



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNE
BAŞVURAN NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARIN
HİSTOPATOLOJİK ALT TIPLERİNİN KLİNİK VE
PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FERAY TABAKAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ALİ ARICAN

MERSİN – 2015



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNE
BAŞVURAN NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARIN
HİSTOPATOLOJİK ALT TİPLERİNİN KLİNİK VE
PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FERAY TABAKAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ALİ ARICAN

MERSİN – 2015

TEŞEKKÜR

Me.Ü.T.F İç Hastalıkları A.B.D.'nda çalıştığım süre boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hoşgörülerini esirgemeyen başta sayın İç Hastalıkları A.B.D. başkanımız ve tez danışmanım Prof.Dr.Ali ARICAN olmak üzere tüm hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Hasta arşivini açan ve her aşamada bana destek olan Onkoloji B.D. öğretim üyelerinden Doç.Dr.Emel SEZER'e, Hematoloji B.D. öğretim üyelerinden Prof.Dr.Eyüp Naci Tiftik ve Yrd.Doç.Dr.Anıl Tombak'a, patoloji preperatlarının değerlendirilmesinde katkılarından dolayı Doç.Dr.Tuba KARA'ya, tezimin her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik A.B.D.'ndan Araş.Gör.Didem Ovla'ya, eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim Doç.Dr.Kenan Turgutalp'e, tüm zorlukları beraber aştığımız, iyi ve kötü günleri paylaştığımız başta Dr.Zeynep Ebru ESER, Dr.Simge BARDAK olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili aileme, hayatımı anlamlandıran, varlıklarından güç aldığım, can yoldaşım eşim İbrahim TABAKAN ve canım kızım Naz TABAKAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Feray TABAKAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Non-Hodgkin Lenfomanın Tanımı ve Sınıflaması	9
Non-Hodgkin Lenfomanın Alt Tipleri	12
İndolent Lenfoma Alt Tipleri	12
Agresif Lenfoma Alt Tipleri	13
Non-Hodgkin Lenfomanın Epidemiyolojisi	15
Non-Hodgkin Lenfomanın Nedenleri	16
Non-Hodgkin Lenfomada Kromozom Anormallikleri	18
Non-Hodgkin Lenfomanın Tanısı	19
Non-Hodgkin Lenfomada Klinik	19
Non-Hodgkin Lenfomanın Evrelemesi	20
Non-Hodgkin Lenfomada Tedavi	23
Non-Hodgkin Lenfomada Kemik İliği Nakli	24
Non-Hodgkin Lenfomada Sağkalım Süresine Etki Eden Faktörler	25
Non-Hodgkin Lenfomada İmmunfenotipik Özellikler	27
GEREÇ VE YÖNTEM	28
İstatistiksel Analiz	30
BULGULAR	31

Genel Bulgular	31
Tedavi Yanıt Oranları	36
Sağ Kalım Analizleri	41
Genel Sağ Kalım Analizleri	41
Tam Yanıt Alınan Hastalarda Sağ Kalım Analizleri	55
TARTIŞMA	67
SONUÇ VE ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR	76
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	88
ŞEKİLLER DİZİNİ	90
TABLolar DİZİNİ	92
GRAFİKLER DİZİNİ	93

ÖZET

Lenfoma; immün sistem ve lenfo-retiküler sistemi oluşturan lenfositlerin klonal lenfoid sistem tümörüdür. Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olarak iki ana alt grupta sınıflandırılır. NHL; B lenfosit, T lenfosit ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden köken alan lenfoid sistem tümörleridir. NHL, lenf nodları ya da extranodal lenfatik dokudan köken alan olabilir.

NHL yeni tanılı kanser vakalarının %4'ünü, lenfomaların %90'ını oluşturmaktadır. Erkeklerde altıncı, kadınlarda beşinci en sık görülen kanser türüdür. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir.

NHL oldukça heterojen bir hastalık grubu olduğu için evreleme dışında prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi, kötü prognozlu hasta gruplarının tanımlanması oldukça önemlidir.

Bu çalışmada hastaların klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve sonuçları, sağkalımları, sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörlerin önemi retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalarımızın ortalama yaşı 57 (16-87) olarak bulundu. Erkek/kadın oranı, literatürle uyumlu olarak fazlaydı. En sık görülen histopatolojik alt tip diffüz büyük B hücreli lenfomaydı. Tanı anında ileri evre olarak tespit edilen hasta sayısı literatürden daha fazlaydı. IPI skoru, B semptomu, LDH düzeyi, albumin düzeyi, β 2 mikroglobulin düzeyi ve lenfosit sayısının prognostik öneme sahip olduğu görüldü. En sık tutulan ektranodal organ mideydi. İleri evre, yüksek IPI skoru, ektranodal organ tutulumu, dalak ve tonsil tutulumu daha kısa sağ kalım süresi ile ilişkili bulundu.

NHL tanısı, sınıflandırılması, evrelemesi ve tedavisinde büyük ilerlemeler ve yenilikler kaydedilmiştir. Böylelikle belirli merkezlerin kendi tedavi sonuçlarını değerlendirmeleri önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Non-Hodgkin Lenfoma, sağ kalım oranı, IPI skoru

SUMMARY

Clinical And Pathological Evaluation Of Histopathologic Subtypes Of Patients With Non-Hodgkin Lymphoma Who Admitted To Mersin University School Of Medicine Hospital

Lymphoma is a clonal lymphoid system tumor of lymphocytes which participate in immune system and lenforeticular system. It is classified in two big groups: Hodgkin lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). NHL are lymphoid system tumors originating from B lymphocytes, T lymphocytes and natural killer (NK) cells. NHL can develop in lymph nodes or extranodal lymphatic tissue.

NHL accounts 4% of newly diagnosed cancer cases and 90% of lymphomas. It is the sixth most common cancer type in males, fifth most common cancer in females. It is more common in males than in females.

As NHL is moderately heterogeneous group of disease, it is very important to determine the factors affecting the prognosis apart from the stage and to identify the patient groups with poor prognosis.

In this study, clinical features of the patients, treatment regimens and results, survival rates and the importance of prognostic factors which may affect survival were evaluated retrospectively.

Median age of the patients was 57 (16-87) years. Male/female ratio was high and compatible with the literature. The most common histopathologic subtype was diffuse large B cell lymphoma. Number of the patients with advanced stage at the time of the diagnosis was found more than the ones reported in the literature. IPI score, B symptoms, LDH level, albumin level, β 2 mikroglobulin level and lymphocyte count were shown to have prognostic significance. Stomach was the most commonly affected extranodal organ. Advanced stage, high IPI score, extranodal organ involvement, spleen and tonsil involvement were found to be related with short survival.

Great developments and new advances have been reported in diagnosis, classification, staging and treatment of NHL. Thus, it is important for each center to evaluate its own treatment results.

Key words: Non-Hodgkin Lymphoma, survival rate, IPI score

GİRİŞ VE AMAÇ

NHL, lenf nodları ya da ektranodal lenfatik dokudan köken alan B, T veya NK hücrelerinin klonal proliferatif hastalığıdır¹. NHL yeni tanılı kanser vakalarının %4'ünü, lenfomaların %90'ını oluşturmaktadır. NHL'nin %85-90'ı B hücrelidir².

NHL'li olguların klinik özellikleri, coğrafi faktörlerle ilgili olarak değişiklik göstermektedir. Farklı bölgelerde hastaların özelliklerinin belirlenmesi, farklı prognostik parametrelerin tanımlanması oldukça önemlidir^{2,3}.

Hastalığın gelişiminde birçok faktör etkilidir. Bağışıklık sistemi doğrudan veya kazanılmış immün yetmezlik sendrom (acquired immunodeficiency syndrome-AIDS) gibi sonradan baskılananlarda, bazı viral hastalıklarda İnsan T hücreli lenfotropik virus (HTLV-1), Ebsteinn Barr Virüs (EBV), HHV-8 (insan herpes virüsü/Kaposi sarkomu ile ilişkili virüs), hepatit C virüsü (HCV), bazı ilaçlar (Romatoid artrit tedavisinde kullanılan TNF-alfa inhibitörleri, bazı kemoterapi ilaçları), kronik inflamasyon ve antijenik uyarı (midede helicobakter pilori inflamasyonu, sjögren sendromu), bazı iş kollarında (boya sanayi, marangoz, deri sanayi, çatı işleriyle uğraşanlar vs.) çalışanlarda daha fazla görülür^{4,5}.

NHL, daha çok ileri yaşta görülmekle birlikte, herhangi bir yaşta meydana gelebilir. Hastalığa özgü bir şikayet yoktur, çok farklı şikayetlere neden olabilir. Halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı, terleme, ateş, lenf bezlerinde büyüme, ciltte iyileşmeyen yaralar veya mediastinal tutulum görülebilir. Bazı hastalarda ise ani gelişen nefes almada zorluk, yüzde, boyunda şişlik ve hipotansiyon (vena kava superior sendromu) gelişebilir^{4,5}.

Tanı lenf nodunun yapısını gösterebilmek için eksizyonel biyopsi, lenfoid hücrelerini doğrulamak için immunohistokimyasal boyamalar, akım sitometrisi ile B hücreli lenfomalar için CD19, CD20; T hücreli lenfomalar için CD3, CD4, CD8 pozitifliğinin gösterilmesi, kromozom değişikliklerinin gösterilmesi ile konabilir⁵.

NHL oldukça heterojen bir hastalık grubu olduğu için evreleme dışında prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi ve kötü prognozlu hasta gruplarının tanımlanması oldukça önemlidir⁶.

NHL'de tedavi sonrası tam yanıt %60-80 civarındadır ve ortalama beş yıllık yaşam şansı %55'in üzerindedir⁷. Tedavide, tümör yükü düşük ve

semptomu olmayan, yeni tanı almış indolent lenfomalarda “izle ve bekle” kabul görmüş bir yaklaşımdır. Bu hastalara, izlem sırasında, yakınmaların ortaya çıkması halinde tedavi verilmesi önerilmektedir. İleri evre hastalıkta; tek ajanlı veya kombinasyon kemoterapisi uygulanabilir. İkinci basamak tedavi seçenekleri; radyoimmünoterapi, kemoimmünoterapi, olog veya allojenik kök hücre transplantasyonudur⁸.

NHL tanısı, sınıflandırılması, evrelemesi ve tedavisinde büyük ilerlemeler ve yenilikler kaydedilmiştir. Böylelikle belirli merkezlerin kendi tedavi sonuçlarını değerlendirmeleri önem kazanmaktadır.

Araştırmamızın amacı; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne herhangi bir polikliniğe başvurmuş ve Non-Hodgkin Lenfoma tanısı almış, Dahiliye A.D.'nin Tıbbi Onkoloji ve Hematoloji B.D.'na yönlendirilen hastaların klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve sonuçları, sağkalımları, sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörlerin önemini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Non-Hodgkin Lenfomanın Tanımı ve Sınıflaması

Lenfoma; immün sistem ve lenfo-retiküler sistemi oluşturan lenfositlerin klonal lenfoid sistem tümörüdür. Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olarak iki ana alt grupta sınıflandırılır¹⁰. NHL, Hodgkin dışında kalan; B lenfosit, T lenfosit veya doğal öldürücü (NK) hücrelerden köken alan lenfoid sistem tümörleridir^{4,9}.

Lenfositler, hematopoetik kök hücrelerden gelişerek, hücre yüzey reseptörlerine göre farklı morfolojiler gösterirler. Lenfoid tümör hücreleri, farklılaşma aşamasında duraksamış bu öncül hücrelerin klonal çoğalmasından oluşan malign formlardır¹¹. Hücrelerin çoğalma, olgunlaşma ve karşılaştıkları antijene spesifik olarak seçilme özellikleri mevcuttur. Her hücre tipi de, olgunlaşma sürecinin herhangi bir basamağında klonojenik olarak anormal çoğalabilir. Bu nedenle NHL'nın farklı davranış sergileyen, farklı alt tiplerinin olması hastalığın doğası gereğidir¹².

İmmunoloji, moleküler genetik gibi alanlarda kaydedilen büyük gelişmelere rağmen lenfomaların sınıflaması, histopatolojide en tartışmalı konulardan biridir. Sitogenetik, moleküler ve immunolojik yöntemlerdeki gelişmeler lenfoid neoplazmların patogenezinine yeni bir bakış açısı kazandırmıştır^{13,14}.

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak, heterojen bir hastalıklar grubudur. Bu nedenle, histopatolojik sınıflama; lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardizasyonu için oldukça önemlidir^{6,15}. Geçmişte kullanılıp günümüzde terk edilmiş olan ve şuan kullanılmakta olan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1: Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler

Rappaport (1956)
Lukes-Collins (1966)
Kiel (1974)
Working Formulation for Clinical Usage (1982)
REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1994)
WHO Sınıflaması (1997)
WHO Sınıflaması (2001)
Revize WHO sınıflaması (2008)

Rappaport Sınıflaması: Hücre morfolojisi ve infiltrasyon paterni göz önüne alınarak yapılmış olup, immünolojik hücre kökenleriyle çelişir ve bu nedenle terk edilmiştir^{6,15}.

KİEL Sınıflaması: Histopatoloji ve sitolojiye dayanarak yapılmış olup, daha sonra B ve T fenotiplerine göre yeniden düzenlenmiştir. Nodal lenfomalar için yapılmış olup, ektranodal lenfomalar için uygun bir sınıflama sistemi olmaması ve NK hücre neoplazileri tanımlanmamış olması nedeni ile terk edilmiştir^{6,15}.

Working Formulation (WF) Sınıflaması: Histopatolojik ve sitolojik özelliklere dayanan bu sınıflamada, immünfenotipik özelliklere göre sınıflama yapılmamıştır. WF Sınıflaması, 1960 ve 1970 yıllarındaki protokoller ile tedavi edilen lenfoma hastalarının sağkalım verilerine dayanılarak yapılmış olup günümüzde yenilenen tedavi yöntemleri nedeniyle bu sınıflama terk edilmiştir^{6,15}.

REAL (Revised European-American Lymphoma / Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma) Sınıflaması: REAL sınıflaması, immünolojik, genotipik, sitogenetik, klinik ve prognostik özellikler kullanılarak oluşturulmuştur. Bu sınıflamada nodal ve ektranodal ayrımı yapılmıştır, ancak morfolojik özellikler belirtilmemiş ve farklı kategorilerin derecelendirilmesi yapılmamıştır^{6,15}.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması: Yeni bir sınıflama sistemi olmayıp, REAL sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi ve REAL sınıflamasında yeterli veri olmadığı için tahmini olarak belirtilen tanımların

kesinleştirilmesi ile oluşturulmuştur. En son 2008'de revize edilmiştir. WHO sınıflaması Tablo-2' de verilmiştir.

Tablo-2: WHO sınıflaması¹⁶

I. Prekürsör lenfoid neoplaziler
Prekürsör B lenfoblastik lösemi/ lenfoma
Prekürsör T lenfoblastik lösemi/ lenfoma
II. Matür B hücreli neoplaziler
Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
B-hücreli prolenfositik lösemi
Splenik marjinal zon B-hücreli lenfoma
Hairy cell lösemi
Splenik B-hücreli lenfoma/lösemi, sınıflandırılmayan
o Splenik diffüz kırmızı pulpanın küçük B hücreli lenfoması
o Hairy cell lösemi, varyant
Lenfoplazmasitik lenfoma
o Waldenström makroglobulinemisi
Ağır zincir hastalıkları
o Alfa ağır zincir hastalığı
o Gama ağır zincir hastalığı
o Mü ağır zincir hastalığı
Plazma hücreli myelom
Kemiğin soliter plazmasitomu
Ekstraosseöz plazmasitom
Ekstranodal marjinal zon B-hücreli lenfoma (MALT lenfoma)
Nodal marjinal zon lenfoma
o Pediatrik Nodal marjinal zon lenfoma
Foliküler lenfoma
o Pediatrik Foliküler lenfoma
Primer kütanöz follikül merkez hücreli lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)
o T/Histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma
o SSS'nin primer DBBHL
o Primer kütanöz DBBHL
o Yaşlıların EBV-pozitif DBBHL
Kronik inflamasyon ilişkili DBBHL
Lenfomatoid granüloatozis
Primer mediastinel (timik) büyük B hücreli lenfoma
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
ALK-pozitif büyük B hücreli lenfoma
Plazmablastik lenfoma
HHV-8 ile ilişkili Multisentrik Castleman hastalığı kaynaklı büyük B hücreli lenfoma
Primer efüzyon lenfoması
Burkitt lenfoma B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, DBBHL ve Burkitt lenfoma arası özellikler içeren

B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, DBBHL ve klasik Hodgkin lenfoma arası özellikler içeren
III. Matür T-hücreli ve NK hücreli neoplaziler
T hücreli prolenfositik lösemi
T-hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
NK hücrelerinin kronik lenfoproliferatif hastalığı
Agressif NK- hücreli lösemi
Çocukluk çağıının sistemik EBV (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalığı
Hydroa vacciniforme benzeri lenfoma
Erişkin T hücreli lenfoma/lösemi
Ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma, nasal tip
Enteropoti ilişkili T-hücreli lenfoma
Hepatosplenik T-hücreli lenfoma
Subkutanöz pannikülitis-benzeri T-hücreli lenfoma
Mikozis fungoides
Sezary Sendromu
Primer kutanöz CD 30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar
o Lenfomatoid papulozis
o Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli, lenfoma
Primer kutanöz gamma-delta T hücreli lenfoma
Primer kütanöz CD8(+) agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma
Primer kütanöz CD4(+) küçük/orta T hücreli lenfoma
Periferik T hücreli lenfoma, NOS
Angioimmunoblastik T hücreli lenfoma
Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK (+)
Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK (-)

Non-Hodgkin Lenfomanın Alt Tipleri

Biyolojik davranışlarına göre; indolent, lokalize indolent, agresif, yüksek derecede agresif olarak gruplandırılmıştır . İndolent lenfomalar sıklıkla ileri yaşta görülür ve düşük çoğalma hızına sahiptirler. Lokalize indolent lenfomalar, her yaş grubunda görülebilir ve hastalık sınırlı kalmaya eğilimlidir. Tedavi ile kür sağlanabilir. Agresif lenfomalar her yaş grubunda görülebilir ve yüksek çoğalma hızına sahiptirler. Tedavi edilmediklerinde sağkalım kısadır. Yüksek derecede agresif lenfomalar, sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde görülür, tanı anında ileri evrededir ve tedavi edilmediklerinde çok hızlı ilerleme gösterirler¹¹.

İndolent Lenfoma Alt Tipleri

Foliküler Lenfoma(FL): Germinal merkez B hücrelerinin, folliküler patern göstermesiyle karakterlidir. Erişkin NHL'lerinin ABD'de %35'ini, dünyada

%22'sini oluşturur. İnsidansı Avrupa, Asya ve az gelişmiş ülkelerde daha düşüktür. Ortalama yaş 55-65 yaş arasındadır. Erkek/kadın oranı 1/1,7'dir⁷⁰.

Hastaların büyük kısmı, asemptomatik lenfadenopati ile başvururlar ve %25'inde B semptomu bulunur. Tanı anında genellikle ilerlemiş halde olurlar. Kemik iliği tutulumu %30-60 arasında görülür⁷¹.

Lenfoplazmositik Lenfoma (LPL): LPL tüm NHL'lerin %1-2'sini oluşturur⁷². Median yaşı 60 olup, ileri yaşlarda ve erkeklerde daha fazla görülen nadir bir lenfoma tipidir⁷⁰.

Marginal Zon B hücre Lenfomaları: Splenik marjinal zon lenfoma (SMZL); dalağın beyaz pulpasını tutan, kırmızı pulpayı da infiltre eden küçük ve transforme blastların bulunduğu bir B hücreli neoplazidir. SMZL lenfoid neoplazilerin %2'sinden daha azını oluşturmaktadır.

Nodal marjinal zon lenfoma (NMZL); ektranodal ve splenik tip marjinal zon lenfomalara morfolojik olarak benzer, ancak primer nodal tutulumla karakterlidir. Lenfoid tümörlerin %1,8'ini oluşturur, ancak olguların 1/3'ünde klinik taramada ektranodal tutulum saptanmıştır.

Ektranodal marjinal zon lenfoma (ENMZL); mukoza ilişkili lenfoid dokudan köken alır. B hücreli lenfoid neoplazilerin %7-8'sini oluşturmaktadır. Erişkin grupta ve kadınlarda daha fazla görülür. Hp etiolojide rol oynamaktadır⁷³.

Küçük lenfositik lenfoma (SLL): SLL ve kronik lenfositik lösemi (KLL), WHO sınıflamasına göre, aynı hastalığın farklı manifestasyonları olarak tanımlanmıştır⁷⁴. SLL, NHL'lerin %6.7'sini oluşturmaktadır. Median yaş 65 olup, erkek/kadın oranı 2/1'dir. SLL'de lenf nodülleri, karaciğer ve dalak infiltrasyonunun yanı sıra, deri, mide, meme, akciğer, göz ve adrenal bez tutulumu görülebilir. Olguların %15-35'inde başlangıç lenf nodülü tutulumu ile giden bir küçük lenfositik lenfomayken, zamanla klinik tablo KLL'ye dönüşür. SLL ve KLL'nin %2-8'inde Richter Sendromu (DBBHL'ye dönüşüm) gelişebilir^{70,75}.

Agresif Lenfoma Alt Tipleri

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL): DBBHL, büyük, transforme olmuş B hücrelerden oluşan, protein ve gen-ekspresyon paterni gösteren, heterojen bir gruptur. DBBHL, en sık görülen histolojik tiptir. NHL'lerin %30-

40'ını oluşturur⁷⁶. Hastalık nodal veya ektranodal olabilir. DBBHL'nin %40'ı ektranodaldır (mide ve ileoçekal bölge, kemik, testis, dalak vb.)⁷⁷. Tanı anında ortalama yaş 70 olup, tüm yaşlardaki çocuk ve erişkinleri etkileyebilir⁷⁸. De novo olarak ya da indolent lenfomalardan transforme olarak ortaya çıkabilir. Hastalık tipik olarak sistemik semptomlarla ilişkili, hızlı büyüyen nodal veya ektranodal kitle şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hastaların %50-60'ı ileri evrede başvurur⁷⁷.

Mantle Hücreli Lenfoma (MCL): Tüm lenfomaların yaklaşık %5-6'sını oluşturan bu özel lenfoma türünde 11 ile 14 numaralı kromozomlar arasında bir translokasyon gelişerek, bcl1 geni (11q13) ile immünglobulin ağır zincir geni (14q32) yanyana gelmekte ve böylelikle siklin D1 proteini aşırı miktarlarda sentezlenmektedir. Buna bağlı olarak lenfoid hücreler devamlı ve kontrolsüz olarak G1-S fazına girmektedir. Tanı açısından bu lenfoid hücrelerin CD5, CD20, siklin D1 ve FMC-7 ekspresyonu göstermeleri oldukça önemlidir. MCL ileri yaş grubunda ve erkeklerde daha sık görülmektedir^{79,80}. MCL'de ektranodal tutulum sık olup en çok gastrointestinal sistemi tutulur⁸¹.

Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması (PSSSL): Genellikle DBBHL histolojisinde, nadir görülen ve oldukça agresif seyreden bir NHL alt tipidir. HIV ile enfekte hastalarda daha sık görülürken, hemen her zaman EBV ile ilişkilidir. Olguların %60'ı supratentorial, %20-40'ı multifokaldır ve intraparakimial lezyonlar diffüz büyüme gösterirler⁸².

Burkitt Lenfoma (BL): BL, sıklıkla ektranodal olarak veya akut lösemi tablosuyla prezente olan, agresif bir B hücreli lenfomadır. Oldukça agresif seyirlidir ve tüm lenfomaların %2'sini oluşturmaktadır⁸³. Çocukluk çağı ve genç erişkinlerde görülen BL morfolojik, biyolojik ve klinik prezentasyonda farklılık gösteren üç klinik tipe ayrılır. Endemik BL: Daha çok çocuklarda görülür ve EBV ilişkilidir. Sporadik BL: Belirli bir bölgede görülmez ve olguların %30'da EBV genomu saptanır. İmmünyetmezlik ilişkili BL: Daha çok HIV ile enfekte kişilerde görülür ve ektranodal tutulum baskındır. Endemik olanlar çene, yüz kemikleri, daha az olarak distal ileum, çekum, omentum, gonadlar ve böbrekleri tutar. Sporadik olanlar, daha çok abdominal kitle şeklinde ortaya çıkar. BL tanısı için IG/MYC translokasyonunun Bcl-2 ve Bcl-6 translokasyonları olmaksızın bulunması gereklidir^{84,85}.

EBV ilişkili Lenfoproliferatif Hastalık: Hastalığın patogenezinde immün yetmezlik bulunur ve transplantasyon sonrası gelişen iyatrojenik

immunsupresyon durumlarında veya konjenital immünyetmezlik sendromlarında gelişebilir⁸⁶.

Matür T/NK Hücreli Lenfomalar: Matur T hücreli ve NK-hücreli lenfomalar B hücreli lenfomalara kıyasla daha nadir görülürler. NHL'lerin yaklaşık %10-15'ini oluştururlar. Görülme sıklığı açısından dünyanın çeşitli bölgeleri arasında belirgin farklılıklar bildirilmiştir. Nazal tip T/NK hücreli lenfomalar, Asya'da Avrupa ve Amerika'ya oranla daha sık görülmektedir. Bu farklılıkların kökeninde, HTLV-I ve EBV gibi viruslerin yaygınlığı ve bu virüslere verilen immun cevabı belirleyen genetik özellikler yatmaktadır⁷⁶.

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma: Anaplastik büyük hücreli lenfomalarda t(2;5) translokasyonu sonucunda anaplastik lenfoma kinaz (ALK) proteini ortaya çıkabilmektedir. Bu proteini eksprese eden büyük hücreli lenfomalar T/null hücreli olmalarına rağmen B hücreli lenfomalar gibi iyi prognoza sahiptirler. ALK proteini pozitif bulunanlarda seyir, ALK negatif olanlara göre daha iyidir⁸⁷.

Non-Hodgkin Lenfomanın Epidemiyolojisi

1970-1980 yıllarında NHL insidansı, yılda %3-4 oranında artış göstermiş olup 1990 yılından itibaren NHL insidansındaki artış hız kesmekle beraber; her yıl hala %1-2 artış görülmektedir. Bu artış tüm dünyada görülmekle beraber coğrafik farklılıklar, bazı etiyolojik ajanlar, çevresel faktörler ve sosyo-ekonomik düzeyle değişiklik göstermektedir¹⁷.

2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 65.540 yeni NHL vakası ve 20,210 civarında ölüm görülmüştür¹⁸. 2015 yılında ABD'de 71.850 yeni NHL vakası olması ve NHL'ye bağlı yaklaşık 19.790 ölümün olması tahmin edilmektedir¹⁹.

NHL, erkeklerde altıncı, kadınlarda beşinci en sık görülen kanser türüdür. Tüm kanser vakalarının %3-4'ünü oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre ve beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla görülmektedir. NHL'de son 20 yılda erkek/kadın arasındaki oran 2 kat artmıştır. Sadece tiroid lenfomaları kadınlarda daha sık görülmektedir. Yaş ile birlikte, cinsiyet ve ırk ayrımı gözetmeksizin tüm gruplarda NHL sıklığı artmaktadır. NHL şehirlerde, kırsal kesimden daha fazla görülmektedir, ancak köylerin kentleşmeye doğru gidişi ile birlikte, kırsal

kesimlerdeki NHL sıklığında artış gözlenmiştir. Şehir/kırsal kesim oranı 1.4/1.15 oranındadır²⁰.

NHL'nin histolojik alt tiplere göre dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir²¹. ABD ve Avrupa'da en sık nodal ve foliküler lenfoma görülmektedir. Asya ırkında orta ve yüksek dereceli diffüz, periferik T hücreli lenfomalar, agresif lenfomalar ve EBV ilişkili ekstra nodal lenfomalar görülmektedir. Primer ektranodal lenfomalar Asya'da sık görülürken ABD'de nodal lenfomalar daha sık görülmektedir. Çin'de mide lenfomaları, Japonya'da Waldeyer halkası lenfomaları daha sık olup, foliküler lenfoma ise daha nadir görülmektedir¹⁰.

Burkit lenfoma (BL), Afrika'da önemli bir yer teşkil etmektedir. Sıtmanın endemik olduğu kuşakta BL ve yüksek dereceli lenfomaların sıklığı artmıştır. BL'nin üç farklı klinik formu olup, endemik formu Afrika'da sıklıkla görülür, sporadik formu gelişmiş ülkelerin çocuklarında NHL'nin %30'unu oluşturmaktadır. Afrika'da, tüm lenfomaların %25-44'ü BL'dir. NHL, Afrika'da 7 yaşında pik yapmakta, erkek çocuklarda daha sık görülmekte, hastalar en sık çene ve batında kitle ile gelmektedirler^{22,23}.

Ülkemizde batı ülkeleri ile kıyaslandığında, NHL genç yasta ve erkeklerde daha sık görülmektedir²⁴.

Non-Hodgkin Lenfomanın Nedenleri

B ve T lenfositlerin neoplastik transformasyonu, genetik lezyonların da etkili olduğu klonal genişleme sonucu solid ya da lösemik bir tümörle karşımıza çıkan çok basamaklı bir süreçtir. Bu süreç sırasında DNA çift sarmalında kırılmalar, abberan kromozom translokasyonlarına neden olurlar. Kromozom translokasyonları NHL'li olguların %90'ında görülür²⁵. Moleküler düzeyde, eşlik eden kromozomal delesyonlar ve mutasyonlar olsun ya da olmasın, bu translokasyonlar onkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır. Onkojenik virüslerin direkt karsinogenez etkileri de unutulmamalıdır¹¹.

Yakın akrabalarda NHL ve diğer lenfoproliferatif hastalık bulunan kişilerde NHL gelişme riskinde 1.7-3.5 kat risk artışı bulunmuştur. Bu durumun,

genetik yatkınlıkla mı yoksa benzer çevresel etkenlere maruziyetle ilişkili olup olmadığı ayırımı net değildir²⁶.

Ataksi telenjiektazi, subakut kombine bağışıklık sistemi yetmezliği, Wiscott Aldridge sendromu ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendromlar gibi doğumsal bağışıklık sistemi yetmezlikleri, artmış agresif lenfoma gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu sendromlarının görülme sıklığı nadirdir. Bu hastalarda sıklıkla EBV varlığı tespit edilmiştir. Kalıtsal faktörler NHL insidansındaki artışı açıklamakta yetersiz kalmaktadır^{27,14}.

NHL patogenezinde çevresel faktörler de sorumlu tutulmaktadır; virüsler, ilaç ve toksik maddelere maruz kalma en önemli risk faktörleridir. Virüsler içinde en önemli olanı EBV olup, insan T hücreli lenfotropik virus-I ve II (Human T Cell Lymphotropic Virus-HTLV) , insan herpes virüsü-6 (HHV-6), HHV-8, HCV lenfoma patogenezinde rol oynayan diğer virüslerdir. T hücre immünitesinin bozulması EBV lenfoproliferasyonuna neden olabilir. EBV özellikle Afrika tipi Burkitt, AIDS ile ilişkili, santral sinir sistemi, T ve NK hücreli lenfoma ve kronik enfeksiyöz mononükleöz sonrası oluşan lenfomalardan sorumlu tutulmuştur. Hepatit C ile ilişkili olarak ülkemizde yapılan bir araştırmada HCV ile lenfomalar arasında bir ilişki bulunmamış, ancak İtalya, Romanya ve Japonya gibi bazı ülkelerde HCV ile lenfoma gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir²⁴.

Helikobakter pilori(Hp), kronik gastrit ve peptik ülser gelişiminde rolü olduğu bilinen bir bakteridir. Hp'ye karşı antikor pozitifliği, mide lenfoması gelişiminde 6 kat risk artışına neden olur²⁸. Hp, özellikle gastrik MALT tipi NHL gelişiminde etkilidir. MALT tipi NHL'li hastalar sadece antibakteriyel tedavi ile düzelebilmektedirler²⁹.

NHL riski insan immun yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus-HIV) pozitif kişilerde genel popülasyona göre 60-200 kez daha fazla görülebilmektedir. AIDS'li hastalarda uygulanan tedavilere bağlı olarak, AIDS ile ilişkili lenfomalarda azalma gözlenmektedir, ancak buna rağmen NHL, AIDS'li hastalarda %20'den fazla oranda ölüme neden olmaktadır^{30,31}.

Romatoid artrit (RA), sjögren sendromu(SS), sistemik lupus eritamosus (SLE), çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis, myozit, kronik tiroidit gibi hastalıklarda lenfoma riskinde artış rapor edilmiştir³². En iyi bilinen birlikteliklerden birisi, SS ve NHL birlikteliğidir ve burada rölatif risk 4.5-44 kat daha fazladır³³. RA'da NHL görülme riski 1.5-4 kat arası artmıştır^{34,35}.

NHL patogenezi ile meslekler arasında da ilişki gösterilmiştir. Çiftçi, böcek ilacı uygulayıcıları, orman işçileri, plastik, sentetik, taş-tuğla işçiliği, kauçuk, petrol endüstrisinde çalışanlar, balıkçılar, değirmenciler gibi meslek guruplarında NHL görülme riskinin arttığı bildirilmektedir. Bu gurplarda fenoksi avidlere, organofosfatlara, organokloridlere, benzene ve diğer organik solventlere maruz kalmanın daha fazla olduğu belirtilmektedir. Benzen iyi bilinen bir lösemik etken olmasına rağmen NHL ile ilişkisi kesin değildir^{32,35,36}.

Literatürde bazı ilaçlar ve NHL görülme riski arasındaki bilgiler çelişkilidir. Antibiyotik, Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, antiallerjik ilaçlar, kortikosteroidler, histamin 2 reseptör antagonistleri, psikotropik ilaçlar, antikonvülzanlar, östrojen replasman tedavisi, antidepresanlar, antianksiyete ilaçları, amfetaminler, dijital/digitoksinler gibi ilaçların NHL ile birlikteliğini destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar mevcuttur³². İmmunosupresyon, otoimmün hastalıklar, allerji ve enfeksiyonlarda NHL riskinde artış gösterilmiştir, ancak bu artışta ekili olan, tedavilerde kullanılan ilaçlar mı, yoksa bulunan hastalık mı ayırımını belirlemek çok güçtür.

Non-Hodgkin Lenfomada Kromozom Anormallikleri

Kromozom anormallikleri lenfomalarda sıkça gözlenmektedir.

BL'da kromozom 8 üzerindeki c-myc onkogeni kromozom 14 üzerindeki Ig ağır zincir bölgesine (t 8;14, q24;q32) nadiren 2. kromozomdaki κ (t:2;2;8, p13q24) ya da 22. kromozomdaki λ bölgesine (t:8;22, q24;q11) transloke olur.

Folikül merkezli NHL'de hastaların %85'inde t(14;18) (q32;q21) gözlenmektedir. Bu translokasyonda 18q21 üzerindeki bcl-2 onkogeni 14q32 üzerindeki immun globulin ağır zincir lokusunun yanına gelir ve programlı hücre ölümünü (apoptoz) inhibe eden Bcl-2 ekspresyonu artar.

Anaplastik büyük hücreli lenfomalarda NPM ve ALK genlerini kapsayan t(2;5) p23;q35 translokasyonu gözlenir. t(2;5) primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfomalarda da sık olmayan şekilde görülebilir^{14,37}.

Kronik lenfositik lösemide, Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) analizine göre, olguların %50'sinde 13q14 delesyonu, %20'sinde trizomi 12, %20'sinde 11q22-23 delesyonu mevcuttur³⁸.

MALT lenfomada trizomi 3, t(11;18), q21;24 gözlenir. t(11;18), q21;24'nda bir apoptoz inhibitör geni olan BIRC3'ÜN füzyonu yeni bir gen MALT1 oluşur.

3q, 6q, 14q da trizomi ve inversiyonlar sıktır. X kromozomu, 7, 5, 2, 17, 18.kromozom anormallikleri de NHL'de nadiren oluşur^{14,37}.

Mantle hücreli lenfomada; FISH analiziyle olguların hemen tümünde İg ağır zincir ve siklin D1 (CCND1, PRAD1, BCL-1) genleri arasında t(11;14)(q13;q32) bulunur. Bu translokasyon PRAD1 geninin aşırı ekspresyonuna neden olur ve normalde lenfoid hücrelerde bulunmayan siklin D1 proteini açığa çıkar. Negatif olgular da tanımlanmaktadır³⁹.

Non-Hodgkin Lenfomanın Tanısı

Lenfoma gelişimi açısından yüksek riskli bireyleri tespit etmek için önerilen herhangi bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Kesin tanı için patolojik tanı yapılmalıdır. Lenfadenopatiden veya mevcut belirtilerle ilişkili dokudan yapılan eksizyonel biyopsi, kesin patolojik tanı için önerilen yöntemdir. Doğru patolojik tanı için; mikroskopik inceleme, sitogenetik, FISH, moleküler teknikler kullanılmalı ve elde edilen sonuçlar klinik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir⁴⁰.

Non-Hodgkin Lenfomada Klinik

Hastalığın klinik seyri, tutulum yerine ve tümör proliferasyon hızına bağlıdır. Hastaların büyük bir kısmı, en sık servikal veya supraklavikular bölgede bulunan ağrısız lenfadenopati ile başvururlar. Başlangıçta ektranodal hastalık ile başvuran hasta oranı %40'a kadar çıkmaktadır⁴¹. Tanı anında hastaların %10'unda B semptomları (38 santigrat dereceden yüksek ateş, çamaşırları ıslatacak kadar terleme, son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasını kaybetme) olabilir. B semptomu olan hastaların ileri evre olma olasılığı daha yüksektir. Yavaş seyirli olan NHL'de periferik lenfadenopati genellikle mevcuttur ve zaman zaman lenf bezinde büyüme ve/veya küçülme gözlenebilir⁴². Belirgin sitopeni nadir görülür ve immun mekanizma kaynaklı sitopeni olabileceği gibi hipersplenizm veya hemofagositoz da sitopeniden sorumlu olabilir. Ağır sitopenilerde öncelikle kemik iliği tutulumu

düşünülmelidir. Gastrointestinal sistem ve Waldeyer halkası en sık görülen ekstranodal tutulum bölgelerini oluştururlar. Gastrointestinal semptomlar genellikle nonspesifik olup karın ağrısı en sık semptomdur. Gastrointestinal kanama, obstrüksiyon, perforasyon da görülebilir. Waldeyer halkası tutulumu, yutma güçlüğü, solunum yolu obstrüksiyonu, östaki borusu blokajı ile karşımıza çıkabilir. Nazal lenfomalarda, epistaksis, nazal obstrüksiyon, fasiyal ödem gelişebilir. NHL'de deri tutulumu daha çok mikozis fungoides ve Sezary sendromu ile birliktedir. NHL'de hepatosplenomegali sıklıkla ileri evre indolen lenfomalarda görülür. Obstriktüf sarılık, periportal lenfadenopati veya safra yolları ya da pankreasın primer lenfoması ile birlikte olabilir. Karaciğerin izole lenfoması nadirdir. Santral sinir sistemi lenfoması, baş ağrısı, konfüzyon, letarji, hemiparezi, kafa çifti paralizileri, nöbetler ve multifokal lökoensefalopati ile prezante olabilir. Kişilik değişikliği, algılama bozuklukları primer santral sinir sistemi lenfomalarında sık görülür. Oküler lenfomalarda, bulanık görme, pitoz, kemozis görülebilir. Primer kemik lenfoma sıklığı, tüm ekstranodal lenfomaların %3'ü civarındadır ve sıklıkla uzun kemikler tutulur. Genellikle yumuşak doku şişliğine neden olurlar. Genitoüriner lenfomalarda üreter obstrüksiyonu, renal kitle, testiküler kitle, over kitlesi ve vajinal kanama görülebilir. Primer meme lenfoması tüm meme malignitelerinin %0.04-0.5'ini oluşturur ve genellikle bilateral memelerin diffüz tutulumu veya tek taraflı kitle şeklinde görülür. NHL'de akciğer ve kalp tutulumu nadirdir. Vena cava süperior sendromu görülebilir. NHL'li hastalar metabolik ve endokrin patolojiler ile de başvurabilirler. Nadir olmakla birlikte hiperkalsemi, hiperürisemiye bağlı böbrek yetmezliği, ağır hipoglisemi görülebilir^{43,44,45}.

Non-Hodgkin Lenfomanın Evrelemesi

NHL evrelendirmesinde amaç, tümör yükünü ve prognozu tayin etmek ve tedaviyi planlamaktır⁴⁶. NHL evrelemesi için kullanılan sistem, Ann Arbor evreleme sistemidir. Ann Arbor evreleme sistemi, hastalığın anatomik yayılımına ve eşlik eden sistemik semptomların varlığına dayanır⁴⁷. Ann Arbor evreleme sistemi Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Ann Arbor Evreleme Sistemi⁴⁸

Evre	Özellikler
I	Tek bir lenf nodu bölgesi tutulumu veya tek bir ektranodal organ tutulumu (IE)
II	Diyaframın aynı tarafında 2 ya da daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu, ektranodal organ ve bir yada daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgesi tutulumu ve bunlara eşlik edebilen ektranodal organ (IIIE) ya da dalak (IIIS) ya da her ikisinin tutulumu (IIISE)
IV	Bir ya da daha fazla uzak ektranodal organın diffüz veya dissemine tutulumu
	A: Sistemik belirti yok B: Sistemik belirti var
	B semptomları: 38 santigrat dereceyi geçen ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10' undan fazlasının kaybı

NHL tanısı alan hastalarda ilk değerlendirme; öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, LDH, albumin, ürik asit, β 2 mikroglobulin düzeyi ve kemik iliği biyopsisini içermelidir⁴⁹. Hastalar, enfeksiyon, otoimmün hastalık ve immün supresif tedavi yönünden değerlendirilmelidir.

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi hastalık evrelendirmesinde önem taşımaktadır. NHL'li hastaların %20-40'ında kemik iliği tutulumu mevcuttur⁴⁷. Lomber ponksiyon seçilmiş hastalarda yapılmalıdır. Waldeyer halkasının tutulduğu veya gastrointestinal semptomları olan hastalarda endoskopi yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) mediastinal lenf bezlerinin varlığını, pulmoner, plevral, perikardial hastalık ve göğüs duvarına yayılımını göstermenin yanında batın içi ve inguinal lenf bezlerinin gösterilmesinde de yararlıdır ve rutin olarak kullanılmaktadır. Florodeoksi pozitron emisyon tomografisi (FDGPET) 2-fluoro-2-deoksi-D-glukoz'un metabolik olarak aktif dokular tarafından tutulması ile elde edilen görüntülerdir. PET özellikle diffüz büyük, mantle ve folliküler lenfomalarda %98-100 oranında hastalığı gösterebilmektedir. PET, tedaviye yanıtın izlemi ve rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi için önerilmektedir^{50,51,52}. NHL'de tanı ve evreleme için yapılması gerekenler Tablo-4'te özetlenmiştir.

Tablo-4: NHL'li hastalarda tanı ve evreleme için yapılması gerekenler

Anamnez ve fizik muayene
B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi)
HIV riski, enfeksiyonlar, otoimmün hastalık, İmmün supresif tedavi
Organomegali (karaciğer ve dalak), Lenfadenopati
Tam kan sayımı, periferik yayma
Laboratuar tetkikleri
Kan üre azotu, kreatinin, bilirubin, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz, karaciğer fonksiyon testleri, Beta 2 mikroglobulin, ürik asit, CRP, serum albumini
Görüntüleme yöntemleri
Toraks grafisi
Toraks, tüm karın ve pelvik BT
Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi
Sitogenetik inceleme
Özel şartlarda yapılması önerilenler
Gastrointestinal endoskopi: Waldeyer tutulumu veya gastrointestinal yakınması olanlarda
Kemik sintigrafisi
İmmünohistokimya
Nörolojik semptom var ise lomber ponksiyon, kranial tomografi, manyetik rezonans görüntüleme
Bcl 1 (mantle NHL) ve Bcl 2 (yavaş seyirli NHL) için PCR
İmmünglobulin ve T hücre reseptör gen rearanjmanı

Non-Hodgkin Lenfomada Tedavi

NHL, çok heterojen bir hastalık grubu olması nedeniyle tedavi yaklaşımları da farklılıklar içermektedir. Histolojik tip, klinik evre, hastanın durumu ve prognoza etkili diğer faktörler göz önünde bulundurularak tedavi planlaması yapılmalıdır. Bazı indolent tip lenfomalarda tedavisiz 10-15 yıl yaşam süresi olabilirken, agresif seyirli lenfomalarda tedaviye rağmen hastalar 2-3 ayda kaybedilebilir⁵³. Tümör yükü düşük ve semptomu olmayan, yeni tanı almış indolent lenfomalarda, "izle ve bekle" kabul görmüş bir yaklaşımdır. Bu hastalara, izlem sırasında, yakınmaların ortaya çıkması halinde tedavi verilmesi önerilmektedir. Sistemik kemoterapiler; ağızdan klorambucil, CVP (siklofosfamid, vincristin, prednisolon), fludarabin veya antrasiklin içeren tedavilerdir. Yan etkileri farklı olmasına rağmen, bütün bu tedavilerin genel sağkalım süresine etkileri benzer olmaktadır⁵⁴.

Rituksimab, B hücrelerinin CD20 antijenine karşı geliştirilmiş kimerik bir antikordur; daha önceleri relaps olan ve tedaviye dirençli CD20(+) B hücreli indolent lenfomalarda, tek ajan olarak veya diğer tedaviler ile birlikte kullanılırken, günümüzde birinci basamak tedavi olarak da kullanılmaktadır. Rituksimabın folliküler lenfomada kullanım endikasyonları; VP ile birlikte birinci basamakta ya da ilk basamakta uygulanan CVP sonrasında tek ajan olarak idame kullanımıdır⁵⁵.

Agresif lenfomalarda, en sık kullanılan sistemik kemoterapi protokolü; siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizondan oluşan CHOP tedavisidir. Rituksimab ve CHOP'un birlikte kullanımı, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)'da kabul görmüş bir tedavi protokolüdür. DBBHL'de Evre I-II hastalıkta, 1980'li yıllarda tek başına radyoterapi ile tedavi edilmekteyken, günümüzün standart yaklaşımı kemoterapi ile radyoterapinin (RT) birlikte uygulanmasıdır. Rituksimab içeren rejimler kullanıldığında, konsolidasyon radyoterapisinin rolü ve etkinliğini inceleyen çalışmalarda 6-8 kür R-CHOP alan evre I ve II hastalıkta ve tüm evrelerde RT uygulanması ile uygulanmaması arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarında artış olduğu gösterilmiştir⁵⁶.

NHL tedavisinde lenfoma hücre yüzeyinde eksprese edilen yüzey antijenlerini hedefleyen monoklonal antikorlar (MoAk)'lar en fazla olmak üzere

Ak-ilaç konjugatları, radyoaktif maddeye bağlı MoAk'lar ve farklı hedeflere yönelik tirozin kinaz inhibitörleri giderek artan oranda kullanılmaktadır. MoAk ile kemoterapi kombinasyonu, kemo-immunoterapi (KİT) olarak isimlendirilmektedir. MoAk'ların, geliştirilmesiyle NHL'nin prognozunda dramatik düzelmeler olmuş ve tedaviye anti-CD20 MoAk eklenmesi standart olmuştur⁵⁷.

Non-Hodgkin Lenfomada Kemik İliği Nakli

Klinik pratikte NHL'lar düşük grade'li (DG) ve agresif lenfomalar olarak 2 büyük grupta ele alınmaktadır. DG NHL'de tedavi seçiminde; hiç tedavi etmeksizin izlemekten çok kombine kemoterapiler, hatta yüksek doz kemoterapi ve olog kök hücre nakli (YDK-OKHN) uygulanmaktadır. Agresif seyirli lenfomalarda ise relaps gelişen ve kemosensitif agresif lenfomalı olgularda YDK-OKHN standart tedavi haline gelmiştir^{58,59}.

DBBHL'da olog kök hücre nakli; <60 yaş, kemoterapi sensitif, relaps veya refrakter agresif NHL hastalarında standart tedavi olarak belirlenmiştir⁶⁰.

Foliküler lenfomada (FL); retrospektif ve prospektif çalışma sonuçlarında olog kök hücre naklinin seçeneğinin sonuçları başarılı gibi görünse de, antikor temelli tedaviler göz önüne alındığında, relaps FL'de olog kök hücre naklinin yerini yorumlamak zordur. Toplam sağkalım avantajı olmaması nedeniyle, ilk sıra tedavide konsolidatif amaçlı uygulanması da henüz önerilen bir yaklaşım değildir. Ancak erken relaps olan ve anti-CD20 tedavisine yanıt vermeyen agresif hastalar için düşünülmesi daha akılcı durmaktadır^{61,62}.

Mantle hücreli lenfomada (MHL); ilk tam remisyonda olog kök hücre naklinin rolü henüz randomize bir çalışmada test edilmemiştir. Ancak retrospektif bir çalışmada 65 yaş altı 167 MHL hastasında R-Hyper-CVAD (yüksek doz alterne sitarabin, metotreksat/ hiperfraksiyone siklofosamid, vinkristin, dokorubisin, deksametazon) ya da R-CHOP ardından olog kök hücre nakli uygulandığında tek başına R-CHOP alan grup ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalımda iyileşme gözlenmiştir. İlk remisyonu uzun süren olgularda ASCT (periferik kök hücre destekli yüksek doz tedaviler) veya azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejiminin kullanıldığı allogeneik kök hücre nakli uygulanabilir⁶³.

Non-Hodgkin Lenfomada Sağkalım Süresine Etki Eden Faktörler

NHL'ye yaklaşımda klinik, laboratuvar ve biyolojik özellikler büyük önem taşımaktadır. NHL histolojisi prognozda çok önemlidir⁶⁴. Tedavi planı ve prognoz tayininde ekstra-nodal hastalık, yaş, performans skoru, Laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyi de çok önemli belirleyicilerdendir. Yapılan çalışmalarda prognoza etkisi bulunan faktörler Tablo-5'de özetlenmiştir. Groupe d'Etude Lymphomes Folliculaire (GELF) adı verilen topluluk tümör yükünü az ya da çok olarak tayin etmek için bazı kriterler öne sürmüştür. Sistemik semptomlar, 3 veya daha fazla lenf nodu (LN) bölgesi ve 3 cm'den büyük LN varlığı, tek LN'nin 7 cm'den büyük olması, trombosit sayısının $<100.000 \text{ mm}^3$ olması, dolaşan lenfoma hücrelerinin $>5000 \text{ mcl}$ olması, splenomegali, plevral efüzyon ve asit varlığında yüksek tümör yükünden bahsedilir⁶⁵. Tüm bunların yanında NHL hastalarında prognoz tayini ve sağkalım analizi ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amaçlı ABD, Kanada ve Avrupa'dan merkezlerin katılımı ile International non-Hodgkin lymphoma Prognostic Factors Project oluşturuldu ve bunun sonucunda IPI adı verilen "International Prognostik Index" skorlanması sistemi tanımlandı⁶⁶. IPI Tablo-6'da belirtilmiştir. Bu skora göre yaş, LDH, ekstra-nodal hastalık, ECOG performans skoru, Ann Arbor evresi kullanılarak IPI skoru oluşturuldu. Bu skorlamalar ile hastalar, evreden bağımsız IPI skoru tayin edilerek prognoz ve tedaviye yanıt belirleme şansına sahip oluyorlar. IPI skoru erken evre hastalıkta "stage adjusted" IPI, ikinci basamak tedavide sIPI, rituksimab kullanan hastalarda R-IPI, yaşa göre "age-adjusted" IPI ve foliküler lenfomada FLIPI, olarak yeniden düzenlenmiş olup her özel durum için prognoz tayininde önemli bir aşamaya gelmiştir^{66,67,68,69}. FLIPI Tablo-7'de belirtilmiştir.

Tablo-5: NHL'de prognostik öneme sahip faktörler

➤ IPI	➤ C-reaktif protein	➤ İmmunfenotip
➤ Bulky hastalık	➤ $\beta 2$ Mikroglobülin	➤ Albumin
➤ Anemi	➤ Sitogenetik	➤ Kemikiliği tutulumu

Tablo-6: Uluslararası Prognostik indeks (IPI)⁶⁶

Prognostik Faktörler (Aşağıdaki özelliklere birer olumsuz puan verilir)	
Yaş	> 60
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)
Performans durumu	ECOG 2-4
Serum LDH düzeyi	> Normal
Extranodal tutulum	>1

Risk Grublaması	Prognostik Faktör
Düşük	0-1 puan
Düşük orta	2 puan
Yüksek orta	3 puan
Yüksek	4-5 puan

Tablo-7: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)⁶⁶

Prognostik Faktörler (Aşağıdaki özelliklere birer olumsuz puan verilir)	
Yaş	>60
Ann-Arbor Evresi	III-IV
Hemoglobin düzeyi	<12mg/dl
Serum LDH düzeyi	>Normal
Nodal bölge sayısı	>4

Risk Grublaması	Prognostik Faktör
Düşük	0-1 puan
Orta	2 puan
Yüksek	>2 puan

Non-Hodgkin Lenfomada İmmunfenotipik Özellikler

Non-Hodgkin lenfomada immün fenotipik özellikler tablo-8’de verilmiştir.

Tablo-8: Non-Hodgkin lenfomada immün fenotipik özellikler

Lenfoma Tipi	CD 5	CD 10	CD 23	CD 43	Siklin D1	Bcl -6	CD 3	CD 8	CD 7	Bcl- 2	CD 15	CD 79a	CD 19	CD4
Kronik lenfositik	+	-	+	+	-/+	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Lenfoplazmasitoid	-	-	-	-/+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Marjinal zon	-	-	-/+	-/+	-	-								
Foliküler	-	+/-	-/+	-	-	+	-	-	-	+/-	-	-	+	-
Mantle hücreli	+	-/+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Malt	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Diffüz Büyük hücreli		+/-				+/-								

GEREÇ VE YÖNTEM

“Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Histopatolojik Alt Tiplerinin Klinik ve Patolojik Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmaya dahil edilmek üzere, 2002-2015 yılları arasında Dahiliye AD'nin Hematoloji (99) ve Tıbbi Onkoloji B.D. (179)'na yönlendirilen, ilgili tanıyı almış 278 hastanın olduğu tespit edildi. Dosyalarda eksik bilgi olması durumu göz önünde bulundurularak %20 veri kaybı ile hasta sayısının minimum 222 olması planlandı. Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 14.05.2015 tarih ve 2015/150 sayılı kararla etik kurul onayı alındı.

Hastaların klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve sonuçları, sağkalımları, sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörlerin önemi retrospektif olarak değerlendirildi.

Hasta dosyalarından hastaların tanı sırasındaki demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri (albumin, lenfosit sayısı, LDH, ürik asit, beta-2 mikroglobulin düzeyleri), histopatolojik bulguları, operasyon varlığı, ektranodal tutulum varlığı, kemik iliği tutulumu varlığı, uygulanan tedaviler ve sonuçları, ayrıca, tanı sırasındaki ektranodal tutulum, B semptomlarının varlığı kaydedildi. B semptomları için, ateş >38 santigrat derece, belirgin gece terlemesi ve başlangıca göre son 6 ayda >%10 kilo kaybı olması esas alındı. Hastaların klinik evrelemede Ann Arbor sınıflandırılması kullanıldı. Histolojik sınıflandırma için WHO kriterleri esas alındı. Her hasta için IPI hesaplandı. Hasta dosyalarından hastaların şimdiye kadar almış oldukları tedaviler, izlem süreleri (ay olarak) elde edildi. Takip dışı olan hastaların yaşam durumları ise hastalara telefonla ulaşılarak öğrenildi. Yanıt kriterlerinin değerlendirilmesinde WHO kriterleri dikkate alındı.

Tam remisyon (TR), tüm lezyonların en azından 4 hafta süreyle kaybolması ve yeni lezyon oluşmaması şeklinde tanımlandı, parsiyel remisyon (PR), yeni bir lezyon olmaksızın, en azından 4 hafta süreyle, bütün ölçülebilir tümör kitlelerinin perpendiküler en büyük çaplarının çarpımının %50 veya daha üzerinde azalması şeklinde tanımlandı. Stabil ve progresif hastalık tablo-9'da tanımlanmıştır.

Tablo-9: NHL' de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (International Working Group)

Klinik tam yanıt (CR)	<ul style="list-style-type: none">-Tedavi öncesinde var olan hastalıkla ilgili tüm semptomların kaybolması-LDH'ın normale dönmesi (başka nedenlere bağlanabilen yükseklik hariç)-Lenf bezindeki büyüklüğün 1 cm'den az olması-Tedavi öncesinde var olan splenomegalinin ve başka nedene bağlı olmayan tüm organ büyüklüklerinin normale dönmesi-Karaciğer ve dalaktaki tüm nodüllerin kaybolması-Tedavi öncesinde var olan kemik iliği tutulumunun kaybolması
Doğrulanmamış tam yanıt (uCR)	<ul style="list-style-type: none">-Tedavi öncesinde var olan hastalıkla ilgili tüm semptomların kaybolması-LDH'ın normale dönmesi (başka nedenlere bağlanabilen yükseklik hariç)-Lenf bezinin büyüklüğünün 1.5 cm'den büyük olmaması ve tedavi öncesine göre boyutunda %75 azalma olması-Tanımlanmamış kemik iliği tutulumu
Kısmi yanıt (PR)	<ul style="list-style-type: none">-En büyük 6 lenf bezinde dikey olarak %50'den fazla küçülme-Tedavi öncesinde var olan splenik/hepatik nodüllerin %50'den fazla küçülmesi-Hiçbir lezyonun (örneğin lenf bezi ya da hepatik nodül gibi) %25'den fazla büyümemesi-Yeni lezyon gelişmemesi
Yanıtsızlık (Stabil hastalık)	<ul style="list-style-type: none">-Parsiyel yanıt olmaması-Progresyon kriterlerine girmemesi
Progresyon	<ul style="list-style-type: none">-Tedavi öncesinde var olan lenfadenopati, splenik ya da hepatik nodüllerin ya da herhangi bir lezyonun hacminin %50'den fazla artması

	-Tedavi sırasında ya da bitiminde yeni lezyon ortaya çıkması
Relaps	-Tam yanıtta iken hastalığın lezyon ve semptomlarının yeniden ortaya çıkması -LDH'nin tekrar yükselmesi (başka nedenlere bağlanabilen yükseklik)

İstatiksel analiz

Çalışmadaki kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlenirken, sürekli tipteki ölçümlere tanımlayıcı istatistik olarak ortalama± standart sapma verildi. Yaş bakımından yapılan grup karşılaştırmasında independent (bağımsız) 2 grup t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak alındı.

Non-hodgkin lenfoma hastası bireylerin takip edildiği bu çalışma için ölüm ve sağkalım oranları da hesaplanmak istendi. Sağkalım (survival) analizlerinde başarısızlık nedeni (ölüm, remisyon, nüks vb.) tektir. Bu takip çalışmasında da başarısızlık sebebi ölüm olarak belirlenmiştir. Sağkalım analizi Kaplan Meier yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bu analiz sonucunda özet istatistik olarak medyan yaşam süreleri kullanılmıştır. Farklılık çıkan gruplarda hangi grubun daha çok risk altında olduğu ise Hazard Ratio ile yorumlanmıştır.

BULGULAR

Genel Bulgular

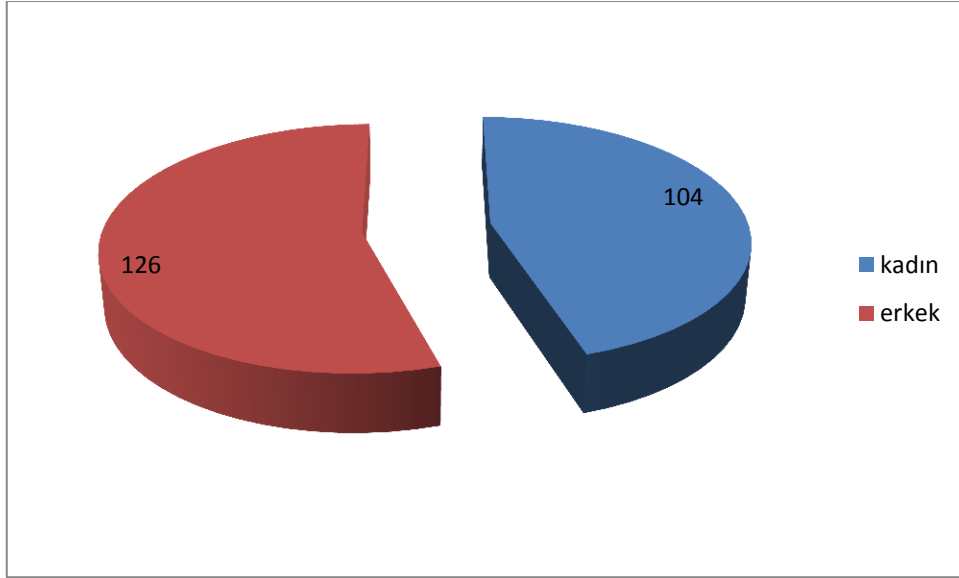
Bu çalışmaya dahil edilmek üzere 2002-2015 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye AD'nın Hematoloji ve Tıbbi Onkoloji B.D.'na başvuran, NHL tanısı almış 230 hasta dahil edilmiştir. Hastaların genel özellikleri tablo-10'da verilmiştir.

Tablo-10: Hastaların özellikleri

Özellik		Hasta sayısı	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	104	45.2
	Erkek	126	54.8
Yaş	60 yaş ve üzeri	115	50
	60 yaş altı	115	50
IPI	IPI0	27	11.8
	IPI1	57	24.9
	IPI2	56	24.5
	IPI3	60	26.2
	IPI4	26	11.4
	IPI5	3	1.3
Evre	I	39	17.4
	II	42	18.8
	III	53	23.7
	IV	90	40.2
B semptomu	Var	98	42.6
	Yok	132	57.4
Dalak tutulumu	Var	36	15.7
	Yok	194	84.3
Tonsil tutulumu	Var	15	6.5
	Yok	215	93.5
Kemik iliği tutulumu	Var	44	32.8
	Yok	90	67.2
Ekstranodal tutulum	Var	100	43.9
	Yok	128	56.1
LDH(U/L)	≥380	43	22.3
	<380	149	77.7
Albumin(g/dL)	≥3.5	150	78.5

	<3.5	41	21.5
β2 mikroglobulin (ng/mL)	≥3000	43	36.4
	<3000	75	63.6
Ürik asit (mg/dL)	≥5.7	62	34.6
	<5.7	117	65.4
Lenfosit düzeyi(mm ³)	≥1500	128	60.3
	<1500	84	39.7

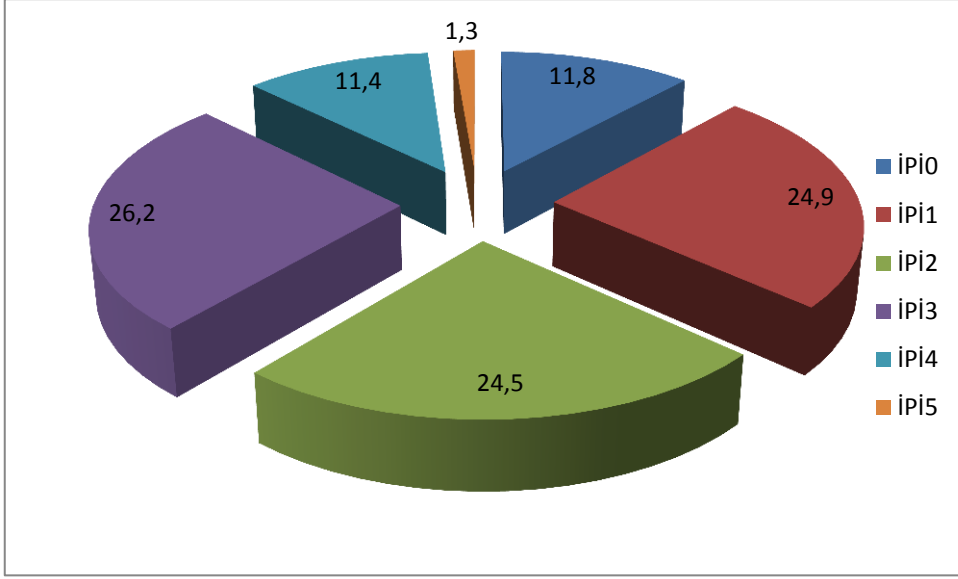
Hastaların 104'ü kadın (%45.2), 126'sı erkek (%54.8)'idi. Cinsiyet dağılımı grafik-1'de verilmiştir.



Grafik-1: Cinsiyet dağılımı

Tanı anında, olguların yaş ortalaması 57 ± 15.78 (16-87yaş); kadınların yaş ortalaması 57 ± 14.69 , erkeklerin yaş ortalaması 56 ± 16.66 'idi. Cinsiyetler arasında yaş bakımından istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,467$).

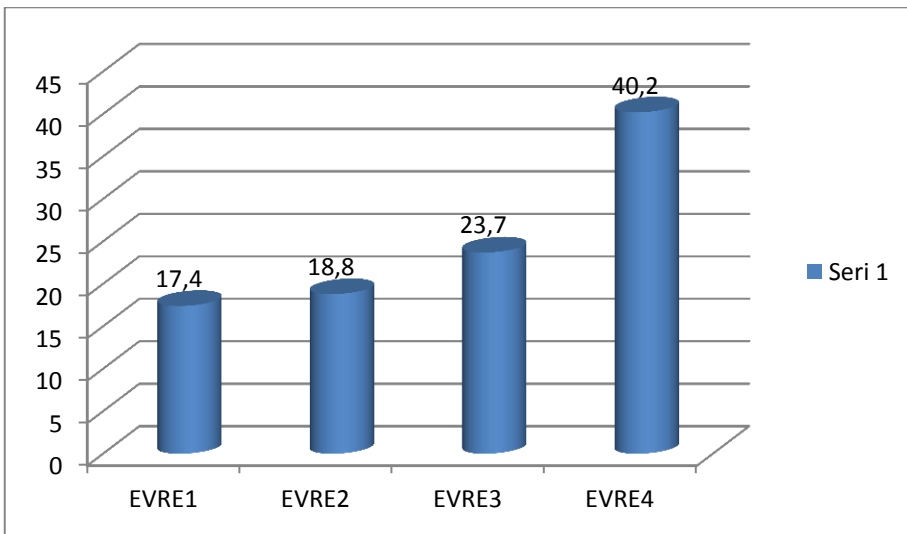
Tanı anında, 27 hastada (%11.8) IPI skoru 0, 57 hastada (%24.9) IPI skoru 1, 56 hastada (%24.5) IPI skoru 2, 60 hastada (%26.2) IPI skoru 3, 26 hastada (%11.4) IPI skoru 4, 3 hastada (%1.3) IPI skoru 5'idi. IPI Skoru grafik-2'de belirtilmiştir.



Grafik-2: IPI Skoru

Tanısal amaçlı, hastaların 59'una (%25.7) operasyon yapıldı. Hastalarda en sık yapılan operasyonlar sırası ile splenektomi %31.7, tonsillektomi %20, kitle eksizyonu %16.7, ince bağırsak/kolon rezeksiyonu %10, orşiektomi/overektomi %8.3, paratiroidektomi %5'idi.

Tanı anında, Ann-Arbor evreleme sistemine göre, 39 hasta (%17.4) Evre1, 42 hasta (%18.8) Evre2, 53 hasta (%23.7) Evre3, 90 hasta (%40.2) Evre 4'idi. Hastaların evresi grafik-3'te verilmiştir.



Grafik-3: Tanı anında hastaların evresi

Tanı anında, olguların 98'inde(%42.6) B semptomu mevcuttu.

Tanı anında, olguların 36'sında (%15.7) dalak tutulumu, 15'inde (%6.5) tonsil tutulumu mevcuttu.

NHL, patolojik alt tiplere göre ayrıldığında, en sık görülen histopatolojik alt tiplerin sırası ile DBBHL (%43.2) , B hücreli lenfoma (%15,4), FL (%9,7), MCL (%7.5), T hücreli lenfoma (%5,3) olduğu görüldü. WHO sınıflamasına göre histopatolojik alt tipler tablo-11'de verilmiştir.

Tablo-11: WHO Sınıflamasına Göre Histopatolojik Alt Tipler

Patolojik alt tip	Sayı	Yüzde
DBBHL	98	43,2
MCL	17	7,5
FL	22	9,7
B HC Lİ LENFOMA	35	15,4
T HC Lİ LENFOMA	12	5,3
SLL	7	3,1
LENFOBLASTİK LENFOMA	1	,4
MALİGN LENFOMA	10	4,4
MARJİNAL ZON LENFOMA	11	4,8
BL	2	0,9
MİXT TİP LENFOMA	2	0,9
ANAPLASTİK BBHL	7	3,1
MALT LENFOMA	2	0,9
NK HC Lİ LENFOMA	1	0,4
Total	227	100,0

Tanı anında, olguların 44'ünde (%32.8) kemik iliği tutulumu mevcuttu.

Tanı anında, olguların 150'sinde (%78.5) albumin değeri 3.5 g/dL ve üzerideyken, 41'inde (%21.5) bu değerin altındaydı. LDH değeri, 43 olguda (%22.3) 380 U/L ve üzerinde iken, 149'unda (%77.7) bu değerin altındaydı. İ2 mikroglobulin değeri ≥ 3000 ng/mL olan olgu sayısı 43 iken (%36.4), 75 olguda (%63.6) bu değerin altındaydı. Ürik asit düzeyi, 62 olguda (%34.6) 5.7 mg/dL ve üzerideyken, 117 (%65.4) olguda bu değerin altındaydı. 128 olguda (%60.3) lenfosit düzeyi, 1500 mm^3 ve üzerideyken, 84 olguda (%39.7) bu değerin altındaydı.

Tanı anında, olguların 100'ünde (%43.9) ektranodal tutulum bulunurken, 128'inde (%56.1) ektranodal tutulum yoktu. Ektranodal tutulum tablo-12'de verilmiştir.

Tablo-12: Ekstranodal tutulum

Tutulmuş organ	Yüzde(%)
Mide	15
Akciğer	13.5
Ince bağırsak/kolon	13.5
Nazofarenks	12.4
Karaciğer	9
Ekstremiteler	6.7
Vertebra	5.6
Serebral	4.5
Parotis	3.4
Göz	3.4
Over/ testis	3.4
Troid	3.4
Retroperiton	1.1
Meme	1.1
Böbrek	1.1

Tedaviye Yanıt Oranları

Hastaların 120'sinde (%62.5) tam yanıt mevcutken, 34'ünde (%17.7) parsiyel yanıt, 37'sinde (%19.3) yanıt yoktu. Hastaların 107'sinin (%49.1) kaybedildiği, 111'inin (%50.9) yaşadığı kaydedildi.

Hastaların 134'ü (%74.4) R-CHOP, 18'i (%10) CHOP, 15'i (%8.3) diğer kemoterpi rejimlerini aldı. Kemoterapi alımı ile ilgili bilgiler tablo-13'te verilmiştir.

Tablo-13: Kemoterapi alımı

Kemoterapi	Sayı	Yüzde(%)
R-CHOP	134	74,4
CHOP	18	10,0
Diğer	28	15,6

R-CHOP alan hastaların 86'sında (%69.4), CHOP alanların 7'sinde (%41.2) tam yanıt vardı. Kemoterapiye göre tedavi yanıt oranları ile ilgili bilgiler tablo-14'te verilmiştir.

Tablo-14: Kemoterapiye göre tedavi yanıt oranları

Kemoterapi	Yanıt	Sayı	Yüzde
R-CHOP	Tam yanıt	86	69,4
	Parsiyel yanıt	18	14,5
	Yanıt yok	20	16,1
CHOP	Tam yanıt	7	41,2
	Parsiyel yanıt	3	17,6
	Yanıt yok	7	41,2

IPI skoru 0 olan 17 hastada (%81), IPI skoru 1 olan 38 hastada (%77.6), IPI skoru 2 olan 31 hastada (%68.9), IPI skoru 3 olan 23 hastada (%44.2), IPI skoru 4 olan 10 hastada (%47.6) tam yanıt vardı. IPI skoru 5 olan 1 hastada (%33.3) parsiyel yanıt varken, 2 hastada (%66.7) yanıt yoktu. IPI skoruna göre tedavi yanıt oranları tablo-15'te verilmiştir.

Tablo-15: IPI skoruna göre tedavi yanıt oranları

IPI skoru	Yanıt	Sayı	Yüzde
0	Tam yanıt	17	81,0
	Parsiyel yanıt	1	4,8
	Yanıt yok	3	14,3
1	Tam yanıt	38	77,6
	Parsiyel yanıt	3	6,1
	Yanıt yok	8	16,3
2	Tam yanıt	31	68,9
	Parsiyel yanıt	5	11,1
	Yanıt yok	9	20,0
3	Tam yanıt	23	44,2
	Parsiyel yanıt	17	32,7
	Yanıt yok	12	23,1
4	Tam yanıt	10	47,6
	Parsiyel yanıt	7	33,3
	Yanıt yok	4	19,0
5	Parsiyel yanıt	1	33,3
	Yanıt yok	2	66,7

Evre 1 olan 24 hastada (%82.8) tam yanıt varken, 5 hastada (%17.2) yanıt yoktu. Evre 2 olan 31 hastada (%83.8) tam yanıt varken, 4 hastada (%10.8) parsiyel yanıt varken, 2 hastada (%5.4) yanıt yoktu. Evre 3 olan 19 hastada (%45.2) tam yanıt, 11 hastada (%26.2) parsiyel yanıt mevcutken, 12 hastada (%28.6) yanıt yoktu. Evre 4 olan 43 hastada (%54.4) tam yanıt, 18 hastada (%22.8) parsiyel yanıt mevcutken, 18 hastada (%22.8) yanıt yoktu. Evreye göre tedavi yanıt oranları tablo-16'da verilmiştir.

Tablo-16: Evreye göre tedavi yanıt oranları

Evre	Yanıt	Sayı	Yüzde
I	Tam yanıt	24	82,8
	Yanıt yok	5	17,2
II	Tam yanıt	31	83,8
	Parsiyel yanıt	4	10,8
	Yanıt yok	2	5,4
III	Tam yanıt	19	45,2
	Parsiyel yanıt	11	26,2
	Yanıt yok	12	28,6
IV	Tam yanıt	43	54,4
	Parsiyel yanıt	18	22,8
	Yanıt yok	18	22,8

Kadınların 61'inde (%68.5) tam yanıt, 12'sinde (%13.5) parsiyel yanıt varken, 16'sında (%18) yanıt yoktu. Erkeklerin 59'unda (%57.3) tam yanıt, 22'sinde (%21.4) parsiyel yanıt varken, 22'sinde (%21.4) yanıt yoktu. Cinsiyete göre tedavi yanıt oranları tablo-17'de verilmiştir.

Tablo-17: Cinsiyete göre tedavi yanıt oranları

Cins	Yanıt	Sayı	Yüzde
Kadın	Tam yanıt	61	68,5
	Parsiyel yanıt	12	13,5
	Yanıt yok	16	18,0
Erkek	Tam yanıt	59	57,3
	Parsiyel yanıt	22	21,4
	Yanıt yok	22	21,4

B semptomu olan hastaların 43'ünde (%51.8) tam yanıt, 18'inde (%21.7) parsiyel yanıt varken, 22'sinde (%26.5) yanıt yoktu. B semptom varlığına göre tedavi yanıt oranları tablo-18'de verilmiştir.

Tablo-18: B semptom varlığına göre tedavi yanıt oranları

B sempt	Yanıt	Sayı	Yüzde
Var	Tam yanıt	43	51,8
	Parsiyel yanıt	18	21,7
	Yanıt yok	22	26,5
Yok	Tam yanıt	77	70,6
	Parsiyel yanıt	16	14,7
	Yanıt yok	16	14,7

Albumin değeri $\geq 3,5$ g/dL olan 97 hastada (%74) tam yanıt, 20 hastada (%15.3) parsiyel yanıt varken, 14 hastada (%10.7) yanıt yoktu.

LDH düzeyi 380 U/L ve üzerinde olan 23 hastada (%56.1) tam yanıt, 9 hastada (%22) parsiyel yanıt varken, 9 hastada (%22) yanıt yoktu.

$\beta 2$ mikroglobulin ≥ 3000 ng/mL olan 23 hastada (%57.5) tam yanıt, 5 hastada (%12.5) parsiyel yanıt varken, 12 hastada (%30) yanıt yoktu. $\beta 2$ mikroglobulin < 3000 ng/mL olan 55 hastada (%83.3) tam yanıt, 9 hastada (%13.6) parsiyel yanıt varken, 2 hastada (%3) yanıt yoktu.

Ürik asit düzeyi $\geq 5,7$ mg/dL olan 30 hastada (%57.7) tam yanıt, 11 hastada (%21.2) parsiyel yanıt varken, 11 hastada (%21.2) yanıt yoktu. Ürik asit düzeyi $< 5,7$ mg/dL olan 74 hastada (%72.5) tam yanıt, 15 hastada (%14.7) parsiyel yanıt varken, 13 hastada (%12.7) yanıt yoktu.

Lenfosit sayısı ≥ 1500 mm³ olan 80 hastada (%69.6) tam yanıt, 22 hastada (%19.1) parsiyel yanıt varken, 13 hastada (%11.3) yanıt yoktu. Lenfosit sayısı < 1500 mm³ olan 40 hastada (%54.8) tam yanıt varken, 12 hastada (%16.4) parsiyel yanıt varken, 21 hastada (%28.8) yanıt yoktu.

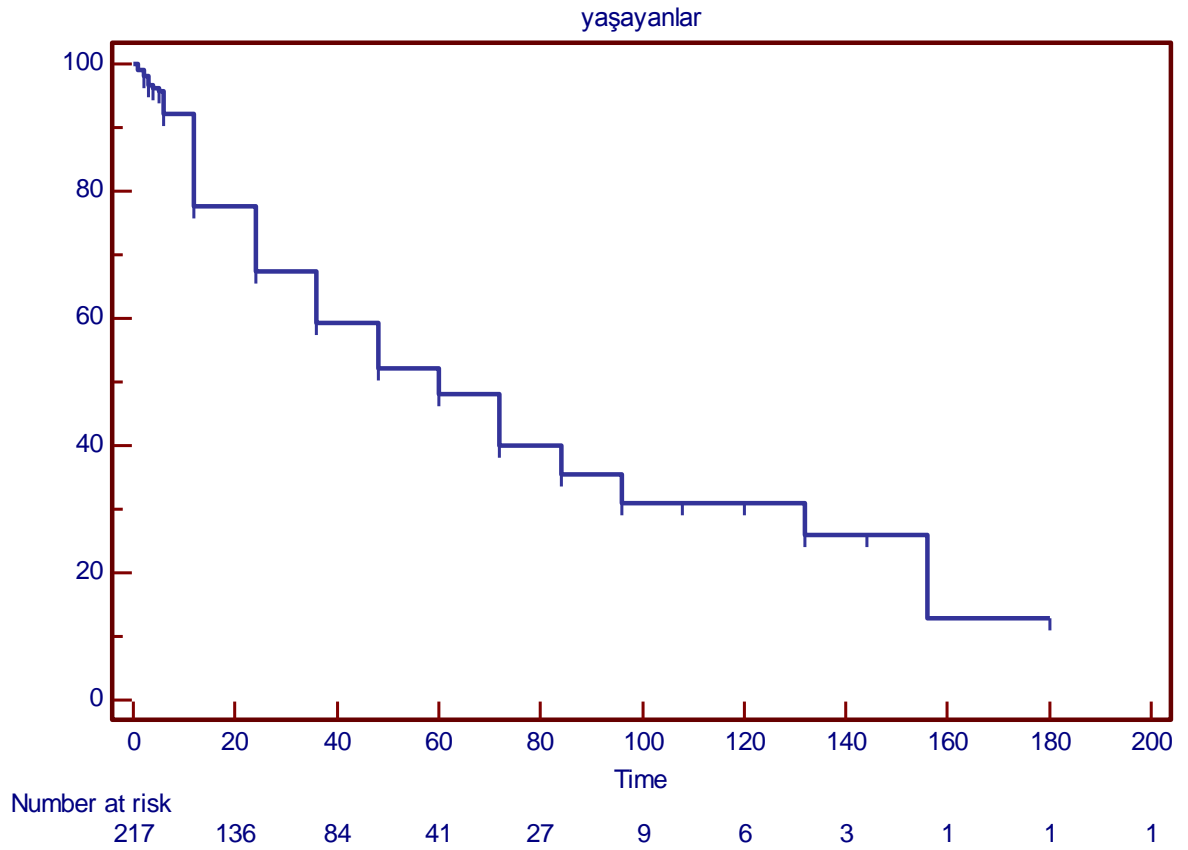
Tablo-19: Albumin, LDH, Ürik asit, Lenfosit ve β 2 mikroglobulin düzeylerine göre tedavi yanıt oranları

Değişken	Yanıt	Sayı	Yüzde (%)
Albumin \geq 3.5	Tam yanıt	97	74
	Parsiyel yanıt	20	15.3
	Yanıt yok	14	10.7
Albumin < 3.5	Tam yanıt	17	47.2
	Parsiyel yanıt	8	22.2
	Yanıt yok	11	30.6
LDH \geq 380	Tam yanıt	23	56.1
	Parsiyel yanıt	9	22
	Yanıt yok	9	22
LDH < 380	Tam yanıt	90	70.3
	Parsiyel yanıt	20	15.6
	Yanıt yok	18	14.1
Ürik asit \geq 5.7	Tam yanıt	30	57.7
	Parsiyel yanıt	11	21.2
	Yanıt yok	11	21.2
Ürik asit < 5.7	Tam yanıt	74	72.6
	Parsiyel yanıt	15	14.7
	Yanıt yok	13	12.7
B2 mikroglobulin \geq 3000	Tam yanıt	23	57.5
	Parsiyel yanıt	5	12.5
	Yanıt yok	12	30
B2 mikroglobulin < 3000	Tam yanıt	55	83.3
	Parsiyel yanıt	9	13.6
	Yanıt yok	2	3
Lenfosit \geq 1500	Tam yanıt	80	69.6
	Parsiyel yanıt	22	19.1
	Yanıt yok	13	11.3
Lenfosit < 1500	Tam yanıt	40	54.8
	Parsiyel yanıt	12	16.4
	Yanıt yok	21	28.8

SAĞ KALIM ANALİZLERİ

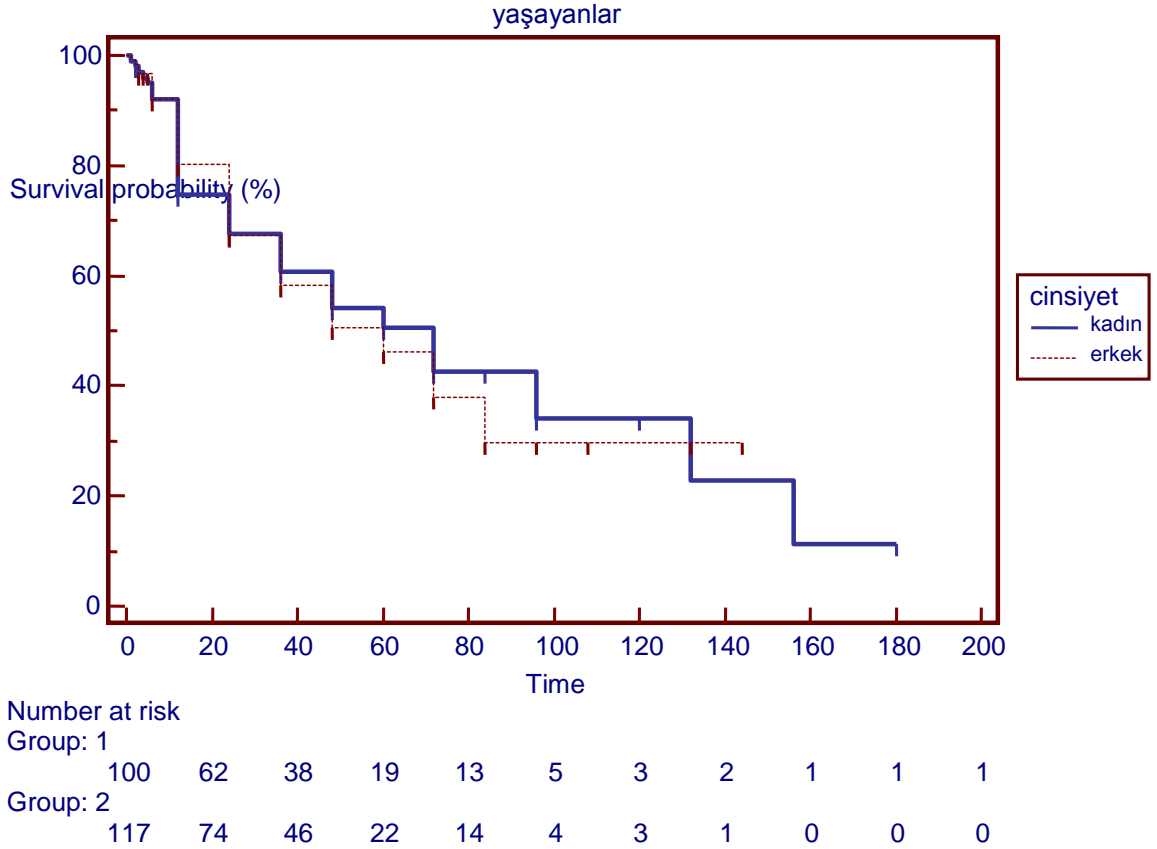
Genel sağ kalım analizleri

Çalışmaya alınan 230 hastanın 217'si sağ kalım analizine dahil edildi. Hastalara ait medyan yaşam süresi 60 aydı. 5 yıllık sağ kalım oranı %48,1'di. Genel sağ kalım oranı şekil-1'de verilmiştir.



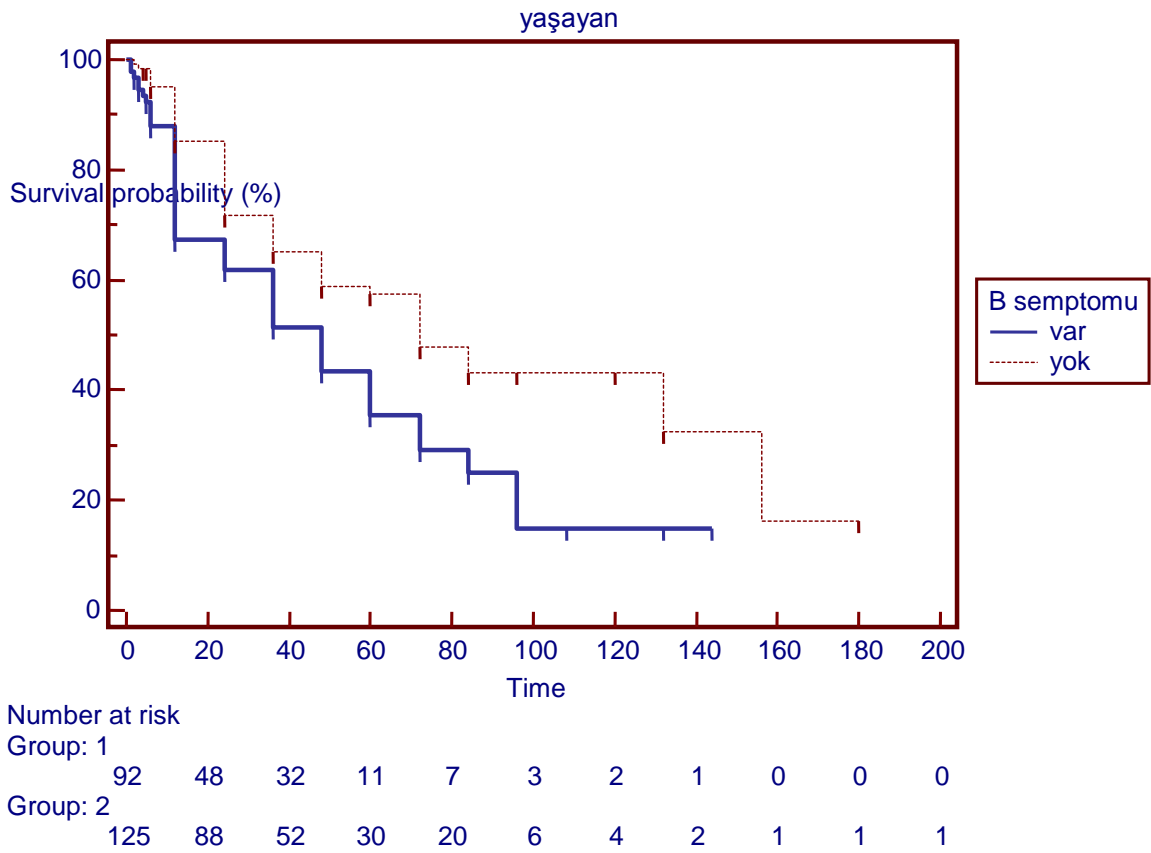
Şekil-1: Genel sağ kalım oranı

Non-Hodgkin lenfoma hastalığına sahip bireylerden kadınlar ve erkekler arasında yaşam süreleri bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,7705$). Hastalara ait medyan yaşam süresi kadınlarda 72 ay iken, erkeklerde 60 aydı. 5 yıllık sağ kalım oranı kadınlarda %50'iken, erkeklerde %46'ıdi. Cinsiyetin genel sağ kalım üzerine etkisi şekil-2'de verilmiştir.



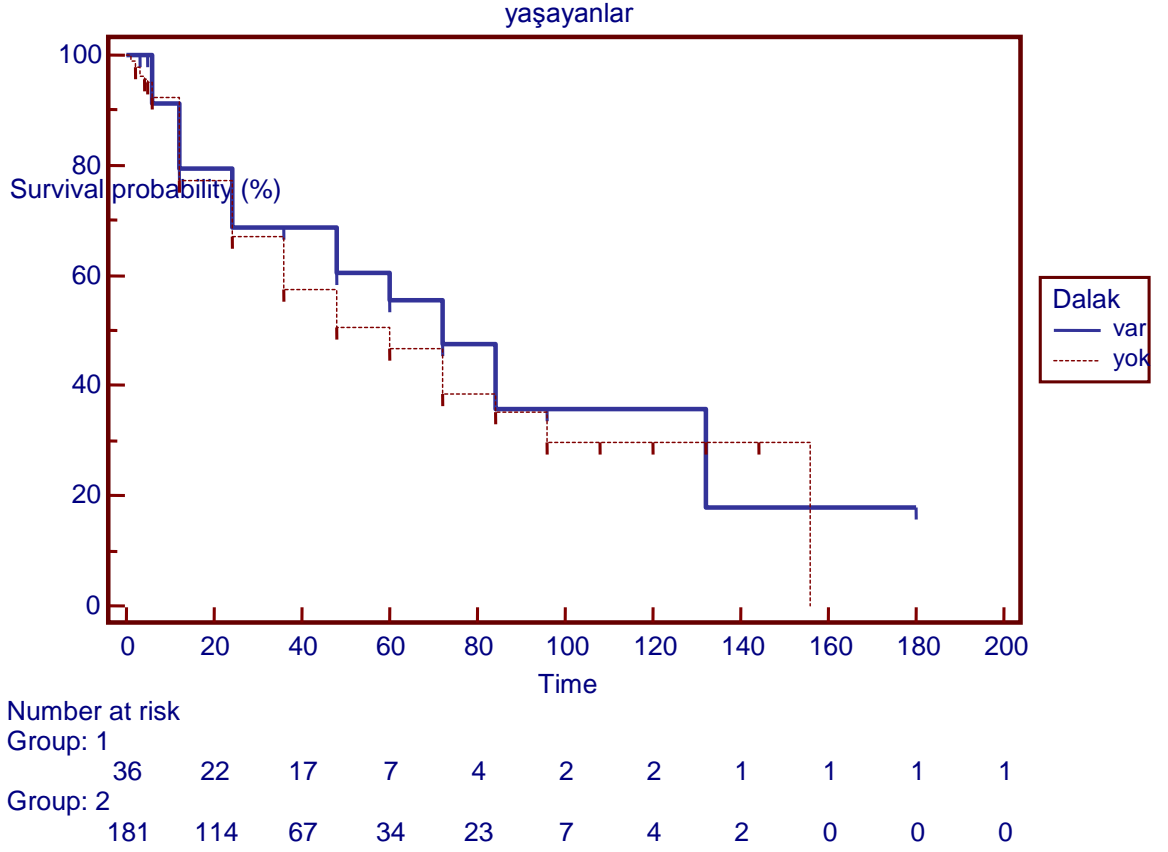
Şekil-2: Cinsiyetin genel sağ kalım üzerine etkisi

B semptomu olan ve olmayan hastalar arasında yaşam süreleri bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,0021$). Hastalara ait medyan yaşam süresi B semptomu olanlarda 48 ay iken, olmayanlarda 72 aydı. B semptomu olan hastalar, olmayanlara göre 1,93 kat daha fazla ölüm riski altındaydı. B semptomu olanlarda 5 yıllık sağ kalım oranı %35'iken, olmayanlarda %57'idi. Bsemptomu varlığının genel sağ kalım üzerine etkisi şekil-3'te verilmiştir.



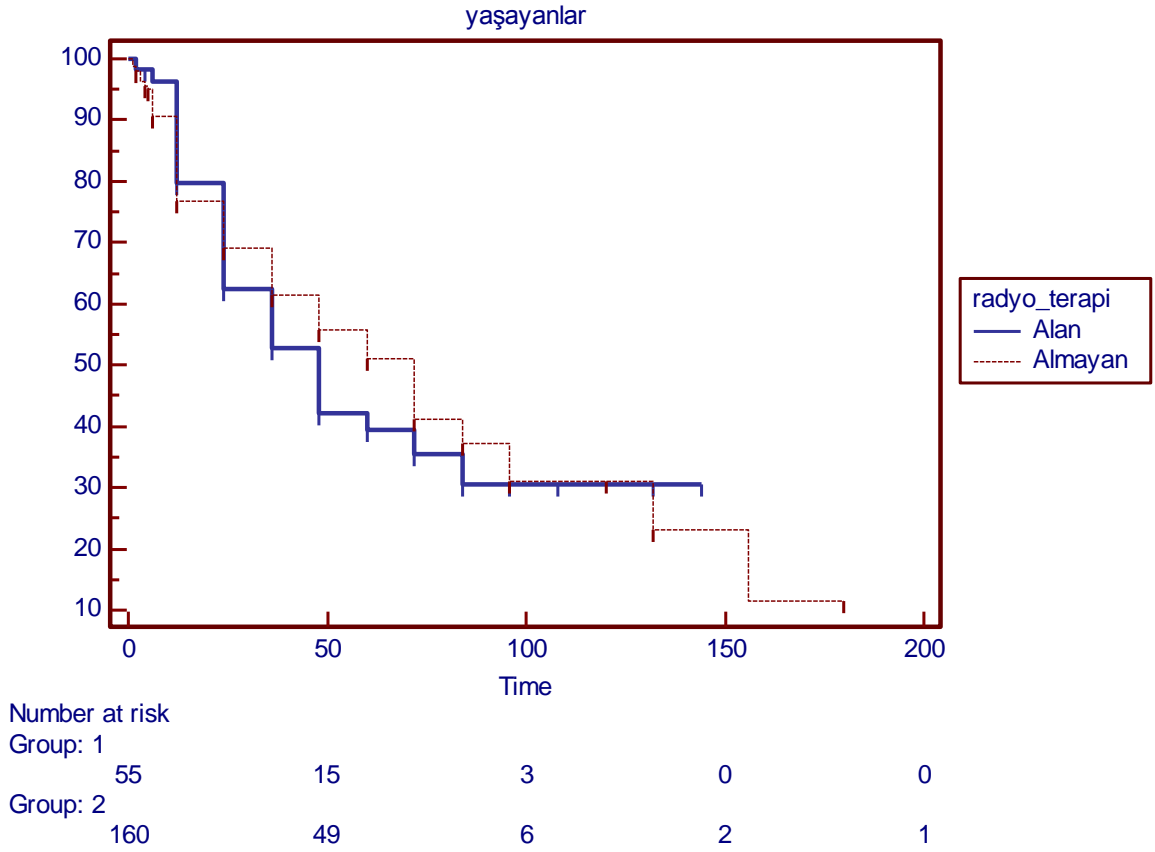
Şekil-3: B semptomu varlığının genel sağ kalım üzerine etkisi

Dalak tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında yaşam süreleri bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,4633$). Dalak tutulumunun genel sağ kalım üzerine olan etkisi şekil-4'te verilmiştir.



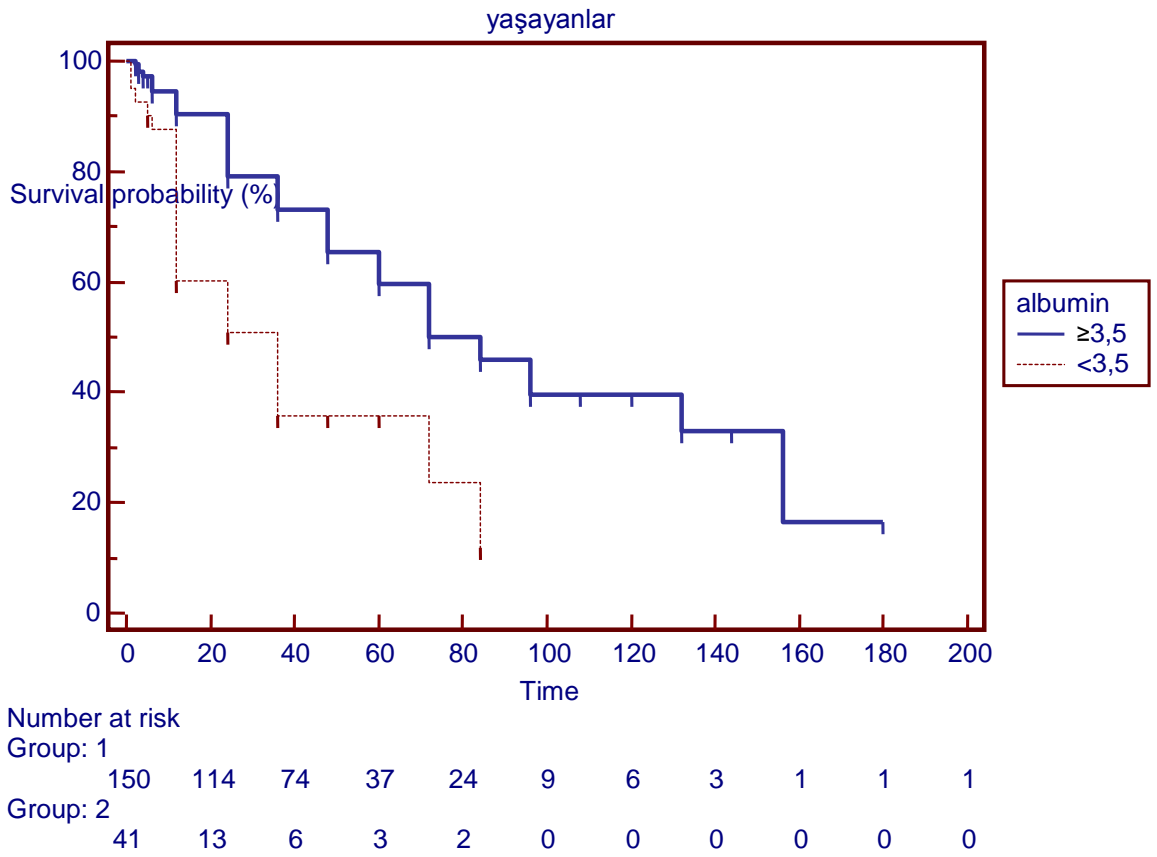
Şekil-4: Dalak tutulumunun genel sağ kalım üzerine etkisi

Radyoterapi alan ve almayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,5564$). Hastalara ait medyan yaşam süresi radyoterapi alanlarda 48 ay, almayanlarda ise 72 ay olarak saptandı. Radyoterapi alanlarda 5 yıllık sağ kalım oranı %32 olarak bulundu. Radyoterapinin genel sağ kalım üzerine etkisi Şekil-5'te verilmiştir.



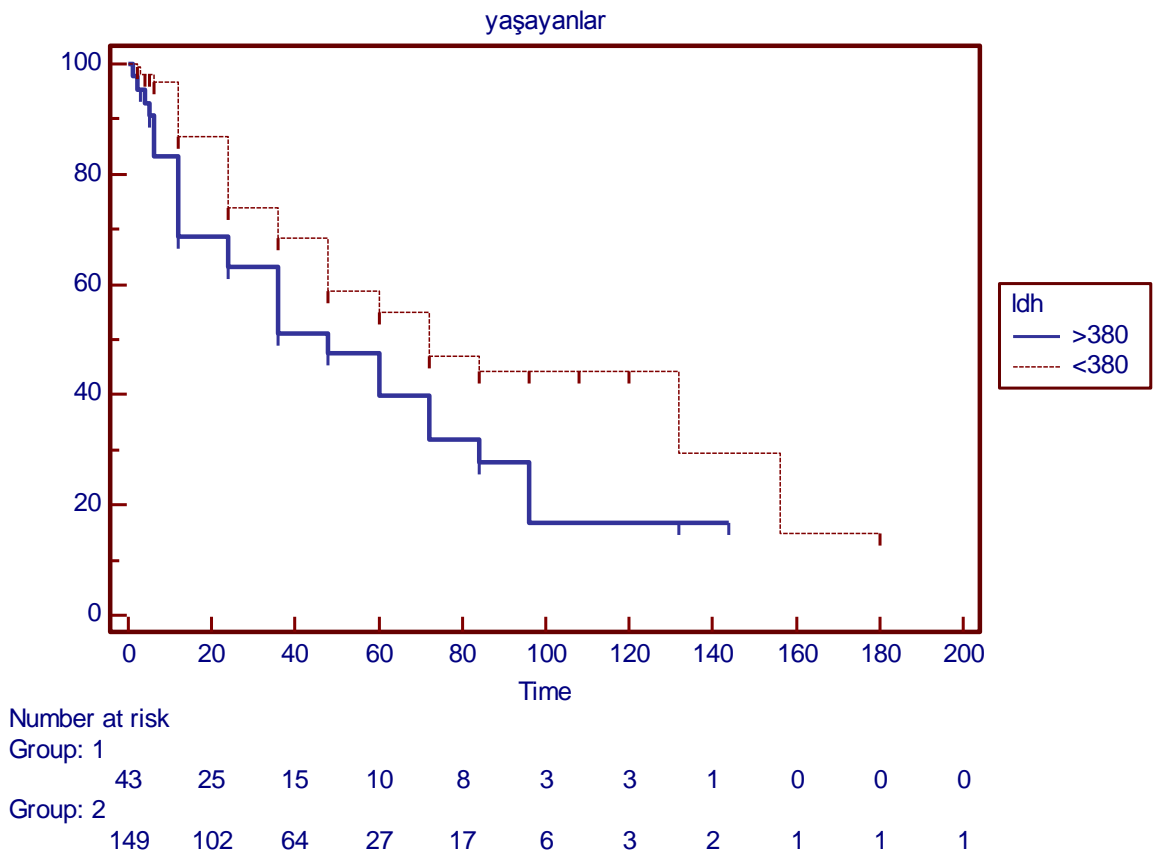
Şekil-5: Radyoterapinin genel sağ kalım üzerine etkisi

Albumin değeri 3,5 g/dL'nin altında olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p < 0,001$). Hastalara ait medyan yaşam süresi; albumin düzeyi $\geq 3,5$ g/dL olanlarda 72 ay iken, albumin düzeyi $< 3,5$ g/dL olanlarda 36 aydı. Albumin düzeyi $< 3,5$ g/dL olan hastalar albumin $\geq 3,5$ g/dL olanlara göre 4,66 kat daha fazla ölüm riski taşımaktadır. Albumin düzeyi $\geq 3,5$ g/dL olan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %59'du. Albumin düzeyinin sağ kalım üzerine etkisi şekil-6'da verilmiştir.



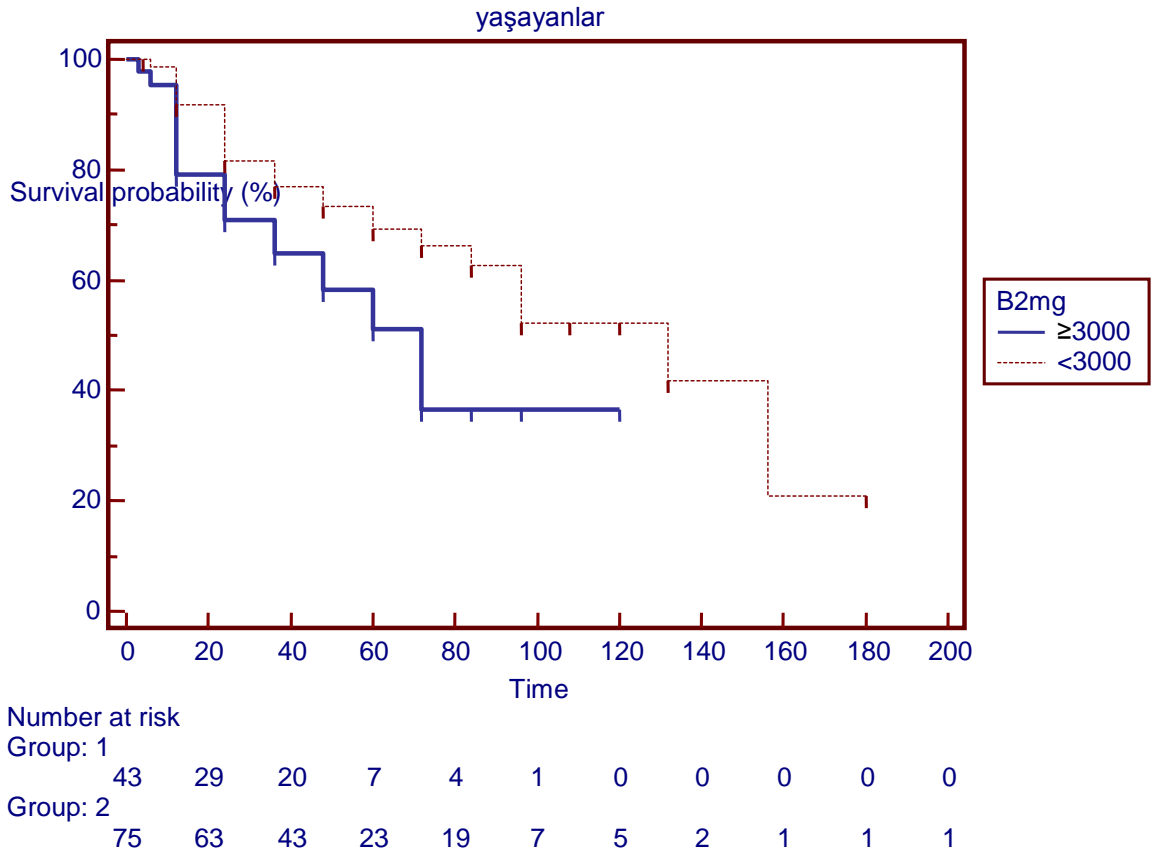
Şekil-6: Albumin düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi

LDH değeri ≥ 380 U/L olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,0154$). Hastalara ait medyan yaşam süresi LDH düzeyi ≥ 380 U/L olanlarda 48 ay iken, LDH düzeyi <380 U/L olanlarda 72 aydı. LDH düzeyi >380 U/L olan hastalar LDH düzeyi <380 U/L olanlara göre 1,96 kat daha fazla ölüm riskine sahip olarak bulundu. LDH düzeyi ≥ 380 U/L olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %39 olarak bulundu. LDH düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi şekil-7’de verilmiştir.



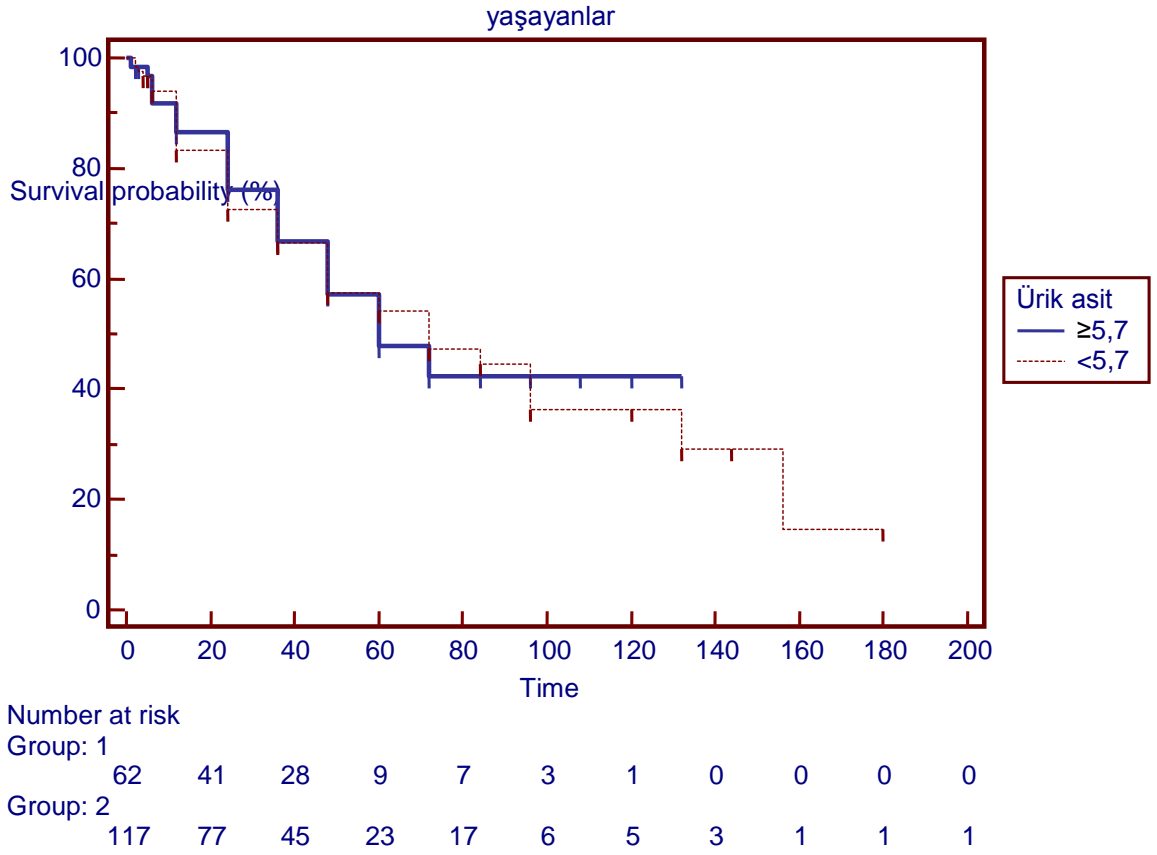
Şekil-7: LDH düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi

$\beta 2$ mikroglobulin değeri ≥ 3000 ng/mL olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,0342$). Hastalara ait medyan yaşam süresi $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi ≥ 3000 ng/mL olanlarda 72 ay iken, $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi < 3000 ng/mL olanlarda 132 aydı. $\beta 2$ mikroglobulin ≥ 3000 ng/mL olan hastaların, $\beta 2$ mikroglobulin < 3000 ng/mL olanlara göre 2,06 kat daha fazla ölüm riski altında olduğu bulundu. $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi < 3000 ng/mL olan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %69 olarak bulundu. $\beta 2$ mikroglobulin düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi şekil-8'de verilmiştir.



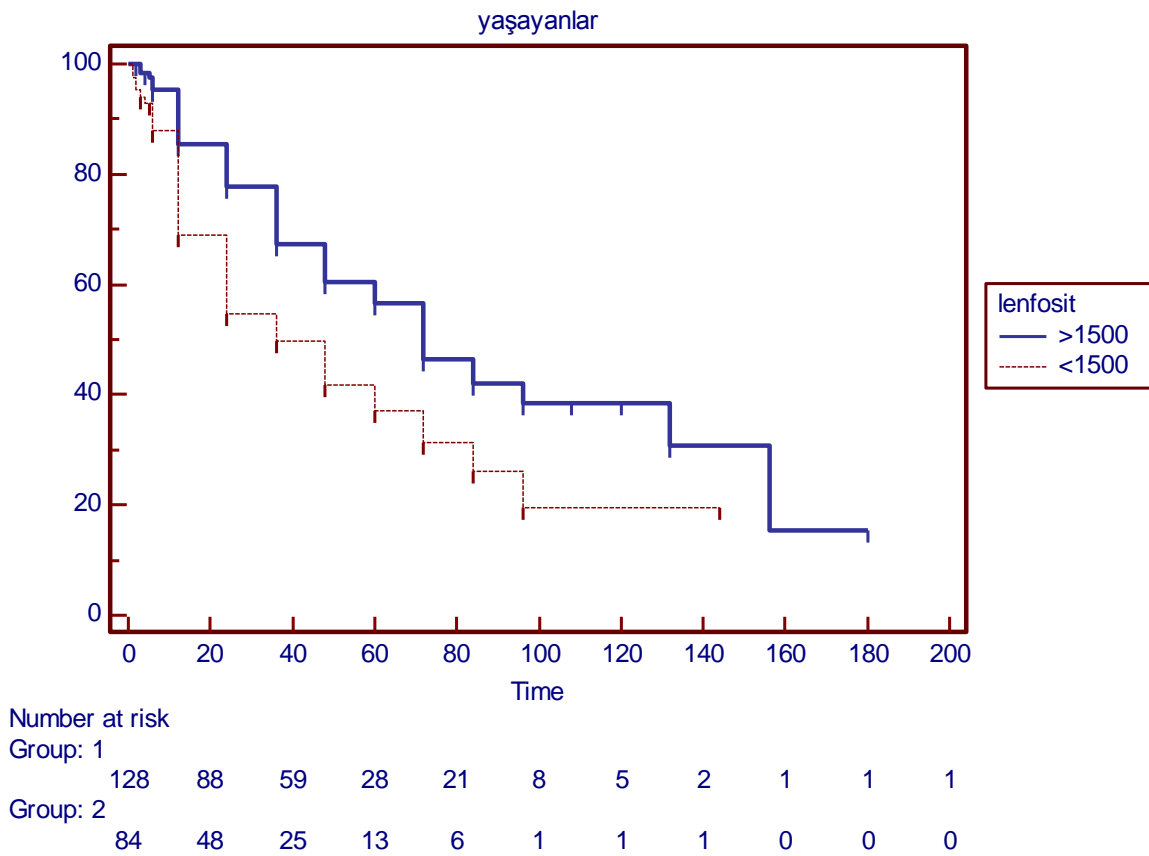
şekil-8: $\beta 2$ mikroglobulin düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi

Ürik asit düzeyi $\geq 5,7$ mg/dL olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,9466$). Hastalara ait medyan yaşam süresi ürik asit düzeyi $\geq 5,7$ mg/dL olanlarda 60 ay iken, ürik asit düzeyi $<5,7$ mg/dL olanlarda 72 aydı. Ürik asit düzeyi $<5,7$ mg/dL olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %54' idi. Ürik asit düzeyinin genel sağ kalım üzerine olan etkisi şekil-9'da verilmiştir.



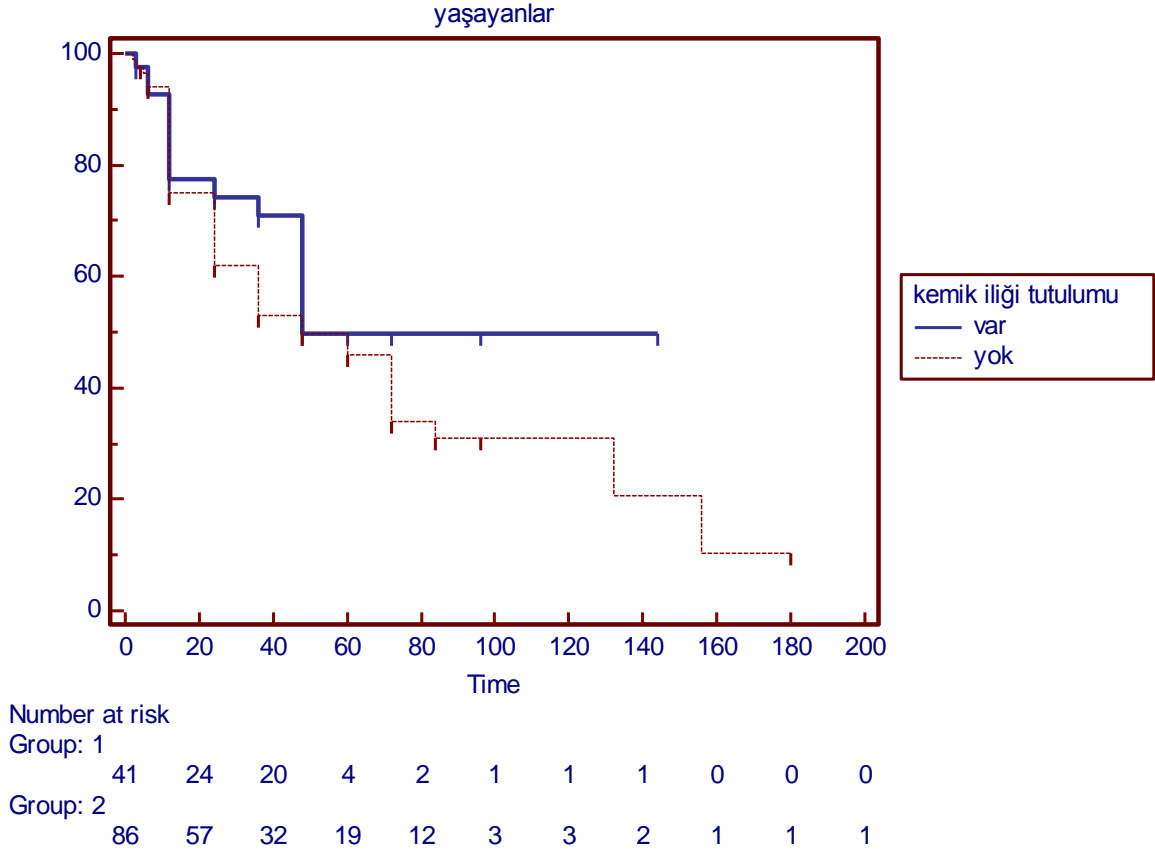
Şekil-9: Ürik asit düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi

Lenfosit değeri ≥ 1500 mm³ olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık vardı (p=0,0027). Hastalara ait medyan yaşam süresi lenfosit değeri ≥ 1500 mm³ olanlarda 72 ay iken, lenfosit değeri < 1500 mm³ olanlarda 36 aydı. Lenfosit değeri < 1500 mm³ olan hastalarda, lenfosit değeri ≥ 1500 mm³ olanlara göre 1,95 kat daha fazla ölüm riski bulundu. Lenfosit değeri ≥ 1500 mm³ olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %56' idi. Lenfosit düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi şekil-10'da verilmiştir.



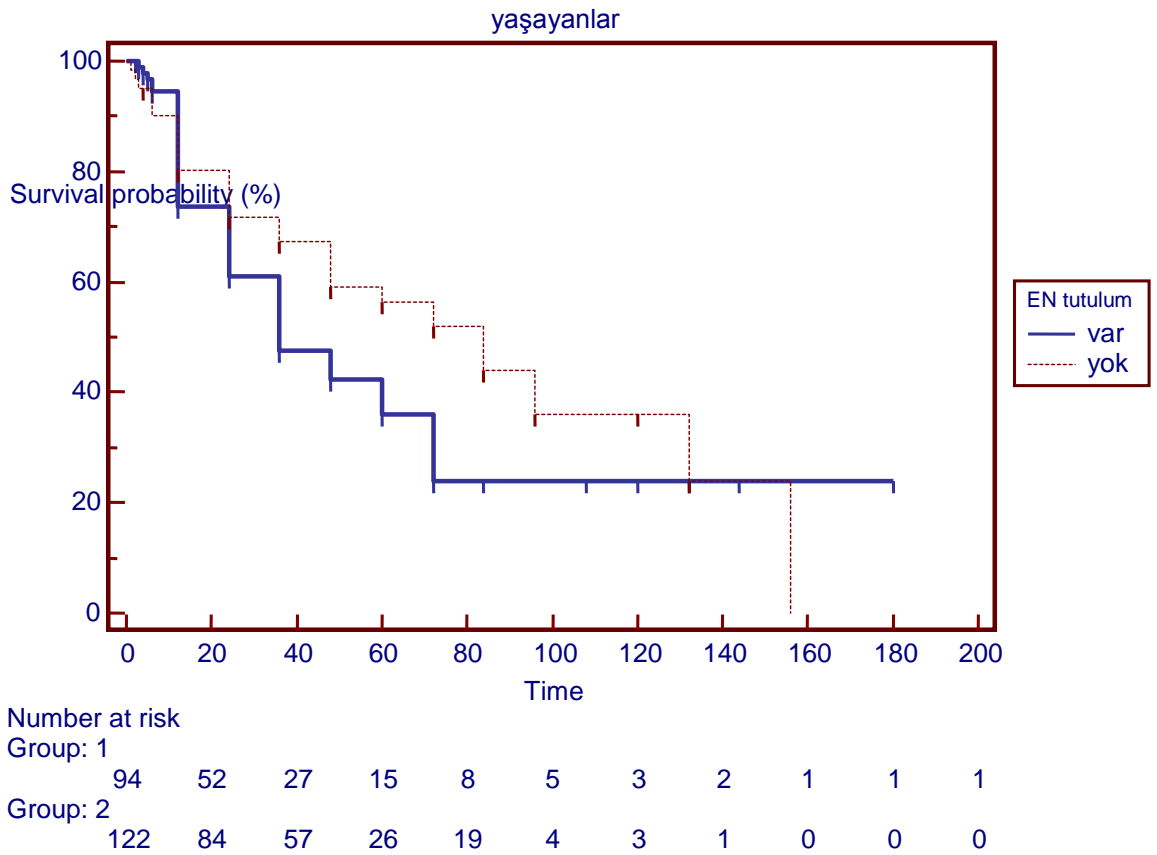
Şekil-10: Lenfosit düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi

Kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,3558$). Hastalara ait medyan yaşam süreleri her iki grupta da 48 aydı. Kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %45'idi. Kemik iliği tutulumunun genel sağ kalım üzerine etkisi şekil-11'de verilmiştir.



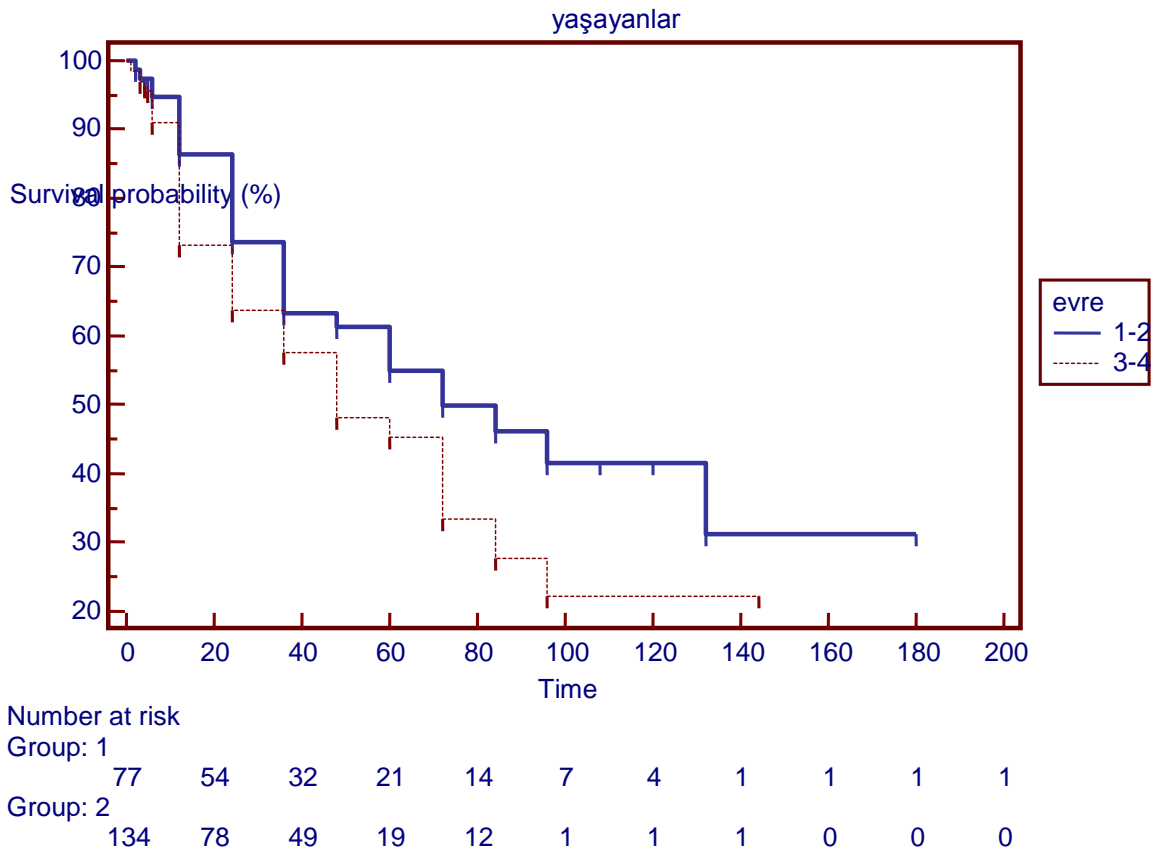
Şekil-11: Kemik iliği tutulumunun genel sağ kalım üzerine etkisi

Ekstranodal tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,0338$). Hastalara ait medyan yaşam süresi ekstranodal tutulumu olanlarda 36 ay iken, olmayanlarda 84 aydı. Ekstranodal tutulumu olan hastalar, olmayanlara göre 1,56 kat daha fazla ölüm riski altındaydı. Ekstranodal tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %56' idi. Ekstranodal tutulumun genel sağ kalım üzerine etkisi şekil-12'de verilmiştir.



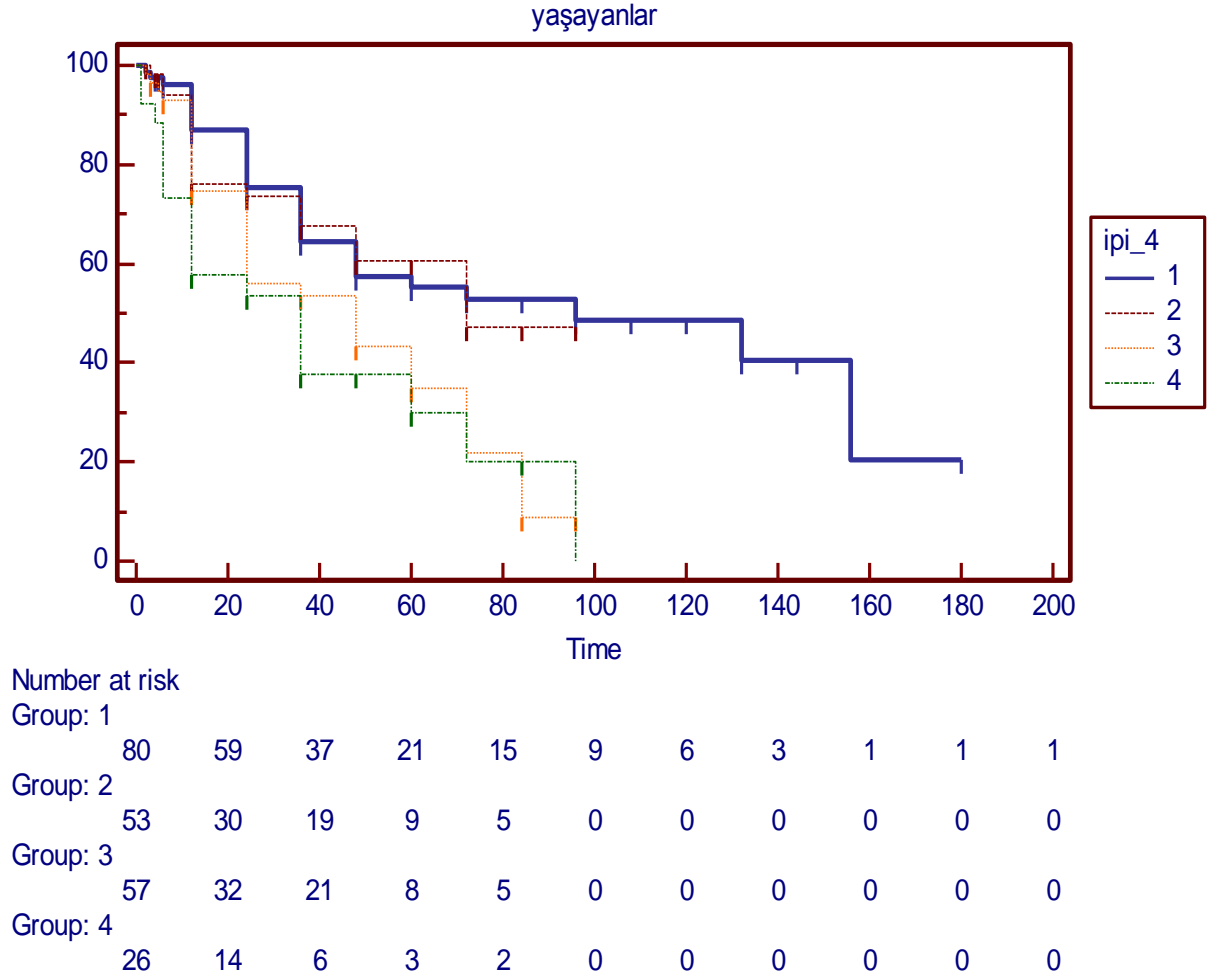
Şekil-12: Ekstranodal tutulumunun genel sağ kalım üzerine etkisi

Hastalar evre1-2 ve evre 3-4 olarak iki grupta incelendi. Evre 1-2 ve evre 3-4 grupları arasında yaşam süreleri bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,0481$). Hastalara ait medyan yaşam süresi evre1-2'de 72 ay iken, evre3-4'te 48 aydı. Evre3-4'deki hastalar evre1-2'dekilere göre 1,53 kat daha fazla ölüm riski altındaydı. Evre 1-2'de 5 yıllık genel sağ kalım oranı %55'iken, evre 3-4'te %45'idi. Evre ile genel sağ kalım arasındaki ilişki şekil-13'te verilmiştir.



Şekil-13: Evre ile genel sağ kalım arasındaki ilişki

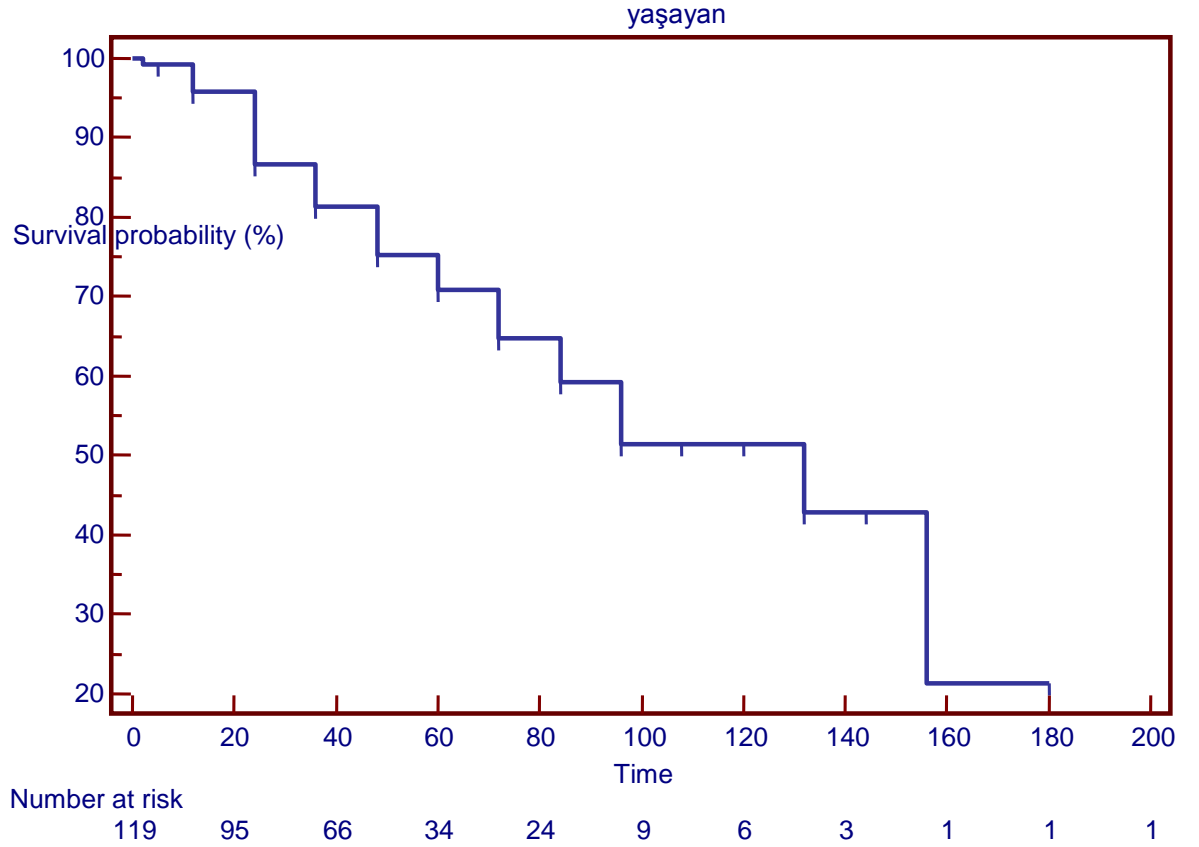
Hastaların IPI skoru 0-1 (düşük), 2 (orta-düşük), 3 (orta-yüksek) ve 4-5 (yüksek) olarak değerlendirildi. Gruplar arasında yaşam süreleri bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,0013$). IPI 0-1 ve 3, IPI 0-1 ve 4-5, IPI 2 ve 4-5 arasında medyan yaşam süreleri bakımından farklılık vardı. Hastalara ait medyan yaşam süresi IPI 0-1 için 96 ay, IPI 2 için 72 ay, IPI 3 için 48 ay, IPI 4-5 için 36 aydı. IPI ile genel sağ kalım arasındaki ilişki Şekil-14'te verilmiştir.



Şekil-14: IPI ile genel sağ kalım arasındaki ilişki

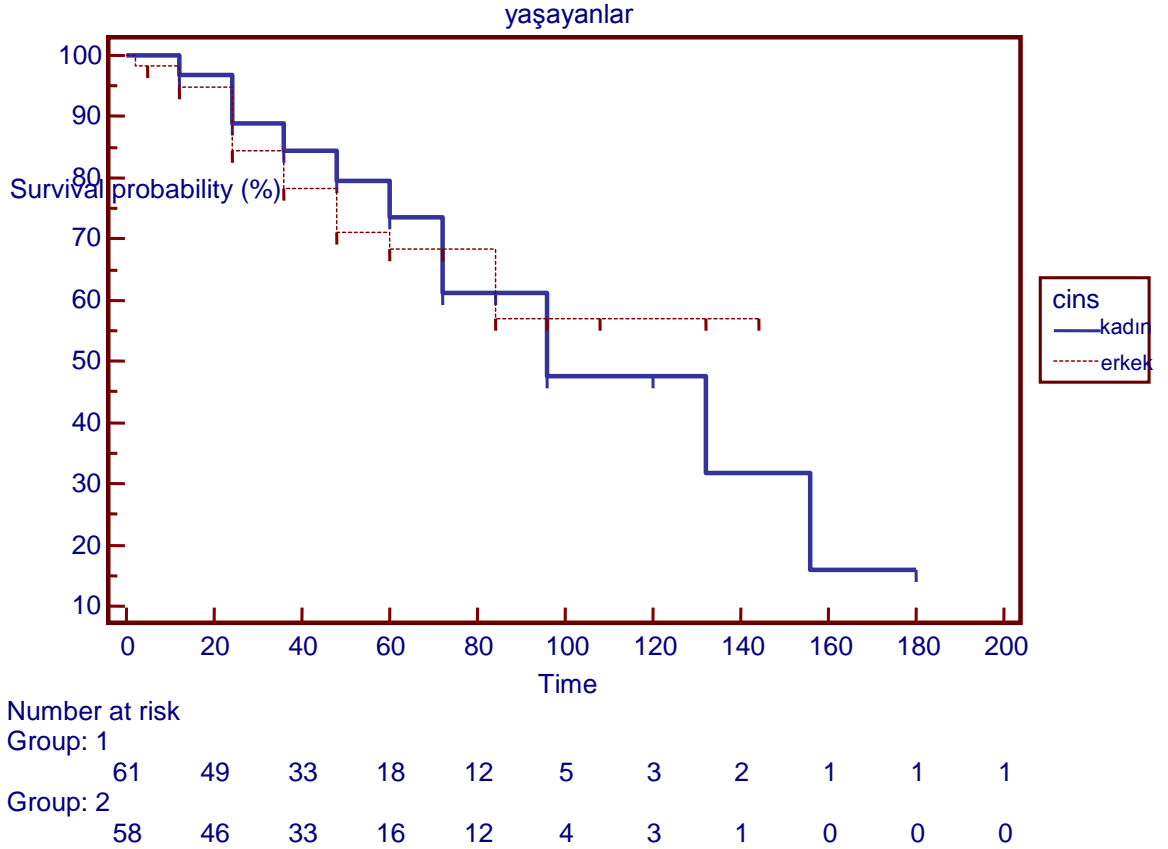
Tam Yanıt Alınan Hastalarda Sağ Kalım Analizleri

Olgularda tam yanıt alan 120 kişiden 119'unun yaşam süre bilgisi bulunmaktaydı. 119 kişinin medyan yaşam süresi 132 aydı. Medyan yaşam süresi şekil-15'te verilmiştir. Hastalıksız 5 yıllık yaşam süresi %70'idi.



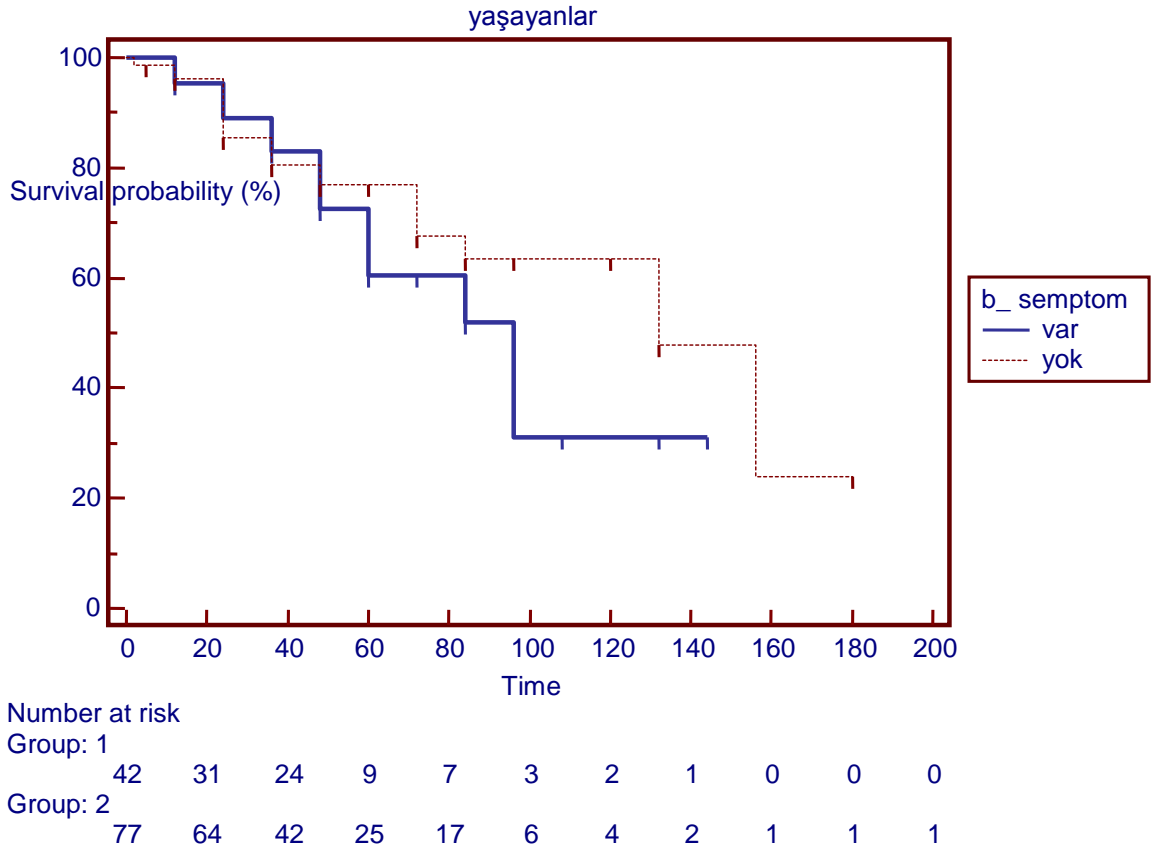
Şekil-15:Tam yanıt alınan hastalarda medyan yaşam süresi

Kadınlarda tam yanıt alınanlarda 5 yıllık hastaliksız yaşam süresi %73'iken, erkeklerde tam yanıt alınan hastalarda 5 yıllık hastaliksız yaşam süresi %68'idi. Kadınlarda medyan yaşam süresi 96 ayken, erkeklerde 84 aydı. Kadın ve erkeklerde tam yanıt olanlarda hastaliksız sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,9757$). Tam yanıt alınan hastalarda cinsiyet bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması şekil-16'da verilmiştir.



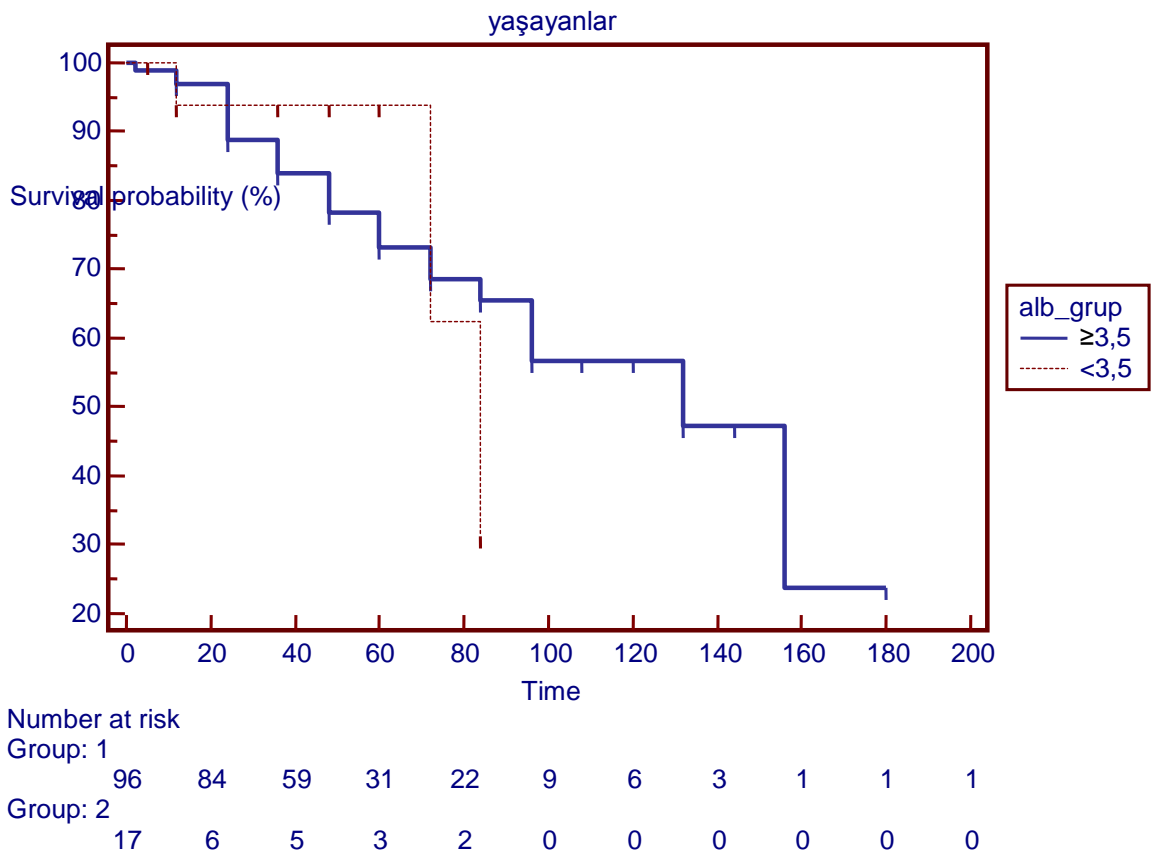
Şekil-16: Tam yanıt alınan hastalarda cinsiyet bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması

B semptomu olan tam yanıt alınan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %60' idi. B semptomu olan ve olmayan hastalar arasında hastalıksız sağ kalım oranı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,2274$). Hastalara ait medyan yaşam süresi B semptomu olanlarda 96 ay iken, B semptomu olmayanlarda 132 aydı. Tam yanıt alınan hastalarda B semptomu bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması Şekil-17'de verilmiştir.



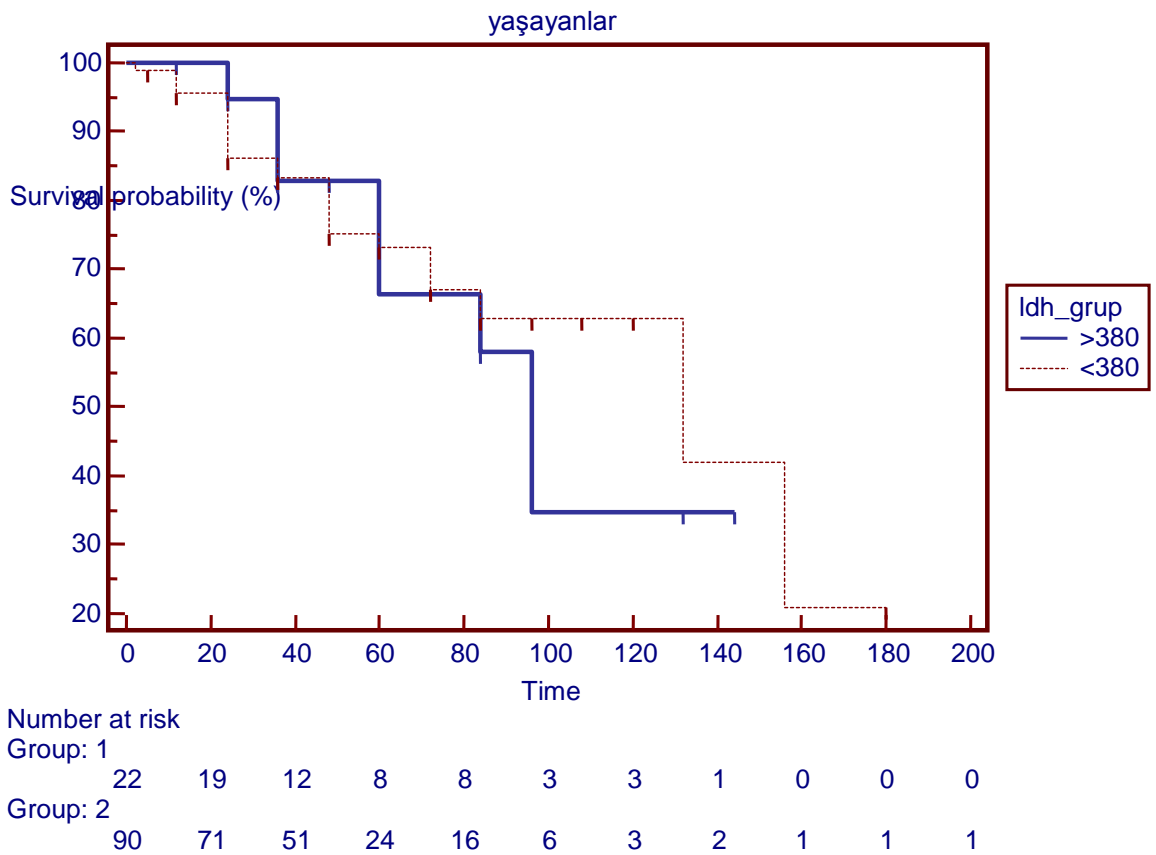
Şekil-17: Tam yanıt alınan hastalarda B semptomu bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması

Albumin düzeyi 3.5 g/dL'nin üzerinde olan tam yanıt alınan hastalarda medyan yaşam süresi 132 ay iken, 3.5 g/dL'nin altında olanlarda 84 aydı. Albumin düzeyi ile hastaliksız sağ kalım oranı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,6385$). Hastaların 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı albumin düzeyi 3.5 g/dL'nin üzerinde olanlarda %73'iken, 3.5 g/dL'nin altında olanlarda %51'idi. Tam yanıt alınan hastalarda albumin düzeyi bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması Şekil-18'de verilmiştir.



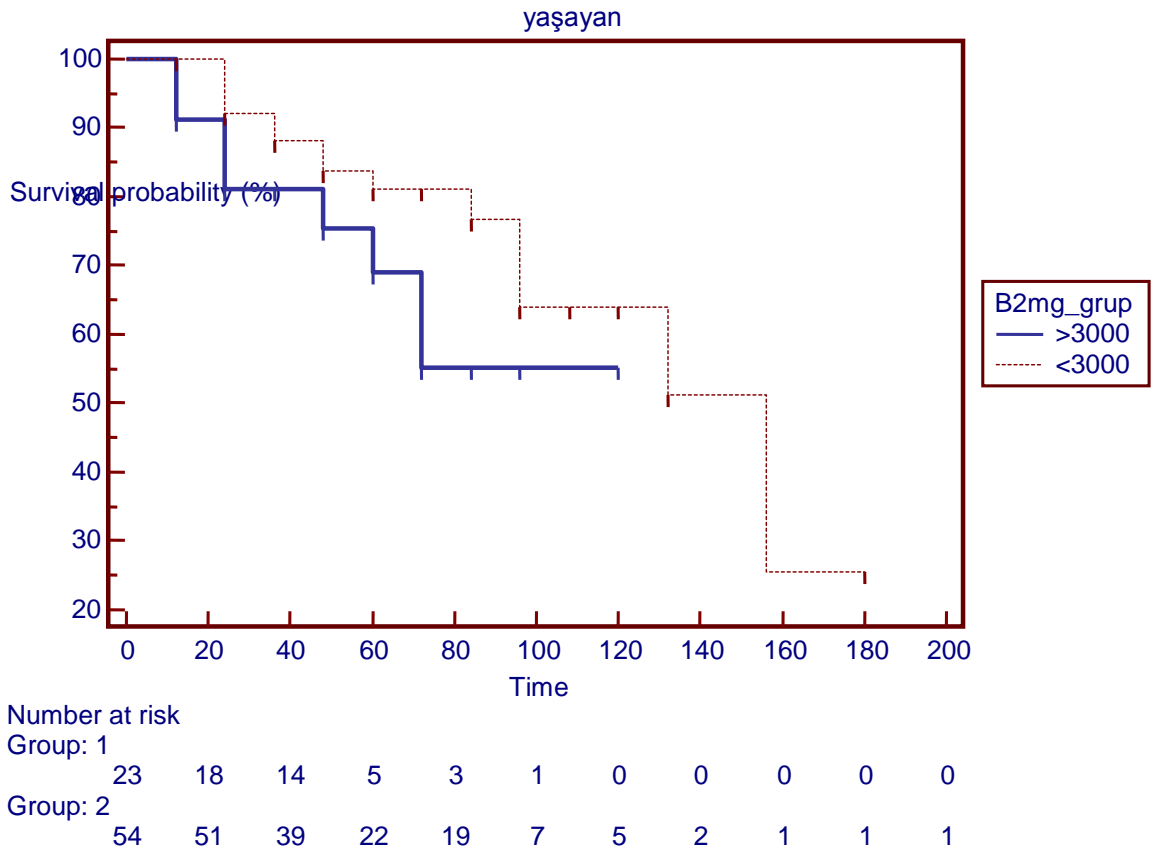
Şekil-18: Tam yanıt alınan hastalarda albumin düzeyi bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması

LDH düzeyi ile 380 U/L'nin üzerinde olan tam yanıt alınan hastalarda medyan yaşam süresi 96 ay, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %66'ıdi. LDH düzeyi 380 U/L'nin altında olanlarda medyan sağ kalım 132 ay, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %73'ıdi. LDH düzeyi ile hastaliksız sağ kalımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,7244$). Tam yanıt alınan hastalarda LDH düzeyi bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması şekil-19'da verilmiştir.



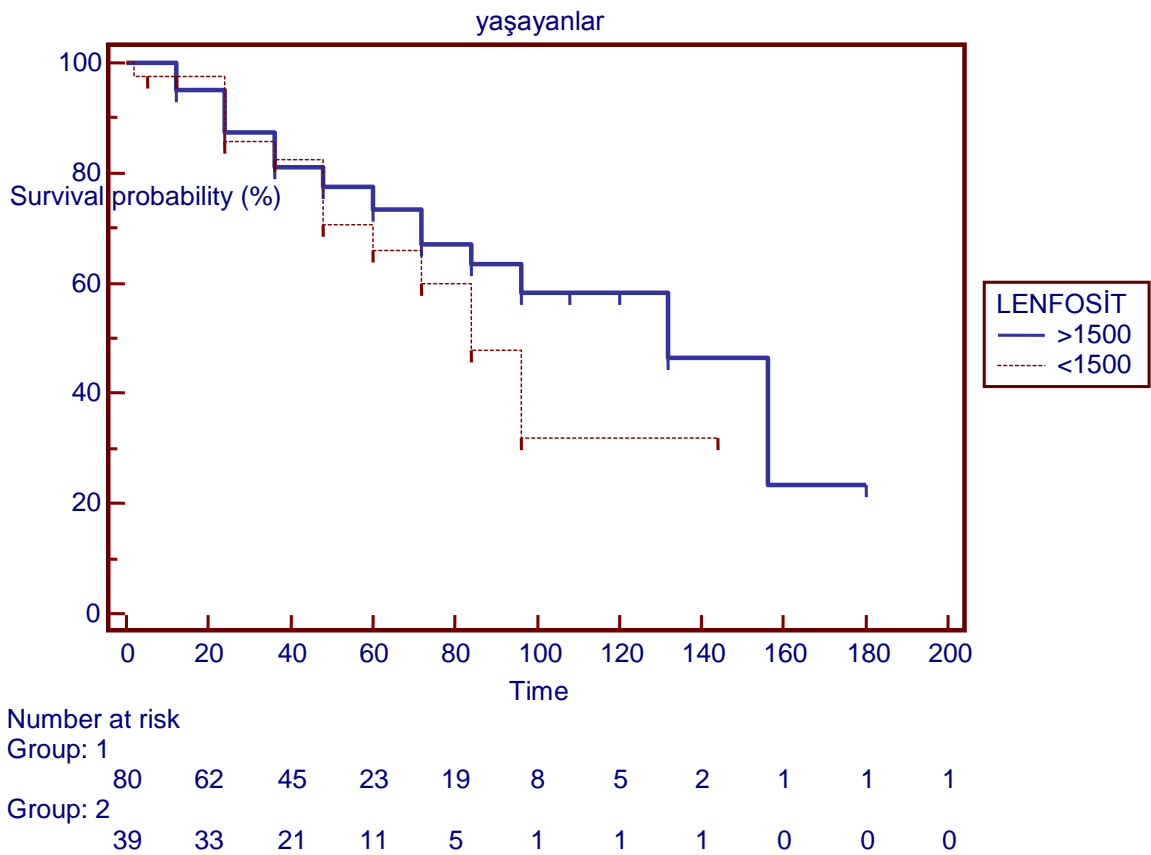
Şekil-19: Tam yanıt alınan hastalarda LDH düzeyi bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması

$\beta 2$ mikroglobulin değeri ≥ 3000 ng/mL olan tam yanıt alınan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %69'iken, $\beta 2$ mikroglobulin değeri < 3000 ng/mL olanlarda %81'idi. $\beta 2$ mikroglobulin değeri ≥ 3000 ng/mL olan hastalarda medyan yaşam süresi 72 ayken, $\beta 2$ mikroglobulin değeri < 3000 ng/mL olanlarda 156 aydı. $\beta 2$ mikroglobulin değeri ile hastalısız sağ kalım arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,1859$). Tam yanıt alınan hastalarda $\beta 2$ mikroglobulin değeri bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması şekil-20'de verilmiştir.



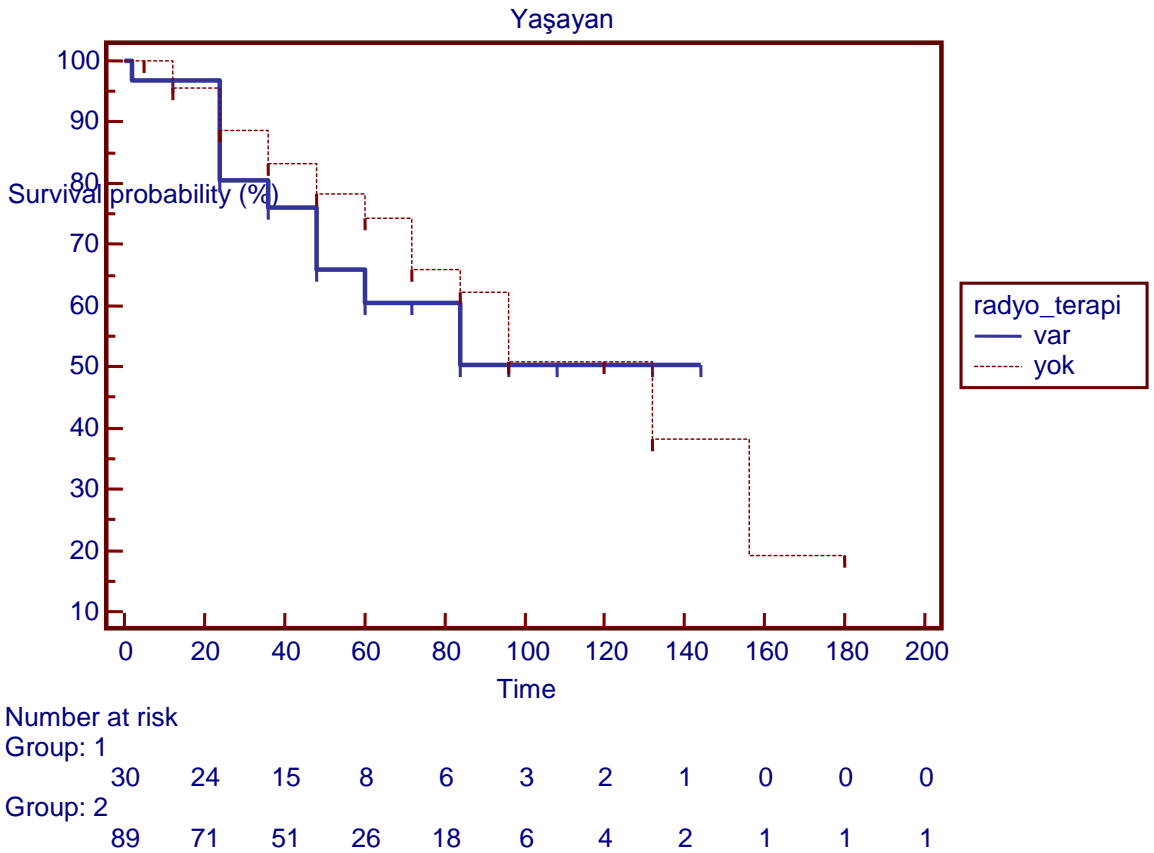
Şekil-20: Tam yanıt alınan hastalarda $\beta 2$ mikroglobulin değeri bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması

Lenfosit düzeyi 1500 mm^3 'ün üzerinde olan tam yanıt alınan hastalarda medyan yaşam süresi 132 ay, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %73' idi. Lenfosit sayısı 1500 mm^3 'ün altında olanlarda medyan yaşam süresi 84 ay, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %65' idi. Lenfosit sayısı ile hastaliksız sağ kalım oranı arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,3862$). Tam yanıt alınan hastalarda lenfosit sayısı bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması Şekil-21'de verilmiştir.



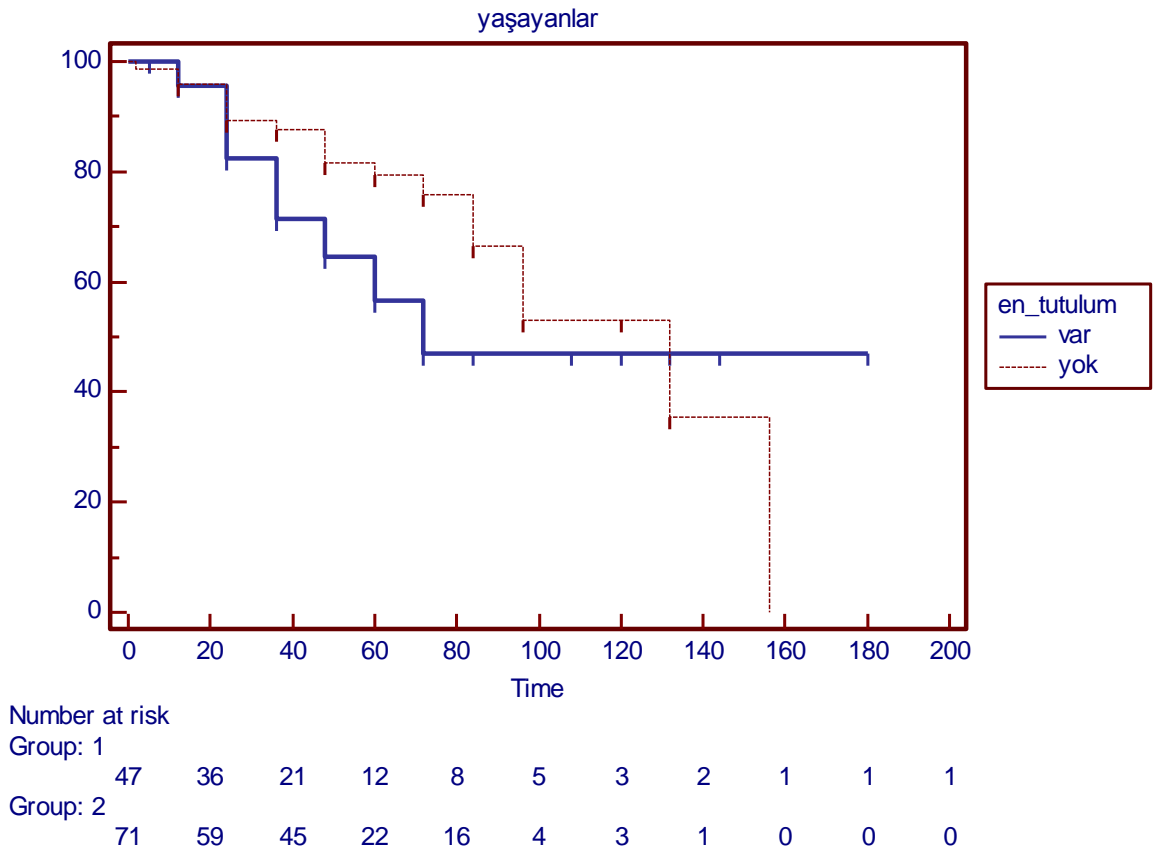
Şekil-21: Tam yanıt alınan hastalarda lenfosit sayısı bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması

Radyoterapi alan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %60, radyoterapi almayanlarda hastaliksız 5 yıllık sağ kalım oranı %74' idi. Radyoterapi alan tam yanıt alınan hastalarda medyan yaşam süresi 84 ayken, almayanlarda 132 aydı. Radtoterapi alımı ile hastaliksız sağ kalım arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,5471$). Tam yanıt alınan hastalarda radyoterapi bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması şekil-22'de verilmiştir.



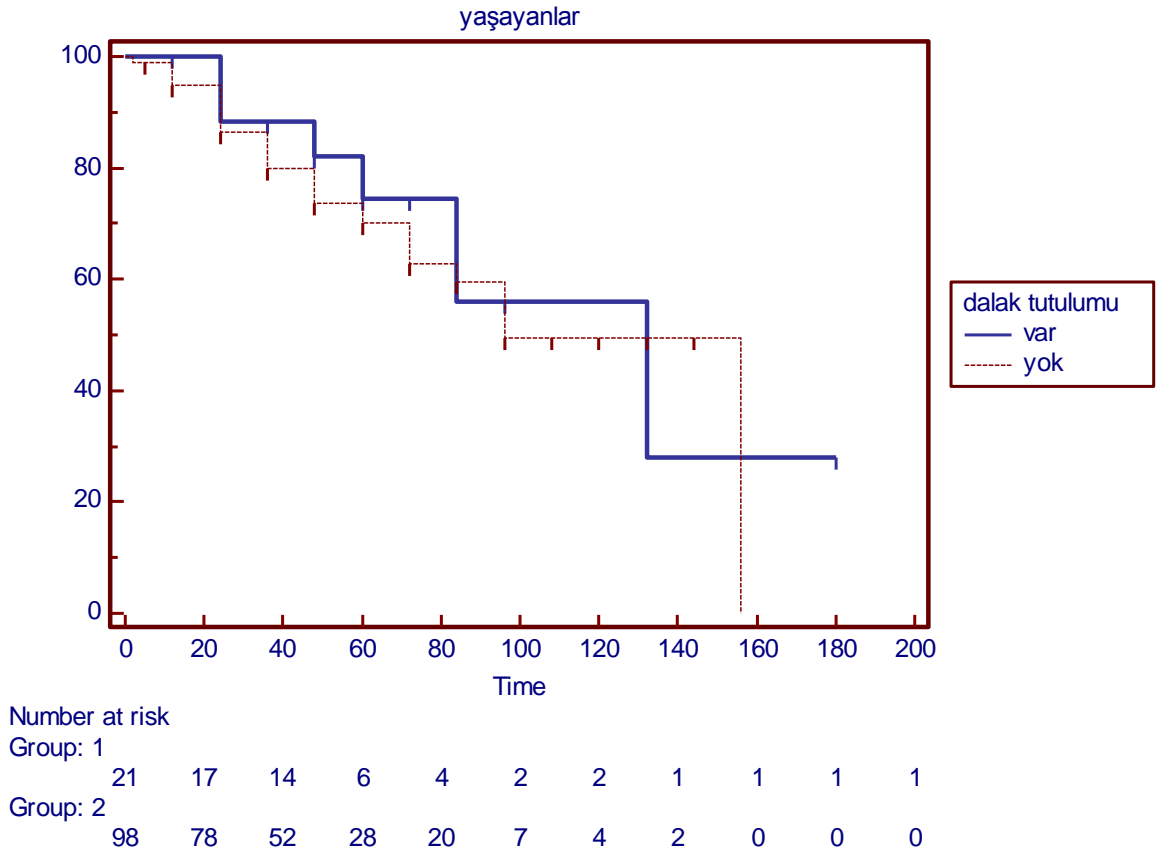
Şekil-22: Tam yanıt alınan hastalarda radyoterapi bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması

Ekstranodal tutulumu olan tam yanıt alınan hastalarda hastalıksız medyan yaşam süresi 72 ay, 5 yıllık sağ kalım %56'ıdır. Ekstranodal tutulumu olmayan hastalarda medyan yaşam süresi 132 ay, 5 yıllık sağ kalım oranı %79'üdür. Ekstranodal tutulumu ile hastalıksız yaşam süresi arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p=0,1671$). Tam yanıt alınan hastalarda ekstranodal tutulum bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması Şekil-23'de verilmiştir.



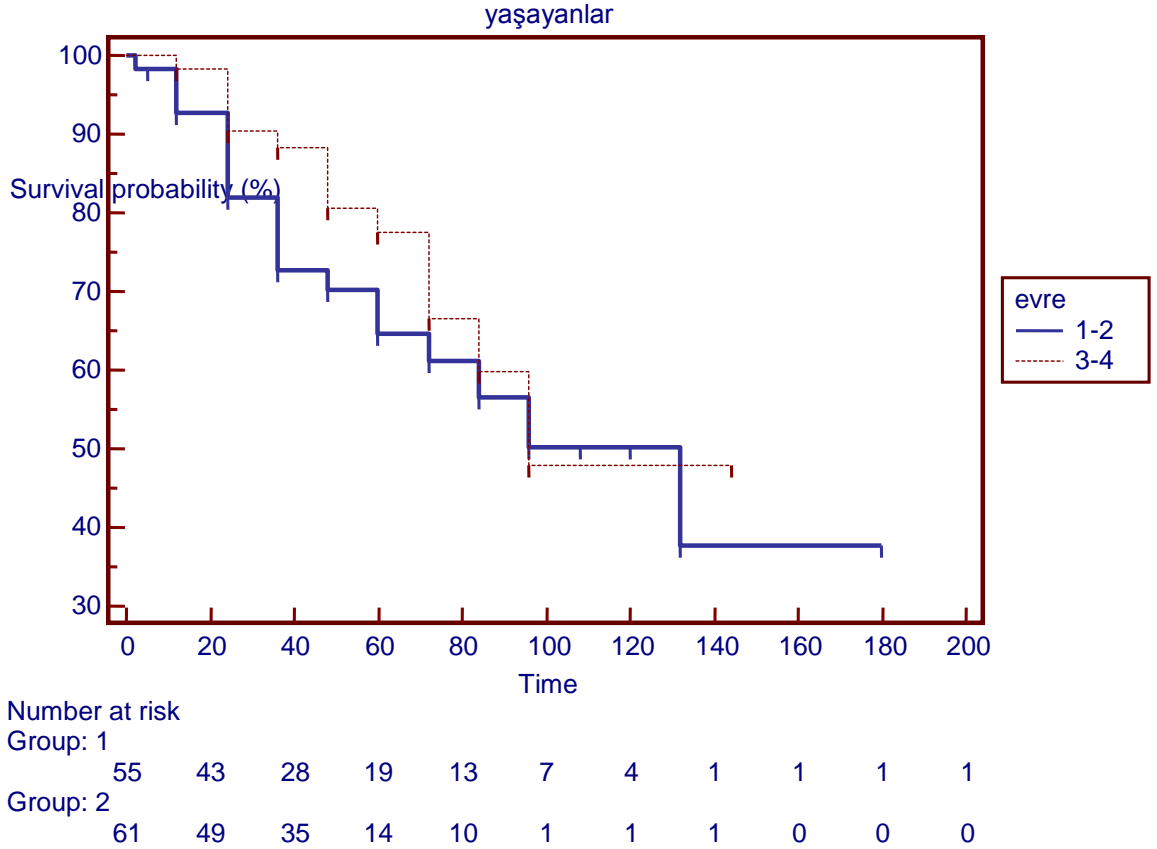
Şekil-23: Tam yanıt alınan hastalarda ekstranodal tutulum bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması

Dalak tutulumu olan tam yanıt alınan hastalarda hastaliksız medyan yaşam süresi 132 ay iken, 5 yıllık sağ kalım oranı %74' idi. Dalak tutulumu olmayan hastalarda hastaliksız medyan yaşam süresi 96 ay, 5 yıllık sağ kalım oranı %70' idi. Dalak tutulumu ile hastaliksız sağ kalım oranı arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,6008$). Tam yanıt alınan hastalarda dalak tutulumu bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması şekil-24' te verilmiştir.



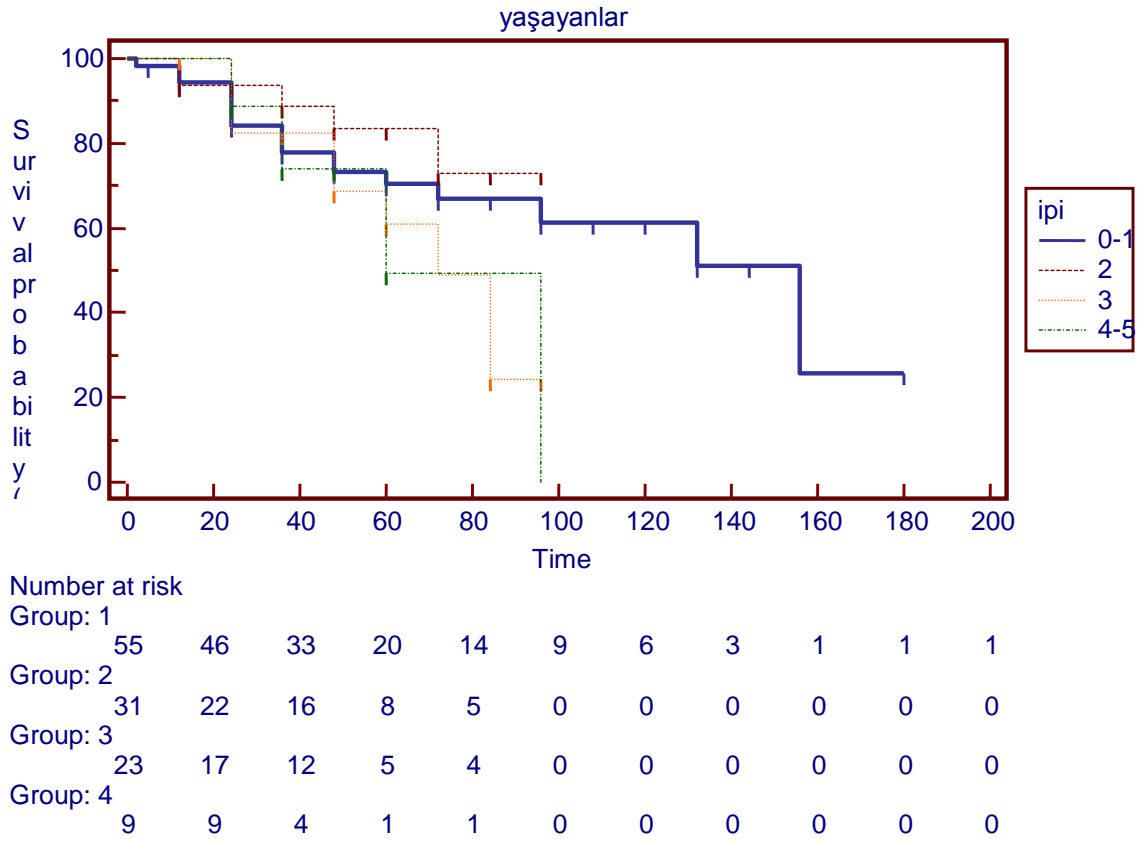
Şekil-24: Tam yanıt alınan hastalarda dalak tutulumu bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması

Evre 1-2 olan ve evre 3-4 olanlar arasında medyan yaşam süreleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,2904$). Evre1-2 için medyan yaşam süresi 132 ay iken, evre3-4 için 96 aydı. Tam yanıt alınan hastalarda evre bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması şekil-25'te verilmiştir.



Şekil-25: Tam yanıt alınan hastalarda evre bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması

Tam yanıt alınan hastalarda IPI skorları arasında medyan yaşam süreleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,2607$). IPI skoru 0-1(düşük) olan grupta hastaliksız sağ kalım süresi 156 ay, 2 (orta-düşük) olan grupta hesaplanamadı, 3 (orta-yüksek) olan grupta 72 ay ve 4-5 (yüksek) olan grupta 60 ay olarak değerlendirildi. 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı grup 1 için %70, grup 2 için hesaplanamadı, grup 3 için %61 ve grup 4 için %49' idi. Tam yanıt alınan hastalarda IPI skoru bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması Şekil-26'da verilmiştir.



Şekil-26: Tam yanıt alınan hastalarda IPI skoru bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması

Kemik iliği tutulumuna göre gruptaki ölüm sayısı medyan yaşam süresini hesaplamak için yeterli değildi.

Kemoterapi alımına göre kategori başına düşen birim sayısı yeterli olmadığı için medyan yaşam süresi hesaplanamadı.

TARTIŞMA

NHL, lenf nodları ya da ektranodal lenfatik dokudan köken alan B veya T hücrelerinin klonal proliferatif hastalığıdır¹. NHL yeni tanılı kanser vakalarının %4'ünü, lenfomaların %90'ını oluşturmaktadır. NHL'nin %85-90'ı B hücrelidir².

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak, heterojen bir hastalıklar grubudur. NHL'li olguların klinik özellikleri, coğrafi faktörlerle ilgili olarak değişiklik göstermektedir. Farklı bölgelerde hastaların özelliklerinin belirlenmesi, farklı prognostik parametrelerin tanımlanması oldukça önemlidir^{2,3}.

1970-1980 yıllarında NHL insidensi ve NHL'ye bağlı ölüm hızı yılda %4 oranında artış göstermiştir. 1990 yılından itibaren NHL insidansındaki artış hız kesmekle birlikte; her yıl hala %1-2 artış olmaktadır. Bu artış tüm dünyada görülmektedir, ancak coğrafi farklılıklar, bazı etiyolojik ajanlar, çevresel faktörler ve sosyo-ekonomik düzeyle değişiklik göstermektedir⁸⁸. 2010 yılında ABD'de 65.540 yeni NHL vakası ve 20,210 civarında ölüm görülmüştür¹⁸. 2015 yılında da 71.850 yeni NHL vakası olması ve NHL'ye bağlı yaklaşık 19.790 ölümün olması tahmin edilmektedir¹⁹.

Hastalığın gelişiminde birçok faktör etkilidir. NHL, daha çok ileri yaşta görülmekle birlikte, herhangi bir yaşta meydana gelebilir. Hastalığa özgü bir şikayet yoktur, çok farklı şikayetlere neden olabilir^{4,5}. Hastalığın klinik seyri, tutulum yerine ve tümör proliferasyon hızına bağlıdır⁴¹.

NHL oldukça heterojen bir hastalık grubu olduğu için evre dışında prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi ve kötü prognozlu hasta gruplarının tanımlanması oldukça önemlidir⁶.

Bizim çalışmamızda Me.Ü.T.F Dahiliye A.D.'ının Tıbbi Onkoloji ve Hematoloji B.D.'nda 2002-2015 yılları arasında takip edilen NHL hastalarının klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve sonuçları, sağkalımları, sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörler incelenmiştir. Hastaların genel klinik özellikleri, genel sağ kalım oranları, tam yanıt alınan hastalarda sağ kalım oranları değerlendirilmiştir.

NHL tanısı konulan hastalarımızda erkek hasta sayısı fazlaydı. Diğer birçok çalışmada olduğu gibi erkek/kadın (1.21) oranı bizim çalışmamızda da erkek üstünlüğü olarak sonuçlandı. Erkek/kadın oranı; ABD'de 1.43, Avrupa'da 1.23, Avusturya'da 1.52, Yunanistan'da 1.16, Kore'de 1.6 olarak

bildirilmiştir^{89,90,91,92,93}. Ülkemiz verilerine göre ise erkek/kadın oranı; Ankara'da 1.8, Adana'da 1.67, Diyarbakır'da 1.78, Edirne'de 1.5, İzmir'de ise 1.39 olarak bildirilmiştir^{2,94,95}.

Hastalarımızın medyan yaşı 57'idi (16-87yaş). Bu son dönemde ülkemizden bildirilen 2 çalışmadan (51 ve 43 yaş) daha yüksek medyan yaşa sahipti^{2,96}. Ancak batı toplumu ile karşılaştırıldığında benzer medyan yaş olduğu görüldü^{97,98,99}.

Çalışmamızda cinsiyetler arasında görülme yaşı bakımından farklılık yoktu (kadın: 57 ± 14.69, erkek: 56 ± 16.66). Literatürde NHL erkeklerde kadınlara göre erken yaş aralığında görülmektedir. Yaş ile birlikte tüm gruplarda NHL sıklığı artmaktadır. 55 yaşından sonra insidanda artış cinsiyet ayrımı gözetmeksizin belirginleşmektedir^{100,101}.

Çalışmamızda NHL patolojik alt tiplere göre ayrıldığında, en sık görülen histopatolojik alt tipin DBBHL (%43.2) olduğu görüldü. Foliküler lenfoma (%9.7), MHL (%7.5) olarak görüldü. Olguların bir kısmında B hücreli lenfoma %15.4 ve T hücreli lenfoma %5.3 oranında tespit edildi. Eski tanıları olan bu olgularda, patolojik tanıda alt grup tanısı yapılamadığı için patolojik tanı B ve T hücreli lenfoma olarak belirtilmiştir. Literatürde de benzer şekilde en sık görülen histopatolojik alt tip DBBHL'idi^{2,21,102}. Folliküler tipin en sık olduğunu bildiren veriler de bulunmaktadır²¹. Bizim çalışmamızda Foliküler lenfoma görülme sıklığı %9,7'idi. Son zamanlardaki bu artışın nedeni olarak artan folliküler lenfoma tanımlanması düşünülmüştür.

ABD, Avrupa, Asya ve ülkemizdeki verilere göre; Ann Arbor evreleme sistemi ile değerlendirildiğinde, NHL hastalarının tanı konulduğunda %45-54'ü ileri evrededir^{94,2,95,103,104}. Bizim çalışmamızda 39 hasta (%17.4) Evre1, 42 hasta (%18.8) Evre2, 53 hasta (%23.7) Evre3, 90 hasta (%40.2) Evre 4'tü. Hastaların %63.9'u ileri evre (evre3-4) olup, bu literatüden daha yüksek bir orandı.

IPI NHL'de prognostik değerlendirmede son 20 yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Böylelikle hastalar evreden bağımsız IPI skoru tayin edilerek prognoz ve tedaviye yanıt belirleme şansına sahip olmaktadır (66). Bizim çalışmamızda 27 hastada (%11.8) IPI skoru 0, 57 hastada (%24.9) IPI skoru 1, 56 hastada (%24.5) IPI skoru 2, 60 hastada (%26.2) IPI skoru 3, 26 hastada (%11.4) IPI skoru 4, 3 hastada (%1.3) IPI skoru 5'idi.

B semptomu; 38 santigrat dereceyi geçen ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı olarak tanımlanır. B semptomu varlığı, ABD'de %41, Avrupa ülkelerinde %30-38, ülkemizde ise %37-58.8 oranındadır^{103,104,105}. Bizim çalışmamızda olguların 98'inde (%42.6) B semptomu mevcutken, 132'sinde (%57.4) B semptomu yoktu. Bu oran literatürle benzer orandaydı.

Primer nodal ve ektranodal (PEL) lenfomalar için hala farklı tanımlamalar mevcuttur. Bu tanımlamaların bazılarında; Waldeyer halkası, dalak ya da kemik iliği primer nodal hastalık olarak kabul edilirken bazılarında ise primer ektranodal tutulum olarak kabul edilmektedir. Türkiye'den bildirilen Arıcan A. ve arkadaşlarının 464 hastalık bir çalışmasında PEL sıklığı %25 oranında bulunurken ülkemizden yapılan diğer değerlendirmelerde bu oran %25-46 arasında, Batı ülkelerinde ise %24-48 arasında değişmekteydi^{106,107}. Di-Amore ve arkadaşlarının Danimarka'da yaptıkları çalışmada %38, Economopoulos ve arkadaşlarının Yunanistan'da yaptıkları çalışmada %45.6 olarak tespit edilmiştir^{108,109}. Bu geniş dağılım, primer ektranodal lenfoma tanımlanmasındaki farklılıklardan ve farklı coğrafik dağılımlardan kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda olguların %43.9 ektranodal tutulum bulunurken, %56.1'inde nodal hastalık vardı. En sık görülen ektranodal tutulumlar sırası ile mide %15, akciğer %13.5, incebağırsak/kolon %13.5, nazofarenks %12.4, karaciğer %9, ekstremiteler %6.7, vertebra %5.6, serebral %4.5, parotis %3.4, göz %3.4, over/testis %3.4, tiroit %3.4, retroperiton %1.1, meme %1.1, böbrek %1.1' idi. Literatürde en sık ektranodal tutulan organ ABD ve Asya'da da mide olarak belirtilmiştir. Mideden sonra en sık tutulan bölgeler; tonsil, ince barsaklar ve deri olarak bildirilmiştir^{11,98,110}. Çalışmamızda en sık ikinci ektranodal tutulum olarak akciğer görülmekle birlikte muhtemelen metastatik olgular da bu gruba dahil edilmiş olup, oranın yüksek olmasına katkı sağlamış olabilir. Aynı zamanda PET'in lenfoma tanı ve takibinde yaygın kullanımı ile akciğerde bulunan enfeksiyonların da lenfoma olarak algılanarak, akciğer tutulumunun fazla olması ile ilgili bir katkı sağlamış olabilir. AIDS'in yaygınlaşması nedeniyle özellikle PSSSL sıklığında da artış görülmektedir. Literatürde AIDS hastalarında görülen en sık ektranodal tutulum alanının SSS olduğu bildirilmektedir¹¹. Bizim çalışmamızda PSSSL %4.5' idi.

Bizim çalışmamızda hastaların 120'sinde (%62.5) tam yanıt (TR) mevcutken, 34'ünde (%17.7) parsiyel yanıt (PR) vardı. Hastaların %50.9'i yaşamaya devam etmekteydi. Ülkemizde Pamuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TR %52, PR %25 oranında bulunmuştur¹¹¹. 2031 hastayı içeren geniş bir meta-analizde %53 TR bildirilmiştir¹¹².

Avrupa'da EURO-CARE 4 çalışmasının 2007 yılındaki verilerine göre 5 yıllık sağkalım oranı %54,6 olarak bildirilmiştir¹¹³. ABD'de SEER 13 çalışmasının verilerine göre 5 yıllık sağkalım oranı %69,1 olarak bildirilmiştir⁹⁸. İskandinav ülkelerinde 1964-2003 yılları arasında yapılan çalışmada 5 yıllık genel sağ kalım oranı %50-60 olarak bildirilmiştir¹¹⁴. Çin'de 5 yıllık sağkalım oranı %55.2 olarak bildirilmiştir¹¹⁰. Ülkemizde mevcut kayıt sisteminin yetersizliği nedeniyle NHL'nin genel sağkalım oranları hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda 5 yıllık sağ kalım oranı %48.1'di. Bu oran ABD, Avrupadan daha düşük olmakla beraber, Çin ve İskandinav ülkeleri ile benzer orandaydı.

NHL'de daha iyi prognostik model geliştirmek için yapılan uluslararası organizasyonda (NHL Prognostic Factors Project) 2031 agresif NHL'li hasta incelenerek iki indeks geliştirilmiştir : 'IPI' ve "yaşla uyarlanmış"(age adjusted: sAAIPI) 'IPI'. Bu çalışmada yaşın yüksek anlamlı prognostik değişken (>60 yaş ve. ≤60 yaş) olduğu gözlenmiştir. Yedi faktör incelenmiş ve beşi anlamlı bulunmuştur. Bunlar; yaş, performans durumu, evre, ektranodal tutulum sayısı, LDH (66,115). Bizim çalışmamızda IPI skoru 0 olan 17 hastada (%81), IPI skoru 1 olan 38 hastada (%77.6), IPI skoru 2 olan 31 hastada (%68.9), IPI skoru 3 olan 23 hastada (%44.2), IPI skoru 4 olan 10 hastada (%47.6), IPI skoru 5 olan 1 hastada (%33.3) tam yanıt mevcuttu. IPI skoru ile yanıt oranı arasında ters ilişki mevcuttu.

Bizim çalışmamızda Evre 1 olan 24 hastada (%82.8), Evre 2 olan 31 hastada (%83.8), Evre 3 olan 19 hastada (%45.2), Evre 4 olan 43 hastada (%54.4) tam yanıt vardı. Düşük evrede tedavi yanıt oranı daha yüksek bulundu.

Literatürde yüksek IPI skoru, ileri evre olma ve WHO sınıflandırmasına göre agresif lenfoma subgrubuna ait olmanın kötü prognostik parametreler olduğu gözlenmiştir^{116,112}.

NHL hastalarında, birçok laboratuvar analizi; tedaviye yanıt oranlarına ve genel sağkalıma etkileri açısından incelenmiştir. LDH, CRP, ESH, albümin, ürik

asit, Hb düzeyi, β 2 mikroglobulin düzeyinin prognostik değeri de literatürde bir çok çalışma ile gösterilmiştir^{117,118,107,111}. Bizim çalışmamızda, LDH düzeyi <380 U/L olan hastalarda tam yanıt oranı %70.3, β 2 mikroglobulin <3000 ng/mL olan hastalarda tam yanıt oranı %83.3, Ürik asit düzeyi <5,7 mg/dL olan hastalarda %72.5 tam yanıt vardı. Lenfosit sayısı $\geq 1500 \text{ mm}^3$ olan 80 hastada tam yanıt oranı %69.6' idi. Albumin değeri >3,5 g/dL olan 97 hastada tam yanıt oranı %74' idi. Sonuç olarak bizim çalışmamızda da literature benzer şekilde LDH, ürik asit düzeyi, β 2 mikroglobulin düzeyi, albumin düzeyi ve lenfosit sayısının prognostik değere sahip olduğu görüldü.

Yanıt değerlendirmesinde önemli olan bir diğer nokta da R-CHOP alan hastaların 86'sında (%69.4) tam yanıt, 18'inde (%14.5) parsiyel yanıt varken, 20'sinde (%16.1) yanıt olmamasıydı. Bu sonuç literatürle uyumluydu. Rituksimab eklenmesinin klasik tedaviye önemli katkıda bulunduğu görülmektedir. Rituksimabın, DBBHL ve folliküler lenfomada sağkalımda olumlu düzelme sağladığı gösterilmiştir¹¹⁹.

Bizim çalışmamızda olgularımızın medyan sağkalımı 60 aydı. Tam yanıt alınan hastalarda hastalıksız yaşam süresi 132 aydı. Ülkemizden bildirilen Pamuk ve ark.'nın çalışmasında 53 ay, Alıcı ve ark.'nın medyan sağkalımına 50 aydı¹¹¹. International NHL Prognostic Factor Project'in 1993 yılında yaptığı 2031 hastalık meta-analiz sonuçları da benzer medyan sağkalım bildiriordu¹¹².

Cinsiyetin; tedavi yanıtı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi tespit edilmedi. Bu durum literatürle uyumluydu^{120,121}.

Sağkalım değerlendirmemizde, B semptomu olan hastalar, olmayanlara göre 2 kat daha fazla ölüm riski altındaydı. B semptomu olan ve olmayan hastalar arasında yaşam süreleri bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık vardı. Tam yanıt alınan hastalarda B semptom varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu, ancak klinik açıdan bakıldığında B semptomu olmayan hastalarda hastalıksız yaşam süresi 36 ay daha fazlaydı. Literatürde B semptomu varlığının tedaviye yanıt oranlarına ve sağkalıma etkisi ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Andrew ve arkadaşlarının çalışmasında B semptomu varlığı belirgin olarak yaşam sürelerini etkileyen prognostik bir faktörler olarak belirtilmiştir¹²². Bir başka çalışmada B semptomu varlığının tedavi yanıtına

etkisinin olmadığı, yalnızca daha kısa sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir⁹⁷.

Genel sağ kalım değerlendirmesinde literatürden farklı olarak kemik iliği tutulumu, dalak ve tonsil tutulumu olan hastalarda yaşam süreleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Tam yanıt alınan hastalarda dalak ve tonsil tutulumu ile hastaliksız sağ kalım oranı arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu, ancak yaşam süreleri bakımından farklılık söz konusuydu. Dalak tutulumu olmayanda 36 ay, tonsil tutulumu olmayanda 62 ay daha uzun yaşam süresi vardı. Tam yanıt alınanlarda kemik iliği tutulumuna göre gruplardaki ölüm sayısı medyan yaşam süresini hesaplamak için yeterli değildi. Alıcı S. ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada kemik iliği tutulumunun; tedavi yanıtı ve sağkalım oranları üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi olmadığı bildirilmiştir⁹⁶.

Bizim çalışmamızda ekstanodal tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık vardı. Ekstranodal tutulumu ile hastaliksız yaşam süresi arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu, ancak klinik açıdan bakıldığında ekstranodal tutulumu olmayan hastalarda 60 ay kadar daha uzun hastaliksız yaşam süresi vardı. Literatürde ekstranodal organ tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; tedavi yanıtları ve sağkalım oranları arasında anlamlı fark bildirilmemiştir^{123,110}.

Evre 1-2 (erken) ve evre 3-4 (ileri) grupları arasında yaşam süreleri bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık vardı. Tam yanıt alınan hastalarda erken ve ileri evre olan hastalar arasında medyan yaşam süreleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Ancak yaşam süresi bakımından erken evre olan hastalar hastaliksız 36 ay daha uzun süre yaşam süresine sahipti. Literatürde de benzer şekilde ileri evre düşük yaşam süresi ve düşük hastaliksız yaşam süresi ile ilişkilidir^{124,96,104}.

2000 yılından sonra yapılan çalışmalarda tedavinin yalnız histoloji ve evreye göre değil; aynı zamanda 'IPI' gibi prognostik faktörlerin durumuna göre düzenlenmesi önerilmekte ve uygulanmaktadır. Özellikle yüksek dereceli lenfomalarda tedavinin 'IPI' risk kriterlerine göre bireyselleştirilmesi önerilmektedir¹²⁵. Bizim çalışmamızda IPI skoru 0-1 (düşük risk), 2 (düşük-orta risk), 3 (orta-yüksek risk), 4-5 (yüksek risk) olarak incelendi. Genel sağ kalım bakımından, medyan yaşam sürelerinde IPI kategorileri arasında istatistiksel

anlamli bir farklılık vardı. Medyan sağ kalım IPI 0-1'de 96 ay, IPI 2'de 72 ay, IPI 3'de 48 ay ve IPI 4-5 olan grupta 36 aydı. Tam yanıt alınan hastalarda IPI kategorileri açısından medyan yaşam sürelerinde istatistiksel anlamli farklılık yoktu.

Radyoterapi (RT), NHL'deki önemli tedavi şekillerinden birisidir. Özellikle, evre I-II agresif lenfomalarda CHOP kemoterapisine eklenen tutulmuş alan radyoterapisinin sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, erken evre indolent lenfomada da bir tedavi şekli olabilmektedir¹²⁶. Bizim çalışmamızda RT'nin genel sağ kalım ve tam yanıt alınan hastalarda hastalıksız sağ kalım üzerine anlamli istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Literatürden farklı olarak RT almayan hastalarda hem genel sağ kalım hem hastalıksız sağ kalım süresi daha uzundu. Bu durum, RT alan hastalarımızın çoğunluğunu evre 3-4 hastaların oluşturmasına ve daha çok palyatif amaçlı RT verilmiş olmasına bağlandı.

Yüksek serum LDH düzeylerinin; yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt oranlarını, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranlarını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir^{127,115,124}. Bizim çalışmamızda LDH düzeyi yüksek olan hastalar 2 kat daha fazla ölüm riskine sahip olarak bulundu. Genel sağ kalım açısından istatistiksel anlamli farklılık vardı. Tam yanıt alınan hastalarda hastalıksız sağ kalım bakımından istatistiksel anlamli farklılık yoktu, ancak klinik açıdan bakıldığında LDH düzeyi düşük olan hastalar 36 ay daha uzun hastalıksız sağ kalım süresine sahipti. Bulgular literatürle benzer şekildeydi.

Literatürde düşük serum albümin düzeylerinin, kötü tedavi yanıtı ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^{127,115,124}. Bizim çalışmamızda albumin düzeyi ile genel sağ kalım bakımından anlamli istatistiksel farklılık vardı. Albumin düzeyi düşük olan hastalar 4,5 kat daha fazla ölüm riski taşıymaktaydı. Ancak, albumin düzeyi ile hastalıksız sağ kalım oranı açısından istatistiksel anlamli farklılık bulunmamıştır. Klinik açıdan bakıldığında albumin düzeyi yüksek olan hastalar 48 ay daha uzun hastalıksız yaşam süresine sahipti.

Literatürde lenfopeni kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir⁶⁹. Bizim çalışmamızda lenfopenisi olan hastalarda 2 kat daha fazla ölüm riski bulundu. Tam yanıt alınan hastalarda genel ve hastalıksız sağ kalım süreleri lenfopenisi olan hastalarda anlamli derecede kısaydı.

ß2 mikroglobulin; major histokompabilite kompleksi sınıf I antijenine ait bir hafif zincir molekül olup, tüm çekirdekli hücreler ve tümör hücrelerinin

yüzeyinde bulunmaktadır. Serbest serum β 2 mikroglobulin düzeyi lenfoid malignansilerde yükselebilmekte ve hücrelerin çoğalma hızını göstermektedir^{128,129,130}.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda β 2 mikroglobulin değerinin NHL evresiyle birlikte artış gösterdiği, tek başına veya serum LDH değeriyle birlikte önemli ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir^{131,132}. Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde β 2 mikroglobulin değeri yüksek olan hastalarda 2 kat daha fazla ölüm riski bulundu. Genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri β 2 mikroglobulin değeri yüksek olan hastalarda daha kısa ve tedavi yanıtı daha kötüydü.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Me.Ü.T.F Hastanesi İç hastalıkları A.D., Tıbbi Onkoloji ve Hematoloji B.D.'na başvuran NHL'li hastaların klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve sonuçları, sağkalımları, sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörlerin önemi retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalarımızın yaş ortalaması 57 ± 15.78 olarak bulundu. Erkek/kadın oranı, literatürle uyumlu olarak fazlaydı. En sık görülen histopatolojik alt tip diffüz büyük B hücreli lenfomaydı. Tanı anında ileri evre olarak tespit edilen hasta sayısı literatürden daha fazlaydı. IPI skoru, B semptomu, LDH düzeyi, albumin düzeyi, $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi ve lenfosit sayısının prognostik öneme sahip olduğu görüldü. Bu konuda riskli olan hasta grupları daha yakından izlenmelidir. En sık tutulan ektranodal organ mideydi. İleri evre, yüksek IPI skoru, ektranodal organ tutulumu, dalak ve tonsil tutulumu daha kısa sağ kalım süresi ile ilişkili bulundu. Çalışmamızda bulgularımızın, literatürle benzer şekilde olduğu görülmüştür.

Günümüzde NHL tanısı, sınıflandırılması, evrelemesi, tedavisinde büyük ilerlemeler ve yenilikler kaydedilmiştir. Bu nedenle, belirli merkezlerin kendi tedavi sonuçlarını değerlendirmeleri önem kazanmaktadır. Ülkemizde de kayıt sistemi ile ilgili ivedilikle veri tabanı oluşturulması gerekmektedir. Aynı zamanda hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Couderc B, Dujols J, Mokhtari F, Norkowski J, Slawinski J, Schlaifer D. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Critical Reviews in Oncology. Hematology* 2000; 35: 33–48.
2. Isıkdoğan A, Ayyıldız O, Büyükçelik O, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol*, 2004;83:265-9.
3. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (Suppl. 1):S3-S12.
4. www.hematolojika.com, (Erişim tarihi: 8.6.2015).
5. www.thd.org.tr, (Erişim tarihi: 8.6.2015).
6. Ruacan Ş. THD, WHO Sınıflamasına Genel Bakış Epidemiyoloji ve Türkiye Dökümü. *Klinisyen Patolog Ortak Lenfoma Kursu* 2004; Mart: 14-17.
7. Kuzu I. Hodgkin dışı lenfoma sınıflamasında son gelişmeler. *Hematoloji-Onkoloji* 2000; 2: 256-267.
8. General features and epidemiology of lymphoma in Colombia. A multicentric study. *Annals of hematology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015, 10.1007/s00277-015-2301-7.
9. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. *Pathology of Malignant Lymphomas*. Williams Hematology. San Diego: McGraw Hill; 2010.
10. Shih LY, Li ang DC. Non-Hodg kin's lympho -mas in Asi a. *He ma tol On col Clin North Am* 1991;5(5):983-1001.)
11. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23: 6524–6534.
12. Koen van Besien and Fernando Cabanillas. Clinical manifestations, staging, and treatment of non-Hodgkin lymphoma. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. *Hematology Basic Principles and Practice*, 3rd edition , Philadelphia, Churchill Livingstone;2000: 1293-1339.
13. Lu P. Staging an classification of lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005;35:160-4.

14. Jaffe ES, Haris NL, Stein H, et al. World Health Organization classification of Tumors, Pathology&Genetics, Tumors of Haematopoietic and lymphoid Tissues. Lyon IARCH Pres 2001.
15. Chan JKC. The New World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol* 2001; 19: 129–150.
16. www.merkmanuals.com, (Erişim tarihi: 17.08.2015).
17. SEER (2003). Surveillance, Epidemiology & End Results Program Public-Use Data 1973-2000, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch.
18. Ades T, Alteri R, Bandi P, Bennett S, Brooks D, Chen A, et al. American Cancer Society. Cancer facts and figures. 2010. Available from: URL: www.cancer.org. 17 Haziran 2015 tarihinde ulaşılmıştır.)
19. www.nccn.org. (Erişim tarihi: 30.6.2015).
20. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992;52(19 Suppl): 5432s-40s.
21. Anderson JR, Armigate JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the Non-Hodgkin's Lymphomas: Distribution of the major subtypes differ by geographic locations. *Annals of Oncol* 1998; 9: 717-720.
22. Echimane AK, Ahnoux AA, Adoubi I, Hien S, M'Bra K, D'Horpock A, et al. Cancer incidence in Abidjan, Ivory Coast: first results from the cancer registry, 1995-1997. *Cancer* 2000;89(3):653-63.
23. Parkin DM, Garcia-Giannoli H, Raphael M. et al. Non-Hodgkin lymphoma in Uganda: a case-control study. *AIDS* 2000;14(18):2929-36.
24. Isikdogan A, Ayyildiz O, Dursun M, Tiftik N, Batun S, Muftuoglu E. Hepatitis C virus in patients with non-Hodgkin's lymphoma in southeastern Anatolia region of Turkey: a prospective case-control study of 119 patients. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1745-7.
25. Lee MY, Tan TD, Feng AC, Liu MC. Clinicopathological analysis of malignant lymphoma in Taiwan, defined according to the World Health Organization Classification. *Haematologica* 2005;90:1703-5.
26. Goldin LR, Landgren O, McMaster ML. Familial aggregation and heterogeneity of Non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2402-2406.

27. Müller AMS, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005; 84: 1–12.
28. Passornet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *NEJM* 1994; 330(18): 1267-1271.
29. Wündisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-Term Follow-Up of Gastric MALT Lymphoma After Helicobacter Pylori Eradication. *J Clin Oncol* 23:8018-24.
30. Grulich AE, Li Y, McDonald AM, et al. Decreasing rates of HIV-associated Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active anti-retroviral therapy. *AIDS* 2001;15: 629-33.
31. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004; 350: 1328-37.
32. Grulich AE, Vajdic CM. The Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology* 2005;37:409-19.
33. Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjogren's syndrome compared with patients rheumatoid arthritis. *Cancer Causes Control* 1997;8:201-4.
34. Lu P. Staging and classification of lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005;35:160-4.
35. Smedyby KE. Epidemiology and etiology of non hodgkin lymphoma. *Acta Oncologica* 2006; 45:258-71.
36. Knowles DM. Neoplastic Hematopathology. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, PA, 2001.
37. Foon KA, Ghobrial I, Geskin LJ, Jacobs SA. The non-Hodgkin's lymphoma. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *William's Hematology*. New York: McGraw-Hill Medical; 2006. p. 1407-58.
38. Dohner H, Stilgenbauer S, Dohner K, Bentz M, Lichter P. Chromosome aberrations in B cell chronic lymphocytic leukemia: reassessment based on molecular cytogenetic analysis. *J Mol Med* 1999;77(2):266-81.
39. Swerdlow SH, Habeshaw JA, Murray LJ, Dhaliwal HS, Lister TA, Stansfeld AG. Centrocytic lymphoma: a distinct clinicopathologic and

immunologic entity. A multiparameter study of 18 cases at diagnosis and relapse. *Am J Pathol* 1983;113(2):181-97.

40. Hanson CA, Kurtin PJ, Katzmann JA. Immunphenotypic analysis of peripheral blood and bone marrow in the staging of B-cell malignant lymphoma. *Blood* 1999; 94: 3889-3896.

41. Greer JP, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

42. Coiffier B, Thieblemont C, Felman P, et al: Indolent nonfollicular lymphomas: Characteristics, treatment, and outcome. *Semin Hematol* 1999;36:198-208.

43. Gürhan ferhanoğlu, İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri, 2005; 209-248).

44. Salmon JS, Thompson MA, Arildsen RC, Greer JP. Non-Hodgkin's lymphoma involving the liver: clinical and therapeutic considerations. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6: 273–280.

45. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1281–1288.

46. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1990;17(1):43-50.

47. Harris NL, Stein H, Coupland SE, et al. New approaches to lymphoma diagnosis. *Haematology* 2001;1:194-231.

48. Bu bilgiler 17.08.2015 tarihinde www.med-ed.virginia.edu adresinden alınmıştır.

49. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-1253.

50. Greer JP. Non-Hodgkin lymphomas in adults. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p.2364-410.

51. Kakhki VRD. Positron emission tomography in the management of lymphoma. *Haema* 2006;9:626-36.

52. Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;101:3875-6.

53. Yamaç K. Hodgkin Dışı Lenfoma. İç hastalıkları. Ankara: Güneş kitapevi, 2005: 1913-1928.
54. Brandt L, Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Oncologica* 2001; 40: 213-223.
55. Pazdur R. FDA Approval for Rituximab. National Cancer Institute. January 28, 2010.
56. Bölükbaşı Y, Selek U, Türk Hematoloji Derneği HematoLog, 2013:3-2.
57. Chao MP. Treatment challenges in the management of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma-novel and emerging therapies. *Cancer Manag Res* 2013;5:251-69.
58. Meehan KR, Pritchard RS, Leichter JW, et al. Autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy in relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma: estimates of longterm survival from the recent literature. *Am J Hematol* 1995; 50:116-23.
59. Salzman DE, Briggs AD, Vaughan WP. Bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: A review. *Am J Med Sci* 1997; 313: 228-35.
60. Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic Cell Transplantation for Lymphomas. *Cancer Control* 2011;18(4):246-57.
61. Sehn LH, Fenske TS, Laport GG. Follicular lymphoma: prognostic factors, conventional therapies, and hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(1Suppl):S82-91.
62. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(1):18-28.
63. LaCasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, Abel GA, Crosby AL, Czuczman MS, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. *Blood* 2012;119(9):2093-9.
64. Solal Celigny. Increasing treatment options in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29(2 Suppl 6):2-6.
65. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from

the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1110-7.

66. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.

67. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109(5):1857-61.

68. Blay J, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood* 1998;92(10):3562-8.

69. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258-65.

70. Anon. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The NonHodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89(11):3909-18.

71. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol* 1995; 13: 140–147.

72. Gertz MA. Waldenstrom's macroglobulinemia: a review of therapy. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1517–1526.

73. Maes B, De Wolf-Peeters C. Marginal zone cell lymphoma - an update on recent advances. *Histopathology* 2002;40(2):117-26.

74. Greer JP, Foerster J, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

75. Ben-Ezra J, Burke JS, Swartz WG, Brownell MD, Brynes RK, Hill LR, et al. Small lymphocytic lymphoma: a clinicopathologic analysis of 268 cases. *Blood* 1989;73(2):579-87.

76. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*

(IARC WHO Classification of Tumours).4th ed. World Health Organisation; 2008.

77. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5): 1361-92.

78. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:1937.

79. Barişta İ, Romaguera JE, Cabanillas F. Mantle-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2001;3:141-8.

80. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MI PI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558-65.

81. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 97: 586.

82. Cobbers L, Wolter M, Reifemberger J, Ring GU, Jes sen F, Han-Xi ang An, et al. Frequent Inactivation of CDKN2A and Rare Mutation of TP53 in PCNSL. *Brain Pathol* 1998;8(2):263-76.

83. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave PM, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.

84. Burkitt DP. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Sur* 1958;46:218-23.

85. Wright DH. Burkitt's lymphoma a review of the pathology, immunology and possible aetiological factors. In: Sommers SC, ed. *Pathology annual*. Pathology annual. New York; Appleton Century-Crofts: 1971. p.337-63.

86. Heslop HE. Biology and treatment of Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin lymphomas. *Hematology* 2005; 2005: 260.

87. Weisenburger DD, Anderson JR, Diebold J, Gascoyne RD, MacLennan KA, Müller-Hermelink KA, et al. Systemic anaplastic large cell lymphoma: results from the non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Am J Hematol* 2001;67:172-8.

88. Dr. Umut DİŞEL: *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2009;2.
89. Lee S-S, Cho K-J, Kim C W, Kang Y-K. Clinicopathological analysis of 501 non-Hodgkin's lymphomas in Korea according to the Revised European–American Classification of lymphoid neoplasms. *Histopathology* 1999; 35: 345-354.
90. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eu J Cancer* 1999; 35(4): 627-633.
91. Mitterlechner T, Fiegl M, Mühlböck H, Oberaigner W, Dirnhofer S, Tzankov A. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. *J Clin Pathol* 2006; 59: 48–55.
92. Economopoulos T, Papageorgiou S, Dimopoulos MA, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in Greece according to the WHO classification of lymphoid neoplasms. *Acta Haematol* 2005; 113: 97–103.
93. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer* 1997; 72: 923–930.
94. Sarpel SC, Paydaş S, Tuncer I, Varınlı S, Koksall M, Akoglu T. Non-Hodgkin's lymphomas in Turkey. *Cancer* 1988; 62: 1653-1657.
95. Barışta I, Tekuzman G, Fırat D, Baltalı E, Kansu E, Kars A, et al. Non-Hodgkin' lymphoma in Turkey: eighteen years' experience at the Hacettepe University. *Jpn Cancer Res* 1994; 85(12): 1200-1207.
96. Alici S, Bavbek SE, Kaytan E, et al. Aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated at the Institute of Oncology, Istanbul: Treatment, outcome, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol* 25:502-508, 2002.
97. Bremnes RM, Bremnes Y, Donnem T. High-grade non-Hodgkin's lymphoma treated in northern Norway: treatment, outcome, and prognostic factors. *Acta Oncol.* 1999; 38(1): 117-124.
98. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute. 2009: 85-111.
99. Frederiksen BL, Brown PN, Dalton SO, Steding-Jessen M, Osler M. Socioeconomic inequalities in prognostic markers of non-Hodgkin

lymphoma: analysis of a national clinical database *Eu J Cancer* Dec 2010; 1-8.

100. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(15):1240-51.

101. Devesa SS, Fears T. Non-Hodg kin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992;52(19 Suppl): 5432s-40s.

102. Krol ADG, Le Cessie S, Snijder S, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the Netherlands: Results from a population based registry. *Leuk Lymphoma* 44:451-458, 2003.

103. Nicolaides C, Fountzilas G, Zoumbos N, Skarlos D, Kosmidis P, Pectasides D, et al. Diffuse large cell lymphomas: identification of prognostic factors and validation of the international non-Hodgkin's lymphoma prognostic index. *Oncology* 1998; 55: 405-415.

104. Legouffe E, Rodriguez C, Picot M, Richard B, Klein B, Rossi JF, et al. CRP serum level is a valuable and simple prognostic marker in non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 1998;31:351-357.

105. Pamuk GE, Harmandar F, Harmandar O, Turgut B, Tekgündüz E, Demir M, et al. Non-Hodgkin lenfoma vakalarımızın klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Int J Hematol Oncol* 2006; 4(16): 185-194.

106. Arıcan A. Primer ektranodal lenfomalar. *Hematoloji-Onkoloji* 2000;2:273-284.

107. Arıcan A, Dincol D, Akbulut H, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors of primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma in Turkey. *Am J Clin Oncol* 1999;22(6):587-592.

108. D'Amore F, Christensen BE, Brincker H, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Cancer* 1991 ;27:1201-1208.

109. Economopoulos T, Asprou N, Stathakis N, et al. Primary extranodal NHL in adults: clinicopathological and survival Characteristics. *Leuk Lymphoma* 1996;21:131-6.

110. Mok TS, Steinberg J, Chan AT, Yeo WM, Application of the International Prognostic Index in a study of Chinese patients with non-

Hodgkin's lymphoma and a high incidence of primary extranodal lymphoma. *Cancer* 1998; 82: 2439-2448.

111. Gülsüm E. PAMUK ve ark. Non-Hodgkin Lenfoma Vakalarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi, *International Journal of Hematology and Oncolog*, Number: 4 ,Volume: 16, Year: 2006.

112. The international NHL prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329:987-994, 1993.

113. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–796.

114. Storm HH, Klint A, Tryggvadóttir L, Gislum M. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic, and related tissue in the Nordic countries 1964–2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncologica* 2010; 49: 694–712.

115. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease. *Blood* 1994;83(5):1165-73.

116. Osterman B, Jonsson H, Tavelin B, Lenner P. Non-Hodgkin's lymphoma in northern Sweden. Prognostic factors and response to treatment. *Acta Oncol* 5:507-515, 1993.

117. Kılıksız S, Payzın B, Çağlar BU, Gökçe T, Yersal Ö, Deniz S. Non-Hodgkin lenfomalı olgularda standart prognostik faktörlerin 50 ve 60 yaş üstü-altı için değerlendirilmesi ve pik yaşı. *Türk Onkoloji Dergisi* 2006; 21(1): 11-19.

118. Lee MY, Tan T, Feng A, Liu M. Clinicopathological analysis of 598 malignant lymphomas in Taiwan: seven-year experience in a single institution. *Am J Hema* 2006; 81: 568–575.

119. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235-242, 2002.

120. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Rugbjerg K, Møller H, Møller L. Social inequality and incidence of and survival from Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma and leukaemia in a population-based study in Denmark, 1994–2003. *European Journal Of Cancer* 2008; 44: 2058–2073.

121. Conconi A, Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Bernasconi A, Mingrone W, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2000; 18: 61-73.
122. Maksymiuk AW, Bratvold JS, Ezzat W. Non-Hodgkins Lymphoma in Saskatchewan. *Cancer* 73(3):711-719, 1994.
123. Krol ADG, Le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Annals of Oncology* 2003; 14: 131–139.
124. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A, et al. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. *J Clin Oncol* 1991; 9: 211-219.
125. Castella A, Joshi S, Raaschou T, Mason N. Pattern of malignant lymphoma in the United Arab Emirates: a histopathologic and immunologic study in 208 native patients. *Acta Oncol.* 2001; 40(5): 660-664.
126. Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncol* 5:341-353, 2004.
127. Nola M, Pavletic SZ, Weisenburger DD, Smith LM, Bast MA, Vose JM, et al. Prognostic factors influencing survival in patients with B-cell small lymphocytic lymphoma. *American Journal of Hematology* 2004; 77: 31–35.
128. Swan F, Velasquez WS, Tucker S. A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial β 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1518-1527.
129. Rodriguez J, Cabanillas F, McLaughlin P, Swan F, Rodríguez M, Hagemester F, et al. A proposal for a simple staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the 'tumor score'. *Ann Oncol* 1992; 3: 711-717.
130. Johnson PWM, Whelan J, Longhurst S. β 2 microglobulin: A prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer* 1993; 67: 792-797.

131. Child JA, Spati B, Illingworth S, Barnard D, et al. Serum β 2 mikroglobulin ana C-reaktive protein in the monitoring of lymphomas. *Cancer* 1980; 45:318-326.
132. Litam P, Swan F, Cabanillas F, et al. Prognostic value of serum β 2 mikroglobulin in low grade lymphoma. *Ann Int Med* 1991; 114; 855-860.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
NK	: Naturel killer (Doğal öldürücü)
WHO	: Dünya sağlık örgütü
REAL	: Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması
WF	: Working Formulation
ABD	: Amerika birleşik devletleri
BL	: Burkitt lenfoma
EBV	: Epstein barr virüs
HTLV	: İnsan T hücreli lenfotropik virüs (Human T cell Lymphotropic virus)
HHV	: İnsan herpes virüs
HHV-8	: Kaposi sarkomu ile ilişkili virüs
HCV	: Hepatit C virüs
Hp	: Helikobakter pilori
HIV	: İnsan immun yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus)
AIDS	: Kazanılmış immun yetmezlik sendromu (Acquired immunodeficiency syndrome)
RA	: Romatoid artrit
SS	: Sjogren sendromu
SLE	: Sistemik lupus eritematosiz
FISH	: Floresan In situ hibridizasyon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
FDG PET	: Floro deoksi pozitron emisyon tomografisi
CVP	: Siklofosfamid, Vinkristin, prednizolon
CHOP	: Siklofosfamid, doksorubusin, vinkristin, prednizolon
DBBHL	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
RT	: Radyoterapi
MoAk	: Monoklonal antikor
KİT	: Kemoimmunoterapi
DG	: Düşük grade
YDK-OKHN	: Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli

FL	: Folliküler lenfoma
MCL	: Mantle cell lenfoma
HyperCVAD	: Yüksek doz alterne sitarabin, metotreksat/ hiperfraksiyone siklofosamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon)
ASCT	: Periferik kök hücre destekli yüksek doz tedaviler
LDH	: Laktik dehidrogenaz
GELF	: Groupe d- etude Lymphomas folliculaire
LN	: Lenf nodu
IPI	: International Prognostic index
FLIPI	: Folliküler lenfomada IPI
LPL	: Lenfoplazmositik lenfoma
WM	: Walderstrom makroglobulinemisi
SMZL	: Splenik marjinal zon lenfoması
NMZL	: Nodal marjinal zon lenfoması
ENMZL	: Ekstranodal marjinal zon lenfoması
SLL	: Küçük lenfositik lenfoma
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
PSSSL	: Primer santral sinir sistemi lenfoması
ALK	: Anaplastik lenfoma kinaz
TR	: Tam remisyon
PR	: Parsiyel remisyon / Kısmi yanıt
CR	: Klinik tam yanıt
uCR	: Doğrulanmamış tam yanıt
R-ICE	: Rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid
R-CEOP	: Rituksimab, siklofosamid, etoposid, vinkristin, prednizolon
DHAP	: Rituksimab, deksametazon, cytarabin, sisplatin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No.
Şekil-1: Genel sağ kalım oranı	41
Şekil-2: Cinsiyetin genel sağ kalım üzerine etkisi	42
Şekil-3: B semptomu varlığının genel sağ kalım üzerine etkisi	43
Şekil-4: Dalak tutulumunun genel sağ kalım üzerine etkisi	44
Şekil-5: Radyoterapinin genel sağ kalım üzerine etkisi	45
Şekil-6: Albumin düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi	46
Şekil-7: LDH düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi	47
Şekil-8: $\beta 2$ mikroglobulin düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi	48
Şekil-9: Ürik asit düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi	49
Şekil-10: Lenfosit düzeyinin genel sağ kalım üzerine etkisi	50
Şekil-11: Kemik iliği tutulumunun genel sağ kalım üzerine etkisi	51
Şekil-12: Ekstranodal tutulumunun genel sağ kalım üzerine etkisi	52
Şekil-13: Evre ile genel sağ kalım arasındaki ilişki	53
Şekil-14: IPI ile genel sağ kalım arasındaki ilişki	54
Şekil-15: Tam yanıt alınan hastalarda medyan yaşam süresi	55
Şekil-16: Tam yanıt alınan hastalarda cinsiyet bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması	56
Şekil-17: Tam yanıt alınan hastalarda B semptomu bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması	57
Şekil-18: Tam yanıt alınan hastalarda albumin düzeyi bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması	58
Şekil-19: Tam yanıt alınan hastalarda LDH düzeyi bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması	59
Şekil-20: Tam yanıt alınan hastalarda $\beta 2$ mikroglobulin değeri bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması	60
Şekil-21: Tam yanıt alınan hastalarda lenfosit sayısı bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması	61
Şekil-22: Tam yanıt alınan hastalarda radyoterapi bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması	62
Şekil-23: Tam yanıt alınan hastalarda ekstranodal tutulum bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması	63

Şekil-24: Tam yanıt alınan hastalarda dalak tutulumu bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması	64
Şekil-25: Tam yanıt alınan hastalarda evre bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması	65
Şekil-26: Tam yanıt alınan hastalarda ipi skoru bakımından yaşam sürelerinin karşılaştırılması	66

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No.
Tablo-1: Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler	10
Tablo-2: WHO sınıflaması	11
Tablo-3: Ann Arbor Evreleme Sistemi	21
Tablo-4: NHL'de tanı ve evreleme için yapılması gerekenler	22
Tablo-5: NHL'de prognostik faktörler	25
Tablo-6: Uluslararası Prognostik indeks (IPI)	26
Tablo-7: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)	26
Tablo-8: Non-Hodgkin lenfomada immün fenotipik özellikler	27
Tablo-9: NHL' de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (International Working Group)	29
Tablo-10: Hastaların özellikleri	31
Tablo-11: WHO Sınıflamasına Göre Histopatolojik Alt Tipler	34
Tablo-12: Ekstranodal tutulum	35
Tablo-13: Kemoterapi alımı	36
Tablo-14: Kemoterapiye göre tedavi yanıt oranları	36
Tablo-15: IPI skoruna göre tedavi yanıt oranları	37
Tablo-16: Evreye göre tedavi yanıt oranları	38
Tablo-17: Cinsiyete göre tedavi yanıt oranları	38
Tablo-18: B semptom varlığına göre tedavi yanıt oranları	39
Tablo-19: Albumin, LDH, Ürik asit, Lenfosit ve β2 mikroglobulin düzeyine göre tedavi yanıt oranları	40

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafikler	Sayfa No.
Grafik-1: Cinsiyet dağılımı	32
Grafik-2: IPI Skoru	33
Grafik-3: Tanı anında hastaların evresi	33