



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

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

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Narin Yıldırım DOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT**

**MALATYA – 2017**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlık aşamalarında yardımını hiŐ esirgemeyen tez sorumlusu sayın Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT'a, Anabilim Dalı başkanım sayın Prof. Dr. Tamer Emin ELKIRAN'a, uzmanlık eğitimim boyunca emeği geÇen tım saygıdeğer hocalarıma; istatistiksel aŐamada yardımcı olan Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na; hayatım boyunca benden destek ve yardımlarını esirgemeyen annem, babam ve kardeŐlerime, tez yazım aŐamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bana hayat arkadaŐlıđı yapan sevgili eŐim Ali DOĞAN'a teŐekkürlerimi; hayatıma yaŐama sevinci ve mutluluk katan, oğullarım Hasan Emre ve Burak Özer DOĞAN'a sonsuz sevgilerimi sunarım.

Narin Yıldırım DOĞAN

## ÖZET

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

#### Amaç:

Lenfomalar, immün sistemini oluşturan hücrelerin çeşitli diferansiyasyon aşamalarında orijinini alan malignitelerdir. Orijin aldıkları diferansiyasyon aşamasına göre farklı morfolojik, immünolojik ve klinik tablo oluştururlar. NHL insidansı; yaş, coğrafi bölge, enfeksiyöz etkenlere maruziyet ve ırksal faktörler ile değişmektedir.

NHL'nin görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır. Yaşla birlikte insidansı artmakla beraber her yaşta görülebilir. Bu çalışmada; NHL hastalarının epidemiyolojik, demografik ve klinik özelliklerini, tedavi sonuçlarını, genel sağkalım oranlarını ve prognostik faktörlerini araştırmayı amaçladık.

#### Yöntem:

Çalışmamızda, Ocak 2000– Aralık 2016 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda NHL tanısı almış ve takip edilmiş 386 hastanın dosyaları geriye dönük incelenerek; epidemiyolojik, demografik ve klinik özellikleri, genel sağkalım oranları ile prognostik faktörleri değerlendirildi.

#### Bulgular:

Çalışmamızda tüm hastaların yaş ortalaması  $57.25 \pm 16,22$  (18-94 yaş) şeklindeydi. Hastaların %48.4'ü 60 yaşın üzerinde, %51.6'sı 60 yaşın altındaydı. Batı toplumları ile karşılaştırıldığında NHL'nin benzer yaş gruplarında ortaya çıktığı görülmektedir. Ancak Türkiye'den bildirilen çalışmalar ile karşılaştırıldığında; hastalarımızın çoğu 60 yaşın altında olmasına rağmen bizim hasta grubumuzun daha yaşlı olduğu görülmektedir.

Literatürle uyumlu olarak en sık NHL alttipi DBBHL idi. Primer ektranodal lenfoma oranı dünyadan ve ülkemizden yayınlanan verilerle benzer tespit edildi. İleri evre (Evre III-IV), IPI skoruna göre yüksek-orta ve yüksek riskli kategoride olması, kemik iliği tutulumu, Hb düzeyinin 10 gr/dl'nin altında olması, LDH düzeyinin normalin üzerinde olması, primer tutulumunun nodal olması, B semptomların varlığı, OKİT olması ve birincil basamak tedavi olarak R-CHOP dışı tedavi alması daha kısa genel sağkalım ile ilişkili bulundu.

#### Sonuç:

Dünyanın değişik bölgelerinde kanser türleri ve bunların özellikleri büyük farklılıklar göstermektedir. Merkezimize çevremizdeki illerden, özellikle de Doğu Anadolu bölgesinden çok sayıda hasta gelmektedir (özellikle Adıyaman, Muş, Bingöl, Bitlis, Van, Elbistan, Elazığ). Bu nedenle hastanemiz, referans hastane niteliğindedir. Dolayısıyla bu çalışmamız hem Malatya ili hemde Doğu Anadolu bölgesindeki NHL'nın özellikleri hakkında bir fikir oluşturabilir.

Aynı ülkenin farklı bölgelerinde aynı kanser türü değişik özellikler gösterebilir. Dolayısıyla kanser tedavi protokollerinin, toplumlara göre gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bütün bunlar ise ancak güvenilir, doğru ve ayrıntılı hastalık veya kanser kayıt sistemiyle mümkün görülmektedir. Temennimiz hastalıkların ve kanserin; dünyada önce bölgelere, sonra ülkelere ve hatta kişilere göre bireyselleştirilmesi ve ona göre tedavilerinin düzenlenmesidir.

## SUMMARY

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

**Aim:** NHL is heterogen disease and describes several lymphoproliferative malignant diseases with different clinical and histological appearances. The most commonly observed histopathological type is Diffuse large B-cell lymphoma, accounting for about % 40 of the cases. In this retrospective study, we aimed to evaluate the clinical characteristics of our NHL patients, response to treatment, survival rates and factors affected overall survival.

**Material and Method:** This study included three hundred eighty six NHL patients who had been followed in the İnönü University Haematology Department between January 2000-December 2016. We have carried out a retrospective analysis of 386 non-Hodgkin's lymphomas with the purpose of evaluating the clinicopathologic features of these patients. The patients were assessed with regard to their characteristics including age, gender, histologic distribution, stage, extranodal involvement, presentig semptoms, biopsied site, advanced stage, bone marrow and spleen involvement, IPI score and presence of B symptoms. The patients were classified according to the Working Formulation (WF) system as Low grade, intermediate grade and high grade. According to the Ann Arbor staging system, the vast majority of patients were advanced stage. The clinical characteristics, response rates, overall survival rates and prognostic factors were reviewed retrospectively.

**Results:** The mean age of the patients was  $57.25 \pm 16,22$  (18-94 yaş) years; was similar in the western countries, but were higher than the country average. The male patients were more in number than the female patients as like with all the world. DLBCL was the most common subtype in accordance with the literature. Follicular lymphomas are less common in the Turkey when compared with the Western World. The frequency of Non-Hodgkin Lymphoma is increasing annually all over the world and subtypes of lymphoma's distribution pattern is affected by geographic, racial and environmental factors which is the cause of regional variety. There are great differences in the incidence of the extranodal lymphomas among countries. The distribution of the sites of extranodal NHLs also differs in various geographic areas. Primary extranodal lymphoma rate was similar with the data published in the over the

world. Advanced stage, high-intermediate and high risk according to IPI score, nodal disease, bone marrow involvement, hemoglobin level <10 g/dl, presence of B symptoms is associated with a shorter overall survival

**Conclusion:** Datas were consistent with the literature. Review of treatment protocols which can be changed according to specificity of our community are needed. Therefore, the development of national cancer registration system must be configured and also reliable.



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar ÇİZELGESİ.....	viii
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ .....	ix
KISALTMALAR .....	x
1-GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.NON-HODGKİN LENFOMANIN TANIMI .....	2
2.1.2.NON-HODGKİN LENFOMANIN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.1.3. NON-HODGKİN LENFOMANIN SINIFLANDIRILMASI .....	5
2.1.3.1. Rappaport Sınıflaması.....	5
2.1.3.2.KİEL(Lennert) Sınıflaması .....	5
2.1.3. 3. Working Formulation (WF) Sınıflaması.....	6
2.1.3. 4. REAL (Revised European-American Lymphoma / Yenilenmiş Avrupa- Amerika lenfoma) Sınıflaması .....	8
2.1.3. 5. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması .....	8
2.1.4. NON-HODGKİN LENFOMANIN ETYOLOJİSİ.....	13
2.1.5. NHL KLİNİK .....	15
2.1.6. NHL TANI.....	16
2.1.7. NHL EVRELEME.....	16
2.1.8. NHL TEDAVİ.....	17
2.1.9. NON-HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİNDE OTOLOG KEMİK İLİĞİ NAKLİNİN YERİ.....	20
2.1.10. NON-HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİNDE ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ NAKLİNİN YERİ.....	21
2.1.11. NHL PROGNOZ .....	21
2.1.12. NHL İZLEM.....	23
2.2. İNDOLENT LENFOMA ALTTİPLERİ .....	24

2.2.1. Folliküler Lenfoma .....	24
2.2.2. Marjinal Zon Lenfoma .....	26
2.2.2.1. Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma .....	27
2.2.2.2. Mide-dışı MALT Lenfoma .....	27
2.2.2.3. Splenik Marjinal Zon Lenfoma .....	27
2.2.3. Küçük Lenfoblastik Lenfoma (SLL/KLL) .....	28
2.2.4. Mikozis Fungoides/SEZARY SENDROMU .....	28
2.3. AGRESİF LENFOMA ALTTİPLERİ .....	28
2.3.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma .....	28
2.3.1.1. Primer Testis Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma .....	29
2.3.1.2. Primer Mediastinal Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma .....	29
2.3.1.3. Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması .....	30
2.3.2. Mantle Hücreli Lenfoma .....	30
2.3.3. Burkitt Lenfoma .....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	34
4. BULGULAR .....	38
4.1. SAĞKALIM ANALİZLERİ .....	46
4.1.1. Genel Sağkalım Oranları .....	46
5. TARTIŞMA .....	61
6. SONUÇ .....	68
7. KAYNAKLAR .....	69



## TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo 2.1. Türkiyede Lenfoma Altgrupların Dağılımı.....	4
Tablo 2.2. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler .....	6
Tablo 2.3. Kiel (Lennert) Sınıflaması.....	7
Tablo 2.4. Working Formulation Sınıflaması.....	9
Tablo 2.5. Dünya sağlık örgütü sınıflaması—2016 .....	10
Tablo 2.6. NHL ‘da Sitogenetik Etyoloji .....	14
Tablo 2.7.NHL ‘da Genel Etyoloji.....	14
Tablo 2.8.NHL ‘da İnfeksiyöz Etyoloji .....	15
Tablo 2.9. Non-Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi (Costwolds Evrelemesi) .....	18
Tablo 2.10. NHL Tedavisinde kemoterapi protokolleri.....	19
Tablo 2.11. NHL kötü prognoz kriterleri .....	22
Tablo2.12.NHL’da prognostik faktörler .....	22
Tablo 2.13. NHL’da kötü prognostik faktörler .....	23
Tablo 2.14. Uluslararası Prognostik İndeks.....	25
Tablo 3.1. ECOG performans skalası .....	35
Tablo 4.1. Araştırmaya alınan hastaların histopatolojik tip dağılımı.....	38
Tablo 4.2. LAP Bölgeleri.....	40
Tablo 4.3. WHO sınıflamasına göre NHL patolojik alt tip dağılımı .....	41
Tablo 4.4. Primer extranodal tutulum yerleri .....	42
Tablo 4.5. Geliş semptomu .....	43
Tablo 4.6. Diagnostik biyopsi yeri .....	43
Tablo 4.7. Hasta Özellikleri.....	44
Tablo 4.8. Hasta özelliklerine göre genel sağkalım oranları.....	45
Tablo 4.9. Sağkalım analizi sonucuna göre faktörlerin dağılımı.....	60

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 4.1. Cinsiyet ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	46
Şekil 4.2. Yaş grubu ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	47
Şekil 4.3. Evre ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	48
Şekil 4.4. ECOG ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	48
Şekil 4.5. IPI-scoru ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	49
Şekil 4.6. B-sembtomu ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	50
Şekil 4.7. OKIT ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	50
Şekil 4.8. Primer tutulum yeri ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	51
Şekil 4.9. Kemik iliği tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	52
Şekil 4.10. Dalak tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	52
Şekil 4.11. Bulky lezyonu ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	53
Şekil 4.12. LDH ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	54
Şekil 4.13. Hg ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	55
Şekil 4.14. Extranodal bölge sayısı ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	55
Şekil 4.15. Hücre orijini ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	56
Şekil 4.16. Organomegali ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	57
Şekil 4.17. Trombosit düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	57
Şekil 4.18. Albümin ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	58
Şekil 4.19. Birincil basamak KT ile genel sağkalım arasındaki ilişki .....	59

## KISALTMALAR

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

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

## 1-GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmişülkelerde kanserden ölüm, ölüm sebepleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Kanser her yaşta, bütün organlardan ve dokulardan gelişebilir (1). Gelişmiş tedavi stratejileri ve teknolojik imkanlara rağmen malign hastalıklar insan sağlığını ciddi bir şekilde tehdit etmektedir (1).

Erken tanı, tümör ve metastazlarının etkin bir şekilde tedavi edilmesinde en önemli faktörlerden biridir. Son zamanlarda lenfoma insidansının ve mortalitesinin arttığı rapor edilmiştir.

Bu çalışmada amacımız; Ocak 2000- Aralık 2016 tarihleri arasında, Malatya ilinde, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği' mizde takip ve tedavi edilmiş 386 Non-Hodgkin Lenfoma tanılı hastaların epidemiyolojik, demografik, klinik ve sağ kalım özelliklerini araştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.NON-HODGKİN LENFOMANIN TANIMI

Lenfomalar, immün sistemini oluşturan hücrelerin çeşitli diferansiyasyon aşamalarında orijinini alan malignitelerdir (1). Orijin aldıkları diferansiyasyon aşamasına göre farklı morfolojik, immünolojik ve klinik tablo oluştururlar. Son yıllarda immünohistokimya ve moleküler genetiğin katkılarıyla hastalığın biyolojisi daha iyi anlaşılmış ve birçok yeni lenfoma tipi tanımlanmıştır (1).

Tüm lenfoid hücreler, hematopoetik kök hücrelerden orijin alır. Hematopoetik kök hücreler, lenfoid ve myeloid öncü hücreler oluşturmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Lenfoid kök hücreler farklılaşarak B ve T lenfositleri oluştururlar. Lenfoid lösemilerin %75 ve tüm lenfomaların %90'ı B-Hücreli Lenfomadır.

İnsanlarda T lenfositleri timusta, B lenfositleri fetal karaciğer ve kemik iliğinde olgunlaşır. B hücrelerinin gelişmesinde antijene bağımlı olmayan ve antijene bağımlı olmak üzere iki faz dikkat çeker. Antijene bağımlı olmayan B hücre gelişimi; kemik iliğinde gerçekleşir ve matür B hücre oluşumuna kadar tüm aşamaları kapsar. Antijene bağımlı evre ise lenf bezleri, dalak, barsakların peyer plakları gibi lenfoid organlarda, matür B hücrelerinin antijenle karşılaşması, hafıza B hücrelerinin oluşumu, sınıf değişimi ve plazma hücre oluşumu şeklinde sonlanır. Lenfositler, bu primer lenfoid organlardaki yaşamları sırasında karşılaşacakları antijenik uyarımlara uyum sağlamak için spesifik antijenik reseptörleri geliştirirler. Bu moleküllerin bir kısmı hücrenin farklılaşması safhasında oluşur. Lenfositlerin gelişimleri sırasında kazandıkları bu glukoprotein yapısındaki moleküllere günümüzde "Cluster of Differentiation" (CD) adı verilmektedir ve bunlar spesifik antijen reseptörü özelliğindedirler. Bugüne kadar monoklonal antikörlerle hücre membranında saptanabilen yaklaşık 78 adet CD tanımlanmıştır. Bunlardan CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8'in T lenfositler, CD10, CD19 , CD25 ise B lenfositler için tanısız olduğu söylenebilir (2).

Klonal artış gösteren neoplastik lenfoid hücreler öncelikle kemik iliği ve periferik kanı tutmuş ise Lösemi, immün sistemin solid tümörleri olarak karşımıza çıkmış ise Lenfoma olarak adlandırılır (3).

Lenfoproliferatif hastalıklardan Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Hodgkin Lenfoma'dan daha sık görülür (1). Lenfomanın görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır. Yaşla birlikte insidans artmakla beraber her yaşta çıkabilir. Histolojik tipler gözönüne alındığında, yaş gruplarına göre erişkinlerde düşük dereceli foliküler lenfomaların, çocuklarda ise yüksek dereceli diffüz lenfomaların daha sık olduğu görülmektedir (1).

### **2.1.2.NON-HODGKİN LENFOMANIN EPİDEMİYOLOJİSİ**

NHL; batı dünyasında, kanser sıklığında beşinci sıraya geçmiş heterojen bir hastalık grubudur. Tüm lenfomaların ise % 70-75'ni NHL oluşturur. NHL insidansında artış, gelişmiş ülkelerde ve batı toplumlarında Asya ve Afrika'dan daha fazladır (4). ABD ve batı ülkelerinde hastalar 6. ve 7. dekatta tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde 4. ve 5. dekatta tanı almaktadırlar (5).

Non-Hodgkin lenfomanın histolojik alt gruplarının görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa 'da NHL'nin %85'i B-Hücreli lenfomadır. Japonya'da ise T-Hücreli lenfoma daha sık görülür ve bu onkojenik retrovirüs ve HTLV-1 ile ilişkilendirilmiştir (4). DBBHL tüm dünyada en sık görülen histolojik tiptir. Amerika ve Avrupa'da tüm lenfomaların %26-40'ını oluştururken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde bu oran %59'lara kadar çıkmaktadır (5,6). Folliküler lenfoma diğer büyük histolojik alt gruptur ve batı ülkelerinde daha sık görülür. Sıklığı ABD'de %20, Avrupa'da %11-18 iken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde %3-10'dur (4,5,6).

NHL genellikle lenf nodlarından gelişirken bazende herhangi bir organdan köken alabilir. Extranodal tutulum Hodgkin Lenfomadan daha siktir. Avrupa'da birincil ektranodal hastalık oranı %30, ABD'de ise %22-25 olarak bildirilmiştir (4,5). Ortadoğu ülkelerinde ise bu oran %50'lere kadar çıkmaktadır (6,7). Coğrafi farklılıklar görülmesine rağmen en sık ektranodal hastalık bölgeleri mide, cilt, ince barsak ve tonsildir (6). Batı ülkelerinde birincil gastrointestinal lenfomaların büyük çoğunluğunu mide lenfomaları oluştururken, Ortadoğu ülkelerinde IPSID (immünproliferatif ince barsak hastalığı) ile ilişkili olarak ince barsak lenfomaları daha siktir. Tiroid lenfoması kadınlarda daha sık görülen tek lenfomadır (6).

Ülkemizde Hacettepe Üniversitesinden Ş.Ruacan'ın çalışmasında; 5 merkezde 3704 NHL vakasının incelenmesi sonucunda, NHL alt grupların dağılımı ile ilgili bu veriler bulunmuştur (Tablo.2.1.).

**Tablo. 2.1.** Türkiyede Lenfoma Altgrupların Dağılımı (Ş.Ruacan, Hacettepe Tıp Fakültesi, 2004)

Lenfoma tipi	%
DBBHL	30.1
Hodgkin Lenfoma	20.9
Küçük lenfositik lenfoma/SLL	10.4
Foliküler Lenfoma	5.6
Mantle hücreli lenfoma	3.2
Burkitt lenfoma	3.1
Plazma hücreli neoplaziler	3.0
MALT	2.9
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	2.9
T Lenfoblastik Lenfoma	2.3
Mycosis fungoides	1.2

Batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında, Türkiye'de NHL daha genç yaşta görülmektedir. Erkeklerde daha sıktır ve ektranodal lenfoma oranı %40'ın üzerindedir. En sık ektranodal hastalık gastrointestinal kanaldadır. Ülkemizin Güneydoğu Anadolu bölgesinde gastrointestinal tutulumun çoğunluğunu ince bağırsaklar oluştururken, batı bölgelerinde mide tutulumunun daha sık olduğu bildirilmiştir. Dicle üniversitesi'nin yaptığı bir çalışmada; 490 NHL hastasının %41'i DBBHL, %7.5'u Mantle Hücreli Lenfoma (MHL), %6.2'si SLL, %6.1'i FL şeklinde bulunmuştur (8). Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 43, en fazla histopatolojik tip intermediate grade, en sık immüfenotip B-Hücreli lenfoma (%78), en sık histopatolojik subtip DBBHL şeklinde tespit edilmiştir (8). En sık ektranodal tutulum ise gastrointestinal kanalda ince bağırsak lenfoması (%33) olduğu görülmüştür (8).

Malign T-hücreli lösemi-lenfomalar Japonyada, Burkitt Lenfomalar Afrika'da daha sık görülür. Foliküler Lenfomalar ise ABD ve Avrupa da daha sık görülen alttıptir. Foliküler lenfomalar ülkemizde daha az görülür. Türkiye'de ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen tip Diffüz Lenfomalardır.



### **2.1.3.NON-HODGKİN LENFOMANIN SINIFLANDIRILMASI**

Lenfomalar hem klinik hemde patolojik olarak heterojen bir grup hastalıktır. Bu heterojenik özellikleri, lenfomaların sınıflama sistemlerinde de görülmektedir. Lenfomaların prognozlarının ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde kullanılan sınıflamalar çok önemlidir. Lenfomaları sınıflamada önerilen sistemler Tablo 2.2’de verilmiştir. Tüm bu sistemlerin ortak özellikleri; nodüler, folliküler ve küçük lenfoid hücre morfolojisinin yavaş gelişen ve iyi prognozlu hastalık ile ilişkili olması; blastik hücre ve büyük hücrelerin ise kötü prognozlu ve hızlı gelişen hastalık ile ilişkili olmasıdır (9).

#### **2.1.3.1. Rappaport Sınıflaması**

İnfiltrasyon paterni ve hücre morfolojisine göre yapılmış bir sınıflamadır. İmmünojenik hücre kökenleri ile çelişmesi nedeniyle terk edilmiştir (9).

#### **2.1.3.2.KİEL (Lennert) Sınıflaması**

Temelde histopatoloji ve sitolojiye dayanarak yapılmıştır. Daha sonra 1988’de modifiye edilerek B ve T fenotiplerine göre yeniden düzenlenmiştir. Kiel sınıflaması esas olarak nodal lenfomalar için yapılmıştır. Ekstranodal lenfomalar için uygun bir sınıflama sistemi değildir. Natural killer (NK) hücre neoplazileri tanımlanmamıştır (9). Birçok önemli özelliği ilk kez karakterize eden bir sınıflamadır.

**Tablo 2.2. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler**

---

Rappaport (1956)
Lukes-Collins (1966)
Kiel (1974)
WHO ( Dünya Sağlık Örgütü ) Sınıflaması (1976)
Working Formulation for Clinical Usage (1982)
REAL ( Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1994)
WHO ( Dünya Sağlık Örgütü ) Sınıflaması (2001)
Revize WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması (2008, 2016)

---

### **2.1.3. 3.Working Formulation (WF) Sınıflaması**

NHL’da farklı sınıflama sistemleri kullanıldığı için, tedaviye yönelik yapılmış olan çalışmaların karşılaştırılması zorlaşınca, WF sınıflaması geliştirilmiştir. WF sınıflaması histopatoloji ve sitopatolojiye dayanan bir sistem olup, aslında değişik kategorilerin ortak ve ayırıcı özelliklerini göz önüne almadan sadece sıralayan bir sınıflamadır. Tümörlerin immünobiyolojik özellikleri hesaba katılmamış, immünofenotipik özelliklere göre sınıflama yapılmamıştır. Günümüzde aynı morfolojiye sahip T hücreli lenfomalar ile B hücreli lenfomaların olduğu bilinmekte ve bunların prognozları ve tedavileri farklılık göstermektedir. WF sınıflaması ile benzer klinik özellik gösteren, benzer şekilde tedavi edilen lenfomalar aynı grupta incelenmiştir (9). Working Formulation (WF) sınıflaması Tablo 2.3’te verilmiştir.

Working Formulation ve WHO sınıflaması yaygın kullanılmaktadır. Working Formulation sınıflamasına göre NHL’ler üç grupta toplanır;

1. Düşük dereceli (low grade)
2. Orta dereceli (intermediate grade)
3. Yüksek dereceli (high grade)

**Tablo 2.3. Kiel (Lennert) Sınıflaması**

---

<b>B -Hücreli</b>
<b><i>Düşük Grade'li</i></b>
. Lenfositik
Kronik lenfositik lösemi
Hairy cell lösemi
Lenfoplazmasitoid/sitik
. Plazmasitik(plazmasitom)
. Sentroblastik/sentrositik
. Sentrositik
<b><i>Yüksek Grade'li</i></b>
Sentroblastik
İmmünoblastik
Lenfoblastik
Burkitt lenfoma
Anaplastik büyük hücreli
<b>T –Hücreli</b>
. Lenfositik
<b>Kronik lenfositik lösemi</b>
Küçük serebriform hücreli
<b>Lenfoepitelyoid</b>
. Anjiyoimmünoblastik
. T-zon
. Pleomorfik küçük hücreli
. Pleomorfik, orta ve büyük hücreli
. İmmünoblastik
. Lenfoblastik
. Anaplastik büyük hücreli

---

#### **2.1.3. 4. REAL (Revised European-American Lymphoma / Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma) Sınıflaması**

İlk kez 1994'de yayınlanan bu yeni sınıflama, Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu adı verilen bir uzmanlar grubunun ortak çalışması olarak ortaya çıkmıştır. REAL sınıflamasının temeli; ayrıntılı morfolojik analizleri ve immünolojik çalışmaları temel olarak hastalıkları tanımlayan KİEL sınıflamasına dayanmaktadır. Bu sınıflamada immünoloji, moleküler genetik, sitogenetik, klinik ve prognostik bilgilerin tümü kullanılmıştır. Nodal ve ektranodal ayrımı yapılmıştır. Morfolojik özellikler belirtilmemiştir. Kullanılması kolay bir sınıflamadır. Farklı prognoza sahip lenfoma tiplerini ayırmada WF'ye üstünlüğü çalışmalarla gösterilmiştir (9,10).

#### **2.1.3. 5. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması**

1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından REAL sınıflamasında bazı düzeltmeler ve değişiklikler yapılarak yeni bir sınıflama yayınlanmıştır. Gerçekte yeni bir sınıflama sistemi değildir. WHO sınıflaması; REAL sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi ile oluşmuştur. Bu sınıflama en son 2016'da revize edilmiştir. WHO-2016 sınıflaması Tablo.2.5'te verilmiştir.

**Tablo 2.4. Working Formulation Sınıflaması**

---

**Düşük Grade'li**

**Malign lenfoma, küçük lenfositik**

**Kronik Lenfositik Lösemi ile uyumlu**

**Plazmasitoid**

**Malign lenfoma, folliküler, predominant olarak küçük çentikli hücreli**

**Malign lenfoma, folliküler, mikst küçük çentikli ve büyük hücreli**

---

**İntermediyet Grade'li**

**Malign lenfoma, folliküler, predominant olarak büyük hücreli**

**Malign lenfoma, diffüz, küçük çentikli hücreli**

**Malign lenfoma, diffüz, mikst küçük ve büyük hücreli**

**Malign lenfoma, diffüz, büyük hücreli**

**Çentikli hücreli**

**Çentiksiz hücreli**

---

**Yüksek Grade'li**

**Malign lenfoma, büyük hücreli, immünoblastik**

**Plazmasitoid**

**Berrak hücreli**

**Polimorfik**

**Malign lenfoma, lenfoblastik**

**Kıvrıntılı**

**Kıvrıntısız**

**Malign lenfoma, küçük çentiksiz hücreli**

**Burkitt**

**Non-Burkitt**

---

**Tablo 2.5. Dünya sağlık örgütü sınıflaması—2016**

---

**Matur B-hücreli neoplazmlar**

Kronik lenfositik lösemi/ B hücreli küçük lenfositik lenfoma

Monoklonal B-hücreli lenfositozis\*

B hücreli prolenfositik lösemi

Splenik marjinal zon lenfoma

Saçlı hücreli lösemi

Splenik B-hücreli lenfoma/lösemi, sınıflandırılmamış

Splenik diffüz kırmızı-pulpa küçük B-hücreli lenfoması

Saçlı hücreli lösemi-varyant

Lenfoplazmositik lenfoma

Waldenström makroglobulinemiası

Önemi belirsiz Monoklonal gammopati (MGUS), IgM\*

μ ağır zincir hastalığı

γ ağır zincir hastalığı

α ağır zincir hastalığı

Önemi belirsiz Monoklonal gammopati (MGUS), IgG/A\*

Plasma Hücreli Myeloma

Kemiğin Soliter Plazmasitomu

Extraosseöz Plazmasitom

Monoklonal immunoglobulin depo hastalıkları\*

Ekstranodal Marjinal Zone B Hücreli Lenfoma

Mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun Extranodal marginal zon lenfoması (MALT lenfoma)

Nodal marjinal zone B hücreli lenfoma

Pediyatrik nodal marjinal zone B hücreli lenfoma

Foliküler lenfoma

--In-situ folliküler neoplazi\*

--Duodenal-tip folliküler lenfoma\*

Pediyatrik-tip folliküler lenfoma\*

IRF4 rearanjmanlı büyük B hücreli lenfoma\*

Primer kütanöz folliküler-merkezli lenfoma

Mantle hücreli lenfoma

---

---

İn situ mantle hücreli neoplazi\*

Diffüz Büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), NOS

Germinal merkezli B-hücreli tip\*

Aktive B-hücreli tip\*

T-hücresi/histiositten-zengin Büyük B-hücreli lenfoma

Santral Sinir Sistemin Primer DBBHL

Primer kütanöz DBBHL, bacak tipi

EBV+ DBBHL, NOS\*

EBV+ mukokütanöz ülser\*

Kronik inflamasyonla ilişkili DBBHL

Lenfomatoid granüloatozis

Primer Mediastinal (timik) Büyük B-hücreli lenfoma

Intravasküler büyük B-hücreli lenfoma

ALK+ Büyük B-hücreli lenfoma

Plasmablastik Lenfoma

Primer Efüzyon Lenfoması

HHV8+ DBBHL, NOS\*

Burkitt Lenfoma

11q aberasyonu + Burkitt-benzeri lenfoma\*

High-grade B-hücreli lenfoma, MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearranjmanı +\*

High-grade B-hücreli lenfoma, NOS\*

B-hücreli lenfoma, Sınıflandırılmamış, DBBHL ve Klasik Hodgkin lenfoma arasında özellik gösteren\*

---

### **Matür T and NK Hücreli Neoplazmlar**

T hücreli Prolenfositik Lösemi

T Hücreli Büyük Granüler Lenfositik Lösemi

NK Hücreli Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Agresif NK Hücreli Lösemi

Çocukluk çağı Sistemik EBV+ T-hücreli lenfoması\*

Hidroa Vassiniiform-benzeri lenfoproliferatif hastalık\*

---

---

Erişkin T-hücreli Lösemi/Lenfoma

Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma,nazal tip

Enteropati Tip T Hücreli Lenfoma

Monomorfik Epitelotropik İntestinal T-hücreli Lenfoma\*

GI Sistemin Indolent T-Hücreli Lenfoproliferatif Hastalığı\*

Hepatosplenik T hücreli Lenfoma

Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma

Mikozis Fungoides

Sézary Sendromu

Primer Kütanöz CD30+ T-hücreli Lenfoproliferatif Hastalıklar

Lenfomatoid Papulozis

Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Primer Kütanöz  $\gamma\delta$  T-Hücreli Lenfoma

Primer Kütanöz CD8+ Agressif Epidermotropik Sitotoksik T-hücreli lenfoma

Primer kütanöz Akral CD8+ T-Hücreli Lenfoma\*

Primer Kütanöz CD4+ küçük/orta T-hücreli Lenfoproliferatif hastalık

Periferik T Hücreli lenfoma, NOS

Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma

Foliküler T-hücreli lenfoma\*

TFH fenotipli Nodal Periferik T-hücreli lenfoma\*

Anaplastik Büyük- hücreli lenfoma, ALK+

Anaplastik Büyük- hücreli lenfoma, ALK-\*

Meme implantı- ilişkili Anaplastik Büyük Hücreli lenfoma\*

### **Hodgkin Lenfoma**

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin lenfoma

Klasik Hodgkin lenfoma

Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin lenfoma

Lenfosit-Zengin Klasik Hodgkin lenfoma

Miks Sellüler Klasik Hodgkin lenfoma

Lenfosit fakir Klasik Hodgkin lenfoma

---



---

## **Posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLD)**

Plasmasitik hiperplazi PTLD

İnfeksiyöz Mononükleozis PTLD

Florid Folliküler Hiperplazi PTLD\*

Polimorfik PTLD

Monomorfik PTLD (B- and T-/NK-hücre tipi)

Klasik Hodgkin lenfoma PTLD

### **Histiositik and dendritik hücreli neoplasmlar**

Histiyositik sarkom

Langerhans Hücreli histiyositozis

Langerhans Hücreli sarkom

Belirsiz Dendritik hücreli tümör

İnterdijited Dendritik hücreli sarkom

Foliküler dendritik hücreli sarkom

Fibroblastik retiküler hücreli tümör

Dissemine juvenil ksantogranuloma

Erdheim-Chester hastalığı\*

---

\*2008 sınıflamasındaki değişiklikler.

### **2.1.4. NON-HODGKİN LENFOMANIN ETYOLOJİSİ**

NHL oluşumunda; özellikle genetik yatkınlık, radyasyon, pestisitler ve herbisitler, çevresel faktörler, transplantasyon ve immün yetmezlikler (konjenital, akkiz) suçlanmaktadır.

Organ transplantasyonu sonrasında yapılan immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak ve AIDS'li hastalarda lenfoma riski artmıştır (11).

Çevresel ajanlar ve kazanılmış genetik bozuklukların hastalığın etiolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı B hücreli lenfomaların sebebi olan Epstein-Barr Virüsü (EBV), endemik Burkitt Lenfomalı olguların %95'inde, endemik olmayanların %20'sinde tespit edilmiştir (12). Bu lenfoma tipinde 8.kromozomdan 14.kromozoma translokasyon vardır (12). Erişkin T hücreli lösemi/lenfomaların, HTLV-1 (İnsan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü) ile ilişkili olduğu görülmüştür (12).

NHL hastalarının büyük çoğunluğunda kromozom anomalisi vardır. En sık görülen kromozom anomalileri t(8;14) ve t(14;18)'dir. Moleküler düzeyde, bu translokasyonlar, onkojen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır (12).

Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritamatozus, Sjögren Sendromu, Hashimoto Tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarda ve Çölyak Hastalığında NHL görülme sıklığı artmıştır (13). Otoimmün süreçlerde devam eden inflamasyon durumunun ve bozulmuş T hücre fonksiyonlarının, NHL gelişimine katkı sağladığı bilinmektedir (13).

Helicobacter pylori; kronik gastrit ve peptik ülser zemininde, mide lenfoması gelişiminde risk artışına neden olmaktadır (14). Lenfoproliferatif hastalığın, H. pylori eradikasyon tedavisi ile gerilediği bildirilmiştir (14).

**Tablo.2.6.NHL 'da Sitogenetik Etyoloji**

t(8;14)	Burkitt's lenfoma % 80-90
t(14;18)	Foliküler lenfoma %70-90
t(11;14)	Mantle cell lenfoma % 70-75
t( 2;5)	Anaplastik büyük hücreli lenfoma % 50
Trizomi 12 (%30)	
13q(%25), 11q, 17p	Kronik lenfositik lösemi
Bcl-2(% 30)	
Bcl-6(% 45)	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
t(11,18)	Prolenfositik lösemi
Trizomi 3, trizomi 18	Marginal zon lenfoma

**Tablo 2.7. NHL 'da Genel Etyoloji**

1. Genetik yatkınlık
2. Radyasyon
3. Pestisitler, herbisitler Ajanlar
4. Çevresel faktörler
5. Transplantasyon
6. İmmün yetmezlikler (konjenital, akkiz)

**Tablo 2.8.NHL ‘da İnfeksiyöz etyoloji**

---

1- HIV	(Diffüz büyük B hücreli L., Burkitt L., Castleman Hastalığı)
2- HTLV-1	(Erişkin T hücreli lösemi/ lenfoma)
3 -EBV	(Burkitt L.,T-NK hücreli lenfoma-nazal tip)
4- HHV-8	(Kaposi Sarkoma, Primer efüzyon lenfoması)
5- HCV	(Splenik marjinal zon lenfoması, Mikst kriyoglobulinemi)
6- SV-40	(DBBHL, Foliküler L.)
7- <i>Helicobacter pylori</i>	(Gastrik MALT lenfoma)

---

### **2.1.5. NHL KLİNİK**

Non-Hodgkin Lenfoma, lenf bezlerin lokal ya da yaygın, ağrısız büyümesiyle karakterize bir hastalıktır. Hastaların çok azında lenf bezleri ağrılıdır. Sıklıkla servikal, supraklavikuler, aksiller, ingiunal ve diğer bölge lenf bezleri tutulur. Son altı ay içinde %10’dan fazla kilo kaybı olması, ateş ve gece terlemesi B semptomları olarak adlandırılır. Mide, bağırsaklar, kemik, cilt, akciğer, tükürük bezleri, meme ve santral sinir sistemi, oral kavite, göz kapağı en sık görülen ektranodal yerleşim bölgeleridir. Non-Hodgkin Lenfomalı hastalarda karaciğer, dalak ve kemik iliği infiltre olabilir. Vena Cava Superior Sendromu, T-Hücreli Lenfoblastik Lenfomada veya DBBHL’da görülebilir. Primer Akciğer tutulumu en sık düşük gradeli B-Hücreli lenfomalarda görülür (15).

Hastalık kendisini doğrudan ve sadece ekstralenfatik organlarda ortaya koymuşsa primer ektranodal lenfoma olarak adlandırılır. Gastrointestinal sistem ve waldeyer halkası prezentasyonda en sık rastlanan ektranodal tutulum bölgelerini oluşturur. İmmünoblastik ve diffüz büyük B hücreli lenfomalarda ektranodal tutulum sık görülürken, T-Hücreli lenfoblastik lenfomada mediastinal tutulum daha sık görülür. Belirgin sitopeni nadirdir. İmmün mekanizma kaynaklı sitopeni olabileceği gibi hipersplenizm ve hemofagositoz da sitopeniden sorumlu olabilir. GİS tutulumuna bağlı olarak; abdominal kitle, karın ağrıları, GİS kanaması, intestinal obstrüksiyon, diyare gibi semptomlar olabilir. Obstrüksiyon veya metabolik komplikasyonlar sonunda akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Mukozis Fungodis ve ATLL (Erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma) gibi cilt tutulumu yapan lenfomalar dışında da lenfomalara ait cilt

tutulmaları olabilir ve özellikle baş boyun bölgesinde sık olmak üzere kırmızı-mor nodüller görülebilir (15).

### **2.1.6. NHL TANI**

Lenfoma tanılı hastaların öncelikle öyküsü alınmalı, fizik muayenesi, LAP yerleşimi ve organomegali açısından ayrıntılı bir şekilde yapılmalıdır. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri için laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır (15). Tümör hücrelerinin çoğalmasını göstermesi ve prognozu etkilemesi nedeni ile LDH düzeyi ölçülür (15).  $\beta$ 2 mikroglobülin düzeyinin tedaviye yanıtı öngörmede yardımcı olması nedeniyle, her hastada ölçülmesi önerilmektedir (15). Hastalık yayılımını değerlendirmek için toraks, abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir.

Non-Hodgkin Lenfomada, tanı koydurucu nitelikte bir laboratuvar parametresi yoktur. Lenfoma tanısını doğrulamak için lenf nodunun eksizyonel biyopsisi yapıp, uygun doku biyopsisinin histolojik incelemesi gereklidir. Ekstranodal yerleşimli hastalıkta ise tutulmuş bölgede uygun şekilde biyopsi alınarak tanıkonur. Histolojik tanı konmuş hastalarda evrelemek için, PET-CT çekilir, kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (15).

### **2.1.7. NHL EVRELEME**

Tedavi yöntemi seçimi için klinik evreleme önemlidir. Hodgkin hastalığı için 1971 yılında geliştirilen Ann Arbor evreleme sistemi, NHL içinde kullanılmıştır. Bu sistem hangi hastaların kemoterapi, hangi hastaların radyoterapi programına alınmaları konusunda yorum yapma olanağı verir. Ann Arbor sınıflamasında tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne alınmamıştır. Oysa büyük tümör kitlesi (Bulky) kötü prognoz yönünde önemli bir prognostik faktördür. Günümüzde bu eksikliği gidermeyi hedefleyen yeni bir sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. **Costwolds** olarak adlandırılan bu sınıflandırma genelde Ann Arbor sınıflamasına benzer şekildedir. Ann Arbor Evrelemesi'nden farklı olarak tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne alınır. Ayrıca Evre III olguları farklı lenf bezleri tutulumlarına göre alt gruplara ayrılır. Evre III'de diafragmanın her iki tarafında tutulum varsa, tutulum üst abdomen ile renal ven üstündeyse Evre III-1; tutulum pelvik, paraaortik ve mezenterik lenf nodlarını içeriyorsa Evre III-2 diye adlandırılır. Tümör kitlesi toraks çapının 1/ 3'ünden fazla olanlar için X

tanımlanmıştır (9). Non-Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi (Costwolds Evrelemesi) tablo 2.8’de gösterilmiştir.

### **2.1.8. NHL TEDAVİ**

Tedavi; hastanın fizyolojik durumu, histolojik tipi ve klinik evresi göz önüne alınarak yapılır. Tedavi seçenekleri kemoterapi ve radyoterapidir (8).

Düşük dereceli lenfomalarda hastalar nadir olarak lokalize hastalıkla başvurduğunda, bölgesel radyoterapi uzun süreli kontrol sağlar. Ancak radyoterapiden 10 yıl sonra dahi nüks görülebilir. Orta dereceli hastaların yaklaşık yarısı lokalize hastalıkla başvurur ki, bu hastalara kombinasyon kemoterapisi ve bölgesel radyoterapi uygulanmalıdır. Bu hastalara CHOP-R ilaç kombinasyonu standarttır. Tam yanıt verenlerin yaklaşık %70’inde kür sağlanır (16).

NHL’de klinik çalışmalar genellikle, indolent ve agresif lenfoma ayırımına göre yapılmıştır. Asemptomatik ve yeni tanı almış indolent lenfomalarda, “izle, bekle ve gör” yaklaşımı uygulanır. İzlem sırasında, hastada yakınmaların ortaya çıkması halinde, hastaya tedavi verilmesi önerilmektedir (16,17). Ancak hastaların çoğu ileri evrede ve semptomatik geldikleri için genellikle antrasiklin içeren tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Önerilen tedaviler; ağızdan klorambucil, CVP (siklofosfamid, vincristin, prednisolon), fludarabin veya antrasiklin içeren tedavilerdir (16).

Agresif lenfomalarda en sık kullanılan sistemik tedavi, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) tedavisidir. CHOP ve Rituximabın (R-CHOP) birlikte kullanımı, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma’da standart tedavidir (18). Hastalığın relaps olması durumunda ise Otolog hematopoetik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi önerilmektedir.

**Tablo 2.9. Non-Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi (Costwolds Evrelemesi)**

EVRE	AÇIKLAMA
EVRE- I	Bir lenf nodu bölgesi tutulumu
EVRE- IE	Tek bir ekstralenfatik lokal bölge tutulumu veya direkt yayılım ile tutulum
EVRE- II	Diyaframın bir tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinde tutulum
EVRE- IIE	Tek bir lenf nodu bölgesi ve tek bir ekstralenfatik bölgenin lokalize tutulumu
EVRE- IIS	Dalak tutulumu
EVRE- IIES	Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralenfatik bölge ve dalak tutulumu
EVRE- III *(1,2)	Diafragmanın her iki tarafında tutulum *1:Üst abdomen –renal ven üstü, 2:Pelvik,paraaortik ve mezenterik lenf nodu tutulumu
EVRE- IIIE	Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralenfatik tutulum
EVRE- IIIES	Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralenfatik bölge ve dalak tutulumu
EVRE- IV	Yaygın ekstralenfatik/organ tutulum
A	Sistematik semptom yok
B	Ateş,gece terlemesi veya kilo kaybı
X	*10 cm aşan veya mediasteninin 1/3'ünden büyük kitle

\*Costwolds evreleme sistemine göre eklenmiştir

**Tablo 2.10. NHL Tedavisinde kemoterapi protokolleri**

CHOP	Siklofosfamid + Doksorubisin+ Vinkristin + Prednizon
R-CHOP	Ritüksimab + Siklofosfamid + Doksorubisin+ Vinkristin + Prednizon
CVP	Siklofosfamid + Vinkristin + Prednizon
MACOP-B	Metotoreksat + Adriamisin + Siklofosfamid + Vinkristin + Prednizon + Bleomisin
Klorambusil	
Fludarabine	
FC	Fludarabine + Siklofosfamid
DHAP	Sisplatin + Sitarabin + Dexametazon
ICE	İfosfamid + Karboplatin + Etoposid

NHL'lerin çoğunun hücre yüzeyinde CD20 reseptörleri vardır. Bu reseptörler tümör hücrelerinin büyüme, gelişme ve çoğalmasında görev almaktadır. Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak, bu CD20 reseptörlere karşı spesifik bir monoklonal antikor geliştirilmiştir. 1997'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanan Rituximab (Mapthera), NHL tedavi seçeneklerine girmiş ve hastalığın seyrini değiştirmiştir. Önceleri NHL standart birinci basamak tedavisinde kullanılmamış sadece tedaviye dirençli veya nüks B hücreli NHL tedavisinde kullanılmış, ancak yapılan birçok çalışma ile artık Ritüksimab günümüzde birinci basamak tedavide yer almaktadır. Rituximab IgG yapısında, B hücre yüzey antijeni CD20'e spesifik olarak bağlanan monoklonal bir antikordur. Rituximab CD20 pozitif hücrelerde kompleman-bağımlı ve antikor-bağımlı sitotoksik etkileri indüklemektedir. Rituximab aynı zamanda apoptozu indükler ve kemoterapiye dirençli lenfoma hücrelerinin kemoterapiye duyarlı hale gelmesini sağlamaktadır. Günümüzde kemoterapi protokolleri ile birlikte monoklonal antikor tedavilerini de içeren yeni tedavi stratejileri geliştirilmiştir (18).

Günümüzde rituximabın endikasyonları;

- 1- CD20+ DBBHL'de CHOP yada diğer antrasiklinli tedavilerle birinci basamakta,
- 2- Folliküler lenfomada CVP ile birlikte birinci basamakta,

3- Folliküler lenfomada ilk basamakta uygulanan CVP sonrasında tek ajan olarak idamede,

4- Nüks ya da dirençli Folliküler lenfomada tek ajan olarak,

5- Nüks yada dirençli düşük dereceli lenfomada tek ajan olarak kullanılmaktadır (18).

Lenfomaların standart tedavisi; DBBHL'nın da tedavisi olan Rituximab ile kombinasyonlu tedavi yani R-CHOP tedavisidir.

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

### **Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve OKİT**

Nüks olmuş DBBHL'da, otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) standart tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Rituksimab + antrasiklin bazlı kemoterapi rejimi almış hastalar değerlendirilir. Hematopoetik komorbidite indeksi düşük ve 70 yaşın altındaysa hasta, kurtarma rejimi olarak yüksek doz kemoterapi (YDK) verilir, takiben otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKİT) uygulanır. Refrakter hastalıkta ise OKİT tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır. İlk basamak tedavi sonrası özellikle 12 ay içerisinde nükseden ya da tedaviye dirençli olguların prognozu kötü olup bu hastalarda, OKİT ile de başarısız olunursa allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT) düşünülebilir (19).

### **Folliküler Lenfoma (FL) ve OKİT**

Birinci basamakta otolog kök hücre naklinin (OKİT) faydası sınırlıdır (19). Bu nedenle, birinci basamak tedaviye yanıt elde edilen olgularda OKİT önerilmemektedir. Erken dönemde nükseden FL'de tercih edilebilir (19). Tedaviye dirençli olgularda ise OKİT'in etkinliği düşüktür.

### **Mantle Hücreli Lenfoma (MCL) ve OKİT**

CD20 monoklonal antikörünün geliştirilmesinden önce, MHL'de ilk basamak tedavi olarak OKİT kabul görmekteydi. Günümüzde OKİT; standart tedavi rejimi



sonrası nükseden hastalarda kullanılmaktadır. Tedaviye dirençli hastalardaki uygulamada ise her hangi bir yararı olduğu gösterilememiştir (19).

#### **2.1.10. NON-HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİNDE ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ NAKLİNİN YERİ**

NHL'da AKİT (Allojenik Kemik İliği Nakli); Otolog Kök Hücre naklinden sonra, nüks eden hastaların, üçüncü basamak tedavisinde önerilmektedir.

#### **2.1.11. NHL PROGNOZ**

Hastalığın histopatolojisi ve evresi, hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtını önemli derecede etkiler. Klinik parametreler ile prognoz ilişkisini göstermek için 1993'de Uluslararası Prognostik İndeks geliştirilmiştir. Uluslararası Prognostik İndeks, tedaviyi belirlemede Ann Arbor evreleme sisteminden daha faydalı olmaktadır (20,21).

Yüksek risk sınıflarının belirlenmesi, daha yoğun ve agresif tedavi rejimlerinin uygulanması açısından önemlidir. FL'ların büyük çoğunluğunun ileri evrede ve ileri yaşta olması nedeni ile IPI kullanılarak yapılan risk ayırımı yetersizdir. Bu nedenle IPI den farklı olarak; performans durumu yerine hemoglobinin, ektranodal bölgeler yerine nodal bölge sayısının kullanıldığı Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) skorlaması geliştirilmiştir (22).

Histopatolojisi ve hastalığın evresi hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtını önemli derecede etkiler. T-hücreli lenfoma hastalarında prognoz genellikle B hücrelilerden daha kötüdür. Klinik parametreler ile prognoz ilişkisini göstermek için Uluslararası Prognostik İndeks geliştirilmiştir (Tablo 2.11). Uluslararası Prognostik İndeks, tedaviyi belirlemede Ann Arbor evreleme sisteminden daha faydalı olmaktadır (1).

**Tablo 2.11. NHL’de prognostik faktörler**

• IPI Skoru	CRP
- Evre	ESH
- Yaş	β2 Mikroglobülin
- LDH	Sitogenetik
- Ekstranodal tutulum sayısı	İmmunofenotip
- Performans durumu	Albümin
• Anemi	Kemik iliği tutulumu
• Bulky hastalık	

Proliferasyon indeksi, bağımsız prognostik özellik olarak belirlenmiştir. Ki67 nükleer boyanması ile incelenir. Tüm morfolojik tiplerde Ki67 pozitifliği sadece neoplastik hücrelerin olduğu alanlarda değerlendirilerek indeks yüzde olarak patoloji raporunda tanıdan sonra verilmelidir. Proliferasyon indeksinin >%40 olması kötü prognostik özelliklerdendir (16,23).

**Tablo 2.12. NHL kötü prognoz kriterleri (20)**

Kötü prognoz kriterleri

Histolojik tipin agresif olması,

Kemik iliği tutulumu,

Serum LDH yüksekliği (500 ve üzeri),

İleri klinik evre(evre III veya IV),

Tanı konulduğu zamanki yaşın 60’tan büyük olması,

Beta 2-Mikroglobulin (β2M) düzeyin yüksek olması,

Hastanın performans durumunun düşük olması,

Ekstranodal tutulan bölge sayısının 2 veya daha fazla oluşu

Büyük tümör kitlelerinin varlığı (10 cm’den büyük)

Ki-67 antijen pozitifliği (19,20)

**Tablo 2.13. Uluslararası Prognostik İndeks**

---

**International NHL Prognostic Index (IPI)**

Yaş >60

Serum LDH düzeyinde artış

Performans durumu (ECOG  $\geq$ 2)

Ann Arbor Evresi evre III veya IV

Ekstranodal tutulum bölgesi sayısı  $\geq$ 2

**60 yaşından küçük hastalar için**

Performans durumu (ECOG  $\geq$ 2)

Serum LDH düzeyinde artış

Ann Arbor Evresi evre III veya IV

---

**2.1.12. NHL İZLEM**

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir.

Biyolojik davranışlarına göre NHL; indolent, agresif, yüksek derecede agresif, lokalize indolent olarak gruplandırılmıştır (9).

**1-İndolent Lenfomalar;**

İleri yaşta görülmektedir. Hastaların %80'den fazlası ileri evrededir. Kemik iliği ve çevresel kan tutulumu siktir. Düşük çoğalma hızına sahiptir.

**2- Agresif Lenfomalar**

Her yaşta görülebilmektedir. Çoğalma hızı yüksektir. Tedavi ile %70-80 tam remisyon sağlanmaktadır.

**3-Yüksek derecede agresif lenfomalar,**

Sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde görülür ve tanı anında ileri evrededir. Kemik iliği ve çevresel kan tutulumu siktir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu siktir.

**4-Lokalize indolent lenfomalar**

Her yaş grubunda görülmektedir. Hastalık sınırlı kalmaya eğilimlidir. Tedavi ile kür sağlanabilir.

**A-İndolent lenfomalar**

1- Foliküler Lenfoma

2- Küçük hücreli lenfositik lösemi/lenfoma

- 3- Kütanöz T-hücreli lenfoma
- 4- Lenfoplazmositik lenfoma
- 5- Marjinal Zon lenfoma
- 6- Mukoza ile ilişkili lenfoma (MALT)
- 7- Waldenström Makroglobulinemisi

### **B-Agresif lenfomalar**

- 1- Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
- 2- Mantle Hücreli Lenfoma
- 3- Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması
- 4- Burkitt Lenfoma
- 5- T-Hücreli Lenfoma

## **2.2. İNDOLENT LENFOMA ALTTİPLERİ**

### **2.2.1. Folliküler Lenfoma**

Tüm lenfomaların %20-23'ünü oluşturur. Avrupa ve ABD'ye göre ülkemizde daha az sıklıkla görülür. Olguların çoğu tanı sırasında ileri evrededir. Kemik iliği ve karaciğer tutulumu sıktır. Folliküler lenfoma immünofenotip: CD19 (+), CD20 (+) ve CD22 (+) ve CD10 (+)'dir. Ayrıca bcl-2 ve bcl-6 proteinlerini eksprese ederler. Folliküler lenfoma CD5 (-), CD23(-), CD43 (-) ve CD11c(-) negatiftir. Folliküler lenfoma hastaların %80'inde t(14;18) translokasyonu vardır (25).

Foliküler lenfoma (FL), ikinci sıklıkta görülen bir non-Hodgkin lenfoma alt tipi olup batı dünyasında görülme sıklığı yüksektir (25). Biyolojik olarak, tümör hücreleri ,normal germinal merkez B hücrelerinin habisleşmiş karşılığıdır. Makrofajlar, folikül dendritik hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri ve T lenfositlerden oluşan heterojen bir hücre grubu tümör mikro çevresini oluşturur. Genel olarak FL indolen bir seyir izler ve çoğu hasta yaygın hastalığa rağmen asemptomatiktir. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede (III ve IV) tanı alırlar.

Tanı için mutlaka eksizyonel lenf nodu biyopsisi tercih edilmelidir. Histolojik rapor Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre verilmelidir.

FL her büyük büyütme alanındaki sentroblast (büyük çentiksiz folikül hücresi) sayısına göre grade 1, 2 ve 3 olarak ayrılır; grade 3 olgular 3A ve 3B olmak üzere ikiye ayrılır. Grade 1, 2 ve 3A benzer histolojik ve moleküler özellikler taşır ve yavaş bir seyir izler. Grade 3B ise histolojik olarak diffüz büyük B hücreli lenfomaya benzer, farklı moleküler özellikler gösterir ve klinik olarak daha agresiftir.

FL tedavi secimi hastalığın evresine göre planlanacağı için evrelemenin doğru yapılması özellikle az sayıdaki erken evre hastalarda (%10-15) önemlidir. Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (24). Kemik iliği biyopsisi, aspirasyonu ve akım sitometresi incelenmelidir.

Risk değerlendirme için FL uluslararası prognostik indeks (FLIPI) kullanılmalıdır. Yakınlarda geliştirilen revize FLIPI-2 (beta-2 mikroglobulin, lenf nodu çapı, kemik iliği tutulumu ve hemoglobin düzeyi) tedavi ihtiyacı olan hastalar için önerilmektedir. FLIPI, tablo 14’de aşağıda görülmektedir.

**Tablo 14. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)**

**Prognostik faktörler**

Yaş	>60
Ann-Arbor Evresi	III-IV
Hemoglobin düzeyi	<12mg/dl
Serum LDH düzeyi	>250
Nodal bölge sayısı	>4

**Öneriler**

- Seçilmiş olgularda “bekle ve gör” uygulanır.
- Standart tedavi TART’dır ve küratiftir. Önerilen doz 24-36 Gy’dır.
- Kemoterapi ardından radyasyon tedavisi verilebilir.
- Semptomatik veya yüksek tümör yükü olan olgularda R-bendamustin, R-CHOP, R-CVP önerilir.

İleri evre asemptomatik FL olgularında tedaviye erken başlamanın, genel sağkalıma olumlu etkisi gösterilememiştir (24). FL’li olguların büyük çoğunluğunda küratif tedavi modalitesinin henüz olmaması, sekonder neoplazi riski varlığı ve %10-20

olguda spontan gerileme olasılığı bulunması nedeniyle tedaviye semptomatik nodal veya ektranodal hastalık, organ disfonksiyonu, B semptomları veya sitopeniler varlığında başlanmalıdır.

Seçici oral fosfoinositid 3-kinaz inhibitörü olan **idelalisibin**, dirençli indolan non-Hodgkin lenfoma hastalarında yarar sağladığı gösterilmiştir (26). İdelalisib en az iki sıra tedavi almış nüks FL tedavisinde, FDA ve Avrupa ilaç kurumu onayı almıştır.

Monoklonal antikörelara (Ritüksimab) radyoisotop eklenerek işaretlenmiş ve tümör dokusunun daha etkili şekilde yıkılması amaçlanmıştır. Bu şekilde lenfoma tedavisinde radyoaktif işaretli iki ajan onay almıştır. Bunlardan biri Yitrium 90 ile işaretli (**Y90-İbritumomab**), diğeri Iyot 131 ile işaretli (**I131-Tositumomab**) olanıdır. Her iki ajanda öncelikle indolent lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde relaps gösteren veya refrakter CD20-pozitif Düşük-dereceli Lenfomalar, Folliküler Lenfomalar veya Transforme B-hücreli Lenfoma için onaylanmış olan radyoimmünoterapilerdir (27).

### **2.2.2.Marjinal Zon Lenfomaları**

Marjinal Zon Lenfoma (MZL), Non-Hodgkin Lenfomalar (NHL) arasında üçüncü sıklıkta görülen lenfoma alt tipidir. Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) tipi NHL'lerin %7'sini oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 60'dır ve kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla görülür (29).

Üç ana alt tipe ayrılmaktadır: (29)

- 1.Ektranodal Marjinal zon lenfomaları (MALT Lenfoma)
2. Nodal Marjinal zon lenfomaları
3. Splenik marjinal zon lenfoması

En sık MALT lenfoma alt tipi görülürken, en nadir Nodal MZL alt tipi görülür. Tanı midenin MALT lenfomasında daha çok mide biyopsi örneklerinden konur. Patoloji preparatları güvenilirlik açısından deneyimli hematopatologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü'nün son sınıflamasına göre değerlendirilmelidir (29). Tanı için immünohistokimya paneli CD20, CD10, CD5, Siklin D1 boyalarını içermelidir. Aktif *Helicobacter pylori* immünohistokimya ile gösterilemez ise üre nefes testi, seroloji ve/veya dışkıda antijen testi ile dışlanmalıdır. Rutin histoloji ve immünohistokimya

çalışmalarına ek olarak t (11;18) (p21;p21) tayini antibiyotik tedavisine muhtemelen yanıt vermeyecek hastaları öngörmede faydalı olabilir (1).

### **2.2.2.1. Ekstranodal Marjinal zon lenfomaları**

#### **(MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue))**

Tüm NHL'lerin %8'ini oluşturur. En sık mide tutulur (%34). Tutulan diğer alanlar; akciğer, tükürük bezleri, tiroid bezleri, deri ve bağırsaklardır. Tanıda çoğu hastalık lokalizedir. %50 olguda t(11;18) translokasyonu vardır.

Gastrik MALT lenfoma *Helicobacter pylori* ile ilişkilidir ve antibiyoterapi bazı vakalarda remisyon sağlar. Onkolojik tedavi, antibiyoterapiden 2-3 ay sonra yapılan endoskopi kontrolünde hastalık devam etmesi durumunda düşünülmelidir. Lokalize hastalıkta radyoterapi tercih edilen tedavi yöntemidir. Cerrahi tedavi, midede multifokal tutulum olması nedeniyle cerrahi sonrası nükslerin sık görülmesi ve morbidite nedeniyle önerilmemektedir. Ancak komplikasyonların (kanama, perforasyon vb) tedavisinde cerrahi uygulanmalıdır (28).

### **2.2.2.2. Mide-dışı MALT Lenfomaları**

Sjogren sendromuna sekonder tükürük bezinde, *Chlamidya psittaci*'ye bağlı göz adneksinde, *Borrelia burdoferie*'ye bağlı deride, Hashimoto tiroiditine bağlı tiroidde MALT lenfoma olabilir. Göz adneksinde olması durumunda doksisisiklin (2x100 mg 3 hafta boyunca) ile Chlamidya psittaci eradikasyonu önerilir (30). Yanıt vermeyen veya semptomatik, erken girişim gerektiren evre I-II hasta grubunda tutulu alan radyoterapisi (TART) tercih edilen tedavi yöntemidir.

Deride MZL tanısı olan hastalarda tedavi çoğunlukla gerekmezken, cerrahi sınırı negatif olan eksizyonlar tedavi edici olabilir. Kemoterapi sadece ileri evre hastalarda uygulanmalıdır. Evre III-IV olan hastalar foliküler lenfoma gibi tedavi edilmelidir.

### **2.2.2.3. Splenik Marjinal Zon Lenfomaları**

Hepatit C virüsü (HCV) pozitifliği sıklıkla eşlik etmektedir ve HCV tedavisi ile SMZL'de iyileşme görülebilir (31). Asemptomatik hastalarda tedavisiz izlem önerilir. Hastaların semptomatik olması durumunda, splenektomi ön planda önerilmektedir (32).

Kemoterapi, cerrahi uygulanamayacak hastalarda veya cerrahi sonrası progresif hastalıkta gündeme gelebilir.

Nodal MZL, HCV ile birlikte görülebilir ve HCV (+) hastalarda kemoterapi kararı öncelikle anti-viral tedavi değerlendirildikten sonra verilmelidir. IPI ve FLIPI, NMZL'li hastalarda riski öngörebilmektedir.

### **2.2.3. Küçük Lenfoblastik Lenfoma (SLL/KLL)**

Tüm lenfomaların %4-5'ini oluşturur. Yetişkinlerde en sık görülen lösemidir. KLL'nın dokudaki karşılığı olarak kabul edilir. Tanıda periferik kanda lenfosit sayısı 5.000 mikrolitrenin altında olmalıdır. Bu değer üstünde ise KLL olarak adlandırılır. Tipik CD19 (+), CD20 (+), CD5 (+), CD23 (+) bulunur. Olguların 1/3'ünde tedavi gerekmez, 2/3'ünde ise ya takiplerde yada tanı konulduğunda tedaviye başlanır. Bazılarında Trizomi 12 saptanır. SLL/ KLL hastalarının % 3-10'nunda agresif seyirli Büyük Hücreli Lenfoma (Richter sendromu) gelişmektedir. Tedavide; Klorambusil, CVP, F, FC, FCR kullanılabilir (34,35).

### **2.2.4. Mikozis Fungoides/SEZARY SENDROMU**

CD4 (T-helper) fenotipinin hakim olduğu T hücreli cilt lenfomasıdır. Ciltte yama tarzında döküntüler, plak yada nodüler lezyon olarak görülebilir. Yavaş seyirlidir. Sezary sendromunda ise yaygın eritemli döküntü ve periferik kanda atipik çetikli lenfositler (serebriform, sezary hücreleri) görülür. Prognozu daha kötüdür (1).

## **2.3. AGRESİF LENFOMA ALTTİPLERİ**

### **2.3.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma**

En sık görülen NHL tipidir. Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde sıktır. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tüm Non-Hodgkin lenfomaların %30-58'ini oluşturur. İnsidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Agresif lenfomaların prototipidir. Tanıda histolojinin yanısıra immünofenotip çalışmaları gerekmektedir. Diffüz Büyük B Hücreli lenfomalar genelde CD20 (+), CD45 (+), CD3 (-), Cyclin D1(-) olmalıdır. Mantle hücreden CD5 (-) olmasıyla ayrılmaktadır. DBBH lenfomaların yaklaşık %30'u



ekstranodal alanlardan köken almaktadır. Ekstranodal alanlardaki farklılık nedeniyle tanı incelemeleri ve tedavileride farklılık gösterir (33).

Erken evre hastalıkta (evre I-II); 4 kür sonrası ara değerlendirmede tam yanıt elde edilen hastalarda, tedavi 6 kür ile sonlandırılır, kısmi yanıtı hastalarda planlanan tedavi 8 küre tamamlanır. Kitlesel (bulky) hastalık erken evre bile olsa ileri evre gibi tedavi edilmelidir (1,33).

İleri evre hastalıkta (evre III-IV); R-CHOP protokolu 21 günde bir 6-8 kür uygulanır. Dört kür sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda tedavi 6 kür ile sonlandırılır, kısmi yanıtı hastalarda planlanan tedavi 8 küre tamamlanır. Ara değerlendirmede kısmi yanıtı ulaşamayan ya da dirençli veya progresif hastalığı olan hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır (21).

Var olan tedavi seçeneklerine yanıt vermemiş hastalar, aşağıdaki yeni ajanlar ile tedavi edilebilir;

- 1- Bendamustin ile Rituksimab
  - 2- Gemsitabin bazlı tedaviler (GDP, Gem-P, R-GemOx)
  - 3- Syk (spleen tyrosine kinase) inhibitörleri (Fostamatinib)
  - 4- Geri dönüşsüz bruton kinaz inhibitörü olan İbrutinib
- (36,37)

### **2.3.1.1. Primer Testis Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoması**

60 yaşın üzerindeki erkeklerde en yaygın testiküler kanser; primer testiküler lenfomadır. Testis tutulumu olan hastalarda 6-8 kür R-CHOP tedavisi uygulanır. Tedavisinde kombine tedaviye orşiektomi eklenmelidir. Kontralateral testiste relaps sık olduğu için genellikle skrotuma radyoterapi uygulanır (25-30 Gy) (56).

### **2.3.1.2 Primer Mediastinal Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma**

Primer mediastinal DBBHL'nın tedavisi, standart DBBHL'den farklılıklar gösterir. Büyük mediastinal kitle ile ortaya çıkan hastalıktatedavi seçenekleri arasında;

- 1- 6 kur **R-CHOP** + tutulu alan **RT**,
- 2- 4 kur **R-CHOP**'u takiben 3 kur **ICE +/-R** (56),
- 3-6 kur doz ayarlanmış **R-EPOCH** bulunmaktadır.

Hastalarda kitlesel lezyon yoksa ve tedavi sonrası kontrolde PET/BT negatif ise RT uygulanmayabilir. Özellikle 2. ve 3. tedavi seçenekleri RT'nin uygulanmadığı seçeneklerdir. Tedavi sonrası PET/ BT'de florodeoksiglukoz (FDG) aktivitesi olan kitle varsa ve bu nedenle ek tedavi planlanıyor ise kitlenin biyopsi ile değerlendirilmesi önerilir.

### **2.3.1.3 Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması**

Genellikle DBBHL histolojisinde, nadir görülen ve oldukça agresif seyirli bir NHL alt tipidir. HIV ile infekte hastalarda daha sık görülür ve bunlarda hemen her zaman EBV pozitif çıkar.

Primer santral sinir sistemi lenfoması olan hastalarda sıklıkla oküler tutulum vardır. Primer SSS lenfomasının tedavisinde cerrahinin rolü yoktur, ancak tanıda cerrahi yapılır. Primer SSS Lenfomaları kortikosteroidlere duyarlıdır ancak en iyi sonuçlar yüksek doz metotreksat ile tek başına veya sitarabin gibi ilaçlarla kombinasyon yapılan kemoterapi rejimleri ile alınmaktadır. CHOP gibi geleneksel tedavi yaklaşımlarının faydası çok azdır. Primer SSS lenfomasında radyoterapi de etkin bir tedavi yöntemidir ancak lökoensefalopati sıklığı özellikle yaşlılarda çok yüksektir. Bu yüzden genellikle relaps hastalarda radyoterapi kullanılır (16).

### **2.3.2. Mantle Hücreli Lenfoma**

Batı toplumlarında tüm lenfomaların %6-9'unu oluşturmaktadır ve yıllık görülme sıklığı 1-2/100,000'dir. Erkeklerde 3:1 oranla kadınlardan daha sık görülmektedir (1). Ekstranodal tutulum sıktır. En sık kemik iliği, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası ve gastrointestinal kanal tutulumu gözlenir.

Erkeklerde ve 60 yaş üzerinde sıktır. NHL olgularının %5-8'ini oluşturur. Tanı anında genellikle, kemik iliği ve extranodal (özellikle GIS'de lenfomatöz polipozis) tutulum nedeniyle yaygın hastalık şeklindedir. Mantle hücreli Lenfoma; CD5 pozitifliği ile birlikte B hücre antijenleri CD19 (+), CD20 (+), CD22 (+), CD23 (-), IgD (+), BCL2 (+), Siklin D1 (CCND1) (+), CD10 (-), BCL6 (-) gösterirler. En kötü prognozlu NHL tipinden birisidir. Siklin D1 ekspresyonu ve t(11;14) (q13;q32) %70-75'inde görülür. CCND1 negatif olgularda Sox11 incelenmelidir. Sox11 pozitifliği

tanıyı destekler (4). Tedavide R-CHOP protokolü verilir, cevap yoksa otolog nakil düşünülebilir.

CCND1 geni ile IgH geni translokasyonu [t(11;14) (q13;q32)] şeklindeki mutasyon hastalığın karakteristik özelliğidir. Hastalara gerekirse moleküler inceleme yapılmalıdır. Ki67 indeksi %40'ın üzerinde ise agresif gidiş beklenmektedir.

Hem indolent hem de agresif Non-Hodgkin lenfoma özelliklerini taşır. Konvansiyonel tedaviler ile kür elde edilemez. Standart bir tedavi yaklaşımı günümüzde yoktur.

Hastaların az bir kısmı erken evrede başvurur. Kitleli (bulky) hastalığı olmayan bu grupta tutulu alan RT (30-36 Gy) uygulanabilir fakat erken nüksler görülebilir.

Semptomatik ve yüksek tümör yükü olan asemptomatik hastalar, tanı konmasını takiben tedavi edilmelidir. Tedavi risk faktörleri ve yakınmalar gözetilerek bireyselleştirilmelidir.

Yaşlı hastada bu nedenle R-CHOP veya R-bendamüstin ilk tedavi seçenekleridir (19,20).

R-CHOP sonrası R idamesi genel sağkalıma katkısı olması nedeniyle iki ayda bir, hastalıkta progresyon olmaması durumunda iki yıl boyunca önerilmektedir .

### **2.3.3. Burkitt Lenfoma**

Burkitt lenfoma sıklıkla çocuklarda görülür. Agresif seyirlidir. Erişkin olgular daha çok AIDS'li olgularda görülür. Erkek/Kadın oranı 2/1'dir. FAB sınıflamasına göre ALL-L3 olarak adlandırılır. Sitoplazmik lipid vakuelleri ve yıldızlı gök manzarası tipiktir. %80'inde t(8:14) translokasyonu pozitifdir. İmmüfenotipik olarak, B hücre antijenleri CD19, CD20, CD22 ve CD10 ekspres eder ancak CD5 ve CD23 (-) dir. Endemik (Afrika tipi) olgularda yüz kemikleri, çok sıklıkla çene tutulumu görülür, %95'inde EBV(+) bulunur. Non-endemik olgularda karın bölgesi, çok sık olarakta distal ileum, çekum ve/veya mezenter veya diğer abdominal organlar tutulur (16).

### 2.3.4. T/NK Hücreli Lenfomalar

Olgun T ve doğal öldürücü (NK) hücreli lenfomalar, tüm lenfoid malignitelerin %10-12'sini oluşturur. NK hücreli lenfomalar Asya'da Epstein Barr virüse (EBV) bağlı daha sık görülmektedir. İnsan T- hücreli lösemi virüs-1 (HTLV-I), Erişkin T hücreli lösemi/lenfoması ile ilişkilidir. Mümkünse tanı için eksizyonel tümör doku biyopsisi tercih edilmeli ve patoloji preparatları güvenilirlik açısından deneyimli hematopatologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü(WHO) son sınıflamasına göre değerlendirilmelidir. Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL) heterojen bir grup olup 20'den fazla alt tipi vardı (39). En sık görülen PTHL;

1. Periferik T hücreli lenfoma başka türlü sınıflandırılmayan (PTHL-BYS)
2. Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma (AITHL)
3. Anaplastik Büyük hücreli lenfoma-Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) negatif [ABHL-ALK(-)]
4. Anaplastik büyük hücreli lenfoma-ALK pozitif (ABHL-ALK(+))
5. Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, Nasal tip
6. Subkutanoz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
7. Enteropatiye ilişkili T hücreli lenfoma
8. Hepatosplenik T hücreli lenfoma

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sınıflama sistemi kullanılır. T hücre fenotipi CD7 (+), CD3 (+), TdT (+). En sık genç erişkinlerde görülür. Erkeklerde daha sıktır. Hastalar sıklıkla hızlı büyüyen mediastinal tümör ile başvururlar. Basıya bağlı solunum yetmezliği ve ölüm olabilir. MSS profilaksisi gereklidir (39).

T-Hücreli Lenfomaların tedavisinde; **CHOP** (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) ve **CHOEP** (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid, prednizon) benzeri kemoterapiler kullanılmaktadır. Altmış yaşın üzerindeki hastalar için tedaviye etoposid eklenmesi toksisiteyi arttırmaktadır .

Bununla birlikte Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, Hepatosplenik T hücreli lenfoma, Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma tedavisinde CHOP protokolu etkisiz kalmaktadır. Enteropatiye bağlı T hücreli lenfomada 1 kür CHOP sonrası, 3 kür ifosfamide, etoposid, epirubisin (**IVE**) ve metotreksat dönüşümlü olarak verilir. Sonra ilk basamakta Otolog Kemik İliği Nakline (**OKİT**) verilmesi önerilmektedir (19).

Hepatosplenik T-hücreli lenfomada optimal tedavi bilinmemektedir. CHOP ile sonuçlar çok iyi değildir.

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomalar, tüm lenfomaların %2-8'ni oluşturur. Çoğu T hücre antijenlerini eksprese etmektedir. Ki-1 (CD30) ekspresyonu ve t(2;5) ile diğer lenfomalardan ayrılır.

ALK pozitifliği iyi prognostik etki oluşturduğundan, ALK (+) Anaplastik Büyük hücreli lenfomalarda genel sağkalım %70 olarak bilinmektedir (19). Antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri (CHOP, CHOEP) ilk tercih edilecek protokollerdir. 6 kür CHOP benzeri kemoterapiden sonra hastalara tutulu alan radyoterapisi (TART) uygulanır (20). Evre III-IV olan hastalarda tedavi 6 kür CHOP benzeri kemoterapilerle yapılır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza; Ocak 2000–Aralık 2016 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda, Hematoloji kliniğimize başvuran Non-Hodgkin Lenfoma tanısı almış ve takip edilmiş toplam 386 hasta alındı. Çalışmamız; İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu tarafından 26/10/2016 tarihinde, 15 sayılı oturumda, 2016/15-2 karar sayısıyla onanmıştır.

Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Her hastaya aşağıdaki parametreleri içeren yeni bir klasör açıldı. Bu bilgiler her hastanın klasörüne teker teker kaydedildi.

Hasta kayıt parametreleri:

- Adı, soyadı, dosya numarası, doğum yeri ve tarihi, telefon numarası
- Histopatolojik tanısı ve tanı aldığı tarih (patoloji rapor tarihi)
- Tanı merkezi, bulky hastalığı ve organomegali varlığı, B semptomları
- Histopatolojik tanıyı aldığı biyopsi yeri
- Geliş şikayeti, kemik iliği biyopsi sonucu
- Nodal veya ektranodal olduğu
- Evre, ECOG ve IPI scoru
- BT ve PET.CT sonucu
- Laboratuvar değerleri
- Tedavi protokolleri ve sağkalım süresi

Sağkalım analizlerinde genellikle hem 2 hem de 5 yıllık sağkalım süreleri çalışılır. Bizim çalışmamızdaki hastaların çoğu şehir dışından geldikleri, bazılarının takip süreleri kısa olduğu ve bazılarının da poliklinik kontrolüne düzensiz geldikleri için, hastaların sadece genel sağkalım sonuçlarını çalıştık.

Olguların dosyasından yaş, cinsiyet, patolojik tanıları, yaşadıkları yer, tanı aldıkları yer kaydedildi. Hastalar 60 yaş altı ve 60 yaş üstü olarak gruplandırıldı. Tanıları WHO sınıflamasına göre kaydedildi. Tutulum alanı nodal (servikal, axiller, inguinal, intraabdominal, mediastinal) ve ektranodal (mide, tonsil, cilt, vs.) olarak

sınıflandırılarak kayıt edildi. Hastaların performans durumları Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sınıflamasına göre değerlendirildi. ECOG skalası kullanılarak hastalar performans durumlarına göre 0, 1 ve 2, 3, 4 olarak gruplandırıldı. ECOG performans skalası tablo 3.1’de verilmiştir.

**Tablo 3.1. ECOG performans skalası**

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

Hastalık Ann Arbor evreleme sistemine göre I, II, III ve IV olmak üzere evrelere ayrıldı. Evre I-II erken evre, evre III-IV ileri evre olarak sınıflandırıldı. 38°C üzerindeki ateş yüksekliği, gece terlemesi ve son 6 ay içinde vücut ağırlığının  $\geq 10\%$ ’u kadar kilo kaybı B semptomu olarak not edildi.

Radyolojik bulguları (çoğunlukla tomografi, ayrıca ultrasonografi), kemik iliği biyopsi ve PET.CT sonuçları kayıt edildi.

Ekstranodal tutulum, kemik iliği tutulumu, dalak tutulumu, bulky hastalık durumu tespit edilerek kayıt edildi. Bulky hastalık tümör boyutu 7 cm’in üstündeki lezyon olarak kabul edildi.

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

Hasta dosyalarından nerede tanı aldıkları, yaşları, cinsiyetleri, telefon numaraları, histopatolojik tanıları öğrenildi ve kayıt edildi. Hastaların son durumları tam yanıt (CR), doğrulanmamış tam yanıt (uCR), kısmi yanıt (PR), yanıtız (stabil hastalık), progresyon, relaps, exitus ve takip dışı olarak belirlendi.

Hastaların yaşam durumları, dosyadaki bilgilerden veya telefon ile ulaşılarak öğrenildi. Genel sağkalım, tanı anından itibaren ölüme veya son kontrole kadar geçen

süre olarak belirlenerek ay cinsinden hesaplandı. Analiz yapılırken uzun süredir takibe gelmeyen hastaların telefon numaraları dosyalarında bulunarak arandı. Ancak hastalarımızın çoğu 2000-2010 yılları arasında takipli olduğu için, çoğunun telefon numarası değişmiş olarak bulundu ve bazılarında ulaşılamadı. Biz bu hastaları yaşıyor kabul ettik.

Hastaların tedaviye cevapları, IWF'a (International Working Formulation) göre tanımlandı.

### **NHL' de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (International Working Group)**

#### **1-Klinik tam yanıt (CR)**

- Tedavi öncesinde var olan hastalıkla ilgili tüm semptomların kaybolması
- LDH'ın normale dönmesi (başka nedenlere bağlanabilen yükseklik hariç)
- Lenf bezindeki büyüklüğün 1 cm'den az olması
- Tedavi öncesinde var olan splenomegalinin ve başka nedene bağlı olmayan tüm organ büyüklüklerinin normale dönmesi
- Karaciğer ve dalaktaki tüm nodüllerin kaybolması
- Tedavi öncesinde var olan kemik iliği tutulumunun kaybolması

#### **2-Doğrulanmamış tam yanıt (uCR)**

- Tedavi öncesinde var olan hastalıkla ilgili tüm semptomların kaybolması
- LDH'ın normale dönmesi (başka nedenlere bağlanabilen yükseklik hariç)
- Lenf bezinin büyüklüğünün 1.5 cm'den büyük olmaması ve tedavi öncesine göre boyutunda %75 azalma olması
- Tanımlanmamış kemik iliği tutulumu

#### **3-Kısmi yanıt (PR)**

- En büyük 6 lenf bezinde dikey olarak %50'den fazla küçülme
- Tedavi öncesinde var olan splenik/hepatik nodüllerin %50'den fazla küçülmesi
- Hiçbir lezyonun (örneğin lenf bezi ya da hepatik nodül gibi) %25'den fazla büyümemesi



--Yeni lezyon gelişmemesi

#### **4-Yanıtsızlık (stabil hastalık)**

--Parsiyel yanıt olmaması

--Progresyon kriterlerine girmemesi

#### **5- Progresyon**

--Tedavi öncesinde var olan lenfadenopati, splenik ya da hepatik nodüllerin ya da herhangi bir lezyonun hacminin %50'den fazla artması

--Tedavi sırasında ya da bitiminde yeni lezyon ortaya çıkması

#### **6- Relaps**

--Tam yanıtta iken hastalığın lezyon ve semptomlarının yeniden ortaya çıkması

--LDH'nin tekrar yükselmesi (başka nedenlere bağlanabilen yükseklik hariç)

#### **İstatistiksel Analiz**

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (SPSS-17.0, for Windows vista) yazılımı kullanıldı. Nicel değişkenlerin tanımlaması ortalama±standart sapma ile, nitel değişkenlerin tanımlanması ise sayı (n) ve yüzde(%) olarak sunuldu. Sağkalım üzerine etkili değişkenleri saptanması Kaplan Meier analizi ve Long rank testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Araştırmaya Ocak 2000-Aralık 2016 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Hematoloji kliniğinde takip edilen toplam 386 NHL hastasının genel özellikleri araştırıldı.

Araştırmaya alınan 386 hastadan 242 hasta (%62.7) erkek, 144 hasta (%37.3) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması ve standart sapması  $57.25 \pm 16.22$  (18-94 yaş), kadınların yaş ortalamaları 58,097, erkeklerin yaş ortalamaları 56,41 bulundu.

Hastaların yaşları; 60 yaş altı ile 60 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldı. 199 hasta (%51.6) 60 yaş altı, 187 hasta ise (%48.4) 60 yaş ve üzeri grupta idi.

Araştırmaya alınan 386 hastadan 248'nin (%64.2) primer tanısı hastanemizde (TOTM), 138'nin (%35.8) primer tanısı dış merkezde kondu.

Tanı anında Ann Arbor evreleme sistemine göre 115 hasta (%29.8) evre I, 52 hasta (%13.0) Evre II, 98 hasta (%25.4) Evre III ve 124 hasta (%31.8) Evre IV olarak tespit edildi. Hastaları iki ayrı gruba ayırdığımızda ise erken evre (Evre I, Evre II) % 42.8, ileri evre (Evre III, Evre IV) %57.2 oranında bulundu.

Çalışmamızda 173 hastada (%44.8) hastalık sırasında B semptomu vardı, 213 hastada (%55.2) ise B semptomu yoktu.

Araştırmamızdaki 386 hasta histopatolojik olarak gruplandırıldı. Bunun 52 (%13.5) tanesi Low Grade, 9 (%2.3) tanesi İntermediate Grade, 201 (%52.1) tanesi High Grade, 124 (%32.1) tanesi Sınıflanmamış NHL olarak bulundu. Bunlardan 201 tane hasta sayısıyla, % 52.1 oranıyla en fazla grubu High- Grade NHL oluşturdu.

**Tablo 4.1. Araştırmaya alınan hastaların histopatolojik tip dağılımı**

	n	%
Low grade	52	13.5
Intermediate grade	9	2.3
High grade	201	52.1
Sınıflanmamış	124	32.1
total	386	100.0

Araştırmamızdaki hastaları immünofenotipine göre; T/NK hücreli lenfoma ve B hücreli lenfoma olarak gruplandırdık. B hücreli lenfoma hastası %93.3 (360 hasta) oranında, T/NK hücreli lenfoma hastası ise %6.7 (26 hasta) oranında bulundu. B hücreli lenfoma hasta sayısı, T/NK hücreli lenfoma sayısından çok daha fazlaydı.

Araştırmamızdaki hastaların en fazla geliş şikayetleri; %31.6 (122 hasta) oranla ağrısız periferik lenfadenopattir. Geliş şikayetlerinde ikinci sıklıkta B semptomları, üçüncü sıklıkta ise GIS şikayetleri görüldü.

Non Hodgkin Lenfoma'nın patolojik alt tiplerine ayrıldığında en sık görülen histopatolojik tiplerin sırası ile DBBHL 157 (%40.7), sınıflandırılmamış B-Hücreli lenfoma 54 (%14), FL 32 (%8.3), MHL 30 (%7.8), MALT tipi lenfoma 18 (%4,7) T-cell/histiyositten zengin DBBHL 12 (%3.1), SSS primer DBBHL 12 (%3.1) olduğu görüldü. WHO sınıflamasına göre histopatolojik olarak hastaların dağılımı Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Hastalık tutulumu olan ektranodal bölge sayısı 358 hastada (%92.7) ikinin altında, 28 hastada (%7.3) iki ve üstünde idi. En sık tutulan ektranodal bölgeler sırası ile mide (%12,4), dalak (%16,6), kemik (%10,6), santral sinir sistemi (%4.9) idi.

Primer ektranodal hastalık 92 hastada (%24.1) saptandı. En sık görülen primer ektranodal lenfoma tutulumu sırası ile mide (%29.2), merkezi sinir sistemi (%13.5) kemik (%13,5), karaciğer (%5,6), duodenum (%5,6), göz kapağı (%4.5) şeklindeydi.

Araştırmamızda 55 hastada (%14,2) kemik iliği tutulumu gözlenirken, 331 hastada (%85,8) ise kemik iliği tutulumu tespit edilmedi.

Tanı anında ECOG performans durumu; 266 hastada (%68,9) ECOG 0, 49 hastada (%12,7) ECOG 1, 10 hastada (%2.6) ECOG 2, 30 hastada (%7.8) ECOG 3, 31 hastada (%8.0) ise ECOG 4 idi. Hastaları iki ayrı gruba ayırdığımızda ECOG 0-1 %81.6 (315 hasta), ECOG 2 ve üzeri %18.4 (71 hasta) şeklinde bulundu.

Tanı anında IPI skoruna göre 52 hasta (%13.5) düşük risk, 118 hasta (%30,6) düşük-orta risk, 102 hasta (%26,4) yüksek-orta risk, 32 hasta (%8.3) ise yüksek risk grubunda idi. Hastaları iki gruba ayırarak incelediğimizde; IPI-skoru 0-1-2 olanlar %70.5, IPI-skoru 3-4-5 olanlar %29.5 oranında bulundu. Hastaların çoğu düşük ve düşük-orta risk grubunda bulunuyordu.

Bulky hastalık açısından incelendiğinde (tümör çapı > 7 cm) 21 hastada (%5.4) bulky hastalık mevcutken, 365 hastada (%94.6) ise bulky hastalık bulunamadı.

Araştırmamızda hastaların 268 (%69.4) tanesinde LAP varken, 118 (%30.6)'inde LAP yoktu. LAP olan hastalarda ise en fazla sırasıyla abdominal LAP (%30.6), boyun yüzeysel LAP (%26) şeklinde yerleşim göstermişti.

**Tablo 4.2. LAP Bölgeleri**

	n	%
Abdominal LAP	118	30.6
Boyun yüzeysel LAP	101	26
Mediastinal LAP	48	12.5
Axiller LAP	1	0.3

Araştırmamızda hastaların 254 (%65.8) tanesinde organomegali yokken, 132 hastada (%34.2) organomegali (HMG,SMG,HSMG en az biri) mevcut bulundu.

Çalışmamızda 386 hastadan 40 hastaya (%10.4) ikincil basamak tedavi olarak (Second Line KT) OKİT yapıldı, 5 hastaya (%1.3) ise üçüncül basamak tedavi olarak (Third Line KT) AKİT yapıldı.

Çalışmamızdaki hastaların diagnostik biyopsi yerleri en sık % 39.6 (153 hasta) oranla yüzeysel LAP, ikinci sıklıkta ise %23.6 (91 hasta) oranla intraabdominal LAP olarak görüldü.

Hastalarımızın %73.8'i (285 hasta) remisyonda, %18.4 (71 hasta) exitus, %1.8 (7 hasta) stabil hastalık, % 6.0'sının (23 hasta) tedavisi devam ediyordu. Hastalarımızın 55 tanesi (%14.3) en az bir kez nüks olmuştu, 54 hastada (%14) ise progresyon izlendi.

**Tablo 4.3. WHO sınıflamasına göre NHL patolojik alt tip dağılımı**

<b>NHL alt tipi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
DBBHL	157	40.7
Sınıflanmamış B- cell lenfoma	54	14
Foliküler lenfoma	32	8.3
Mantle cell lenfoma	30	7.8
MALT tipi lenfoma	18	4.7
T-cell/histiyositten zengin DBBHL	12	3.1
SSS'nin primer DBBHL	12	3.1
High Grade B Cell Lenfoma	12	3.1
Büyük B hücreli lenfoma	7	1.8
Küçük Lenfositik lenfoma	6	1.6
T-cell prolenfositik lenfoma	6	1.6
Nodal marjinal zon lenfoma	5	1.3
Splenik Marjinal zon lenfoma	5	1.3
Burkitt lenfoma	5	1.3
Yetişkin T-hücreli lenfoma/lösemi	5	1.3
ALK negatif anaplastik büyük T-hücreli lenfoma	5	1.3
Lenfoplazmositik Lenfoma	4	1.0
Periferel T hücreli lenfoma	4	1.0
Extranodal T/NK Hücreli lenfoma	3	0.8
ALK pozitif anaplastik büyük T-hücreli lenfoma	2	0.5
EBV+pozitif DBBHL	1	0.3
Primer cütanöz CD8+ agresive epidermoid tropik sitotoksik T-cell lenfoma	1	0.3
<b>TOTAL</b>	<b>3386</b>	<b>100.0</b>

**Tablo 4.4. Primer extranodal tutulum yerleri**

	n	%
Gastrointestinal sistem tutulumu	37	41.6
Mide	26	29.2
Duodenum	5	5.6
İnce bağırsak	3	3.4
Kolon	3	3.4
Santral sinir sistemi	12	13.4
Kemik	10	11.2
Karaciğer	5	1.3
Göz kapağı	4	4.5
Deri	3	3.4
Servix	2	2.2
Farinx	2	2.2
Tükrük bezi	2	2.2
Nasal Bölge	2	2.2
Dil	1	1.1
Akciğer	1	1.1
Larinks	1	1.1
Over	1	1.1
Testis	1	1.1
Meme	1	1.1
Üst Damak	1	1.1
Dudak	1	1.1
Plevra	1	1.1
Kas	1	1.1
	89	100

**Tablo 4.5. Geliş semptomu**

	n	%
Ağrısız periferik LAP	122	31.6
B-semptomları	92	23.9
Gastrointestinal şikayetler	78	20.2
İştahsızlık-zayıflık	40	10.4
Kitle etkisi	25	6.5
Santral sinir sistemi	14	3.6
Solunum şikayetleri	7	1.8
Kanama	4	1.0
Cilt şikayetleri	4	1.0

**Tablo 4.6. Diagnostik biyopsi yeri**

Diagnostik biyopsi yeri	Sayı(n: 386)	Yüzde
Yüzeysel LAP	153	39,6
İntraabdominal LAP&kitle	91	23,6
Kemik iliği	26	6,7
Tonsil	21	5,4
Kemik	17	4,4
İntratorakal LAP&kitle	16	4,1
SSS&kitle	12	3,1
Farenks	8	2,1
Deri	7	1,8
Kas	7	1,8
Göz kapağı	4	1,0
Diğerleri	24	6,4

**Tablo 4.7. Hasta Özellikleri**

<b>Özellikler</b>		<b>Hasta (N)</b>	<b>Hasta (%)</b>
Cinsiyet	Kadın	144	37.3
	Erkek	242	62.7
Yaş	<60 yaş	199	51.6
	≥60 yaş	187	48.4
Evre	I-II	167	42.8
	III-IV	222	57.2
ECOG	0-1	315	81.6
	≥2	71	18.4
IPI	0-1-2	272	70.5
	3-4-5	114	29.6
B semptomu	Var	173	44.8
	Yok	213	55.2
Tutulmuş yeri	Primer ektranodal	92	24.1
	Nodal	296	75.9
Ektranodal bölge sayısı	<2	358	92.7
	≥2	28	7.3
Kemik iliği tutulumu	Yok	331	85.8
	Var	55	14.2
Organomegali	Yok	254	65.8
	Var	132	34.2
OKİT	Var	40	10.4
	Yok	346	89.6
Tanı merkezi	TÖTM	248	64.2
	Dış merkez	138	35.8
Histopatolojik tip	Low grade	52	13.5
	Intermediate grade	9	2.3
	High grade	201	52.1
	sınıflanmamış	124	32.1
Bulky hastalığı	Var	21	5.4
	Yok	365	94.6
LAP	Var	268	69.4
	Yok	118	30.6
İmmünofenotip	B-NHL	360	93.3
	T/NK NHL	26	6.7



**Tablo 4.8. Hasta özelliklerine göre genel sağkalım oranları**

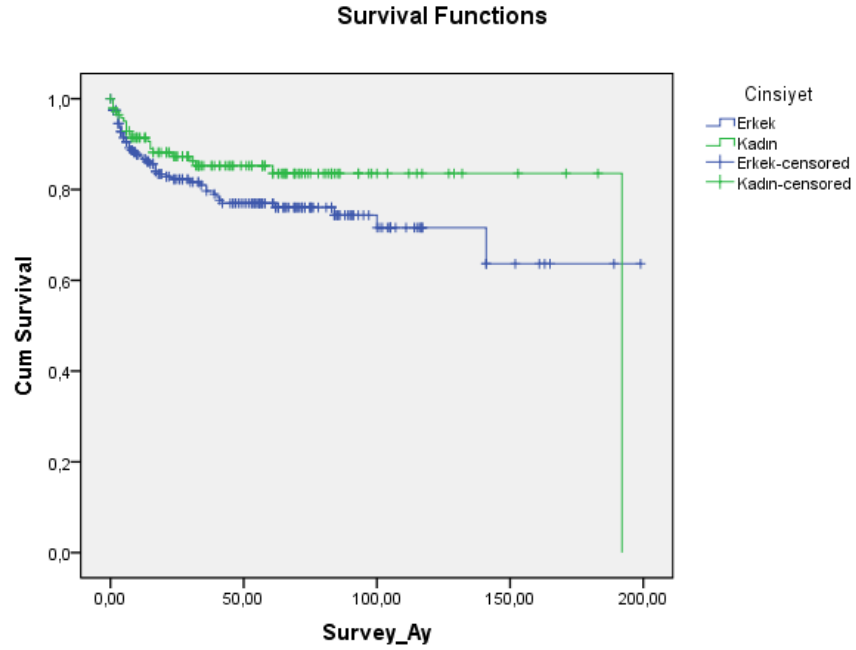
Özellikler	Genel sağkalım oranı	%	p
Cinsiyet	Kadın	85.4	p>0.05
	Erkek	79.3	
Yaş	<60 yaş	80.9	p>0.05
	≥60 yaş	82.4	
Evre	I-II	93.3	p<0.05*
	III-IV	72.9	
Performans durumu (ECOG)	0-1	98.1	p<0.05*
	≥2	8.5	
IPI	0-1-2	94.4	p<0.05*
	3-4-5	52.5	
B semptomu	Var	%70.5	p<0.05*
	Yok	%90.6	
Tutulmuş yeri	Primer ektranodal	%91.0	p<0.05*
	Nodal	%78.8	
Ektranodal bölge sayısı	<2	%82.4	p<0.05*
	≥2	%71.4	
Kemik iliği tutulumu	Var	72.7	p<0.05*
	Yok	83.1	
Tümör boyutu (cm)	<7	%82.2	p>0.05
	≥7	%71.4	
LDH	<240	% 91.1	p<0.05*
	≥240	% 72.3	
Albumin (g/dL)	≤3,5	81.7	p>0.05
	>3,5	81.5	
İmmünotip	B-NHL	%82.2	p>0.05
	T-NHL	%73.1	
Hb (g/dL)	≤10	%65.7	p<0.05*
	>10	%85	
Trombosit sayısı	<100.000/mm <sup>3</sup>	%67.6	p>0.05
	≥100.000/mm <sup>3</sup>	%83	
OKİT	Var	%62.5	p<0.05*
	Yok	%83.8	
Splénomegali	Var	%70.8	p>0.05
	Yok	%82.3	
Organomegali	Var	%77.3	p>0.05
	Yok	%83.9	
First line KT cevap	Var	%83.7	p<0.05*
	Yok	%77.2	

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

## 4.1. SAĞKALIM ANALİZLERİ

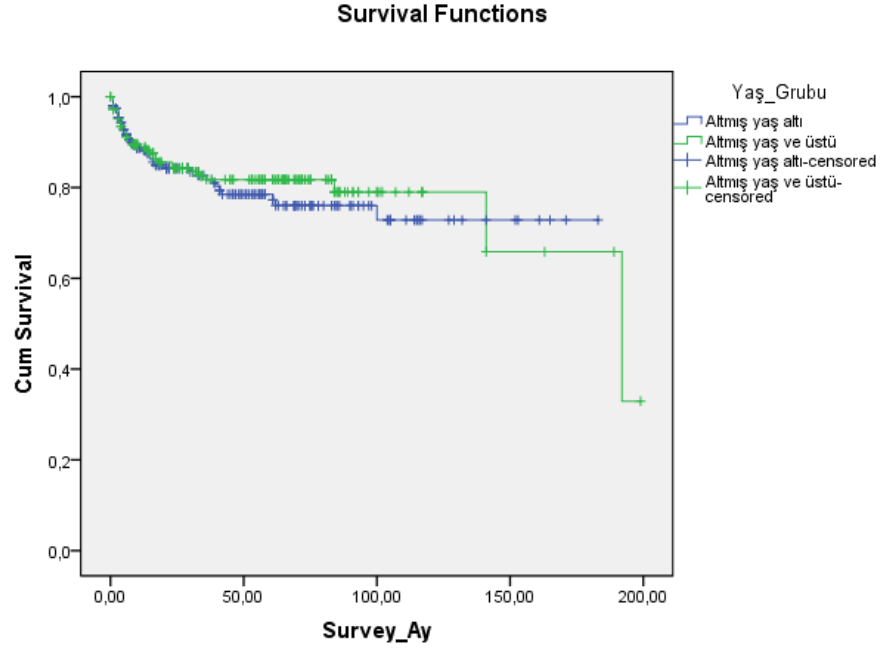
### 4.1.1. Genel Sağkalım Oranları

386 hastanın tümü çalışmaya ve sağkalım analizine dahil edildi. 71 hasta (%18.4) izlemde öldü. Ortalama genel sağkalım süresive sapması  $151.2 \pm 5.7$  ay idi. Genel sağkalım oranı %81.6 idi.



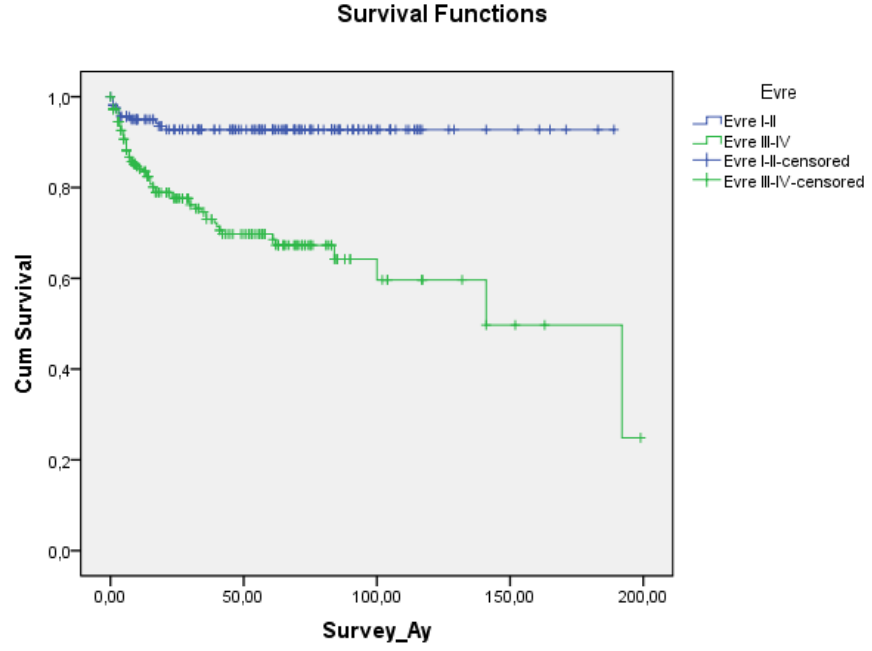
Şekil 4.1. Cinsiyet ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Erkeklerin genel sağkalım oranları; %79.3, kadınların genel sağkalım oranları; %85.4 şeklindedir. Cinsiyete göre genel sağkalım oranları karşılaştırıldığında; kadın cinsiyetin genel sağkalım oranları, erkeklere göre daha yüksekti. Kadın ve erkek hastalar arasında genel sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).



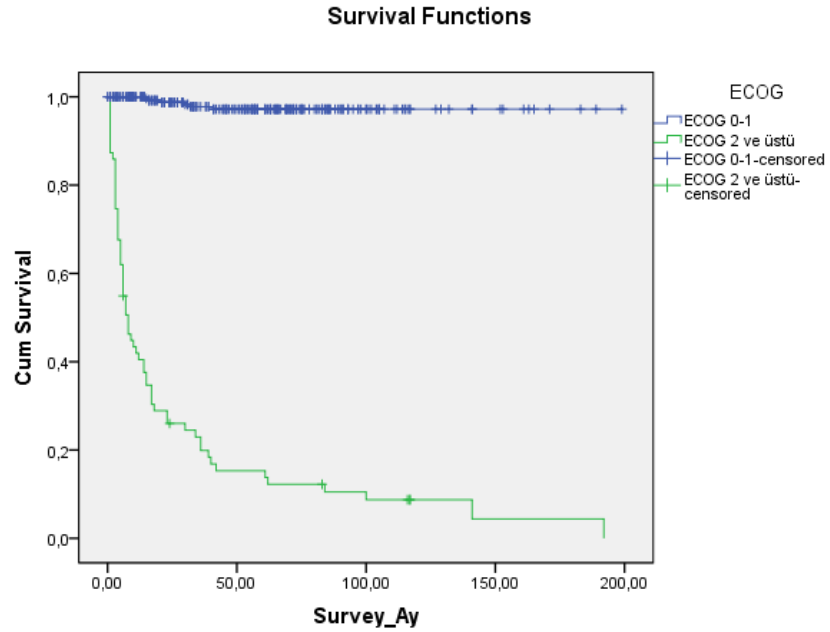
**Şekil 4.2. Yaş grubu ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Altmış yaş ve üstü hastaların genel sağkalım oranları %82.4, altmış yaş altı hastaların genel sağkalım oranları %80.9 bulundu. Altmış yaş ve üstü ile altmış yaş altı hastaların sağkalım oranları benzerdi. Yaşın genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ( $p>0.05$ ).



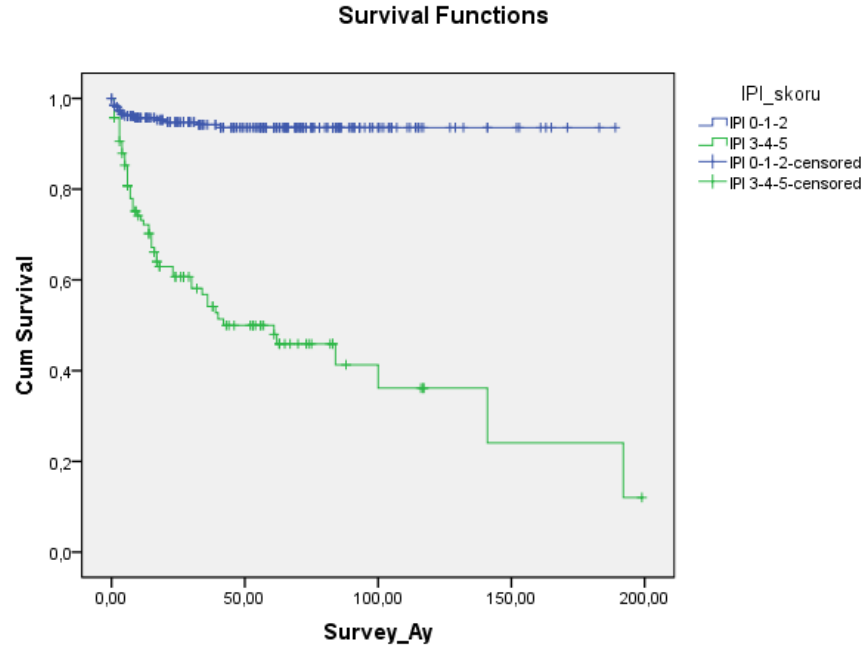
**Şekil 4.3. Evre ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

AnnArbor evreleme sistemine göre Evre III-IV (ileri evre) kabul edilen hastaların sağkalım oranları %72.9; Evre I-II hastaların (erken evre) sağkalım oranları %93.3 şeklindeydi. Evre III-IV (ileri evre) hastalarda, Evre I-II hastalara (erken evre) göre sağkalım oranları istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Erken evrenin hastalığın genel sağkalıma etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).



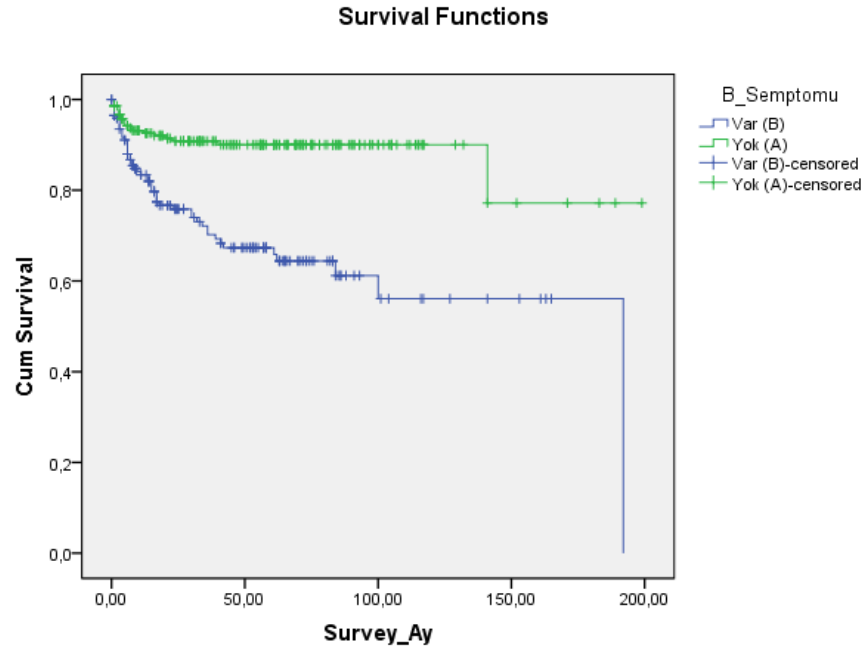
#### Şekil 4.4. ECOG ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Tanı konulduğunda kötü performansa sahip hastaların (ECOG $\geq$ 2) genel sağkalım oranı (% 8.5); ECOG 0-1 olan hastalara (%98.1) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05).



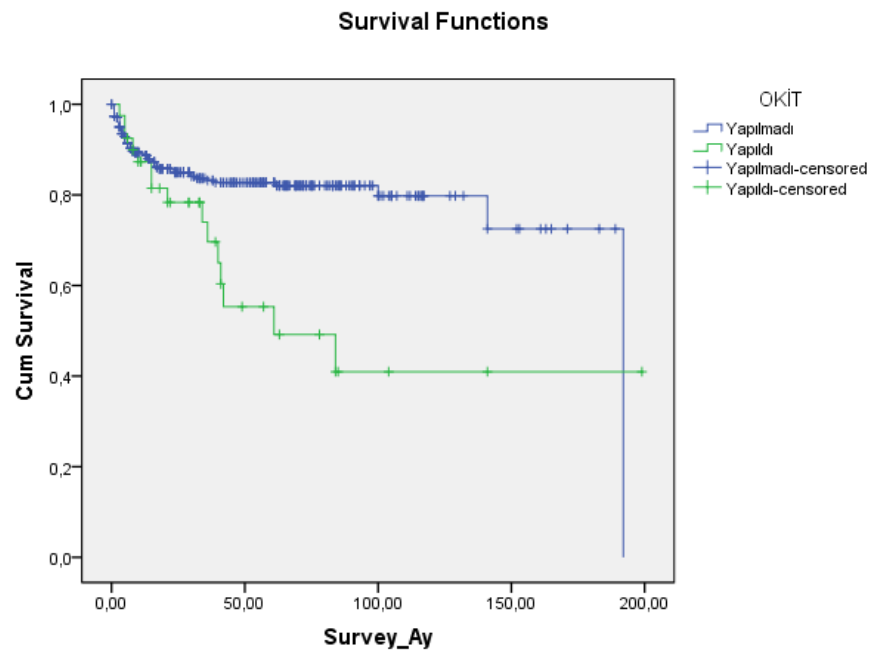
#### Şekil 4.5. IPI-scoru ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Tanı konulduğunda IPI skoru 0-2 olan hastaların genel sağkalım oranı (%94.4); IPI skoru 3-5 olanlara (%52.5) göre daha yüksekti. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p<0.05).



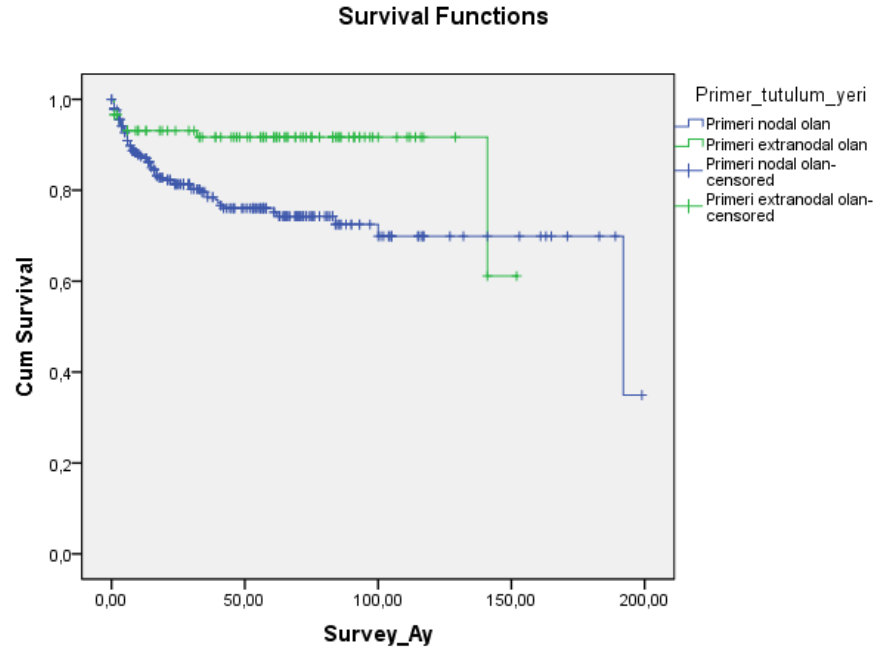
**Şekil 4.6. B-semptomu ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

B semptomu olan hastaların genel sağkalım oranı % 70.5; B semptomu olmayan hastaların genel sağkalım oranı % 90.6 bulundu. Genel sağkalım oranına göre karşılaştırıldığında; B semptomu olan hastaların genel sağkalım oranları daha düşüktü ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).



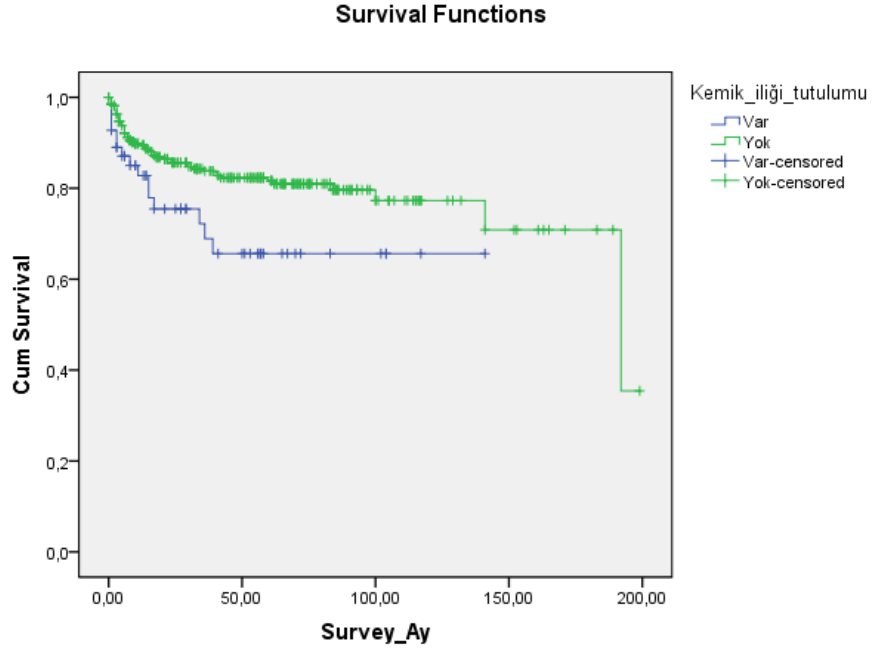
**Şekil 4.7. OKİT ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

OKİT (otolog kemik iliği nakli) olan hastaların genel sağkalım oranı %62.5, OKİT (otolog kemik iliği nakli) olmayan hastaların genel sağkalım oranı %83.8 bulundu. Genel sağkalım oranı üzerine olan etkisi, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).



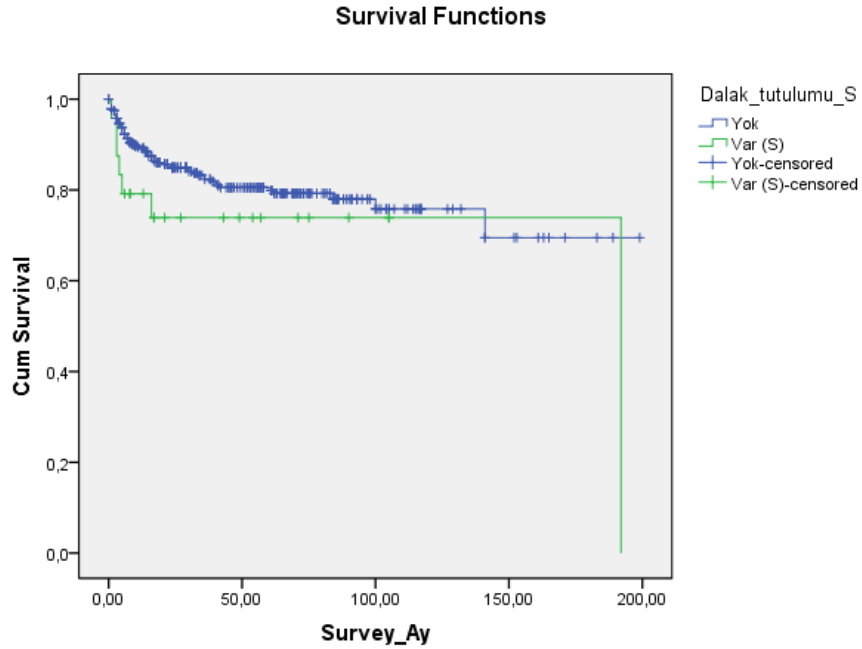
**Şekil 4.8. Primer tutulum yeri ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Primer tutulum yeri nodal olan hastaların genel sağkalım oranı %78.8, primer tutulum yeri extranodal olan hastaların genel sağkalım oranı %91.0 şeklindeydi. Primer tutulum yerinin nodal veya extranodal olmasının genel sağkalım üzerine olan etkisi, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.9. Kemik iliği tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

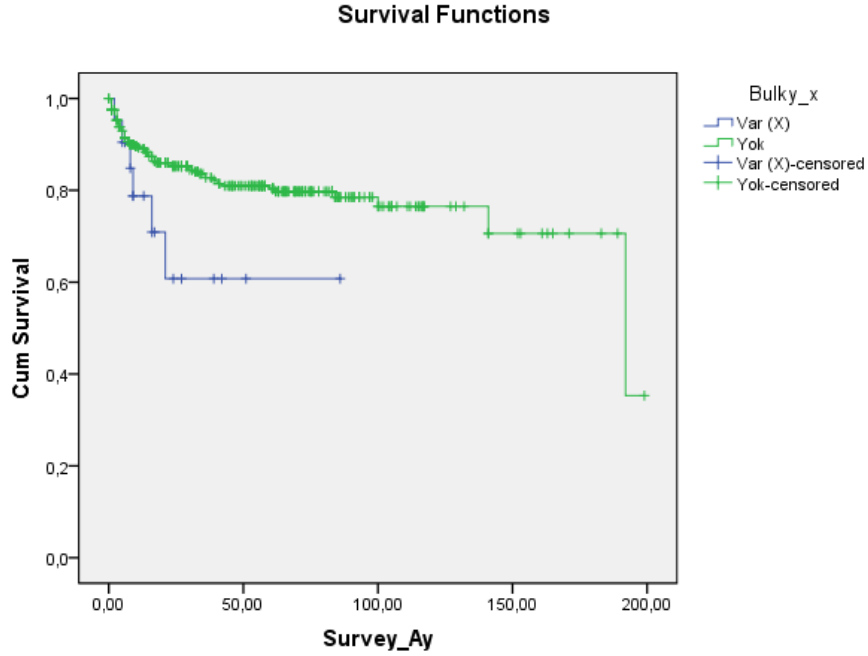
Kemik iliği tutulumu olan hastaların genel sağkalım oranı (%72.7); kemik iliği tutulumu olmayan hastalara (%83.1) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktür ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 4.10. Dalak tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

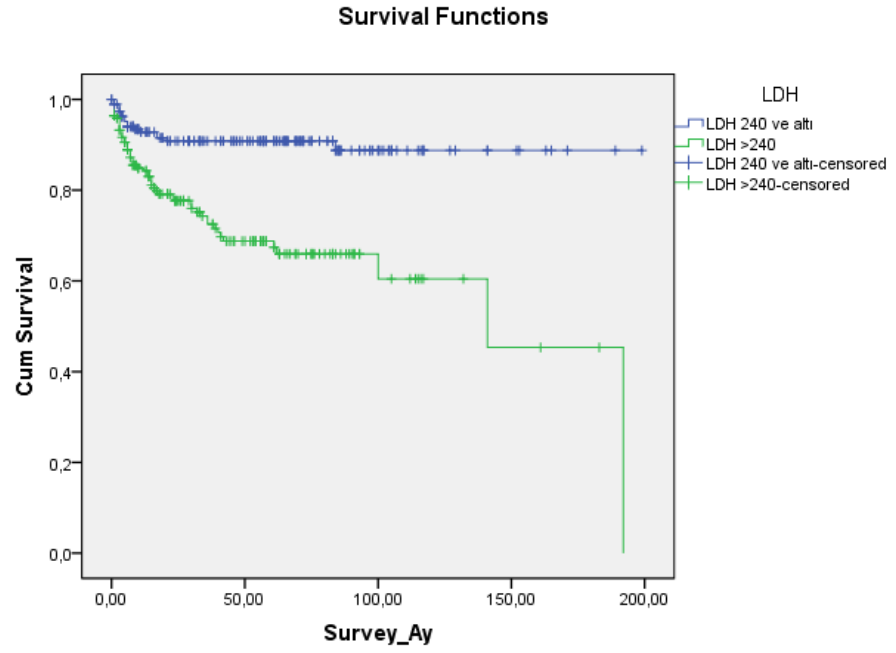


Splenomegalisi olan ve olmayan hastaların genel sağkalım oranı sırasıyla %70.8 ve % 82.3 şeklindeydi. Genel sağkalım oranı arasındaki ilişki, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).



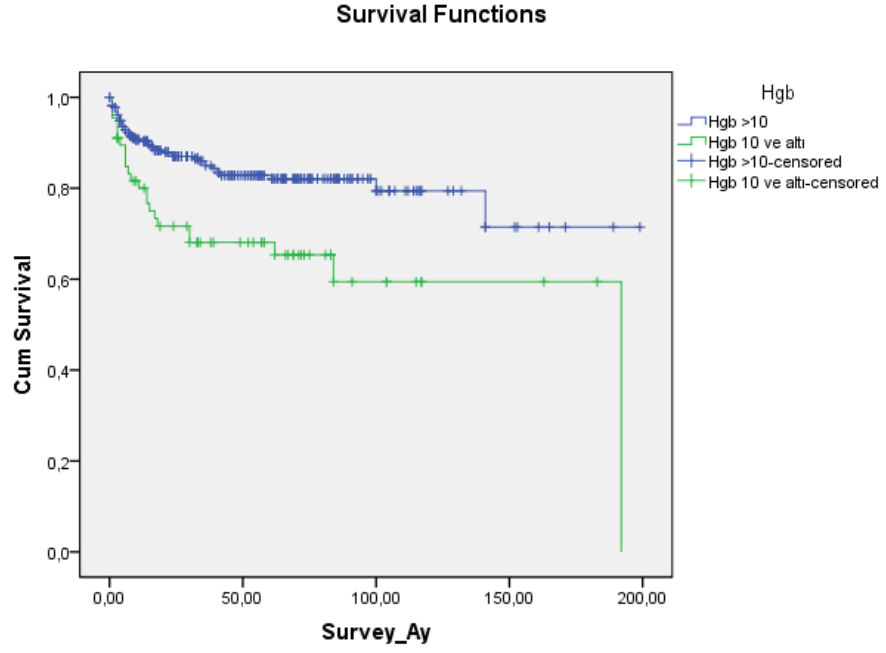
**Şekil 4.11. Bulky lezyonu ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Bulky lezyonu olan hastaların genel sağkalım oranı %71.4, bulky lezyonu olmayan hastaların genel sağkalım oranı ise %82.2 bulundu. Ancak Bulky lezyon varlığı ile genel sağkalım oranı arasındaki ilişki, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).



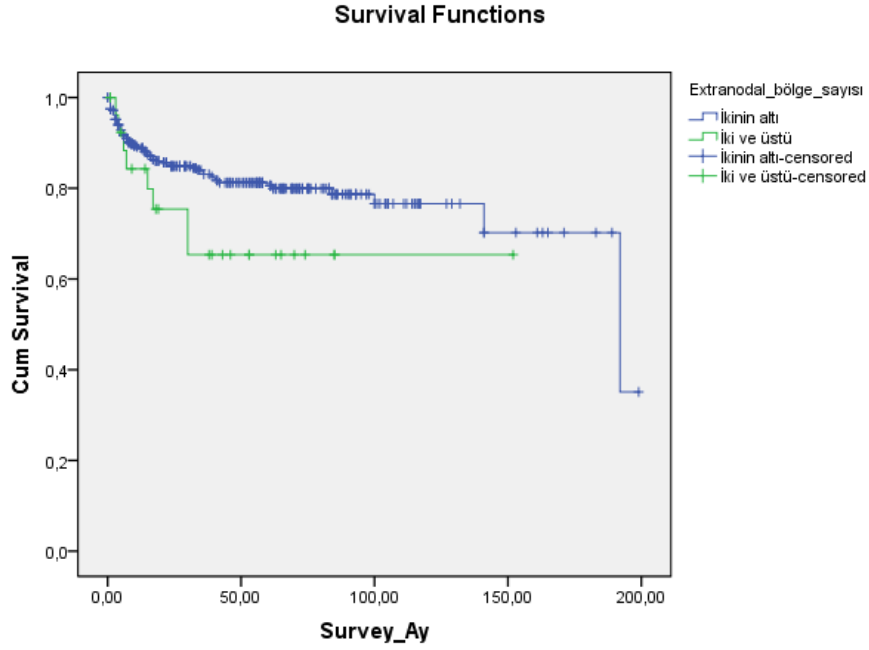
**Şekil 4.12.LDH ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Serum LDH düzeyi 240 U/L üzerinde olan hastaların genel sağkalım oranı %72.3 bulundu. Serum LDH düzeyi 240 ve 240'ın altında olanların genel sağkalım oranı %91.1 idi. Serum LDH düzeyinin genel sağkalım üzerine olan etkisi, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).



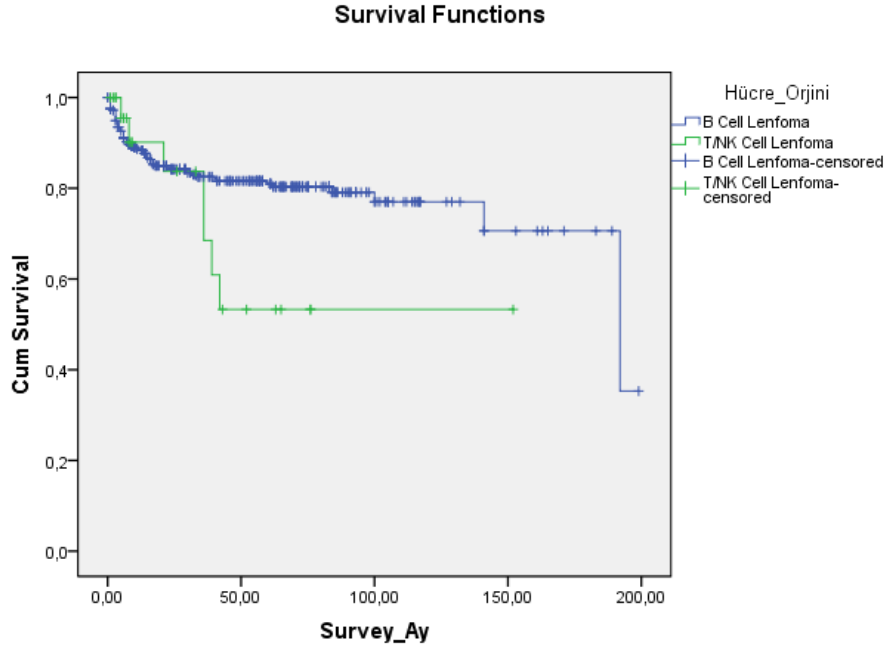
**Şekil 4.13.Hg ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Hemoglobin değeri 10 ve 10'nun altında olanların genel sağkalım oranları %65.7, hemoglobin değeri 10'nun üstünde olanların genel sağkalım oranları %85 şeklindeydi. Anemi varlığının tedavi yanıtı üzerine olan etkisi, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).



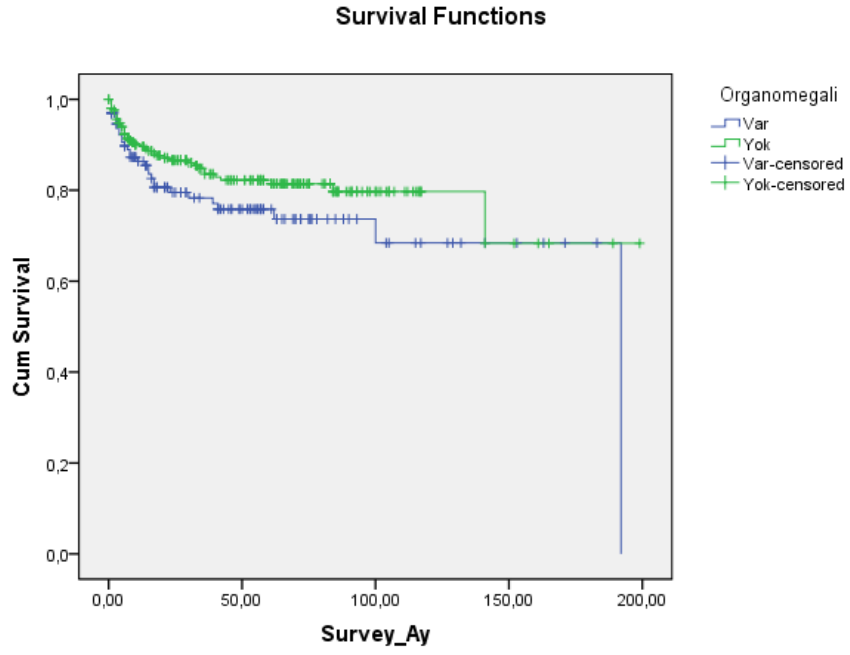
**Şekil 4.14.Extranodal bölge sayısı ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Ekstranodal tutulum sayısı iki ve üzerinde olan hastaların genel sağkalım oranı %71.4; ekstranodal tutulum sayısı ikinin altında olan hastaların genel sağkalım oranı ise %82.4 bulundu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).



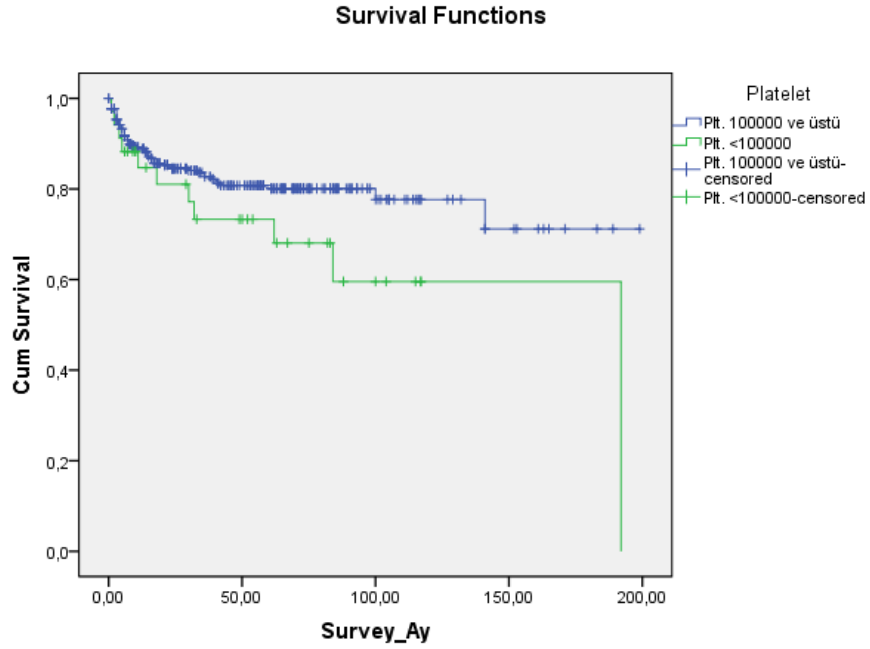
**Şekil 4.15. Hücre orijini ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

B-Hücreli lenfomaların genel sağkalım oranı %82.2, T/NK hücreli lenfomaların genel sağkalım oranı %73.1 bulundu. Genel sağkalım oranı arasındaki ilişki, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).



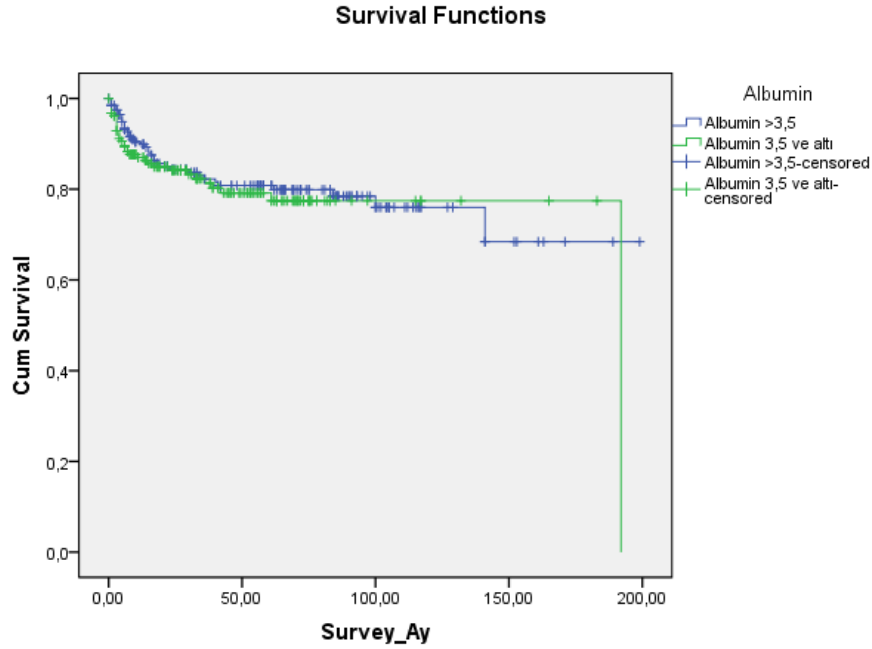
**Şekil 4.16. Organomegali ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Organomegalisi olan ve olmayan hastaların genel sağkalım oranı sırasıyla %77.3 ve % 83.9 şeklindeydi. Genel sağkalım oranı arasındaki ilişki, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).



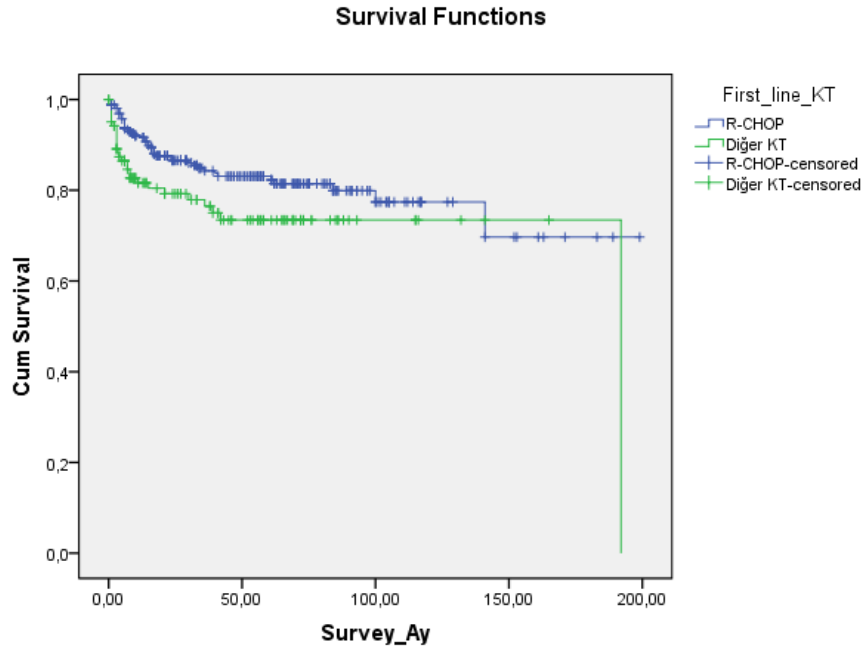
**Şekil 4.17. Trombosit düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Serum trombosit düzeyi 100.000 ve üstü olanların genel sağkalım oranı %83, serum trombosit düzeyi 100.000'nin altında olanların genel sağkalım oranı %67.6 bulundu. Serum trombosit düzeyi ile genel sağkalım oranı arasındaki ilişki, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).



**Şekil 4.18. Albümin ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Serum albumin değeri 3.5 ve altında olanların genel sağkalım oranı %81.7, serum albumin değeri 3.5'in üstünde olanların genel sağkalım oranı %81.5 bulundu. Serum albümin değeri ile genel sağkalım arasındaki ilişki, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).



**Şekil 4.19. Birincil basamak KT ile genel sağkalım arasındaki ilişki**

Çalışmamızda en sık görülen lenfoma DBBHL olduğu için, birincil basamak KT (First line KT) olarak R-CHOP tedavisi alanlar ile almayanların sağkalım oranları karşılaştırıldı. Birincil basamak KT olarak R-CHOP tedavisi alanların genel sağkalım oranı %83.7, birincil basamak KT olarak R-CHOP tedavisi almayanların (diğer tedavi protokolleri alanların) genel sağkalım oranı %77.2 bulundu. Birincil basamak KT ile genel sağkalım arasındaki ilişki, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 4.9. Sağkalım analizi sonucuna göre faktörlerin dağılımı**

---

<b>Sağkalımı etkileyen faktörler</b>	<b>Sağkalımı etkilemeyen faktörler</b>
Evre	Yaş
IPI skoru	Cinsiyet
B semptomu	Albumin düzeyi
Kemik iliği tutulumu	Trombosit düzeyi
Hb düzeyi	Bulky hastalık
LDH düzeyi	Ekstranodal tutulan alan sayısı
Performans durumu (ECOG)	Dalak tutulumu
OKİT	Organomegali
Birincil tedavi basamağı (First Line KT)	İmmünofenotip
Primer ekstranodal hastalık	

---



## 5. TARTIŞMA

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), bağışıklık sisteminin, lenf düğümleri, kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerindeki lenfoid hücrelerin malign, monoklonal proliferasyonudur (33). NHL batı ülkelerinde tüm maligniteler arasında %3-4 oranında görülürken, ülkemizde bu oran %8'e, Ortadoğu ülkelerinde ise %12'ye kadar yükselmektedir (7). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Ulusal Kanser Araştırma Merkezi'ne göre NHL insidansı tüm dünyada artmakla birlikte, gelişmiş batı ülkelerde Asya ve Afrika'ya göre daha sık görülmektedir (4).

NHL hastalarının klinik özellikleri ve histopatolojik alttipleri, coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar göstermektedir. Aynı şekilde NHL insidansıda; yaşa, coğrafi bölgeye, infeksiyöz ajanlara maruziyete, ırksal faktörlere göre değişim göstermektedir. İnsidansı yıllık olarak %1-2 civarında artış göstermektedir (4).

Biz araştırmamızda Ocak 2000 ile Aralık 20016 tarihleri arasında, Hematoloji Kliniği'mizde takip edilmiş olan 368 NHL hastasının epidemiyolojik ve klinik özelliklerini, WHO sınıflamasına göre histolojik alttiplerinin dağılımını inceledik.

Tüm dünyada NHL erkeklerde daha sık görülür. Erkek/kadın oranı; ABD'de 1.43, Avrupa'da 1.23, Avusturya'da 1.52, İskandinav ülkelerinde 1.12, Yunanistan'da 1.16, Kore'de 1.6, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1.7 olarak bildirilmiştir (7,41). Ülkemiz verilerine göre ise erkek/kadın oranı; Ankara ve çevresinde 1.8, Adana'da 1.67, Diyarbakır'da 1.78, Edirne'de 1.5, İzmir'de ise 1.39 olarak bildirilmiştir (5,8,36,46). Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı; 1.69 olarak literatürde bildirilen oranlara yakın olarak bulundu. Erkek hasta sayımız kadın hasta sayımızdan daha fazla idi.

Tüm hastaların yaş ortalaması ve standart sapması  $57.25 \pm 16.22$  (18-94 yaş) şeklinde bulundu. Hastaların %48.4'ü 60 yaş ve 60 yaşın üzerinde, %51.6'sı 60 yaşın altındaydı. Dicle Üniversitesinin 2003'de 490 hastayla yaptığı çalışmada ortalama yaş 43 bulunmuştur. Bizim çalışmada ortalama yaş 57 bulundu. Batı toplumları ile karşılaştırıldığında NHL'nin benzer yaş gruplarında ortaya çıktığı görülmekte (4), ancak Türkiye'de bildirilen çalışmalar ile karşılaştırıldığında bizim hasta grubumuzun daha yaşlı olduğu tespit edilmiştir (8,32,36).

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

Tüm dünyadaki ve ülkemizdeki verilere göre; NHL hastaları, Ann Arbor evreleme sistemi ile değerlendirildiğinde, hastaların tanı konulduğunda %45-%54'ü ileri evrededir (4,46). Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %57.3'ü tanı anında ileri evre olarak tespit edildi. Bu oran literatürde yayınlanan çalışmalar ile benzerdir.

Literatürde 38 dereceyi geçen ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı olarak tanımlanan B semptomu oranları; ABD'de %41, Avrupa ülkelerinde %30-%38, Kuveyt'te ise %39'dur (7). Avrupa ülkelerinde en yüksek oran %64 ile Almanya'dan bildirilmiştir (44). Ülkemizdeki verilere göre ise B semptomu varlığı %37-%58.8 arasındadır (8,36,45). Bizim çalışmamızda ise B semptomu varlığı oranı %44.8 olarak tespit edildi. Bu oran hem batı toplumlarında, hem de Türkiye'de bildirilen oranlara benzer bulunmuştur.

Extranodal NHL insidansı, ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Primer extranodal lenfoma veya hastalığın extranodal tutulum tanımı tartışmalı farklılıklar içermektedir. Bugüne kadar primer nodal ve ektranodal hastalık için farklı tanımlamalar yapılmıştır. Bu tanımlamalardan bazılarında; Waldeyer halkası, dalak ya da kemik iliği primer nodal hastalık olarak kabul edilirken bazılarında ise primer ektranodal tutulum olarak kabul edilmektedir. Amerika Hematoloji Derneği kemik iliği, dalak, waldeyer halkası, tonsiller, timus ve apendix-peyer plakları nodal kabul ediyor, bu yüzden bizde bunları extranodal olarak kabul etmedik.

Literatüre bakıldığında primer ektranodal lenfoma oranı; ABD'de %22-25, İngiltere'de %27, Kanada %27, Danimarka ve Hollanda'da %33, Fransa'da %42 şeklinde bildirilmiştir (6). Ülkemizden bildirilen serilerde ise primer ektranodal lenfoma oranı %25-%57 arasında değişmektedir (8,36). Bizim çalışmamızda ise primer ektranodal lenfoma oranı %24.1 olarak tespit edildi. Bu oran batı toplumlarında ve Türkiye'de bildirilen oranlara yakın bulunmuştur. Orta Doğu ve Asya ülkelerinde ise Hong-Kong %29, İsrail'de %34, Tayland'da %58.7, Kuveyt'te %52 ve Kore'de %60 olarak bildirilmiştir (7,41). Bizim çalışmamızda primer ektranodal lenfoma oranı, Orta Doğu ve Asya ülkelerinde bildirilen oranlardan daha düşük tespit edildi. En sık primer

ekstranodal hastalık %29.2 oranı ile mide lenfoması olarak tespit edildi. Literatürde Hem ABD hem de Ortadoğu ve Asya ülkelerinde bildirilen verilere göre, en sık primer ekstranodal hastalık mide lenfoması olarak bulunmuştur (6). Ülkemizde en sık primer ekstranodal tutulum midede görülmektedir. Mideden sonra en sık tutulan bölgeler; tonsil, ince barsaklar ve deri olarak bildirilmiştir (8,36,46). Ancak ülkemizde, en sık ince barsak tutulumunun olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (8). Dicle Üniversitesi'nin 2003'de 490 hastayla yaptığı çalışmada; primer ekstranodal tutulum en sık gastrointestinal kanal sisteminde, burdada en sık ince bağırsaklarda görülmüştür (8,53). Bunu mide ve kolon tutulumu izlemiştir. Primer İnce Bağırsak lenfoması batı ülkelerinde çok görülmezken, Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde primer GIS lenfomaların %75'ini oluşturur (7). Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde ince bağırsak lenfoması genellikle İPSİD ( immünoproliferation smal intest disease ) ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda hem dünya hemde Türkiye verilerine benzer şekilde primer ekstranodal tutulum en sık midede görüldü.

Günümüzde özellikle AIDS'in yaygınlaşması nedeniyle özellikle PSSSL sıklığında da artış görülmektedir. Literatürde AIDS hastalarında görülen en sık ekstranodal tutulum alanının SSS olduğu bildirilmektedir (11). Bizim çalışmamızda PSSSL; primer ekstranodal lenfoma olarak mideden (%29.2) sonra ikinci sıklıkta, %13.4 oranında görüldü.

T/NK hücre kökenli lenfomalar nadir olup, tüm NHL'lerin %10-15'ini oluşturur. Çoğu agresif seyirli olup tedavileri de zordur. T/Hücreli NHL oranları ABD'de %12, diğer Avrupa ülkelerinde %9.5-%13.6 olarak bildirilmiştir. Dicle Üniversitesi'nin 2003'de 490 hastayla yaptığı çalışmada; T/NK hücreli lenfomalar %16 oranında bulunmuştur. Ülkemizdeki yayınlarda T-hücreli NHL oranları %8-%16 arasındadır (36,46). T-NHL oranlarının Asya ve Ortadoğu ülkelerine gidildikçe arttığı görülmektedir (7). T-hücreli lenfoma güneydoğu Japonyada oldukça sık görülmektedir (47). Hindistan'da %15.2, Kuveyt'te %20, Tayland'da %25 ve Kore'de %30-%35'e ulaşan oranlar bildirilmiştir (41). Ülkemizin de doğusunda T-hücreli NHL sıklığı daha yüksek bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda ise T-NHL'lerin, tüm NHL hastalarımızın %6.7'ünü oluşturduğu tespit edildi. Hem batı ülkeleri ile hemde Türkiye'deki verilerle karşılaştırıldığında; bizim oranımız daha düşük tespit edildi. Aynı şekilde Asya ve Ortadoğu ülkeleri ile de karşılaştırıldığında ise T-NHL oranı daha düşük saptandı.

DBBHL; WHO sınıflamasına göre en sık görülen tipdir ve tüm NHL'lerin yaklaşık %30-40'ını oluşturduğu bilinmektedir. Tüm NHL'ler arasında DBBHL oranı; ABD'de %22.3, Avrupa ülkelerinde %25-%53, Kore'de %48, Tayland'da %50.4, Kuveyt'te %58.6, Çin'de %68.8 olarak bildirilmiştir (48,49,50). Türkiye verilerine göre ise DBBHL tüm NHL'lerin %38.3-66'sını oluşturmaktadır (10,52). Bizim çalışmamızda da en sık görülen histopatolojik tip; DBBHL olarak bulundu ve tüm NHL'ler arasındaki oranı %40.7 şeklinde tespit edildi. Bu veriler ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki DBBHL sıklığının; Amerika, Avrupa, Türkiye, Asya ve Ortadoğu ülkelerinden bildirilen oranlara benzer olduğu görüldü.

DBBHL'dan sonra ikinci sıklıkta görülen lenfoma; Folliküler lenfomadır (FL). FL görülme oranları Amerika ve batı Avrupa ülkelerinde %20-33'a ulaştığı görülürken bu oran, Asya ve Ortadoğu ülkelerine gidildikçe azalmaktadır. FL oranı Kuveyt'te %3.1, Kore'de %5.3, Tayland'da %8.4, Hindistan'da %8.8-10, Yunanistan'da %11, Avusturya'da %11.5, Türkiye'de %4-11 olarak bildirilmiştir (4,10). Bizim çalışmamızda sırasıyla DBBHL, Sınıflanmamış B-Hücreli Lenfoma ve üçüncü sıklıkta Foliküler Lenfoma bulundu. Çalışmamızda FL; üçüncü sıklıkta görülen histopatolojik alttip olup, oranı %8.3 olarak tespit edildi. Amerika ve batı Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında; FL görülme oranı daha az bulundu. Asya ve Ortadoğu ülkelerinden bildirilen veriler ile karşılaştırıldığında ise benzer veriler elde edildi.

Amerikan Kanser Cemiyeti'nin 2010 yılı verilerine göre, Amerika'da 5 yıllık genel sağkalım oranı %67 şeklindedir (51). Çin'de 5 yıllık sağkalım oranı %55.2'dir (50). Kore verilerine göre 5 yıllık genel sağkalım oranları; B-NHL'de %74,4, T/NK NHL'de ise %50 olarak bildirilmiştir (41). Ülkemizde NHL hastalarında genel sağkalımla ilgili fazla çalışma yoktur. Pamukkale Üniversitesi'nde 2011 yılında yapılan bir çalışmada 5 yıllık genel sağkalım %79, B-hücreli NHL'da %81, T/NK hücreli NHL'da %61 bulunmuştur (). Bizim araştırmamızda ise genel sağkalım oranı %81.6 olarak bulundu. B-hücreli NHL'da genel sağkalım oranı %82.2, T/NK hücreli NHL'da ise genel sağkalım oranı %73.1 şeklindeydi. Bulduğumuz genel sağkalım oranları dünyadaki verilerden yüksek, ancak ülkemizdeki verilere yakın oranda olduğu görüldü. Ancak immünofenotip ile genel sağkalım arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı.

NHL hastalarında, prognozu ve tedaviye yanıtı etkileyebilecek birçok faktör tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlileri; yaş, performans durumu, B semptomu varlığı, tümör boyutu, tümörün evresi, nodal ve ektranodal bölge tutulumu, kemik iliği tutulumunun varlığı, serum LDH düzeyidir.

Bizim araştırmamızda ileri evre (Evre III-IV), kötü performans durumu (ECOG iki ve üzeri), IPI skoruna göre yüksek-orta ve yüksek risk, B semptomların varlığı, kemik iliği tutulumu, Hb düzeyinin 10 gr/dl'nin altında olması, LDH düzeyinin normalin üzerinde olması, tutulum yerinin nodal olması daha kısa genel sağkalım ile ilişkili bulundu.

Yapılan çalışmalarda; ileri evre NHL hastalarının (evre III-IV hastalar), daha kısa genel sağkalıma sahip olduğu bildirilmiştir (10,52). Bizim çalışmamızda da ileri evre; literatürle uyumlu olarak, kısa sağkalım ile ilişkili bulundu.

Yapılan çalışmalarda cinsiyetin; genel sağkalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi tespit edilmemiştir (10,52). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak cinsiyetin genel sağkalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi tespit edilmedi.

İleri yaş, prognozu etkileyen faktör olarak IPI'da yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda; ileri yaş, kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir (3,52). Çalışmamızda hastalar, altmış yaş altı ve altmış yaş üstü olarak iki ayrı grupta değerlendirildi. Yaşın genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı. Bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş ile sağkalım arasında ilişki saptanılmayan çalışmalar da bulunmaktadır (2,10).

B semptomu varlığının; sağkalıma etkisi ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. B semptomu; yalnızca daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (52). Bizim çalışmamızda ise B semptomu varlığının; genel sağkalım üzerine olan olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Kötü performans durumunun (ECOG $\geq$ 2) sağkalım oranlarını olumsuz yönde etkilediği literatürde birçok çalışma ile gösterilmiştir (10,52). Bizim çalışmamızda kötü performans durumu, genel sağkalım üzerine olan olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

NHL hastalarının çoğu kliniğe lenfadenopati ile başvururken, bir kısmı ise ektranodal hastalık şeklinde başvurmaktadır. Batı ülkelerinde, ektranodal hastalık

oranları yaklaşık olarak %10-25 arasında değişmektedir. Ancak bu oran Asya, Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerine gidildikçe artmakta ve %50-60'lara kadar yükselmektedir (4,46). Çalışmamızda; literatürle uyumlu olarak, primer tutulum alanının nodal veya extranodal olmasının sağkalım üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu.

Tutulan ektranodal alan sayısının iki ve üzerinde olmasının, kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (6,53). Bizim çalışmamızda ise, literatürden farklı olarak, tutulan ektranodal alan sayısının iki ve üzerinde olması ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Kemik iliği tutulumu; hastalığın kötü prognoz kriteri olarak bilinmektedir. Literatürde yayınlanan çalışmalarda da, kemik iliği tutulumu kısa sağkalımla ilişkili bulunmuştur (37). Literatürle uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da kemik iliği tutulumu, kısa sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur.

Agresif lenfomalar için 1993 yılında; hastanın yaşı, performans durumu, hastalığın evresi, hastalık tutulumu olan ektranodal bölge sayısı ve serum LDH düzeyleri kullanılarak Uluslar arası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (40). IPI, indolent lenfomalarda da kullanılmaktadır ancak hastalık biyolojisinde önemli olan diğer faktörleri içermemesi nedeni ile ideal değildir. Yüksek risk sınıflarının belirlenmesi, agresif tedavi rejimlerinin uygulanması açısından önemlidir. FL'ların büyük çoğunluğunun ileri evrede ve ileri yaşta olması nedeni ile IPI kullanılarak yapılan risk ayırımı yetersizdir. IPI'ye göre hastalar; düşük (0-1), düşük-orta (2), yüksek-orta (3) ve yüksek (4-5) olmak üzere 4 risk grubuna ayrılmıştır. IPI skoru ile sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur (52). Bizim çalışmamızda; hastalar düşük ve yüksek olmak üzere 2 risk grubuna ayrıldığında, literatür ile benzer şekilde, IPI skoruna göre yüksek-orta ve yüksek risk grubuna dahil olan hastalar, daha kısa genel sağkalım süresine sahiptir.

Bulky lezyonu, genellikle 10 cm'nin üzerinde tümör kitlesini belirtmekte olup; bazı yayınlarda 7 cm, bazı yayınlarda ise 7.5 cm'nin üzerindeki tümör kitlesi olarak da tanımlanabilmektedir (1,17). Bulky hastalık varlığı ile sağkalım ilişkisi hakkındaki veriler değişkendir. Yapılan bazı çalışmalarda, Bulky lezyonu kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (10,52). Ülkemizdeki çalışmalarda ise Bulky lezyonu ile sağkalım arasında

anlamli iliŒki bulunmamıŒtır (43,45). Bizim alıŒmamızda ise ülkemizdeki alıŒmalara benzer Œekilde Bulky lezyonu ile sağkalım arasında anlamli iliŒki bulunmadı.

T/NK hücreli NHL'lar, ABD ve Avrupa lkelerindeki agresif lenfomaların yaklaŒık %10-15'ini oluŒturur (5). T/NK hücreli NHL oranlarının, Asya ve Ortadoğu ülkelerine gidildikçe arttığı görülmektedir (7). T/NK hücreli NHL'lar, B hücreli NHL'lar ile karŒılaŒtırıldıėında; daha agresif özelliklere ve daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir (2,39). alıŒmalarda; tedavi öncesi özellikleri ve IPI skorları benzer T/NK hücreli NHL'lar ile B hücreli NHL'ler karŒılaŒtırıldıėında; T hücre immnfenotipinin, genel sağkalıma olumsuz etkisi olduğu gsterilmiŒtir (2,54,55). Bizim alıŒmamızda, T hücre immnfenotipinin genel sağkalım üzerine olan etkisi anlamli değildi.

Neoplastik hastalıklarda artmıŒ hücre döngüsünün göstergesi olarak yükselen serum LDH düzeylerinin; yapılan alıŒmalarda genel sağkalım oranlarını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiŒtir (1,17). Bizim alıŒmamızda da literatür ile uyumlu olarak; yüksek serum LDH düzeyinin, genel sağkalım üzerine olan olumsuz etkisi istatikselsel olarak anlamli bulundu.

Hastalarda  $Hb \leq 10$  gr/dl olması anemi olarak kabul edilmektedir. Literatürde anemi varlığı, lenfomalarda kötü prognostik faktör olarak gsterilmiŒtir (43). Bizim alıŒmamızda, literatürle benzer olarak hemogloblin düzeylerinin dŒk olması kısa sağkalım süresi ile iliŒkili bulundu.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada; Ocak 2000- Aralık 2016 tarihleri arasında, Malatya ilinde, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'mizde takip ve tedavi edilmiş 386 Non-Hodgkin Lenfoma tanılı hastaların epidemiyolojik, klinik ve sağkalım özelliklerini araştırdık. Bulduğumuz sonuçları dünyadan ve ülkemizden yayınlanan sonuçlar ile karşılaştırdık.

Dünyadaki tüm yayınlarda, NHL'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da, erkek hastaların sayısı, literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, daha fazla bulundu. Bizim ülkemizde Ankara, İstanbul, Diyarbakır, Kayseri ve Adana illerinde yapılmış epidemiyolojik çalışmalar; ülkemizde NHL'nin batı toplumlarına kıyasla daha genç yaşta görüldüğü bildirilmiştir. Bulduğumuz sonuçlara göre; hastalarımızın yaş ortalamaları batı ülkelerine benzerdi ancak ülkemizin ortalamasına göre yüksek bulundu. Literatürle uyumlu olarak en sık NHL alttipi DBBHL idi. Primer ektranodal lenfoma oranı dünyadan ve ülkemizden yayınlanan verilere benzer tespit edildi. İleri evre (Evre III-IV), IPI skoruna göre yüksek-orta ve yüksek riskli kategoride olması, kemik iliği tutulumu, Hb düzeyinin 10 gr/dl'nin altında olması, LDH düzeyinin normalin üzerinde olması, primer tutulumunun nodal olması, B semptomların varlığı, OKİT olmaması ve birincil tedavi R-CHOP almaması daha kısa genel sağkalım ile ilişkili bulundu.

Dünyanın farklı bölgelerinde kanser türleri ve bunların özellikleri büyük farklılıklar göstermektedir. Merkezimize çevremizdeki illerden , özellikle de Doğu Anadolu bölgesinden çok sayıda hasta gelmektedir (özellikle Adıyaman, Muş, Bingöl, Bitlis, Van, Elazığ). Bu nedenle hastanemiz referans hastane niteliğindedir. Dolayısıyla bu çalışmamız hem Malatya hemde Doğu Anadolu bölgesindeki NHL'nin özellikleri hakkında bir fikir oluşturabilir.

Aynı ülkenin farklı bölgelerinde bile kanser özellikleri farklılık gösterebilir. Bu nedenle kanser tedavileri toplumlara göre bireyselleştirilmeli veya revize edilmelidir. Bütün bunlar ise ancak güvenilir, sağlıklı ve ayrıntılı hastalık kayıt sistemiyle mümkün görülmektedir. Temennimiz hastalıkların ve kanserin; dünyada önce bölgelere, sonra ülkelere ve hatta kişisel bazda hastalara göre bireyselleştirilmesi ve ona göre tedavilerin düzenlenmesidir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Beers MH, Berkow R (eds), The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.17th ed. Merck &Co, 2002:1002-1015-2547.
2. Lippman SM, Miller TP Spier CM, Slymen DJ. The prognostic significance of the imminotype in diffuse large-cell lymphoma. A comparative study of the T-cell and B-cell phenotype. *Blood* 1988; 72:436-441.
3. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Pathologic Basis of Diseases, white cells, lymph nodes and spleen. 4th ed. Philedelphia:WB Saunders Company 1989: 703 – 717.
4. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998; 9:717-20.
5. Cartwright R, Brincker H, Carli PM. et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eu J. Cancer* 1999; 35: 627-633.
6. Newton R, Ferlay J, Beral V. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer* 1997; 72: 923–930.
7. Castella A, Joshi S, Raaschou T. Pattern of malignant lymphoma in the United Arab Emirates: a histopathologic and immunologic study in 208 native patients. *Acta Oncol.* 2001; 40: 660-664.
8. Işıkdogan A, Ayyıldız O, Büyükçelik O, et al. Non-Hodgkins lymphoma in southeast Turkey; clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematology* 2004; 83: 265-269.
9. Chan JKC. The New World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol* 2001;19: 129–150.
10. Conconi A, Zucca E, Roggero E, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2000; 18: 61-73.
11. Lim ST, Levine AM. Recent advances in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 229–241.
12. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004;23: 6524–6534.

13. Segal GH, Clough JD, Tubbs RR. Autoimmune and iatrogenic causes of lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993; 20: 611–626.
14. Passornet J, Hansen S, Rodriguez L. et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *NEJM* 1994; 330: 1267-1271.
15. Greer JP, Foerrster J, Rodgers G. eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
16. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;116:5103-5110.
17. Couderc B, Dujols J, Mokhtari F. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Critical Reviews in Oncology. Hematology* 2000;35:33–48.
18. Gisselbrecht C1, Glass B, Mounier N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-4190.
19. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 219-234.
20. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2005; 103: 2091-2098.
21. Wilder RB, Rodriguez MA, Medeiros LJ, et al. International prognostic index-based outcomes for diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer* 2002; 94: 3083-3088.
22. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P. et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
23. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW. An enhanced International Prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123:837-842.
24. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31:1506-
25. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol* 1995; 13: 140–147.

26. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370:1008-1018.
27. Witzing TE, Gordan LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labelled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade follicular or transformed B-cell NHL. *J. Clin Oncol* 2002;20:2453-63
28. Ruskone-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM; EGILS group. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011; 60:747-758.
29. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008.
30. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E. Chlamydomyces psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexal lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2988-2994.
31. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J. Med* 2002;347:89-94.
32. Pamuk GE, Harmandar F, Harmandar O, et al. Non-Hodgkin lenfoma vakalarımızın klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Int J Hematol Oncol* 2006;4: 185-194.
33. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. Hematology: Basic Principles and Practice. Philadelphia: Churchill Livingstone;2009.
34. Dohner H, Stilgenbauer S, Bentz M. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910-1916.
35. Shustik C, Mick R, Silver R. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol* 1988; 6: 7-12.
36. Lopez AI, Gutierrez A, Palacios A. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;80:127-132.
37. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Proc* 2005; 80: 1087-1097.

38. Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW, editors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
39. Gallamini A, Stelitano C, Valvi R. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): A new prognostic model from retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103: 2474-2479.
40. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116: 3418-3425.
41. Kim CW, Kim I, Ko YH, et al. Clinicopathologic and immunphenotypic study of non-Hodgkin lymphoma in Korea. *J Korea Med Science* 1992; 7: 193-198.
42. Fırat D. Cancer Statistics in Turkey. Ankara, Turkey: Turkish Association for Cancer Research and Control. 1982; 23-27.
43. Barışta I, Tekuzman G, Fırat D, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Turkey: eighteen years' experience at the Hacettepe University. *Jpn Cancer Res* 1994; 85:1200-1207.
44. Reiser M, Josting A, Salzberger B, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphoma in adults: clinicopathological characteristics, response to treatment and prognostic factors. *Leukemia & Lymphoma* 2002; 43: 805-811.
45. Alici S, Bavbek S, Kaytan E. Aggressive non-Hodgkin's Lymphoma treated at the Institute of Oncology, Istanbul: treatment, outcome, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 502-508.
46. Sarpel SC, Paydaş S, Tuncer I. Non-Hodgkin's Lymphomas in Turkey. *Cancer* 1988; 62:1653-1657.
47. Müller AMS, Ihorst G, Mertelsmann R. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005; 84: 1-12.
48. Thieblemont C, Briere J, Mounier N. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol* 2011;29:4079-4087.
49. Ruacan Ş. THD, WHO Sınıflamasına Genel Bakış Epidemiyoloji ve Türkiye Dökümü. *Klinisyen Patolog Ortak Lenfoma Kursu* 2004; Mart: 14-17

- 50.** Mok TS, Steinberg J, Chan A.T, Application of the International Prognostic Index in a study of Chinese patients with non-Hodgkin's lymphoma and a high incidence of primary extranodal lymphoma. *Cancer* 1998; 82: 2439-2448.
- 51.** Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute. 2009: 85-111.
- 52.** Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
- 53.** Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
- 54.** Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell Phenotype in aggressive Non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1998; 92: 76-82.
- Coiffier B, Brousse N, Peuchmaur M, et al. Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen. The GELA (Groupe d'Etude des , Lymphome Agressives). *Ann Oncol* 1990; 1: 45-50.