



# Bölüm 43

## Non-Hodgkin Lenfoma

Emine CANYILMAZ<sup>1</sup> Özlem AYNACI<sup>2</sup>

### Giriş

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL) B lenfositlerin, T lenfositlerin veya natural killer (NK) hücrelerin anormal bir klonal proliferasyonu ile karakterize, lenfoid sistemin heterojen bir malignitesidir. 2019 yılında yeni tanı alan 74200 vakanın 19770'sinin hastalık nedeni ile ölmesi tahmin edilmektedir. Erkek ve kadınlarda maligniteler arasında en sık gözlenen 7. malignite olup yeni tanı alan kanser vakalarının %3-4, kansere bağlı ölümlerinde %5-6'sından sorumludur. 1970-1995 yılları arasında dramatik bir şekilde artan insidans, 1990 yılı ortasından sonra azalmaya başlamıştır. Bu yıllarda insidansta gözlenen artıştan aynı yıllarda tüm dünyada artış gösteren "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" sorumlu tutulmaktadır (1).

### Epidemiyoloji ve risk faktörleri

NHL insidans oranlarına baktığımızda, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya/Yeni Zelanda'da yüksek, Asya, Orta Amerika, Karayipler ve Batı Afrika'da ise düşük olduğu görülmektedir. Orta-

lama tanı yaşı 65 olup en sık 6. ve 7. dekatta görülmekle birlikte hafif bir erkek üstünlüğü vardır (%55 & % 60) (2-4).

Çeşitli genetik hastalıklar, çevresel maruziyetler ve enfeksiyöz ajanlar, NHL gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, ailede hematolojik malignite öyküsü, lenfoma için önemli bir risk faktörü gibi görünmektedir. Özellikle ailede bir lösemi öyküsü, peripheral T-cell lymphoma (PTCL), kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (CLL/SLL) ve mantle cell lymphoma (MCL) gelişimi ile ilişkilidir. Ayrıca ailede bir NHL öyküsü, tüm NHL formlarının artmış riskini beraberinde getirmektedir (Tablo 1) (5).

NHL, 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 3 farklı alt tipe ayrılmıştır. B hücre, T hücre ve NK hücresi olarak sınıflandırma yapılmıştır. 2016 yılında yapılan revizyon sonucu NHL'nın yaklaşık 70 farklı tipi tanımlanmıştır (Tablo 2). Bu alt tipler, morfolojik, immünolojik ve genetik karakteristiklere göre belirlenmektedir (Tablo 3). Patolojik bulguların klinik görünümle birleştirilmesi önemlidir ve genellikle hastalık indolent veya agresif davranış sergilemektedir (4,5).

<sup>1</sup> Doç. Dr. Emine CANYILMAZ, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD., dremocan@yahoo.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr. Özlem AYNACI Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD., ozlemaynaci@gmail.com

bir antitümör etki gösterir. Tümör gerilemesi, tanı koymada zorluklara neden olabilir. Buna göre, eğer lenfoma tanısından şüpheleniliyorsa, steroidler biyopsi sonrasına kadar mümkünse kesilmelidir (26).

PCNSL tedavi başlangıçta hastalığın çok odaklı doğası nedeniyle tüm beyin radyoterapisi (TBRT) olarak uygulanmıştır. RTOG ve Princess Margaret Hastanesi'nden iki ayrı çalışma ile TBRT araştırılmış, sırasıyla 12,2 ve 17 aylık medyan sağkalım ve 5 yıllık sağkalım oranları %10 ila %20 olarak rapor edilmiştir. 50 Gy'i aşan doz artırma girişimleri, sağkalımda artmaya neden olmaksızın toksisite oranlarının artması ile sonuçlanmıştır (27,28). Sadece TBRT ile elde edilen sonuçların kötü olması ve RT'ye bağlı gelişebilecek nörotoksisite düşüncesi başlangıçta kemoterapi ile tedaviye başlanmasını standart hale getirmiştir. 1990'lı yıllarda kemoterapi ve ardından RT ya da progresyon durumunda uygulanan RT ile medyan sağkalımların iyileştiği gösterilmiştir. Ancak yüksek doz metotreksat (MTX) ve tam doz TBRT kombinasyonu ile ilgili birincil endişe nörotoksisitedir. Nörolojik komplikasyonlar, tedaviden 3 ay sonra, dikkat eksikliği, ataksi, üriner inkontinans ve hafıza bozukluğu gibi semptomları ile ortaya çıkabilir. 60 yaşından büyük hastalarda nörolojik komplikasyon riski yüksektir. Bu tedavilere bağlı nörolojik toksisiteyi azaltmak için alternatif olarak TBRT dozunun azaltılması stratejileri geliştirilmiştir. Bu amaçla "Memorial Sloan-Kettering" grubu, rituksimab ve MTX tabanlı kemoterapiye tam yanıt veren hastalarda TBRT dozunu 23.4 Gy'ye düşürmüştür. Çalışmaya dahil olan tüm hastalar için medyan PFS ve OS, 3.3 ve 6.6 yıl olarak raporlanmış olup tam yanıt elde edilen hastalarda 5 yıllık OS % 80 olarak bildirilmiştir. TBRT sonrası önemli nörotoksisite gözlenmemiştir (29).

Sonuç olarak, yüksek doz MTX sonrası TBRT'nin rolü özellikle kemoterapiye tam yanıt alan hastalarda ve 60 yaşın üzerindeki

tışmalıdır. 45-Gy TBRT'sinin yaşlı hastalarda ve belki daha genç hastalarda da kabul edilemez toksisiteye yol açtığı açıktır. Tek başına kemoterapi ile genel olarak tatmin edici olmayan sonuçlar göz önüne alındığında, tam yanıt elde edilen hastalar için kemoterapiye düşük doz RT (23,4 Gy) eklenmesi, umut verici bir yaklaşımdır. Devam etmekte olan RTOG 1114, PRECIS ve IELSG 32 çalışmaları sonlandığında PCNSL tedavisinde TBRT'sinin rolü aydınlatılmış olacaktır (4,5).

### Kaynaklar

1. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol.* 2015 Sep; 90(9):790-5
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, 2016; [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/). Accessed January,12, 2017.
4. Chris R. Kelsey, Jeremy M. Brownstein, Grace J. Kim, and Leonard R. Prosnitz. Non-Hodgkin Lymphomas. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez, Luther W. Brady. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2018. p.1882-1907.
5. J Karen M. Winkfield, Richard W. Tsang, and Mary K. Gospodarowicz. Non-Hodgkin's Lymphoma, Leonard Gunderson, Joel Tepper, Clinical Radiation Oncology, 4th ed. Elsevier: WB Saunders; 2016. p.2126-2155.
6. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3046-3052.
7. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2780-2795.
8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068.
9. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final Results of

- a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2523–2529.
10. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117–4126.
  11. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379–391.
  12. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;328(14):1002–1006.
  13. Wilson W, Sin-Ho J, Pitcher BN, et al. Phase III randomized study of RCHOP versus DA-EPOCH-R and molecular analysis of untreated diffuse large B-cell lymphoma: CALGB/Alliance 50303. *Blood*. 2016;128:469.
  14. Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL, et al. Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III-IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Nov 1;48(4):1107-10.
  15. Jegadeesh N, Rajpara R, Esiashvili N, et al. Predictors of local recurrence after rituximab-based chemotherapy alone in stage III and IV diffuse large B-cell lymphoma: guiding decisions for consolidative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 May 1;92(1):107-12.
  16. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4170-6.
  17. Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G, et al. Impact of consolidation radiation therapy in stage III-IV diffuse large B-cell lymphoma with negative post-chemotherapy radiologic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 1;84(3):762-7.
  18. Shi Z, Das S, Okwan-Duodu D, et al. Patterns of failure in advanced stage diffuse large B-cell lymphoma patients after complete response to R-CHOP immunochemotherapy and the emerging role of consolidative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jul 1;86(3):569-77.
  19. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1258-65.
  20. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3843-51.
  21. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med*. 1984 Dec 6;311(23):1471-5.
  22. P Brice, Y Bastion, E Lepage, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1110-7.
  23. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011 Jul;100(1):86-92.
  24. Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, et al. Regression of ocular adnexal lymphoma after Chlamydia psittaci-eradicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol*. 23:5067–5073, 2005.
  25. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5711–5715.
  26. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):266–272.
  27. Laperriere NJ, Cerezo L, Milosevic MF, et al. Primary lymphoma of brain: results of management of a modern cohort with radiation therapy. *Radiother Oncol*. 1997;43(3):247–252.
  28. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(1):9–17.
  29. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose wholebrain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3971–3979.