

# Hodgkin Dışı Lenfomalarda Klinik, Laboratuvar ve Tedavi

V. AKIN UYSAL \*

## HODGKİN DIŞI LENFOMALARDA KLİNİK BULGULAR

Hodgkin dışı lenfomalarda (HDL) hastaların hekime başvurma nedenlerinin başında lenf düğümü büyümeleri gelmektedir. Adenopatiler servikal, aksiller, inguinal bölgelerde olabileceği gibi epitrokleal, preauriküler, popliteal da olabilir. HDL'in Hodgkin hastalığından farklı bir özelliği de ekstralenfatik lokalizasyonlarının fazlalığıdır. Hastalık herhangi bir organı tutabilir ve bu lokalizasyona bağlı olarak değişik bulgular verebilir. Hastalarda ayrıca ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve kaşıntı gibi genel semptomlar bulunabilir.

Hastalığın göğüs lokalizasyonu mediastinum, hiluslar, pulmoner parankima ya da plevra ile ilgili bulgular verir. Plevral sıvı hiler, mediastinal adenopatilerle birlikte olabileceği gibi, plevranın direk olarak hastalığa katılması sonucu da oluşabilir. Mediastinumun hastalığa katılması sonucu vena kava superior sendromu oluşabilir. Trakea üzerine bası yapan kitleler stridor'a neden olurlar.

Hodgkin dışı lenfomaların diğer önemli bir yerleşim yeri gastrointestinal sistemdir. Gastrointestinal sistem lokalizasyonları karni ağrısı, sarılık, ileus, kanama, ishal gibi semptomlara neden olurlar. Mide lenfomasına ait semptomlar, mide kanserine ait olanlardan farklı değildir. Barsak lokalizasyonları sıklıkla diare ve ileuslara neden olurlar. Kalın barsak lenfomaları, incebarsak ve mide lenfomalanna göre çok daha az görülürler.

Lenfomalarda karaciğer lokalizasyonu sıklıkla abdominal kitle ve sanlık bulguları verir. Hastalığın dalak ve Karaciğer lokalizasyonu nadiren lokalize olarak bulunur. Hepatosplenomegali genellikle yayılmış hastalığın işaretleridir.

Böbrek lokalizasyonu parankimal lokalizasyon, ureteral bası, hiperkalsemik ve hiperürisemik nefropati şeklinde olabilir. Bazı hastalarda amiloidozis ve nefrotik sendrom oluşabilir.

Kemik lezyonları uzun kemikler, pelvis ve skapulada sık olarak görülür. Histiyositer lenfomalarda

Kemik yerleşimi daha sıktır. Kemik iliği biyopsilerinin klinik uygulamasının artması, kemik iliği tutulma yüzdesinin de artışına neden olmuştur. Abdominal lenfanjiyografileri pozitif olan hastalarda iliak kemikten yapılacak biyopsiler % 60 ile 80'e varan oranlarda kemik iliği tutulmasını göstermektedir.

Hastalarda santral sinir sistemi lokalizasyonları başlıca menenjeal infiltrasyon, kafa çiftlerinde felçler, kordaspinalise bası şeklinde kendini belli eder. Bulantı, kusma, baş ağrısı, papil ödemi ve felçler santral sinir sistemi lokalizasyonuna ait önemli bulgulardır.

Dolaşım sistemine ait lokalizasyonlar arasında perikardın ve miyokardın hastalığa katılması sayılabilir. Bu hastalarda nefes darlığı, çarpıntı ve ritim bozuklukları gibi bulgular görülebilir.

HDL'da ekstralenfatik lokalizasyonlara ait oranlar tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1

HDL'da Organ infiltrasyonu (Otopsi Bulguları)

Anatomik Bölge	İnfiltrasyon %
Lenf düğümü	84
Kemik iliği	63
Karaciğer	56
Akciğer	49
Böbrek	49
Dalak	38
İnce Barsak	34
Plevra, Sürrenal	33
Kolon, pankreas, periton	15
ss	15
Mide	11
Kalb	11

Cancer, 44:529, 1979 (özetlenerek).

Hodgkin dışı lenfomalarda klinik evrelendirme Hodgkin hastalığında olduğu gibidir. (Tablo: 2).

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

**Tablo: 2***Lenfomaların Klinik Evrelendirilmesi*

<b>I. Evre:</b>	Tek bir lenf düğümü (I), ekstra lenfatik organ ya da yerin tutulması (I <sub>g</sub> )-
<b>U. Evre:</b>	Diafragmanın aynı tarafında birden fazla lenf düğümünün (II), ekstralenfatik organın ya da yerin hastalığa tutulması (H <sub>g</sub> ).
<b>III. Evre:</b>	Diafragmanın iki tarafında birden fazla lenf düğümünün (III), ekstralenfatik organın (III <sub>j</sub> ), dalağın (III <sub>g</sub> ) ya da her ikisinin hastalığa tutulması (II <sub>g</sub> j <sub>g</sub> ).
<b>IV. Evre:</b>	Lenf düğümü büyümesiyle ya da lenf düğümü büyümesi olmaksızın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organ veya yerin hastalığa yaygın olarak katılması.
<b>B bulguları.</b>	38 C'nin üstünde ateş (nedeni açıklanamayan), gece terlemesinin altı ayda % 10'un üzerinde kilo kaybı. Bu bulguların olmadığı hastalar A sub grubunu oluşturur.

## LABORATUVAR BULGULARI:

HDL'da laboratuvar bulguları hastalığın klinik evresine, histolojik tipine, lokalizasyonuna ve diğer bazı **faKtörlere** bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Erken tanı **Konan** hastalarda anemi daha seyrek olarak **görülmeKtedir**. Kemik iliğinin hastalığa katılması erken dönemde anemi, lökopeni ve trombositopeniye neden olur. Bazı hastalarda periler **Kanında** anormal lenfositler görülür. İmmünoblastik sarkomlarda ve diffüz iyi diferansiyel lenfositik lenfomalarda otoimmün hemolitik anemi ve **trombositopeni** sıklıkla görülür.

Kemik iliği infiltrasyonu lenfositik tiplerde daha sık görülmektedir. Kemik sintigrafisinde patolojik bulunan bölgelerden yapılan kemik iliği biyopsilerinde infiltrasyon oranı daha sık bulunmuştur.

Hastalarda hiperürisemi sıklıkla görülür. Hiperkalsemi kemik lezyonu bulunanlarda daha sık görülür. Başlangıçta serum proteinleri normaldir. Hastalık ilerledikçe hipoalbuminemi gelişir. Bazı hastalarda monoklonal

*HDL'da Yapılacak Tetkikler*

## İnvaziv Olmayanlar

**Tam kan, trombosit, periferik yayma, Coombs testi KFT, böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum, ürit asit elektroforez, Akcier grafisi, İVP Lenfanjiyografi.. Kemik iliği ponksiyon ve biyopsisi Kemik, karaciğer, dalak sintigrafisi...**

## İnvaziv Olanlar

**Perkütan karaciğer biyopsisi Peritonoskopi ve karaciğer biyopsisi Laparotomi**

tipte immunoglobulin pikleri görülebilir. Hastalığın aktif dönemlerinde serum bakır ve laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyleri yükselmiştir.

## AYIRICI TANI:

Hastalığın ayırıcı tanısında tüberküloz, infeksiyöz mononükleozis, sarkoidozis, lösemiler, toksoplazmozis, viral hastalıklara bağlı lenfadenopatiler, metastatik kanserler, bakteriyel infeksiyonlara bağlı lenfadenopatiler ve difenil hidantoin alınmasından sonra oluşan lenfadenopatiler öncelikle akla gelmelidir.

## TEDAVİ

**1. Cerrahi tedavi:**

Lenfomalarda cerrahi tedavi mide ve barsak lenfomaları gibi I evre olgularda küratif özelliğe sahiptir. Bunun dışında ileuslar, santral sinir sistemi basıları, safra yollarındaki tıkanmalar gibi durumlarda palyatif amaçla cerrahi tedaviye baş vurulmaktadır.

**2. Radyoterapi:****3. Kemoterapi :**

a) Tek ilaçla kemoterapi: Hodgkin dışı lenfomaların tedavisinde ilk kullanılan ajan nitrogen mustard'tir. Günümüzde çeşitli alkile ediciler, anti-tümör anti-biyotikler (doxorubicin) ve diğer ajanlar Hodgkin dışı lenfomaların tedavisinde tek başına ya da kombine olarak kullanılmaktadırlar. Ancak tek ilaçla tedaviye daha çok komplikasyonların tedavisinde başvurulmaktadır. Yine tek ilaçla tedaviye bazı nodüler lenfomalarda iyi cevap alınmaktadır.

b) Kombine kemoterapi: Bu gün için Hodgkin dışı lenfomaların tedavisi denilince genellikle çok ilaçla kemoterapi anlaşılmalıdır. Birden fazla ilacın tedavide kullanılması hem remisyon oranını büyük ölçüde artırmakta hem de ilaçlara karşı direncin oluşmasını geciktirmektedir.

Diffüz lenfomalarda hastalığın klinik gidişi, nodüler şekillere göre daha ağır olmaktadır. Diffüz lenfomalı hastalarda dörtlü kombinasyonlarla elde edilen remisyon oranı ve süresi üçlü kombinasyonlara göre daha yüksek olmaktadır.

HDL'da CVP, COP, COPP (C-MOPP), CHOP, BACOP gibi çeşitli Kombine tedavi şemaları kullanılmaktadır. Bu tedavi protokolleri tablo 3'de özetlenmiştir:

Hodgkin dışı lenfomalarda tam remisyon oluşumunu izleyen ilk **İKİ** yıl **Kritik** hudut olarak kabul edilmektedir. Tam remisyonun oluşmasından iki yıl geçtikten sonra yaşam çizgisi genellikle horizontal bir eğri çizmektedir.

Nodüler lenfomalarda hastalığın gidişi diffüz olanlara göre çok daha iyidir. Bu tip lenfomalarda ba-

**Tablo: 3***Hodgkin Dışı Lenfomalarda Kombine Kemoterapi Semaları*

Protokol	İlaç ve dozu	Ara	
CVP	Siklofosfamid Vinkristin Prednison	400 mg/m <sup>2</sup> . PO. 2-6 gün. 1.4 mg/m <sup>2</sup> . İV. 1 gün. 100 mg/m <sup>2</sup> . PO. 2-6 gün.	21 gün ara ile remisyona kadar
COPP	Siklofosfamid Vinkristin Prednison Prokarbazin	650 mg/m <sup>2</sup> . İV. 1,8 gün. 1.4mg/m <sup>2</sup> İV. 1,8 gün. 40 mg/m <sup>2</sup> . PO. 1-14 gün. 100 mg/m <sup>2</sup> . PO. 1-14 gün.	28 günde bir.Steroidl ve 4. kürlerde.
CHOP	Siklofosfamid Adriamycin Vinkristin Prednison	750 mg/m <sup>2</sup> . İV. 1 gün. 50 mg/m <sup>2</sup> . İV. 1 gün. 1 mg/m <sup>2</sup> . İV. 1 gün. 100 mg/m <sup>2</sup> İV. 1-5 gün.	21 gün ara
BACOP	Bleomicin Adriamycin Siklofosfamid Vinkristin Prednison	4 mg/m <sup>2</sup> . İV. Haftada 2. 45 mg/m <sup>2</sup> . İV. 3 haftada bir 600 mg/m <sup>2</sup> . İV. 3 haftada bir. 1.2 mg/m <sup>2</sup> . İV. Haftada bir. 50 mg/m <sup>2</sup> . PO. 4 hafta.	7 hafta indüksiyon. 3 hafta konsolidasyon-Total28 hafta

*Lenfoma Tedavisinde Kullanılan Başlıca Stostatikler*

İlaç	Doz Sınırlayıcı toksisite	Majör Etkiler	
		Akut	Kronik
Cyclophosphamide	Lökopeni	Kusma H. Sistit	Epilasyon H. Sistit
Vincristine	Nöropati	Myalji	Nöropati
Procarbazine	Lökopeni Trombositopeni	Kusma	Kİ. dep. Allerji Kc. Fonk. Boz.
Bleomycin	Pulmoner fibro. Alveolitis	Ateş Anafilaksi	Alopesi Mukozitiş Deri Kalın.
Adriamycin	Lökopeni Trombositopeni	Kusma Nekrozis	Alopesi Mukozitiş
Methotrexate	Kalb yetmezliği Lökopeni Trombositopeni	Mukozitiş	

zen tek bir sitostatik tedaviden sonra bile oldukça uzun bir remisyon elde edilebilmektedir. Kombine tedavi şemalarıyla tedaviye alınan cevap % 90'a Kadar **çik**maKtadır. Tam remisyon oranıysa % 50'nin üzerindedir (Tablo: 4). Ancak diffüz lenfomaların aksine nodüler lenfomalarda yıllar sonra nüks görülebilmektedir. Nodüler lenfomalar dörtlü ilaç kombinasyonlarına iyi cevap verdikleri gibi, üçlü ilaç kombinasyonlarıyla da (COP gibi) gayet iyi sonuçlar alınmaktadır. Hatta bazı araştırmacılara göre nodüler lenfomaların tedavisinde COP tedavisi en ideal tedavi protokollerinden biridir.

*Burkitt Lenfomada Tedavi (NIH Protokol 75-6)*

Cyclophosphamide	100 mg/m <sup>2</sup> I.V 1 gün
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> I.V. 1 gün
Methotrexate	12.5 mg/m <sup>2</sup> I.V. 1,3,4 günler
Prednisolone	1000 mg/m <sup>2</sup> I.V. 1-5. günler
Methotrexate	12.5 mg/m <sup>2</sup> I.T 2,5 günler

ZieglerJL.: Med. Clin. North Am, 61: 1073, 1977.

**Tablo: 4***İlerlemiş Hodgkin Dışı Lenfomalarda Remisyon Oranı*

İlaçlar	Tam Remisyon (%)	
	Nodüler	Diffüz
CVF	43-77	14-27
COPP (C-MOPP)	62-70	30-45
CHOP (CAOP)	78	67
COP-B	50	62
BACOP (CHOP-Bleo)	63-89	67

Haskell CM. Cline MJ.: Cancer Chemotherapy, 1980.

HDL'da idame tedavisi konusu tartışmalıdır, idame tedavisinin uygulandığı durumlarda, yaşam süresinde ne kadar bir uzama elde edileceği bilinmemektedir (Tablo: 5). Bununla birlikte nüksün sık olduğu nodüler lenfoma olgularında bu tedavinin yapılmasının uygun olacağı görüşünü savunanlar bulunmaktadır.

#### 4. Kemoterapi + Radyoterapi:

III ve IV'ncü evredeki olgularda kemoterapi sonucu kontrol altına alınamayan tümöral kitleler, radyoterapi ile yok edilebilir. Bunun dışında radyoterapi yanında I ve II inci evredeki olgularda da bazen kemoterapiye başvurulabilir. Bu konudaki görüşler değişik olup, tartışmalıdır.

#### 5. tmtnöterapi:

Bazı araştırmacılar tarafından HDL'da kemoterapiye ilave olarak immünoterapi uygulanmaktadır, örneğin nodüler lenfomalı hastalarda kemoterapiye ek olarak uygulanan BCG aşısından iyi sonuç alındığı bildirilmektedir. Bu konuda levamisol ve diğer maddeler de denenmektedir. Ancak alınan sonuçlar bugün için tartışmalıdır.

KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİLERİ:

#### Santral sinir sistemi komplikasyonları:

Lenfomalarda SSS'i komplikasyonları meninge infiltrasyonu ve kafa sinirlerine ait felçler şeklinde görülebilir. Bulantı, kusma, baş ağrısı, papil ödemi ve felçler başlıca bulgularıdır. Tedavide kafa ışınlaması, kortikosteroidler, intratekal metotrexate gibi tedavi araçları kullanılır.

#### Böbrek komplikasyonları:

HDL'da böbrek tutulması malign hücrelerin parannimaya yerleşmesi tarzında olabileceği gibi, retroperitoneal kitlelerin üreterler üzerine basısı sonucunda da oluşabilir. Lokal radyoterapi, kemoterapi (ilacın böbrekten atılma şekli dikkate alınarak), allopurinol, alkali ve yeterli sıvı verilmesi yapılacak başlıca işlemlerdir.

Dolaşım sistemi komplikasyonları

Perikard'da sıvı toplanması kardiya tamponata neden olabilir. Bu hastalarda radyoterapi seçkin bir tedavi aracıdır. Ayrıca doxorubicin (adriamycin) total 500-550 mg/M<sup>2</sup> dozun üzerinde önemli ölçüde kardiyotoksiktir.

Vena kava superior sendromu:

Paratrakeal ve mediastinal lenf düğümlerinin basısı sonucu SIK olarak oluşur. Tedavide, yüksek doz sik-

Tablo 5

*Hodgkin Dışı Lenfomalarda Ortalama Yaşam Süresi*

Histoloji	Ortalama Ömür (Yıl)	
	Nodüler	Diffüz
iyi diferansiyel lenfositik tip	7.5 t	7.5 t
Az diferansiyel lenfositik tip	7.5	1.8
Lenfositik-Histiyoitik tip	7.5	1.5
Histiyoitik tip	3.0	1.1
İndiferansiyel tip		0.6

lofosfamid, steroid, diüretikler ve radyasyon kullanılmaktadır.

#### **Plevral sıvı:**

Sistemik tedaviden yarar görmeyen hastalarda intraplevral olarak nitrogen mustard, thio-tepa, siKİofosfamid, quinacrine (atebrin) ve tekrasiklin (1 gm) denenebilir. Bazen lokalize radyoizotop uygulamasından başarılı sonuçlar alınmaktadır.

#### **Metabolik komplikasyonlar:**

Hiperkalsemi kemik metastazları olanlarda sıktır. Bu durumlarda tuzlu su infüzyonları, steroidler, bol sıvı alınması ve mithramycin etkili olmaktadır. Hiperürisemi tedavisinde de allopurinol, bol sıvı alınması, idrarın alkalizasyonu yapılacak başlıca işlemlerdir.

#### *HDL 'da ölüm Nedenleri (139 Hastada)*

ölüm Nedeni	%
İnfeksiyon	46
Organ yetersizliği	21
Kanama	8
İnfarktüs (Pulmoner-Myokard)	8
Sekonder malignite	4
Elektrolit bozukluğu	2

Med Sei 268:97, 1974.

HDL'da komplikasyonlar ve başlıca tedavi yöntemleri tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6**

#### *Lenfomalarda Komplikasyonlar ve Tedavileri*

Semptomlar	Tedavi
Ateş	İnfeksiyonkaynağını araştırma Tylenol
VCS Sendromu	Radyoterapi ve kemoterapi
Plevral sıvı	Sıvının drenajı İntraplevra 1. Nitrojen mustard 2. Thio-tepa 3. Atebrin (seyrek) 4. Tetrasiklin zerki.
Perikardial sıvı	Sıvının drenajı Radyoterapi Perikardiektomi (Seyrek)
Genito Üriner Obs.	Radyoterapi Kemoterapi (seyrek)
Hemolitik anemi	Kortikosteroid
Hipertirisemi	Splenektomi (seçilmiş hastalar) Allopurinol Sıvı alımı İdrarın alkalizasyonu

Cline MJ Haskell CM.. Cancer Chemotherapy, 1980.