

**T.C.  
19 MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HODGKİN VE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ  
LENFOMA HASTALARINDA TANI ANINDAKİ  
VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN SAĞKALIM  
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatih Mehmet ÇİLİNGİR**

**SAMSUN – 2013**



**T.C.  
19 MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HODGKİN VE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ  
LENFOMA HASTALARINDA TANI ANINDAKİ  
VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN SAĞKALIM  
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatih Mehmet ÇİLİNGİR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mehmet TURGUT**

**SAMSUN – 2013**

## TEŞEKKÜR

Asistanı olmaktan gurur duyduğum, Anabilim Dalı Başkanımız Sn.Prof. Dr. LEVENT ALTINTOP ve tez danışman hocam Prof. Dr. MEHMET TURGUT olmak üzere, tecrübeleriyle katkılarından dolayı hocalarıma, tüm yandal asistanlarına, özellikle Uzm. Dr. ENGİN KELKİTLİ, Uzm. Dr. FEYZİ GÖKOSMANOĞLU ve Uzm. Dr. ENGİN KUT'a asistanlık dönemimdeki güzel paylaşımlarından dolayı asistan arkadaşlarıma ve özellikle tezime olan katkılarından dolayı Uzm. Dr. MURAT HAYAR'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGE VE KISALTMALAR	III
ÖZET	IV
SUMMARY.....	V
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	2
2.a. Hodgkin Lenfoma .....	2
2.a.1. Lenfomada tanı yöntemleri.....	4
2.a.2. Lenfomada evreleme .....	5
2.a.3. Lenfomada prognostik faktörler .....	5
2.a.4. Hodgkin Lenfoma'da tedavi.....	7
2.b. Non-Hodgkin Lenfoma .....	8
2.b.1. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma.....	14
2.c. Obezite.....	15
3- GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	22
4-İSTATİKSEL YÖNTEM .....	24
5- BULGULAR.....	25
5.a. Hodgkin Lenfoma hastalarının genel özellikleri	26
5.b. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma hastalarının genel özellikleri	27
5.c. Hodgkin Lenfoma hastalarının özelliklerinin VKİ ile ilişkisi	29
5.d. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma hastalarının özelliklerinin VKİ ile ilişkisi	32
5.e. Hodgkin Lenfoma hastalarının özelliklerinin PFS ile ilişkisi	34
5.f. Hodgkin Lenfoma hastalarının özelliklerinin OS ile ilişkisi	39
5.g. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma hastalarının özelliklerinin PFS ile ilişkisi	45
5.h. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma hastalarının özelliklerinin OS ile ilişkisi	50
6- TARTIŞMA.....	56
7- KAYNAKLAR .....	63

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ABVD</b>	: Doksorubisin (adriamisin), bleomisin, vinblastin, dakarbazin
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CD</b>	: Cluster of Differentiation
<b>CR</b>	: Complet remission (Klinik tam yanıt)
<b>DLBCL</b>	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
<b>DNA</b>	: Deoksi-ribonükleik asit
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr virus
<b>ECOG</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EORTC</b>	: European Organization for the Research and Treatment of Cancer
<b>FDG</b>	: Fluoro-2-deoksi-D-glukoz
<b>FDG-PET</b>	: 2--fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography
<b>GA</b>	: Güven aralığı
<b>GHSG</b>	: German Hodgkin's Lymphoma Study Group
<b>GİS</b>	:Gastrointestinal Sistem
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmünyetmezlik Virusu)
<b>HL</b>	: Hodgkin Lenfoma
<b>IL</b>	: Interleukin
<b>IPI</b>	: Uluslararası Prognostik İndeks
<b>IPS</b>	: International Prognostic Score
<b>Kt</b>	: Kemoterapi
<b>LCA</b>	: Leukocyte common antigen
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>LDHL</b>	: Lenfositten fakir Hodgkin lenfoma
<b>LRHL</b>	: Lenfositten zengin Hodgkin lenfoma
<b>MCHL</b>	: Karışık hücreli Hodgkin lenfoma
<b>MOPP</b>	: Mekloreタミン; vinkristin (onkovin); prednizon; prokarbazin
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NHL</b>	: Non-Hodgkin Lenfoma

<b>NLPHL</b>	: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
<b>NSHL</b>	: Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma
<b>OS</b>	: Genel sağkalım
<b>PFS</b>	: Progresyonsuz sağkalım
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PR</b>	: Partial remission (Kısmi yanıt)
<b>RCC</b>	: Renal hücreli karsinom
<b>REAL</b>	: Revised European American Lymphoma Classification
<b>RS</b>	: Reed Stenberg Hücresi
<b>Rt</b>	: Radyoterapi
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>uCR</b>	: Unconfirmed complete remission (Doğrulanmamış tam yanıt)
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## ÖZET

# HODGKİN VE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA TANI ANINDAKİ VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

**Amaç:** Gelişmiş ülkelerde kanserden ölüm, ölüm sebepleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Lenfomalar B, T ve doğal öldürücü hücrelerden köken alan hematopoetik tümörlerdir. Lenfoma ergenlik çağının en sık malignitesidir. Lenfoma insidansı; yaş, coğrafi bölge, enfeksiyöz etkenlere maruziyet, ırksal faktörler ile değişmektedir. Dünyada obezite sıklığı her geçen yıl artmaktadır. Amacımız lenfoma hastalarında tanı anındaki vücut kitle indeksinin (VKİ) genel sağkalıma (OS) ve progresyonsuz sağkalıma (PFS) etkilerini araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışma grubunu, Ocak 2005 – Ocak 2013 tarihleri arasında, 19 Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Hematoloji kliniğinde Hodgkin (HL) ve Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma (DLBCL) tanısı alan ve takibi yapılan toplam 378 olgu oluşturdu. Çalışmamızda; HL ve DLBCL hastalarında hastalık evresinin, performans durumunun, B semptom varlığının, IPI ve IPS skorunun genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma; tanı anındaki vücut kitle indeksinin genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma etkileri araştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların 120'si HL, 258'i DLBCL tanılı idi. HL hastalarının ortanca yaşı 42 (18-84), DLBCL hastalarının ise ortalama yaşı 60.17±14.92 (18-87) idi. HL hastalarının VKİ ortalaması 26.22±5.77 (13.91-42.98) kg/ m<sup>2</sup>, DLBCL hastalarının ise VKİ ortalaması 26.18±5.45 (14.36-55.78) kg/m<sup>2</sup> idi. Tanı anında AnnArbor evreleme sistemine göre HL hastalarından 23'ü (%19.2) Evre I, 68'i (%56.7) Evre II, 21'i (%17.5) Evre III ve 8'i (%6.7) Evre IV olarak; DLBCL hastalarından ise 53'ü (%20.5) Evre I, 125'i (%48.4) Evre II, 50'si hasta (%19.4) Evre III ve 30'u (%11.6) Evre IV olarak belirlendi.

HL hastalarında VKİ ile OS, VKİ ile PFS arasında; DLBCL hastalarında VKİ ile OS, VKİ ile PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Literatürde VKİ ile lenfoma sağkalımı arasındaki ilişkiyi inceleyen birbiri ile zıt sonuçları olan çalışmaların olması nedeni ile bu konu ile ilgili daha çok çalışmanın yapılması gerektiğini düşünüyoruz.



**Anahtar Kelimeler:** Hodgkin Lenfoma, Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, vücut kitle indeksi.

## SUMMARY

### RETROSPECTIVE STUDY OF THE EFFECT OF THE BODY MASS INDEX AT DIAGNOSIS ON SURVIVAL IN HODGKIN AND DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA PATIENTS

**Aim:** In developed countries, cancer mortality, causes of death among heart diseases ranks second after. Lymphomas are hematopoietic tumors derived from B, T and Natural Killer cells. Lymphoma is the most common of puberty malignancy. The incidence of lymphoma varies with age, geographic region, infectious exposures and racial factors. The prevalence of obesity in the world is increasing with each passing year. Our goal is to investigate the effect of body mass index in patients with lymphoma at diagnosis, on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

**Material and Method:** In working group, there were a total of 378 patients with a diagnosis and follow\_up of Hodgkin Lymphoma (HL) and Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) between January 2005 - January 2013 in 19 Mayis University Clinic of Internal Medicine Hematology. In our study we investigated the effect of disease stage, performance status, the presence of B symptoms, IPI and IPS score, body mass index (BMI) in patients at diagnosis, on OS and PFS.

**Results:** 120 patients was diagnosed with HL and 258 diagnosed with DLBCL. The median age of HL patients was 42 (18-84), the mean age of DLBCL patients was  $60.17 \pm 14.92$  (18-87), respectively. The average BMI of HL patients with was  $26.22 \pm 5.77$  (13.91-42.98) kg /m<sup>2</sup>, in patients with DLBCL it was  $26.18 \pm 5.45$  (14.36-55.78) kg/m<sup>2</sup>. By the time of diagnosis, according to staging system of AnnArbor 23 (19.2%) of HL patients in stage I, 68 (56.7%) in stage II, 21 (17.5%) in stage III, and 8 (6.7%) in stage IV; 53 (20.5%) of DLBCL patients in stage I, 125 (48.4%) in stage II, 50 (19.4%) in stage III, and 30 (11.6%) were in stage IV. No statistically significant difference was found between BMI and OS, BMI and PFS in both HL and DLBCL patients by the time of diagnosis.

**Conclusion:** We think that there must be more study needs to be done because of the contrasting results of studies dealing with this issue on the relationship between BMI at diagnosis and survival of lymphoma in the literature.

**Key Words:** Hodgkin Lymphoma, Diffuse Large B Cell Lymphoma, body mass index.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastahkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında takip ve tedavisi yapılan Hodgkin ve Diffüz büyük B hücreli Lenfoma tanılı hastaların tanı anındaki vücut kitle indeksinin sağkalıma olan etkisini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### HODGKİN LENFOMA

Gelişmiş ülkelerde kanserden ölüm, ölüm sebepleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Gelişmiş tedavi stratejileri ve teknolojik imkanlara rağmen kanser hastalıkları insan sağlığını ciddi bir şekilde tehdit etmektedir (1).

Lenfoma ergenlik çağının en sık malignitesidir. 15 ile 19 yaşları arasındaki ergenlerde görülen malignitelerin %25'inden fazlasını lenfoma oluşturur. Çoğunluğu 2/3 oranı ile Hodgkin lenfomadır (2).

Hodgkin lenfoma (HL) ilk olarak 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmış olup B lenfositlerden köken alan bir hastalıktır (3).

Hastalığın tanımlanmasından yıllar sonra Carl Sternberg ve Dorothy Reed adlı iki bilim adamı birbirinden bağımsız olarak 1898 ve 1902 yıllarında hastalığın tipik tanısal hücresi olarak bilinen Reed-Sternberg (RS) hücrelerini tanımlamışlardır (4,5).

HL tanısı, hastalık için karakteristik olan RS hücreleri veya varyantlarının görülmesi ile konmaktadır. RS hücreleri sıklıkla tanısal olmalarına rağmen, benzer görünümler infeksiyöz mononükleozis, bazı B veya T lenfosit kökenli lenfomalar, karsinomalar, melanomalar ve sarkomlarda da görülebilir.

HL klinik olarak agresif ama tedavi ile sağ kalım oranları yüksek; malign lenfoma grubunda kabul edilen heterojen bir hastalıktır (6).

HL immunohistokimyasal profilleri ve prognozları farklı olan nodüler lenfositten zengin ve klasik HL olarak iki gruba ayrılır. Ayrıca klasik HL klinik anlamda büyük farklılık göstermeyen dört alt gruba ayrılmıştır.

Tablo 1: Hodgkin hastalığının histolojik (WHO) sınıflaması

1)	Noduler lenfosit baskın Hodgkin hastalığı(NLPHL)
2)	Klasik Hodgkin hastalığı
a)	Noduler sklerozan klasik Hodgkin hastalığı (NSHL)
b)	Mikst hücreli klasik Hodgkin hastalığı (MCHL)
c)	Lenfositten zengin klasik Hodgkin hastalığı(LRHL)
d)	Lenfositten yoksun klasik Hodgkin hastalığı

HL tüm kanser olgularının %1'ini, tüm lenfoma olgularının ise %14'ünü oluşturmaktadır. Ülkemizde HL'nın tüm kanser olgularının %1'ini, tüm lenfoma olgularının ise %30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (7).

HL, karakteristik olarak bimodal bir yaş dağılım eğrisi göstermektedir. Hastalık genç erişkin ve ileri yaş grubunda sıktır. Genç erişkin yaşta görülen HL insidansı ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişki toplum tabanlı yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (8,9).

Bu ilişki özellikle nodüler sklerozan klasik tip HL (NSHL) alt grubunda daha belirgindir.

NSHL ile sosyoekonomik durum arasında bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin diğer histolojik tiplerde izlenmediği ortaya konmuştur (10,11). HL olgularının %80-90'ında doktora ilk başvuru nedeni lenfadenopatidir ve en sık gözlenen lenfadenopati yerleşim yeri servikal ve supraklaviküler bölgelerdir.

Tutulmuş lenf nodlarının en belirgin özellikleri, ağrısız ve hassas olmayan büyümüş lenf nodları olmasıdır. Sistemik semptom olarak ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı görülebilir. Ateş, çamaşır değiştirecek özellikte gece terlemesi ve son 6 ayda vücut ağırlığının %10'unu aşan kilo kaybı B semptomları olarak tanımlanmaktadır.

“B” semptomları HL olgularının yaklaşık %25-30'unda görülmektedir. B semptomu varlığı aynı zamanda kötü bir prognostik faktör olarak bilinmektedir. Interleukin-2 (IL-2), IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-13, fibroblast büyüme faktörü, transforming growth factor, tumor necrosis factor gibi bazı sitokinlerin HL'lı hastalarda görülen sistemik semptomlara neden olduğu ileri sürülmektedir.

Mediastinal hastalık NSHL olgularında sık rastlanan bir bulgudur. Bu hastalarda tanı anındaki başvuru semptomları sıklıkla solunum sıkıntısı ve öksürük yakınmalarıdır. Hemoptizi de

olabilmektedir. Dyafram altı tutulum daha az sıklıkta izlenmektedir. Karaciğer tutulumu genellikle MCHL veya LDHL alt tipinde görülür. Bu olgular hepatosplenomegali ve organomegaliye ikincil semptomlardan ziyade, sıklıkla sistemik semptomlarla doktora başvurmaktadırlar (12).

HL olgularında nörolojik paraneoplastik sendromlar oldukça nadirdir. Semptomatik hiperkalsemi kemik tutulumu veya vitamin D metabolizması ile ilişkilidir. İktiyozis, ürtiker, eritema multiforme, eritema nodozum gibi cilt bulguları hastalığa eşlik edebilir.

### **Lenfomada Tanı Yöntemleri**

Tanısal işlemler öncelikle hikaye, tam bir sistemik fizik muayene ile birlikte serum elektrolitleri, laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal inceleme, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum beta-2 mikroglobulin düzeyi ve diğer radyolojik incelemeleri içermektedir. Radyolojik incelemeye postero-anterior ve lateral akciğer grafisi ile başlanmalıdır. Evrelendirme amacıyla boyun, toraks, üst ve alt abdomen kontrastlı tomografileri çekilmelidir (13).

Karaciğer ve dalak tutulumu şüphesi olan olgularda batın, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile değerlendirilebilir. MRG ayrıca spinal kord basısı, kemik ve/veya kemik iliği tutulumunu belirlemede çok daha duyarlı bir tetkiktir. Ancak evrelendirme amacıyla kullanımı sınırlıdır. Kemik iliği tutulumunun belirlenmesi amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (14).

FDG-PET, son yıllarda HL evrelendirmesinde sık olarak kullanılan non-invaziv bir testtir. Başlangıç evrelendirme tetkikleri içinde en duyarlı olan tetkik olarak bilinmektedir. Özellikle ektranodal hastalığın belirlenmesinde faydalıdır. HL olgularının yaklaşık %25'inde hastalık evresinin değişmesine neden olabilir (15).

Tanı ve histolojik alt grubun tayininin doğru bir şekilde yapılabilmesi için doku tanısı mutlaka gereklidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile lenf nodu yapısının değerlendirilmesi oldukça güçtür. Ayrıca, ince iğne aspirasyon biyopsisi tanı için gerekli olan RS hücrelerinin tanınmasına çoğu kez olanak sağlamamaktadır. Bu nedenle tanı ve histolojik alt tip tayini için eksizyonel lenf nodu biyopsisi mutlaka gerekmektedir. HL olgularında tanı ve histolojik alt tipin belirlenmesi için lenf nodu biyopsi örneklerinde immünohistokimyasal inceleme yapılması gerekmektedir. CD45, HL tanısı için en önemli belirleyicilerden biridir. CD45, eritroid hücreler ve megakaryositler dışında hemen hemen tüm hematolenfoid hücreleri gösterebilen molekül ailesine karşı oluşturulmuş bir grup antikorudur değerlendirilmektedir. Bu

nedenle “leukocyte common antigen” (LCA) olarak adlandırılır. LCA genelde negatif bir belirleyici olmakla birlikte olguların %7’sinde pozitif bulunabilir. Bu durumda anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi bazı NHL olguları ile karıştırılabilir (14).

### **Lenfomada Evreleme**

Yukarıda bahsedilen BT, MRG, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, ultrasonografi ve PET hastalığın evresinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan yaklaşımlardır. Halen kullanılmakta olan Ann Arbor evrelendirme sistemi, yaklaşık 30 yıl kadar önce radyoterapi ile tedavi edilebilir hastaları tanımlamak için geliştirilmiştir. Zamanla bu evrelendirme sistemi, tek başına radyoterapi verilmesi düşünülmeyen hastalarda da kullanılmaya başlanmıştır. Bu evrelendirme sistemi 1989 yılında değiştirilerek Cotswolds modifikasyonu olarak adlandırılmaya başlanmıştır (16). Bu yeni evrelendirme sisteminde bulky hastalığın önemi dikkate alınmıştır.

### **Lenfomada Prognostik Faktörler**

Tanı anında hastalığın nasıl bir klinik seyir göstereceğini tahmin edebilen ve verilecek tedavi şemasının belirlenmesine yardımcı olan bazı prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bu prognostik faktörler, tümöre bağlı (patoloji, anatomik yayılım, tümör biyolojisi) ve hastaya bağlı (yaş, cinsiyet, performans durumu, komorbid hastalıklar, immünite, sosyoekonomik durum gibi) olmak üzere farklı kategorilerde incelenebilir.

Genel bir değerlendirme yapılacak olursa, tanı anındaki hastalık evresi ve B semptomu varlığı en önemli prognostik faktörler olarak görülmektedir. Bulky hastalık (>10 cm) son zamanlarda üçüncü bir prognostik faktör olarak kabul görmüştür. Yıllar içinde dünya genelinde bulky hastalık tanımı açısından büyüklük sınırı ilk önce 7 cm, daha sonra 5 cm’ye kadar indirilmiştir (17).

European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve German Hodgkin’s Lymphoma Study Group (GHSG) hastalık evresi (erken evre veya ileri evre) ve prognostik faktörlere (olumlu veya olumsuz prognostik faktörler) göre HL olgularını tedavi etmektedirler. Erken evre olgularda, kötü prognostik olarak belirlenen faktörlerden sadece birinin varlığı dahi, olgunun olumsuz prognostik faktörlü kategorisine olgunun olumsuz prognostik faktörlü kategorisine aktarılması için yeterli olarak kabul edilmektedir (18,19).

İleri evre (evre III veya IV) olgularda ise prognozu belirlemek için International Prognostic Score (IPS) kriterleri kullanılmaktadır (20).

Tutulan lenf nodu bölgesi sayısı anatomik yaygınlığın önemli ölçütlerinden biridir ve prognostik önemi vardır (21,22,23).Büyük mediastinal ve mediasten dışı kitlelerin varlığı tümör yükünün büyüklüğü konusunda fikir verebilir. Artmış hastalık yüküne paralel olarak hastalığın prognozu daha kötü seyretmeye başlar (22,24,25).

Erken evre hastalıkta tümörün primer lokalizasyonunun prognoz üzerine etkisi kanıtlanmamıştır (26).

Lokalize ekstralenfatik tutulum bazı çalışmalarda kötü prognostik olarak belirlenmesine rağmen, aksini savunan çalışmalar da mevcuttur (27,28).

Yaş, bu grup hastalarda en önemli prognostik faktördür (29,30).

Yaşlı olguları komorbid hastalıklar ve tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle ayrı bir hasta grubu olarak değerlendirmek gerekir. İleri yaştaki hastaların da dahil edildiği çalışmalarda 45 yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Yaş, ileri evre HL olgularında komorbid hastalıklardan etkilenmeksizin bağımsız bir prognostik faktördür. Erkek cinsiyetin de ileri evre HL olguları için bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (31,32).

Tümör yükü fazla olan hastaların kötü prognoza sahip olacakları açıktır (33).

İnguinal lenf nodu tutulumu bağımsız prognostik bir faktör olarak tanımlanmıştır ve maksimal nodal yayılımın bir göstergesi olarak kullanılabilir. Çok büyük mediastinal bulky hastalık (torasik çapın >0.45'i), nadir olmakla birlikte tek başına kötü prognostik bir faktördür (34).

Evre IV ve yaygın ektranodal yayılım gösteren HL olguları da ileri evre hastalık için kötü prognoza sahiptirler (35,36).

Ancak spesifik bir organ tutulumunun evre IV hastalıkta kötü prognoz ile ilişkili olup olmadığı halen tartışmalıdır. Kemik iliği tutulumu ise HL olgularında başlı başına kötü bir prognostik faktör olarak bilinmektedir (37).

Plevra, akciğer ve karaciğer tutulumunun kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar (37) olduğu gibi, tam aksini savunan çalışmalar da bulunmaktadır (33,34).

The International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease 23 farklı merkezden 5141 ileri evre HL olgularını inceleyerek, birinci basamak tedavi sonuçlarını ve bu hastalarda prognostik faktörleri değerlendirmiştir (20).



Bu çalışma sonucunda bu hasta grubunda 7 parametrenin prognostik anlamı olduğu gösterilmiştir. Bunlar yaş, cinsiyet, evre IV, düşük albümin seviyesi (>4.0 g/dl), anemi (<10.5 g/dl), lökositoz (>15000/mm<sup>3</sup>) ve lenfopeni (<600/mm<sup>3</sup>) olarak belirlenmiştir. Tablo 2’de ileri evre HL olgularında IPS prognostik faktörleri gösterilmektedir.

Tablo 2: İleri evre HL olgularında olumsuz prognostik faktörler (IPS)

Yaş ≥ 45
Erkek cinsiyet
Evre IV hastalık
Hemoglobün < 10.5 g/dl
Serum albümin düzeyi < 4.0 g/dl
Lökosit sayısı ≥ 15000/mm <sup>3</sup>
Lenfosit sayısı < 600/mm <sup>3</sup> veya lökosit sayısının % 8’inden az olması

#### Hodgkin Lenfomada Tedavi:

1940’lı yıllarda hastaların %50’sinden fazlası tanıdan sonraki 6 ay içerisinde hayatını kaybetmekte iken, günümüzde HL olguları başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Bugün olguların %80’inden fazlasında uzun süreli bir sağkalım, hatta kür sağlamak mümkündür. Uygulanacak tedavi şeması evre ve prognostik faktörler gözönüne alınarak belirlenmektedir. Genel olarak evrelere göre tedavi planı Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3: HL olgularında genel tedavi planı

Evre	Bulky Hastalık	Tedavi
IA, IIA	Yok	2-3 kür ABVD ve tutulmuş alana RT veya 4 kür ABVD
“B” semptomu olan herhangi bir evre veya evre III-IV	Yok	6-8 kür ABVD
Herhangi bir evre	Var	4-8 kür ABVD ve tutulmuş alana RT

### **Non-Hodgkin Lenfoma**

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), bağışıklık sisteminin elemanı olan lenf düğümleri, kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerdeki lenfoid hücrelerin, habis, monoklonal proliferasyonudur (39).

NHL, ABD’de en sık görülen 5. kanserdir ve 2004 yılında 54.370 yeni olgu bildirilmiştir (40,41).

Lenfomalar genellikle lenf nodlarındaki B veya T hücrelerinden orijin alırlar bazen de vücuttaki herhangi bir organdan köken alabilirler (42).

NHL, Hodgkin hastalığından daha sık görülür (39).

NHL görülme sıklığı son 40 yıl içinde giderek artmış olup, bu artış 1970-1980 yılları arası yılda %3-4 oranında iken 1990’lı yıllarda ise yıllık %1-2 civarında olmuştur (44).

Bu artıştan; toplumun yaşlanması, HIV enfeksiyonu, mesleki maruziyet, tanının yaygınlaşması ve hastalık sınıflamasının değiştirilmesi gibi faktörler sorumlu tutulsa da, nedeni tam olarak açıklanamamıştır (45,46,47)

Organ transplantasyonu sonrasında yapılan immunsupresif ilaçlara bağlı olarak lenfoma riski artmıştır (48).

Çevresel ajanlar ve kazanılmış genetik bozuklukların hastalığın etiolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı B hücreli lenfomaların sebebi olan Epstein-Barr virüsü (EBV), endemik Burkitt lenfomalı olguların %95’inde, endemik olmayanların %20’sinde tespit edilmiştir (49,50).

Erişkin T hücreli lösemi/lenfomanın, HTLV-1 (insan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü) ile ilişkili olduğu görülmüştür (51).

NHL hastalarının büyük çoğunluğunda kromozom anomalisi vardır. En sık kromozom anomalileri t (8;14), t (14;18)’dir (52).

Lenfoma riskinin Romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi ve Sjögren hastalığında arttığı, sistemik lupusta da NHL gelişme riskinin yüksek olduğu ve ayrıca Helicobacter pylori ile de MALT lenfomaları arasında ilişki olduğu görülmüştür (53).

Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülmektedir (54). NHL’nın görülme sıklığı yaş ile birlikte artar ve tanı sırasındaki ortalama yaş 55-60’tır (55).

Mide, bağırsaklar, kemik, cilt, akciğer, tükürük bezleri, meme ve santral sinir sistemi en sık görülen ektranodal yerleşim bölgeleridir. NHL hastalarında karaciğer ve dalak infiltre

olabilir, testiste kitle görülebilir. Kemik iliği tutulumu düşük dereceli lenfomalarda daha sıktır. Kemik iliği tutulumu saptanmışsa evre IV olarak kabul edilir (56).

Hastalık doğrudan ve sadece ekstralenfatik organlarda ortaya çıkmışsa primer extranodal lenfoma olarak adlandırılır. Vena cava superior sendromu korkulan toraks komplikasyonlarından birisidir. GİS tutulumuna sekonder abdominal kitle, karın ağrıları, gastrointestinal kanama, intestinal obstrüksiyon, diyare gibi semptomlar olabilir. Obstrüksiyon veya metabolik komplikasyonlar sonucunda akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Mikozis Fungoides ve ATLL (Erişkin T-hücre Lösemi/Lenfoması) gibi cilt tutulumu yapan lenfomalar dışında da lenfomalara ait cilt tutulumları olabilir ve özellikle baş boyun bölgesinde sık olmak üzere kırmızı-mor noduller görülebilir (53).

Tedavi yöntemi seçiminde klinik evrelendirme önemlidir. Hodgkin hastalığında evre ilerledikçe prognoz kötüleşmektedir. Fakat NHL'da bu evrelemenin prognozla tam bir ilişkisi yoktur (57).

T hücreli lenfomalı hastalarda prognoz genellikle B hücreli lenfomadan daha kötüdür, ancak son zamanlarda uygulanan yoğun tedavi programlarının sonuçları bu farkı azaltabilir (38). Klinik parametreler ile prognoz ilişkisini göstermek için Uluslararası Prognostik İndeks geliştirilmiştir. Uluslararası Prognostik İndeks, tedaviyi belirlemede Ann Arbor evreleme sisteminden daha faydalı bulunmaktadır (41). Histolojik tipin agresif olması, kemik iliği tutulumu, serum LDH yüksekliği (500 ve üzeri), ileri klinik evre (evre III veya IV), tanı konulduğu zamanki yaşın 60'tan büyük olması, beta2 mikroglobülin düzeyinin yüksek olması, B semptomlarının bulunması, hastanın performans durumunun düşük olması, ektranodal tutulan bölge sayısının 2 veya daha fazla oluşu, büyük tümör kitlelerinin varlığı (10 cm'den büyük) ve Ki-67 antijen pozitifliği hastalığın kötü prognoz kriterleridir (53,58,59).

Uluslararası NHL Prognostik Faktör Projesinde, 1993 yılında Uluslararası Prognostik İndeks (International Prognostic Index-IPI) tanımlanmıştır (60).

Buna göre IPI beş faktörden oluşur. Bunlar; yaş, evre, tutulu ektranodal alan sayısı, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) skalasına göre performans durumu ve serum LDH seviyesi. Bu parametrelere göre dört risk grubu belirlenmiştir: Düşük risk, düşük-orta risk, orta-yüksek risk ve yüksek risk.

1993 yılında ortaya konduğundan bu yana izleyen çalışmalarda, IPI'nin gerek agresif lenfomalar gerekse düşük dereceli lenfomalarda prognozu belirlemede değerliliği gösterilmiştir (61).

Tablo 4: Uluslararası Prognostik indeks (IPI)

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

Tablo 5: IPI ve A-IPI skoruna göre NHL'lı hastaların risk sınıflaması ve buna göre tedavi yanıtı ile sağkalım oranları

<b>Tüm hastalar (IPI)</b>	Risk faktörü sayısı	Tam remisyon (%)	Genel sağkalım (%)
Düşük risk	0 veya 1	87	73
Düşük-orta risk	2	67	51
Orta-yüksek risk	3	55	43
Yüksek risk	4 veya 5	44	26
<b>60 yaşaltı(A-IPI)</b>			
Düşük risk	0	92	83
Düşük-orta risk	1	78	69
Orta-yüksek risk	2	57	46
Yüksek risk	3	46	32

1994 yılında ABD, Avrupa ve Asya'nın önemli hematopatologlarından oluşan Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu, Gözden Geçirilmiş Avrupa-Amerika Lenfoma Sınıflamasını (REAL) yayınladılar (62).

Bu sınıflama, 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) gözetimi altında Hematopatologlar Cemiyeti ve Avrupa Hematopatologlar Birliği tarafından güncelleştirildi (63) (REAL/WHO).

Tablo 6: REAL/WHO SINIFLAMASI

<b>B-hücreli neoplaziler</b>
<b>Öncül B-hücreli neoplaziler</b>
Öncül B-hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi
<b>Olgun B-hücreli neoplaziler</b>
B-hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
B hücreli prolenfositik lösemi
Lenfoplazmositik lenfoma
Splenik marjinal zon lenfoma
Tüylü hücreli lösemi
Plazma hücreli myelom/plazmositom
Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALToma)
Nodal marjinal zon lenfoma
Foliküler lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Burkitt lenfoma

Tablo 7: REAL/WHO SINIFLAMASI

<b>T hücreli ve NK hücreli neoplaziler</b>
Öncül T hücreli neoplaziler
Öncül T hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi
Blastoid NK hücreli lenfoma
<b>Olgun T hücreli neoplaziler</b>
T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Agresif NK hücreli lösemi
Yetişkinlerin T hücreli lenfoma/lösemisi (HTLV-1 +)
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
Enteropati tipi T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T-hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Mikozis fungoides (Sezary Sendromu)
Primer kutanöz tip anaplastik büyük hücreli lenfoma
Periferel T hücreli lenfoma, başkaca tanımlanmamış
Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma
Primer sistemik tip anaplastik büyük hücreli lenfoma

Tablo 8: NHL sınıflamasına göre hasta özellikleri (64).

Grade	Tipi	Sıklık (%)	Median yaş (yıl)	Median sürvi (yıl)
<b>Düşük Dereceli</b>	Küçük Lenfositik, KLL tipi plazmasitoid	3,6	60	5
	Foliküler, küçük çentikli hücreli	22,5	54	7,2
	Foliküler, küçük çentikli ve büyük hücreli mikst tip	7,7	56	5,1
<b>Orta Dereceli</b>	Foliküler büyük hücreli	3,8	55	3
	Diffüz küçük çentikli hücreli	6,9	58	3,4
	Diffüz, mikst, küçük ve büyük hücreli	6,7	58	2,7
	Diffüz büyük hücreli	19,7	57	1,5
<b>Yüksek Dereceli</b>	İmmunoblastik	7,9	51	1,3
	Lenfoblastik	4,2	17	2
	Küçük çentiksiz(Burkitt ve Burkitt dışı)	5	30	0,7

\*Kutanöz T-hücreli lenfoma, erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma, orta derecede diferansiye lenfositik lenfoma ve malign histiositozisi içermez; bunlar kalan %12'yi oluşturmaktadır.

Tablo 9: NHL’da kemik iliği tutulum oranları (56).

Grade	Tipi	Kemik İliği Tutulumu(%)
<b>Düşük dereceli</b>	Küçük Lenfositik KLL tipi plazmasitoid	71
	Foliküler ,küçük çentikli hücreli	51
	Foliküler,küçük çentikli ve büyük hücreli mikst tip	30
<b>Orta Dereceli</b>	Foliküler büyük hücreli	34
	Diffüz küçük çentikli hücreli	32
	Diffüz,mikst,küçük ve büyük hücreli	14
	Diffüz büyük hücreli	10
<b>Yüksek dereceli</b>	İmmunoblastik	12
	Lenfoblastik	50
	Küçük çentiksiz(Burkitt ve Burkitt dışı)	14

#### DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma (DLBCL) NHL’nın en büyük alt grubunu oluşturmakta olup, görülme sıklığı yaklaşık %30’dur (65).

Her yaşta görülebilirse de en sık 60-65 yaşları arasında görülür (66).

DLBCL’lar; diffüz büyüme özelliği gösteren ve mitoz hızı yüksek tümörlerdir. DLBCL’nın sentroblastik, immunoblastik, T hücreden zengin ve anaplastik büyük hücreli olmak üzere birkaç alt tipi vardır (62,67).

DLBCL’da lenfoma hücreleri pan B işaretleyicileri olan CD 19, CD 20, CD 22 ve CD 79b’yi taşırlar (68).



## TEDAVİ

Yaklaşık 25 yıl boyunca DLBCL'nin standart tedavisi CHOP (siklofosfamid, adriyamisin, vinkristin, prednizolon) rejimi olmuştur. Bu protokol ile tam remisyon oranları yaklaşık %50 ve uzun süreli sağkalım oranlarında %30 civarındadır. Geçmişte bu rejime alternatif olabilecek (m-BACOD, ProMACE–CytaBOM, MACOP-B gibi) çeşitli kemoterapi protokolleri denenmiş olmasına rağmen bunların CHOP'a göre üstünlükleri gösterilememiştir (69).

Sadece ACVBP protokolü CHOP'a total yaşam süresinde üstün iken bu rejimde de tedaviye bağlı ölüm oranlarının yüksek olması nedeni ile pek kabul görmemiştir (70).

Ritüksimab, kimerik yapıda anti-CD20 monoklonal antikordur. İlk defa 1997 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından relaps ve refrakter folliküler lenfoma tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (71).

Daha sonra, ilk defa 2000 yılında GELA (Erişkinlerde Lenfoma Araştırma Grubu) çalışmasında olmak üzere (71), MInT (Uluslararası Mabthera Çalışması) ve RICOVER-60 (60 yaş üstü hastalarda R-CHOP) çalışmalarında DLBCL'li hastalarda CHOP rejimine göre ritüksimab ilave edilmiş CHOP protokolünün (R-CHOP) hem remisyon oranlarında hem de yaşam süresi oranlarında üstün olduğu gösterilmiştir (73,74).

## OBEZİTE

Obezite, bireyin ağırlık, boy, cinsiyet ve ırksal özelliklere göre belirlenmiş olan ideal değerlerin üstünde olmasıdır (75).

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince ufak değişiklikler dışında kabul edilen bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir (76).

Tablo 10: DSÖ'nün VKİ sınıflandırması

VKİ(kg/ m <sup>2</sup> )	DSÖ Sınıflandırması	Genel tanım
<18.5	Düşük-kilo	Zayıf
18.5-24.9	Normal	Sağlıklı
25.0-29.9	Pre-obez	Fazla kilolu
30.0-39.9	Obez	Şişman
≥40	Morbid obez	Aşırı şişman

Aşırı kilo ve obezitenin sağlık riskleri VKİ 25 kg/m<sup>2</sup>'den itibaren progresif olarak artıyor gözükmemektedir ve en azından endüstrileşmiş ülkelerde VKİ 20-22 kg/ m<sup>2</sup>'ye yakın bir ölçüm değerinin beden sağlığı açısından kriter olarak yararlı olacağı kanıtlanmıştır (77).

1990'larda VKİ aşamalı olarak evrensel kabul gören bir aşırı kiloluluk ölçütü olmuştur (78).

Obezitenin herhangi bir yaşta başlayabileceği belirtilmektedir. Hayatın ilk yıllarındaki obezite ile hayatın ileri yaşlarında obez olma ihtimali arasında kesin bir ilişki bulunamasa da bu konudaki veriler çelişkilidir (79).

Yaşa göre VKİ, infantlık döneminden yetişkin çağa kadar bir J şekli oluşturur. Bu eğrinin tepe noktası genellikle 5-7 yaş aralığına denk gelir. Bu tepe noktası daha erken yaşta oluştuğu zaman, (erken rebound obezite) yetişkin döneminde obezite şansı, rebound adipozitenin görece olarak daha geç oluşmasına göre daha yüksektir (80,81).

Yapılan diğer çalışmalarda erişkin çağda obez olan hastaların ete birinden daha azının çocukluk çağında obez oldukları saptanmıştır. Bu tip obezite genel olarak yağ hucresinin sayısında artma ile karakterizedir. Erişkin ağda başlayan obezite ise hipertrofik tiptedir (82).

Çoğu vakada obezite puberteden sonra gelişmektedir. Erişkin hayatın ilk yıllarında obezite gelişme sıklığı her iki cinste de fazladır. Burada kadınlar için temel olayı hamilelik teşkil etmektedir. Erişkin yaş grubunda obezitenin meydana gelmesine en fazla sedanter hayat neden olmaktadır (83).

60 yaşına kadar kilo artışına rastlanması mutad bir olay iken, bu yaştan sonra kilo artışının olması mutad bir olay olarak kabul edilmemektedir (82).

Obezite prevalansını etkileyen en önemli faktörler yaş, cins ve ırk olmakla birlikte sosyokültürel düzey, ailede obez bireylerin varlığı ve beslenme alışkanlıklarının da prevalans üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (84).

Obezite oluşumunda düşük eğitim durumu, evli olma ve çalışmama obezite için risk faktörleri olarak bulunmuştur (85,86).

Kadınların gebelik sayısı arttıca şişmanlık riski artmaktadır (85,87).

Yine sigara, alkol, spor gibi alışkanlıklar şişmanlık ile ilişkilidir (85,88,89).

Yakın akrabada şişmanlık, obezite için genetik bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (85).

Obezite gelişmiş ülkelerin orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve yüksek gelir düzeyli tabakalarında daha çok görülürken çok yoksul kesimlerde pek görülmemektedir. Türkiye'de varlıklı ailelerin çocuklarında şişmanlığa fazla rastlanmazken, sosyoekonomik olarak orta düzeydeki ailelerde daha sık görülmesi ülkemizdeki orta sosyoekonomik düzeydeki insanların gelişmiş ülkelerdeki yoksul kesim gibi beslendiğini düşündürmektedir (90).

20-74 yaşları arasındaki erişkinlerde obezite prevalansının %24.2 olduğu bulunmuştur.

Obezite prevalansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ile artmaktadır (91).

Erkeklerde obezitenin 45-54 yaşları arasında zirve yaparak % 31.0 değerine, kadınlarda ise 65-74 yaşları arasında zirve yaparak %38.5 değerine ulaştığı bildirilmiştir (92).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan çalışmalar ile dünyada obezite yaygınlığının erkeklerde %10-20, kadınlarda ise %10-25 olduğu ve yıllar içinde bu oranın daha da arttığı gösterilmiştir (93).

USBİK III'e (3. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Kurulu) göre ise, ABD'nde erişkinlerin %32'si aşırı kilolu, %22.5'u obezdir (94). Afrika kökenli Amerikalılar' da ve İspanyollar arasında prevalans çok daha yüksektir. Afrika kökenli Amerikan ve İspanyol kökenli erişkin kadınların yaklaşık %67'si aşırı kilolu ve obezdir. İspanyol kökenli olmayan beyaz kadınlarda ise bu oran %46 bulunmuştur (95).

Ülkemizde yapılan geniş kapsamlı TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı) çalışmasında 1997/1998 kohortunun bütününde VKİ 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olanların prevalansı erişkin erkeklerde %18.7, erişkin kadınlarda %38.8 olarak bulunmuştur. Bu oranlar 1990'dan bu yana geçen 8 yılda %15'lik nüfus artışına göre ayarlandığında, obez kişi sayısının erkeklerde 1.5 milyon, kadınlarda 4 milyon olacağı öngörülmüştür. Oysa 1997/1998 taramasına göre yaklaşık 2.5 milyon erkek ve 5.3 milyon kadında obezite olduğu tahmin edilmektedir. Bu da obez sayısında 1990'lı yıllar boyunca kadınlarda %30, erkeklerde %65 oranında artışı ifade etmektedir (96).

Turdep çalışması (Türkiye'de Diabetes Mellitus, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi) 1997'de rastgele 15 ilden 20 yaş üstünde 24788 kişi (%55,3 kadın, %44,7 erkek) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada VKİ 30 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olduğu durumdaki obezite sıklığı ülke genelinde %22.3, kadınlarda %29.9, erkeklerde %12.9 olarak saptanmıştır (97).

Obezite prevalansının hem zengin batı ülkeleri hem de yoksul ülkelerde olmak üzere, dünyanın bütün bölgelerinde tehlikeli boyutta arttığı görülmektedir (98). Obezitenin etyolojisi ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Obezite santral sinir sistemi zedelenmeleri ve diğer nöroendokrin nedenlere, kromozom anomalisi nedeniyle oluşan çeşitli sendromlara ve otozomal resesif genetik etmenlere, yüksek kalorili diyeteye, yetersiz fizik aktiviteye, ilaçlara, sigaraya ve psikososyal etmenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Ancak olguların çok azında obezite için özgül bir neden saptanır. Birçoğunda patogenez bilinmemektedir. Son görüşler obezitenin çok nedenli (multifaktöriyel) bir sorun olduğu yönündedir (99).

İştah ile ilgili merkezler hipotalamustadır. Ventromedial hipotalamusta (VMH) tokluk merkezi, ventrolateral hipotalamusta ise iştah merkezi bulunur. Tokluk merkezi, yakınında

bulunan iştah merkezi üzerine inhibitör etki göstermektedir. İnhibitör merkezin yani ventromedial merkezin zedelenmesi diğer merkezin serbest kalmasına ve oburlukla beraberhipotalamik obeziteye neden olmaktadır. VMH'un travma, tümör ya da enfeksiyonu sonucu hipotalamik obezite görülür. Kafa travmaları, menenjit, meningoensefalit ve beyin tümörü sonucu insanlarda obezite bildirilmiştir (100).

Hipotalamik sendromlardan Fröhlich sendromu ve Laurance-Moon Biedl sendromunda, hipofiz yetmezliğine neden olan Sheehan sendromu, hipofiz tümörleri (kraniofarenjioma), hipofiz operasyonları ve ışınlamaları, sarkoidoz, tüberküloz, sifiliz, bazal menenjit gibi hastalıklarda, hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği, Cushing sendromu, insülinoma ve hiperinsülinizm, psödohipoparatiroidizm tip 1, hipogonadizm ve polikistik over sendromu gibi endokrin bozukluklarda obezite görülür (101).

Kromozomal anomalilerle seyreden Turner sendromu, Down sendromu, Klinefelter sendromu, Cohen sendromu, Karpenter sendromu gibi ender görülen bazı sendromlarda obezite görülür (82).

Son zamanlarda yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin genetik faktörle ilişkisini göstermektedir. Aşırı kilolu ebeveynlerin çocukları da aşırı kilolu olma eğilimindedir (84).

Bununla birlikte genetik faktörler özel bir çevresel bağlamla işlev görür ve bu şekilde fenotipik sonuçlar ortaya çıkar. Kilo almaya genetik yatkınlık birey özel bir çevreye maruz kaldığında kendini gösterir (102,103).

İkizler ve evlat edinilmiş çocuklarla yapılan çalışmalarda çekirdek ailede obezite geçişinin %30-50, evlat edinilmiş çocuklarda %10-30, ikizlerde ise %50-80 olduğu gösterilmiştir. Obezite etyolojisindeki en önemli faktörlerden birisi ebeveynlerin obez olmasıdır. Her iki ebeveyni obez olan çocuklarda obezite gelişme sıklığı %80, ebeveynlerden birisi obez olanlarda %40, her iki ebeveyni de obez olmayanlarda ise %7 olarak bildirilmiştir (84).

Obezitenin ailesel birikim gösterdiği bilinmektedir. Ancak obezitenin eşlik ettiği bazınadır hastalıklar hariç, obez bireylerin büyük bir çoğunluğu tam bir Mendeliyen kalıtım göstermemektedir. Obezitenin kalıtılabilirlik düzeyi ikiz çalışmaları, evlatlık ve aile çalışmaları ile saptanmıştır. VKİ temel alınarak yapılan çalışmalarda, aynı yumurta ikizleri ve ayrı yumurta ikizleri ya da ayrı yetiştirilmiş aynı yumurta ikizlerinin VKİ varyasyonunda %70

düzeğinde birikme göstererek yüksek kalıtılabilirlik düzeyi oluşturdıkları saptanmıştır. Evlat edinilmiş çocuklarla yapılan çalışmalar %30 ve daha az kalıtılabilirlik düzeyi göstermiştir.

Aile çalışmaları ise genellikle ikiz ve evlat edinilmiş çocuklarla yapılan çalışmalar arasında orta düzeyde bir kalıtılabilirlik göstermiştir. Bazı çalışmalarda ise, VKİ için kalıtılabilirlik düzeyi %25-40 olarak bildirilmiştir (104,105).

Birinci derece akrabalarda, obezite ya da aşırı kilo olduğunda obez olma riski “lambda coefficient” diye adlandırılan istatistik metotla hesaplanabilmektedir. Bu yöntem, biyolojik akraba obez olduğunda, diğer bireylerdeki obez olma risk oranını, popülasyondaki risk ile karşılaştırmaktadır. Ayrıca o bireydeki obezitenin ciddiliğine bağlı olarak da risk artmaktadır. Aşırı obezite riski (VKİ> 45 kg/m<sup>2</sup>), aşırı obez kişilerin ailelerinde 8 kat daha yüksek bulunmuştur. Kanada’da 15245 kişiyle yapılan bir çalışmada, obezitenin ailesel riskinin obezlerin akrabalarında, genel topluma göre 5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (106,107).

Diyet kompozisyonu obezite için başka bir etyolojik faktördür. Yüksek yağlı besin alanlarda, sukroz ihtiva eden içecekleri kullananlarda ve kafeterya tipi gıda tüketenlerde ihtiyaçtan fazla olarak alınan enerji yağ olarak depo edilmektedir. Özellikle sature (doymuş) yağ tüketimi ile VKİ artışı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (82).

Enerji alımını ve enerji tüketimi arasındaki ilişki pozitif veya negatif enerji balansını ortaya çıkararak beden ağırlığını değiştirmektedir. O halde obezite yalnızca enerji alımının, enerji tüketimini aştığı zaman olmaktadır. Bugünkü çevremiz limitsiz olarak kolaylıkla elde edilebilen, oldukça ucuz, çok lezzetli ve enerji yüklü gıdalarla doludur.

Buna düşük fiziksel aktiviteli yaşam stili de eklenmiştir. Bu çevresel koşullar, yüksek enerji alımına ve düşük enerji kullanımına neden olmaktadır. Pozitif enerji balansı ile beden kitlesi artmaktadır (108).

Fiziksel inaktivite, obezite gelişmesinin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Modern toplumlarda daha az enerji harcanarak işlerin yürütülme imkanı, vücudun kullanamadığı enerjiyi yağ olarak biriktirmesine neden olmaktadır (82,109,110).

Yapılan bir çalışmada obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının %67.5 gibi çok önemli bir oranda olduğu tespit edilmiştir (82).

Kilo artışı, yaygın kullanılan birçok ilacın sık fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisi olarak ortaya çıkabilmektedir. Duyarlı kişilerde kilo artışı klinik olarak anlamlı obeziteyle ve ilişkili komorbiditeleri ile sonuçlanabilir (77).

Tablo 11: Obeziteye neden olan ilaçlar

<b>Antidepresanlar:</b> Amitriptilin, doksepin, mirtazapin, imipramin, nortriptilin, fenelzin, SSRI'lar
<b>Duygudurum düzenleyicileri:</b> Lityum, valproik asit, karbamazepin
<b>Antipsikotikler:</b> Klorpromazin, klozapin, tioridazin, olanzapin, sertindol, risperidon, trifluoperazin, flufenazin
<b>Antimigren ve antihistaminikler:</b> Siproheptadin, flunarizin, pizotifen
<b>Antidiyabetikler:</b> Sülfonüreler, bütün insülin preparatları, glitazonlar
<b>Glikokortikoidler:</b> Farmakolojik dozları
<b>Beta blokörler:</b> Non-spesifik (örnek: propranolol)
<b>Seks hormonları:</b> Östrojen (yüksek doz), megestrol asetat, tamoksifen
<b>Diğer:</b> Bazı antineoplastik ajanlar.

İlaç nedenli obezitede yer alan teorik mekanizmalar ise; Serotonerjik ve dopaminerjik aktivitede azalma, yağ asitlerinin beta oksidasyonunun bozulması ve substrat oksidasyonundaki diğer değişiklikler, sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalması, enerji sarfiyatının azalması, sedasyon, ağız kuruması ve kalorili içeceklerin alınımının artmasına neden olan antikolinerjik yan etkiler, hipotalamik leptin ve nöropeptid Y aktivitesinde değişiklik şeklinde özetlenebilir (77).

Obezitenin sigara kullanımı ve bırakılması ile de bağlantısı olduğu düşünülmektedir. Sigaranın bırakılmasını izleyerek iştah artar. Sigara, Tiroid Stimulan Hormon (TSH) aktivitesini ve metabolizmasını artırır. Sigara bırakıldığı zaman bunlar normale döner. Sigara içenlerde tiroid aktivitesindeki artış enerji harcamasının artmasına, böylece obeziteden korunmaya neden olabilir. Bununla birlikte sigara içmek bir zayıflama yöntemi değildir (111).





## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, hasta dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi şeklinde yapılmıştır. Çalışma grubunu, Ocak 2005 – Ocak 2013 tarihleri arasında, 19 Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Hematoloji kliniğinde HL ve DLBCL tanısı alan ve takibi yapılan toplam 378 olgu oluşturdu. Çalışmamız, 19 Mayıs Üniversitesi Hastanesi yerel etik kurulu tarafından 28 02 2013 tarih ve 340 sayılı kurul toplantısında onanmıştır. Olguların dosyasından yaş, cinsiyet ve tanıları kaydedildi.

Hastalar 60 yaş altı ve 60 yaş üstü olarak gruplandırıldı.

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 (112).

Hastalık Ann Arbor evreleme sistemine göre evrelendirildi (16). 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. Ekstranodal tutulum, dalak tutulumu, bulky hastalık durumu tespit edilerek kayıt edildi. Bulky hastalık tümör boyutu 5 cm'in üstündeki lezyon olarak kabul edildi.

Ek olarak hastaların laboratuvar bulguları (Hb, beyaz küre sayısı, lenfosit, albümin, LDH,) kaydedildi. Hb düzeyleri  $<10,5$  g/dL ve  $\geq 10,5$  g/dL, LDH düzeyleri  $<450$  U/L ve  $\geq 450$  U/L, albumin  $<4$  g/dL ve  $\geq 4$  g/dL olarak gruplandırıldı.

Radyolojik bulguları (çoğunlukla tomografi, ayrıca ultrasonografi) kayıt edildi. Hastalar Rt (Radyoterapi) ve Kt (Kemoterapi) öykülerine göre gruplandırıldı.

HL hastalarının IPS, DLBCL hastalarının ise IPI skorları belirlendi. IPI skoru 0-1 düşük, 2 düşük-orta, 3 yüksek-orta, 4-5 yüksek IPI skoru olarak gruplandırıldı. IPS skoru 0-7 aralığında değerlendirildi. Parametreleri eksik hastaların IPI ve IPS skoru hesaplanamayan olarak kaydedildi.

Hastaların tanı anındaki boy ve vücut ağırlıklarından vücut kitle indeksi hesaplandı.

Hasta dosyalarından hastaların şimdiye kadar almış oldukları tedaviler, izlem süreleri (ay olarak) elde edildi. Hastaların hayatta olup olmadığı belirlendi. Hastaların son durumları tam yanıt (CR), doğrulanmamış tam yanıt (uCR), kısmi yanıt (PR), yanıtız (stabil hastalık), progresyon, relaps, exitus ve takip dışı olarak belirlendi. Yanıt değerlendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo 12'de verilmiştir (113).

Genel sağkalım (OS), tanı anından itibaren ölüme veya son kontrole kadar geçen süre olarak belirlenerek ay cinsinden hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım (PFS); hastaların ilk tanı aldıkları tarihten, CR ve uCR olanların hastalıklarının tekrarladığı ilk tarihe veya son izlem tarihine veya ölüme kadar geçen süre, PR ve yanıtız hastalığı olanların hastalıklarının ilerlediği ilk tarihe, son izlem tarihine veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Tablo 12: NHL’de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

<b>Klinik tam yanıt (CR)</b>	Tedavi öncesinde var olan hastalıkla ilgili tüm semptomların kaybolması LDH’ın normale dönmesi (başka nedenlere bağlanabilen yükseklik hariç) Lenf bezindeki büyüklüğün 1 cm’den az olması Tedavi öncesinde var olan splenomegalinin ve başka nedene bağlı olmayan tüm organ büyüklüklerinin normale dönmesi Karaciğer ve dalaktaki tüm nodüllerin kaybolması Tedavi öncesinde var olan kemik iliği tutulumunun kaybolması
<b>Doğrulanmamış tam yanıt (uCR)</b>	Tedavi öncesinde var olan hastalıkla ilgili tüm semptomların kaybolması LDH’ın normale dönmesi (başka nedenlere bağlanabilen yükseklik hariç) Lenf bezinin büyüklüğünün 1.5 cm’den büyük olmaması ve tedavi öncesine göre boyutun %75 azalma olması Tanımlanmamış kemik iliği tutulumu
<b>Kısmi yanıt (PR)</b>	En büyük 6 lenf bezinde dikey olarak %50’den fazla küçülme Tedavi öncesinde var olan splenik/hepatik nodüllerin %50’den fazla küçülmesi Hiçbir lezyonun (örneğin lenf bezi ya da hepatik nodül gibi) %25’den fazla büyümemesi Yeni lezyon gelişmemesi
<b>Yanıtızlık (stabil hastalık)</b>	Parsiyel yanıt olmaması Progresyon kriterlerine girmemesi
<b>Progresyon</b>	Tedavi öncesinde var olan lenfadenopati, splenik ya da hepatik nodüllerin ya da herhangi 1 lezyonun hacminin %50’den fazla artması Tedavi sırasında ya da bitiminde yeni lezyon ortaya çıkması
<b>Relaps</b>	Tam yanıtta iken hastalığın lezyon ve semptomlarının yeniden ortaya çıkması LDH’nın tekrar yükselmesi (başka nedenlere bağlanabilen yükseklik hariç)

Hastalık evresinin, performans durumunun, B semptom varlığının, IPI ve IPS skorunun, tanı anındaki vücut kitle indeksinin genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma etkileri araştırıldı.

## İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halksağlığı Anabilimdalı'nın yardımlarıyla, araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Verilerin tanımlayıcı özellikleri ortalama  $\pm$  standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verileri değerlendirilirken normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve diğerleri ortanca (en küçük-en büyük) ile, frekans veriler ise yüzde (%) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Kolmogorov-Smirnov* ve *Shapiro-Wilk* testleri ile değerlendirilmiştir. Veriler normal dağılıma uymadığı için ikiden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında *Kruskal-Wallis* testi kullanılmıştır. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise Ki kare testi kullanılmıştır. Genel ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi için *Kaplan-Meier* testi kullanılmış ve bu testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## **BULGULAR**

Araştırmaya Ocak 2005-Aralık 2013 tarihleri arasında hematoloji kliniğinde takip edilen toplam 378 HL ve DLBCL hastası alınmış olup, hastaların 120'si HL, 258'i DLBCL tanılı idi.

## HODGKIN LENFOMA HASTALARININ GENEL ÖZELLİKLERİ

Hastaların boy ortalaması 166.01±9.39 (145-189) cm, vücut ağırlığı ortalaması 72.07±15.82 (33-115) kg, VKİ ortalaması 26.22±5.77 (13.91-42.98) kg/m<sup>2</sup> idi.

Tablo 13: HL hastalarının genel özellikleri-1

<i>Hasta özellikleri</i>	<i>Hastalar (N)</i>		<i>Hastalar (%)</i>
Cinsiyet	Kadın	56	46.7
	Erkek	64	53.3
Yaş	<60 yaş	90	75
	≥60 yaş	30	25
Evre	I-II	91	75.9
	III-IV	29	24.1
ECOG	0-1	71	59.1
	≥2	49	40.9
IPS	0	14	11.7
	1	31	25.8
	2	23	19.2
	3	16	13.3
	4	2	1.7
	5-7	4	3.3
	Hesaplanamayan	30	25
B semptom varlığı	Var	58	49.3
	Yok	62	51.7
Bulky hastalık varlığı	Var	1	0.8
	Yok	119	99.2
Ekstranodal organ tutulumu	Var	2	1.7
	Yok	118	98.3
Dalak tutulumu	Var	0	0
	Yok	120	100

Tablo 14:HL hastalarının genel özellikleri- 2

<i>Hasta özellikleri</i>	<i>Hastalar (N)</i>		<i>Hastalar (%)</i>
Lenfosit/uL	<600	5	4.2
	>600	115	95.8
LDH (U/L)	<450	84	70
	≥450	24	20
	Bilinmeyen	12	10
Albumin (g/dL)	<4	34	28.3
	≥4	56	46.7
	Bilinmeyen	30	25
WBC/uL	≥15000	17	14.2
	<15000	103	85.8
Hb (g/dL)	<10,5	25	20.8
	≥10,5	95	79.2
Hastanın durumu	Ex	37	30.8
	Hayatta	83	69.2
Kt öyküsü	Aldı	116	96.7
	Almadı	4	3.3
Rt öyküsü	Aldı	17	14.2
	Almadı	103	85.8

#### DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARININ GENEL ÖZELLİKLERİ

DLBCL hastalarının boy ortalaması 163±13.37 (115-187) cm, vücut ağırlığı ortalaması 69.83 ±14.43 (40-134) kg, VKİ ortalaması 26.18±5.45 (14.36-55.78) kg/ m<sup>2</sup> idi.

VKİ'ne göre hastaların 15'inin (%5,8) VKİ 18.5 kg/ m<sup>2</sup>'nin altında, 102'sinin (%39.5) VKİ 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında, 85'inin (%32.9) VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında, 53'ünün (%20.5) VKİ 30-39.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında, 3'ünün (%1.2) VKİ 40 kg/m<sup>2</sup> ve üstüydü.

Tablo15: DLBCL hastalarının genel özellikleri-1

<i>Tablo Hasta özellikleri</i>	<i>Hastalar (N)</i>		<i>Hastalar (%)</i>
Cinsiyet	Kadın	124	48.1
	Erkek	134	51.9
Yaş	<60 yaş	103	39.9
	≥60 yaş	155	60.1
Evre	I-II	178	68.9
	III-IV	80	31.1
ECOG	0-1	85	32.9
	≥2	173	67.1
IPI	0-1	67	26
	2	70	27.1
	3	61	23.6
	4-5	27	10.5
	Hesaplanamayan	33	12.8
B semptom varlığı	Var	104	40.3
	Yok	154	59.7
Bulky hastalık varlığı	Var	19	7.4
	Yok	239	92.6
Ekstranodal organ tutulumu	Var	41	15.9
	Yok	217	84.1
Dalak tutulumu	Var	3	1.2
	Yok	255	98.8

Tablo 16: DLBCL hastalarının genel özellikleri-2

<i>Tablo Hasta özellikleri</i>	<i>Hastalar (N)</i>		<i>Hastalar (%)</i>
Lenfosit/uL	<600	242	93.8
	>600	14	5.5
	Bilinmeyen	2	0.7
LDH (U/L)	<450	125	48.4
	≥450	100	38.7
	Bilinmeyen	33	12.9
Albumin (g/dL)	<4	78	30.2
	≥4	132	51.2
	Bilinmeyen	48	18.6
WBC/uL	≥15000	23	8.1
	<15000	235	91.1
	Bilinmeyen	2	0.8
Hb (g/dL)	<10,5	47	18
	≥10,5	209	81
	Bilinmeyen	2	1
Hastanın durumu	Ex	141	54.7
	Yaşıyor	117	45.3
KT öyküsü	Aldı	254	98.4
	Almadı	4	1.6
RT öyküsü	Aldı	46	17.8
	Almadı	212	82.2

#### HODGKIN LENFOMA HASTALARININ ÖZELLİKLERİNİN VKİ İLE İLİŞKİSİ

HL hastalarında OS ile VKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.053).

HL hastalarında PFS ile VKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.420).



Tablo 17: HL hastalarının özelliklerinin VKİ ile ilişkisi

VKİ	<18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	30.0-39.9	≥40	P değeri
Kg/m <sup>2</sup>	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Yaş < 60	4.4	44.4	27.8	20	3.3	0.869
Yaş >60	3.4	44.8	31	13.8	6.9	
Cinsiyet						0.074
Erkek	6.3	41.3	30.2	22.2	0	
Kadın	1.8	48.2	26.8	14.3	8.9	
B semptom						0.466
Var	3.5	50.9	29.8	12.3	3.5	
Yok	4.8	38.7	27.4	24.2	4.8	
Evre						0.897
1	0	43.5	39.1	17.4	0	
2	6	43.3	28.4	17.9	4.5	
3	4.8	47.6	19	23.8	4.8	
4	0	50	25	1.5	12.5	
OS(ay)	45.2	59.28	88.05	71.05	64.75	0.053
PFS(ay)	41.6	48.88	87.26	69.94	26	0.420
Rt						0.833
Aldı	0	52.9	23.5	17.6	5.9	
Almadı	4.9	43.1	29.4	18.6	3.9	
Kt						0.750
Aldı	4.3	45.2	29.6	17.4	3.5	
Almadı	0	50	0	50	0	
Extranodal organ tutulumu						0.639
Var	0	100	0	0	0	

Yok	4.3	43.6	29.1	18.8	4.3	
LDH						0.582
<450 U/L	3.6	42.2	28.9	21.7	3.6	
≥450 U/L	4.2	45.8	33.3	8.3	8.3	
ECOG						0.12
0-1	5.6	49.3	29.6	12.7	2.8	
2-4	2.1	37.5	27.1	27.1	6.3	
IPS						0.386
0	0	50	35.7	7.1	7.1	
1	0	35.5	32.3	22.6	9.7	
2	8.7	30.4	21.7	39.1	0	
3	6.7	60	6.7	20	6.7	
4	0	100	0	0	0	
5-7	0	75	25	0	0	
WBC≥15000/mm <sup>3</sup>	0	70.6	17.6	11.8	0	0.199
<15000/mm <sup>3</sup>	4.9	40.2	30.4	19.6	4.9	
Lenfosit<600/mm <sup>3</sup>	40	60	0	0	0	0.001
≥600/mm <sup>3</sup>	2.6	43.9	29.8	19.3	4.4	
Hb<10,5 g/dL	12	56	16	16	0	0.069
≥10,5 g/dL	2.1	41.5	31.9	19.1	5.3	
Albumin<4 g/dL	3	63.6	15.2	15.2	3	0.074
≥4 g/dL	3.6	32.1	30.4	26.8	7.1	
Hastanın durumu						0.091
Hayatta	3.6	37.3	32.5	22.9	3.6	
Ex	5.6	61.1	19.4	8.3	5.6	

## DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARININ ÖZELLİKLERİNİN VKİ İLE İLİŞKİSİ

DLBCL hastalarında OS ile VKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.514).

DLBCL hastalarında PFS ile VKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.207).

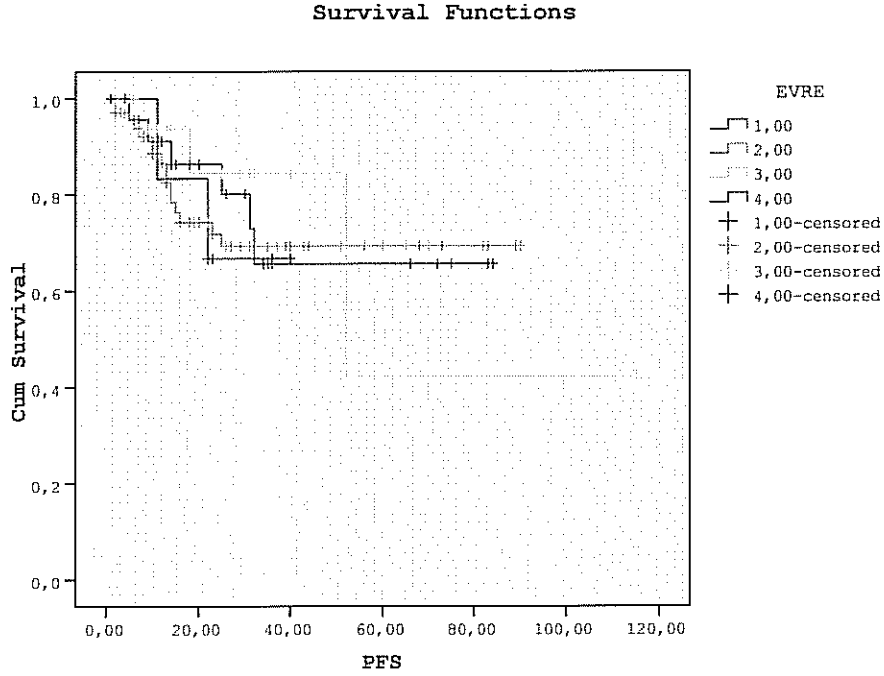
Tablo18: DLBCL HASTALARININ ÖZELLİKLERİNİN VKİ İLE İLİŞKİSİ

VKI Kg/m <sup>2</sup>	<18.5 N(%)	18.5-24.9 N(%)	25.0-29.9 N(%)	30.0-39.9 N(%)	≥40 N(%)	P değeri
Yaş < 60	3.9	39.2	31.4	23.5	2	0.589
Yaş >60	7.1	39.4	34.2	18.7	0.6	
Cinsiyet						0.036
Erkek	6	46.6	31.6	15.8	0	
Kadın	5.6	31.5	34.7	25.8	2.4	
Bulky hastalık						0.003
Var	0	83.3	11.1	5.6	0	
Yok	6.3	36.1	34.9	21.4	1.3	
B semtom						0.510
Var	7.7	40.4	32.7	19.2	0	
Yok	4.6	38.6	33.3	21.6	2	
Evre						0.079
1	0	43.4	35.8	20.8	0	
2	9.6	41.6	26.4	21.6	0.8	
3	4.1	30.6	36.7	24.5	4.1	
4	3.3	36.7	50	10	0	
PFS(ay)	72.76	64.84	53.13	60.30	9	0.207
OS(ay)	126.83	123.93	131.29	138.84	71.83	0.514
Rt						0.603
Aldı	4.3	30.4	39.1	23.9	2.2	

Almadı	6.2	41.2	31.8	19.9	0.9	
Kı Aldı	5.5	39.9	32.8	20.6	1.2	0.332
Almadı	25	0	50	25	0	
Extranodal organ tutulumu						0.832
Var	4.9	39	39	17.1	0	
Yok	6	39.4	31.9	21.3	1.4	
LDH						0.917
<450 U/L	5.6	40.8	31.2	21.6	0.8	
≥450 U/L	4	40.6	32.7	20.8	2	
ECOG						0.777
0-1	6	40.5	32.1	19	2.4	
2-4	5.8	39	33.1	21.5	0.6	
IPI						0.620
Düşük(0/1)	6	49.3	22.4	20.9	1.5	
DüşükOrta(2)	4.3	32.9	34.3	27.1	1.4	
YüksekOrta(3)	3.3	44.3	34.4	16.4	1.6	
Yüksek (4/5)	7.4	33.3	44.4	14.8	0	
Dalak tutulumu						0.754
Var	0	33.3	66.7	0	0	
Yok	5.9	39.4	32.7	20.9	1.2	
Hastanın durumu						0.429
Hayatta	6	38.5	31.6	23.9	0	
Ex	5.7	40	34.3	17.9	2.1	

## HODGKIN LENFOMA HASTALARININ ÖZELLİKLERİNİN PFS İLE İLİŞKİSİ

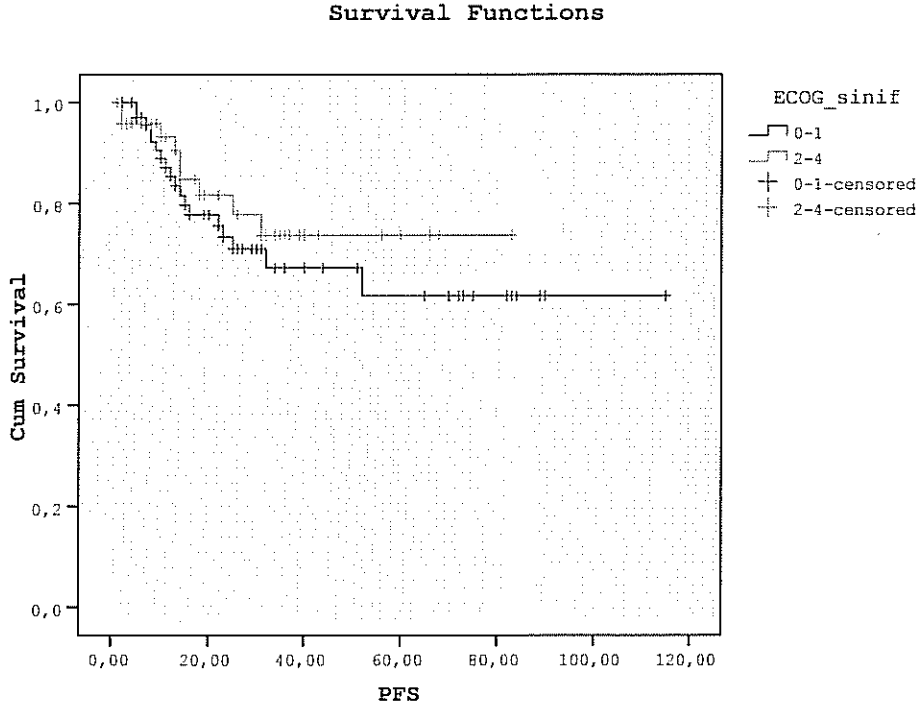
Evre 1 HL hastalarında ortalama PFS 62.5 ay; evre 2 hastalarda 66.26 ay; evre 3 hastalarda 72.64 ay; evre 4 hastalarda 32.16 ay idi. HL hastalarında tanı anındaki evre ile PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.899$ ).



Şekil 1: HL'da evre ile PFS arasındaki ilişki

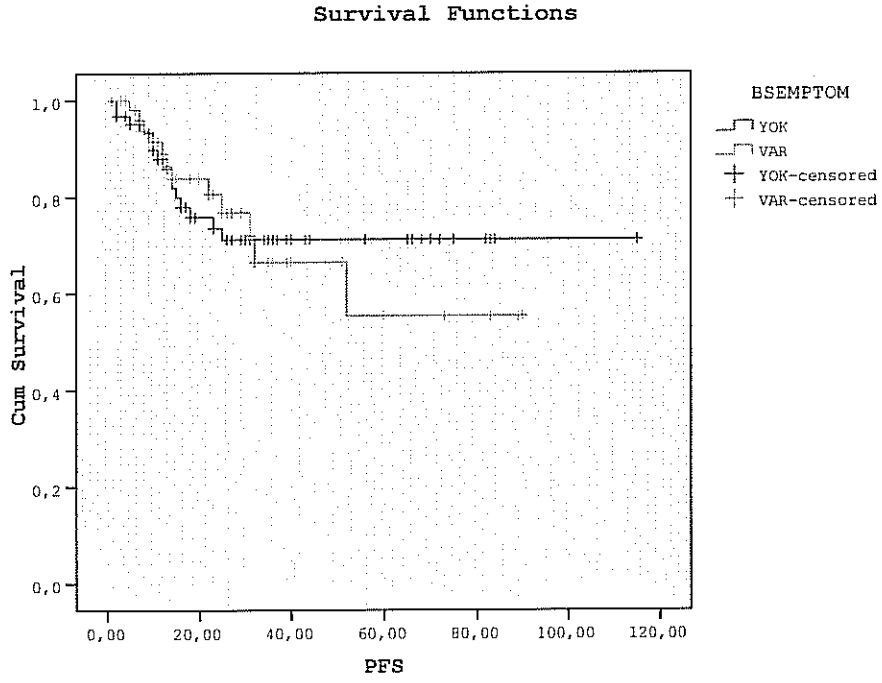
HL'da evreler arasında da PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

ECOG 0-1 HL hastalarında ortalama PFS 78.97 ay iken, ECOG 2-4 hastalarda 65.48 ay idi. ECOG 0-1 ile ECOG 2-4 HL hastaları arasında PFS açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.441$ ).



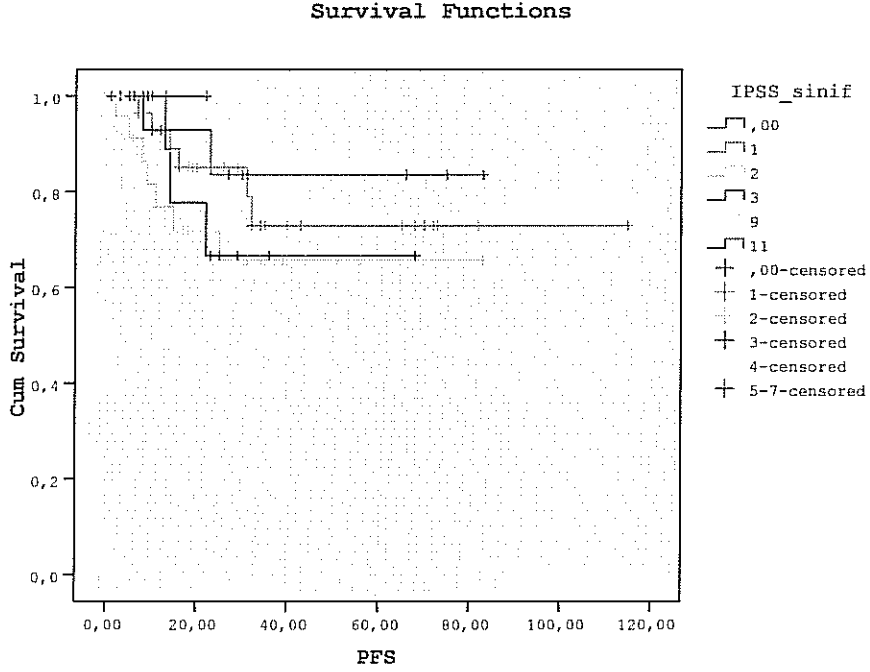
Şekil 2: HL'da ECOG ile PFS arasındaki ilişki

B semptomu olan HL hastalarında ortalama PFS 62.13 ay iken, olmayanlarda 85.59 ay idi. HL'da B semptomu varlığı ile PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.891$ ).



Şekil 3: HL'da B semptom varlığı ile PFS arasındaki ilişki

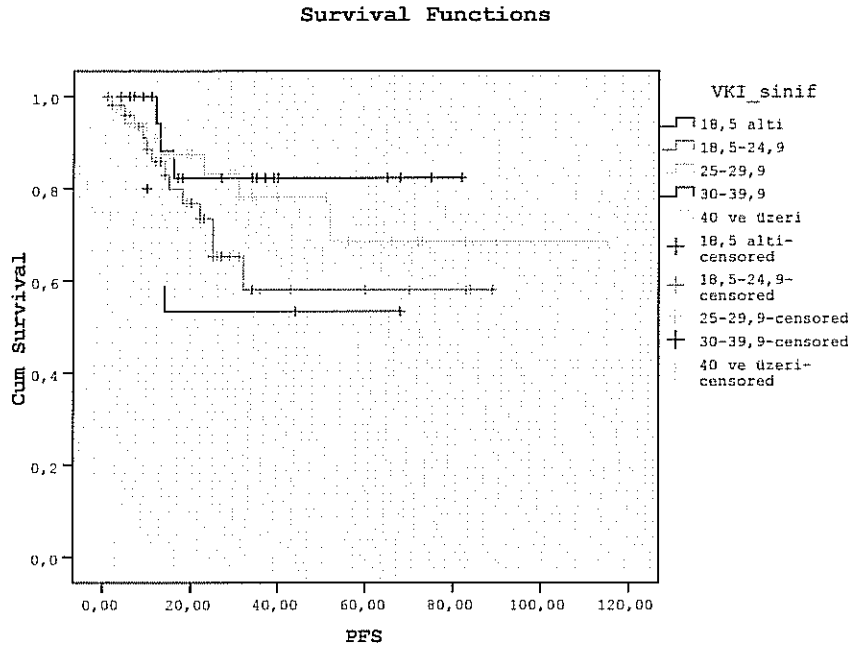
HL hastalarında IPS skoru ile PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.834).



Şekil 4: HL'da IPS skoru ile PFS arasındaki ilişki



VKİ 18.5 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olan HL hastalarında ortalama PFS 41.6 ay iken, VKİ 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlarda 48.88 ay, VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlarda 87.26 ay, VKİ 30-39.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında, olanlarda 69.94 ay, VKİ 40 kg/m<sup>2</sup> ve üstü olanlarda 26 ay idi. VKİ ile PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.42).

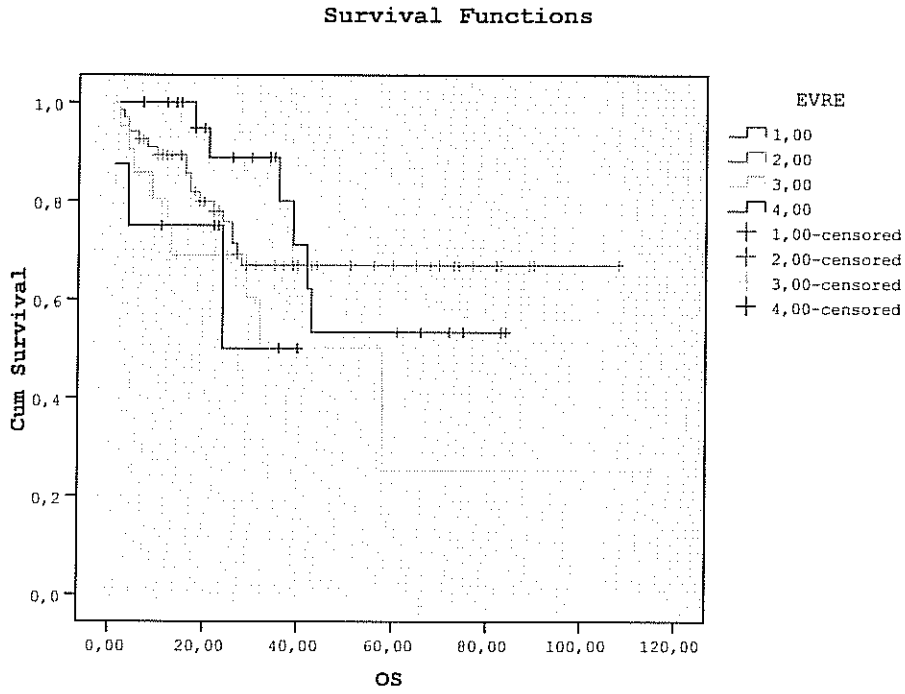


Şekil 5: HL'da VKİ ile PFS arasındaki ilişki

HL'da VKİ'leri arasında da PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

## HODGKIN LENFOMA HASTALARININ ÖZELLİKLERİNİN OS İLE İLİŞKİSİ

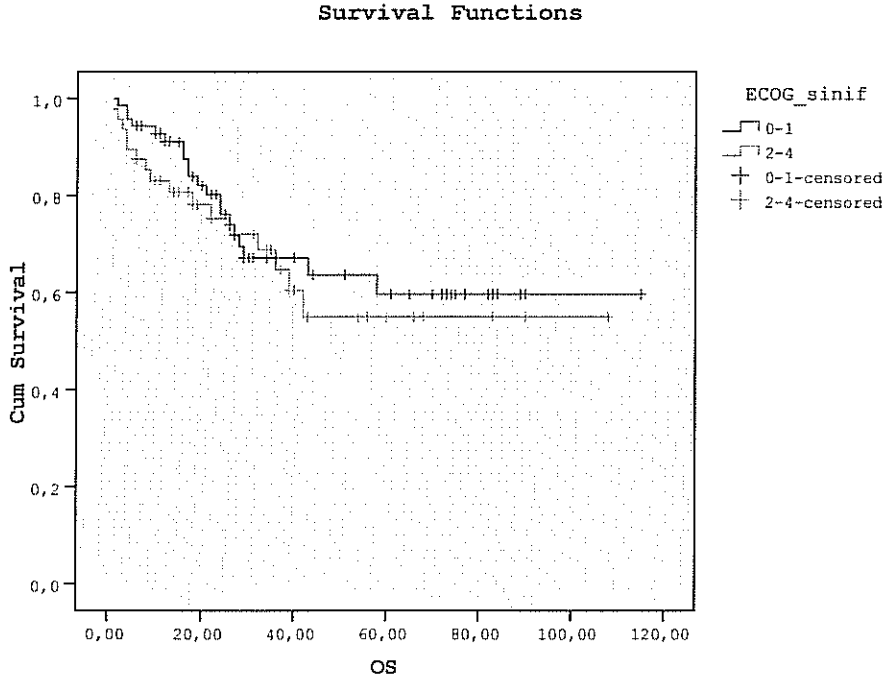
Evre 1 HL hastalarında ortalama OS 61.16 ay iken, evre 2 hastalarda 77.74 ay, evre 3 hastalarda 51.59 ay, evre 4 hastalarda 26.62 ay idi. HL hastalarında tanı anındaki evre ile OS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.205$ ).



Şekil 6: HL'da evre ile OS arasındaki ilişki

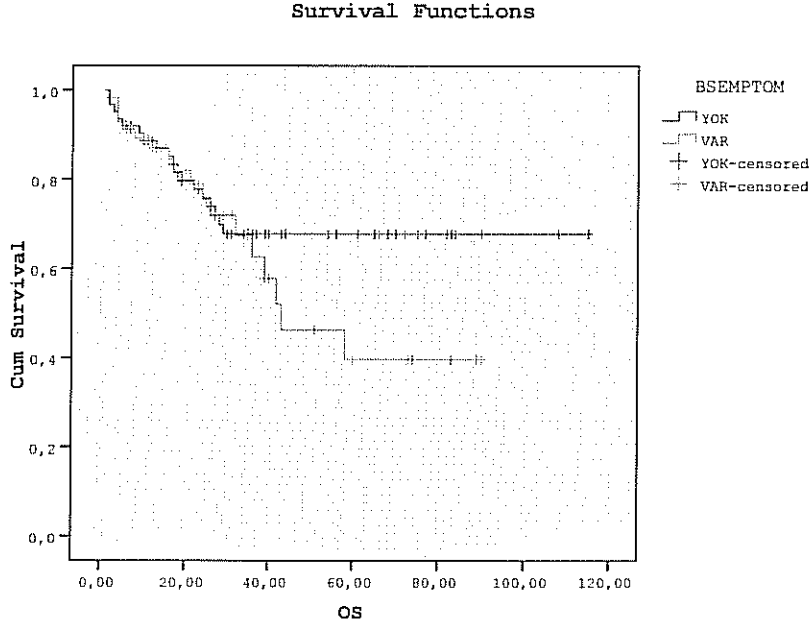
HL'da evreler arasında da OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

ECOG 0-1 HL hastalarında ortalama OS 78.43 ay iken, ECOG 2-4 hastalarda 68.93 ay idi. ECOG 0-1 ile ECOG 2-4 HL hastaları arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.538$ ).



Şekil 7: HL'da ECOG ile OS arasındaki ilişki

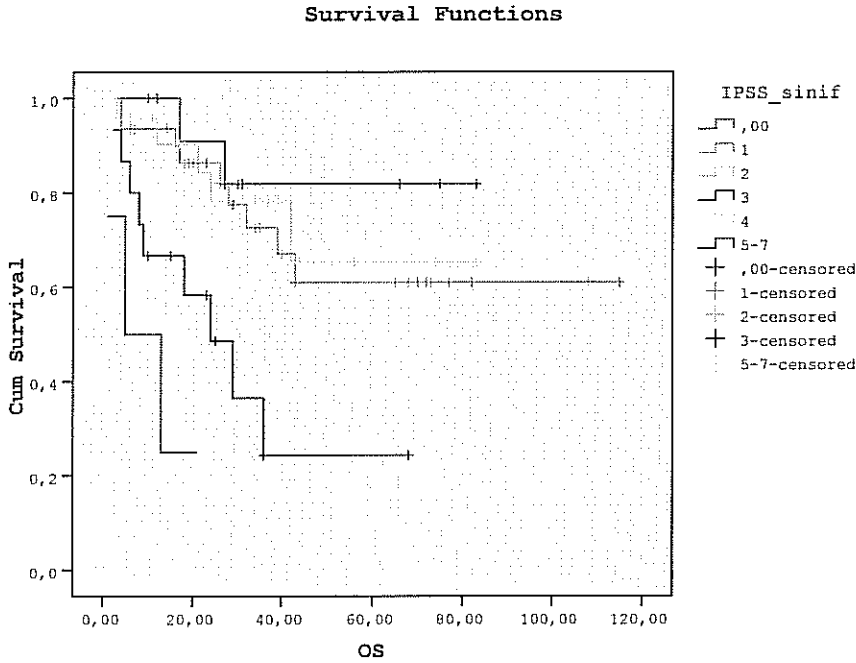
B semptomu olan HL hastalarında ortalama OS 53.45 ay iken, olmayanlarda 83.1 ay idi. HL'da B semptomu varlığı ile OS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.272$ ).



Şekil 8: HL'da B semptom varlığı ile OS arasındaki ilişki

IPS skoru 0 olan HL hastalarında ortalama OS 71.90 ay iken, IPS skoru 1 olan HL hastalarında ortalama OS 80.28 ay, IPS skoru 2 olan HL hastalarında ortalama OS 63.11 ay, IPS skoru 3 olan HL hastalarında ortalama OS 30.19 ay, IPS skoru 4 olan HL hastalarında ortalama OS 3 ay, IPS skoru 5-7 olan HL hastalarında ortalama OS 10.25 ay idi.

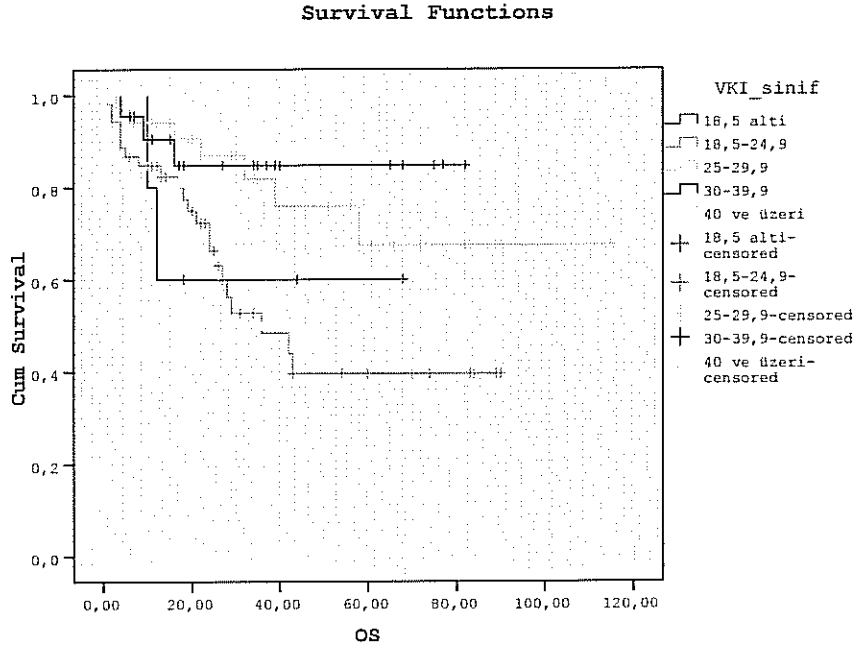
HL hastalarında IPS skoru ile OS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.000$ ).



Şekil 9: HL'da IPS skoru ile OS arasındaki ilişki

IPS skoru 0 olan hastalar ile IPS skoru 3 olan hastalar arasında, IPS skoru 0 olan hastalar ile IPS skoru 4 olan hastalar arasında, IPS skoru 0 olan hastalar ile IPS skoru 5-7 olan hastalar arasında, IPS skoru 1 olan hastalar ile IPS skoru 2 olan hastalar arasında, IPS skoru 1 olan hastalar ile IPS skoru 3 olan hastalar arasında, IPS skoru 1 olan hastalar ile IPS skoru 4 olan hastalar arasında, IPS skoru 1 olan hastalar ile IPS skoru 5-7 olan hastalar arasında, IPS skoru 2 olan hastalar ile IPS skoru 3 olan hastalar arasında, IPS skoru 2 olan hastalar ile IPS skoru 4 olan hastalar arasında IPS skoru 2 olan HL hastaları ile IPS skoru 5-7 olan hastalar arasında, IPS skoru 3 olan HL hastaları ile IPS skoru 4 olan hastalar arasında, IPS skoru 3 olan HL hastaları ile IPS skoru 5-7 olan hastalar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

VKİ 18.5 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olan HL hastalarında ortalama OS 45.2 ay iken, VKİ 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlarda 59.28 ay, VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlarda 88.05 ay, VKİ 30-39.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlarda 71.05 ay, VKİ 40 kg/m<sup>2</sup> ve üstü olanlarda 64.75 ay idi. VKİ ile OS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.053).



Şekil 10: HL'da VKİ ile OS arasındaki ilişki

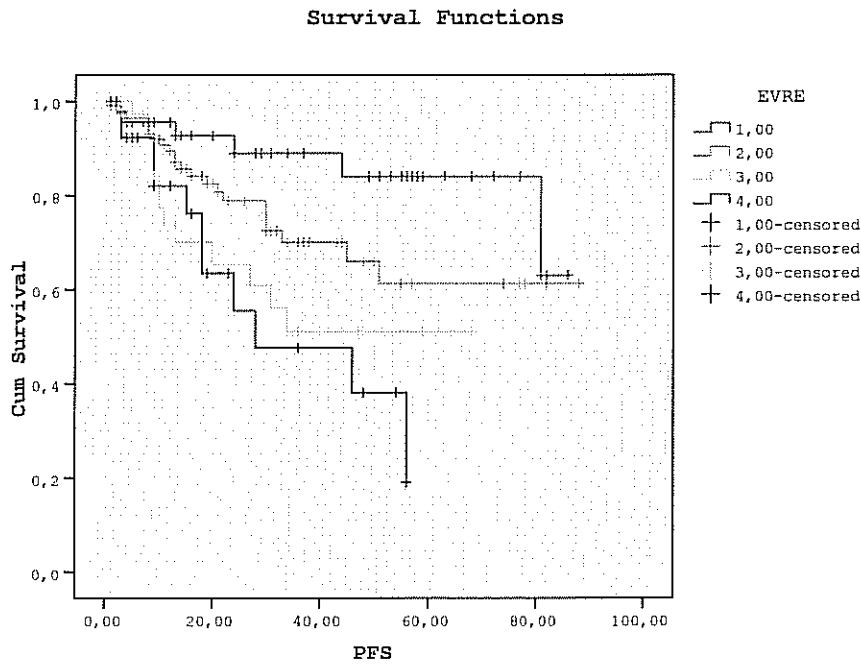
HL'da VKİ'leri ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 19: HL hastalarının özelliklerinin OS ve PFS ile ilişkisi

Hasta özelliklerine göre tedavi yanıtı		OS(ay)	PFS(ay)	P değeri PFS	P değeri OS
Cinsiyet	Kadın	79.24	67.04	0.976	0.089
	Erkek	68.53	80.65		
Yaş	<60 yaş	86.13	81.30	0.498	0.000
	≥60 yaş	30.65	36.96		
Evre	I	61.16	62.5	0.899	0.205
	II	77.74	66.26		
	III	51.59	72.64		
	IV	26.62	32.16		
Performans durumu (ECOG)	0-1	78.43	78.97	0.441	0.538
	≥2	68.93			
		65.48			
B semptom varlığı	Var	53.45	62.13	0.891	0.272
	Yok	83.1			
		85.59			
LDH (U/L)	<450	83.91	92.87	0.018	0.397
	≥450	68.82	50.86		
Albumin (g/dL)	<4	40.51	57.71	0.147	0.001
	≥4	84.38	92.13		
Hb (g/dL)	<10,5	53.34	65.8	0.752	0.122
	≥10,5	78.67	82.72		

## DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARININ ÖZELLİKLERİNİN PFS İLE İLİŞKİSİ

Evre 1 DLBCL hastalarında ortalama PFS 74.83 ay iken, evre 2 hastalarda 63.49 ay, evre 3 hastalarda 42.94 ay, evre 4 hastalarda 34.16 ay idi. DLBCL hastalarında tanı anındaki evre ile PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.003$ ).



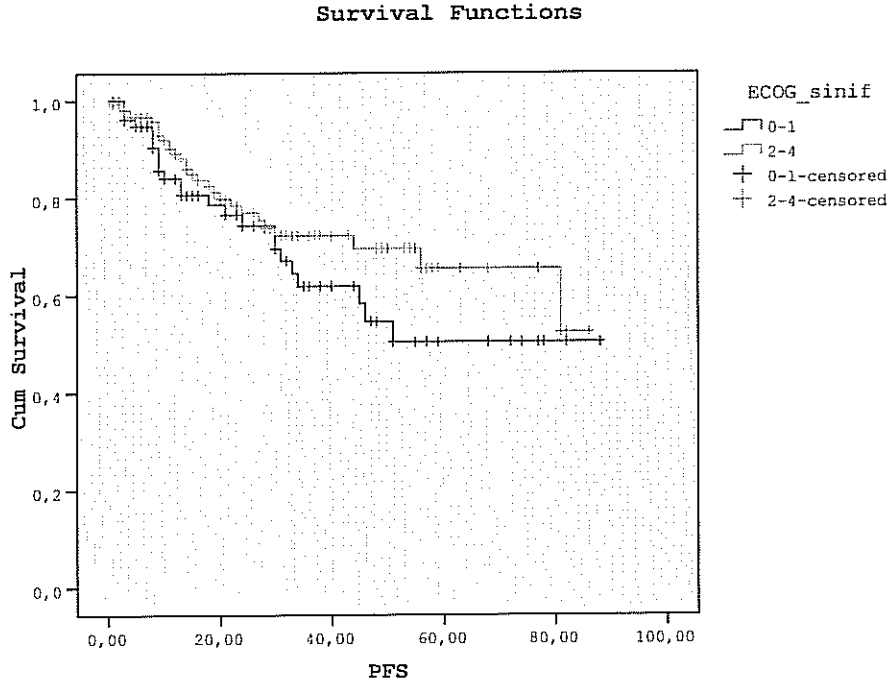
Şekil 11: DLBCL’da evre ile PFS arasındaki ilişki

Evre 1 DLBCL hastaları ile evre 2 hastalar arasında, evre 2 hastalar ile evre 3 hastalar arasında, evre 3 hastalar ile evre 4 hastalar arasında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Evre 1 DLBCL hastaları ile evre 3 hastalar arasında, evre 1 hastaları ile evre 4 hastalar arasında, evre 2 hastalar ile evre 4 hastalar arasında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

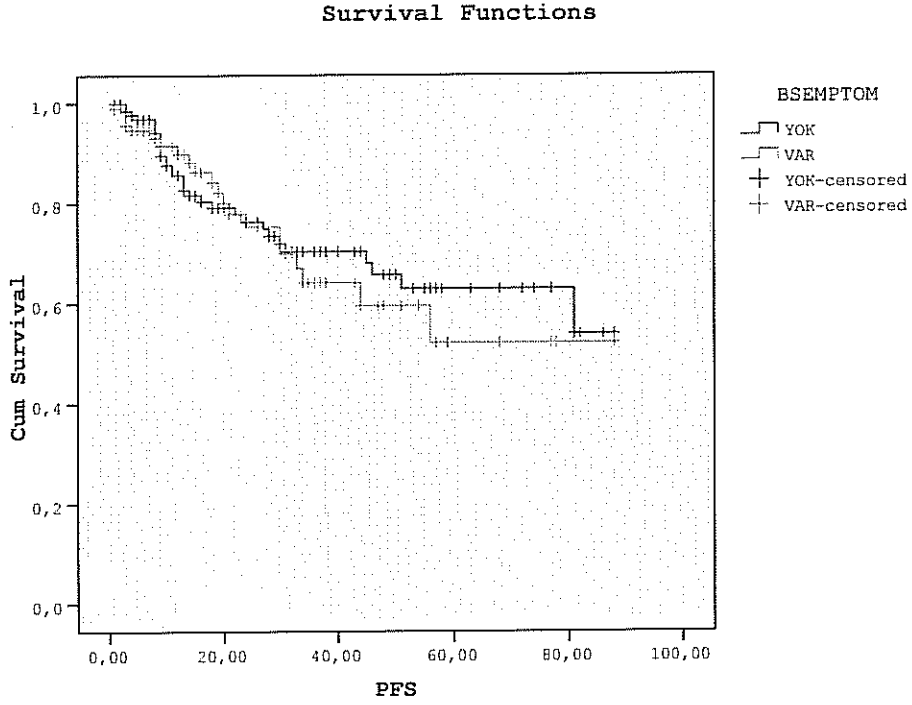


ECOG 0-1 DLBCL hastalarında ortalama PFS 56.65 ay iken, ECOG 2-4 hastalarda 63.51 ay idi. ECOG 0-1 ve ECOG 2-4 hastalar ile PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.200$ ).



Şekil 12: DLBCL’da ECOG ile PFS arasındaki ilişki

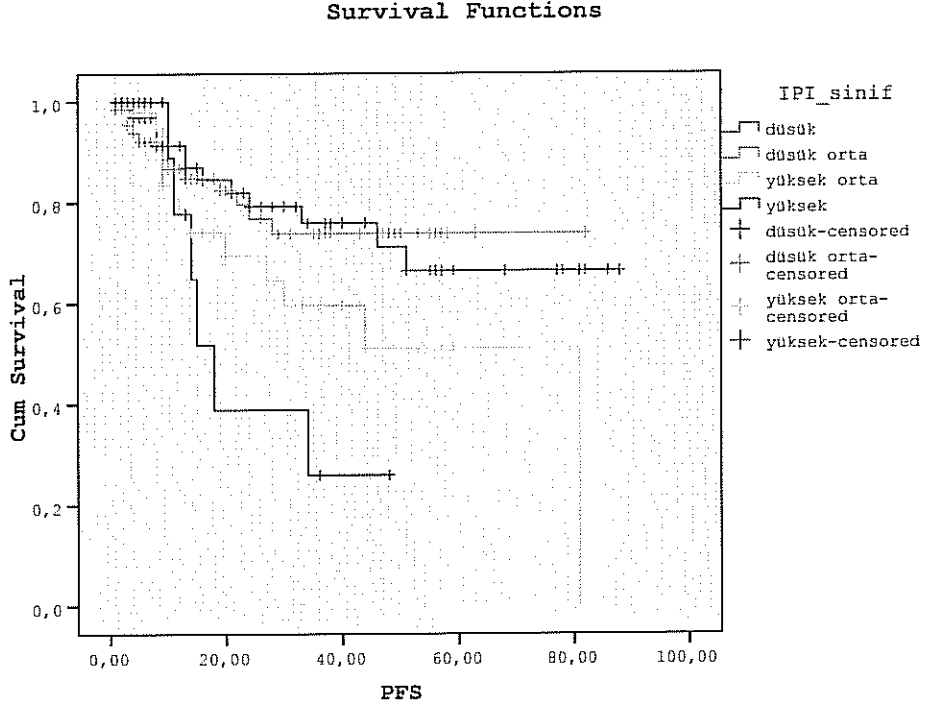
B semptomu olan DLBCL hastalarında ortalama PFS 58.97 ay iken, olmayanlarda 62.77 ay idi. DLBCL hastalarında B semptom varlığı ile PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.669$ ).



Şekil 13: DLBCL’da B semptom varlığı ile PFS arasındaki ilişki

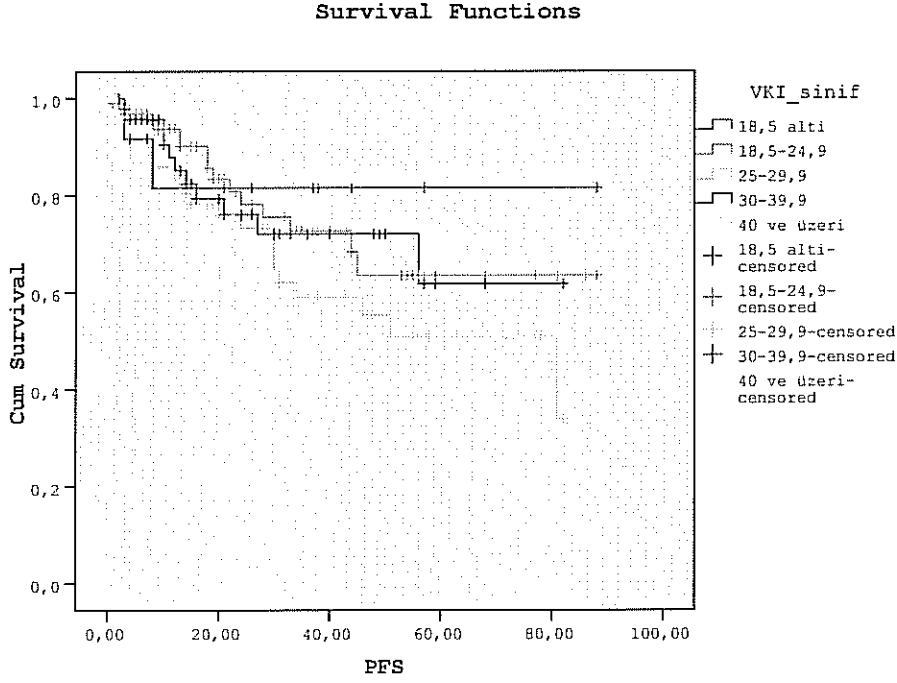
IPI skoruna göre düşük olarak değerlendirilen DLBCL hastalarının ortalama PFS değeri 66.86 ay iken, düşük-orta IPI skorlu hastalarda 64.13 ay, yüksek-orta IPI skorlu hastalarda 51.35 ay, yüksek IPI skorlu hastalarda 25.27 ay idi.

DLBCL hastalarında IPI skoru ile PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.054$ ).



Şekil 14: DLBCL’da IPI skoru ile PFS arasındaki ilişki

VKİ 18,5 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olan DLBCL hastalarında ortalama PFS 72.76 ay iken, VKİ 18,5-24.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlarda 64.84 ay, VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlarda 53.13 ay, VKİ 30-39.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlarda 60.30 ay, VKİ 40 kg/m<sup>2</sup> ve üstü olanlarda 9 ay idi. VKİ ile PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.207).

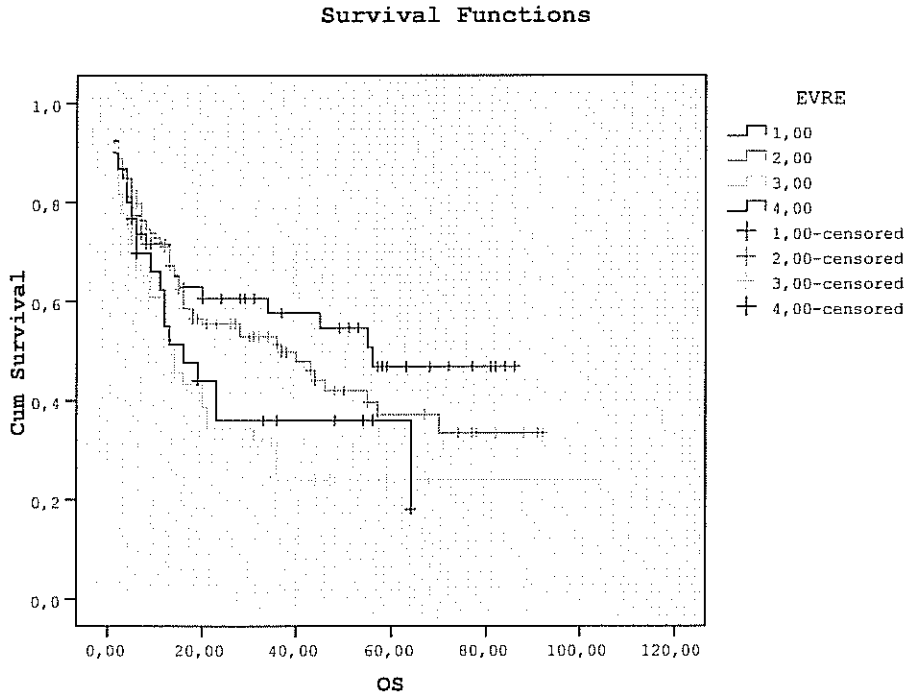


Şekil 15: DLBCL'da VKİ ile PFS arasındaki ilişki

VKİ 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olan DLBCL hastaları ile VKİ 40 kg/m<sup>2</sup> ve üstü olan hastalar, VKİ 30-39.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olan hastalar ile VKİ 40 kg/m<sup>2</sup> ve üstü olan hastalar PFS açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu.

## DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARININ ÖZELLİKLERİNİN OS İLE İLİŞKİSİ

Evre 1 DLBCL hastalarında ortalama OS 49.64 ay iken, evre 2 hastalarda 45.02 ay, evre 3 hastalarda 34.2 ay, evre 4 hastalarda 29.28 ay idi. DLBCL hastalarında tanı anındaki evre ile OS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.027$ ).

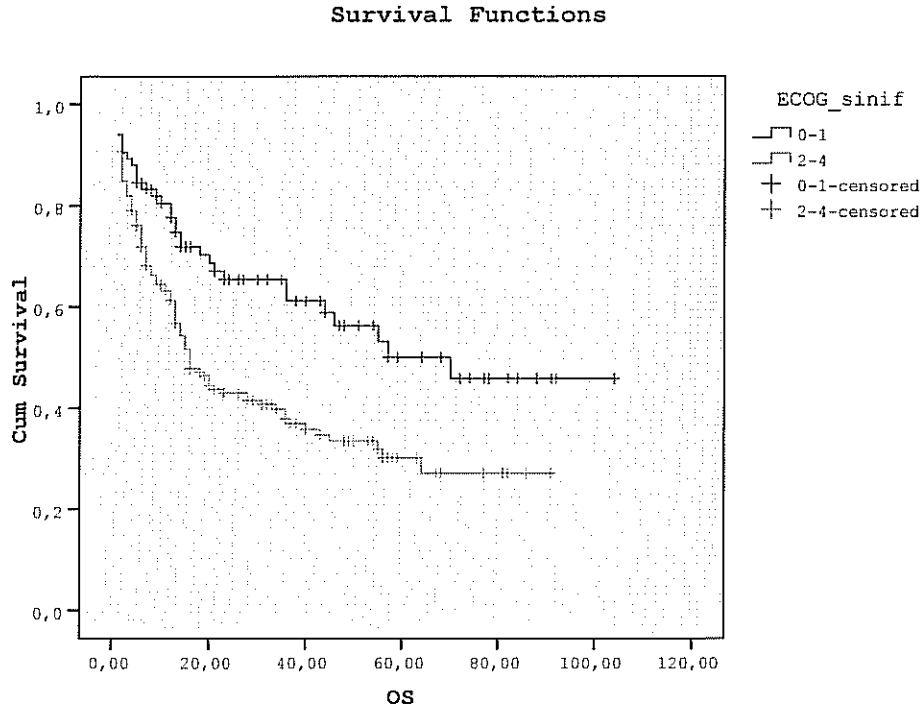


Şekil 16: DLBCL’da evre ile OS arasındaki ilişki

Evre 1 DLBCL hastalar ile evre 2 hastalar arasında, evre 1 hastalar ile evre 4 hastalar arasında, evre 2 hastalar ile evre 4 hastalar arasında, evre 3 hastalar ile evre 4 hastalar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

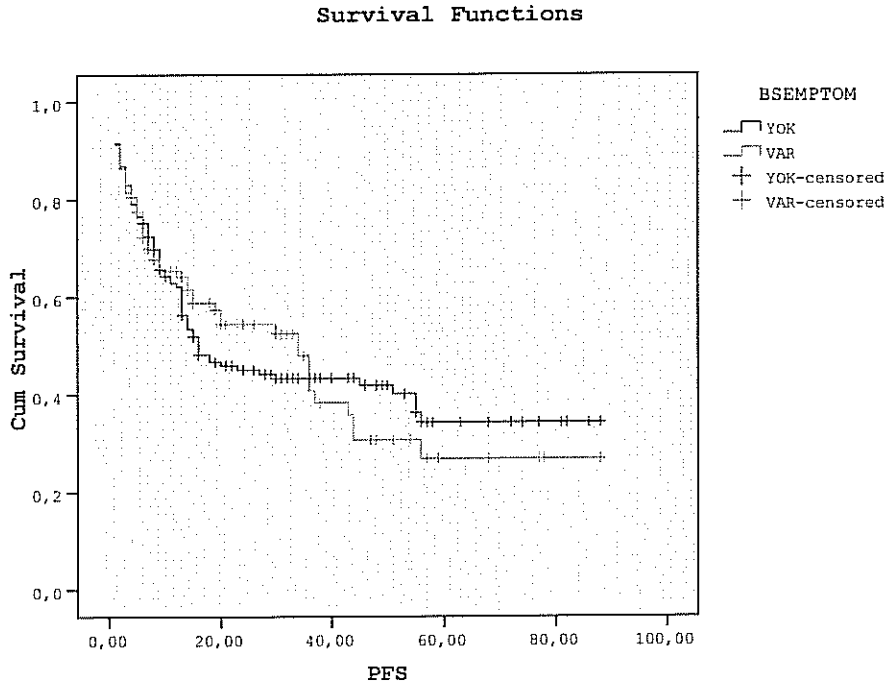
Evre 1 DLBCL hastalar ile evre 3 hastalar arasında, evre 2 hastalar ile evre 3 hastalar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

ECOG 0-1 DLBCL hastalarında ortalama OS 61.03 ay iken, ECOG 2-4 hastalarda 36.65 ay idi. DLBCL’da ECOG 0-1 ve ECOG 2-4 hastalar ile OS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.001$ ).



Şekil 17: DLBCL’da ECOG ile OS arasındaki ilişki

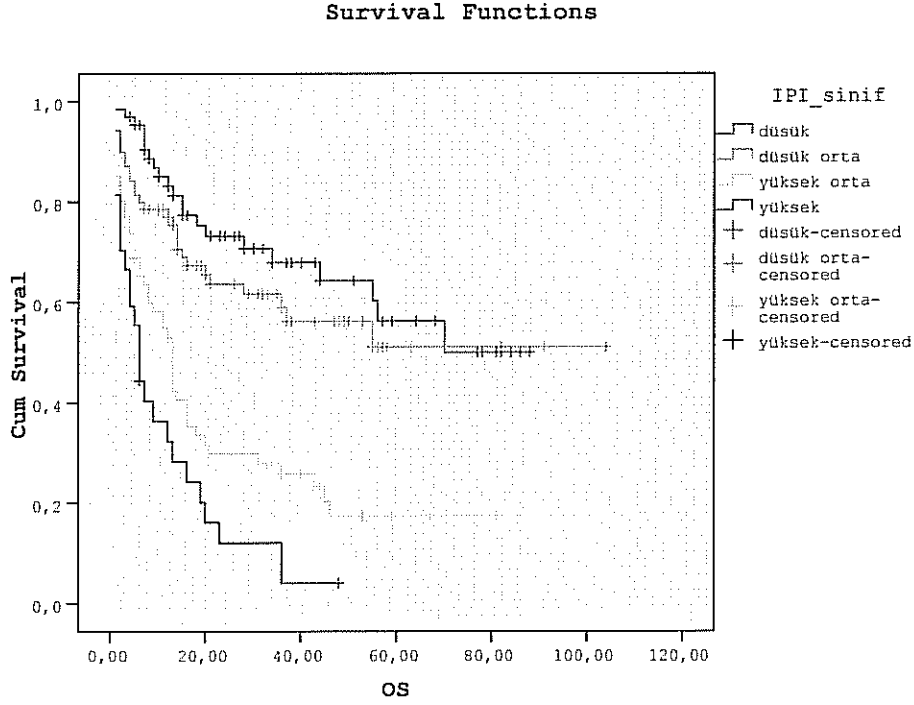
B semptomu olan DLBCL hastalarında ortalama OS 37.92 ay iken, olmayanlarda 39.86 ay idi. DLBCL hastalarında B semptom varlığı ile OS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.969$ ).



Şekil 18: DLBCL’da B semptom varlığı ile OS arasındaki ilişki

IPI skoru düşük olarak değerlendirilen DLBCL hastalarının ortalama OS değeri 58.93 ay iken, düşük-orta IPI skorlu hastalarda 61.51 ay, yüksek-orta IPI skorlu hastalarda 24.88 ay, yüksek IPI skorlu hastalarda 11.32 ay idi.

DLBCL hastalarında IPI skoru ile OS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.000$ ).

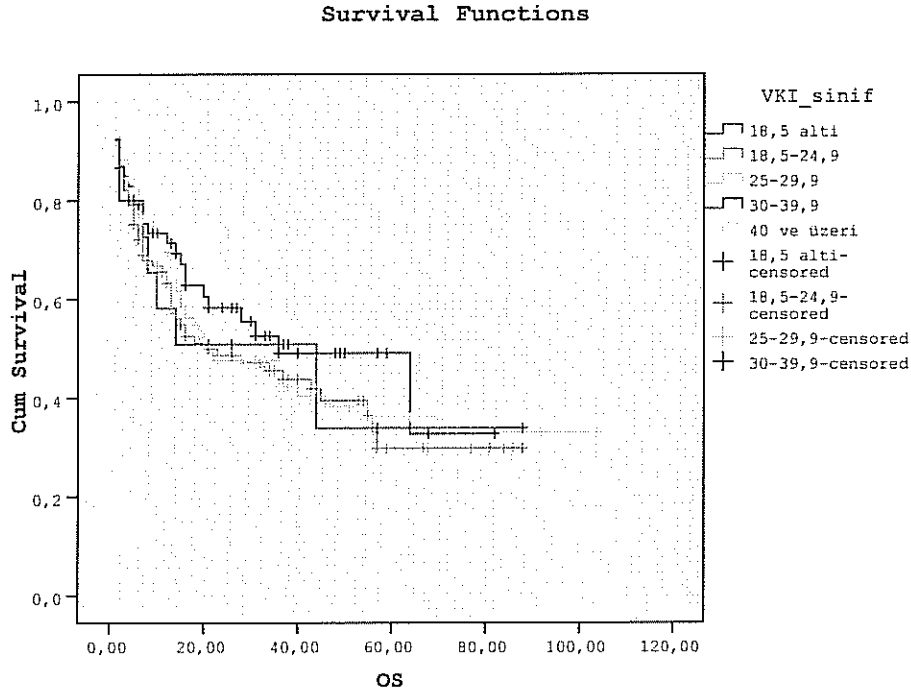


Şekil 19: DLBCL’da IPI sınıfı ile OS arasındaki ilişki

IPI skoru düşük olarak değerlendirilen DLBCL hastaları ile yüksek-orta IPI skorlu hastalar, IPI skoru düşük olarak değerlendirilen hastalar ile yüksek IPI skorlu hastalar, IPI skoru düşük-orta olarak değerlendirilen hastalar ile yüksek-orta IPI skorlu hastalar, IPI skoru düşük-orta olarak değerlendirilen hastalar ile yüksek IPI skorlu hastalar, IPI skoru yüksek-orta olarak değerlendirilen hastalar ile yüksek IPI skorlu hastalar OS açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu.



VKİ 18.5 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olan DLBCL hastalarında ortalama OS 126.83 ay iken, VKİ 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlarda 123.93 ay, VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlarda 131.29 ay, VKİ 30-39.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlarda 138.84 ay, VKİ 40 kg/m<sup>2</sup> ve üstü olanlarda 71.83 ay idi. DLBCL'da VKİ ile OS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.514).



Şekil 20: DLBCL'da VKİ İLE OS arasındaki ilişki

Gruplar arasında yalnızca VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olan DLBCL hastaları ile VKİ 40 kg/m<sup>2</sup> ve üstü olan hastalar, VKİ 30-39.9 kg/m<sup>2</sup> aralığında olan hastalar ile VKİ 40 kg/m<sup>2</sup> ve üstü olan hastalar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Tablo 20: DLBCL hastalarının özelliklerinin OS ve PFS ile ilişkisi

Hasta özelliklerine göre tedavi yanıtı		OS(ay)	PFS(ay)	Pdeğeri PFS	P değeri OS
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	40.87	65.26	0.040	0.342
	Erkek	48.21	55.82		
<b>Yaş</b>	<60 yaş	68.94	63.9	0.283	0.000
	≥60 yaş	29.54	57.19		
<b>Evre</b>	I	49.64	74.83	0.003	0.027
	II	45.02	63.49		
	III	34.20	42.94		
	IV	29.28	34.16		
<b>Performans durumu (ECOG)</b>	0-1	61.03	56.65	0.200	0.001
	≥2	36.65	63.51		
<b>IPI</b>	0-1	58.93	66.86	0.054	0.000
	2	61.51	64.13		
	3	24.88	51.35		
	4-5	11.32	25.27		
<b>B semptom varlığı</b>	Var	37.92	58.97	0.669	0.969
	Yok	39.86	62.77		
<b>Bulky hastalık varlığı</b>	Var	27.19	36.74	0.297	0.221
	Yok	47.24	61.95		
<b>Ekstranodal organ tutulumu</b>	var	29.41	67.32	0.152	0.049
	yok	56.22	59.08		
<b>Dalak tutulumu</b>	Var	15.66	34	0.421	0.121
	Yok	47.07	61.82		
<b>LDH U/L</b>	<450	56.22	68.64	0.003	0.000
	≥450	29.41	48.52		
<b>Albumin (g/dL)</b>	<4	32.36	61.98	0.292	0.000
	≥4	64.48	62.10		
<b>Hb (g/dL)</b>	<10,5	29.7	52.13	0.143	0.031
	≥10,5	49.54	62.89		

## TARTIŞMA

Çalışmamızda HL hastalarında VKİ ile OS, PFS arasında ilişki saptanmamıştı oysa Landgren ve ark. nın yapmış olduğu küçük bir çalışmada fazla yağ dokusunun artmış genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (114).

HL'da tanı anındaki lenfosit sayısının 600/uL' nin üstü olması ile VKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.001$ ). Bu konu ile ilgili literatürde çalışma saptanmadı.

Çalışmamızda DLBCL hastalarında tanı anında yaşı 60 yaştan büyük veya küçük olması ile VKİ arasında ilişki bulunmamasına rağmen Shenoy ve ark. nın, Carson ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada obez hastalarda tanı anındaki yaş ortalaması obez olmayanlara göre daha düşüktü, aynı durum zencilerde de saptanmıştı (115,116).

DLBCL hastalarında cinsiyet ile VKİ arasında istatistiksel açıdan kadın cinsiyet lehine anlamlı fark bulundu ( $p=0.036$ ). Bu durumun genel olarak sağlıklı populasyonda kadın VKİ' nin erkek VKİ'den büyük olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

DLBCL hastalarında cinsiyet, tanı anındaki evre ile PFS arasında kadın cinsiyet ve düşük evre lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.040$ ). Başka çalışmalarda ise cinsiyet ile OS ve PFS arasında ilişki saptanmamıştır (60,117,118,119,120,121,122).

Çalışmamızda DLBCL hastalarında VKİ ile OS ve PFS arasında ilişki saptanmamıştı, oysa Carson ve ark. nın çalışmasında 60 yaştan büyük veya küçük olan obez veya aşırı kilolu hastalarda azalmış mortalite saptanmıştır (116).

İleri yaşın kötü prognostik faktör olarak bildirildiği çalışmaların yanında (123,124,125) yaş ile tedavi yanıtı ve sağkalım arasında ilişki saptanılmayan çalışmalar da bulunmaktadır (118,119,126).

DLBCL'da ECOG 0-1 ve ECOG 2-4 hastalar ile OS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.001$ ). ECOG skoru düşük olanlarda azalmış mortalite ve artmış PFS süreleri saptandı. Literatür ile uyumlu idi (60,117,118,119,121,122).

DLBCL hastalarında ektranodal tutulum, LDH'nin 450 U/L'nin altı veya üstü olması, IPI skoru ile OS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. LDH'nin 450 U/L'nin altı olması sağkalım üzerine pozitif prognostik faktördü.

Dumontet ve ark. nın çalışmasında da LDH'nin NHL'da önemli bir prognostik faktör olduğu görülmüştür (127).

Ekstranodal tutulumu olan hastalarda daha uzun OS ve PFS süreleri saptandı. IPI skoru düşük olan hastalarda daha uzun OS ve PFS süreleri saptandı.

Bizim çalışmamızın aksine literatürde ekstranodal organ tutulumu olan ve olmayan DLBCL hastalar karşılaştırıldığında; tedavi yanıtları ve sağkalım oranları arasında anlamlı fark bildirilmemiştir (60,125,128,129).

IPI skoru ile tedavi yanıtı ve sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur. IPI skoru yükseldikçe, kötü tedavi yanıtı, daha kısa OS ve PFS süresi bildirilmiştir (60,117,119,123,125,130,131).

Anemi varlığı, lenfomalarda kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (60,119,128,132).

Bizim sonuçlarımız, literatürle benzer olarak hemoglobin düzeylerinin düşük olmasının, kötü tedavi yanıtı ve kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu gösterdi.

Çalışmalarda NHL hastalarında düşük serum albümin düzeylerinin, kötü tedavi yanıtı ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (60,117,119,123,126). Bizim sonuçlarımız da bu konuda literatür ile aynıdır.

Çalışmamızda DLBCL hastalarında PFS ve OS ile VKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaması Chu ve ark. nın yaptığı çalışma ile çelişiyordu.

Chu ve ark. nın yapmış olduğu çalışmanın sonucunda belirgin bir eğilim olmasına rağmen VKİ ile NHL'ye bağlı ölümler arasında ilişki gözlenmemiştir. Santral obezite olmayan olgularda VKİ ile lösemiye bağlı ölümler arasında anlamlı ilişki olduğu rapor edilmiştir (133). Çalışmamızda DLBCL hastalarında OS ve PFS ile VKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamasına rağmen Carson ve ark. nın (116) çalışmasında VKİ ile sağkalım arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Carson ve ark. DLBCL ile artmış VKİ arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak değerlendirmiş, 2534 hastanın analiz edildiği çalışmada tanı anında obez veya kilolu olan vakaların genel sağkalımlarının daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Rituksimab tedavisinin VKİ'den bağımsız olarak ölüm riskini azalttığı saptanmıştır. Bu durumun kilolu veya obez hastalarda kemoterapiye vücut direncinin daha iyi olmasından kaynaklabileceği belirtilmiştir (134).

Oysa Geyer ve ark. nın (135) 1286 NHL hastasının olduğu çalışmalarında yalnızca obez bireylerde artmış VKİ nin azalmış genel sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Jones ve

ark nın çalışmasında Geyer ve ark. nın çalışması ile ters bulgular saptanmıştır. Jones ve ark. nın (136) kemoterapi alan orta derece B hücreli NHL hastalarla yapmış oldukları çalışmada VKİ değerleri ile hem progresyonsuz sağkalımın hem de genel sağkalımın pozitif yönlü ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Artmış VKİ'nin, tedavi almamış orta derece B hücreli NHL hastalarının artmış genel sağkalımı ile belirgin bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak literatürde birbiriyle zıt sonuçları olan çalışmalar mevcuttur.

Han ve ark. (137) 1996-2000 yılları arasında Connecticut'ta NHL tanısı alan 573 kadın hastayı hastalık mortalitesi ile tanı öncesi ve sonrası vücut ağırlığındaki değişim açısından karşılaştıran 7,8 yıl medyan izlem süreli çalışmalarında tanı anından önce zayıf olan hastalarda normal kilolulara göre düşük genel sağkalımın olduğunu bildirmiştir. Yine tanı öncesi kilo kaybı, tedavi sonrası kilo kaybı veya artışının düşük genel sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Chiu ve ark. 35420 hastayı inceledikleri çalışmalarında artmış VKİ ile M. myelom, NHL ve muhtemelen Lösemi mortalitesi riskinin arttığını bildirmiştir (138).

Kemik iliği nakli yapılan hematoloji hastalarında VKİ ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen şu çalışmalar literatürde tespit edilmiştir.

Le Blanc ve ark. allogenic kemik iliği nakli yapılan hastaların VKİ ile sağkalımı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında azalmış VKİ (<20)'nin nakil sonrası artmış mortalite, azalmış sağkalım ve hastalık relapsı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir(139).

Nikolousis ve ark. allojenik kemik iliği nakli yapılan hematoloji hastalarında aşırı kilolu veya obez olmanın hastalık genel sağkalımı ve progresyonsuz sağ kalımı açısından ters bir etkisinin olmadığını bildirmiştir (140).

Navarro ve ark. nın (141) çalışmasında Tarella ve ark. nın (142) çalışmasına göre zıt bulgular saptanmıştır.

Navarro ve ark. otolog hematopoetik hücre transplantasyonu yapılan lenfoma hastalarında VKİ ile mortalite arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Hastalar düşük kilolu, normal kilolu, fazla kilolu ve obez olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Çalışmada 1990-2000 yılları arasında toplam 4681 HL ve NHL hastasının VKİ değerlerinin, genel sağkalım, relaps, transplantasyona bağlı mortalite ve lenfoma dışı ölümler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Transplantasyona bağlı mortalite ve relaps açısından gruplarda anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak genel mortalitede

düşük kilolu grupta istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu, fazla kilolu ve obez grupta da normal kilolu gruba göre mortalitenin daha az olduğu görülmüştür (141).

Tarella ve ark. yüksek doz sekansiyel KT alan ve progenitör hücre otografı uygulanan 121 NHL hastasını retrospektif olarak değerlendirmiş ve bunlarda VKİ'nin prognoza olan etkisini incelemiştir. Çalışmanın sonucunda VKİ değerleri yüksek (>28) hastaların 5 yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalımlarının normal VKİ değerlerine sahip hastalara oranla daha kötü olduğu bildirilmiştir (142).

Fleming ve ark. nın (143), Hansen ve ark. nın (144) çalışmaları da Tarella ve ark. nın çalışmasını doğrular niteliktedir.

VKİ ile NHL riskini literatürde incelediğimiz zaman şu çalışmalar dikkatimizi çekmiştir. Patel ve ark. VKİ ile NHL riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. 1992-2007 yılları arasında, 2074 NHL tanı hastanın değerlendirildiği çalışmada, obez bireylerde (VKI  $\geq 30 \text{kg/m}^2$ ), normal kilodaki kişilere göre NHL insidansının %23 daha fazla olduğu (95% GA 1.08-1.40) tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada boy uzunluğunun NHL ile pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir. VKİ ile en fazla ilişkili olan lenfoma alt grubunun DLBCL, boy uzunluğu ile en fazla ilişkili olan ise kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma olduğu rapor edilmiştir (145).

Chiu ve ark. ABD'de obezite ile NHL riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmada 387 NHL hastası, 535 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda obezitenin NHL riski ile ilişkili olduğu ve bu riskin özellikle 40-49 yaşlar arasındaki obez kişilerde ve küçük lenfositik, follüküler, diffüz büyük B hücreli NHL alt tiplerinde öne çıktığı belirtilmiştir (146).

Larsson ve ark. NHL riski ile obezite arasında ilişkiyi inceleyen çalışmaların meta-analizini yayınlamıştır. 1966-2007 arasındaki çalışmaların değerlendirildiği meta-analizde obezitenin artmış NHL riski ile ilişkili olduğu, özellikle de DLBCL alt tipinde ilişkinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (147).

Larsson ve ark. yaptıkları bir başka meta-analizde VKİ ile NHL ve HL riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmada 1966-2011 yılları arasında bu konuyla ilgili yapılan prospektif çalışmalar alınmıştır. Sonuç olarak hem NHL hem de HL riski ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. VKİ ile DLBCL riski arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmışken diğer

NHL tipleri arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca NHL mortalitesi ile VKİ arasında pozitif yönde ilişki olduğu tespit edilmiştir (148). Çalışmamızda ise DLBCL hastalarında VKİ ile OS, PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştı.

Mascarinec ve ark. obezitenin ve NHL riski arasındaki ilişkinin belli bir yaşta öne çıkabileceğini öngörmüştür. Farklı ırklardan oluşan toplam 87,079 erkek ve 105,972 kadın olgunun alındığı ve bunlardan 461 erkek ve 378 kadın NHL hastasının olduğu çalışmanın sonucunda kişilerin ömür boyu ortalama adipozitelerini, 21 yaşında sahip oldukları ağırlığın; kohorta giriş dönemindeki ağırlıklarına göre daha iyi yansıttığı ifade edilmiştir. Ayrıca 21 yaş ağırlığının NHL etiyojisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Boyun her iki cinste NHL riski ile pozitif ilişkisi saptanmıştır (149).

Chang ve ark. VKİ ve lenfoma riski arasındaki ilişkiyi İskandinavyalı olgular üzerinde değerlendirmiştir. 1999-2002 yılları arasında 3055 NHL ve HL hastası 3187 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda lenfoma riski ve başlıca lenfoma alt tipleri ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (150).

Willett ve ark. Uluslararası Lenfoma Epidemiyolojisi Konsorsiyumu aracılığı ile toplam 10,000 NHL vakasını ve 16,000 kişilik kontrol grubunun bulunduğu 18 vaka-kontrol çalışmasını toplamıştır. Çalışmanın sonucunda obezite ile NHL riski arasında ilişki olduğuna dair herhangi bir kanıt olmadığı, ancak aşırı obezite ile DLBCL arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği belirtilmiştir (151).

Literatürde, lenfomaların yanısıra başka kanser türlerine ait tedavi sonuçları ile hastaların VKİ değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar da bulunmaktadır.

Dignam ve ark. nın, Ewertz ve ark. nın yapmış olduğu çalışmalarda meme kanserinde tanı anında artmış VKİ'nin artmış hastalık nüksü ve ölüm oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (152,153).

Parker ve ark. 1988-2002 yılları arasında cerrahi ile tedavi edilmiş toplam 970 berrak hücreli RCC hastasının vücut ağırlığı ile tümörün patolojik agresif görünümü ve hastalık sağkalımı arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Obez ve aşırı kilolularda normal kilolulara göre daha az agresif tümör görünümü, 5 yıllık sağkalım oranları normal kilolularda %62.3; aşırı kilolularda %76.9; obezlerde %81.7 saptanmıştır (154).

Li ve ark. VKİ'nin pankreas kanserinin riski, tanı yaşı, hastalık sağkalımı ile arasındaki ilişkiyi inceledikleri 841 pankreas adenokarsinomlu hasta ve 754 sağlam bireyin olduğu vaka-

kontrol çalışmalarında obez ve aşırı kilolularda diyabetten bağımsız olarak pankreas kanseri riskinin arttığını, erkeklerde riskin bayanlardan daha fazla olduğunu, normal kilolularda ortalama pankreas kanseri tanı yaşının 64 iken, aşırı kilolularda 61, obezlerde 59 yaş olduğunu, obez ve aşırı kilolularda düşük sağkalım olduğunu saptamıştır (155).

Kwan ve ark. 1990-2006 yılları arasında evre 1-3 14948 meme kanseri tanılı hastanın tanıöncesi VKİ ile hastalık mortalitesini kıyaslayan 7.8 yıl ortalama takipli prospektif çalışmalarında zayıf ve morbid obez hastalarda normal kilolulara göre mortalitenin arttığını, hastalık nüksü ile VKİ arasında ilişki olmadığını bildirmiştir (156).

Conroy ve ark. 3842 meme kanserli hastanın yer aldığı çalışmalarında obez hastalarda, normal ve aşırı kilolulara göre mortalitenin yüksek olduğunu bildirmiştir (157).

Schouten ve ark. epitelyal yumurtalık kanseri vakalı 12 prospektif kohort çalışmanın analizini yayınlamıştır. Boy uzunluğunun ve VKİ nin premenapozal kadınlarda artmış yumurtalık kanseri riski ile ilişkili olduğu, VKİ nin postmenapozal kadınlarda yumurtalık kanseri ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (158).

Pischon ve ark. 6.1 yıl izlem süreli 368277 sağlam bireyin olduğu prospektif çalışmalarında artmış bel çevresi ve bel-kalça oranının her iki cinste artmış kolon kanseri ile ilişkili olduğunu, rektum kanseri ile ilişkisiz olduğunu saptamıştır (159).

Wallin ve ark. nın 15 kohort çalışma ve 5 çalışmadan oluşturdukları meta-analizde obez ve aşırı kilolu bireylerde multiple myelom riskinin normal kilolulara göre belirgin bir şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir (160).

Pischon ve ark. nın 348550 hastayı inceledikleri EPIC çalışmasında artmış vücut ağırlığı, VKİ, bel ve kalça çevresi ile RCC riskinin arttığını bildirmiştir. Erkeklerde azalmış bel çevresinin artmış RCC riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (161).

Calle ve ark.nın 900053 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada artmış VKİ'nin her iki cinste özafagus, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas, böbrek, NHL ve Multiple Myelom'a bağlı artmış ölüm oranları ile ilişkili olduğunu, yine erkeklerde prostat ve mide, kadınlarda meme, rahim, serviks, yumurtalık kanserinin artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirmiştir (162).

Dunn ve ark. obez hastalarda artmış malignite riskini, insulin benzeri büyüme faktörü gibi artmış büyüme faktörü miktarına bağlamıştır (163).



Literatürde VKİ ile Lenfoma sağkalımı arasındaki ilişkiyi inceleyen birbiri ile zıt çalışmaların olması nedeni ile bu konu ile ilgili daha çok çalışmanın yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

- 1- Yüksel I.,1990. Lenfomalı hastalarda serum ferritin ve laktat dehidrogenaz izoenzimlerinin dağılımı. Atatürk Üni.Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, Erzurum, 1:1.
- 2- Hochberg J., Waxman IM., Kelly KM., Morris E., Cairo MS., 2009. Adolescent Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Lymphoma: State of the science. *Br. J. Haematol.* 144(1), 24-40.
- 3- Hodgkin T., 1832. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med. Chir. Trans.* 17, 69-97.
- 4- Sternberg C., 1898. Aeber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukemie verlaufende Tuberkolose des lymphatischen Apparates. *Z. Heilkunde.* 19, 21-90.
- 5- Reed D., 1902. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *John Hopkins Hosp. Rep.* 10, 133-93.
- 6- Sarac S., Akyol MU., Kanbur B, Poyraz A ve ark., 2001. Bcl-2 and LMP1 expression in nasopharyngeal carcinomas. *Am. J. Otolaryngol.* 22(6), 377-82.
- 7- Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin DM., 2004. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0, Lyon (France): IARC Press.
- 8- Alexander FE., McKinney PA., Williams J., et al., 1991. Epidemiological evidence for the two-disease hypothesis in Hodgkin's disease. *Int. J. Epidemiol.* 20, 354-61.
- 9- Alexander FE., Ricketts TJ., McKinney PA., et al., 1991. Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int. J. Cancer* 48, 10-4.
- 10- Henderson BE., Dworsky R., Pike MC., et al., 1979. Risk factors for nodular Sclerosis and other types of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 39, 4507-11.
- 11- Clarke CA., Glaser SL., Keegan TH., et al., 2005. Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's Lymphoma incidence in California. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14, 1441-7.
- 12- Rosen PJ., Lavey RS., Haskell CM., 1995. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer Treatment.* 4.th ed. Philadelphia. W.B. Saunder Company 951-979.
- 13- DeVita VT., Mauch PM., Harris NL., 1997. Hodgkin's Disesase In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 5th ed. Philadelphia, Lippincoltt-Raven 2242-2283.
- 14- Stein RS., 1999. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology.* 10th ed Egypt. Mass Pub. 2538-2571

- 15- Friedberg JW., Fischman A., Neuberger D., et al., 2004. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin Lymphoma: a blinded comparison. *Leuk. Lymphoma* 45, 85-92.
- 16- Lister TA., Crowther D., Sutcliffe SB., et al., 1989. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.* 7, 1630-6.
- 17- Bartlett NL., Rosenberg SA., Hoppe RT., Hancock SL., Horning SJ., 1995. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: A preliminary report. *J. Clin. Oncol.* 13(5), 1080-8.
- 18- Cosset JM., Henry-Amar M., Meerwaldt JH., Carde P., Noordijk EM., Thomas J., Burgers JM., Somers R., Hayat M., Tubiana M., 1992. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur. J. Cancer* 28A(11), 1847-50.
- 19- Engert A., Plütschow A., Eich HT., Lohri A., Dörken B., Borchmann P., Berger B., Greil R., Willborn KC., Wilhelm M., Debus J., Eble MJ., Sökler M., Ho A., Rank A., Ganser A., Trümper L., Bokemeyer C., Kirchner H., Schubert J., Král Z., Fuchs M., Müller-Hermelink HK., Müller RP., Diehl V., 2010. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 363(7), 640-52.
- 20- Hasenclever D., Diehl V., 1998. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N. Engl. J. Med.* 339, 1506-14.
- 21- Horwich A., Easton D., Nogueira-Costa R., et al., 1986. An analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.* 7, 95-10.
- 22- Mendenhall NP., Cantor AB., Barré DM., et al., 1994. The role of prognostic factors in treatment selection for early-stage Hodgkin's disease. *Am. J. Clin. Oncol.* 17, 189-95.
- 23- Specht L., Nordentoft AM., Cold S., et al., 1988. Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer* 61, 1719-27.
- 24- Hughes-Davies L., Tarbell NJ., Coleman CN., et al., 1997. Stage IA-II B Hodgkin's disease: Management and outcome of extensive thoracic involvement. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39, 361-9.
- 25- Mauch P., Tarbell N., Weinstein H., et al., 1988. Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: Prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation. *J. Clin. Oncol.* 6, 1576-83.
- 26- Prosnitz LR., Curtis AM., Knowlton AH., et al., 1980. Supradiaphragmatic Hodgkin's disease: Significance of large mediastinal masses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6, 809-13.

- 27- Zagars G., Rubin P., 1985. Laparotomy-staged IA versus IIA Hodgkin's disease. A comparative study with evaluation of prognostic factors for stage IIA disease. *Cancer* 56, 864-73.
- 28- Levi JA., Wiernik PH., 1977. Limited extranodal Hodgkin's disease. Unfavorable prognosis and therapeutic implications. *Am. J. Med.* 63, 365-72.
- 29- Fermé C., Bastion Y., Brice P., et al., 1997. Prognosis of patients with advanced Hodgkin's disease: Evaluation of four prognostic models using 344 patients included in the Group d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte Study. *Cancer* 80, 1124-33.
- 30- Ranson MR., Radford JA., Swindell R., et al., 1991. An analysis of prognostic factors in stage III and IV Hodgkin's disease treated at a single centre with MVPP. *Ann. Oncol.* 2, 423-9.
- 31- Dienstbier Z., Chytrý P., Hermanská Z., et al., 1989. A multivariate analysis of prognostic factors in adult Hodgkin's disease. *Neoplasma* 36, 447-56.
- 32- Klimm B., Reineke T., Haverkamp H., et al., 2005. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's Lymphoma: An analysis from the German Hodgkin Study Group. *J. Clin. Oncol.* 23, 8003-11.
- 33- Specht L., Nissen NI., 1988. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage III with special reference to tumour burden. *Eur. J. Haematol.* 41, 80-7.
- 34- Straus DJ., Gaynor JJ., Myers J., et al., 1990. Prognostic factors among 185 adult with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 8, 1173-86.
- 35- Wiedmann E., Baican B., Hertel A., et al., 1999. Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease. *Leuk. Lymphoma* 34, 545-51.
- 36- Diehl V., Brilliant C., Franklin J., et al., 2004. BEACOPP Chemotherapy for Advanced Hodgkin's Disease: Results of Further Analyses of the HD9-and HD12-Trials of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood.* 104, 307a.
- 37- Bartl R., Frisch B., Burkhardt R., et al., 1982. Assessment of bone marrow histology in Hodgkin's disease: Correlation with clinical factors. *Br. J. Haematol.* 51, 345-60.
- 38- Bonadonna G., Valagussa P., Santoro A., 1986. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann. Intern. Med.* 104, 739-46.
- 39- Beers MH., Berkow R., 2002. (eds). *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* 17th ed. Merck&Co., 1002-1015-2547.

- 40- Clarke CA., Glaser SL., 1994. Changing incidence of Non-Hodgkin Lymphomas in the United States. *Cancer* 2015-2023.
- 41- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER Stat Database: Incidence-SEER 9 Regs. Public-Use, Nov 2002 Sub (1973-2000). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2003.
- 42- Foon KA., Fisher RI., Lymphomas. In Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ (eds). *Williams Hematology*. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies;1237-1262, 2001
- 43- Rabkin CS., Devesa SS., Zahm SH., Gail MH., 1993. Increasing incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Semin. Hematol.* 30, 286-96.
- 44- Cancer facts and figures 2004. American Cancer Society.
- 45- DeVita VT. Jr., Hellman S., Rosenberg SA., eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, 6th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- 46- Devesa SS., Fears T., 1992. Non-Hodgkin Lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer. Res.* 52, 5432s-40s.
- 47- Carli PM., Boutron MC., Maynadie M., et al., 1994. Increase in the incidence of Non-Hodgkin Lymphomas: Evidence for a recent sharp increase in France independent of AIDS. *Br. J. Cancer.* 70, 713-5.
- 48- Van Gorp J., Doornewaard H., Verdonck LF., Klopping C., Vos PF., Van Den Tweel JG., 1994. Posttransplant T-cell lymphoma. *Cancer* 73, 3064-3072.
- 49- List AF., Greco FA., Vogler LB., 1987. Lymphoproliferative disease in immunocompromised hosts: The role of Epstein-Barr virus. *J. Clin. Oncol.* 5, 1673-1689.
- 50- Jones JF., Shurin S., Abramowsky C., 1988. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N. Engl. J. Med.* 318, 733-741.
- 51 - De Oliveira P., Matutes E., Famadas LC., 1990. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-1. *Lancet.* 336, 987-990.
- 52 - McKeithan TW., 1990. Molecular biology of Non-Hodgkin's Lymphomas. *Semin. Oncol.* 17, 30-42.
- 53- Yamaç K., İliçin G., Biberoglu K., Süleymanlar G., Ünal S., 2003. Hodgkin-Dışı Lenfoma İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 1913-1928.
- 54- Groves FD., Linet MS., Travis LB., Devesa SS., 2000. Cancer surveillance series: Non-Hodgkin's Lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1992: 1240-1251.

- 55- Frank PJP., Roy IL., Martin MFF., Frans LGE., Jacq AJMW., Sjef GJH., Jaap W., Harrie CS., 2001. Treatment of elderly patients with intermediate and high grade Non-Hodgkin's Lymphoma: a retrospective population-based study. *Ann. Hem.* 80, 155-159.
- 56- Armitage JO., Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JR, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies pp: 715-727, 2001
- 57- Shipp MA., Haris NL. Non-Hodgkin's Lymphomas. In Goldman L, Bennett JC (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. 21th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company pp 962-969, 2000
- 58- Coiffer B., Bastion Y., Berger F., Felman P., Bryon PA., 1993. Prognostic factors in follicular lymphomas. *Semin. Oncol.* 20, 89-95.
- 59- Stein RS., Greer JP., Flexner JM., 1990. Large-cell lymphomas: Clinical and prognostic features. *J. Clin. Oncol.* 8, 1370-1379.
- 60- A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329, 987-994, 1993.
- 61- Bremnes RM., Bremnes Y., Donem T. 1999. High-grade Non-Hodgkin's Lymphoma Treated in Nonthern Norway. Treatment, Outcome, and Prognostic Factors. *Acta Oncologica.* 38, 117-124.
- 62- Harris NL., Jaffe ES., Stein H., et al., 1994. A revised European American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 84, 1361-1392.
- 63- Jaffe ES., Harris NL., Vardiman JV., Stein H. Pathology and Genetics: neoplasms of the hematopoetic and lymphoid tissues. In: Kleihaus P, Sobin L editors. *World Health Organisation classification of tumors*. Lyon: IARS press 2001.
- 64- Emmanouilides C., Casciato DA., Rosen PJ. Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. In: Casciato DA, Lowitz BB, editors. *Manual of Clinical Oncology*. 4th edition, Lippincott Williams&Wilkins. Phiadelphia, USA p. 399-442, 2000
- 65- Ries L., Harkins D., Krapcho M., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975 to 2003, National Cancer Institute. Bethesda, MD.
- 66- Harris NL., Jaffe ES., Stein H., et al., 1997. A revised European American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 89, 3909-18.

- 67- Harris NL., Jaffe ES., Diebold J., et al., 2000. Lymphoma classification-from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 11(Suppl 1), 3-10.
- 68- Skinnider BF., Horsman DE., Dupuis B., et al., 1999. Bcl-6 and Bcl-2 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: Correlation with 3q27 and 18q21 chromosomal abnormalities. *Hum. Pathol.* 30, 803-808.
- 69- Fisher RI., Gaynor ER., Dahlberg S., et al., 1993. Comparison of a Standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 328, 1002-1006.
- 70- Tilly H., Lepage E., Coiffier B., et al., 2003. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 102, 4284-4289.
- 71- McLaughlin P., Grillo-Lopez AJ., Link BK., et al., 1998. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.* 16, 2825-2833.
- 72- Coiffier B., Lepage E., Briere J., et al., 2002. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 346, 235-242.
- 73- Pfreundschuch M., Trümper L., Osterborg A., et al., 2006. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the Mab Thera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 7, 357-359.
- 74- Pfreundschuch M., Kloess M., Schmitz R., et al. German High-grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Six not eight cycles of bi-weekly CHOP with Rituximab (R-CHOP-14) is the preferred treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results of the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Presented at the 47th American Society of Haematology Annual Meeting and Exposition, 10-13 December 2006, Atlanta, USA, 2006 (Abstract 13).
- 75- Yılmaz C., Değirmenci C., 2002. Obezite: Şişmanlık. In: Yılmaz C, editör. *Sağlıklı Beslenme Kitabı*. İzmir: Elit Ofset Matbaacılık 1-7.
- 76- Kopelman PG., Dunitz M. *Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi*, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2003

- 77- Björntorp P. International Textbook of Obesity. Türkçe, 1. baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2002.
- 78- Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity . Geneva, June, 3-5, Geneva: WHO, 1997
- 79- Whitaker R., Wright J., Pepe M., 1997. Predicting adult Obesity from childhood and parent Obesity. N. Engl. J. Med. 337, 869-873.
- 80- Rolland-Cachera MF., Dehereger M., Guilloud-Bataille, 1987. Tracking the development of adiposity from one month of age to adulthood. Ann. Hum. Biol. 14, 219-229.
- 81- Dietz WH., 1994. Critical periods in childhood for the development of adiposity. Am. J. Clin. Nut. 59, 955-959.
- 82- Bray GA., 1989. Classification and evolution of the obesities. Med. Clin. North. Am. 73, 161-184.
- 83- Wilson DJ., Foster DW., Kronenberg MH., Larsen PR., 1998. Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia.
- 84- Şarbat G., Demirkol M. Obezite. Ed: Ekşi A. Ben Hasta Değilim, Nobel tıp Kitapevi, 441-450, 1999
- 85- WHO. Technical Report Series-854: Physical Status: The Use and Interpretation of Antropometry. 1 Edition Geneva, WHO, 1995.
- 86- Özkahraman Ş., Kişioğlu AN., Öztürk M. Bir sağlık ocağı bölgesindeki 15-49 yaş evli kadınlarda obezite prevalansı ve yapılan eğitimin obezite ile ilgili bilgi, tutum, davranış ve prevalansa etkisi. 8. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Kongre Kitabı 2, 738-740, 2002.
- 87- Sağlam F. Kadınlarda Şişmanlığın Görülme Sıklığı ve Şişmanlık Oluşumunu Etkileyen Etmenler. Beslenme ve Diyet Dergisi 18:195-203, 1989.
- 88- Galuska DA., Serdula M., Pamuk E., Siegel BZ., Byers T., 1996. Trends in Overweight Among US Adults from 1987 to 1993: A Multistate Telephone Survey. Am. J. Public. Health. 86, 1729-1735.
- 89- Rabkin SW. ve ark., 1997. Risk Factor Correlates of Body Mass Index. Can. Med. Assoc. J. 157, 27-31.
- 90- Tüzün M. Obezitenin Genel Özellikleri, Ed: Yılmaz C, Obezite ve Tedavisi, Mart matbaacılık, İstanbul, 11-28, 1999.
- 91- Jakicic JM., Donnelly JE., Jawad AE. ve ark., 1993. Association between blood lipids and different measures of body fat distributions: Effect of BMI and age. Int. J. Obes. 17, 131-137.
- 92- Wright AR., Cameron HM., Lind T., 1992. Magnetic resonance imaging pelvimetry: A useful adjunct in the management of the obese patient. Br. J. Obstetr. Gynaecol. 99, 852-853.



- 93- Bayraktar E. Obezitenin Psikolojik Yönleri, Ed: Yılmaz C, Obezite, Nobel Tıp Kitapevleri 107-137, 1995
- 94- Wadden AT., Stunkard JA., 2003. Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul 2003.
- 95- Popkin BM., 1994. The nutrition transition in low-income countries: An emerging crisis. *Nutrition Review* 52, 285-298.
- 96- Onat A., Sansoy V., Soydan İ. ve ark., 2000. Türk erişkinlerde kalp sağlığı, risk profili ve kalp hastalığı (Tek harf çalışması) 62-72.
- 97- Satman İ., Şengül AM., Uygur S., Salman F., Baştar İ., Sargın M., Tütüncü Y., Karşıdağ K., Dinçay N., Özcan C., Yılmaz MT., and TURDEP Group 2000. Population-based study of 61diabetes and risk characteristics: Final results of the TURDEP. *Diabetologia* 43, A111, 433.
- 98- Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity . Geneva: WHO, 1997
- 99- Kiess W., Galler A., Reich A., ve ark., 2001. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence, *Obesity reviews* 2, 29-36.
- 100- Devrim S. Şişmanlık. Endokrin ve Metabolik Hastalıklar. Düzenleyen E. Sencer, İstanbul Tıp Fakültesi Ders Kitapları, Sermet Matbaası, İstanbul. 248-258, 1976
- 101- Frawley TF., 1984. Obesity and Endocrine System: The Psychiatric Clinics of North America, 7:2, 299-306.
- 102- Cutting P., et al., 1999. Anxiety, depression, hunger and body composition: III. Their relationship in obese patients, *Eat Weight Disord.* 4(3), 115-120.
- 103- Sorenson TIA., Host C., Stunkard AJ., 1992. Childhood body mass index: Genetic familial environment influences assessed in a longitudinal adoption study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 16, 705-714.
- 104- Bouchard CL., 2001. The genetics of human obesity: Recent progress. *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.* 156(10-12), 455-464.
- 105- Semerci C.N. 2004. Obeziteye Genetik Yatkınlık *Gülhane Tıp Dergisi* 46, 353-359.
- 106- Katzmarzyk PT., Perusse L., Rao DC., et al., 1999. Familial risk of obesity and central adipose tissue distribution in the general Canadian population. *Amer. J. Epidemiol.* 149, 933-942.
- 107- Lee JH., Reed DR., Price RA., 1997. Familial risk ratios for extreme obesity: Implications for mapping human obesity genes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21, 935-940.

- 108- Shepard TY., Weil KM., Sharp TA., Grunwald GK., Bell ML., Hill JO., Eckel RH., 2001. Occasional physical inactivity combined with a high-fat diet may be important in the development and maintenance of obesity in human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 73, 703-708.
- 109-Taras HL., Sallis JF., Patterson TL., et al., 1989. Television's influence on children's diet and physical activity. *J. Devel. Behav. Pediatr.* 10, 176-180.
- 110- Buchowski MS., Sun M., 1996. Energy expenditure, television viewing and obesity. *Int. J. Obes.* 20, 236-244.
- 111- Sims EA., 1989. Storage and Expenditure of Energy in Obesity and Their Implications for Management. *The Medical Clinics of North America.* 73:1, 97-110.
- 112- Oken MM., Creech RH., Tormey DC., Horton J., Davis TE., McFadden ET., Carbone PP., 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 5(6), 649-55.
- 113- Cheson BD., Horning SJ., Coiffier B., Shipp MA., Fisher RI., Connors JM., et al., 1999. Report of an international workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 17, 1244-1253.
- 114- Landgren O., Andre'n H., Nilsson B., et al., 2005. Risk profile and outcome in Hodgkin's Lymphoma: Is obesity beneficial? *Ann. Oncol.* 16, 838-840.
- 115- Shenoy PJ. , Malik N., Nooka A., et al., 2011. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer.* 117, 2530-2540.
- 116- Carson KR., Bartlett NL., McDonald JR., Luo S., Zeringue A., Liu J., Fu Q., Chang SH., Colditz GA., 2012. Increased body mass index is associated with improved survival in United States veterans with diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 30(26), 3217-22.
- 117- Shipp MA., Harrington DP., Anderson JR., Armitage JO., Bonadonna G., Brittinger G., et al., 1993. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A Predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 329, 987-994.
- 118- Conconi A., Zucca E., Roggero E., Bertoni F., Bernasconi A., Mingroneet W., et al., 2000. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol. Oncol.* 18, 61-73.
- 119- Nicolaidis C., Fountzilas G., Zoumbos N., Skarlos D., Kosmidis P., Pectasides D., et al., 1998. Diffuse large cell lymphomas: identification of prognostic factors and validation of the international Non-Hodgkin's Lymphoma prognostic index. *Oncology* 55, 405-415.
- 120- Pamuk GE., Harmandar F., Harmandar O., Turgut B., Tekgündüz E., Demir M., et al., 2006. Non-Hodgkin Lenfoma vakalarımızın klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Int. J. Hematol. Oncol.* 4(16), 185-194.

121- Alici S., Bavbek S., Kaytan E., Başaran M., Eralp Y., Onat H., 2002. Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma treated at the Institute of Oncology, Istanbul: treatment, outcome, and prognostic factors. *Am. J. Clin. Oncol.* 25(5), 502-508.

122-Roswall N., Olsen A., Christensen J., Rugbjerg K., Mellekjaer L., 2008. 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.* 44, 2058-2073.

123- Coiffier B., Gisselbrecht C., Vose JM., Tilly H., Herbrecht R., Bosly A., et al., 1991. 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.* 9, 211-219.

124- Mitterlechner T., Fiegl M., Mühlböck H., Oberaigner W., Dirnhofer S., Tzankov A., 2006. Epidemiology of Non-Hodgkin Lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. *J. Clin. Pathol.* 59, 48-55.

125- Mok TS., Steinberg J., Chan AT., Yeo WM., 1998. : 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.* 82, 2439-2448.

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

127- Dumontet C., Drai J., Bienvenu J., Berard EN., Thieblemont C., Bouafia F., Bayle F., Moullet I., Salles G., Coiffier B., 1999. Profiles and prognostic values of LDH isoenzymes in patients with Non-Hodgkin's Lymphoma Leukemia. 13(5), 811-7.

128- Barışta I., Tekuzman G., Fırat D., Baltalı E., Kansu E., Kars A., et al., 1994. Non-Hodgkin's Lymphoma in Turkey: eighteen years' experience at the Hacettepe University. *Jpn. Cancer Res.* 85(12), 1200-1207.

129- Krol ADG., Le Cessie S., Snijder S., Kluin-Nelemans JC., Kluin PM., Noordijk EM., 2003. 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.* 14, 131-139.

130- Wilder RB., Rodriguez MA., Medeiros LJ., Tucker SL., Ha CS., Romaguera JE., et al., 2002. International prognostic index-based outcomes for diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer.* 94, 3083-3088.

- 131- Arrowsmith ER., Macon WR., Kinney MC., 2003. Peripheral T-cell lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American lymphoma classification. *Leuk. Lymphoma.* 44, 241-249.
- 132- Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P., White J., Armitage JO., Arranz-Saez R., et al., 2004. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 104, 1258-1265.
- 133- Chu. DM, Wahlqvist. ML, Lee MS., Chang HY., 2011. Central obesity predicts Non-Hodgkin's Lymphoma mortality and overall obesity predicts leukemia mortality in adult Taiwanese. *J. Am. Coll. Nutr.* 30(5), 310-9.
- 134- Bosly A., Bron D., Van Hoof A., et al., 2008. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann. Hematol.* 87, 277-283.
- 135- Geyer SM., Morton LM., Habermann TM., Allmer C., Davis S., et al., 2010. Smoking, alcohol use, obesity, and overall survival from Non-Hodgkin Lymphoma: A population-based study. *Cancer.* 116, 2993-3000.
- 136- Jones JA., Fayad LE., Elting LS., Rodriguez MA., 2010. Body mass index and outcomes in patients receiving chemotherapy for intermediate-grade B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Leuk. Lymphoma.* 51(9), 1649-57.
- 137- Han X., Stevens J., Bradshaw PT., 2013. Body mass index, weight change, and survival in Non-Hodgkin Lymphoma patients in Connecticut women. *Nutr. Cancer.* 65(1), 43-50.
- 138- Chiu BC., Gapstur SM., Greenland P., Wang R., Dyer A., 2006. Body mass index, abnormal glucose metabolism, and mortality from hematopoietic cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15(12), 2348-54.
- 139- Le Blanc K., Ringdén O., Remberger M., 2003. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Hematologica* 88(9), 1044-52.
- 140- Nikolousis E., Nagra S., Paneesha S., Delgado J., Holder K., et al., 2010. Allogeneic transplant outcomes are not affected by body mass index (BMI) in patients with haematological malignancies. *Ann. Hematol.* 89, 1141-1145.
- 141- Navarro WH., Loberiza FR. Jr., Bajorunaite R., van Besien K., Vose JM., Lazarus HM., Rizzo JD., 2006. Effect of body mass index on mortality of patients with lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* 12(5), 541-51.
- 142- Tarella C., Caracciolo D., Gavarotti P., et al., 2000. Overweight as an adverse prognostic factor for Non-Hodgkin's Lymphoma patients receiving highdose chemotherapy and autograft. *Bone Marrow. Transplant.* 26, 1185-1191.

- 143- Fleming DR., Rayens MK., Garrison J., 1997. Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: A matched case-controlled study. *Am. J. Med.* 102, 265-268.
- 144- Hansen J., Gooley TA., Martin PJ. et al., 1998. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *New Engl. J. Med.* 338, 962-968.
- 145- Patel AV., Diver WR., Teras LR., Birmann BM., Gapstur SM., 2013. Body mass index, height, and risk of lymphoid neoplasms in a large US cohort. *Leuk. Lymphoma* 54(6), 1221-7.
- 146- Chiu BC., Soni L., Gapstur SM., Fought AJ., Evens AM., Weisenburger DD., 2007. Obesity and risk of Non-Hodgkin Lymphoma (United States). *Cancer Causes Control* 18(6), 677-85.
- 147- Larsson SC., Wolk A., 2007. Obesity and risk of Non-Hodgkin's Lymphoma: a meta-analysis. *Int. J. Cancer* 121(7), 1564-70.
- 148- Larsson SC., Wolk A., 2011. Body mass index and risk of Non-Hodgkin's and Hodgkin's Lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Cancer* 47(16), 2422-30.
- 149- Maskarinec G., Erber E., Gill J., Cozen W., Kolonel LN., 2008. Overweight and obesity at different times in life as risk factors for Non-Hodgkin's Lymphoma: The multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17(1), 196-203.
- 150- Chang ET., Hjalgrim H., Smedby KE., Akerman M., Tani E., Johnsen HE., Glimelius B., Adami HO., Melbye M., 2005. Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. *J. Natl. Cancer Inst.* 97(3), 210-8
- 151- Willett EV., Morton LM., Hartge P., Becker N., Bernstein L., Boffetta P., Bracci P., Cerhan J., Chiu BC., Cocco P., Dal Maso L., Davis S., De Sanjose S., Smedby KE., Ennas MG., Foretova L., Holly EA., La Vecchia C., Matsuo K., Maynadie M., Melbye M., Negri E., Nieters A., Severson R., Slager SL., Spinelli JJ., Staines A., Talamini R., Vornanen M., Weisenburger DD., Roman E., 2008. Interlymph Consortium: Non-Hodgkin Lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph Consortium. *Int. J. Cancer* 122(9), 2062-70.
- 152- Dignam JJ., Polite BN., Yothers G., et al., 2006. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 98, 1647-1654.
- 153- Ewertz M., Jensen MB., Gunnarsdo' ttir KA', et al., 2011. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 29, 25-31.
- 154- Parker AS., Lohse CM., Cheville JC., Thiel DD., Leibovich BC., Blute ML., 2006. Greater body mass index is associated with better pathologic features and improved outcome among patients treated surgically for clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 68(4), 741-6.

- 155- Li D., Morris JS., Liu J., Hassan MM., Day RS., Bondy ML., Abbruzzese JL., 2009. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 301(24), 2553-62.
- 156- Kwan ML., Chen WY., Kroenke CH., Weltzien EK., Beasley JM., Nechuta SJ., Poole EM., Lu W., Holmes MD., Quesenberry CP. Jr., Pierce JP., Shu XO., Caan BJ., 2012. Pre-diagnosis body mass index and survival after breast cancer in the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res. Treat.* 132(2), 729-39.
- 157- Conroy SM., Maskarinec G., Wilkens LR., White KK., Henderson BE., Kolonel LN., 2011. Obesity and breast cancer survival in ethnically diverse postmenopausal women: The Multiethnic Cohort Study. *Breast Cancer Res. Treat.* 129(2), 565-74.
- 158- Schouten LJ., Rivera C., Hunter DJ., Spiegelman D., Adami HO., Arslan A., Beeson WL., Van Den Brandt PA., Buring JE., Folsom AR., Fraser GE., Freudenheim JL., Goldbohm RA., Hankinson SE., Lacey JV Jr., Leitzmann M., Lukanova A., Marshall JR., Miller AB., Patel AV., Rodriguez C., Rohan TE., Ross JA., Wolk A., Zhang SM., Smith-Warner SA., 2008. Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 17(4), 902-12.
- 159- Pischon T., Lahmann PH., Boeing H., Friedenreich C., Norat T., Tjønneland A., Halkjaer J., Overvad K., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault MC., Guerne G., Bergmann MM., Linseisen J., Becker N., Trichopoulou A., Trichopoulos D., Sieri S., Palli D., Tumino R., Vineis P., Panico S., Peeters PH., Bueno-de-Mesquita HB., Boshuizen HC., Van Guelpen B., Palmqvist R., Berglund G., Gonzalez CA., Dorronsoro M., Barricarte A., Navarro C., Martinez C., Quirós JR., Roddam A., Allen N., Bingham S., Khaw KT., Ferrari P., Kaaks R., Slimani N., Riboli E., 2006. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J. Natl. Cancer Inst.* 98(13), 920-31.
- 160- Wallin A., Larsson SC., 2011. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Cancer.* 47(11), 1606-15.
- 161- Pischon T., Lahmann PH., Boeing H., Tjønneland A., Halkjaer J., Overvad K., Klipstein-Grobusch K., Linseisen J., Becker N., Trichopoulou A., Benetou V., Trichopoulos D., Sieri S., Palli D., Tumino R., Vineis P., Panico S., Monninkhof E., Peeters PH., Bueno-de-Mesquita HB., Büchner FL., Ljungberg B., Hallmans G., Berglund G., Gonzalez CA., Dorronsoro M., Gurrea AB., Navarro C., Martinez C., Quirós JR., Roddam A., Allen N., Bingham S., Khaw KT., Kaaks R., Norat T., Slimani N., Riboli E., 2006. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into cancer and Nutrition (EPIC). *Int. J. Cancer* 118(3), 728-38.
- 162- Calle EE., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun MJ., 2003. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 348(17), 1625-38.

163- Dunn SE., Kari FW., French J *et al.*, 1997. Dietary restriction reduces insulin-like growth factor I levels, which modulates apoptosis, cell proliferation, and tumor progression in p53-deficient mice. *Cancer Res.* 57,4667-4672.

