



Hodgkin Dışı Lenfomalar (NHL)

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Dönem-IV, 2020, Ankara

HODGKİN DIŞI LENFOMALAR

- ❖ Genellikle LN'larından ve bazende herhangi bir organdan köken alan (ekstra nodal), heterojen bir grup B veya T hücre malignitesidir.
- ❖ Sıklık:
 - ✓ Tüm malign neoplastik hastalıkların yaklaşık %3-4'ünü oluşturur.

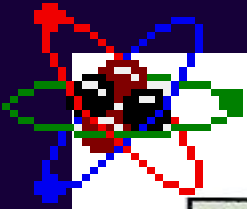
HODGKİN DIŞI LENFOMALAR

❖ Ülkeler arası dağılım:

- ✓ Türkiye'de *****en sık görülen tip “**Diffüz Lenfomalar**”dır.
- ✓ Batı ülkelerinde sık görülen tip “**Foliküler Lenfomalar**”dır.
- ✓ T Hücreli Lösemi-Lenfomalar Japonya'da sık görülmektedir.
- ✓ **Burkitt Lenfoma** Afrika'da daha sık görülmektedir.

❖ Demografik özellikler:

- ✓ NHL **erkeklerde** biraz daha sıktır.
- ✓ Tüm yaşlarda görülebilir.
 - Erişkinlerde “**Düşük Dereceli Lenfomalar**” daha sık görülür.
 - Çocuklarda “**Yüksek Dereceli Lenfomalar**” daha sık görülür.



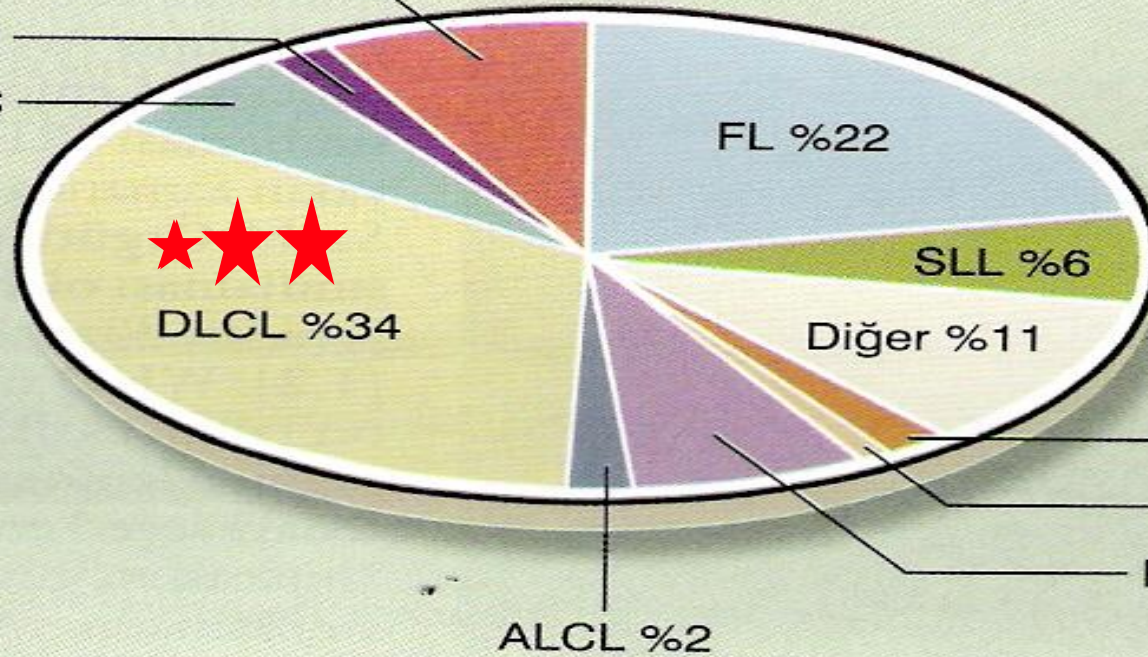
Non-Hodgkin lenfoma sınıflaması için Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından yapılan bir klinik çalışma.

1383 lenfoma olgusunun farklı lenfoma tiplerine göre dağılım.

MALT lenfoma %8

MZL %2

MCL %6



DLCL %34

FL %22

SLL %6

Diğer %11

LL %2

BL %1

PTCL %7

ALCL %2

NHL RİSKİNİ ARTIRAN DURUMLAR

1. İmmün Yetmezlikler

- Konjenital
- Akkiz
 - Transplantasyon**
 - AIDS***

2. Enfeksiyöz Ajanlar

- Helikobakter pilori**
- EBV**
- HTLV-1**
- Kaposi sarkomu virüsü (HHV-8)

3. Otoimmün Hastalıklar

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

4. Kimyasal ve Fiziksel Ajanlar

- Difenilhidantoin
- Herbisidler
- Radyasyon**
- Kemoterapi**

Lenfomaların Oluşumunda Rol Oynayan Virüsler ve Diğer Patojenler

Patojenler	Virüsle İlgili Lenfomalar	Lenfomaya Neden Olduğu Varsayılan Mekanizmalar
HIV	Difüz büyük B-hücreli lenfoma [11] Burkitt Lenfoma Castleman Hastalığı Hodgkin Lenfoma	İnaktivasyonu ve EBV enfeksiyonu ile fonksiyonların baskılanması [12] <i>c-MYC</i> aktivasyonu, <i>p53</i> immün
İnsanT-hücre lösemi/lenfoma virüsü	ATL	Tax aracılığıyla tümör supresör genlerinin inaktivasyonu [13]
EBV	Burkitt Lenfoma T-NK-hücreli lenfoma (nazal tip) Posttransplant lenfomalar	Apoptozu inhibe eden iki proteinin kodlanmasıyla kronik latent enfeksiyon (BHFR1 ve LMP-1)
HHV-8	Kaposi sarkoma Primer efüzyon lenfoması Castleman hastalığı	EBV ile koinfeksiyon Viral protein ekspresyonu
HCV	Splenik marjinal zon lenfoma Mikst kriyoglobülinemi [14]	Yetersiz kanıt [15]
SV40	Difüz büyük B-hücreli lenfoma Foliküler lenfoma [16]	<i>rb</i> ve <i>p53</i> genlerinin inaktivasyonu
<i>Helicobacter pylori</i>	Gastrik MALT lenfoma [17]	NF- κ B yolağının sekonder aktivasyonunu takiben kronik Antijen stimülasyonu [18]
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Kütanöz MALT lenfoma [19]	

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.
- ❖ 2001 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 (KLL)

Küçük
lenfositik lenfoma (SLL)

B-hücreli
prolenfositik lösemi

Saçaklı hücreli
lösemi

Lenfoplazmositoid
lenfoma veya immünozitoma

İNDOLENT NODAL veya EKSTRANODAL LENFOMA

Marjinal zon B-hücreli lenfoma
MALT LT tip lenfoma
Splenik marjinal zon lenfoma
Ve/veya villöz lenfosit
Nodal lenfomalar
Ve/veya monositoid B-hücr

Foliküler lenfoma

Mantle hücreli lenfoma (MHL)

AGRESİF NODAL VEYA EKSTRANODAL LENFOMA

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma
(DBBHL)

Burkit lenfoma / Lösemi (BL)
Plazma hücre diferansiasyonu

T HÜCRELİ NEOPLAZMLAR

LENFOMA/LÖSEMİ

T-Lenfoblastik
lenfoma/lösemi

Prolenfositik lösemi

Büyük granüler
lenfositik lösemi

NK hücreli lösemi

Mikozis fungoides
&
Sezary sendromu

NODAL veya EXTRANODAL LENFOMA

T-hücreli, NK-hücre
veya
gamma/delta T-hücreli lenfoma

Periferal T-hücreli lenfoma

Anaplastik büyük hücreli lenfoma

CD30+ T hücreli kutanöz
lenfoproliferatif sendrom

Lenfoma/Lösemi-
HTLV-1 enfeksiyona sekonder

HODGKİN LENFOMA

Lenfosit predominant
nodüler HL

Klasik varyant
Lenfosit zengin
Nodüler sklerozan
Miks hücreli
Lenfosit fakir

**Abbreviated updated (1992) NCI
Working Formulation equivalent**

	Low-grade malignant lymphoma
A	Small lymphocytic (and small lymphocytic-plasmacytoid)
B	Follicular, predominantly small cleaved cell
C	Follicular, mixed, small cleaved and large cell
II	Intermediate-grade malignant lymphoma
D	Follicular, predominantly large cell
E	Diffuse small cleaved cell
F	Diffuse mixed, small and large cell
G	Diffuse large cell, cleaved/noncleaved
III	High-grade malignant lymphoma
H	Diffuse large cell immunoblastic
I	Lymphoblastic (convoluted/nonconvoluted)
J	Small noncleaved cell (Burkitt's/non-Burkitt's types)
IV	Miscellaneous
	Composite
	Mycosis fungoides
	True histiocytic
	Unclassified

WHO Classification

B-cell neoplasms

Precursor B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Mature B-cell neoplasms

B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

B-cell prolymphocytic leukemia

Lymphoplasmacytic lymphoma (lymphoplasmacytoid lymphoma)

Mantle cell lymphoma

Follicular lymphoma (follicle center lymphoma)

Cutaneous follicle center lymphoma

Marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type

Nodal marginal zone lymphoma =/- monocytoid B-cell

Splenic marginal zone B-cell lymphoma

Hairy cell leukemia

Diffuse large B-cell lymphoma

Mediastinal (thymic)

Intravascular

Primary effusion lymphoma

Burkitt's lymphoma

Plasmacytoma

Plasma cell myeloma

T-cell neoplasms

Precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Mature T-cell and natural killer cell neoplasms

T-cell prolymphocytic leukemia

T-cell large granular lymphocytic leukemia

Aggressive natural killer cell leukemia

T/natural killer cell lymphoma, nasal and nasal-type (angiocentric lymphoma)

Mycosis fungoides

Sézary syndrome

Angio immunoblastic T-cell lymphoma

Peripheral T-cell lymphoma (unspecified)

Adult T-cell leukemia/lymphoma (HTLV1 +)

Anaplastic large-cell lymphoma (T- and null-cell types)

Primary cutaneous CD 30 positive T-cell lymphoproliferative disorders (cutaneous

Anaplastic large cell lymphoma)

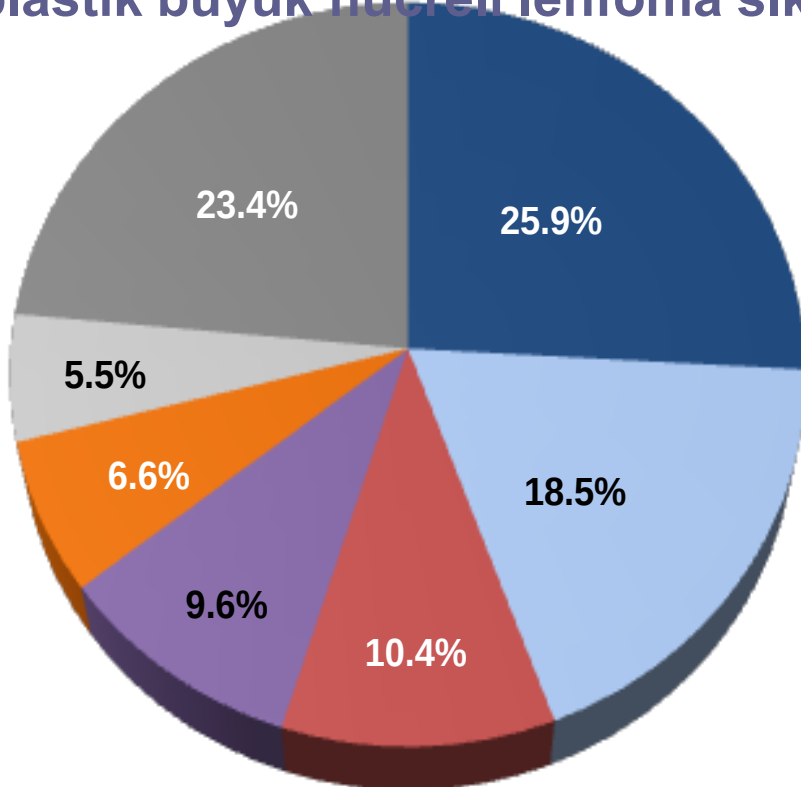
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma

Hepatosplenic g/d T-cell lymphoma

En sık PTHL Alt Tipleri

- PTHL-NOS en sık alt tip. Angioimmunoblastik T-hücreli lenfoma ve Anaplastik büyük hücreli lenfoma sık görülen alt tiplerdir.



- PTCL-NOS
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)
- Natural killer/T-cell lymphoma
- Adult T-cell leukemia/lymphoma
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK+
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK-
- Other subtypes

GENETİK

Sitogenetik ve Moleküler genetik

Burkitt lenfoma:

t(8;14) ***** → %80-90 (İmmünglobulin ağır zincir geni; c-MYC onkogeni)

t(8;22) → %10-20 (İmmünglobulin hafif zincir geni; c-MYC onkogeni)

t(2;8) → %10-20 (İmmünglobulin hafif zincir geni; c-MYC onkogeni)

c-MYC onkogeni aktiveleşir.

Foliküler lenfoma:

t(14;18) ***** → %70-95 (İmmünglobulin ağır zincir geni; Bcl-2)

BCL-2 aktiveleşir; apoptozisi engellemesi sonucu uzun süre yaşayan hücreler birikmeye başlar ve lenfoma oluşur.

Mantle hücreli lenfoma:

Tipik bulgu **t(11;14)**'dür ***** (Bcl-1(siklin-D1); İmmünglobulin ağır zincir geni)

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

Sitogenetik ve Moleküler genetik

Küçük lenfositik lenfoma/lösemi:

trizomi12 → 1/3 olguda saptanmıştır.

t(14;19) → BCL-3 geni aktifleşir.

Bunların çoğunda p53 inaktivasyonu da vardır.

1/3 vakada BCL-6 onkogeninin aktive olduğu gösterilmiştir.

Diffüz büyük hücreli lenfoma:

p53 → inaktivasyonu çoğunda vardır.

BCL-2 → %30'unda gösterilmiştir.

BCL-6 → onkogeninin 1/3 vakada aktive olduğu gösterilmiştir.

Bunlarda extranodal tutulum daha siktir.

Anaplastik büyük hücreli lenfoma:

t(2;5) → %50 (NPM;ALK) (nükleofosmin;anaplastik lenfoma kinaz proteini)

CD30 (+) olup T-lenfosit fenotipi gösterirler.

TANI ve EVRELEME

Tedavi öncesi tanı ve evreleme için yapılması gerekenler

❖ Klinik inceleme

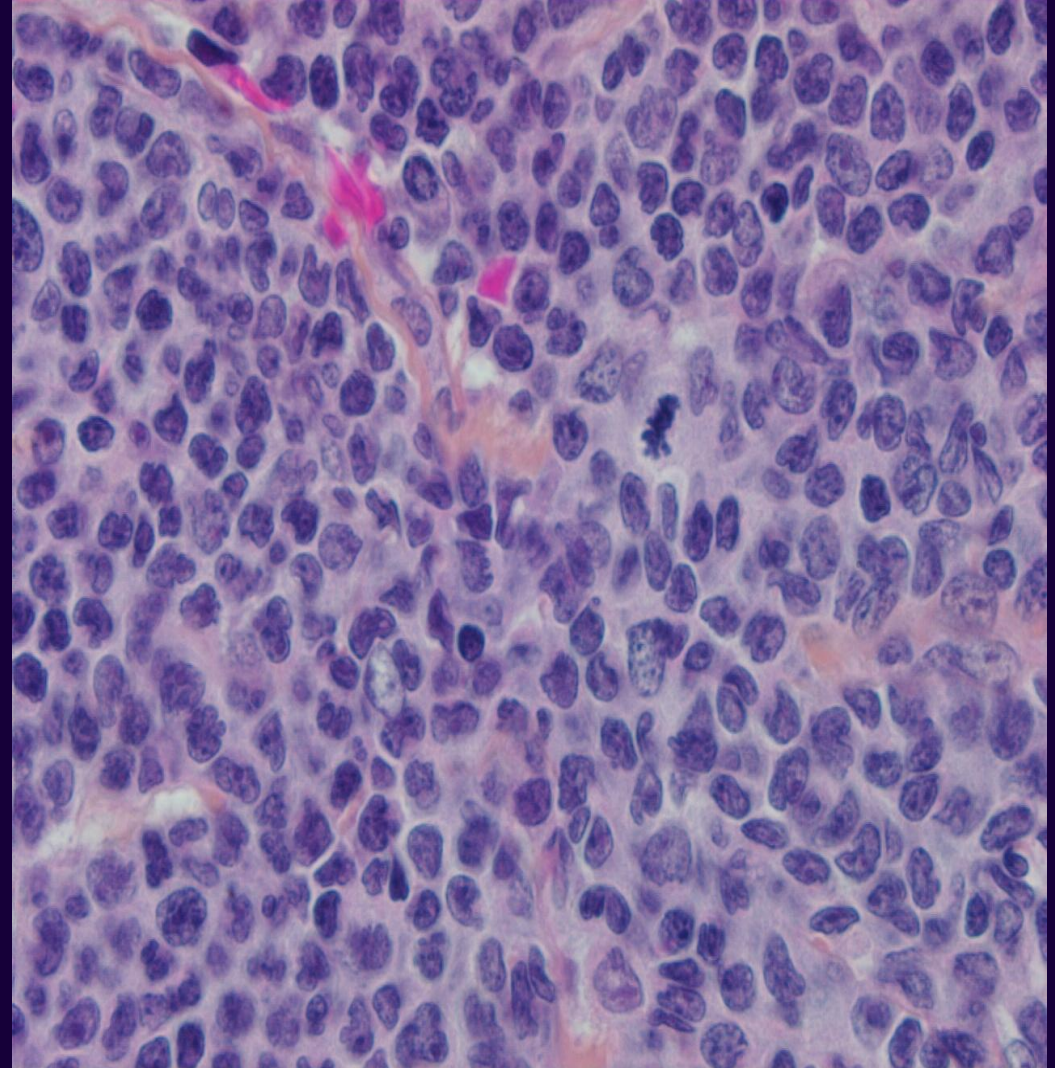
- ✓ PS (ECOG veya karnowski)
- ✓ Periferik LN
- ✓ Dalak ve kc büyümeleri
- ✓ B semptomları

❖ Laboratuvar inceleme

- ✓ Radyoloji
 - Toraks, abdomen ve pelvik BT
 - ❖ Tümör kütlelerinin ölçülmesi
- ✓ Kİ aspirasyon ve biopsi
- ✓ Lomber ponksiyon
- ✓ Tedavi öncesi rutin laboratuvar incelemesi
 - CBC, PY
 - Kc, renal fonksiyonlar
 - Serum LDH
 - Serum B2 Mikroglobulin
- ✓ Serum protein elektroforezi
- ✓ HBV, HCV, HIV taraması

Tanı ve Evreleme

- ❖ Lenfoma tanısı koymak için LN veya extranodal tutulan yerden **biopsi şarttır.**
- ❖ Histopatolojik tanı biyopsi ile konur.
 - ✓ 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.



İmmünofenotipleme

Derece	“Working Formulation”	Rappaport	B	T
Düşük	Küçük lenfositik	Diffüz iyi differansiye lenfositik	%98	%2
	Foliküler küçük çentikli hücreli	Nodüler az differansiye lenfositik	%100	-
	Foliküller mikst (çentikli küçük ve büyük)	Nodüler mikst (lenfositikve histiositik)	%100	-
Orta	Foliküler büyük hücreli	Nodüler histiositik	%100	-
	Diffüz küçük çentikli hücreli	Diffüz az diferansiye	%80	%20
	Diffüz mikst (küçük ve büyük)	Diffüz mikst (lenfositik ve histiositik)	%90	%10
	Diffüz büyük hücreli	Diffüz histiositik	%80	%20
Yüksek	Büyük hücreli immünoblastik	Diffüz histiositik	%80	%20
	Lenfoblastik		%10	%90
	Küçük çentiksiz hücreli (Burkitt ve non Burkitt)	Diffüz indifferansiye	%95	%5

- ❖ ***NHL'ların %90'dan fazlası B-lenfositlerinden köken alırlar.
- ❖ Foliküler lenfomaların hepsi ve diffüz iyi differansiye (küçük lenfositik) lenfomaların %98'i B hücre kökenlidir,
- ❖ ***Lenfoblastik lenfomaların ise %90'ı T hücrelerinden köken alırlar.

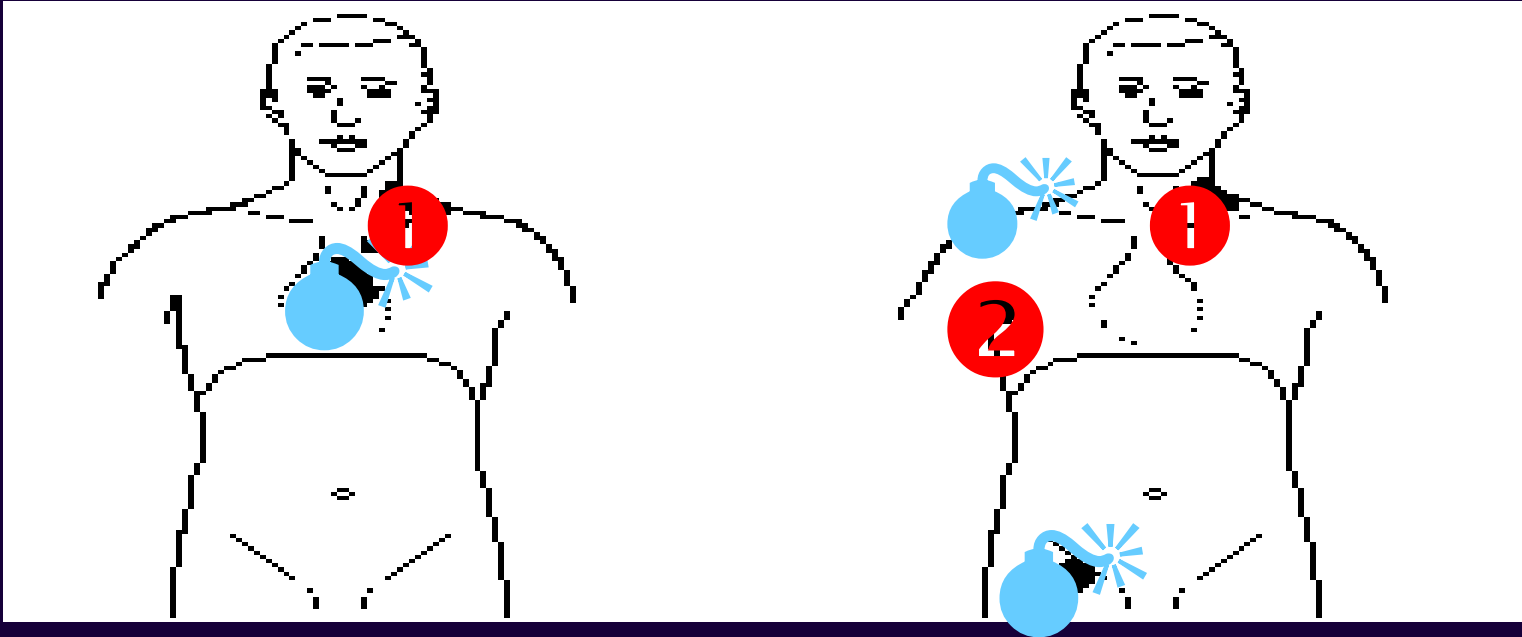
İmmünofenotipleme

- ❖ 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±**

LENFOMALARDA ANN ARBOR EVRELEMESİ

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
A	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organda LN tutulumu ile birlikte olan veya olmayan diffüz tutulum
Alt sınıflama	
A	Sistemik semptom yok
B	Ateş (38°C'nin üstünde), gece terlemesi, kilo kaybı (son 6 ayda vücut ağırlığının %10 dan fazlası)

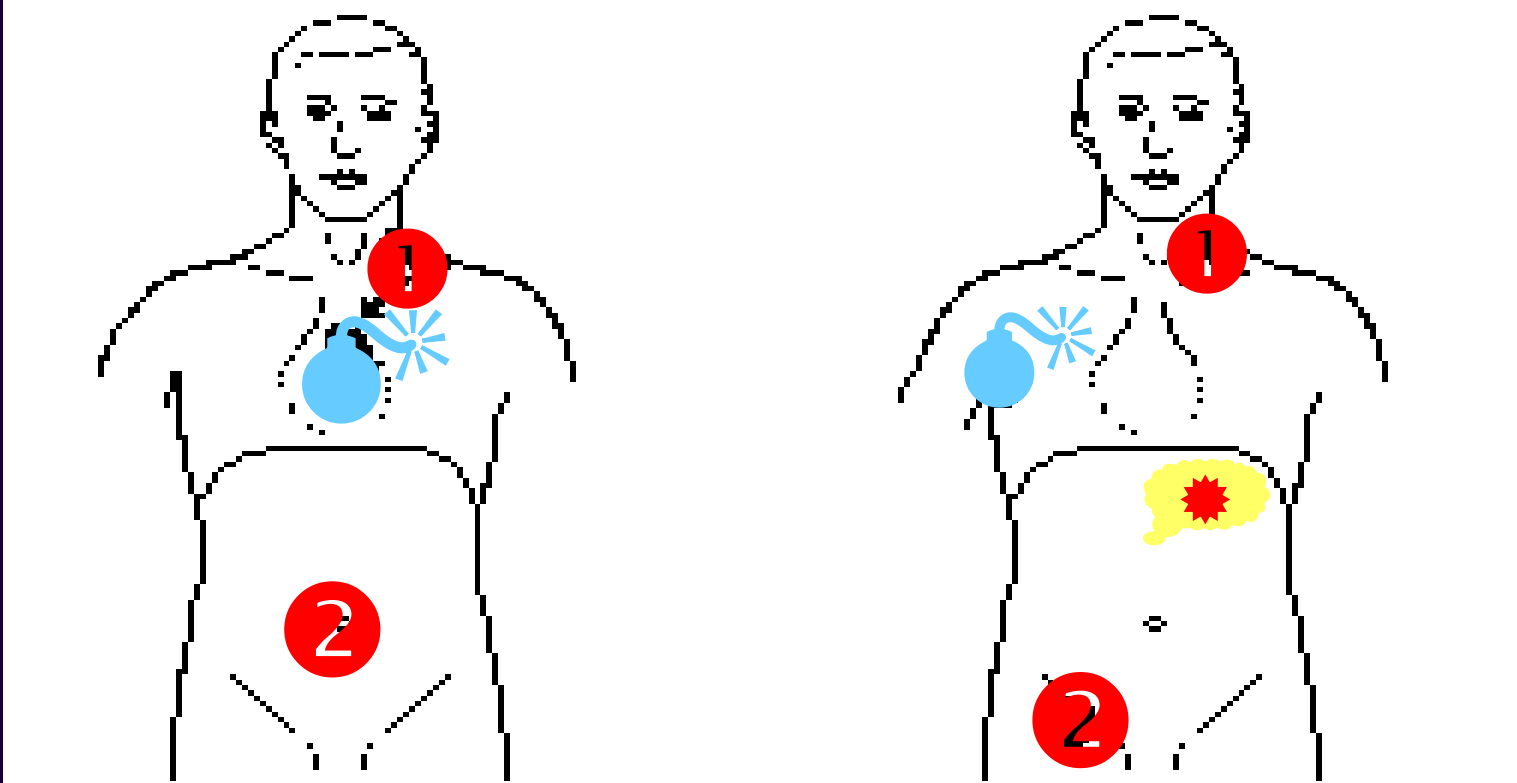
ANN – ARBORR EVRELEME



EVRE-1

EVRE-2

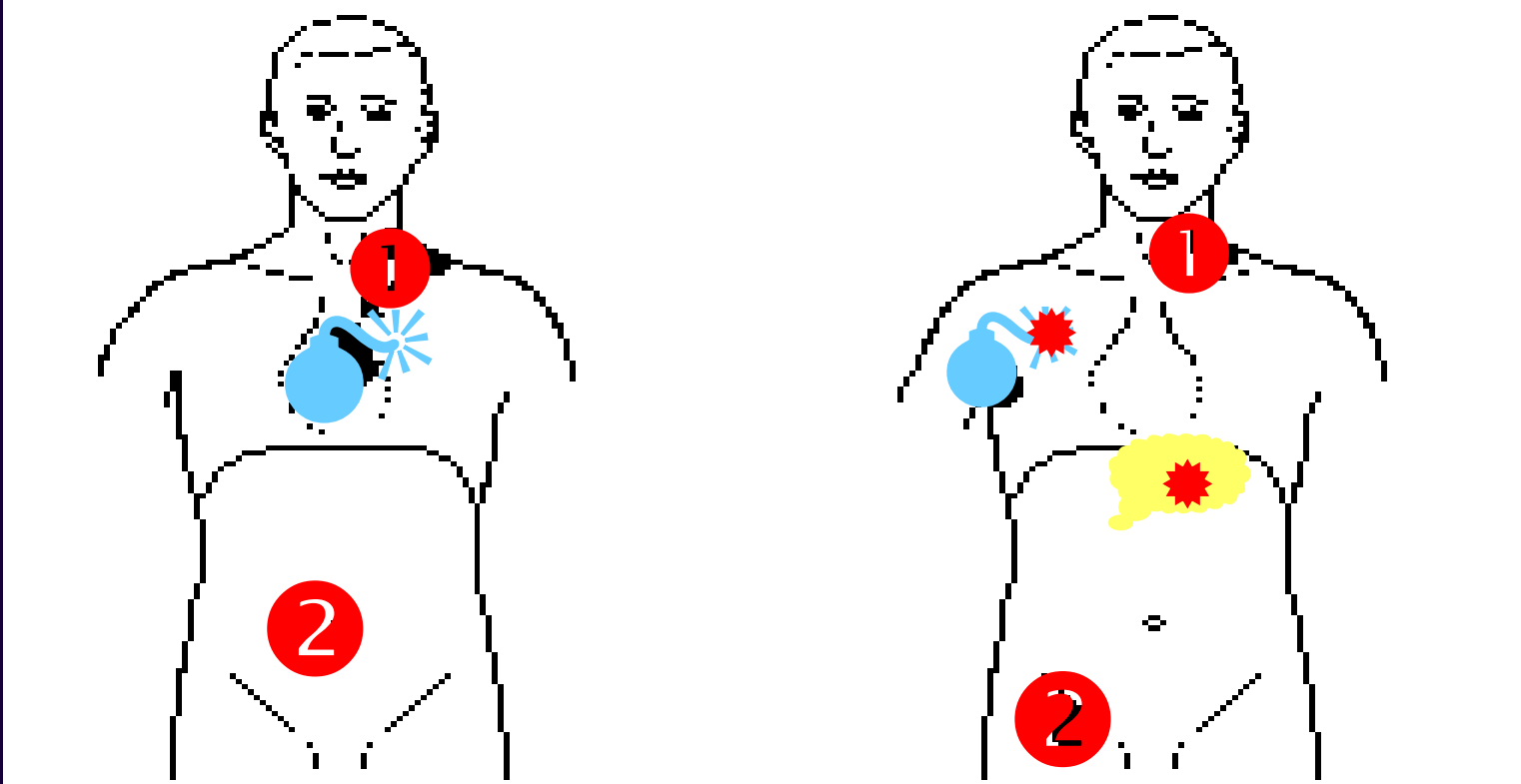
ANN –ARBORR EVRELEME



EVRE-3

EVRE-3S

ANN – ARBORR EVRELEME



EVRE-3

EVRE-3SE

Histolojik transformasyon

Yavaş gidişli

Histoloji

Agresif

SLL

FL

MZL

DLCL
Burkitt-lenfoma gibi

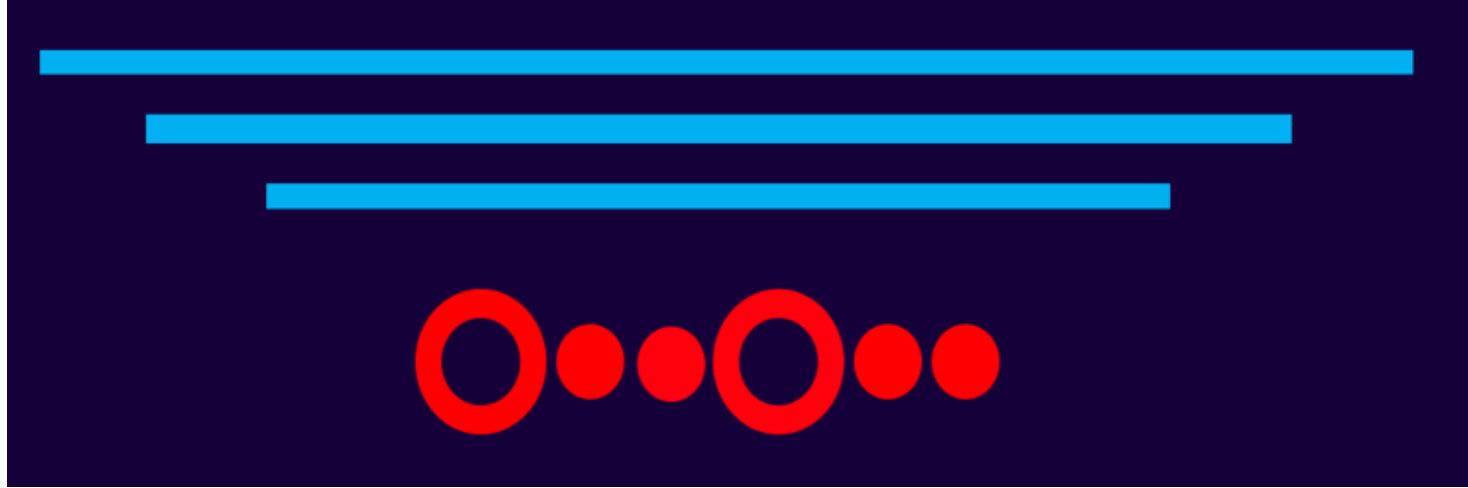
Yeni genetik anomalilerin ortaya çıkışı
c-myc aktivasyonu
p53 inaktivasyonu
p 16 ekspresyon kaybı

Klinik belirtiler
PS'de azalma
Tümör hacminde artma
LDH'da artma

Sonuç
İlaç rezistansı
Kötü prognoz

ÖNEMLİ LENFOMALAR

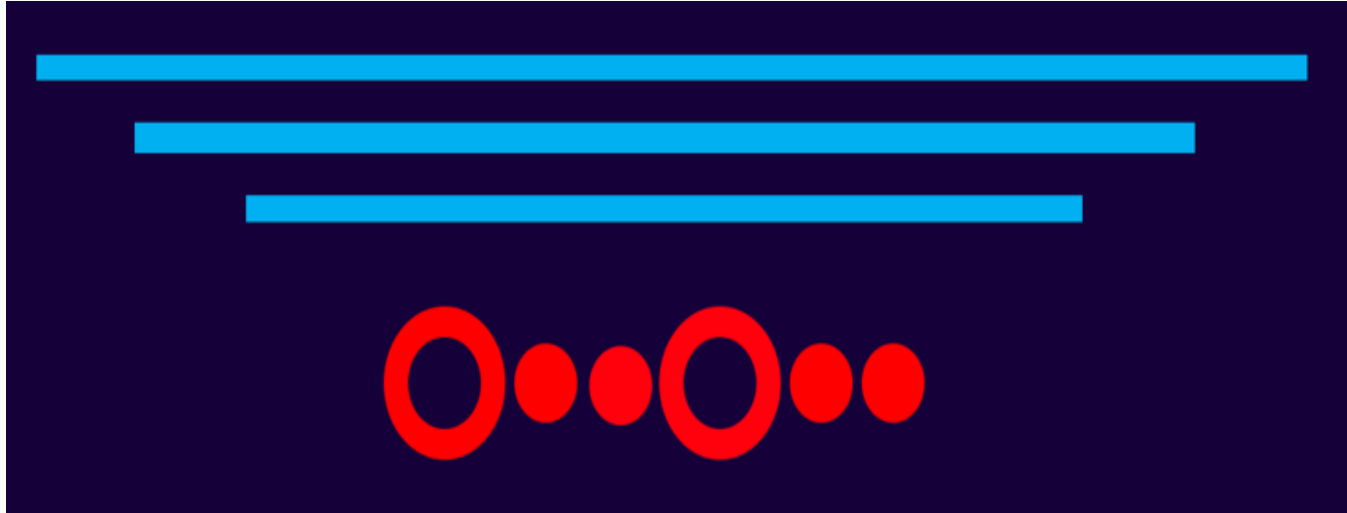
KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA



Küçük Lenfositik Lenfoma

- ❖ SLL tüm lenfomaların %4-5'ini oluşturur. Yavaş seyirli bir seyir gösterir
- ❖ **KLL'e çok benzer**; aynı hastalığın lösemik ve lenfomatöz şekilleri olarak kabul edilebilirler.
- ❖ Nodal veya ektranodal hastalık oluşturur. Ayrıca dalak, kemik iliği ve çevresel kan tutulumu görülebilir.
- ❖ Kanda lenfosit sayısı 5000/uL'den az olmalıdır; daha çoksa KLL olarak adlandırılır.
 - ✓ Hastaların pek çoğunda ilk değerlendirme sırasında veya bir süre sonra kemik iliği ve periferik kanda da hastalık saptanarak KLL tanısı konur
 - ✓ **CD5+, CD23+, CD43+, CD10-**,
- ❖ %20 olguda monoklonal gammapati olabilir, ama hipogammaglobulinemi daha sıktır.
- ❖ Küçük lenfositik lenfoma büyük hücreli lenfomaya dönüşebilir (Richter sendromu).

FOLLİKÜLER LENFOMA

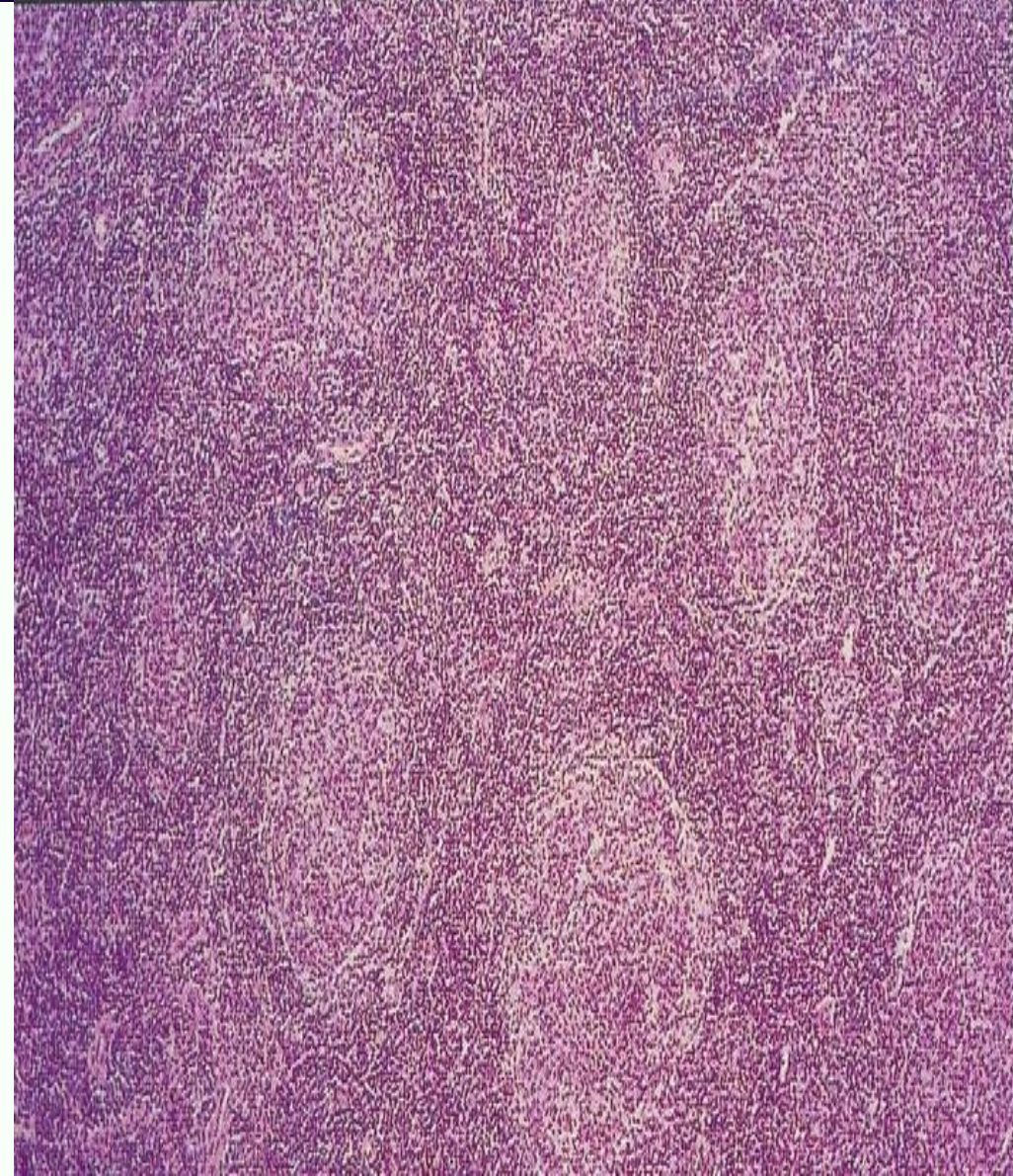


Foliküler Lenfoma

- ❖ Tüm lenfomaların %20-25'ni oluşturur.
- ❖ Hastalık genellikle yüzeysel ve derin LN'da büyüme, splenomegali ve kemik iliği infiltrasyonu ile birlikte.
- ❖ Hastaların %80-90'ında tanı anında yaygın hastalık bulunur.
 - ✓ Yaygın hastalık tablosu içinde en sık tutulan ektranodal organ kemik iliğidir.
 - ✓ Kemik iliği tutulumu olguların %75'inden daha fazlasında bulunur.
 - Kemik iliği tutulumu genellikle paratrabeküler bir patern gösterir.
 - ✓ Tanı anında çevresel kan tutulumu %30'undan azında bulunur.
- ❖ Nadiren tanı anında ektranodal tutulum görülebilir.
- ❖ Ender görülen bölgesel LAP (epitrokleal, popliteal) rastlanabilir.
- ❖ Foliküler lenfomalarda beklenen yaşam süresi 6-10 yıldır.

Foliküler Lenfoma

- ❖ FL sentrofolliküler hücrelerden meydana gelir;
 - ✓ sentrositler (çentikli, boyutları küçükten büyüğe değişen hücreler),
 - ✓ sentroblastlar (çentiksiz büyük hücreler) ve
 - ✓ folliküler dendritik hücrelerin oluşturduğu bir karışımdır.
- ❖ Genellikle sentrositler daha baskın, sentroblastlar daha az sayıdadır.
- ❖ Proliferasyon çoğunlukla folliküler bir patern gösterir.

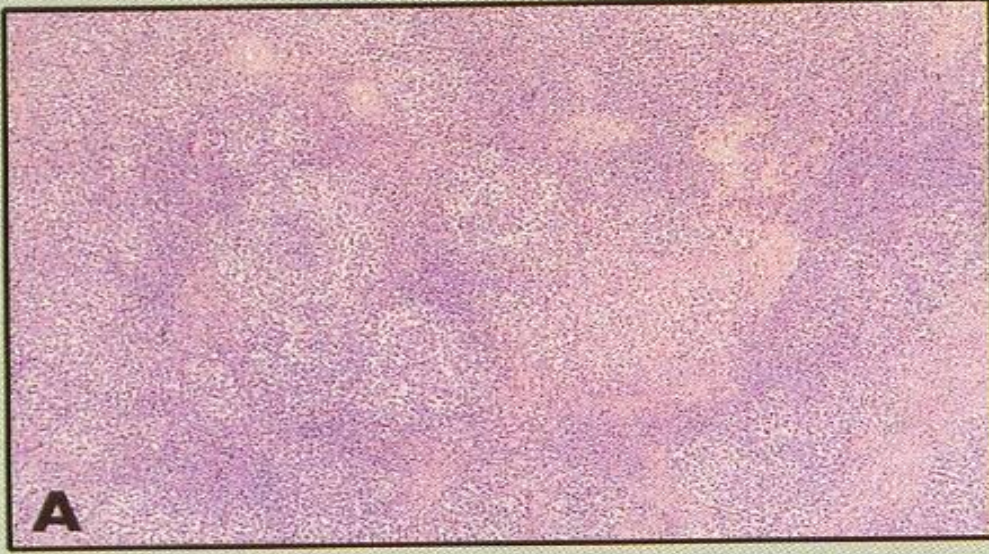


FL: immünofenotip ve sitogenetik

- ❖ Tümör hücreleri genellikle B-hücre antijenlerini (CD19, CD20 ve CD22) yanında sık olarak yüzey Ig ve CD10 eksprese eder.
- ❖ Hücreler aynı zamanda CD5-, CD23-, CD43- ve CD11c - fenotipi gösterirler.
- ❖ Anormal anti-apoptotik ***bcl-2 gen ekspresyonu hastaların ~%100'ünde vardır.
- ❖ FL'da sitogenetik anomaliler olguların %80'inde t(14;18) (q32;21) görülür
 - ✓ bcl-2 geninin kodlayıcı kısmı kr 18'den Ig ağır zincir kodlayan genlerinde bulunduğu kr 14'e taşır
 - ✓ Düzeyi hastalığın tümör yükünü gösterir

Histolojik progresyon ve transformasyon

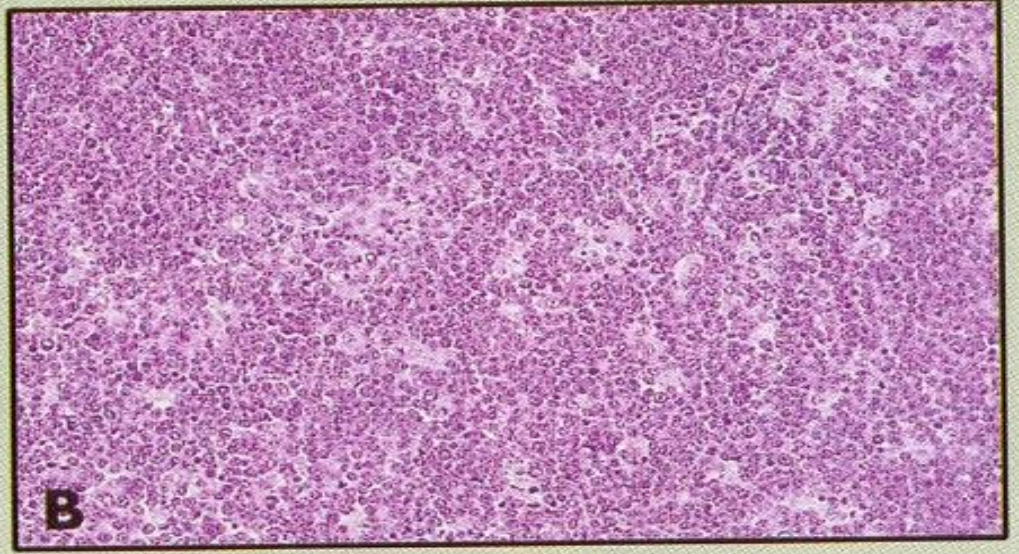
Difüz büyük B-hücreli lenfoma



Temel özellikler

Büyük tümör hacmi
Kötü prognoz
Yüksek LDH düzeyi

Burkitt-benzeri lenfoma

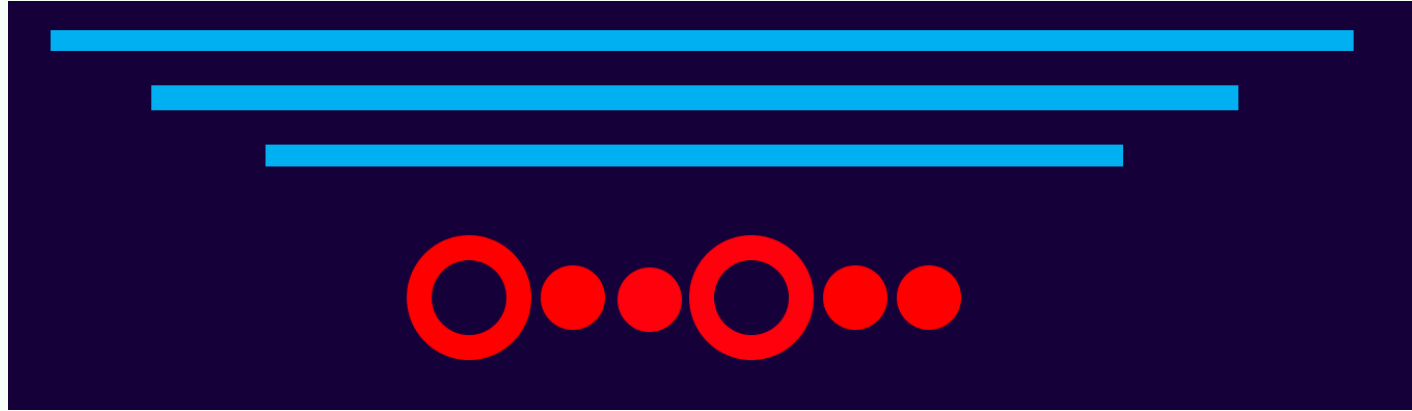


Temel özellikler

Kemoterapiye yanıtsızlık
Kötü performans durumu
Onkogen aktivasyonu

- ❖ Histopatolojik transformasyon FL'lı hastaların %60-80'ninde görülür.
- ❖ Transformasyonun, sıklıkla **p16 geninin inaktivasyonu** gibi ek genetik anomalilerin ortaya çıkmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA



Mantle Hücreli Lenfoma

- ❖ 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, waldeyer halkası, kemik iliği ve kanda infiltrasyon ve özellikle GIS (lenfomatöz polipozis) olmak üzere ektranodal tutulumla birlikte.
- ❖ Hastalık sıklıkla tedavi direnci ve nüksleri takiben giderek agresif bir hal alır.

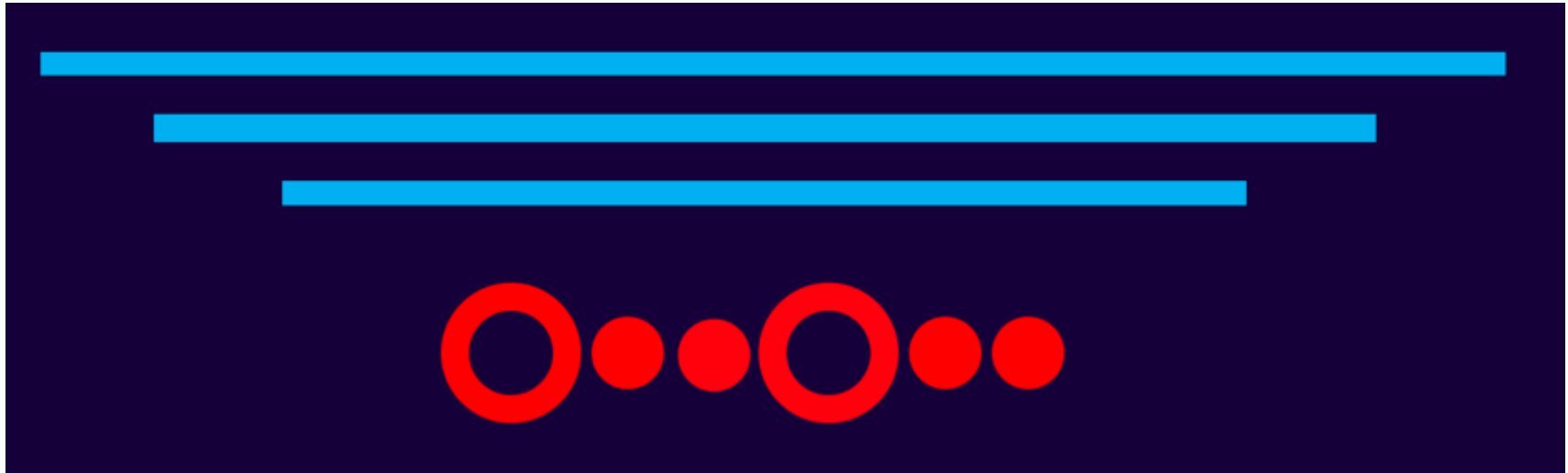
Mantle Hücreli Lenfoma

- ❖ Tümör hücreleri yüzey Ig'lerinden genellikle IgM'yi ve beraberinde sıklıkla IgD'yi B-hücre antijenleriyle (**CD19, CD20, CD22**) birlikte eksprese ederler.
- ❖ Fenotip **CD5+, CD10-, CD23- ve CD43+**'tir:
- ❖ Ancak KLL/SLL aksine **CD23 ve CD11c** eksprese etmez.
- ❖ Immüoglobülin ağır zincir bölgesiyle bcl-1 bölgesi arasındaki **t(11:14)** (q13;q32) translokasyonu olguların %50-70'inde bulunur.
 - ✓ Bu translokasyon, bir hücre siklusu düzenleyici protein olan **siklin D1**'i kodlayan PRAD1CCND1 geninin artmış ekspresyonuna neden olur.
- ❖ MCL tanısı dokuda siklin D1'in immünohistokimyasal yolla gösterilmesiyle doğrulanır.

Mantle Hücreli Lenfoma

- ❖ MCL siklin D1'le (CCND1)-BCL1 (11q13) ile Ig ağır zincir (IgH) (14q32) genlerinin lokalizasyonu ile oluşan t(11:14) (q13;q32) ile karakterizedir.
- ❖ Karyotipik analizler olguların %70-75'inde t(11:14)'ü gösterirken bu oran FISH çalışmalarında %100'dür.

MARJİNAL ZON LENFOMALAR



Marjinal Zon Lenfoma

❖ WHO sınıflamasında MZL'ler üç klinik tablo şeklinde yer alır:

- ✓ Ekstranodal = MALT lenfomalar,
- ✓ Nodal lenfomalar ($\pm$ monositoid B hücre)
- ✓ Splenik lenfoma ($\pm$ villöz lenfositler)
- ✓ Bununla birlikte, **yaygın hastalık** tabloları da oluşabilir.
 - Klinik olarak ilerlemiş hastalığa işaret ederler.

❖ **Splenik alt grup:**

- ✓ Tutulum alanı dalak ve buna sıklıkla eşlik eden kemik iliği ve periferik kandır.

❖ **Lösemik alt grup:**

- ✓ Sadece kemik iliği ve periferik kan tutulumu gösterir.
 - Bu hastalarda splenik lenfomaya dönüşüm sıktır.

❖ **Nodal alt grup:**

- ✓ Hastalık LN tutulumu ile karakterizedir (çok sınırlı veya yaygın). Kan tutulumu nadirdir.

❖ **Yaygın hastalık:**

- ✓ Bu olgular MALT, nodal ya da splenik alt grupların herhangi birinin geç evresinde görülebilir.

Marjinal zon lenfomalar

Lösemik alt grup
Kemik iliği tutulumu
Sadece kan tutulumu

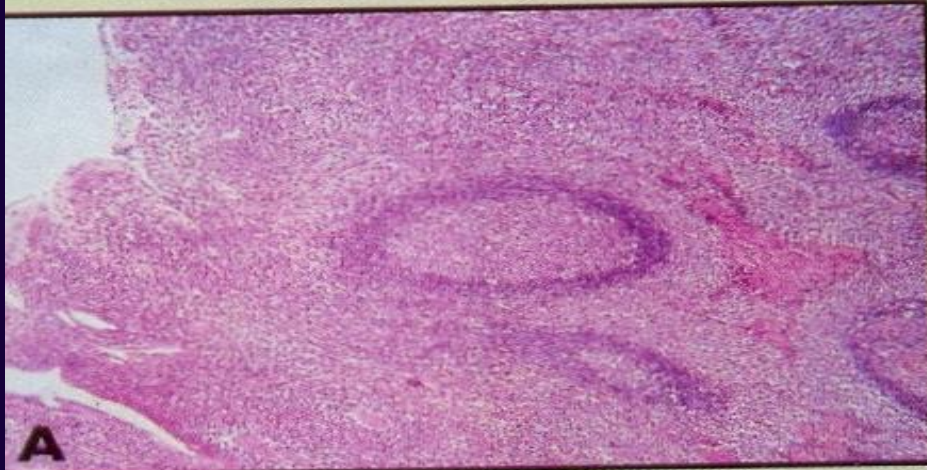
Splenik alt grup
Splenik tutulum
±Kemik iliği tutulumu
±Kan tutulumu
±Splenik lenf bezleri
±Hepatik tutulum

Yaygın hastalık alt grubu
Splenik alt grup
+Periferik lenf bezleri
+Kemik iliği tutulumu
+Kan tutulumu
±Ekstranodal tutulumu

Nodal alt grup
Periferik lenf bezi
tutulumu

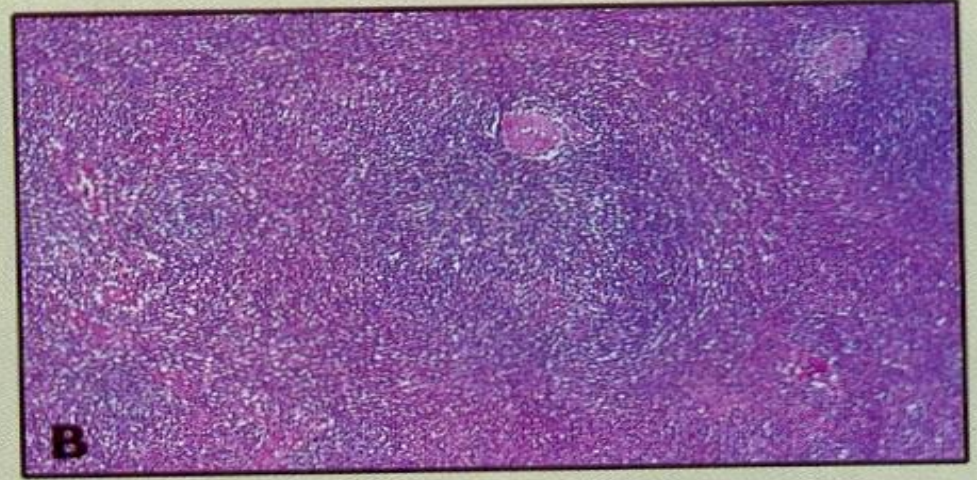
MALT lenfoma
Ekstranodal
tutulumu

Marjinal zon lenfomaların farklı şekilleri



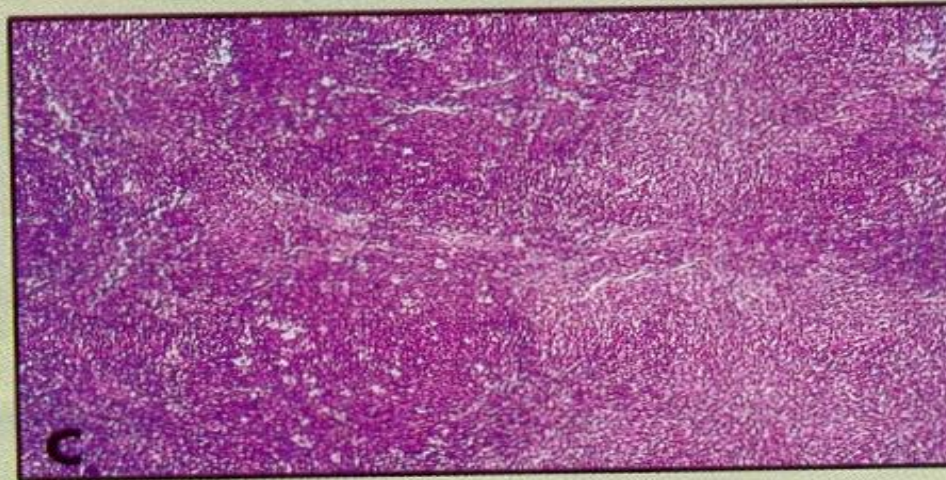
A

Gastrik MALT lenfoma



B

Splenik MZL



C

Lenf bezinde monositoid
B-hücreli MZL

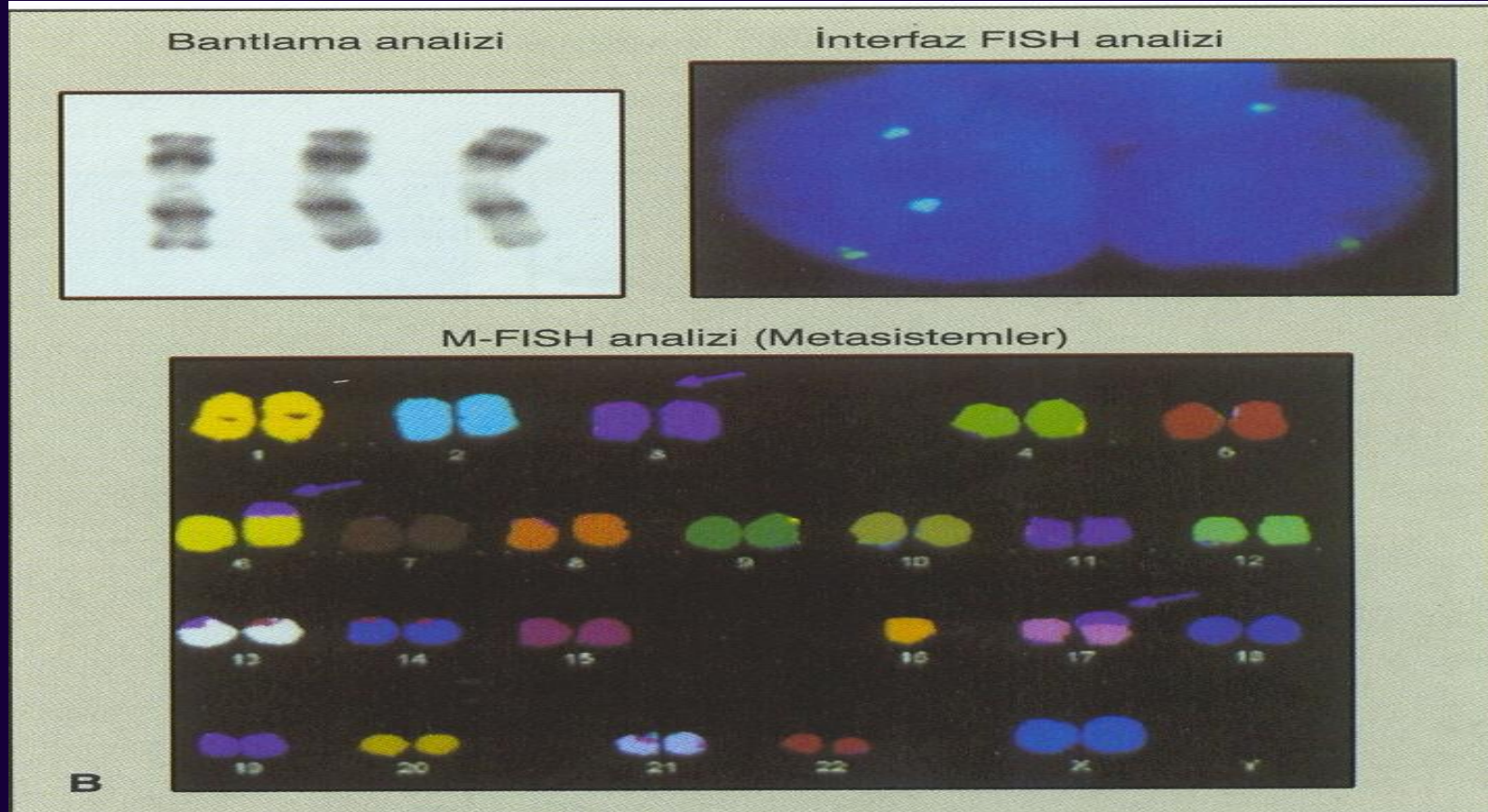
MZL: immunfenotiplleme

- ❖ Olguların çoğunda tümör hücreleri **yüzey Ig**, **sitoplazmik Ig** ve **B-hücre antijenlerini taşır**;
- ❖ Olguların çoğu **CD5, CD10, CD23 yada CD43** eksprese **etmezler**.
- ❖ Bcl-1 ve bcl-2 gen yeniden düzenlenmesi görülmez.

MZL: kromozomal anomaliler

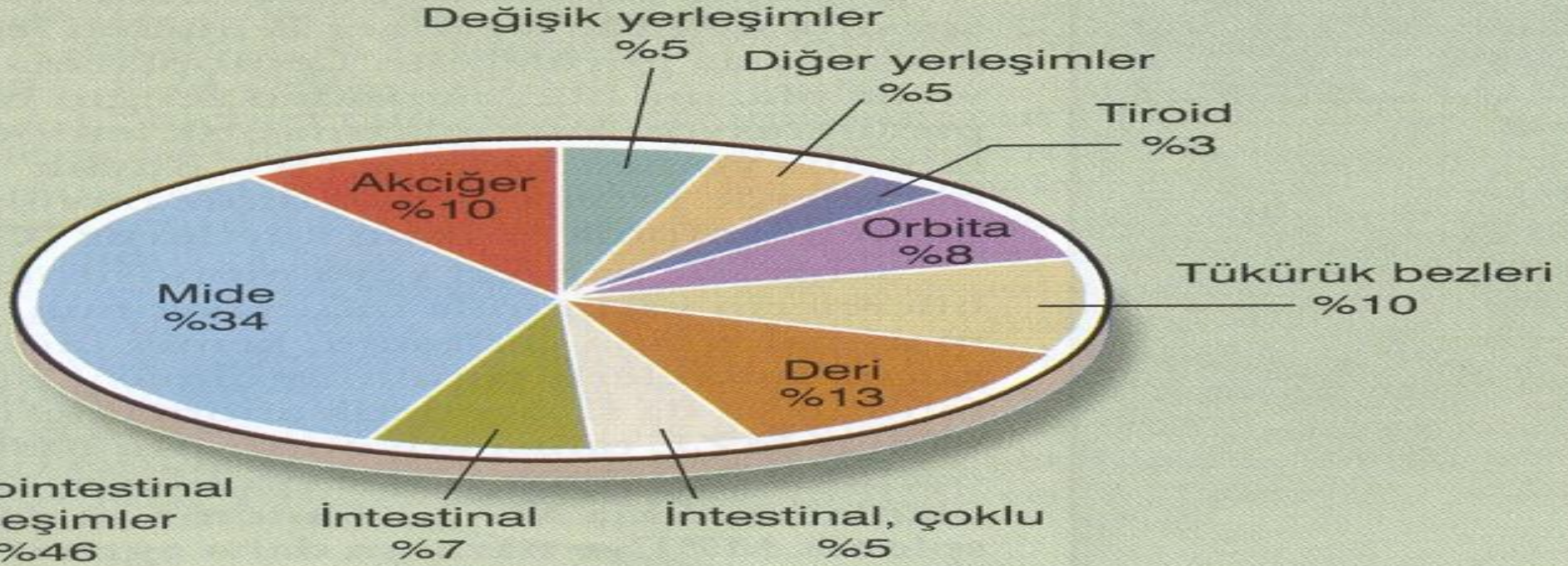
- ❖ En sık rastlanılan aberasyon:
 - ✓ **trizomi 3 (+3)** ya tam (komplet)+3 yada parsiyel trizomi 3 (trizomi 3q, tetrazomi 3q) olarak ortaya çıkar.
- ❖ Diğer sitogenetik anomaliler MZL'ye özgün değildir.
- ❖ **P12 ve MALTI genlerini ilgilendiren t(11;18) (q21;q21) ile t(1;14) (p22;q32) MALT lenfoma için spesifiktir**

MZL: genetik analizleri



- ❖ Folliküler lenfomada görülen **t(14;18) (q32;q21)** MALT lenfomalarında %20'sinde bulunur; ancak folliküler lenfomadakinin aksine bcl-2 genini değil **MLT genini** etkiler (B).

MALT lenfomada tutulan alanlar ve tutulma sıklığı



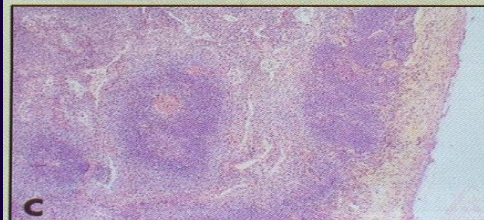
- ❖ ***GIS en sık yerleşim yeridir (en sık Mide);
- ❖ Olguların %30'unda diğer ektranodal alanlara, kemik iliği ve dalak gibi diğer alanlarda da tutulum saptanır.
- ❖ MALT lenfomalı hastaların çoğu kronik antijen stimülasyonu veya otoimmün hastalık öyküsüne sahiptir.

MALT lenfomanın bazı örnekleri

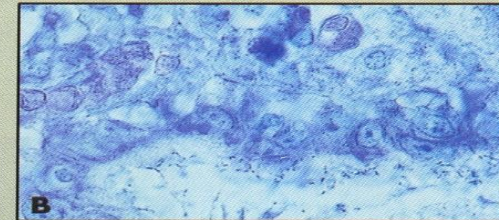
Lenfoepiteliyal lezyonlarla birlikte gastrik tutulum



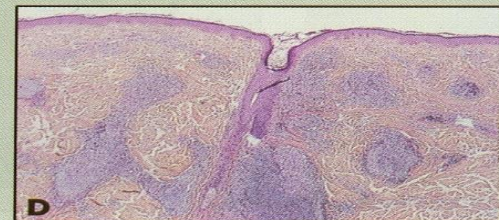
Akciğer



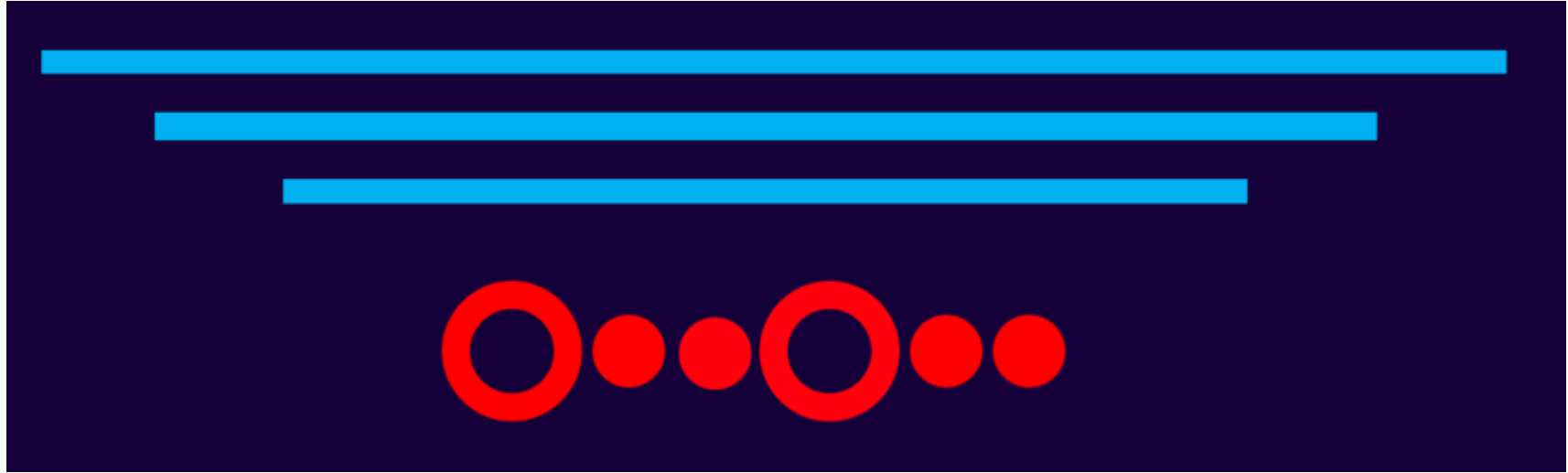
Helikobakter pilori enfeksiyonu ile birlikte gastrik tutulum



Deri



DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

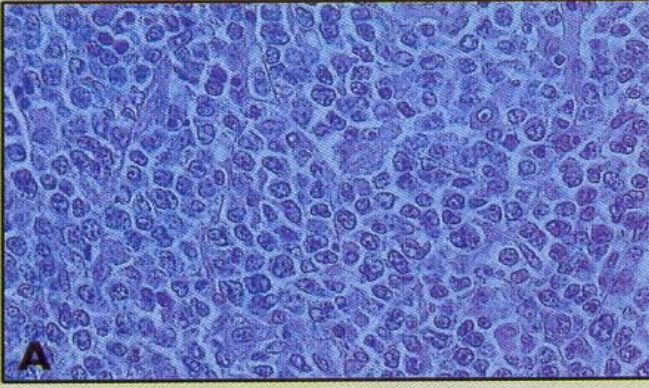


Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma (DBBHL)

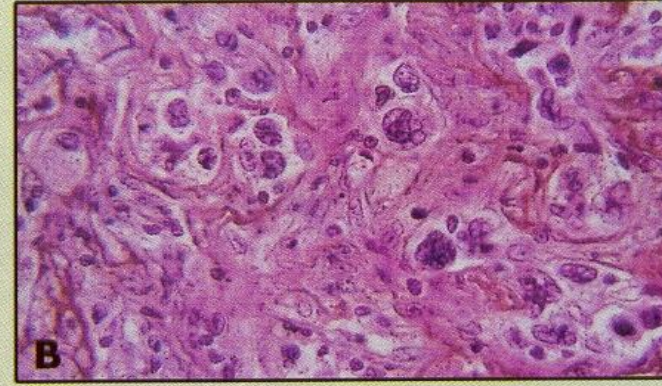
- ❖ *****En sık görülen NHL tipidir.
- ❖ Olguların %60-65 nodal, %35-40 ektranodal (en sık **mide**, kemik, SSS, böbrek ve testis) başlangıçlıdır.
- ❖ Hastaların yaklaşık %30'unda hastalık lokalizedir.
- ❖ Mediastinal ve abdominal tutulum sıklıkla büyük tümör kitleleri şeklinde kendini gösterir.
- ❖ *Bu lenfomanın invazyon yapma özelliği belirgindir, damar ve hava yollarına bası yapabilir, periferik sinirleri tutabilirler.*
- ❖ Olguların %10-20'sinde kemik iliği tutulumu vardır ve bu olgularda SSS'ne yayılma sık görülür.
- ❖ Büyük hücreli lenfomaların çoğu **denova** gelişir
 - ✓ Bazıları yavaş seyirli lenfoma, folliküler lenfoma, mycosis fungoides, marjinal zon-B-hücreli lenfoma, hatta Hodgkin hastalığına **sekonder** gelişmiş olabilir

Difüz büyük B-hücreli lenfoma örnekleri

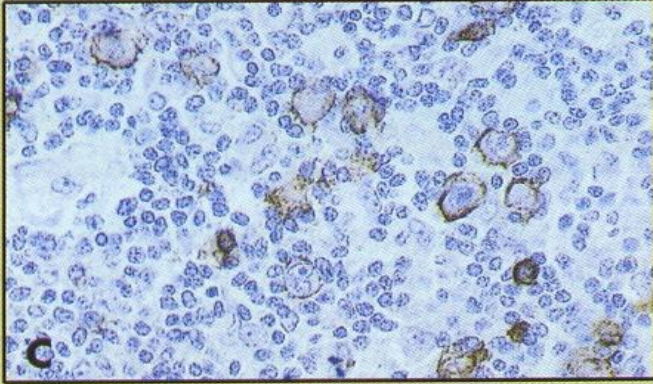
Sentroblastik



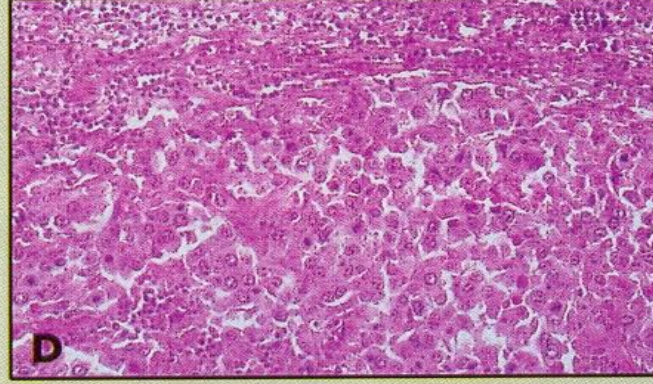
**Primer
mediastinal**



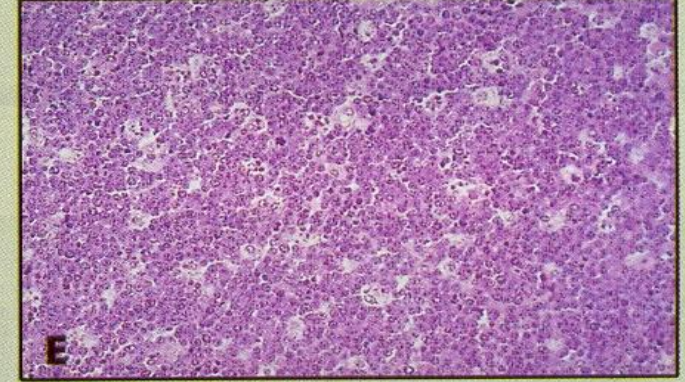
T-hücreden zengin B-hücreli



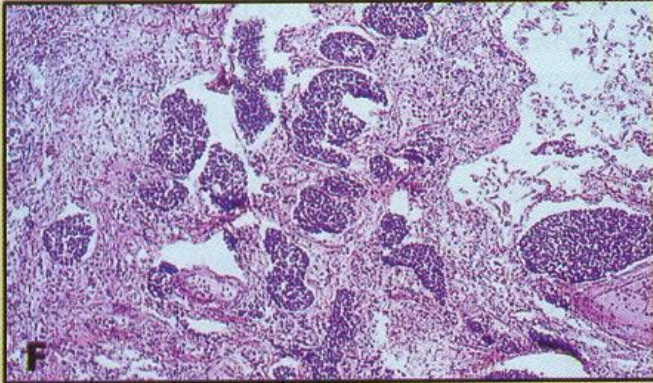
Anaplastik büyük B-hücreli



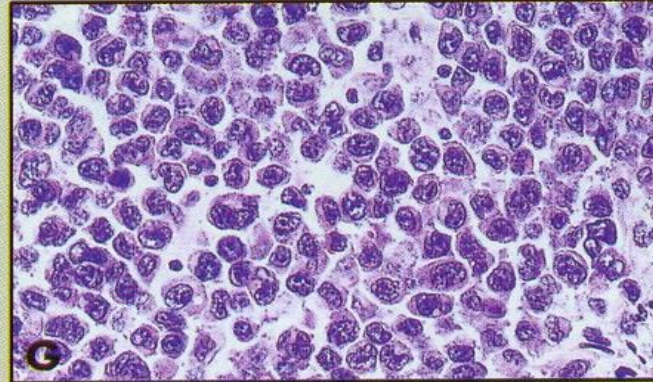
Burkitt benzeri



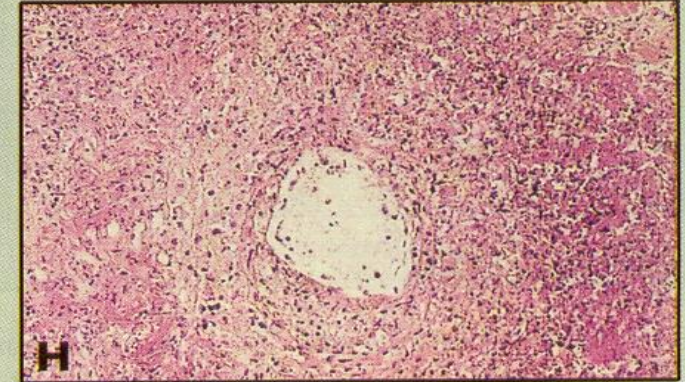
İntravasküler



Plazmablastik



Lenfomatoid granülomatosis



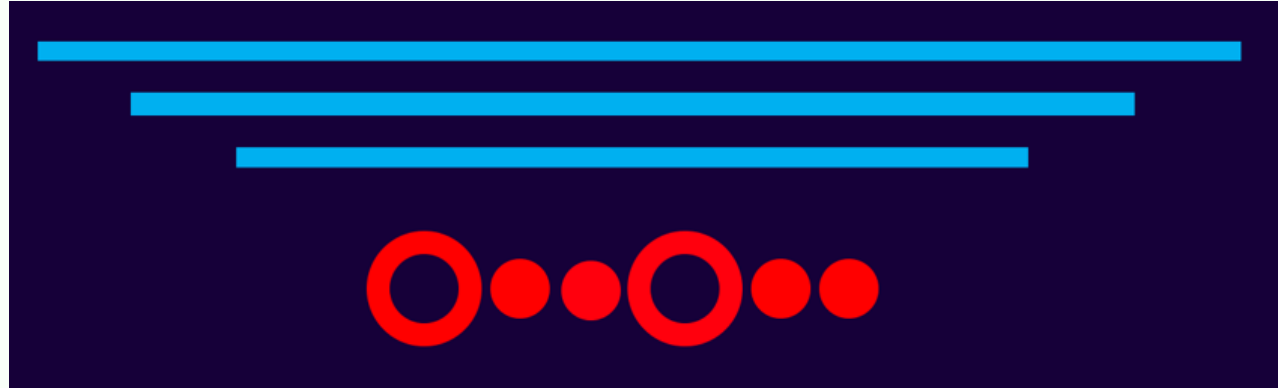
Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma (DBBHL)

- ❖ Tümör hücreleri sıklıkla yüzey ve sitoplazmik Ig, B hücre antijenlerine eksprese ederler.
- ❖ Fenotipleri CD20+++, CD45 $\pm$, CD5 $\pm$ ve CD10 $\pm$ olabilir; bcl-2 gen yeniden düzenlenmesi olguların %20'sinden daha azında görülür.
- ❖ c-myc gen yeniden düzenlenmesi sıklığı daha da nadirdir.
- ❖ **DLCL ler heterojen bir sitogenetik sunumla karakterizedir.**
- ❖ **Olguların çoğunda hiperdiploidi (47-57) (kromozomlar arasında) ya da tetraploidi (84x N) (kromozomlar ile birlikte kompleks karyotipler) görülür.**

Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma

- ❖ 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.

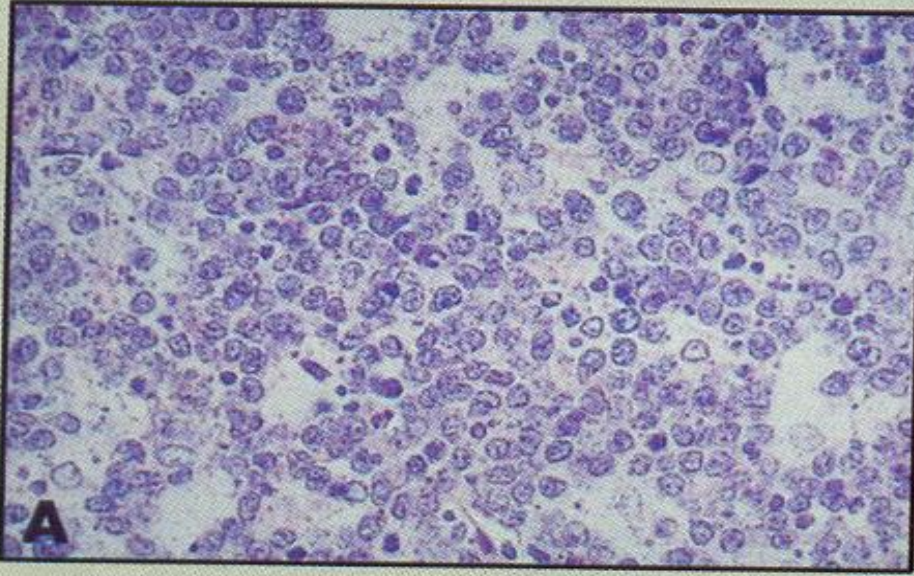
BURKITT LENFOMA



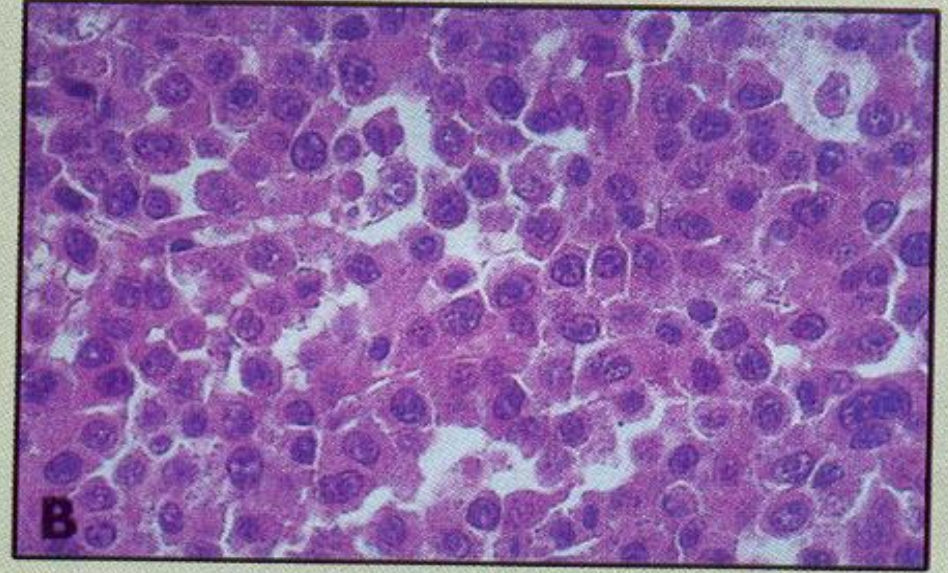
Burkitt Lenfoma

- ❖ Burkitt lenfoma çocuklarda sık görülmesine karşın (%40) erişkinlerde nadirdir (%5).
 - ✓ Erişkin olgular daha çok AIDS'li olgularda görülür.
- ❖ Erkek/Kadın oranı= 2/1 'dir
- ❖ **Endemik (Afrika tipi):** yüz kemikleri, çok sıklıkla çene tutulumu görülür.
- ❖ **Non-endemik (Avrupa/Amerika):** Karın bölgesi, çok sık olarakta distal ileum, çekum ve/veya mezenter tutulum görülür.
 - ✓ Bazılarında ise over, meme, testis ya da periferik lenf bezi tutulumu vardır.
- ❖ Kemik iliği ya da meningeal tutulumda prognoz çok kötüdür.
 - ✓ Kemik iliği tutulumu durumunda FAB sınıflamasına göre ALL-L3 olarak adlandırılır.
- ❖ Afrikanın endemik bölgelerinde görülen olguların **%100'ünde EBV enfeksiyonu** bulunurken Avrupa ya da Amerikada görülen sporadik olgularda bu oran %20'dir.
- ❖ Ayrıca AIDS ile ilişkili olgularda bilinmektedir, bu olgular genellikle plazmastoid formdadır.

Burkitt lenfoma



Tipik görünüm



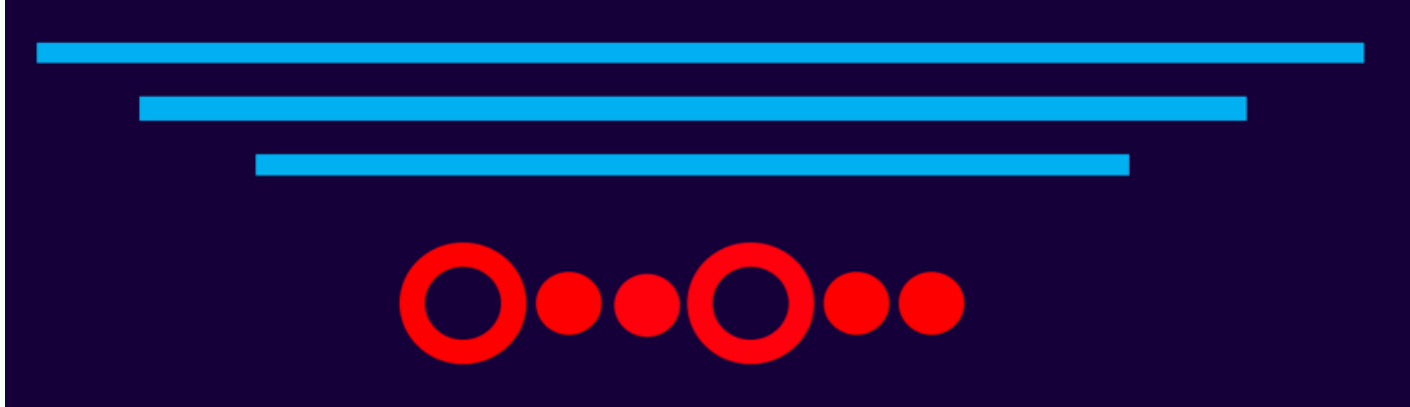
Plazmositoid hücreler

- ❖ Yuvarlak nukleusu, birden çok nukleolusu ve bazofilik sitoplazması olan orta büyüklükte monomorfik hücrelerden oluşur.
- ❖ Genellikle sitoplazmada lipid vakuelleri bulunur.
- ❖ Sitoplazmik lipid vakuelleri ve **Yıldızlı gök manzarası** tipiktir.
- ❖ Tümör artmış mitozaya bağlı **yüksek proliferasyon hızına** sahiptir ve **yüksek oranda spontan hücre ölümü gösterir.**
 - ✓ **Spontan tümör lizis sendromu**

Burkitt Lenfoma

- ❖ İmmünofenotipik olarak, B hücre antijenleri **CD19, CD20, CD22 ve CD10** eksprese eder.
- ❖ Hücrelerde yüzey IgM pozitifdir
- ❖ CD5(-) **ve CD23 (-) dir.**
- ❖ Hücreler bcl-6 genini eksprese ederler.
- ❖ Olguların çoğunda kromozom 8'deki c-myc geninin kromozom 14'teki Ig ağır zincir bölgesine ******t(8;14)**, kromozom 2'deki hafif zincir bölgesine t(2;8) translokasyonu gözlenir.

T HÜCRELİ LENFOMALAR



PTHL: Tanı

- B hücreli lenfomadan PTHL erken dönemde ayırt etmek tanı ve tedavideki farklılıklar nedeniyle önemlidir.
- Tanı bulguların kombinasyonuna dayalı olmalıdır:

Klinik

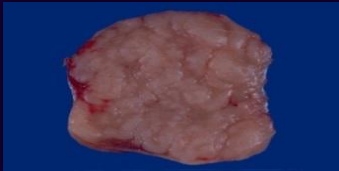
+

Histoloji

+

Feno/Genotipik

- Hemen formalin fiksasyonu akım sitometri, bazı immünofenotipleme ve sitogenetik çalışmaların yapılmasını önler



Doku biopsisi



Histolojik analiz



Feno/genotipik analiz

PTHL: Klinik

- PTHL sıklıkla yaygın hastalık ile presente olur

Klinik özellikler (LNH87 Çalışması)		
	PTHL (n = 288)	B-Hücreli Lenfoma (n = 1595)
Yaygın hastalık	78%	58%
B semptom	57%	40%
Kemik iliği pozitif	31%	17%
Cilt lezyonları	21%	4%

- Klinik özellikler tek başına PTHL tanısı için yeterli değildir; doku biyopsisi tanıya yardım etmek için gereklidir.
 - Biyopsi farklı tipte olabilir; eksizyonel / insizyonel, ince iğne aspirasyon, çekirdek iğne ve kemik iliği aspirasyon biyopsilerini içerir.

PTHL: yaygın alt tipler

PTHL-NOS

Klinik:
LAP
B semptom,
eozinofili,
kaşıntı

Diğer tanıları ekarte et

Prezentasyon:
Median yaş= 60
Evre III/IV= %69
Kemik iliği + %22

ABHL

Klinik özellikler
Periferal ve/veya abdominal
LAP
B semptom, Ateş

IHC: CD30+; EMA+, CD25+, CD43+,
ALK+/-

Prezentasyon

ALK-
Median yaş= 58
Evre III/IV 58%
Ki += 7%

ALK+
Median yaş=34
Evre III/IV= %65
Ki +=12%

AITL

Klinik özellikler
LAP, döküntü, asit HSM,
poliklonalgammaglobulin,
plevral efuzyon, artrit, immun
yetmezlik

IHC: CXCL13+, PD1+,
EBV+, BCL6+/-, CD10+/-

Prezentasyon

Median yaş= 65
Evre III/IV= %89
Kemik iliği + = %29



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: %69) ve Kemik iliği tutulumu olguların %22 tespit edilir.
- ❖ Çoğu vakada CD4+/CD8 (–) fenotipi bulunur.
- ❖ Olguların %30’unda 9p, 5q, 12q kayıpları vardır.
- ❖ 5-yıllık FFS= %20, OS= %30 dir.



Anjioimmunoblastik 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, HSM, plevral efuzyon, artrit, immun yetmezlik, otoimmun olaylar tespit edilebilir.
- ❖ Tanı anında olguların %89 evre 3-4 dür.
- ❖ Kemik iliği tutulumu olguların %29 tespit edilir.



Anjioimmunoblastik T-Hücreli Lenfoma

- ❖ Diğer PTHL göre daha kötü prognoza 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 pozitiftir.



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.

Kutanöz T-Hücreli Lenfomalar

- ❖ ****Cildin en sık görülen primer lenfomalarıdır.**
- ❖ Mikozis fungoides, Sezary sendromu ve diğer daha nadir görülen T-hücreli lenfomalardan oluşmaktadır.
- ❖ Erkeklerde ve 50 yaş üzerinde daha sık görülür.
- ❖ Tümör hücreleri genellikle serebriform bir nukleusu olan küçük hücrelerdir, az sayıda olguda büyük hücrelerde görülmektedir.
- ❖ Ciltte lokalize plaklar ya da multiple nodüllerle veya yaygın eritrodermi tablosu içinde obilirler.
 - ✓ Plak evresi > tümöral evre > eritrodermi evre
 - ✓ Lokalize plaklar orta prognostik grup iken tümör veya eritrodermi en kötü prognozlu grubu oluşturur.
- ❖ Bu hücreler epidermisi ve sıklıkla kanı infiltre eder.
 - ✓ İnfiltran tümörde Langerhans hücrelerine ve 'interdigitating' hücrelere sıklıkla rastlanır.
 - ✓ Kan infiltrasyonu vardır ve çoğunlukla minimaldir, ancak Sezary sendromunda olduğu gibi belirgin hale gelebilir.
- ❖ Lenf bezlerinin veya iç organların infiltrasyonu hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar ve genellikle büyük hücreli lenfomaya transformasyonu işaret eder.

Mikozis Fungoides

- ❖ 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.
 - ✓ Lenfadenopati ve organ tutulumu hastalığın ileri evrelerinde görülür.
- ❖ **Sezary Sendromu;** mikozis fungoides'in lösemik formu olup eritrodermi ve periferik kanda **%10'dan fazla görülen serebri form çekirdekli** malign küçük lenfosit hücreleri ile karakterizedir. Lenfadenopati ve splenomegali sıklıkta vardır. Son dönemde büyük hücreli lenfomalara dönüşebilirler.

Mikozis Fungoides

- ❖ Tümör hücreleri CD2, CD3, CD4, CD5 ve bazı olgularda da CD7 T-hücre antijenlerine sahiptir.
- ❖ Çoğunluğu CD4+'tır, bazıları CD8+ de olabilir.
- ❖ Normalde dolaşan T lenfositlerinin %85'ninden daha fazlasının eksprese ettiği CD7 antijeni mikozis fungoidesde bulunur ancak sezary sendromunda gözlenmez.
- ❖ T-hücre reseptör geni yeniden düzenlenmesi görülmektedir, ancak günümüze kadar herhangi bir özgün sitogenetik anomali bildirilmemiştir.

Mikozis fungoides ve Sézary sendromunun klinik görüntüleri

Plak ve yamalarla
ilk ortaya çıkış



Foliküler müsinosis



Tümör oluşumu



Eritrodermi



Sézary sendromu

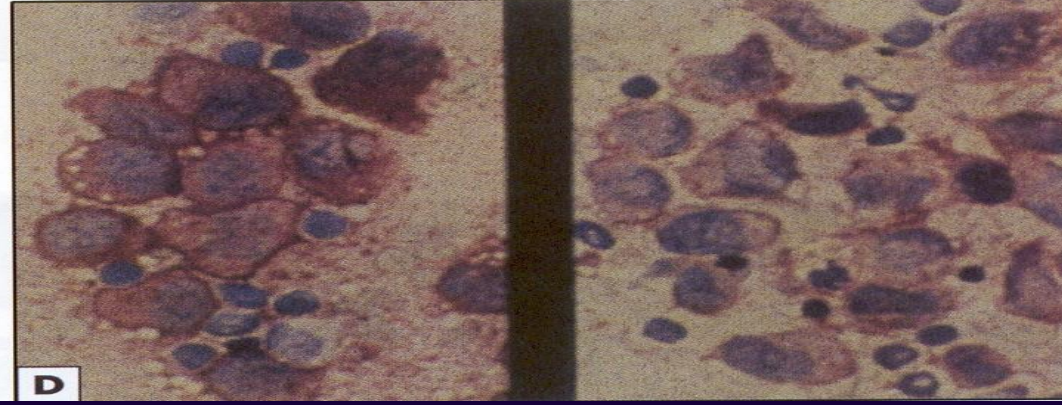
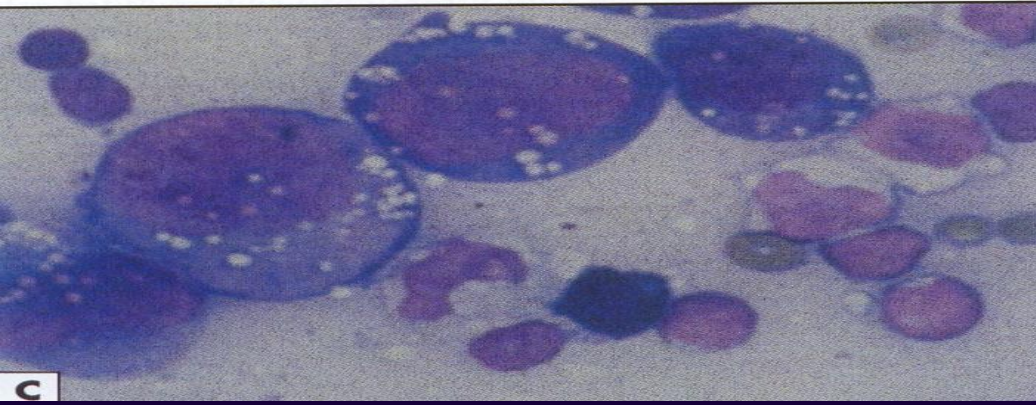
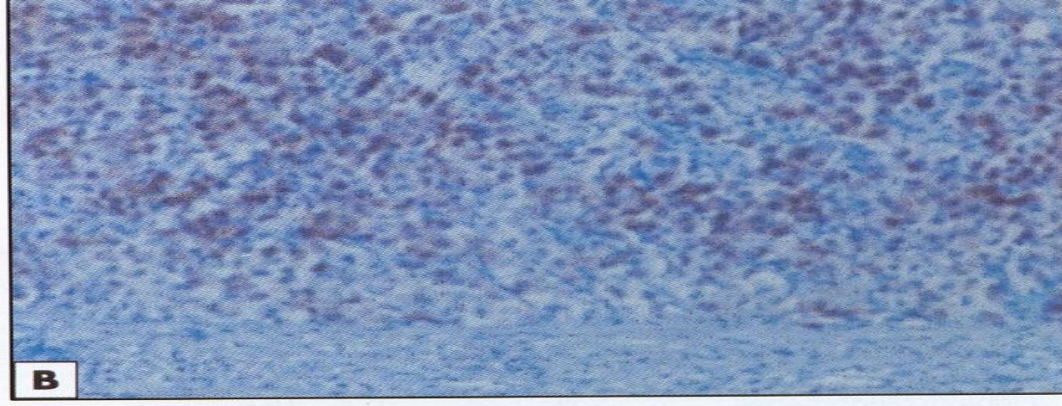
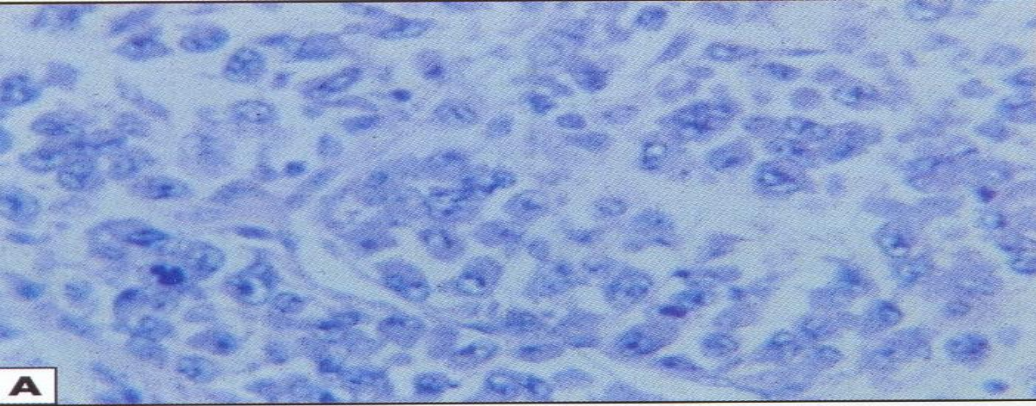


- ❖ A; Plak ve yamalarla ilk ortaya çıkışı.
- ❖ C; Tümör oluşumu,
- ❖ E; pruritik eritrodermili Sezary sendromu.

- B; Folliküler müsinosis.
- D; Mikozis fungoidesteki eritrodermi.

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

- ❖ Tüm lenfomaların %2-8'ni oluşturur.
- ❖ Çoğu T hücre antijenlerini eksprese eder
- ❖ Klinik belirtiler bazen büyük tümör kitleli mediastinal hodgkin hastalığından çok az farklılık gösterir.
 - ✓ Bu durumlarda tanı koymak oldukça güçtür.
- ❖ Tedaviye cevap ve sağkalım çocuklarda iyi iken, Erişkinlerde prognoz değişkendir.



- ❖ Tümör hücreleri CD30+, CD45±, EMA+(D), CD15-, CD3+- ve ALK 1+.
- ❖ Değişken oranlarda T hücre antijen pozitifliği gösterirler.
- ❖ Genellikle ****t (2;5) translokasyonuna rastlanır.
- ❖ T hücre reseptör genin yeniden düzenlenmesi olguların %60'ında bulunur.

Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma

❖ 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 hiperlenfositosis ve deri tutulumunun ön planda olduğu kronik prezentasyon
- ✓ 4) Klinik olarak sessiz lenfositosisle karakterize yavaş ilerleyen lezyonlar.

❖ Hastalık

- ✓ LAP & HSM
- ✓ Kutanöz infiltrasyon
- ✓ Hiperkalsemi (kemik lezyonu var veya yok)
- ✓ Tipik olarak serum ALP yüksekliği
- ✓ İnterstisyel pulmoner infiltrasyon ile karakterizedir.

❖ Radyonüklid kemik sintigrafisi tipik olarak tüm iskelet sisteminde çoğu hastada eklem ve kafa tasında artmış diffüz tutulum görülmektedir.

Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma

- ❖ HTLV-1 ile ilişkili lösemi/lenfomadır.
- ❖ Matür T helper (CD2, CD3 ve CD4) özellikleri taşıyan pleomormik 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.
- ❖ Olguların çoğu Japonya'da olmakla birlikte hastalık Karayiplerde de endemiktir.

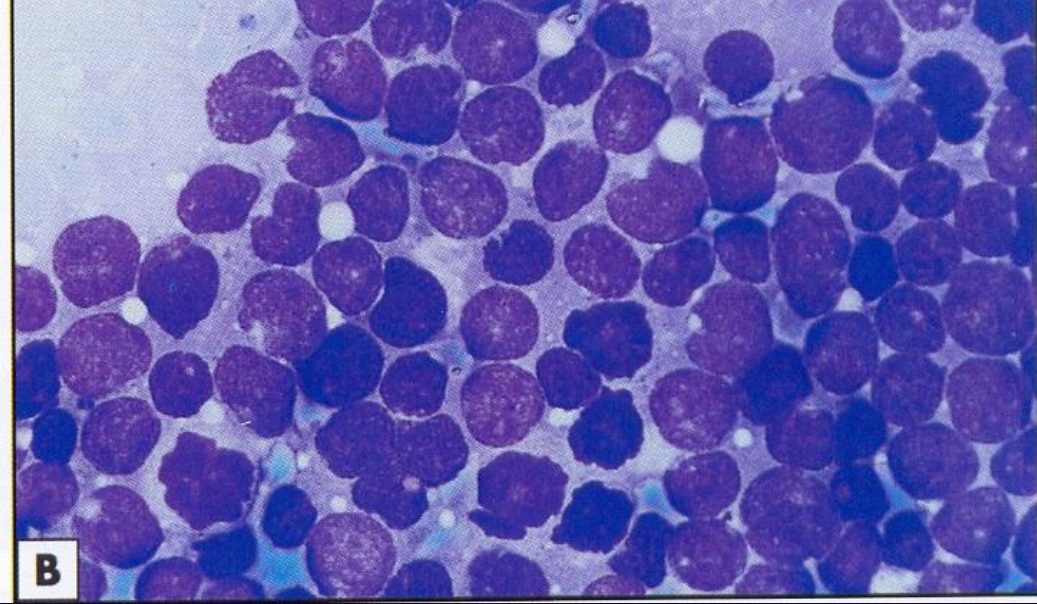
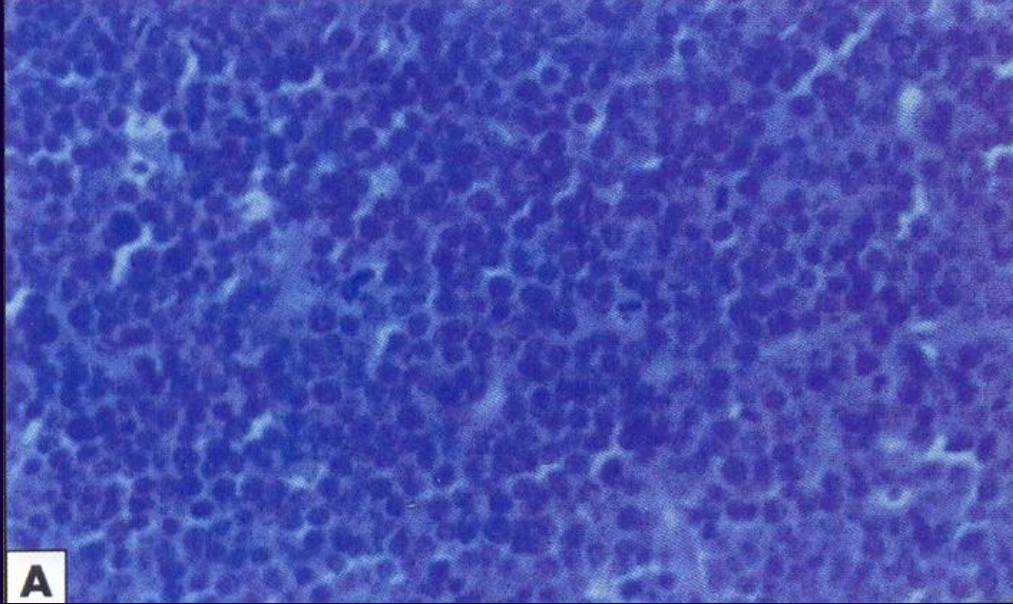
T HÜCRELİ LENFOBlastİK LENFOMA



Lenfoblastik Lenfoma

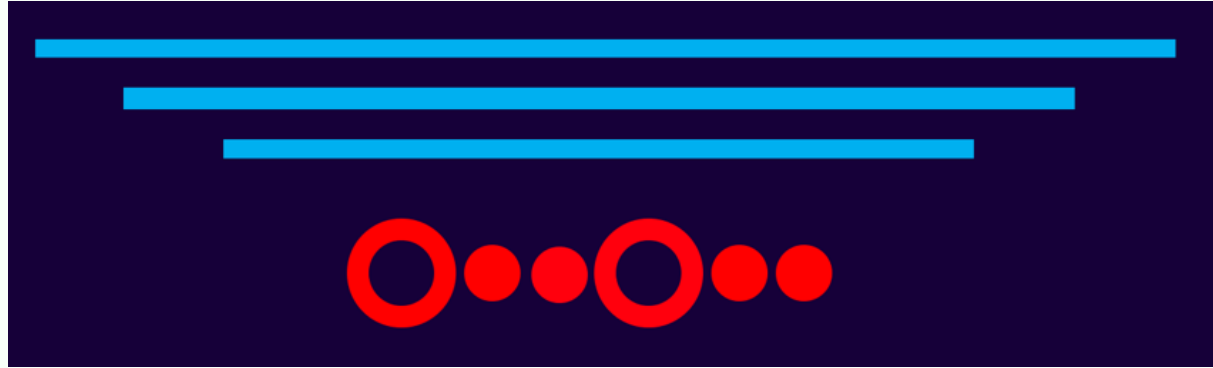
- ❖ Çocukluk yaş grubu ile adölesan döneminde en sık görülür.
 - ✓ Çocukluk çağı lenfomalarının %40'ını, erişkinlerinkinin ise %5'ten azını oluşturur.
- ❖ Lösemik prezentasyon çocuklarda daha sıktır.
- ❖ Nodal prezentasyon adolesan çağda ve genç erkeklerde görülür.
- ❖ Erişkinlerde 20-30 yaşlarında ve genellikle erkeklerde görülür.
- ❖ Hastalar genellikle hızla büyüyen bir mediastinal tümörle baş vurur.
- ❖ 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.

Lenfoblastik Lenfoma



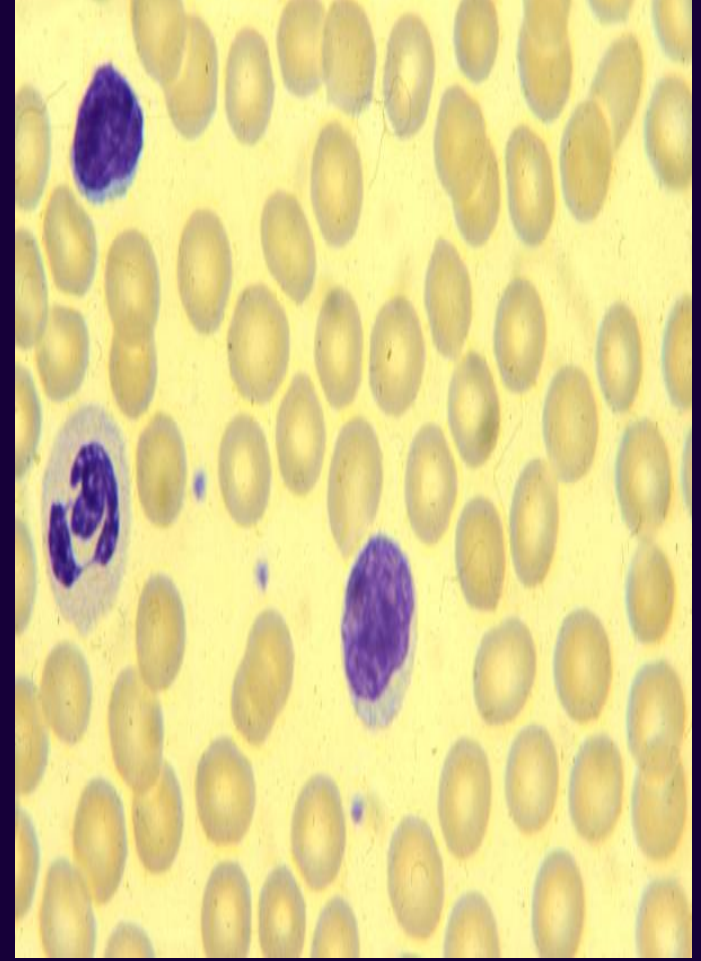
- ❖ Mitozlar sıktır.
- ❖ Tümörlerde T-hücre fenotipi (CD7+, CD3+, CD1a+, TdT+) hakimdir, diğer T-hücre antijenleri değişik oranlarda eksprese edilir.
- ❖ Pek çok sitogenetik anormali bildirilmiştir.

LABORATUVAR



KAN

- ❖ **Anemi:** kronik hastalık anemisi, kemik iliği tutulumu, otoimmün veya hipersplenizm bağlı olabilir.
 - ✓ 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.
- ❖ İndolent lenfomalarda kan tutulumu siktir.
- ❖ Otoimmün komplikasyonlar ve kemik iliği tutulumu düşük dereceli lenfomalarda daha siktir.



Kemik iliği

- ❖ Tanı anında tutulum ve evreleme için yapılmalıdır.
- ❖ Kİ tutulumu evre IV ile uyumludur
 - ✓ Çoğu zaman fokal olduğu için bilateral posterior iliak krest biopsisi yapılmalıdır.
- ❖ Agresif lenfomalarda (Burkit lenfoma ve lenfoblastik lenfoma dışında), Kİ tutulumu daha az (%10) iken indolent lenfomalarda daha yüksektir (%20-95).
- ❖ PCR ile 10^5 - 10^6 hücrede 1 lenfoma hücreesindeki t(14;18) [BCL-2] gibi anormallikleri tespit etmek için kullanılabilir.

Radyolojik çalışmalar

- ❖ Göğüs radyogramı lenfomalı tüm hastalarda yapılmalıdır.
- ❖ Göğüs radyogramında anormal veya şüpheli bir lezyon varsa Toraks BT çekilmelidir.
- ❖ Abdomenopelvik BT abdominal veya pelvik LN ve kitleyi değerlendirmek için yapılmalıdır.
- ❖ Galyum sintigrafisi büyük kitlelerin tedaviye cevabını değerlendirmek ve tedaviye cevap veren büyük bir kitlede rezidü tümörü değerlendirmek için takipte önemlidir.
- ❖ USG ve MR diğer çalışmalarda bulunan anormallikleri tespit etmek için yapılabilir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

- ❖ PET lenfomalarda en önemli nükleer görüntüleme yöntemlerinden biridir.
- ❖ Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile gözden kaçabilen hastalıklı alanlar PET taraması ile saptanabildiğinden PET tanı aşamasında hastalık evresini şüphesiz bir şekilde arttırabilmektedir.
- ❖ PET ile yapılan doğru bir evreleme tedavi planının daha doğru yapılmasını sağlamaktadır.
- ❖ PET tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve rezidü tümör dokusu ile fibrozis ayırımında da oldukça yararlı non-invaziv yöntemdir.
- ❖ Relaps riski yüksek hastaların belirlenmesi ve relapsların erken teşhis edilmesinde de oldukça faydalı bir tetkiktir.

Malign Lenfomalar İçin Revize Edilmiş Yanıt Kriterleri

<i>Histoloji</i>	<i>PET önerilen zamanlaması</i>	
	<i>Tedavi öncesi</i>	<i>Yanıt Değerlendirmesi</i>
Difüz büyük B-hücreli lenfoma	Önerilir, şart değildir	Şarttır
Hodgkin hastalığı	Önerilir, şart değildir	Şarttır
Foliküler lenfoma	Önerilir (eğer Toplam yanıt/Tam yanıt primer amaç ise)	Önerilir (eğer Toplam yanıt/Tam yanıt primer amaç ise)
Mantle-hücreli lenfoma	Önerilir (eğer Toplam yanıt/Tam yanıt primer amaç ise)	Önerilir (eğer Toplam yanıt/Tam yanıt primer amaç ise)
Diğer agresif NHL	Önerilir (eğer Toplam yanıt/Tam yanıt primer amaç ise)	Önerilir (sadece tedavi öncesi PET+ ise)
Diğer indolen NHL	Önerilir (eğer Toplam yanıt/Tam yanıt primer amaç ise)	Önerilir (sadece tedavi öncesi PET+ ise)

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

PROGNOSTİK ÖZELLİKLER

❖ Histopatoloji:

- ✓ *****En önemli prognostik faktör histopatolojik sınıflandırmadır.

❖ Transformasyon:

- ✓ Low grade lenfomalar yıllar içinde intermediate veya high grade lenfomalara dönüşebilir ve daha agresif seyir gösterir.

❖ Hücre fenotipi:

- ✓ **Periferik T lenfosit kökenli lenfomalarda prognoz daha kötüdür, nüks daha fazladır.**

❖ Ekstranodal tutulum:

- ✓ Kemik iliği tutulumu genellikle kötü prognozu gösterir.
- ✓ Nörolojik tutulum kötü prognozu gösterir.

❖ Yaş:

- ✓ Yaşlı hastalarda eşlik eden hastalar nedeniyle kemoterapi komplikasyonları açısından riskin daha yüksek olduğunu ve ilerleyen yaşla birlikte morbiditenin arttığını göstermektedir

❖ PET:

- ✓ Erken dönemde PET (-) olgularda prognoz daha iyi

Orta ve yüksek dereceli lenfomalarda Uluslararası prognostik indeks (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

Orta ve yüksek dereceli lenfomalarda
Uluslararası prognostik indeks (IPI)

Uluslararası indekse göre risk			Relapsız sağkalım		Toplam sağkalım	
Risk faktörü		Oran (%)	2 yıl	5 yıl	2 yıl	5 yıl
Düşük	0 veya 1	87	79	70	84	73
Düşük-orta	2	67	66	50	66	51
Yüksek-orta	3	55	59	49	54	43
Yüksek	4 veya 5	44	58	40	34	26

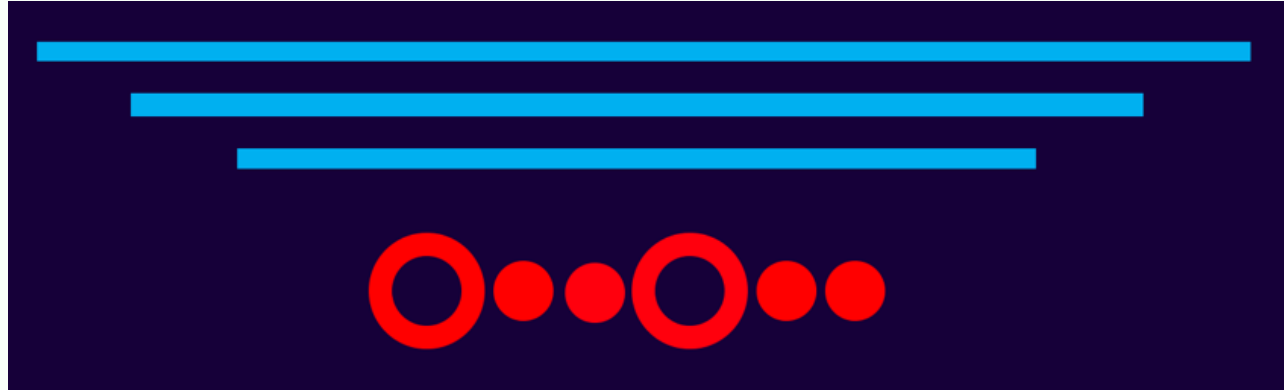
Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (FLIPI)

1. Yaş (<60 veya >60)
2. Hastalık evresi (Ann Arbor I-II veya III-IV)
3. Nodal alan tutulum sayısı (≤ 4 veya >4)
4. LDH düzeyi (normal veya artmış)
5. Hemoglobin düzeyi (≥ 12 veya <12)

Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)

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

NHL TEDAVİ İLKELERİ





NHL: TEDAVİ İLKELERİ

A. YAVAŞ SEYİRLİ (INDOLENT) LENFOMALAR:

Erken evre: RT

İleri evre :

1-İzle-gör

2-Tek ilaç: Klorambusil, Siklofasamid, Fludarabin, İnterferon, Rituximab, İbrutinib, İdelalisib, vd

3- Kombine KT: CHOP, CVP, FC $\pm$ İnterferon $\pm$ Rituximab

B. AGRESİF LENFOMALAR:

Erken evre : R-CHOP (3-4 kür) + RT

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

İleri evre & Yüksek riskli : R-CHOP (6-8 kür)

Yüksek doz kemoterapi+ Otolog KHN

C. ÇOK HIZLI SEYİRLİ LENFOMALAR:

-Yoğun ve agresif kombine kemoterapi şemaları

www.drfevzialtuntas.com
faltuntas@hotmail.com