

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**NON-HODGKİN LENFOMA OLGULARIMIZIN  
KLİNİK, PATOLOJİK, PROGNOSTİK  
ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. SİNEMİS YÜKSEL**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. H. İSMAİL SARI**

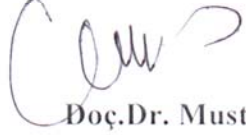
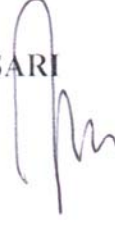
**DENİZLİ - 2011**

Doç.Dr. Hakan İsmail SARI danışmanlığında Dr. Sinemis YÜKSEL tarafından yapılan “Non-Hodgkin Lenfoma Olgularımızın Klinik, Patolojik, Prognostik Özelliklerinin ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Ali KESKİN



ÜYE Doç.Dr. Hakan İsmail SARI



ÜYE Doç.Dr. Mustafa YILMAZ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.



T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

## TEŐEKKÜR

İlk olarak; tezimin tüm aŐamalarında yardımını hiç esirgemeyen tez sorumlusu sayın Doç. Dr. H. İsmail SARI'ya, Anabilim Dalı başkanım sayın Prof. Dr. Ali KESKİN'e, uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma; istatistiksel aŐamada yardımcı olan Doç. Dr. Mehmet ZENCİR'e; hayatım boyunca benden destek ve yardımlarını esirgemeyen annem, babam ve abime, tez yazım aşamasında destek olan ve öğrencilik yıllarımdan uzmanlık eğitimimi bitirmeme kadar bana can yoldaŐlığı yapan sevgili eŐim, hayat arkadaşım Aykut YÜKSEL'e ve son olarak da uzmanlık eğitimimin son yılında hayatıma yaşama sevinci katan, biricik güzel kızım Azra YÜKSEL'e; sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sinemis YÜKSEL

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
NON-HODGKİN LENFOMANIN TANIMI, SINIFLAMASI.....	2
NON-HODGKİN LENFOMANIN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	6
NON-HODGKİN LENFOMANIN NEDENLERİ.....	8
NON-HODGKİN LENFOMADA KLİNİK .....	11
NON-HODGKİN LENFOMADA TANI.....	12
NON-HODGKİN LENFOMANIN EVRELEMESİ.....	12
NON-HODGKİN LENFOMADA TEDAVİ ŞEKİLLERİ.....	14
NHL TEDAVİSİNDE OTOLOG KEMİK İLİĞİ NAKLİNİN YERİ..	14
NON-HODGKİN LENFOMADA ÖLÜM ORANINA VE SAĞKALIM SÜRESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER.....	15
İNDOLENT LENFOMA ALTTİPLERİ.....	18
AGRESİF LENFOMA ALTTİPLERİ.....	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	25
TEDAVİYE YANIT ORANLARI.....	28
SAĞKALIM ANALİZLERİ.....	32
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ.....	59
ÖZET.....	60
YABANCI DİL ÖZETİ (SUMMARY).....	61
KAYNAKLAR.....	62

## TABLolar ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo-1 Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler.....	3
Tablo-2 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması.....	5
Tablo-3 AnnArbor evreleme sistemi.....	13
Tablo-4 NHL’de tanı ve evreleme için yapılması gerekenler.....	13
Tablo-5 NHL’de prognostik faktörler.....	16
Tablo-6 Uluslararası Prognostik İndeks (IPI).....	17
Tablo-7 Folliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI).....	17
Tablo-8 ECOG performans skalası.....	21
Tablo-9 NHL’de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (International Working Group).....	23
Tablo-10 Hasta özellikleri.....	25
Tablo-11 Çalışma grubunun meslek gruplarına göre değerlendirilmesi.....	26
Tablo-12 WHO sınıflamasına göre NHL dağılımı.....	27
Tablo-13 NHL’nin histopatolojik alttiplerine göre tedaviye yanıt oranları.....	29
Tablo-14 Hasta özelliklerine göre tedavi yanıtı.....	31
Tablo-15 Genel sağkalımı etkileyen faktörler.....	39
Tablo-16 Progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler.....	46

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil -1 Genel sağkalım oranı.....	32
Şekil -2 Hastalık evresi ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	33
Şekil -3 Performans durumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	33
Şekil -4 IPI skoru ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	34
Şekil -5 Ekstranodal tutulan alan sayısı ile genel sağkalım arasındaki ilişki...	35
Şekil -6 Bulky hastalık ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	35
Şekil -7 Kemik iliği tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	36
Şekil -8 Dalak tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	36
Şekil -9 LDH düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	37
Şekil-10 Hemoglobin seviyesi ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	38
Şekil-11 Trombosit sayısı ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	38
Şekil-12 $\beta 2$ mikroglobulin seviyesi ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	39
Şekil-13 Progresyonsuz sağkalım oranı.....	40
Şekil-14 Evre ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki.....	41
Şekil-15 IPI skoru ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki.....	41
Şekil-16 B semptomu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki.....	42
Şekil-17 Ekstranodal alan sayısı ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki.	43
Şekil-18 Kemik iliği tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki...	43
Şekil-19 Dalak tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki.....	44
Şekil-20 Hemoglobin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki.....	45
Şekil-21 $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki.....	45
Şekil-22 İmmunfenotip ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki.....	46

## KISALTMALAR

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AIDS:</b>	Acquired immunodeficiency syndrome (Kazanılmış immün yetmezlik sendromu)
<b>AKİT:</b>	Allojenik kemik iliği transplantasyonu
<b>ALT:</b>	Alanin aminotransferaz
<b>AST:</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>BL:</b>	Burkitt Lenfoma
<b>B-NHL:</b>	B hücreli lenfoma
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CHOP:</b>	Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin prednizon
<b>CR:</b>	Compleat remission (Klinik tam yanıt)
<b>CRP:</b>	C reaktif protein
<b>CVP:</b>	Siklofosamid, vincristin, prednisolon
<b>DBBHL:</b>	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
<b>EBV:</b>	Epsteinn Barr Virus
<b>ESH:</b>	Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>ECOG:</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>FDA:</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
<b>FDG-PET:</b>	18F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi
<b>FISH:</b>	Floresan In Situ Hibridizasyon
<b>FLIPI:</b>	Foliküler Lenfoma Uluslar arası Prognostik İndeks
<b>GELA:</b>	Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
<b>Hb:</b>	Hemoglobin
<b>HCV:</b>	Hepatit C virus
<b>HH:</b>	Hodgkin hastalığı
<b>HHV-8:</b>	Human herpes virus (İnsan herpes virüsü 8)
<b>HIV:</b>	Human immunodeficiency virus(İnsan immünyetmezlik virüs)
<b>HTLV:</b>	Human T Cell Lymphotropic Virus-HTLV (İnsan T hücreli lenfotropik virüs)
<b>IPI:</b>	International Prognostic index (Uluslararası prognostik indeks)

<b>IPSID:</b>	İmmunproliferatif ince barsak hastalığı
<b>KLL:</b>	Kronik Lenfositik Lösemi
<b>LDH:</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>LPL:</b>	Lenfoplazmositik Lenfoma
<b>MALT:</b>	Mucosa associated lymphoid tissue (Mukoza ilişkili lenfoid doku)
<b>MHL:</b>	Mantle Hücreli Lenfoma
<b>MinT:</b>	MabThera International Trial
<b>MIPI:</b>	Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik indeks
<b>NHL:</b>	Non-Hodgkin Lenfoma
<b>NK:</b>	Natural killer (Doğal öldürücü)
<b>OKİT:</b>	Otolog kök hücre transplantasyonu
<b>PR:</b>	Partial remission (Kısmi yanıt)
<b>PSSSL:</b>	Primer santral sinir sistemi lenfoması
<b>REAL:</b>	Revised European-American Lymphoma (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma)
<b>SEER:</b>	Surveillance Epidemiology and End Results
<b>SLL:</b>	Küçük Lenfositik Lenfoma
<b>SPSS:</b>	Statistical Program For Social Sciences
<b>SSS:</b>	Santral sinir sistemi
<b>TNF:</b>	Tümör nekroz faktör
<b>T-NHL:</b>	T hücreli lenfoma
<b>uCR:</b>	unconfirmed complete remission (Doğrulanmamış tam yanıt)
<b>WF:</b>	Working Formulation
<b>WHO:</b>	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)



## GİRİŞ

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) lenf nodları ya da extranodal lenfatik dokudan köken alan B veya T hücrelerinin klonal proliferatif hastalığıdır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık tanı konulan 5. kanser türü olmakla birlikte tüm malignansilerin %4'ünü oluşturmaktadır. NHL insidansı; yaşa, coğrafi bölgeye, enfeksiyöz ajanlara maruziyete, irksal faktörlere göre değişim göstermektedir. 2008 yılında yaklaşık olarak 65.980 yeni olgu ve 19.500 NHL'ye bağlı ölüm tespit edilmiştir. Amerikan Kanser Cemiyetinin tahminlerine göre 2010 yılı sonunda yaklaşık 65,540 kişinin (35,380 erkek ve 30,160 kadın) NHL tanısı alması; yaklaşık 20,210 kişinin ise NHL nedeniyle ölmesi beklenmektedir (2). İnsidansı yıllık olarak %1-2 civarında artış göstermektedir (2).

NHL Batı ülkelerinde tüm maligniteler arasında %3-4 oranında görülürken, ülkemizde bu oran %8'e, Ortadoğu ülkelerinde ise %12'ye kadar yükselmektedir (2-7). Ne yazık ki, ülkemizde mevcut kayıt sisteminin yetersiz olması nedeniyle NHL görülme sıklığı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Türkiye çapında tüm hastanelerde yatan hasta kayıtlarına göre; 1994 yılında lenfomalar, erkeklerde üçüncü, kadınlarda beşinci en sık görülen kanserdir ve seneler içinde görülme sıklığında artış olmaktadır (8). Ülkemizde; Ankara, İstanbul, Diyarbakır, Kayseri ve Adana illerinden yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda; NHL'nin ülkemizde batı toplumlarına kıyasla daha genç yaşta görüldüğü, tüm dünya ile benzer şekilde erkeklerde daha sık görüldüğü, ektranodal hastalık oranının batı toplumlarından daha yüksek olduğu ve en sık görülen histopatolojik tipin diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) olduğu bildirilmiştir (3,9-11). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Ulusal Kanser Araştırma Merkezi'ne göre NHL insidansı tüm dünyada artmakla birlikte, gelişmiş ülkelerde Asya ve Afrika'ya göre daha sık görülmektedir (12).

NHL hastalarında prognozu ve sağkalımı etkileyen çok sayıda faktör olduğu bilinmektedir. Bunlardan en önemlileri; yaş, performans durumu, B semptom varlığı, tümör boyutu, tümörün evresi, nodal ve ektranodal bölge tutulumu, kemik iliği tutulumunun varlığı, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi gibi faktörlerdir. İmmüfenotip, histopatoloji, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı

(ESH),  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyinin prognostik değeri literatürde birçok çalışma ile gösterilmiştir (13-27). Hemoglobin (Hb) ve serum albumin düzeyinin prognoza etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır (28).

Araştırmamızın amacı Ocak 2005-Aralık 2009 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ettiğimiz Non-Hodgkin Lenfoma olgularının epidemiyolojik özelliklerini, tedavi sonuçlarını, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### NON-HODGKİN LENFOMANIN TANIMI, SINIFLAMASI

NHL'lar; B, T ve doğal öldürücü hücrelerden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir (29). Lenfositler, hematopoetik kök hücrelerden gelişirler ve hücre yüzey reseptörlerine göre farklı morfolojiler gösterirler (30). Lenfoid tümör hücreleri, farklılaşma aşamasında duraksamış bu öncül hücrelerin klonal çoğalmasından oluşan malign formlardır. Kromozomal translokasyonlar, NHL olgularının %90'ında gösterilmiştir. Moleküler düzeyde, eşlik eden kromozomal kayıplar ve mutasyonlar olsun ya da olmasın, bu translokasyonlar, onkojen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır (30).

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak çok heterojen hastalıklardır. Dolayısıyla histopatolojik sınıflama; lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardizasyonu için önemlidir. Lenfomaları sınıflamada önerilen sistemler Tablo 1'de verilmiştir. Tüm bu sistemlerin ortak özellikleri; nodüler, folliküler ve küçük lenfoid hücre morfolojisinin yavaş gelişen hastalık ile ilişkili olması; blastik hücre ve büyük hücrelerin ise kötü prognoz ile ilişkili olmasıdır. Eski sınıflamaların patologlar ve klinisyenler arasında ortak tanımlama oluşturamaması ve yayınlanan çalışmaları yorumlamada güçlükler çıkarması nedeniyle sürekli yeni sınıflamaların yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur (10,31).

**Tablo 1. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler**

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

**Rappaport Sınıflaması:** İnfiltrasyon paterni ve hücre morfolojisi göz önüne alınarak yapılmış bir sınıflamadır. İmmünolojik hücre kökenleri ile çelişmesi nedeniyle terk edilmiştir (10,31).

**KİEL Sınıflaması:** Histopatoloji ve sitolojiye dayanarak yapılmıştır. Daha sonra B ve T fenotiplerine göre yeniden düzenlenmiştir. Ancak nodal lenfomalar için yapılmıştır ve ektranodal lenfomalar için uygun bir sınıflama sistemi değildir. Natural killer (NK) hücre neoplazileri tanımlanmamıştır (10,31).

**Working Formulation (WF) Sınıflaması:** Farklı sınıflama sistemlerinin kullanılıyor olması, tedaviye yönelik yapılmış olan çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırdığı için WF sınıflaması geliştirilmiştir. Histopatolojik ve sitolojik özelliklere dayanan bir sistemdir. İmmünofenotipik özelliklere göre sınıflama yapılmamıştır. Fakat günümüzde aynı morfolojiye sahip T hücreli lenfomalar ile B hücreli lenfomaların prognozlarının ve tedavi sonuçlarının farklı olduğu bilinmektedir. WF Sınıflaması, 1960 ve 1970 yıllarındaki protokoller ile tedavi edilen lenfoma hastalarının sağkalım verilerine dayanılarak yapılmıştır. Fakat günümüzde yenilenen tedavi yöntemleri ile sağkalım oranlarında anlamlı değişiklikler olmuştur (10,31).

**REAL (Revised European-American Lymphoma / Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma) Sınıflaması:** REAL sınıflamasının temeli; ayrıntılı morfolojik analizleri ve immünolojik çalışmaları temel alarak hastalıkları tanımlayan KİEL sınıflamasına dayanmaktadır. İmmünolojik, genotipik, sitogenetik, klinik ve prognostik özellikler kullanılarak oluşturulmuştur. Nodal ve ektranodal ayrımı yapılmıştır. Morfolojik özellikler belirtilmemiş ve farklı kategorilerin derecelendirilmesi yapılmamıştır. Yenilenebilir ve kullanması kolay bir sınıflamadır. Farklı prognoza sahip lenfoma tiplerini ayırmada WF'ye üstünlüğü, çalışmalarla gösterilmiştir (10,31).

**WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması:** Yeni bir sınıflama sistemi değildir. WHO sınıflaması; REAL sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi ve REAL sınıflamasında yeterli veri olmadığı için tahmini olarak belirtilen tanımların

kesinleştirilmesi ile oluşturulmuştur. 2008’de revize edilmiştir. WHO sınıflaması Tablo 2’te verilmiştir.

**Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması**

<b>Prekürsör hücreli lenfoma</b>
Lenfoblastik Lenfoma, T hücreli/B hücreli
<b>Periferik B hücreli neoplasmlar</b>
B hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
B hücreli prolenfositik lösemi
Lenfoplazmositik lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma
Ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma
Nodal marjinal zone B hücreli lenfoma
Dalağın marjinal zone lenfoması
Saçlı hücreli lösemi
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Burkitt lenfoma
Plazmasitom/Plazma hücreli miyelom
<b>Periferik T ve NK hücreli neoplasmlar</b>
T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli granüler lenfositik lösemi
NK hücreli lösemi
Mikozis fungoides/Sezary sendromu
Periferik T hücreli lenfoma
Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, tip (anjiosentrik)
Enteropatik tip T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Anaplastik T hücreli lenfoma
Erişkin T hücreli lenfoma

Biyolojik davranışlarına göre NHL; indolent, agresif, yüksek derecede agresif, lokalize indolent olarak gruplandırılmıştır (31). İndolent lenfomalar sıklıkla ileri yaşta görülür. Hastaların %80'den fazlası ileri evredir. Kemik iliği ve çevresel kan tutulumu sıktır. Düşük çoğalma hızına sahiptir. Büyük hücreli lenfomaya dönüşebilirler. Agresif lenfomalar her yaş grubunda görülebilir. Tanı anında hastalığın yaygınlığı değişkendir. Yüksek çoğalma hızına sahiptir. Tedavi edilmediklerinde sağkalım kısadır. Tedavi ile %70-80 tam remisyon sağlanır. Yüksek derecede agresif lenfomalar, sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde görülür, tanı anında ileri evrededir, kemik iliği ve çevresel kan tutulumu sıktır. Tedavi edilmediklerinde çok hızlı ilerleme gösterirler. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu sıktır. Lokalize indolent lenfomalar, her yaş grubunda görülebilir. Hastalık sınırlı kalmaya eğilimlidir. Tedavi ile kür sağlanabilir.

## **NON-HODGKİN LENFOMANIN EPİDEMİYOLOJİSİ**

NHL insidansı; yaş, coğrafi bölge, infeksiyöz etkenlere maruziyet, ırksal faktörler ile değişmektedir. Kadınlarda akciğer, erkeklerde ise melanom ve prostat kanserinden sonra en hızlı artış görülen malignensidir (2). ABD'de en sık tanı konulan 5. kanser türü olmakla birlikte tüm malignensilerin % 4'ünü oluşturmaktadır. ABD'de NHL insidansında 1970-1995 yılları arasında yılda %3-4, 1995-2002 arasında ise yılda %1-2 artış saptanmış ve 1998-2002 yılları arasında insidans 100.000'de 19,4 olarak bildirilmiştir (32). Avrupa'da 1985-1992 arasında NHL insidansında artış %4.2 olarak bildirilmiştir (33). Avusturya'da 1991-2001 arasında yıllık artış %0.7- 1.2 ve insidans 100.000'de 14.3 olarak bildirilmiştir (34). NHL insidansında artış, gelişmiş ülkelerde ve batı toplumlarında Asya ve Afrika'dan daha fazladır (12). Yaş ile birlikte NHL insidansı artmaktadır. 65 yaş altında insidans 100.000'de 9.6 iken, 65 yaş ve üzerinde insidans 100.000'de 87.2 olarak bildirilmiştir (32). ABD ve batı ülkelerinde hastalar 6. ve 7. dekatta tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde 4. ve 5. dekatta tanı almaktadırlar.

Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Erkek/kadın oranı 1.2-2.1 arasında, ABD'de 1.5, Avusturya'da 1.52, Çin'de 1.6, Tayland'da 1.2, Kuveyt'de

2.1, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1.7 olarak bildirilmiştir (12,18,32-37). Tiroid lenfoması kadınlarda daha sık görülen tek lenfomadır (38).

NHL'nin histolojik alt tiplere göre dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (39). DBBHL tüm dünyada en sık görülen histolojik tiptir. Amerika ve Avrupa'da tüm lenfomaların %26-40'ını oluştururken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde bu oran %59'lara kadar çıkmaktadır (18,32,34,35,39-45). Folliküler lenfoma diğer büyük histolojik alt gruptur. Sıklığı ABD'de %20, Avrupa'da %11-18 iken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde %3-10'dur (9,10,18,23-25,34,35,39,42-47).

NHL'nin büyük bir kısmı lenf nodlarından gelişir. Avrupa'da birincil ektranodal hastalık oranı %30, ABD'de ise %22-25 olarak bildirilmiştir (33,38). Ortadoğu ülkelerinde ise bu oran %50'lere kadar çıkmaktadır (38,40-44). Coğrafi farklılıklar görülmesine rağmen en sık ektranodal hastalık bölgeleri mide, cilt, ince barsak ve tonsildir (38). Batı ülkelerinde birincil gastrointestinal lenfomaların büyük çoğunluğunu mide lenfomaları oluştururken, Ortadoğu ülkelerinde IPSID (immünproliferatif ince barsak hastalığı) ile ilişkili olarak ince barsak lenfomaları daha sıktır.

Batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye'de NHL ile daha genç yaşta karşılaşmaktadır. Erkeklerde daha sıktır. Beş büyük merkezin verileri toplandığında 3704 hastanın %79.1'i NHL, %20.9'u Hodgkin Lenfoma (HL) olarak bildirilmiştir. Tüm lenfomalar içerisinde en sık görülen histopatolojik tiplerin sırası ile DBBHL (%30.1), Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL) (%10.4), Foliküler Lenfoma (FL) (%5.6) olduğu bildirilmiştir (10). Bir başka merkezden bildirilen 490 NHL hastasının %41'i DBBHL, %7.5'u mantle hücreli lenfoma (MHL), %6.2'si SLL, %6.1'i FL'dir (9). Ektranodal lenfoma sıklığı %40'ın üzerindedir. En sık ektranodal hastalık gastrointestinal kanaldadır. Güneydoğu Anadolu bölgesinde gastrointestinal tutulumun çoğunluğunu ince bağırsak oluştururken, batı bölgelerde mide tutulumunun daha sık olduğu bildirilmiştir.

## NON-HODGKİN LENFOMANIN NEDENLERİ

Onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir mekanizmaları kanser gelişiminde önemli rol oynar. Kromozomal translokasyonlar NHL olgularının %90'ında gösterilmiştir. Moleküler düzeyde, eşlik eden kromozomal delesyonlar ve mutasyonlar olsun ya da olmasın, bu translokasyonlar onkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır (30).

Yakın akrabalarda NHL ve diğer lenfoproliferatif hastalıkların varlığı NHL gelişme riskinde 1.7-3.5 kat risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (48). Bu durumun, genetik yatkınlıkla veya benzer çevresel etkenlere maruziyet ile ilişkili olup olmadığı arasındaki ayırım net değildir. Doğumsal bağışıklık sistemi yetmezlikleri, ataksi telenjektazi, Wiscott Aldridge sendromu, subakut kombine bağışıklık sistemi yetmezliği ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendromlar artmış agresif lenfoma gelişme riski ile ilişkilidir (49,50). Bu hastalarda sıklıkla Ebsteinn Barr Virüs (EBV) varlığı saptanmıştır. Birincil bağışıklık sistemi yetmezliği sendromlarının görülme sıklığı ise nadirdir. Kalıtsal faktörler NHL insidansındaki artışı açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarda ve çölyak hastalığında NHL görülme sıklığı artmıştır (51-54). Bu artış; kullanılan bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerden çok, otoimmün süreçlerde devam eden yangısal durumun ve bozulmuş T hücre fonksiyonlarının neden olduğu lenfoma gelişme riskinde artış ile açıklanmaktadır.

Organ nakli yapılan hastalarda bağışıklık sistemini baskılayan tedavilere bağlı olarak NHL gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (55,56). Bu durum bağışıklık sistemini baskılayan tedavinin süresi, dozu ve tipi ile ilişkili bulunmuştur. Nakil hastalarında NHL gelişmesinde, birincil EBV enfeksiyonu da güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Transplantasyon sonrası risk; yaş, transplantasyonun tipi, EBV profili ve aldığı immünsupresif tedavinin miktarına göre değişmektedir. Stanford Üniversitesi'nin verilerine göre kardiyak transplantasyon sonrası hastaların %40'ında



malign lenfoma gelişmiştir (57). Düşük doz immüsupresif alanlarda insidans %1-15 arasında değişmekte olup bu oran normal popülasyonun 30-60 katıdır (58,59).

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (acquired immunodeficiency syndrome-AIDS) 1981’de hastalık olarak kabul edildikten sonra ilk lenfoma hastası 1982’de rapor edilmiştir. İnsan immünyetmezlik virüsüne (human immunodeficiency virus- HIV) bağlı NHL risk artışının, CD4 sayısındaki azalma ile ilişkili olması; viral antijenik uyarı varlığında uzamış bağışıklık sistemi baskılanmasının ve B hücre çoğalmasının lenfoma gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir (60,61). AIDS ilişkili lenfoma hastalarının  $\frac{3}{4}$ ’ünde ektranodal tutulum ve ileri evre hastalık görülmektedir. En sık tutulan bölgeler meninksler, gastrointestinal sistem, kemik iliği, karaciğer, akciğer ya da plevradır (62). AIDS’li hastalarda NHL prevalansı %3-6’dır.

Gelişmiş ülkelerde nüfusun %90’ı, gelişmemiş ülkelerde %99’unda EBV seropozitifliği bulunmaktadır. Birincil enfeksiyon sıklıkla sessiz seyrederek ve virus B hücrelerinin sitoplazmasında plazmid olarak kalır. Burkitt lenfomanın endemik olduğu Afrika’da ve Yeni Gine’de EBV genomu, tümör dokusunda gösterilmiştir. Ancak endemik olmadığı bölgelerde Burkitt lenfoma hastalarının yalnızca %20’sinde EBV genomu gösterilmiştir. Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde EBV ilişkili lenfosit hücre çoğalması; sitotoksik T hücreleri, antikor aracılı hücresele bağışıklık, NK aktivitesi ve endojen interferon ile engellenir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ise bu fonksiyonlar bozulmuştur ve EBV ile infekte B hücreleri çoğalırlar. EBV ile infekte B hücrelerinin yüksek mitotik hızları, mutasyon olasılığını arttırmaktadır. Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde EBV enfeksiyonu engellenememekte ancak B hücrelerinden malign klonlar gelişmesi engellenmektedir. Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda ise EBV ile infekte lenfositler lenfoma gelişiminde rol oynamaktadır (30).

*Helicobacter pylori*, kronik gastrit ve peptik ülser gelişiminde rolü olduğu bilinen bir patojendir. *H. pylori*’ye karşı antikor pozitifliği, mide lenfoması gelişiminde 6 kat risk artışına neden olur (63). Lenfoproliferatif hastalığın, *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile gerilediği bildirilmiştir (64). Bu durum, *H. pylori*

enfeksiyonunun neden olduğu kronik antijenik uyarının ve inflamasyonun, lenfoma gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir.

İnsan T hücreli lenfotropik virüs (Human T Cell Lymphotropic Virus-HTLV), yavaş ve ilerleyici enfeksiyona neden olur ve bağışıklık sisteminin baskılanmasına yol açar. Tekrarlayan virüs replikasyonu, enfekte yardımcı T hücrelerinin poliklonal çoğalmasına neden olur. Sağlıklı bireylerde, viral proteinlere karşı gelişen bağışıklık bu hücrelerin çoğalmasını önler; ancak bazen enfekte bir hücre çoğalmaya devam eder ve bu hücreler lenfomaya ilerler. HTVL'nin endemik olduğu Japonya'da ve Karayipler'de, Erişkin T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma, tüm lenfoid malignitelerin %50'sini oluşturur (65). İnsan herpes virüsü 8 (human herpes virus 8-HHV 8) özellikle Kaposi sarkomu ile ilişkilidir. Primer efüzyon lenfoması sıklıkla HIV hastalarında görülür. Bu lenfoma alt tipinde, olguların çoğunda HHV-8 saptanmıştır (30).

Hepatit C virüsü (HCV) mononükleer hücrelerde replike olabilen lenfotropik bir virüstur. Lenfoma hastalarında HCV prevalansı %13'tür (66,67). HCV E2 proteininin kronik antijenik uyarısının, poliklonal B hücre çoğalmasına yol açarak lenfoma gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

NHL'nin patogeneğinde mikrobiyal ajanlar ile birlikte ilaç ve toksik ve kimyasal madde maruziyeti de sorumludur. Özellikle organ transplantasyonunda kullanılan immünsüpresif ajanlar, metotreksat, tümör nekroz faktör (TNF) alfa inhibitörleri (etanercept, infliximab, adalimumab) gibi ajanlar lenfoma patogeneğinde rol oynamaktadır (68-70). NHL patogeneğinde etkisi olan diğeri ilaçlar ise analjezikler, antibiyotikler, steroidler, digital preparatları, trankilizanlardır (71-73). Danimarka'da yapılan bir çalışmada postmenopozal hormon replasmanı alan kadınlarda NHL için artmış risk gösterilmemiştir (74). Tarım, balıkçılık, inşaat, motorlu aletler, telefon iletişim ve deri sektöründe çalışanlarda artmış NHL riski gösterilmiştir. Bitkilerle uğraşanlar, boyacılar, halıcılar, tuğla ve taş işçileri, tesisatçılarda, çatı işçileri ve öğretmenlerde artmış risk gösterilmiştir (75). Pestisit, herbisit, sık olarak kullanılan organoklorinler ve fenoksiasetik asitin NHL patogenezi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (76,77). Organik çözücüler de (benzen, trikloretilen, yapıştırıcılar gibi) NHL için artmış risk oluşturmaktadır (78). Saç boyaları,

ultraviyole ışık, beslenme faktörleri ile ilgili de epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır (80-83). Özellikle 1980 öncesi saç boyalarında riskin daha fazla olduğu gösterilmiştir (84). Süt, hayvansal yağ, karaciğer, et, kahve ve kola tüketiminin artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Meyve tüketiminin fazla olması riski azaltmaktadır (82). Obezite ve egzersiz yapmama artmış risk ile ilişkili olabilmektedir (85,86). Artmış risk ile ilişkili gösterilen diğer maddeler ise iyonize radyasyon, elektromanyetik alanlar, alkol ve sigara kullanımındır (87-90).

## **NON-HODGKİN LENFOMADA KLİNİK**

NHL hastalarının büyük bir çoğunluğu en sık servikal veya supraklavikular bölgede bulunan ağrısız lenfadenopati ile başvururlar. Başlangıçta ektranodal hastalık ile başvuran hasta oranı %40'a kadar çıkmaktadır. Sistemik semptomlar hastaların %25'inden azında görülür (91). Sistemik semptomların varlığı genellikle hastalığın derecesi ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Kemik iliği tutulumunda sitopeniler görülebilir. Gastrointestinal sistem en sık tutulan ektranodal bölgedir ve erişkin hastaların %15'inde görülür. En sık mide daha sonra ince bağırsaklar, kolon ve özeofagus tutulur. Karın ağrısı en sık semptom olmakla beraber dispepsi, bulantı ve kanamalar görülebilir. Obstrüksiyon, intusepsiyon ve perforasyon agresif incebağırsak lenfomalarında görülür. Hepatosplenomegali, düşük dereceli B hücre lenfomalarında görülmektedir. NHL'ye sekonder karaciğer tutulumu %26 ile 40 arasında bildirilmiştir (92). Deri diğer bir sık tutulan ektranodal bölgedir. En sık görülen primer kutanöz tip Mikozis Fungoides'dir. Santral sinir sistemi tutulumunda baş ağrısı, konfüzyon, letarji, hemiparezi, nöbetler ve kraniyal sinir paralizileri görülebilir (93). Primer oküler lenfoma santral sinir sistemi lenfomalarının bir tipidir ve %5-15 oranında görülür. Genitoüriner tutulumunda böbrekte kitle, üreteral obstrüksiyon, testis ve overde kitle ve vaginal kanama görülebilir. Yaşlı hastaların testiküler kitlelerinin en sık nedeni NHL'dir. Nadir olarak akciğer ve kalp tutulumunda görülür. Öksürük, dispne ve göğüs ağrısı ile başvurabilirler. Mediasteninin T lenfoblastik lenfoması ve büyük B hücre lenfomasında vena kava superior sendromu görülebilir. Akciğeri en çok tutan lenfoma tipi MALTomadır. NHL metabolik ve endokrin patolojiler ile de başvurabilir. Bunlar hiperkalsemi, hiperürisemiye bağlı kalp yetmezliği ve ciddi hipoglisemilerdir.

## **NON-HODGKİN LENFOMADA TANI**

Günümüzde lenfoma gelişimi açısından yüksek risk altındaki bireyleri saptamak için önerilen bir yöntem bulunmamaktadır. Hastalar, lenfadenopati veya hastalıkla ilişkili belirtiler geliştikten sonra tanı alırlar. Görüntüleme tekniklerindeki gelişmeye rağmen, başarılı bir tedavi için kesin patolojik tanı gerekmektedir. Lenfadenopatiden ve mevcut belirtilerle ilişkili dokudan yapılan eksizyonel biyopsi, kesin patolojik tanı için önerilen yöntemdir. Doğru patolojik tanı için; mikroskopik inceleme, sitogenetik, Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH), moleküler teknikler kullanılmalı ve elde edilen sonuçlar klinik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir (94).

## **NON-HODGKİN LENFOMANIN EVRELEMESİ**

NHL tanısı alan hastalarda ilk değerlendirme; öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kemik iliği biyopsisini içermelidir (95). Tümör hücrelerinin çoğalmasını göstermesi ve prognozu etkilemesi nedeni ile LDH düzeyi ölçülür (96).  $\beta$ 2 mikroglobülin düzeyinin tedaviye yanıtı öngörmede yardımcı olması nedeniyle, her hastada ölçülmesi önerilmektedir (96). Hastalık yayılımını değerlendirmek için toraks, abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Bir santimetre (cm) çapından büyük lenf nodları, hastalık tutulumu olarak kabul edilir (96). Dalak tutulumu, dalakta büyümenin ve dalakta fokal lezyonların izlenmesi ile tanımlanır. Karaciğer tutulumu ise; karaciğerde birden çok lezyonun varlığı veya karaciğer biopsisi ile gösterilir. Tedavi öncesi 18F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG PET), tedaviye yanıtın izlemi ve rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi için önerilmektedir (96).

NHL evrelemesi için kullanılan sistem, Ann Arbor evreleme sistemidir. Ann Arbor evreleme sistemi, hastalığın anatomik yayılımına ve eşlik eden sistemik semptomların varlığına dayanır (97). Ann Arbor evreleme sistemi Tablo 3'de gösterilmiştir. Lenf nodu bölgeleri, 1965'de Rye toplantısında; sağ/sol servikal, sağ/sol koltukaltı, sağ/sol supraklavikular, mediastinal, hiler, periaortik, mezenterik, sağ/sol pelvik, sağ/sol inguinal olarak tanımlanmıştır. B semptomlarının varlığı;

indolent lenfomalarda, progresif hastalık veya agresif hastalık ile ilişkilidir. Agresif NHL hastalarının üçte birinde B semptomları mevcuttur.

**Tablo 3. Ann Arbor Evreleme Sistemi**

Evre	Özellikler
I	Tek bir lenfnodu bölgesi tutulumu veya tek bir ektranodal organ tutulumu (I <sub>E</sub> )
II	Diyaframın aynı tarafında 2 yada daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu, ektranodal organ ve bir yada daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu. (II <sub>E</sub> )
III	Diyaframın her iki tarafında lenfnodu bölgesi tutulumu ve bunlara eşlik edebilen ektranodal organ (III <sub>E</sub> ) ya da dalak (III <sub>S</sub> ) ya da her ikisinin tutulumu (III <sub>SE</sub> )
IV	Bir ya da daha fazla uzak ektranodal organın diffüz veya disemine tutulumu.
	A: Sistemik belirti yok
	B: Sistemik belirti var
	B semptomları: 38 dereceyi geçen ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10' undan fazlasının kaybı

NHL' de tanı ve evreleme için yapılması gerekenler Tablo 4' de özetlenmiştir.

**Tablo 4. NHL' de tanı ve evreleme için yapılması gerekenler**

• <b>Anamnez ve fizik muayene</b>
Sistemik semptomlar ( B semptomları)
Organomegali (karaciğer ve dalak)
Lenfadenopati
• <b>Laboratuvar</b>
Hemogram
Sedimantasyon
BUN, kreatinin
Karaciğer fonksiyon testleri
LDH
Serum albumin
CRP
β2 mikroglobulin
• <b>Radyoloji</b>
Boyun, toraks, abdomen BT/PET
• <b>Kemik İliği Aspirasyon ve biyopsisi</b>
Evreleme için mutlaka yapılmalıdır
• <b>Laparotomi ve splenektomi</b>
Sadece tek başına radyoterapi planlanan seçilmiş az sayıda hastada uygulanabilir.

## **NON-HODGKİN LENFOMADA TEDAVİ ŞEKİLLERİ**

WHO sınıflaması, NHL’de klinik farklılıklara göre oluşturulmuş ve tüm dünyada kabul edilmiş bir sınıflama olmasına rağmen; tedavi ile ilgili birçok klinik çalışma, indolent ve agresif lenfoma ayırımına dayanarak yapılmıştır. Tümör yükü düşük ve asemptomatik olan yeni tanı almış indolent lenfomalarda, “izle ve bekle” kabul görmüş yaklaşımdır. İzlem sırasında, hastada yakınmaların ortaya çıkması halinde tedavi verilmesi önerilmektedir (98). Hastaların çoğunda tanı anında yaygın hastalık mevcuttur. Önerilen kimyasal tedaviler; ağızdan klorambucil, CVP (siklofosamid, vincristin, prednisolon), fludarabin veya antrasiklin içeren tedavilerdir. Bütün bu tedavilerin, yan etkileri farklı olmasına rağmen, genel sağkalım süresine etkileri benzerdir (98,99).

B hücrelerinin CD20 antijenine karşı geliştirilmiş kimerik bir antikor olan Rituximab; eskiden relaps olan ve tedaviye dirençli CD20(+) B hücreli indolent lenfomalarda, tek ajan olarak veya diğer tedaviler ile birlikte kullanılırken artık günümüzde birinci basamak tedavide de kullanıma girmiştir. Günümüzde rituximabın folliküler lenfomada kullanım endikasyonları; CVP ile birlikte birinci basamakta ya da ilk basamakta uygulanan CVP sonrasında tek ajan olarak idame kullanımındır (100).

Agresif lenfomalarda, en sık kullanılan sistemik tedavi; siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizondan oluşan CHOP tedavisidir. CHOP ve rituximabın birlikte kullanımı, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma’da kabul görmüş tedavidir (101). Ototop hematopoetik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi, relaps hastalık için önerilmektedir.

## **NON-HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİNDE OTOLOG KEMİK İLİĞİ NAKLİNİN YERİ**

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma: DBBHL nüksünde otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) halen standart tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir. Bu endikasyon prospektif bir Faz III çalışması olan Parma Çalışmasında da

gösterilmiştir (102). İlk basamak tedavide monoklonal antikorlar ile birlikte kemoimmunoterapi sık olarak kullanılmakta olması nedeniyle OKİT'in rolü belirlenememiştir. Ancak başlangıçta orta-yüksek ya da yüksek Uluslar arası Prognostik indeks (IPI) skoruna sahip hastalarda OKİT ilk basamak tedavide kullanılabilir. Bu konuda bir çok randomize prospektif faz III çalışması olmakla birlikte sonuçlar oldukça değişkendir (103-105). Son yayımlanan iki metaanaliz sonuçlarına göre OKİT'in yaşam boyu sağkalım üzerine olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir (106,107). Refrakter hastalıkta ise OKİT tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır. İlk basamak tedavi sonrası özellikle 12 ay içerisinde nükseden ya da tedaviye dirençli olguların prognozu kötü olup bu hastalarda, OKİT ile de başarısız olunursa allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT) düşünülebilir (108).

Foliküler Lenfoma (FL): İlk basamak tedavide OKİT tercihler arasında değildir. Erken dönemde nükseden FL'de tercih edilebilir (109). Tedaviye dirençli olgularda ise OKİT'in etkinliği düşük olup başka tedavilerin denenmesi gerekmektedir (108).

Mantle Hücreli Lenfoma (MCL): CD20 monoklonal antikorunun geliştirilmesinden önce, Faz III çalışmalarda MHL'de ilk basamak tedavi olarak OKİT kullanımı önerilmekteydi (110). Günümüzde OKİT standart tedavi rejimi sonrası nükseden hastalarda kullanılmaktadır. Tedaviye dirençli hastalardaki uygulamada ise her hangi bir yararı olduğu gösterilememiştir (108).

## **NON-HODGKİN LENFOMADA ÖLÜM ORANINA VE SAĞKALIM SÜRESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

NHL hastalarında yüksek veya düşük risk gruplarını tanımlamak, tedavi yaklaşımını belirlemek açısından önemlidir. Hastaları risk gruplarına ayırmak, tedaviye yönelik çalışmaları tasarlamada ve yorumlamada fayda sağlar. NHL hastalarında, tedaviye yanıt oranlarına ve sağkalıma etki eden çok sayıda faktör olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda prognoza etkisi bulunan faktörler Tablo 5'de özetlenmiştir. Bu faktörler; tümörün büyüme, invazif olma potansiyelini gösteren LDH düzeyi, tümör boyutu, tümörün evresi, nodal ve ektranodal bölge

tutulumu, kemik iliği tutulumunun varlığı; hastanın hastalığa yanıtını gösteren performans durumu ve B semptomu bulunması, hastanın verilecek tedaviyi tolere edebilirliğini gösteren performans durumu, kemik iliği tutulumu ve yaş faktörleridir.

**Tablo 5. NHL’de prognostik faktörler**

• IPI	• CRP
- Evre	• ESH
- Yaş	• $\beta$ 2 Mikroglobülin
- LDH	• Sitogenetik
- Ekstranodal tutulum sayısı	• İmmunfenotip
- Performans durumu	• Albümin
• Anemi	• Kemik iliği tutulumu
• Bulky hastalık	

LDH, hücre turnover artışını gösterir. Lenfomanın yaygınlığı, ilerleme ve invazif olma potansiyeli ile ilişkilidir. Yüksek LDH düzeyleri; düşük tam remisyon oranları ve kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (13,20,28).

Ann Arbor evreleme sisteminin bazı NHL alttipleri için yeterli prognostik bilgiyi vermemesi ve tedavi sonuçlarını öngörmeye yetersiz kalması nedeniyle, agresif lenfomalar için 1993’te; hastanın yaşı, performans durumu, hastalığın evresi, tutulumu olan ekstranodal bölge sayısı, LDH düzeyleri kullanılarak belirlenen Uluslar arası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (13). IPI Tablo 6’da belirtilmiştir. Altmış yaş altı hastalar için yaşa uyarlanmış indeks mevcuttur. IPI skoruna göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranları; düşük risk grubunda %73, yüksek risk grubunda %26’dır (13).

IPI, indolent lenfomalarda da kullanılmaktadır ancak hastalık biyolojisinde önemli olan diğer faktörleri içermemesi nedeni ile ideal değildir. Yüksek risk sınıflarının belirlenmesi, daha yoğun ve agresif tedavi rejimlerinin uygulanması açısından önemlidir. FL’ların büyük çoğunluğunun ileri evrede ve ileri yaşta olması nedeni ile IPI kullanılarak yapılan risk ayırımı yetersizdir. Bu nedenle IPI den farklı olarak; performans durumu yerine hemoglobün değerinin, ekstranodal bölgeler yerine



nodal bölge sayısının kullanıldığı Foliküler Lenfoma Uluslar arası Prognostik İndeks (FLIPI) skorlaması geliştirilmiştir (111). FLIPI Tablo 7’de belirtilmiştir.

Bulky lezyon 10 cm’den büyük lezyon olarak tanımlanmıştır. Günümüzde bulky lezyonun varlığına dayanan evreleme sistemi yoktur. Ancak çok büyük lezyonların varlığı tedavi yetersizliği için risktir ayrıca agresif lenfomalarda tedavi yanıtını ve 5 yıllık sağkalımı olumsuz etkiler (13,96). Tedavi öncesi özellikleri ve IPI risk grupları benzer olan B hücreli (B-NHL) ve T hücreli (T-NHL) lenfomalar karşılaştırılmış ve T-NHL’nin tedaviye yanıt oranlarını ve sağkalımı başlı başına olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. T hücre immün fenotipinin kötü prognozla ilişkili olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir (15-17).

**Tablo 6. Uluslararası Prognostik indeks (IPI)**

Prognostik faktörler		Risk kategorisi	Prognostik faktör
Yaş	>60	Düşük	0-1
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)	Düşük orta	2
Performans durumu	ECOG 2-4	Yüksek orta	3
Serum LDH düzeyi	>1xNormal	Yüksek	4-5
Extranodal tutulum	>1		

**Tablo 7. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)**

Prognostik faktörler		Risk kategorisi	Prognostik faktör
Yaş	>60	Düşük	0-1
Ann-Arbor Evresi	III-IV	Orta	2
Hemoglobin düzeyi	<12mg/dl	Yüksek	>2
Serum LDH düzeyi	>1xNormal		
Nodal bölge sayısı	>4		

## İNDOLENT LENFOMA ALTTİPLERİ

**Foliküler lenfomalar:** Sitolojik olarak 3 dereceye ayrılır. Derece 1 ve 2 folliküler lenfomalar indolent seyir gösterirken, derece 3 FL'lar agresif seyrederek. Derece 1 ve 2 folliküler lenfomalar DBBHL'den sonra 2. en sık görülen indolent lenfomadır (112). Kuzey Amerika ve Avrupa'da (%25-35) Asya ve gelişmekte olan ülkelerle (%5-12) karşılaştırıldığında daha yüksek oranda rastlanır (47,113). Derece 3 daha agresif seyrederek ve DBBHL gibi tedavi edilir. Çoğu hastalar asemptomatik lenfadenopati ile başvurur. %25'inde B semptomları vardır (114). Ortalama yaş 55-65 yaş arasındadır. Kadın erkek oranı eşittir. Tanı konulduğu zaman genelde ilerlemiş halde olurlar (114,115). Kemik iliği tutulumu %30-60 arasındadır. Ortalama sağkalım, 8-12 yıl arasında değişmektedir. Spontan remisyon gözlenebilir. FLIPI prognozun ön görülmesinde kullanılır.

**Marginal Zon B hücre Lenfomaları:** Tüm NHL'lerin %5-7'sini oluşturur. Ekstranodal Marginal zone lenfoma, nodal Marginal zone lenfoma ve splenik marginal zone lenfomaları kapsar. En sık ekstranodal marginal zone lenfoma (%50-70) görülür (112).

Ekstranodal Marginal zone lenfoma: Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma olarak tanımlanır. Mide, tükrük bezleri, akciğer veya tiroitten köken alabilirler. En sık gastrointestinal sistem tutulumu gözlenir. Sjögren ve Hashimoto gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiştir. Helicobacter Pylori infeksiyonu mide MALToma'larının %92'sinde tespit edilmektedir.

Nodal marginal zone lenfomalar: Extranodal ve splenik forma göre daha agresif seyir izler. Yaşam boyu sağkalım süresi 5 yıldan kısadır. %10-20 olgu DBBHL'ye transforme olabilir.

Splenik Marginal zone lenfoma: Splenomegali ve lösemik yayılım ile karakterizedir. Kemik iliği tutulumu çoğu hastada görülür.

**Lenfoplazmositik Lenfoma (LPL):** LPL tüm NHL'lerin %1-2'sini oluşturur. Ortalama yaş 60-65 arasındadır. Lenfadenopati, splenomegali ve çoğu hastada kemik iliği tutulumu görülür (116,117). %29-50'sinde immünglobulin M tipi paraproteinler bulunur. Çoğu hastada semptomlar tümör infiltrasyonu ve monoklonal serum

proteinlerine bağlı gelişir. Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı progresif anemi ve sitopeniler görülebilir ve tedavi endikasyonudur. Neoplastik hücreler lenf nodları, karaciğer ve dalak gibi organları infiltre ederek organomegalilere neden olabilir. Hipervizkosite hastaların ancak %15'inde tespit edilir. Ortalama yaşam süresi 5-10 yıldır (117, 118).

**Küçük lenfositik lenfoma (SLL):** WHO sınıflamasında SLL ve kronik lenfositik lösemi (KLL), aynı hastalığın farklı manifestasyonları olarak tanımlanmıştır (112). Hastalık kemik iliğini infiltre ettiğinde kronik lenfositik lösemi adını alır. SLL'de lenfadenopati daha sık görülürken lenfositoz daha nadirdir (119-120). Tüm NHL'lerin %3-10'unu oluşturur. Tanı anında ortalama yaş 70'dir. Genellikle yaygın lenfadenopati ve kemik iliği tutulumu görülür. SLL ve KLL'nin %2-8'inde Richter Sendromu (DBBHL'ye dönüşüm) gelişebilir.

## **AGRESİF LENFOMA ALTTİPLERİ**

**Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma(DBBHL):** Tüm NHL'lar arasında en sık görülen tip olup tüm NHL'lerin %30-40'ını oluşturur (121,122). Tanı anında ortalama yaş 70'li yaşlar olmakla beraber, tüm yaşlardaki çocuk ve erişkinleri etkileyebilir. Lokalize yada dissemine ve nodal ya da ekstranodal hastalık ile başvurabilir. Sentroblastik, T hücreden zengin, anaplastik olmak üzere birçok morfolojik varyantı vardır (123-124). Ayrıca klinik varyantları da vardır. Örneğin primer mediastinal B hücreli lenfoma, varyantlarından biridir ve genç bayanlarda mediastinal tutulum ile karakterizedir. İndolent lenfomaların histolojik transformasyonu ile de oluşabilir.

**Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması (PSSSL):** Genellikle DBBHL histolojisinde, nadir görülen ve oldukça agresif seyirli bir NHL alt tipidir. HIV ile infekte hastalarda daha sık görülen bu lenfoma tipi hemen her zaman EBV ile ilişkilidir.

**Burkitt Lenfoma (BL):** Genellikle ilk 2 dekat içerisinde görülen bu alt tip tüm lenfomaların %2'sini oluşturur (121,122). Oldukça agresif seyirlidir. Endemik,

sporadik, immün yetmezlik ilişkili olmak üzere 3 klinik varyantı vardır. Endemik tip; Afrika'da daha sık görülen, çene ve yüz kemiklerinin tutulumu ile seyreden ve EBV enfeksiyonu ile ilişkili olan varyanttır. Sporadik tip ise daha sık batı ülkelerinde görülür, ileoçekal tutulum ile karakterizedir ve vakaların %30-50'si EBV ile ilişkilidir. İmmün yetmezlik ilişkili olan tip ise HIV ile enfekte kişilerde görülen, nodal tutulum ile seyreden ve EBV ile ilişkisi değişken olan tiptir.

**Mantle Hücreli Lenfoma (MHL):** Göreceli olarak daha nadir görülen MHL, tüm NHL'lerin yaklaşık %5-6'sını oluşturur (121,125). Oldukça agresif seyirli ve tedavisi zor bir NHL formudur. Ortalama görülme yaşı 60 olup erkeklerde daha sık görülmektedir. Çoğu olgu tanı anında ileri evrededir (126). Hemen tüm olgularda t(11;14) translokasyonuna bağlı oluşan siklin-D1 ekspresyonu tespit edilmektedir. Siklin-D1'in CD20 ve CD5 ile birlikte görülmesi tanıyı kesinleştirir. Ekstranodal tutulum siktir ve en çok gastrointestinal sistemi tutar (127). Tüm lenfoma alt tipleri arasında en kısa sağkalım süresine sahiptir. Standart tedaviler ile ortalama yaşam süresi 3-4 yıldır. Prognozun ön görülmesi amacıyla; yaş, performans durumu, LDH ve lökosit sayısının kullanıldığı Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik indeks (MIPI) geliştirilmiştir (128).

**EBV ilişkili Lenfoproliferatif Hastalık:** Hastalığın patogenezinde immün yetmezlik vardır. Transplantasyon sonrası gelişen iyatrojenik immünyüpresyon durumlarında gelişir. Wiskott-Aldrich sendromu ve X-geçişli ciddi kombine immünyetmezlik gibi konjenital immünyetmezlik sendromlarında da gelişebilir (129).

**Agresif T/Natural Killer Hücre Lenfomaları:** T/NK hücre kökenli lenfomalar nadir olup tüm NHL'lerin %15'ini oluşturur. En az 14 alt tipi vardır. Çoğu agresif seyirli olup tedavileri zordur. Periferik T hücreli lenfomalarda prognozun tahmini amacıyla; yaş, performans durumu, LDH düzeyi ve kemik iliği tutulumuna göre geliştirilmiş bir prognostik indeks mevcuttur (130).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, hasta dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi şeklinde yapılmıştır. Çalışma grubunu, Ocak 2005 – Aralık 2009 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Non-Hodgkin Lenfoma tanısı almış ve takip edilmiş toplam 108 olgu oluşturdu. Çalışmamız, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi yerel etik kurulu tarafından 07/10/2009 tarih ve 04 sayılı kurul toplantısında onanmıştır.

Dosyalar Hematoloji arşivinden çıkarılarak toplam 123 hastanın bilgileri geriye dönük incelendi. Takip dışı olan hastaların yaşam durumları ise hastalara telefonla ulaşılarak öğrenildi. Ancak bu hastalardan 15 tanesi takip dışı olması ya da herhangi bir nedenle tedavilerinin yarım kalması nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır.

Olguların dosyasından yaş, cinsiyet, mesleki durumları, yaşadıkları yer kaydedildi. Hastalar 60 yaş altı ve 60 yaş üstü olarak gruplandırıldı. Tanıları WHO sınıflamasına göre kaydedildi. Tutulum alanı nodal (servikal, axiller, inguinal, intraabdominal, mediastinal) ve extranodal (mide, tonsil, cilt, vs.) olarak sınıflandırılarak kayıt edildi. Hastaların performans durumları Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sınıflamasına göre değerlendirildi. ECOG skalası kullanılarak hastalar performans durumlarına göre 0, 1 ve 2, 3, 4 olarak gruplandırıldı. ECOG performans skalası tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8. ECOG performans skalası**

Skor	Kriter
0	Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabiliyor
1	Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabiliyor.
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor, ancak herhangi bir işte çalışmıyor ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatıyor veya sandalyede oturuyor
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı

Hastalık Ann Arbor evreleme sistemine göre I, II, III ve IV olmak üzere evrelere ayrıldı. Evre I-II erken evre, evre III-IV ileri evre olarak sınıflandırıldı. 38°C üzerindeki ateş yüksekliği, gece terlemesi ve son 6 ay içinde vücut ağırlığının  $\geq\%10$ 'u kadar kilo kaybı B semptomu olarak not edildi. Ek olarak hastaların laboratuvar bulguları (Hb, platelet sayısı, ESH, albümin, LDH, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), CRP, hepatit markerleri,  $\beta 2$  mikroglobulin) kaydedildi. Hh düzeyleri  $<10$  g/dL ve  $\geq 10$  g/dl, LDH düzeyleri  $<450$  U/L ve  $\geq 450$  U/L, albumin  $<3.5$  g/dL ve  $\geq 3.5$  g/dL, CRP  $<10$  ve  $\geq 10$ , ESH  $<50$  ve  $\geq 50$  olarak gruplandırıldı. Radyolojik bulguları (çoğunlukla tomografi, ayrıca ultrasonografi) kayıt edildi.

Ekstranodal tutulum, kemik iliği tutulumu, dalak tutulumu, bulky hastalık durumu tespit edilerek kayıt edildi. Bulky hastalık tümör boyutu 10 cm'in üstündeki lezyon olarak kabul edildi.

Prognostik bulgular IPI skorlama sistemi ile değerlendirilerek kayıt edildi. IPI skoru 0-1 düşük, 2 düşük-orta, 3 yüksek-orta, 4-5 yüksek IPI skoru olarak gruplandırıldı.

Hasta dosyalarından hastaların şimdiye kadar almış oldukları tedaviler, izlem süreleri (ay olarak) elde edildi.

Hastaların son durumları tam yanıt (CR), doğrulanmamış tam yanıt (uCR), kısmi yanıt (PR), yanıtsız (stabil hastalık), progresyon, relaps, exitus ve takip dışı olarak belirlendi. Analiz yapılırken çalışma popülasyonu sayıca az olması nedeniyle toplam yanıt hesaplandı. Yanıt değerlendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo 9'da verilmiştir (95).

Hastaların yaşam durumları, dosyadaki bilgilerden veya telefon ile ulaşılarak öğrenildi. Genel sağkalım, tanı anından itibaren ölüme veya son kontrole kadar geçen süre olarak belirlenerek ay cinsinden hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım; hastaların ilk tanı aldıkları tarihten, CR ve uCR olanların hastalıklarının tekrarladığı ilk tarihe veya son izlem tarihine veya ölüme kadar geçen süre, PR ve yanıtsız

hastalığı olanların hastalıklarının ilerlediği ilk tarihe, son izlem tarihine veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünün yaşam durumu ile ilgili bilgilerine ulaşıldı ve sağkalım analizine alındı.

**Tablo 9. NHL' de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (International Working Group)**

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

Cinsiyetin, yaşın, hastalık evresinin, performans durumunun, LDH düzeylerinin, ektranodal organ tutulumunun, IPI skorlarının, LDH, ESH, CRP, albumin, Hb,  $\beta_2$  mikroglobulin düzeylerinin tedaviye yanıt oranlarına, genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma etkileri araştırıldı.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (SPSS-17.0, for Windows vista) paket programı ile %95 güven aralığında yapıldı. Tedavi yanıtına etki eden değişkenlerin değerlendirmesinde spearman rank testi kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan Meier, sağkalım üzerine etkili değerkenleri değerlendirmede long rank, nitel değerkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare istatistiksel analizleri kullanıldı.  $p < 0,05$  değerisi istatistiksel anlamlı kabul edildi. Kaplan Meier testinde sağkalım üzerine etkisi bulunan değerkenlerin, ne ölçüde katkıda bulduklarını değerlendirmek için COX regresyon analizi kullanıldı.



## BULGULAR

Araştırmaya Ocak 2005-Aralık 2009 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hematoloji kliniğinde takip edilen toplam 108 NHL hastası alınmış olup, hastaların özellikleri Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10. Hasta özellikleri**

Özellikler		Hastalar (N)	Hastalar (%)
Cinsiyet	Kadın	56	51.9
	Erkek	52	48.1
Yaş	<60 yaş	41	38
	≥60 yaş	67	62
Evre	I-II	56	51.9
	III-IV	52	48.1
ECOG	0-1	73	67.6
	≥2	35	32.4
IPI	0-1	52	48.1
	2	19	17.6
	3	25	23.1
	4-5	12	11.1
B semptomu	Var	71	65.7
	Yok	37	34.3
Tutulmuş yeri	Primer ektranodal	66	61.1
	Nodal	42	38.9
Ektranodal bölge sayısı	<2	57	70.3
	≥2	24	29.7
Kemik iliği tutulumu	Yok	88	81.5
	Var	20	18.5
Dalak tutulumu	Yok	89	82.4
	Var	19	17.6
Tümör boyutu (cm)	<10	98	90.7
	≥10	10	9.3
LDH	<250	75	69.4
	≥250	33	30.6
Albumin (g/dL)	≤3,5	13	12
	>3,5	95	88
ESH (mm/saat)	<50	60	55.6
	≥50	48	44.4
Hb (g/dL)	≤10	19	17.6
	>10	89	82.4
Trombosit sayısı	<100.000/mm <sup>3</sup>	7	6.5
	≥100.000/mm <sup>3</sup>	101	93.5
CRP (g/dL)	<0,5	21	19.4
	≥0,5	87	80.6
β2 mikroglobulin (mg/L)	<2.64	48	44.4
	≥2.64	59	54.6
İmmünofenotip	B-NHL	98	90.7
	T-NHL	10	9.3

Araştırmaya alınan 108 hastadan 52 hasta (%48,1) erkek, 56 hasta (%51,9) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması  $60,95 \pm 15,44$  (18-86 yaş), kadınların yaş ortalamaları  $61,71 \pm 15,5$ , erkeklerin yaş ortalamaları  $60,13 \pm 15,4$ 'dü.

Olguların yaşları; 60 yaş ve altı, 60 yaş ve üzeri olarak 2 ayrı grupta incelendiğinde 41 hasta (%38) 60 yaş ve altı, 67 hasta ise (%62) 60 yaş ve üzeri grupta idi.

Hastaların mesleki özelliklerine göre dağılımları incelendiğinde; en sık ev hanımı (%44,4), sonrasında işçi (%16,7), serbest meslek sahibi (%14,8) olduğu tespit edilmişti. Meslek gruplarının dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11. Çalışma grubunun meslek gruplarına göre dağılımı**

<b>Meslek grupları</b>	<b>n (%)</b>
<b>Ev hanımı</b>	48 (44,4)
<b>İşçi</b>	18 (16,7)
<b>Serbest meslek</b>	16 (14,8)
<b>Emekli</b>	11 (10,2)
<b>Çiftçi</b>	7 (6,5)
<b>Memur</b>	5 (4,6)
<b>Diğer</b>	3 (2,8)
<b>Toplam</b>	108 (100)

Hastalar yaşadıkları yerlere göre kırsal bölgede yaşayanlar ve kentsel bölgede yaşayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldıklarında; 78 hasta (%72,2) kentsel bölgede, 30 hasta (%27,8) kırsal bölgede yaşamaktaydı.

Tanı anında AnnArbor evreleme sistemine göre 28 hasta (%25,9) Evre I, 28 hasta (%25,9) Evre II, 23 hasta (%21,3) Evre III ve 29 hasta (%26,9) Evre IV olarak tespit edildi.

71 hastada (%65,7) hastalıklarının başlangıcı sırasında B semptomu mevcuttu. 37 hastada (%34,3) ise B semptomu yoktu.

Non Hodgkin Lenfoma'nın patolojik alt tiplerine ayrıldığında en sık görülen histopatolojik tiplerin sırası ile DBBHL (%77,8) , FL (%5,6), MHL (%4,6), T hücre zengin B hücreli lenfoma (%4,6) olduğu görüldü. WHO sınıflamasına göre histopatolojik olarak hastaların dağılımı Tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 12. WHO sınıflamasına göre NHL dağılımı**

<b>İmmunfenotip</b>	<b>n (%)</b>
<b>Diffüz büyük B hücreli lenfoma</b>	84 (77,8)
<b>Foliküler lenfoma</b>	6 (5,6)
<b>Mantle hücreli lenfoma</b>	5 (4,6)
<b>T hücre zengin B hücreli lenfoma</b>	5 (4,6)
<b>Anaplastik T hücreli lenfoma</b>	2 (1,9)
<b>T hücreli lenfoma</b>	2 (1,9)
<b>Periferik T hücreli lenfoma</b>	1 (0,9)
<b>Marginal zone lenfoma</b>	1 (0,9)
<b>Splenik marginal zone lenfoma</b>	1 (0,9)
<b>Lenfoplazmositik lenfoma</b>	1 (0,9)
<b>Toplam</b>	108 (100)

Hastalık tutulumu olan ektranodal bölge sayısı 57 hastada (%70,3) ikinin altında, 24 hastada (%29,7) iki ve üstünde idi. En sık tutulan ektranodal bölgeler sırası ile kemik iliği (%17,5), dalak (%16,6), mide (%13,8), akciğer (%8,3), tonsil (%7,4), deri (%4,6) idi.

Primer ektranodal hastalık 66 hastada (%61,1) saptandı. En sık görülen ektranodal lenfoma sırası ile mide (%22,7), tonsil (%12,1), kolon (%10,6), deri (%7,6), dalak (%7,6) ve merkezi sinir sistemi (%7,6) lenfomasıydı.

20 hastada (%18,5) kemik iliği tutulumu gözlenirken, 88 hastada (%81,5) ise kemik iliği tutulumu tespit edilmedi.

Dalak tutulumu tespit edilen hastaların sayısı 19 (%17,6), dalak tutulumu olmayanların sayısı ise 89 (%82,4) idi.

Tanı anında ECOG performans durumu; 42 hastada (%28,9) 0, 31 hastada (%28,7) 1, 17 hastada (%15,7) 2, 14 hastada (%13) 3, 4 hastada (%3,7) ise 4 idi.

Tanı anında IPI skoruna göre 52 hasta (%48,1) düşük risk, 19 hasta (%17,6) düşük-orta risk, 25 hasta (%23,1) yüksek-orta risk, 12 hasta (%11,1) ise yüksek risk grubunda idi.

Bulky hastalık açısından incelendiğinde (tümör çapı> 10 cm) 10 hastada (%9,3) bulky hastalık mevcutken, 98 hastada (%90,7) ise bulky hastalık yoktu.

Hastaların ortalama ESH değerleri 45 mm/saat, albumin düzeyleri 4 g/dL, Hb düzeyleri 12,1 g/dL, CRP düzeyleri 3,45 g/dL,  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyleri 3,15 mg/L idi. 33 hastada (%30,6) serum LDH düzeyi 250 U/L ve üzerinde, 48 hastada (%44,4) ESH 50 mm/saat ve üzerinde, 13 hastada (%12) albumin düzeyi 3,5 g/dL'nin altında, 19 hastada (%17,6) Hb düzeyi 10 g/dL'nin altında, 59 hastada (%54,6)  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyi 2.64 mg/L ve üzerinde, 87 hastada (%80,6) ise CRP düzeyleri 0,5 mg/dL'nin üzerinde bulundu.

## **TEDAVİYE YANIT ORANLARI**

105 hastada (%97.2) birinci sıra tedavi olarak kemoterapi, 6 hasta (%5.6) kemoterapi ve eş zamanlı radyoterapi aldı. Birinci sıra tedaviye yanıt oranları CR %50, uCR %22.2, PR %7.4, stabil hastalık %5.6, progresyon %14.8 idi. CR ve uCR olan hastaların %12'sinde relaps gelişti. Relaps olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ileri evre, kötü performans durumu, yüksek IPI skoru, yüksek LDH, CRP ve ESH seviyeleri relaps ile ilişkili bulunurken; yaş, cinsiyet, B

semtomu varlığı, Bulky hastalık, ektranodal tutulum, düşük hemoglobin ve albumin seviyeleri ise relaps ile ilişkili değildi.

Hasta popülasyonunun %77.8'inin oluşturan DBBHL hastalarının hepsine 21 gün ara ile 6 ile 8 kür arasında R-CHOP tedavisi uygulandı. Bu hastalarda birinci sıra tedaviye yanıt oranı %77.3 olarak bulundu. İkinci sıklıkta görülen FL tanılı hastalarımıza ise CVP tedavisi uygulandı. Bu hastalarda ise tedavi yanıt oranları %50 idi. NHL hastalarımızın histopatolojik alt tiplerine göre tedaviye yanıt oranları Tablo 13'de gösterilmiştir.

**Tablo 13. NHL'nin histopatolojik alt tiplerine göre tedaviye yanıt oranları**

<b>NHL alttipi</b>	<b>Hasta sayısı (%)</b>	<b>Tedavi yanıt oranı</b>
<b>DBBHL</b>	84 (%77,8)	%77,3
<b>Foliküler lenfoma</b>	6 (%5,6)	%50
<b>Mantle hücreli lenfoma</b>	5 (%4,6)	%60
<b>T hücre zengin B hücreli lenfoma</b>	5 (%4,6)	%60

Cinsiyete göre tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldığında; kadın cinsiyetin tedaviye yanıt oranı, erkeklere göre daha yüksekti (%76-%67). Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Altmış yaş üstü ve altmış yaş hastaların tedaviye yanıt oranları benzerdi. Yaş ile tedavi yanıtı arasında ilişki bulunmadı.

AnnArbor evreleme sistemine göre Evre III-IV (ileri evre) kabul edilen hastaların tedaviye yanıt oranları; Evre I-II hastalara (erken evre) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu (%57,6-%87,5) ( $p<0.05$ ).

Tanı konulduğunda kötü performansa sahip hastaların (ECOG $\geq$ 2) tedaviye yanıt oranları; ECOG 0-1 olan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü. (%56-%81) ( $p<0.05$ ).

Tanı konulduğunda IPI skoru 0-2 olan hastaların tedaviye yanıt oranları; IPI skoru 3-5 olanlara göre daha düşüktü (%50-%83). Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

B semptomu olan ve olmayan hastalar tedavi yanıtlarına göre karşılaştırıldığında; B semptomu olan hastaların tedavi yanıt oranları daha düşüktü (%67,6-%83). Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Ekstranodal tutulum sayısı iki ve üzerinde olan hastaların tedavi yanıt oranı %46; ikinin altında olan hastaların tedavi yanıt oranı ise %81 bulundu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

Kemik iliği tutulumu olan hastaların tedavi yanıt oranları; kemik iliği tutulumu olmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü (%45-%78,5) ( $p<0.05$ ).

Bulky lezyonu olan hastaların tedavi yanıt oranı %60, Bulky lezyonu olmayan hastaların tedavi yanıt oranı ise %74,5 bulundu. Ancak Bulky lezyon varlığı ile tedavi yanıt oranları arasındaki ilişki, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Serum LDH düzeyi  $\geq 250$  U/L ve  $< 250$  U/L olan hastaların tedaviye yanıt oranları sırası ile %61-%78 idi. Serum LDH düzeyinin tedavi yanıtı üzerine olan etkisi, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Anemisi olan ve olmayan hastaların tedaviye yanıt oranları sırası ile %52,6-%76 idi. Anemi varlığının tedavi yanıtı üzerine olan etkisi, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

$\beta_2$  mikroglobulin düzeyi  $\geq 2.64$  mg/L ve  $< 2.64$  mg/L olan hastaların tedaviye yanıt oranları sırası ile %64-%83 idi.  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyinin tedavi yanıtı üzerine olan etkisi, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Serum albumin seviyesi, ESH, trombosit sayısı, serum CRP düzeyinin ise tedavi yanıtına etkisi istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Hasta özelliklerine göre tedavi yanıtları Tablo 14’de gösterilmiştir.

**Tablo 14. Hasta özelliklerine göre tedavi yanıtı**

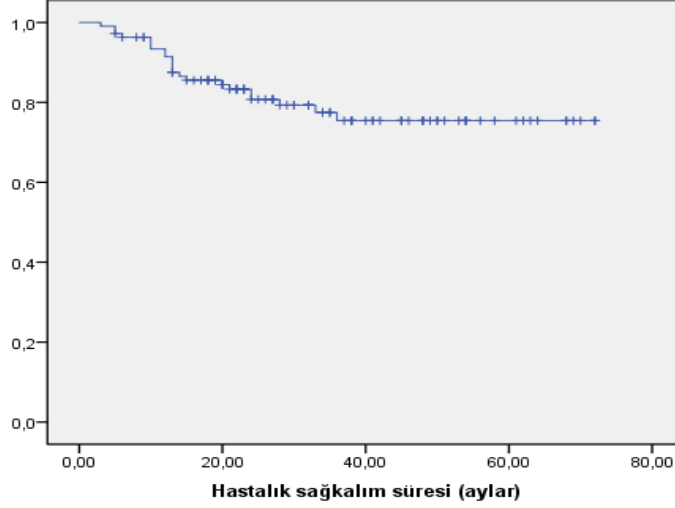
Özellikler		Tedaviye yanıt oranı %	p
Cinsiyet	Kadın	76	p>0.05
	Erkek	67	
Yaş	<60 yaş	70	p>0.05
	≥60 yaş	73	
Evre	I-II	87,5	p<0.05*
	III-IV	57,6	
Performans durumu (ECOG)	0-1	81	p<0.05*
	≥2	56	
IPI	0-1-2	83	p<0.05*
	3-4-5	50	
B semptomu	Var	67,6	p>0.05
	Yok	83	
Tutulmuş yeri	Primer ektranodal	78,8	p<0.05*
	Nodal	62	
Ektranodal bölge sayısı	<2	81	p<0.05*
	≥2	46	
Kemik iliği tutulumu	Yok	78,5	p<0.05*
	Var	45	
Dalak tutulumu	Yok	77,5	p<0.05*
	Var	48	
Tümör boyutu (cm)	<10	74,5	p>0.05
	≥10	60	
LDH	<250	78	p<0.05*
	≥250	61	
Albumin (g/dL)	≤3,5	61,5	p>0.05
	>3,5	73	
ESH (mm/saat)	<50	75	p>0.05
	≥50	71	
Hb (g/dL)	≤10	52,6	p<0.05*
	>10	76	
Trombosit sayısı	<100.000/mm <sup>3</sup>	43	p>0.05
	≥100.000/mm <sup>3</sup>	74	
CRP (g/dL)	<0,5	71	p>0.05
	≥0,5	72	
β2 mikroglobulin (mg/L)	<2.64	83	p<0.05*
	≥2.64	64	
İmmünofenotip	B-NHL	75,5	p>0.05
	T-NHL	50	

\*p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SAĞKALIM ANALİZLERİ

### Genel Sağkalım Oranları

Çalışmaya katılan hastaların tümü sağkalım analizine dahil edildi. 22 hasta (%21,3) izlemde öldü. Ortalama genel sağkalım süresi  $58.6 \pm 2,5$  ay idi. 5 yıllık genel sağkalım oranı %79 idi. Genel sağkalım oranı şekil 1’de verilmiştir.



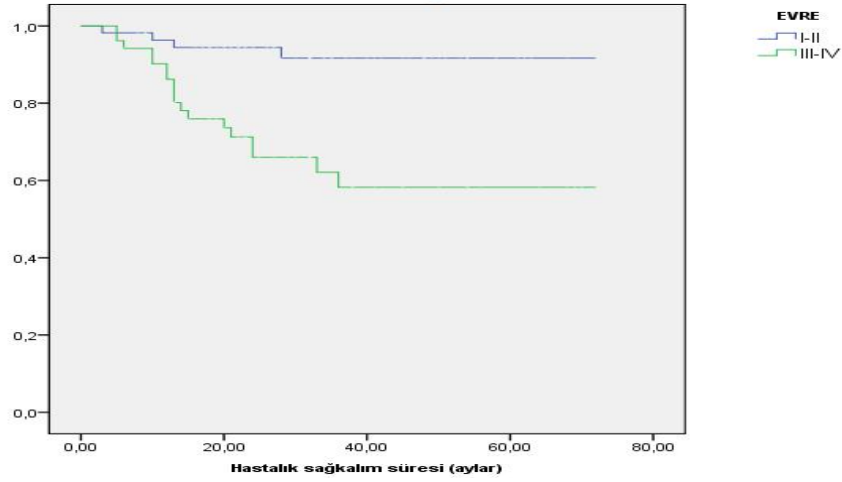
Şekil 1. Genel sağkalım oranı

Kadın ve erkek hastalar arasında genel sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Altmış yaş ve üzerindeki hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %74,6, altmış yaş altındaki hastaların 5 yıllık sağkalım oranları ise %87,8 olarak saptandı. Yaşın genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

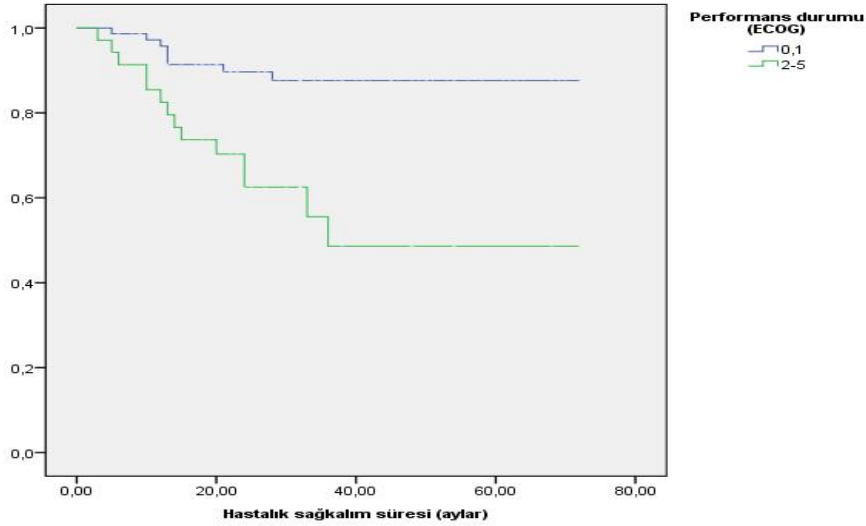
Ann Arbor evreleme sistemine göre Evre I-II olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %93, Evre III-IV olan hastaların sağkalım oranları ise %65 olarak saptandı. Erken evre hastalığın genel sağkalıma etkisi istatistiksel anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Hastalık evresi ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 2’de verilmiştir.





**Şekil 2. Hastalık evresi ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

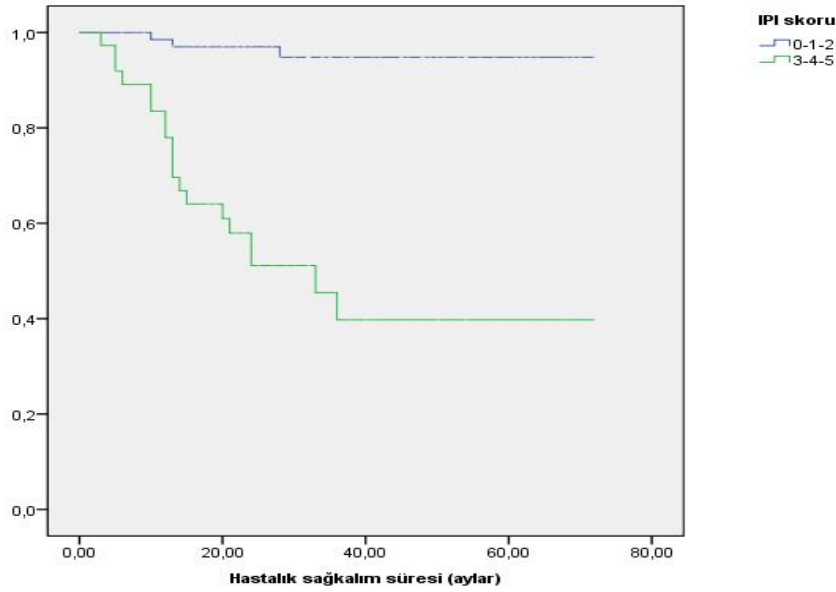
Performans durumu ECOG'a göre 0 ve 1 olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %89, performans durumu ECOG'a göre 2-4 olan hastaların ise 5 yıllık sağkalım oranları %60 olarak tespit edildi. Performans durumu iyi olan hastaların genel sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı uzun bulundu ( $p < 0.05$ ). Performans durumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 3'de verilmiştir.



**Şekil 3. Performans durumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

B semptomu olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %76 iken B semptomu olmayan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %86 idi. B semptomu varlığının genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

IPI skoruna göre düşük risk grubu ile düşük-orta risk grubu arasında ve yüksek risk grubu ile yüksek-orta risk grubu arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). IPI skoru 0,1 ve 2 olanlar ile 3,4 ve 5 olanlar iki ayrı grup halinde karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %95 ve %48,6 olarak tespit edildi. Düşük risk grubunda sağkalımın daha uzun olması istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). IPI skoru ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 4’de gösterilmiştir.

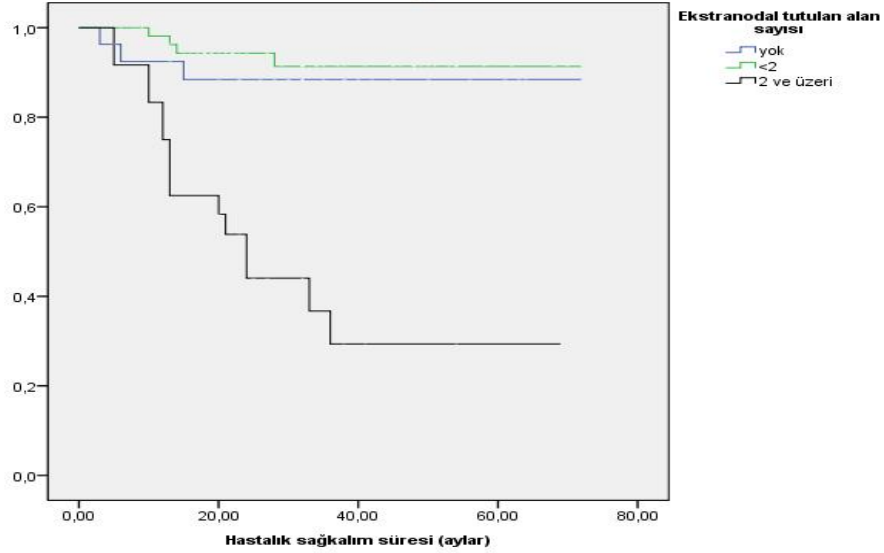


Şekil 4. IPI skoru ile genel sağkalım arasındaki ilişki

B hücre fenotipi ile T hücre fenotipi karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %81 ve %60 olarak bulundu. İmmunfenotip ile genel sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

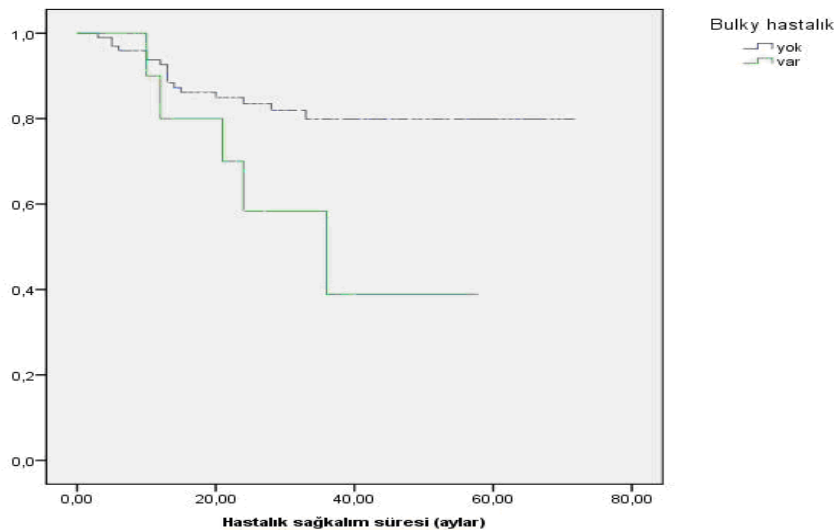
Ekstranodal tutulumu olan ve olmayan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %75 ve %88 idi. Ekstranodal tutulumun genel sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Primer nodal ve ekstranodal hastalık için 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %80.9 ve %78.8 olarak saptandı; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Ekstranodal bölge sayısı ikinin altında olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %92 iken, 2 ve üzerinde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %37,5 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p<0.05$ ). Ekstranodal bölge sayısı ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 5’de gösterilmiştir.



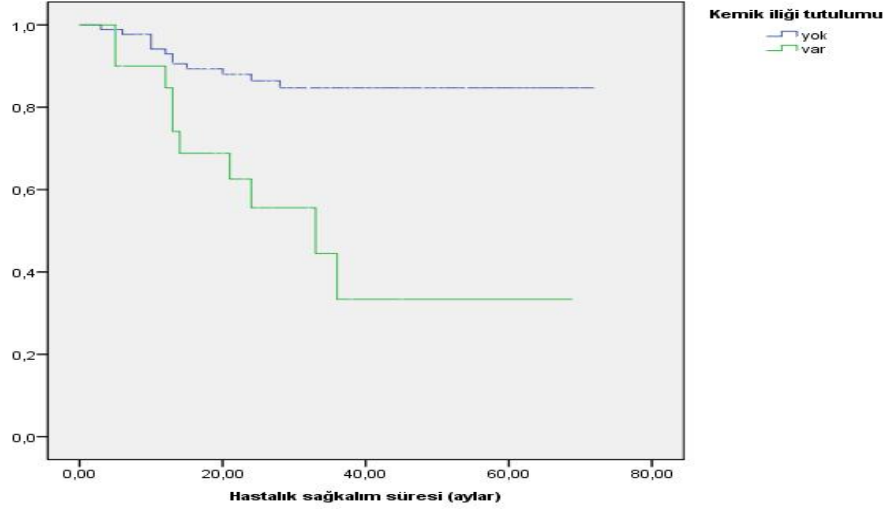
Şekil 5. Ekstranodal tutulan alan sayısı ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Bulky hastalığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %50 ve %82.6 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Bulky hastalık ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 6’da gösterilmiştir.



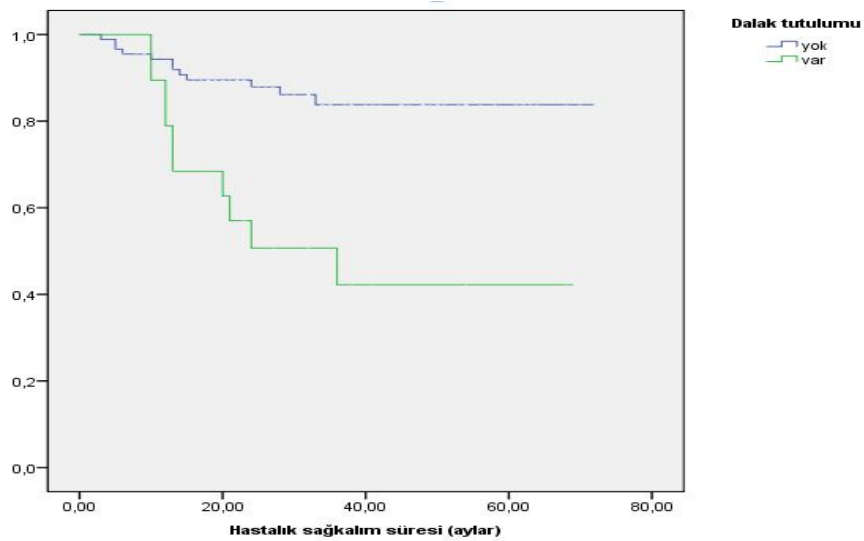
Şekil 6. Bulky hastalık ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %50 ve %86.3 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel anlamlı olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Kemik iliği tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 7’de gösterilmiştir.



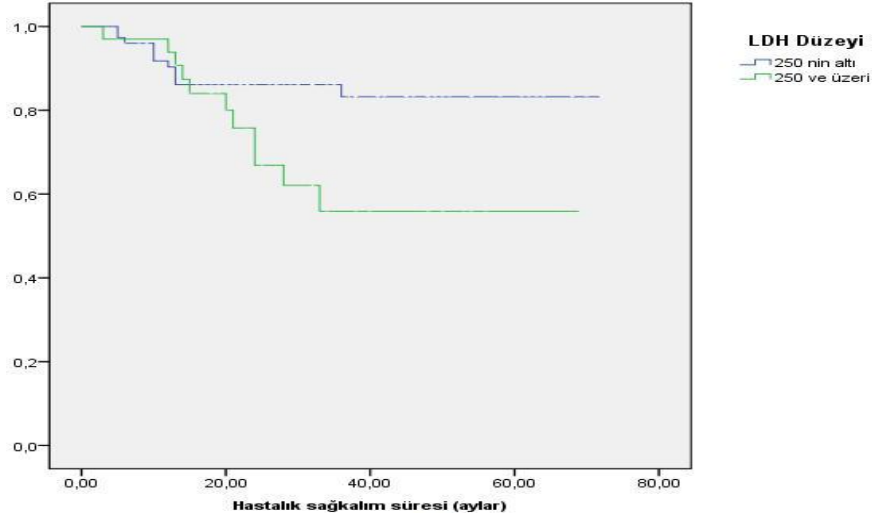
**Şekil 7. Kemik iliği tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Dalak tutulumu olan ve olmayan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %47 ve %86.3 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel anlamlı olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Dalak tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 8’de gösterilmiştir.



**Şekil 8. Dalak tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

LDH düzeyi normalin altında olan hastalar ile normalin üzerinde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %85 ve %66 olarak tespit edildi. LDH düzeyi ile genel sağkalım arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). LDH düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 9’da gösterilmiştir.



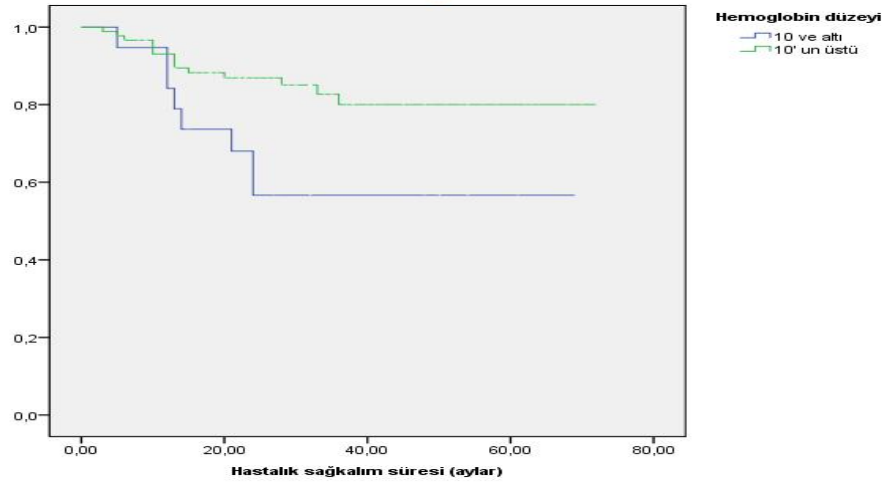
**Şekil 9. LDH düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Serum albumin düzeyi 3,5 gr/dL’nin altında ve üstünde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %61 ve %82 olarak bulundu. Serum albumin düzeyi ile genel sağkalım oranları arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

ESH düzeyi 50 mm/saatin altında ve üzerinde olan hastalar karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım süreleri sırası ile %83 ve %66 idi. ESH düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

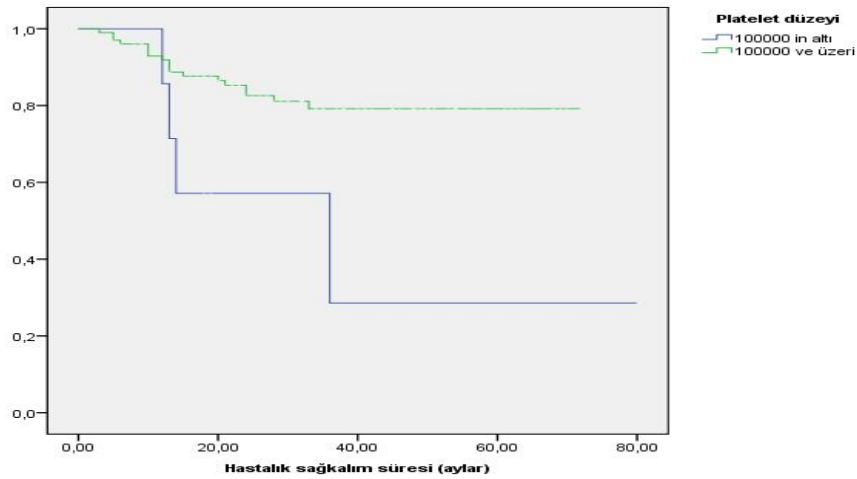
Serum CRP düzeyi 0,5 mg/dL’nin altındaki hastalar ile CRP düzeyi 0,5 mg/dL ve üzerinde olan hastaların sırası ile 5 yıllık sağkalım oranları %90 ve %77 idi. CRP düzeyi ile genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Hemoglobin seviyesi 10 g/dL ve altında olan hastalar ile 10 g/L'nin üzerinde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %57 ve %84 idi. Hemoglobin düzeyine göre 5 yıllık genel sağkalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Hemoglobin düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 10'da gösterilmiştir.



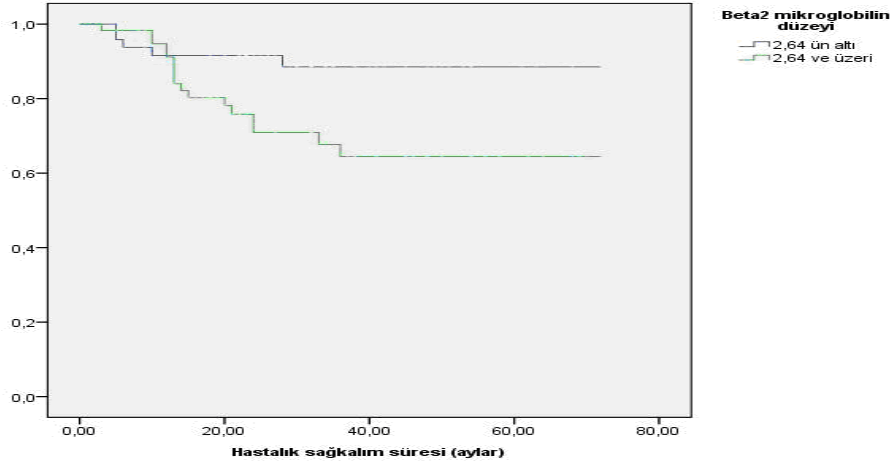
**Şekil 10. Hemoglobin seviyesi ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Trombosit seviyeleri 100.000 ve altında olan hastalar ile 100.000'in üzerinde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %42 ve %87 bulundu. Trombosit seviyesine göre 5 yıllık genel sağkalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Platelet düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 11'de gösterilmiştir.



**Şekil 11. Trombosit seviyesi ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

$\beta_2$  mikroglobulin düzeyi 2.64 mg/L'nin altında olan hastalar ile 2.64 mg/L ve üzerinde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %71 ve %90 olarak bulundu.  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyine göre 5 yıllık sağkalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12.  $\beta_2$  mikroglobulin seviyesi ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Kaplan meier analizinde genel sağkalıma etki eden faktörler Tablo 15'de özetlenmiştir.

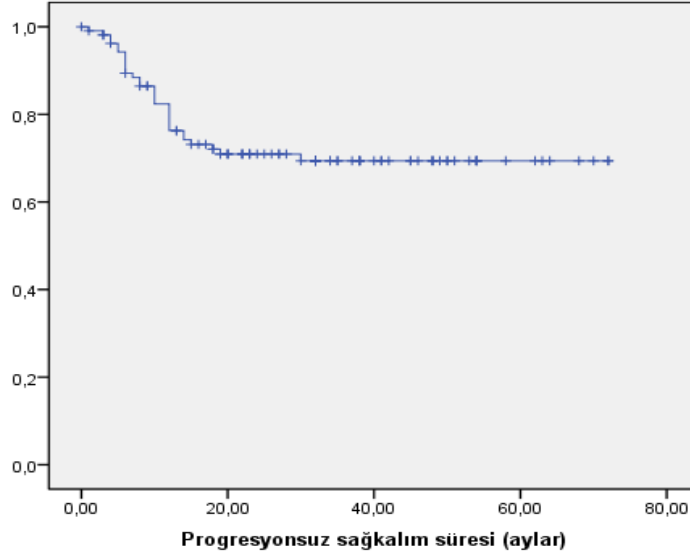
Tablo 15. Genel sağkalımı etkileyen faktörler

Kaplan meier logrank	$p<0.05^*$	$p>0.05$
<b>Faktörler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evre</li> <li>• Performans durumu</li> <li>• IPI skoru</li> <li>• Ekstranodal tutulan alan sayısı</li> <li>• Kemik iliği tutulumu</li> <li>• Dalak tutulumu</li> <li>• Bulky hastalık</li> <li>• LDH düzeyi</li> <li>• Hb düzeyi</li> <li>• Trombosit düzeyi</li> <li>• <math>\beta_2</math> mikroglobulin düzeyi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yaş</li> <li>• Cinsiyet</li> <li>• B semptomu</li> <li>• Primer ekstranodal hastalık</li> <li>• Albumin düzeyi</li> <li>• CRP düzeyi</li> <li>• ESH</li> </ul>

$p<0.05$ : İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Progresyonsuz Sağkalım Oranları

Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım oranı %72.2 idi. Progresyonsuz sağkalım oranı şekil 13’de verilmiştir.



Şekil 13. Progresyonsuz sağkalım oranı

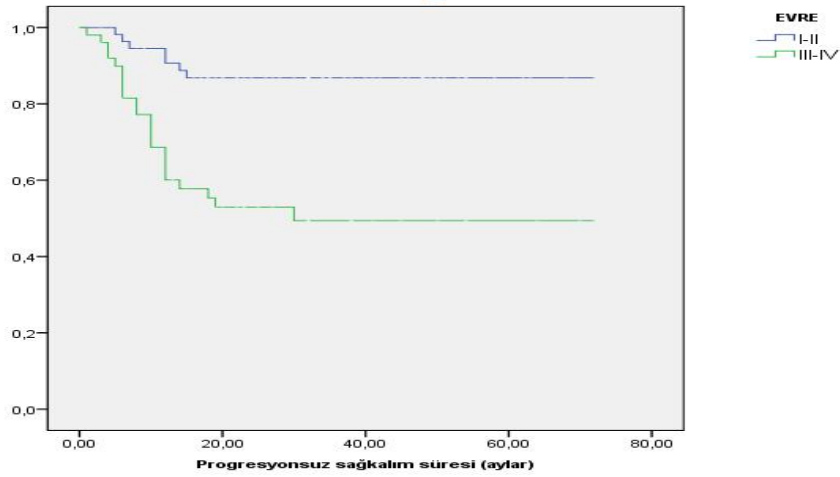
Cinsiyetin progresyonsuz sağkalıma istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Altmış yaş ve üzerindeki hastaların progresyonsuz sağkalım oranı %73, 60 yaş altındaki hastaların progresyonsuz sağkalım oranları ise %70 saptandı. Yaşın progresyonsuz sağkalıma istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Performans durumu ECOG’a göre 0 ve 1 olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları %76.7, performans durumu ECOG’a göre 2-4 olan hastaların ise progresyonsuz sağkalım oranları %62.8 olarak tespit edildi. Performans durumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

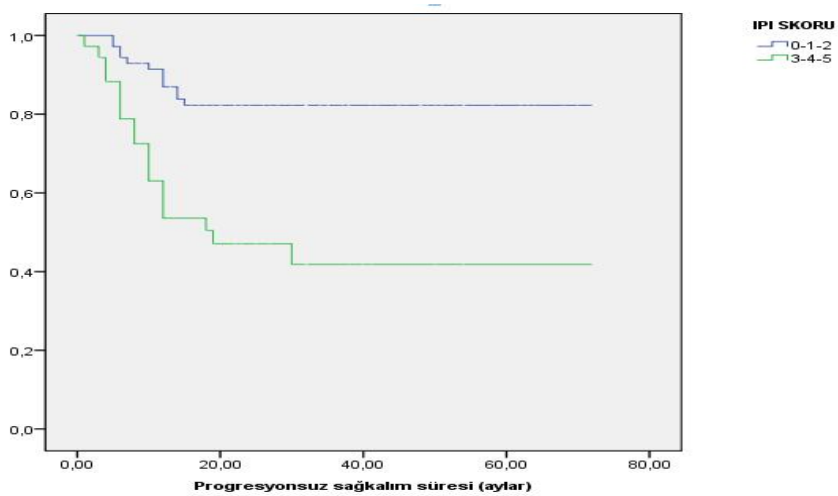


Ann Arbor evreleme sistemine göre Evre I-II olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranı %87.5, Evre III-IV hastaların progresyonsuz sağkalım oranı ise %55.7 olarak saptandı. Erken evre hastaların progresyonsuz sağkalımı daha uzundu ve aradaki ilişki istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Hastalık evresi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 14’de verilmiştir.



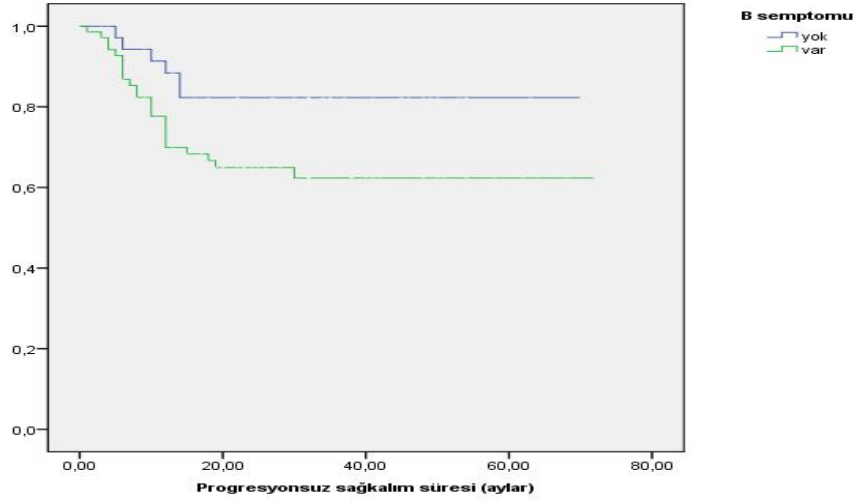
**Şekil 14. Evre ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki**

IPI skoru 0,1 ve 2 olanlar ile 3,4 ve 5 olanlar iki ayrı grup halinde karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %83 ve %51 olarak tespit edildi. Düşük risk grubunda progresyonsuz sağkalımının daha uzun olması istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). IPI skoru ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 15’de gösterilmiştir.



**Şekil 15. IPI skoru ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki**

B semptomu olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranı %83.7 iken B semptomu olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım oranı %66.2 idi. B semptomu varlığının progresyonsuz sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptandı ( $p<0.05$ ). B semptomu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 16'da verilmiştir.

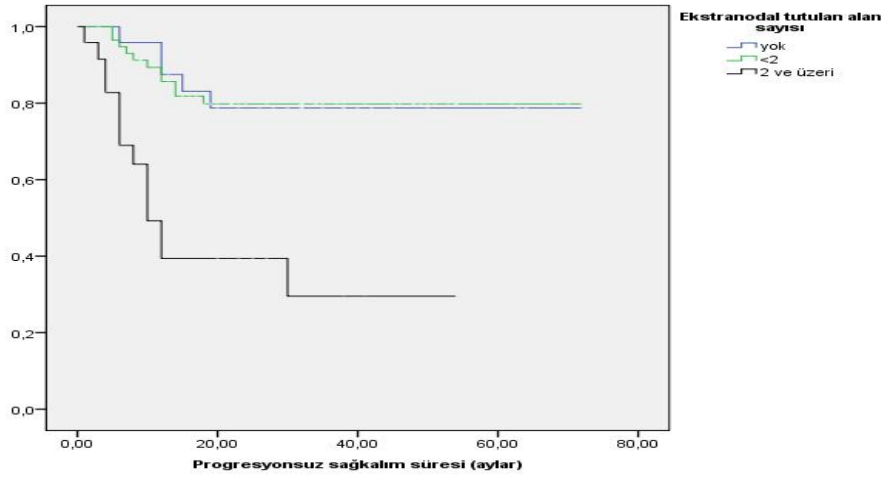


**Şekil 16. B semptomu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki**

Ekstranodal tutulumu olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %79.3 ve %69.6 idi. Ekstranodal tutulumun progresyonsuz sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Primer nodal ve ekstranodal hastalık için progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %64.2 ve %77.2 olarak saptandı; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

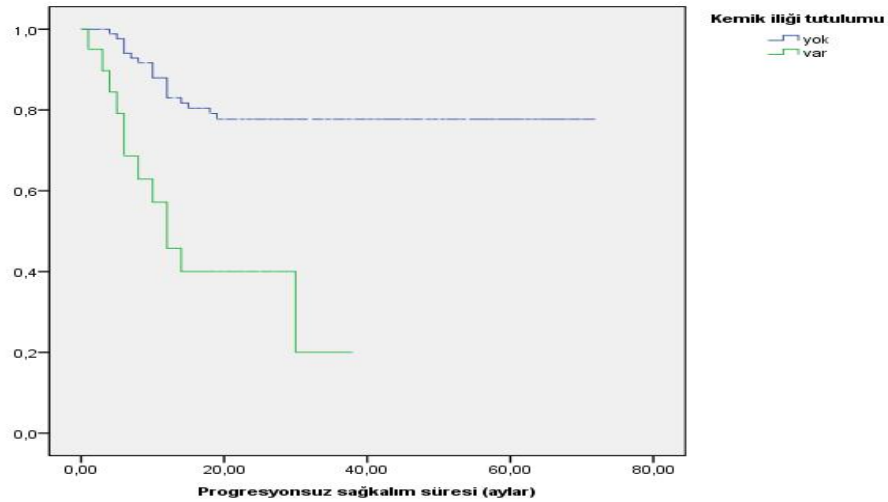
Ekstranodal bölge sayısı ikinin altında olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranı %80.7 iken, 2 ve üzerinde olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranı %41.6 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ( $p<0.05$ ). Ekstranodal bölge sayısı ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 17'de gösterilmiştir.



**Şekil 17. Ekstranodal alan sayısı ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki**

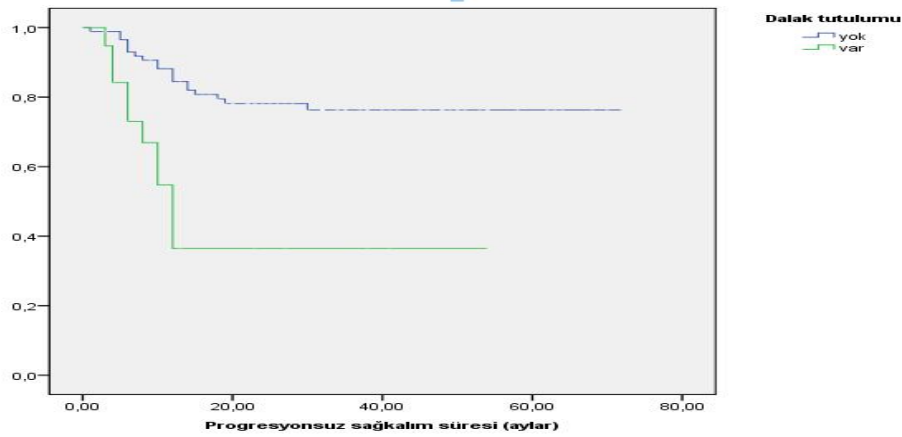
Bulky hastalığı olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranı %74, bulky hastalığı olmayan hastaların ise progresyonsuz sağkalım oranı %50 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %40 ve %79.5 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel anlamlı olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Kemik iliği tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 18’de gösterilmiştir.



**Şekil 18. Kemik iliği tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki**

Dalak tutulumu olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %42 ve %78.6 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel anlamlı olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Dalak tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 19'da gösterilmiştir.



Şekil 19. Dalak tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

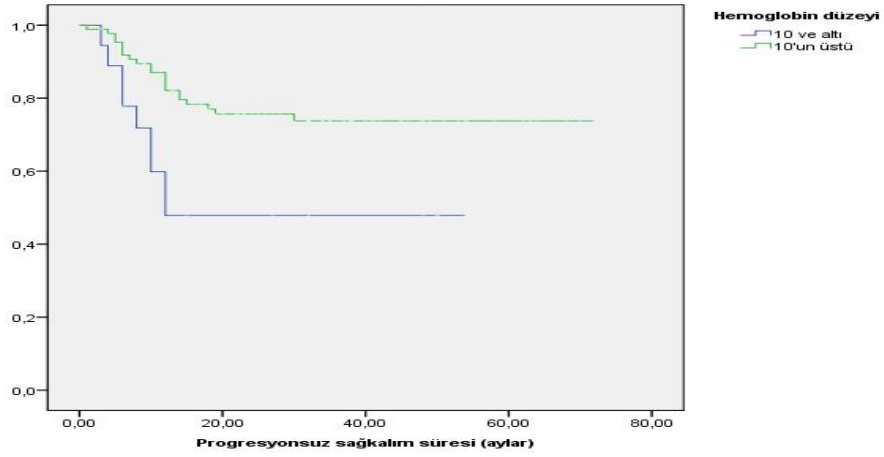
LDH düzeyi normalin altında olan hastalar ile normalin üzerinde olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %77.3 ve %60 olarak tespit edildi. LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Serum albumin düzeyi 3,5 gr/dL'nin altında ve üstünde olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %61 ve %73 olarak bulundu. Serum albumin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

ESH düzeyi 50 mm/saatin altında ve üzerinde olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %71 ve %72 idi. ESH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

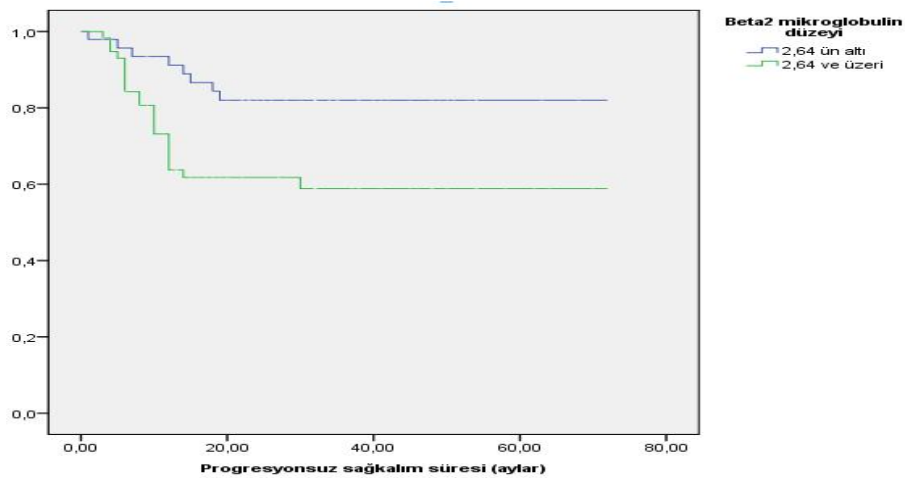
Serum CRP düzeyi 0,5 mg/dL'nin altındaki hastalar ile 0,5 mg/dL ve üzerinde olan hastaların sırası ile progresyonsuz sağkalım oranları %90 ve %77 idi. CRP düzeyi ile progresyonsuz sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Hb seviyesi 10 g/dL ve altında olan hastalar ile 10 g/L'nin üzerinde olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %52 ve %76 idi. Hb düzeyine göre progresyonsuz sağkalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Hb düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 20'de gösterilmiştir.



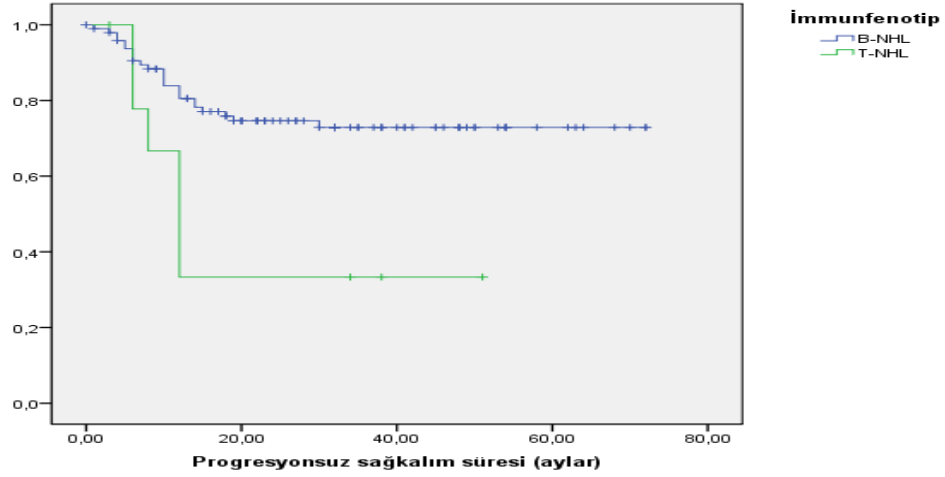
Şekil 20. Hemoglobin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

$\beta_2$  mikroglobulin düzeyi 2.64 mg/L'nin altında olan hastalar ile, 2.64 mg/L ve üzerinde olan hastaların progresyonsuz oranları %83.3 ve %62 olarak bulundu.  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyine göre progresyonsuz sağkalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 21'de gösterilmiştir.



Şekil 21.  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

B hücre fenotipi ile T hücre fenotipi karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %75.5 ve %40 olarak bulundu. İmmunfenotip ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). İmmunfenotip ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 22’de gösterilmiştir.



Şekil 22. İmmunfenotip ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 16. Progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler

Kaplan meier logrank	$p<0.05^*$	$p>0.05$
<b>Faktörler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evre</li> <li>• IPI skoru</li> <li>• B semptomu</li> <li>• Ekstranodal tutulan alan sayısı</li> <li>• Kemik iliği tutulumu</li> <li>• Dalak tutulumu</li> <li>• Hb düzeyi</li> <li>• <math>\beta 2</math> mikroglobulin düzeyi</li> <li>• İmmunfenotip</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yaş</li> <li>• Cinsiyet</li> <li>• Performans durumu</li> <li>• Primer ekstranodal hastalık</li> <li>• Bulky hastalık</li> <li>• Albumin düzeyi</li> <li>• CRP düzeyi</li> <li>• ESH</li> <li>• LDH düzeyi</li> <li>• Trombosit düzeyi</li> </ul>

## TARTIŞMA

NHL, lenf nodları ya da extranodal lenfatik dokudan köken alan B veya T hücrelerinin klonal proliferatif hastalığıdır (1). ABD’de en sık tanı konulan 5. kanser türü olmakla birlikte tüm malignensilerin %4’ünü oluşturmaktadır.

NHL insidansı; yaşa, coğrafi bölgeye, infeksiyöz ajanlara maruziyete, ırksal faktörlere göre değişim göstermektedir. 2008 yılında yaklaşık olarak 65.980 yeni olgu ve 19.500 NHL’ye bağlı ölüm tespit edilmiştir. Amerikan Kanser Cemiyetinin tahminlerine göre 2010 yılı sonunda yaklaşık 65,540 kişinin (35,380 erkek ve 30,160 kadın) NHL tanısı alması; yaklaşık 20,210 kişinin ise NHL nedeniyle ölmesi beklenmektedir (2). İnsidansı yıllık olarak %1-2 civarında artış göstermektedir (2). NHL hastalarının klinik özellikleri ve histopatolojik alttiplerine göre dağılımı, coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (35,39-44).

NHL Batı ülkelerinde tüm maligniteler arasında %3-4 oranında görülürken, ülkemizde bu oran %8’e, Ortadoğu ülkelerinde ise %12’ye kadar yükselmektedir (2-7). Ülkemizde mevcut kayıt sisteminin yetersiz olması nedeniyle NHL görülme sıklığı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Türkiye çapında tüm hastanelerde yatan hasta kayıtlarına göre; 1994 yılında lenfomalar, erkeklerde üçüncü, kadınlarda beşinci en sık görülen kanserdir ve seneler içinde görülme sıklığında artış olmaktadır (8).

Ülkemizde Ankara, İstanbul, Diyarbakır, Kayseri ve Adana illerinden yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda; NHL, ülkemizde batı toplumlarına kıyasla daha genç yaşta görüldüğü, tüm dünya ile benzer şekilde erkeklerde daha sık görüldüğü, ektranodal hastalık oranının batı toplumlarından daha yüksek olduğu ve en sık görülen histopatolojik tipin DBBHL olduğu bildirilmiştir (3,9-11). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Ulusal Kanser Araştırma Merkezi’ne göre NHL insidansı tüm dünyada artmakla birlikte, gelişmiş ülkelerde Asya ve Afrika’ya göre daha sık görülmektedir (12).

Biz araştırmamızda Ocak 2005 ile Aralık 2009 tarihleri arasında takip edilmiş olan 108 NHL hastasının klinik özelliklerini, WHO sınıflamasına göre histolojik alttıplerinin dağılımlını, tedavi yanıt oranlarını, tedavi yanıt oranlarına, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma etki eden faktörleri inceledik.

NHL'de erkek üstünlüğü belirgin olarak yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Erkek/kadın oranı; ABD'de 1.43, Avrupa'da 1.23, Avusturya'da 1.52, İşkandinav ülkelerinde 1.12, Yunanistan'da 1.16, Kore'de 1.6, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1.7 olarak bildirilmiştir (12,18,32-37). Ülkemiz verilerine göre ise erkek/kadın oranı; Ankara ve çevresinde 1.8, Adana'da 1.67, Diyarbakır'da 1.78, Edirne'de 1.5, İzmir'de ise 1.39 olarak bildirilmiştir (3,9,11,23,24). Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı; literatürde bildirilen oranlardan daha az olarak 0.92 olarak bulundu. Kadın hasta sayımız erkek hasta sayımızdan daha fazla idi.

Hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında genel yaş ortalaması 60,95±15,44 saptandı. Hastaların %62'si ise 60 yaşın üzerindedir. Batı toplumları ile karşılaştırıldığında NHL'nin benzer yaş gruplarında ortaya çıktığı (12,32,34,35,45), ancak Türkiye'den bildirilen çalışmalar ile karşılaştırıldığında bizim hasta popülasyonumuzun yaklaşık olarak 12-15 yaş daha yaşlı olduğu görölmektedir (3,9,11,24,27).

Literatürdeki verilere göre NHL, erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşta ortaya çıkma eğilimindedir (3,34). Bizim çalışmamızda da erkeklerin yaş ortalamaları, kadınların yaş ortalamasına göre daha düşük tespit edildi ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

ABD, Avrupa, Asya ve ülkemizdeki verilere göre; Ann Arbor evreleme sistemi ile değerlendirildiğinde, NHL hastalarının tanı konulduğunda %45-%54'ü ileri evrededir (3,9,11,13,14,19,20). Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %52'si ileri evre olarak tespit edildi. Bu oran literatürde yayınlanan çalışmalar ile benzerdir.

Literatürde 38 dereceyi geçen ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlılığının %10'undan fazlasının kaybı olarak tanımlanan B semptomu oranları;



ABD.'de %41, Avrupa ülkelerinde %30-%38, Kuveyt'te ise %39'dur (13,14,19,20,43). Avrupa ülkelerinde en yüksek oran %64 ile Almanya'dan bildirilmiştir (131). Ülkemizdeki verilere göre ise B semptomu varlığı %37-%58.8 arasındadır (9,11,23,24). Bizim çalışmamızda ise B semptomu varlığı oranı %71 olarak tespit edildi. Bu oran hem batı toplumlarından, hem de Türkiye'den bildirilen oranlardan yüksek bulunmuştur.

Primer ektranodal hastalığın tanımı tartışmalıdır (132). Ann arbor evreleme sistemi öncelikli olarak Hodgkin hastalığı (HH) için tasarlanmıştır (97). Ancak HH'de primer ektranodal hastalık çok nadir olması nedeniyle; Ann arbor sisteminde primer ektranodal hastalık tanımı ile ilgili eksiklikler vardır. Rosenberg (133) ve Musshoff (134) gibi araştırmacılara göre, Ann Arbor sisteminde bazı modifikasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bugüne kadar primer nodal ve ektranodal hastalık için farklı tanımlamalar yapılmıştır. Bu tanımlamalardan bazılarında; Waldeyer halkası, dalak ya da kemik iliği primer nodal hastalık olarak kabul edilirken bazılarında ise primer ektranodal tutulum olarak kabul edilmektedir.

Literatüre bakıldığında primer ektranodal lenfoma oranı; ABD'de %22-25, İngiltere'de %27, İsrail'de %34, Danimarka ve Hollanda'da %33, Fransa'da %42, Tayland'da %58.7, Kuveyt'te %52 olarak bildirilmiştir (32,33,35,38,39-44). Kore'de ise bu oran %60'a ulaşmaktadır (40). Ülkemizden bildirilen serilerde ise primer ektranodal lenfoma oranı %25-%57 arasında değişmektedir (3,9,11,23,24,26). Bizim çalışmamızda ise primer ektranodal lenfoma oranı %66 olarak tespit edildi. Bu oran hem batı toplumlarından, hem de Asya, Ortadoğu ve Türkiye'den bildirilen oranlardan yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi; tonsil ve dalak tutulumunu, ektranodal tutulum olarak kabul etmemiz olabilir.

En sık primer ektranodal hastalık %22,7 oranı ile mide lenfoması olarak tespit edildi. Literatürde Hem ABD hem de Ortadoğu ve Asya'dan bildirilen verilere göre, en sık ektranodal hastalık mide lenfoması şeklinde ortaya çıkmaktadır (32,30,35,38,39,40-44). Mideden sonra en sık tutulan bölgeler; tonsil, ince barsaklar ve deri olarak bildirilmiştir. Ancak en sık ince barsak tutulumunun görüldüğünü bildiren yayınlar da vardır (11). Günümüzde özellikle AIDS'in yaygınlaşması

nedeniyle özellikle PSSSL sıklığında da artış görülmektedir. Literatürde AIDS hastalarında görülen en sık ektranodal tutulum alanının SSS olduğu bildirilmektedir (30). Bizim çalışmamızda PSSSL; mide, kolon, deri ve dalak lenfoması sonrasında beşinci sırada yer almaktadır. Tüm NHL hastalarımızın %7.6'sını oluşturmaktadır.

T hücre kökenli lenfomalar nadir olup, tüm NHL'lerin %10-15'ini oluşturur. En az 14 alt tipi vardır. Çoğu agresif seyirli olup tedavileri zordur. T -NHL oranları ABD'de %12, Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 13 çalışmasında %6.7, Avrupa'da 20 ülkeden oluşan çok merkezli HEAMACARE çalışmasında %5.5, diğer Avrupa ülkelerinde %9.5-%13.6 olarak bildirilmiştir (16,32,34,35,37, 39,131). Ülkemizdeki yayınlarda T-NHL oranları %8-%16 arasındadır. Ülkemizin doğusunda T-NHL sıklığı daha yüksek bildirilmiştir (9,10,23,24). T-NHL oranlarının Asya ve Ortadoğu ülkelerine gidildikçe arttığı görülmektedir. Hindistan'da %15.2, Kuveyt'te %20, Tayland'da %25 ve Kore'de %30-%35'e ulaşan oranlar bildirilmiştir (18,40,42,43,46). Bizim çalışmamızda ise T-NHL'lerin, tüm NHL hastalarımızın %10'unu oluşturduğu tespit edildi. Amerika, Avrupa ve Türkiye verileri ile karşılaştırıldığında; çalışmamızda benzer sonuçlar elde edildi. Asya ve Ortadoğu ülkelerine ile karşılaştırıldığında ise T-NHL oranı daha düşük saptandı.

WHO sınıflamasına göre NHL alt tiplerine ayrıldığında; DBBHL'nin tüm NHL'lar arasında en sık görülen tip olduğu ve tüm NHL'lerin yaklaşık %30-40'ını oluşturduğu bilinmektedir (121,122). Tüm NHL'lar arasında DBBHL oranı; ABD'de SEER-13 çalışmasında %22.3, Avrupa ülkelerinde %25-%53, Kore'de %48, Tayland'da %50.4, Kuveyt'te %58.6, Çin'de %68.8 olarak bildirilmiştir (18,32,34,35,39-45). Türkiye verilerine göre ise DBBHL tüm NHL'lerin %38.3-66'sını oluşturmaktadır (9,10,23,24). Bizim çalışmamızda da en sık görülen histopatolojik tipin DBBHL olduğu ve tüm NHL'ler arasındaki oranının %77.8 olduğu tespit edildi. Bu veriler ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki DBBHL sıklığının; Amerika, Avrupa, Türkiye, Asya ve Ortadoğu ülkelerinden bildirilenden yüksek olduğu tespit edildi.

Foliküler lenfoma (FL), DBBHL'den sonra ikinci sıklıkta görülen lenfoma alttipidir. FL görülme oranları Amerika ve batı Avrupa ülkelerinde %20-33'a ulaştığı

görülürken bu oran, Asya ve Ortadoğu ülkelerine gidildikçe azalmaktadır. FL oranı Kuveyt'te %3.1, Kore'de %5.3, Tayland'da %8.4, Hindistan'da %8.8-10, Yunanistan'da %11, Avusturya'da %11.5, Türkiye'de %4-11 olarak bildirilmiştir (9,10,18,23-25,34,35,39,42-47). Bizim çalışmamızda ise FL; DBBHL'den sonra ikinci sıklıkta görülen histopatolojik alttip olup, oranı %5,6 olarak tespit edildi. Amerika ve batı Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında; FL görülme oranı daha az bulundu. Asya ve Ortadoğu ülkelerinden bildirilen veriler ile karşılaştırıldığında ise benzer veriler elde edildi.

Avrupa'da 19 ülkeden 47 merkezin oluşturduğu EURO-CARE 4 çalışmasının 2007 yılındaki verilerine göre 5 yıllık sağkalım oranı %54,6 olarak tespit edilmiştir (135). Amerikan Kanser Cemiyeti'nin 2010 yılı verilerine göre 5 yıllık genel sağkalım %67, SEER 13 çalışmasının verilerine göre %69,1, İskandinav ülkelerinde 1964-2003 yılları arasında yapılan çalışmada %50-%60 arasında bulunmuştur (2,32,36). Çin'de 5 yıllık sağkalım oranı %55.2'dir (41). Kore verilerine göre 5 yıllık genel sağkalım oranları; B-NHL'de %74,4, T-NHL'de ise %50 olarak bildirilmiştir (18). Ülkemizde mevcut kayıt sisteminin yetersiz olması nedeniyle NHL'nin genel sağkalım oranları hakkında bilgiye ulaşılamamıştır. Ülkemizde Ankara, İstanbul, Diyarbakır, Kayseri ve Adana illerinden yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda da genel sağkalım oranları hakkında veri bulunmamaktadır (3,9-11). Bizim araştırmamızda ise 5 yıllık genel sağkalım oranı %79 olarak bulundu. B-NHL'de 5 yıllık genel sağkalım oranı %81, T-NHL'de ise %61 idi. İmmüfenotip ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

NHL hastalarında, tedaviye yanıt oranlarına, progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma etki eden birçok faktör tanımlanmıştır. Bu faktörler; tümörün büyüme ve invazif olma potansiyelini, hastanın hastalığa yanıtını ve hastanın verilecek tedaviyi tolere edebilirliğini gösteren faktörlerdir. Bunlardan en önemlileri; yaş, performans durumu, B semptomu varlığı, tümör boyutu, tümörün evresi, nodal ve ektranodal bölge tutulumu, kemik iliği tutulumunun varlığı, serum LDH düzeyidir. İmmüfenotip, histopatoloji, CRP, ESH,  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyinin prognostik değeri de literatürde bir çok çalışma ile gösterilmiştir (13-27).

Bizim araştırmamızda ileri evre (Evre III-IV), IPI skoruna göre yüksek-orta ve yüksek risk, ektranodal bölge tutulum sayısının ikiden fazla olması, kemik iliği ve dalak tutulumu, Hb düzeyinin 10 gr/dl'nin altında olması kötü tedavi yanıtı, daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulundu.

Yapılan çalışmalarda cinsiyetin; tedavi yanıtı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi tespit edilmemiştir (13,14,20,23,28,136,137). Bizim çalışmamızın sonucunda da literatür ile uyumlu olarak cinsiyetin tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi tespit edilmedi.

Çalışmamızda hastalar, altmış yaş altı ve altmış yaş üstü olarak iki ayrı grupta değerlendirildiğinde; ileri yaş, kötü tedavi yanıtı ve kısa sağkalım ile ilişkili bulunmadı. Oysa ki yapılan çalışmalarda; ileri yaş kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir (13,24,28,34,41). İleri yaş, prognozu etkileyen faktör olarak IPI'de; ileri evre, yüksek serum LDH düzeyi, kötü performans durumu ve ektranodal tutulum sayısı ile birlikte 5 faktörün içerisinde bulunmaktadır. Ancak literatürde; bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş ile tedavi yanıtı ve sağkalım arasında ilişki saptanılmayan çalışmalar da bulunmaktadır (14,19,20).

Ann arbor evreleme sistemine göre ileri evre olarak kabul edilen evre III-IV hastalar; daha önce yapılan çalışmalarda daha kötü tedavi yanıtı ve daha kısa sağkalıma sahip olduğu bildirilmiştir (13,14,19,20,27,28,34). Bizim alışmamızda da ileri evre; literatürle uyumlu olarak, kötü tedavi yanıtı ve kısa sağkalım ile ilişkili bulundu.

B semptomu varlığının tedaviye yanıt oranlarına ve sağkalıma etkisi ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. B semptomu varlığının tedavi yanıtına etkisi olmadığı, yalnızca daha kısa sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmaların yanında (20,136); hem kötü tedavi yanıtı hem de kısa sağkalımla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (13,14,19,23,27,28,111). Bizim alışmamızda ise B semptomu varlığının; tedavi yanıt oranlarına ve genel

sağkalım üzerine etkisi anlamsız iken, daha kısa progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulundu.

Kötü performans durumunun (ECOG $\geq$ 2) tedaviye yanıt ve sağkalım oranlarını olumsuz yönde etkilediği literatürde birçok çalışma ile gösterilmiştir (13,14,20,27,28,136). Bizim çalışmamızda kötü performans durumu, genel sağkalım ve tedavi yanıtı üzerine olan olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Batı ülkelerinde NHL hastalarının büyük çoğunluğunun başvuru şekli nodal hastalık iken ektranodal hastalık oranları yaklaşık olarak %10-25 arasında değişmektedir. Ancak bu oran Asya ve Ortadoğu ülkelerine gidildikçe artmakta ve %50-60'lara kadar yükselmektedir (3,9,11,23,24,26,32,35,39-44). Bunun nedeni aynı coğrafi bölge içerisindeki gastrointestinal NHL sıklığının yüksek olması ile ilişkili olabilir. Literatürde ektranodal organ tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; tedavi yanıtları ve sağkalım oranları arasında anlamlı fark bildirilmemiştir (11,41,132,136). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, primer nodal ile primer ektranodal hastalık arasında tedavi yanıtları ve sağkalım oranları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Tutulan ektranodal alan sayısının iki ve üzerinde olmasının, kötü tedavi yanıtı ve kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (13,14,20,28). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, tutulan ektranodal alan sayısının iki ve üzerinde olması, hem kötü tedavi yanıtı hem de kısa sağkalım ile ilişkili bulundu.

Kemik iliği tutulumu, tedavi yanıtlarını, genel sağkalım ve hastalısız sağkalımı kötü yönde etkileyen ektranodal tutulum alanlarından biri olarak bilinmektedir. Literatürde yayınlanan çalışmalarda da bu ilişki doğrulanmıştır (13,20,23,28,30,34). Bizim çalışmamızda da kemik iliği tutulumu, hem kötü tedavi yanıtı hem de kısa sağkalım süresi ile ilişkiydi. Alıcı S. ve arkadaşlarının (27) yapmış oldukları bir çalışmada ise kemik iliği tutulumunun; tedavi yanıtı ve sağkalım oranları üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Ann Arbor evreleme sisteminin, bazı NHL alttipleri için yeterli prognostik bilgiyi vermemesi ve tedavi sonuçlarını öngörmeye yetersiz kalması nedeniyle; Uluslararası Non-Hodgkin Lenfoma Prognostik Faktörler Projesi sonucunda agresif lenfomalar için 1993 yılında; hastanın yaşı, performans durumu, hastalığın evresi, hastalık tutulumu olan ektranodal bölge sayısı ve serum LDH düzeyleri kullanılarak Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (13). IPI'ye göre hastalar; düşük (0-1), düşük-orta (2), yüksek-orta (3) ve yüksek (4-5) olmak üzere 4 risk grubuna ayrılmıştır. IPI skoru ile tedavi yanıtı ve sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur. IPI skoru ile ilgili anlamlı sonuçların elde edildiği çalışmalar, genelde agresif lenfoma hastalarında yapılmıştır (13,20,21,23,28,41,136,138). İndolent lenfomalarda IPI kullanılarak yapılan risk ayrımının prognostik değeri sınırlıdır. Bizim çalışmamızda düşük risk grubu ile düşük-orta risk grubu arasında ve yüksek-orta risk grubu ile yüksek risk grubu arasında, tedaviye yanıt ve sağkalım oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ancak hastalar düşük ve yüksek olmak üzere 2 risk grubuna ayrıldığında, literatür ile benzer şekilde, IPI skoruna göre yüksek-orta ve yüksek risk grubuna dahil olan hastalar, kötü tedavi yanıtı, daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresine sahipti.

Bulky lezyonu, genellikle 10 cm'nin üzerinde tümör kitlesini belirtmekte olup; bazı yayınlarda 7 cm, bazı yayınlarda ise 7.5 cm'nin üzerindeki tümör kitlesi olarak tanımlanabilmektedir (16,21). Bulky hastalık varlığı ile tedavi yanıtı ve sağkalım ilişkisi hakkındaki veriler değişkendir. Shipp M. ve arkadaşları (13) ile Conconi A. ve arkadaşları (14) tarafından yapılan çalışmalarda, Bulky lezyon varlığı hem kötü tedavi yanıtı hem de kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Barişta İ. ve arkadaşları (11) ile Alıcı S. ve arkadaşlarının (27) yaptıkları çalışmalarda ise Bulky lezyonu ile tedavi yanıtı ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda; Bulky hastalık varlığının, progresyonsuz sağkalım ve tedavi yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi tespit edilmedi ancak daha kısa genel sağkalım ile ilişkili bulundu.

T-NHL'ler, oldukça heterojen bir grup hastalık olup ABD ve Avrupa ülkelerindeki agresif lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturur (16,17,22,138). T-NHL oranlarının Asya ve Ortadoğu ülkelerine gidildikçe arttığı görülmektedir

(18,40,42,43,46). T-NHL, sistemik semptomlar, yaygın lenfadenopati, daha sık deri, dalak, kemik iliği infiltrasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Yayınlanan birkaç hasta serisi haricinde (139-140) T-NHL'lerin B-NHL'ler ile karşılaştırıldığında; daha agresif özelliklere ve daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir (25,16,17,96,141,142). Christian G. ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmada; T hücre immüfenotipinin tedaviye yanıt oranlarına ve genel sağkalıma olumsuz etkisi olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada IPI skorları benzer B-NHL ve T-NHL karşılaştırıldığında; yüksek risk grubunda T hücre immüfenotipinin tedaviye yanıt oranlarına ve genel sağkalıma olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır. Başka çalışmalarda da; tedavi öncesi özellikleri ve IPI skorları benzer T-NHL ve B-NHL'ler karşılaştırıldığında; T hücre immüfenotipinin, tedaviye yanıt oranlarına ve genel sağkalıma olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (14,18,21). Nikolaidis C. ve arkadaşları (20) ise immüfenotipin, tedavi yanıt oranları ve genel sağkalıma etkisi olmadığını rapor etmiştir. Melynk ve arkadaşları (16); T hücre immüfenotipinin, tedaviye yanıt oranları ve sağkalımla anlamlı ilişkisi olduğunu; benzer IPI skorları olan B-NHL ve T-NHL'ler karşılaştırıldığında ise tedavi yanıt oranlarının benzer olduğunu, ancak T hücre immüfenotipinin daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda; T hücre immüfenotipinin progresyonsuz sağkalım ve tedavi yanıtı üzerine olan olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı iken, genel sağkalım üzerine olan etkisi anlamlı değildi.

NHL hastalarında, birçok laboratuvar analizi; tedaviye yanıt oranlarına, progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma etkilerinin araştırılması açısından çalışılmıştır. Bunlar arasında LDH, CRP, ESH, albümin, Hb düzeyi,  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyinin prognostik değeri de literatürde bir çok çalışma ile gösterilmiştir (13-27).

Neoplastik hastalıklarda artmış hücre döngüsünün göstergesi olarak yükselen serum LDH düzeylerinin; yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt oranlarını, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranlarını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (13,14,19-21,28,111,136,143). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak; yüksek serum LDH düzeyinin, genel sağkalım ve tedavi yanıtı üzerine olan olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak progresyonsuz sağkalım üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamsızdı.

NHL ile ilgili yapılan çalışmalarda, anemi için sınır,  $Hb \leq 10$  gr/dl olarak kabul edilmektedir. Literatürde anemi varlığı, lenfomalarda kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (11,20,111,136). Bizim sonuçlarımız, literatürle benzer olarak hemoglobin düzeylerinin düşük olmasının, kötü tedavi yanıtı ve kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu gösterdi.

Nicolaides C. ve arkadaşları (20) ile Bremnes R. ve arkadaşlarının (136) yapmış oldukları çalışmalarda; yüksek eritrosit sedimentasyon hızının, kötü tedavi yanıtı ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda; yüksek eritrosit sedimentasyon hızının, tedavi yanıtı üzerine olan olumsuz etkisi anlamlı iken, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine olan etkisi istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Literatürde; CRP ve albumin seviyeleri ile tedavi yanıtı ve genel sağkalım oranları arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda; yüksek CRP ve düşük serum albümin düzeylerinin, kötü tedavi yanıtı ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,19,20,28,136). Ancak bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak; yüksek CRP ve düşük albumin seviyelerinin, tedavi yanıtı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine olan etkileri istatistiksel açıdan anlamsız olduğu bulundu.

$\beta 2$  mikroglobulin; major histokompatibilite kompleksi sınıf I antijenine ait bir hafif zincir molekülü olup, tüm çekirdekli hücreler ve tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunmaktadır. Serbest serum  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyi lenfoid malignansilerde yükselebilir. Hücrelerin turnover hızını gösterir. DBBHL hastaları ile yapılan bir çok çalışmada; tedavi etkinliği ve sağkalım üzerine bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (13,14,19,144-147). Serum  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyi ile IPI skorunun birlikte değerlendirildiği  $\beta 2$  mikroglobulin uyarlanmış IPI skoru geliştirilmiştir. Çalışmalar sonucunda, tedavi başarısızlığı açısından yüksek risk grubu belirlenirken serum  $\beta 2$  mikroglobulin seviyelerinin de değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir. Böylelikle özellikle yaşlı hasta grubunda uygulanan gereksiz agresif tedaviler ve yan etkilerinden kaçınılmış olunacaktır (14,104,148). Bizim çalışmamızda; literatürle uyumlu olarak yüksek  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyinin, sağkalım üzerine olan olumsuz



etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak tedavi yanıtı üzerine olan etkisi istatistiksel açıdan anlamsızdı.

B- NHL'lerin %90'ı hücre yüzeyinde CD20 reseptörleri barındırır. Bu reseptör tümör hücrelerinin büyüme, gelişme ve çoğalmasında görev alır. Yarı fare-yarı insan genleri üzerinde rekombinan DNA teknolojisi kullanılarak, bu reseptörlere spesifik bir monoklonal antikor üretilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) tarafından 1997'de onaylanan rituximab, NHL tedavi modalitelerini ve hastalığın seyrini değiştirmiştir. Önceleri sadece tedaviye dirençli veya nüks B-NHL tedavisinde kullanılırken, arka arkaya yapılan birçok çalışma ile artık günümüzde birinci basamak tedavide yerini almıştır. Günümüzde rituximabın endikasyonları; CD20+ DBBHL'de CHOP yada diğer antrasiklinli tedavilerle birinci basamakta, folliküler lenfomada CVP ile birlikte birinci basamakta, folliküler lenfomada ilk basamakta uygulanan CVP sonrasında tek ajan olarak idamede, nüks ya da dirençli düşük dereceli ya da folliküler lenfomada tek ajan olarak kullanılmaktadır (100).

Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednison kombinasyonundan oluşan CHOP rejimi; 1970'lerde DBBHL'nin standart tedavisi olarak kabul edilmiştir. 2002'de Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) (149), 2004'de Habermann (150), 2005'de British-Columbia Kanser Cemiyeti (151) ve 2006'daki MabThera International Trial (MinT) (152) çalışmaları ile hem tedavi yanıtları hem de sağkalımlar açısından oldukça olumlu sonuçlar elde edilmiş ve rituximab ile kombinasyon (R-CHOP) standart tedavi olarak CHOP' un yerini almıştır.

GELA, CHOP ile R-CHOP rejimlerinin karşılaştırıldığı ilk randomize kontrollü çalışmadır (154-155). 60 yaş üstü DBBHL hastaları; CHOP ve R-CHOP olmak üzere iki kola randomize edilmiş. 8 siklus tedavi sonrasında, hem tedavi yanıtları hem de 2 ve 7 yıllık genel sağkalım oranlarında, R-CHOP kolu lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiş. GELA çalışmasını izleyen birçok çalışmada da rituximab kombinasyonu uygulanan kolda, tedavi yanıtı ve sağkalım açısından anlamlı fark elde edilmiştir (150-152). Rituximab nüks ya da tedaviye dirençli DBBHL

hastalarında da tek başına ya da kemoterapi ile kombine olarak kullanıldığındaki etkinliğini yapılan çalışmalarla kanıtlamıştır (154-157).

Bizim çalışmamız 2005 yılı sonrasındaki hastaları kapsamı nedeniyle; DBBHL hastaların hepsi R-CHOP tedavisi almıştı. Bu nedenle CHOP ile R-CHOP protokollerinin etkinlikleri arasında karşılaştırma yapılamadı.

Coiffier ve arkadaşlarının (149) yapmış olduğu bir çalışmada; ileri yaş DBBHL hastalarına R-CHOP tedavi protokolü uygulanmış. Tedaviye yanıt oranı %76 olarak bulunmuş. Pfreundschuh ve arkadaşlarının (152) yapmış olduğu MinT çalışmasında da R-CHOP tedavi protokolü uygulanan DBBHL hastaları arasında tedavi yanıtı %81 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise DBBHL hastalarımızın tamamına 6 ile 8 kür arasında R-CHOP tedavi protokolü uygulandı. Tedavi yanıt oranı %77.3 olarak bulundu. Bizim sonuçlarımız, literatürde yayınlanan veriler ile uyumlu bulundu.

Tedavi sonrasında nüks eden DBBHL hastalarında yüksek doz kemoterapi sonrasında allojenik kök hücre nakil uygulaması kurtarıcı tedavi olarak uygulanmaktadır (102,155,158). Ancak ileri yaştaki DBBHL hastalarında; yüksek doz kemoterapi sonrasında uygulanan allojenik kök hücre nakli, yaş ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle iyi tolere edilememektedir. Bu durumlarda rituximab tek başına ya da diğer kemoterapilerle kombine kullanılması mümkündür (154,157,159).

## SONUÇ

Biz çalışmamızda; Ocak 2005-Aralık 2009 tarihleri arasında, Denizli ilinde, Pamukkale Üniversitesi Hematoloji Kliniği'nde takip edilmiş olan 108 NHL hastasının epidemiyolojik özelliklerini, tedavi sonuçlarını, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörleri araştırdık. Bulduğumuz sonuçları dünyadan ve ülkemizden yayınlanan sonuçlar ile karşılaştırdık. Bulduğumuz sonuçlara göre; hastalarımızın yaş ortalamaları batı ülkelerine benzerdi ancak ülkemizin ortalamasına göre yüksek bulundu. Erkek/kadın oranı beklenmedik şekilde kadınlar lehine yüksekti. Oysaki tüm yayınlarda, NHL'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak en sık NHL alttipi DBBHL idi. Primer ektranodal lenfoma oranı dünyadan ve ülkemizden yayınlanan verilere göre daha yüksek tespit edildi. İleri evre (Evre III-IV), IPI skoruna göre yüksek-orta ve yüksek risk, hastalık tutulumu olan ektranodal bölge sayısının ikiden fazla olması, kemik iliği ve dalak tutulumu, Hb düzeyinin 10 gr/dl'nin altında olması kötü tedavi yanıtı, daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulundu.

Çalışma grubumuzun sayısı az olmasına rağmen elde ettiğimiz veriler literatürle uyumlu bulunmuştur. Dünyada diğer kanserler arasında 5. sıraya oturmuş ve görülme sıklığı hızla artan NHL için; ülkemizde çok merkezli çalışmalarla kendi hasta topluluğumuzun özgüllüğüne göre değerlendirilmesi ve tedavi protokollerinin gözden geçirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle ulusal kanser kayıt sisteminin yapılandırılması ve geliştirilmesi gerekmektedir.

## ÖZET

### Non-Hodgkin Lenfoma Olgularımızın Klinik, Patolojik, Prognostik Özelliklerinin ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

**Amaç:** NHL'lar; B, T ve doğal öldürücü hücrelerden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir. NHL insidansı; yaş, coğrafi bölge, enfeksiyöz etkenlere maruziyet, ırksal faktörler ile değişmektedir. En sık görülen histopatolojik tip, DBBHL'dır. Tümörün büyüme ve invaziv olma potansiyelini, hastanın tedaviye yanıtını ve sağkalım sürelerini etkileyen çeşitli prognostik faktörler mevcuttur. Bu çalışmada; NHL hastalarının klinik özellikleri, tedavi sonuçları, genel ve hastaliksız sağkalım oranlarını ve prognostik faktörlerini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2005 – Aralık 2009 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda NHL tanısı almış ve takip edilmiş 108 hastanın dosyaları geriye dönük incelenerek; klinik özellikleri, tedavi sonuçları, genel ve hastaliksız sağkalım oranları ve prognostik faktörleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalamaları  $60,95 \pm 15,44$  ile batı ülkelerine benzerdi ancak ülkemizin ortalamasına göre yüksek bulundu. Literatürle uyumlu olarak en sık NHL alttipi DBBHL idi. Primer ektranodal lenfoma oranı dünyadan ve ülkemizden yayımlanan verilere göre daha yüksek tespit edildi. İleri evre (Evre III-IV), IPI skoruna göre yüksek-orta ve yüksek risk, hastalık tutulumu olan ektranodal bölge sayısının ikiden fazla olması, kemik iliği ve dalak tutulumu, hemoglobinin  $10 \text{ gr/dl}$ 'nin altında olması kötü tedavi yanıtı, daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulundu.

**Sonuç:** Çalışma grubumuzun sayısı az olmasına rağmen elde ettiğimiz veriler literatürle uyumlu bulunmuştur. Dünyada diğer kanserler arasında 5. sıraya oturmuş ve görülme sıklığı hızla artan NHL için; ülkemizde çok merkezli çalışmalarla kendi hasta topluluğumuzun özgüllüğüne göre değerlendirilmesi ve tedavi protokollerinin gözden geçirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle ulusal kanser kayıt sisteminin yapılandırılması ve geliştirilmesi gerekmektedir.

## SUMMARY

### **Clinical, Pathologic, Prognostic Features and Treatment Results of our Non-Hodgkin Lymphoma Patients**

**Aim:** NHL is defined as lymphopietic malignancies of B cells, T cells or natural killer cells. The incidence of NHL varies by age, geography, ethnicity, exposure to infectious agents. The most commonly observed histopathological type is Diffuse large B-cell lymphoma. The features that reflect the growth and invasive potential of the tumor, anti-tumor response of the patients and the patients' ability to tolerate intensive therapy are the prognostic factors. In this retrospective study, we aimed to evaluate the clinical characteristics of our NHL patients, response to treatment, survival rates and factors affected overall and progression free survival.

**Material and Method:** One hundred eight NHL patients who had been followed in the Pamukkale University Haematology Department between January 2005-December 2009 were included in this study. The clinical characteristics, response rates, overall and progression free survival rates and prognostic factors were reviewed retrospectively.

**Results:** The mean age of the patients was  $60.95 \pm 15.44$  years; was similar in the western countries, but were higher than the country average. DLBCL was the most common subtype in accordance with the literature. Primary extranodal lymphoma rate was higher than the data published in the over the world and our country. Advanced stage, high-intermediate and high risk according to IPI score, extranodal disease, involvement of the region have more than two, bone marrow and spleen involvement, hemoglobin level  $< 10$  g/dl is associated with poor response to therapy, a shorter overall survival and progression-free survival.

**Conclusion:** Despite the small number of our study group, data were consistent with the literature. Assessment and specificity of our community according to their own patient and review of treatment protocols are needed. Therefore, the development of national cancer registration system and must be configured.

## 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. 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](http://www.cancer.org). 08 Haziran 2010 tarihinde ulaşılmıştır.
3. Sarpel SC, Paydaş S, Tuncer I, Varınlı S, Koksall M, Akoglu T. Non-Hodgkin's Lymphomas in Turkey. *Cancer* 1988; 62: 1653-1657.
4. Fırat D. Cancer Statistics in Turkey. Ankara, Turkey: Turkish Association for Cancer Research and Control. 1982; 23-27.
5. El-Akkad SM, Amer MH, Lin GS, Sabbah RS, Godwin JT. Pattern of cancer in Saudi Arabs referred to King Faisal Specialist Hospital. *Cancer* 1986; 58: 1172-1178.
6. Azar Ha. Cancer in Lebanon and the Near East. *Cancer* 1962; 15: 66-78.
7. Nasr LA, Tawfık HN, El-Einen MA. Lymphoreticular tumors and leukemias in Egypt. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 1619-1621.
8. Fırat D, elik İ. Cancer Statistics in Turkey and in the World (1993-1995). *Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu*, Ankara, 1998.
9. Işıkdoğan A, Ayyıldız O, Buyukcelik O, Arslan A, Tiftik N, Buykbayram H, et al. Non-Hodgkins lymphoma in southeast Turkey; clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol* 2004; 83: 265-269.

10. Ruacan Ş. THD, WHO Sınıflamasına Genel Bakış Epidemiyoloji ve Türkiye Dökümü. Klinisyen Patolog Ortak Lenfoma Kursu 2004; Mart: 14-17.
11. 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.
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, GLOBOCAN 2008. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr/>. 08 Haziran 2010 tarihinde ulaşılmıştır
13. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329: 987-994.
14. Conconi A, Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Bernasconi A, Mingroneet W, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol 2000; 18: 61-73.
15. Intragumtornchai T, Rotnakkarin P, Sutcharitchan P, Wannagrairoj P. Prognostic significance of the immunphenotype versus the International Prognostic Index in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma 2003; 4(1): 52-55.
16. Melynk A, Rodriguez A, Pugh W, Cabannillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma Classification confirms the clinical relevance of immunphenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997; 89(12): 4514-4520.

17. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, Brière J, Haiounet C, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive Non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1998; 92(1): 76-82.
18. 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.
19. 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.
20. Nicolaidis C, Fountzilias 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.
21. Wilder RB, Rodriguez MA, Medeiros LJ, Tucker SL, Ha CS, Romaguera JE, et al. International prognostic index-based outcomes for diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer* 2002; 94: 3083-3088.
22. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, Hess M, Walker PL, Smith TL, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2005; 103(10): 2091-2098.
23. 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.
24. Kılçksız 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.



25. 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.
26. Arcan A, Dinçol D, Akbulut H, Handan O, Demirkazık A, Çay F, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors of primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas in Turkey. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(6): 587-594.
27. Alici S, Bavbek S, Kaytan E, Başaran M, Eralp Y, Onat H. Aggressive non-Hodgkin's Lymphoma treated at the Institute of Oncology, Istanbul: treatment, outcome, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(5): 502-508.
28. 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.
29. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. *Pathology of Malignant Lymphomas*. Williams Hematology. San Diego: McGraw Hill; 2010.
30. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23: 6524–6534.
31. Chan JKC. The New World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol* 2001; 19: 129–150.
32. 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.

33. 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.
34. Mitterlechner T, Fiegl M, Mühlböck H, Oberaigner W, Dirnhöfer S, Tzankov A. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. *J Clin Pathol* 2006; 59: 48–55.
35. Economopoulos T, Papageorgiou S, Dimopoulos MA, Pavlidis N, Tsatalas C, Symeonidis A, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in Greece according to the WHO classification of lymphoid neoplasms. *Acta Haematol* 2005; 113: 97–103.
36. Storm HH, Klint A, Tryggvadóttir L, Gíslum 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.
37. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE Project. *Blood* 2010; 116: 3724-3734.
38. 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.
39. 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.
40. Kim CW, Kim I, Ko YH, Cho H, Yang W, Kwon GY et al. Clinicopathologic and immunophenotypic study of non-Hodgkin lymphoma in Korea. *J Korea Med Science* 1992; 7: 193-198.

41. 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.
42. Sukpanichnant S. Analysis of 1983 cases of malignant lymphoma in Thailand according to the World Health Organization classification. *Hum Pathol* 2004; 35: 224-230.
43. Temmim L, Baker H, Amanguno H, Mada JP, Sinowatz F. Clinicopathological features of extranodal lymphomas: Kuwait experience. *Oncology* 2004; 67: 382-389.
44. 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.
45. 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.
46. Naresh KN, Srinivas V, Soman CS. Distribution of various subtypes of non-Hodgkin's lymphoma in India: A study of 2773 lymphomas using R.E.A.L. and WHO classifications. *Annals of Oncology* 2000; 11: 63-67.
47. Biagi JJ, Seymour JF. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood* 2002; 99: 4265-4275.
48. 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.

49. 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.
50. Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW, editors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
51. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, MacDonald AP, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of Non-Hodgkin lymphoma by subtype. *Blood* 2008; 111: 4029-4038.
52. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases. *Arch Intern Med.* 2005;165:2337-2344.
53. Burman K, Ringel MD, Wartofsky L. Unusual types of thyroid neoplasms. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 49–68.
54. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10: 1-8.
55. Gerbard O, Robin H. Incidence of Non-hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514-1516.
56. Arican A, Karakayalı H, Coşkun M, Çolak T, Erdal R, Haberal M. Incidence and clinical characteristics of malignancies after renal transplantation: one center's experience. *Transplantation Proceedings* 2001; 33: 2809–2811.
57. Krikorian JG, Anderson JL, Bieber CP, Penn I, Stinson EB. Malignant neoplasms following cardiac transplantation. *JAMA* 1978; 240: 639–643.

58. Swerdlow AJ, Higgins CD, Hunt BJ, Thomas JA, Burke MM. Risk of lymphoid neoplasia after car-diothoracic transplantation: a cohort study of the relation to Epstein-Barr virus. *Transplantation* 2000; 69: 897–904.
59. Loren AW, Tsai DE. Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Chest Med* 2005; 26: 631–645.
60. Maso LD, Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol* 2003; 4: 110–119.
61. Grulich AE, Wan X, Law MG, Milliken ST, Lewis CR, Garsia JR, et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 2000; 14: 133-140.
62. Lim ST, Levine AM. Recent advances in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 229–241.
63. Passornet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *NEJM* 1994; 330(18): 1267-1271.
64. Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, Alpen B, Wundish T, Thiede C, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 50: 19–24.
65. Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int. J Cancer* 2000; 85: 319–324.
66. Gisbert JP, Buey LG, Arranz R, Blas C, Pinilla I, Khorrami S, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eu Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2004; 16: 135–138.

67. Mazzaro C, Tireli U, Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Digestive and Liver Disease* 2005; 37: 219–226.
68. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(2): 119-30.
69. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 400-408.
70. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Foreb M, Backlin C, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(5): 648-653.
71. Bernstein L, Ross RK. Prior medication use and health history as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results from a case-control study in Los Angeles County. *Cancer Res* 1992; 52: 5510–5515.
72. Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, Boyle P, Morton LM, et al. Prior medical conditions and medication use and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut United States women. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 419–428.
73. Segal GH, Clough JD, Tubbs RR. Autoimmune and iatrogenic causes of lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993; 20: 611–626.
74. Norgaard M, Poulsen AH, Pedersen L. Use of postmenopausal hormone replacement therapy and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a Danish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2006; 94: 1339–1341.

75. Zheng T, Blair A, Zhang Y, Weisenburger DD, Zahm SH. Occupation and risk of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 469–474.
76. Colt JS, Davis S, Severson RK, Lynch CF, Cozen W, Camann D, et al. Residential insecticide use and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 251–257.
77. Quintana PJ, Delfino RJ, Korrick S, Ziogas A, Kutz FW, Jones EL, et al. Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 854–861.
78. Rego MA, Sousa CS, Kato M, de Carvalho AB, Loomis D, Carvalho FM. Non-Hodgkin's lymphomas and organic solvents. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 874–881.
79. Colt JS, Rothman N, Severson RK, Hartge P, Cerhan JR, Chatterjee N, et al. Organochlorine exposure, immune gene variation, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009; 113: 1899-1905.
80. Hall P, Rosendahl I, Mattsson A, Einhorn S. Non-Hodgkin's lymphoma and skin malignancies shared etiology? *Int J Cancer* 1995; 62: 519–522.
81. Hartge P, Devesa SS, Grauman D, Fears TR, Fraumeni JF Jr. Non-Hodgkin's lymphoma and sunlight. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 298–300.
82. Chiu BC, Cerhan JR, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH, Wallace RB, et al. Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women. *JAMA* 1996; 275: 1315–1321.

83. Soni LK, Hou L, Gapstur SM, Evens AM, Weisenburger DD, Chiu BC. Sun exposure and non-Hodgkin lymphoma: A population-based, case-control study. *Eu J of Cancer* 2007; 43: 2388–2395.
84. Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, Boyle P, Zahm SH, Flynn S, et al. Hair-coloring product use and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Connecticut. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 148–154.
85. Cerhan JR, Bernstein L, Severson RK, Davis S, Colt JS, Blair A, et al. Anthropometrics, physical activity, related medical conditions, and the risk of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 1203–1214.
86. Chang ET, Hjalgrim H, Smedby KE, Akerman M, Tani E, Johnsen HE, et al. Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 210–218.
87. Boice JD Jr. Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52: 5489–5491.
88. Chiu BC, Weisenburger DD, Cantor KP, Zahm SH, Holmes F, Burmeister LF, et al. Alcohol consumption, family history of hematolymphoproliferative cancer, and the risk of non-Hodgkin's lymphoma in men. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 309–315.
89. Zahm SH, Weisenburger DD, Holmes FF, Cantor KP, Aaron Blair A. Tobacco and non-Hodgkin's lymphoma: combined analysis of three case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 159–166.
90. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, Boffetta P, Pawitan Y, Adami J. Tobacco use, body mass index and the risk of malignant lymphomas a nationwide cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2006; 118: 2298–2302.



91. Greer JP, Foerrster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
92. 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.
93. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1281–1288.
94. 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.
95. 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.
96. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005; 55; 368-376.
97. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
98. Brandt L, Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotheraphy effects in indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Oncologica* 2001; 40: 213-223.
99. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003; 362: 139–146.

100. Pazdur R. FDA Approval for Rituximab. National Cancer Institute. January 28, 2010. Available from: URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-rituximab>. 08 Haziran 2010 tarihinde ulaşılmıştır.
101. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(8): 1087-1097.
102. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540–1545.
103. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025–3030.
104. Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290–1297.
105. Santini G, Salvagno L, Leoni P, Chisesi T, De Souza C, Sertoli MR, et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2796–2802.
106. Strehl J, Mey U, Glasmacher A, Djulbegovic B, Mayr C, Gorschlütter M, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica* 2003; 88: 1304–1315.

107. Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, De Souza CA, Gisselbrecht C, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma-results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 338–346.
108. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45(2): 219-234.
109. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnson HE, et al. High-dose therapy improves progressionfree survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 3918–3927.
110. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progressionfree survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105(7): 2677–2684.
111. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
112. Greer JP, Foerster J, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
113. Chang KC, Huang GC, Jones D, Lee JY, Su IJ. Distribution and prognosis of WHO lymphoma subtypes in Taiwan reveals a low incidence of germinal-center derived tumors. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1375–1384.

114. 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.
115. Stein RS, Greer JP, Cousar JB. Malignant lymphomas of follicular centre cell origin in man. Prognostic features in small cleaved cell lymphoma. *Hematol Oncol* 1989; 7: 381–391.
116. Richards MA, Hall PA, Gregory WM, Dhaliwal HS, Stansfeld AG. Lymphoplasmacytoid and small cellcentrocytic non-Hodgkin's lymphoma—a retrospective analysis from St. Bartholomew's Hospital 1972–1986. *Hematol Oncol* 1989; 7: 19–35.
117. Lin P, Medeiros LJ. Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenstrom macroglobulinemia: an evolving concept. *Adv Anat Pathol* 2005; 12: 246–255.
118. Gertz MA. Waldenstrom's macroglobulinemia: a review of therapy. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1517–1526.
119. 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: 579–587.
120. Morrison WH, Hoppe RT, Weiss LM, Picozzi VJ, Horning SJ. Small lymphocytic lymphoma. *J ClinOncol* 1989; 7: 598–606.
121. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave PM, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
122. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization classification of tumours. pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues*, Lyon: IARC Press; 2001.

123. 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.
124. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours. *Annals of Oncology* 2001; 13: 490-491.
125. Fisher RI, Dahlborg S, Nathwani BN, Banks PM, Miller TP, Grogan TM, et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: Mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1995; 85: 1075.
126. Hiddemann W, Unterhalt M, Herrmann R, Wöltjen HH, Kreuser ED, Trümper L, et al. Mantle-cell lymphomas have more widespread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle-center lymphomas: Results of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1922.
127. 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.
128. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2): 558-565.
129. Heslop HE. Biology and treatment of Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin lymphomas. *Hematology* 2005; 2005: 260.

130. Gallamini A, Stelitano C, Valvi R. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): A new prognostic model from retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103: 2474-2479.
131. Reiser M, Josting A, Soltani M, Staib P, Salzberger B, Diehl V, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphoma in adults: clinicopathological characteristics, response to treatment and prognostic factors. *Leukemia & Lymphoma* 2002; 43(4): 805-811.
132. 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.
133. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 1023–1027.
134. Musshoff K. Classification of the clinical stages of non-Hodgkin's lymphoma. *Strahlentherapie* 1977; 153: 218–221.
135. 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.
136. 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.
137. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Rugbjerg K, Mellekjaer 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.

138. Arrowsmith ER, Macon WR, Kinney MC. Peripheral T-cell lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American lymphoma classification. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 241–249.
139. Cheng AL, Chen YC, Wang CH. Direct comparisons of peripheral T-cell lymphoma with diffuse B-cell lymphoma of comparable histological grades: should peripheral T-cell lymphoma be considered separately? *J Clin Oncol* 1989; 7: 725–731.
140. Kwak LW, Wilson M, Weiss LM, Doggett R, Dorfman RF, Warnke RA, et al. Similar outcome of treatment of B-cell and T-cell diffuse large-cell lymphomas: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1426–1431.
141. Coiffier B, Brousse N, Peuchmaur M, Berger F, Gisselbrecht C, Bryon P, et al. Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen. The GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes Agressives). *Ann Oncol* 1990; 1: 45–50.
142. Rudiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, Armitage JO, Diebold J. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Ann Oncol* 2002; 13: 140–149.
143. 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.
144. Swan F, Velasquez WS, Tucker S. A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial  $\beta$ 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1518-1527.

145. Rodriguez J, Cabanillas F, McLaughlin P, Swan F, Rodríguez M, Hagemeister 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.
146. Johnson PWM, Whelan J, Longhurst S.  $\beta$ 2 microglobulin: A prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer* 1993; 67: 792-797.
147. Rodriguez J, Cabanillas F, McLaughlin P. Serum  $\beta$ 2 microglobulin improves the prognostic discrimination of the International Prognostic Index (IPI). *Ann Oncol* 1999; 3: 190-197.
148. Vitolo U, Cortellazzo S, Liberati AM, Freilone R, Falda M, Bertini M, et al. Intensified and high dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor and autologous stem cell transplantation support as first line therapy in high risk large cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 491-498.
149. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with Chop alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242.
150. Habermann T, Weller E, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, et al. Rituximab-CHOP vs CHOP with or without maintenance rituximab in patients 60 years of age or older with diffuse large B-cell lymphoma: an update. *Blood* 2004; 104; 40.
151. Sehn LH, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, et al. Revised international prognostic index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with rituximab and CHOP (R-CHOP). *Blood* 2005; 106: 147.



152. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MinT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 5: 379-391.
153. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE. Hydroxyl daunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 1976; 38: 1484-1493.
154. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92(6): 1927-1932.
155. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long Term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4117-4126.
156. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximan and ICE as second line before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103(10): 3684-3688.
157. Couffier B. Effective immunochemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 41-47.
158. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, Carroll G, Hagenbeek A, Loeffler M, et al. International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Report of the jury. *J Clin Oncol* 1999; 17: 423-429.

159. Coiffier B. Chemotherapy combined with monoclonal antibodies in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncology* 2005; 8: 220-235.