilir.

Tümör hücreleri sıklıkla yüzey ve sitoplazmik Ig, B hücre antijenlerini eksprese ederler. Fenotipleri CD20 (+++), CD45 (±), CD5 (±) ve CD10 (±) olabilir.

Bcl-2 gen yeniden düzenlenmesi olguların %20-30'unda görülür; t(14;18) (q32;q21). Bcl-6 olguların %20-25'inde görülür; t(3;14) (q27;q32). c-myc gen yeniden düzenlenmesi ise nadirdir (%10); t(8;14) (q24;q32). Çeşitli kombinasyonlarda Bcl-2, Bcl-6, c-myc pozitifliği görülebilir. Bunların pozitifliğine göre double hit, tripple hit lenfoma olarak adlandırılırlar.

“Double HİT” Lenfomalar

Double HİT lenfoma (DHL) FISH ile hem myc hem de bcl-2 (ve/veya bcl-6) geni dizilimi gösteren DBBHL vakalarını içerir. DHL hastaları tüm DBBHL vakalarının \leq %10 kadarını oluştururlar. Eğer FISH yerine protein ekspresyonu (İHK) kullanılırsa bu oran belirgin olarak artmaktadır (%20-30). "Double HIT" lenfoma tanımı İHK vakalarını ("double expressor") (DE) kapsamaz.

Retrospektif veriler ve metaanalize göre R-CHOP ile tedavi edilen DHL vakalarında prognoz kötüdür. Bu olumsuz sonuçlar orta (R-EPOCH) veya yüksek (R-HIPERCVAD, R-CODOX-M/IVAC) yoğunlukta rejimlerle gözlenmemiştir. Double expressor vakalarında prognoz double HIT ile standart hastalar arasındadır. Birinci tam remisyonda yüksek doz tedavi - otolog naklin yeri uygun çalışmalarla belirlenmemiştir. DHL hastalarında SSS tutulum riski nispeten yüksek olabilir. Bu yönden değerlendirme ve profilaksi uygun olabilir.

Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma

Tüm DBBHL olgularının %7 sini oluşturan ayrı bir klinikopatolojik antitedir. Orta yaş kadınlarda sıktır. Sıklıkla anterior mediastende kitle şeklinde prezente olurlar. Vena Cava Superior Sendromu ve hava yollarına bası sık görülür. Testis germ hücreli tümör, mediasteni tutan Hodgkin hastalığı ve timoma ile sıklıkla karıştırılabilir.

Burkitt Lenfoma

Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Erişkinlerde nadirdir. B hücrelerinden kaynaklanan agresif bir lenfomadır. Erkeklerde daha sıktır.

Endemik Burkitt lenfoma: Orta Afrika da yaygındır. En çok çene kemiklerinden başlar. Olguların %100'ünde EBV enfeksiyonu bulunur.

Sporadik Burkitt lenfoma: Afrika dışında görülür. Karın bölgesi (distal ileum, çekum veya mezenter) tutulumu sıktır. EBV pozitifliği %20 civarındadır.

Plazmastoid Burkitt lenfoma: AIDS 'li olgularda görülen tipdir. Erişkinlerde daha sıktır.

Tümör yuvarlak nükleusu, birden çok nükleolusu ve bazofilik sitoplazması olan orta büyüklükte monomorfik hücrelerden oluşur. Sitoplazmik lipid vakuolleri ve yıldızlı gök manzarası tipiktir. Patolojik olarak lenf bezlerinde yıldızlı gökyüzü manzarası (monoton görünüşlü tümör hücreleri arasında makrofajların yer aldığı tipik görüntü) çok önemlidir. Tümör turnoverı en hızlı olan tümördür. Yüksek proliferasyon hızına sahiptir (Ki 67 %100).

Kemik iliği ya da memengial tutulumlarda prognoz çok kötüdür. Tümör artmış mitozla bağlı yüksek proliferasyon hızına sahiptir ve yüksek oranda spontan hücre ölümü gösterir. Bu nedenle spontan tümör lizis sendromu gelişebilir.

İmmüfenotipik olarak, B hücre antijenleri CD19, CD20, CD22 ve CD10 ekspres eder. Hücrelerde yüzey IgM pozitifdir. CD5(-) ve CD 23(-) dir. Bcl-6 ekspres ederler.

Olguların çoğunda kromozom 8'deki c-myc geninin kromozom 14'teki Ig ağır zincir bölgesin translokasyonu sonucu t(8;14) (q24;q32) (%80), kromozom 22'deki hafif zincir lambda bölgesine translokasyonu sonucu t(8;22) (q24;q11) (%15) ve kromozom 2'deki hafif zincir kappa bölgesine translokasyonu sonucu t(2;8) (q11;q24) (%5) translokasyonu gözlenir. Bu nedenle olguların %100 ünde c-MYC onkogeni (+) tir.

T Hücreli Lenfomalar

Tüm NHL olguların % 10-15 oluşturmaktadır. Periferik T hücreli lenfomalar teşhis ve tedavisi zorluklar arz eden klinik ve biyolojik açıdan heterojen NHL alt tipidir. Matür T hücrelerinin (post-timik) klonal çoğalmasından kaynaklanan nadir, sıklıkla agresif bir malignitedir. Genellikle yetişkinlerde görülür. Erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Ortalama görülme yaşı 60. Hastaların büyük çoğunluğu yüksek IPI ve kötü PS ile başvurur.

İki ana kategoride incelenir.

Kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL): Esasen indolen seyir gösterir. En yaygın indolent tip mikozis fungoidestir.

Periferik T hücreli lenfoma (PTHL): Esasen agresif seyir gösterir. B hücreli lenfomalardan daha kötü prognoz gösterir. En yaygın agresif tip PTHL-NOS'dur.

Tablo 10. PTHL ve B hücreli lenfoma karşılaştırması

	PTHL	B-hücreli lenfomalar
Yaygın hastalık	78%	58%
B semptom	57%	40%
Kemik iliği pozitif	31%	17%
Cilt lezyonları	21%	4%

Periferik T Hücreli Lenfoma-NOS

T hücreli lenfomaların büyük çoğunluğunu oluşturur. Tüm lenfomaların %3.7 sidir. Erkeklerde ve 60 yaş üzerinde daha sıktır. Asıl olarak nodal tiptir ancak ektranodal tutulumları da görülür. Klinik olarak LAP, B semptomları, eozinofili, kaşıntı ile kendini gösterir. Tanı anında sıklıkla ileri evrededirler (Evre III/IV: %78) ve Kemik iliği tutulumu olguların %31'inde tespit edilir. Çoğu vakada CD4+/CD8 (-) fenotipi bulunur. Olguların %30'unda 9p, 5q, 12q kayıpları vardır.

Anjiyoimmünoblastik T-Hücreli Lenfoma

T Hücreli lenfomaların %18-20'sini oluşturur. T folliküler helper hücrelerinden köken alır. İleri yaş, 6-7 dekatta sık görülür. Hastalar sıklıkla B semptomları (%68-85), yaygın LAP (%76-97) ile başvururlar. LAP dışında ciltde döküntü, asit, hepatosplenomegali (HSM),plevral efüzyon, artrit, immun yetmezlik, otoimmün olaylar tespit edilebilir. Tanı anında olguların %89'u evre 3-4 dür. Kemik iliği tutulumu olguların %29 tespit edilir. Diğer PTCL göre daha kötü prognostik indekse sahiptir. Anemi (%40-57), eozinofili (%39), ve pansitopeni, poliklonal hipergamaglobunemi görülebilir. Olguların %66-77'inde dolaşımda otoantikörler bulunur (DAT, soğuk aglutinin, kriyoglobulin, RF, ANA). Otoimmün hemolitik anemi, RA, otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. EBV biyopside ve serolojik olarak pozitifdir.

Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma

Genellikle nazal kavite, nazofarenks, paranasal sinüsler ve damağı tutarlar. Nazal hastalığı olanlarda nazal obstrüksiyon, burun kanaması veya yaygın orta hat destrüksiyonu olur. Lenfomatöz infiltrasyon diffüzdür. CD2, CD56, CD3 (+) tir. CD3 (-) tir. Nazal kavite dışında olanların prognozu kötüdür.

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Tüm lenfomaların %2-8'ni oluşturur. ALK pozitif ve negatif olarak iki alt gruba ayrılır. Çoğunluğu CD30 eksprese eder. Klinik belirtiler bazen büyük tümör kiteli mediastinal Hodgkin hastalığından çok az farklılık gösterir. Bu durumlarda tanı koymak oldukça güçtür. Ancak CD15 (-) dir. ALK(+) anaplastik büyük hücreli lenfoma erkeklerde ve hayatın ilk 3 dekatında daha sıktır. Çoğu hasta evre 3-4 hastalık ve B semptomları ile başvurur. İmmunfenotipik olarak tümör hücreleri CD30+, CD45±, EMA±, CD15-, CD3+ ve

ALK 1+. Değişen oranlarda T hücre antijenlerini eksprese eder. En sık görülen genetik değişiklik t(2,5) (p23;q35) dir (%50). T hücre reseptör genin yeniden düzenlenmesi olguların %60'ında bulunur. ALK (+) anaplastik büyük hücreli lenfoma iyi prognostik özellik gösterir.

Lenfoblastik Lenfoma

Çocukluk yaş grubu ile adölesan döneminde en sık görülür. Nodal prezentasyon adölesan çağda ve genç erkeklerde görülür. Genelde hızlı büyüyen mediastinal tümörle başvururlar. Servikal, supraklavikular ve aksiller lenfadenopati %50, mediastinal kitle %50 olguda vardır. Mediastinal kitleye bağlı plevral effüzyon ve vena kava superior sendromu görülebilir. %60 olguda kemik iliği infiltrasyonu ve lösemik transformasyon gelişir. Kemik iliği ve sinir sistemi infiltrasyonu kötü prognoza işaret eder. Mitozlar sıktır. Tümör lizis sendromu görülebilir. Tümörlerde T-hücre fenotipi (CD7+, CD3+, CD1a+, TdT+) hakimdir.

Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma

HTLV-1 ile ilişkili lösemi/lenfomadır. Olguların çoğu Japonya'da olmakla birlikte hastalık Karayiplerde de endemiktir. Hastalığın birçok klinik prezentasyonu bulunur:

- 1) HSM, hiperkalsemi ve osteolizle birlikte görülen lösemik prezentasyon;
- 2) Kan infiltrasyonu olmaksızın yaygın LAP ile birlikte giden lenfomatöz prezentasyon;
- 3) İzole hiperlenfositozis ve deri tutulumunun ön planda olduğu kronik prezentasyon;
- 4) Klinik olarak sessiz lenfositozisle karakterize yavaş ilerleyen lezyonlar.

Hastalık LAP, HSM, kutanöz infiltrasyon, hiperkalsemi (kemik lezyonu var veya yok), tipik olarak serum ALP yüksekliği ve interstisyel pulmoner infiltrasyon ile karakterizedir. Radyonüklid kemik sintigrafisi tipik olarak tüm iskelet sisteminde çoğu hastada eklem ve kafatasında artmış diffüz tutulum görülmektedir.

Matür T helper (CD2, CD3 ve CD4) özellikleri taşıyan pleomorfik lenfoid hücrelerin (yonca yaprağı şeklinde) varlığı ile karakterize bir neoplazmdır. Tümör hücreleri T-hücre antijenleri (CD2,CD3 ve CD5) eksprese ederler, ancak CD7 genellikle negatif ve CD4+'tır. T-hücre reseptör genleri yeniden düzenlenme dikkati çeker ve olguların tamamında hücrelerin HTLV-1 genomunu klonal olarak taşıdıkları gözlenir.

Kutanöz T Hücreli Lenfomalar

Cildin en sık görülen primer lenfomalarıdır. Mikozis fungoides, Sezary sendromu ve diğer daha nadir görülen T-hücreli lenfomalardan oluşmaktadır.

Mikozis Fungoides: Genellikle Periferik CD4(+) T lenfositlerden ve daha nadiren de CD8 (+) T lenfositlerinden köken alan, yaygın eritrodermi ve/veya çok sayıda kutanöz plak ve nodüller ile kendini gösteren bir cilt lenfomasıdır

Deri biyopsilerinde epidermis içinde karakteristik hücre gruplarının oluşturduğu Pautrier abseleri vardır. Ekstrakutanöz yayılım ileri evrelerde görülür. Tipik fenotip CD2 +, CD3 +, TCB +, CD 5 +, CD4+, CD8-, CD7- dir.

Sezary sendromu eritroderma, generalize lenfadenopati, ciltte, lenf nodlarında ve kanda serebriform çekirdekli neoplastik T hücre (Sezary hücreleri) varlığı ile tanımlanır. Mikozis Fungoidesin lösemik formudur.

PRİMER SSS LENFOMASI

Primer SSS lenfomaları tüm beyin tümörlerinin %1'ini oluşturur. HIV enfeksiyonu artışı ile birlikte Primer SSS Lenfoması da artmaktadır. Transplantasyon başta olmak üzere konjenital veya akkiz immün yetmezlik altta yatan sebeptir. Histolojik olarak hemen daima diffüz büyük hücreli ve B immünoblastik lenfoma gibi agresif seyirli lenfomalardır. Çoğu B lenfosit kökenlidir. Tanıda BT ve MR kullanılabilir. Tedavide RT ve KT kullanılır. Kemoterapi olarak yüksek doz ARA-C, MTX kullanılır. Radyoterapi Beyin ve meninkslere 40-45 Gy olacak şekilde uygulanır. Intratekal tedavi olarak Mtx, ARA-C verilir. Prognozu son derece kötüdür.

Kaynaklar

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20):2391-2405.
- Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, eds. *Non-Hodgkin Lymphomas*, 2nd ed., Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins;2010.p.196-373.
- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol*. 1998;16(8):2780-2795. doi:10.1200/JCO.1998.16.8.2780

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27):3059-67.
- Diumenjo MC, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Etiology of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. In: *Cancer in Central and South America*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016 (<https://gco.iarc.fr/resources.php>, 30.06.2020 tarihinde erişilmiştir.)
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835.
- Hoffbrand AV, Higgs DR, Keeling DM, Mehta AB. *Postgraduate Hematology*, 7 th edition, Wiley Blackwell; 2016, p.669-758.
- Hoffman R, Silberstein L, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, eds. *Hematology Basic Principles and Practice*, 6 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p.1112-1303.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111:558.
- https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri-2015.pdf (29.06.2020 tarihinde erişilmiştir.)
- NCCN Guidelines 2/2019.
- Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol* 2013; 24:441.
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. *Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version*. April 20, 2018.
- Piccaluga PP, Agostinelli C, Gazzola A, et al. Prognostic Markers in Peripheral T-Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* (2010) 5:222–228.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329:987.

- Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123:837.
- 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.