

T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LENFOİD MALİGNİTELİ HASTALARDA TİMUS TUTULUMUNUN VE  
BÜYÜKLÜĞÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
DR. ÇİĞDEM ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI  
Yard. Doç. Dr. Mine Miskioğlu

**MANİSA-2013**



T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LENFOİD MALİGNİTELİ HASTALARDA TİMUS TUTULUMUNUN VE  
BÜYÜKLÜĞÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
DR. ÇİĞDEM ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI  
Yard. Doç. Dr. Mine Miskioğlu

**MANİSA-2013**



## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, ayrıca tezimin yürütülmesinde de bana yol göstererek ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam sayın Yard. Doç. Dr. Mine Miskioğlu' na saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, emeği geçen İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Hakan Yüceyar' a ve tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesinde bana yol göstererek ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Radyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Cihan Göktan' a teşekkür ederim.

İhtisasım süresince birlikte olduğum, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, pek çok şeyi paylaştığımız tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca maddi manevi her türlü desteği sağlayan annem Feride Özdemir' e, babam Mehmet Özdemir' e ve sıcacık varlığıyla bana güç ve ışık veren canım kızım Ada'ya çok teşekkür ederim.

Dr. ÇİĞDEM ÖZDEMİR

2013

## İçindekiler

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....	i
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar .....	iv
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. NON-HODGKİN LENFOMA .....	2
2.1.1. TANIM VE TARİHÇE .....	2
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ .....	4
2.1.3. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA .....	5
2.1.4. TANI, EVRELEME VE PROGNOZ .....	10
2.1.5. TEDAVİ .....	15
2.2. HODGKİN LENFOMA .....	16
2.2.1. TANIM, TARİHÇE .....	16
2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ .....	16
2.2.3. PATOGENEZ .....	17
2.2.4. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA .....	18
2.2.5. EVRELENDİRME .....	19
2.2.6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER .....	20
2.2.7. TEDAVİ .....	21
2.3. KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VE LENFOSİTİK LENFOMA .....	23
2.3.1. TANIM: .....	23
2.3.2. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ .....	24
2.3.3. TANI VE PROGNOZ .....	25
2.3.4. TEDAVİ .....	28
2.3.5. T Hücreli Kronik Lenfositik Lösemi .....	30
2.4. TİMUS .....	31
2.4.1. TİMUSUN İMMÜNOLOJİK FONKSİYONU .....	34
2.4.2. TİMUSUN RADYOLOJİSİ .....	37
3. METOD .....	44
3.1. Hasta özellikleri: .....	44
3.2. Laboratuvar bilgileri: .....	44
3.3. Toraks bilgisayarlı tomografisi (TBT) : .....	44

3.4. İstatistiksel analiz :	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ	72
7. ÖZET	73
8. ABSTRACT	75
KAYNAKLAR	77

## **KISALTMALAR**

**HG:** Hasta grubu

**KG:** Kontrol grubu

**NHL:** Non-Hodgkin lenfoma

**HL:** Hodgkin lenfoma

**KLL:** Kronik lenfositler lenfoma

**TBT:** Toraks bilgisayarlı tomografi

**IPI:** Non-Hodgkin lenfomada uluslararası prognostik indeks

**IPS:** Hodgkin lenfomada Uluslararası Prognostik Skor

**PR:**Parsiyel remisyon

**CR:**Komplet remisyon

**KT:**Kemoterapi

**RT:**Radyoterapi

**BT0 :**Tedavi öncesi bilgisayarlı tomografi görüntüsü

**BT1 :**Tedavi sonrası bilgisayarlı tomografi görüntüsü

**Yİ :**Yağ infiltrasyonu



## **TABLULAR**

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

**Tablo 2.** Kiel sınıflaması

**Tablo 3.** Working Formulation Sınıflaması

**Tablo 4.** Lenfoid malignitelerin 2008 WHO sınıflandırması

**Tablo 5.** Biyolojik davranışlarına göre Lenfomalar

**Tablo 6.** Ann Arbor evreleme sınıflamasının Costwolds modifikasyonu

**Tablo 7.** Non-Hodgkin lenfoma evrelendirmesinde yapılması önerilen işlemler

**Tablo 8.** Non-Hodgkin lenfomada uluslararası prognostik indeks (IPI: International Prognostic index)

**Tablo 9.** Yaşa göre ayarlanmış indeks (60 yaş ve üzeri hastalar için) (Age adjusted-AA IPI)

**Tablo 10.** IPI skoruna göre NHL'lı hastaların risk stratifikasyonu

**Tablo 11.** Follikuler lenfoma uluslar arası prognostik indeks (FLIPI)

**Tablo 12.** Hodgkin Lenfoma 2008 WHO Sınıflaması

**Tablo 13.** Uluslararası Prognostik Skor (IPS)

**Tablo 14.** IPS sistemine göre sıklık ve sağ kalım oranları

**Tablo 15.** Rai sınıflandırılması

**Tablo 16.** Binet sınıflandırması

**Tablo 17.** KLL için prognostik belirteçler

**Tablo 18.** Grupların cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları

**Tablo 19.** Hastaların temel klinik ve laboratuvar bulguları

**Tablo 20.** Hastaların evrelere göre dağılımı

**Tablo 21.** Timus tutulumu açısından hasta grupları ve parametrelerinin karşılaştırılması

**Tablo 22.** Timus BT0 anteroposterior çap açısından hasta grupları ve parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 23.** Timus şekli açısından hasta grupları ve parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 24.** Timus kontür şekli açısından hasta grupların ve parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 25.** Yağ infiltrasyonu açısından hasta grupları ve parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 26.** Timus görünümü açısından hasta grupları ve parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 27.** Timus lenfadenopati açısından hasta grupları ve parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 28.** BT0 timus çaplarının gruplar arasında karşılaştırılması

**Tablo 29.** Timus hacmi açısından hastaların karşılaştırılması

**Tablo 30.** Tedavi öncesi ve sonrası BT görüntülerinin karşılaştırılması

**Tablo 31.** Parametreler arası anlamlı korelasyon bulguları

## **RESİMLER**

**Resim 1.** Lenf düğümü ( Sobotta Histoloji Atlası, 1999)

**Resim 2.** B hücre ontogenisi

**Resim 3.** Timusun Morfolojisi ( İliçin G., İç Hastalıkları)

**Resim 4.** Erişkinde timus, yağ infiltrasyonu

**Resim 5.** Timus morfolojisi

**Resim 6.** Erişkinde timik involüsyon

**Resim 7.** Lenf nodunda B hücre olgunlaşması (Hoffman Hematology, 2013)

**Resim 8.** Timusta T hücre olgunlaşması (Hoffman Hematology, 2013)

**Resim 9.** T hücre ontogenisi

**Resim 10.** Non-Hodgkin Lenfoma tanılı olgumuzda timus tutulumu, CBÜ Radyoloji ABD arşivi

**Resim 11.** Timusta T lenfoblastik lenfoma infiltrasyonu, Diagnostic Histopathology of Tumours, 2007

**Resim 12.** Hodgkin Lenfoma tanılı olgumuzda timus tutulumu, CBÜ Radyoloji ABD arşivi

## 1. GİRİŞ

Lenfoma hastalarının timus tutulumu nadir görülen durumdur. Primer lenfoid organ ve T hücre olgunlaşma yeri timusun lenfoma ve lösemilerde tutulumu sistemik tutulumla eşlik edebilir. Hodgkin lenfoma (HL)'da timus tutulumuna Non-Hodgkin (NHL) lenfomalardan daha sık rastlansa da iki lenfoma tipinde de timus tutulumu enderdir. Leviit ve arkadaşlarının yaptığı 215 NHL hastasını kapsayan çalışmada mediastinal tutulum %5,6 oranında görülmüştür (1). En sık 30 yaşlarında tespit edilen timus lenfomalarında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (1,2). Johnson ve arkadaşlarının literatürde inceledikleri 5 seride HL hastalarında mediasten bölgesinin tutulumuna %8.8 oranında rastlanmıştır (3). Timus Kronik Lenfositler Lenfoma (KLL)'nin tipik tutulum yeri değildir, literatürde timus tutulumuna ait veriler bulunmamıştır.

Timus bezi, asendan aorta, pulmoner arter çıkışı ve distal vena cava süperiorun önünde yer alır. Timus özellikle T lenfosit klonlarının yapım ve olgunlaşmasını sağlayan önemli lenfoid dokudur. Puberteye kadar giderek büyüyen timus bezinde, puberteden sonra yağ infiltrasyonu gelişmesine bağlı inhomojen görünüm oluşur ve yaşın ilerlemesiyle bez küçülür (4). Erişkin yaşlarda timusta en sık timomaya rastlanırken lenfoma ikinci sıklıkta görülen timus tümörüdür (5,6). Lenfoma timomaya göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Timus lenfomalarının sıklığı az olsa da görülmesi Toraks Bilgisayarlı Tomografide (TBT) de timus yapısının ayrıntılı incelenmesi gerekliliğini ortaya koyar (7, 8). Timus çap , hacim , yağ infiltrasyonu ,tümör tutulumu gibi parametrelerinin dikkatli incelenmesi yararlıdır.

Çalışmamızda lenfoma tanısı alan hastalar arşiv kayıtları yardımıyla incelenerek TBT timus bezi çap, hacim, tutulum, görünüm, yağ infiltrasyonu açısından incelenmiştir. Lenfoma tanısı olmayan kontrol grubu TBT timus parametreleri hastalarla karşılaştırılarak timus değişkenlikleri saptanmıştır. Aslında NHL, HL, KLL çoğunlukla B lenfositlerle ilişkili neoplaziler olmakla birlikte literatürde az sayıda da olsa timus tutulumuyla ilişkili bilgiler bulunduğundan çalışmamızda timusun bu hastalık gruplarında etkilenip etkilenmediği, tutulum bulunan olgularda klinik parametrelerle bir ilişki bulunup bulunmadığının araştırılması planlanmıştır.

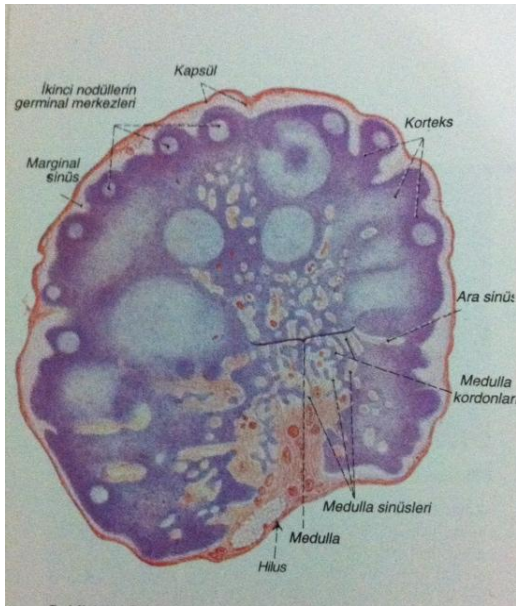
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. NON-HODGKİN LENFOMA

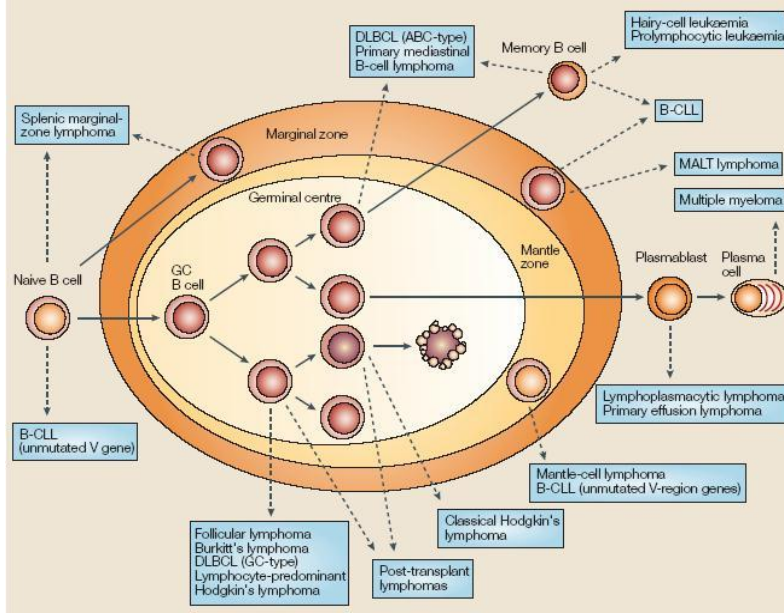
#### 2.1.1. TANIM VE TARİHÇE

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) genellikle lenf bezlerinden köken alan lenfoid progenitör hücrede somatik mutasyon sonucu ortaya çıkan klonal hastalıkların heterojen bir grubunu oluşturur (9).

NHL hastalığının tam olarak sınıflandırılması için öncelikle bu hastalığın hangi seriden ve hangi aşamasında tam olarak geliştiği bilinmelidir. Bu ancak normal lenfositlerin maturasyon evrelerinin özellikleriyle karşılaştırılarak başarılabilir. Kemik iliğinde, B lenfositlerin öncül hücreleri olan prekürsör B lenfositlerde öncelikle ağır zincir immunglobulin (Ig) genlerinde yeni düzenlenme olmaktadır. Hafif zincir Ig genlerindeki yeni düzenlemeler bunu takip etmektedir. Hücre yüzeyinde fonksiyonel antijen reseptörü eksprese eden naif B lenfositler seçilmiş hücreler olup, bunlar periferik dolaşıma çıkmaktadır. Bu aşamaya gelmeyen B lenfositler kemik iliğinde elimine olmaktadır. Çoğu lenfositlerin daha sonraki maturasyon aşamaları lenf nodunda olmaktadır (Resim 1) (Resim 2) (10).



**Resim 1.** Lenf düğümü ( Sobotta Histoloji Atlası, 1999)



**Resim 2.** B hücre ontogenisi

([http://www.ufrgs.br/imunovet/molecular\\_immunology/B-lymphomagenesis.jpg](http://www.ufrgs.br/imunovet/molecular_immunology/B-lymphomagenesis.jpg))

Lenfoid foliküller, germinal ve mantle merkezlerle birlikte, bunları çevreleyen marginal zondan oluşmaktadır. Germinal merkez (GM) koyu ve açık bölgelerden oluşmaktadır. Koyu bölge yoğunlukla hızlı proliferen olan B hücrelerden oluşmaktadır. Açık bölgede ise foliküler dendritik ve T helper hücreleriyle ilişkide olan seçilmiş ve differansiye olan non-prolifere olan B hücrelerden oluşmaktadır. Kemik iliğinden gelen naif B lenfositler GM'de sentroblastlara dönüşmektedir. Daha sonra proliferen ve matür olan B lenfositler sentrositlere dönüşmektedir (11).

İlk olarak Virchow 1863 yılında lösemiden lenfoproliferatif hastalıkları ayırmak için aleukemia ve lenfosarkom, 1871'de de Billroth malign lenfoma ifadesini kullanmıştır. 1893'de ise Kundrat; Virchow'dan farklı bir anlamda lenf bezinin sarkomatöz lezyonları için lenfosarkom tanımının kullanılmasını öne sürmüştür. 19. Yüzyıl başlarında Sternberg ve Reed Hodgkin hastalığı için karakteristik olan dev hücreleri tanımlamıştır. Brill ve Symmers 1920 yılında folliküler ve nodüler tip lenfoma tanımlaması yapmıştır. 1956 yılında ise Rappaport hastalıkla Hodgkin hastalığının morfolojik klasifikasyonunu ortaya koymuştur. Lenfoma patogenezi ile ilgili çevresel ve konağa ait ilk bilgiler 1958 yılında Burkitt tarafından öne sürülmüştür (12).

1964 yılında Epstein ve ark. Burkitt lenfomalı hastaların lenf bezinden Epstein-Barr virüsüne ait viral partiküllerin varlığını göstermiştir (13). 1971 yılında Burkitt lenfomalı hastalarda 14q+ sitogenetik anomali; 1976' da ise 8;14 kromozom translokasyonu ve 8. Kromozomdaki c-myc onkogeninin kromozom 14 üzerindeki immunglobulin gen zincirinin yanına taşındığı gösterilmiştir (14). 1972 yılında lenfoid neoplazmın immünolojik ayırımı olarak B ve T hücre ayırımı yapılmıştır. 1974 yılında Lennert ve Lukes hücrelerin kökenine bakarak sınıflama yapmıştır (15, 16). 1982 yılında klinik yararlığa dayanan ve NHL' yi düşük, orta ve ileri derece olmak üzere 3'e ayıran Working Formülasyonu geliştirilmiştir (17). 1982 yılında ise klinik, morfoloji, immünofenotip ve genetik veriler eşliğinde REAL sınıflaması (lenfoid neoplazmların revize edilmiş Avrupa Amerika sınıflaması) tanımlanmıştır.

2008 yılından itibaren WHO'nun himayesinde Hematopatoloji Derneği ve Avrupa Hematopatoloji Kuruluşunun önerdiği sınıflama kullanılmaktadır (18, 19).

### **2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ**

Son 20 yılda NHL insidansı dünya çapında yıllık %3-5 oranında artmaktadır. ABD'de yıllık 55000-60000 yeni vaka tespit edilmektedir (20). Birleşik krallıkta tüm kanserlerin %2-4, kanserden ölümlerin %2-6'sını oluşturmaktadır (21). Prevelans yaşla artar ve erkeklerde kadınlardan %50 daha fazla görülür. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da prevelans en yüksek, Asya ve Doğu Avrupa'da en düşüktür. Çoğunlukla nedeni bilinmemektedir.

Etyolojide kronik inflamatuvar hastalıklar (Sjögren sendromu, çölyak hastalığı, romatoid artrit), kronik enfeksiyonlar (mukoza ilişkili lenfoid doku lenfomalar-[MALT] - lenfomalar ile helicobakter pilori ilişkisi gibi) gösterilmiştir (22, 23). Human T Lenfotropik virus 1 ile ilişkili erişkin T hücreli lösemi-lenfoma, Epstein-Barr virüs ilişkili Burkitt lenfoma, Human Herpes Virus 8 (HHV8) ilişkili primer efüzyon lenfomaları, Chlamydia psittaci ile ilişkili oküler adneksiyel lenfomalar enfeksiyonlarla ilişkisi gösterilen diğer lenfoma tipleridir (23, 24). Hepatit C enfeksiyonu ile splenik ve büyük hücreli lenfoma ilişkisine dair bulgular vardır (25).

NHL etyolojisinde tanımlanmış en açık faktor immünsüpresyon olup, 50-100 kat kadar lenfoma riskini arttırır (21). Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılan immünsüpresif ilaçlar, immünsüpresyonun süresi ve ilaçların dozajı ile

ilişkili olarak NHL riski artar (26). Ayrıca human immunodeficiency virus (HIV) infeksiyonları genel popülasyona göre belirgin olarak NHL riskini artırır (27).

### 2.1.3. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Lenfoma tedavilerini düzenleyebilmek için sınıflandırmaya ihtiyaç duyulmuş ve zaman içerisinde pek çok sınıflama sistemi geliştirilmiştir. Rappaport ve diğerleri tarafından ilk geliştirilen sistemler morfolojiye dayandırılmıştır (28). Lenfoma biyolojisine yönelik bilgiler arttıkça sınıflama sistemleri güncellenmiştir (Tablo 1).

<b>Tablo 1. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler</b>
Rappaport (1956)
Lukes-Collins (1966)
Kiel (1974)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü ) Sınıflaması (1976)
Working Formulation for Clinical Usage (1982)
REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1994)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (2008)

1974'te Kiel ve Lukes-Collins sınıflaması , 1982'de Working formülasyonu (Working Formulation-WF) geliştirilmiştir (Tablo 2 ve Tablo 3) (29, 30).



**Tablo 2. Kiel sınıflaması**

Düşük dereceli B hücreli	Lenfositik-KLL,PCL, HCL Lenfoplazmositik / sitoid plazmositik sentroblastik / sentrositik sentrositik monositoid
Yüksek dereceli B hücreli	Sentroblastik immünoblastik Burkitt lenfoması Büyük hücreli anaplastik Lenfoblastik
Düşük dereceli T hücreli	Lenfositik-KLL / PCR Küçük Serebriform hücre (mukosis fungoides / Sezary sendromu ) Lenfoepiteloid Anjiömmünoblastik T-zone lenfoma Pleomorfik T-hücreli lenfoma, küçük hücreli
Yüksek dereceli T hücreli	Pleomorfik T hücreli lenfoma, orta ve büyük hücreli İmmünoblastik Büyük hücreli anaplastik Lenfoblastik
KLL:Küçük lenfositik lenfoma , PCL:Plasma hücreli lösemi HCL:Saçlı hücreli lösemi	

WF lenfomayı hücre büyüklüğü, nodal yapı ve morfolojiye göre sınıflandırması , yaşam süresine karşılık gelecek şekilde düşük-orta-yüksek derece olarak derecelendirmiştir. WF kolay uygulanabilir ve prognostik olarak kullanışlı olmasına rağmen, Kiel ve Lukes-Collins'in bazı biyolojik içerikleri açısından eksiktir (Tablo 3).

**Tablo 3. Working Formulation Sınıflaması**

Düşük Dereceli	A.Malign lenfoma, küçük lenfositik (KLL tip , plasmositoid) B.Malign lenfoma, foliküler,küçük çentikli hücreli C.Malign lenfoma,folliküler,küçük çentikli ve büyük hücreli karışık
Orta Dereceli	D.Malign lenfoma, foliküler, büyük hücreli E-Malign lenfoma, difüz, küçük çentikli F-Malign lenfoma, difüz, küçük ve büyük hücreli karışık G-Malign lenfoma, difüz, büyük hücreli
Yüksek Dereceli	H.Malign lenfoma, büyük hücreli immünoblastik I.Malign lenfoma, lenfoblastik J.Malign lenfoma, küçük çentiksiz hücreli (Burkitt veya Burkitt olmayan )
KLL:KLL:Küçük lenfositik lenfoma	

Revize Avrupa-Amerikan lenfoma sınıflama sistemi (Revised European-American Lymphoma classification) (REAL) 1994'te yayınlanmış ve genetik, immünofenotipleme, lenfosit gelişimi ve lenfoid seri üzerine kurulmuştur (17). REAL sınıflaması da 2008'de Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması olarak (World Health Organization-WHO) güncellenmiştir. (Tablo 4) (18, 30).

**Tablo 4.** Lenfoid malignitelerin WHO sınıflandırması-2008

<b>B hücreli</b>	<b>T hücreli</b>
<b>Prekürsör B neoplasmları</b>	<b>Prekürsör T neoplasmları</b>
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	T lenfoblastik lösemi/lenfoma
B lenfoblastik lösemi/lenfoma (muhtelif genetik anomalilerle birlikte olan form)	<b>Matür T hücre neoplazmları</b>
<b>Matür B hücre neoplazmları</b>	T hücreli prolenfositik lösemi
KLL/küçük lenfositik lenfoma	T hücreli granüler lenfositik lösemi
B prolenfositik lösemi	Kronik NK hücreli lenfoproliferatif hastalık
Tüylü hücreli lösemi	Agresif NK hücreli lösemi
Splenik marjinal zon lenfoma	EBV pozitif çocukluk T hücreli lenfoproliferatif hastalıkları
Spleniklenfoma (sınıflandırılmayan)	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
Lenfoplasmasitik lenfoma	Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
Ağır zincir hastalıkları	Enteropati assosiyе T hücreli lenfoma
Plasma hücre neoplasmları	Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Ekstranodal marjinal zon lenfoma	Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
(MALT tipi) Nodal marjinal zon lenfoma	Mycosis Fungoides
Foliküler lenfoma	Sezary sendromu
Primer kutanöz folikül merkez lenfoması	Primer kutanöz CD30+ T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar
Mantle hücreli lenfoma	Primer kutanöz gama-delta T hücreli lenfoma
Diffuz büyük B hücreli lenfoma	Periferik T hücreli lenfoma
T hücre/histositten zengin B hücreli lenfoma	Anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma
Primer SSS Diffuz büyük B hücreli lenfoma(DBBHL)	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK pozitif)
Bacak tipi primer DBBHL	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK negatif)
İleri yaş EBV pozitif DBBHL	
Kronik enflamasyona eşlik eden DBBHL	
Lenfomatoid granulomatosis	
Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma	

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	
ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma	
Plasmablastik lenfoma	
HHV8 assosiyeli multisentrik Castleman hastalığından oluşan DBBHL	
Burkitt lenfoma	
DBBHL ile Burkitt arası ayırım yapılamayan B hücreli lenfoma	
DBBHL ile klasik Hodgkin lenfoma ayırımı yapılamayan lenfoma	

Biyolojik davranışlarına göre NHL; indolent, agresif, yüksek derecede agresif, lokalize indolent olarak gruplandırılmıştır (Tablo 5) (31).

<b>Tablo 5. Biyolojik davranışlarına göre Lenfomalar</b>	
İndolent lenfomalar	Foliküler lenfoma Küçük lenfositik lenfoma Lenfoplazmaositik lenfoma Mantle hücreli lenfoma Splenik marjinal zone B hücreli lenfoma Mikozis fungoides T hücreli granüler lenfosit lösemi
Agresif lenfomalar	Diffüz büyük B hücreli lenfomalar Periferik T hücreli lenfomalar
Yüksek dereceli agresif lenfomalar	Burkitt lenfoma Lenfoblastik lenfoma
Lokalize indolent lenfoma	Ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma

#### 2.1.4. TANI, EVRELEME VE PROGNOZ

Başlangıç değerlendirme medikal öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, elektrolit, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren biyokimyasal analiz, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisini içerir. Laktat dehidrogenaz düzeyleri (LDH) tümör hücre proliferasyonun bir ölçüsü ve prognostik faktör olarak ölçülmelidir.  $\beta$ 2 mikroglobulin tedaviye yanıt ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi gösterir, bazı merkezlerde rutin ölçümü yapılmaktadır (32). Evreleme ve prognostik amaçlarla yapılan diyagnostik görüntüleme yöntemleri boyun, toraks, abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografilerini kapsamaktadır. Hastalığın evrelendirilmesi temel olarak Ann Arbor evrelendirmesine göre yapılır. Bu sisteme göre hastalık 4 evreye ayrılmıştır. Ann Arbor sınıflaması lenf nodlarının anatomik lokalizasyonlarını kullanarak her yaş grubu için 1970 sınıflaması modifiye edilerek kullanılmaktadır. Sınıflamada birtakım eksiklikler olduğu için Ann Arbor sınıflamasına Costwold toplantısında alt gruplar eklenmiştir (Tablo 6) (33).

**Tablo 6.** Ann Arbor evreleme sınıflamasının Costwold modifikasyonu

<b>Evre</b>	<b>Açıklama</b>
I	Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı (örn: dalak, timus, Waldayer halkası) (I) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IE)
II	Diyaframın aynı tarafında iki ve daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması(II) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu ve diyaframın aynı tarafında bir veya birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)
III	Diyaframın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III) ve buna dalak tutulumunun eşlik etmesi (IIIS) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya her ikisi de (IIISE)
III 1	Splenik hiler, çölyak veya portal nodları içeren veya içermeyen tutulum
III 2	Paraaortik, iliak veya mezenterik nodların tutulumu
IV	Ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu ya da tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalığı
A	Semptom yok
B	Altı ayda açıklanamayan %10'dan fazla kilo kaybı Açıklanamayan 38°C üzerinde ateş Gece terlemesi
X	Bulky hastalık Nodal kitlenin $\geq 10$ cm olması Mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının toraksın T5 –T6 daki transvers çapına oranının 0.33 den büyük olması
E	Sınırlı ekstralenfatik organ tutulumu

Hastalar HIV ve diğer enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve immünsüpresif tedavi yönünden değerlendirilmelidir. Tüm hastalara tam kan sayımı yapılmalıdır. Rutin biyokimyasal incelemeler alkalen fosfataz, üre, kreatinin, kalsiyum, albumin, LDH, karaciğer enzimleri prognozla ilişki ve organ fonksiyonları hakkında bilgi verir (33). Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi hastalık evrelendirilmesinde önem taşır. Lomber ponksiyon seçilmiş hastalarda yapılmalıdır. Santral sinir sistemi tutulumu olan büyük hücreli NHL ile kemik iliği tutulumu arasında bir paralellik olduğu

anlaşılmıştır. Waldeyer halkasının tutulduğu veya gastrointestinal semptomları olan hastalarda endoskopi yapılmalıdır. Görüntüleme toraks grafisi, toraks, abdominal ve pelvik alanın bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanılır (Tablo 7) (9).

<b>Tablo 7. Non-Hodgkin lenfoma evrelendirmesinde yapılması önerilen işlemler</b>	
Anamnez ,fizik muayene	B semptomlar (ateş , kilo kaybı , gece terlemesi ) HIV riski enfeksiyonlar otoimmün hastalık İmmünespresif tedavi
Tam kan sayımı, periferik yayma	
Laboratuvar tetkikleri	Kan üre azotu , kreatinin , bilirubin , Alkelen fosfataz , laktik dehidrogenaz, karaciğer fonksiyon testleri
Görüntüleme yöntemleri	Toraks grafisi Toraks, tüm batin ve pelvik BT Galyum sintigrafisi ve/veya PET
Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi	Sitogenetik inceleme
Özel şartlarda yapılması önerilenler	Gastrointestinal endoskopi (Waldeyer tutulumu veya gastrointestinal yakınması olanlara) Kemik sintigrafisi İmmünotipendirme Nörolojik semptom var ise lomber ponksiyon ve kranial BT, MR Bcl 1 (mantle NHL) ve Bcl 2 (yavaş seyirli NHL) için PCR İmmünglobulin ve T hücre reseptör gen rearajmanı

Günümüzde NHL prognozunu belirleyen en önemli özellikler uluslararası prognostik faktör indeksinde (IPI) tanımlanmıştır ( Tablo 8) (34). International Prognostic Index (IPI) sağkalımı bağımsız olarak belirleyen kolaylıkla saptanan klinik özelliklere dayanılarak agresif NHL'ları kategorize etmek için geliştirilmiştir . Bu model; hastanın yaş (>60 vs ≤60 yaş), Ann Arbor evre (III, IV vs I,II), LDH düzeyi (>1 vs ≤1x normal seviye), ektranodal tutulum sayısı (≥2 vs<2) ve performans status (ECOG 2-3 vs 0-1) içermektedir. IPI ve risk kategorileri aşağıda özetlenmiştir (Tablo 8) (34).

**Tablo 8.** Non-Hodgkin lenfomada uluslararası prognostik indeks (IPI: International Prognostic index)

Prognostik Faktör	Risk gurubu (faktör sayısı)
*Performans konum $\geq 2$	Düşük (0-1)
LDH $\geq$ normal	Düşük – orta (2)
Eksta tutulum yeri $\geq 2$	Yüksek – orta (3)
Evre 3-4	Yüksek (4-5)
Yaş $> 60$	

\*ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group )Performans Durumu:

0-Kısıtlamasız normal aktivite

1-Ayaktan gündelik işlerini yapıyor ama ağır fiziksel aktiviteler kısıtlı

2-Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50 'sinden azında yatağa bağımlı

3-Ayakta geçirmesi gerekli sürenin %50 'sinden fazlasında yatağa bağımlı

4-Yatağa bağımlı hiçbir iş yapamıyor

60 yaş altı hastalar için daha farklı prognoz ve agresif tedavi yaklaşımı ihtiyacından dolayı Age Adjusted (AA) (yaşa göre ayarlanmış) IPI skoru kullanılır. AA IPI skorunda, artmış LDH düzeyi, Evre III-IV hastalık, ECOG PS 2-4 kötü prognostik faktörlerdir. IPI skoru indolent lenfoma, mantle hücreli lenfoma, kök hücre nakline giden refrakter büyük B-hücreli lenfoma, T hücreli lenfoma hastaları için prognozu belirlemede kullanılabilir (Tablo 9) (34-38).

**Tablo 9.** Yaşa göre ayarlanmış indeks (60 yaş ve üzeri hastalar için) (Age adjusted-AA IPI)

Prognostik Faktörler:	Risk kategorileri (faktör sayısı)
Evre III-IV	Düşük (0)
Ekstranodal tutulum sayısı $\geq 2$	Düşük-orta (1)
Performans statusu $>2$	Yüksek-orta (2)
	Yüksek (3)



IPI ve yaşa göre ayarlanmış IPI skorumaya sistemine göre hastaların sıklık ve 5 yıllık yaşam oranları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (tablo 10).

<b>Tablo 10.</b> IPI skoruna göre NHL'lı hastaların risk stratifikasyonu				
	Risk Faktörü Sayısı			
IPI RISK GRUBU	IPI ( Tüm Hastalar)	KR oranı	5 yıllık yaşam	Yaşa göre ayarlanmış IPI
Düşük Risk	0-1	%87	%73	0
Düşük-Orta Risk	2	%67	%50	1
Yüksek-Orta Risk	3	%55	%43	2
Yüksek Risk	4-5	%44	%26	3

IPI agresif lenfomalar için düzenlenmiş olduğu ve yüksek riskli indolent lenfomaları belirlemede zorluk nedeniyle folliküler lenfomalar için yeni bir prognostik model düzenlenmiştir. Folliküler Lenfoma International Prognostic Index (FLIPI), hastanın yaş (>60 vs ≤60 yaş), Ann Arbor evre (III, IV vs I,II), hemoglobinin düzeyi (≥12 vs <12 g/dL), tutulu nodal alanların sayısı (≥4 vs <4), serum LDH (>1 vs ≤1x normal seviye) düzeyini kapsar (39). Nodal alanlar, servikal, aksiller, inguinokrural, paraaortik ve/veya iliak, çölyak ve/veya mezenterik, diğer (epitrokleal, popliteal alanlar gibi) nodlardır (Tablo 11).

<b>TABLO 11.</b> Folliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks (FLIPI)	
Prognostik faktörler:	Risk kategorileri (faktör sayısı)
Yaş>60	Düşük risk (0-1)
Evre III-IV	Orta risk (2)
Hemoglobin<12 g/dL	Yüksek risk (3-5)
Tutulu nodal alan sayısı>4	
LDH değerinde yükselme	

## 2.1.5. TEDAVİ

Foliküler lenfomada Evre IA-IIA hastalık çoğunlukla tutulu alanlara radyoterapi (RT) ile tedavi edilir (40-42). İleri evre hastalıkta tek ajan ya da kombinasyon kemoterapileri seçilebilir. Tek başına ya da kemoterapiyle kombine (özellikle CVP ve CHOP rejimlerine) olarak tedaviye rituksimab (kimerik murine anti CD20 antikor) eklenmesi yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalımı arttırır (43, 44). Başlangıç tedaviye yanıt alınırsa allojeneik ya da otolog kök hücre nakli yapılabilir. R-CHOP veya CHOP sonrası nüks hastalara rituksimab idame tedavisi uygulanabilir. Seçilmiş hastalarda yüksek doz tedavi ve kök hücre nakli düşünülebilir (45).

Gastrik MALT lenfomada HP eradikasyon tedavisi erken evrede regresyona yol açar ve ilk basamakta tercih edilebilir. HP ile enfekte olmayan ya da HP eradikasyonuna yanıt vermeyen hastalara mide loju ve lenfatiklere 30 Gy RT uygulanabilir (46). Yaygın evre MALT lenfomalar FL gibi tedavi edilir.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) lokalize hastalıkta antrasiklin temelli bir KT rejimi ile kombine RT standart tedavidir. Yapılan çalışmalarda 3-8 siklus CHOP rejimlerine RT eklenmesinin yanıt oranı ve sağkalım üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (47, 48).

Baslangıç tedavi olarak R-CHOP ve tutulu alan RT önerilmektedir. Bulky hastalık varlığında en az 6 kür KT tercih edilmelidir. İleri evrede daha agresif KT rejimlerinin CHOP rejimine üstünlüğü gösterilememiştir (49). Yaşlı hastalarda CHOP rejimine rituksimab eklenmesi sağkalımı uzatmış ve toksisite yönünden benzer bulunmuştur (50). Günümüzde R-CHOP DBBHL tedavisinde birinci basamakta standart hale gelmiştir.

Mantle hücreli lenfoma (MCL) hastaları için prognoz kötüdür, median sağkalım yaklaşık 3 yıldır. Doksorubisin, vincristin ve deksametazon ile alterne cytarabin ve metotreksat (Hyper-CVAD-MA) yanıt oranlarını artırır, bununla birlikte hastaliksız sağ kalım persistan relapslar nedeniyle plato çizer (51). İleri evre ve bulky hastalığı olan MCL'lar için sistemik tedavi olarak R-Hyper-CVAD veya R-EPOCH rejimi, yaşlı hastalarda ve yoğun KT tolere edemeyecek hastalarda RCHOP rejimleri önerilir. Özellikle ileri evre ve orta-yüksek riskli hastalar otolog ya da allojeneik transplantasyon açısından değerlendirilmelidir (52). Relaps refrakter olgularda

fludarabin, siklofosamid, mitoksantron içeren kombine kemoterapiye rituksimab eklenmesi OS uzatır (53).

Lenfoblastik lenfomalı hastalar akut lenfoblastik lösemi benzeri rejimlerle (çoklu ilaç kombinasyonları ve intratekal kemoterapi) tedavi edilirler (54). Lenfoblastik lenfomalı hastalarda hyper-CVAD rejimi ile % 91 CR oranı elde edilmiş ve diğer rejimlerle karşılaştırıldığında sağkalım süresinin uzadığı görülmüştür. (3 yıllık PFS %66, OS %70) (55) İdame tedavisi, 2-3 yıl süreyle gereklidir. Bu tedavi ile %80 CR oranı elde edilir, uzun dönem sağkalım %45 civarındadır. Kötü prognostik özelliklere sahip hastalar için induksiyon tedavisinin tamamlanmasından sonra otolog ya da allogeneik kök hücre nakli uygun bir yaklaşımdır.

## **2.2. HODGKİN LENFOMA**

### **2.2.1. TANIM, TARİHÇE**

Thomas Hodgkin 1832 yılında, lenf nodlarında alışılmadık hastalıkları bulunan yedi hasta tanımlamış ve bundan yaklaşık 30 yıl sonra bu hastalık onun ismiyle anılmaya başlamıştır (53). Hodgkin hastalığında gözlenen dev hücreler ile hastalığın diğer karakteristik histopatolojik özelliklerinin detaylı tanımlanması 19. yüzyılın ikinci yarısında Sternberg ve Reed tarafından yapılmıştır (56-59).

HL, çoğunlukla genç erişkinlerde, daha çok servikal bölge olmak üzere genellikle lenf nodlarında tutulum, tümöral olmayan inflamatuvar zeminde dağılmış az sayıda mononükleer ya da multinükleer tümör hücreleri (Hodgkin ve Reed-Sternberg hücreleri) ve tümör hücrelerini genellikle rozet şeklinde çevreleyen T lenfositler ile karakterize bir hastalıktır (57-60).

### **2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ**

HL tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, lenfomaların ise %25-40'ını oluşturmaktadır. ABD'de her yıl yaklaşık 8.000 yeni HL tanısı konulmaktadır. Yine bu ülkede genel olarak bu hastalığın görülme sıklığı yılda 100.000'de 3 olarak bildirilmektedir (56-60).

HL etyolojisi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Epstein-Barr virüs (EBV) infeksiyonu ile ilişkili olduğunu destekleyen veriler bulunmaktadır. AIDS'li hastalarda önemli oranda artmış HL riski ve HIV infeksiyonlu kişilerde ileri evre ve ektranodal tutulumlu HL' ler daha sık gözlenmektedir. Yüksek sosyoekonomik düzey, yüksek eğitilmiş aile gruplarında ve aynı aile bireyleri arasında daha sık HL görüldüğü bildirilmektedir (56, 60-64).

HL'lerin alt tiplerinin görülme sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde nodüler sklerozan tip, klasik HL olguların %40-60'ını oluştururken, ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde mikst sellüler tip, olguların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (56).

### 2.2.3. PATOGENEZ

Reed-Sternberg hücrelerinin kökeni hakkında çok sayıda araştırma yapılmıştır. Son yıllarda izole tek hücrelerle yapılan çalışmalarda HL'de gözlenen bu hücrelerin olguların hemen tamamında germinal merkez B hücre veya öncülleri, çok nadiren de periferik (posttimik) T hücrelerinden köken aldığı kanıtlanmıştır (65-70).

Popkorn veya lenfositik ve/veya histiositik Reed-Sternberg hücrelerinin (LH hücreleri) mikrodiseksiyonu ile yapılan çalışmalarda, immunglobulin ağır zincir genlerinin değişken bölgesinde somatik hipermutasyonlar ve devam eden mutasyonlara yönelik bulgular gözlenmiştir (56). Bu bulgu LH hücrelerinin mutasyon sürecindeki germinal merkez B hücrelerinden köken aldığını göstermektedir. LH hücrelerinde latent EBV infeksiyonu görülmez. Hodgkin ve Reed-Sternberg hücrelerinin %99'una yakınında monoklonal immunglobulin gen rearanjmanları ve yaklaşık %1 kadarında monoklonal T hücre reseptör gen rearanjmanları gösterilmiştir (71-73).

Reed-Sternberg hücrelerinin ortaya çıkmasında, proliferasyonunda ve survisinde NF- $\kappa$ B gibi birçok sinyal yolunun anormal aktivasyonu gösterilmiştir (65, 68).

Reed-Sternberg hücrelerinden yüksek oranda eksprese edilen CD40 ve CD30 Tümör Nekrozis Faktör (TNF) reseptör ailesinin üyeleridir. CD40, germinal merkez B

hücrelerinde apoptozisi engelleyerek Reed-Sternberg hücrelerinin gelişimine ve bu hücreleri çevreleyen T hücre adhezyonuna neden olmaktadır (67).

EBV'nin HL patogenezinde rol oynadığı immunohistokimyasal, serolojik ve doku hibridizasyonu çalışmalarıyla ortaya konmuştur (70-74).

Transforme bir protein olan EBV LMP-1 HL'li olguların yaklaşık %50'sinde Reed-Sternberg hücrelerinde tespit edilmiştir. LMP-1 ekspresyonunun Reed-Sternberg hücrelerinin germinal merkezlerdeki apoptozisten kurtulmasına yardımcı olduğu ileri sürülmektedir (64, 72-75).

LMP-1 ekspresyonu TNF ve TNF reseptör associated faktör (TRAF) sinyal moleküllerinin etkileşimi ile NF-κB aktivasyonuna neden olmakta, böylece Reed-Sternberg hücre proliferasyonu ve survisi için gerekli ortam sağlanmaktadır (67, 68).

#### **2.2.4. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA**

HL için Lukes ve Butler'in 1966'da Rye Konferansında basitleştirilerek modifiye edilen sınıflaması, bugün kullanılan WHO sınıflamasının temelini oluşturmaktadır (Tablo 12) (17, 60, 76). Yeni immunolojik ve moleküler bulguların sınıflamaya eklenmesiyle, 1994 yılında "Revised European- American Lymphoma (REAL) sınıflaması, International Lymphoma Study Group tarafından geliştirilmiştir. Daha sonra Society for Hematopathology ve European Association of Hematopathologist grupları günümüzde yaygın olarak kullanılan WHO sınıflamasını geliştirmiştir (60).

Böylece HL'nin nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) ve klasik HL şeklinde iki farklı klinikopatolojik antite olduğu gösterilmiştir. Bu iki antite klinik prezentasyon, immunofenotipik özellikler, hastalık seyri ve prognoz açısından farklılıklar göstermektedir (77).

Klasik HL grubu altında nodüler sklerozan, lenfositten zengin, mikst sellüler ve lenfositten fakir tipler yer almaktadır. WHO sınıflamasında yer alan NLPHL, klasik HL tiplerinden farklılık göstermekte ve zeminde lenfosit hakimiyetinin bulunması tanı için yeterli sayılmamaktadır (78).

Reed-Sternberg (RS) hücresi denilen multinükleer dev hücreler HL'nin karakteristik histolojik özelliğidir (79).

Lenfosit predominant HL (LPHL) klasik HL' lardan farklı özelliklere sahiptir. RS hücreleri yerine katlanmış, lobüle nükleusları olan geniş lenfositik ve histiyositik hücreler (L&H) olarak bilinen populasyonun neoplastik çoğalması ile karakterizedir. Bu hücreler CD30 ve CD15 negatif CD20 pozitifdir (80).

<b>Tablo 12.</b> Hodgkin Lenfoma 2008 WHO Sınıflaması
1-Klasik HL
Lenfosit zengin (LZ)
Karışık hücreli (MS)
Nodüler sklerozan (NS)
Lenfosit fakir (LF)
2-Nodüler lenfosit predominant HL (LPHL)

### 2.2.5. EVRELENDİRME

Hodgkin hastalığında evrelendirme tedavi ve prognozu belirleyen ana faktördür. Hastalığın evrelendirilmesi ile ilgili olarak ilk öneri 1971 de yapılmıştır. Ann Arbor evrelendirmesi olarak bilinen bu sisteme göre hastalık 4 evreye ayrılmıştır (Tablo 1). Hastalığın primer olarak radyoterapi ile tedavi edildiği yıllarda uzun süreli olarak bu evrelendirme sistemi kullanılmıştır. 1989 yılında Ann Arbor evrelendirme sistemi modifiye edilmiştir (Costwold modifikasyonu) (33). Evrelendirme öncelikle anamnez ve klinik muayene ile başlar. Biyokimyasal analizler tüm hastalarda rutin olarak yapılır. Radyolojik incelemeler toraks grafisi, toraks, abdominal ve pelvik alanın bilgisayarlı tomografisini (BT) içerir. Hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi mutlaka yapılmalıdır. Özellikle evre III ve IV olgularda kemik iliği tutulum oranı yüksektir (9).

## 2.2.6. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Hodgkin lenfomada prognostik değerlendirmede IPS( international prognostic scoring) kullanılır (81).

Avrupa Kanseri Tedavi ve Araştırma Organizasyonu (EORTC) evre I ve II olgularında kötü prognostik faktörleri tanımlamıştır (82).

Buna göre: Evre I ve II, en fazla 3 bölgede lenfadenopatinin var olması, yaşın<50 olması, B semptomu olmayanlarda sedimentasyonun<50 mm/saat, B semptomu olanlarda sedimentasyonun<30 mm/saat ve mediasten/torasik oran<1/3 olmasını iyi prognostik özellikler olarak değerlendirilmiştir.

Kötü prognostik özelliklere sahip olan hastalar ise: Evre II ve en az 4 bölgede lenfadenopatinin var olması, yaşın>50 olması, asemptomatik hastalarda sedimentasyonun>50 mm/saat, B semptomu olanlarda sedimentasyonun<30 mm/saat, mediasten/torasik oran> 1/3 olması olarak değerlendirmiştir. İleri evre hastalarda ise Hasenclever indeksi prognostik parametre olarak kullanılır (81).

Buna göre 7 prognostik faktör mevcuttur. Bu faktörler şunlardır:Yas>45, erkek cinsiyet, serum albumin<4 gr/dL, hemoglobini konsantrasyonu<10.5 gr/dL, evre IV, lökosit (>15.000/mm<sup>3</sup>), lenfopeni (600/mm<sup>3</sup> veya toplam lökosit sayısının<%8) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Uluslararası Prognostik Skor (IPS)

1. Yaş(≥45)
2. Erkek cinsiyet
3. Hemoglobini < 10.5 g/dl
4. Evre IV hastalık
5. Lökosit sayısı ≥ 15.000/
6. Lenfosit sayısı < 600/mm<sup>3</sup> veya lökosit sayısının %6'inden az olması
7. Albumin <4 g/dl

Yukarıda tanımlanan risk faktörlerinden hiçbirisini taşımayan hastalar “erken evre iyi prognostik grup” olarak belirlenirken risk faktörü taşıyan hastalar “erken evre kötü prognostik grup” olarak kabul edilir (Tablo 14).

**Tablo 14.** IPS sistemine göre sıklık ve sağ kalım oranları

Prognostik Faktör Sayısı	Sıklık (%)	5 yıllık sağ kalım (%)
0	7	84
1	22	77
2	29	67
3	23	60
4	12	51
5-7	7	42

## **2.2.7. TEDAVİ**

### **2.2.7.1. İyi Prognostik Özelliklere Sahip Erken Evre Hodgkin Hastalığı**

Yıllarca bu tür hastalar için geniş alan (subtotal lenfoid) radyoterapi kullanılmıştır. Yapılan bir metaanalizde bu tedavi ile kür şansının %30'dan daha fazla olduğu ancak 10 yıllık yaşam süresi üzerine bir yarar sağlamadığı anlaşılmıştır (83). Son 15-20 yılda tedavide değişim ortaya çıkmıştır. Bunun da en önemli nedeni radyoterapi dozu ile ilişkili olarak ikincil kanserlerin ortaya çıkmasıdır. Stanford Üniversitesinden yapılan araştırmalarda VBM (Vinblastin, Bleomisin, Metotreksat) ve MOPP kemoterapisinin kemoterapiye adjuvant olarak verilmesi ile oldukça iyi neticeler elde edilmiştir (83, 84).

EORTC'nin erken evre hastalarda dar alan veya subtotal radyoterapiye ilave olarak 6 kür EBVP (Epirubisin, Bleomisin, Vinblastin, Prednizolon) alan hastalarda 6 yıllık yaşam süresi %90'dır (85).

Daha sonraki araştırmalar radyasyon doz ve süresi ile kemoterapi siklus sayısı üzerine yoğunlaşmıştır. Milan Tümör Enstitüsü 4 kez ABVD ile birlikte radyoterapi



uygulanması ile hastaların %95'nden daha fazla hastalığın kontrol edildiğini rapor etmiştir (86).

Benzer sonuçlar Manchester grubundan bildirilmiştir (87).

Sekiz haftalık Stanford V ve dar alan radyoterapi ile 8 yılda %95 hastalıksız sağ kalım rapor edilmektedir (88).

Dar alan radyoterapi ile birlikte iki veya 4 kez ABVD kemoterapisi ile elde edilecek sonuçlar beklenilmektedir. Tek merkezli bir çalışmada ABVD kemoterapisine karşılık ABVD ve radyoterapi kombine tedavisinde bir farklılık bulunmamıştır. Diğer çalışmalarda ise sadece kemoterapi verilen hastalarda elde edilen sonuçlar radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonuna göre çok az farklılık göstermiştir (89).

#### **2.2.7.2. Lokal Yayılımlı Erken Evre Hodgkin Hastalığı**

Milan grubunun çalışmasında subtotal lenfoid ışınlama ve 6 seyir kemoterapi (ABVD) ile MOPP ve radyoterapi kombinasyonuna üstünlük elde edilmiştir (86).

Aynı grup masif mediastinal hastalığı olanlarda 4 kez ABVD'nin radyoterapi ile verilmesinin etkin olduğunu rapor etmiştir. 12 haftalık Stanford programı ile birlikte verilen radyoterapi de masif mediastinal hastalığı olanlarda %90'dan daha fazla oranda remisyon sağlanılmıştır (87).

Günümüzde mediastinal yayılımı olan Hodgkin hastalarında 4-6 kez ABVD ile birlikte radyoterapi verilmesi en sık uygulanan yöntemdir (89).

#### **2.2.7.3. İleri Evre Hodgkin Hastalığında Tedavi**

1970'li yıllarda ABVD tedavisi MOPP dirençli ve refrakter hastaların tedavisinde kullanılmış, daha sonra da ilk basamak tedavisine girmiştir. ABVD tedavisi başlangıçta ABVD ile birlikte değişimli veya hibrid olarak tümör direncini azaltmak amacı ile kullanılmıştır (86, 90).

Evre IV Hodgkin hastalarında MOPP'a nazaran MOPP/ABVD tedavisi daha üstün bulmuştur. Daha sonra CALGB çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Aynı grubun daha sonraki MOPP/ABVD hibrid rejimi çalışması toksik etki ve ikincil kanserlerin yüksek olması nedeni ile durdurulmuştur (91).

İleri evre Hodgkin hastalarında kemoterapinin etkinliğini artırmak amacı ile Alman Hodgkin Lenfoma Çalışma Grubu (GHSG) BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone) tedavisinin sonuçlarını rapor etmiştir (92).

Yüksek doz BEACOPP ile COPP/ABVD kıyaslandığında elde edilen 5 yıllık sonuçlar yüksek doz BEACOPP lehinedir (93). BEACOPP tedavisinin bu etkinliğine rağmen çok geniş kullanımı olmamıştır. Bunun nedeni hastalardaki sterilite ve sekonder lösemi oranlarının sık olmasıdır (90).

Tüm bu yan etkilere rağmen BEACOPP tedavisinde elde edilen sonuçların iyi olması bu rejimin farklı kullanımını gündeme getirmiştir. Son zamanlarda BEACOPP tedavisinin G-CSF eşliğinde 14 gün ara ile uygulanması ile hastalarda %94 oranında tam remisyon elde edilmiştir. Medyan 34 aylık izlemde 94 hastanın 5'inde relaps saptanmıştır. Hastalarda anemi ve lökopeni oranı çok sıktır (94)

Stanford araştırmacıları lokal yayımlı ve ileri evre Hodgkin hastalarına alternatif bir yaklaşım getirmiştir. Stanford rejimi 12 haftadan uzun sürede verilir. Beraberinde nodal bulky hastalığı olan (>5 cm) veya makroskopik splenik hastalığı olanlarda radyoterapi ile birlikte verilir. 142 hasta üzerinde yapılan araştırmada 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %89 ve toplam sağ kalım ise %96'dır (80).Ancak faz II çalışmalarda elde edilen bu başarılı sonuçlara rağmen faz III çalışmalarında elde edilen sonuçlar iyi değildir (95).

Bir çalışmada ABVD kemoterapisine üstün olmadığı gösterilmiştir (96).

## **2.3. KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VE LENFOSİTİK LENFOMA**

### **2.3.1. TANIM:**

Kronik lenfoproliferatif bozukluklar olgun lenfositlerin klonal ve neoplastik çoğalmaları ile karakterize heterojen malignitelerdir. Genellikle hücrelerin tipine göre iki büyük sınıfta incelenirler. B ve T hücreli kronik lenfoproliferatif bozukluklar. Bu iki

grup klinik görünüm ve tümörün köken aldığı hücre tipine göre üç alt gruba ayrılırlar (97):

1) Birincil lösemiler: Daima periferik kan tutulumu vardır

2) Lösemi/lenfoma sendromları (Hodgkin dışı lenfomaların lösemik fazı): Periferik lenfoid dokulardan gelişirler ve sıklıkla lösemik bir görünüme sahiptirler .

3) Saf lenfomatöz formlar: Nadiren kan tutulumu ile seyreder.

Kronik lenfositik lösemi (KLL) antijen ile uyarılabilen “bellek B lenfositler”den kaynaklanan, morfoloji, biyoloji, moleküler özellikler ve prognoz yönünden heterojenite gösteren bir hastalıktır (97-99).

Lösemik görünüm (KLL) küçük lenfositik hücreli lenfomadan (SLL) daha sıktır. Ancak, bazı hastalar başlangıçta yaygın lenfadenopati ile başlayıp, lösemiye (KLL) ilerleme gösterebilirler. T hücreli KLL ise T hücreli prolenfositik lösemi olarak sınıflandırılır (99,100).

### 2.3.2. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ

KLL sıklığı dünyada oldukça değişken olup, Batı dünyasında ve Kuzey Amerika’da en yaygın, uzak doğu ülkelerinde, Çin ve Japonya gibi ülkelerde en az görülür. KLL tüm lösemilerin yaklaşık %20’sini oluşturur. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Sıklığı dördüncü dekattan sonra artar ve ortanca tanı yaşı 65’tir. Hastaların %80’den fazlası 60 yaş ve üzerindedir. Yüzde 5 ile 10’u ise 50 yaş ve altındadır (101).

KLL etiyolojisi bilinmemektedir. İyonizan radyasyon, ilaçlar ve kimyasallara eşlik etmez. Bir viral etiyoloji de gösterilmemiştir (98, 99). Ancak epidemiyolojik çalışmalar KLL ve diğer kanserlerin sıklığının son yıllarda arttığını göstermektedir. KLL’de genetik duyarlılık %5-10 hastada görülmesine rağmen, günümüzde KLL’de artışa yol açan bir gen gösterilmemiştir.

### 2.3.3. TANI VE PROGNOZ

Akım sitometri yöntemi ile immunfenotiplendirmenin kullanıma girmesi perifer kandaki lenfositleri tiplendirme ve klonaliteyi belirlemeyi sağlamış, ve böylece bu yöntem malign (klonal) ve malign olmayan (klonal olmayan) lenfositöz nedenlerini güvenilir olarak ayırmada yardımcı olmuştur. Sonuçta reaktif lenfositözden KLL ayırımı yapmada lenfositözün miktarı ve süresi gibi değişkenlerin kullanımına da gerek kalmamıştır. Günümüzde KLL lenfosit sayısı  $5.0 \times 10^9/L$  veya daha fazla ve belirgin bir immunfenotipik özelliğe sahip monoklonal bir B hücre hastalığıdır. Tipik bir KLL immunfenotipinde CD19+, CD5+, CD23+, FMC7- olup, beraberinde CD22 ve CD79b ekspresyonu ve yüzey immunglobulin ekspresyonu zayıf ve negatiftir (97-100, 102).

Morfoloji ve immunfenotipleme KLL tanısı ve diğer lenfoproliferatif hastalıklardan ayırmak için yeterlidir. Ancak bu yüzey belirleyicilerin ekspresyonu değişken olabilir. Bu nedenle immunfenotiplendirmeyi esas alan bir skorum sistemi kullanılır (103).

Önceki sınıflandırmalar KLL ile küçük hücreli lenfositik lenfoma (mutlak lenfosit sayısı  $< 5.0 \times 10^9/L$  ve lenf nodu biyopsisinde monoklonal hastalığın olması) ayırmasına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü her iki hastalığı tek bir hastalık olarak kabul etmektedir (17). Kemik iliği ve lenf nodu biyopsisi tanı için gerekli değildir. Ancak kemik iliği tutulum tipi ve sitopenilerin nedenini açıklamak için yapılabilir. Lenf nodu biyopsisi ise tipik olmayan klinik, morfolojik ve akım sitometri bulguları varsa ayırıcı tanı için yapılabilir. Klinik seyir esnasında hastalığın agresif bir lenfomaya (Richter transformasyonu) histolojik transformasyon düşünülüyor ise kemik iliği ve lenf nodu biyopsisi yapılması önerilir.

Yüksek oranda duyarlı akım sitometri yöntemi kullanarak, sağlıklı bireylerde monoklonal bir B-lenfositözü (MBL) %0.5-1 oranında saptanabilir. Bu oran 60 yaş ve üzeri yetişkinlerde artarak %5'den daha fazla olabilir (104, 105).

KLL'nin doğal seyri oldukça değişkendir. Sağkalım klinik evrelendirme ile ilişkilidir. Klinik evrelendirme düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılabilir (Rai veya Binet sınıflandırması) (106,107).

<b>Tablo 15. Rai sınıflandırılması</b>			
	Evr e	Klinik özellik	Ortamla yaşam süresi
Düşük	0	Lenfositoz	>10
Orta	I	lenfositoz+ lenfadenopati	7
	II	lenfositoz+splenomegali ve/veya hepatomegali	7
Yüksek	III	lenfositoz+anemi (Hgb<11g/dl)±lenfadenopati ± splenomegali ± hepatomegali	1,5-4
	IV	lenfositoz+trombositopeni*(plt<100.000/mm <sup>3</sup> ) ±anemi± lenfadenopati ± splenomegali± hepatomegali	1,5-4
*immün kaynaklı anemi ve trombositopeniler hariç			

<b>Tablo 16. Binet sınıflandırması</b>		
Evre	Klinik özellik	Ortamla yaşam süresi
A	lenfositoz+ <3 bölgede lenfadenopati	12
B	lenfositoz+ ≥3 bölgede lenfadenopati ±splenomegali±hepatomegali	7
C	lenfositoz+anemi ve/veya trombositopeni(Hgb<11 g/dl, plt<100.000/mm <sup>3</sup> )	2-4

Evrelendirmeye göre ortanca sağkalım sıra ile 10 yıldan fazla, 7 yıl ve 2 yıldır (Tablo 15 ve 16).

Son çalışmalar klinik olarak saldırgan KLL ile sakin seyirli hastalığı ayırmak için pek çok belirleyici tanımlamaktadır. (Tablo 17) (98,99,102,108,109).

**Tablo 17. KLL için prognostik belirteçler**

Yaygın olarak kullanılması önerilenler	Serum belirteçleri Beta-2 mikroglobulin( $\beta$ 2M) Timidin kinaz(TK) Soluble CD23(Scd23) FISH ile sitogenetik IgVH mutasyonu IgVH geninde V3.21 yeniden düzenlenmesi CD38 belirteç varlığı ZAP-70 belirteç varlığı
İleri asamada çalışılması önerilenler	Serum belirteçleri(VEGF, CD20, CD79d, Trombopoietin) Telomer uzunluğu Telomeraz aktivitesi MCL-1 belirteç varlığı Aktivasyon belirleyici siklin deaminaz mRNA Lipoprotein lipaz A ADAM29 artışı HS1 protein artışı CLLU1 belirteç varlığı
Tedavi sonrası önerilen	Minimal rezidüel hastalığın negatif olması

Normalde, naif B hücreler lenf nodlarının germinal merkezinde antijene maruz kaldıktan sonra, Ig gen bölgesinde somatik hiperrmutasyon (>%2) izlenir. KLL B hücrelerinin yalnızca naif B hücrelerden (pregerminal merkez) kaynaklandığı sanılmaktadır. KLL B hücre klonlarının yaklaşık %50'sinde somatik mutasyon görülür; bu da lösemik klonun daha olgun B hücrelerden kaynaklandığını gösterir. Erken evre hastalığı olan ancak IgVH mutasyonu olmayan hastalarda IgVH mutasyonu olanlara göre sağkalım belirgin olarak daha kısadır (109).

Mutasyonu ve mutasyonu olmayan B-KLL hücrelerinin gen ekspresyon profili, T hücre sinyalinde yer alan tirozin kinaz olan Z-zincirine eşlik eden protein kinaz-70 (ZAP-70) içeren pek çok genin ekspresyonunu göstermiştir (110) Erken evre hastalığı olup, daha yüksek ZAP-70 ekspresyonu olan hastalar daha kısa sağkalıma sahiptir (111). Mutasyon durumu ve ZAP-70 arasında genel bir ilişki olmasına rağmen, bu testler hastaların yaklaşık %20-30'unda uyumsuzdur. ZAP-70, IgVH gen mutasyonu için bir belirleyici olarak düşünülmemektedir (112 ,113).

Parametre	İyi	Kötü
Binet Evresi	A	B VE C
Rai Evresi	0	I II III IV
Kemik iliği tutulumu	Non- diffüz	Diffüz
Kemik iliği aspirasyonu	≤ 80 lenfosit	>% 80 lenfosit
Periferik kanda prolenfosit	≤%10	> %10
Lenfosit sayısı	≤ 50 * 109/ L	>50 * 109/ L
LTD	≤ 12 ay	> 12 ay
LDH /β2 M/sCD44,timidin kinaz ve sCD24	normal	anormal
Sitogenetik ,trisomi 12	normal ve izole del 13q	del 11q , del 17p
CD38	≤%30	>30
Ig VH mutasyon durumu	mutant	non mutant
P53 mutasyon durumu	non mutant	mutant
ZAP 70	-	+

### 2.3.4. TEDAVİ

Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından desteklenen Çalışma Grubu KLL tedavisinin sonuçlarını tanımlamak amacıyla bazı kriterler önermiştir (114).

#### Tam Cevap (KR)

- Tedavi sona erdikten sonra en az iki ay hastalık belirtisi yok ve kan sayımı normal (bir mikrolitre kanda en az 1.500 nötrofil, 100.000 platelet ve <4,000 lenfosit)
- Transfüzyon olmadan hemoglobin >11 g/dL
- KLL semptomları veya lenf nodu veya dalak genişlemesi yok

#### Parsiyel Cevap (PR)

- Kan lenfositleri sayısında ve lenf nodu ve dalak büyümesinde en az %50 azalma

- Aşağıdakilerden biri veya birkaçı en az iki ay sürdürülmelidir: 100.000/ $\mu$ L'den fazla platelet; hemoglobin >11 g/dL; veya transfüzyon yapılmadan kırmızı küre veya platelet sayısında tedavi öncesine göre %50 iyileşme

#### Nodüler Parsiyel Cevap

- KR ile aynı fakat kemik iliğinde persistan lenfositik nodüller var

Progresif Hastalık: Aşağıdakilerden en az biri bulunmalıdır:

- Mutlak lenfosit sayısında en az %50 artış veya yüksek riskli hastalığa dönüşüm

- Karaciğer veya dalak boyutunda en az %50 artış veya yeni karaciğer veya dalak büyümesi görünümü

- İki hafta arayla yapılan iki ardışık muayenede en az iki lenf nodunun ürün toplamında en az %50 artış

- Yeni genişlemiş lenf nodları görünümü

#### Stabil Hastalık

- Progresif hastalık olmadan KR veya PR olmaması

KLL'de, tedavilerin hiçbirinin küratif olmadığı ve yan etkileri-toksisiteleri de göz önüne alınır ise, ilk tedaviye ne zaman başlanmasına karar vermek önemlidir. Kanser ve Lösemi Grup B ve Fransız Grubu klorambusil ile tedavi edilen erken evre hastalarda sağkalım avantajı olmadığını göstermişlerdir (115,116)

KLL'de standart ilk sıra tedavide klorambusil ile toplam yanıt oranı %30-40 olup, hastaların %5 veya daha azında tam yanıt elde edilir (117). En sık çalışılan kombinasyon fludarabin ile birlikte siklofosfamiddir. İki randomize çalışmada bu kombinasyonun tek başına fludarabine göre toplam ve tam yanıt oranlarının daha yüksek, ve progresyonsuz sağkalım süresinin de daha uzun olduğu gösterilmiştir (118,119). Ayrıca nüks veya dirençli hastalıkta fludarabin-siklofosfamid kombinasyonuna mitoksantron eklenmesi ile %78 toplam yanıt, %50 tam yanıt ve beraberinde %10 moleküler yanıt elde edilmiştir (120). Rituksimab fludarabin ve fludarabin-siklofosfamid veya pentostatın siklofosfamide eklenir. Bu kombinasyonların



en büyük sorunu infeksiyon sıklığında artıştır (88,92,107) Alemtuzumab (Campath) CD52'ye yönlenen diğer bir monoklonal antikordur. CD52 lenfositler, (T, B ve NK hücreler), monositler ve bazı granüositlerde eksprese edilirler. Nüks ve dirençli KLL'de kullanım endikasyonu vardır (121). İlk sıra tedavide alemtuzumab ile klorambusil karşılaştırıldığında toplam yanıt (%82.6 karsın %54.7,  $p<0.001$ ) ve tam yanıt (%22'ye karsın %2  $p<.0001$ ) oranlarının alemtuzumab ile belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (122). Diğer monoklonal antikolar ise anti-CD23 (Lumiliximab), anti-CD22 (Epratuzumab), anti-HLA-DR (apolizumab) ve anti-CD80 (IDEC-114)'dir (123). MRC tarafından yapılan prospektif bir çalışmada ilk sıra fludarabin tedavisini takiben otolog hematopoietik hücre transplantasyonu (HHT) yapıldığında 5 yıllık hastalıksız sağkalımın %51 olduğu gösterilmiştir.(124) GCLLSG tarafından KLL'de yapılan prospektif çok merkezli otolog hematopoietik hücre transplantasyonu çalışmasında toplam yanıt oranlarının (moleküler remisyon dahil) yüksek olduğu gözlenmiştir (125). Allojeneik HHT teorik olarak küratif yaklaşım olmakla birlikte transplantasyon ile ilişkili ölüm oranları yüksektir (126).

### 2.3.5. T Hücreli Kronik Lenfositik Lösemi

Tüm KLL'lerin %2-5'ini oluşturur (98). Kan ve kemik iliğindeki lenfositler T hücre immunfenotipi gösterirler. Bu nadir görülen hastalıkta klinik özellikler ve hastalık seyri değişkenlik gösterir. En benign alt tipi nötropeniye eşlik eden büyük hücreli granüler lenfositik lösemidir. Bu alttıpte lenfositler CD8+/CD4-/CD3+, çok sayıda otoantikör (örn: Romatoid faktör, antinükleer antikör pozitifliği), dalak büyüklüğü ancak lenfadenopati olmaması ile karakterizedir. Sitogenetik, immünolojik ve fonksiyonel çalışmalar bu hastalığın olgunlaşmamış doğal katil hücrelerin klonal çoğalmasından kaynaklandığını göstermiştir. Tedavide genellikle kortikosteroidler kullanılır; ancak hastalık ilerleme gösterirse alkilleyici ajanlar eklenir. Diğer bir alt tip oldukça hızlı seyirli CD4+ KLL varyantıdır.

Genellikle 40 yaş altında görülür. Lenfositoz, belirgin lenfadenopati ve cilt-santral sinir sistemi tutulumuna eşlik eder. İmmunfenotipik olarak CD4+/CD8-/CD3+'dir. Kemoterapilere yanıt iyi değildir ve ortanca sağkalım iki yıldan daha kısadır.

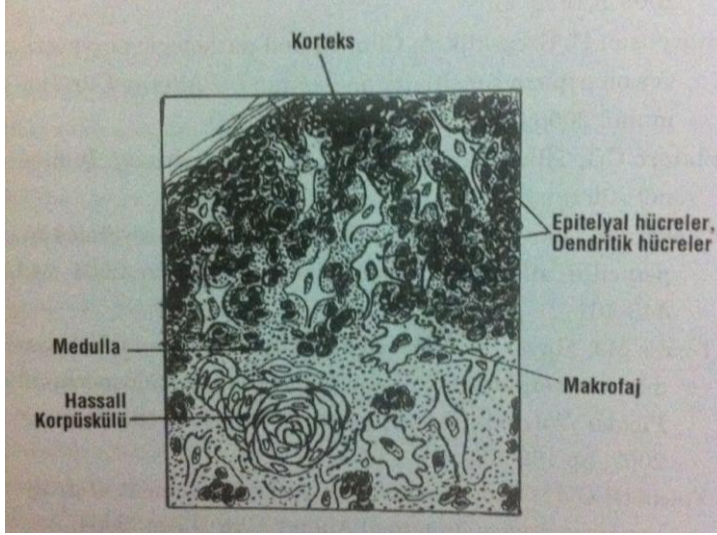
## 2.4. TİMUS

Timus, konak hücrede sunulan çeşitli yabancı antijenleri tanıyacak yetenekte olan birçok T lenfosit klonlarının yapım ve olgunlaşmasını sağlayarak immün sistemde çok önemli bir rol üstlenir. T lenfositlerin diferansiyasyon ve fonksiyonel bütünlüğünü tamamladığı primer lenfoid organdır. Timusun esas rolü; T lenfositlerin self MHC moleküllerini tanınması, vücudun kendi dokularına hasar verebilecek self-reaktif T hücre klonlarının yok edilmesidir. Timus T lenfositlerinin eğitim aldığı bir okuldur. Timusa giren lenfositlerin (timosit) ancak <5'i olgun T lenfosit olarak dolaşıma girer. Geri kalanı yok edilir (127).

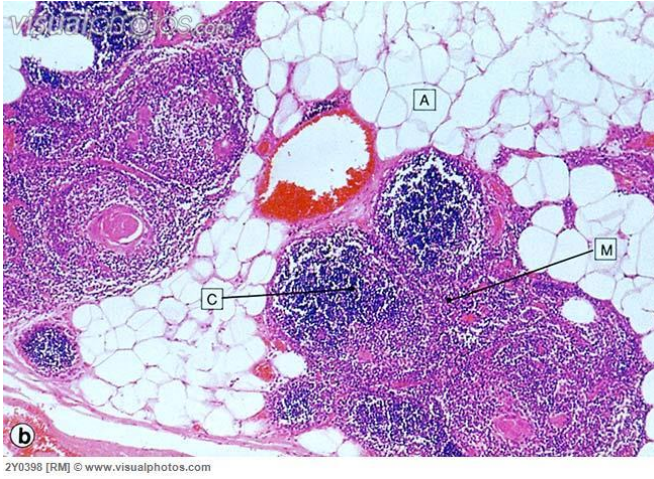
### NORMAL TİMUSUN YAPISI

Timus, embriyogenezde, üçüncü ve dördüncü faringeal keselerin içini döşeyen epitel hücrelerinden oluşur. Bu özel yapıdaki epitel hücreleri, bilateral timus loblarını yapmak üzere, boyun bölgesinden, ön-üst mediastene göç ederler ve timus gebeliğin 6-8. haftalarında ön mediastende iki loblu bir organ olarak gerçek yerini alır. Ektopik timus dokusu göç yolu üzerinde her hangi bir noktada görülebilir.

Timusta, her lob fibröz bölmelerle birçok lobüllere ayrılmıştır. Her bir lobülde dış kısımda korteks, içte medulla bulunur (Resim 3, Resim 4, Resim 5) (127). Kortekste yoğun bir şekilde T lenfositler toplanmıştır, medullada daha dağınık yerleşmiş lenfositler görülür. Timusun her tarafına dağılmış, sitoplazmaları geniş, non-lenfoid epitel hücreleri, kemik iliği kaynaklı dendritik hücreler ve makrofajlar mevcuttur.

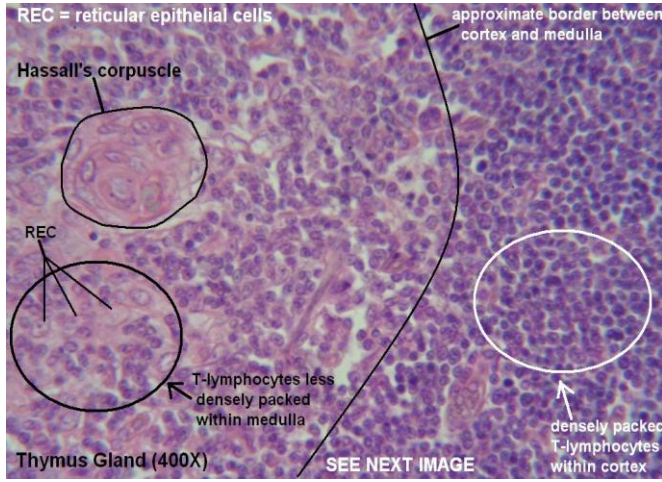


**Resim 3.** Timusun Morfolojisi ( İliçin G., İç Hastalıkları, 2012)



**Resim 4.** Erişkinde timus, yağ infiltrasyonu

([http://www.visualphotos.com/image/1x8802885/thymus\\_involution](http://www.visualphotos.com/image/1x8802885/thymus_involution))



**Resim 5.** Timus morfolojisi

(<http://employee.lsc.edu/faculty/BrianBich/Picture%20Librry/Forms/DispForm.aspx?ID=114>)

Timus epitel hücreleri;

Nurse hücreleri: Dış kortekste, progenitör T hücre proliferasyonunu destekler, IL-7 yapımını sağlar.

Kortikal timik epitelyal hücreler: Pozitif seleksiyon: MHC class I ve II' yi peptidlerle birlikte tanıyan hücrelerin yaşamasını sağlar.

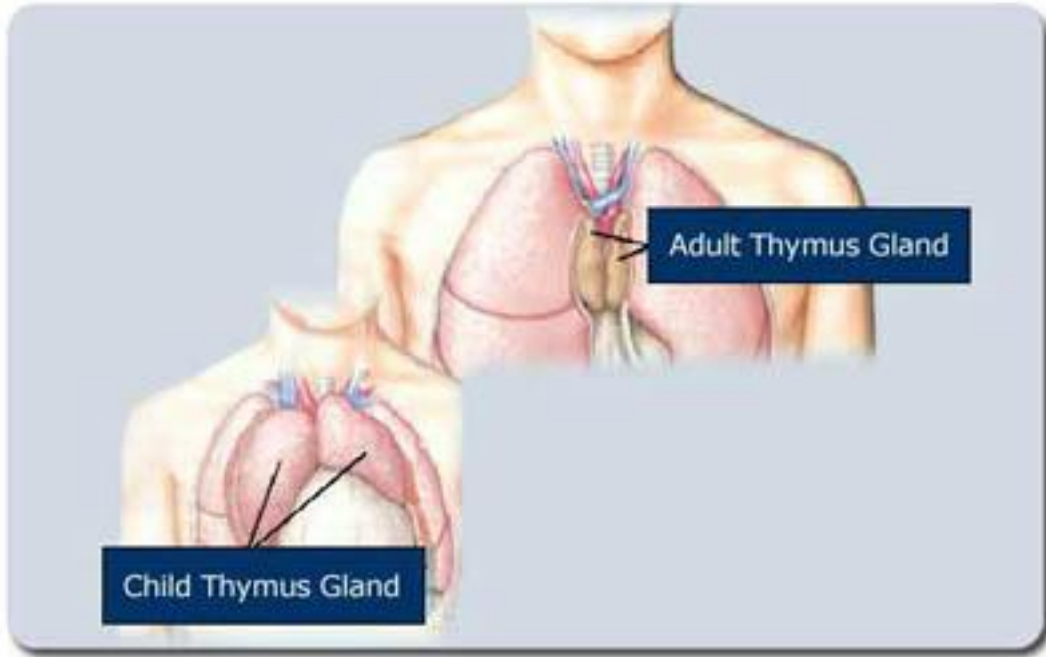
Medüller timik epitelyal hücreler: Organ spesifik self peptidleri gösterir.

Hassal korpüskülleri: Timik medullada bulunur. Fonksiyonu bilinmiyor. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinden zengin dejenere epitel hücre içerir.

Timus kan damarları açısından zengindir, efferent lenfatikler, mediastinal lenf bezlerine drene olurlar.

Timus oldukça büyük ve doğumda çok aktif bir organdır, ortalama 22 gr ağırlığındadır. Birkaç yıl büyümeye devam eder. Pubertede maksimum ağırlığına(35 gr civarında) erişir. Ondan sonra küçülür, yerini yağ dokusu alır. Erişkinde 6 gr civarında, çoğu epitel hücrelerinden meydana gelen timik doku bulunur (Resim 6). Bu normal regresyon gösteriyor ki, timus hayatın erken evresinde tüm immün sisteme yetecek kadar naiv (virgin) T lenfosit üretir, daha sonra bu üretim gerekli değildir. Bu görüşü destekleyen bulgu; doğumdan sonra herhangi bir zamanda timusun

ıkarılması önemli bir immünolojik bozukluğa sebep olmaz. Timusun konjenital eksikliği, T lenfosit eksikliğine, hayatı tehdit eden immün yetmezliğe yol açar (127).



**Resim 6.** Erişkinde timik involüsyon

([http://esvc001414.wic005tu.server-web.com/tech\\_imm\\_bio\\_principle.htm](http://esvc001414.wic005tu.server-web.com/tech_imm_bio_principle.htm))

### 2.4.1. TİMUSUN İMMÜNOLOJİK FONKSİYONU

Timustaki lenfositlere timosit denir. Bu lenfositler, olgunlaşmanın değişik evrelerindedir. T lenfosit prekürsörleri, kan damarları ile timus korteksine gelir. Bu olgunlaşmamış timositler, antijenler için reseptörler ve yüzey işaretleri taşımazlar. Lobüllerin kortikal bölgesi, immatür T lenfositleri ile doludur. Bu lenfositlerin klonal eşitliliği, T hücre reseptör (TCR)' lerindeki değişikliklere bağlıdır. İmmatür timositler proliferere olup, korteksten medullaya g ederken, epitelyal hücreler, makrofajlar ve dendritik hücrelerle temas ederler. Bu temas sırasında lenfositler 'nurse hücreleri' denilen büyük epitel hücreleri ile karşılaşırlar. Medullaya gittikçe lenfositler, antijen reseptörleri ve olgun periferik T lenfositlerinde bulunan yüzey işaretleri eksprese ederler. Medullada en fazla tek pozitif hücreler (r: CD4+, CD8+ hücresi gibi) vardır,

ancak tam olgun haldeki CD4+ veya CD8+ T hücreleri timusu terkederek, kan ve lenf damarları ve periferik lenfoid dokulara giderler.

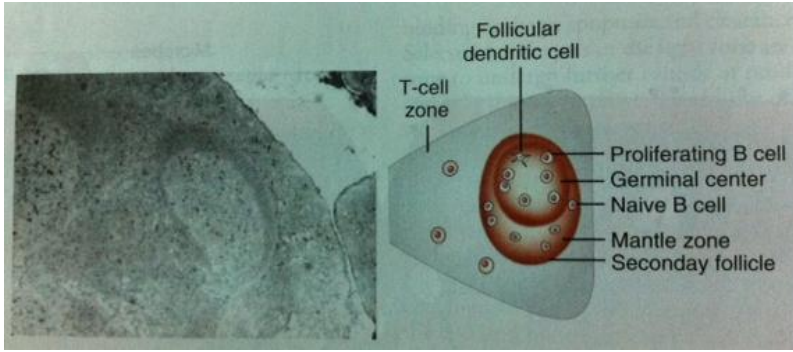
Timusta; yabancı antijene spesifik, self MHC' ye bağımlı T hücrelerini içeren olgun repertuar, 'seleksiyon' süreci sonucu meydana gelir. Seleksiyon süreci, immün sistemin fonksiyonu için gereklidir. Bu durum iki aşamada gerçekleşir: Pozitif seleksiyon denilen, T hücreleri repertuarının self MHC' ye bağımlı olması ve negatif seleksiyon denilen, otoreaktif klonların yok edilmesi veya etkisiz hale getirilmesi, böylece self toleransın sağlanması esasına dayanır. Pozitif seleksiyonda; sadece self MHC' ye bağımlı T hücre reseptörü (TCR) taşıyan timositler yaşamlarını devam ettirir ve çoğalırlar ve olgun T lenfositleri olarak periferik dolaşıma çıkarlar, TCR'leri self MHC' ye affinitesi olmayan, bu nedenle bağlanamayan timositler, biyolojik olarak programlı hücre ölümüyle ölürlür. Negatif seleksiyonda; timustaki matürasyon sırasında, self reaktif T hücre klonlarında delesyon meydana gelir. ( Timik antijen sunan hücrede self peptid-MHC komplekslerini tanıyan timositler klonal delesyona uğrar). Bu işlem self toleransın esasını oluşturan T hücre toleransı için gereklidir. Timustaki klonal delesyon, apoptoz denilen programlı hücre ölümünün bir şeklidir. Hücrenin küçülmesi, nükleozomlarda DNA' nın parçalanması, nükleer parçalanma ile karakterizedir. Böylece self MHC' ye bağımlı, self antijene toleran olgun T hücre repertuarı ortaya çıkar.

Medüller timositler, helper ve sitolitik olarak fonksiyonel kapasitelerini kazandıktan sonra periferik lenfoid dokulara göç ederler. Sonuç olarak self MHC' ye bağımlı, yabancı antijene cevap veren olgun helper ve sitotoksik T hücreleri olarak immün sistemde yerlerini alırlar.

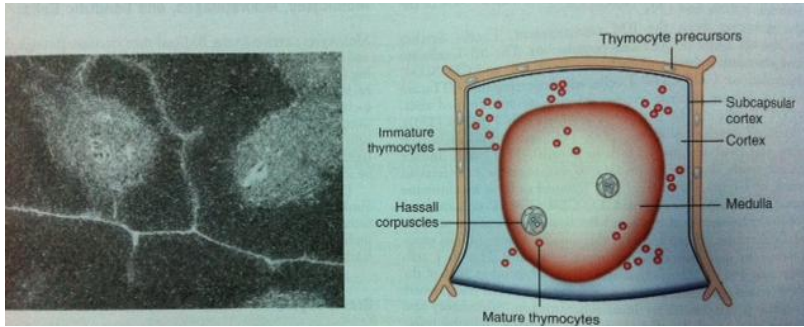
Timositler, aynı zamanda çevre ile etkileşebilen, non-TCR yüzey glikoproteinleri de taşırlar. Olgunlaşmamış timositlerde CD4 ve CD8 molekülleri negatiftir (Evre I timositler: CD4-, CD8-). Orta derecede olgunlaşan timositler, CD4 ve CD8 antijenlerini taşırlar. Bu çift pozitif lenfositler, timus korteksinde bulunur (Evre II timositler: CD4+, CD8+). Bu olgunlaşma safhasında klonal seleksiyon meydana gelir ve CD4 ve CD8 molekülleri seleksiyon işleminde anahtar rol oynar. Antijenik proteinlerin peptid parçaları, major histokompatibilite kompleks (MHC) class II ve class I moleküllerinin alfa heliksindeki oyukta sunulurlar. CD4' ün antijen sunan hücrelerdeki MHC class II molekülleri için affinitesi vardır. Diğer taraftan CD8

molekülleri, bütün çekirdekli hücreler üzerinde bulunan class I moleküllerine bağlanırlar. CD4 ve CD8 molekülleri pozitif klonal seleksiyonda ko-reseptörler olarak görev yaparlar, sonuçta yardımcı lenfosit (helper) fonksiyonunu yapan CD4 hücreleri, veya sitotoksik potansiyeli olan CD8 hücreleri gelişir (Evre III: CD4+ veya CD8) (127).

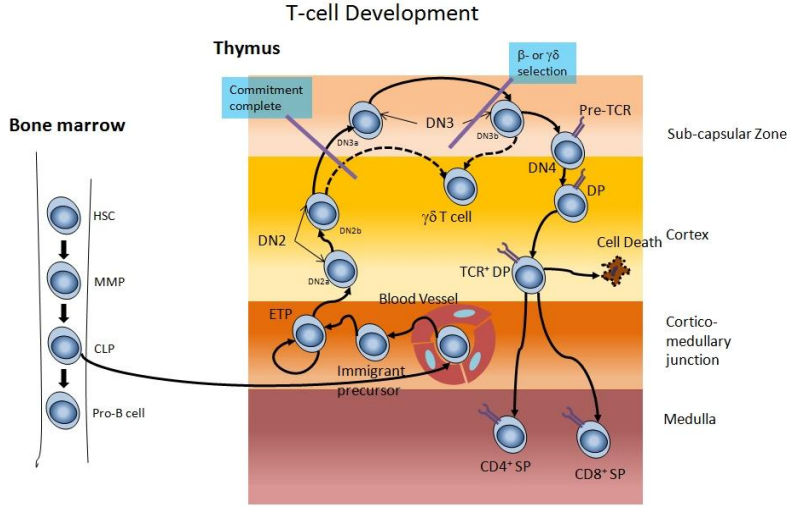
Özetle; B lenfositler lenf nodunda olgunlaşırken T lenfositler de olgunlaşmasını timusta tamamlamaktadır (Resim 7, Resim 8, Resim 9) (18).



**Resim 7.** Lenf nodunda B hücre olgunlaşması (Hoffman Hematology, 2013)



**Resim 8.** Timusta T hücre olgunlaşması (Hoffman Hematology, 2013)



**Resim 9.** T hücre ontogenisi

(<http://www.intechopen.com/books/t-cell-leukemia-characteristics-treatment-and-prevention/molecular-morphogenesis-of-t-cell-acute-leukemia>)

## 2.4.2. TİMUSUN RADYOLOJİSİ

### 2.4.2.1. Normal timusun radyolojik görünümü

Timus bezi, asendan aorta, pulmoner arter çıkışı ve distal vena cava süperiorun önünde yer alır.

10 yaşın altında timusun görünümü büyük oranda değişkenlik gösterir. Genel olarak bu yaş grubunda timus; quadrilateral, homojen, lateral sınırları konvex olarak görülür. Normal bezde multilobülarite görülmez. Puberteye kadar bez büyümeye devam eder. Giderek daha triangular şekil alır ve bilobüle hale gelir (4)

Puberteden sonra daha belirgin triangular şekil alır, yağ infiltrasyonuna bağlı olarak inhomojen alanlar görülür. Genellikle 3. dekattan sonra ön sınırdaki akciğerler ile arasında anterior junction belirir. 4. dekattan sonra yağ infiltrasyonu belirginleşir hatta 40 yaş üzerinde neredeyse %50 oranında total yağ infiltrasyonu gelişir (4).

238 kişinin katıldığı bir çalışmada 20-30 yaş arası kadın ve erkeklerde normal timus görünümünün anlamlı düzeyde farklılık taşıdığı saptanmıştır. Bu çalışmada 20-30 yaş kadınlarda yüksek düzeyde timus atenuasyonu izlenirken, kadın hastaların çoğunluğunda quadrilateral şekil izlenmiştir (128). Timusun radyolojik



değerlendirmesinde kullanılan genel kriterler: şekil(quadrilateral, triangular), lateral kontur(konveks, konkav, düz, multilobüler) ve yağ infiltrasyonunun derecesidir. Ölçümlerde transvers (D1), anteroposterior (D2) ve craniocaudal (D3) uzunluk alınır. Bu uzunluklar analiz edilerek Timüs volumu hesaplanabilir ( $3.14/6 \cdot D1 \cdot D2 \cdot D3$ ) (129).

## **2.4.2.2. Anormal timusun radyolojik görünümü**

### **2.4.2.2.1. Timik hiperplazi**

Gerçek ve foliküler hiperplazi olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Gerçek hiperplazilerde hiçbir neden olmayabileceği gibi; pnömoni, radyoterapi, kortizon kullanımı gibi nedenler olabilir. Stres durumunda timus %40 oranında küçülebilir. Stres ortadan kalkınca 9 ay içinde geriye döner. Eski volümünün %50 üstüne çıkabilir. Buna rebound hiperplazi adı verilir (129). Rebound hiperplazi çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür (130). Kemoterapi hastalarında %10-25 oranında rebound hiperplazi izlenebilir. Bu durum genellikle kemoterapi başlangıcından itibaren 2 yıl içinde gelişir. Kemoterapi bitiminden 5 yıl sonra da görülebilen vaka yayınlanmıştır (131). 120 malign testiküler tümörü olan hastalarla yapılan bir çalışmada kemoterapi başlangıcından itibaren 3-14 ay içinde 14 hastada ( %11.7) timus büyümesi izlenmiştir (130).

Timik rebound hiperplazi MRG veya BT'de diffüz genişleme, yumuşak konturlar yağ veya lenfoid doku içeriği olarak görülür. Timik tümörlerde nodüler kontur, nekrotik alan ve kalsifikasyon olarak görülür ( 130).

Timik lenfoid hiperplazi, timik genişleme olmadan da gelişebilir. Genellikle myastenia, tirotoksikoz gibi otoimmün hastalıklarda rastlanır. Radyolojisi sıklıkla normal olarak karşımıza çıkar.

### **2.4.2.2.2. Timik Kistler**

Fetal yaşamdan kalan artıklardan gelişir. Timofarengeal duktus kalıntısı olduğu için ön mediastenden üst boyuna dek uzanabilir. Kazanılmış timik kistler lenfoma

hastalarında kemoterapi sonrasında görülebilir (132). Cidar kalsifikasyonu izlenebilir. Kontrast tutulumu saptanmaz, su dansitesine yakın yoğunluk gösterir.

#### 2.4.2.2.3. **Timik Tümörler**

Erişkin yaşta timus bezinde en sık timomoya rastlanırken , lenfoma ikinci sırada, germ hücreli tümörler üçüncü sırada izlenir. Çocukluk çağında ise en sık lenfoma ikinci sırada germ hücreli tümörler görülürken timoma çok nadirdir (5,6). Timoma ve timik epitelyal neoplazmlar, lenfomadan sonra ikinci sıklıkta görülen primer mediasten neoplazmlarıdır (133).

##### **Timoma:**

Timik epitelden kaynaklanan benign veya düşük dereceli neoplazik tümörlerdir. İmmatür nonneoplastik T hücreleri içerirler (134 ). Erişkinlerde tüm mediasten tümörlerinin %20'sini oluştururlar. 5. ve 6. dekatta pik yaparlar (6). Olguların yarısında Myastenia Gravis görülebilmektedir (134,129). Bağ doku hastalıkları ve otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Direkt grafide keskin sınırlı lobüle konturlu retrosternal kitle olarak izlenir. Bilgisayarlı tomografide yumuşak doku dansitesinde iyi sınırlı solid kitle olarak izlenir.

Çok genişlerse kistik veya nekrotik alanlar oluşabilir. Kapsülde veya kitle içinde kalsifikasyon saptanabilir. Timomalar MR görüntülerinde T1 ağırlıklı kesitlerde düşük sinyal , T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal özelliği gösteren homojen ya da heterojen kitle olarak görülür (129).

##### **Timik Karsinom:**

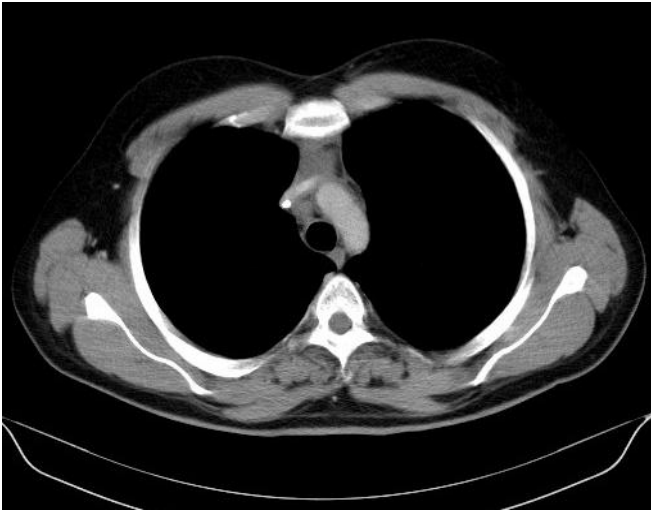
İnvaziv timomadan daha agresiftir, uzak metastaz yapma olasılığı yüksektir. Belirgin kapsülleri yoktur (129). 50 yaş civarında görülür ve bası semptomları verir. (Resim 12). Daha geniş multilobüle kitleler olarak görülür. MR kesitlerinde timomalardan farklı olarak hem T1 hemde T2 görüntülemeye yüksek dansiteli görülür.

## **Lenfomalar:**

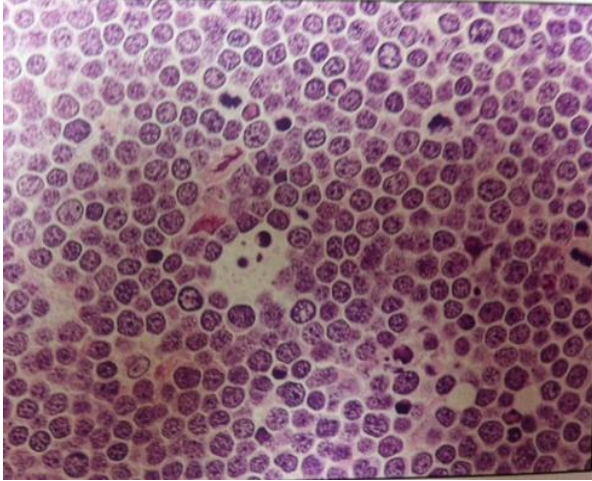
Lenfomalar çocukluk çağında en sık , erişkin dönemde ikinci sıklıkta görülen mediastinal tümörlerdir. Mediastinal lenfoma en sık 30 yaş civarında görülür.

## **Non-Hodgkin Lenfoma:**

NHL hastalığının mediastinal bölgede tespit edilmesi çok nadirdir. Lewiit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 215 NHL hastasının sadece 12 sinde (%5,6) primer mediastinal etkilenme saptanmıştır (1). NHL mediastinal tutulum en sık 3. dekatta görülür ( 1). Mediastinal kitle büyük boyutlara ulaşabilir, trakea basısı açısından dikkat edilmelidir (135). Diffüz histiositik ve predominant hücre tipi en sık görülen alt tiplerdir (1,135). NHL tanılı olgumuzda timus tutulumunu gösteren resim mevcuttur (Resim 10). Ön mediasten kitlelerinden T lenfoblastik lenfomada, lenfoma hücrelerinin yağ dokuyu infiltre ettiği gözlenmektedir (Resim 11) (136).



**Resim 10.** NHL tanılı olguda timus tutulumu, CBÜ Radyoloji AD arşivi



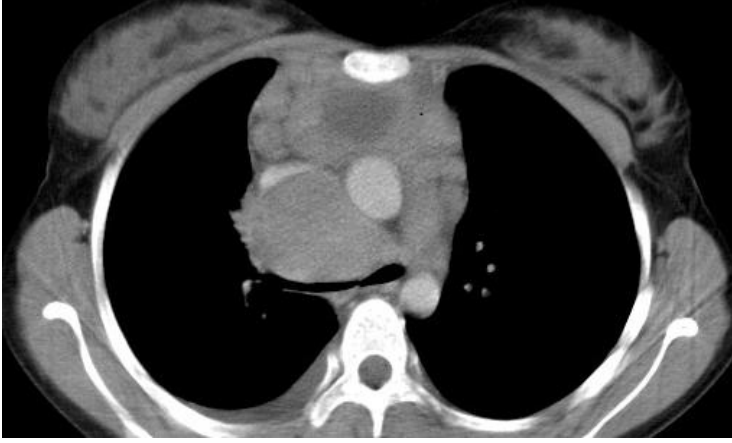
**Resim 11.** Timusta T lenfoblastik lenfoma infiltrasyonu, Diagnostic Histopathology of Tumours, 2007

### Hodgkin Lenfoma:

Hodgkin hastalığında timus bezi tutulumu nadir görülür. Yeni tanı alan 43 Hodgkin hastasının incelendiği bir çalışmada 24 hastada (%56 ) timik büyüme 6 hastada (%14) izole timus tutulumu ve 18 hastada (%42) timus ve lenf nodu beraber tutulumu izlenmiştir (137, 138). Johnson ve arkadaşlarının literatürde inceledikleri 5 seride mediasten bölgesinin tutulumuna %8.8 oranında rastlanmıştır (3). Mediastinal bölge içinde en sık anterior mediastende tespit edilirler (2,3). Gelişmiş ve yüksek sosyoekonomik ülkelerde mediastende en sık nodüler sklerozan alt tipi izlenmektedir ( 2,62 ). Mediastinal HL hastalarının yaş ortalaması 30 civarındadır , erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülür ve çoğunlukla asemptomatiklerdir. Mediasten sınırlı HL 'lar iyi prognozlu durlar (2) (Resim 12).

HODGKİN LENFOMA TİPİ		Mediastinel biyopside görülme oranı*
Nodüler lenfosit predominant Hodgking hastalığı		%1
Klasik Hodgkin lenfoma	Nodüler sklerozan	%80
	Miks selüler	%18
	Lenfosit zengin	%0
	Lenfosit fakir	%1

\*169 mediastinal biyopsi serisi olan Alman Hodgking çalışması verisi



**Resim 12.** Hodgkin Lenfoma tanılı olgumuzda timus tutulumu, CBÜ Radyoloji AD arşivi

Timik lenfoma ile timoma ayırımında lenfomanın genç yaşta rastlanması dışında yardımcı bulgu izlenmeyebilir. Hiler lenf nodlarının bulunması lenfoma tanısını destekler. MR görüntülemesinde timik lenfomalar T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal, T2 ağırlıklı sekanslarda değişken sinyal özelliği gösterir. Hodgkin lenfomanın nodal ve timik tutulumunda tedavi sonrası yeni bir kitle görülmesi, residüel yumuşak doku fibrozisini düşündürmekle beraber, rebound hiperplaziyi akla getirmelidir (2)

### **Kronik lenfositer lenfoma (KLL):**

KLL hastalarında timus tipik tutulum yeri değildir. Literatürde KLL hastalarında timus tutulumu hakkında veriye rastlanılmamıştır.

### **Timolipoma**

Benign iyi kapsüle tümörlerdir. Çok geniş boyutlara ulaşabilir. BT'de düşük yağ dansitesi alanları fibroz septalar izlenir. T1 ve T2 de yüksek sinyal, septalar ise düşük sinyal özelliğindedir.

### **Timik karsinoid**

İyi diferansiye nöroendokrin tümörlerdir. Cushing, MEN I ve MEN II grubuyla beraber izlenebilir. Düşük gradlı tümörler olup rezeksiyon sonrası rekürrens sıktır. Kistik değişiklik ve fibrozis alanları yerine hemoraji ve nekroz daha sık izlenir. Timomalardan daha agresif seyrederek vena kava tutulumu daha fazladır.

## **Timik Germ Hücreli Tümörler**

Orta hatta pineal bölgeden sakrokoksigeal alana dek izlenirler. Ekstragonodal germ hücreli tümörün en sık yerleşim yeridir. Olguların %80'i benign özelliktedir. Matür teratomlar rastlantısal olarak direkt grafide izlenirler. Genellikle asemptomatik olup, bası semptomları verebilir. Malign germ hücreli tümörler sıklıkla semptomatiktir. Direkt grafide diş, kalsifikasyon, kemik yapıları izlenebilir. BT incelemesinde sıvı veya yağ kistleri izlenir. Yağ-sıvı seviyesi izlendiğinde tanı koydurucudur. Teratomlar demarke, kapsüllü olup, periferik kontrast tutulumu gösterirler .

### **3. METOD**

#### **3.1. Hasta özellikleri:**

Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği' ne 2008 – 2013 yılları arasında başvuran hastalar kayıtlar yardımıyla tarandı. Lenfoma ve KLL tanısıyla takip edilmiş ve toraks bilgisayarlı tomografi (TBT) kayıtları olan hastalar çalışmaya hasta grubu (HG) olarak dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, şikayet, semptomlar, laboratuvar bulguları ile extranodal ,karaciğer, dalak, kemik iliği tutulumu verileri toplandı. Toplanan veriler eşliğinde hastaların performans durumu,prognoz skoru ve evre bilgileri değerlendirildi ve diğer parametrelerle birlikte korelasyon analizi uygulandı. Hastaların tedavi şekilleri (kemoterapi, radyoterapi) ve klinik izlem bilgileri (nüks , refrakter, vb) araştırıldı.

Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Radyoloji bölümü arşiv kayıtları incelenerek aynı dönemde hastanemize travma nedenli başvuran ve TBT görüntülemesi olan, sistemik hastalığı olmayan olgular kontrol grubu (KG) olarak çalışmaya alındı.

#### **3.2. Laboratuvar bilgileri:**

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki hemoglobulin, laktat dehidrogenaz (LDH), sedimentasyon, beta-2 mikroglobulin ve albumin değerleri kayıtlar araştırılarak tespit edildi. Hastaların laboratuvar bilgileri diğer parametrelerle korelasyon durumu açısından incelendi.

#### **3.3. Toraks bilgisayarlı tomografisi (TBT) :**

Hasta ve kontrol grubundaki hastaların toraks bilgisayarlı tomografi (TBT) görüntüleri radyoloji bölümü arşiv görüntüleri taranarak elde edildi. TBT görüntüleri 128 kesit, aquilion cx, Toshiba (Japonya) cihazından elde edilen 5 mm aralıklı ve 5 mm kalınlığında kesitler şeklindeydi. Görüntüler timus bezi lokalizasyon , uzunluk (anteroposterior, transvers , craniocaudal), şekil (quadriateral, triangular), lateral kontur (konveks, konkav, düz, multilobüler), hastalığa bağlı tutulum, görünüm (homojen,inhomojen) ve yağ infiltrasyon derecesini belirlemek için iki radyoloji uzmanı tarafınca değerlendirildi. TBT timus tranvers (D1), anteroposterior (D2) ve kraniokaudal (D3) çap ölçümleri yardımıyla  $(3.14/6 * D1 * D2 * D3)$  timus hacmi

hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası çekilen TBT timus görüntüleri olan hastalar tutulum oranları ve timus çapı açısından karşılaştırıldı.

### **3.4. İstatistiksel analiz :**

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (spss) 19 programı kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu kolmogrov simirnov testi, Shapiro-Wilk testi ve Değişkenlik katsayıları dikkate alınara incelenmiş olup; normal dağılım sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametric yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında Independent t testi, çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında Oneway Anova Testi, post hoc analizler için ise LSD ve Games Howel testleri kullanılmıştır. Bağımlı grupların birbiriyle karşılaştırılmasında Paired t test ve Mc-Nemar test kullanılmıştır. Kantitatif verilerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Pearson Correlation , Kendall's tau-b ve Spearman's rho testleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testleri kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama  $\pm$  std. (standart sapma) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

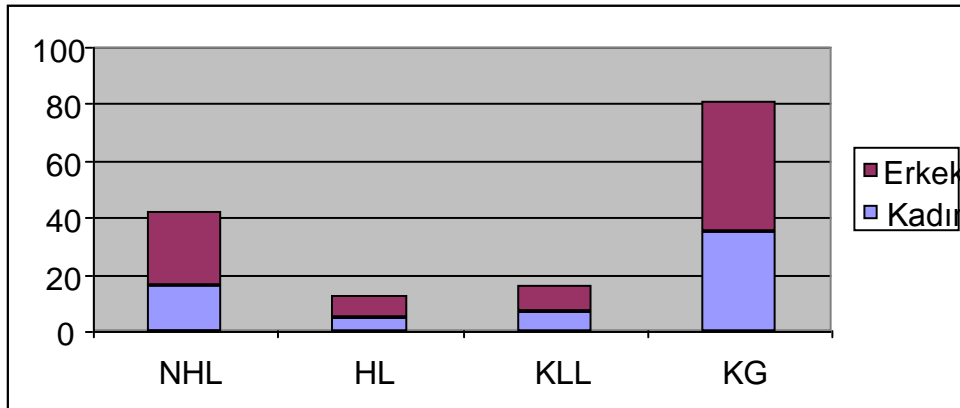


## 4. BULGULAR

Çalışmaya 81 hasta (%65 erkek) ve 81 kontrol (%56 erkek) alındı. Hastaların yaş ortalaması  $48.8 \pm 16.6$  /yıl , kontrol grubunun (KG) yaş ortalaması  $41.1 \pm 16.6$ /yıl bulundu. Hasta grubunun (HG) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yaşlı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). HG' da erkek kadın oranı 1.9:1 saptandı. HG'da ; 42 hastanın (%51) NHL ( %61 erkek ), 13 hastanın (%16) HL (%61 erkek ) ve 26 hastanın (%32) KLL (%73 erkek ) alt grubunda olduğu saptandı. (Şekil 1, Tablo 18). KG ile lenfoma tipleri cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi ( $p:0.529$ ) (tablo 18).

Çalışmaya alınan ve BT görüntüleri olan 61 hastanın 40' ı sadece kemoterapi, 4' ü kemoterapi ve radyoterapi alırken 17 tanesi tedavi almamıştır. Hastalar klinik izlem durumları açısından değerlendirilmiştir ve komplet remisyon (CR), parsiyel remisyon (PR), stabil, relaps ve nüks olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Timus kontür, şekil, görünüm, yağ infiltrasyonu, tutulum, lap varlığı bulguları klinik evre, prognostik belirteçler (IPI, IPS), tedavi, tedavi yanıtı ve izlem durumu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca tüm olguların albumin, LDH,  $\beta 2$  mikroglobulin, hemoglobin ve sedimentasyon düzeyleri gibi laboratuvar verileri ile timik tutulum ve büyüklük bulguları ve klinik değişkenler arasında korelasyon aranmıştır.

**Şekil 1. Grupların cinsiyet dağılımları**



**Tablo 18. Grupların cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları**

	Hasta grubu ( n=81)			Kontrol grubu (n=81)	p değeri*
	NHL (n=42)	HL (n=13)	KLL (n=26)		
<b>Erkek</b> n(%)	26 (61.9)	8 (61.5)	19 (73.1)	53 (56.8)	0.529
<b>Kadın</b> n(%)	16 (38.1)	5 (38.5)	7 (26.9)	28 (43.2)	
<b>Yaş yıl±SD</b>	57.4±16.5	40.2±17.0	63.3±11.7	41.1±16.6	<b>&lt;0.001</b>

SD: standart deviasyon \*bağımsız t testi

Çalışmaya alınan hastalar klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan 20 hastada (%24.6) B semptomları (ateş , kilo kaybı , gece terlemesi) tespit edildi. Hastaların tanı anında ortalama hemoglobin (HB) değeri 12.5±1.9 gr/dl , laktat dehidrogenaz (LDH) değeri 205.8±121.5 U/l , sedimentasyon değeri 38.8±29.9 mm/saat , albumin değeri 3.8±0.6 gr/dl saptandı. Kayıtlarda Beta-2 mikroglobülin düzeyi 12 hastada bakıldı ve ortalama 2353.3±725.6 bulundu. Dalak tutulumu 21 hastada (%25.9) , kemik iliği tutulumu 38 hastada (%46.9) , ektranodal tutulum 14 hastada (%17.2) saptandı. 4 hastada (%4,9) Bulky hastalık (mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının toraksın T5-T6 daki transvers çapına oranının 0.33'den büyük olması ) tespit edildi (Tablo 19).

**Tablo 19. Hastaların temel klinik ve laboratuvar bulguları**

		Hastalar (n=81)
<b>B semptomlar n (%)</b>		20 (24.6)
<b>Hemoglobulin gr/dl±SD</b>		12.5±1.9
<b>Laktat dehidrogenaz (LDH) U/l±SD</b>		205.8±121.5
<b>Sedimentasyon mm/saat±SD</b>		38.8±29.9
<b>Albumin gr/dl±SD</b>		3.8±0.6
<b>Beta-2 mikroglobülin mg/L±SD</b>		2353.3±725.6
<b>Bulky hastalık n (%)</b>		4 (4.9)
<b>Tutulum bölgesi</b>	Dalak n (%)	21 (25.9)
	Kemik iliği n (%)	38 (46.9)
	Ekstranodal n (%)	14 (14.9)

B semptomları: ateş, kilo kaybı, gece terlemesi SD: standart deviasyon

Lenfoma alt grupları hastalık evreleri açısından incelendi. 81 hastanın 43'ü (%53.1) ileri evre olup bunların da büyük çoğunluğunun (31 hasta, %72.0) NHL alt grubu olduğu görüldü. İleri evre içinde HL ve KLL oranları, sırasıyla % 16.2 ve %11.6 bulundu. Erken evrelerdeki hastaların çoğunluğunun KLL grubunda (%55.2) olduğu görüldü (Tablo 20).

**Tablo 20. Hastaların evrelere göre dağılımı**

Evre (n, %)	NHL n (%)	HL n (%)	KLL n (%)
<b>Erken Evre*</b> (n=38, %46.9)	11 (28.9)	6 (15.7)	21 (55.2)
<b>İleri Evre**</b> (n=43, %53.1)	31 (72.0)	7 (16.2)	5 (11.6)
<b>Toplam</b> (n=81, %100)	42	13	26

\*Erken evre: 0-1-2 \*\*İleri evre: 3-4

Çalışmaya alınan hastaların toraks bilgisayarlı tomografi (TBT) timus parametreleri incelenerek gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı.

#### **Timus tutulumu:**

Tedavi öncesi TBT (BT0) timus tutulumları açısından gruplar incelendi. KG'de timus tutulumu izlenmezken 3 hastada (%4.9) timus tutulumu gözlemlendi. En sık timus tutulumu 2 hasta ile NHL da saptanırken KLL hastalarında timus tutulumuna rastlanmadı (Tablo 21). İzlem BT'leri mevcut olan 16 hastadan 9 NHL ve 6 KLL hastasının hiçbirinde tutulum görülmezken 1 HL hastasının değerlendirmesinde tutulumun devam etmekte olduğu görüldü. Gruplar arasındaki karşılaştırmada KG'de tutulum izlenmediğinden HG yönünde anlamlı fark saptandı ( $p=0.044$ ) (Tablo 21). Hastaların timus tutulum durumu ile diğer organ tutulumları, evre, tedavi seçeneği, tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldı ancak veriler analize uygun olmadığından istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 21). BT tutulumu olanların da olmayan hastaların da en sık kemoterapi aldığı görüldü. Exitus olan 2 hastada da BT tutulumuna rastlanmadı (Tablo 21). Ortalama  $30.0 \pm 19.7$  takip süresi olan hastalarda 16 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası BT görüntüleri tutulum açısından incelendi. BT izlemi olan 9 NHL ve 6 KLL hastaların hiçbirinde tutulum tespit edilmezken, BT izlemi olan 1 HL hastasında tedavi sonrası tutulumun devam ettiği görüldü.

**Tablo 21. BT0 Timus tutulumu açısından hasta grupları ve parametrelerinin karşılaştırılması**

		BT tutulum var	BT tutulum yok	p	p
HG (n=61)		3 (%4.9)	58 (%95.1)	0.044*	0.038*
KG (n=81)		0 (%0.0)	81 (%100.0)		
NHL (n=29)		2 (%6.9)	27 (93.1)		
HL (n=10)		1 (%10.0)	9 (%90.0)		
KLL (n=22)		0 (%0.0)	22 (%100.0)		
Cinsiyet	Erkek (n=85)	2 (%2.4)	83 (%97.6)	UD	
	Kadın (n=57)	1 (%1.8)	56 (%98.2)		
Yaş (yıl±SD)		24.6±5.1	57.6±16.55	UD	
B semptomlar	Yok (n=44)	2 (%4.5)	42 (%95.5)	UD	
	Var (n=17)	1 (%5.9)	16 (%94.1)		
Dalak tutulumu	Yok (n=45)	3 (%6.7)	42 (%93.3)	UD	
	Var (n=16)	0 (%0.0)	16 (%100)		
Kemik iliği tutulumu	Yok (n=31)	2 (%6.5)	29 (%93.5)	UD	
	Var (n=30)	1 (%3.3)	29 (%96.7)		
Ekstranodal tutulum	Yok (n=52)	2 (%3.8)	50 (%96.2)	UD	
	Var (n=9)	1 (%11.1)	8 (%88.9)		
IPI skoru (n=29) (skor ortalaması ±SD)		1.0±0.0	2.4±1.1	UD	
IPS skoru (n=10) (skor ortalaması ±SD)		0.0±0.0	1.8±1.3	UD	
Evre	Erken (n=31)	2 (%6.5)	29 (%92.5)	UD	
	İleri (n=30)	1 (%96.7)	29 (%3.3)		
Tedavi	Yok (n=17)	0 (%0.0)	17 (%100)		

	<b>KT (n=40)</b>	2 (%5.0)	38 (%95.0)	UD
	<b>RT (n=0)</b>	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
	<b>KT+RT (n=4)</b>	1 (%25)	3 (%75)	
<b>Klinik durum</b>	<b>CR (n=22)</b>	1 (%4.5)	21 (%95.5)	UD
	<b>PR (n=0)</b>	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
	<b>Stabil (n=25)</b>	0 (%0.0)	25 (%100)	
	<b>Refrakter (n=9)</b>	1 (%11.1)	8 (%88.9)	
	<b>Nüks (n=5)</b>	1 (%20)	4 (%80)	
<b>Son durum</b>	<b>Sağ (n=59)</b>	3 (%5.1)	56 (%94.9)	UD
	<b>Exitus(n=2)</b>	0 (%0.0)	2 (%100)	

UD: veriler analize uygun değil \*pearson ki-kare testi

### Timus BT0 AP çapı:

Hastalar tedavi öncesi TBT timus anteroposterior (BT0 AP) çapı açısından ikiye ayrıldı. BT0 AP çapı 13 mm'den düşük ve eşit olanlar ile çapı 13 mm'den fazla olanlar çalışma grupları, timus parametreleri, skor sistemleri, yaş, cinsiyet, tedavi şekli, tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldı (Tablo 22). HG'da KG' na göre anlamlı düzeyde timus bezi BT0 AP çapı 13 mm üstünde olan kişiye rastlandı (p=0.029). Lenfoma alt grupları ile KG'un kendi arasındaki karşılaştırmasında ise anlamlı fark izlenmedi (p=0.148). Cinsiyet açısından bakıldığında erkeklerde BT0 AP>13 mm olan kişi sayısının bayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (p=0.040). Yaş ,IPI skoru açısından iki grupta anlamlı fark izlenmezken IPS skor verileri analize uygun olmadığından değerlendirilemedi. BT0 AP>13 mm olan kişilerin timus şekillerinin üçgen şekil lehine anlamlı farklılık taşıdığı izlendi (p=0.046). Yağ infiltrasyonu , timus görünüm ve tutulum ile lenfadenopati varlığı açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0.112 , p=0.40, p=0.281, p=0.237 ;sırasıyla). Timus kontür, tedavi şekli ve tedavi yanıtı açısından veriler analize uygun olmadığından karşılıklı değerlendirme yapılamadı (Tablo 22).

**Tablo 22. Timus BT0 anteroposterior çap açısından hasta grupları ve parametrelerin karşılaştırılması**

		BT0 AP <13mm	BT0 AP >13 mm	P	P
HG (n=61)		11 (%18.0)	50 (%82.0)	0.029*	0.148*
KG (n=81)		28 (%34.6)	53 (%65.4)		
NHL (n=29)		5 (%17.2)	24 (%82.8)		
HL (n=10)		1 (%10.0)	9 (%90.0)		
KLL (n=22)		5 (%22.7)	17 (%77.3)		
Cinsiyet	Erkek (n=85)	18 (%21.2)	67 (%78.8)	0.040*	
	Kadın (n=57)	21 (%36.8)	36 (%63.2)		
Yaş (yıl±SD)		62.8 ±17.4	54.6 ±17.6	0.109**	
IPI skoru (n=29) (skor ortalaması ±SD)		2.8 ±1.1	2.2±1.2	0.39**	
IPS skoru (n=10) (skor ortalaması ±SD)		1.0±0.0	1.7±1.4	UD	
Şekil	Üçgen	17 (%21.0)	64 (%79.0)	0.046*	
	Quadriateral	22 (%36.1)	39 (%63.9)		
Kontür	Konveks	0 (%0)	11 (%100)	UD	
	Konkav	37 (%29.8)	87 (%70.2)		
	Düz	1 (%33.3)	2 (%66.7)		
	Multinodüler	1 (%25)	3 (%75)		
Yağ infiltrasyonu	Yok	3 (%12.0)	22 (%88.0)	0.112*	
	Kısmi	16 (%26.3)	28 (%73.7)		
	Tam	26 (%32.9)	53 (%67.1)		
Görünüm	Homojen	25 (%30.1)	58 (%69.9)	0.40*	
	İnhomojen	14 (%23.7)	45 (%76.3)		
Tutulum	Var	0 (%0)	3 (%100)	0.281*	

	<b>Yok</b>	39 (%28.1)	100 (%71.9)	
<b>Lap</b>	<b>Var</b>	4 (%17.4)	19 (%82.6)	0.237*
	<b>Yok</b>	35 (%29.4)	84 (%70.6)	
<b>Tedavi</b>	<b>Yok (n=17)</b>	3 (%17.6)	14 (%82.4)	UD
	<b>KT (n=40)</b>	8 (%20.0)	32 (%80.0)	
	<b>RT (n=0)</b>	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
	<b>KT+RT (n=4)</b>	0 (%0.0)	4 (%100.0)	
<b>Klinik durum</b>	<b>CR (n=22)</b>	2 (%9.1)	20 (%90.9)	UD
	<b>PR (n=0)</b>	0	0	
	<b>Stabil (n=25)</b>	6 (%24.0)	19 (%76.0)	
	<b>Refrakter (n=9)</b>	2 (%22.2)	7 (%77.8)	
	<b>Nüks (n=5)</b>	1 (%20)	4 (%80)	

\*pearson ki-kare testi \*\*independent sample test

### Timus şekli:

TBT timus şekli(üçgen, quadrilateral) hastalar, cinsiyet, yaş, IPI ve IPS skoru ,tedavi şekli ve tedavi yanıtı açısından değerlendirildi. Kontrol grubunda 40 olguda (%49.4) üçgen şekil timus izlenirken , 41 olguda (%50.6) quadrilateral şekil izlendi. NHL hastalarında 16 hastada (%55.2) üçgen şekil izlenirken 13 hastada (%44.8) quadrilateral şekil saptandı. HL hastalarında 7 hastada (%70) üçgen şekil izlenirken , quadrilateral şekil 3 hastada (%30.0) bulundu. Üçgen şekil 18 KLL hastasında (%81.8) bulunurken 4 hastada (%18.2) quadrilateral şekil izlendi. KG ile HG timus şekli açısından karşılaştırıldığında ,KG'un istatistiksel anlamlı düzeyde quadrilateral şeklinde olduğu görüldü ( $p=0.034$ ). KG ile lenfomalar karşılaştırıldığında da bu anlamlı farkın devam ettiği, lenfomaların alt tiplerinde çoğunluğu üçgen şeklinde olduğu izlendi ( $p=0.042$ ) (Tablo 23). Cinsiyet ,yaş ve hastalık evresi bakımından timus şeklinde anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.118,p= 0.773, p=0.238$ ; sırasıyla). Hastaların timus şekli ile IPI (Non-Hodgkin lenfomada uluslararası prognostik indeks ) ve IPS (Hodgkin lenfomada Uluslararası Prognostik Skor ) skoru arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.983, p=0.139$ ;sırasıyla) (Tablo 23). Hastaların tedavi türleri açısından iki timus şeklindedeki en sık kemoterapi aldıkları izlendi, veriler analize



uygun olmadığından tedavi seçenekleri istatistiksel karşılaştırılmadı. Tedavi yanıtında üçgen şeklinde timus yapısı olan hastaların en sık stabil seyrettikleri , quadrilateral şeklinde ise en sık komplet remisyon durumda oldukları görüldü, veriler analize uygun olmadığından tedavi yanıt durumları istatistiksel karşılaştırılmadı (Tablo 23).

**Tablo 23. Timus şekli açısından hasta grupları ve parametrelerin karşılaştırılması**

		Üçgen şekil	Quadrilateral şekil	p	p
<b>HG (n=61)</b>		41 (%67.2)	20 (%32.8)	<b>0.034*</b>	<b>0.042*</b>
<b>KG (n=81)</b>		40 (%49.4)	41 (%50.6)		
<b>NHL (n=29)</b>		16 (%55.2)	13 (%44.8)		
<b>HL (n=10)</b>		7 (%70)	3 (%30.0)		
<b>KLL (n=22)</b>		18 (%81.8)	4 (%18.2)		
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek (n=85)</b>	53 (%62.4)	32 (%37.6)	<b>0.118*</b>	
	<b>Kadın (n=57)</b>	28 (%49.1)	29 (%50.9)		
<b>Yaş (yıl±SD)</b>		57.0±16.7	53.9±19.7	<b>0.723**</b>	
<b>IPI skoru (n=29) (skor ortalaması ±SD)</b>		2.3±1.2	2.3±1.1	<b>0.983**</b>	
<b>IPS skoru (n=10) (skor ortalaması ±SD)</b>		2.3±1.3	0.6±1.1	<b>0.139**</b>	
<b>Evre</b>	<b>Erken</b>	23 (%74.2)	8 (%25.8)	<b>0.238*</b>	
	<b>İleri</b>	18 (%60)	12 (%40)		
<b>Tedavi</b>	<b>Yok (n=17)</b>	14 (% 82.4)	3 (%17.6)	<b>UD</b>	
	<b>KT (n=40)</b>	25 (%62.5)	15 (%37.5)		
	<b>RT (n=0)</b>	0 (%0.0)	0 (%0.0)		
	<b>KT+RT (n=4)</b>	2 (%50.0)	2 (%50.0)		

Klinik durumu	CR (n=22)	14 (%63.6)	8 (%36.4)	UD
	PR (n=0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
	Stabil (n=25)	20 (%80.0)	5 (%20.0)	
	Refrakter (n=9)	6 (%66.7)	3 (%33.3)	
	Nüks (n=5)	1 (%20.0)	4 (%80.0)	

\*pearson ki-kare testi \*\*independent sample test

### Timus pozisyon ve kontürü:

Tüm hasta ve olguların TBT görüntülerinde timus organının doğal pozisyonda olduğu görüldü, anormal pozisyona rastlanmadı.

Timus kontür görünümü (konveks, konkav, düz, multinodüler) açısından hastalar incelendi. Kontrol grubundaki tüm hastalarda konkav kontür yapısı görüldü. NHL hastalarında 5 hastanın (%17.2) konveks, 18 hastanın (%62.1) konkav, 3 hastanın (%10.3) düz ve 3 hastanın (%10.3) multinodüler kontür yapısına sahip olduğu görüldü. HL hastalarında 4 hastada (%40) konveks , 6 hastada (%60) konkav kontür izlendi, düz ve multinodüler kontür izlenmedi. KLL hastalarında ; 2 hastada (%9.1) konveks , 19 hastada (%86.4) konkav ,1 hastada (%4.5) multinodüler kontür yapısı izlenirken düz kontür yapısı tespit edilmedi. Tüm gruplar arasında (n=142) en sık konkav şekil (n=124, %87.3) izlendi. Veriler analize uygun olmadığından istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 24).

Cinsiyet açısından değerlendirdiğinde hem erkek hem de kadınlarda en sık konkav kontür izlendi , veriler analize uygun olmadığından cinsiyet ile kontür tipleri arasında karşılaştırma yapılamadı. Hastalar timus kontür yapısı açısından tedavi seçeneği , tedavi yanıtı açısından incelendi (tablo 24).

**Tablo 24. Timus kontür şekli açısından hasta gruplarının ve parametrelerin karşılaştırılması**

		<b>Konveks</b>	<b>Konkav</b>	<b>Düz</b>	<b>Multinodüler</b>
<b>HG (n=61)</b>		11 (%18.0)	43 (%70.5)	3 (%4.9)	4 (%6.6)
<b>KG (n=81)</b>		0 (%0.0)	81 (%100.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
<b>NHL (n=29)</b>		5 (%17.2)	18 (%62.1)	3 (%10.3)	3 (%10.3)
<b>HL (n=10)</b>		4 (%40)	6 (%60)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
<b>KLL (n=22)</b>		2 (%9.1)	19 (%86.4)	0 (%0.0)	1 (%4.5)
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek (n=85)</b>	4 (%4.7)	77 (%90.6)	1 (%1.2)	3 (%3.5)
	<b>Kadın (n=57)</b>	7 (%12.3)	47 (%82.5)	2 (%3.5)	1 (%1.8)
<b>Tedavi</b>	<b>Yok (n=17)</b>	1 (%5.9)	15 (%88.2)	0 (%0.0)	1 (%5.9)
	<b>KT (n=40)</b>	8 (%20.0)	27 (%67.5)	2 (%5.0)	3 (%7.5)
	<b>RT (n=0)</b>	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
	<b>RT+KT (n=4)</b>	2 (%50)	1 (%25)	1 (%25)	0 (%0.0)
<b>Klinik durum</b>	<b>CR (n=22)</b>	6 (%27.3)	14 (%63.6)	2 (%9.1)	0 (%0.0)
	<b>PR (n=0)</b>	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
	<b>Stabil (n=25)</b>	3 (%12.0)	21 (%84.0)	0 (%0.0)	1 (%4.9)
	<b>Refrakter (n=9)</b>	1 (%11.1)	5 (%55.6)	1 (%11.1)	2 (%22.2)
	<b>Nüks (n=5)</b>	1 (%20.0)	3 (%60.0)	0 (%20.0)	1 (%20.0)

### **Timus yağ infiltrasyonu:**

BT0 görüntüleri mevcut olan hastalar timus yağ infiltrasyon durumu açısından (yağ infiltrasyonu yok, yağ infiltrasyonu kısmi, yağ infiltrasyonu tam) incelendi. Kontrol grubunda 19 hastada (%23.5) timus yağ infiltrasyonu izlenmezken 35 hastada (%43.2) tam yağ infiltrasyonu izlendi. NHL hastaların 3'ünde yağ infiltrasyonu görülmezken 23 hastada (%79.3) tam yağ infiltrasyonu izlendi. KLL hastalarının 15 inde (%68.2) tam yağ infiltrasyonu saptanırken , yağ infiltrasyonu olmayan hasta izlenmedi. Erkek ve Kadın cinsiyet arasında timus yağ infiltrasyonu bakımından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.057$ ) (Tablo 25). IPI ve IPS skoru açısından incelendiğinde yağ infiltrasyon derecesinde anlamlı fark görüldü . Hastalar yağ infiltrasyonu yok ve yağ infiltrasyonu var ( kısmi ve tam) olarak ayrıldığında hem IPI hem de IPS skorunda skoru daha yüksek olanların yağ infiltrasyonunun daha fazla olduğu görüldü ( $p=0.005$ ,  $p=0.001$ ;sırasıyla). Yaş ortalaması açısından incelendiğinde tam yağ infiltrasyonunun anlamlı düzeyde daha çok yaşlılarda görüldüğü saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25. Yağ infiltrasyonu açısından hasta grupları ve parametrelerin karşılaştırılması**

		Yİ yok	Yİ kısmi	Yİ tam	p	p
<b>HG (n=61)</b>		6 (%9.8)	11 (%18.0)	44 (%72.1)	<b>0.003*</b>	<b>0.005*</b>
<b>KG (n=81)</b>		19 (%23.5)	27 (%33.3)	35 (%43.2)		
<b>NHL(n=29)</b>		3 (%10.3)	3 (%10.3)	23 (%79.3)		
<b>HL(n=10)</b>		3 (%30.0)	1 (%10.0)	6 (%60.0)		
<b>KLL(n=22)</b>		0 (%0.0)	7 (%31.8)	15 (%68.2)		
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek (n=85)</b>	11 (%12.9)	28 (%32.9)	46 (%54.1)	0.057*	
	<b>Kadın (n=57)</b>	14 (%24.6)	10 (%17.5)	33 (%57.9)		
<b>Yaş (ortalama yıl±SD)</b>		24.5±4.1	55.2±18.0	60.55±14.9	<b>&lt;0.001**</b>	
<b>IPI skoru (n=29)</b>						
<b>(skor ortalaması ±SD)</b>		0.67±0.58	3.0±2.0	2.5±0.95	<b>0,017**</b>	
		0.67±0.58	2.5±1.0		<b>0.005**</b>	
<b>IPS skoru (n=10)</b>						
<b>(skor ortalaması ±SD)</b>		0.0±0.0	3.0±0	2,3±1,0	<b>0.014**</b>	
		0.0±0.0	2.4±0.9		<b>0.001**</b>	
<b>Evre</b>	<b>Erken</b>	4 (%12.9)	5 (16,9)	22 (%71)	0.69**	
	<b>İleri</b>	2 (%6.7)	6 (%20.9)	22 (%73.3)		

\*pearson ki-kare testi \*\*independent sample test

### **Timus görünümü:**

Kontrol grubu ve hastalar tedavi öncesi TBT ( BT0) timus görünümü (homojen, inhomojen) açısından değerlendirildi. Kontrol grubunda 51 hastada (%63.0) homojen görünüm izlenirken 30 hastada (%37.0) inhomojen görünüme rastlandı. NHL hastalarında 15 hastada (%51.7) homojen görünüm izlenirken 14 hastada (%43.3) inhomojen görünüm tespit edildi. Homojen ve inhomojen görünüm HL hastalarında 5 hasta ile (%50) eşit oranda izlendi. KLL hastalarında 12 hastada (%54.5) homojen görünüm izlenirken , heterojen görünüm 10 hastada (%45.5) izlendi. HG ile KG arasında ve grupların kendi aralarındaki değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.209$  ,  $p=0.64$  ; sırasıyla) (Tablo 26).

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde timus görünümü açısından kadın erkek arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.104$ ). (Tablo 26).

İnhomojen olan hastaların yaş ortalaması daha yüksek ( $57.1\pm 16.9$ ) olsa da homojen grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.72$ ). Hastalar IPI ,IPS skoru ,ve hastalık evreleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.072$  ,  $p=0,838$ ,  $p=0.055$  ;sırasıyla). Tedavi seçeneği açısından incelendiğinde benzer olarak iki grubun da en sık kemoterapi aldığı gözlemlendi. Tedavi yanıtında homojen grubun en sık KR durumunda olduğu, inhomojen grubun ise en sık stabil durumda olduğu görüldü veriler analize uygun olmadığından tedavi seçeneği ve tedavi yanıtları istatistiksel karşılaştırılmadı (Tablo 26).

**Tablo 26. Timus görünümü açısından hasta grupları ve parametrelerin karşılaştırılması**

		Homojen n(%)	İnhomojen n(%)	p	p
HG (n=61)		32 (%47.5)	29 (%52.5)	0.209*	0.64*
KG (n=81)		51 (%63.0)	30 (%37.0)		
NHL (n=29)		15 (%51.7)	14 (%43.3)		
HL (n=10)		5 (%50)	5 (%50)		
KLL (n=22)		12 (%54.5)	10 (%45.5)		
Cinsiyet	Erkek (n=85)	45 (%52.9)	40 (%47.1)	0.104*	
	Kadın (n=57)	39 (%66.7)	19 (%33.3)		
Yaş yılı±SD		55.0±18.5	57.1±16.9	0.72**	
IPI skoru (n=29) n (skor ortalaması ±SD)		2.0±0.93	2.7±1.3	0.072**	
IPS skoru (n=10) n (skor ortalaması ±SD)		1.6±1.1	1.8±1.7	0.838**	
Evre	Erken	20 (%64.5)	11 (%35.5)	0.055*	
	İleri	12 (%40)	18 (%60)		
Tedavi	Yok (n=17)	9 (%52.9)	8 (%47.1)	UD	
	KT (n=40)	20 (%50)	20 (%50)		
	RT (n=0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)		
	RT+KT (n=4)	3 (%75)	1 (%25)		
Klinik durum	CR (n=22)	14 (%63.6)	8 (%36.4)	UD	
	PR (n=0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)		
	Stabil (n=25)	12 (%48.0)	13 (%52.0)		
	Refrakter (n=9)	4 (%44.4)	5 (%55.6)		
	Nüks (n=5)	2 (%40)	3 (%60)		

\*pearson ki-kare testi \*\*independent sample test

### **LAP varlığı:**

Kontrol grubu ve hastalar BT0 görüntülerinde lenfadenopati (LAP) görünümü açısından incelendi. Kontrol grubunda 76 hastada (%93.8) LAP izlenmezken, 5 hastada (%6.2) LAP görüldü. NHL hastalarında 21 hastada (%72.4) LAP görülmezken , 8 hastada (%27.6) LAP izlendi. 5 HL hastasında (%50) LAP izlenmezken 5 hastada da (%50) LAP izlendi. KLL hastalarında 17 hastada (%77.3) LAP izlenmezken , 5 hastada (%22.7) LAP izlendi. HG ile KG karşılaştırıldığında HG da anlamlı düzeyde LAP saptandı ( $p<0.001$ ). KG ile lenfoma grupları arasındaki incelemede de anlamlı farkın devam ettiği KG'na göre lenfoma gruplarında daha yüksek yüzdelerde LAP saptandı ( $p=0.001$ ) (Tablo 27).

Kadın ve erkek arasında LAP açısından anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0.56$ ).Yaş açısından incelendiğinde LAP olan hastaların istatistiksel anlamlı düzeyde daha yaşlı ( $58.6\pm 16.7$ /yıl) olduğu görüldü ( $p<0.048$ ). NHL hastaları LAP durumu IPI skor ortalaması ile karşılaştırıldı ve IPI skoru LAP olanlarda anlamlı düzeyde yüksek ( $3.0\pm 0.9$ ) saptandı ( $p=0.048$ ) HL hastaları IPS skoru LAP durumu açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.838$ ). Hastalık evresi arasında karşılaştırmada LAP açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.228$ ) (Tablo 27).



**Tablo 27. Timus lenfadenopati açısından hasta grupları ve parametrelerin karşılaştırılması**

		LAP yok	LAP var	p	p
HG (n=61)		43 (70.5)	18 (29.5)	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>
KG (n=81)		76 (93.8)	5 (6.2)		
NHL (n=29)		21 (72.4)	8 (27.6)		
HL (n=10)		5 (50)	5 (50)		
KLL (n=22)		17 (77.3)	5 (22.7)		
Cinsiyet	Erkek (n=85)	70 (82.4)	15 (17.6)	0.56*	
	Kadın (n=57)	49 (86.0)	8 (14.0)		
Yaş (yıl±SD)		54.9±18.1	58.6±16.7	<b>0.04**</b>	
IPI skoru (n=29) n (skor ortalaması ±SD)		2.1±1.2	3.0±0.9	<b>0.048**</b>	
IPS skoru (n=10) n (skor ortalaması ±SD)		5 (1.6±1.1)	5 (1.8±1.7)	0.838**	
Evre	Erken (n=31)	24 (%77.4)	7 (%22.6)	0.228*	
	İleri (n=30)	19 (%63,3)	11 (%36,7)		
Tedavi	Yok (n=17)	13 (%76.5)	4 (%23.5)	UD	
	KT (n=40)	27 (%67.5)	13 (%32.5)		
	RT (n=0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)		
	RT+KT (n=4)	3 (%75)	1 (%25)		
Klinik durum	CR (n=22)	17 (77.3)	5 (%23.7)	UD	
	PR (n=0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)		
	Stabil (n=25)	17 (%68.0)	8 (%32.0)		
	Refrakter (n=9)	7 (%77.8)	2 (%22.8)		
	Nüks (n=5)	2 (%40)	3 (%60)		

\*pearson ki-kare testi \*\*independent sample test

### **BT0 timus çapları:**

Hastaların BT0 görüntüleri timus çapları (anteroposterior, transvers, kraniokaudal) açısından incelendi. En uzun anteroposterior ve kraniakadual çap ortalaması Hodgkin lenfoma alt grubunda izlenirken , en yüksek transvers çap ortalaması NHL alt grubunda izlendi. KG'na göre HG'da anteroposterior ve kraniokaudal çap değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi. ( $p<0.001$  , $p<0.001$  ;sırasıyla) (Tablo 28).

Lenfoma alt grupları ve KG arasındaki değerlendirmede de tüm lenfoma tiplerinin anteroposterior ve kraniokaudal çap ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.001$  ,  $p<0.001$  ;sırasıyla).Transvers ap açısından gruplar arasında ve lenfoma alt grupları ile KG arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.716$  ,  $p=0.228$ ;sırasıyla) (Tablo 28). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerde kadınlara göre anteroposterior çap ( $19.0\pm6.8$  cm) anlamlı olarak daha uzun saptansa da ,diğer çap parametrelerinde cinsiyet açısından farklılık saptanmadı ( $p=0.003$  ,  $p=0.564$  ,  $p=0.109$ ). TBT timus çapları hastalık evresi,tedavi Şekli ve tedavi yanıtı açısından incelendi ve parametreler ile çap ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 28).

**Tablo 28. BT0 timus çaplarının gruplar arasında karşılaştırılması**

		Tedavi öncesi BT görüntüleri								
		Anteroposterior çap			Transvers çap			Kraniokaudal çap		
		mm ± SD	p*	p*	mm±SD	p*	p*	mm±SD	p*	p*
<b>HG</b>	20.0 ± 7.8	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		28.5 ± 18.3	0.716		0.228	40.3 ± 26.5	
<b>KG</b>	15.9 ± 5.1			27.6 ± 11.1	19.9 ± 9.9					
<b>NHL</b>	19.5 ± 8.6			32.3 ± 19.5	40.2 ± 30.8					
<b>HL</b>	23.3 ± 7.2	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	27.4 ± 23.3	0.228	0.228	50.7 ± 27.3	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>KLL</b>	19.2 ± 6.8			23.9 ± 13.2			35.6 ± 18.5			
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek (n=85)</b>	19.0±6.8	<b>0.003</b>	27.4±14.1	0,564	0,564	31.0±22.5	0,109	0,109	
	<b>Kadın (n=57)</b>	15.7±6.1		28.8±15.4			25.1±19.2			
<b>Evre</b>	<b>Erken (n=31)</b>	20.1±7.9	0.911	27.5±20.7	0,687	0,687	45.2±31.7	0,138	0,138	
	<b>İleri (n=30)</b>	19.9±7.8		29.5±15.8			35.1±18.8			
<b>Tedavi</b>	<b>Yok (n=17)</b>	20.4±7.3	0.738	24,7±13.0	0,213	0,213	41,0±18.6	0,062	0,062	
	<b>KT (n=40)</b>	19.6±8.1		28,7±18.5			37,0±27.4			
	<b>RT (n=0)</b>	-		.			.			
	<b>RT+KT (n=4)</b>	22.7±7.6		42,7±31.9			69,5±33.5			
<b>Klinik durum</b>	<b>CR (n=22)</b>	19,4±6.4	0.558	30,4±20.9	0,558	0,558	46,8±23.3	0,136	0,136	
	<b>PR (n=0)</b>	.		.			.			
	<b>Stabil (n=25)</b>	19,1±7.2		24,8±13.1			35,6±17.5			
	<b>Refrakter (n=9)</b>	23,1±9.6		30,1±14.8			28,6±15.6			
	<b>Nüks (n=5)</b>	22,0±13.1		35,8±33.1			55,6±65.7			

\*independent t test, oneway anova (post hoc test.LSD)

### **Timus hacmi:**

Hastaların BT0 görüntüleri analiz edilerek timus hacmi ortalama değerleri hesaplandı. HG'un ortalama hacim değeri ( $19.9\pm 5.0 \text{ cm}^3$ ) KG'a göre ( $5.3\pm 4.3 \text{ cm}^3$ ) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu izlendi ( $p=0.015$ ). Lenfoma alt gruplarının analizinde özellikle HL timus hacim ortalamasının yüksek ( $29.1\pm 46.3 \text{ cm}^3$ ) olduğu izlendi. NHL, HL ve KLL hastaların KG ile ayrı ayrı hacim açısından karşılaştırıldığında lenfomaların KG' na göre timus hacminde anlamlı artmış olduğu izlendi (  $p=0.003$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.015$ ; sırasıyla ). Hastalık alt gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmada ise timus hacmi açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 29).

Hastalık evresi (erken ve ileri evre) ve cinsiyet açısından bakıldığında timus hacmi açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.336$ ,  $p=0.528$ ) (Tablo 29). Tedavi şekli arasındaki analizde kemoterapi ve radyoterapinin beraber uygulandığı hastaların timus hacim ortalaması en yüksek saptansa da anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.302$ ). Tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde nüks saptanan 5 hastanın timus hacminin anlamlı olarak daha yüksek ( $72,5\pm 142.7 \text{ cm}^3$ ) olduğu saptandı ( $p=0.048$ ).

**Tablo 29. Timus hacmi açısından hastaların karşılaştırılması**

		TBT Timus hacmi (cm <sup>3</sup> ±SD)	P*	P*
<b>HG</b>		19.9±5.0	<b>0.015</b>	<b>0.008</b>
<b>KG</b>		5.3±4.3)		
<b>NHL</b>		24.4±60.7		
<b>HL</b>		29.1±46.3		
<b>KLL</b>		9.9±9.3		
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek (n=85)</b>	12.8±36.1	0.528	
	<b>Kadın (n=57)</b>	9.4±22.0		
<b>Evre</b>	<b>Erken (n=31)</b>	25.6±62.5	0.336	
	<b>İleri (n=30)</b>	14.1±17.4		
<b>Tedavi</b>	<b>Yok (n=17)</b>	11,9±10.8	0.302	
	<b>KT (n=40)</b>	20,1±52.1		
	<b>RT (n=0)</b>	.		
	<b>RT+KT (n=4)</b>	51,9±71.3		
<b>Klinik durum</b>	<b>CR (n=22)</b>	20,6±33.5	0.048	
	<b>PR (n=0)</b>	.		
	<b>Stabil (n=25)</b>	9,8±8.8		
	<b>Refrakter (n=9)</b>	17,2±24.4		
	<b>Nüks (n=5)</b>	72,5±142.7		

\*independet t test-oneway Anova

### Tedavi öncesi ve sonrası BT görüntülerinin karşılaştırılması

Tedavi öncesi ve sonrası BT timus görüntüleri olan hastalar (n=16) anteroposterior , transvers ve kraniokaudal çap ve hacim değişimi açısından karşılaştırıldı. Hastaların ortalama takip süresi 30.0±19.7 ay (en kısa 2 ay, en uzun 66 ay) saptandı. Hastaların tedavi sonrası anteroposterior, transvers, kraniokaudal TBT timus çap ve hacim ortalamaları daha düşük saptansa da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0.526, p=0.715, p=0.649,p=0.347 ;sırasıyla) (Tablo 30).

**Tablo 30. Tedavi öncesi ve sonrası BT görüntülerinin karşılaştırılması**

	BT0	BT1	P*
<b>Ateroposterior çap</b> ( ortalama mm±SD )	21.3 ± 8.5	20.0 ± 6.4	0.526
<b>Transvers çap</b> ( ortalama mm±SD )	29.1 ± 20.8	27.7 ± 13.0	0.715
<b>Kraniokaudal çap</b> ( ortalama mm±SD )	35.9 ± 21.0	34.3 ± 12.4	0.649
<b>Hacim</b> ( ortalama cm <sup>3</sup> ±SD )	19.0 ± 37.9	10.6 ± 7.5	0.347

\*Paired sample test

Hastalar BT0 ve BT1 çap parametreleri, hacim, laboratuvar bulguları ve skor sistemleri açısından karşılaştırıldı ve korelasyon arandı.Yapılan korelasyon analizinde sedimantasyon değeri ile hemoglobinin düzeyi arasında negatif korelasyon bulundu. (r=-0.616 , p<0.001). IPI ve IPS skoru yüksek olan hastalarda Beta-2 mikroglobulin değeri yükseldiğinde hemoglobinin orta korelasyon düzeyinde düştüğü ve sedimantasyonun yüksek korelasyon düzeyinde yükseldiği izlendi (r=-0.477 p=0.039, r=0.715 p=0.01 ;sırasıyla). Sedimantasyon yüksekliği albumin düşüşü ile belirgin negatif korelasyon göstermekteydi (r=-0.560, p=0.001) (Tablo 31).

Yüksek albumin düzeylerinde sedimantasyonun yüksek korelasyon düzeyinde düşük kaldığı görüldü (r=-0.560, p<0.001). IPS ve IPI skoru arttığında BT0

kraniokaudal çap yüksek korelasyon düzeyinde arttığı izlendi (r=0.580 p=0.026) (Tablo 31). Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 31).

**Tablo 31. Parametreler arası anlamlı korelasyon bulguları**

Değişkenler	r*	p değeri
Sedimentasyon * Hemoglobulin	-0.616	<0.001
Beta-2 mikroglobulin * Hemoglobulin	-0.477	0.039
Beta-2 mikroglobulin * Sedimentasyon	0.715	0.01
Albumin * Sedimentasyon	-0.560	<0.001
IPI * Yaş	0.643	<0.001
IPS * Yaş	0.674	0.011
IPI * Evre	0.653	<0.001
IPS * Evre	0.640	0.019
IPS * BT0 cc çap	0.580	0.026

\*Negatif düşük korelasyon : -0.29<r<-0.10 negatif orta derecede korelasyon:-0.49<r<-0.30 negatif yüksek korelasyon:-0.50<r<-1.00

\*Pozitif düşük derecede korelasyon:0.10<r<0.29 pozitif orta derecede korelasyon:0.29<r<0.50 pozitif yüksek korelasyon :0.50<r<1.00

## 5. TARTIŞMA

Lenfomalar çocukluk çağında en sık , erişkin dönemde ikinci sıklıkta görülen mediastinal tümörlerdir.Lenfoma hastalarında timus tutulumu sık olmamakla birlikte görülebilen bir durumdur (121). Mediastinal lenfomalar 20-30 yaşlarında daha sık saptanır ve kadın ve erkeklerde benzer oranda görülürler (131,134). Çalışmamızda Toraks Bilgisayarlı Tomografi (TBT) görüntüleri ile timus tutulumu saptanan hastaların yaş ortalaması literatür verilerine yakın saptanmıştır (24.6±5.1). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0.529). Lenfoma alt grupları incelendiğinde NHL tipinde timus tutulumu oldukça ender rastlanan bir durumdur.Leviit ve arkadaşlarının yaptığı 215 NHL hastasının kapsayan çalışmada mediastinal tutulum %5,6 oranında görülmüştür.(129). Benzer olarak HL hastalarında da mediastinal tutulum nadirdir olmakla birlikte NHL'lara göre daha sık izlenmektedir.(131) Johnson ve arkadaşlarının literatürde inceledikleri 5 seride HL hastalarında mediasten bölgesinin tutulumuna %8.8 oranında rastlanmıştır(132).KLL timus tutulumu ile ilgili verilere literatürde rastlanılmamıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda tedavi ile timus büyüklüğünde değişiklikler olduğu da bildirilmektedir (121,131).

Çalışmamızda TBT kaydı olan 61 hastanın 2 NHL (%6.9) ve 1 (%10) HL'lı hastada timus tutulumu saptanmışken KLL hastalarında timus tutulumu izlenmiştir. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak çalışmamızda da lenfoid neoplazili hastaların timus tutulumuna nadir rastlanılmış (n=3, %4.9), oran olarak HL da timus tutulumu (%10) NHL' a göre (%6.9) daha yüksek saptanmıştır. BT tutulumu olan hastaların yaş ortalaması olmayan hastalara göre daha düşük (24.6±5.1/yıl) saptanmış olsa da veriler analize uygun olmadığından istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Ortalama 30.0±19.7 ay takip süresi olan 16 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası BT görüntüleri tutulum açısından incelendiğinde 9 NHL ve 6 KLL hastaların hiçbirinde tutulum tespit edilmezken , 1 HL hastasında tedavi sonrası tutulumun devam ettiği görülmüştür. Kemoterapi sonrası rebound hiperplaziye değerlendirmek açısından hastaların daha uzun izlem verilerine ihtiyaç vardır.

Tedavi öncesi TBT' de timus anteroposterior (BT0 AP) çapı 13 mm üstünde olanların anlamlı düzeyde hasta grubunda daha sık olduğu izlenmiştir (p=0.029). Yine



BT0 AP çapı 13 mm üstünde olan hastaların timus şekillerinin anlamlı olarak üçgen olduğu ve bunun erkeklerde anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü ( $p=0.040$ ,  $p=0.046$  ;sırasıyla). Bu veriler HG'un hem timus çap ortalmalarının yüksek bulunması hem de HG 'da üçgen şeklin anlamlı derecede fazla bulunması BT0 AP çapı 13 mm üstünde olanların hastalarda ve üçgen şekilli timusu olanlarda daha sık görülmesi ile uyuşmaktadır.

Baron ve arkadaşların yaptığı aktif hastalığı olmayan 154 olguluk çalışmanın hepsinde timus dokusu doğal pozisyonda rastlanmıştır (134). Çalışmamızda tüm gruplarda timus doğal pozisyonda izlenmiş, anormal pozisyonda timus görülmemiştir.

Timus bezi şekil açısından incelendiğinde lenfoma hastaların çoğunluğunun üçgen şeklinde olduğu ve bu durumun KG' na göre anlamlı fark yarattığı izlenmiştir ( $p=0.034$ ). Literatürde timus şeklinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir veriye rastlanmamıştır.

Timus yağ infiltrasyonunun yaş ilerledikçe attığı ve 40 yaş sonrasında yoğun yağ infiltrasyonu görüldüğü bilinmektedir (134). Çalışmamızda da benzer şekilde tam yağ infiltrasyonu saptanan hastaların yaş ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksek ( $60.55\pm 14.9/\text{yıl}$ ,  $p<0.001$ ) saptanmıştır. Yağ infiltrasyonu derecesi HG ile KG arasında karşılaştırıldığında lenfoma türlerinde anlamlı olarak yağ infiltrasyon düzeyinin arttığı izlenmiştir ( $p:0.003$ ).Literatürde lenfoma türlerinin timus yağ miktarı açısından karşılaştırıldığı bir yayına rastlanmamıştır. IPI ve IPS skor ortalaması, yağ infiltrasyonu olanlarda anlamlı olarak daha yüksek değerlerde bulunmuştur ( $p=0.005$  ,  $P=0.001$ ; sırasıyla). IPI ve IPS skorlarında yaş faktörü (IPI için  $>60$  , IPS için  $>45$ ) skoru yükselttiğinden yağ infiltrasyonlu hastalardaki yüksek skor ortalaması daha önce bahsettiğimiz yaşın artması ile timusta yağ miktarının anlamlı artış durumu ile uyumlu saptanmıştır.

TBT timus görüntülerinde timus içinde lenfadenopati saptanan hastaların istatistiksel anlamlı olarak yaş ortalaması daha ileri ( $58.6\pm 16.7$ , $p=0.004$ ) bulunmuştur. IPI skoru yüksek olan NHL hastarında LAP anlamlı olarak daha sık izlenmiştir ( $p=0.048$ ).

Yapılan çalışmalarda timus büyüklüğünde anteroposterior çap uzunluğu ölçümünün yararlı veri olduğu vurgulanmıştır (134,135). Hasta gruplarının tedavi

öncesi timus çapları değerlendirildiğinde; anteroposterior ve kraniokaudal çaplar KG' ye göre tüm lenfoma tiplerinde anlamlı değerlerde daha yüksek saptanırken , transvers çapta anlamlı fark izlenmemiştir ( $p<0,001$  , $p<0,001$  ,  $p<0.716$ ;sırasıyla). Özellikle HL hastalarının ortalama çap uzunluklarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Genel olarak lenfomalarda ve özellikle de HL'da tutulum olmaksızın timus büyüklüğünün artmış olması, daha geniş çalışmalarda değerlendirilmesi gereken dikkat çekici bir bulgudur. Lenfoma grubunda artmış timus çapı ile uyumlu olarak timus hacim değeri de lenfoma tiplerinde KG' ye göre anlamlı olarak artmış saptanmıştır ( $p=0.015$ ). En yüksek hacim ortalaması  $29.1\pm 46.6$  cm<sup>3</sup> ile HL grubunda izlenmiştir .Evre, tedavi şekli ,tedavi yanıtı çaplar arasında karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bu parametreler hacim açısından değerlendirildiğinde ise tedavi yanıtında anlamlı farklılık saptanmıştır. Nüks saptanan 5 hastanın tedavi öncesi BT timus hacim ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0.048$ ). Bu durum tedavi öncesi artmış timus hacminin nüks gelişme riskini göstermesi bakımından çap ölçümlerinden daha değerli olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamız, literatürde belirtildiği gibi anteroposterior çap ölçümünün yararlı olduğu göstermekle beraber , timus dokusunun tek bir çap ile ölçülmesinin yanıltıcı sonuç verebileceği birçok planda ölçümler yapılması ve timus hacminin hesaplanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Hastalar içinde kontrol TBT izlemi olanların tedavi öncesi ve sonrası BT çap ve hacim değişkenliği açısından incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Timusun puberteden sonra artan yaş ile birlikte küçüldüğü bilinmektedir (121). TBT timus hacmi, HG ve KG arasında karşılaştırıldığında; HG'de kontrol gruba göre anlamlı düzeyde artmış hacim ortalaması izlenmiştir ( $p=0.015$ ).HG'nin KG'ye göre daha yaşlı oldukları dikkate alındığında lenfoid neoplazili hastalarda timus hacminin artmasının yaştan bağımsız olarak hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

TBT çap,hacim , hastalık evresi,izlem süresi,IPI ve IPS skorları,laboratuvar bulguları karşılıklı olarak analiz edilerek korelasyon araştırılmıştır ve anlamlı korelasyonlar değerlendirilmiştir . IPI ve IPS skor ortalamalarının yaş (  $r=0.643$   $p<0.001$  ,  $r=0.674$   $p=0.011$ ; sırasıyla) ve evre ( $r=0.653$   $p<0.001$  ,  $r=0.640$   $p=0.019$ ;sırasıyla ) ile yüksek korelasyonda artmakta olduğu görülmüştür. Sedimentasyon değerinin artışı ile hemoglobin ve albumin değerinin azalması ile

negatif korelasyon ( $r=-0.616$   $p<0.001$ ,  $r=-0.560$   $p<0.001$ ;sırasıyla) , beta-2 mikroglobulin değerin artışı ile pozitif korelasyon ( $r=0.715$   $p=0.001$ ) saptanmıştır. Bu durum kötü prognostik faktörler arasında yer alan sedimantasyon artışının yine olumsuz prognostik faktörler arasında olan anemi ve hipoalbuminemi gelişme riskinin artacağını göstermesi bakımından önemlidir ve literatür bilgileri ile uyumludur (73).

## 6. SONUÇ

Lenfomada timus tutulumu ender görülen durumdur. Hastaların evrelendirmesi sırasında BT' lerde tutulum dikkatle değerlendirilmekle birlikte timus büyüklük ölçümü rutin bir uygulama değildir. Lenfoma hastalarında TBT timus değerlendirmesi önemli yer tutmaktadır.

Özellikle timus çaplarının birden çok planda ölçülmesi ve timus hacim değerlerinin hesaplanması yararlıdır. Lenfoid neoplazili hastalarda tanı ve tedavi yanıt izleminin BT ile değerlendirilmesi, rutin olarak timus boyutlarının ölçülmesinin yapılması ve hacimlerinin hesaplanmasının yararlı olacağı düşünülmektedir. Bu konuda geniş hasta gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalar daha iyi ışık tutabileceği gibi; hastalık patogeneziye yönelik başka çalışmalara da dayanak teşkil edebilecektir.

Çalışmamızda timus transvers çapı karşılaştırıldığında normal olgularla hastalar arasında anlamlı fark bulunmamışken , anteroposterior ve craniocaudal çap ile hacim değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır.

Hasta sayısı az olmakla birlikte tedavi öncesi çap ortalamaları tedavi yanıtı açısından anlamsızken , timus hacmi nüks saptanan hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir.

Literatür bilgisine uyumlu olarak çalışmamızda da yaşlı hasta grubunda timus yağ infiltrasyonunda artış izlenmiştir.

Lenfoma tipleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında timus yağ infiltrasyonunun hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunduğu gözlenmiştir.Bu tür bir veriye literatürde ratlanmamıştır.

## 7. ÖZET

**GİRİŞ:** Lenfoma hastalarının timus tutulumu nadir görülen durumdur. Timus lenfoma ve lösemilerde tutulumu sistemik tutulumla eşlik edebilir. Hodgkin lenfoma (HL)'da timus tutulumuna Non-Hodgkin (NHL) lenfomalardan daha sık rastlansa da iki lenfoma tipinde de timus tutulumu enderdir. En sık 30 yaşlarında tespit edilen timus lenfomalarında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.Çalışmada Hodgkin , Non-Hodgkin, Kronik lenfositer lenfomalı hastaların Toraks Bilgisayarlı Tomografi (TBT) görüntüleri timus çap, hacim, tutulum, şekil, pozisyon açısından incelenerek kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

**METOD:** Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği' ne başvuran hastalar kayıtlar incelenerek tarandı ve lenfoma tanısıyla TBT görüntüleri olan hastalar çalışmaya hasta grubu (HG) olarak dahil edildi. Acil servise travma nedeni başvuran ve TBT görüntüleri olan hastalar incelenerek sistemik hastalığı olmayan olgular kontrol grubu (KG) olarak çalışmaya alındı. Radyoloji bölümü arşiv kayıtlarından hastaların ve olguların TBT görüntüleri açılarak timus çap,hacim,tutulum,şekil,pozisyon,görünüm,yağ infiltrasyonu,lenfadenopati açısından 2 radyoloji uzmanı tarafınca tekrar değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya 81 hasta ve 81 olgu olmak üzere 162 kişi alındı.81 hastanın 42' si NHL (%52), 13' ü HL (%16) , 26' sı KLL (%32) hastası olduğu saptandı. 81 hastanın 28'i ( % ) kadın, 53'ü ( % ) erkek olup E:K, 1.9:1 saptandı.HG yaş ortalaması 56/yıl ,KG yaş ortalaması 49/yıl bulundu.81 hastada 2 NHL (%6.9) ve 1 (%10) HL'lı hastada timus tutulumu saptanırken KLL hastalarında timus tutulumu izlenmedi. HG ile KG timus çapları açısından karşılaştırıldığında anteroposterior ve kraniokaudal çap ortalamalarının HG'da anlamlı düzeyde yüksek olduğu , transvers çap açısından iki grupta fark izlenmediği saptandı (  $p<0,001$  , $p<0,001$  , $p<0.716$ ;sırasıyla).HG ile KG timus hacmi açısından karşılaştırıldığında HG da timus hacminin anlamlı düzeyde artmış olduğu izlendi (  $p=0.015$ ). Tedavi yanıtı hacim ortalamaları açısından karşılaştırmada nüks saptanan 5 hastanın timus hacim ortalmaları anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p:0.048$ ). Timus tam yağ infiltrasyonu olan hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). HG ile KG timus yağ

infiltrasyonu saptanma durumu açısından incelendiğinde HG'da anlamlı düzeyde yağ infiltrasyonuna rastlandı ( $p=0.003$ ).

## **SONUÇ**

Lenfomalı hastalarda timus tutulumu nadir olmakla birlikte görülebilen durumdur bu sebeple lenfomalı hastalarda timus detaylı incelenmelidir. Hastaların TBT timus görüntüleri değerlendirilirken çap ölçümünün birden çok planda yapılması ve özellikle hacim hesaplanması yararlıdır. Timus şekli, yağ infiltrasyonu, lenfadenopati varlığı değerlendirilmesi gereken önemli parametrelerdir.

## 8. ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Thymus involvement is a rare situation in patients with lymphoma. Thymus can be involved in lenfoid malignancies like NHL and HL. Thymic lymphomas most frequently detected at the age of 30's, shows no significant differences in terms of gender. In the study, Hodgkin's and Non-Hodgkin lymphoma patients with chronic lymphocytic Thoracic Computed Tomography (TCT) images were reviewed in terns of thymus diameter, volume, uptake, shape, position in comparison with the control group.

**METHOD:** The records of the patients who have applied to the Celal Bayar University Hospital Hematology Outpatient Clinic have been screened. Patients with a diagnosis of lymphoma images (TCT) were included in the patient group (PG). Those patient who were admitted to the emergency department due to trauma and have TCT images were examined and those who have not systemic illness were included as Control Group (CG). TCT images of the patients and the cases in the radiology department were opened and thymus, diameter, volume, uptake, shape, position, appearance, fatty infiltration in terms of lymphadenopathy were re-evaluated by two radiologists.

**FINDINGS:** 162 people including 81 patients and 81 cases were included in the study. It has been detected that 42 people (52 %) were NHL, 13 of them (16%) were HL, 26 of them (32 %) were KLL. Of these patients, 28 were female while 53 of them were male. The average age of the patient group (PG) was 56 and the avarage age of the control group (CG) was 49. Among these patients, involvement of the thymus was detected in 2 NHL (6.9 %) patient and 1 HL (10 %) patient while among KLL patients, involvement of the thymus aws not detected. When compared in regard to the thymus diameter, in PG anteroposterior and craniocaudal diameter was significantly higher than the average. And it was detected that there isn't any difference in terms of transverse diameter between the two groups (  $p < 0,001$  , $p < 0,001$ ,  $p < 0.716$ ;respectively). When compared interms of the volume of the thymus, it was found that the volume of the thymus in PG is significantly increased (

p:0.015). when compared in terms of therapy response volume, it was found that the mean volume of the thymus of 5 patients was significantly higher (p:0.048). Full-fat infiltration of the thymus was significantly higher in older patients (p:0.003).

**RESULT:** Although the lymphoma involvement of the thymus is rare in patients with lymphoma, it can still be seen. So in patients with lymphoma, thymus should be carefully examined. While examining the CTC images of the patients' thymus, more than one measurement of diameter should be performed, notably it is very important to perform volume measurement. The evaluation of the thymus shape, fat infiltration and the presence of the lymphadenopathy are important parameters.

## KAYNAKLAR

1-Levitt LV, Aisenberg AC, Harris NL: Primary non- Hodgkin's lymphoma of the mediastinum. Cancer 50:2486,1982.

2-Vaeth JM, Moskowitz SA, Green JP: Mediastinal Hodgkin's disease. AJR 126:123, 1976 .

3-Johnson DW, Hoppe RT, Cox RS, et al: Hodgkin's disease limited to intrathoracic sites. Cancer 523, 1983.

4-Isaac R. Francis, Gary M. Glazer. The Thymus: Reexamination of Age-Related Changes in Size and Shape. AJR.1985:145:249-254.

5-Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. Ann Thorac Surg 1986;42(3):338–345.

6-Siegel MJ, Coley B. The core curriculum: pediatric imaging. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 34–40.

7-Baron AL, Lee JKT, Sagel SS, Peterson AR. Computed tomography of the normal thymus. Radiology 1982;142: 121 -1 25.

8-Baron AL, Lee JKT, Sagel SS, Levitt AG. Computed tomography of the abnormal thymus. Radiology 1982;142: 127 -134.

9-Bolaman Z.: Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Genel Değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(19):26-31

10-Ulrich Welsch, Tekelioğlu M. , Sobotta Histoloji Atlası, 5. Baskı, İstanbul, Beta Basımevi, 1999, Lenfoıd Organlar: 124

11- Özatlı D: Non- Hodgkin lenfomada lenfogenez ve moleküler çehre. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(19):16-20

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

13- Epstein MA, Achong BG. Discovery and general biology of the virus. In Epstein MA, Achong BG, eds. The Epstein-Barr virus. Berlin:Springer-Verlag; 1979. p.1-22.



- 14- Zech L, Hagland U, Nilsson K, et al. Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. *Int J Cancer* 1976;17:47-56.
- 15- Lennert K, Stein H, Kaiserling E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphoma. *Br J Cancer* 1975;31(Suppl 2):29-43
- 16-Collins L, Lukes RJ, Collins RD. Immunological characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974;34(Suppl 1):1488-503.
- 17- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
- 18- Hoffman R., *Hematology Basic Principles and Practice*, 6. Baskı, 2013, Elsevier-Saunders, Non-Hodgkin Lymphoma: 1113
- 19- Anonymous. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-18.
- 20- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2002*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2002.
- 21- Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2003 Jul 12;362:139-46
- 22- Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1087-97.
- 23- Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Thiede C, Neubauer A. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut*. 2002;50 Suppl 3:III19.
- 24- Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:586-94.
- 25- Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:89-94.)
- 26- Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*. 1993;342:1514-6.

- 27- Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 1997;73:645-50.
- 28- Trumper L, Brittinger G, Diehl V, Harris NL. Non-Hodgkin's lymphoma: a history of classification and clinical observations. In: Mauch PM, Armitage JO, Coiffier B, Dalla-Favera R, Harris NL, eds. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. New York, NY: Lippincott, Williams and Wilkins; 2004:3-19.
- 29-National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*. 1982;49:2112-2135.
- 30- Gatter K, Warnke RA. Diffuse Large B-cell lymphoma. In: Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2001: 171-174.
- 31-Chan KCJ. The New World Health Organization Classification of Lymphomas. *Hematol Oncol*. 2001; 19:129-50.
- 32-Johnson PW, Whelan J, Longhurst S, Stepniowska K, Matthews J, Amess J, et al. Beta-2 microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non- Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer*. 1993;67:792-7.
- 33-Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Canellos GP, Young RC, et al. Report of committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7:1630-6.)
- 34-The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive NHL. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
- 35-Foussard C, Desablens B, Sensebe L, Francois S, Milpied N, Deconinck E, et al. Is the International Prognostic Index for aggressive lymphomas useful for low-grade lymphoma patients? Applicability to stage III-IV patients. The GOELAMS Group, France. *Ann Oncol*. 1997;8 Suppl 1:49-52.
- 36-Bosch F, Lopez-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris MA, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer*. 1998;82:567-75.

- 37-Moskowitz CH, Nimer SD, Glassman JR, Portlock CS, Yahalom J, Straus DJ, et al. The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:561-7.
- 38-Ansell SM, Habermann TM, Kurtin PJ, Witzig TE, Chen MG, Li CY, et al. Predictive capacity of the International Prognostic Factor Index in patients with peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:2296-301.
- 39-Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104:1258-65.
- 40-Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II lowgrade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol.* 1996;14:1282-90.
- 41-Pendlebury S, el Awadi M, Ashley S, Brada M, Horwich A. Radiotherapy results in early stage low grade nodal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol.* 1995;36:167-71.
- 42-Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:1219-27.
- 43-Czuczman MS. CHOP plus rituximab chemoimmunotherapy of indolent B-cell lymphoma. *Semin Oncol.* 1999;26(5 Suppl 14):88-96.
- 44-Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105:1417-23.
- 45-Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock HP, Repp R, Wandt H, et al; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood.* 2006;108:4003-8.
- 46-Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. Staging and management of localized non-Hodgkin's lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:643-51.

- 47-Miller TP, LeBlanc M, Spier C, et al. SWOG. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin lymphomas:update of SWOG randomised triai (abstract). *Blood*. 2001;98(pt1):724a-725a. Abstract 3024.
- 48-Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol*. 2004;22:3032-8.
- 49-Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;328:1002-6.
- 50-Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-42.
- 51-Khoury IF, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, Pugh WC, Korbling M, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:3803-9.
- 52-Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle. *Blood*. 2005;105:2677-84.
- 53-Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, Blumenson L, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:694-704.
- 54-Sweetenham JW, Santini G, Qian W, Guelfi M, Schmitz N, Simnett S, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *J Clin Oncol*. 2001;19:2927-36.
- 55-Hoelzer D, Baur K, Giagounidis A, et al. Short intensive chemotherapy withrituximab seems succesfull in Burkitt NHL, Mature B-ALL, and other high grade B-NHL (abstract). *Blood* 2003;102:11.

- 56-Knowles MD. Neoplastic Hematopathology. 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 610-80.
- 57-Nakatsuka S, Aozasa K. Epidemiology and pathologic features of Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol* 2006;83:391-7.
- 58-Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002;55:162-76.
- 59-Vassallo J, Paes RP, Soares FA, et al. Histological classification of 1,025 cases of Hodgkin's lymphoma from the State of Sao Paulo, Brazil. *Sao Paulo Med J* 2005;123:134-6. Knowles MD. Neoplastic Hematopathology. 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 610-80.)
- 60-Jaffe ES, Haris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Pres; 2001.
- 61-Carbone A, Weiss LM, Gloghini A, Ferlito A. Hodgkin's disease: old and recent clinical concepts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105:751-8.
- 62-Harris NL. The many faces of Hodgkin's disease around the world: what have we learned from its pathology? *Ann Oncol* 1998;9:45-56.
- 63-Kuppers R, Schwering I, Brauning A, Rajewsky K, Hansmann ML. Biology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:11-8
- 64-Tzankov A, Dirnhofer S. Pathobiology of classical Hodgkin lymphoma. *Pathobiology* 2006;73:107-25.
- 65-Nishikori M, Uchiyama T. Molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol* 2006;83:398-403.)
- 66-Lee IS, Kim SH, Song HG, Park SH. The molecular basis for the generation of Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol* 2003;77:330-5.)
- 67-Kuppers R, Hansmann ML. The Hodgkin and Reed/Sternberg cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:511-7.
- 68-Brauning A, Schmitz R, Bechtel D, Renne C, Hansmann ML, Kuppers R. Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer* 2006;118:1853-61.

- 69-Fromm JR, Kussick SJ, Wood BL. Identification and purification of classical Hodgkin cells from lymph nodes by flow cytometry and flow cytometric cell sorting. *Am J Clin Pathol* 2006;126: 764-80.
- 70-Re D, Kuppers R, Diehl V. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6379-86.
- 71-Steimle-Grauer SA, Tinguely M, Seada L, Fellbaum C, Hansmann ML. Expression patterns of transcription factors in progressively transformed germinal centers and Hodgkin lymphoma. *Virchows Arch* 2003;442:284-93.
- 72-Khan G. Epstein-Barr virus, cytokines, and inflammation: a cocktail for the pathogenesis of Hodgkin's lymphoma? *Exp Hematol* 2006;34:399-406.
- 73-Aguilera NS, Chen J, Bijwaard KE, et al. Gene rearrangement and comparative genomic hybridization studies of classic Hodgkin lymphoma expressing T-cell antigens. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1772-9.
- 74-Wang J, Taylor CR. Apoptosis and cell cycle-related genes and proteins in classical Hodgkin lymphoma: application of tissue microarray technique. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003;11:206-13.
- 75-Rodig SJ, Savage KJ, LaCasce AS, et al. Expression of TRAF1 and nuclear c-Rel distinguishes primary mediastinal large cell lymphoma from other types of diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:106-12.9,17-20
- 76-Cogliatti SB, Schmid U. Who is WHO and what was REAL? *Swiss Med Wkly* 2002;132:607-17.
- 77-Nogova L, Reineke T, Josting A, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma-comparison of outcomes. *Eur J Haematol Suppl* 2005;66:106-10.
- 78-Meteoğlu İ: Hodgkin lenfoma; patogenez ve histogenez. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(19):1-7.
- 79-Von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, Hansmann ML, Hubner K, Franklin J, et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol*. 1997;151:1123-30.
- 80-Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular--further evidence for a B cell derivation. L & H variants of Reed-Sternberg cells express L26, a pan B cell marker. *Am J Pathol*. 1988;133:211-7.

81-Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1506–1514.

82-EORTC Lymphoma Cooperative group and GELA. Trial H9 protocol: prospective controlled trial in clinical stages I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease-evaluation of treatment efficacy, (long term) toxicity and quality of life in two different prognostic subgroups. Brussels: EORTC Lymphoma Cooperative group and GELA, 1999: EORTC protocol 20982.

83-Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long term outcome of early Hodgkin's disease: A metaanalysis of 23 randomized trials involving 3.888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:830-7.

84-Horning SJ. Hodgkin lymphoma. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *William's Hematology.* New York: McGraw-Hill Medical; 2006. p.1461-3.

85-Noordijk EM, Carde P, Hagenbeek A, et al. Combination of radiotherapy and chemotherapy is advisable in all patients with clinical stage I-II Hodgkin's disease. Six year results of the EORTC-GPMC controlled clinical trials "H7-VF" and "H7-F" and "H7-UF" (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;77:173.

86-Bonnadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. AVBD plus subtotal versus involved field radiotherapy in early stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2004;22:2835-41.

87-Radford JA, Cowan RA, Ryder WDJ, et al. Four weeks of neoadjuvant chemotherapy significantly reduce the progression rate in patients treated with limited field radiotherapy for clinical stage IA/IIA Hodgkin's disease. Results of randomized trial (abstract). *Ann Oncol* 1996;66:21.

88-Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Very brief (8 week) chemotherapy and low dose (30 Gy) radiotherapy for limited stage Hodgkin's disease: Preliminary results of the Stanford-Kaiser K4 study of Stanford V+RT. *Blood* 1999;94:387-92.

89-Horning SJ. Hodgkin lymphoma. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *William's Hematology.* New York: McGraw-Hill Medical; 2006. p.1461-3.

90-Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003;361:943- 51.

91-Diehl V, Re D, Josting A. Hodgkin's disease: Clinical manifestations, staging and therapy. In: Hoffmann R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology Basic Principles and Practice. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.1346-77.

92-Diehl V, Sieber M, Ruffer U, et al. BEACOPP: An intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1997;8:143-8.

93-Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al. BEACOPP, a new dose escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's Lymphoma: Interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3810-21.

94-Sieber M, Bredenfeld H, Josting A, et al. 14-Day Variant of the Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, and Prednisone Regimen in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Results of a Pilot Study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21:1734-9.37.

95-Chisesi T, Frederico M, Levis A, et al. ABVD versus Stanford V versus MEC in unfavorable Hodgkin's lymphoma. Results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 1):102-9.39.

96-Levis A, Gobbi PG, Chisesi T, et al. ABVD vs Stanford V vs MOPP-EBV-CAD in advanced Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 2):25.

97-Matutes E&Polliack A. Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin & Experimental Hematol* 2000; 4:22-47.

98-Johnston JB. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: Greer JP, eds. 11th ed. Wintrobe's Clinical Hematology. Lippincott Williams &Wilkins; 2004. p.2430-63.

99-Yee KWL&O'Brien SM. Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1105-29.

100-Binet JL, Caligaris-Cappio F, Catovsky D, et al. Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;107:859-61.

101-Özcan M, Topçuoğlu P: Kronik lenfositik lösemi ve lenfositik lenfoma. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(19):32-42.

102-Abbott BL. Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Advances in Diagnosis and Treatment. *Oncologist* 2006; 11:21-30.



- 103-Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines Working Group of the UK CLL Forum. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines Working Group of the UK CLL Forum. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2004;125:294-317.
- 104-Nowakowski GS, Dewald GW, Hoyer JD, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization with an IGH probe is important in the evaluation of patients with a clinical diagnosis of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2005;130:36-42.
- 105-Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, et al. The International Familial CLL Consortium. The International Familial CLL Consortium. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol* 2005;130:325-32.
- 106-Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.
- 107-Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
- 108-Shanafelt TD, Byrd JC, Call TG, Zent CS, Kay NE. Narrative Review: Initial Management of Newly Diagnosed, Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia. *Ann Intern Med* 2006;145:435-47.
- 109-Gentile M, Mauro FR, Guarini A, Foá R. New developments in the diagnosis, prognosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2005;17:597-604.
- 110-Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:1764-75.
- 111-Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101:4944-51.
- 112-Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:893-901.
- 113-Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004;363: 105-11.

- 114-Brugiatelli M, Bandini G, Barosi G, et al. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2006; 91:1662-73.
- 115-Shustik C, Mick R, Silver R, Sawitsky A, Rai K, Shapiro L. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: Intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol* 1988;6:7-12.
- 116-Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:1506-14.
- 117-Wierda WG&O'Brien SM. Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Semin Oncol* 2006;33:202- 9.
- 118-Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. German CLL Study Group. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;107:885-91.
- 119-Flinn IW, Kumm E, Grever MR, et al. Moore DF, Talmann MS. Fludarabine and cyclophosphamide produces a higher complete response rate and more durable remissions than fudarabine in patients with previously untreated CLL: Intergroup trial E2997. *Blood* 104:139a.
- 120-Bosch F, Ferrer A, Lopez-Guillermo A, et al. For the GELCAB Grup per l'Estudi dels Limfomes a Catalunya i Balears). Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 2002;119:976-84.
- 121-Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-61.
- 122-Hillmen P, Skotnicki A, Robak T, et al. Preliminary phase III efficacy and safety of alemtuzumab vs chlorambucil as front-line therapy for patients with progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl):339s(Abstract6511).
- 123-Wierda WG. Current and Investigational Therapies for Patients with CLL. *ASH Education Book* 2006, 285-94.

- 124-Milligan DW, Fernandes S, Dasgupta R, et al. National Cancer Research Institute Haematological Studies Group. Autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukaemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses: results of the MRC Pilot Study. *Blood* 2005; 105:397-404.
- 125-Dreger P, Montserrat E. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16: 985-92.32.
- 126-Thomson KJ, Mackinnon S. Role of allogeneic transplantation in low-grade lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2006; 13:273-9.33.
- 127-İlçin G., İç Hastalıkları, 3. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2012, 2. Cilt, Timus ve Hastalıkları: 2464-65
- 128-Jeanne B. Ackman et al. Sex Difference in Normal Thymic Appearance in Adults 20–30 Years of Age. *Radiology*. 2013 :5.
- 129- Vigano A, Vella S, Saresella M, Vanzulli A, Bricalli D, Di Fabio S, Ferrante P, Andreotti M, Pirillo M, Dally LG, Clerici M, Principi N. Early immune reconstitution after potent antiretroviral therapy in HIV-infected children correlates with the increase in thymus volume *AIDS*. 2000 Feb 18;14(3):251-61.
- 130- Webb RW. The mediastinum: mediastinal masses. In: Webb RW, Higgins C, eds. *Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 212–270
- 131- Kissin CM, Husband JE, Nicholas D, Eversman W. Benign thymic enlargement in adults after chemotherapy: CT demonstration. *Radiology* 1987;163(1): 67–70.
- 132- Chertoff J, Barth RA, Dickerman JD. Rebound thymic hyperplasia five years after chemotherapy for Wilms' tumor. *Pediatr Radiol* 1991;21(8):596–597.
- 133- Tuncel E., *Klinik Radyoloji*, İstanbul, 2008, Mediastinal Kitleler: 337
- 134- Gray GF, Gutowski WT 3rd. Thymoma: a clinicopathologic study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 1979;3(3):235–249.)
- 135- Shimosato Y, Mukai K. *Tumors of the mediastinum*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997.
- 136- Fletcher DM, *Diagnostic Histopathology of Tumours*, Ed. 3, Elsevier Saunders, 2007, Tumours of Lymphoreticular System: 1347

137-Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CR, et al: Primary mediastinal lymphoma in adults. Am J Med 68:509.

138- Wernecke K, Vassallo P, Rutsch F, Peters PE, Potter R. Thymic involvement in Hodgkin disease: CT and sonographic findings. Radiology 1991;181(2): 375–383.