



T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GRİ ZON LENFOMA VERİLERİ

Dr. SAFA SADIKOĞLU
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. ANIL TOMBAK

MERSİN-2019



T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GRİ ZON LENFOMA VERİLERİ

Dr. SAFA SADIKOĞLU
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. ANIL TOMBAK

MERSİN-2019

TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimi ve tez hazırlanması s¼recinde desteğini, esirgemeyen tez danıŐmanım sayın Doç. Dr Anıl TOMBAK'a, asistanlık eğitimimizde ve iŐ ahlakımızın oluŐmasında b¼y¼k katkısı bulunan t¼m hocalarıma teŐekk¼r ederim.

Asistanlık eğitimim s¼resince birlikte çalıŐtıđımız değerli asistan arkadaşlarıma; hayatımın her aŐamasında bana destek olan anne ve babama; zor zamanları kolay hale getiren eŐime ve kardeŐim NureŐan SADIKOğLU'na çok teŐekk¼r ederim.

Dr. Safa SADIKOğLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Lenfoma	11
2.1.1. Tanı	12
2.1.2. Hodgkin Lenfoma	15
2.1.2.1. Epidemiyoloji	15
2.1.2.2. Sınıflandırma	17
2.1.2.3. Patoloji	17
2.1.2.4. Evreleme	18
2.1.2.5. Tedavi	19
2.1.3. Non-Hodgkin Lenfoma	21
2.1.2.1. Epidemiyoloji	22
2.1.2.2. Evreleme	23
2.1.2.3. Sınıflandırma	23
2.1.2.4. Diffuz Büyük B Hücreli Lenfoma	25
2.1.2.4.1. Tedavi	25
2.1.2.4. Gri zon lenfoma	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. İstatistiksel Analiz	31

4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	45
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	55
TABLolar DİZİNİ	57



ÖZET

Amaç: Gri zon lenfoma(GZL), klasik hodgkin lenfoma (cHL) ve diffüz büyük B hücreli lenfoma(DBBHL) arasında özellik gösteren yeni tanımlanmış bir hastalık olup nadir görülen ve tedavisi hakkında kılavuz bilgisi olmayan bir hastalıktır. Gri zon lenfoma ile ilgili Türkiye’de yayınlanmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, ülkemizde tanı almış ve tedavi edilmiş GZL hastalarının epidemiyolojik, patolojik özelliklerinin, uygulanan tedavi rejimleri ve bu tedavilerin etkinliklerinin ve yaşam süreleri üzerine olan etkilerinin ortaya konulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Mersin Üniversitesi, Çukurova Üniversitesi, Başkent Üniversitesi, Ege Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı’nda takip ve tedavi edilen GZL hastalarının anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak retrospektif yapılmış multiparametrik bir çalışmadır.2008-2018 yılları i arasında gri zon lenfoma tanısı alan ve tedavi edilmiş olan 20 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri hastanenin tıbbi kayıtlarından toplandı.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 20 hastanın 11’i (%55) erkek, 9’u (%45) kadın hastaydı. Olguların yaşları 20 ile 71 arasında değişmekte olup median yaş 37 idi. Ann Arbor evreleme sistemi ile evrelendirildiğinde; hastaların 6’sı (%30) evre II, 4’ü (%20) evre III, 10’u (%50) ise evre 4 hastalığa sahipti. Hastaların 15 (%75) tanesinde mediastinal tutulum vardı. Yedi hastada (%35) plevral effüzyon, 3 hastada (%15) ise perikardiyal effüzyon vardı. Hastaların hiçbirinde bulky hastalık (>10 cm kitle) yoktu.Hastaların ortalama takip süresi 32,3±30,8 ay idi. Enkisa süreli takip edilen hasta yedi ay, en uzun süreli takip edilen hasta ise 134 ay takip edilmişti. Birinci basamak tedavide 11 hasta (%55) rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednisolone (R-CHOP protokolü),5 hasta (%25) doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin(ABVD protokolü), 1 hasta (%5) doz ayarlanmış etoposid, doksorubisin, siklofosamid, vinkristin, prednison ve ritusimab (DA-EPOCH-R protokolü), 1 hasta (%5) rituksimab, deksametazon, sitarabin (Ara-c), sisplatin (R-DHAP protokolü), 2 hasta(%10) ise etoposid, doksorubisin, siklofosamid,

vinkristin, prednison ve ritusimab (R-EPOCH protokolü)ile tedavi edilmişti. R-CHOP alan 11 hastanın 6'sında tam metabolik yanıt (%54,6), 1'inde parsiyel yanıt (%9,1) alınmış, 4 vakada ise progressif hastalık (%36,4) gelişmişti. ABVD alan 5 hastanın 1'inde tam yanıt (%20), 1'inde stabil hastalık (%20), 3'ünde progresif hastalık (%60) gelişti. DA-EPOCH-R alan 1 hasta ve EPOCH-R alan 2 hastanın 1. basamak tedavi yanıtı tam metabolik yanıt(%100) idi.

Sonuç olarak; Gri zon lenfoma hastalığı tedavisinin başarı oranı birçok faktöre bağlı olmakla birlikte ülkemizde, GZL tedavisinde kullanılan kemoterapi tercihlerinin ve alınan yanıtların önceki yayınlardaki veriler ile benzer olduğu, bu vakaların tedavisinin planlanmasındaDBBHL tedavi protokollerinin ve özellikle etoposid içeren protokollerin kullanılması ile daha iyi yanıt alınabileceği görüldü.

Anahtar Sözcükler: Gri zon lenfoma, Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Hodgkin lenfoma, Kemoterapi

ABSTRACT

Objective: Gray zone lymphoma (GZL) with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma (cHL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a rare entity that is only recently recognized. In Turkey there are very few studies about treatment of GZL. In this study, we aim to review epidemiologic, pathologic features, given chemotherapy regimens, efficacy of these treatments and their efficiency and effects on survival.

Material and Methods: This is a multiparametric retrospective study using anamnesis, physical examination, laboratory tests and imaging methods of patients with GZL who were treated and followed-up in Hematology Department of Mersin University, Çukurova University, Başkent University, Ege University and Hacettepe University Hospitals. Twenty patients who were diagnosed and treated with gray zone lymphoma between 2008 and 2018 were included in the study. The demographic, clinical and laboratory data of the patients were collected from the medical records of the hospitals.

Results: 20 patients participated in our study. 11 of them was male (%55), 9 of them was female (%45). Their ages were between 20 and 71, mean age was 38,9. Thirty percent of all patients were stage 2, twenty percent were stage 3, fifty percent were stage 4 according to Ann-Arbor Staging System. Seventy five percent of the patients had mediastinal involvement, thirty-five percent had pleural effusion, fifteen percent had pericardial effusion. None of the patients had bulky disease (masses that are greater than 10 cm). The mean follow-up time was 32.3 ± 30.8 months. The patient who was followed up for the shortest period was followed up for seven months and the longest was followed up for 134 months. Eleven patients (55%) were treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP protocol), 5 patients (25%) with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD protocol), one patient (5%) with dose adjusted etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab (DA-EPOCH-R protocol), 1 patient (5%) with rituximab, dexamethasone, cytarabine (Ara-c), cisplatin (R-DHAP protocol), 2 patients (10%) with etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab (R-EPOCH protocol).

Complete metabolic responses were seen in 6 of 11 patients receiving R-CHOP (54.6%), partial response was seen in one patient (9.1%), progressive disease responses were seen in 4 patients (36.4%). Complete responses were seen in 1 of 5 patients receiving ABVD (20%), stable disease response was seen in one (20%), progressive disease response was seen in three of the patients (60%). Two patients receiving DA-EPOCH-R and 1 patient receiving EPOCH-R had a complete metabolic response (100%).

Conclusion: The success rates of GZL treatment depends on many factors. It has been seen in our study that chemotherapy preferences for gray zone lymphoma and responses to these therapies in Turkey are similar to data in previous publications. In these cases, better response could be obtained by using the protocols used in the DLBCL treatment, especially the ones that contains etoposide.

Key Words: Gray zone lymphoma, Diffuse large B cell lymphoma, Hodgkin lymphoma, chemotherapy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma, immun sistem hücrelerinden köken alan heterojen bir grup kanser türüdür. 2 temel kategoride incelenir. Birincisi klasik Hodgkin lenfoma (cHL), ikincisi ise non-Hodgkin lenfomalardır (NHL). Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma hem çocukta hem de erişkinlerde görülebilmektedir¹.Hodgkin lenfoma tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu teşkil ederken, geri kalan %90'lık kısmı non-Hodgkin lenfomalar oluşturur².

Hodgkin lenfoma (HL), retiküloendotelyal ve lenfatik sistemleri etkileyen germinal-merkez B hücrelerinin malignitesidir ve Reed-Sternberg hücrelerinin bulunmasıyla karakterizedir³.

Non-Hodgkin lenfoma farklı davranış kalıpları ve tedavi cevapları olan heterojen bir grup lenfoproliferatif malignensi için kullanılan bir terimdir. Genellikle lenfoid dokulardan kaynaklanır ve diğer organlara yayılabilir. Çoğu NHL (%80-85) B hücresi kaynaklıdır⁴. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) sınıflamasına göre diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), B hücresi kaynaklı NHL'lar arasındadır⁵. Yetişkinlerde en sık görülen lenfoid malignitedir, batı ülkelerinde tüm NHL'ların %31'ini oluşturur. Morfolojik, biyolojik ve klinik çalışmalar, DBBHL'ların morfolojik varyantlara, moleküler ve immünofenotipik alt gruplara ayrılmasına izin vermiştir. Bununla birlikte, çok sayıda vaka hala biyolojik ve klinik olarak heterojen kalmaktadır⁶.

Gri zon lenfoma terimi (GZL) birden çok durum için kullanılsa da 2016 yılında DSÖ sınıflandırmasında, DBBHL ve cHL arasında özellik gösteren, sınıflandırılmamış B hücre lenfoması olarak tanımlanmış bir hastalıktır⁵. "Gri zon" olarak adlandırılır; çünkü cHL ve DBBHL arasında bir özelliğe sahiptir, ancak iki tipe de tam olarak uyum sağlamaz. 2008 yılında GZL olarak isimlendirilen DBBHL ile Burkitt lenfoma arasında özellik gösteren sınıflandıramayan bir tür lenfoma daha tariflenirken 2016 revizyonunda bu lenfoma türü sınıflandırmada mevcut değildir⁷.

Gri zon lenfomalar hakkında kazanılan bilgiler artmaktadır, başlangıçta sadece mediasten tutulumu olması ile tanımlanmasına rağmen⁸ daha sonra

GZL'nin primer mediastinal ve non-mediastinal prezentasyonunu tanımlanmıştır^{9,10}.

Gri zon lenfoma, cHL ve DBBHL'nin özelliklerini paylaşır fakat bu lenfomalar farklı şekilde tedavi edildiğinden, GZL için optimal tedavi şekli açık değildir. Gri zon lenfomanın en iyi tedavisi için konsensüs kılavuzları olmadığından, tedavi şu anda her bireyin tanısına dayanarak ayrı ayrı belirlenmektedir¹¹.

Gri zon lenfoma ile ilgili Türkiye'de yayınlanmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmamızda Mersin Üniversitesi, Çukurova Üniversitesi, Başkent Üniversitesi, Ege Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavi edilen GZL hastalarının epidemiyolojik ve patolojik verilerinin, bu hastalara uygulanan KT rejimleri ve bu KT rejimlerinin etkinliklerinin ve yaşam süreleri üzerine olan etkilerinin ortaya konulması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.LENFOMA

Lenfoma; lenfositlerin oluşumu esnasında ortaya çıkan klonal proliferasyon sonucu lenfoid maligniteler meydana gelir. B lenfositler, T lenfositler ve Natural Killer hücrelerden gelişebilen bir malignite grubudur¹². Lenfoma ilk kez Thomas Hodgkin tarafından 1832 yılında tanımlanmıştır¹³. 1965 yılında Dr. Samuel Wilks bu hastalığı “Hodgkin Hastalığı” olarak tanımlamıştır¹⁴.

Hastaların klinik prezentasyonu, lenfoma tipine ve tutulum alanlarına bağlı olarak değişmektedir. Bazı Agresif lenfomalar (DBBHL, Burkitt lenfoma vb) hızla büyüyen bir kitle, sistemik B belirtileri (ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı) ve/veya yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) ve ürik asit seviyeleri ile aşikâr bir hastalık olarak prezente olur¹⁵. Bununla birlikte agresif seyirli olmayan (foliküler lenfoma, kronik lenfositik lösemi / küçük lenfositik lenfoma gibi) lenfomalarda ise başvuru belirtileri ve bulguları, özgül olmayıp, enfeksiyon ile daha uyumlu bulgular gibi olabilir¹⁵.

Bazı yaygın belirtiler şunlardır^{16,17}:

- Büyümüş lenf düğümleri
- Titreme
- Kilo kaybı
- Yorgunluk
- Karında şişkinlik
- Az miktarda yemek sonrası doyumluk hissi
- Göğüs ağrısı
- Nefes darlığı veya öksürük
- Şiddetli veya sık enfeksiyonlar
- Kolay morarma veya kanama

Lenfomalı hastalar yüzde 40'a varan oranlarda ateş, kilo kaybı veya gece terlemeleri ile başvururlar¹⁸. Bu şikâyetler prognozu belirlemede önemlidir ve şu şekilde tanımlanmıştır:

- Ateş – Vücut sıcaklığı > 38 ° C
- Kilo kaybı - Son altı ayda vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı
- Gece terlemeleri

Bu bulgular B belirtilerileri olarak adlandırılır ve agresif lenfomlarda daha yaygın olarak görülür¹⁸.

Nedeni bilinmeyen ateş yoğun bir değerlendirme ve testlere rağmen yerleşik bir etiyojisi bulunamayan uzun süreli ateşli hastalığa işaret eder. Tarihsel olarak, nedeni bilinmeyen ateşin en yaygın nedenleri enfeksiyon, bağ dokusu hastalıkları ve malignitelerdir. Özellikle agresif veya yüksek agresif NHL varyantları, malignite nedeniyle nedeni bilinmeyen ateşin yaygın bir nedenidir. Biyopsi için belirgin bir alanın yokluğunda (büyümüş periferik lenf nodu gibi), kemik iliği aspirasyonu / biyopsisi gerekli veriyi sağlayabilir¹⁵.

2.1.1.TANI

Öykü ve fizik muayene

Öykü, açıklanamayan ateş, terleme (özellikle geceleri), kilo kaybı, kaşıntı ve alkolle indüklenen ağrı gibi lenfoma ile ilişkili olabilecek sistemik belirtilerin varlığı veya yokluğu, süresi ve şiddetini içermelidir.

Anamnezde öğrenilmesi gereken diğer önemli faktörler performans durumu, önceki malignite öyküsü (diğer lenfomalar dahil), KT veya radyoterapi(RT) ile önceden tedavi öyküsü, bilinen immünsupresif hastalık, lenfoma ve diğer lenfoproliferatif hastalıklar için aile hikayesidir.

Performans durumu başlangıçta ve sonraki her ziyarette kaydedilmelidir. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans skalası hastanın performans durumunu belirtmek için kullanılan bir skor sistemidir¹⁹.

Tablo1: ECOG performans durumu sınıflaması ¹⁹	
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 yatağa bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir işi yapamıyor

Lenfoma şüphelenilen hastada değerlendirme tam bir tıbbi öykü ve fizik muayene ile başlar. Dikkatli ve eksiksiz bir fizik muayene, periferik lenf nodlarının büyüklüğüne ve sayısına, splenomegali olup olmadığına dikkat edilerek yapılmalıdır.

Belirli hastalıklar, enfeksiyon ajanları, ilaçlar ve toksinler lenfoma gelişimi ile ilişkilidir. Öykü alınırken bu durumlar detaylı bir biçimde sorgulanmalıdır.

- Kişisel veya ailesel lenfoma veya diğer hematopoietik malignite öyküsü^{20,21,22} geçmiş KT veya RT öyküsü, immünsüpresif ajan kullanım öyküsü, organ transplantasyonu²³ ve diğer altta yatan hastalıkların öyküsü alınmalıdır.
- Lenfoma ile ilişkili enfeksiyonlar ve sorgulanması gerekenler arasında insan immün yetmezlik virüsü (HIV), insan T lenfotropik virüs tip I (HTLV-I), Epstein-Barr virüsü (EBV), hepatit C(HCV), Borrelia burgdorferi (B. afzelii türleri), Chlamydia psittaci ve hepatit B virüsü (HBV) bulunur^{24,25}.
- Otoimmün hastalıklar (örneğin, lupus eritematozus, romatoid artrit, sjögren sendromu, hashimoto tiroiditi)^{26,27}, immünomodülatör ilaçlarla tedaviye bağlı immünosüpresyon dahil olmak üzere immün yetmezlik bozuklukları, mikst kriyoglobulinemi, multisentrik Castleman Hastalığı, inflamatuvar gastrointestinal hastalıklar mutlaka sorgulanmalıdır¹⁵.

Biyopsi

Lenfoma tanısı, uygun şekilde hazırlanmış doku biyopsisi ile konulur. Mümkünse, tüm lenf nodunun çıkarılabileceği bir lenf nodu tercih edilir. İnguinal bölgede sık enfeksiyon görülmesi nedeniyle biyopsi için varsa şüpheli başka lenf nodu bölgesi tercih edilmelidir.

Eğer agresif bir lenfomadan şüpheleniliyorsa biyopsi acilen ve ideal olarak steroid tedavisinden önce yapılmalıdır. Steroidler lenfolitiktir ve tanıyı etkileyebilirler. Bir hematopatolog veya lenfoma uzmanı olan bir patolog tarafından yapılan değerlendirme, tanısal doğruluğu artırır ve klinik yönetimi etkileyebilir²⁷.

Aşağıdaki lenf nodu özelliklerinin biri veya daha fazlası varsa, lenf nodu biyopsi için düşünülmelidir:

- 1,5 x 1,5 cm veya tek çapı 2 cm'den daha büyük lenf nodları
- Dört ila altı haftadan uzun süre sebat eden büyümüş lenf nodu
- Boyutta devamlı artış

Büyümüş lenf nodu ile başvuran hastaların çoğunda benign reaktif lenfadenopati vardır. Sonuç olarak, birçok merkez ilk tarama testi olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kullanır²⁸. Bununla birlikte, genel görüş, lenfomaların doğru histopatolojik değerlendirilmesinin doku biyopsisi, tercihen intakt bir lenf nodunu gerektirdiği yönündedir ve lenfoma varlığını düşündüren ince iğne biyopsisini takiben kesinlikle doku biyopsisi yapılmalıdır²⁹. Hematopatologlar tarafından sınıflandırmanın doğru yapılabilmesi için intakt bir lenf nodunun eksizyonel biyopsisi; histolojik, immünolojik, moleküler biyolojik değerlendirme için avantaj sağlar⁵.

Lenfoma tanısı, biyopsi ile alınan dokunun histolojik, immünofenotipik ve genetik olarak incelenmesi sonucunda elde edilen bilgilerin hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmesi ile konulur³⁰.

Görüntüleme

Lenfoma hastaları için tercih edilen tedavi öncesi görüntüleme çalışması, kombine pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET/BT) taramasıdır³¹. Lenfomalar tipik olarak FDG tutulumu yüksek olan malignitelerdir. PET/BT evrelemede yardımcı olur ve tedaviden önce hastalık yükü hakkında kritik bilgi sağlar³².

PET/BT görüntüleme ile evreleme, başlangıç tedavi planının belirlenmesinde önemlidir ve tedavi planının tek başına KT mi yoksa KT+RT ile birlikte mi kullanılmalı kararını vermede de yararlı olabilir³¹.

PET/BT ile yanıt değerlendirmesi de yapılabilir ve sonucuna göre tedavi planı oluşturulur. Yanıt değerlendirmesinde Deauville skoru kullanılır³³. Deauville skoru tedavi sonrası hastanın tedavi yanıtını değerlendirmek için lenfomanın fludeoksiglukoz(FDG) tutulumu ile karaciğer ve mediastendeki FDG tutulumunu karşılaştırarak görsel olarak yanıt değerlendirmesini sağlayan bir skorum sistemidir.

1	Tutulum yok
2	Tutulum ≤ mediasten
3	Tutulum > mediasten ≤ karaciğer
4	Tutulum > karaciğer (orta derecede artmış)
5	Tutulum > karaciğer (belirgin artmış(>2-3 kat)) ve/veya yeni hastalık alanları
X	Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

Lenfoma, temel olarak HL ve NHL olarak ikiye ayrılır.

2.1.2.HODGKİN LENFOMA:

Hodgkin lenfoma, germinal merkez veya post-germinal merkez B hücrelerinden kaynaklanmaktadır. İnflamatuar bir ortamda az sayıda neoplastik hücreler (Reed-Sternberg hücreleri ve bunların varyantları) içeren bir hücre sel bileşime sahiptir³⁴.

2.1.2.1.Epidemiyoloji

İnsidans ve Yaş Dağılımı

Hodgkin lenfoma, tüm lenfomaların yaklaşık yüzde 10'unu ve gelişmiş ülkelerde her yıl teşhis edilen tüm kanserlerin yaklaşık yüzde 0,6'sını oluşturmaktadır³⁵. Bimodal bir yaş dağılım eğrisine sahiptir. Yaşa özgü insidans paterni coğrafi konuma ve endüstriyel gelişim seviyesine göre değişiklik gösterir. Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı, genç yetişkinlerde (yaklaşık 20 yaş) bir pik ve daha ileri yaşlardaki erişkinlerde (yaklaşık olarak 65

yaş) bir pik daha yapar. Hastaların çoğunluğu genç yetişkinlerdir. Ekonomik olarak dezavantajlı bölgelerde erkek çocuklar için çocuklukta daha erken yaşlarda bir pik, genç yetişkinlerde ve yaşlı erişkinlerde ise nispeten düşük oranlarda bir pik görülür^{36,37}.

Risk faktörleri

Sosyoekonomik statü ve çevre - Ekonomik olarak gelişmiş toplumlarda, genç bir yetişkin olarak HL gelişme riski yaşam standardı ile ilişkilidir. Nodüler sklerozan alt tipinin erken çocukluktan orta yetişkinliğe kadar görülmesi ile yüksek yaşam standardına sahip olmak arasında bir ilişki olduğu görülmektedir^{38,39}. Buna karşılık, mikst sellüler HL (MCHL) alt tip için risk, sosyoekonomik durumla ters orantılıdır⁴⁰. Ekonomik olarak gelişmiş toplumların popülasyonlardaki düşük sosyoekonomik gruplar arasında, HL vakaları ağırlıklı olarak MCHL ve lenfositten fakir HL alt tiplerine sahiptir ve daha sıklıkla EBV pozitifdir⁴¹. Sosyoekonomik statüyü HL riski ile ilişkilendiren bu veriler, HL'nin gelişiminin, gecikmiş maruziyet (ileri yaşta maruziyet) ile ortak bir çevresel veya enfeksiyöz ajana bağlı olduğunu düşündürmektedir.

İmmüno-supresyon- Hodgkin lenfoma insidansı, solid organ veya hematopoetik hücre transplantasyonu, immüno-supresif ilaç kullanımı ve HIV enfeksiyonu dahil olmak üzere, immün yetmezlikle ilişkili durumlarda artmıştır^{42,43}.

Otoimmün bozukluklar - Otoimmün hastalık öyküsü olan hastalar, HL gelişimi için artmış risk altındadır ve komorbiditeler ve geç tedaviye bağlı toksisiteler nedeniyle zorlu yönetim sorunları ortaya çıkarabilir^{44,45}.

Aile bireylerinde risk - Hodgkin lenfoma hastalarının akrabalarında HL gelişme riski, muhtemelen aile üyelerince paylaşılan genetik yatkınlık ve ortak çevresel maruziyet nedeniyle daha yüksektir. Genel olarak, HL hastalarının yakın akrabalarında HL'nin riski genel ortalamanın üç ila beş katı yüksekliğindedir. Tek yumurta ikizlerinde ise risk 50-100 kat daha yüksektir^{46,47,48}.

2.1.2.2. Sınıflama

Hodgkin lenfomaözgün klinikopatolojik özelliklerine dayanarak diğer B hücre lenfomalarından ayrılır ve tümör hücrelerinin görünümü ve immünofenotipine bağlı olarak nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) ve cHL olarak iki ana alt gruba ayrılır^{5,7}.

Klasik HL tümör hücreleri, germinal merkez veya post-germinal merkez B hücrelerinden gelişirler, ancak normal B hücrelerini tanımlayan genlerin ve gen ürünlerinin çoğunu eksprese edemezler. Tümör hücrelerinin görünümüne ve reaktif arka planın bileşimindeki farklılıklara dayanarak, cHL alt tiplerine ayrılır⁵ (tablo3).

Tablo3: Hodgkin Lenfoma Sınıflaması	
Histolojik Alt Tip:	İmmun fenotip
Nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL)	CD20+ CD30- CD15- Ig+
Klasik HL (cHL)	CD20- CD30+ CD15+ Ig-
Nodüler sklerozan klasik HL (%70)	
Mikst selüler klasik HL (%20-25)	
Lenfosit zengin klasik HL (%5)	
Lenfosit fakir klasik HL (<%1)	

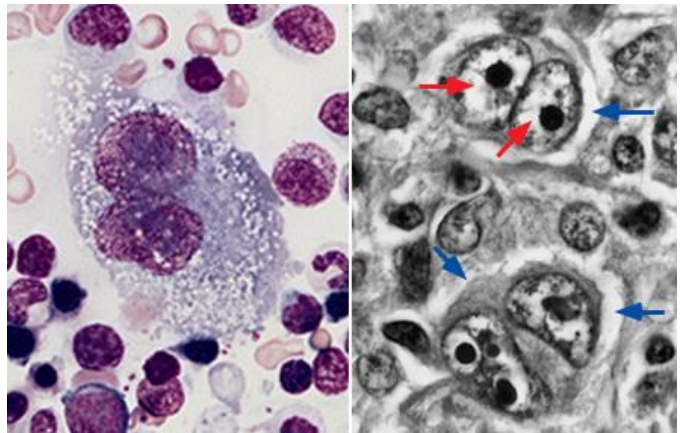
2.1.2.3. Patoloji

Klasik HL, inflamatuvar bir arka planda neoplastik hücrelerin (Reed-Sternberg hücreleri ve bunların varyantları) bulunması ile karakterize edilen heterojen bir tümör grubudur. Neoplastik hücrelerin morfolojisi ve inflamatuvar arka planın bileşimi HL alt tipine bağlı olarak değişir.

Morfoloji

Klasik HL, değişken miktarlarda küçük lenfositler, eozinofiller, nötrofiller, makrofajlar, plazma hücreleri ve fibroblastlar içeren ve sıklıkla kollajen birikimi ve fibrozis ile ilişkili inflamatuvar bir arka planda tanısız Reed-Sternberg hücrelerinin varlığıyla tanımlanır. Tanısız Reed-Sternberg hücreleri,

Resim 1: Reed-Sternberg Hücreleri⁵⁰



tanısız Reed-Sternberg hücreleri,

bol, hafif bazofilik sitoplazma, çift veya daha fazla çekirdek ve iki veya daha fazla belirgin, eozinofilik, inklüzyon benzeri nükleolü olan büyük hücrelerdir⁴⁹(Resim1).

İmmunofenotip

Neoplastik hücrelerin immünofenotiplenmesi, cHL'yi NLP HL ve diğer lenfoma alt tiplerinden ayırmada çok yardımcıdır. Reed-Sternberg hücrelerinin germinal merkezden ya da post-germinal merkez B hücrelerinden geldiğini gösteren moleküler kanıtlara rağmen, bu hücreler normal germinal merkez B hücrelerinde ve bu hücrelerden türetilen diğer malignitelere bulunan bir dizi transkripsiyon faktörünü eksprese etmezler⁵¹.

Klasik HL'da Reed-Sternberg hücreleri tipik olarak CD15 (vakaların yüzde 85'i) ve CD30'u (vakaların neredeyse yüzde 100'ü) eksprese eder ve genellikle pan-B hücrelerinin (CD19, CD20, CD79a) ve pan-T hücrelerinin global antijenlerinden yoksundur (CD3, CD7)⁵².

2.1.2.4.Evrelendirme

Cotswolds modifikasyonlu Ann Arbor evreleme sistemi, HL hastaları için kullanılan mevcut evreleme sistemidir⁵³. Hastalar klinik muayene ve görüntüleme çalışmalarından elde edilen bilgiler kullanılarak evrelendirilirler. Tutulan bölgelere göre dört evreden biri ve tutulan lenf nodu bölgelerinin sayısını ve sistemik belirtilerin varlığını veya yokluğunu ifade eden sayılar ve harfler ile ifade edilir. Evreleme için tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilir.

Vakalar, B belirtilerinin yokluğunu (A) veya varlığını (B) belirtmek için evresini belirten sayının yanına "A" ya da "B" yazılarak (Evre IIIB gibi) isimlendirilir. Yorgunluk, kaşıntı ve alkol kaynaklı ağrı B belirtisi olarak kabul edilmez ancak dikkat edilmelidir.

Hastalar, öykü, fizik muayene ve görüntüleme çalışmalarından elde edilen bilgiler kullanılarak klinik olarak evrelenir. Tercih edilen görüntüleme yöntemi göğüs, karın ve pelvisin entegre PET / BT taramasıdır^{31,54}.

B belirtileri olmayan evre I-II hastalar, erken evre HL hastası olarak kabul edilir. B belirtilerinin olması, "bulky"(>10 cm) kitle olması, evre III-IV hastalık olması halinde ileri evre HL olarak kabul edilir⁵⁵.

Tablo4: Ann Arbor evreleme sistemi	
Evre I	Tek bir lenf düğümü bölgesi veya tek bir ektranodal organ tutulumu (IE)
Evre 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)
Evre 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)
Evre IV	Bir ya da daha fazla uzak ektranodal organın difüz veya yaygın tutulumu
<p>A, sistemik belirti yok; B, sistemik belirti var;</p> <p>E, ektranodal tutulum; S,dalak tutulumu; X, “bulky” hastalık;</p> <p>B belirtileri: $\geq 38^{\circ}$ ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı</p>	

2.1.2.5. Tedavi

Hodgkin lenfoma hastalarının tedavisi öncelikle hastalığın evresine göre planlanmaktadır. Tek başına KT veya RT ile kombine verilebilir. Hastaların çoğu lenfoma için tedavi olabilirken, tedavi ilişkili toksisiteler geç mortalitenin önemli bir sebebidir. Bu nedenle, tedavi seçiminde yüksek tedavi oranını korumak ve uzun süreli komplikasyonları azaltmak arasındaki dengenin sağlanması amaçlanmalıdır. Uygulanan tedavi; erken evre hastalığı olan hastalar uzun süreli remisyona az yoğun bir tedavi ile ulaşabilmesi için geliştirilirken, daha yoğun tedaviler daha ileri evre hastalığı olan hastalar için tercih edilir.

Hodgkin lenfomada başlangıç tedavisinin seçimi hastanın evresine ve prognostik faktörlerine bakılarak yapılır. Prognoz hakkında bilgi edinmek için IPS skorlama sistemi kullanılır^{56,57} (tablo5).

Tablo 5:Uluslararası Prognostik Skor(IPS-7) ⁵⁷
Albumin<4gr/dl Hemoglobin <10.5gr/dl Erkek cinsiyet Yaş ≥ 45 Evre IV hastalık Lökositoz (Lök>15000/mm ³) Lenfopeni (Lökosit sayısının %8'inden az veya mutlak lenfosit sayısı < 10,5 gr/dl)
0-2 puan düşük risk 3-4 puan orta risk 5-7 puan yüksek risk

Tedaviye başlamadan önce erkeklerden semen örneği alınarak korunmalı, fertil kadın hastalar ise tedavi öncesi mutlaka fertilité açısından bilgilendirilmeli ve konunun uzmanları tarafından değerlendirilmelidir.

Transfüzyon ihtiyacı ortaya çıkması halinde GVHD'den korunmak amacıyla verilecek ürünün mutlaka ışınlanmış olması gerekir.

Erken evre iyi prognostik HL tedavisi (Evre I-II):

Erken dönem hastalık tedavisine alınan yanıt genellikle iyidir. Bu yüzden hastaların tedavisini planlarken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktör de KT'nin geç yan etkilerinden korunmak için aşırı tedavi(over-treatment)'den kaçınılmasıdır. Kombine tedaviler, KT+RT, kısa dönem hastalık kontrolü için daha başarılı bir seçenek olsa da uzun dönem survival açısından belirgin bir katkı sağlamadığına dair çalışmalar mevcuttur⁵⁸.

NCCN(National Comprehensive Cancer Network) kılavuzunda üç kür doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) tedavisi sonrası PET/BT kontrolünde tümör aktivitesi saptanmaması halinde RT verilmeden 4.kür ABVDverilerek/verilmeden hastanın takibe alınması önerilen tedavi seçeneklerinden birisidir.

Radyoterapi ile kombine tedavi verilmek istenmesi halinde 2 kür ABVD verilir. Sonrasında PET/BT kontrolü yapılır. Hastalığın KTYe yanıtına bağlı olarak tedavinin devamı planlanılabilir. Eğer deauville 1-2 ise üçüncü kür ABVD ve 30gy RT verilir. Deauville 3-4 ise hastaya 2 kür daha ABVD veya 2 kür Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone (BEACOPP) verilmesi sonrası 30 gy RT verilir. Deauville 5 olan hastalarda, hastadan tekrar biyopsi alınarak değerlendirme tekrarlanır⁵⁹.

Erken evre kötü prognostik HL tedavisi (Evre I-II):

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) ve The Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) 4 kür ABVD + RT, 6 kür ABVD+ RT ve 6 kür BEACOPP+RT tedavilerinin karşılaştırıldığı randomize çalışmalarının (H9U) raporunda ilk basamak tedavi olarak belirgin bir fark saptamadıklarını belirtti⁶⁰.

Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) 1395 erken evre kötü prognostik HL hastası ile yaptıkları HD11 çalışmasında 20 GY veya 30 Gy RT ile birlikte 4

kür ABVD ve 4 kür BEACOPP tedavileri karşılaştırılmış olup; bu çalışmanın sonucunda 5 yıllık %95 sağ kalım oranı ve daha az yan etki ile 4 kür ABVD+ 30 Gy radyo terapi üstün tedavi olarak değerlendirilmiştir⁶¹.

GHSG nin yaptığı HD14 çalışmasında ise 2 kür BEACOPP arkasından 2 kür ABVD ve RT verilmesi halinde genel sağ kalım oranında bir fayda olmasa da 3 yıllık izlemde 4 kür ABVD+ RT tedavisine göre hastalıksız yaşam süresinin daha yüksek olduğu bulunmuştur⁶²(%96-%90).

İleri HL tedavisi (Evre III-IV):

Yapılan çalışmaların çoğu BEACOPP tedavi protokolünün ABVD protokolüne göre daha etkili olduğunu göstermiştir^{56,63,64}.

Doz ve kür sayısının belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda 6 kür BEACOPP (doz uyarlanmış) etkinlik ve toksisite arasında optimal dengeyi sağladığı saptanmıştır⁶⁵.

BEACOPP protokolünün hastalık kontrolünü daha iyi sağlasa da total sağ kalım üzerine belirgin bir katkısı bulunamamıştır. Toksisitenin sık olması ve sekonder malignitelerin sık görülmesi bu durumun sebeplerindedir. Diğer bir neden de HL'nın relaps olması halinde verilecek kurtarma KT'sine + kemik iliği transplantına iyi yanıt alınan bir malignite olması nedeniyle total sağkalımda belirgin farklılık saptanmamaktadır.

BEACOPP protokolü kurtarma KT'sine yakın ağırlıkta bir yan etki profiline sahip olması nedeniyle ilk KT seçimi için tercih edilmesi hakkında net bir karara varılamamaktadır^{66,67}.

2.1.3.NON-HODGKİN LENFOMA

Non-Hodgkin lenfomalar, çeşitli klinik ve biyolojik özelliklere sahip, lenfoid dokudan kaynaklanan heterojen bir malignite grubudur. Non-Hodgkin lenfomaları sınıflandırmak için zaman içinde birçok sistem geliştirilmiştir. Bu sınıflamalar hastalığın farklı tiplerinin özelliklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır⁶⁸.

Non-Hodgkin lenfomalar, başta lenfosit gelişim evresi olmak üzere histolojik özelliklerine göre B ve T hücresi neoplazmlarına ayrılır ve sonrasında klinik özelliklerine göre tekrar sınıflandırılır. Mevcut sınıflandırma sistemlerinin

örnekleri, Revize Edilmiş Avrupa-Amerikan Lenfoma (REAL)(1994) sınıflandırması ve hematopoetik ve lenfoid neoplazmların DSÖ-2016 sınıflandırmasıdır^{7,68}.

En sık karşılaşılan NHL türleri, batı ülkelerinde lenfomaların % 30-40'ını teşkil eden diffüz büyük B hücreli lenfoma ve % 20-30'unu teşkil eden foliküler lenfomadır⁶⁹.

2.1.3.1.Epidemiyoloji

Non-Hodgkin lenfoma, dünyadaki en yaygın hematolojik malignitedir⁷⁰. ABD'deki tüm kanserlerin % 4,3'ünü teşkil eder ve erkeklerde (100,000'de 23,6) kadınlara (100,000'de 15,9) göre daha sık görülür

Etiyoloji ve Risk faktörleri

Enfeksiyon ve immün sistem disregülasyonu bilinen risk faktörleridir. Başıklık sistemi baskılanmış popülasyonlardaki (organ nakli olanlar, immünsüpresif tıbbi tedavi alanlar veya HIV / AIDS olanlarda), ve bazı otoimmün hastalıkları olan bireyler arasındaki (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi) yüksek insidans oranları ve bazı nadir NHL tipleri ile spesifik enfeksiyon ajanları arasında (EBV ve Burkitt lenfoma, HTLV-1 ve yetişkin T hücresi lösemi / lenfoma, insan herpes virüsü 8 (HHV-8) ile primer efüzyon lenfoması, Helicobacter pylori ve gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid doku [MALT] lenfoması) tespit edilen bağlantılardır⁷². Bununla birlikte, yukarıda bahsedilen koşullar ve faktörler genel popülasyonlarda nispeten nadirdir ve NHL vakalarının sadece küçük bir kısmını açıklayabilir.

Non Hodgkin lenfomalara ile ilgili diğer risk faktörleri arasında; yaş, cinsiyet, ırk, çeşitli kimyasallarla maruziyet ve diyet sayılabilir⁷³. Çoğu durumda, NHL'nin kesin nedeni veya nedenleri bilinmemektedir. Bilinen veya şüphelenilen risk faktörleri olmayan bireylerde yine de NHL gelişebilmektedir.

2.1.3.2.Evreleme

2014 yılında, Malign Lenfomalar Uluslararası Konferansı, malign lenfoma olan hastaların değerlendirme, evreleme ve yanıt değerlendirmesi için kılavuz yayınladı. Bu evreleme sistemine Ann Arbor evreleme sisteminin Lugano Modifikasyonu denildi³¹(Tablo 5).

Tablo 6: Ann Arbor evreleme sisteminin Lugano Modifikasyonu³¹

Evre	Tutulan Alan	Ekstra-nodal (E) Tutulum
I	Sadece bir lenf nodu veya lenf nodu grubunun tutulması	Lenf nodu tutulumu olmadan tek bir ekstra-nodal tutulum olması
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla sayıda lenf nodu grubunun tutulması	Nodal olarak Evre I veya II iken, tutulan bölge veya organın yakınında yer alan sınırlı miktarda ekstra-nodal tutulumun olması
II iri (bulky)*	"İri hastalık (bulky disease)" ile birlikte diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla sayıda lenf nodu grubunun tutulması	Uygulanamaz
III	Diyaframın her iki tarafındaki lenf nodu gruplarının tutulması; diaframın üst tarafındaki lenf nodları ile beraber dalağın tutulması	Uygulanamaz
IV	İlave bitişik olmayan ekstra-lenfatik tutulum	Uygulanamaz

* Evre II iri (bulky) hastalık; sınırlı veya ileri evre kabul edilerek tedavi edilebilir. Bu karar histoloji ve bir dizi prognostik faktör dikkate alınarak yapılır.

Hastalığın evrelemesi için; FDG tutulumu yüksek ise lenfomalar için PET/BT ile, FDG tutulumu düşük lenfoma tipleri için ise BT ile karar verilir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilir.

2.1.3.3.Sınıflandırma

Non-hodgkin lenfoma farklı biyolojik ve prognostik özelliklere sahip heterojen bir grup malignitedir. Her biri farklı epidemiyolojileri, etiyolojileri, morfolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik özellikleri olan birçok alt tipi içerir(Tablo 6).

Tablo 7:Dünya Sağlık Örgütü 2016 Sınıflaması Olgun B hücreli Lenfomalar⁷

- Küçük Lenfositik Lenfoma/Kronik Lenfositik Lösemi (KLL/KLL = CLL/SLL)
- Monoklonal B hücreli lenfositoz (MBL)
- B hücreli prolenfositik lösemi (B PLL)
- Dalağın marjinal zon lenfoması
- Hairy cell lösemi
- Dalağın B hücreli sınıflandırılmayan lösemi/lenfoması
 - Dalağın difüz kırmızı pulpa küçük B hücreli lenfoması
 - “Hairy cell” lösemi-varyant
- Lenfoplazmositik lenfoma
 - Waldenstrom makroglobulinemisi
- IgM tipi monoklonal gammopati
- μ (mü) ağır zincir hastalığı
- γ (gamma) ağır zincir hastalığı
- α (alfa) ağır zincir hastalığı
- IgG/A tipi monoklonal gammopati
- Plazma hücreli miyelom
- Kemiğin soliter plazmasitomu
- Kemik dışı plazmasitom
- Monoklonal immünglobulin depo hastalığı
- Ekstranodal marjinal zon lenfoma mukozal lenfoid doku ilişkili (MALT lenfoma)
- Nodal marjinal zon lenfoma
 - Pediatrik tip nodal marjinal zon lenfoma
- Folliküler lenfoma
 - İn situ folliküler neoplazi
 - Duodenal-tip folliküler lenfoma
- Pediatrik tip folliküler lenfoma
- IRF4 düzenlenmesi ile karakterli Büyük B hücreli lenfoma
- Primer derinin follikül merkez hücreli lenfoması
- Mantle hücreli lenfoma
- İn situ mantle hücreli neoplazi
- Difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), NOS
 - Germinal merkez B hücre tipi
 - Aktive B hücre tipi
- T hücre/histiyosit zengin büyük B hücreli lenfoma
- Primer santral sinir sisteminin büyük B hücreli lenfoması
- Derinin primer bacak tipi difüz büyük B hücreli lenfoması
- EBV + DBBHL, NOS
- EBV + mukokütanöz ülser
- Kronik inflamasyonla karakterli DBBHL
- Lenfomatoid granülomatosis
- Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma
- İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
- ALK + büyük B hücreli lenfoma
- Plazmoblastik lenfoma
- Primer efüzyon lenfoması
- HHV8 + DBBHL, NOS
- Burkitt lenfoma (BL)
- 11q aberrasyonu bulunduran Burkitt-benzeri lenfoma
- MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 düzenlemesi bulunduran yüksek dereceli B hücreli lenfoma
- Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, NOS
- Klasik Hodgkin lenfoma ve DBBHL arasında sınıflandırılmayan B hücreli lenfomalar (gri zon lenfoma)

2.1.3.4. Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Difüz büyük B hücreli lenfoma en sık görülen lenfomadır ve gelişmiş dünyada tüm NHL'lerin yaklaşık yüzde 25'ini oluşturur⁷⁴. Erkeklerde daha sık görülür. İnsidansı yaşla birlikte artar; bütün olarak bakıldığında medyan prezentasyon yaşı 64'tür⁷⁵. DBBHL ve diğer NHL alt tipli vakaların ailesel olarak artmış görüldüğü kaydedilmiştir^{76,77}.

Difüz büyük B hücreli lenfomamatür B hücrelerinden köken alır. De-novo oluşabilmesinin yanı sıra DBBHL pek çok değişik tipte düşük grade'li B hücreli lenfomanın dönüşmesi ile de oluşabilir. Bunlar arasında B hücreli kronik lenfositik lösemi (Richter transformasyonu), lenfoplazmositik lenfoma, foliküler lenfoma sayılabilir².

Difüz büyük B hücreli lenfomatanılı hastalar tipik olarak hızla büyüyen semptomatik bir kitle ile prezente olurlar; çoğu zaman bu boyun veya batındaki lenfadenopatilerdir. Sistemik "B" belirtileri hastaların yaklaşık yüzde 30'unda görülür ve serum laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesi, hastaların yarısından fazlasında yüksektir¹⁵.

Hastaların yaklaşık yüzde 60'ı ileri evre DBBHL (genellikle evre III ya da IV hastalık) ile başvururken, yüzde 40'ı genellikle bir ışınlama alanı ile sınırlı daha lokalize hastalığa sahiptir¹⁵.

Difüz büyük B hücreli lenfomapatolojik tanısı, tanı koymak için zorunlu olan morfoloji ve immünofenotiplemeye dayanmaktadır. CD20 ve CD79a gibi B hücre belirteçleri için boyama, çoğu durumda tanı koymak için yeterlidir, ancak atipik morfolojik özelliklere sahip vakalarda çok daha geniş bir boyama seti gerekebilir. Çoğunluğun genetik anormallikleri vardır, ancak tipik veya tanısız olan tek bir sitogenetik değişiklik yoktur¹⁰.

2.1.3.4.1 Tedavi:

DBBHL antrasiklin içeren KT protokolleri ile genellikle tedavi olabilir. Tedavisini programına uygun bir şekilde planlanan dozlarda alabilen hastalar en iyi yanıtın alındığı hastalardır. Tedaviye başlamadan önce hastanın semptomları, hastalığının evresi ve international prognostic index (IPI) skoru ile değerlendirilir⁷⁸.

Tablo 8: IPI skorlama sistemi:
<ul style="list-style-type: none">• Yaş >60• Serum LDH > Normal• ECOG \geq2• Evre III veya IV hastalık• Ekstranodal tutulan alan \geq2 Değerlendirilen hasta her madde için 1 puan alır.
<ul style="list-style-type: none">• 0 puan: iyi prognoz• 1-2 puan: orta risk• 3-5 puan: kötü prognoz

Tedaviye yanıt ise lugano kriterleri ile değerlendirilir⁷⁹:

- Tam metabolik yanıt: PET/BT ile yanıt değerlendirmesinde deauville skoru 1, 2, or 3 olan ve kemik iliği tutulumu olmaması
- Parsiyel yanıt: PET/BT ile yanıt değerlendirmesinde deauville skoru 4-5 olan fakat tedavi öncesi görüntülemeye göre tutulumda azalma ve kemik iliğinde normalde olan tutulumdan çok tutulum olsa bile tedavi öncesine göre azalma olması
- Yanıtsız veya stabil hastalık: PET/BT ile yanıt değerlendirmesinde deauville skoru 4-5 olan; kitlede ve kemik iliğinde FDG tutulumunda belirgin değişiklik olmaması
- Progresif hastalık:PET/BT ile yanıt değerlendirmesinde deauville skoru 4-5 olan; kitlede ve kemik iliğinde FDG tutulumunda artış saptanması, görüntülemeye yeni odakların görüntülenmesi

Tedavi planlanması ön planda hastalığın evresi ve hastanın IPI skoruna göre yapılmaktadır. Hastalık evresine göre iki gruba ayrılarak tedavi planlaması yapılır. Evre 1 ve 2 lokalize hastalık olarak, evre 3 ve 4 ileri evre hastalık olarak sınıflandırılır. Evre 2 olan ve bulky kitlesi(>10cm) bulunan olgular ise ileri evre hastalık olarak değerlendirilir

Lokalize (Evre 1-2) DBBHL hastalarında tedavi:

Lokalize hastalık hastaların yaklaşık yüzde 30 unda görülür. Sadece RT ile tedavi edilirken 5 yıllık survive evre I için %50 evre II için %20 civarında olması nedeniyle hastalara RT ile kombine KT verilmesi ile daha iyi hastalık kontrolü sağlanmış⁸⁰. Rituximab kullanmaya başlamadan önceki zamanlarda yapılan çalışmalarda CHOP±RT ile çalışmalar yapılmış ve 4 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzde 78 ve genel sağkalım %88 iken Southwest Oncology Group 2008'de yayımlanan faz iki çalışmasında R-CHOP + 40-46 Gy ilgili alan RT ile progresyonsuz sağkalım 4 yılda %88 ve genel sağkalım %92 bulunmuş⁸¹.

Bu çalışmalar doğrultusunda DBBHL hastalarında standart tedavi protokolü olarak 3 kür R_CHOP + 40-46Gy ilgili alan RT veya 6 kür R-CHOP RT'siz KT verilmesi standart tedavi seçenekleri olarak kabul edilmektedir

İleri evre DBBHL hastalarında tedavi

DBBHL hastalarının yaklaşık %70'ini oluşturur. Bir RT tedavi alanından daha büyük kitle olan hastalardır. Kitleli hastalık da erken evre bile olsa ileri evre protokolüne göre tedavi edilmelidir. Sekiz yüz doksan yedi orta-yüksek riskli lenfoma hastası ile yapılan faz III çalışma sonucunda CHOP rejiminin diğer tedavi yöntemleri kadar etkili olmaya beraber tedavi ilişkili mortalite ve morbidite oranının daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır⁸². Şuan için en çok kabul gören tedavi biçimi 6 kür R-CHOP 21 günde bir verilmesi olarak kabul edilmektedir. Tedavinin ek KT ajanlarının eklenmesi veya ilaç uygulama sıklığının artırılmasının etkin bir faydası bulunamamıştır^{83,84}.

Primer Dirençli ve ya Tekrarlayan Hastalıkta Tedavi

DBBHL'nin tedavisinde her ne kadar rituksimabın kullanımıyla beraber yüksek yanıt oranlarına ulaşılmış olursa da birinci basamak tedavi sonrası bazı hastalarda uzun süreli progresyonsuz sağ kalım elde edilememektedir. Nüks veya dirençli vakalarda uzun süreli progresyonsuz sağ kalım oranı %30-35 düzeylerindedir. Birinci basamakta yeteri kadar rituksimab+antrasiklin bazlı KT almış hastalarda aşağıdaki uygulamalar önerilir:

1. Komorbiditesi az olan, 70 yaş altı hastalarda kök hücre destekli yüksek doz KT verilebilir⁸⁵. Kurtarma rejimi olarak bu hastalara platin tabanlı; ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE), etoposid, metil prednisolon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (ESHAP), dekzametazon, sisplatin, sitarabin (DHAP), gemitabin, dekzametazon, sisplatin (GDP) tedavi protokolleri 3 kür verilebilir. Uygun vakalarda tedavi protokolüne rituksimab da eklenilebilir^{86,87}.

2-Tam ya da kısmi yanıtı ulaşılan hastalarda yüksek doz KT sonrasında otolog kök hücre nakli yapılması planlanılabilir. En sık kullanılan rejim karmustin, etoposid, sitarabin ve melfalan (BEAM)' dir. Nakil öncesi PET/BT yanıtı Deauville skoru 1-2-3 olanlarla 4 olanlar arasında progresyonsuz ve genel sağ kalım açısından anlamlı farkın olduğu bilinmektedir⁸⁸.

2.1.3.5.Klasik Hodgkin Lenfoma ve DBBHL Arasında Sınıflandırılmayan B Hücreli Lenfomalar (Gri Zon Lenfoma):

Gri zon lenfoma terimi; morfolojik, immunofenotipik ve/veya genetik özellikler açısından DBBHL ile cHL arasında kalan fakat klinik morfolojik ve immunfenotip olarak arada özellikler gösteren, hiçbirine tam olarak uymayan lenfomalar için kullanılır. Bu hastalık çoğunlukla mediastinel tutulum ile ilişkilendirilendirilse de primer olarak periferik lenf nodunda prezente olan vakalar da görülmektedir. Mediastinel tutulumu olan vakalar mediastinel gri zon lenfoma (MGZL), mediastinel tutulumu olmayan vakalar non-mediastinel gri zon lenfoma (NMGZL) olarak isimlendirilmektedir.

Epidemiyoloji:

MGZL en sık 20-40 yaş arası genç erişkin erkek hastalarda görülür^{11,89}. Çocuklarda nadir görülür. Mediastinel tutulum yaşlı hastalarda daha az görülür^{91,92}. Vakaların çoğunluğu batı ülkelerinde tespit edilmiştir. Siyahi ve Asyalı ırklarda görünümü daha azdır.

Lokalizasyon:

En sık prezentasyon; anterior mediastende kitle ile olur. Supraklavikuler lenf nodu tutulumu olabilir yada olmayabilir^{11,89}. Periferik ve intra abdominal lenf nodu daha az tutulur. Akciğer karaciğer dalak ve kemik iliği tutulumu görülebilir. Lenfoid dışı organ tutulumu çok nadir görülür.

Klinik özellikler:

Çoğu hasta bulky mediastinel kitle ile prezente olur. Bazen büyük kütleli basısı nedeniyle solunum sıkıntısı veya vena kava superior sendromu ile başvurabilirler. Supraklavikuler lenf nodu tutulumu olabilir. NMGZL yaşlı hastalarda daha sık görülür^{91,92}. cHL ve DBBHL bir arada ve arka arkaya ortaya çıkması durumu gri zon lenfoma olarak kabul edilmez fakat biyolojik açıdan ilişkili bir durum olarak kabul edilir. Arka arkaya görüldükleri durumda önce daha çok cHL, arkasından DBBHL gelişmesi şeklinde görülür⁹³.

Mikroskopi:

Sitolojik görünüm olarak cHL ve DBBHL lenfoma arasında geniş bir spektruma sahiptir. Bazı vakalar DBBHL'ya daha çok benzerken bazı vakalar cHL'ye yakın özellik gösterirler. İmmun fenotip ile sitolojik görünüm arasında uyumsuzluk görülmesi sıktır. Fibrotik stroma üzerinde hücre yoğunluğu yüksek pleomorfik hücreler görülür^{11,89}. Fokal fibroz bantlar görülebilir. Bu tümör hücreleri DBBHL'ya göre daha büyük ve daha pleomorfik hücrelerdir. Nadiren inflamatuvar infiltratlar görülse de fokal olarak eozinofil lenfosit ve histiositler görülebilir. Nekroz sık görülür fakat nekrotik alanlarda cHL'de görüldüğü gibi nötrofil infiltrasyonu görülmez.

İmmunfenotip:

Tümör hücreleri ayırım yapılmasını zor kılan farklı bir immün fenotip sergilerler. Tümör hücreleri tipik olarak CD45 eksprese ederler. CHL benzeri görünüm gösteren vakalarda CD20 ve CD79a uniform pozitif görünürken CD30 genellikle CD15 nadiren pozitif olur. PAX5 OCT2 veBOB1 genellikle eksprese olurlar. BCL6 pozitif olabilir fakat CD10 genelde negatiftir. ALK her zaman negatiftir. Arkaplandaki lenfositler CD3 ve CD4 için çoğunlukla pozitifler^{11,89}.

CD20 ile zayıf veya kısmi boyanma dışında noduler sklerozan cHL tanısı ile uyumlu olan hastalar gri zon lenfoma olarak kabul edilmemelidir. Noduler sklerozan HL hastalarında CD20 değişik yoğunluklarda pozitif olabilir. CD30 pozitif DBBHL hastaları da grizon lenfoma kabul edilmemelidir. DBBHL sık olarak CD30 pozitif olabilir⁹⁴.

Çoğu GZL hastası EBV için negatiftir. EBER(EBV-encoded small RNA)veya LMP1 pozitif olan vakalar mutlaka EBV(+) DBBHL açısından değerlendirilmelidir.

Köken:

Medistinumdan köken alan griz on lenfoma vaaları timik B hücrelerinden; periferik lenf nodlarından gelişen gri zon lenfomaların ise timik olmayan B hücrelerinden köken almaktadır¹¹.

Genetik:

Gri zon lenfomada saptana çoğu genetik değişiklik DBBHL(PMBHL) ile benzerdir. JAK ve PDCD1LG2(PDL2) mutasyonu>%50 vakada saptanabilir. Bunun sonucu olarak artmış cd274(PD-L1) ekspresyonu görülebilir.CIITA lokusunda vakaların üçtebirinde mutasyon gösterilmiştir⁹².

Tedavi:

Gri zon lenfoma; HL ve DBBHL arası özellik gösterir. Bu iki hastalık farklı tedavi edildiği için GZL için optimal tedavi net değildir. GZL tedavisi için yayınlanmış bir kılavuz olmadığı için tedavi hastaya göre belirlenir. Tedavisinde çoğunlukla KT bazen de RT uygulanır¹¹. Yapılan bazı çalışmalar DBBHL tedavi protokollerinin en etkili tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir. Fakat ileri araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmiştir⁹⁴.

Prognoz ve preditif faktörler:

Grizon lenfomalar, CHL ve DBBHL ya göre daha agresif seyirli ve daha az tedaviye yanıt alınabilen vakalardır. Çoklu sistemik KT, mediastendeki kitleye RT tedavi planlanmasında yer alan yöntemlerdir⁹⁵. CD20 ekspresyonu fazla olan tümörlerde tedaviye rituksimab eklenmesinden fayda görülür. Tedavide CHL tedavisinde kullanılan protokollere(abvd vb.) tedavide kullanılması DBBHL tedavisinde kullanılan protokollere (CHOP vb.) oranla daha düşük bir başarı sağlamaktadır⁹⁴. Klasik HL'da olduğu gibi lenfosit sayısındaki düşüklük kötü prognoz ile ilişkilidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mersin üniversitesi, Çukurova Üniversitesi, Başkent üniversitesi, Ege üniversitesi Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen gri zon lenfoma hastaların anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak retrospektif yapılmış multiparametrik bir çalışmadır. Çalışmamız için etik kurul onayı alınmıştır. (Etik kurul onay numarası: 78017789/050.01.04/E.829905)

Bu amaçla 2008-2018 yılları arasında Hematoloji Kliniği'ne başvuran GZL tanısıyla takip edilen ve tedavi alan 20 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya 18 yaş üstü erişkin GZL tanısı olan tüm hastalar dahil edildi, 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Dosyalarına ve verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Diffuz büyük B hücreli lenfoma ve cHL özellik gösteren gri zon lenfoma vakaları dahil edildi. Diğer GZL olarak isimlendirilen lenfomalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler, ortalama \pm yada median(minimum-maximum) olarak tanımlandı. Veriler sayılar ve yüzdeler olarak değerlendirildi. Kategorize edilmiş veriler Ki-kare veya Fisher-Freeman-Halton testi ile değerlendirildi. Sağkalım değerleri Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. Gruplar Log-Rank testi ile karşılaştırıldı. İstatistik analizle SPSS v.22 ile yapıldı. Anlamlılık için değer 0,05 olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma Mersin üniversitesi, Çukurova Üniversitesi, Başkent Üniversitesi, Ege Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Klinikleri'nde takip edilen GZL'li hastaların verileri biraraya getirilerek yapıldı. Toplam 20 hastanın verileri bir araya getirilerek değerlendirildi.

Olguların yaşları 20 ile 71 arasında değişmekte olup medyan yaş 37 idi. 14 hasta 45 yaş altı iken 6 hastanın yaşı 45'in üzerindeydi. Olguların %55'i (n=11) erkek, %45'i (n=9) kadındı.

Çalışmaya dahil edilen olguların performansları tanı anında ECOG performans skalası ile değerlendirilmişti. Olguların 6'sı ECOG 0 (%30) 13'ü ECOG 1 (%65), 1'i ECOG 2 (%5) idi. Hastaların 10'unda (%50) B belirtisi vardı; 10'unda (%50) ise B belirtisi yoktu.

Yirmi hastanın 12'sinin kemik iliği biyopsisi yapılmıştı. 12 hastanın 1 tanesinde kemik iliği tutulumu saptanmıştı. Geri kalan 11 hastada kemik iliği tutulumu saptanmamıştı. Alınan kemik iliği biyopsilerinin 6'sında (%50) retikulin lif artışı yoktu. İkisinde (%17) grade 1 lif artışı ve 4'ünde (%33) grade 2 lif artışı saptanmıştı.

Ekstra-nodal alan tutulumu değerlendirildiğinde; ekstra-nodal alan tutulumu olmayan 4 (%20), 1 ekstra-nodal alan tutulumu olan 8 (%40), 2 ekstra-nodal alan tutulumu olan 5 (%25), 3 ekstra-nodal alan tutulumu olan 2 (%10), 4 eksta-nodal alan tutulumu olan 1 (%5) hasta vardı.

Olgular Ann Arbor evreleme sistemi ile evrelendirildiğinde; hastaların 6 'sı (%30) evre II, 4'ü (%20) evre III, 10'u (%50) ise evre 4 hastalığa sahipti. Hastaların 15'inde (%75) mediastinal tutulum vardı. Yedi hastada (%35) plevral effüzyon, 3 hastada (%15) ise perikardiyal effüzyon vardı. Hastaların hiçbirinde bulky hastalık (>10 cm kitle) yoktu.(tablo 9)

Tablo 9: Gri Zon Lenfomalı Vakaların Temel Karakteristik Özellikleri		
	Sayı	Yüzde
Yaş		
<45	14	%70
>45	6	%30
Cinsiyet		
Erkek	11	%55
Kadın	9	%45
ECOG		
0-1	19	%95
2-4	1	%5
B belirtisi		
Var	10	%50
Yok	10	%50
Kemik iliği tutulumu		
Var	1	%8.7
Yok	11	%91.7
Ekstranodal alan tutulumu		
0-1	12	%60
>1	8	%40
Evre		
I/II	6	%30
III/IV	14	%70
Bulky kitle		
Var	0	%0
Yok	20	%100
Albumin		
Düşük(<4g/dl)	9	%45
Normal	11	%55
Hemoglobin		
Düşük(<10.5 g/dl)	5	%25
Normal	15	%75
Ldh		
Normal	11	%55
Yüksek	9	%45
IPI		
0	4	%20
1-2	14	%70
3-5	2	%10
IPS		
0-2	12	%60
3-4	6	%30
5-7	2	%10

Hastaların 9 tanesinin albumin değeri 4 g/dl altında saptanmıştı. 11 hastanın albumin değeri ise normal aralıkta idi. 5 hastanın hemoglobin düzeyi düşük (<10,5 g/dl) iken 15 hastanın hb düzeyi 10,5 g/dl üzerindedi. 11 hastanın LDH seviyesi normal aralıkta iken 9 hastanın LDH seviyesi normal aralığın üzerindedi.

Gri zon lenfomalar için özel bir prognostik skorum sistemi olmadığı için çalışmamızda prognostik değerlendirme, IPS ve IPI skorum sistemleri ile yapıldı. IPI skorum sistemi ile değerlendirildiklerine olguların 4'ü 0 (%20), 5'i 1 (%25), 9'u 2 (%45), 2'si 3 (%10) puan aldı. IPS skorum sistemine göre ise hastaların 4'ü 1 (%20), 8'i 2 (%40), 2'si 3 (%10), 4'ü 4 (%20), 2'si 5 (%10) puan aldı (Tablo 9).

Patoloji preparatlarında bakılan parametreler:

- **CD20** 20 hastada bakılmıştı; 18 hastada (+) (%90), 2 hastada (-) (%10) idi.
- **CD30** 20 hastada bakılmıştı; 19 hastada (+) (%95), 1 hastada (-) (%5) idi.
- **CD79** 20 hastada bakılmıştı; 18 hastada (+) (%90), 2 hastada (-) (%10) idi.
- **CD15** 16 hastada bakılmıştı; 12 hastada (+) (%75), 4 hastada (-) (%25) idi.
- **CD45** 14 hastada bakılmıştı; 7 hastada (+) (%50), 7 hastada (-) (%50) idi.
- **CD10** 7 hastada bakılmıştı; 7 hastada da (%100) (-) idi.
- **Pax5** 13 hastada bakılmıştı; 13 hastada da (%100) (+) idi.
- **Oct-2** 2 hastada bakılmıştı; 2 hastada da (%100) (+) idi.
- **MUM1** 3 hastada bakılmıştı; 3 hastada da (%100) (+) idi.
- **Bcl2** 6 hastada bakılmıştı; 3 hastada (+) (%50), 3 hastada (-) (%50) idi.
- **Bcl6** 6 hastada bakılmıştı; 5 hastada (+) (%83), 1 hastada (-) (%17) idi.
- **SiklinD1** 3 hastada bakılmıştı; 3 hastada da (-) (%100) idi.
- **Ki-67** indeksi 6 hastada bakılmıştı; 1 hastada %10, 2 hastada %30, 2 hastada %70, 1 hasta %95 idi.

Sonuç olarak çalışmamıza göre GZL'li vakalarda immünohistokimyasal olarak CD20, CD30, CD79, CD15, CD45, Pax5, Oct-2, MUM1, Bcl2, Bcl6 çoğunlukla pozitif olarak saptanırken, CD10 ve siklinD1 bakılan tüm vakalarda (-) olarak saptandı.

Gri zon lenfoma nedeniyle tedavi alan hastaların 5'i (%25) birinci basamak tedavi olarak ABVD protokolünü, 1'i (%5) DA-EPOCH-R protokolünü, 11'i (%55) R-CHOP protokolünü, 1'i (%5) R-DHAP protokolünü, 2'si (%10) ise R-EPOCH protokolünü almıştı. (Tablo 10) 20 hastanın 6'sı (%30) birinci basamak tedavinin bir parçası olarak RT almıştı. Radyoterapi alan 6 hastanın 5'i R-CHOP tedavisi sonrası, 1 tanesi ise ABVD sonrası RT almıştı.(tablo10)

ABVD alan 5 hastanın 1'inde tam yanıt (%20), 1'inde stabil hastalık (%20), 3'ünde progresif hastalık (%60) yanıtı alınmıştı.

DA-EPOCH-R alan 1 hastanın birinci basamak tedavi yanıtı tam metabolik yanıt(%100) idi.

R-CHOP alan 11 hastanın 6 'sında tam yanıt (%54,6), 1'inde parsiyel yanıt (%9,1) , 4'ünde ise progressif hastalık yanıtı (%36,4) alınmıştı.

R-DHAP alan 1 hastada tedaviye progresif hastalık yanıtı(%100) alınmıştı.

R-EPOCH alan 2 hastanın tedaviye yanıtı tam metabolik yanıt(%100) idi.

Yirmi hastanın 10'unda birinci basamak tedaviye tam metabolik yanıt(%50), 1'inde parsiyel yanıt(%5), 1'inde stabil hastalık(%5), 8'inde ise progresif hastalık(%40) olarak yanıt alınmıştı (Tablo 10).

Birinci basamak tedavi sonrası hastalık progresyonu saptanan hastalardan birisinin 1. basamak tedavisi yanıt değerlendirmesi yeni yapılmış ve 2. basamak tedavisi planlanmamıştı. Tam yanıt alınamayan diğer 9 hastaya ve tam yanıt sonrası nüks eden 2 hastaya (n=11) ise 2. basamak KT verilmişti.

Tablo 10: Birinci Basamak Tedavisi									
			ABVD	DA- EPOCH-R	R- CHOP	R- DHAP	R- EPOCH	Toplam	
Birinci Basamak Tedavi Yanıtı	Tam Yanıt	Sayı	1	1	6	-	2	10	
		Yüzde	%20	%100	%54,5	-	%100	%50	
	Progresif Hastalık	Sayı	3	-	4	1	-	8	
		Yüzde	%60	-	%36,4	%100	-	%40	
	Parsiyel Yanıt	Sayı	-	-	1	-	-	1	
		Yüzde	-	-	%9,1	-	-	%5	
	Stabil Hastalık	Sayı	1	-	-	-	-	1	
		Yüzde	%20	-	-	-	-	%5	
	Toplam		Sayı	5	1	11	1	2	20
			Yüzde	%25	%5	%55	%5	%10	%100
Birinci Basamak Tedavide Radyoterapi									
			ABVD	DA- EPOCH-R	R- CHOP	R- DHAP	R- EPOCH	Toplam	
Radyoterapi +			1	-	5	-	-	6	
		-	4	1	6	1	2	14	
Toplam			5	1	11	1	2	20	
<p>ABVD:Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin;</p> <p>DA-EPOCH-R:Doz Ayarlanmış Etoposid, Doksorubisin, Siklofosamid, Vinkristin, Prednison, Rituksimab;</p> <p>R-CHOP:Rituksimab, Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolone</p> <p>R-DHAP:Rituksimab, Deksametazon, Sitarabin (Ara-C), Sisplatin</p> <p>EPOCH-R: Etoposid, Doksorubisin, Siklofosamid, Vinkristin, Prednison, Rituksimab</p>									

İkinci basamak tedavi alan 11 hastanın 1'ine BEAM protokolü, 1'ine brentuximab vedotin tedavisi, 1'ine DA-EPOCH-R protokolü, 1'ine ESHAP protokolü, 2'sine ICE protokolü, 3'üne R-DHAP protokolü, 1'ine R-EPOCH protokolü, 1'ine R-ICE protokolü uygulanmıştı. R-DHAP alan hastalardan birisi 2. basamak tedavide RT de almıştı.

Tablo 11: İkinci Basamak Tedavisi											
		BEAM	Brentuximab	DA-EPOCH-R	ESHAP	ICE	R-DHAP	R-EPOCH	R-ICE	Toplam	
İkinci Basamak Tedavi Yanıtı	Tam Yanıt	Sayı	1	-	-	-	1	1	1	-	4
		Yüzde	%100	-	-	-	%50	%33	%100	-	%36,4
	Progresif Hastalık	Sayı	-	-	-	1	1	1	-	-	3
		Yüzde	-	-	-	%100	%50	%33	-	-	%27,3
	Parsiyel Yanıt	Sayı	-	-	-	-	-	1	-	1	2
		Yüzde	-	-	-	-	-	33	-	%100	%18,2
	Yanıt değerlendirilmemiş	Sayı	-	1	1	-	-	-	-	-	2
		Yüzde	-	%100	%100	-	-	-	-	-	%18,2
	Toplam	Sayı	1	1	1	1	2	3	1	1	11
		Yüzde	%9,1	%9,1	%9,1	%9,1	%18,2	%27,3	%9,1	%9,1	%100
BEAM: Karmustin, Etoposid, Sitarabin, Melfalan;											
DA-EPOCH-R: Doz Ayarlanmış Etoposid, Doksorubisin, Siklofosamid, Vinkristin, Prednison, Rituksimab;											
ESHAP: Etoposid, Metil Prednisolon, Yüksek Doz Sitarabin, Sisplatin;											
ICE: İfosamid, Karboplatin, Etoposid; R-ICE: İfosamid, Karboplatin, Etoposid+ rituksimab											
R-DHAP: Rituksimab, Deksametazon, Sitarabin (Ara-C), Sisplatin											

İkinci basamak tedavi amacıyla brentuximab vedotin verilen hastanın takibi bırakması nedeniyle tedavi yanıtı değerlendirilemedi. DA-EPOCH-R verilen hastanın tedavisi ise devam etmekteydi. Geri kalan 9 hastanın yanıt değerlendirmesinde; BEAM tedavisi alan hastada tam metabolik yanıt, ESHAP tedavisi alan hastada progresif hastalık, ICE tedvaisi alan hastalardan birisinde tamyanıt, birisinde ise progresif hastalık, R-DHAP tedavisi alan 3 hastanın birinde tam yanıt, birinde parsiyel yanıt, birinde ise progressif hastalık, R-ICE tedavisi alan 1 hastada parsiyel yanıt geliştiği saptandı. Sonuç olarak, 2. basamak tedavisi tamamlanan 9 hastanın 4'ünde tam yanıt, 2'sinde parsiyel yanıt, 3'ünde ise progresif hastalık geliştiği gözlemlendi(tablo11).

İkinci basamak KT'den tam yanıt alınamayan 5 hastanın 4'üne ve tam yanıt alındıktan sonra nüks eden 1 hastaya(n=5)3. basamak tedavi verilmişti. Bir hastaya bendamustin+rituksimab+brentuximab vedotin tedavi protokolü, 1 hastaya brentuximab vedotin + ibrutinib tedavi protokolü, 1 hastaya ICE tedavi protokolü, 1 hastaya IGEV tedavi protokolü, 1 hastaya R-CHOP tedeavi protokolü uygulanması planlanmıştı.

Üçüncü basamak bendamustin+rituksimab+brentuximab vedotin tedavisi alan hastanın tedavisi devam ettiği için yanıt değerlendirmesi yapılamadı. Brentuximab vedotin + ibrutinib tedavisi alan 1 hasta ve ICE tedavisi alan bir hasta tedavi protokülü tamamlanamadan hayatını kaybetmiş. IGEV tedavisi alan bir hastada ve R-CHOP tedavisi alan 1 hastada ise tedaviye yanıt alınmamış ve hastalıkta progresyon gelişmiş olduğu belirlendi(tablo 12).

Otolog kök hücre nakli (OKİT), 2. basamak tedavisi sonrasında hastalık progresyonu olan 1 hastaya ve 3. basamak tedavi sonrası yine progresif hastalığı olan 1 hastaya olmak üzere toplam 2 hastaya yapılmıştı. Nakil sonrası her 2 hastada tam yanıt geliştiği saptandı.

Allojenik nakil, OKİT sonrası nüks eden 1 hastaya uygulanmış ve tedaviye tam yanıt alınmıştı.

Tablo 12: Üçüncü Basamak Tedavi								
		Bendamustin+ Rituksimab+ Brentuksimab	Brentuksimab+ ibrutinib	ICE	IGEV	R-CHOP	Toplam	
Üçüncü Basamak Yanıtı	Ölüm	Sayı	-	1	1	-	-	2
		Yüzde	-	%100	%100	-	-	%40
	Halen almakta	Sayı	1	-	-	-	-	1
		Yüzde	%100	-	-	-	-	%20
	Progresif Hastalık	Sayı	-	-	-	1	1	2
		Yüzde	-	-	-	%100	%100	%40
Toplam	Sayı	1	1	1	1	1	5	
	Yüzde	%20	%20	%20	%20	%20	%100	
ICE: İfosfamid, Karboplatin, Etoposid								
R-CHOP: Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolone								
IGEV: İfosfamide, Gemsitabin, Vinorelbine, Prednisone								

Hastaların ortalama takip süresi 32,3(±30,8) ay idi. Enkisa süreli takip edilen hasta 7 ay, en uzun süreli takip edilen hasta ise 134 ay takip edilmişti.

Birinci basamak tedaviye yanıt alınan 10 hastanın yanıt süresi ortalama 20.3 (±15,4) iken en kısa 5 ay, en uzun 60 ay idi.

Hastaların takibinde ortalama genel sağkalım süresi 863 gün(±907) iken en uzun genel sağkalım süresi 4169 gün, en kısa sağ kalım süresi 184 gündü.

Nükssüz sağkalım (PFS) süresi 12 hastada ortalama 815 (±1042) gün; en kısa 180, en uzun 3839 gün idi.

Olaysız sağkalım (EFS) süresi 17 hastada ortalama 522 (±426) gün olup en kısa 150, en uzun 1961 gün idi (Tablo 13).

Tablo 13: Tedavi Yanıt Süresi Ve Sağkalım						
	SAYI	ORTALAMA	STD. SAPMA	MEDİAN	EN KISA	EN UZUN
Takip süresi (Ay)	20	32,30	30,83	19,50	7	134
Birinci Basamak Tedavi Yanıt Süresi (Ay)	10	20,27	15,45	18,00	5	60
İkinci Basamak Tedavi Yanıt Süresi (Ay)	4	7,75	4,92	8,00	3	12
Genel Sağkalım (Gün)	20	862,20	907,09	555,50	184	4169
Nükssüz sağkalım(Gün)	12	815,75	1042,78	405	180	3839
Olaysız sağkalım(Gün)	17	522,88	426,00	450	150	1961

5.TARTIŞMA

Gri zon lenfoma yeni tanımlanmış bir lenfoma türüdür. Çoğu lenfoma vakası kesin bir lenfoma sınıfı ile sınıflandırılabilirken bazı vakalar çeşitli lenfoma sınıfları arasında özellik gösterir ve net bir şekilde sınıflandırılmaz. Bu vakaların hastalığı net bir şekilde sınıflandırılmadığı için tedavisi de net değildir. İlk kez 1998'de GZL terimi kullanılmış olup, 2008 yılında DSÖ tarafından DBBHL ile cHL arası özellik gösteren sınıflandırılmayan hastalık olarak B hücreli NHL olarak kabul edilmiştir. Gri zon lenfoma; Diffuz DBBHL ve cHL'ye göre daha agresif seyirli bir hastalıktır⁹⁵. Gri zon lenfoma hastalığının tedavisi için bir kılavuz bilgisi mevcut değildir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar içinde bulabildiğimiz en büyük çalışma Amerika merkezli 112 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmadır⁹¹. Bu çalışmada, 2008-2018 yılları arasında ülkemizde tanı almış ve tedavi edilmiş GZL hastalarının epidemiyolojik, patolojik özelliklerini, uygulanan tedavi rejimleri ve bu tedavilerin etkinliklerini ve yaşam süreleri üzerine olan etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Gri zon lenfoma ilk tanımlandığı zaman mediastinel tutulumla tanımlanmış olsa da daha sonra mediastinel tutulum olmayan formu da tanımlanmıştır. Yaptığımız çalışmada hastaların çoğunluğunda mediastinel tutulum vardı (%75). Bu oran Pilichowska M. ve arkadaşları tarafından yapılan²⁶ hastalık çalışmadaki %70 mediastinel tutulum oranı ile benzer⁹⁴, Evens AM. ve arkadaşları tarafından yapılan 112 hastalık çalışmadaki %43 oranına⁹¹ göre yüksek idi. Bu çalışmalarda; %31 ve %26 oranında bulky kitle (>10cm) bulunuyordu. Çalışmamızda ise bulky kitlesi olan hasta yoktu.

Hastaların median yaşı 37 (20-71) idi. Yaş aralığı ve median yaş diğer çalışmalar ile benzerdi^{91,94}. Cinsiyete göre bakıldığı zaman erkeklerde %55 kadınlarda %45 olmak üzere erkeklerde daha fazla görüldüğünü tespit ettik. Pilichowska M. ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerin oranı %62 iken, Evens AM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %73 idi. Türkiye’de GZL erkeklerde görülme oranı diğer çalışmalara benzer bir şekilde daha yüksek idi.

Vakaların çoğunda kemik iliği tutulumunun olmadığı bulundu. Yapılmış çalışmalarda da GZL’li vakalarda kemik iliği tutulumunun az olduğu gösterilmiştir^{91,94}.

Bizim çalışmamızda çoğu vaka ileri evrede tanı almışken(%70), Pilichowska M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakaların %65’i erken evrede, Evens AM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada%50’si erken %50’si ise ileri evrede tespit edilmiş^{91,94}.

Gri zon lenfoma vakaları için bir prognostik skorlama indeksi yoktur. Çalışmamızda, IPS ve IPI skorları ayrı olarak değerlendirildiğinde 2 skorlama sistemine göre uyumsuzluk vardı (IPS’ye göre çoğu vaka düşük riskli grupta iken, IPI’ye göre ise çoğu hasta orta riskli gruba dahil idi). Bu çelişkili sonuç, bu hastalığa özgü bir skorlama sisteminin geliştirilmesi gerektiği sonucunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamıza göre GZL’li vakalarda immünohistokimyasal olarak CD20(%90), CD30(%95), CD79(%90), CD15(%75), CD45(%50), Pax5(%100), Oct-2(%100), MUM1(%100), Bcl2(%50), Bcl6(%83) çoğunlukla pozitif olarak saptanırken, CD10 ve siklinD1, bakılan tüm vakalarda (-) olarak saptandı. CD15 haricinde diğer immünohistokimyasal pozitiflikler literatür ile benzer oranda bulunmuşken, CD15 bizim çalışmamızda daha yüksek oranda pozitif olarak saptandı (%75)^{91,94}

Birinci basamakta seçilen tedavinin tedaviye yanıt üzerine belirgin etkisi mevcut idi. Gri zon lenfoma hastalarında tedavide en çok R-CHOP ve ABVD tedavisi tercih edilmişti. %55 hastaya R-CHOP, %25 hastaya ise ABVD tedavisi verilmişti. Tedavi seçimi Pilichowska M. ve arkadaşları ile Andrew M. Evens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki tedavi seçimleri ile benzerdi. R-CHOP KT

protokolü ile tedavi edilen hastaların tam yanıt oranı %55 iken ABVD alan hastalarda bu oran %20 idi. DA-EPOCH-R alan 1 hasta ve R-EPOCH tedavisi alan 1 hastada tam yanıt alınmıştı. Wilson WH ve arkadaşları tarafından yapılan 24 GZL hastasının DA-EPOCH-R ile tedavisi ile tedavi sonrası 19 hastada tam yanıt(%79) sağlanmış olup 13 yıllık izleminin içeren çalışmada 5yıllık PFS %30, OS %83 bulunmuş. Bizim çalışmamızda da etoposid içeren rejimlerle tedavi edilen hastaların tedavi yanıtının üstün olması nedeniyle GZL hastalarının tedavisinin uygun hastalarda etoposid içeren tedavi rejimleriyle yapılması gerektiğini düşündürmüştür⁹⁵.

Andrew M. Evens ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 31 aylık gözlem sonucu 2 yıllık PFS ve OS, sırayla %40 ve %88 olarak tespit edilmiş. DBBHL protokolü ile KT alanlarda (CHOP, EPOCH vb) PFS %51 iken cHL protokolü ile KT alanlarda (ABVD) PFS %22 saptanmış. Bizim çalışmamızda da EPOCH ve R-CHOP KT'si alan hastaların tedaviye yanıt oranı ABVD alan hastalara göre yüksekti. Bu bulgular tedavi seçiminde GZL hastalarının tedavisinde DBBHL protokülü ile tedavi planlaması yapılmasının daha etkili olacağını düşündürdü.

Birinci basamak tedaviye yanıt oranı ise bizim çalışmamızda, yapılan diğer çalışmalara göre bir miktar düşük olarak saptandı. Çalışmamızda birinci basamak tedaviye tam yanıt oranı %50 iken, Evens AM. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %59, Pilichowska M. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %56 idi.

Fransa merkezli bir vaka serisinde esc-BEACOPP gibi yoğun kemoteropatik ajanların daha yüksek başarı saptandığını⁹⁶ ifade etse de 3 yıllık EFS oranı %73 olup bu tedavinin yoğun KT'ye bağlı tokisisitesi göz önüne alındığında diğer çalışmalardaki %70 civarı R-CHOP yanıtı göz önüne alındığında klasik tedavi yöntemi olarak seçilmesi doğru olmayabilir.

Amerika'daki 15 merkezde klinik ve patolojik açıdan değerlendirmenin birlikte yapıldığı; Pilichowska M. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada GZL olarak tedavi alan toplam hasta sayısının 68 olduğu fakat 5 hematopatolojist ile yapılan tekrar değerlendirmede bu 68 vakanın sadece 26 tanesi GZL olarak kabul edildiği belirtilmiş. Bu sonuç GZL tanısının DBBHL ve

cHL nin varyantları ile karışabilme ihtimalinin yüksek olduğunu ortaya koyuyor. Tekrar değerlendirilmede cHL olarak saptanan hastaların PFS ve OS düşük olması da bu hastaların uygun tedavi almamasına bağlanılmış. Gri zon lenfoma tanısı alan hastalarda KT'ye yanıt alınamaması durumunda tanıyı gözden geçirmekte fayda olabilir.

Çalışmamızın zayıf tarafları, hasta sayımızın az olması, verilerini biraraya getirdiğimiz hastaların preparatlarının bir patoloji konseyinin kontrolünden geçirilerek teyit edilmemiş olmasıydı. Gri zon lenfoma nadir görülmesi ve tanı konmasının biraz daha karışık olması nedeniyle bu konuda uzmanlaşmış bir patoloji hekim konseyi tarafından değerlendirilmesi tanının doğrulanması açısından daha iyi olabilirdi. Diğer zayıf noktası ise retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların belli bir protokol ile takip edilmemiş olması idi.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada 2008-2018 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen 20 hastanın demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar verileri değerlendirildi ve şu sonuçlar elde edildi.

1. Gri zon lenfoma tanı yaşı median 39 idi.
2. Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre daha yüksekti(%55).
3. Hastaların ECOG performans skorlamasına göre %95 hasta ECOG 0 ve 1 idi.
4. Vakaların çoğunluğunda mediastinel tutulum saptandı(%75).
5. Kemik iliği tutulumu oranı düşük bulundu(%8,7).
6. Hastaların hiçbirinde bulky(>10 cm) kitle yoktu.
7. Tanı konulma anında hastaların çoğunun ileri evre olduğu bulundu(%70).
8. Hastaların IPI ve IPS prognostik skora sistemine göre farklı risk grubuna giriyor olması, bu hastalık grubuna yönelik bir skora sistemi geliştirilmesi gerektiğini düşündürdü.

9. Birinci basamak tedavide DBBHL tedavisinde kullanılan tedaviler (CHOP,EPOCH vb) daha etkindi. Özellikle etoposid içeren rejimler ilk basamakta %100 tam yanıt sağlamıştı.

Hastalığın daha iyi anlaşılması için standardize edilmiş bir yaklaşımla daha çok hasta ile yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, hasta sayısının az olması nedeniyle istatistik olarak karşılaştırmalı sonuçlar elde edilemese de nadir görülen bir hastalığın Türkiye'deki verilerini ortaya koyması açısından faydalı olmuştur.



KAYNAKLAR

1. Jaffe ES. Introduction: Hodgkin's lymphoma—pathology, pathogenesis, and treatment. *Semin Hematol* 1999;36:217–19
2. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012; 380 (9844): 848-57.
3. Glaser SL, Clarke CA, Nugent RA, et al. Social class and risk of Hodgkin's disease in young-adult women in 1988-94. *Int J Cancer* 2002; 98(1):110-7.
4. Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328(14):1023-30.
5. Steven H, Swerdlow, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127, no.20 2016; 2375-2390.
6. Martelli, Maurizio, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology* 2013; 87.2: 146-17.
7. [Elias Campo](#), [Steven H, Swerdlow](#), Nancy L, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. [Blood](#) 2011 May 12; 117(19): 5019–5032.
8. Garcia, JF, et al. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. *Histopathology* 47.1 2005; 101-110.
9. Grant, Cliona, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma, classic Hodgkin lymphoma presenting in the mediastinum, and mediastinal gray zone lymphoma: what is the oncologist to do?. *Current hematologic malignancy reports* 6.3 2011; 157-163.
10. Evens, Andrew M, et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: Characteristics, outcomes, and prognostication among a

large multicenter cohort. *American journal of hematology* 90.9 2015; 778-783.

11. Traverse Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *American Journal of Surgical Pathology* 2005; 29:1411-1421.
12. Kenneth F, Fischer R. Lymphomas. In: Beutler E, Coller B, Lictman M, Kipps T, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology* New York: Mc Graw Hill. 2001:1237-63.
13. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 1832;17:69–97.
14. Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease) with remarks. *Guys Hosp Rep* 1865; 11:56–67.
15. Chapter 103: Non-Hodgkin's lymphoma. Freedman AS, Jacobson CA, Mauch P, Aster JC In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
16. Roschewski MJ, Wilson WH. Chapter 106: Non-Hodgkin Lymphoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE(eds). *Abeloff's Clinical Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
17. Anderson T, Chabner BA, Young RC, et al. Malignant lymphoma. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982; 50:2699.
18. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649.
19. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1466.

20. Wang SS, Slager SL, Brennan P, et al. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood* 2007; 109:3479.
21. Br J, Lu Y, Sullivan-Halley J et al Family history of haematopoietic malignancies and non-Hodgkin's lymphoma risk in the California Teachers Study. *Cancer* 2009; 100:524.
22. Br J, Clarke CA, Morton LM et al.Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. *Cancer* 2013; 109:280.
23. Ulcickas Yood M, Quesenberry CP, Jr Guo D, et al.Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007; 46:107.
24. Wang F, Xu RH, Han B, et al. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers. *Cancer* 2007; 109:1360.
25. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, et al.Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008; 111:4029.
26. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, et al.Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2009; 125:398.
27. Laurent C, Baron M, Amara N, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol* 2017; 35:2008.
28. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:3046.
29. Florentine BD, Staymates B, Rabadi M, et al. The reliability of fine-needle aspiration biopsy as the initial diagnostic procedure for palpable masses:

a 4-year experience of 730 patients from a community hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic. *Cancer* 2006; 107:406.].

30. Proctor IE, McNamara C, Rodriguez-Justo M, et al. Importance of expert central review in the diagnosis of lymphoid malignancies in a regional cancer network. *J Clin Oncol* 2011; 29:1431.
31. 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; 32:3059.
32. Gobbi PG, Ghirardelli ML, Solcia M, et al. Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance. *J Clin Oncol* 2001; 19:1388.
33. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:1824.
34. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Origin of nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal center B cells. *N Engl J Med* 1997; 337:453–8.
35. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
36. Correa P, O'Connor GT. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1971; 8:192.
37. Evens AM, Antillón M, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC. Racial disparities in Hodgkin's lymphoma: a comprehensive population-based analysis. *Ann Oncol* 2012; 23:2128.
38. Cozen W, Katz J, Mack TM. Risk patterns of Hodgkin's disease in Los Angeles vary by cell type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1:261.

39. Glaser SL. Regional variation in Hodgkin's disease incidence by histologic subtype in the US. *Cancer* 1987; 60:2841.
40. McNally RJ, Alston RD, Cairns DP, et al. Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west England. *Br J Haematol* 2003; 123:60.
41. Hu E, Hufford S, Lukes R, et al. Third-World Hodgkin's disease at Los Angeles County-University of Southern California Medical Center. *J Clin Oncol* 1988; 6:1285.
42. Grulich AE, Li Y, McDonald A, et al. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2002; 16:1155.
43. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:425.
44. Hollander P, Rostgaard K, Smedby KE, et al. Autoimmune and Atopic Disorders and Risk of Classical Hodgkin Lymphoma. *Am J Epidemiol* 2015; 182:624.
45. Landgren O, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Björkholm M. Survival patterns in patients with Hodgkin's lymphoma with a pre-existing hospital discharge diagnosis of autoimmune disease. *J Clin Oncol* 2010; 28:5081.
46. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood* 2015; 126:1990.
47. Grufferman S, Cole P, Smith PG, Lukes RJ. Hodgkin's disease in siblings. *N Engl J Med* 1977; 296:248.
48. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995; 332:413.

49. Tan KL, Scott DW, Hong F, et al. Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a correlative study from the E2496 Intergroup trial. *Blood* 2012; 120:3280.
50. Warnke RA, Weiss LM, Chan JK, Cleary ML, Dorfman RF. Tumors of the lymph nodes and spleen. Atlas of tumor pathology (electronic fascicle), Third series, fascicle 14, 1995, Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology.
51. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol* 2009; 4:151.
52. Von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, et al. Classical Hodgkin's disease Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol* 1997; 151:1123.
53. 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.
54. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3048.
55. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zolinger R, Connors J. Hodgkin's lymphoma: Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory and Relapsed Diseases. *Hematology* 2003; 225-242.
56. 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* 1998; 339(21): p. 1506-14.
57. Diefenbach, CS, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* Nov 2015; 171(4):530-8.

58. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 366:399–408.
59. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines) Hodgkin lymphoma V.3.2018: National Comprehensive CancerNetwork, 2014. Available at NCCN.org. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Last Accessed on December 30, 2018.
60. Noordijk EM, Thomas J, Ferme C. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: The H9-F trial and H9u trial in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:6505a.
61. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involvedfieldradiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis ofthe German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:4199–4206.
62. Borchmann P, Engert A, Pluetschow A. Dose-intensified combined modality treatment with 2 cycles of BEACOPP escalated followed by 2 cycles of ABVD and involved field radiotherapy (IF-RT) is superior to 4 cycles of ABVD and IFRT in patients with early unfavourable Hodgkin lymphoma (HL): An analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSg) HD14 trial. *ASH Annu Meet Abstr* 2008; 112:367.
63. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365:203–212.
64. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. BEACOPP (escalated × 4 + baseline × 4 cycles) vs ABVD (×8 cycles) in stage III-IV, high risk Hodgkin lymphoma (IPS >3). Intergroup Study 20012 (Abstract 8002). *J Clin Oncol* 2012; 30:510.
65. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PETguided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): A randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379:1791–1799.

66. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:805–811.
67. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365:203–212.
68. Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005; 84:1–12.
69. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2001.
70. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. 2012.
71. SEER Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute. Bethesda, MD,; Retrieved December 10,2018 from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>].
72. Hartge P, Wang SS, Bracci PM, et al. Non-Hodgkin Lymphoma. In: Schottenfeld D, Fraumeni JFJ (eds). *Cancer epidemiology and prevention*. Vol. 2006. New York: Oxford University Press; pp. 898–918.
73. Zhang Y, Dai Y, Zheng T, Ma S. Risk Factors of Non-Hodgkin Lymphoma. *Expert Opin Med Diagn*. 2011; 5(6):539-550.
74. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265.
75. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer* 2011; 117:2530.
76. Goldin LR, Landgren O, McMaster ML, et al. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2402.
77. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2009; 146:91.

78. Ziepert, M, Hasenclever, D, Kuhnt, E, et al. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:2373.
79. 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; 32:3059.
80. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; 26:14.
81. Phan J, Mazloom A, Medeiros J, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:27.
82. 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.
83. Cunningham D, Hawkes E, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: A phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381:9880.
84. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:6.
85. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:3100-9.
86. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:4184-90.

87. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study. *J Clin Oncol* 2011;29:4079-87.
88. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2015;125:2579-81.
89. Garcia JF, Mollejo M, Fraga M, et al. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. *Histopathology* 2005; 47:101-10. PMID:15982329
90. Higgins JP, Warnke RA. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 1999; 112:241-7.
91. Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort.. *Am J Hematol.* 2015; 90:778-83. PMID:26044261
92. Eberle FC, Salaverria I, Steidl C, et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. *Mod Pathol* 2011; 24:1586-97. PMID:21822207
93. Gonzalez CL, Medeiros LJ, Jaffe ES. 1402 Composite lymphoma. A clinicopathologic analysis of nine patients with Hodgkin's disease and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:81-9.
94. Pilichowska M, Pittaluga S, Ferry JA, et al. Clinicopathologic consensus study of gray zone lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical HL. *Blood Adv.* December 11, 2017; 1(26):2600-2609.
95. Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A, et al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood* 2014; 124:1563-9
96. Sarkozy C, Molina T, Ghesquieres H, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: clinico-pathological characteristics and outcomes of patients from the Lymphoma Study Association. *Haematologica* 2017;102(1):150-159.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABVD:Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

AIDS:Edinilmiş İmmun Yetmezlik Sendromu

B PLL:B Hücreli Prolenfositik Lösemi

BEACOPP: Etoposid, Adriamisin, Siklofosfamid, Onkovin, Prokarbazin, Prednisone

BEAM: Karmustin, Etoposid , Sitarabin, Melfalan

BL: Burkitt Lenfoma

cHL: Klasik Hodgkin Lenfoma

DA-EPOCH-R: Doz Ayarlanmış Etoposid, Doksorubisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prednison, Ritusimab

DBHL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DHAP: Dekzametazon, Sisplatin, Sitarabin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein-Barr Virüsü

EFS: Olaysız Sağkalım

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma Ve Tedavi Organizasyonu

EPOCH-R: Etoposid, Doksorubisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prednison Ritusimab

ESHAP: Etoposid, Metil Prednisolon, Yüksek Doz Sitarabin, Sisplatin

GDP: Gemsitabin, Dekzametazon, Sisplatin

GELA: Groupe D'étude Des Lymphomes De

GHSg: German Hodgkin Study Group

GZL: Gri Zon Lenfoma

HCV: Hepatit C Virüsü

HHV-8: Human Herpes Virus 8
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HL: Hodgkin Lenfoma
HTLV-1: İnsan T Hücresi Lösemi / Lenfoma Virüsü
ICE: İfosfamid, Karboplatin, Etoposit
IPI: Uluslararası Prognostik İndeks
IPS: Uluslararası Prognostik Skorlama
KLL: Küçük Lenfositik Lenfoma/Kronik Lenfositik Lösemi
KT: Kemoterapi
MALT: Mukoza İle İlişkili Lenfoid Doku
MBL: Monoklonal B Hücreli Lenfositoz
MCHL: Mikst Sellüler Hodgkin Lenfoma
MGUS: Igm Tipi Monoklonal Gammopati
MGZL: Mediastinel Gri Zon Lenfoma
NHL : Non-Hodgkin Lenfoma
NMGZL: Nonmediastinel Gri Zon Lenfoma
NOS: Başka Yerde Sınıflandırılmayan
OKİT: Otolog Kök Hücre Transplantı
OS: Genel Sağkalım
PFS :Hastalısız Sağkalım
R-CHOP : Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin Prednisolone
R-DHAP : Rituksimab, Deksametazon, Sitarabin (Ara-C), Sisplatin
RT: Radyoterapi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: ECOG Performans Durumu Sınıflaması

Tablo 2: Deauville Skoru

Tablo 3: Hodgkin Lenfoma Sınıflaması

Tablo 4: Ann Arbor Evreleme Sistemi

Tablo 5: IPS Skorlama Sistemi

Tablo 6: Ann Arbor Evreleme Sisteminin Lugano Modifikasyonu

Tablo 7: Dünya Sağlık Örgütü 2016 Sınıflaması Olgun B Hücreli Lenfomalar

Tablo 8: IPI Skorlama Sistemi

Tablo 9: Gri Zon Lenfomalı Vakaların Temel Karakteristik Özellikleri

Tablo 10: Birinci Basamak Tedavisi

Tablo 11: İkinci Basamak Tedavisi

Tablo 12: Üçüncü Basamak Tedavisi

Tablo 13: Tedavi Yanıt Süresi Ve Sağkalım