

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2013: 3•2

Dr. M. Cem Ar

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: mceमार68@yahoo.com

Anahtar Sözcükler

Etyoloji, Evreleme, Lenfoma, Lefomagenez, Sınıflama

LENFOMALARA GENEL BAKIŞ

ÖZET

Lenfomalar, bağışıklık sistemi hücrelerinden lenfositler (T/B) veya NK (doğal öldürücü) hücrelerden köken alan klonal tümöral oluşumlardır. Lenfomalar, kaynaklandıkları hücrenin farklılaşma düzeyine göre değişik morfolojik, immünolojik ve klinik özellikler gösterirler.

Bu bölümde lenfomaların oluşumu, etyolojisi, epidemiyolojik ve klinik özellikleri hakkında genel bilgi verilecek ayrıca evreleme, tanısal yaklaşım ve tedavi öncesi değerlendirme konularında güncel durum tartışılacaktır.

LENFOMAGENEZ

Habis Hodgkin dışı lenfoma hücreleri, B veya T lenfosit gelişiminin herhangi bir evresinde meydana gelen duraksama ve aşırı proliferasyon sonucu oluşur ve çoğunlukla o farklılaşma evresinde normal olarak beklenen morfolojik/immünolojik özelliklere benzer özellikler gösterir.

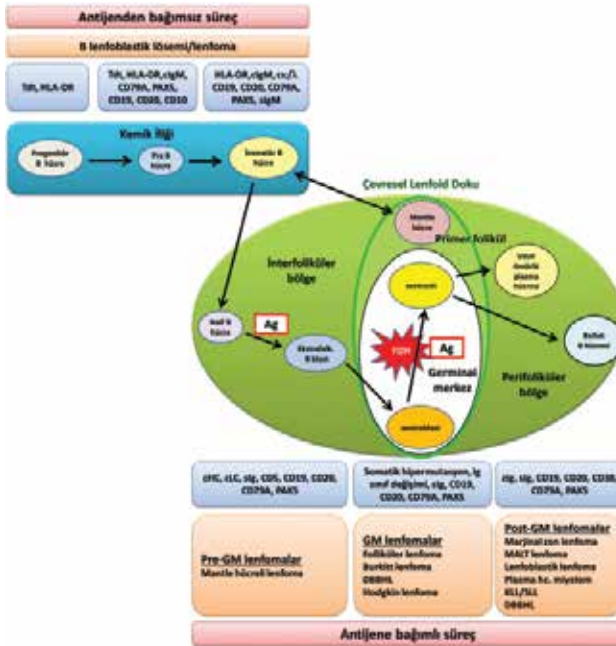
Tüm lenfomaların yaklaşık %90'ı B hücre kaynaklıdır (1). Normal koşullar altında B hücre ontogenisi kemik iliğinde B-lenfoid kök hücreden (progenitör B hücre) başlar (Resim 1). Kemik iliğinde devam eden olgunlaşma sürecinde progenitör hücrelerde önce VDJ gen yeniden düzenlemesi gerçekleşir. Daha sonraki aşamada sırasıyla sitoplazmik μ ağır zinciri ve yüzey IgM ekspresyonu ile karakterize pre-B ve immatür B hücrelere farklılaşma görülür. Kemik iliğinde antijenik uyarı olmaksızın gerçekleşen bu süreçte söz konusu B hücre öncüllerinin bir grubunda (prekürsör) farklılaşmanın kesintiye uğraması ve

LENFOMALARA GENEL BAKIŞ

klonal proliferasyon meydana gelmesi sonucu oluşan kanser, B lenfoblastik lenfoma olarak adlandırılmaktadır.

Normal B hücre gelişiminde immatür B hücreler yüzeylerinde IgM ve IgD eksprese eden olgun, naif (antijenle karşılaşmamış) B hücrelere dönüşerek kemik iliğini terk eder ve önce dolaşıma oradan da çevresel lenfoid dokulara geçerler. Çoğunlukla yüzeylerinde CD5 eksprese etmeleri ile tanınan bu hücreler istirahat halindedir (uyarılmamış durumda); özellikle primer lenfoid foliküllere ve foliküllerin dış bölgelerine (mantle zone) yerleşirler. Primer lenfoid dokularda antijenle karşılaşmamış bu hücre grubunun habis proliferasyonu mantle hücreli lenfomaya neden olur.

Çevresel lenfoid dokularda toplanan CD5(+), yüzey IgM, IgD(+) naif hücrelerin bir sonraki olgunlaşma evresine geçmesi için antijenik uyarı gereklidir. Antijenle karşılaşma sonucu naif B hücrelerde blastik transformasyon oluşur. Yüzey IgD ekspresyonlarını kaybeden blastik hücreler primer foliküllerin merkezlerine doğru göç ederek burada yerleşik foliküler dendritik hücrelerin (antijen sunan hücreler) çevresinde germinal merkezleri oluştururlar. Sentroblast adını alan CD10(+) ve BCL6(+) bu hücreler yüzey immünoglobulin ekspresyonlarını kaybederler, ayrıca BCL2 ekspresyonundaki azalmaya bağlı olarak apoptoza



Şekil 1. B lenfosit ontogenisi, fenotipik özellikleri ve B hücreli lenfomalar

Kısaltmalar: Ag, antijen; cHC, sitoplazmik ağır zincir; cIg, sitoplazmik immünoglobulin; cκλ, sitoplazmik kappa/lambda; cLC, sitoplazmik hafif zincir; DBHL, difüz büyük B hücreli lenfoma; FDH, foliküler dendritik hücre; GM, germinal merkez; HLA, insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen); Ig, immünoglobulin; KLL, kronik lenfositik lösemi; MALT, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (mucosa associated lymphoid tissue); PAX5, paired box protein 5; sIg, yüzey immünoglobulini; SLL, küçük lenfositik lenfoma; Tdt, terminal deoksinnukleotidil transferaz



eğilimli hale gelirler. Germinal merkezlerde sentroblastların immünoglobulin ağır ve hafif zincirlerinde somatik hipermutasyonlar gerçekleşir. Bu durum her biri yüzeyindeki immünoglobulin ile farklı bir antijeni (epitopu) tanıma kapasitesine sahip daha olgun B hücrelerin oluşmasını sağlar. Sentrosit olarak adlandırılan bu hücreler yüzeylerinde bulunan immünoglobulin aracılığı ile germinal merkezlerdeki foliküler dendritik hücrelerin (FDH) sunduğu antijenlerle etkileşime girerler. Kendine uygun bir antijen bulan ve antijene yüksek afinite ile bağlanabilen sentrositler yeniden BCL2 ekspresyon etmeye başlarlar ve bu yolla apoptozdan korunarak hayatta kalırlar. Antijene düşük afiniteye bağlanan veya yüzey immünoglobulinine uygun bir antijenik yapı ile karşılaşmayan sentrositler ise apoptoz yoluyla ortadan kaldırılır. Bu sayede FDH'nin sunduğu antijenleri tanıyan ve onlara güçlü bağlanabilen B hücreler seçilerek ileride organizmayı dışarıdan gelen yabancı antijenlere karşı savunacak bağışıklık repertuarının oluşturulması sağlanır. Germinal merkezlerde daha sonra immünoglobulin sınıf değişimi (class switching) gerçekleşir ve bazı sentrositlerde IgM, IgG veya IgA'ya dönüşür. Antijenik uyarı sonrası germinal merkezlerde gerçekleşen bu süreçte meydana gelen beklenmedik mutasyonlar, aksama veya duraksamalar bu evrede yer alan hücrelerden foliküler lenfoma, Burkitt lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma gibi kanserlerin ortaya çıkmasına neden olur.

B hücre gelişimi sentrositlerin germinal merkezdeki T hücreler ve FDH'lerle etkileşimi sonucu BCL6 ekspresyonunu kaybetmeleri ve plazma hücresi veya bellek hücrelerine dönüşerek perifoliküler bölgeye (marjinal bölge) yerleşmeleri ile tamamlanır. Marjinal zon lenfoma, MALT lenfomalar, KLL/SLL, lenfoblastik lenfoma, multipl miyelom ve bazı difüz büyük B hücreli lenfomalar bu bölgeden kaynaklanan kanserlerdir.

T hücre ontogenesi de B hücrelere benzer şekilde kemik iliği kaynaklı protimosit veya progenitor T hücre adı verilen öncüllerin olgunlaşmak ve antijen tanıma özelliği kazanmak üzere timüs bezinin korteksine yerleşmesiyle başlar. İmmatür durumdaki bu subkortikal yerleşimli timositler TDT, CD1a, CD3, CD5 ve CD7 yüzey ekspresyonu ile karakterizedir. Kortekste vücudun kendi peptidlerine saldıran T hücreleri ortadan kaldırılarak bağışıklık sisteminin tolerans kazanması sağlanır. Timus medullasına doğru göç ederken kortikal timositlerde sitoplazmik olarak ekspresyon edilen CD3 T hücre reseptörü (THR) gen yeniden düzenlenmesinin tamamlanmasıyla birlikte hücre yüzeyine çıkar. Olgunlaşma sürecinde CD4 ve CD8 çift pozitifliği THR ekspresyonuna eşlik eder. Daha sonra sadece CD4 veya CD8 ekspresyon eden THR(+) medüller timositler oluşur. T hücre gelişiminin bu evresinde yer alan T hücre prekürsörlerinden kaynaklanan tümörler T lenfoblastik lenfoma/lösemi başlığı altında toplanmaktadır (2).

THR yapısında CD3 ile birlikte bulunan zincirlere göre gamma/delta ve alfa/beta olarak adlandırılan iki farklı T hücre grubu mevcuttur. Gamma/delta T hücreler daha çok cilt, dalak, mukozalar ve çevresel kanda bulunurken alfa/beta T hücreler lenf bezlerini tercih etmektedir. CD4(+) ve CD8(+) olgun ama naif (antijenle karşılaşmamış) timositler timüs medullasından çıkarak çevresel lenfoid dokulara, ön planda lenf bezlerine, göç ederler; burada antijenle karşılaştıktan sonra etkin yardımcı (CD4+) veya sitotoksik (CD8+) T hücrelerine ya da bellek T hücrelerine dönüşerek işlev görürler. Bu evredeki

hücrelerden kaynaklanan tümörlerin yol açtığı kanserler periferik T hücreli lenfoma/lösemi başlığı altında toplanmıştır (2).

Daha çok doğal bağışıklığın birer bileşeni olan doğal öldürücü hücreler (NK), NK-benzeri T hücreler ve gamma/delta T hücrelerin ontojenisi diğer B ve T hücreler kadar iyi aydınlatılamamıştır. Bu hücreler herhangi bir antijenik uyarıya gereksinim duymaksızın etkinleşerek immün yanıt oluşturabilirler. Özellikle mikroorganizmaların vücuda giriş yaptığı cilt, mukoza, intestinal epitel gibi bölgelerde yerleşirler ve buralarda ilk savunma elemanı olarak görev yaparlar; dolayısıyla daha çok ektranodal tutulum ile kendilerini gösterirler.

Gerek klasik tip gerekse lenfosit predominant nodüler Hodgkin lenfomanın germinal merkez B hücrelerinden köken aldığı kanıtlanmıştır (3). T hücre kökenli olabilecek az sayıda bildirilmiş klasik Hodgkin olguları mevcuttur. Klasik Hodgkin lenfomanın tipik morfolojik bulgusu olan Reed Sternberg hücrelerinin promotor DNA metilasyonu ve NOTCH1 artmış düzenlenmesi sonucu B hücre programlanma özelliğini yitirmiş germinal merkez kökenli B lenfositler olduğu düşünülmektedir (4,5).

SINIFLAMA

Habis lenfomalar, gerek morfolojileri gerekse de klinik özellikleri açısından heterojen bir grup kanserin ortak adıdır. Heterojenite lenfomaların sınıflanmasına da yansımış ve günümüze kadar pek çok farklı sınıflama sisteminin doğmasına neden olmuştur (Tablo 1).

İlk sınıflama olan Rappaport'ta lenfomalar hücrelerin morfolojik yapıları ve infiltrasyon paternlerine göre ayrılmıştır (6). Takip eden Kiel sınıflamasında lenfomalar ilk defa T ve B olmak üzere 2 grupta incelenmiştir. Bu sınıflama nodal lenfomalar için uygun olmasına rağmen ektranodal lenfomaları yeterince yansıtamamıştır (7). "Working Formulation" sınıflaması ile benzer klinik özellik gösteren ve benzer şekilde tedavi edilen lenfomalar aynı grup içinde toplanmıştır (8). 1994 yılında geliştirilen REAL sınıflaması hücrelerin kökenleri yanında hastalığın klinik özellikleri ve tutulum yerlerini de göz önüne alarak oluşturulmuş ve uzun yıllar kullanılmıştır (9). Günümüzde ise en sık kullanılan sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organisation) tarafından 2008 yılında yeniden düzenlenen ve hematopoietik-

Tablo 1. Habis lenfomalarda kullanılan bazı sınıflama sistemleri

Rappaport (1956)
Lukes-Collins (1966)
Kiel (1974)
Dünya Sağlık Örgütüsınıflaması (1976)
Working Formulation for Clinical Usage (1982)
REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1994)
Dünya Sağlık Örgütüsınıflaması (2001)
Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması (2008)



Tablo 2. DSÖ 2008 sınıflamasına göre lenfomalar

B hücreli	T/NK hücreli	Hodgkin hastalığı
Prekürsör B hücreli neoplazmlar	Prekürsör T hücreli neoplazmlar	Nodüler lenfosit baskın Hodgkin hastalığı
B lenfoblastik lösemi/ lenfoma	T lenfoblastik lösemi/ lenfoma	Klasik Hodgkin hastalığı
B lenfoblastik lösemi/ lenfoma (tekrarlayan genetik anomalilerle ilişkili)	Olgun T hücre neoplazmları	Nodüler sklerozan Hodgkin hastalığı Lenfositten zengin Hodgkin hastalığı
Olgun B hücre neoplazmları	T hücreli prolenfositik lösemi	Mikst hücreli Hodgkin hastalığı
KLL/SLL	T hücreli granüler lenfosittik lösemi	Lenfositten yoksun Hodgkin hastalığı
B prolenfositik lösemi	Kronik NK hücreli lenfoproliferatif hastalık	
Tüylü hücreli lösemi	Agresif NK hücreli lösemi	
Splenik marjinal zon lenfoma	EBV(+) çocukluk çağı T lenfoproliferatif hastalıkları	
Lenfoplazmasitik lenfoma	Hidroa vaksiniform benzeri lenfoma	
Ağır zincir hastalıkları	Erişkin T hücreli lösemi/ lenfoma	
Plazma hücreli miyelom	Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip	
Kemiğin soliter plazmasitomu	Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma	
Kemik dışı plazmasitom	Hepatosplenik T hücreli lenfoma	
Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT tipi)	Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma	
Nodal marjinal zon lenfoma	Mikozis fungoides	
Foliküler lenfoma	Sezary sendromu	
Deri kütanöz folikül merkezli lenfoma	Deri kütanöz CD30(+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar	
Mantle hücreli lenfoma	Deri kütanöz gamma/delta T hücreli lenfoma	
DBBHL, başka türlü sınıflandırılmayan	Periferik T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan	
T hücre/histiyositten zengin B hücreli lenfoma	Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma	
Primer MSS DBBHL	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK pozitif)	
Bacak tipi deri kütanöz DBBHL	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK negatif)	

lenfoid dokuları tüm özelliklerini dikkate alarak sınıflandıran sistemdir (Tablo 2) (2). DSÖ 2008 sınıflamasında lenfomalar B hücreli, T/NK hücreli ve Hodgkin lenfoma olmak üzere üç ana başlık altında incelenmektedir. B hücreli ve T/NK hücreli habis hastalıklar “prekürsör (öncül)” ve “olgun” olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Akut lenfoblastik lösemi, prekürsör B ve T lenfoma grubuna eklenmiştir. DSÖ sınıflaması içerdiği birçok alt grup ile oldukça karmaşık bir sınıflama sistemidir; bu haliyle klinikte kullanımı güçtür. Dolayısıyla özellikle Hodgkin dışı lenfomalar günlük pratikte klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarına göre “indolen (yavaş seyirli)” ve “agresif/çok agresif (hızlı seyirli)” olmak üzere 2 gruba ayrılarak takip edilmektedir.

ETYOLOJİ

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 (Tablo 3 ve 4) (10).

Hodgkin dışı lenfoma olgularının önemli bir kısmında çeşitli kromozomal translokasyonların varlığı dikkati çekmektedir. Eşlik eden kromozomal kayıplar ve mutasyonlardan bağımsız olarak bu translokasyonlar, moleküler düzeyde onkojen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırarak hastalığın oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Tablo 5). Örneğin, germinal merkez kaynaklı sentroblastlar/sentrositler normal B hücre gelişimi sırasında BCL2 ekspresyonlarını kaybederek apoptoza eğilimli hale gelirler ve bu durum onların sayıca artmalarını engelleyerek farklılaşmalarına yardımcı olur. Ancak t(14;18) translokasyonu varlığında oluşan gen yeniden düzenlenmesi BCL2 protein ekspresyonunun baskılanmasını önler; sebat eden BCL2 ekspresyonu sentroblastları/sentrositleri apoptozdan koruyarak sayıca artmalarına ve sonuç olarak germinal merkez kaynaklı foliküler lenfomanın gelişmesine neden olur.

EPİDEMİYOLOJİ

Coğrafi bölgelere ve etyolojik etkenlere göre dağılım farklılıkları göstermesine rağmen kabaca bakıldığında tüm lenfomaların yaklaşık %75’ini Hodgkin dışı, %25’ini Hodgkin lenfoma oluşturmaktadır (Tablo 6) (11). Türkiye için bu oran

Tablo 3. Etiyolojik Etkenler

Kromozomal translokasyonlar	Edinsel/doğumsal immün yetersizlik sendromları
Genetik faktörler	Otoimmün hastalıklar (Çölyak, kollajen vasküler hastalıklar, v.b.)
Erkek cinsiyet	Kimyasal madde maruziyeti (benzen, fenoksiherbisid, pestisitler v.b.)
İleri yaş	Kemoterapi ve radyoterapi öyküsü
Obezite	İlaçlar (fenitoin, digoksin, v.b.)
Kanser öyküsü / Ailede lenfoma öyküsü	Mesleksi maruziyet (boyacılık, halı/kilim dokumacılık, dericilik)
Enfeksiyöz etkenler	

Tablo 4. Enfeksiyöz etkenler ve ilişkili oldukları lenfoma türleri

EBV	Burkitt lenfoma, posttransplant lenfoma, primer beyin lenfoması, Hodgkin lenfoma, ektranodal NK/T hücreli lösemi/lenfoma
HTLV-1	Erişkinin T hücreli lösemi/ lenfoması
HIV	DBBHL, Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, plazmablastik lenfoma
HCV	Lenfoplazmasitik lenfoma
H.pylori	Gastrik MALT lenfoma
Chlamydia psittaci, C. Pneumoniae, C. trachomatis	Oküler adneksal MALT lenfoma
Campylobacter jejuni	Alfa ağır zincir ile ilişkili intestinal MALT lenfoma
HHV-8	Primer efüzyon lenfoması, multisentrik Castleman hastalığı

Kısaltmalar: DBBHL, difüz büyük B hücreli lenfoma; EBV, Epstein Barr virüsü; HCV, hepatit C virüsü; HHV, insan herpes virüsü (human herpes virus); HIV, insan immün yetersizlik virüsü (human immunodeficiency virus); HTLV, insan T lenfoma/lösemi virüsü (human T lymphoma/leukemia virus); KLL, kronik lenfositik lösemi; MALT, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (mucosa associated lymphoid tissue); MSS, merkezi sinir sistemi; NK, doğal öldürücü hücre (natural killer cell); SLL, küçük lenfositik lenfoma

Tablo 5. Kromozomal anomaliler ve ilişkili oldukları lenfoma türleri

t(11;14)	Mantle hücreli lenfoma
t(11;14)	Plazma hücreli miyelom
t(14;18)	Foliküler lenfoma
t(8;14)	Burkitt lenfoma
t(9;14)	Lenfoplazmasitik lenfoma
t(11;18), t(1;14), t(14;18)	MALT lenfoma
t(2;5)	ALK(+) anaplastik büyük hücreli lenfoma
t(11;18)	Ektranodal düşük dereceli MALT lenfoma
t(1;14)	Ektranodal MALT lenfoma
del(7)	Splenik marjinal zon lenfoma
İzokromozom 7q	Hepatosplenik T hücreli lenfoma

Kısaltmalar: ALK, anaplastik lenfoma kinaz; MALT, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (mucosa associated lymphoid tissue)

yaklaşık %80'e, %20 olarak bulunmuştur. Genel olarak lenfoma insidansında 20.yüzyılın 2. yarısında belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Bu durum AIDS'in ortaya çıkışı ile ilişkilendirilse de çevresel koşullardaki değişiklikler, artan ve gelişen tanı koyma olanakları gibi etkenlerin de bu artışa katkı sağladığı düşünülmektedir (12). Tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturan lenfomalar hematolojik kanserler arasında en sık rastlanılan gruptur. Dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sorunu olan lenfomalar kansere bağlı ölüm

nedenleri arasında erkeklerde 9. kadınlarda 6. sırada yer almaktadır (13). Ülkemiz ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte Hodgkin dışı lenfoma tüm kanserlerin yaklaşık olarak %4'ü ve yine kansere bağlı ölümlerin %4'ünü oluşturmaktadır. Türkiye Sağlık Bakanlığı 2008 verilerine göre Hodgkin dışı lenfoma erkeklerde 7. kadınlarda ise 8. en sık görülen kanserdir (14).

Hodgkin dışı lenfoma insidansında yaş ile birlikte artış olduğu gösterilmiştir (15). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Batı ülkelerinde hastalar genellikle 60-70'li yaşlarda tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde hastalık 40-50'li yaşlarda daha sık görülmektedir. Hodgkin dışı lenfoma, erkeklerde kadınlardan daha sıktır; erkek/kadın oranı: 1.2-2.1 arasında değişmektedir (15).

Hodgkin dışı lenfomalarda histolojik alt tip dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. T hücreli lenfomalar Asya'da Batıya nazaran daha fazla görülürken, foliküler lenfomaya Avrupa'da daha sık rastlanmaktadır. Dünyada en sık görülen histolojik alt tip difüz büyük B hücreli lenfomadır (15).

Batılı kaynaklar Hodgkin dışı lenfoma olgularının büyük çoğunluğunun

Tablo 6. Lenfoma alt tiplerinin dağılımı

B hücreli lenfomalar	%	T/NK hücreli lenfomalar	%	Hodgkin lenfoma	%
DBBHL	37	Periferik T hücreli, NOS	25,9	Nodüler lenfosit predominant	5
Foliküler lenfoma	29	Anjiyoimmünoblastik	18,5	Nodüler sklerozan	70
MALT lenfoma	9	Ekstranodal NK/T hücreli	10,4	Mikst sellüler	19
Mantle hücreli lenfoma	7	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma	9,6	Lenfositten zengin	5
KLL/SLL	12	Anaplastik büyük hücreli, ALK(+)	6,6	Lenfositten fakir	1
Pr. mediastinal büyük B hc.	3	Anaplastik büyük hücreli, ALK(-)	5,5		
Yüksek dereceli B, NOS	2,5	Enteropati ile ilişkili hücreli	4,7		
Burkitt	0,8	Deri kütanöz anapl. büyük hc.	1,7		
Splenik marjinal zon	0,9	Hepatosplenik T hücreli	1,4		
Nodal marjinal zon	2	Subkütanöz pannikül benzeri	0,9		
Lenfoplazmasitik	1,4	Sınıflandırılmayan T hücreli	2,5		
		Diğer	12,2		

Kısaltmalar: ALK, anaplastik lenfoma kinaz; **DBBHL**, difüz büyük B hücreli lenfoma; **KLL**, kronik lenfositik lösemi; **MALT**, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (mucosa associated lymphoid tissue); **NK**, doğal öldürücü hücre (natural killer cell); **NOS**, başka türlü sınıflandırılmayan (not otherwise specified); **SLL**, küçük lenfositik lenfoma

primer nodal tutulumla başvurduğu bildirilmektedir (16). Primer ektranodal hastalık daha nadirdir; Avrupa'da primer ektranodal hastalık oranı %30, ABD'de ise %22-25 olarak bulunmuştur. Ancak Ortadoğu ve Asya ülkelerinde bu oran %50'lere kadar çıkmaktadır (15,16). Coğrafi farklılıklar görülmesine karşın en sık tutulan ektranodal hastalık bölgeleri mide, cilt, ince barsak ve tonsillerdir. Batı ülkelerinde birincil gastrointestinal lenfomaların büyük çoğunluğunu mide lenfomaları oluştururken, Ortadoğu ülkelerinde İPSİD (immünoproliferatif ince barsak hastalığı) ile ilişkili olarak ince barsak lenfomaları daha sıktır. Ülkemiz hakkında ayrıntılı güncel bilgi bulunmama ile beraber eldeki en büyük veri Ruacan ve arkadaşları tarafından Türkiye'deki 5 büyük merkezden 3704 lenfoma hastasının dahil edildiği bir çalışmadır. Batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye'de Hodgkin dışı lenfoma ile daha genç yaşta karşılaşmaktadır. Erkeklerde daha sıktır. Ektranodal lenfoma sıklığı %40'ın üzerindedir. En sık ektranodal hastalık gastrointestinal sistemde görülür. Güneydoğu Anadolu bölgesinde en çok ince bağırsak tutulumu saptanmışken batı bölgelerde mide tutulumu daha sıktır. Diğer alt tiplerin dağılımı Tablo 7'de özetlenmiştir.

Hodgkin lenfoma, tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların yaklaşık %25'ini oluşturur (17). İki tepeli bir yaş dağılımı gösterir, 10 yaşından sonra sıklığı giderek artar ve 20'li yaşlarda bir zirve yapar, 45 yaşından sonra ise ikinci bir zirve görülür. Sosyoekonomik durumu iyi olan genç erişkinlerde Hodgkin lenfoma sıklığı artmakta iken gelişmemiş ülkelerde azalmaktadır (18). Genç erişkin yaşta görülen HL insidansı ile sosyoekonomik durum arasındaki bu ilişki özellikle nodüler sklerozan klasik tip Hodgkin lenfomada daha belirgindir. Hem gelişmekte olan toplumlarda, hem de gelişmiş toplumlarda, düşük sosyoekonomik düzeydeki bireylerde mikst hücreli ve lenfositten fakir Hodgkin lenfoma histolojik alt tiplerinin daha baskın olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum sıklıkla EBV pozitifliği ile yakından ilişkili bulunmuştur (19). Batılı kaynaklar temel alındığında kadın erkek oranı 2:3 gibidir. Nodüler sklerozan tip hariç bütün histolojik alt tipler erkeklerde daha sık izlenmektedir. Nodüler sklerozan tip ise genç bayanlarda daha fazla görülür. Mikst sellüler tipin sıklığı yaş ile birlikte artış göstermektedir (20).

Tablo 7. Türkiye lenfoma verileri

Lenfoma alt tipi	%
Difüz büyük B hücreli	30,1
KLL/SLL	10,4
Foliküler	5,6
Mantle hücreli	3,2
Burkitt	3,1
Plazma hücreli neoplaziler	3,0
MALT lenfoma	2,9
Anaplastik büyük hücreli	2,9
T lenfoblastik lenfoma	2,3
Mikozis fungoides	1,2
Hodgkin lenfoma	20,9

Kısaltmalar: KLL, kronik lenfositik lösemi; MALT, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (mucosa associated lymphoid tissue); SLL, küçük lenfositik lenfoma

Lenfositten zengin ve fakir alt tipler daha nadir olarak görülmektedir.

Hodgkin lenfomada beklenen 5 yıllık genel sağ kalım oranları %85 civarında iken bu oran Hodgkin dışı lenfomada %65'tir. Ancak, gerek Hodgkin gerekse Hodgkin dışı lenfomada 5 yıllık sağ kalım oranlarının hastalığın evresi ve histolojik alt tip de dâhil olmak üzere birçok prognostik ölçüte göre değişiklik gösterdiği unutulmamalıdır (21). Günümüzde tanı yöntemlerindeki gelişmelerle doğru orantılı olarak morfolojik, sitogenetik, immünofenotipik ve klinik özelliklerine göre birbirlerinden ayırt edilebilen pek çok lenfoma alt grubu tanımlanmıştır. Lenfoma alt grupları arasında göze çarpan bu büyük farklılığın temelinde hastalığın kaynaklandığı hücre tipinin (T ve B lenfosit veya NK hücreleri), hücrelerin farklılaşma özelliklerinin ve, patobiyolojilerinde rol oynayan moleküler mekanizmaların önemi vardır. Yapılan çalışmalar hastalığın başlangıçtaki tutulum şeklinin (nodal/ekstranodal), yerleşiminin (lokal / yaygın) ve klinik gidişinin (indolen = yavaş / agresif = hızlı) belirleyici olduğunu göstermiştir. Tüm bu ölçütlerin prognoz üzerinde önemli etkisi vardır.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hodgkin dışı lenfoma genellikle boyunda, koltuk altında veya kasıklarda ağrısız, lastik kıvamında büyümüş lenf bezleri ile kendini gösterir. Ancak fizik muayenede tespit edilen nodal tutulum sadece bu üç bölge ile sınırlı kalmaz, vücuttaki herhangi bir lenf düğümü bölgesi tutulabilir. Hastaların yaklaşık %25-30'unda ateş, terleme ve kilo kaybı ile kendini gösteren ve B-semptomları adı verilen sistemik belirtiler gelişir. B semptomları daha çok ileri evre hastalıkta görülür ve kötü prognoza işaret eder. Çevresel kan değişiklikleri, sitopeniler nadirdir. Sitopeni görülürse otoimmün mekanizmalar, hipersplenizm ve hemofagositoz ayırıcı tanıya alınmalıdır. Ağır sitopenilerde öncelikle kemik iliği tutulumu düşünülmelidir. Bazı Hodgkin dışı lenfoma türlerinde kemik iliği tutulum oranı %80 civarındadır.

Ekstranodal olarak tutulan yerlerin başında gastrointestinal sistem ve Waldeyer halkası gelmektedir. Waldeyer halkası tutulumu obstrüksiyon ile ilişkili bulgu ve belirtilerle (solunum ve yutma güçlüğü) kendini gösterebilir. Lenfatik drenajın belirgin olarak bozulduğu olgularda yüzde ödem dikkat çekicidir. Gastrointestinal lenfomalar tüm lenfomaların %10-15'i, ekstranodal lenfomaların ise %30-40'ını oluştururlar (22). Gastrointestinal tutulumu olan hastalar sıklıkla karın ağrıları, şişkinlik, barsak hareketlerinde yavaşlama, bulantı, hazımsızlık, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi müphem yakınmalarla başvururlar. Mantle hücreli lenfoma, hastaların %20-30'unda gastrointestinal belirtilerle kendini gösterir. Gastrointestinal kanama çoğunlukla mide veya kolon kaynaklı olup gastrointestinal lenfomalı olguların üçte birinden azında görülür. İntestinal obstrüksiyon veya perforasyon daha çok T hücreli veya Burkitt lenfoma gibi saldırgan gidişli hastalığın bir bulgusudur. Nadiren hastalar tıkaçıcı sarılık ile başvurabilirler. Bu duruma karaciğer hilusundaki konglomere lenfadenopatiler, pankreas başında lenfomaya bağlı kütle veya karaciğerin lenfoma hücreleri ile difüz infiltrasyonu yol açabilir. Hepatosplenomegali özellikle küçük lenfositik lenfoma, foliküler lenfoma, splenik marjinal zon lenfoma gibi yavaş seyirli hastalığın bir bileşenidir. Hodgkin dışı lenfomada %40'a varan oranlarda karaciğer tutulumu



bildirilmiştir. Hepatosplenik gamma/delta lenfoma nodal tutulum olmaksızın hepatosplenomegali ile kendini gösterebilir.

Deri, sıklıkla NK/T hücre kökenli lenfomaların tutmayı sevdiği bir organdır (23). Eritemden papüler, nodüler lezyonlara hatta vaskülit benzeri tabloya kadar birbirinden farklı görünümde birçok cilt bulgusuna yol açabilir. Kaşıntı her zaman tabloya eşlik etmez. En çok tanınanı mikozis fungoidestir. Bunlar genellikle deri lenfomalarının ancak %20'sini oluşturur. B hücreli lenfomalar ise deriye sınırlı kalmaz tüylü deri, boyun ve gövdede nodüller şeklinde kendini gösterir ve çoğu kez sistemik hastalığa eşlik eder. Derinin primer B hücreli lenfomaları arasında marginal zon, deri kütanöz foliküler lenfoma, bacak tipi deri kütanöz büyük B hücreli lenfoma sayılabilir. Cilde özgün tutulumu olan T hücreli lenfomalar arasında mikozis fungoides, anaplastik büyük hücreli lenfoma (primer deri tipi veya sistemik hastalığa eşlik eden), lenfomatoid papulozis ve subkutan pannikülit benzeri periferik T hücreli lenfoma yer alır.

Primer beyin lenfomaları tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur (24). Olguların %50-80'inde baş ağrısı, konfüzyon, letarji, hemiparezi, kafa çifti paralizileri, ve nadiren multifokal lökoensefalopati ile ilişkili bulgular görülür. Frontal lob, korpus kallosum, periventriküler alanı tutmaya yatkınlık nedeni ile kişilik değişiklikleri ve algılama bozuklukları primer merkezi sinir sistemi (MSS) lenfomalı olguların %20-30'unda ilk başvuru bulgusu olarak karşımıza çıkar. Görüntüleme olguların %60'ında supratentoriyal yerleşimli tek bir kütle/lezyon dikkati çeker ancak hastaların 1/3'ünde multifokal lezyon olabileceği unutulmamalıdır. Primer beyin lenfomasına AIDS'li hastalarda daha sık rastlanır. Histolojik olarak Burkitt ve difüz büyük B hücreli lenfoma en sık görülen histolojik tipi oluşturur. Nazofarenks, testis, kemik iliği tutulumu, yüksek LDH'sı ve, birden fazla ektranodal odağı olan orta ve yüksek dereceli lenfomalarda MSS tutulumu riski yüksektir. Bu hastalarda serebrospinal sıvı, tutulum açısından değerlendirilmeli ve gerekirse tedavi erken başlatılmalıdır. Primer beyin lenfomaları sistemik nükle ve/veya testis/meme tutulumu ile kendini gösterebilir.

Primer oküler lenfoma, MSS lenfoma grubunda yer alır. Primer MSS lenfomalı hastaların %20'inde tanı anında oküler tutulum vardır; olguların %50-80'inde ise izole oküler lenfoma tutulumunu MSS tutulumu izler (25). Ekstraoküler lenfoma, oküler lenfomadan daha sık görülür; göz kapaklarını konjonktivaları, lakrimal kanalları veya retrobulber dokuyu tutabilir. Bulanık görme, ptozis, kemozis görülebilir. Hastalık çoğunlukla indolen lenfoma tipindedir; bazı olgularda difüz büyük B hücreli lenfomaya rastlanabilir.

Primer kemik lenfomaları tüm Hodgkin dışı lenfomaların %3'ünü oluşturur (26). Sıklıkla uzun kemikler tutulur. Yumuşak doku şişlikleri yapar. Kemik lezyonları litik, sklerotik veya mikst karakterde olabilir.

Genitoüriner bölgenin lenfoma tutulumu renal, testiküler veya overde kütle, üreter obstrüksiyonu, vajinal kanama ve nadiren hematüri ile kendini gösterir. Hodgkin dışı lenfomaların sadece %1'i kadarı primer genitoüriner lenfomadır; onların da hemen hemen tamamını testiküler lenfomalar oluşturur (27). Nadiren hiperkalsemi, hiperürisemiye bağlı renal yetersizlik, ağır hipoglisemi ile kendini gösteren tablolar agresif gidişli Hodgkin dışı lenfomaların komplikasyonları olarak karşımıza çıkar.

Primer meme lenfoması tüm habis meme tümörlerinin %0,04-0,5'ini oluşturur (28). Genç kadınlarda memelerin difüz bilateral tutulumu veya tek taraflı kütle şeklinde karşımıza çıkar. En sık görülen histoloji difüz büyük B hücreli lenfomadır.

Akciğer ve kalp, Hodgkin dışı lenfomanın nadiren tuttuğu organlardır. Hastalar, öksürük, dispne ve göğüs ağrısı ile başvurabilirler. Akciğer tutulumu en sık MALTomada görülür (29). Primer akciğer lenfoması tüm Hodgkin dışı lenfomaların %3-4'ünü oluşturur. Mediastende büyük kütleler ve buna bağlı olarak vena kava superior sendromu en fazla T lenfoblastik lenfoma veya difüz büyük B hücreli lenfomada görülür. Primer akciğer tutulumu düşük dereceli B hücreli lenfomalarda daha fazladır.

Prekürsör B/T hücreli neoplazmlar çoğunlukla kemik iliğini tutar ve genellikle bu tümörleri lösemik eşdeğerlerinden ayırt etmek güçtür. Özellikle lenfoproliferatif hastalıklar grubunda yer alan yavaş seyirli lenfomalara otoimmün hastalıklar, paraproteinemi veya hipogammaglobulinemi eşlik edebilir.

Hodgkin lenfoma, olguların hemen hepsinde sıklıkla supradiafragmatik yerleşimli ağrısız ve lastik kıvamında büyümüş lenf bezleri ile ortaya çıkar. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı görülebilir. B semptomları adı verilen bu belirtilerin varlığı kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. Bu semptomlardan IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, fibroblast büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü, tümör nekroz faktör alfa gibi sitokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (30). B semptomları hastaların yaklaşık %25-30'unda görülür. B semptomları yaşlı hastalar ve ileri evre hastalıkta daha siktir. Ateşli ve ateşsiz dönemlerin birbirini takip ettiği sıklık, yüksek derecedeki Pel Ebstein ateşi tanısız değer taşır ancak günümüzde nadiren görülür. Olguların yarısından fazlasında mediasten tutulmuştur. Bu hastalar solunum sistemi belirti ve bulguları ile veya hastalığın ileri dönemlerinde vena kava superior sendromu tablosunda başvururlar. Özellikle nodüler sklerozan alt tipinde mediasten tutulumu daha siktir. Mediasten tutulumuna plevral veya perikardiyal effüzyon eşlik edebilir. İzole diyafram altı lenf bezi tutulumu nadirdir. Lenf bezi tutulumunun rastlantısal bir ilerleme gösterdiği Hodgkin dışı lenfomanın aksine Hodgkin lenfomada yayılım şekli genellikle boyundan mediastene, çölyak lenf bezlerine, buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğrudur.

Ekstranodal tutulum oldukça nadirdir. Kemik iliği tutulumu, B semptomları ile birlikte ileri evre hastalıkta görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. Hodgkin lenfomada timus tutulumu özellikle mediastinal lenf tutulumu varlığında sıklıkla görülen bir durumdur. Tedavi sonrası timusta genellikle rezidüel fibrotik bir doku kalır. Hodgkin lenfomada primer akciğer tutulumu, böbrek, kemik tutulumu son derece nadirdir. Sistemik hastalığın gastrointestinal sistemi veya tonsilleri infiltre etmesi de nadir görülen bir durumdur. Karaciğer tutulumu genellikle mikst hücreli veya lenfositten zengin Hodgkin lenfomada görülür. Splenik tutulum olmaksızın karaciğer tutulumu, HIV enfeksiyonu dışında nadirdir (31).

TANI, EVRELEME VE TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

TANI

Lenfomanın her şeyden önce bir doku tanısı olduğu unutulmamalıdır. Sadece fizik muayene, laboratuvar veya görüntüleme bulguları ile lenfoma tanısı koymak mümkün değildir. Mümkün olan her hastada tercihen inguinal bölge



dişındaki bir tutulum alanından fizik muayene veya görüntüleme ile saptanan en az 1 cm çapında bir lenf bezi uygun koşullarda eksizyonel biyopsi ile çıkarılarak histolojik olarak incelenmelidir. Cerrahi olarak ulaşılabılır yerleşim veya boyutta lenf bezi bulunmaması durumunda tutulu organlardan ve/veya kemik iliğinden alınacak uygun boyutlardaki doku biyopsileri tanı konulmasına yardımcı olabilir. Lenfoma tanısında insizyonel biyopsi veya ince iğne aspirasyon biyopsileri tanıda yetersiz kalmakta ve eksizyonel biyopsi öncesinde bu işlemlerin tercih edilmesi tanı konulmasını geciktirmektedir. Bazı tanısall tekniklerin özel koşullar gerektirmesi nedeniyle işlem öncesinde mutlaka patoloğ ile görüşülerek biyopsi ile alınacak dokuların hangi solüsyon içinde, hangi koşullarda ve ne kadar sürede patoloji laboratuvarına ulaştırılmasının istendiğı öğrenilmelidir.

Her hastalığın tanı ve ayırıcı tanısında olduğı gibi lenfoma tanısında da öncelikle dikkatlice alınmış bir anamnez ve ayrıntılı bir fizik muayene birçok sorunun yanıtına ulaşmamızı sağlayabilir. Daha sonra çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılarak tanıya gidilmelidir. Hastalar özellikle B semptomlarının varlığı açısından sorgulanmalıdır. Ayrıca lenfoma etyolojisinde önemli olabilecek ilaç/kimyasal madde ve/veya radyasyon maruziyeti, meslek, aile öyküsü, özgeçmişte kanser veya immün yetersizlik/otoimmün hastalık varlığı gibi durumlar mutlaka araştırılmalıdır.

Öykü alınmasını ve fizik muayene yapılmasını takiben tam kan sayımı, böbrek ve karaciğfer fonksiyon testleri, albümin, globulin, LDH, ürik asit, β -mikroglobulin, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızına bakılmalıdır. Lenfoma evrelemesi ve tanısı için önemli bir tetkik de kemik iliğı biyopsisidir. Özellikle Hodgkin lenfomada kemik iliğı tutulumunu göstermek amacıyla çift taraflı (her iki iliaktan) örnek alınmasının tek taraflı örnekten daha değerli olduğı gösterilmiştir (32). Ancak günümüzde PET ve MR gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak kemik iliğı tutulumunun gösterilebileceğine dair veriler bulunmaktadır (33). Hodgkin lenfomalı hastalarda yakın tarihli bir çalışmada kemik iliğı tutulumunun PET ile gösterilebildiğı kemik iliğı biyopsisine gerek olmadığı bildirilmiştir (34). Ancak, tüm bu yeni verilere karşın kemik iliğı biyopsisi günlük pratikteki önemini korumaktadır.

Fizik muayene ile ulaşamayacak vücut bölgelerindeki lenf bezlerinin tutulup tutulmadığını anlamak amacıyla mutlaka toraks, abdomen ve pelvis görüntülenmelidir. Başlangıç evrelemesi için yakın zamana kadar en çok kullanılan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) iken pozitron emisyon tomografisi (PET) ile bilgisayarlı tomografiyi birleştiren PET-BT'nin özellikle agresif seyirli lenfomalarda BT'den daha etkin olarak tutulu alanları gösterebildiğı bildirilmiştir (35). Bu nedenle birçok merkez tanı esnasındaki evrelemede BT yerine PET(-BT)'yi tercih eder hale gelmiştir. Lenfoma evrelemesinde PET kullanmanın progresyonsuz sağ kalım üzerine etkili olduğuna dair veriler olsa de toplam sağ kalımı arttırdığına dair kanıt dayalı bir veri yoktur; ancak yapılan çalışmalar PET-BT görüntülerinin lenfoma tutulumunu göstermede BT ve diğfer konvansiyonel yöntemlerden daha duyarlı olduğunu göstermiştir (34,36,37,38). Evrelemenin doğru yapılması prognostik önem taşıdığından PET-BT kullanımını ile erken ve ileri evre hastalıkta daha başarılı sonuçların elde edilebileceğı düşünülebilir. Ancak, küçük bir olasılık da olsa bu durum gereksiz/fazla tedavi riskini de beraberinde getirmektedir. Günümüzde özellikle Hodgkin lenfoma ve agresif

Hodgkin dışı lenfomalarda PET–BT başlangıç evrelemesi için standart yöntem olarak kabul edilmektedir (Tablo 8). Yavaş seyirli lenfomalarda PET'in tanısallığı ve duyarlılığı azdır (Tablo 9) (39). Lenfoma şüphesi ile başvuran bir hastada yapılması gereken tetkikler ve girişimler Tablo 10'da özetlenmiştir. Doğru tanı için; mikroskopik inceleme, immünohistokimya, immünofenotipleme, sitogenetik, floresan in situ hibridizasyon (FISH), gibi teknikler kullanılarak ve elde edilen sonuçlar klinik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir. Gerek kemik iliğinden (tutulum varlığında) gerekse lenf bezi biyopsisinden sadece morfolojik değil, aynı zamanda genetik ve moleküler çalışmalar yapılmalıdır (Tablo 11, 12). Bu durum tanısallık açısından olduğu kadar prognoz açısından da önemlidir.

Tablo 8. Kılavuzlar ışığında lenfomada PET(-BT) kullanım endikasyonları

Hodgkin lenfoma ve agresif Hodgkin dışı lenfomada tanı anında evreleme amaçlı Radyoterapi ile tedavi ön görülen erken evre foliküler lenfoma evrelemesinde
Hodgkin lenfoma ve agresif Hodgkin dışı lenfomada 2 kür kemoterapi sonrası ara değerlendirme amaçlı
Tanı esnasında PET pozitif saptanan hastalarda tedavi sonunda yanıtın değerlendirilmesi amaçlı
Daha önce FDG tuttuğu bilinen lenfomalarda nüks hastalığın saptanması amaçlı
Posttransplant lenfoproliferatif hastalık şüphesinde tanı amaçlı
Kök hücre nakli öncesinde remisyon kontrolü amaçlı
Düşük dereceli lenfomada yüksek dereceli lenfomaya dönüşüm şüphesi varlığında tanı amaçlı

Kısaltmalar: FDG, fluorodeoksiglukoz; PET, pozitron emisyon tomografisi

Tablo 9. Lenfoma alt tiplerinin PET duyarlılığı

Histoloji	Duyarlılık (%)
Hodgkin Lenfoma	100
Difüz büyük B hücreli lenfoma	100
Mantle hücreli lenfoma	100
Foliküler lenfoma	98
Marjinal zon lenfoma	67
Periferik T hücreli lenfoma	40
Küçük lenfositik lenfoma	50

Lenfoma Tanısı Kesinleşen Hastalarda Şu 3 İşlem Mutlaka Yapılmalıdır

1. Hastanın performans durumunun saptanması: performans durumu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu) veya Karnofsky gibi standart ölçütler kullanılarak sayısal olarak hesaplanabilir (Tablo 13) (40). Performans durumu hastanın tedavi seçiminde önemli olduğu kadar dolaylı olarak uzun dönem prognoz hakkında da bilgi verir.
2. Lenfomanın yaygınlığının belirlenmesi amacıyla hastalığın evrelenmesi: Evreleme bize lenfomanın vücutta nereleri tutmuş olduğunu gösterir. Bu bilgi tedavi planlarken ve tedaviye yanıtı değerlendirirken önemli bir dayanak



Tablo 10. Lenfomada tanı ve evreleme için önerilen işlemler

Standart tetkikler	Gereğinde istenecek tetkikler
Anamnez (B semptomları, alkol intoleransı ve eşlik eden hastalıklar)	GİS tutulumu düşünülüyor ise endoskopi
Performans (Karnofsky, ECOG)	SFT: İlaça bağlı akciğer toksisitesi?
Fizik muayene (lenfadenomegali, organomegali...) Laboratuvar testleri: -Hemogram -Periferik yayma -Sedimentasyon, CRP -Kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsisi -Akış sitometri ile çevresel kan/kemik iliği incelenmesi Biyokimya paneli: üre, kreatinin, ürik asit, kalsiyum, LDH, karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin, serum albümin, beta2-mikroglobulin, kadınlarda beta-HCG Mikrobiyoloji testleri: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HCV, Anti-HİV1+2 Radyolojik incelemeler: Direkt akciğer grafisi, boyun, toraks, abdomen ve pelvis BT, PET Ekokardiyografi	Santral sinir sistemi tutulumu beklenen lenfoma hastalarında (primer beyin veya oküler lenfoma olguları, akut lenfoblastik lösemi, lenfoblastik lenfoma, Burkitt lenfoma, DBBHL'ye dönüşen Hodgkin hışı lenfoma olguları, evre 4 hastalarda, kemik iliği veya testis tutulumu olan hastalarda, parameningeal tutulumu olan hastalarda, tüm çocuk hastalarda) LP ile beyin omurilik sıvısının incelenmesi ve gereği halinde MR ile hastanın görüntülenmesi

Kısaltmalar: BT, bilgisayarlı tomografi; CRP, C reaktif protein; DBBHL, difüz büyük B hücreli lenfoma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performans skalası; GİS, gastrointestinal sistem; HB, hepatit B; HCG, insan koryonik gonadotropik hormon (human chorionic gonadotropin); HCV, hepatit C virüsü; HIV, insan immün yetersizlik virüsü (human immunodeficiency virüs); LDH, laktat dehidrogenaz; LP, lomber ponksiyon; MR, manyetik rezonans; PET, pozitron emisyon tomografisi; SFT, solunum fonksiyon testleri

noktasıdır. Evrelemenin ayrıca prognostik değeri mevcuttur. İleriye yönelik uzun süreli sağ kalım/gidişat hakkında ön görü oluşmasına katkı sağlar.

3. Prognostik etkenlerin araştırılması: Lenfoma tanısı kesinleşen her hasta ilgili histolojik tanıda prognostik değeri bilinen etkenlerin varlığı açısından araştırılmalıdır. Sık rastlanılan bazı lenfoma histolojik alt tipleri için sayısal değerlere çevrilebilen skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Bkz. prognostik değerlendirme). Daha nadir rastlanılan histolojik alt tipler için prognostik önemi olduğu bilinen tetkiklere ayrı ayrı bakmak yararlı olabilir. Prognozun belirlenmesi hastada erken nüksün tahmin edilmesi, daha yoğun tedavi programlarının tercih edilmesi, kök hücre nakli planlarının erkene çekilmesi gibi tedavi yönetim stratejilerinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

Tablo 1.1. B hücreli lenfomaların immünofenotipik özellikleri

Lenfoma	CD5	CD10	CD19	CD20	CD23	CD38	CD43	CD79A	CD103	FMC	BCL6	sD1	ANXA1	MUM1
KLL/SLL	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+/-
LPL	-	-	+	+	-	-	-/+	+	-	-	-	-	-	+*
SMZL	-/+	-	+	+	-	-/+	-	+	-	+	-	-	-	-
SHL†	-	-	+	+	-	-/+	-	+	+	+	-	+/-	+	-
PHM	-	-/+	-	-	-	+	-/+	-	-	-	-	-/+	-	+
MALT	-	-	+	+	-/+	-	-/+	+	-	+	-	-	-	+*
FL	-	+/-	+	+	-/+	-	-	+	-	+	+	-	-	-/+**
MHL	+	-	+	+	-/+	-	+	+	-	+/-	-	+	-	-
DBBHL	-	-/+#	+	+	-	-/+	+	+	⊗	+	+/-#	-	-	+/-##
BL	-	+	+	+	-	-	+/-	+	⊗	⊗	+	-	-	-/+

Kısaltmalar: ANXA1, annexin A1; BCL6, B hücreli lenfoma 6 (B cell lymphoma 6); BL, Burkitt lenfoma; DBBHL, difüz büyük B hücreli lenfoma; FL, foliküler lenfoma; FMC7, Flinders Medical Center 7 antikoru; KLL, kronik lenfositik lösemi; LPL, lenfoplazmasiter lenfoma; MALT, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (mucosa associated lymphoid tissue); MHL, mantle hücreli lenfoma; MUM1, interferon düzenleyici faktör 4; PHM, plazma hücreli miyelom; sD1, siklin D1; SHL, saçaklı (tüylü) hücreli lösemi;SLL, küçük lenfositik lösemi; SMZL, splenik majinal zon lenfoma.

†tipik TH1'de ayrıca CD11c, CD25 parlak pozitif bulunur; *plazma hücre componentinde pozitif boyanır; ** foliküler lenfoma derece 3a/3b'de bazı hücrelerde; ⊗ germinal merkez B hücreli alt tipi;##aktif B hücreli alt tipi; Auygulanmaz

Tablo 12. T/NK hücreli lenfomaların immünofenotipik özellikleri

Lenfoma	CD2	CD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD10	CD16	CD25	CD30	CD56	CD57	GrB/P	BCL6	EBV	EMA	TIA1
T-PLL	+	+	+	+	+	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T-LGL	+	+	-	-/+	-/+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+
ATLL	+	+	+	+	-	-	-	++	-/+	-	-	-	-	-	-	-	-
ANKL	+	+c	-	-	-	-/+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+
ENK/T,N	+	+c	-	-	-	-/+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+
EITL	+	+	-	-	+	-/+	-	-/+	-/+	-/+	-/+	-	+	-	-	-/+	+
HSTL	+	+	-	-	+	+/-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+
SPTH	+	+	-	-/+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
MF/SS	+	+	+	+/-	-/+	-/+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PKgdTHL	+	+	-	-	-/+	-/+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
PKCD30LPH	+	+	+	+/-	-	-	-	+	+	+	-	-	-/+	-	-	-/+	+
AITL	+	+	+	+	+	-	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PTHL**	+	+	+/-	-/+	-/+	-/+	-*	-	-/+	-	-	-*	-	+/-	-	-	-
ABHL, ALK+	+/-	-/+	+/-	+/-	-/+	-/+	-	++	++	++	+/-	-	+	+	-	++	+
ABHL, ALK-	+/-	+/-	+/-	+/-	-/+	-/+	-	++	++	++	+/-	-	+/-	-	-	+	+/-

Kısaltmalar: ABHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma; AITL, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma; ALK, anaplastik lenfoma kinaz; ANKL, agresif NK hücreli lösemi; ATLL, erişkinin T hücreli lösemi/lenfoması (adult T-cell leukemia/lymphoma); BCL6, B hücreli lenfoma 6 (B cell lymphoma 6); c, sitoplazmik; EBV, Epstein barr virüsü (EBER, EBV encoded small RNA); EMA, epitelyal membran antijeni; EITL, enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma; ENK/T, N, ekstranodal NK/T lenfoma, nazal tip; GrB/P, granzim B/perforin; HSTL, hepatosplenik T hücreli lenfoma; MF/SS, mikozis fungoides/Sesary sendromu; PKgdTHL, deri kütanöz gd T hücreli lenfoma; PKCD30LPH, deri kütanöz CD30(+/-)T hücreli Lenfoproliferatif hastalık; PTHL, periferik T hücreli lenfoma, başka türü sınıflandırılmayan; TIA1, T hücreye sınırlı hücre içi antijeni 1 (T-cell-restricted intracellular antigen 1); T-LGL, T hücreli büyük granüler lenfositik lenfoma; T-PLL, T hücreli prolenfositik lenfoma.

*Foliküler yardımcı T hücrelerinden köken alan bir PTHL alt tipinde CD10, CD57 ve BCL6 (+) bulunur. **PTHL heterojen bir hastalık olduğu için immünofenotipik özellikler değişken olabilir; #tip II EITL'de CD56 pozitif bulunur

EVRELEME

Evreleme yutarıda da belirtildiği gibi gerek Hodgkin dışı gerekse Hodgkin lenfoma tedavisinde ve izleminde büyük öneme sahip bir işlemdir. Eskiden laparotomi/torakotami gibi girişimsel yöntemlerle çoklu biyopsiler alınmak suretiyle tamamlanan evreleme işlemi günümüzde bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi gibi görüntüleme araçları, kemik iliği ve gerekirse tutulu organ biyopsilerinden elde edilen veriler yardımıyla daha kısa sürede ve daha az girişimle gerçekleştirilmektedir. Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomada evreleme küçük değişikliklerle de olsa hala 1971 yılında tanımlanan Ann Arbor evreleme ölçütleri (ve Cotswold modifikasyonu) ile yapılmaktadır (Tablo 14) (41,42). Bu evreleme sistemi tutulum yeri ve sayısı ile sistemik belirtilerin olup olmamasına göre hastalığın yaygınlık derecesini erken evre (evre I-II) ve ileri evre (evre III-IV) şeklinde belirler. B semptomları olan ileri evrede, büyük lenfoid kütle (bulky hastalık) ile başvuran ve ektranodal tutulum gösteren olgularda sağ kalım oranlarının diğerlerine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Lenf bezleri, Waldeyer halkası, timus ve dalak nodal (lenfatik) bölgeleri oluşturur. Ektranodal (ekstralenfatik, E) bölgeler ise kemik iliği, kemik, gastrointestinal sistem, deri, merkezi sinir sistemi, akciğerler, üreme organları, oküler adneks, karaciğer, böbrekler, uterus v.b. organlar olarak belirlenmiştir. Mediastinal bulky hastalık (X) kütleinin en uzun enine çapının toraks çapına bölünmesi ile elde edilen oranın 1/3'den büyük olması veya kütleinin 10 cm'den büyük olması olarak tanımlanmıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi otuz sekiz derece ve üzeri ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı (son altı ay içinde vücut kütleinin %10'undan fazlasının kaybedilmesi) sistemik hastalığa işaret eder ve B semptomları olarak tanımlanır.

Lenf Düşümü Bölgeleri

- Diyafram üzerinde; Waldeyer halkası, sağ ve sol servikal bölgeler (servikal, internal jugular, oksipital, submental, submandibular, supraklaviküler ve preauriküler lenf nodları), sağ ve sol aksiller-pektoral bölgeler, sağ ve sol infraklaviküler bölgeler, mediastinal lenf nodları, sağ ve sol hiler lenf nodları, epitroklear-brakial lenf nodları ve timus yer almaktadır.
- Diyafram altında; paraaortik lenf nodları, mezenterik lenf nodları, sağ ve sol iliak lenf nodları, sağ ve sol inguinofemoral, popliteal lenf nodları ve dalak.

Prognostik Değerlendirme

Tedaviye yanıt açısından yüksek ve düşük riskli hastaların önceden tanımlanması hem Hodgkin hem de Hodgkin dışı lenfomada sağ kalım

Tablo 13. ECOG performans durumu sınıflaması

Skor	Tanım
0	Kısıtlamasız normal aktivite
1	Ayakta gündelik işlerini yapıyor ancak ağır fiziksel aktiviteler sınırlı
2	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden azında yatağa bağımlı
3	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden fazlasında yatak-sandalyeye bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir içi yapamıyor

Tablo 14. Ann Arbor evrelemesi

Evre	Özellikler
I	Tek bir lenf düğümü bölgesi veya tek bir ektranodal organ tutulumu (IE)
II	Diyaframın bir tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu, ektranodal organ ve bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu. (IIE)
III	Diyaframın her iki tarafında lenf düğümü bölgesi tutulumu ve bunlara eşlik edebilen ektranodal organ (IIIE) ya da dalak (IIIS) ya da her ikisinin tutulumu (IIISE)
IV	Bir ya da daha fazla uzak ektranodal organın difüz veya yaygın tutulumu.

A, sistemik belirti yok; B, sistemik belirti var; E, ektranodal tutulum; S, dalak tutulumu; X, "bulky" hastalık;

B semptomları: $\geq 38^\circ$ ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı

açısından büyük önem taşımaktadır. Yıllar içinde tek başına hastalık yaygınlığının evrenmesi veya histolojik alt tiplere ile lenfomada prognoz belirlenemeyeceği anlaşılmış ve yeni arayışlar içine girilmiştir. Yapılan birçok klinik ve laboratuvar çalışma sonrasında prognoz üzerine etkisi olduğu gösterilen çok sayıda etken tanımlanmıştır (Tablo 15). Her geçen gün bu etkenlere yenileri eklenmektedir.

Uygulama kolaylığı açısından rutin tetkik ve muayene bulguları ile elde edilebilecek verilerden oluşan prognostik indeksler geliştirilmiştir. Bunlardan ilki 1993'te; agresif lenfomalarda kullanılmak üzere oluşturulan "Uluslararası Prognostik İndekstir" (international prognostic index, IPI) (Tablo 16) (43). IPI, özellikle rituksimabla başlayan immünoterapi dönemi öncesinde yüksek ve düşük riskli hastaları ayırtmak amacıyla başarıyla uygulanmıştır (Tablo 17). Rituksimab sonrası dönemde prognostik değerini koruyamadığını düşündüren görüşler oluşmasına rağmen günümüzde hala en yaygın kullanılan prognoz skorlama sistemidir. Altmış yaş altı hastalar için yaşa uyarlanmış şekli (aa-IPI, age adjusted IPI) geliştirilmiştir (Tablo 18).

IPI'nin özellikle kötü prognostik grupta yeterli ayırımı yapmaması genetik veya biyobelirteçlere dayalı prognostik sistemlerin geliştirilmesine gerekçe oluşturmaktadır. Bu bağlamda iyi ve kötü prognoz öngören gen ekspresyon profillerinin araştırılması, immünohistokimyasal çalışmayla BCL2, BCL6, IRF4/MUM1, siklin D2, siklin D3, FOXP1 gibi prognostik belirteçlere bakılması ve/veya hücre orijininin (germinal merkez benzeri/ aktive B hücre benzeri) saptanmasına dayalı prognoz tayinleri denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak söz konusu yöntemlerin çoğunun ileri teknolojik donanım gerektirmesi ve pahalı oluşu yaygın kullanıma girmeleri önünde en büyük engeldir. Daha basit, ucuz ve yaygın kullanılabilir yöntemler geliştirilmediği sürece IPI ve görece basit immünohistokimyasal çalışmalar prognoz belirlemede güncel yerini korumaya devam edecek gibi görünmektedir.

IPI, agresif Hodgkin dışı lenfomalar için geliştirilmiş bir skorlama sistemi

Tablo 15 . Hodgkin dışı lenfomada prognostik önemi olan etkenler		
Klinik özellikler	Biyokimyasal özellikler	Biyolojik özellikler
Yaş	LDH düzeyi	Histolojik alt tip
Klinik evre	Beta-2 mikroglobulin düzeyi	Hücre tipi (T / B lenfosit, NK hücre)
Performans durumu	IL-2 reseptör düzeyi	Hücre kökeni (germinal merkez/dışı)
B semptomları	TNF-alfa düzeyi	Çoğalma hızı (Ki-67)
Tümör boyutu (bulky hastalık)	Hemoglobin düzeyi	Tümör infiltrasyonuna T hücre yanıtı
Ekstranodal tutulum	Albümin düzeyi	Karyotip
Kemik iliği tutulumu	CRP düzeyi	Genotip
TR'ye kadar geçen kür sayısı		
Eşlik eden hastalık varlığı		
Nükse kadar geçen süre		

Tablo 16. Agresif lenfomalar için uluslararası prognostik indeks (IPI)	
Prognostik faktörler	
Yaş	>60
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)
Performans durumu	ECOG 2-4
Ekstranodal tutulum	≥ 2 alan
Serum LDH düzeyi	> normal

*(Her faktör 1 puandır; toplam skor ≤1: düşük, =2:düşük-orta, =3:yüksek-orta, ≥4:yüksek riski gösterir.)

olmasına karşın bazı yavaş seyirli lenfomalarda da kullanılmıştır; ancak, patobiyolojik açıdan bakıldığında kapsamı dışındaki lenfomalarda kullanımı uygun değildir. Bu durum diğer lenfoma türlerine uygulanabilecek basit ölçütlerden oluşan IPI temelli prognostik sistemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Örneğin, foliküler lenfomada hastaların çoğunun ileri yaşta ve ileri evrede başvurmaları IPI'nin risk belirlemede yetersiz kalmasına sebep olmaktadır. Dolayısıyla foliküler lenfoma için IPI'den farklı olarak; performans durumu yerine hemoglobin değerinin, ekstranodal tutulum yerine nodal bölge sayısının kullanıldığı "Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi" (follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI) adıyla anılan bir skorlama geliştirilmiştir (Tablo 19, 20) (44).

Benzeri durum mantle hücreli lenfoma için de geçerlidir. Yaş, tanı anındaki lökosit sayısı, LDH düzeyi ve performans durumuna üzerinden hesaplanan bir prognostik skorlama ile mantle hücreli lenfomada da kabaca yüksek, orta ve düşük riskli grupları ayırmak mümkün olmuştur (Tablo 21) (45). Kendi

içinde yavaş ve hızlı gidişli hastalık tabloları barındırabilen bu lenfoma türünde yukarıda belirtilen klinik ve laboratuvar verilere proliferasyon indeksi (Ki-67) eklenerek oluşturulan bileşik biyolojik risk (combined biological risk, CBR) hesabıyla daha ayrıntılı bir risk tabakalandırması yapmak mümkündür. Hodgkin lenfoma için de Hodgkin dışı lenfomaya benzer prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Evre ve B semptomların varlığı en önemli prognostik faktörlerdir. Bir diğer önemli prognoz belirleyici de bulky hastalıktır. Nodüler sklerozan alt tipi diğer klasik Hodgkin lenfoma tiplerine göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma ise

Tablo 17. IPI skorlamasının sağ kalıma etkisi

Risk	IPI	2 yıllık sağ kalım (%)	5 yıllık sağ kalım (%)
Düşük	≤1	84	73
Düşük-orta	2	66	51
Yüksek-orta	3	54	43
Yüksek	≥4	34	26

Tablo 18. Yaşa uyarlanmış IPI (60 yaş ve altı hastalar için)

Prognostik faktörler*	
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)
Performans durumu	ECOG 2-4
Serum LDH düzeyi	> normal

* (Her faktör 1 puandır; toplam skor =0: düşük, =1:düşük-orta, =2:yüksek-orta, =3:yüksek riski gösterir.)

Tablo 19. Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeksi (FLIPI)

Prognostik faktörler*	
Yaş	>60
Evre (Ann-Arbor)	İleri evre (Evre III-IV)
Hemoglobin düzeyi	<12 g/dl
Tutulu nodal bölge sayısı	>4
Serum LDH düzeyi	> normal

* (Her faktör 1 puandır. Toplam skor ≤1: iyi, =2:orta, ≥3: kötü prognozu gösterir.)

Tablo 20. FLIPI skorlamasının sağ kalıma etkisi

Prognoz	IPI	5 yıllık sağ kalım (%)	10 yıllık sağ kalım (%)
İyi	≤1	91	71
Orta	2	78	51
Kötü	≥3	53	36

Tablo 21. Basitleştirilmiş mantle hücreli lenfoma uluslararası prognostik indeksi (MIPI)

Puan	Yaş (yıl)	ECOG	LDH/NÜS (U/l)	Lökosit (/mm ³)
0	<50	0-1	<0,67	<6700
1	50-59	-	0,67-0,99	6700-9999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10000-14999
3	≥70	-	≥1,50	≥15000

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performans skalası; NÜS, normal üst sınır

Tablo 22. MIPI skorlamasının sağ kalıma etkisi

Prognoz	MIPI	5 yıllık genel sağ kalım (ay)
İyi	0-3	>32†
Orta	4-5	51
Kötü	6-11	29

*MIPI'ye Ki-67 oranını ekleyerek bileşik biyolojik risk (CBR) adı altında bir skorlama daha türetilmiştir. Bu skor aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır: $CBR = 0.03535 \times \text{yaş (yıl)} + 0.6978$ (eğer $ECOG > 1$ ise) $+ 1.367 \times \log_{10}(LDH/NÜS) + 0.9393 \times \log_{10}(\text{lökosit}) + 0.02142 \times Ki-67$ (%)

[$CBR < 5,7$: düşük risk; $BBR = 5,7-6,5$: orta risk; $BBR \geq 6,5$: yüksek risk]

† median sağ kalıma ulaşamamıştır.

Tablo 23. Erken evre (evre I-IIA) klasik Hodgkin lenfoma için önerilen prognostik faktörler

Risk Faktörü	EORTC	GHSG	NCIC
Yaş (yıl)	≥50	-	≥40
Histolojik alt tip	MS veya LF	-	-
ESH (mm/saat)	A: >50 veya B: >30	A: >50 veya B: >30	>50 veya B semptom (+)
Mediastinal kütle	MKTO >0,33	MKTO >0,35	MKTO >0,33 veya MK >10cm
Tutulan lenfatik bölge sayısı	>3	>2	>3
Ekstranodal tutulum	-	≥1	-

A, B semptomları yok; B, B semptomları var; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; GHSG, German Hodgkin Lymphoma Study Group; LF, lenfositten fakir; MK, mediastinal kütle; MKTO, mediastinal kütle toraks oranı; MS, mikst sellüler; NCIC, National Cancer Institute of Canada



gidişi itibarı ile klasik Hodgkin'den çok yavaş seyirli Hodgkin dışı lenfomaya benzer. Evre I-II hastalıkta prognoz son derece iyidir; 10 yıllık sağ kalım %80'nin üzerindedir.

Hodgkin lenfomada prognostik skorlamalar evreye göre düzenlenmiştir. Bu aşamada Hodgkin lenfoma, erken (Evre I, IIA) ve ileri (Evre IIB, III, IV) olarak iki evrede incelenir. Erken evredeki hastaları değerlendirmek için kullanılabilir birinden fazla skorlama sistemi mevcuttur; EORTC (European Organization For Research and Treatment of Cancer), GHSG (Alman Hodgkin Lenfoma Çalışma grubu) ve NCIC (National Cancer Institute of Canada) birbirine çok benzeyen ölçütler kullanarak erken evre hastaları prognoz açısından değerlendirmektedir (Tablo 23) (47,48,49,50). Bu skorlama sistemlerinde belirtilen risk etkenlerinden hiçbirini göstermeyen hastalar erken evre iyi risk grubunu ("early stage favorable") oluştururken, en az bir risk etkeni bulunan hastalar kötü prognozlu olarak kabul edilir ("early stage unfavorable"). İleri evredeki hastalar ise uluslararası prognostik skora (international prognostic score, IPS) göre değerlendirilirler (Tablo 24) (50). Buna göre söz konusu kötü prognostik etkenlerden 4 veya daha fazlasını taşıyan hastalar kötü prognozlu grupta yer alır. İleri evre Hodgkin lenfoma hastalarında uluslararası prognostik skora göre 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları Tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 24. İleri evre (Evre IIB, III, IV) Hodgkin lenfomada olumsuz prognostik faktörler (IPS)

Ölçüt	Değer
Yaş	≥ 45
Cinsiyet	Erkek
Evre	IV
Hemoglobin	< 10.5 g/dl
Serum albümin düzeyi	< 4.0 g/dl
Lökosit sayısı	≥ 15000 /mm ³
Lenfosit sayısı	< 600/mm ³ veya < lökosit sayısının %8'i

IPS, international prognostic score: IPS=0-1, iyi risk; IPS=2-3, orta risk; IPS=4-7, kötü risk

Tablo 25. İleri evre Hodgkin lenfomada uluslararası prognostik indekse göre sağkalım oranları

Faktör sayısı	Sıklık (%)	5 yıllık progresyonsuz sağ kalım (%)
0	7	84
1	22	77
2	29	67
3	23	60
4	12	51
5-7	7	42

Kaynaklar

1. 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;16:2780-2795.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds.): Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms 157-166, Chapter 8, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition, IARC: Lyon, 2008.
3. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000;95:1443-1450.
4. Doerr JR, Malone CS, Fike FM, Gordon MS, Soghomonian SV, Thomas RK, Tao Q, Murray PG, Diehl V, Teitell MA, Wall R. Patterned CpG methylation of silenced B cell gene promoters in classical Hodgkin lymphoma-derived and primary effusion lymphoma cell lines. *J Mol Biol* 2005;350:631-640.
5. Jundt F, Anagnostopoulos I, Förster R, Mathas S, Stein H, Dörken B. Activated NOTCH1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma *Blood* 2002;99:3398-3403.
6. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system, (1966) Washington DC: AFIP.
7. Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K, et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. (Letter to the Editor). *Lancet* 1974;2:406-408.
8. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
9. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
10. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT Jr. (Eds): *Wintrobe's Clinical Haematology*, Twelfth Edition, Lippincot Williams and Wilkins: Philadelphia, 2009. p.2145.
11. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf> (Cancer Facts, erişim: 18.08.2013)
12. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eu J Cancer* 1999;35:627-633.
13. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010. <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/saglikistatistikleriyilligi2010.pdf> (erişim: 17.08.2013)
15. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathol* 2011;58:4-14.
16. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> (erişim: 10.08.2013)
17. Rosen PJ, Lavey RS, Haskell CM. Hodgkin's Disease. *Cancer treatment* 1995;951-979.
18. Alexander FE, Ricketts TJ, McKinney PA, et al. Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int J Cancer* 1991;148:10-14.



19. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, et al. Epstein-Barr virus associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997;70:375-382.
20. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:147-152.
21. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM et al. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Grouped'Etudes des Lymphomes Agressifs. *J Clin Oncol* 1991;9:211-219.
22. Cardona DM, Layne A, Lagoo AS. Lymphomas of the gastro-intestinal tract - Pathophysiology, pathology, and differential diagnosis. *Ind J Pathol Microbiol* 2012;55:1-16.
23. Bloom T, Kuzel TM, Querfeld C, et al. Cutaneous T-cell lymphomas: a review of new discoveries and treatments. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:102-121.
24. Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2010;67:291-297.
25. Kim SK, Chan CC, Wallace DJ. Management of primary intraocular lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2005;7:74-79.
26. Bhagavathi S, Fu K. Primary bone lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(11):1868-71.
27. Schultz A, Maruschke M, Leithäuser M, et al. Genitourinary manifestations of lymphoma. *Aktuelle Urol* 2007;38:324-327.
28. Joks M, Myśliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma - a review of the literature and report of three cases. *Arch Med Sci* 2011;7:27-33.
29. Parissis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. *J Cardiothorac Surg* 2011;6:23.
30. Diponkar Banerjee. Recent advances in the pathobiology of Hodgkin's lymphoma: potential impact on diagnostic, predictive, and therapeutic strategies. *Adv Hematol* 2011; 439456. doi:10.1155/2011/439456.
31. Dich NH, Goodman ZD, Klein MA. Hepatic involvement in Hodgkin's disease: clues to histologic diagnosis. *Cancer* 1989;64:2121-2126.
32. Berekman CL, Fair KP, Cotelingam JD. Comparative utility of diagnostic bone-marrow components: a 10-year study. *Am J Hematol* 1997;56:37-41.
33. Khan AB, Barrington SF, Mikhael NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 2013;122:61-67.
34. Hamilton R, Andrews I, McKay P, Leach M. Loss of utility of bone marrow biopsy as a staging evaluation for Hodgkin lymphoma in the positron emission tomography-computed tomography era: a West of Scotland study. *Leuk Lymphoma* 2013;5. [Epub ahead of print]
35. Ansell SM, Armitage JO. Positron emission tomographic scans in lymphoma: convention and controversy. *Mayo Clin Proc* 2012;87:571-580.
36. Miyazaki Y, Nawa Y, Miyagawa M, et al. Maximum standard uptake value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a prognostic factor for progression-free survival of newly diagnosed patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2013;92:239-244.

37. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, Determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med* 2013;54:1244-1250.
38. Stéphane V, Samuel B, Vincent D, et al. Comparison of PET-CT and magnetic resonance diffusion weighted imaging with body suppression (DWIBS) for initial staging of malignant lymphomas. *Eur J Radiol* 2013;8. pii: S0720-048X(13)00300-8. doi: 0.1016/j.ejrad.2013.05.042. [Epub ahead of print]
39. Barrington S, Scarsbrook A on behalf of Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine by members of Royal College of Physicians and The Royal College of Radiologists. Evidence based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2012.
40. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
41. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861.
42. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-1636.
43. Shipp MA, Harrington DP, Andersen JR et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med* 1993;329:987-994.
44. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
45. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558-565.
46. Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2000 Aug 15;96:1280-1286.
47. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1992;28:1847-1850.
48. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989;73:47-56.
49. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4634-4642.
50. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* Nov 19 1998;339:1506-1514.