

HODGKİN DIŞI LENFOMALAR

Dr Mustafa ÇETİN
2004-2005 Kayseri



Hodgkin Dışı Lenfomalar

- Genellikle lenf nodlarından ve bazende herhangi bir organdan köken alan heterojen bir grup B veya T hücre malignitesidir.
- % 90 B hücre kökenlidir.

Sıklık

- NHL tüm malign neoplastik hastalıkların yaklaşık %3-4'ünü oluşturur.
- USA'da yıllık vaka sayısı 55.000 olduğu tahmin edilmektedir.
- Görülme sıklığında giderek görülen artış immünsupressif tedavinin ve AIDS hastalarının sıklığının artmasıyla ilgili olabilir.



Epidemiyoloji:

- En sık agrısız LAP ile presente olur.
- B semptomları (Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı) Hodgkin'den daha azdır.
- Ekstranodal tutulum Hodgkin'den daha siktır.
- Kemik iliğı, karaciger ve mide en sık tutulan ekstranodal bölgelerdir.



Ülkelere göre farklı dağılımlar

- Türkiye'de ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen tip Diffüz Lenfomalardır, Folliküler Lenfomalar çok az görülür.
- Folliküler Lenfomalar Avrupa ve ABD de en sık görülen tiptir.
- T Hücreli Lösemi-Lenfomalar Japonya'da, Burkitt Lenfoma Afrika'da daha sık görülmektedir.



Demografik dağılımlar

- NHL erkeklerde biraz daha sıktır.
- Tüm yaşlarda görülebilir.
- Erişkinlerde en sık Düşük Dereceli Foliküller Lenfomalar görülürken,
- Çocuklarda ise Yüksek Dereceli Diffüz Lenfomalar daha çok görülür.

NHL Riskini Artıran Durumlar

1. İmmün yetmezlikler

- Konjenital
- Akkiz
- Transplantasyon
- AIDS

2. Enfeksiyöz ajanlar

- Helicobacter pylori
- EBV
- HTLV-1
- Kaposi sarkomu (HHV 8)

3. Otoimmün Hastalıklar

- Sjögren sendromu
- Hashimoto tiroiditi
- Nontropikal sprue
- Romatoid artrit
- SLE

4. Kimyasal ve Fiziksel Ajanlar

- Difenilhidantoin
- Herbisidler
- Radyasyon
- Kemoterapi

Histopatolojik Sınıflandırma

Sınıflama & Tarihçe

- 1996'da Rappaport
- 1974'de Lukes ve Collins
- 1982'de Working Formulation
- 1994'de REAL sınıflamasında
- 2000 yılında WHO sınıflaması





Working Formulation

- Bu sisteme göre lenfomalar klinik ve biyolojik özellikleri farklı olan üç grupta toplanmışlardır;
 1. Yavaş seyirli (low grade),
 2. Hızlı seyirli agresif (intermediate grade),
 3. Çok hızlı seyirli (high grade)
- WF en yaygın kullanılan sınıflandırmadır.
- Hücrelerin morfolojik özelliklerine dayanır
- İmmünolojik tiplendirme dikkate alınmamıştır.

Working Formulation Sınıflaması

I- Low grade (Düşük dereceli)

A-Küçük lenfositik

B-Foliküler, küçük çentikli

C-Foliküler, karışık hücreli

En sık 50-60 yaşları arasında görülür, sessiz bir klinik seyir gösterir, Teşhis edildiğinde ileri evrededir. Kemik iliği tutulumu sıktır, doğal gidiş yavaş, prognoz iyidir. KT'ye iyi cevap vermez

II. Intermediate grade (Orta dereceli)

D-Foliküler, büyük hücreli

E-Diffüz, küçük çentikli hücreli

F-Diffüz, karışık hücreli

G-Diffüz, büyük hücreli

Düşük dereceli Lenfomalara göre daha ağır seyirlidir.

III. High grade (Yüksek dereceli)

H-Büyük hücreli, immünoblastik

I-Lenfoblastik

J-Burkitt ve burkitt dışı

En kötü prognoza sahiptir, KT'ye cevap iyi ancak erken relaps gözlenir.

REAL & WHO Sınıflandırması

- 1994'de REAL sınıflamasında lenfoid maligniteler morfolojik, immünolojik ve genetik tekniklerle B-hücreli, T hücreli ve Hodgkin hastalığı olarak 3 kategoride tanımlandı.
- 2000 yılında WHO sınıflaması Lenfomaları gelişmiş morfolojik, immünolojik ve genetik tekniklerle B-hücreli, T hücreli olarak yeniden tanımladı.

B HÜCRELİ NEOPLAZMLAR

LENFOMA/LÖSEMİ

B-Lenfoblastik
lenfoma/Lösemi

Kronik
lenfositik lösemi

Küçük
lenfositik lenfoma

B-hücreli
prolenfositik lösemi

Hairy cell lösemi

Lenfoplazmositoid
lenfoma

İNDOLENT NODAL veya EXTRANODAL LENFOMA

MALT tipi lenfoma
Marjinal zon B-hücreli lenfoma
-Splenik marjinal zon lenfoma
-Nodal lenfomalar
-Monositoid B-hücreli

Foliküler lenfomalar

Mantle cell lenfoma (MCL)

AGRESİF NODAL VEYA EXTRANODAL LENFOMA

Diffüz large B-cell lenfoma
DLBCL

Burkit lenfoma/Lösemi
Plazma hc Hastalığı

T HÜCRELİ NEOPLAZMLAR

LENFOMA/LÖSEMİ

T-Lenfoblastik
lenfoma/Lösemi

Prolenfositik lösemi

Large granüler
lenfosit lösemi

NK hücreli lösemi

Mycosis fungoides
Sezary sendromu

NODAL veya EXTRANODAL LENFOMA

T-hücreli, NK-hücre
Gamma/delta T-hücreli lenfoma

Periferal T-hücreli lenfoma

Anaplastik large cell lenfoma

CD30+ T cell cutanöz
lenfoproliferatif sendrom

Lenfoma/Lösemi-
HTLV-1enfeksiyona sekonder

HODGKİN LENFOMA

Lenfositden zengin
nodüler HL

Klasik varyant
Lenfosit zengin
Nodüler sklerozis
Mix –hücreli
Lenfosit fakir

Sitogenetik ve Moleküler biyoloji





Sitogenetik ve moleküler biyolojik bulgular

Burkitt lenfoması :

****t(8;14) → %80-90 olguda**
t(8;22) → %10-20 oranında
t(2;8) → %20-30 görülür.

c-MYC onkogeni aktifleşir

Foliküler (nodüler) lenfomalar:

****t(14;18) → %70-95'inde**

BCL-2 aktifleşir, apoptozisi engellemesi sonucu uzun süre yaşayan hücreler birikmeye **başlar** ve lenfoma oluşur.

Mantle hücreli lenfomalar:

Tipik bulgu **t(11;14)**'dür.

BCL-1 geni aktivasyonu sonucu siklin D1'in **aşırı** sentezi hücre proliferasyonunu hızlandırır.

Anaplastik büyük hücreli lenfomalar:

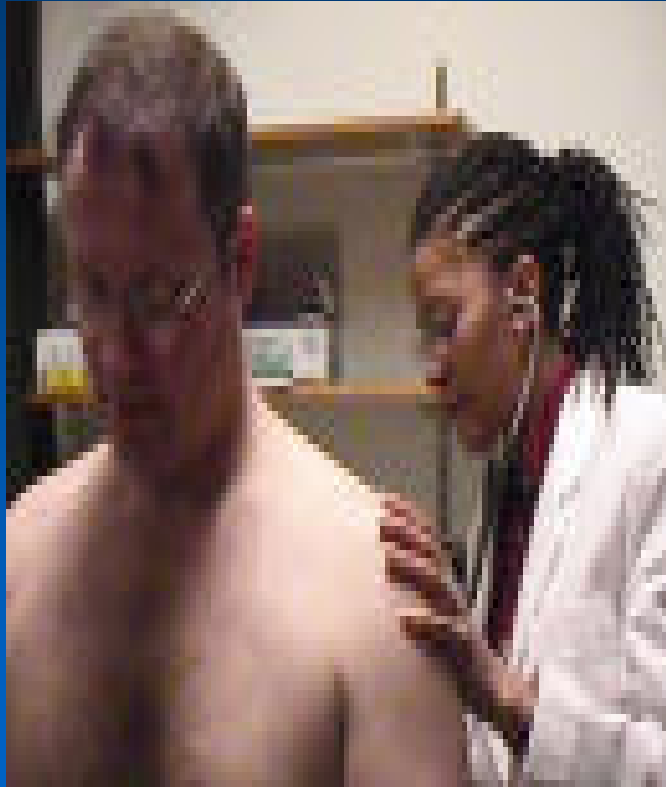
t(2;5) → %50 olguda vardır.

CD30 (+) olup T-lenfosit fenotipi gösterirler

Tanı ve Evreleme



Muayene



Muayene



Tanı ve Evreleme

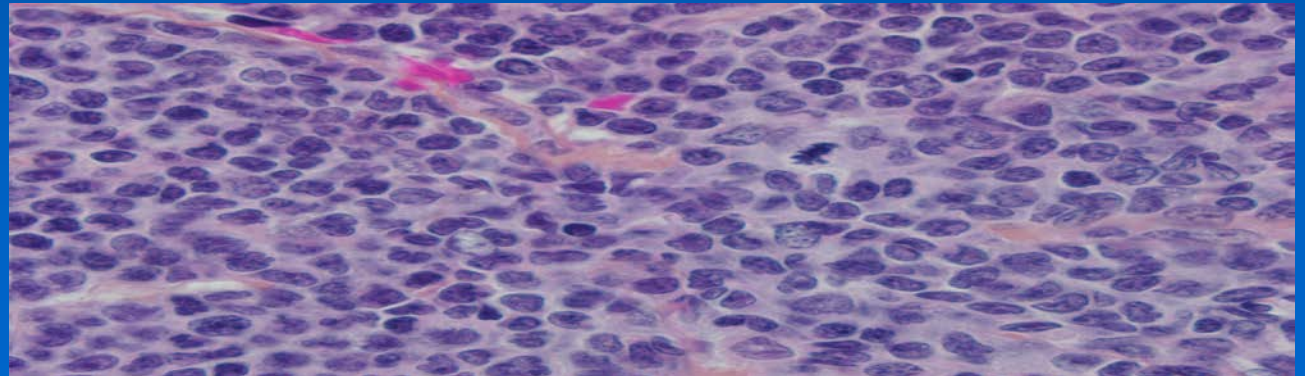
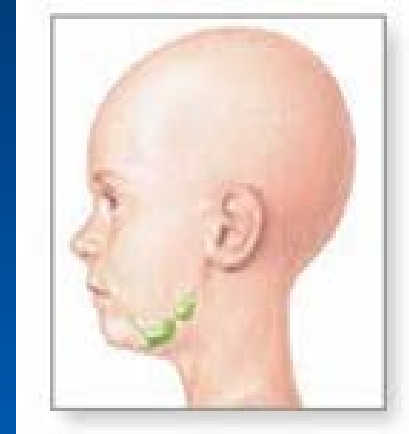
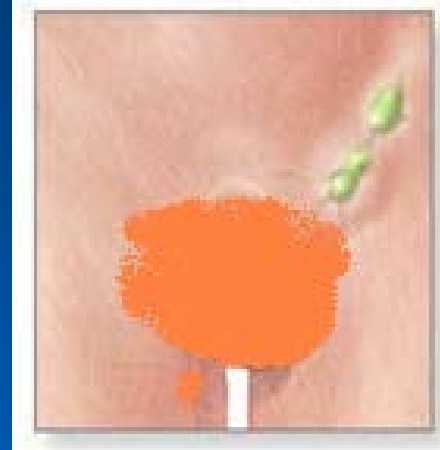
- PA Ac. Grafisi:
- Toraks BT
- Abdominopelvik BT
- Kranial BT
- Kranial MR
- Galyum Sc
- Flow sitometri



- İmmünohistokimya
- PCR
- Sitogenetik

Tanı ve Evreleme

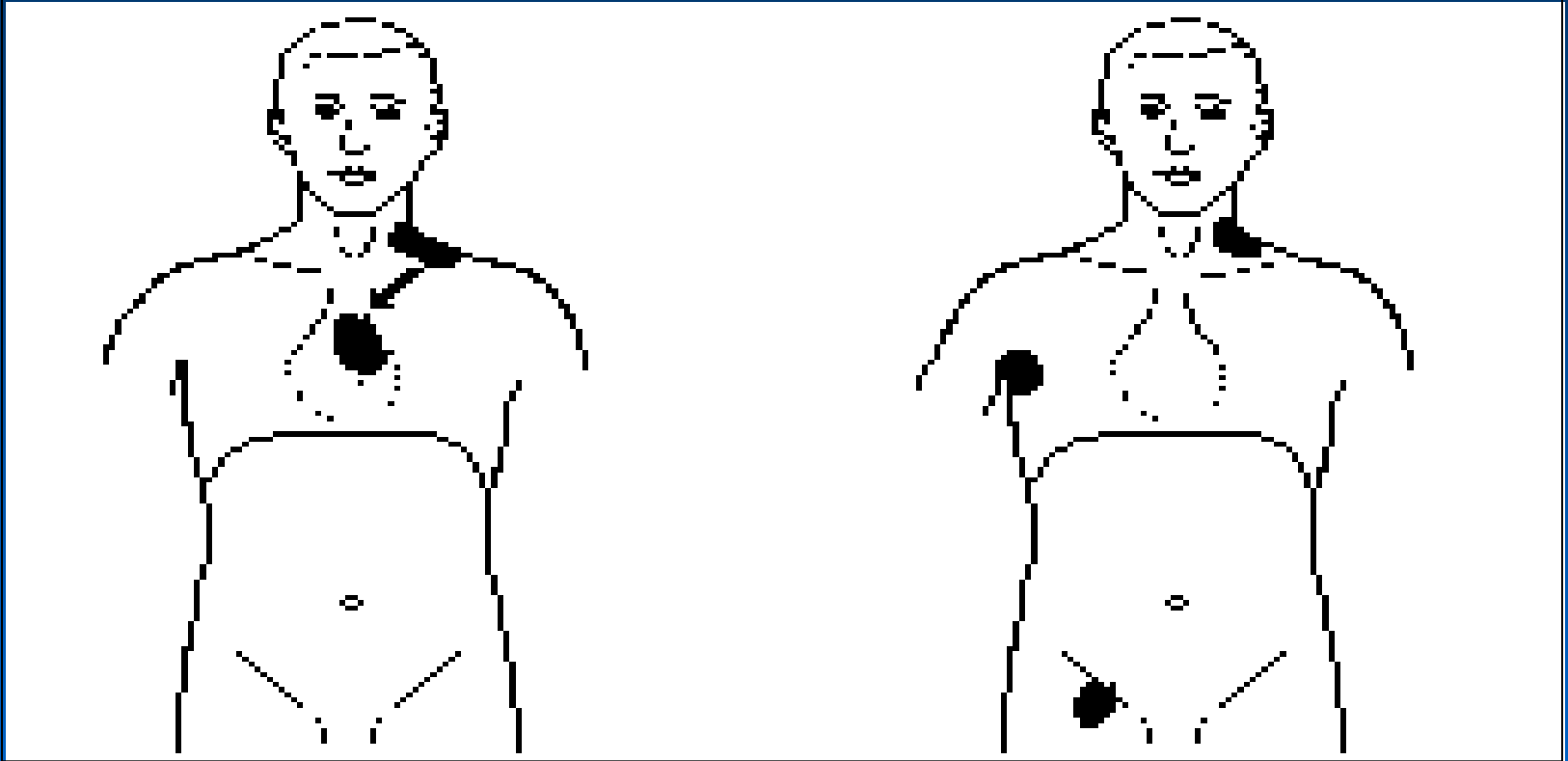
Patolojik
tanı
lenf
nodu
biyopsisi
ile
konur



Lenfomalarda Ann Arbor Evrelemesi

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

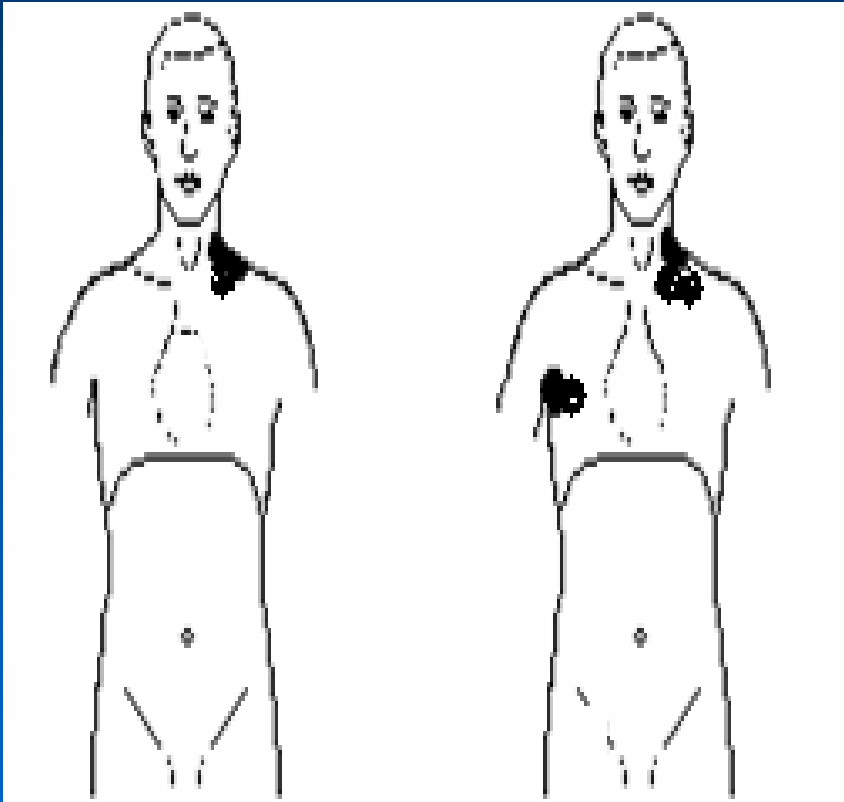
Contiguous ve non-contiguous yayılım



Hodgkin hastalığı

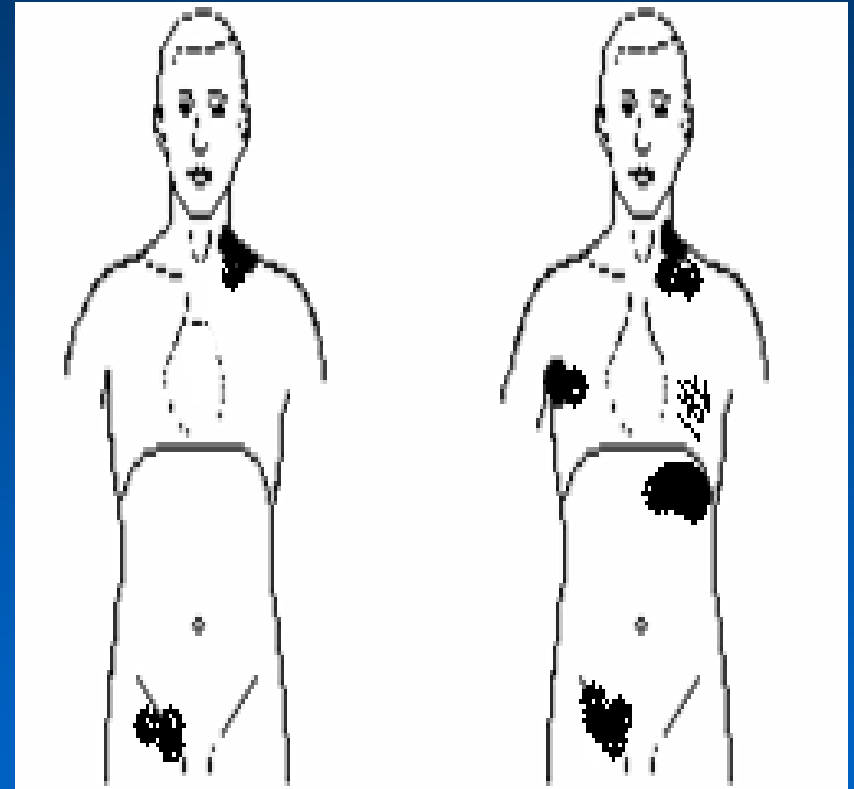
Non-Hodgkin Lenfoma

Ann –Arbor Evreleme



EVRE-1

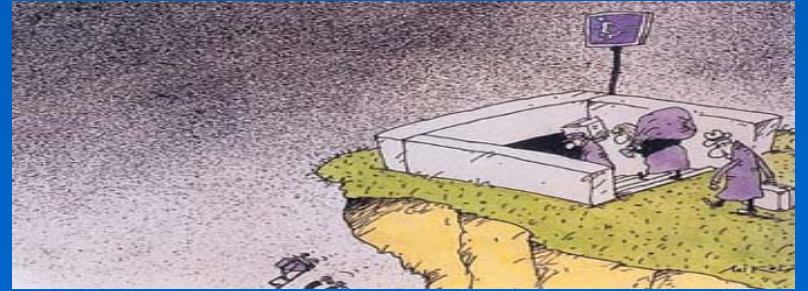
EVRE-2



EVRE-3

EVRE-3SE

Önemli Lenfomalar





Foliküler Lenfomalar:

- Tüm lenfomaların %20-25'ni oluşturur.
- B-hücre antijenleri (CD19, CD20 ve CD22) yanında sık olarak yüzey Ig ve CD10 ekspresyonu
- Anormal anti-apoptotik bcl-2 gen ekspresyonu ve t(14;18) hastaların %70-80'inde vardır.



Mantle Zone Lenfoma

- Erkeklerde ve 60 yaş civarında sıktır.
- Tanı anında genellikle LN, dalak, waldeyer halkası, kemik iliği, kan ve extranodal tutulum sıktır.
- CD5 (T Hücre) ile birlikte B hücre antijenleri CD19 ve CD20 (+) gösterirler.
- Ancak KLL/SLL aksine CD23 ve CD11c eksprese etmez.
- t(11;14) (q13;q32) [siklin D1'] %50'sinde görülür.



Burkitt Lenfoma

- Burkitt lenfoma sıklıkla çocuklarda görülür.
- Erişkin olgular daha çok AIDS'li olgularda görülür.
- Erkek/Kadın oranı 2/1'dir
- FAB sınıflamasına göre ALL-L3 olarak adlandırılır.
- Sitoplazmik lipid vakuelleri ve Yıldızlı gök manzarası tipiktir.

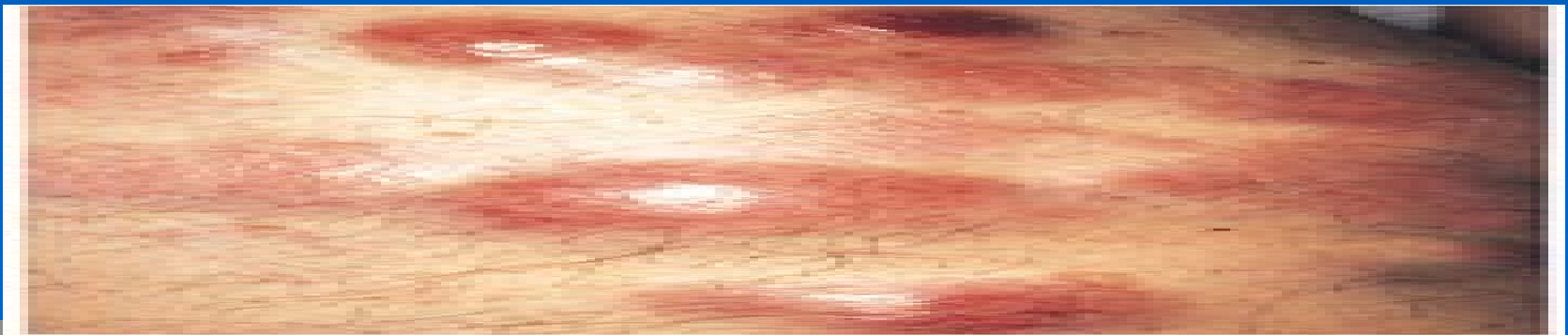


Burkitt Lenfoma

- Çok yüksek proliferatif indeks ve yüksek oranda spontan hücre ölümü gösterir.
- B hücre antijenleri CD19, CD20, CD22 ve CD10 eksprese eder ancak CD5 ve CD23 (-) dir.
- Endemik (Afrika tipi) olgularda yüz kemikleri, çok sıklıkla çene tutulumu görülür.
- Non-endemik olgularda karın bölgesi, çok sık olarakta distal ileum, çekum ve/veya mezenter veya diğer abdominal organlar tutulur.

T Hücreli; Mycosis Fungoides/Sezary Sendromu

- Erkeklerde 2 kat daha sık
- Ortalama yaş 55'dir.
- Plak evresi > tümöral evre > eritrodermi evre
- Limited plak intermediate prognostik grup iken tümör veya eritrodermi en kötü prognoslu grubu oluşturur.
- Tümör hücreleri Cd3, CD4, CD5 eksprese eder.

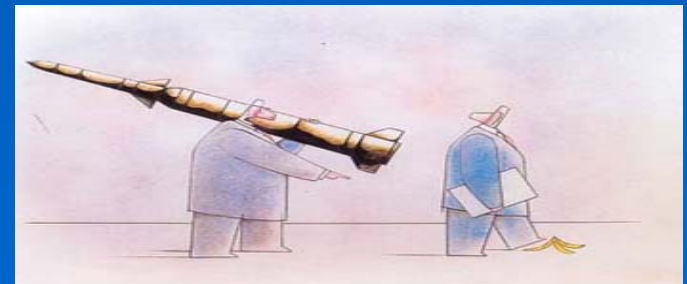




Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma:

- Hastalık
 - LAP & HSM
 - Kutanöz infiltrasyon,
 - Hiperkalsemi (kemik lezyonu var veya yok)
 - Tipik olarak serum ALP yüksekliği.
 - ve interstisyel pulmoner infiltrasyon ile karakterizedir.
- Matür T helper (CD2, CD3 ve CD4) karakterizedir.
- Radyonüklid kemik sintigrafisi tipik olarak tüm iskelet sisteminde çoğu hastada eklem ve kafa tasında artmış diffüz tutulum görülmektedir

LABORATUVAR

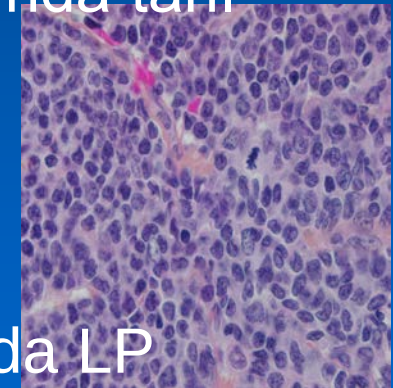
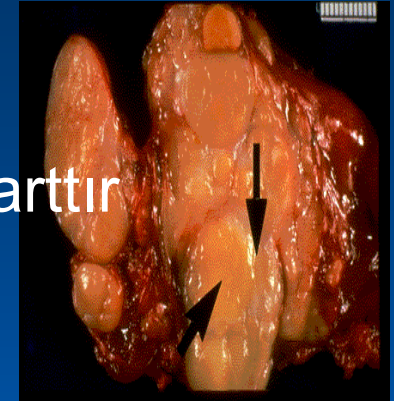


KAN

- İndolent lenfomalarda kan tutulumu sıktır.
- Tanı anında anemi ve retikülositoz varsa Coombs testi ile otoimmün bir hastalık olup olmadığını tespit edilmelidir.
- Trombositopeni kemik iliği tutulumu, hipersplenizm veya otoimmün yıkım nedeniyle olabilir.
- Otoimmün komplikasyonlar ve kemik iliği tutulumu low grade lenfomalarda daha sıktır.

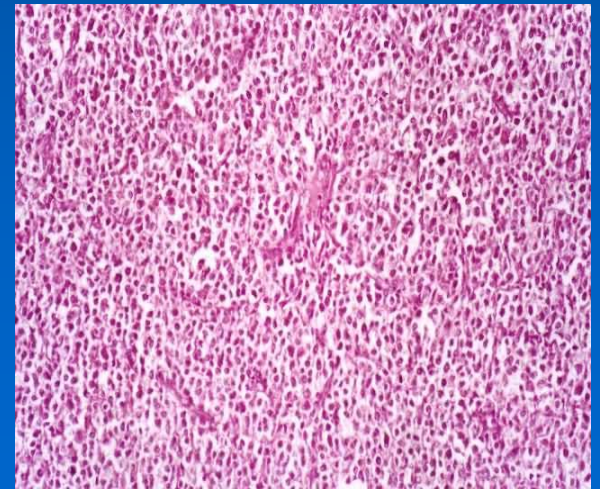
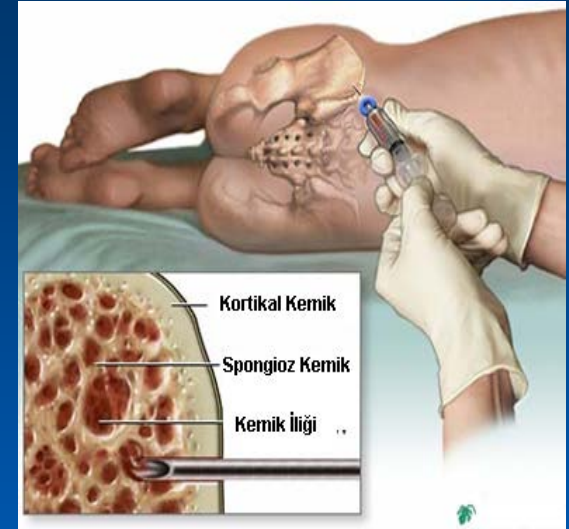
BIOPSİ

- Nodal lenfoma tanısı koymak için LN biopsi
- Extranodal lenfomada tutulan yerden biopsi şarttır
- Eksizyonel biopsi tercih edilir.
- İnce iğne aspirasyon biopsisi bazı durumlar dışında tanı için yetersizdir
- Kİ tutulumu olan intermediate veya high grade lenfomalarda SSS tutulumu yüksektir ve bunlarda LP yapılmalıdır



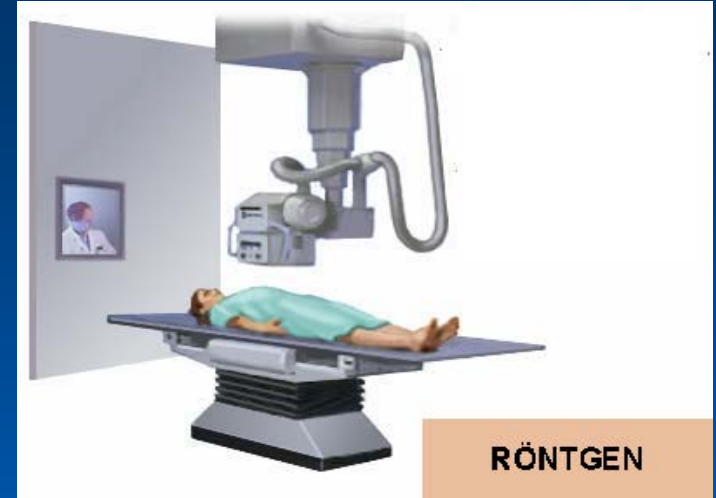
Kemik İliği

- Yeni tanı anında tutulum ve evreleme için yapılmalıdır.
- Kİ tutulumu evre IV ile uyumludur
- Agresif lenfomalarda (Burkit lenfoma ve lenfoblastik lenfoma dışında), Kİ tutulumu daha az (%10) iken indolent lenfomalarda daha yüksektir (%20-95).

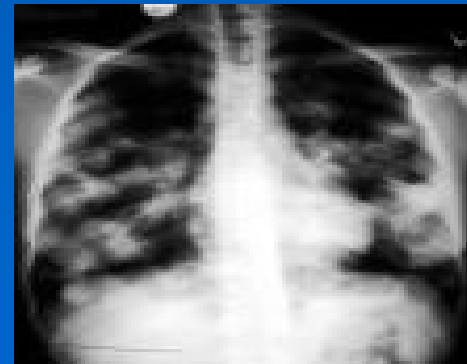
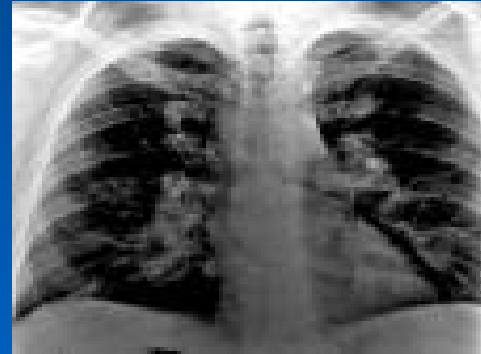
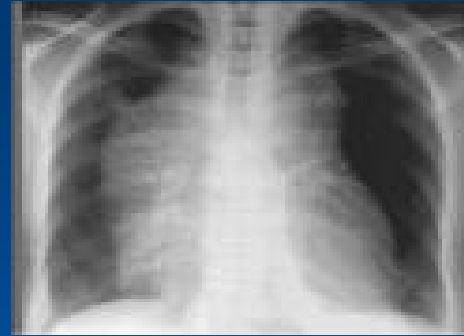
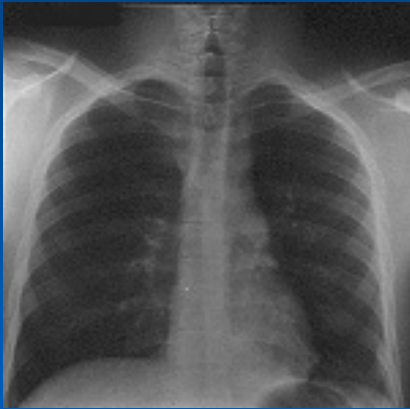


Radyolojik çalışmalar

- Göğüs radyogramı lenfomalı tüm hastalarda yapılmalıdır.
- Göğüs radyogramında anormal veya şüpheli bir lezyon varsa Torax BT çekilmelidir.
- Abdomenopelvik BT abdominal veya pelvik LN ve kitleyi değerlendirmek için yapılmalıdır.
- USG ve MR diğer çalışmalarda bulunan anormallikleri tespit etmek için yapılabilir.

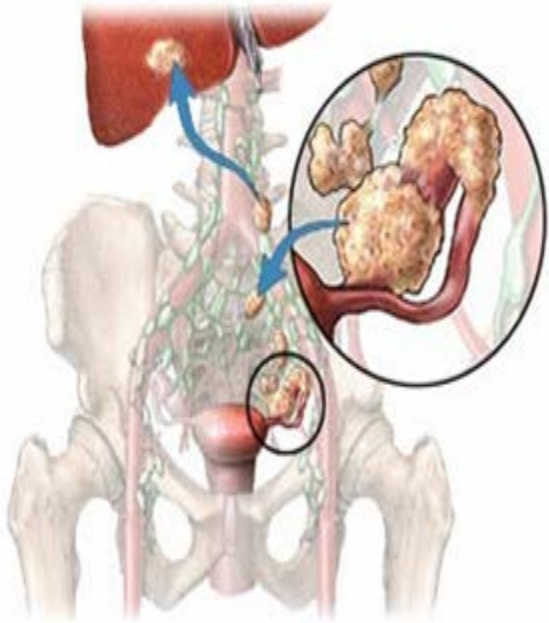


Röntgen



BT & MRI

ABDOMİNAL KİTLE
PARAAORTİK - PELVİK LAP
KARACİĞER METASTAZI



Lenfomalarda Ga^{67} SCAN

- Ga^{67} sadece canlı tümör hücrelerince tutulur.
- Mutlaka bazal Ga^{67} sc yapılmalı ve tedavi öncesinde lezyonun Ga^{67} tutup tutmadığı saptanmalıdır. Tedavi sonrası lezyon bölgesinde Ga^{67} tutulumu canlı tümör varlığının bir göstergesidir
- Rezidü kitlelerde aktif hastalık/fibrotik rezidü doku ayırıcı tanısını yapmadaki başarısı çok yüksektir



PROGNOSTİK FAKTÖRLER





Prognostik Özellikler

- En önemli prognostik faktör histopatolojik sınıflandırmadır ***
- Low grade lenfomalar yıllar içinde intermediate veya high grade lenfomalara dönüşebilir ve tipik olarak de nova intermediate veya high grade lenfomalardan daha agresif seyir gösterir.
- T hücre fenotipinin kötü bir prognostik faktör olduğunu bildirmektedir



Prognostik Faktörler

- İleri evre
- B semptomları
- Yaş (>60 yaş)
- Extranodal hastalık özellikle SSS tutulumu
- Bulky (>10 cm) tümör kitlesi
- Tümör yükünü yansıtan Yüksek serum LDH düzeyi kötü bir prognostik faktör

Intermediate ve high grade lenfomalarda International prognostic index (IPI)

I. Tüm hastalar	Risk grupları-faktör sayısı	
1. Yaş (<60 vs > 60)		
2. Serum LDH düzeyi (<N vs >N)	Düşük	0-1
3. Performans durumu (ECOG; 0-1 vs 2-4)	Düşük-orta	2
4. Evre (I-II vs III-IV)	Yüksek-orta	3
5. Ekstranodal tutulum bölgesi sayısı (0-1 vs > 1)	Yüksek	4-5
II. < 60 yaşındaki hastalar		
1. Evre (I-II vs III-IV)	Düşük	0
2. Serum LDH düzeyi (<N vs >N)	Düşük-orta	1
3. Performans durumu (ECOG; 0-1vs 2-4)	Yüksek-orta	2
	Yüksek	3

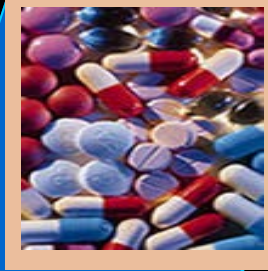
NON-HODGKİN LENFOMA'DA TEDAVİ İLKELERİ



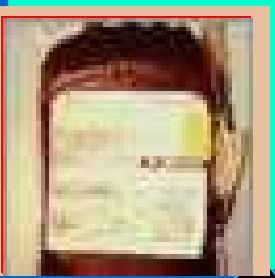
İLAÇLAR



KEMOTERAPİ



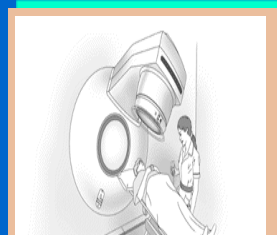
KAN



BAKIM



RADYOTERAPİ



TEDAVİ





Non-hodgkin Lenfoma'da Tedavi İlkeleri

A. YAVAŞ SEYİRLİ (INDOLENT) LENFOMALAR:

Erken evre: RT

İleri evre :

1-İzle-gör

2-Tek ilaç:Klorambusil, Siklofasamid veya pürin analogları (Fludarabin)

3-Kombine KT+/- interferon

B. AGRESİF LENFOMALAR:

Erken evre : -CHOP-R (4 kür) + RT

İleri evre &Düşük riskli : -CHOP-R (6-8 kür)+ RT

İleri evre &Yüksek riskli : - CHOP-R (6-8 kür)
- Yüksek doz KT+ OKİT

R: Rituximab (anti CD20 monoklonal AK)

C. ÇOK HIZLI SEYİRLİ LENFOMALAR:

-İntensif KT yaklaşımları>OKİT>AKİT