

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

**HEMATOLOJİ KLİNİĞİMİZDE SON BİR YILDA  
DEĞERLENDİRİLEN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ  
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Yiğit RASTGELDİ

DANIŞMANI

Prof. Dr. Tefvik SABUNCU

ŞANLIURFA

2016

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

**HEMATOLOJİ KLİNİĞİMİZDE SON BİR YILDA  
DEĞERLENDİRİLEN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ  
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet Yiğit RASTGELDİ

DANIŞMANI  
Prof. Dr. Tefvik SABUNCU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından  
..... tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2016

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisasım süresince, hekimlik sanatı adına, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Necati YENİCE, Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Doç. Dr. Mehmet Ali EREN, Yrd. Doç. Dr Mehmet Nuri TURAN ve Yrd. Doç. Dr. Hüseyin TAŐKIRAN'a, yine ihtisasımda emeği geçmiş fakat hastanemizden ayrılmış olan tüm hocalarıma, ayrı ayrı en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezimin hazırlanmasında fikirleriyle bana destek veren, bilgi ve tecrübesiyle katkıda bulunan İç Hastalıkları A.D ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D Başkanı Prof. Dr. Tevfik SABUNCU'ya ayrıca teşekkür ederim.

İç Hastalıkları ihtisasım süresince, adeta bir aile gibi olduğumuz, tüm yan dal uzmanlarım, asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım, dekanlık personellerimiz Murat ALKAN ve Tevrat ZERAY'a ve hakkı geçen tüm personel arkadaşlarıma da teşekkür ederim. Son olarak, iyi günümde kötü günümde, hiçbir karşılık beklemeden bana destek olan annem, babam ve ablalarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla

**Dr. Mehmet Yiğit RASTGELĐ**

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİN	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması	2
2.2. Akut Lösemilerin Sınıflandırılması	6
2.3. Akut Myeloid Lösemi (AML)	6
2.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	6
2.3.2. Klinik Bulgular	7
2.3.3. Tedavi	7
2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi	9
2.4.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji	9
2.4.2. Klinik bulgular	10
2.4.3 Tedavi	10
2.5. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar	12
2.5.1. Kronik Myeloid Lösemi	13
2.5.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	13
2.5.1.2. Klinik Bulgular	14
2.5.1.3. Tedavi	14
2.5.2. Esansiyel Trombositemi	16
2.5.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	16
2.5.2.2. Klinik Bulgular	16
2.5.2.3. Tedavi	17
2.5.3. Polisitemia Vera	18
2.5.3.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji	19
2.5.3.2. Klinik bulgular	19
2.5.3.3. Tedavi	20

2.5.4. Agnojenik Myeloid Metaplazi	20
2.5.4.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji	20
2.5.4.2. Klinik bulgular	20
2.5.4.3. Tedavi	21
2.6. Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar	22
2.6.1. Kronik Lenfositik Lösemi	23
2.6.1.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji Ve Sınıflama	23
2.6.1.2. Klinik Bulgular	24
2.6.1.3. Klinik Evreleme	24
2.6.1.4. Tedavi	26
2.6.2. Hairy Cell Lösemi	27
2.6.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	28
2.6.2.2. Klinik Bulgular	28
2.6.2.3. Tedavi	28
2.6.3. Hodgkin Lenfoma	29
2.6.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	29
2.6.3.2. Klinik Bulgular	30
2.6.3.3. Histopatolojik Sınıflama ve Klinik Evreleme	31
2.6.3.4. Tedavi	33
2.6.4. Non-Hodgkin Lenfoma	34
2.6.4.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji	34
2.6.4.2. Klinik bulgular	35
2.6.4.3. Histopatolojik sınıflama ve klinik evreleme	36
2.6.4.4. Tedavi	38
2.6.5. Multiple Myelom	39
2.6.5.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	39
2.6.5.2. Klinik Bulgular	40
2.6.5.3. Prognoz ve Klinik Evreleme	40
2.6.5.4. Tedavi	42
2.7. Myelodisplastik Sendromlar	43
2.7.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	43
2.7.2. Klinik Bulgular	44
2.7.3. Histopatolojik Sınıflama	44
2.7.4. Tedavi	46

3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Hasta Seçimindeki Dışlama Kriterleri	48
3.2. Veri Toplama Yöntemi	48
3.3. İstatiksel Analizler	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	69



**TABLolar DİZİNİ****SAYFA NO**

<b>Tablo-1:</b> Akut Lösemide FAB Sınıflaması	3
<b>Tablo-2:</b> Akut Lösemide Sitoloji Reaksiyonları	4
<b>Tablo-3:</b> Akut lösemi WHO sınıflaması	5
<b>Tablo-4:</b> Akut Miyeloid Lösemi De Sitogenetik Risk Grupları	8
<b>Tablo-5:</b> PV İçin Öngörülen Tanı Ölçütleri	18
<b>Tablo-6:</b> PV İçin Öngörülen Yeni Tanı Ölçütleri	19
<b>Tablo-7:</b> Lösemik Fazdaki Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar	22
<b>Tablo-8:</b> Kronik Lenfositler Lösemilerin Sınıflandırması	23
<b>Tablo-9:</b> Rai Ve Modifiye Rai Evreleme Sistemi	25
<b>Tablo-10:</b> Binet Evreleme Sistemi	25
<b>Tablo-11:</b> Hodgkin Lenfomanın WHO Sınıflaması	31
<b>Tablo-12:</b> Klasik Ve Lenfositten Baskın Nodüler Hodgkin Lenfomaların İmmünotipik Özelliklerinin Karşılaştırılması	32
<b>Tablo-13:</b> Hodgkin Lenfoma İçin Cotswold Modifikasyonları İle Ann-Arbor Evreleme Sistemi	33
<b>Tablo-14:</b> Non-Hodgkin Lenfomaların WHO sınıflaması (1997)	37
<b>Tablo-15:</b> Non-Hodgkin Lenfomada Ann-Arbor Evrelendirme Sistemi	38
<b>Tablo-16:</b> Multiple Myelom Tanısında Gerekli Ölçütler	39
<b>Tablo-17:</b> Durie-Salmon Evreleme Sistemi	41
<b>Tablo-18:</b> Multipl Myelom'da Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System, ISS)	42
<b>Tablo-19:</b> Myelodisplastik Sendrom-FAB Sınıflaması	45
<b>Tablo-20:</b> Myelodisplastik Sendrom-WHO sınıflaması	46
<b>Tablo-21:</b> Tüm Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	53
<b>Tablo-22:</b> Araştırmaya Alınan Olguların, Farklı Tanılara Göre Cinsiyet Dağılımı	54
<b>Tablo-23:</b> Olgu Tanılarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	55
<b>Tablo-24:</b> Olguların Aldıkları Tanılara Göre Dağılımları	57
<b>Tablo-25:</b> Tanı Gruplarına Göre Dağılım	57
<b>Tablo-26:</b> Hastalık Gruplarına Göre Anemi Derinliği	59
<b>Tablo-27:</b> Tanılara Göre Biyokimyasal Parametrelerin Değerleri	60

## GRAFİKLER DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Grafik- 1:</b> Tüm Olguların Cinsiyet Dağılımı	53
<b>Grafik-2:</b> Olguların Farklı Tanı Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı	54
<b>Grafik-3:</b> Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı	56





## KISALTMALAR

<b>ABVD</b>	: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine
<b>AKHT</b>	: Allogeneik Kök Hücre Transplantasyonu
<b>ALL</b>	: Akut Lenfoblastik Lösemi
<b>AML</b>	: Akut Myeloid Lösemi
<b>AMM</b>	: Agnojenik Myeloid Metaplazi
<b>ARA-C</b>	: Sitozin Arabinozid
<b>ATRA</b>	: All Trans Retinoik Asit
<b>BEACOPP</b>	: Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone
<b>CBF</b>	: Core Binding Factor
<b>CdA</b>	: Cladribin
<b>CHOP</b>	: Cyclophosphamide, Hydroksidaunorubicin-Adriamycin, Oncovin, Prednisone
<b>CMML</b>	: Chronic Myelomonocytic Leukemia
<b>COP</b>	: Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone
<b>dCF</b>	: Pentostatin
<b>DIC</b>	: Disseminated Intravascular Coagulation
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virüs
<b>EPO</b>	: Eritropoietin
<b>ET</b>	: Esansiyel Trombositemi
<b>FAB</b>	: French-American-British
<b>FISH</b>	: Fluorescent In Situ Hybridising
<b>G-CSF</b>	: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
<b>GHSB</b>	: German Hodgkin' s Lymphoma Study Group
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor
<b>GVHD</b>	: Graft-Versus-Host-Hastalığı
<b>HCL</b>	: Hairy Cell Lösemi
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>HL</b>	: Hodgkin Lenfoma
<b>HTLV-1</b>	: Human T-cell Leukemia Virus-1
<b>HU</b>	: Hidroksiüre
<b>IFN</b>	: İnterferon

<b>ISS</b>	:The International Staging System
<b>İL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>KML</b>	: Kronik Myeloid Lösemi
<b>KMPH</b>	: Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar
<b>KLL</b>	: Kronik Lenfositik Lösemi
<b>KLPH</b>	: Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LAP</b>	: Lenfadenopati
<b>LHH</b>	: Langerhans Hücreli Histiyoitoz
<b>MALT</b>	: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
<b>MDS</b>	: Myelodysplastic Syndrome
<b>MGUS</b>	: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati
<b>MİC</b>	: Morphologic, İmmunologic and Cytogenetic
<b>MLL</b>	: Mixed Lineage Leukemia
<b>MPH</b>	: Myeloproliferatif Hastalıklar
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>NCI</b>	: National Cancer Institute
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>NLPHL</b>	: Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
<b>OKHT</b>	: Otolog Kök Hücre Transplantasyonu
<b>Ph' kromozomu</b>	: Philadelphia Kromozomu
<b>PML</b>	: Promyelositik Lösemi
<b>PV</b>	: Polisitemia Vera
<b>RA</b>	: Refractory Anemia
<b>RAEB</b>	: Refractory Anemia Excess Blast
<b>RAEB-t</b>	: Refractory Anemia Excess Blast in Transformation
<b>RAR<math>\alpha</math></b>	: Retinoik Asid Reseptör-alfa
<b>RARS</b>	: Refractory Anemia with Ring Sideroblasts
<b>REAL</b>	: Revised European-American Lymphoma
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences Version
<b>STI-571</b>	: Signal Transduction İnhibitör-571
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
<b>TRAP</b>	: Tartarata Rezistans Asit Fosfataz

**TÜİK** : Türkiye İstatistik Kurumu  
**VAD** : Vincristine, Adriamycin, Dexamethasone  
**WHO** : World Health Organization



## ÖZET

### Hematoloji Kliniğimizde Son Bir Yılda Değerlendirilen Hematolojik Maligniteli Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi

Dr. Mehmet Yiğit RASTGELDİ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Ülkemizde erişkin hematolojik maligniteler hususunda yeterli tanımlayıcı istatistiksel bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda; Şanlıurfa ili ve çevre yerleşim merkezlerinden hastanemize başvuran, hematolojik maligniteli olguların, tanımlayıcı istatistiksel özellikleri vurgulandı. Böylece, bölgemizdeki erişkin hematolojik maligniteler konusunda epidemiyolojik ve insidans verileri sağlanabilmesi amaçlandı.

**Metod:** Hastalar akut lösemiler, kronik myeloproliferatif hastalıklar, kronik lenfoproliferatif hastalıklar ve myelodisplastik sendromlar olarak dört gruba ayrıldı. Kreatinin, kalsiyum, laktatdehidrogenaz, sedimantasyon, albümin, beyaz küre, hemoglobin düzeyleri ve tanı, tanı alt tipi, evresi, aldıkları tedavi protokolleri, kemik iliği tutulumu, organomegalisinin olup olmadığına bakıldı ve diğer tanı gruplarıyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızdaki hematolojik maligniteli toplam 73 olgunun 34 tanesi (%46.6) kadın, 39 tanesi (%53.4) erkekti. Erkek/Kadın oranı yaklaşık 1.14 olarak saptandı. Çalışmamızda AML en fazla saptadığımız akut lösemi tipi olup, görülme sıklığı 40 yaşından sonra artış göstermişti. Erkek ve kadın AML olgu oranı (E/K) ise 1/4 olarak bulundu.

Olgularımızda en sık saptanan hematolojik malignite tipi 21 hasta (% 28.8) ile non-Hodgkin lenfoma idi. Bu 21 hastanın 15'i (%71) Diffüz büyük B hücreli lenfoma alt tipindendi. Tüm olguların % 16.4'ü Kronik Miyeloid Lösemi tanılıydı. 48 lenfoma tanılı hastanın 11'i (%22) Hodgkin lenfoma tanılıydı. En sık HL tipi nodüler sklerozan tip (%63) idi.

Olgularımıza en çok % 17.8 ile R-CHOP (Rituksimab- Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolon) rejimi uygulandığı gözlemlendi.

Çalışmamızda KML hastalarının % 33'ünde WBC değeri 10.000/mm<sup>3</sup> 'ün altında, %8'inde 10.000-50.000/ mm<sup>3</sup> arasında, % 59'unda ise 50.000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde saptandı.

Hgb değerleri 10 g/dl 'nin altında ve üstünde olan hastalar değerlendirildiğinde tanı grupları arasında myelodisplastik sendromlar ve akut lösemi gruplarının anemilerinin daha derin olduğu görüldü.

Çalışmamızda kronik myeloproliferatif hastalıklar grubunda LDH değeri ortalaması kronik lenfoproliferatif hastalıklar grubundaki LDH ortalamasına göre anlamlı olarak daha yüksekti (849.10±552.39U/L karşın 315.52±174.10U/L, P <0.05).

Tüm olgulardaki sedimantasyon değerlerine bakıldığında medyan değeri 47.5 mm/saat, maksimum değer 135 mm/saat, minimum değer ise 2 mm/saat olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (P>0.05).

Tüm olgulardaki albümin değerlerine bakıldığında ise medyan değeri 3.94 gr/dl, maksimum değer 5.3 g/dl, minimum değer ise 0.64 gr/dl olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (P>0.05).

**Sonuç:** Olgularımızın erkek ağırlıkta olması, literatürle uyumluydu. AML olgularındaki kadın cinsiyet hakimiyetinin literatürden farklılık göstermesi vaka sayısının azlığına bağlandı. Çalışmamızda en sık saptanan HL tipinin nodüler sklerozan tip olması gelişmiş ülkelerdeki verilerle uyumluydu. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar tanı grubumuzdaki WBC değerlerinin diğer 3 tanı grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması literatür ile paralellik gösterdi.

Sonuç olarak özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde bu ve benzeri çalışmaların, daha geniş serilerle artırılması ve böylece literatüre daha fazla katkıda bulunulması gerektiği kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Hematolojik kanserler, demografik ve klinik özellikler, retrospektif çalışma.

## ABSTRACT

### Retrospective Review of Hematologic Malignant Patients Evaluated in Our Hematology Clinic in the Last Year

Mehmet Yiğit RASTGELDI, MD

Specialty Thesis, Department of Internal Diseases

**Aim:** There are no sufficient descriptive statistical data regarding adult hematological malignancies in our country. This study focused on the descriptive statistical properties of hematologic malignancy cases admitted to our hospital from Sanliurfa province and nearby regions. Thus, we intended to provide incidence and epidemiological data about adult hematologic malignancy patients in our region.

**Method:** The cases were divided into four groups as the acute leukemias, chronic myeloproliferative disorders, chronic lymphoproliferative disorders and myelodysplastic syndrome. The levels of creatinine, calcium, lactate dehydrogenase, sedimentation, albumin, white blood cell count, hemoglobin and the diagnosis, diagnostic subtype, stage, treatment protocols, the status of bone marrow infiltration and organomegaly of the cases were compared among the groups.

**Findings:** 34 out of the 73 hematologic malignancy cases in the study, were women (%46.6) and 39 were men (%53.4). Male/Female ratio was found to be about 1.14. In our study, AML cases were the most common type of acute leukemia and its incidence had increased over 40 years old. The ratio of male and female patients with AML (M/F) was found as the 1/4.

The most frequent haematological malignancy determined was non-Hodgkin lymphoma [n:21 (28.8%)]. 15 (71%) of these 21 patients had diffuse large B-cell lymphoma subtype. 16.4 % of all cases had chronic myeloid leukemia. 11 (22%) of 48 patients with lymphoma diagnosis had Hodgkin's lymphoma. The most common type HL was nodular sclerosing type (63%).

The most common treatment regimen (17.8% ) was seen to be the R-CHOP (Rituksimab- cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone).

In our study, WBC count were detected under 10.000 / mm<sup>3</sup> in 33% of CML patients, 8% of them between 10.000-50.000 / mm<sup>3</sup> and 59% of them over 50.000 / mm<sup>3</sup>.

When we looked at the patients with Hgb values under and over 10 g/dL, myelodysplastic syndromes and acute leukemia groups had more severe anemia.

Mean LDH value of chronic myeloproliferative disorders group was significantly higher when compared to that of chronic lymphoproliferative disorders group (849.10±552.39 U/L vs. 315.52±174.10 U/L, p<0.05).

Median sedimentation value in all cases was 47.5 mm/h, the maximum value 135 mm/h, and the minimum value 2 mm/h. There was no significant difference among the groups (P> 0.05).

Median albumin values in all cases was 3.94 g/dl, the maximum value 5.3 g/dL and the minimum value 0.64 g/dl. There was no significant difference among the groups (P> 0.05).

**Result:** Male dominance in our patients, was compatible with the literature. Female gender dominance for AML patients differed from the literature, and it was attributed to the low number of cases in our population. The most common type HL was nodular sclerosing type and this was compatible with the findings from developed countries. WBC levels of the patients with chronic myeloproliferative disease were significantly higher than the other three diagnostic groups, and this was concordant with the findings of relevant literature.

As a conclusion, it is suggested that similar studies with larger series, especially in the Southeastern Anatolia Region, should be made in order to make a greater contribution to the literature.

**Keywords:** Haematological cancer, demographic and clinical features, retrospective study.

## 1. GİRİŞ

Kan, kemik iliği, lenf ve lenfatik sistemi etkileyen tümörler hematolojik maligniteler olarak isimlendirilir (1). Bu maligniteler myeloid ve lenfoid differentasyonla birlikte olan neoplazmlar, histiyositik ve dentritik neoplazmlar olarak ana başlıklarına ayrılabilir (2). Hematolojik maligniteler Amerika'da yeni tanı kanserlerin %9.5'lik bir kısmını oluşturmaktadır (3). İngiltere'de ise her yıl 30.000 yeni hasta tanı almaktadır (4). Bu vakalarda tanı kompleks ve sistematik bir yaklaşım gerektirmekte olup morfoloji, hücre fenotiplendirmesi, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalarından elde edilecek sonuçlarla entegre edilmelidir (5). Vakalar yorgunluk, gece terlemeleri, ateş, kilo kaybı, kaşıntı, nefes darlığı, morarma, kanama, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, kemik ağrısı, karın ağrısı, lenfadenopati ve splenomegali gibi geniş bir semptom ve bulgu yelpazesine sahiptirler (6).

Ülkemizde birçok alanda olduğu gibi, hematolojik maligniteler konusunda da düzenli istatistiksel veriler bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda, 2015 yılı boyunca Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı ünitemize başvurmuş, Şanlıurfa bölgesi ve çevre yerleşim birimlerinden gelen hematolojik maligniteli hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımının yanında, belli biyokimyasal değerlerini, kemik iliği tutulumu ve organomegali sıklığını, buldukları hastalık evrelerini ve aldıkları tedavi türünü saptamayı amaçladık. Çalışmayla bölgemizdeki hematolojik maligniteli hastalara toplu bir bakış açısı kazandırılarak, vakalarla ilgili tanımlayıcı istatistiksel verilere katkı sağlamayı planladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması**

Hematolojik malign hastalıkların (hematopoetik ve lenfoid kanserler) sınıflaması, 1976'da Fransız, Amerikan ve İngiliz (French-American-British: FAB) hematologlardan oluşan bir grup tarafından isimlendirilmiştir (7). Önceleri morfoloji ve histokimyasal boyamaya dayandırılan sınıflamaya, daha sonra immünofenotiplendirme (hücre yüzey antijenlerinin monoklonal antikolar yardımıyla gösterilmesi), sitogenetik inceleme ve moleküler biyolojik tetkik yöntemleri de eklenmiştir. Böylece Morphologic, Immunologic and Cytogenetic (MIC) sınıflaması deyimini de kullanılmaya başlanmıştır (8). Daha sonra hem sitogenetik hem de moleküler tekniklerin kullanılması sonucunda, çeşitli kromozomal anomalilerle seyreden lösemi türlerinin de tanımlanmasına olanak veren, World Health Organization (WHO) sınıflaması yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (9).

Genel sınıflama, üç temel özellik esas alınarak yapılır. Hastalığın gidişatını ve hücre olgunluğunu esas alan Akut-Kronik, hücrelerin köken aldığı hücre tipinin esas alındığı Lenfoid-Myeloid, tutulum bölgesinin esas alındığı kan ve kemik iliği bölge tutulumunun ön planda olması (lösemi), doku tutulumunun ön planda olması (lenfoid kökenlilere lenfoma, myeloid kökenlilere granülositik sarkom) gibi özelliklerini değişik şekillerde birleştirerek, hematolojik kanserleri genel olarak sınıflamak mümkündür.

### **2.2. Akut Lösemilerin Sınıflandırılması**

Akut lösemiler, hematopoietik öncül hücrelerin neoplastik değişimi sonucu gelişen, kemik iliğinin malign bir hastalığıdır. Akut lösemiler, lösemik hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşma kusuru sergilemeleri, normal kan hücrelerinin yapıma aksaklığı ve aşırı çoğalma eğiliminde olan lösemik hücrelerin, önce kemik iliği ve ardından periferik kan ve diğer dokuları istila etmesi ile karakterizedir (10).

1976 yılında Fransız, Amerikalı ve İngiliz bir grup hematopatolog tarafından orijinal ‘akut lösemi French-American-British (FAB) sınıflaması’ oluşturulmuş (1) ve aynı sınıflama 1985 yılında yeniden gözden geçirilmiştir (11). FAB sınıflamasında akut lösemiler, morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre gruplandırılmakta ve akut myeloid lösemi (AML) ve akut

lenfoblastik lösemi (ALL) olmak üzere 2 ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 1, 2). FAB sınıflaması; immünofenotipleme, elektron mikroskobu, sitogenetik, moleküler biyolojik tetkik yöntemlerini ve nadir lösemi tiplerini kapsamayan bir sınıflamadır (12-14).

Akut lösemide sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin belirgin hale gelmesi ve bunların prognostik önem gösterdiklerinin belirlenmesiyle yeni bir sınıflandırma ihtiyacı olduğu gözlenmiş ve 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından akut lösemiler de dahil olmak üzere hematopoetik ve lenfoid neoplazmları içeren yeni bir sınıflama yapılmıştır. Akut lösemi WHO sınıflamasında; morfoloji, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınmış ve akut lösemi tanısı için kemik iliğinde blastik hücre sayısı % 30' dan % 20' ye indirilmiş ve aynı zamanda nadir lösemi tipleri de dahil edilmiştir (12). WHO sınıflamasına göre akut lösemiler, miyeloid, lenfoid ve serisi belirlenemeyen olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Akut miyeloid lösemiler: a- tekrarlayan sitogenetik anomalilerle seyreden AML, b- çoğul seri displazisiyle seyreden AML, c- tedaviye ikincil AML ve Miyelodisplastik Sendrom (MDS), d- tanımlanan gruplara girmeyen AML olmak üzere dört gruba ayrılarak değerlendirilmeye tabi tutulmuştur. Lenfoid lösemiler ise: a- prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, b- prekürsör T-lösemi/lenfoma, c- Burkitt lenfoma/lösemi şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. Üçüncü grup olarak ele alınmış olan belirsiz serili akut lösemiler: a- bifenotipik akut lösemi, b- farklılaşmamış akut lösemiler olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (Tablo 3) (12,15,16).

**Tablo-1:** Akut Lösemide FAB Sınıflaması

Alt tip	Morfoloji	Erişkinde İnsidans	Hücre Boyutu	*C/N Oranı	Nükleol	Sitoplazmik Granül	Auer Çubukları
M0	Matürasyon suz Miyeloblastik lösemi	< % 5	Küçük veya orta	Eşit veya azalmış	Genellikle ayırt edilir	Yok	Yok
M1	Minimal matürasyonlu	% 15	Küçük veya büyük	Yaklaşık eşit	Ayırt edilir	Çok az	Ara sıra
M2	Matürasyonlu	% 25	Büyük	Artmış	Ayırt edilir	Var	Ara sıra
M3	Promiyelositik lösemi	% 10	Büyük	Artmış	Ayırt edilir	Büyük, bol ve atipik	Sık
M4	Miyelomonositik lösemi	% 25	Monositik	Yaklaşık eşit	Büyük	Var	Ara sıra

	M4Eo: Anormal Eozinofilli alt tip		özellikler gösteren büyük				
<b>M5</b>	Monositik lösemi: az diferansiye (M5a) veya iyi diferansiye (M5b)	% 10	Büyük; monositi k dizge	-	-	Var	Nadir
<b>M6</b>	Eritrolösemi	< % 5	-	Heteroj en	Ayırt edilir	-	-
<b>M7</b>	Megakaryo- blastik lösemi	< % 5	Küçük veya büyük	Çok az	Ayırt edilmez	Çok az	-
<b>L1</b>	Lenfositik lösemi. Çocukluk tipi	% 30	Küçük	Heteroj en	Ayırt edilir	Yok	Yok
<b>L2</b>	Lenfositik lösemi. Erişkin tipi	% 65	Orta veya büyük	-	-	Yok	Yok
<b>L3</b>	Burkitt tipi lösemi	% 5	-	-	-	-	Yok

\* C/N oranı: Sitoplazma/Nükleus oranı

**Tablo-2:** Akut Lösemide Sitoloji Reaksiyonları

<b>Reaksiyon</b>	<b>Yok Veya Zayıf Reaksiyon</b>	<b>Orta Derecede Reaksiyon</b>	<b>Kuvvetli Reaksiyon</b>
Nonspesifik esteraz	M0, M1	M2, M3	M4, M5
Florid inhibitörlü nonspesifik esteraz	M0, M1, M5	M2, M3, M4	-
Miyeloperoksidaz veya Sudan Black	M0, M5, M7	M1, M4	M2, M3
Lizozim (Muramidaz)	M0, M1, M2, M3	M4	M5
Period acid-Schiff	M0, M1, M2, M3	M4, M5	M6, ALL

**Tablo-3:** Akut lösemi WHO sınıflaması

**Akut Myeloid Lösemi**

**1. Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML**

- t(8;21) (q22;q22), (AML 1/ETO) ile AML
- Kemik iliğinde anormal eozinofil ve inv(16) (p13q22) veya t(16;16) (p13;q22), (CBF/MYH11) ile birlikte olan AML
- t(15;17) (q22;q12), (PML/RAR $\alpha$ ) ve varyantları ile birlikte olan Akut Promyelositer lösemi
- 11q23 (MLL) anormallikleri ile birlikte seyreden AML

**2. Çoğul Seri Displazisi ile Seyreden AML**

- MDS veya MDS/MPH'ı takiben
- Önceden MDS veya MDS/MPH olmayan ancak iki veya fazla miyeloid seriye ait hücrelerin en az % 50' sinde displazi gösteren AML

**3. Tedaviye ikincil AML ve MDS**

- Alkileyici ajan/radyasyon ile ilişkili
- Topoizomeraz II inhibitör ile ilişkili
- Diğerleri

**4. Yukarıda tanımlanan gruplara girmeyen AML**

- Minimal farklılaşma gösteren AML
- Olgunlaşma göstermeyen AML
- Olgunlaşma gösteren AML
- Akut myelomonositer lösemi
- Akut monoblastik/akut monositer lösemi
- RAR $\alpha$  rearrajmanı göstermeyen akut promyelositer lösemi
- Akut eritroid lösemi (eritroid/myeloid ve saf eritrolösemi)
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut bazofilik lösemi
- Myelofibrozis ile seyreden akut panmyelozis
- Myeloid sarkom

**Akut Lenfoblastik Lösemi**

- Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Prekürsör T-lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Burkitt lenfoma/lösemi

### **Serisi Belirsiz Akut Lösemi**

- Bifenotipik akut lösemi
- Farklılaşmamış akut lösemi

## **2.3. Akut Myeloid Lösemi (AML)**

**AML**; hematopoetik öncül hücrelerin (blast) heterojen klonal hastalığıdır. Klonal çoğalan öncül hücrelerin matür hücrelere farklılaşma yeteneği yoktur ve normal hematopoezi de inhibe ederler (17). AML' li hastalar tedavi edilmedikleri takdirde, infeksiyon ve kanamadan ölmektedirler. Günümüzde; AML' de ortaya çıkan moleküler genetik değişikliklerin saptanması ve bunların tedaviyi yönlendirmedeki değerlerinin anlaşılması ile, AML' li hastalarda bulunan moleküler anormalliklerle komorbid faktörler birlikte değerlendirilip tedavi stratejileri geliştirilmiştir (18).

### **2.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

AML en sık görülen lösemidir ve olasılığı 40 yaşından itibaren hızlı bir artış gösterir. Prevelansı 100000 kişide 3.8'den, yaşla birlikte artış gösterir ve 100000 kişide 17.9'a kadar çıkar. Erkek / Bayan oranı 3/2' dir (19).

AML oluşumuna yol açacak risk faktörleri; iyonize radyasyon, benzen ve sitotoksik ilaçlardır (17-19). İyonize radyasyona 100 rad'dan fazla maruz kalan hastalarda 5-7 yıl sonra kromozom 5 ve 7 anormalliği ile giden AML görülebilir. Yine benzenle sık temas edenlerde, sigara içenlerde, toksik boya ve herbisid, pestisidlerle sık temas edenlerde AML olasılığı artar. İlaçlardan; melphalan, siklofosamid, nitrojen mustard gibi alkilleyici ilaç kullananlarda 4-8 yıl sonra 5 ve 7. kromozom anormallikleri ile giden sekonder (ikincil) AML, etoposid gibi topoizomeraz II inhibitörleri kullanan hastalarda ise 1-3 yıl gibi daha kısa bir sürede 11. kromozom anormalliği ile giden, daha çok monositik tipte sekonder AML görülebilir (17,19). Ayrıca; Fanconi aplastik anemisi, Bloom sendromu, Ataxia telenjiektazi gibi benzeri kromozom instabilitesi olan olgularda, Down sendromunda AML olasılığı artar. Diğer bir durum da myelodisplastik sendromu veya myeloproliferatif hastalığı olanlarda gelişen sekonder AML' dir.

### 2.3.2. Klinik Bulgular

AML' li hastalarda semptomlar genellikle ani başlar ve daha çok anemiye özgün semptomlar ön plandadır. Nötropeniye ikincil ortaya çıkan infeksiyon nedeni ateş sıklıkla mevcuttur. Trombositopeniye bağlı peteşi purpura sıklıkla görülür. AML-M3 alt tipinde, tehlikeli bir tablo olan yaygın damar içi pıhtılaşması önemli bir kanama nedenidir. Daha az sıklıkla da yüksek beyaz küre sayısı olan hastalarda lökostataz ve tümör lizis sendromuna bağlı semptomlar görülür. Lökostataz semptomları; nefes darlığı, göğüs ağrısı, takipne, oryantasyon bozukluğu ve mental durumda değişme gibi bulgulardır. Tümör lizis sendromunda ise, hiperkalemi, hiperürisemi, azotemi, asidoz, hipokalsemi, hiperfosfatemiye bağlı semptom ve bulgular görülür. Lökostataz ve tümör lizis sendromu acil tedavi gerektirir. Fizik incelemede ise sternal duyarlılık, lenfadenopati, karaciğer ve dalak büyüklüğü görülebilir. Monositik komponenti olan AML' li hastalarda diş eti hipertrofisi, cilt tutulumu, santral sinir sistemi tutulum bulguları daha sıktır (17,18).

### 2.3.3. Tedavi

Hastalarda öncelikle anemi, trombositopeni ve infeksiyon tedavisi yapılmalıdır. Lökostataz ya da tümör lizis sendromu bulguları varsa, bu sorunlar acil olarak tedavi edilmeli ve hasta kemoterapiye hazır hale getirilmelidir. AML'de tedavi, remisyon indüksiyonu ve pekiştirme tedavisi olmak üzere 2 bölümden oluşur(18,20). AML tedavisindeki ilk amaç, hastayı tam remisyona sokmaktır ve bunun için de yapılan; kemoterapi tedavisidir. Tam remisyon; mutlak nötrofil sayısının  $1000/\text{mm}^3$ , trombosit sayısının  $100000/\text{mm}^3$  üzerine çıkması, kemik iliğindeki blast sayısının % 5' in altına inmesi ve klinik bulguların tamamen gerilemesi olarak tanımlanır (20,21).

60 yaş altı yetişkinlerde remisyon için genellikle tercih edilen tedavi; 7+3 denilen ARA-C (Sitozin arabinosid, Cytarabine)  $100 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$  devamlı İ.V infüzyon 1-7 gün ve İdarubicine  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  veya Daunorubicine  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$  İ.V 1-3 gün kemoterapi rejimi olup, hastalarda % 65-75 oranında tam remisyon sağlanır (20-22).

Remisyona giren hastalarda remisyon sonrası tedavileri olarak; konsolidasyon kemoterapisi, otolog ya da allojeneik kök hücre nakli tedavileri yapılır (20,21,23-25). Remisyon sonrası tedavi; minimal rezidüel hastalık dediğimiz, artık hastalığı ortadan kaldırmak ve kür elde etmek için planlanır. Remisyon sonrası tedavi planı, prognostik faktörlere bakılarak yapılır. Bu kararda en önemli prognostik faktör, hastanın karyotipidir (Tablo 4) (20,21,26).

Core binding lösemi denen, iyi prognoz göstergeleri olan t (8;21) ve İnversiyon 16 mevcut hastalarda, yüksek doz ARA-C tedavisi; tercih edilen konsolidasyon tedavisidir. 3 veya 4 siklus 3g/m<sup>2</sup> (kümülatif doz 54-72 g/m<sup>2</sup>) ARA-C' nin her oniki saatte bir vermenin, düşük doz ya da intermediate doz ARA-C vermekten daha faydalı olduğu gösterilmiştir (18,19,22,26). Intermediate riskli hastalarda; konsolidasyon kemoterapisini takiben otolog veya allogeneik kök hücre nakli önerilmektedir. Kötü riskli AML' li hastalarda ise; HLA uyumlu kardeşten, akraba dışı donörden allogeneik kök hücre nakli önerilen tedavidir (20,21,25). Donörü olmayanlarda ise otolog kök hücre nakli ya da yüksek doz ARA-C ile konsolidasyon önerilir (23).

**Tablo-4:** Akut Miyeloid Lösemi De Sitogenetik Risk Grupları

<b>Karyotip</b>	<b>Sıklık (%)</b>	<b>Tam remisyon (%)</b>	<b>5 yıllık hastalısız yaşam (%)</b>
<b><u>İyi</u></b>	<b>5-10</b>	<b>90</b>	<b>70</b>
<b>t(8;21)</b>	<b>5-10</b>	<b>90</b>	<b>60-70</b>
<b>inv(16)</b>	<b>5-10</b>	<b>80-90</b>	<b>60-70</b>
<b>t(15;17)</b>			
<b><u>Intermediate</u></b>			
<b>Diploid, -Y</b>	<b>40-50</b>	<b>70-80</b>	<b>30-40</b>
<b><u>Kötü</u></b>			
<b>-5/-7</b>	<b>20-30</b>	<b>50</b>	<b>5-10</b>
<b>+8</b>	<b>10</b>	<b>60</b>	<b>10</b>
<b>11q23, 20q-, diğer</b>	<b>10-20</b>	<b>60</b>	<b>10-20</b>

60 yaş üstü AML' li hastalar genellikle tedaviye dirençlidirler. Bu hastaların tedavisi 3 şekilde yapılmaktadır (17,19,20,27). 7+3 ile remisyona sokma tedavisi veya aynı ilaçların daha düşük dozları ile 3-6 kür tedavi, araştırmasal yeni ilaçlar veya palyatif bakım.

AML' li olguların % 5-15' i akut promiyelositik lösemi (AML-M3) grubuna girer. 17. kromozomdaki RAR $\alpha$  lokusu ile 15. kromozomdaki PML lokusu arasındaki translokasyon sonucu oluşan PML-RAR $\alpha$  füzyon geni olguların % 95-100' ünde hastalıktan sorumludur. Ana klinik bulgu, primer fibrinolizis ve Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) nedenli oluşan kanama diyatezidir. Tamda; t(15;17) testi istenebilir. ATRA (All Trans Retinoik Asit ) (45 mg/m<sup>2</sup>-28 gün) +

Antrasiklin (idarubicine 12 mg/m<sup>2</sup>) kombinasyonu standart tedavidir. ATRA' nın en önemli yan etkisi; ateş ve damar dışına sıvı sızmasının sebep olduğu plevral, perikardiyal efüzyon, ödem, dispne, hipertansiyon ile giden ATRA sendromudur. 3-5 gün veya daha uzun süreyle İ.V 10 mg günde 2 kez Dexamethasone ile tedavi edilir. Hastalara trombosit 40000/mm<sup>3</sup>' in üzerinde olacak şekilde trombosit süspansiyonu verilir. Remisyon sonrası tedavisi ise 3 kez antrasiklin içeren kemoterapi rejimidir. Hastaların % 90' ında moleküler remisyon sağlanır (18,20,28).

Destek tedavisinde bazı merkezler tarafından uygulanan G-CSF veya GM-CSF ile nötropenik periyod 5-7 gün kısılır. Hastalara Hemogloblin düzeyini 8 gr/dl üzerinde tutacak şekilde eritrosit süspansiyonu, trombosit düzeyini de 20000/mm<sup>3</sup>' nin üzerinde olacak şekilde trombosit süspansiyonu verilir. Bayanlarda menstruasyon süpresyonu önerilir. Alloimmünizasyon ve febril reaksiyonları azaltmak amacı ile lökosit filtreli kan komponentleri kullanılması önerilir. Transfüzyona bağlı graft versus host hastalığını önlemek için kan komponentleri ışınlanmalıdır. Tümör lizis sendromunu engellemek için İ.V hidrasyon ve allopürinol tedavisi önerilir. Sıvı-elektrolit dengesi dikkat edilmesi gereken önemli bir durumdur. Ayrıca yüksek doz ARA-C verilenlere kimyasal konjunktiviti engellemek için kortikosteroidli göz damlası ve nörolojik toksisiteyi önlemek için B6 vitamini verilebilir (17,18,20).

## **2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)**

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) immatür lenfoid hücrelerin kontrolsüz çoğalması, kemik iliği ve lenfoid organlarda birikimi ile karakterize, biyolojik ve klinik olarak heterojen özellikler gösteren bir hastalık grubudur (29). Yapılan çalışmalarda hastalığın tek bir klondankaynaklandığı gösterilmiştir (30).

### **2.4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

ALL çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık % 20' sini ve bu çağda görülen lösemilerin % 76' sını oluştururken, erişkin lösemilerinin sadece % 20' sini oluşturur (37,38). Çocukluk çağında pik yaptığı yaş grubu 5 yaş iken, erişkin dönemde 50 yaş civarında pik yapar (33).

Etiyolojide, çevresel faktörler, sosyoekonomik koşullar, infeksiyöz etkenler ve genetik faktörlerle ilişkili araştırmalar yapılmış fakat, etiyopatogeneizde rol oynayan bir kaç faktör dışında, ALL' lerin çoğunda etiyolojik nedenler netlik kazanmamıştır (34). Genetik faktörlerin ALL



etiopatogenezinde rol oynayabileceğine ilişkin bir çok bulgu vardır. Down sendromunda (trizomi 21) ALL görülme oranı, normal popülasyona göre 20-30 kat daha artmıştır (31,35). Monozigotik ikizlerde kardeşlerden birinde ALL gelişmiş ise, diğer kardeşte 1 yıl içinde % 20-25 oranında ALL görülme olasılığı söz konusudur (36). Çift yumurta ikizlerinde ise diğer kardeşte ALL gelişme olasılığı normal popülasyona göre sadece 4 kat artmıştır (32). Endüstriyel bölgelerde yaşam, elektromanyetik alanlara maruz kalma, yüksek gerilim hatlarına yakın alanlarda yaşam, gebelikte kullanılan bazı ilaçlar, yüksek sosyoekonomik düzey ile ilişki bildirilmiştir (32). Japonyadaki atom bombası sonrası, tedavi amaçlı radyoterapi ve nükleer kazalar sonrası ALL insidansında artış tanımlanmıştır (37-40). ALL' li hastaların neredeyse tamamına yakınında saptanan kazanılmış genetik değişikliklerin, hastalığın patogenezinde ve biyolojisinde önemli rolleri olduğu ortaya konmuştur, bununla birlikte önemli bir kısmı tedavisel ve prognostik öneme sahiptir (31).

#### **2.4.2. Klinik Bulgular**

Semptomlar kemik iliğinde, kanda ve ekstramedüller dokularda lösemik hücrelerin çoğalması ile ilişkilidir. Halsizlik ve yorgunluk, anemi ile ilişkili semptomlar olup, aneminin derecesi, hastanın yaşı ve kondüsyonuna bağlı olarak dispne, taşikardi ve anjina görülebilir. Trombositopeniye bağlı kanamalar (% 30-40) ve nötropeniye bağlı enfeksiyon tablosu ortaya çıkabilir. Hastaların % 33-57' sinde ateş görülür ve bunların yaklaşık yarısında ateşin nedeni lösemik hücrelerin salgıladığı pirojenlerdir. Kemik ve eklem ağrıları özellikle çocuk ve genç hastalarda görülür (31,32).

Fizik muayenede solukluk, ekimoz ve peteşi saptanabilir. Lenfadenopati ve splenomegali daha az görülür ve genellikle asemptomatiktir (32). Özellikle T hücreli ALL olgularında semptomatik büyük mediastinal kitleler ortaya çıkabilir ve stridor, vena kava superior sendromu tabloya eşlik edebilir (41). Tanı anında santral sinir sistemi tutulumu, matür B hücreli ALL' ler (Burkitt lenfoma/lösemi) ve az miktarda T-hücreli ALL' ler dışında enderdir (42). Erişkinlerde seyrek olarak deri, böbrek ve testis tutulumları gözlenebilir (32).

#### **2.4.3. Tedavi**

ALL' de tedavi; indüksiyon, konsolidasyon (intensifikasyon) tedavileri, merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksileri ve idame tedavisi şeklinde çeşitli fazlardan oluşur (40).

İndüksiyon tedavisinin amacı, hematolojik ve moleküler tam remisyonun sağlanmasıdır. Standart indüksiyon tedavilerinde; glukokortikoidler (Prednisone, Dexamethasone), Vincristine, Antrasiklinler (Daunorubicine, İdarubicine, Mitoxantrone) ve L-Asparaginaz yer alır. Bu ilaçlara Cyclophosphamide, ARA-C (konvansiyonel ya da yüksek doz), Merkaptopurin' in eklendiği tedavi protokolleri de bulunmaktadır. İndüksiyon fazı yaklaşık 4-6 hafta devam eder (40). İndüksiyon tedavisi boyunca destekleyici olarak koloni uyarıcı faktörler (G-CSF, GM-CSF) kullanılabilir (43).

Rezidüel lösemnin ortadan kaldırılması ve nükslerin önlenmesini amaçlayan erişkin ALL konsolidasyon tedavi şemalarında; Teniposid, Etoposid, Amsacrine (m-AMSA), Mitoxantrone, İdarubicine, yüksek doz ARA-C, orta ya da yüksek doz Methotrexate yer alır. Ancak standart bir konsolidasyon yaklaşımından söz etmek mümkün değildir. Günümüzdeki yaklaşım, immüfenotipik ve genetik alt tipleri ve bunlara ek olarak indüksiyonda elde edilen yanıtı da dikkate alarak risk profiline göre tedavinin seçilmesi şeklindedir. Yüksek risk parametreleri: Yaş (30 yaş ve üzeri), lökosit sayısı (prekürsör B-ALL' de  $\geq 30000/\text{mm}^3$ , T-ALL' de  $\geq 100000/\text{mm}^3$ ), kötü sitogenetik anomaliler (en yüksek risklisi Ph kromozomu varlığı, ayrıca t(4;11) ve diğer olumsuz anomaliler), dört hafta içinde remisyonun elde edilememesidir. Bunlardan herhangi birinin varlığı, olgunun yüksek riskli olarak kabul edilmesi için yeterlidir. Olgunun standart riskli olarak sınıflandırılabilmesi için bu olumsuz faktörlerden hiç birine sahip olmaması gerekir. Yüksek doz ARA-C, orta ya da yüksek doz Methotrexate, ilaç direncini önlemek ve beyin-omurilik sıvısındaki lösemiye tedavi edici ilaç düzeylerini sağlamak için kullanılır. Yüksek doz ARA-C, ALL' de en çok kullanılan ajan olmakla birlikte, halen optimal dozu belirgin değildir. Genellikle 1-3 gr/m<sup>2</sup> dozlarda, 12 saatte bir 4-5 gün süre ile ve çeşitli ilaçlarla kombine verilerek uygulanmaktadır. MSS' inde etkili olabilmesi için önerilen dozu 3 gr/m<sup>2</sup>' dir (44).

Erişkin ALL vakalarının % 6' sında tanı sırasında MSS tutulumu bulunur. En sık olgun B-hücreli ALL (%13), T-ALL' de (%8) ve özellikle erişkin t(4;11) taşıyan ALL' larda MSS tutulumu izlenir (45). MSS tedavi ve profilaksisi için üç temel yöntem: intratekal tedavi, kranial irradasyon ve BOS penetransı yüksek olan ilaçlarla yüksek doz sistemik kemoterapidir. İntratekal Methotrexate tek başına, veya ARA-C ve/veya Prednisone ile birlikte uygulanır. Bunun yanında aynı anda, kranial ışınlama (24 Gy) veya yüksek dozda ARA-C ve/veya metotreksat sistemik olarak (İV) kullanılır (40).

İdame tedavisinin amacı, yavaş bölünen rezidüel hücreleri uzun süreli olarak, daha az yoğunlukta da olsa, farklı ilaçlara maruz bırakarak elimine etmek ve bu hücrelerden kaynaklanacak

nüksleri engellemektir. Standart idame tedavisi: 6-Merkaptopurin (oral 75 mg/m<sup>2</sup>/gün) ve Methotrexate (20mg/m<sup>2</sup> oral veya İV/haftada bir) şeklindedir. (Çocuklarda buna ayda bir Vincristine + Prednisone eklenmesinin nüksleri engellediği gösterildiğinden, bazı otörler erişkinlerde de idamede bu dört ilacı önermektedir.) İdame tedavilerinin süresi, hiç nüks etmeyen vakalarda genellikle 24 aydır (43,46-52).

Erişkin ALL' de tam remisyon sağlandıktan sonra uygulanacak tedavi şekillerinden biri de hematopoietik kök hücre transplantasyonudur. İlk tam remisyondan sonra standart riskli hastalarda kemoterapi (KT) ve allogeneik kök hücre transplantasyonu (AKHT) ile alınan sonuçlar benzerdir. Transplantasyona bağlı ölüm oranlarının yüksek olması nedeniyle ilk tam remisyondaki standart riskli erişkin ALL vakalarında AKHT tercih edilemez. Yüksek risk grubunda ise doğrudan karşılaştırmalı çalışma yoktur. Ancak bazı çalışmaların verilerine göre bu hastalarda ilk tam remisyonda AKHT yapılmalıdır (53,54). İkinci tam remisyonda, AKHT ile KT' nin karşılaştırıldığı çalışmalar olmamakla birlikte, AKHT ile elde edilen sonuçların daha iyi olduğu bilinmektedir (55).

Philadelphia (Ph') kromozomu ve bu translokasyon sırasında oluşan bcr-abl füzyon geni, erişkin ALL vakalarının % 20-30' unda bulunur. Görülme sıklığı yaşla artar. Lösemi immünotipine göre Ph' kromozomu en sık CD10 (+) Pre-B ALL' de görülür, T-hücreli ALL' de ise nadirdir. Ph' (+) ALL' li erişkin hastaların tedavisinde, yalnız standart KT protokolleri uygulandığında, prognoz kötüdür ve uzun süre hastalısız yaşam oranları % 10' dan azdır (55). Bu nedenle Ph pozitif ALL' li olguların tümünde 1. tam remisyonda kök hücre transplantasyonu önerilmektedir (56). Son yıllarda abl-Tyrosine kinase inhibitörü olan Imatinib Mesylate' ın (STI571) kronik myeloid lösemi ve Ph' (+) ALL' de hücrel proliferasyonu selektif olarak inhibe ettiği gösterilmiş olup, indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinde kullanılmaktadır (57,58).

## **2.5. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar**

Kronik myeloproliferatif hastalıklar (KMPH) hematopoetik hücrelerden bir veya daha fazlasında hücrel çoğalma ile birlikte, genellikle farklılaşma ve olgunlaşmanın da eşlik ettiği klonal hematopoetik bozukluklardır. Neticede genellikle olgunlaşmış hücrelerde artışa bağlı olarak hücre sayısında artış ile karakterizedir. Dameshek tarafından öngörülen geleneksel sınıflandırmada

KMPH' lar 4 farklı gruba ayrılmaktadır: Kronik Myeloid Lösemi (KML), Polisitemia Vera (PV), Esansiyel Trombositemi (ET) ve Agnojenik Myeloid Metaplazi (AMM) (59).

Günümüzdeki mevcut sınıflandırmada KML, hem Philadelphia kromozomu translokasyonu (bcr-abl translokasyonu) ile beraberliği ve hem de tedavisindeki özellik (interferon-alfa, imatinib mesylate yanıt vermesi) nedenleriyle ayrı değerlendirilmektedir. PV' de klonal eritrositoz, AMM' de belirgin kemik iliği fibrozisi ve ET' de eritrositoz ve yüksek derecede miyelofibrozis olmaksızın klonal trombositoz bulunur. Günümüzde KML dışındaki bu 3 hastalığa özgü moleküler bir belirleyici yoktur. Bu nedenle tanıları klinik tablo ve kemik iliği histolojik bulgularına göre konur (60).

### **2.5.1. Kronik Myeloid Lösemi (KML)**

Kronik granülositik lösemi olarak da adlandırılan Kronik Myeloid Lösemi (KML), Kronik Myeloproliferatif Hastalıklardan (KMPH) biridir (61). KML, primitif pluripotent kök hücrenin myeloid progenitör hücrelerde artmış proliferasyon ve ayrıca azalmış apoptozu ile seyreden klonal bir hastalıktır. Philadelphia (Ph) kromozomu olarak adlandırılan, 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasındaki dengeli resiprokal translokasyon t(9;22) (q34;q11) ile oluşan kök hücrelerinin malign hastalığıdır. Kemik iliğinde aşırı myeloid hiperplazi, splenomegali ve ayrıca periferik kanda matür ve genç myeloid hücrelerden oluşan yüksek lökosit sayısı (bazofili ile birlikte) ile karakterizedir. Akut lösemide varolan patolojik tablonun aksine, lösemi hücreleri farklılaşma yeteneklerini kaybetmemişlerdir. Üç fazlı bir hastalık olan KML' nin klinikopatolojik seyri; kronik faz, akselere faz ve blastik faz olarak adlandırılır (62-65).

#### **2.5.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

KML, tüm lösemilerin % 15 kadarını oluşturur. Batı ülkelerinde yıllık insidansı 1-2/100000 şeklindedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (1.5:1). Ortalama görülme yaşı 45-55 olarak tespit edilmiştir. İnsidansı yaşla artış içerisindedir, hastaların % 30'u 60 yaş üstündedir (66-68).

KML' nin kesin etiyojisi bilinmez. İyonize radyasyonu takip eden 4-11 yılda KML insidansında artış gözlenmektedir. KML gelişiminde kimyasal ajanlar ve enfeksiyonun rolü henüz gösterilememiştir. Genetik geçiş de tespit edilememiştir (66-68).

### 2.5.1.2. Klinik Bulgular

KML klinik bulguları değişkenlik gösteren bir hastalıktır. Tanı sırasındaki vakaların % 30'u asemptomatik olabilirler. Birçoğu kronik fazda başvururken, % 10'u akselere fazda, % 10'u da blastik fazda teşhis edilmektedir. Kromozom anomalisinin gelişmesi ile klinik bulguların ortaya çıkması arasında yaklaşık 6 yıl vardır. Miyeloid hiperplazi ve splenomegali ile karakterize kronik fazı, hemen daima akselere ya da akut lösemi özelliklerini taşıyan blastik faz izler. Agresif blastik faz sıklıkla birkaç ay sürer ve hastanın ölümüyle sonuçlanır. Anemi semptomları (halsizlik, çabuk yorulma, efor intoleransı, fonksiyonel kapasitede azalma gibi), splenomegaliye bağlı semptomlar (karında şişlik ve ağrı, dalağın mideye basısı sonrası çabuk doyma), hipermetabolik duruma bağlı semptomlar (ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, gut), trombosit disfonksiyonuna bağlı semptomlar (hemoraji, ekimoz, hematoma, tromboembolik olaylar, retinal hemoraji), hiperlökositoz ve hiperviskositeye bağlı bulgular (tinnitus, stupor, görme bozukluğu, nefes darlığı, priapizim ve serebrovasküler olaylar) görülebilen KML semptomlarıdır. Hastalarının fizik muayenesinde ise % 50-90 splenomegali, % 10-20 hepatomegali görülür. Sternal hassasiyet, lökostaz varlığında olabilir. Blastik fazda kilo kaybı, terleme ve kemik ağrısı vardır. Hastalığın seyrinde ekstramedüller hematopoez odakları, cilt altı lezyonlar, lenfadenopati (LAP) gelişimi nadirdir. Ancak ileri evrelerde veya lenfoblastik dönüşümde LAP görülebilir (61,69).

### 2.5.1.3. Tedavi

KML tedavisinde, başlangıçta hastalığın biyolojik seyrine etki etmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedaviler (Başlıca Hidroksiüre (HU) ve Busulfan) kullanılmıştır. Daha sonra sitogenetik remisyon sağlama amaçlı, biyolojik yanıt düzenleyici ilaçlar (İnterferon (IFN) ve IFN/ARA-C kombinasyonu) kullanılmıştır (70). Günümüzde HU, lökostatik komplikasyonları engellemek amacıyla, myeloid hiperplaziyi azaltmak için ya da allojenik kök hücre nakli öncesi kullanılm İmatinib öncesi dönemde, allojenik kök hücre nakli uzun süreli moleküler remisyon sağlaması ve % 50' ye varan kür oranı ile önemli bir tedavi seçeneği olmuştur. 1998 yılında spesifik bcr/abl tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat (STI571, Glivec) bir ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde sık kullanılmaya başlanmıştır. İmatinib, abl-özgü tirozin kinazı inhibe eden ve STI-571 (Signal Transduction Inhibitör) olarak da bilinen bir 2-pehnyl-aminopyrimidine türevidir. 400 mg/gün dozunda özellikle kronik fazda hematolojik, sitogenetik hatta moleküler remisyon (bcr-abl füzyon transkriptinin kaybolması) sağlayabilmektedir. 300 mg/gün' ün altındaki dozlar yeterli hücre içi konsantrasyona ulaşmadığından verilmemelidir. İmatinib, oral olarak çok iyi tolere edilir.

Mevcut verilere göre tedavi, yaşam boyu verilmelidir. Ödem, cilt döküntüleri, sitopeniler gibi yan etkileri vardır. Ancak diğer KML tedavilerine göre bu yan etkiler çok daha iyi tolere edilir. Bununla birlikte tedavi maliyeti ise yüksektir. En sık izlenen yan etkiler kas-iskelet şikayetleri ile ödemdir. Bulantı-kusma, ishal, makulopapüler cilt döküntüsü, halsizlik, baş ağrısı diğer sık görülen yan etkileridir. Doza bağımlı hepatotoksisite ve myelosüpresyon izlenebilir. Bu yan etkiler sıklıkla tedavinin ilk 2-4 haftası içinde ortaya çıkarlar. Sıvı retansiyonu tüm çalışmaların ortak bir bulgusu olmuştur. Periorbital ya da pretibial gibi vücudun herhangi bir bölgesinde subkutan ödem olarak kendini gösterebilir. Bazı hastalarda plevral effüzyon, asit, kilo alımı gözlemlenebilir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk genellikle transaminazlarda hafif yükseklik şeklinde görülür. Tedaviye bir ya da iki hafta ara verildikten sonra düzeldikleri görülür. Myelosüpresyon kemik iliği toksisitesini gösterebilir ya da imatinibin antilösemik etkisine bağlı olabilir. Kronik fazdaki hastalarda düşük kan değerleri, tedaviye birkaç gün ara verildikten sonra sıklıkla düzelir. İleri evre hastalarda düzelme ise daha uzun sürede olur (71-80).

İmatinib tedavisinde sitogenetik izlem; konvansiyonel sitogenetik incelemeler, Fluorescent In Situ Hybridising (FISH), kalitatif ve/veya kantitatif PCR analizleri ile yapılır. Tam hematolojik yanıt elde edilinceye kadar 2 haftalık aralarla kan sayımı takibi, tam sitogenetik yanıt alana kadar 3-6 aylık aralarla, daha sonra en az yılda bir sitogenetik değerlendirme önerilmektedir. Remisyona girince moleküler testler (RQ-PCR) ile de 3 ay arayla periferik kandan değerlendirme önerilmektedir. İmkanlar dahilinde ilaca suboptimal yanıt ya da yanıtızlık durumunda mutasyon analizleri de yapılabilir (81).

Dasatinib ve Nilotinib, İmatinib direncinin daha net anlaşılmasıyla geliştirilmiş yeni tirozin kinaz inhibitör molekülleridir. Üçüncü jenerasyon tirozin kinaz inhibitörleri de geliştirme sürecindedir (82,83).

Tirozin kinaz inhibitörleri öncesi kronik faz KML allojenik kök hücre nakli için en sık endikasyonu oluşturuyordu. Fakat İmatinib' in ilk basamak tedavide yerini almasıyla, kök hücre nakli, tedavide ikinci hatta yeni tirozin kinaz inhibitörlerinin de kullanıma girmesiyle belki de üçüncü basamağa yer değiştirmiştir. Hematopoietik kök hücre nakli, Graft-Versus-Host Hastalığı (GVHH) ve infeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle tedaviye bağlı yüksek mortalite riski taşımaktadır (84). Ancak son yıllarda kök hücre nakli alanında meydana gelen olumlu gelişmelerle (non-myeloablative rejimlerle transplantasyon, destek tedavisindeki gelişmeler, HLA tiplleme

metodlarındaki ilerlemeler) sonuçlarda belirgin iyileşmeler olmuştur. Allojenik kök hücre nakli, İmatinib' e yanıtı iyi olmayan hastalarda etkin bir tedavi yöntemidir (85).

### **2.5.2. Esansiyel Trombositemi (ET)**

Primer trombositoz, esansiyel trombositoz ve idiyopatik trombositemi olarak da isimlendirilen esansiyel trombositemi, trombosit sayısının  $\geq 600.000/\text{mm}^3$  olması, kemik iliğinde megakaryositik hiperplazi, hafif bir dalak büyüklüğü (splenomegali) ve hemorajik ve/veya trombotik ataklarla karakterize bir klinik tablodur (86).

#### **2.5.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte çeşitli araştırmalardan elde edilen verilere göre yaklaşık 1-2/100.000'dir. Genellikle ileri yaşın hastalığıdır. Ortalama 50 ile 60 yaşları arasında görülür. Hastaların % 10-25'i 40 yaşın altındadır. Sıklığı her iki cinsiyette eşit olmasına rağmen, daha genç olgularda kadınlarda daha sık görülmektedir (87,88).

#### **2.5.2.2. Klinik Bulgular**

Hastaların yaklaşık % 25-35'i tesadüfen saptanır. % 40'ında vazomotor semptomlar bulunur. Bu semptomlar serebral ve periferik mikrodolaşımdaki bozuklukların bir sonucudur. Mikrodolaşımda oklüzyonlar özellikle ayak ve el parmaklarını etkiler. Parmaklarda ağrı, gangren veya eritromelaljiye yol açar. Eritromelalji ekstremitelerde yanma hissi ve kırmızılıkla karakterizedir. Ön veya arka serebral dolaşımın etkilenmesine bağlı baş ağrısı en sık yakınmadır. Ayrıca geçici iskemik atak, inme, görme bozukluğu, migren benzeri semptomlar veya nöbetler görülebilir. Tanıda büyük ven ve arterlerde tromboz sıklığı yaklaşık % 20 kadardır. Cilt, gözler, diş etleri, gastrointestinal sistem, üriner sistem, eklemler ve beyinde de kanamalar görülebilir. Hastaların % 20 ile % 30'unda kilo kaybı, terleme, düşük derecede ateş, kaşıntı gibi yapısal yakınmalar vardır. Çoğu hastada fizik muayene bulgusu yoktur. Ancak % 40-50'sinde hafif bir dalak büyüklüğü saptanabilir. Hastaların % 20' sinde ise karaciğer büyüklüğü saptanabilir. El ve ayak parmak uçlarında renk değişiklikleri veya gangren görülebilir (87,89,90).

### 2.5.2.3. Tedavi

Tedaviye başlama zamanı, trombohemorajik komplikasyonlar için risk faktörlerinin varlığına bağlıdır (90).

Esansiyel Trombositozda Risk Faktörleri:

**Düşük risk:**

Yaş < 60

Tromboz hikayesi olmaması

Trombosit sayısı < 1.500.000/mm<sup>3</sup>

Kardiyovasküler risk faktörlerinin (Sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, obezite) olmaması

**Orta risk:**

Ne düşük, ne de yüksek risk

**Yüksek risk:**

Yaş ≥ 60 veya

Tromboz hikayesinin olması

Antitrombosit (ör. aspirin) ve hücre sayısını azaltıcı (ör. hidroksiüre) ajanlar, ET' de mikrovasküler semptomların azaltılması ve trombohemorajik komplikasyonların önlenmesinde kullanılır (91,92). Düşük doz aspirin (100 mg/gün) vazomotor yakınmaları kontrol etmekte ve tromboz riskini azaltmaktadır. Ancak kanama riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Hücre sayısını azaltıcı tedavi, özellikle yüksek riskli hastalarda endikedir (92,93). Yüksek riskli hastalarda trombosit sayısını normale veya en azından < 600.000/mm<sup>3</sup> getirmek önemlidir. Hidroksiüre ile yapılan hücre sayısını düşürücü tedavinin, yüksek risk taşıyan ET olgularında tromboz riskini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (92,94,95). Hidroksiüreyi tolere edemeyen ya da gebe olan hastalarda IFN- $\alpha$  seçilmesi gereken ilaçtır (96). Hem hidroksiüre hem de IFN- $\alpha$ 'nın tolere edilemediği durumlarda, anagrelid diğer bir alternatif hücre düşürücü ilaçtır (97,98). Bu verilerin ışığı altında, yüksek risk taşıyan ET' li hastalara, ilk tercih edilen tedavi hidroksiüre ile birlikte düşük doz aspirin iken, düşük risk taşıyanlarda ise yalnızca düşük doz aspirindir (92-94). Orta risk grubundaki hastalar bireysel bazda ele alınmalı, risk faktörlerini azaltmak (sigarayı bırakması gibi) mümkün değilse, sitoredüktif tedavi düşünülmelidir.



### 2.5.3. Polisitemia Vera (PV)

Polisitemia Vera (Polisitemia Rubra Vera) eritrosit kitlesi ve beraberinde hemoglobin ve hemotokritte artış ile karakterizedir. Diğer kronik myeloproliferatif hastalıklar gibi klonal hematopoetik bir bozukluktur. Hücrelerin üç serisinde de hiperplazi vardır. Eritrositoz en belirgin klinik özellik olup, en ciddi komplikasyonların nedenidir. PV’ de eritrositlerin yaşam süresi normaldir. Serum eritropoietin (EPO) düzeyleri düşüktür. Eser miktarlarda eritropoietin varlığı bile kök hücre klonunun çoğalma ve diferansiyasyonu için yeterli olmaktadır (60).

İlk kez 1903 yılında William Osler, PV’ yi diğer eritrositoz nedenlerinden ayırt etmede tanı kriterlerini ortaya koymuştur. Ancak Osler trombositoz ve lökositozu tanı kriterlerine dahil etmediği için (99), 6 dekad sonra tanı kriterleri modifiye edilmiştir (100). Orijinal tanı kriterlerinden sonra pek çok yeni laboratuvar teknikleri geliştirildiğinden dolayı PV tanı kriterlerinde revizyon yapılması gerekmiştir (Tablo 5 ve 6) (101,102).

#### Tablo-5: PV İçin Öngörülen Tanı Ölçütleri

<p><b>A-1:</b> Eritrosit kitlesinde mutlak artış (Normal beklenen ortalamanın % 25’ inden yüksek veya erkeklerde hematokrit &gt; % 60 hemoglobin &gt; 18.5 gr/dl, kadınlarda hematokrit &gt; % 56 hemoglobin &gt; 16.5 gr/dl)</p> <p><b>A-2:</b> Sekonder eritrositoz nedenlerinin bulunmaması</p> <p><b>A-3:</b> Palpe edilen splenomegali</p> <p><b>A-4:</b> Klonal hematopoez (Anormal kemik iliği karyotip analizi)</p> <p><b>B-1:</b> Trombositoz (&gt; 400000/ mm<sup>3</sup>)</p> <p><b>B-2:</b> Lökositoz (&gt; 10000/ mm<sup>3</sup> veya sigara içenlerde &gt; 12000/ mm<sup>3</sup>)</p> <p><b>B-3:</b> Splenomegali (Ultrasonografi ile gösterilmiş)</p> <p><b>B-4:</b> Düşük serum EPO düzeyi veya invitro hematopoetik kök hücre kültürlerinde anormal endojen eritroid koloni formasyonu</p> <p>PV tanısı için: A1+A2+A3 veya A4 ya da A1+A2+B kategorisinden 2 tane ölçüt</p>
---

**Tablo-6:** PV İçin Öngörülen Yeni Tanı Ölçütleri

1. Eritrosit kitlesinde mutlak artış (Normal beklenen ortalamanın %25'inden yüksek)
2. Normal arteriyel oksijen satürasyonu ( $\geq$ %92, eritrositozlu hastada)
3. Splenomegali
4. Trombositoz ( $>400.000/mm^3$ ) ve lökositoz ( $>12.000/mm^3$ )
5. Kemik iliği biyopsisinde hipersellülarite, megakaryosit hiperplazisi ve demir eksikliği
6. Düşük serum EPO düzeyi ( $<3mU/mL$ )
7. İn vitro hematopoetik hücre kültürlerinde anormal endojen eritroid koloni oluşumu

PV tanısı için: 1 nolu ölçüt + herhangi 3 ölçüt

### 2.5.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

PV nadir görülür, yıllık sıklığı 0,5-2 / 100000' dir. Ortalama tanı yaşı 60' dır ve 30 yaşından önce görülmesi çok enderdir. Ailevi olarak görülen veya 30 yaşından önce tanı konulan vakaların konjenital ve kalıtsal polisitemi sendromlarından ayırt edilmesi çok önemlidir (60).

### 2.5.3.2. Klinik Bulgular

Pek çok hastada, tesadüfen tam kan sayımlarında hemoglobin düzeylerinde artış saptanır. PV' de semptomlarının çoğu, kan vizkozitesinde artış, splenomegali, kanama, tromboz ve metabolizmanın artmasına bağlıdır. Eritrosit kitlesinde artış kan vizkozitesinin artışına yol açar. Bu nedenle baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, görme bozukluğu, senkop atakları, parmaklarda uyuşma ve karıncalanma, efor dispnesi ve güçsüzlük gibi yakınmalar bulunabilir. Hastalar serebrovasküler olaylar ile başvurabilirler. Kanama bozuklukları en sık mukoz membranlar, cilt ve gastrointestinal sistemde gözlenir. Splenomegaliye bağlı erken doygunluk olabilir.

Artmış granülosit ve bazofillerden açığa çıkan histamin ve yine artmış mide asiditesi nedeniyle peptik ülserler gelişebilir (60).

Tromboemboliler hastaların % 30 ile % 40' unda ölüm nedenidir. PV' de özel bir trombotik komplikasyon hepatic ven ve vena kava inferiorunda tromboz sonucu gelişen Budd-Chiari sendromudur. Bu sendroma sahip hastaların yaklaşık % 10' unda neden PV' dir (103).

Fizik muayene bulguları, miyeloproliferatif hastalığa ve kandaki hücresel elemanların artışına bağlıdır. Tanıda hastaların % 75' inde splenomegali, % 30' unda hepatomegali vardır. Toplam eritrosit kitlesinin artışına bağlı ciltte renk değişikliği görülür. Bu değişiklik genellikle mukoza, konjunktiva, yüz (pletore), avuç içleri ve tırnak yataklarında belirgindir. Hipertansiyon tabloya eklenebilir (60,89,103,104).

### **2.5.3.3. Tedavi**

Polisitemia Vera' da flebotomi birincil tedavi yöntemidir. Hedef hemotokrit kadınlarda < % 42, erkeklerde < % 45' dir. Hemotokriti daha etkin kontrol etmek için, lökosit ve trombosit sayıları yüksek hastalarda flebotomiteye hidroksiüre eklenebilir. Trombozları önlemek için düşük doz (80-100 mg/gün) Aspirin önerilmektedir. Ayrıca İnterferon- $\alpha$ , Radiofosfor  $^{32}\text{P}$ , Busulfan kullanılan diğer ilaçlardır. Anagrelid seçici olarak trombositler üzerine etkili olup, belirgin trombositozu olan hastalarda nadiren tercih edilebilen bir ajandır.

### **2.5.4. Agnojenik Myeloid Metaplazi (AMM)**

Agnojenik Myeloid Metaplazi (AMM; idiyopatik veya primer myelofibrozis olarak da bilinir), kemik iliğinde fibrozis, splenomegali, periferik kanda lökoeritroblastozis, göz yaşı şeklinde eritrositler ve ekstramedüller hematopoez ile karakterize bir KMPH' dir. Diğer KMPH' ler gibi klonal bir bozukluktur. Bu sendrom sıklıkla ilerleyici kemik iliği yetmezliğine neden olmaktadır. Lösemiye dönüşüm, ilk 10 yılda yaklaşık % 20 hastada izlenir (89).

#### **2.5.4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

Yıllık görülme sıklığı 0,5-1,5 / 100.000' dir. Tanıdaki ortalama yaş 65 olmasına rağmen, geniş bir dağılım aralığına sahiptir. Erkeklerde, kadınlara göre hafif bir hakimiyet vardır. Benzen, hidrokarbonlar ve iyonizan radyasyon, radyoaktif element içeren Thorotrast gibi kontrast maddelere maruz kalma ile AMM arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (101,105,106).

#### **2.5.4.2. Klinik bulgular**

Hastaların dörtte biri semptomsuzdur. Tanı genelde tesadüfen başka nedenlerle yapılan kan sayımları ile ya da splenomegali sebebi araştırılırken konur. Semptomlar anemi, splenomegali,

kanama, hipermetabolik durum, ekstremiteler hematopoez, kemik değişiklikleri, portal hipertansiyon ve immün sistemdeki anormalliklere bağlıdır. Anemi çabuk yorulma, halsizlik, nefes darlığı ve çarpıntıya yol açar. Splenomegali erken doygunluğa, splenik infarkt, perisplenitis veya subkapsüler hematoma sol üst kadranda veya sol omuzda ağrıya neden olur. Metabolizmada artışa bağlı kilo kaybı, gece terlemesi ve subfebril ateş görülebilir. Hastaların yaklaşık %25' inde görülen kanamalar, ciltteki peteşiden hayatı tehdit eden gastrointestinal kanamalara kadar değişkenlik gösterir. Hepatik ve portal venede trombozlar saptanabilir. Hastaların yarısında humoral immünitede anormallik vardır. İmmün yetmezliğin sonucu olarak enfeksiyonlar görülebilir. Fizik muayenede en belirgin bulgu splenomegalidir. Hastaların yaklaşık % 90' ında bulunur ve % 35' inde massiftir. Hepatomegali ise hastaların % 60- 70' inde gözlenir. Anemiye bağlı solukluk görülür. Diğer bulgular arasında peteşi ve ekimoz (% 20), lenfadenopati (% 10-20), portal hipertansiyon (% 10-18) sayılabilir (89,101,105-107).

#### **2.5.4.3. Tedavi**

Tedavi genellikle palyatiftir. Bu hastaların tek olası kür sağlayıcı tedavisi, allojenik kemik iliği naklidir. Ancak hastaların çoğunun transplantasyon adayı olabilmek için oldukça ileri yaşıta olması, uygun donörün bulunma güçlüğü sebebiyle transplantasyon yapılabilecek hastaların sayısı azdır. Hastalığın prognozunu belirlemede basit bir skorum sistemi vardır. Bu sistemde kötü prognozu gösteren risk faktörleri; yaş >60, hepatomegali, kilo kaybı, hemoglobin <10 gr/dl, lökositoz (>30.000/mm<sup>3</sup>) veya lökopeni (<4000/mm<sup>3</sup>), periferde blast artışı, trombositopenidir. İki risk faktörü olan ve 45 yaşından küçük yüksek riskli hastalara AKHT düşünölmelidir (108).

Anemi için konvansiyonel ilaç tedavisi kortikosteroidler ve androjenlerin (nandrolone ve oksimetelon) kombinasyonunu içermektedir. Kortikosteroidler eğer hemoliz varsa yararlıdır. Androjenler eritropoezi uyarır. Ayrıca danazol tedaviye eklenebilir. Serum EPO düzeyleri 100 mU/ml' nin altında olan hastalara EPO verilebilir. Ancak hastaların çok azı bu tedavi kombinasyonlarına yanıt verir ve yanıtlar genellikle kısmi-geçicidir. Semptomatik anemisi olanlarda eritrosit transfüzyonları gerekmektedir. Lökositoz ve trombositozu kontrol etmede, dalak büyüklüğünün azaltılması için hidroksiüre kullanılabilir. İlaça dirençli mekanik rahatsızlık, portal hipertansiyon, ciddi hiperkatabolik semptomlar ve fazla miktarda eritrosit transfüzyon ihtiyacı olanlarda splenektomi endikasyonu vardır. Dalanın ışınlanması splenektomiye alternatif olabilir, ancak geçici bir yarar sağlar (89).

## 2.6. Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar (KLPH)

Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar (KLPH), olgun lenfositlerin klonal ve neoplastik çoğalmaları ile karakterize heterojen malignitelerdir. Genellikle hücre 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 ana gruba ayrılırlar:

**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 seyrederek (109) (Tablo 7).

**Tablo-7:** Lösemik Fazdaki Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

<b>B Hücreli</b>	<b>T Hücreli</b>
<b>Birincil Lösemi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- B-hücreli KLL</li><li>- KLL varyantları: Prolenfosit artışı ile birlikte olan KLL (KLL/PL); Atipik KLL (çentikli hücrelerin ve lenfoplazmositik hücrelerin artışı)</li><li>- Prolenfositik lösemi (B-PLL)</li><li>- Saçlı hücreli lösemi</li><li>- Saçlı hücreli lösemi varyantı</li><li>- Plazma hücreli lösemi</li></ul>	<b>Birincil Lösemi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- T-prolenfositik lösemi</li><li>- Büyük granüler lenfositik lösemi</li></ul>
<b>Lösemi/Lenfoma Sendromu</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Villöz lenfositli splenik lenfoma</li><li>- Folliküler lenfoma</li><li>- Manto hücreli lenfoma</li><li>- Lenfoplazmositik lenfoma</li><li>- Büyük hücreli lenfoma</li></ul>	<b>Lösemi/Lenfoma Sendromu</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sezary sendromu</li><li>- Yetişkin T-hücreli lösemi/lenfoma</li><li>- Büyük hücreli lenfoma</li><li>- Pleomorfik T-hücreli lenfoma</li></ul>

## 2.6.1. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), B veya T lenfositlerinin nispetle olgun hücre dönemlerinden köken alan, olgun görünümlü ufak lenfositlerin kan, kemik iliği, lenf bezi ve dalağı infiltre etmesi ve lenfositlerin fonksiyon bozukluğu göstermesi ile karakterize kemik iliğinin malign bir hastalığıdır. KLL olgularının % 5' i T hücre kökenli olup geri kalanı B hücre kökenlidir. KLL ilk defa 1903 de tanımlanmış ve 1924 de Minot ve Isaacs tarafından KLL' nin ayrıntılı klinik tarifi yapılmıştır (110,111).

### 2.6.1.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji Ve Sınıflama

KLL insidansı kıtalara göre değişkenlik göstermektedir. En sık Kuzey Amerika ve Avrupa' da izlenmekte iken, Asya ülkeleri ve Japonya' da oldukça nadirdir. Bütün lösemilerin % 22.6' sını KLL oluşturmaktadır. İnsidansı yılda 100.000 erkekte 3.35-3.69 ve 100.000 kadında 1.62-1.92' dir. Amerika Birleşik Devletleri' nde her yıl 10.000 yeni olguya tanı konulmaktadır. KLL ileri yaş hastalığıdır ve tanıda ortalama yaş 69.6' dır. 60 yaş üzerinde toplumda sıklık 10/100.000' den fazladır. Erkeklerde daha sık görülür. Erkek/kadın oranı: 1.7/1' dir. Olguların % 80' i 60 yaş ve üzerindedir (111). KLL' nin sınıflandırması Tablo 8' de görülmektedir (110).

**Tablo-8:** Kronik Lenfositik Lösemilerin Sınıflandırması

<b>B-Hücre</b>	<b>T-Hücre</b>
- B Kronik lenfositik lösemi	- T Kronik lenfositik lösemi
- B Prolenfositik lösemi	- T Prolenfositik lösemi
- Tüylü (Hairy) hücreli lösemi	- Erişkin T hücreli lösemi-lenfoma
- Plazma hücre lösemisi	- Sezary sendromu
- Lösemi-lenfoma sendromları	- Periferik T-hücreli lenfoma

KLL çiftçilerde, kauçuk ve lastik sanayi çalışanlarında artmış bir oranda saptanmakla birlikte, bugün için çevresel faktörler; örneğin iyonize radyasyon, kimyasal ajanlar, virüsler KLL' nin nedensel faktörü olarak ilişkilendirilememektedir (112,113). Bazı KLL ailelerinde % 5-10 gibi yüksek insidans nedeniyle KLL' de genetik faktörlerin rol oynadığı iddia edilmiştir (114,115). Sporadik olgulara göre ailesel KLL olguları, 15-20 yaş daha erken ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal geçişte bir delil bulunamamıştır ve bu durumun HLA ile bir ilgisi yoktur (116).

### **2.6.1.2. Klinik Bulgular**

Tanı sırasında hastaların yaklaşık yarısında belirti yoktur ve herhangi bir nedenle tam kan sayımı ile tanı konulur (110,117,118). Çoğu erken evre hastalığa sahiptir. Yorgunluk, kuvvetsizlik, gece terlemesi, kilo kaybı, enfeksiyonlar, ateş ve lenf bezlerinin büyümesi hastaların başlıca şikayetleridir (118). Tanı sırasında hastaların % 15' i gece terlemesi, kilo kaybı ve yorgunluk şikayetleri ile gelebilirler (119). Fizik muayenede en sık bulunan bulgu ağrısız lenfadenopatidir. Lenf bezleri 1 cm' den başlayıp çok büyük çaplara ulaşabilir. Palpasyonla ağrısız, orta sertlikte ve hareketlidir. Servikal ve supraklavikuler lenfadenopati aksiller ve inguinal lenf bezi büyümelerinden daha sık saptanır. Splenomegali ve daha nadir hepatomegali bulunabilir. Hastalığın ileri evrelerinde anemi ve trombositopeniye bağlı belirti ve bulgular vardır. Sık bakteriyel ve viral enfeksiyonlar gözlenebilir. Kanamaya meyil artmıştır (120). Lenf bezleri haricinde tonsiller ve ciltte tutulum olabilir. Nadir olarak gastrointestinal sistem, akciğerler, plevra, böbrekler ve merkezi sinir sistemi tutulumu gözlenebilir (111,119).

### **2.6.1.3. Klinik Evreleme**

KLL' nin klinik evrelemede; Rai veya Modifiye Rai ve Binet evreleme sistemleri kullanılır (Tablo 9,10). Her iki evreleme sistemi de laboratuvar olarak mutlak lenfositoz, anemi ve trombositopeni, klinik olarak da lenfadenomegali ve splenomegali göz önüne alınarak oluşturulmuştur. İki evreleme sisteminden sıklıkla kullanılan Rai evreleme sistemidir. Rai evreleme sistemi 1975 yılında oluşturulmuş ve 1987 yılında da risk özelliğine göre düşük, orta ve yüksek riskli şekilde modifiye edilmiştir. Her iki evreleme sistemleri klinik prognozu belirlemede ve tedavi endikasyonunu belirlemede göz önüne alınır (119,121,122).

**Tablo-9:** Rai Ve Modifiye Rai Evreleme Sistemi

<b>Rai</b>		<b>Modifiye Rai*</b>	
<b>Evre 0</b>	Tek başına lenfositoz (çevre kanında $> 5000/mm^3$ , kemik iliğinde $> \% 40$ )	<b>Düşük risk</b>	Evre 0
<b>Evre I</b>	Evre 0 + lenfadenomegali	<b>Orta risk</b>	I ve II. evreler
<b>Evre II</b>	Evre 0 veya Evre I + splenomegali ve/veya hepatomegali		
<b>Evre III</b>	Evre 0 veya I veya II + anemi (E $<11$ gr/dl, K $<10$ gr/dl)	<b>Yüksek risk</b>	III ve IV. evreler
<b>Evre IV</b>	Evre 0 veya I veya II veya III + trombositopeni ( $<100000/mm^3$ )		

\* Günümüzde modifiye Rai sistemi daha sık tercih edilmektedir.

**Tablo-10:** Binet Evreleme Sistemi

<b>Evre</b>	<b>Bulgular</b>
<b>A</b>	-Çevre kanı ( $>5000/mm^3$ ) ve kemik iliğinde ( $>\%40$ ) lenfositoz -Lenfoid tutulum 3 bölgeden az -Anemi veya trombositopeni yok
<b>B</b>	-Çevre kanı ( $>5000/mm^3$ ) ve kemik iliğinde ( $>\%40$ ) lenfositoz -Lenfoid tutulum 3 bölgeden fazla -Anemi veya trombositopeni yok
<b>C</b>	-Çevre kanı ( $>5000/mm^3$ ) ve kemik iliğinde ( $>\%40$ ) lenfositoz -Anemi (E $<11$ gr/dl, K $<10$ gr/dl) veya trombositopeni ( $100000/mm^3$ ) var -Lenfadenomegali veya splenomegali veya hepatosplenomegali olabilir veya olmayabilir



#### 2.6.1.4. Tedavi

KLL' de tedavi, tanı anındaki hastalığın evresine ve hastanın durumuna göre düzenlenir. Destek tedavisi ve sistemik kemoterapi şeklinde özetlenebilir. Evre 0, I ve II evrelerinde genellikle "bekle ve gör" politikası uygulanarak sistemik kemoterapi yapılmazken, III. ve IV. evre hastalarında sistemik kemoterapi yapılır. Ancak evre 0 veya I veya II olgularında da bazen lökosit sayısının aşırı yüksekliği, lenf bezlerinin veya aşırı büyümüş dalağın bası bulguları ortaya çıktığı durumlarda, hastalığa yönelik sistemik kemoterapi veya diğer tedavi yöntemleri gündeme gelebilir (119,121,123-125).

KLL Çalışma Grubu tarafından önerilen tedavi endikasyonları şu şekildedir (126):

- 1) Hastalıkla ilgili sistemik semptomlar (enfeksiyon gibi sebepler ekarte edilmeli)
  - a) Son 6 ay içinde  $\geq$  % 10 kilo kaybı
  - b) Aşırı yorgunluk
  - c) 2 haftadan daha uzun süren 38 °C' nin üzerinde ateş yüksekliği
  - d) Gece terlemeleri
- 2) Anemi ve/veya trombositopeninin gelişmesi veya derinleşmesi ile birlikte ilerleyici kemik iliği yetmezliği
- 3) Otoimmün sitopeniler
- 4) Massif (> 10 cm' in üzerinde) veya ilerleyici hepatomegali
- 5) İlerleyici lenfositoz
  - a) İki aylık sürede % 50' nin üzerinde artış
  - b) Lenfosit çiftlenme zamanının 6 aydan kısa olması

KLL' de destek tedavisinde uygulanan, gerektiğinde enfeksiyona yönelik tedaviler (antibiyoterapi, immünglobülin tedavisi vs...), anemi ve trombositopeniye yönelik kan komponentleri transfüzyonu veya aşırı lökosit sayısının lökoferezle azaltılması hayat kurtarıcı birer unsur olabilmektedir (119,121,123,125,127).

**KLL' Nin Sistemik Tedavisinde;** Glikokortikoidler, alkileyici ajanlar (Chlorambucil, Cylophosphamide), Deoksiadenozin türevleri (Fludarabine, Kladrinin, Pentostatin), monoklonal antikolar (Rituximab), ve kombine kemoterapi protokolleri (Chlorambucil + Prednisone, Fludarabine + Cylophosphamide, Fludarabine + Prednisone, Fludarabine + Mitoksantron,

Cylophosphamide + Oncovin + Prednisone (COP), Cylophosphamide + Doxorubicin + Vincristine + Prednisone (CHOP) ) kullanılır (119,121,122,124,125,128-131).

**Splenektomi;** pek sık tercih edilen bir tedavi yöntemi değildir. Ancak ağrılı splenomegalide, hipersplenizme bağlı sitopeni durumunda splenektomi gündeme gelebilir (119,121,128).

**Radyoterapi;** bazı durumlarda (sinir basısı, vital organ basısı, ağrılı kemik lezyonları, büyük kitle oluşumu, ağrılı büyük dalak olması, splenektomiye genel durumları itibariyle elverişli olmayan olgular) gündeme gelebilir (121-123,128).

**Lökoferez;** hastalığı tedavi edici özelliği olmamakla birlikte, artmış lökosit sayısının oluşturabileceği tehlikelerin giderilmesinde oldukça etkili bir tedavi yöntemidir. Gerekli olduğunda uygulanabilir (121,127,132).

**Allojeneik Ve Mini Allojeneik Kök Hücre Nakli;** genç KLL' li olgularda küratif tedavi şekli olabilmekle birlikte, hastaların çoğunun ileri yaş grubunda olması nedeniyle çok az bir hastada uygulanabilir. Özellikle progresyon riskinin bulunduğu genç hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir (119,133).

### 2.6.2. Hairy Cell Lösemi (HCL)

Hairy Cell Lösemi (HCL) veya lösemik endotelyoz, kronik B-hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Hastalık adını, lenfositlerin üzerinde bulunan çok sayıdaki sitoplazmik uzantının hücreden çıkan saç gibi görünmesi nedeniyle almıştır. Tüm lösemilerin % 2' sini oluşturur (134).

HCL' nin hücreleri, vakaların büyük çoğunluğunda B hücre kökenlidir. İmmünofenotipleme HCL tanısında ve onun varyantları ve diğer B-hücreli neoplazmların ayırımında çok büyük yarar sağlamaktadır. Sitoplazmalarında hemen daima Tartarata Rezistans Asit Fosfataz (TRAP) aktivitesi pozitif olan lösemik hücrelerde, yüzey immünglobulini ve B-hücre antijenleri (CD19, CD20, CD22) yanında CD25, CD11c ve CD103 bulunur (135).

### **2.6.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

HCL, yaşlıların hastalığıdır. Tanı konulduğu sırada median yaş 50 olup, 30 yaştan önce enderdir. Erkek: kadın oranı ülkeden ülkeye değişiklik göstermekle birlikte 4.2:1' dir (136).

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte mesleki ve çevresel risk faktörleri ile ilişkili olarak çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, İsviçre ve Fransa' dan bildirilen olgu kontrollü çalışmalarda radyasyon, organik çözücüler, böcek öldürücüler ve petrol ürünlerine maruz kalanlar ile marangozluk ve çiftçilik gibi meslek gruplarında hastalığın daha çok görüldüğü bildirilmiştir (137). Ailede lösemi öyküsü ve başka malign hastalığın bulunması da HCL riskini arttırır. Herhangi bir akrabası HCL olanlarda HCL gelişme olasılığı 2.1 kat artarken, birinci derece akrabaları arasında kan hastalığı olanlarda bu risk yaklaşık 3.6 kez yüksektir (138).

### **2.6.2.2. Klinik Bulgular**

Hastalar genellikle halsizlik çabuk yorulma yakınmaları ile doktora başvururlar. Erken doyma hissi, kilo kaybı, purpura, ekimoz, mukozal kanamalar diğer yakınmalardır. Semptomlar pansitopeni ve splenomegaliye bağlıdır. Olguların % 90' ında dalak palpe edilebilir. Dalak ileri derecede büyümüş olabilir. % 30 hastada hepatomegali de saptanır. Fizik muayene ile genellikle lenfadenomegali saptanmaz (134).

Hastaların çoğunda pansitopeni mevcuttur. Pansitopeni genellikle kemik iliği yetersizliği veya splenomegali nedeniyle oluşur. Kemik iliği yetersizliği, malign hücrelerin istilasına, fibroza veya malign hücreden salgılanan ve myelopoezi inhibe eden TNF- $\alpha$  gibi sitokinlere bağlıdır. Başlıca problem ve önde gelen ölüm nedeni enfeksiyonlardır (139).

### **2.6.2.3. Tedavi**

HCL' li hastalara semptomatik olmadıkları sürece uzun süre tedavi gerekmez. Başlıca tedavi endikasyonları: belirgin sitopeniler (nötrofil sayısı  $< 1.000/mm^3$ , hemoglobin  $<11$  g/dl, trombosit sayısı  $<100.000/mm^3$  ), semptomatik organomegali veya adenopati, enfeksiyonlar veya konstitusyonel semptomlardır (ateş, gece terlemeleri, halsizlik) (140). Uluslararası Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute=NCI)' nün kriterlerine göre Hb değerinin 12 gr/dl' nin üzerine çıkması,

mutlak nötrofil sayısının 1500/mm<sup>3</sup>, Trombosit sayısının 100000/mm<sup>3</sup> olması, periferik kandasıçlı hücre bulunmaması, kemik iliği aspirasyon veya biyopsisinde saçlı hücre infiltrasyonunun izlenmemesi ve hastalık ilişkili semptomların kaybolması tam remisyona olarak değerlendirilmektedir (141).

HCL tedavi seçenekleri arasında pürin nükleozid analogları (2-choloro-2'-Deoxyadenosine= Cladribin= 2-CdA; Pentostatin=2'-Deoksikoformisin=dCF), monoklonal antikolar, IFN- $\alpha$ , splenektomi veya splenik radyoterapi bulunmaktadır.

Çok sayıda hasta üzerinde yapılan büyük çalışmalarda, 2-CdA' in yaklaşık % 80 oranında uzun süreli tam remisyona sağladığı gösterilmiştir. 2-CdA 0.09 mg/kg sürekli infüzyon ile 5-7 günlük sürede veya 0.12 mg/kg dozunda 2 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir. Bununla birlikte ilacın subkutan verilmesi ile de benzer sonuçlar alınmıştır (142). 2-CdA' in idame tedavi gerektirmeden uzun süreli remisyona sağladığı ve bu nedenle HCL' ye karşı küratif etkili olduğu bildirilmiştir (143). Fakat tam remisyona sağlanan hastaların % 20' sinde relaps izlenmiştir (144). Yapılan çalışmalarda, 2-CdA' in relaps hastalıkta da son derece etkili olduğu gösterilmiştir (145).

### **2.6.3. Hodgkin Lenfoma (HL)**

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 Stenberg hücreleri) ve tümör hücrelerini genellikle rozet şeklinde çevreleyen T lenfositler ile karakterize bir hastalıktır (133,134).

#### **2.6.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

HL, tüm kanserlerin yaklaşık % 1' ini, lenfomaların ise % 25-40' ını oluşturmaktadır (133). Yıllık görülme sıklığı yaklaşık olarak 100000'de 2-4' tür (135,136). HL, her yaşta görülebilmekle birlikte, hastalığın insidansı 10 yaşından itibaren yükselmeye başlayarak, önce 15-30 yaşlar arasında bir pik yapar, sonra 45 yaşına kadar tedrici azalma gösterir, 45 yaşından sonra tekrar yükselmeye başlayarak 60-70 yaşları arasında ikinci bir pik görülür (131,132). Genç erişkinlerde (15-34 yaş) hastalığın nodüler sklerozan alt grubu en çok görülen alt grup olduğu halde, çocuklarda ve yaşlılarda karışık hücreli HL daha sık görülmektedir. Hastalık tüm yaş gruplarında erkeklerde

kadınlara göre biraz daha sık görülmekte olup bu fark çocukluk çağındaki hastalarda daha belirgindir (133).

HL etiyojisi 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 (133). Yapılan epidemiyolojik incelemeler, HL' nin yüksek sosyo-ekonomik sınıflarda ve yüksek eğitimli kişiler arasında daha sık görüldüğünü, çocuklarda yaşanan çevrenin insidensi etkileyebileceğini ve bir ailenin tek çocuğu olma, kardeşler varsa ilk sırada olma ve çocuklukta iyi hijyenik şartlarda yetişme gibi durumların hastalığa yakalanma riskini arttırdığını göstermektedir (137-142). Alt tiplerinin görülme sıklığı da gelişmişlik düzeyi ile farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde nodüler sklerozan tip, klasik HL olgularının % 40-60' ını oluştururken, ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde mikst tip, olguların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (133). Kereste ve kağıt sanayinde çalışanlarda HL riskinin normal popülasyona göre biraz daha yüksek olduğu gösterilmiş ve odun tozlarının kronik bir antijenik uyarıya neden olduğu ileri sürülmüştür (137,143,144).

### **2.6.3.2. Klinik Bulgular**

En sık rastlanan başlangıç belirtisi yüzeysel lenf bezlerinin büyümesidir. Vakaların çoğunda (%70) ilk olarak servikal ve supraklaviküler bölgelerdeki lenf bezleri büyür. En çok sol servikal bölgeden başlar (137,137,145). Büyümüş lenf bezleri, orta sertlikte (lastik kıvamında), mobil ve ağrısızdır. Tedavisiz, kendiliğinden büyüyüp küçülebilirler. Büyüyen lenf bezleri, etraftan geçen sinirlere bası yaparak veya sinir kılıfını infiltrate ederek ağrıya neden olabilir (137).

Hastalar mediastinal lenf bezlerinin ileri derecede büyümesi sonucunda, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, hemoptizi ile başvurabilirler. Nadiren trakea üzerine bası, ses tellerinin parezi veya paralizisi sonucu ses kısıklığı gelişebilir. Ayrıca Nervusvagus basısı taşikardiye, boyun sempatik pleksusuna bası Horner sendromuna neden olabilir. Vena kava süperior üzerine bası, boyun ve göğüs venlerinin genişlemesi, siyanoz ve pelerin tarzında ödem ile karakterize vena kava süperior bası sendromu ile sonuçlanabilir (146). Hastalarda B semptomları denilen; 38 °C'den yüksek ateş, çamaşırları ıslatacak kadar terleme, son 6 ay içinde vücut ağırlığının % 10'dan fazlasını kaybetme izlenebilir. Genellikle başlangıç döneminde izlenen kaşıntı, bazen hastalığın ilk ve tek sistemik belirtisi olabilir (137,145).

Plevra, perikard ve periton boşluğunda, bu alana hastalığın yayılımının göstergesi olan sıvı birikimi izlenebilir. Splenomegali % 10-35 hastada görülür ve her zaman dalakta tümöral hücrelerin olduğunun göstergesi değildir. Ekstranodal tutulum hastaların % 5-10' unda oluşur. En sık akciğer, karaciğer, kemik ve kemik iliği hastalığa yakalanır. Kemik iliği tutulumunda anemi, lökopeni, trombositopeni izlenebilir. Nadiren spinal kord kompresyonunun semptom ve bulguları, subakut sensorial ve motor nöropati, hafıza kaybı, Guillain-Barre sendromu gibi paraneoplastik sendrom belirtileri ile hekime başvurabilirler (146-149).

### 2.6.3.3. Histopatolojik Sınıflama Ve Klinik Evreleme

1966 yılında Lukes ve Butler tarafından ortaya atılan ve daha sonra Rye konferansında modifiye edilen Lenfositten zengin, Nodüler sklerozan, Karışık hücreli ve Lenfositten fakir tip şeklindeki klasik sınıflamanın yerini, son yıllarda, lenfositten baskın nodüler tip Hodgkin lenfoma adı verilen ve bilinen klasik Hodgkin alt gruplarından tamamen farklı bir antitenin eklenmesiyle önce 1994 yılında REAL (Revised European-American Lymphoma) sınıflaması, daha sonra 1997 yılında WHO sınıflaması doğmuştur (139,145). Günümüzde yaygın olarak WHO sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 11).

**Tablo-11:** Hodgkin Lenfomanın WHO Sınıflaması

* Lenfositten baskın nodüler Hodgkin lenfoma (Nodüler lenfosit predominant HL = NLPHL)
* Klasik Hodgkin lenfoma
- Nodüler sklerozan
- Karışık hücreli
- Lenfositten zengin
- Lenfositten fakir

Klasik HL ile lenfositten baskın nodüler HL' yı birbirinden ayıran immünofenotipik özellikleridir (135,150) (Tablo 12). Bu iki antite ayrıca klinik prezentasyon, hastalık seyri ve prognoz açısından da farklılıklar göstermektedir (151).

**Tablo-12:** Klasik Ve Lenfositlen Baskın Nodüler Hodgkin Lenfomaların İmmünofenotipik Özelliklerinin Karşılaştırılması

<b>Antijen</b>	<b>Klasik Hodgkin Lenfoma</b>	<b>Lenfositlen baskın nodüler Hodgkin Lenfoma</b>
<b>CD20</b>	Nadiren pozitif	Genellikle pozitif
<b>Diğer B hücre antijenleri</b>	Genellikle negatif	Genellikle pozitif
<b>CD30</b>	Pozitif	Negatif
<b>CD15</b>	Genellikle pozitif	Negatif
<b>CD45</b>	Negatif	Pozitif
<b>Ig ekspresyonu</b>	Yok	Var

Histolojik inceleme ile HL tanısı konduktan sonra, hastalığın anatomik yaygınlık derecesi araştırılmalıdır. Bu durum gerek uygulanacak tedavi türü, gerekse hastalığın prognozu, tanı anındaki yaygınlık derecesi ile yakından ilişkilidir. Bu amaçla günümüzde Ann Arbor sınıflamasının Cotswold modifikasyonu kullanılmaktadır (152).

Dört evreli bu sistemde mediastinal kitle veya bulky (iri hacimli) nodal hastalık ve subdiyafragmatik hastalığın miktarı gibi prognostik faktörler hakkında bilgiler de sınıflamaya dahil edilmiştir (Tablo 13).

**Tablo-13:** Hodgkin Lenfoma İçin Cotswold Modifikasyonları İle Ann Arbor Evreleme Sistemi

<b>Evre</b>	<b>Tanımlama</b>
<b>Evre-I</b>	-Bir tek lenf nodu bölgesi ya da lenfoid yapının (örneğin dalak, timus, Waldeyer halkası gibi) veya bir ekstralenfatik alan tutulumu (IE)
<b>Evre-II</b>	-Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu. Anatomik bölge tutulumu sayı ile belirtilebilir. (Örneğin II3 gibi)
<b>Evre-III</b> <b>III<sub>s</sub></b> <b>III-1</b> <b>III-2</b>	-Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgesinin tutulumu. -Dalak tutulumu eşlik edebilir. -Splenic, hiler, çölyak, portal nod tutulumu -Paraaortik, iliak, mezenterik nod tutulumu
<b>Evre-IV</b>	-Lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın birden fazla alanda ektranodal veya organ tutulumu
<b>A</b> <b>B</b> <b>X</b> <b>E</b>	- Semptom yok - Ateş > 38 ° C, çamaşır ıslatacak kadar gece terlemesi Son 6 ayda kilonun % 10' ndan fazlasını kaybetme - Bulky hastalık (nodal kitlenin maksimum çapının 10 cm den daha büyük veya mediastinum çapının 1/3' nden daha büyük olması) - Nodal alana bitişik veya yakınında bir ektranodal bölgenin tutulumu

#### 2.6.3.4. Tedavi

Hodgkin hastalığında tedavi, nodüler lenfositten baskın Hodgkin lenfoma ile klasik Hodgkin lenfoma arasında bazı farklılıklar gösterir (153). Nodüler lenfositten baskın Hodgkin lenfoma genellikle lokalizedir ve sıklıkla cerrahi eksizyonla tedavi edilir. Risk faktörsüz erken evre IA olgularında lenf bezinin eksizyonunu takiben bekle ve gör ile izlem ya da tutulmuş alana 20-30 Gy ile radyoterapi önerilmektedir (153,154). Primer tedavi ile tam remisyon oranı % 96, evre I için 8 yıllık hastaliksız yaşam % 99 iken evre II için % 94' tür. İleri evre ya da nüks eden hastalar genellikle klasik HL' lı hastalarla aynı şekilde tedavi edilirler.



Klasik HL' nin tüm alt grupları aynı şekilde tedavi edilmektedir. Günümüzde mediastinal yayılımı olan Hodgkin hastalarında 4-6 kez ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine) ile birlikte radyoterapi verilmesi en sık uygulanan yöntemdir (149). İleri evre HL' da uluslar arası prognostik indekse göre risk faktörleri belirlenmekte ve 6-8 kür ABVD kemoterapisi önerilmektedir (135,153,154). İleri evre Hodgkin hastalarında kemoterapinin etkinliğini arttırmak amacı ile Alman Hodgkin Lenfoma Çalışma Grubu (GHSG), BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone) tedavisinin sonuçlarını rapor etmiştir. Klasik olarak tedavi 3 haftada bir tekrar edilir. Bazal dozda uygulanan ve yüksek dozda uygulanan iki farklı rejimi vardır. Doz yoğunlaştırılmış BEACOPP, tedavi sırasında granülosit-koloni uyarıcı faktörün (GCSF) kullanımını gerektirir (155). Doz yoğunlaştırılmış BEACOPP tedavisi, etkinliğine rağmen, sterilit ve sekonder lösemi oranlarının sık olması nedeniyle yüksek riskli hastalar için saklanmalıdır (156). Relaps hastalarda otolog ya da allogeneik transplant düşünülmelidir.

#### **2.6.4. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)**

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) klinik ve histopatolojik özellikleri ve biyolojik davranışlarıyla heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Bu heterojenite, NHL hastalığının B ve T hücre serilerinin maturasyon aşamalarının herhangi bir aşamasından oluşmasına bağlıdır (157). Uzak doğu ve birkaç bölge haricinde NHL hastalığının % 85' i B hücreli NHL hastalığı oluşturmaktadır (157,158).

##### **2.6.4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

NHL' nin görülme sıklığı ve mortalitesi tüm dünyada artmakta ve gelişmiş ülkelerde daha sık izlenmektedir (159,160). Ülkemizde NHL, batı ülkeleri ile kıyaslandığında daha genç yaşta ve erkeklerde daha sık izlenmektedir (161).

NHL için en iyi bilinen risk faktörleri, B lenfositlerin T hücre fonksiyonlarını baskılayan HIV/AIDS, organ nakilleri ve B lenfosit çoğalması ve farklılaşmasını etkileyen Epstein Barr virüs (EBV)' dür (160,162). Çiftçi, böcek ilacı uygulayıcıları, orman işçileri, plastik, sentetik, kauçuk, petrol endüstrisinde çalışanlar, değirmenciler gibi meslek gruplarında NHL görülme riskinin arttığı bildirilmektedir. Bu gruplarda phenoxy awidlere, organofosfatlara, organokloridlere, benzene ve diğer organik solventlere maruz kalmanın daha fazla olduğu belirtilmektedir. Benzen iyi bilinen bir

lösemik etkendir fakat NHL ile ilişkisi kesin değildir (159,162,163). Sigara sağlıklı kişilerde periferik lenfositlerde bcl-2 translokasyonunu (14;18) uyarıyor görünmektedir. Bu translokasyon folliküler lenfomaların % 75-90' ında izlenmektedir. Ancak sigara ve lenfoma arasındaki ilişkiyi kesinleştirecek veriler yoktur (162,163).

#### **2.6.4.2. Klinik Bulgular**

Hastalığın klinik seyri, tutulum yerine ve tümör proliferasyon hızına bağlıdır. Başlangıç anında hastaların %10' unda B semptomları (38°C' den yüksek ateş, çamaşırları ıslatacak kadar terleme, son 6 ayda vücut ağırlığının %10' undan daha fazlasını kaybetme) var olabilir. B semptomları varolan hastaların ileri evre olma olasılıkları yüksektir. Yavaş seyirli olan NHL' de ağrısız periferik lenfadenopati genellikle mevcuttur ve zaman zaman lenf bezinde büyüme ve küçülme gözlenebilir (164). MALT tipi lenfomalar, mide, parotis, tiroid ve akciğer dokusunu tutmuş şekilde karşımıza çıkabilir. Gastrik MALT tipi lenfomaların Helikobakter pylori ilişkisi nedeniyle tedavide özel önemi vardır (165). Yavaş seyirli lenfomaların başka bir ortaya çıkma şekli periferik kan tutulumu ve dalak büyümesi şeklindedir. Kemik iliği tutulumu yavaş seyirli lenfomaların %32' sinde gözlenir. Hepatosplenomegali ileri evredeki küçük B hücreli, folliküler ve splenik marjinal lenfomalarda daha sıktır. Hepatomegali kendini sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kusma, koagülopati ve sarılıkla gösterir. Splenomegalisi olan hastalar erken doyma ve karın sol üst kadranda dolgunluk hissi şikayeti ile hekime başvurabilir. Bu hastalarda hipersplenizm bulguları saptanabilir (166,167).

Hızlı seyirli lenfomalarda Waldeyer halkasının tutulması sıktır. Waldeyer halkası hastalığa eşlik ettiğinde disfaji, hava yolu obstrüksiyonu, östaki tüp blokajı gözlenebilir. Perikard, kalp ve plevra tutulumu izlenebilir (168). İntestinal sistem tutulumu olan hastalarda obstrüksiyon, intussepsiyon, perforasyon gözlenebilir. Obstrüksiyon özellikle T hücreli lenfomalarda ve Burkitt tipi lenfomalarda daha sıktır. Hepatosplenomegali özellikle ileri evredeki hastalarda gözlenir (169). Kemik iliğinin hastalığa yakalanması yavaş seyirli lenfomalara göre daha nadirdir. En sık Mantle cell lenfomada gözlenir. Ekstranodal lenfomalarda deri tutulumu sıktır. Kutanöz T hücreli lenfomalar (Mikozis fungoides ve Sezary sendromu), primer B hücreli lenfoma histolojisi veya anaplastik büyük hücreli lenfoma histolojisi gösterebilir. Santral sinir sistemi tutulumu özellikle HIV pozitif hastalarda primer olarak görülebilir. Büyük B hücreli lenfomalarda da sık olarak tutulur. Testis hastalığa sık katılan organlardan bir tanesidir. Lenfomaların diğer sistem ve bulguları

ekstranodal tutulumun yerine göre değişir (170). NHL' li hastalarda metabolik ve endokrin belirtiler genellikle tedavinin bir sonucudur (171).

#### **2.6.4.3. Histopatolojik Sınıflama Ve Klinik Evreleme**

Hodgkin dışı lenfomalarda Őimdiye kadar biręok sınıflama yapılmıştır ve hastalıkla ilgili bilgilerimizin artması, yeni alt tiplerin tanımlanması ve immünohistokimyasal incelemelerin rutin yapıyor olması ile de dünya sağlık teőkilatı, REAL (Revised-European-American Classification of Lymphoid neoplasms) sınıflamasını baz alarak hematopoetik ve lenfoid doku tümörlerini yeniden sınıflandırmıőtır. Lenfomalar hücre kökeni ve farklılaşma derecesi temelinde sınıflanmıőtır. Lenfoid neoplazmlar, ana olarak B hücreli, T hücreli ve Hodgkin lenfoma olarak sınıflanmıőtır. B ve T hücreli neoplazmlar lenfoblastik (prekürsor) ve matür (periferal) olarak ayrımlanmıőtır (Tablo-14). Bu sınıflama morfolojik, immünolojik, moleküler ve klinik özelliklere göre yapılan bir sınıflamadır (172).

**Tablo-14:** Non-Hodgkin lenfomaların WHO sınıflaması (1997)

<b>B Hücre Neoplazileri</b>	<b>T Ve NK Hücre Neoplazileri</b>
<b>Prekürsör B hücre neoplazisi:</b> - Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma (Prekürsör B hücreli ALL)	<b>Prekürsör T hücre neoplazisi:</b> -Prekürsör T-lenfoblastik lenfoma/lösemi(Prekürsör T hücreli ALL)
<b>Matür (periferik) B hücre neoplazileri:</b> - B hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma B hücreli prolenfositik lösemi Lenfoplazmositik lenfoma Splenik marjinal zon B hücre lenfoması (+/- villöz lenfositler) Hairy cell lösemi - Plazma hücre neoplazileri Plazma hücre myelomu Plazmasitoma Monoklonal immünglobülin depo hastalıkları Ağır zincir hastalığı - MALT tipi ektranodal marjinal zon B hücre lenfoması - Nodal marjinal zon B hücre lenfoması (+/- monositoid B hücreler) - Folliküler lenfoma - Mantle cell lenfoma - Diffüz büyük B hücre lenfoması Mediastinal büyük B hücre lenfoması Primer effüzyon lenfoması - İntravasküler büyük B hücre lenfoması - Burkitt lenfoması/Burkitt hücre lösemisi - Lenfomatoid granülomatosis	<b>Matür (periferik) T hücre neoplazileri</b> - T hücreli prolenfositik lösemi - T hücreli granüler lenfositik lösemi - Agresif NK hücre lösemisi - Erişkin T hücreli lenfoma/lösemi - Ekstranodal NK/T hücre lenfoması - Enteropati tipi T hücre lenfoması - Hepatosplenik T hücre lenfoması - Subkutan pannikülit benzeri T lenfoması - Mikozis fungoides /Sezary sendromu - Anaplastik büyük hücreli lenfoma, T ve ‘null’ hücre, primer kutanöz tip - Anjioimmünoblastik T hücre lenfoması - Anaplastik büyük hücreli lenfoma, T ve ‘null’ hücre, primer sistemik tip - Periferik T hücreli lenfoma, spesifiyeedilemeyen

Evreleme yaparken hastalığın anatomik yayılımı ve eşlik eden sistemik belirtilerin olup olmadığı dikkate alınır (Tablo-15). Genel olarak lokalize hastalığın (evre I-II) gidişi, ileri evre (evre

III-IV) hastalığa nazaran daha iyidir. Sistemik belirtilerin varlığı kötü prognostik faktör olarak kabul edilir.

**Tablo-15:** Non-Hodgkin Lenfomada Ann-Arbor Evrelendirme Sistemi

<p><b>Evre-I:</b> Bir lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapının (dalak, timus, waldeyer halka) veya bir tek ekstralenfatik alan tutulumu (IE)</p> <p><b>Evre-II:</b> Diafragmanın bir tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin veya lokalize ekstralenfatik organ veya alan tutulumu (IIE)</p> <p><b>Evre-III:</b> Diafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgesinin tutulumu (III) veya lokalize ekstralenfatik organ veya alan (IIIE) veya dalak tutulumu (IIIS) veya her ikisi (IIIES)</p> <p><b>Evre-IV:</b> Lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın bir veya daha fazla alanda ektranodal veya organın (örneğin; karaciğer, kemik iliği, akciğer) diffüz veya dissemine tutulumu.</p>
<p><b>A:</b> Semptom yok.</p> <p><b>B:</b> Ateş &gt; 38 °C, çamaşır ıslatacak kadar gece terlemesi, son 6 ayda kilonun %10' undan fazlasını kaybetme</p> <p><b>E:</b> Nodal alana bitişik veya yakınında bir ektranodal bölgenin tutulumu</p>

#### 2.6.4.4. Tedavi

NHL' ların tedavisi patolojik alt tipine ve evresine göre değişir (172). NHL tiplerinden bazılarında uygulanan tedavi protokolleri şöyledir:

Foliküler lenfomalar grade I-II-III olarak 3 gruba ayrılır. Grade I,II olanlar evre I veya II ise lokal radyoterapi önerilir, ilave kemoterapi vermenin yararı gösterilememiştir. Evre III veya evre IV' de ise hastalar kürabl değildir. Mevcut strateji, hastalar semptomatik değilse ve bulky kitle yoksa bekle gördür. Bu olgularda 2-4 yılda progresyon başlar. Böyle bir durumda tekli klorambusil veya tekli cytoxan tedavisi verilir. Alternatif olarak hızlı progresyon olanlarda COP (Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone) kombinasyon tedavisi verilebilir. Foliküler grade-III lenfomada ise, CHOP (Cyclophosphamide, Hidroksidaunorubicin-Adriamycin, Oncovin, Prednisone) tedavisi verilebilir. Rituximab foliküler lenfomada etkili olan bir ajandır (173).

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada evre I ve II' de 3 haftada bir olmak üzere 3 kür CHOP kemoterapisi sonrası, tam remisyon sağlanırsa ilaveten tutulu alana radyoterapi uygulaması ilk

tedavi seçeneğidir (174). Evre III ve IV’ de ise, hem genç hem de yaşlı hastalarda CHOP + Rituximab önerilir (175). Relaps hastalarda otolog ya da allogeneik transplant düşünülmelidir.

Erken evre *Helicobacter pylori* pozitif gastrik MALT lenfomada birinci tedavi seçeneği, *Helicobacter pylori* eradikasyonu olmalıdır. Büyük hacimli kitlesi olan, mide duvarındaki infiltrasyonu derin olan veya bölgesel lenf nodu tutuluşu olan hastalarda antibiyotik tedavisine kemoterapi ya da radyoterapi eklenmelidir (176).

### 2.6.5. Multiple Myelom (MM)

Multiple myelom (MM), plazma hücrelerinin kemik iliğinde birikmesi, proliferasyonu ve monoklonal immunglobulin sekresyonu ile karakterize klonal bir hastalıktır. Plazma hücre birikimi daha az sıklıkta ekstremedüller dokularda olabilir (177). MM tanısı için gerekli ölçütler Tablo-16’ da gösterilmiştir. Tanı için semptomatik hastalarda en az bir majör ve bir minör ölçüt ya da 3 minör ölçüt olması gereklidir (178).

**Tablo-16:** Multiple Myelom Tanısında Gerekli Ölçütler

<b>Majör ölçütler</b>	<b>Minör ölçütler</b>
Doku biyopsisinde plazmasitoma	Kemik iliğinde plazmasitoz % 10-29
Kemik iliğinde plazmasitosis $\geq$ %30	Monoklonal protein düzeyleri IgG < 3.5 g/dl,
Monoklonal protein düzeyleri IgG > 3.5 g/dl,	IgA < 2 g/dl, Bence Jones < 1 g / 24 saat
IgA > 2 g/dl, Bence Jones $\geq$ 1 g / 24 saat	Litik kemik lezyonları
	Normal immunglobulin düzeylerinde azalma
	IgM < 50 mg/dl
	IgA < 100 mg/dl
	IgG < 600 mg/dl

#### 2.6.5.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Ülkemizde hala geniş bir insidans çalışması olmamakla birlikte Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’ nde yıllık yeni olgu sıklığı 3-4/100.000 olarak bildirilmiştir. Hastalıkta erkek/kadın oranı 3:2’dir. Tanı konduğunda ortanca yaş 60’ ın üzerinde olup yaş ilerledikçe insidans artmaktadır. 40

yaşın altındaki hastalar olguların sadece % 3'ünü oluşturur. MM bütün kanserlerin % 1'ini hematolojik kanserlerin ise % 10'unu oluşturur (179).

Net olmamakla birlikte kronik enfeksiyonların (Tbc, osteomyelit) etiyojide rolü olabileceği belirtilmiştir. Bazı hastalarda gözlemlerin sonucu olarak radyasyon, ağaç, deri, asbest ve petrol endüstrilerinde ve tarımda kullanılan bazı maddelerin, ayrıca genetik bir faktörün varlığının etiyojide önemli olabileceği bildirilmektedir (180).

### **2.6.5.2. Klinik Bulgular**

MM hastalarının % 70 gibi çoğunluğunda kemik ağrısı vardır ve genellikle belin alt kısmındadır. Ani başlayan bel ağrısı, paraparezi veya parapleji bir vertebra kompresyon kırığının belirtisi olabilir. Lokalize olarak palpe edilebilen kemik lezyonları, özellikle kafa kemiklerinde, sternumda ve klavikulada görülebilir. Anemiye bağlı solukluk kemik iliği yetersizliğinin veya böbrek yetersizliğinin habercisi olabilir. Ateş genellikle bir enfeksiyon belirtisidir. Pnömoni sık karşılaşılan bir enfeksiyon olup, streptokok, hemofilus influenza, gram negatif bakteriler ya da kapsüllü bakterilere bağlı olarak gelişebilir. Hiperkalsemi hastalığın tanısı sırasında veya daha sonra ortaya çıkabilir. Halsizlik, susama, ağız kuruluğu, bulantı ve kusma, kabızlık, konuşma bozukluğu ve komaya kadar değişen çeşitli bilinç bozuklukları hiperkalseminin başlıca belirti ve bulgularıdır. Purpurik kanamalar veya epistaksis, mukoza kanamaları gibi belirtiler genellikle monoklonal proteinlerin pıhtılaşma faktörlerine veya trombositlere bağlanarak onların işlevlerini bozması sonucu ortaya çıkar. Daha ilerlemiş olgularda trombositopeni de kanamaya katkıda bulunur. Kandaki paraprotein düzeyine bağlı olarak olguların % 10' unda hiperviskozite sendromu gelişebilir. Bu sendromun başlıca belirti ve bulguları purpura, burun kanaması, bulanık görme, baş ağrısı ve iskemiye bağlı çeşitli nörolojik belirtilerdir. MM hastalarında karşılaşılabilen, acil tıbbi ya da cerrahi tedavi gerektiren durumlar özetle; medulla spinalis basısı, patolojik kemik fraktürleri, enfeksiyonlar, hiperkalsemik ensefalopati, akut böbrek yetersizliği ve hiperviskozite sendromudur (181,182).

### **2.6.5.3. Prognoz ve Klinik Evreleme**

MM' de prognozun belirlenmesi için bazı laboratuvar verilerinden yararlanılır. Bu veriler her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Prognozu belirlemede uzun yıllardır kullanılan Durie-

Salmon evreleme sistemi, aslında hastadaki myeloma kütlesinin boyutlarını ve böbrek işlevini belirlemeye dayanır (182) (Tablo-17). Bu evreleme sistemi hemoglobin, kalsiyum, M komponenti ve iskelet tutulumunun derecesi dikkate alınarak yapılır. Buna göre hastalar üç evreye ayrılır. Bu evreler renal fonksiyona göre ayrıca alt gruplara ayrılırlar. Serum kreatinin değeri 2 mg/dl' den düşük olanlar A, bu değerden yüksek olanlar B alt grubu olarak sınıflanır. Evre-IA hastalarda ortanca sağ kalım 5 yıldan fazla iken, evre-IIIB' de yaklaşık 15 aya inmektedir.

**Tablo-17: Durie-Salmon Evreleme Sistemi**

<p><b>Evre-I</b> Düşük tümör kütlesi (plasma hücre sayısı <math>&lt;0.6 \times 10^{12} / m^2</math>)</p> <p><u>Aşağıdakilerin hepsi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hemoglobin <math>&gt; 10</math> g/dl</li><li>- Serum kalsiyum değeri: Normal veya <math>\leq 12</math> mg/dl</li><li>- İskelet grafleri: Normal veya tek soliter plazmasitom</li><li>- Düşük M komponent üretim hızı</li><li>* IgG değeri <math>&lt; 5</math> g/dl</li><li>* IgA değeri <math>&lt; 3</math> g/dl</li><li>* İdrarda hafif zincir <math>&lt; 12</math> g/24 saat</li></ul>
<p><b>Evre-II</b> Arada yer alan tümör kütlesi (plasma hücre sayısı <math>0.6 - 1.2 \times 10^{12} / m^2</math>)</p> <p>Evre-I ve Evre-III' e uymayan hastalar</p>
<p><b>Evre-III</b> Yüksek tümör kütlesi (plasma hücre sayısı <math>&gt;1.2 \times 10^{12} / m^2</math>)</p> <p><u>Aşağıdakilerin herhangi biri:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hemoglobin <math>&lt;8.5</math> g/dl</li><li>- Serum kalsiyum değeri <math>&gt; 12</math> mg/dl</li><li>- Litik kemik lezyonları</li><li>- Yüksek M komponent üretim hızı</li><li>* IgG değeri <math>&gt; 7</math> g/dl</li><li>* IgA değeri <math>&gt; 5</math> g/dl</li><li>* İdrarda hafif zincir <math>&gt; 12</math> g/24 saat</li></ul>
<p><b>Alt sınıflama</b></p> <p>A = Böbrek işlevi normal (Serum kreatinin değeri <math>&lt; 2</math> mg/dl)</p> <p>B = Böbrek işlevi anormal (Serum kreatinin değeri <math>&gt; 2</math> mg/dl)</p>

Durie-Salmon sisteminde litik kemik lezyonlarının belirlenmesi çok objektif bulunmadığından IMWG tarafından sadece  $\beta 2$  mikroglobulin ve albüminin parametre olarak



kullanıldığı daha basit bir prognostik sistem olan Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS) önerilmiştir (202) (Tablo-18).

**Tablo-18:** Multipl Myelom'da Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System, ISS)

EVRE	Beta2-MG (mg/dl)	Albümin (g/dl)	Sağkalım (Ay)
I	< 3.5	> 3.5	62
II	< 3.5 Veya 3.5-5.5	< 3.5 -----	44
III	> 5.5	-----	29

#### 2.6.5.4. Tedavi

Asemptomatik ve evre-I hastalarda sistemik tedavi önerilmemektedir. Hastaların 2-3 ay aralıklarla izlenmesi, en küçük bir ilerleme belirtisi ortaya çıktığında hemen tedaviye başlanması gerekmektedir. Erken tedavinin hastalık ilerlemesini geciktirdiği ve vertebral çökme şeklindeki kemik lezyonlarını azaltabileceği, akut lösemi riskinin ise artmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Yanıt oranı ve sağkalım üzerine ise bir etkisi bulunmamıştır. Semptomatik veya evre-II ve evre-III olan olgularda beklenilmeden tedaviye başlanılmalıdır (183-185).

Günümüzde 65 yaş altında, performans durumu uygun olan tüm hastalarda standart tedavi, otolog kök hücre transplantasyonudur. İleri yaşta, performans durumu kötü olan, birlikte başka ciddi sorunları bulunan hastalara yüksek risk nedeniyle otolog transplantasyon önerilmemektedir (186). Standart kemoterapi olarak, yaklaşık 40 yıldan beri uygulanmakta olan alkilleyici bir ajan olan Melphalan ve Prednisone tedavisi ile hastaların yaklaşık % 50-60' ında serum veya idrar monoklonal (M) protein düzeyi % 50' den fazla azalmakta ancak yalnızca % 5' inden az hastada geçici olarak tamamen kaybolmaktadır. Bu azalmanın stabil olduğu ve myelomada progresyonun görülmediği bu döneme plato dönemi adı verilmektedir. 4 gün süreyle oral Melphalan 10 mg/m<sup>2</sup> ile birlikte oral 1 mg/kg/gün Prednisone 4-6 hafta aralarla verilmelidir. Tedavi süresi hastadan hastaya değişiklikler gösterebilirse de genellikle 1-2 yıl arasındadır (182). Uygun doz arttırmalarına karşın

üç aylık bir tedavi süresi sonunda M proteininde azalma olmayan veya artış görülen olgular yanıtız olarak değerdendirilir (187).

Alkilleyici ilaçlara refrakter hastalarda, böbrek yetersizliği ile başvuran hastalarda, tedaviye çabuk yanıt alınmasının gerekli olduğu hastalarda ya da daha yüksek doz kemoterapi kullanılması planlanan hastalarda uygun bir tedavi ise VAD (Vinkristine, Doxorubicin-Adriamycin, Dexamethasone) kemoterapisidir. Bu tedavi 4 gün süreyle ve devamlı olarak intravenöz infüzyon halinde Vinkristine 0.4 mg/gün, Adriamycin 10 mg/m<sup>2</sup>/gün (Doxorubicin 9 mg/gün) ve haftada 4 gün olarak 3 hafta oral Dexamethasone şeklinde uygulanır. Tedavi 28 günde bir tekrarlanır. % 60-80 hastada tedaviye yanıt alınır (188). Son alışmalarda Vincristine' nin etkisizliği üzerinde durulmaktadır.

Allojeneik transplantasyon genellikle, yaşı 50' nin altında olan ve HLA uygun bir vericisi olan hastalarda uygulanabilir. Bu durum myelomalı hastaların % 10' undan daha azında olası bir durumdur. Yine de transplantasyona bağlı ölüm oranı yüksektir (% 30) (189). Tedaviye refrakter olan ya da nüks etmiş hastaların tedavisinde bir çok merkezde Talidomid ve türevi Lenalidomid, yine proteozom inhibitörü Bortezomib myelom tedavisine girmiştir (190).

## **2.7. Myelodisplastik Sendromlar (MDS)**

Myelodisplastik Sendrom (MDS), ineffektif hematopoiesis periferik sitopeniler ve displastik kan hücreleri ile karakterize klonal hematopoietik stem cell hastalığıdır. Hastalık de novo (primer MDS) olabildiği gibi diğer maligniteler nedeniyle yapılan kemoterapi ve radyoterapiyi takiben sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Hastalar genellikle kemik iliği yetmezliğine bağlı komplikasyonlar ve akut myeloid lösemi (AML) gelişmesi nedeniyle kaybedilir (191).

### **2.7.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

MDS genel olarak ileri yaş hastalığıdır. Hastaların % 80' den fazlası 60 yaşın üzerindedir. 50 yaşın altındaki hastalarda insidans 0.5/100.000 iken, 70 yaşın üzerinde 45/100.000' den fazladır (192). Çalışmaların çoğunda median yaş 65' dir. Erkeklerde kadınlardan 1.5-2 misli daha çok görülür (191).

Etiyolojik faktörlerde AML' ye benzerlik vardır. Benzen, kemoterapötik ajanlar (özellikle alkile edici ajanlar ve Topoisomeraaz inhibitörleri) ve radyasyon bu klonal hastalıkların riskini arttırabilir (191).

### **2.7.2. Klinik Bulgular**

Hastaların çoğu asemptomatiktir ve rutin laboratuvar inceleme sırasında tesadüfen tanınır. Semptom ve bulgular ise genellikle periferik sitopeniler (anemi, nötropeni, trombositopeni) ile ilgilidir. Doktora müracaatta hastaların yaklaşık % 60-80' inde yorgunlukla birlikte semptomatik anemi vardır. Anemi ile ilgili diğer semptomlar, solukluk, kuvvetsizlik, egzersiz toleransı azalması, angina, baş dönmesi ve hastaların kendilerini iyi hissetmemeleridir. Anemi genellikle düşük retikülosit cevabı ile makrositiktir. MDS' de anemi genellikle ineffectif eritropoiesis nedeniyledir. Hastaların % 60' ında nötropeni vardır. Nötropeni ile birlikte nötrofillerde kalitatif bozukluklar (bozulmuş kemotaksis, adezyon, fagositoz ve bakteriyal öldürme) artmış enfeksiyon sıklığına neden olur. Bakteriyal enfeksiyonlar sıktır ve en çok deride görülür. Trombositopeni hastaların yaklaşık % 60' ında görülür. Olguların % 5' inde sitopeni olarak sadece trombositopeni vardır. Platelet fonksiyonlarında anormallikler gözlenebilir. Trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak peteşi, purpura, ekimoz ve diğer kanamalar görülebilir. Perikardit, plevral effüzyonlar, deri ülserasyonları, iritis, myositis, Periferik nöropatiler gibi otoimmün anormallikler seyrek olarak MDS' nin seyri esnasında görülebilir. Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati MDS' de seyrek olarak bulunur. Ateş, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar da MDS' de seyrek (191, 193-196).

### **2.7.3. Histopatolojik sınıflama**

Standart sınıflama, MDS' leri periferik kan ve kemik iliği morfolojik bulgularına göre 5 gruba ayırmış olan FAB kalsifikasyonudur (Tablo-18.). FAB sınıflaması primer MDS için kullanılır (197).

FAB sistemi sağkalımı ve lösemik transformasyon olasılığını öngörmeye bir ölçüde başarılıdır. Ancak sitogenetik değişiklikler veya daha önceden var olan malign hastalık için tedavi hikayesi gibi kritik prognostik faktörleri hesaba katmadığı için prognoz öngörme kabiliyeti sınırlıdır. WHO bu nedenle myelodisplaziler için yeni bir sınıflandırma oluşturmuştur (Tablo-19) (196).

**Tablo-19:** Myelodisplastik Sendrom-FAB Sınıflaması

<b>ALT GRUP</b>	<b>ÖZELLİKLER</b>
<b>Refrakter anemi (RA)</b>	- Kan ve kemik iliğinde displastik değişiklikler - Kanda myeloblast oranı < % 1 - K.İ' nde myeloblast oranı < % 5
<b>Ring sideroblastlı refrakter anemi (RARS)</b>	- Ringed sideroblastlar çekirdekli eritroid öncüllerin > % 15' ini oluşturur - Kanda myeloblast oranı < % 1 - K.İ' nde myeloblast oranı < % 5
<b>Artmış blastlı refrakter anemi (RAEB)</b>	- Kanda myeloblast oranı % 1-5 - K.İ' nde myeloblast oranı % 5-20
<b>Transformasyonda artmış blastlı refrakter anemi (RAEB-t)</b>	- K.İ' nde myeloblast oranı % 20-30, Auer cisimciklerinin varlığı
<b>Kronik myelomonositik lösemi (CMML)</b>	-Kanda monosit sayısı > 1000/mm <sup>3</sup> , kemik iliğinde monositoz

**Tablo-20:** Myelodisplastik Sendrom-WHO sınıflaması

<b>ALT GRUP</b>	<b>ÖZELLİKLER</b>
<b>Refrakter anemi (RA)</b>	- Sadece eritroid seride displastik değişiklikler - K.İ' nde myeloblast oranı < % 5
<b>Ring sideroblastlı refrakter anemi (RARS)</b>	- Sadece eritroid seride displastik değişiklikler - Ringed sideroblastlar çekirdekli eritroid öncüllerin > % 15' ini oluşturur - K.İ' nde myeloblast oranı < % 5
<b>Birden çok dizide displazi ile giden refrakter sitopeni (RCMD)</b>	- İki veya daha fazla hücre dizisinde displazi - K.İ' nde myeloblast oranı < % 5
<b>Artmış blastlı refrakter anemi (RAEB)</b> <b>RAEB-1</b> <b>RAEB-2</b>	RAEB-1: K.İ' nde myeloblast < % 5-10 RAEB-2: K.İ' nde myeloblast < % 10-20 veya Auer cisimciklerinin varlığı
<b>5q-sendromu</b>	- Refrakter makrositik anemi - Normal veya artmış Trombosit sayısı - Kemik iliğinde tek loblu megakaryositler - 5. kromozom uzun kolunda delesyon - Başka sitogenetik anomali olmaması
<b>Sınıflandırılmayan myelodisplaziler</b>	Tanımlanan kategorilere girmeyen myelodisplaziler

#### 2.7.4. Tedavi

MDS' li hastaların çoğu ileri yaştadır ve sıklıkla eşlik eden kronik hastalıklara sahiptirler. Bu nedenle daha genç hastalara göre agresif tedavileri daha zor tolere ederler. Bazı MDS' li hastaların sağkalım süresi uzundur. Düşük dereceli myelodisplazisi olan yaşlı hastaların MDS dışı hastalıklardan kaybedilme olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle tedaviden sağlanacak fayda, mevcut risk ve oluşacak komplikasyonlar göz önüne alınarak iyice değerlendirilmelidir. Çoğu hastada tedavinin temel amacı, semptomların kontrol altına alınmasıdır. Daha genç ve sağlık durumu uygun

olan hastalarda kr sağlamaya yönelik agresif tedaviler uygulanmalıdır. Őuan için kr sağladığı düşünülen tek tedavi yöntemi allojeneik kemik iliği transplantasyonudur. Genç hastaların dışında, MDS için standart tedavi destek tedavi yaklaŐımı olacaktır. Destek tedavisi, genellikle kan ürünlerinin transfüzyonu ve gerekirse antibiyotik tedavisidir. Büyüme faktörlerinin yeri kısıtlıdır. Düşük EPO seviyesi olan, düşük transfüzyon ihtiyaı olan, RA tanılı olgularda EPO uygulanabilir. 25-30 ünite eritrosit transfüzyonu uygulanan olgularda aşırı demir birikimini önlemek amacıyla Őelasyon tedavisi uygulanabilir (197).

AML' de kullanılan kombinasyon kemoterapileri MDS' li hastalarda denenmiŐ ancak sonuçlar genellikle yüz güldürücü olmamıŐtır. İndüksiyon kemoterapisi, % 10' dan fazla blast ve derin sitopenisi bulunan yüksek riskli genç MDS hastalarında faydalı olabilir. Bu hastalar allojeneik transplantasyon açısından değerlendirilmelidir. Uygun donörden yapılan allojeneik transplantasyon sonrası seçilmiŐ düşük riskli hastalarda % 60' lara varan, yüksek riskli hastalarda ise % 20-40 oranında uzun dönem hastalısız sağkalım bulunmuştur (198).

İmmünsupresif ajanların hiposellüler MDS' li olgularda yararlı olduğu grlmŐtur. Pek çok ajanla ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir. Bunlar arasında 5-Azacytidine, Talidomid, Antitimosit globülin (ATG), Anti-CD33 monoklonal antikörler ve Amifostin bulunmaktadır (199).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bölümü tarafından 2015 yılı boyunca takip edilmiş olan hematolojik malignite tanılı hastaların dosyaları üzerinden yürütülen, geriye dönük (retrospektif) kayıtlara dayalı tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Çalışmamızın evreni, Ocak 2015 ve Ocak 2016 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı'nda hematolojik malignite tanısıyla takip edilen, 73 hastadan oluşmuştur. 73 olgunun 34 tanesi (%46.6) kadın, 39 tanesi (%53.4) erkekti. Hastaların tanı aldıkları sıradaki yaş dağılımları, en küçüğü 17 ve en büyüğü 85 yaş şeklinde saptanmıştır.

Çalışmaya alınan olgular; hemogram, biyokimya (glukoz, üre, kreatin, ürik asit, AST, ALT, bilirubin, alkalin fosfat, laktik dehidrogenaz, kalsiyum, fosfor, potasyum, sodyum), sedimentasyon gibi tetkiklerin yanı sıra, periferik yayma, kemik iliği aspirasyon örneklerinin morfolojik ve immünohistokimyasal incelemesi, immünohistokimyasal analiz, kemik iliği biyopsisi, lenf bezi ve organ biyopsi incelemeleri sonucu hematolojik malignite kesin tanısı konulmuş olma koşulu aranarak, hematoloji dosyalarının retrospektif değerlendirilmesi ile belirlenmiştir.

#### 3.1. Hasta Seçimindeki Dışlama Kriterleri

- Dosya taraması sonucundaki eksik bilgilerin tamamlanması için kendilerine ulaşılmak istenen, fakat dosya ve bilgisayar kayıtlarından telefon numarası ve adreslerine ulaşılamayan hastalar,
- Telefon numarası ve adres bilgileri olduğu halde, kendileri veya yakınlarına ulaşılamayan hastalar,
- Arşiv dosyasında klinik, laboratuvar ve periferik yayma değerlendirmesine göre yüksek olasılıkla hematolojik malignite tanısı düşünülen, ancak ileri tetkik ve tedaviyi kabul etmemesi nedeniyle, kesin tanısı konulamamış olan hastalar, çalışmaya alınmamıştır.

#### 3.2. Veri Toplama Yöntemi

Hematoloji kliniğine ait dosya arşivinden, hematolojik malignite tanısı almış hastaların dosyaları saptanmış olup, bu belgeler taranmıştır. Hastalara ait başvuru anındaki yaş, cinsiyet, tanı, tanı alt tipi, evresi, kreatinin, kalsiyum, laktat dehidrogenaz, sedimentasyon, albümin, beyaz küre,

hemogloblin düzeyleri, ayrıca aldıkları tedavi protokolleri, kemik iliği tutulumu olup olmadığı, organomegalisinin olup olmadığına dair bilgiler dosyalardan elde edildi. Bu bilgilerden, bilgisayar ortamında veri tabanı oluşturulmuştur.

## **-DEĞİŞKENLER**

### **Bağımlı Değişken**

Hematolojik maligniteler

### **Bağımsız Değişkenler**

Cinsiyet

Yaş

Tanı

Tanı Alt Tipi

Evre

Sedimantasyon

Laktat Dehidrogenaz

Beyaz Küre (WBC)

Hemogloblin

Kalsiyum

Kreatinin

Albümin

Aldığı Tedavi

Organomegali

Kemik İliği Tutulumu

## **-BAĞIMLI DEĞİŞKENLERDE ÖLÇÜTLER**

**Hematolojik Maligniteler:** Ocak 2015 ve Ocak 2016 tarihleri arasında, hastanemiz erişkin hematoloji kliniğinde tanı alan olguların dağılımı 10 farklı hematolojik malignite tanısı altında toplanmıştır. İstatistiksel analizlerde gruplardaki olgu sayısının artırılması ve daha sağlıklı yorumların yapılabilmesi amacıyla olgular zaman zaman, akut lösemiler (AML, ALL), kronik myeloproliferatif hastalıklar (KML, LHH), kronik lenfoproliferatif hastalıklar (KLL, HCL, HL, NHL, MM) ve bu sınıflandırmalara alınmayan Myelodisplastik sendromlar (MDS) şeklinde



gruplandırılmıştır. Böylece hastalığın gidişi veya köken aldığı hücre tipine göre birbiri ile benzerlik gösteren tanılar birlikte değerlendirilmeye çalışılmıştır.

## **-BAĞIMSIZ DEĞİŞKENLERDE ÖLÇÜTLER**

**Cinsiyet:** Araştırmaya alınan hastaların cinsiyetleri, hastalıklara göre dağılımlarını saptamak üzere erkek/kadın olarak kaydedilmiştir.

**Yaş:** Olguların başvuru anındaki yaşları yıl olarak kaydedilmiştir. Böylece median yaş değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 yaş şeklinde yaş grupları oluşturulup, hastanemizde takip edilmiş olguların hangi dekadlarda oldukları konusunda fikir sahibi olabilmemiz sağlanmıştır.

**Tanı:** Çalışmaya alınan olgular; hemogram, biyokimya (glukoz, üre, kreatin, ürik asit, AST, ALT, bilirubin, alkalen fosfat, laktik dehidrogenaz, kalsiyum, fosfor, potasyum, sodyum), sedimentasyon gibi tetkiklerin yanı sıra, periferik yayma, kemik iliği aspirasyon örneklerinin morfolojik ve immünohistokimyasal incelemesi, immünofenotipleme ve sitogenetik analizi, kemik iliği biyopsisi, lenf bezi ve organ biyopsi incelemeleri sonucu hematolojik malignite kesin tanısı konulmuş hastalardır.

**Tanı Alt Tipi:** Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Foliküler Lenfoma, Mantle Hücreli Lenfoma, Periferik T Hücreli Lenfoma, Marjinal Zon Lenfoma, Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma gibi Non-Hodgkin Lenfoma alt tipleri; Multiple Myelom'a ait IgA tipi myelom ile IgG tipi myelom; Dentritik Hücre Neoplazmlarına ait olan Langerhans Hücreli Histiositoz; Mikst Sellüler ve Nodüler Sklerozan gibi Hodgkin Lenfoma alt tipleri; Akut Myeloid Lösemi'ye ait M3 ve M5 alt tipleri ve IgM tipi Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (MGUS) gibi tarafımızca takip edilmiş olan alt tipler çalışmaya alınmıştır.

**Evre:** Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfomalar için Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmıştır (Tablo 13,15). Multiple Myelom için Uluslar Arası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS) kullanılmıştır (Tablo-18).

**Sedimentasyon:** Hastanemizin biyokimya laboratuvarında çalışılmış olup, başvuru anındaki değerler baz alınmıştır.

**Laktat Dehidrogenaz:** Hastanemizin biyokimya laboratuvarında çalışılmış olup, başvuru anındaki değerler baz alınmıştır.

**Beyaz Küre (WBC):** Hastanemizin biyokimya laboratuvarında çalışılmış olup, başvuru anındaki değerler baz alınmıştır.

**Hemoglobin:** Hastanemizin biyokimya laboratuvarında çalışılmış olup, başvuru anındaki değerler baz alınmıştır.

**Kalsiyum:** Hastanemizin biyokimya laboratuvarında çalışılmış olup, başvuru anındaki değerler baz alınmıştır.

**Kreatinin:** Hastanemizin biyokimya laboratuvarında çalışılmış olup, başvuru anındaki değerler baz alınmıştır.

**Albümin:** Hastanemizin biyokimya laboratuvarında çalışılmış olup, başvuru anındaki değerler baz alınmıştır.

**Aldığı Tedavi:** alışmaya alınan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve tarafımızca aldıkları ilk kemoterapi protokolleri veri olarak girildi.

**Organomegali:** alışmaya alınan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi, fizik muayane ve görüntüleme tetkikleri korele olarak değerlendirilip splenomegali ve hepatomegali açısından var/yok olarak verileri girildi.

**Kemik İliği Tutulumu:** alışmaya alınan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi, kemik iliği biyopsileri ve görüntüleme yöntemleri korele olarak değerlendirilip kemik iliği tutulumu var/yok olarak verileri girildi.

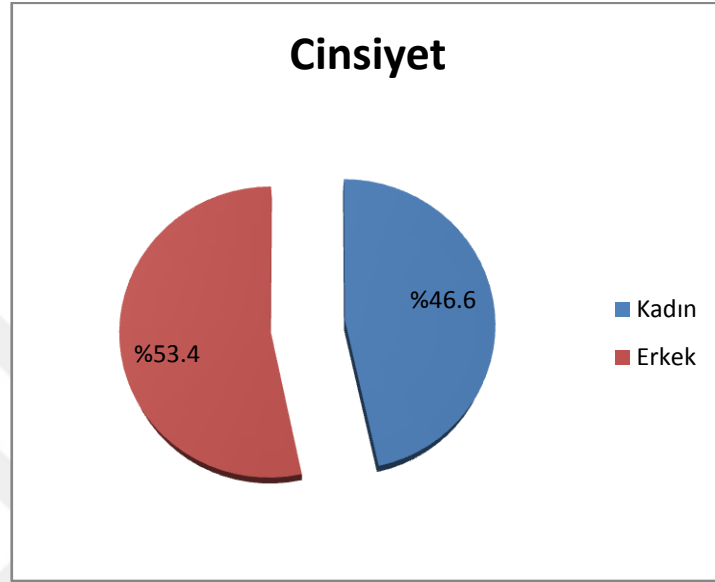
### 3.3. İstatiksel Analizler

İstatistikler için Statistical Package for Social Sciences Version (SPSS) 20.0 programı kullanılmıştır. Verilerin sıklık analizi için frekans ve crosstab testleri kullanıldı, grup farklarına bakmak için One-way ANOVA, ve kruskal wallis testleri kullanılmıştır.  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastalar ele alındığında, 73 olgunun 34 tanesi (%46.6) kadın, 39 tanesi (%53.4) erkekti (Tablo-21 ve Grafik-1).



**Grafik- 1:** Tüm Olguların Cinsiyet Dağılımı

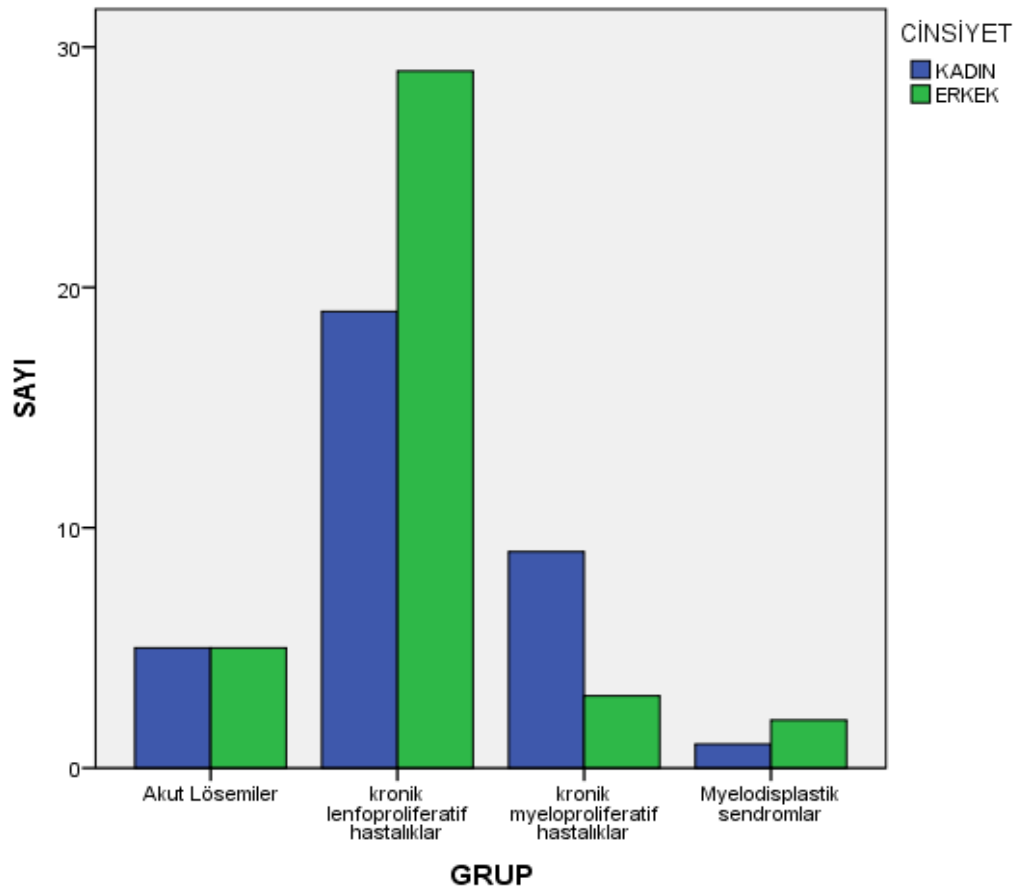
**Tablo-21:** Tüm Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kadın	34	46.6
Erkek	39	53.4
Toplam	73	100.0

Tüm olguların yaş ortalaması  $52.34 \pm 17.27$  olup yaş dağılımı ise 17-85 arasındaydı. Cinsiyete göre yaşlara bakıldığında kadın olguların yaş ortalaması  $51.50 \pm 15.99$ , erkeklerin yaş ortalaması ise  $53.07 \pm 18.48$  olduğu hesaplandı. Cinsiyete göre yaşlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.700$ ).

**Tablo-22:** Araştırmaya Alınan Olguların, Farklı Tanılara Göre Cinsiyet Dağılımı

Tanılar	CİNSİYET		Toplam
	BAYAN	ERKEK	
Non Hodgkin Lenfoma	8 (%38.1)	13 (%61.9)	21
Hodgkin Lenfoma	5 (%45.5)	6 (%54.5)	11
Multiple Myelom	4 (%36.4)	7 (%63.6)	11
Akut Lenfoblastik Lösemi	0 (%0)	2 (%100)	2
Akut Myeloid Lösemi	4 (%80)	1 (%20)	5
Hairy Cell Lösemi	1 (%33.3)	2 (%66.7)	3
Kronik Miyeloid Lösemi	9 (%75)	3 (%25)	12
Kronik Lenfositik Lösemi	2 (%50)	2 (%50)	4
Miyelodisplastik Sendrom	1 (%33.3)	2 (%66.7)	3
Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati	0 (%0)	1 (%100)	1
<b>Toplam</b>	<b>34</b>	<b>39</b>	<b>73</b>



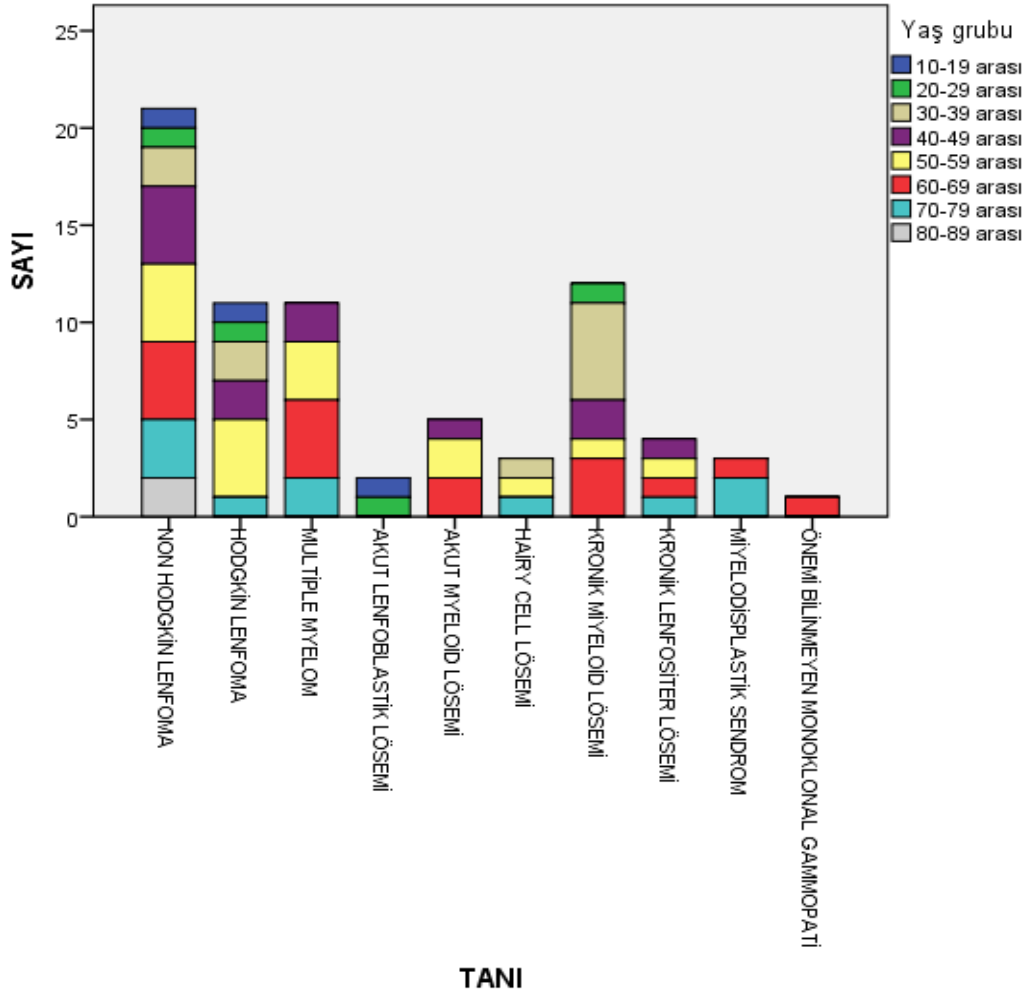
**Grafik-2:** Olguların Farklı Tanı Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

Hastalarımızın farklı tanılarına göre cinsiyet sayı ve yüzdelerinin tablosu ve hastalık gruplarına göre cinsiyet dağılımı yukarıda gösterilmiştir (Tablo-22 ve Grafik-2). Çalışmamızdaki olguları akut lösemiler (AML, ALL), kronik myeloproliferatif hastalıklar (KML, LHH), kronik lenfoproliferatif hastalıklar (KLL, HCL, HL, NHL, MM, MGUS) ve Myelodisplastik sendromlar (MDS) olarak dört tanı grubu şeklinde analiz ettiğimizde; tanı grupları arasındaki yaş farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0.05$ ).

Tanı grupları arasındaki cinsiyet ilişkisine bakıldığında ise kronik lenfoproliferatif hastalıklar grubu ile kronik myeloproliferatif hastalıklar grubu istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ( $p=0.029$ ). Kronik lenfoproliferatif hastalıklar grubunda kadın hakimiyeti mevcutken, kronik myeloproliferatif hastalıklar grubunda erkek cinsiyet ağırlıktaydı.

**Tablo-23:** Olgu Tanılarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

TANI	YAŞ								Total
	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
Non Hodgkin Lenfoma	1	1	2	4	4	4	3	2	21
Hodgkin Lenfoma	1	1	2	2	4	0	1	0	11
Multiple Myelom	0	0	0	2	3	4	2	0	11
Akut Lenfoblastik Lösemi	1	1	0	0	0	0	0	0	2
Akut Myeloid Lösemi	0	0	0	1	2	2	0	0	5
Hairy Cell Lösemi	0	0	1	0	1	0	1	0	3
Kronik Miyeloid Lösemi	0	1	5	2	1	3	0	0	12
Kronik Lenfositer Lösemi	0	0	0	1	1	1	1	0	4
Miyelodisplastik Sendrom	0	0	0	0	0	1	2	0	3
Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati	0	0	0	0	0	1	0	0	1
<b>Toplam</b>	3	4	10	12	16	16	10	2	73



**Grafik-3:** Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan olguların yaş dağılım aralıklarına bakıldığında, Hodgkin Lenfoma hastalarının %36.3'ünün 50-59 yaş arasında takip edildiği, AML olgularının %80' inin 50 yaş ve üzerinde izlendiği, tüm ALL olgularının ise 29 yaş altında olduğu görülmüştür. KML hastalarının %41.6 sı 30-39 yaş aralığında saptandı. Çalışmamızda KLL ve MDS'de hastaların genellikle ileri yaşlarda olduğu görülmüştür (Tablo-23 ve Grafik-3).

**Tablo-24:** Olguların Aldıkları Tanılara Göre Dağılımları

Tanılar	Sayı	Oran (%)
Non-Hodgkin Lenfoma	21	28.8
Hodgkin Lenfoma	11	15.1
Multiple Myelom	11	15.1
Akut Lenfoblastik Lösemi	2	2.7
Akut Myeloid Lösemi	5	6.8
Hairy Cell Lösemi	3	4.1
Kronik Miyeloid Lösemi	12	16.4
Kronik Lenfositler Lösemi	4	5.5
Miyelodisplastik Sendrom	3	4.1
Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati	1	1.4

**Tablo-25:** Tanı Gruplarına Göre Dağılım

Tanı Grubu	Sayı	Oran (%)
Akut Lösemiler	10	13.7
kronik lenfoproliferatif hastalıklar	48	65.8
kronik myeloproliferatif hastalıklar	12	16.4
Myelodisplastik sendromlar	3	4.1

Olgularımızı tanılarına göre incelediğimizde en çok 21 hasta (%28.8) ile Non\_Hodgkin lenfoma tanısı vardı, 12 hasta (%16.4) Kronik Miyeloid Lösemi tanısı almıştı, Hodgkin lenfoma tanısı alan 11 hasta (%15.1) vardı, 11 hasta ise (%15.1) Multipl myelom tanısı almıştı. Diğer tanıları (Akut Lenfoblastik Lösemi, Miyelodisplastik Sendrom, Akut Myeloid Lösemi vs) daha azınlıkta idi (Tablo-24).

Tüm olguların 23 tanesinde (%31.5) organomegali vardı, 50 hastada (%68.5) organomegali yoktu. Tanı grupları bazında özellikle Akut Lösemiler grubundaki hastaların %70'inde organomegali saptandı.

Kemik iliği tutulumu araştırılan 34 hematolojik maligniteli hastanın 6'sında (%17) tutulum saptanmış olup bu hastaların yarısının NHL tanılı olması dikkat çekmiştir.



Olgularımızın tanıları alt tiplerine göre değerlendirildiğinde; Non-hodgkin lenfoma tanılı 21 hastanın 15'i (%71) Diffüz büyük B hücreli lenfoma alt tipindendi. Multipl myelom tanılı 11 hastanın 8'i (%72) IGG tipi MM alt tipindendi. Hodgkin lenfoma tanılı 11 hastanın 7'si (%63) Nodüler sklerozan tip hodgkin lenfoma alt tipindendi. 4 hasta ise (%36) mikst sellüler tip hodgkin lenfomaydı.

Olgular hastalıklarının evrelerine göre incelendiğinde NHL tanılı hastalarda sık gözlenen evreler, evre 2 (%38) ve evre 4'dü (%38). HL tanılı hastalarda ise çoğunluk %45 ile evre 2'deydi. MM tanılı 11 hastanın 5'i (%45) hastalığın 3. evresindeydi (International Staging System/ISS'e göre). 12 KML tanılı hastanın tümü hastalığın kronik evresinde saptandı.

Uygulanan kemoterapi protokolleri tüm olgular bazında değerlendirildiğinde en çok % 17.8 ile R-CHOP tedavisi verildiği gözlemlendi. Hastaların %16.4'ü ABVD, %13.7'sine ise imatinib tedavisi uygulanmıştı.

Olgularımızın tanı gruplarına göre kan belirteçlerine bakıldığında; kronik myeloproliferatif hastalıklarda WBC değeri ortalama  $140.91 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$  idi, Akut Lösemilerde ise  $27.91 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$  ve kronik myeloproliferatif hastalıklar grubuna göre belirgin düşüktü bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.001$ ). Kronik lenfoproliferatif hastalıklarda ise WBC değeri ortalama  $17.79 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$  idi ve kronik myeloproliferatif hastalıklar grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0.000$ ). Myelodisplastik sendromlar gurunda WBC ortalama  $5.93 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$  idi ve kronik myeloproliferatif hastalıklar grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0.014$ ).

Tüm olgulardaki medyan Hgb değeri 11.4 g/dl, maksimum değer 17.3 g/dl minimum değer ise 3.8 g/dl olarak saptandı. Tanı grupları arasında Hgb değerleri karşılaştırıldığında kronik lenfoproliferatif hastalıklar grubunda ortalama Hgb değeri  $11.87 \pm 2.56$  idi, Akut Lösemiler de ise  $9.15 \pm 3.18$  idi ve kronik lenfoproliferatif hastalıklar grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0.028$ ). Hgb düzeyleri için Gruplar arası diğer karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hgb değerleri 10 g/dl 'nin altında ve üstünde olan hastalar değerlendirildiğinde tanı grupları arasında myelodisplastik sendromlar ve akut lösemiler guruplarının anemilerinin daha derin olduğu görülmüştür ( $p=0.031$ ) (Tablo 25).

**Tablo-26:** Hastalık Gruplarına Göre Anemi Derinliği

			GRUP				Total
			Akut lösemiler	Kronik lenfoproliferatif hastalıklar	Kronik myeloproliferatif hastalıklar	Myelodisplastik sendromlar	
HGB	<10 g/dL	Sayı	6	9	4	2	21
	>10 g/dL	Sayı	4	38	8	1	51

Gruplar arasında LDH değerleri incelendiğinde kronik myeloproliferatif hastalıklar grubunda LDH değeri  $849.10 \pm 552.39$  U/L idi, akut lösemiler grubunda ise  $348.20 \pm 192.25$  U/L idi ve kronik myeloproliferatif hastalıklar grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0.000$ ). Kronik lenfoproliferatif hastalıklar grubunda ise LDH değeri ortalama  $315.52 \pm 174.10$  U/L idi ve kronik myeloproliferatif hastalıklar grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0.000$ ). Myelodisplastik sendromlar grubunda ise LDH değeri ortalama  $370.66 \pm 121.54$  U/L idi ve kronik myeloproliferatif hastalıklar grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0.041$ ).

**Tablo-27: Tanılara Göre Biyokimyasal Parametrelerin Değerleri**

TANI	SEDİM	LDH	WBC	HGB	CA	CRE	ALBÜMİN
Non Hodgkin Lenfoma	43.38±34. 73	275.38±132. 18	9.51±8.4 7	12.22±2.54	9.40±0.66	1.08±1.2 2	4.06±0.73
Hodgkin Lenfoma	43.81±35. 59	347.18±213. 45	10.85±8. 55	12.08±3.04	9.21±0.77	0.67±0.1 5	3.69±0.86
Multiple Myelom	79.00±20. 24	400.09±210. 32	8.39±2.9 0	11.13±1.70	8.37±1.36	1.05±0.7 9	3.17±0.72
Akut Lenfoblastik Lösemi	57.00±19. 79	392.00±84.8 5	2.52±3.0 7	10.30±2.40	9.20±0.14	0.53±0.1 2	4.39±0.43
Akut Myeloid Lösemi	49.60±33. 37	302.00±84.0 5	8.65±10. 66	9.06±1.83	9.02±0.72	0.72±0.0 9	3.63±0.94
Hairy Cell Lösemi	67.33±44. 63	396.00±371. 37	76.94±12 7.35	8.53±5.85	8.86±0.46	0.75±0.2 0	3.86±0.15
Kronik Miyeloid Lösemi	29.90±26. 26	849.10±552. 39	140.91±1 35.61	10.85±3.17	8.81±1.11	0.95±0.6 6	3.76±1.08
Kronik Lenfositer Lösemi	18.00±12. 49	229.00±72.6 1	106.83±9 2.22	10.47±2.77	8.80±0.14	0.89±0.4 7	3.70±0.39
Miyelodisplastik Sendrom	65.33±41. 19	370.66±121. 54	5.93±5.5 1	9.43±1.26	8.86±0.19	0.93±0.4 2	4.00±0.20
Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati	53.00	226.00	7,20	16.20	10.20	0.82	4.40
Total	48.10±33. 78	409.97±331. 84	39.22±80 .34	11.22±2.86	10.03±8.58	0.91±0.7 8	3.78±0.81

Tüm olgulardaki kalsiyum değerlerine bakıldığında medyan değeri 9,10 mg/dl olup maksimum değer 10,30 mg/dl, minimum değer ise 5,77 mg/dl olarak saptanmıştır. Tanı gruplar arasında Ca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P>0.05$ ).

Tüm olgulardaki kreatinin değerlerine bakıldığında medyan değeri 0.72 mg/dl olup maksimum değer 6.33 mg/dl, minimum değer ise 0.38 mg/dl olarak saptanmıştır. Tanı gruplar arasında Cre değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P>0.05$ ).

Tüm olgulardaki sedimantasyon değerlerine bakıldığında medyan değeri 47.5 mm/saat olup maksimum değer 135 mm/saat, minimum değer ise 2 mm/saat olarak saptanmıştır. Tanı gruplar arasında sedimantasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P>0.05$ ).

Tüm olgulardaki albümin değerlerine bakıldığında medyan değeri 3.94 g/dl olup maksimum değer 5.3 g/dl, minimum değer ise 0.64 g/dl olarak saptanmıştır. Tanı gruplar arasında albumin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P>0.05$ ).

Kemik iliği tutulumu araştırılan 34 hematolojik maligniteli hastanın 6'sında (%17) tutulum saptanmış olup bu hastaların yarısı NHL tanılıydı.

## 5.TARTIŞMA

Ülkemizde sağlık alanında yeterli tanımlayıcı istatistiksel bilgi bulunmamaktadır. Erişkin Hematolojik maligniteler konusunda da aynı durum söz konusudur. Çalışmamızda; Şanlıurfa ili ve çevre yerleşim merkezlerinden hastanemize başvuran, hematolojik malignite tanılı olguların, tanımlayıcı istatistiksel özellikleri vurgulanmıştır. Böylece, bölgemizdeki erişkin hematolojik maligniteler konusunda epidemiyolojik ve insidans verileri sağlanabilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda ayrıca, olguların tanı ,tanı alt tipi, evresi, kreatinin, kalsiyum, laktat dehidrogenaz, sedimantasyon, albümin, beyaz küre, hemogloblin düzeyleri, aldıkları tedavi protokolleri, kemik iliği tutulumu olup olmadığı, organomegalisinin olup olmadığına bakılarak hastalıkları ile ilişkileri aydınlatılmıştır.

Genel olarak hematolojik maligniteler, erkeklerde daha çok izlenmektedir (200). Çalışmamızda hematolojik maligniteli toplam 73 olgunun 34 tanesi (%46.6) kadın, 39 tanesi (%53.4) erkek olup E/K oranı yaklaşık 1.14 olarak saptanmıştır. 5013 hematolojik maligniteli hastanın retrospektif analizinin yapıldığı geniş serili bir çalışmada ise 69.2% erkek (n = 3468) ve 30.8% kadın (n = 1545) hasta saptanmış olup E/K oranı 2.2 olarak saptanmıştır (201). Çalışmaya alınan hematolojik maligniteli olgularımızın, erkek ağırlıkta olması, literatürle uyum göstermektedir.

Estey ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, AML' nin erişkinlerde en sık izlenen akut lösemi çeşidi olduğu, görülme insidansının yaşla birlikte artış gösterdiği ve cinsiyet farklılığı açısından E/K oranının 3/2 olduğu bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda da, AML en fazla olgu saptadığımız akut lösemi çeşidi olup, görülme sıklığı 40 yaşından itibaren artış göstermektedir. Olguların % 100'ü 40 yaşının üzerinde olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki erkek ve kadın AML olgu sayısı (E/K) ise 1/4 olarak gelmiş olup bu durum literatürden farklılık göstermektedir. Pui ve arkadaşları, erişkinlerde ALL' nin görülme sıklığının, AML' den belirgin olarak düşük olduğunu bildirmiştir (ALL/AML : 1/4) (31). Bizim çalışma sonuçlarına göre de, ALL (2 hasta), AML' den (5 hasta) belirgin olarak az izlenmiştir. Çocukluk çağında ALL' nin pik yaptığı yaş grubu beş, erişkin dönemde ise 50 yaş civarındadır (33). Çalışmamızdaki ALL olgularının ortalama yaşı 18.5 olarak saptanmış olup, olguların tamamının 21 yaş altında olduğu görülmüştür ve bu durum literatürden farklılık göstermektedir. Fakat olgu sayısı eksikliği nedeniyle sağlıklı yorumların yapılabilmesi için geniş serilere ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Literatürdeki kronik myeloproliferatif hastalıklardan en sık izlenen hastalığın KML olduğu bilgisi (66), bizim çalışmamızda da 12 KML hastasıyla teyit edilmiştir. Yapılan araştırmalarda kronik myeloproliferatif hastalıkların tanı konulan median yaş aralıkları 40-60 yaş arası olup, cinsiyet konusunda da tümünde erkek hakimiyeti mevcuttur (60,68,87,101). Çalışmamızda, KML hastalarının media yaşı 42 olarak saptanmış olup literatürle paralellik göstermektedir. Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımında ise, KML’de kadın hakimiyetinin olduğu (E: 3, K: 9) saptanmış olup literatürden farklılık arz etmiştir. Cinsiyet konusunda daha sağlıklı yorumların yapılabilmesi için geniş serilere ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Kronik lenfoproliferatif hastalıklardan KLL’ nin tanıda median yaşı 66 olup, ileri yaş hastalığı olduğu bilinmektedir (111). Çalışmamızdaki KLL olgularının median yaşı 60.5 saptanmış olup, ileri yaş hastalığı olduğunu gösteren literatür bilgisiyle paralellik göstermektedir. Yapılan araştırmalarda HCL, HL, NHL ve MM olgularının tanı anındaki median yaşları sırasıyla 50, 45, 60, 61 olduğu bildirilmektedir (220,137,159,179). Çalışmamızdaki HCL, HL, NHL ve MM’ li hastaların median yaşları ise sırasıyla 51, 45, 55 ve 62 olarak saptanmıştır. Munker ve arkadaşları, HL’ nin her yaşta görülebilmekle birlikte önce 15-30 yaşlar arasında bir pik yaptığı, sonra 45 yaşına kadar tedrici azalma gösterdiği, 45 yaşından sonra yeniden yükselmeye başlayıp, 60-70 yaşlar arasında ikinci bir pik yaptığı bildirmiştir (138). HL’li olgularda bahsedilen bu belirli yaş aralıklarında iki ayrı pik izlenmesi, bizim çalışmamızdaki olgularda görülmemiş olup, farklı olarak, bizim HL’li 11 hastanın 4’ü 50-59 yaş grubu arasında takip edilmiştir. Yapılan çalışmalarda cinsiyet açısından KLL, HCL, HL, NHL, MM’ de E/K oranları sırasıyla; 2/1, 4.2/1, 1.5/1, 2/1, 1.5/1 olup, tümünde erkek hakimiyetinin olduğu bildirilmektedir (111,220,139,161,179). Çalışmamızda KLL, HCL, HL, NHL, MM’ de E/K oranları sırasıyla yaklaşık olarak; 1/1, 2/1, 1.2/1, 1.6/1, 1.7/1 saptanmış olup, tümünde olmasa da vakalardaki erkek hakimiyeti dikkat çekmiştir.

MDS, tanı anında median yaşın 65 olduğu, ileri yaş hastalığıdır (191). Bizim çalışmamızdaki MDS’ li hastalar da, en yaşlı hasta grubunu oluşturmuştur (median yaş 78). MDS hastalarında cinsiyet anlamında erkek hakimiyetinin mevcut olduğunu bildiren literatüre paralel olarak, bizim MDS’ li hastalarımızda da erkek hakimiyeti (E/K: 2/1) izlenmiştir (192).

Yetişkinlerde en sık görülen hematolojik malignite NHL'dir (203). Nhl'nin %30-40 ile en sık görülen alt tipi ise diffüz büyük b hücreli lenfomadır (204). Bizim olgularımızda da en çok 21 hasta (%28.8) ile Non-Hodgkin lenfoma tanılı hasta vardı. Bu 21 hastanın 15'i (%71) Diffüz büyük B hücreli lenfoma alt tipindendi.

KML, erişkin lösemilerinin % 15 kadarını oluşturur (66). Çalışmamızda da toplam 73 olgunun 12'si (%16.4) Kronik Miyeloid Lösemi tanılıdır.

HL, tüm kanserlerin yaklaşık % 1'ini, lenfomaların ise % 25-40'ını oluşturmaktadır (133). Çalışmamızda 48 lenfoma tanılı hastanın 11'i (%22) Hodgkin Lenfoma tanılıydı. Gelişmiş ülkelerde Nodüler sklerozan tip HL, tüm olguların 2/3'ünü oluşturmaktadır (205-207). Mikst Sellüler tip HL ise Türkiye ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen tiptir. Ünal ve arkadaşlarının çalışmasında histopatolojik alt tiplerin dağılımı sıklık sırasına göre mikst sellüler (%47.8), nodüler sklerozan (%23), lenfositten zengin (%19.9) ve lenfositten yoksun (%9.3) tip şeklinde saptanmıştır (Rye sınıflamasına göre) (208). Bizim çalışmamızda ise en sık tip nodüler sklerozan tip (%63) olup gelişmiş ülkelerdeki verilerle uyum göstermektedir. İkinci sıklıkta ise %36 ile mikst sellüler tip Hodgkin lenfoma gelmektedir.

MM bütün kanserlerin % 1'ini hematolojik kanserlerin ise % 10'unu oluşturur (179). Çalışmamızdaki hematolojik kanserli olgularımızın 11'i (%15) Multipl myelom tanısı almıştı. Mayo'nun 1027 olgusunun immünglobulin cinslerine göre dağılımında; IgG %52 ile en sık görülen alt tipi oluşturmaktadır (209). Çalışmamızda ise multipl myelom tanılı 11 hastanın 8'i (%72) IgG tipi MM alt tipindedir.

Tüm olgulardan 23 hastada (%31.5) organomegali vardı, 50 hastada (%68.5) organomegali saptanmadı. Tanı grupları bazında özellikle Akut Lösemiler grubundaki hastaların %70'inde organomegali saptanmış olup anlamlılık açısından daha geniş örneklem grubuyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Tüm olgular değerlendirildiğinde en çok % 17.8 ile R-CHOP (Rituksimab- Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolon) rejimi uygulandığı gözlemlendi. 21 NHL tanılı hastanın 11'ine (%52) yine bu tedavi rejimi uygulanmıştı.

Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin'den oluşan dörtlü kombinasyon tedavisi diğer protokollere göre daha üstün tedavi sonuçları, AML yan etkisinin olmaması ve kalıcı gonadotoksisiteye yol açmaması gibi yararları nedeniyle Hodgkin Lenfoma da seçilecek ilk tedavi protokolüdür. Çalışmamızda da HL tanılı 11 hastanın tümüne ABVD kemoterapisi uygulanmıştı.

İmatinib mesilat, bir tirozin kinaz inhibitörü olup, diğer tedavi seçeneklerinden farklı olarak KML'nin patofizyolojisine, bir diğer ifade ile hedefe yönelik olarak geliştirilmiş bir ajandır. Tedavide en sık tercih edilen bu ilaç bizim KML hastalarının da %83'üne uygulanmıştı.

Ülkemizde yapılan 84 KML hastasının incelendiği bir çalışmada başvuru sırasındaki WBC değerleri hastaların %5 inde  $10.000/\text{mm}^3$  altında, %22 sinde  $10.000-50.000/\text{mm}^3$  arasında %73 ünde ise  $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptanmıştır (210). Çalışmamızda KML hastalarının %33'ünde WBC değeri  $10.000/\text{mm}^3$  'ün altında, %8'inde beyaz küre sayısı  $10.000-50.000/\text{mm}^3$  arasında, %59'unda ise  $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptanmıştır. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar tanı grubumuzdaki WBC değerleri diğer 3 tanı grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup bulgumuz literatür ile paralellik göstermiştir.

AML hastalarının %15-20'sinde hiperlökositoz ( $>100.000/\text{mm}^3$ ) vardır (211). Çalışmamızdaki AML tanılı hastarının %80'inde WBC değeri  $10.000/\text{mm}^3$  'ün altında saptandı. Hiçbir AML olgusunda hiperlokositoz saptanmadı. Bu durum serimizde AML olgularının sayıca az olmasına bağlandı.

St.Jude Çocuk Hastanesinde 1962-1996 yılları arasında yeni tanı alan 2209 ALL'li hastanın %45'inde beyaz küre sayısı  $<10.000/\text{mm}^3$  , %23'ünde beyaz küre sayısı  $>50.000/\text{mm}^3$  bulmuştur (212). Bizim çalışmamızda ise WBC değerleri tüm ALL hastalarında  $10.000/\text{mm}^3$  'ün altında saptanmış olup bu fark serimizde ALL olgularının sayıca az olmasına bağlandı.

Akut lösemilerde kemik iliği çeşitli oranlarda blastik hücrelerle infiltridir ve akut lösemi tanısı konan hastalar değişik derecelerde anemi ile karşımıza çıkmaktadır. Hgb değerleri  $10\text{ g/dl}$  'nin altında ve üstünde olan hastalar değerlendirildiğinde tanı grupları arasında myelodisplastik sendromlar ve akut lösemiler guruplarının anemilerinin daha derin olduğu görülmüştür. Advani ve arkadaşları ile Atay ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda akut lösemi hastalarının yarısından fazlasında hemoglobin değeri  $<8\text{ gr/dl}$  idi (213,214). Bizim çalışmamızda ise akut lösemi hastalarının %29 unda hemoglobin değeri  $<8\text{ gr/dl}$  saptandı. Tanı grupları arasında Hgb değerleri karşılaştırıldığında kronik lenfoproliferatif hastalıklar grubunda ortalama Hgb değeri  $11.87\pm 2.56\text{ gr/dl}$  idi, Akut Lösemiler de ise  $9.15\pm 3.18\text{ g/dl}$  idi ve kronik lenfoproliferatif hastalıklar grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Diğer malignensilere göre Akut Lösemi hastalarındaki bu anemi yatkınlığı literatür ile uyumlu saptanmıştır.



Hematolojik malignansilerde serum LDH düzeyi genellikle tümör kitlesini ve/veya agresif hastalığı yansıtır. Hızla büyüyen ve hücre yıkımının fazla olduğu malignitelere beklenen LDH artışı, KML için mutadken KLL için şart değildir. Çünkü KLL patogenezindeki en önemli olay hücre proliferasyonunun hızlı olması değil, hücrelerin apoptoza girmeyip uzun yaşamalarıdır. Çalışmamızda Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar grubunda LDH değeri ortalaması  $849.10 \pm 552.39$  U/L idi. Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar grubunda ise LDH değeri ortalama  $315.52 \pm 174.10$  U/L idi ve Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar grubuna göre düşüktü. Diğer gruplar arasında LDH değerleri incelendiğinde Akut Lösemiler grubunda ise  $348.20 \pm 192.25$  U/L, Myelodisplastik sendromlar grubunda ise LDH değeri ortalama  $370.66 \pm 121.54$  U/L idi ve yine Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar grubuna düşük saptandı. Çalışmamızdaki KML hastalarının tümü kronik evrede olup buna rağmen saptanan LDH yükseliği açısından daha fazla karşılaştırmalı çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür.

Multiple Myelom ile hiperkalsemi arasında hastalığın litik kemik lezyonlarına sebebiyet vermesinden ötürü önemli bir ilişki söz konusudur. Hiperkalsemi MM tanılı hastaların % 18-30'unda görülür. Yaklaşık %13'ünde  $11$  g/dL üzerindedir (215 - 217). Kyle ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da hastaların % 13'ünde kalsiyum seviyesi  $11$  g/dL üzerinde bulunmuştur (215). Çalışmamızda MM tanılı hastaların ortanca Ca değeri  $8.7$  g/dL olup yine bu hastaların hiçbirinde ilk başvuruda serum kalsiyum seviyesi  $\geq 11.5$  mg/dL olarak tespit edilmedi. Bu fark MM vaka sayımızın görece az olmasına bağlandı. Tüm olgulardaki kalsiyum değerlerine bakıldığında medyan değeri  $9.10$  mg/dl olup maksimum değer  $10.30$  mg/dl, minimum değer ise  $5.77$  mg/dl olarak saptanmıştır.

Serbest hafif zincir proteinürisi, hiperkalsemi, dehidratasyon, hiperürisemi ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi sebeplerden ötürü multiple myelom renal yetmezlikle yakın ilişki içerisinde olan bir hematolojik malignitedir. Myeloma hastalarının yaklaşık %25'inde tanıda serum kreatinin değeri  $2$  mg/dl üzerindedir. Diğer %25'lik kesimde de kreatininde ılımlı bir artış mevcuttur (215 - 217). Araştırmamızda MM hastalarında ortanca Cre değeri  $0.76$  mg/dl olup, literatürden farklı olarak hastaların sadece %9'unda başvuru sırasında kreatinin değeri  $2$  mg/dl üzerindedir. Tüm olgulardaki kreatinin değerlerine bakıldığında medyan değeri:  $0.72$  mg/dl olup maksimum değer  $6.33$  mg/dl, minimum değer ise  $0.38$  mg/dl olarak saptanmıştır.

Sarı ve arkadaşlarının erişkin yaş grubunda yaptığı bir çalışmada sedimantasyon yüksekliği nedeni olarak hematolojik-onkolojik hastalıklar %20.7 ile sıklıkta ikinci sırada tespit edilmiştir

(218). Tüm olgulardaki sedimentasyon değerlerine bakıldığında medyan değeri 47.5 mm/saat olup yüksek saptanmış ve maksimum değer 135 mm/saat, minimum değer ise 2 mm/saat olarak saptanmıştır.

Myeloma hastalarının kemik iliği stromal hücreleri yüksek seviyede interlökin 6 üretir ve bu üretilen İL-6 albümin yapımını inhibe eder. Özlem Nuray Türe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MM hastalarının %33 ünde albumin düşüklüğü (<3 gr/dl) saptanmıştır (219). Çalışmamızdaki MM tanılı hastalarda medyan albümin değeri 2.7 g/dl idi ve bu hastaların %54'ünde albümin düşüklüğü (<3 gr/dl) mevcuttu. Çalışmamızdaki tüm olgulardaki albümin değerlerine bakıldığında ise medyan değeri 3.94 gr/dl olup, maksimum değer 5.3 g/dl, minimum değer ise 0.64 gr/dl olarak saptanmıştır.

NHL'de hodgkin lenfoma'ya göre kemik iliği tutulumu daha sıktır (221,222). Kemik iliği tutulumu araştırılan 34 hematolojik maligniteli hastanın 6'sında (%17) tutulum saptanmış olup bu hastaların yarısının NHL tanılı olması bilimsel literatürle uyumlu gelmiştir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; Şanlıurfa ili ve çevre yerleşim merkezlerinden hastanemize başvuran, hematolojik malignite tanılı olguların, tanımlayıcı istatistiksel özellikleri vurgulanmıştır. Böylece, bölgemizdeki erişkin hematolojik maligniteler konusunda epidemiyolojik ve insidans verileri sağlanabilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda ayrıca, olguların tanısı, tanı alt tipi, evresi, kreatinin, kalsiyum, laktat dehidrogenaz, sedimantasyon, albümin, beyaz küre, hemoglobin düzeyleri, aldıkları tedavi protokolleri, kemik iliği tutulumu olup olmadığı, organomegalisinin olup olmadığına bakılarak hastalıkları ile ilişkileri aydınlatılmıştır.

Ülkemizde pek çok alanda olduğu gibi hematolojik maligniteler konusunda da düzenli istatistiksel veriler bulunmamaktadır. Özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde bu ve benzeri çalışmaların, daha geniş serilerle artırılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Vardiman, JW; Thiele, J; Arber, DA; Brunning, RD; Borowitz, MJ; Porwit, A; Harris, NL; Le Beau, MM; Hellström-Lindberg, E; Tefferi, A; Bloomfield, CD "The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes." July 30, 2009; 5: 114-5.
2. Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.sayfa no
3. "Facts & Statistics". The Leukemia and Lymphoma Society. Retrieved 3 November 2009.
4. "Facts about blood cancers". Leukaemia & Lymphoma Research. Retrieved 24 September 2013.
5. Wendy N. Erber, "Diagnostik techniques in hematological malignancies" December 2010.
6. Referral Guidelines for Suspected Cancer in Adults and Children [Internet].
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification of the acute leukemias. Br J Haematol 1976;33:451-8.
8. MIC Second MIC Cooperative Study Group. Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukemias. Cancer Genet Cytogenet. 1988; 30: 1-15.
9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic disease of hematopoietic and lymphoid tissue: report of the clinical advisory committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17: 3835-49.
10. Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BC, Kipps TJ, eds. Williams Hematology, 5th ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 1995; 272-98.
11. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med 1985; 103: 620-5.
12. Head DR. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: Greer JP, Foerster J, Lukenks JN, Raodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. Wintrobe' s Clinical Hematology, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004;2063-76.
13. Schumacher HR. Acute Leukemia: Approach To Diagnosis. Tokyo: Igaku-Shoin Med Pub; 1990; 1-294.
14. Özkalemkaş F. Akut lösemiler, In: Dolar E, ed. İç Hastalıkları, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2005; 576-80.

15. Beksaç M. Akut miyeloid lösemi. Türkiye Klinikleri Hematoloji 2004; 2: 1-9.
16. Haferlach T, Kern W, Schnittger S, et al. Modern diagnostics in acute leukemias. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56: 223-34.
17. Jabbour EJ, Estey E, Kantarjian HM. Adult acute myeloid leukemia. Mayo Clin Proc 2006; 81: 247-60.
18. NCCN Practice Guidelines in Oncology- v.1.2006;
19. Estey E, Döhne H. Acute myeloid leukemia. Lancet. 2006; 368: 1894-907.
20. British Committee for Standards in Haematology; Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukemia in adults. British Journal of Haematology, 2006 Nov;135(4):450-74.
21. Cheson BD, Bennet JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9.
22. Martin S, Tallman, D, Gary Gilliland, and Jacob M. Rowe. Drug therapy for acute myeloid leukemia. Blood 2005; 106: 1154-63.
23. Rowe JM. Is there a role for consolidation therapy pretransplantation? Best Pract Res Clin Haematol 2006; 19: 301-10.
24. Tallman MS, et al. Pretransplantation consolidation chemotherapy decreases leukemia relapse after autologous blood and bone marrow transplants for acute myelogenous leukemia in first remission. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 204-16.
25. Messner HA. How good is allogeneic transplantation for high-risk patients with AML? Best Pract Res Clin Haematol 2006; 19: 329-32.
26. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood 2002; 100: 4325-36.
27. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood 2006; 107: 3481-5.
28. Sanz MA, Lo-Coco F, Riberio C. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. American Society of Hematology Education Book. Hematology 2006:147-55.
29. Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, et al. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Oncol. 2006; 18: 652-9.

30. Gale RE, Wainscoat JS: Clonal analysis using X-linked DNA polymorphisms. *Br. J Haematol* 1993; 85: 2-3.
31. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia, In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT eds. *Williams Hematology*. 7th ed. USA McGraw-Hill; 2006 p. 1321-42.
32. Faderi S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003; 7: 1337-54.
33. Sallan SE. Myths and lessons from the adult/pediatric interface in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006; 128-32.
34. Sandler DP. Epidemiology and etiology of leukemia. *Curr Opin Oncol*. 1990; 2: 3-9.
35. Robinson LL, Nesbit ME, Sather HN, et al. Down syndrome and acute leukemia in children: a 10 year retrospective survey from Childrens Cancer Study Group. *J Pediatr*. 1984; 105: 235-42.
36. Pombo de oliveira MS, Awad el Seed FE, Foroni L, et al. Lymphoblastic leukemia in Siamese twins: evidence for identity. *Lancet*. 1986; 2: 969-70.
37. Heath CW: Leukemogenesis and low-dose exposure to radiation and chemical agents. In Yohn DS, Blakeslee JR (eds) : *Advances in comparative leukemia research*. Amsterdam, Elsevier, 1982; 23-4.
38. Sali D, Cardis E, Sztanyik L, et al: Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former USSR: A review. *Int J Cancer* 1996; 67: 343-52.
39. Souchkevitch GN: Main scientific results of the WHO International Programme on the health effects of the Chernobyl accident (IPHECA). *World Health Stat Q* 1996; 49: 209-12.
40. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology, Basic Principles and Practice*. 4th ed. Elsevier Inc; 2005; 1175-94.
41. Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, et al. Mediastinal mass in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: signify-cance and therapy response. *Med Pediatr Oncol*. 2002; 39: 558-65.
42. Cortes J, Central nervous system involvement in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001; 15: 145-62.
43. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia. CALGB study 9111. *Blood* 1998; 92: 1556-64.

44. Morra E, Lazzarino M, Inverdadi D, et al. Systemic high dose ARA-C for the treatment of meningeal leukemia in adult ALL and non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1207-11.
45. Gökbuget N, Aguin-Freire E, Dietrich H. Characteristics and outcome of CNS relaps in patients with acute lymphoblastic leukemia. (ALL). *Blood* 1999; 94: 1287-8.
46. Annino I, Vegne ML, Camera A, et al. Treatment of adult lymphoblastic leukemia (ALL): Long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blod* 2002; 99: 863-71.
47. Mandelli F, Annino I, Rotolli B. The GIMEMA ALL 0183 trial: Analysis of 10-year follow-up. *Br J Haematol* 1996; 92: 665-72.
48. Ellison RR, Mick R, Cuttner J, et al. The effect of post induction treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: A prospective randomized clinical trial by Cancer and Leukemia Group B. *J Oncol* 1991; 9: 2002-15.
49. Cuttner J, Mick R, Budman DR, et al. Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphoblastic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone. A CALGB Study. *Leukemia* 1991; 5: 425-31.
50. Durrant JJ. Results of Medical Research Council Trial UKALL IX in acute lymphoblastic leukemia in adults: Report from the Medical Research Council Working Party on Adult Leukemia. *Br J Haematol* 1993; 85: 84-92.
51. Durrant JJ, Prentice HG, Richards SM. Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of UK Medical Research Council Randomized trial. UKALL XA. *Br J Haematol* 1997; 99: 84-92.
52. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood* 1995; 85: 2025-37.
53. Hahn T, Wall P, Camitta B. Cytotoxic therapy with stem cell transplantation for adult lymphoblastic leukemia. *Biol of Blood and Marrow Transpl* 2006; 12: 1-30.
54. Mac Sweeney PA, Niedewieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus tumor effects. *Blood* 2001; 97: 3390-400.
55. Hoellzer D, Gökbuget N, Ottmann O, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology. ASH. Education Book*; 2002;162-3.

56. Cao TM, Coutre SE. Acute Lymphoblastic leukemia in adults. In: Geer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, ed. *Wintrob's Clinical Hematology*: Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004: 2077-96.
57. Ottman OG, Druker BJ, Kantarjian H, et al. A phase 2 study of Imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia Chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 100: 1965-71.
58. Wassman B, Pfeifer H, Scheuring U. Therapy with Imatinib mesylate (Glivec) in relapsed or refractory Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (Ph<sup>+</sup> + ALL). *Leukemia* 2002; 16: 2358-65.
59. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951; 6: 372-5.
60. Tefferi A, Polycythemia Vera: A comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 174-94.
61. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Eds. Greer JP, Rodgers GM, Foerster J, Paraskevas F, Lukens JN and Glader B.. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; pp. 1445–65.
62. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003; 349: 1451-64.
63. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003; 132-52.
64. Sillaber C, Mayerhofer M, Agis H, et al. Chronic myeloid leukemia: pathophysiology, diagnostic parameters, and current treatment concepts. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 485-504.
65. Silver RT. Chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 1159-60.
66. Mughal TI, Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: current status and controversies. *Oncology (Williston Park)*. 2004; 18: 837-44.
67. Stark G, O'Brien SG. An update on chronic myeloid leukemia. *Clin Med* 2001; 1: 354-7.
68. Brunstein CG, McGlave PB. The biology and treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncology (Williston Park)*. 2001; 15: 23-31.
69. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2167-76.



70. Kantarjian HM, Melo JV, Tura S, et al. Chronic Myelogenous Leukemia: Disease Biology and Current and Future Therapeutic Strategies. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2000; 90-109.
71. Baker DE. Imatinib mesylate. *Rev Gastroenterol Disord* 2002; 2: 75-86.
72. Druker BJ. Imatinib and chronic myeloid leukemia: validating the promise of molecularly targeted therapy. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 5): 70-6.
73. Deshmukh C, Saikia T, Bashki A, et al. Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia: a prospective, single arm, non-randomized study. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 291-5.
74. Latagliata R, Breccia M, Carosino I, et al. Elderly patients with Ph<sup>+</sup> chronic myelogenous leukemia (CML): results of imatinib mesylate treatment. *Leuk Res.* 2005; 29: 287-91.
75. Thiesing JT, Ohno-Jones S, Kolibaba KS, et al. Efficacy of STI571, an abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against bcr-abl-positive cells. *Blood.* 2000; 96: 3195-9.
76. Liu D, Seiter K, Mathews CJ, et al. Sweet's syndrome with CML cell infiltration of the skin in a patient with chronic-phase CML while taking Imatinib Mesylate. *Leuk Res.* 2004; 28(Suppl 1): 61-3.
77. Brouard M, Saurat JH. Cutaneous reactions to STI571. *N Engl J Med* 2001; 345: 618-9.
78. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-7.
79. Elliott MA, Mesa RA, Tefferi A. Adverse events after imatinib mesylate therapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 712-3.
80. Esmaili B, Prieto VG, Butler CE, et al. Severe periorbital edema secondary to STI571 (Glivec). *Cancer* 2002; 95: 881-7.
81. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-20.
82. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354: 2531-41.
83. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542-51.
84. Goker H, Haznedaroğlu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp Hematol* 2001; 29: 259-77.

85. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006; transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006; 91: 513-21.
86. Beer PA, Green AR. Chapter 87. Essential thrombocythemia. In: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, et al, eds. *Williams Hematology*. 8th ed. Available from: AccessMedicine. Accessed May 15, 2012.
87. Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, et al. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 22-8.
88. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, et al. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer*, 1986; 58: 2440-7.
89. Hoffman R, editors, *Hematology, Basic Principles and Practice*, 3rd Edition, Pennsylvania, Churchill Livingstone 2000; 1130-204.
90. Tefferi A. Risk Based Management in Essential Thrombocythemia. *American Society of Hematology education book*. Washington, DC: American Society of Hematology, 1999; 172-7.
91. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005; 128: 275-90.
92. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1132-6.
93. Ruggeri M, Finazzi G, Tositto A, et al. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998; 103: 772-7.
94. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 33-45.
95. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 556-62.
96. Silver RT. Interferon alfa: effects of long-term treatment for polycythemia vera. *Semin Hematol* 1997; 34: 40-50.
97. Barbui T, Barosi G, Grossi A, et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2004; 89: 215-32.

- 98.** Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. *Br J Haematol* 2005; 130: 153-65.
- 99.** Osler W. Chronic cyanosis, with polycytemia and enlarged spleen: a new clinical entity. *Am J Med Sci* 1903; 126: 176-201.
- 100.** Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemia. *Semin Hematol.* 1975; 12; 339-51.
- 101.** Pearson TC. Evaluation of diagnostic criteria in polycythemia vera. *Semin hematol* 2001; 38: 21-4.
- 102.** Hoffman R. Quality of Life Issues in Patients with Essential Thrombocytemia and Polycythemia Vera. *Semin Oncol* 2002; 29: 3-9.
- 103.** Pearson TC. The risk of Trombosis in Essential Thrombocytemia and Polycythemia Vera. *Semin Oncol* 2002; 10: 16-21.
- 104.** Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002; 100: 4272-89.
- 105.** Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl Med* 2000; 342: 1255-65.
- 106.** Jacobson RJ, Salo A, Fialkow PJ Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. *Blood.* 1978 Feb;51(2):189-94.
- 107.** Tefferi A. Forgotten Myeloproliferative Disorder: Myeloid Metaplasia. *Oncologist* 2003; 8: 225-31
- 108.** Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1999 Sep; 17(9): 2954-70.
- 109.** Matutes E&Polliack A. Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin & Experimental Hematol* 2000; 4: 22-47.
- 110.** Yalçın A. Kronik Lenfositik Lösemi. *Klinik Hematoloji.* In: Yalçın A, Beyan C, Ural U, Çetin T, Kaptan K, Avcu F, eds. 1. Baskı. Ankara: GATA Basımevi; 2001;158-62.
- 111.** Johnston JB. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Wintrobe' s Clinical Hematology.* In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Parakevas F, eds. 11th ed. Philadelphia: LWW; 2004;2429-63.
- 112.** Cronkite EP. An historical account of clinical investigations on chronic lymphocytic leukemia in the Medical Research Center, Brookhaven National Labatory. *Blood Cells* 1987; 12: 285-95.
- 113.** Faguet GB. Chronic lymphocytic leukemia: an updated review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1974-90.

114. Goldin LR, Sgambati M, Marti GE, et al. Anticipation in familial chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 265-9.
115. Ishibe N, Sgambati MT, Fontaine L, et al. Clinical characteristics of familial B-CLL in the National Cancer Institute Familial Registry. *Leuk Lymphoma* 2001; 42: 99-108
116. Bevan S, Catovsky D, Matutes E, et al. Linkage analysis for major histocompatibility complex-related genetic susceptibility in familial chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000; 96: 3982-4.
117. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1052-7.
118. Yee KW, O'Brien SM. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1105-29.
119. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, et al. B-chronic lymphocytic leukemia: practical aspects. *Hematol Oncol* 2002; 20: 103-46.
120. Rai KR, Patel DV. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: Hoffman R, et al, eds. *Hematology, Basic Principles and Practice*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000; 1350-62.
121. Kipps JH. Chronic lymphocytic leukemia and related diseases. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill Co, 2001; 1163-94.
122. Foon KA. Chronic lymphoid leukemias. In: Mazza JJ, ed. *Manual of clinical hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 228-38.
123. Johnston JB. Chronic lymphocytic leukemia. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2429-63.
124. Cheson BD. Initial approach to the patient with chronic lymphocytic leukemia. In: Cheson BD, ed. *Chronic lymphoid leukemias*. New York: Marcel Dekker Inc, 2001; 261-73.
125. Byrd JC, Farag S, Lucas M, et al. To treat or not to treat the patient with CLL: that is the question. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002; 203-13.
126. Cheson BD, Bennet JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87: 4990-7.
127. Hester J. Therapeutic cell depletion. In: McLeod BC, Price TH, Drew MJ, eds. *Apheresis: Principles and Practice*, Bethesda: AABB Press, 1997: 251-61.

128. Thomas DA, O'Brien S, Keating MJ. Management of the patient with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. In: Cheson BD, ed. Chronic lymphoid leukemias. New York: Marcel Dekker Inc, 2001: 275-33.
129. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 1326-31.
130. O'Brien SM, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 98: 2657-63.
131. Keating MJ. Management of chronic lymphocytic leukemia: a changing field. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6: 350-65.
132. Ali R, Özlemkas F, Özkocaman V, Bülbül-Başkan E, ve ark. Successful labor in the course of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and management of CLL during pregnancy with leukapheresis. *Ann Hematol* 2004; 83: 61-3.
133. Knowles DM. Neoplastic Hematopathology. 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2001; 610-80.
134. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Pres; 2001.
135. Yung L, Linch D. Hodgkin' s lymphoma. *Lancet* 2003; 361: 943-51.
136. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, et al. The rise in incidence of lymphoma in Europe, 1985-1992. *Eur J Cancer* 1999; 35: 627-33.
137. Tunalı A. Hodgkin Hastalığı. İç Hastalıkları kitabında, Öbek A, ed, 4.baskı. Bursa: Güneş kitabevi, 1990: 795-804.
138. Munker R, Hiller E, Paquette R, eds. Hodgkin' s Disease. Modern Hematology, Biology and Clinical Management. New Jersey: Humana Pres, 2000: 173-81.
139. Horning SJ. Hodgkin Lymphoma. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology, 6 th Edition. New York: McGraw-Hill Co, 2001: 1215-35.
140. MacMahon B. Epidemiology of Hodgkin' s disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1189-207.
141. Abramson JH, Pridan H, Sacks MI, et al. A case-control study of Hodgkin' s disease in Israel. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 307-15.
142. Gutensohn N, Cole P. Childhood social environment and Hodgkin' s disease. *N Engl J Med* 1981; 304: 135-41.

143. Ali R, Özkalemkaş F, Manavoğlu O, ve ark. Güney Marmara Bölgesi Hodgkin Hastalığı'nın epidemiyolojik özellikleri. *Uludağ Üniv. Tıp Fak Derg.* 2002; 28: 39-44.
144. Browson R, Reif JS. A cancer registry-based study of occupational risk of lymphoma, multiple myeloma and leukemia. *Intern J Epid* 1988; 17: 27-32.
145. Stein RS, Morgan DS. Hodgkin Disease. İn: Greer JP, Foester J, Lukens JW, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B eds. *Wintrobe' s Clinical Hematology, 11th Edition.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 252: 2521-54.
146. Diehl V, Re D, Josting A. Hodgkin' s disease: Clinical manifestations, staging and therapy. İn: Hoffmann R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology Basic Principles and Practice.* Philadelphia: Elsevier Churchill Livinstone; 2005;1346-77.
147. Kaplan HS. Contiguity and progression in Hodgkin disease. *Cancer Res* 1973; 31: 1811-3.
148. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation, course and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin' s disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin' s disease: report from the European Task Force on Lymphoma project on lymphocyt predominant Hodgkin' s disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 776-83.
149. Horning SJ. Hodgkin lymphoma. İn: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Selighson U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *William' s Hematology.* New York: McGraw-Hill Medical; 2006; 1461-3.
150. Friedberg JW, Aster JC, Canellos GP. Hodgkin' s Disease. İn: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood principles and practice of Hematology, Second Edition.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 837-60.
151. 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.
152. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin' s disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-6.
153. Diehl V, Stein H, Hummel M, et al. Hodgkin' s Lymphoma. Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory, and Relapsed Disease, in *Hematology 2003 American Society of Hematology, Education Program Book* 2003: 225-47.
154. Diehl V, Thomas RK, Re D. Hodgkin' s lymphoma diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5: 19-26.
155. Diehl V, Sieber M, Ruffer U, et al. BEACOPP: An intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin' s disease. *Ann Oncol* 1997; 8: 143-8.

- 156.** Andreas Engert, Volker Diehl, Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study © 2009 by American Society of Clinical Oncology.
- 157.** Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001; pp 352.
- 158.** Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. Revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-71.
- 159.** Smedyby KE. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma. *Acta Oncologica* 2006; 45: 258-71.
- 160.** Adamson P, Bray F, Costantini AS, et al. Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur J Cancer* 2007; 43: 391-401.
- 161.** Yazar S, Altuntaş F, Şahin I, ve ark. Dysentery caused by *Balantidium coli* in a patient with non-Hodgkin's lymphoma from Turkey. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 458-9.
- 162.** Grulich AE, Vajdic CM. The Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology* 2005; 37: 409-19.
- 163.** Wong O, Raabe GK. Non-Hodgkin's lymphoma and exposure to benzene in a multinational cohort of more than 308,000 petroleum workers, 1937 to 1996. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 554-68.
- 164.** Coiffier B, T&hieblemont C, Felman P, et al: Indolent nonfollicular lymphomas: Characteristic, treatment, and outcome. *Semin Hematol* 1999; 36: 198-208.
- 165.** Wündisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-Term Follow-Up of Gastric MALT Lymphoma After *Helicobacter Pylori* Eradication. *J Clin Oncol* 2005 23: 8018-24.
- 166.** Foon KA, Ghobrial I, Geskin LJ, et al. The non-Hodgkin's lymphoma. In: Lychtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Selighson U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *William's Hematology*. New-York: McGraw-Hill Medical: 2006; 1407-58.
- 167.** Berger F, Felman P, Sonet A, et al. Nonfollicular small B-lymphomas: A heterogeneous group of patients with distinct clinical features and outcome. *Blood* 1994; 83: 2829-35.
- 168.** Van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1855-64.
- 169.** Domizio P, Owen R, Shepherd N, et al. Primary lymphoma of the small intestine. A clinicopathological study of 119 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 429-42.

- 170.** 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; 2364-410.
- 171.** Gribben JG, La Casce AN. Clinical manifestations, staging and treatment of Non-Hodgkin's lymphoma In: Hoffmann R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Fruie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005; 1397-419.
- 172.** Mourad WA, Tulbah A Primary diagnosis and REAL/WHO classification of non-Hodgkin's lymphoma by fine-needle aspiration: cytomorphic and immunophenotypic approach. *Diagn Cytopathol*. 2003 Apr;28(4):191-5.
- 173.** NCNN. *Practice Guidelines in Oncology-V.I.* 2003.
- 174.** Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 2; 339 (1): 21-6.
- 175.** Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5027-33.
- 176.** Fischbach W, Dragosics B, Kolve ME, et al. Management of primary gastric B-cell-lymphoma: results of a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2000; 119: 1191-202.
- 177.** Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1860-73.
- 178.** Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Hematol* 2005; 132: 410-55.
- 179.** Barlogie B, Shaughnessy J, Munshi N, et al. Plasma cell myeloma. In: Beutler E. Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams hematology*. 6th ed. McGraw-Hill, New York 2001; 1279-80.
- 180.** Riedel D and Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 225-247.
- 181.** Foerster J: Multiple myeloma. In: Lee R, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 9th ed. Lea Febiger, Philadelphia, 1993; 2219-20.
- 182.** Tricot G. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology*. 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 2000; 1398-9.



- 183.** Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, et al. Initial versus deferred melphalan prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I-a randomized study. *Eur J Haematol* 1993; 50: 95-102.
- 184.** Riccardi A, Mora O, Tinelli C, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. *Br J Cancer* 2000; 82: 1254-60.
- 185.** He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, et al. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 (1): CD004023.
- 186.** Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol* 2004; 127: 299-304.
- 187.** Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6.633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-42.
- 188.** Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al. Vincristine doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 105: 127-30.
- 189.** Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Improved Outcome of Allogeneic Transplantation in High-Risk Multiple Myeloma Patients After Nonmyeloablative Conditioning. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1295-303.
- 190.** Hayashi T, Hideshima T, Anderson KC: Novel therapies for multiple myeloma. *Br J Haemat* 2003; 120: 10-7.
- 191.** Lichtman MA, Brennan JK. Myelodysplastic disorders (Indolent clonal myeloid disease and oligoblastic leukemia). In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps, TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*, 6 th ed. McGraw-Hill, Network, 2001: 1029-46.
- 192.** Aul C, Gatterman N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodystic syndrome. *Br J Haematol* 1992; 82: 325-6.
- 193.** Jon C Aster, MD. Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-myelodysplastic-syndromes>
- 194.** List AF, Doll DC. The myelodysplastic syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe' s Clinical Hematology*, 10th ed. Mass pub, Egypt 1999; 2320-41.

195. Greenberg PL. Myelodysplastic syndrome. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology. Basic Principles and Practice, 3rd ed. Churchill, Livingstone, New York, 2000: 1106-29.
196. Greenberg PL, Yang NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. In: Broudy VC, Abkowitz, CL, Vose JM eds. Hematology 2002, American Society of Hematology Education Program Book. Philadelphia, Dec. 2002: 6-10: 136-61.
197. Angelo DJ, Stone RM. Myelodysplastic syndromes: Biology and treatment. In: Hoffmann R, Benz EJ, eds. Hematology Basic principles and practice 4th ed. Philadelphia: Elsevier CL; 2005; 1195-208.
198. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, et al. Comparison of Idarubicine + ARA-C, Fludarabine + ARA-C and Topotecan + ARA-C based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. Blood 2001; 98: 3575-6.
199. Greenberg PL, Cox C, LeBeau M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89: 2079-88.
200. Greenle RT, Hill-Harmon MB, Taylor M. Cancer statistics 2001. CA Cancer J Clin 2001; 51; 15-36.
201. Mohammad Sorowar Hossain, Mohd S Iqbal. Diagnosed hematological malignancies in Bangladesh - a retrospective analysis of over 5000 cases from 10 specialized hospitals. BMC Cancer. 2014; 14: 438-9.
202. Philip R. Greipp, Jesus San Miguel International Staging System for Multiple Myeloma by American Society of Clinical Oncology 2005;
203. Cheson B et al. Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. New England Journal of Medicine. 2008; 359: 613-26.
204. Arnold S Freedman, MD Patient information: Diffuse large B cell lymphoma in adults (Beyond the Basics) <http://www.uptodate.com/contents/diffuse-large-b-cell-lymphoma-in-adults-beyond-the-basics>
205. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J et al. (eds). Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Egypt. Mass Pub. 1999; 2538-71.
206. Classical Hodgkin Lymphoma - First Line Management; British Committee for Standards in Haematology (2014)
207. Bernhards J, Fischer R, Hubner K, et al. Histopathological classification of Hodgkin's lymphoma. Results from the reference pathology of the German Hodg- ÜNAL A. Hodgkin

- Lenfoma Türk Hematoloji Derneği Klinisyen-Patolog Ortak Lenfoma Kursu 114 kin's trial. *Annals of Oncology* 1992; 3( 4): 31-3.
- 208.** Altuntaş F, Eser B, Kaplan B, Canöz Ö, Gündoğan K, Özkan M, Er Ö, Çoşkun HS, Çetin M, Karahacıoğlu E, Ünal A. Hodgkin hastalığında ilk basamak tedavi sonuçları: Tek merkez deneyimi. *THOD* 2003; 2(13):79-86.
- 209.** Kyle RA, Gertz MA, Witzing TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2003;78: page 26.
- 210.** Emine Mercan KML'Lİ hastalarda imatinib mesilat tedavisinin sonuçları ve hastaların klavuzlara uygun izlenip izlenmediğinin ortaya konulması. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. İzmir 2010; sayfa no: 30.
- 211.** Elmas SA, Yetgin S. Akut lenfoblastik Lösemi. *Lösemiler. Katkı Pediatri Dergisi* 2004;26: 372-85.
- 212.** Pui CH, Crist WM. Acute lymphoblastic leukemia. *Childhood Leukemias* (Ed.Pui CH)'da Cambridge University Press, 1999; 288-312
- 213.** Atay AA, Kürekçi AE, ve ark. Akut lenfoblastik lösemili olgularımızın retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47:183-86.
- 214.** Advani S, Pai S. et al. Acute lymphoblastic leukemia in India: An analysis of prognostic factors using a single treatment regimen. *Annals of Oncology* 1999;10: 167-76.
- 215.** Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzirei A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 21-33.
- 216.** Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 29-40.
- 217.** Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathological study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 380-92.
- 218.** Sarı O, Sağlam K. Eritrosit sedimentasyon hızının 100 mm/saat'i geçtiği hastalıkların geriye dönük incelemesi. *Gülhane Tıp Derg*, 2007; 49: 163-7.
- 219.** Özlem Nuray Türe, Taflan Salepçi, Haluk Sargın, Yener Koç, Ali Yayla - Multiple myelom tanısı ile takip ve tedavisi düzenlenen olguların klinik ve patolojik durumlarının retrospektif analizi *J KARTAL TR.* 2002; 13(2): 83-6.
- 220.** Clavel J, Flandrin G. Epidemiology of hairy cell leukemia. In: Tallman M, Polliack A, eds. *Hairy Cell Leukemia, The Netherlands: Harwood Academic Publishers; 2000; 65-72.*
- 221.** Prosnitz L, Mauch P. Non-Hodgkin's lymphoma. In: Perez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ulrich R, editors. *Principles and practise of radiation oncology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 2064-6.

**222.** Wagner N, Bartlett N. Lymphoma. In: Govindan R, Arqueta M, editors. The Washington Manual of Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 278-97.

