

171597

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**HODGKİN DIŞI LENFOMA'DA KLİNİK  
ÖZELLİKLER VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER:  
164 OLGU DENEYİMİ**

**Dr. A. Jini GÜNEŞ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR- 2006**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**HODGKİN DIŞI LENFOMA'DA KLİNİK  
ÖZELLİKLER VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER:  
164 OLGU DENEYİMİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. A. Jini GÜNEŞ**

**Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. M. Ali Özcan**

# İÇİNDEKİLER

|  |     |
|--|-----|
| TABLO LİSTESİ.....   | i   |
| ŞEKİL LİSTESİ .....  | ii  |
| KISALTMALAR.....   | iii |
| TEŞEKKÜR.....  | iv  |
| 1. ÖZET .....  | 1   |
| 2. İngilizce özet.....   | 3   |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ.....  | 5   |
| 4. GENEL BİLGİLER .....  | 6   |
| 4.1. HODGKİN DIŞI LENFOMA.....   | 6   |
| 4.1.1. HODGKİN DIŞI LENFOMANIN TANIMI, SINIFLAMASI.....                                      | 6   |
| 4.1.2. HODGKİN DIŞI LENFOMANIN EPİDEMİYOLOJİSİ.....  | 10  |
| 4.1.3. HODGKİN DIŞI LENFOMANIN NEDENLERİ.....  | 12  |
| 4.1.4. HODGKİN DIŞI LENFOMADA TANI.....  | 14  |
| 4.1.5. HODGKİN DIŞI LENFOMANIN EVRELEMESİ.....   | 14  |
| 4.2. HODGKİN DIŞI LENFOMADA TEDAVİ ŞEKİLLERİ .....   | 15  |
| 4.3. HODGKİN DIŞI LENFOMADA ÖLÜM ORANLARI VE SAĞKALIM<br>SÜRELERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER..... | 16  |
| 5. HASTALAR VE YÖNTEM .....  | 21  |
| 5.1. OLGU SEÇİMİ.....  | 21  |
| 5.2. YÖNTEM .....  | 21  |
| 5.3. ELDE EDİLEN VERİLER.....  | 21  |
| 5.4. ELDE EDİLEN VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....  | 24  |
| 5.5. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER VE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....                            | 24  |
| 6. BULGULAR.....   | 25  |
| 6.1. TEMEL VERİLER.....  | 25  |
| 6.2. TEDAVİYE YANIT ORANLARI.....  | 28  |
| 6.3. GENEL SAĞKALIM ORANLARI .....   | 30  |
| 6.4. PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ORANLARI.....  | 37  |
| 7. TARTIŞMA VE SONUÇ .....   | 43  |
| 8. KAYNAKLAR.....  | 48  |

## **TABLO LİSTESİ**

**TABLO.1:** Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler

**TABLO.2:** KIEL Sınıflaması

**TABLO.3:** Working Formulation Sınıflaması

**TABLO.4:** Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

**TABLO.5:** Biyolojik Davranışlarına Göre Lenfomalar

**TABLO.6:** Ann Arbor Evreleme Sistemi

**TABLO.7:** Prognostik faktörler

**TABLO.8:** ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans Durumu

**TABLO.9:** Uluslararası Prognostik index (IPI )

**TABLO.10:** Folliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI )

**TABLO.11:** Hasta Özellikleri

**TABLO.12:** Hasta Özelliklerine Göre Tedaviye Yanıt Oranları

**TABLO.13:** Hasta Özelliklerine Göre Genel Sağkalım



## ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL.1: WHO Sınıflamasına Göre HDL Dağılımı

ŞEKİL.2: Genel Sağkalım Oranı

ŞEKİL.3: Evre ile genel sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.4: B semptom ile genel sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.5: Dalak tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.6: Performans durumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.7: IPI skoru ile genel sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.8: LDH ile genel sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.9: Hemogloblin düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.10: İmmünfenotip ile genel sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.11: Ekstranodal ve nodal hastalık ile sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.12: Progresyonsuz sağkalım

ŞEKİL.13: Evre ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.14: B semptom ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.15: Dalak tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.16: Performans durumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.17: IPI skoru ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.18: LDH ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.19: Hemogloblin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

ŞEKİL.20: Nodal ve ektranodal lenfoma ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

## KISALTMALAR

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**CHOP:** Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon

**CR:** Complete Remission (Klinik tam yanıt )

**CRP:** C Reaktif Protein

**CVP:** Siklofosfamid, Vincristin, Prednisolon

**DBBHL:** Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma

**ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**FDG PET:** 18F-Fluorodeoksiglukose pozitron emission tomography (floro-2-deoksi-D-glikoz Pozitron Emisyon Tomografisi)

**FLIPI:** Folliküler Lenfoma International Prognostic Index (Folliküler Lenfoma prognostik indeks)

**Hb:** Hemoglobin

**HDL:** Hodgkin Dışı Lenfoma

**HL:** Hodgkin Lenfoma

**HTLV:** Human T-cell lymphotropic virus (İnsan T hücreli lenfotrofik virüsü)

**IL- 6:** İnterlökin 6

**IPI:** İnternational Prognostic İndex (Uluslararası prognostik indeks)

**KLL:** Küçük Lenfositik Lenfoma

**LDH:** Laktat Dehidrojenaz

**NK:** Natural Killer (Doğal öldürücü)

**PR:** Partial Remission (Kısmi yanıt)

**uCR:** unconfirmed Complete Remission (Doğrulanmamış tam yanıt)

**WF:** Working Formulation

**WHO:** World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

## **TEŞEKKÜR**

Yaşamım boyunca yanımda olduklarını hissettiğim annem Şükran Güneş'e, babam Halit Güneş'e ve kardeşim Jeni Güneş'e teşekkür ederim.

Tezimin oluşumunda, her türlü fikirsel ve eylemsel desteği veren değerli hocam Doç. Dr. M. Ali Özcan'a ve Uzm. Dr. Özden Pişkin'e;

İstatistiklerin yapılması aşamasındaki katkıları için Uzm. Dr. İsmail Sarı'ya;

Tezimin yürütülmesi aşamasında bana destek olan arkadaşlarım Levent Doğanay'a ve Sinem Demirel'e;

İç Hastalıkları asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan öğretim üyelerine, birlikte çalıştığımız uzman, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.



## ÖZET

### **Hodgkin Dışı Lenfoma'da Klinik Özellikler Ve Prognostik Faktörler: 164 Olgu Deneyimi**

Güneş, A Jini.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D.

Yazışma Adresi: DEUTF İç Hastalıkları A.D. Balçova/ İZMİR 35340

Elektronik posta: [ayse.gunes@deu.edu.tr](mailto:ayse.gunes@deu.edu.tr)

**Amaç:** Hodgkin Dışı Lenfomalar (HDL) ; B, T ve NK (doğal öldürücü) hücrelerden köken alan, lenfoid sistem tümörleridir. HDL insidansı; yaşa, coğrafi bölgeye, enfeksiyöz ajanlara maruziyete ve ırksal faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve batı ülkelerinde hastalar 6. ve 7. dekatta, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde 4. ve 5. dekatta tanı almaktadırlar. Birincil ektranodal lenfoma Asya ve Ortadoğu ülkelerinde, Avrupa ve ABD'den daha sık görülmektedir. En sık görülen birincil ektranodal lenfomalar, gastrointestinal sistem lenfomalarıdır. En sık görülen histopatolojik tip, Diffüz Büyük B hücreli Lenfomadır. HDL hastalarında prognostik faktörler; tümörün büyüme ve invaziv olma potansiyelini, hastanın hastalığa yanıtını ve verilecek tedaviyi tolere edebilirliğini gösteren faktörlerdir. Bu çalışmada; HDL hastalarının klinik özelliklerini, tedavi sonuçlarını, prognostik faktörleri araştırdık.

**Yöntem:** Çalışmaya, Ocak 1993 – Aralık 2005 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş olan 164 HDL hastası alındı. Hastaların hastane dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalamaları  $57.34 \pm 16.1$ 'di. En sık görülen histopatolojik tipler sırası ile Diffüz Büyük B Hücreli, Periferik T hücreli ve Folliküler Lenfoma idi. Birincil ektranodal hastalık oranı %47 idi ve en sık mide, tonsil, parotis lenfoması görüldü. Ann Arbor evreleme sistemine göre hastaların %40.2'si Evre IV'tü. IPI'e (uluslararası prognostik indeks) göre, hastaların %41.5'i düşük risk grubundaydı.

Beş yıllık genel ve progresyonsuz sağkalım oranı sırasıyla %74, %68 idi. Evre III-IV hastalık, performans durumu  $\geq 2$ , artmış LDH düzeyleri, IPI'e göre yüksek ve yüksek-orta risk, hemoglobin düzeyinin 10 g/dl'nin altında olması ve nodal hastalık; tedavi yanıtını, genel ve progresyonsuz sağkalımı olumsuz etkiledi. T hücre immüfenotipi ve B semptomu varlığı; tedavi yanıtını etkilemez iken, genel sağkalımı kısalttı. Kemikiliği ve ektranodal bölge tutulumu, tedavi yanıtını olumsuz etkilerken, genel ve progresyonsuz sağkalımı etkilemedi. Yaş, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP) ve albümin düzeyleri; tedavi yanıtını, genel ve progresyonsuz sağkalımı istatistiksel anlamlı etkilemedi.

**Sonuç:** Coğrafi farklılıklar gösterdiği bilinen HDL'nin dağılım ve klinik özellikleri değerlendirilerek Türkiye'den bildirilmiş diğer serilerle benzer bulgular saptandı. Ektranodal bölge tutulumunun, yaşı, ESH, CRP ve albümin düzeylerinin sağkalıma etkisi yoktu. Benzer tedavilerin verildiği, klinik özelliklerinin ve histopatolojik alttip dağılımının homojen olduğu lenfoma hastalarının ileriye dönük çalışmalar yapılarak değerlendirilmesi ile prognoz yorumlaması yapılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Hodgkin Dışı Lenfoma, klinik özellikler, prognostik faktörler, sağkalım

## SUMMARY

### **Clinicopathologic Features and Prognostic Factors of Non-Hodgkin's Lymphomas : Experience with 164 Cases**

Güneş, A Jini

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Dokuz Eylül University İzmir

Address for correspondence: DEUTF İç Hastalıkları A.D. İnciraltı/ İzmir 35340 Turkey

E-mail: [ayse.gunes@deu.edu.tr](mailto:ayse.gunes@deu.edu.tr)

**Aim:** Non-Hodgkin Lymphomas (NHL) are defined as lymphopietic malignancies of B cells, T cells, or natural killer cells. The incidence of Non-Hodgkin Lymphomas varies by age, geography, ethnicity, exposure to infectious agents. Primary extranodal lymphomas are more common in Asia and Middle East than Europe and United States of America. The most commonly observed primary extranodal lymphomas are gastrointestinal lymphomas. Most of the patients in USA and western countries were diagnosed in the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> decades, in Asia and Middle East were diagnosed in the 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> decades. The most commonly observed histopathologic type is Diffuse large B-cell lymphoma. The features that reflect the growth and invasive potential of the tumor, anti-tumor response of the patients, and the patient's ability to tolerate intensive therapy are the prognostic factors. In this retrospective study, we aimed to evaluate the clinical characteristics of our NHL patients and factors affected overall and progression free survival in our group of patients.

**Method:** One hundred sixty four NHL patients who had been followed in the Dokuz Eylül University Hematology Department between 1993 and 2005 were included in this study. The medical records of the patients were reviewed retrospectively.

**Results:** The mean age of the patients was 57.34± 16.1. The most commonly observed histopathologic type was Diffuse large B cell lymphoma followed by peripheral T cell and follicular lymphoma. Primary extranodal lymphomas were 47% of our patients. The most commonly affected extranodal sites were stomach, tonsil and parotis. According to the Ann Arbor staging system %40.2 of the patients were stage IV. Based on the IPI scores, 41.5% of the patients were in the low risk group.

Five year overall and progression free survival was 74% and 68%. Stage III-IV disease, performans status  $\geq 2$ , elevated serum LDH levels, high and high intermediate risk according to IPI, hemoglobin levels below 10 g/dl and nodal disease affected response to therapy, overall and progression free survival. B symptoms and T cell immunophenotype didn't reflect response to therapy, but prolonged overall survivals. Bone marrow and extranodal involvement of lymphoma caused lower therapy response rates, but did not reflect overall and progression free survivals. Age, eritrosit sedimentation rate, CRP and albumin levels didn't statistically significantly affect response to therapy, overall and progression free survival.

**Conclusion:** In this study the distribution of NHL subtypes was found to be comparable with those reported from Turkey. The extranodal involvement, age, ESR, CRP and serum albumin levels did not significantly affect survival. For a better determination of the facts affecting survival in lymphoma patients, prospective studies evaluating patients having similar pathologic subtypes and clinical features and receiving similar therapies should be planned.

**Keywords:** Non-Hodgkin Lymphoma, Non- Hodgkin Lymphoma in Turkey, prognostic factors, clinicopathologic features, survival

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hodgkin Dışı Lenfomalar (HDL); B, T ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden köken alan, lenfoid sistem tümörleridir [1]. Sıklıkla lenf nodlarından gelişir ancak bütün organları tutabilir. Tüm dünyada HDL insidansında artış bildirilmektedir [2-5]. HDL insidansı, yaşa, coğrafi bölgeye, enfeksiyöz ajanlara maruziyete, irksal faktörlere göre değişmektedir. HDL'nin histopatolojik alttiplerinin görülme sıklığı ve klinik özellikleri bölgelere göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde mevcut kayıt sisteminin yetersiz olması nedeniyle HDL görülme sıklığı hakkında yeterli bilgiye sahip değiliz. Türkiye çapında tüm hastanelerde yatan hasta kayıtlarına göre; 1994 yılında lenfomalar, erkeklerde üçüncü, kadınlarda beşinci en sık görülen kanserdir ve seneler içerisinde görülme sıklığında artış vardır [6]. Ülkemizde Ankara, İstanbul, Diyarbakır, Kayseri ve Adana illerinden yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda; HDL, ülkemizde batı toplumlarından daha genç yaşta görüldüğü, ektranodal hastalık oranının batı toplumlarından daha yüksek olduğu, HDL'nin tüm dünyaya benzer şekilde erkeklerde daha sık görüldüğü ve en sık görülen histopatolojik tipin Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) olduğu bildirilmiştir [7-10].

HDL hastalarında prognozu ve sağkalımı etkileyen çok sayıda faktör olduğu bilinmektedir. Bunlardan en önemlileri; serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi, tümör boyutu, tümörün evresi, nodal ve ektranodal bölge tutulumu, kemik iliği tutulumunun varlığı gibi tümörün büyüme ve invaziv olma potansiyelini gösteren; performans durumu ve B semptom varlığı gibi hastanın hastalığa yanıtını gösteren; ve performans durumu, kemik iliği tutulumu, yaş gibi hastanın verilecek tedaviyi tolere edebilirliğini gösteren faktörlerdir. İmmünofenotip, histopatoloji, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), beta 2 mikroglobülin düzeyinin prognostik değeri literatürde birçok çalışma ile gösterilmiştir [11-18], hemoglobin ve serum albümin düzeylerinin prognoza etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır [19].

Biz bu geriye dönük araştırmada; Ocak 1993 – Aralık 2005 tarihleri arasında hastanemize başvuran 164 HDL hastasının epidemiyolojik özelliklerini, tedavi sonuçlarını ve hastalarda tedaviye yanıtı, genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.



# GENEL BİLGİLER

## HODGKİN DIŞI LENFOMA

### *HODGKİN DIŞI LENFOMANIN TANIMI, SINIFLAMASI*

HDL; B, T ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir [1] . Lenfositler, hematopoetik kök hücrelerden gelişirler ve hücre yüzey reseptörlerine göre farklı morfolojiler gösterirler [20]. Lenfoid tümör hücreleri, farklılaşma aşamasında duraksamış bu öncül hücrelerin klonal çoğalmasından oluşan malign formlarıdır. Kromozomal translokasyonlar HDL olgularının %90'ında gösterilmiştir. Moleküler düzeyde, eşlik eden kromozomal kayıplar ve mutasyonlar olsun olmasın, bu translokasyonlar, onkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır [20].

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

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

---

|  |
|--|
| Rappaport (1966)   |
| Lukes-Collins (1974)   |
| 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 (1998)               |

---

**Rappaport Sınıflaması:** İnfiltrasyon paterni ve hücre morfolojisi göz önüne alınarak yapılmış bir sınıflamadır. İmmunolojik hücre kökenleri ile çelişmesi nedeni ile terk edilmiştir.

**KİEL Sınıflaması:** Histopatoloji ve sitolojiye dayanarak yapılmıştır. Daha sonra T ve B fenotiplerine göre yeniden düzenlenmiştir. Ancak nodal lenfomalar için yapılmıştır ve ektranodal lenfomalar için uygun bir sınıflama sistemi değildir. NK hücre neoplazmları tanımlanmamıştır. KİEL sınıflaması Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2 . KİEL Sınıflaması**

| <b>Düşük dereceli B hücreli</b>   | <b>Düşük dereceli T hücreli</b>   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Lenfositik-KLL, PLL, HCL</li><li>• Lenfoplazmositik / sitoid</li><li>• plazmositik</li><li>• Sentroblastik / Sentrositik</li><li>• Sentrositik</li><li>• Monositoid</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Lenfositik –KLL, PLL</li><li>• Küçük serebriform hücre (Mikozis fungoides / Sezary sendromu)</li><li>• Lenfoepiteloid</li><li>• Anjioimmünoblastik</li><li>• T zone lenfoma</li><li>• Pleomorfik T hücreli lenfoma, küçük hücreli</li></ul> |
| <b>Yüksek dereceli B hücreli</b>  | <b>Yüksek dereceli T hücreli</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Sentroblastik</li><li>• İmmünoblastik</li><li>• Burkitt lenfoması</li><li>• Büyük hücreli anaplastik</li><li>• Lenfoblastik</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Pleomorfik T hücreli lenfoma, orta ve büyük hücreli</li><li>• İmmünoblastik</li><li>• Büyük hücreli anaplastik</li><li>• Lenfoblastik</li></ul>   |

HCL: Saçlı hücreli lösemi, PLL: Plasma hücreli lösemi

**Working Formulation (WF) Sınıflaması:** Farklı sınıflama sistemlerinin kullanılıyor olması, tedaviye yönelik yapılmış olan çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırdığı için WF sınıflaması geliştirilmiştir. Histopatolojik ve sitolojik özelliklere dayanan bir sistemdir. İmmünofenotipik özelliklere göre sınıflama yapılmamıştır. Fakat günümüzde aynı morfolojiye sahip T hücreli lenfomalar ile B hücreli lenfomaların prognozlarının ve tedavi sonuçlarının farklı olduğu bilinmektedir. WF Sınıflaması, 1960 ve 1970 yıllarındaki protokoller ile tedavi edilen lenfoma hastalarının sağkalım verilerine dayanılarak yapılmıştır, fakat günümüzde yenilenen tedavi yöntemleri ile sağkalım oranlarında anlamlı değişiklikler olmuştur. WF sınıflaması Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3. Working Formulation Sınıflaması**

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

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

**WHO ( Dünya Sağlık Örgütü ) Sınıflaması:** Yeni bir sınıflama sistemi değildir. WHO sınıflaması; REAL sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi ve REAL sınıflamasında yeterli veri olmadığı için tahmini olarak belirtilen tanımların kesinleştirilmesi ile oluşturulmuştur. WHO sınıflaması Tablo 4'de verilmiştir.

Biyolojik davranışlarına göre HDL; indolent, agresif, yüksek derecede agresif, lokalize indolent olarak gruplandırılmıştır [21]. Biyolojik davranışlarına göre HDL grupları Tablo 5'de özetlenmiştir. İndolent lenfomalar sıklıkla ileri yaşta görülür. Hastaların %80' den fazlası ileri evredir. Kemikiliği ve çevresel kan tutulumu sıktır. Düşük çoğalma hızına sahiptir. Büyük hücreli lenfomaya dönüşebilirler. Agresif lenfomalar her yaş grubunda görülebilir. Tanı anında hastalığın yaygınlığı değişkendir. Çevresel kan tutulumu nadirdir. Yüksek çoğalma

hızına sahiptir. Tedavi edilmediklerinde sağkalım kısadır. Tedavi ile %70- 80 tam remisyon sağlanır. Yüksek derecede agresif lenfomalar, sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde görülür, tanı anında ileri evrededir, kemikiliği ve çevresel kan tutulumu sıktır. Tedavi edilmediklerinde çok hızlı ilerleme gösterirler. Santral sinir sistemi tutulumu sıktır. Lokalize indolent lenfomalar, her yaş grubunda görülebilir. Hastalık sınırlı kalmaya eğilimlidir. Tedavi ile kür sağlanabilir.

**Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması**

**Prekürsör hücreli lenfoma**

- Lenfoblastik Lenfoma, T hücreli / B hücreli

**Periferal B hücreli neoplasmlar**

- B hücreli kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma
- B hücreli prolenfositik lösemi
- Lenfoplazmositik lenfoma
- Mantle hücreli lenfoma
- Folliküler lenfoma
- Ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma
- Nodal marjinal zone B hücreli lenfoma
- Dalanın marjinal zone lenfoması
- Saçlı hücreli lösemi
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
- Burkitt lenfoma
- Plazmasitom / Plazma hücreli miyelom

**Periferal T ve NK hücreli neoplasmlar**

- T hücreli prolenfositik lösemi
- T hücreli granüler lenfositik lösemi
- NK hücreli lösemi
- Mikozis fungoides/Sezary sendromu
- Periferal T hücreli lenfoma
- Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma
- Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, tip (anjiosentrik)
- Enteropati tip T hücreli lenfoma
- Hepatosplenik T hücreli lenfoma
- Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
- Anaplastik T hücreli lenfoma
- Erişkin T hücreli lenfoma

NK: doğal öldürücü

**Tablo 5. Biyolojik Davranışlarına Göre Lenfomalar**

**İndolent Lenfomalar**

- Folliküler lenfoma
- Küçük lenfositik lenfoma
- Lenfoplazmositik lenfoma
- Mantle hücreli lenfoma
- Splenik marjinal zone B hücreli lenfoması
- Nodal marjinal zone B hücreli lenfoması
- Mikozis fungoides
- T hücre granüler lenfosit lösemi

**Agresif Lenfomalar**

- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
- Periferal T hücreli lenfoma

**Yüksek derecede agresif Lenfomalar**

- Burkitt lenfoma
- Lenfoblastik lenfoma

**Lokalize indolent Lenfomalar**

- Ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma
- Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma

***HODGKİN DIŞI LENFOMANIN EPİDEMİYOLOJİSİ***

HDL insidansı; yaş, coğrafi bölge, enfeksiyöz etkenlere maruziyet, irksal faktörler ile değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD); HDL insidansında 1970- 1995 yılları arasında yılda %3- 4, 1995- 2002 arasında ise yılda %1- 2 artış ve 1998- 2002 yılları arasında insidans yüz binde 19,4 olarak bildirilmiştir [2] Avrupa'da 1985- 1992 arasında HDL insidansında artış %4.2 olarak bildirilmiştir [3]. Avusturya'da 1991- 2001 arasında yıllık artış %0.7- 1.2 ve insidans yüz binde 14.3 olarak bildirilmiştir [4]. HDL insidansında artış, gelişmiş ülkelerde ve batı toplumlarında Asya ve Afrika'dan daha fazladır [5] . Yaş ile birlikte

insidans yüzbinde 9.6 iken, 65 yaş ve üzerinde insidans yüz binde 87.2 olarak bildirilmiştir [2] . ABD ve batı ülkelerinde hastalar 6. ve7. dekatta tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde 4. ve 5. dekatta tanı almaktadırlar. ABD ve Hollanda'da yaş ortalaması 66, Norveç' te 65, Çin'de 53, Tayland'da yedinci dekat, Kuveyt' de 48, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 49 olarak bildirilmiştir. Lenfoma insidansı her iki cinste de artmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Erkek kadın oranı 1.2 ile 2.1 arasında, ABD 'de 1.5, Avusturya'da 1.52 , Çin'de 1.6 , Tayland'da 1.2 , Kore'de 1.9 , Kuveyt'de 2.1, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1.7

Kuveyt'de 2.1, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1.7 olarak bildirilmiştir. Tiroid lenfoması kadınlarda daha sık görülen tek lenfomadır [22].

HDL histolojik alt tiplere göre dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir [23]. 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 [2, 23-29]. Orta yaş erkeklerde daha sıktır. Folliküler lenfoma diğer büyük histolojik alt gruptur, sıklığı Amerika birleşik devletlerinde %20, Avrupa'da %11- 18 iken Asya ve Ortadoğu ülkelerinde %3-10'dur [2, 23- 29]. Folliküler lenfoma her iki cinste benzer sıklıkta görülür. Periferik T hücreli lenfoma diğer bölgelerle karşılaştırıldığında ( %2- 6), Asya'da daha sık görülmektedir (%10-20) [2, 23-29].

HDL'nin büyük bir kısmı lenf nodlarından gelişir. Avrupa'da birincil ektranodal hastalık oranı %30, Amerika birleşik devletlerinde ise %22- 25 olarak bildirilmiştir [3, 22] . Ortadoğu ülkelerinde ise bu oran %50 lere kadar çıkmaktadır [22]. Kore'de %60, Kuveyt'te %45, Tayland'da %58.7, Birleşik arap emirlikleri'nde %29, Çinde %60.6 olarak bildirilmiştir [24-28]. Coğrafi farklılıklar görülmesine rağmen en sık ektranodal hastalık bölgeleri mide, cilt, ince barsak ve tonsildir [22]. Batı ülkelerinde birincil gastrointestinal lenfomaların büyük çoğunluğunu mide lenfomaları oluştururken, Ortadoğu ülkelerinde IPSID (immünproliferatif ince barsak hastalığı) ile ilişkili olarak ince barsak lenfomaları daha sıktır.

Batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye'de HDL ile daha genç yaşta karşılaşmaktadır. Erkeklerde daha sıktır. Beş büyük merkezin verileri toplandığında 3704 hastanın %79.1'i HDL, %20.9'u HL (Hodgkin Lenfoma) olarak bildirilmiştir. Tüm lenfomalar içerisinde en sık görülen histopatolojik tipler sırası ile DBBHL (%30.1), Küçük Lenfositik Lenfoma (KLL) (%10.4), Folliküler Lenfoma (%5.6) olduğu bildirilmiştir [9]. Bir başka merkezden bildirilen 490 HDL hastalarının %41'i DBBHL, %7.5'u Mantle Hücreli Lenfoma, %6.2'si KLL, %6.1'i Folliküler Lenfomadır [8]. Ektranodal lenfoma sıklığı %40'ın üzerindedir. En sık ektranodal hastalık gastrointestinal kanaldır. Güneydoğu bölgesinde gastrointestinal tutulumunun çoğunluğunu ince bağırsak oluştururken, batı bölgelerde mide tutulumunun daha sık olduğu bildirilmiştir.



## ***HODGKİN DIŞI LENFOMANIN NEDENLERİ***

Onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir mekanizmaları kanser gelişiminde önemli rol oynar. Kromozomal translokasyonlar HDL olgularının %90'ında gösterilmiştir. Molekuler düzeyde, eşlik eden kromozomal delesyonlar ve mutasyonlar olsun olmasın, bu translokasyonlar onkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır [20].

Yakın akrabalarında HDL ve diğer lenfoproliferatif hastalıkların varlığı HDL gelişme riskinde 1.7- 3.5 kat risk artışı ile ilişkili bulunmuştur [30]. Bu durumun, genetik yatkınlıkla veya benzer çevresel etkenlere maruziyet ile ilişkili olup olmadığı arasındaki ayırım net değildir. Doğumsal bağışıklık sistemi yetmezlikleri, ataksi telenjektazi, Wiscott Aldridge sendromu, subakut kombine bağışıklık sistemi yetmezliği ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendromlar artmış agresif lenfoma gelişme riski ile ilişkilidir [31]. Bu hastalarda sıklıkla Epstein Barr Virüs (EBV) varlığı saptanmıştır. Birincil bağışıklık sistemi yetmezliği sendromlarının görülme sıklığı ise nadirdir. Kalıtsal faktörler HDL insidansındaki artışı açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarda, çölyak hastalığında HDL görülme sıklığı artmıştır [32, 33]. Bu artış; kullanılan bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerden çok, otoimmün süreçlerde devam eden yangısal durumun ve bozulmuş T hücre fonksiyonlarının neden olduğu lenfoma gelişme riskinde artış ile açıklanmaktadır.

Organ nakli yapılan hastalarda bağışıklık sistemini baskılayan tedavilere bağlı olarak HDL gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum bağışıklık sistemini baskılayan tedavinin süresi, dozu ve tipi ile ilişkili bulunmuştur [34]. Nakil hastalarında HDL gelişmesinde, birincil EBV enfeksiyonu da güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Kazanılmış immünyetmezlik sendromu (acquired immunodeficiency syndrome-AIDS) hastalarının %4'ü ilk olarak HDL ile tanı alırlar [35]. İnsan immünyetmezlik virüsüne (human immunodeficiency virus- HIV) bağlı HDL risk artışının, CD4 sayısındaki azalma ile ilişkili olması; viral antijenik uyarı varlığında uzamış bağışıklık sistemi baskılanmasının ve B hücre çoğalmasının lenfoma gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir [36].

Gelişmiş ülkelerde nüfusun %90'ı, gelişmemiş ülkelerde %99'u EBV ile enfektedir. Birincil enfeksiyon sıklıkla sessiz seyrederek ve virus B hücrelerin sitoplazmasında plazmid

olarak kalır. Burkitt lenfomanın endemik olduğu Afrika'da ve Yeni Gine'de EBV genomu, tümör dokusunda gösterilmiştir. Ancak endemik olmadığı bölgelerde Burkitt lenfoma hastalarının yalnızca %20'sinde EBV genomu gösterilmiştir. Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde EBV ilişkili lenfosit hücre çoğalması; sitotoksik T hücreleri, antikor aracılı hücresel bağışıklık, NK aktivitesi ve endojen interferon ile engellenir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ise bu fonksiyonlar bozulmuştur ve EBV ile enfekte B hücreleri çoğalırlar. EBV ile enfekte B hücrelerinin yüksek mitotik hızları, mutasyon olasılığını arttırmaktadır. Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde EBV enfeksiyonu engellenememekte ancak B hücrelerden malign klonlar gelişmesi engellenmektedir. Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda ise EBV ile enfekte lenfositler lenfoma gelişiminde rol oynamaktadır [20].

*Helicobacter pylori*, kronik gastrit ve peptik ülser gelişiminde rolü olduğu bilinen bir patojendir. *H. pylori*'ye karşı antikor pozitifliği, mide lenfoması gelişiminde 6 kat risk artışına neden olur [37]. Lenfoproliferatif hastalığın, *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile gerilediği bildirilmiştir [38]. Bu durum, *H. pylori* enfeksiyonunun neden olduğu kronik antijenik uyarının ve inflamasyonun, lenfoma gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir.

İnsan T hücreli lenfotropik virüs (Human T Cell Lymphotropic Virus- HTLV) yavaş ve ilerleyici enfeksiyona neden olur ve bağışıklık sisteminin baskılanmasına yol açar. Tekrarlayan virüs replikasyonu, enfekte yardımcı T hücrelerinin poliklonal çoğalmasına neden olur. Sağlıklı bireylerde, viral proteinlere karşı gelişen bağışıklık bu hücrelerin çoğalmasını önler; ancak bazen enfekte bir hücre çoğalmaya devam eder ve bu hücreler lenfomaya ilerler. HTLV'nin endemik olduğu Japonya'da ve Karayipler'de, Erişkin T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma, tüm lenfoid malignitelerin %50'sini oluşturur [39].

İnsan herpes virüsü 8 (human herpes virus 8- HHV 8) özellikle Kaposi sarkomu ile ilişkilidir. Primer efüzyon lenfoması sıklıkla HIV hastalarında görülür. Ve bu lenfoma alttipinde, olguların çoğunda HHV8 saptanmıştır [20].

Hepatit C virüsü (HCV) mononükleer hücrelerde replike olabilen lenfotropik bir virüstür. Lenfoma hastalarında HCV prevalansı %13' tür [40]. HCV E2 proteininin kronik antijenik uyarısının, poliklonal B hücre çoğalmasına yol açarak lenfoma gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.



## ***HODGKİN DIŞI LENFOMADA TANI***

Günümüzde lenfoma gelişimi açısından yüksek risk altındaki bireyleri saptamak için önerilen bir yöntem bulunmamaktadır. Hastalar, lenfadenopati veya hastalıkla ilişkili belirtiler geliştikten sonra tanı alırlar. Görüntüleme tekniklerindeki gelişmeye rağmen, başarılı bir tedavi için kesin patolojik tanı gerekmektedir. Lenfadenopatiden ve mevcut belirtilerle ilişkili dokudan yapılan eksizyonel biyopsi, kesin patolojik tanı için önerilen yöntemdir.

## ***HODGKİN DIŞI LENFOMANIN EVRELEMESİ***

HDL tanısı alan hastalarda ilk değerlendirme; öyküyü, fizik muayeneyi, tam kan sayımını, böbrek ve karaciğer testlerini ve kemik iliği biyopsisini içermelidir. Kemik iliği biyopsi örneğinin uzunluğu en az 2 cm olmalıdır [41]. Tümör hücrelerinin çoğalmasını göstermesi ve prognozu etkilemesi nedeni ile LDH düzeyi ölçülür [42].  $\beta$ 2 mikroglobülin düzeyinin tedaviye yanıtı öngörmede yardımcı olması nedeniyle, her hastada ölçülmesi önerilmektedir [42]. Hastalık yayılımını değerlendirmek için toraks, abdomen ve pelvis, bilgisayarlı tomografi ile görüntülenir. Bir buçuk cm çapından büyük lenf nodları, hastalık tutulumu olarak kabul edilir [42]. Dalak tutulumu, dalakta büyümenin ve dalakta fokal lezyonların izlenmesi ile tanımlanır. Karaciğer tutulumu ise; karaciğerde birden çok lezyonların varlığı veya karaciğer biopsisi ile gösterilir. Tedavi öncesi floró-2-deoksi-D-glikoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET), tedaviye yanıtın izlemi ve rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi için önerilmektedir [42].

HDL evrelemesi için kullanılan sistem, Ann Arbor evreleme sistemidir. Ann Arbor evreleme sistemi, hastalığın anatomik yayılımına ve eşlik eden sistemik semptomların varlığına dayanır [43]. Ann Arbor evreleme sistemi Tablo 6'da belirtilmiştir. Lenf nodu bölgeleri, 1965'de Rye toplantısında; sağ/sol servikal, sağ/sol kolukaltı, sağ/sol supraklavikular, mediastinal, hiler, periaortik, mezenter, sağ/sol pelvik, sağ/sol inguinal ve sağ/sol femoral, olarak tanımlanmıştır. B semptomların varlığı; indolent lenfomalarda, progresif hastalık veya agresif hastalık ile ilişkilidir. Agresif HDL hastalarının üçte birinde B semptomları mevcuttur.

**Tablo 6. Ann Arbor Evreleme Sistemi**

| Evre | Özellikler  |
|------|---|
| I    | Tek bir lenf nodu bölgesi (I) veya tek bir organ tutulumu (IE)  |
| II   | Diyaframın aynı tarafında birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu   |
| III  | Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu   |
| IV   | Bir veya daha fazla organın tutulumu  |
| A    | Sistemik belirti yok  |
| B    | Sistemik belirti var<br>(sistemik belirti: >38 °C olan ateş yüksekliği, gece terlemeleri, son 6 ay içinde vücut ağırlığının >%10'u kadar kilo kaybı ) |

### **HODGKİN DIŞI LENFOMADA TEDAVİ ŞEKİLLERİ**

WHO sınıflaması, Hodgkin dışı lenfomalarda klinik farklılıklara göre oluşturulmuş ve tüm dünyada kabul edilmiş bir sınıflama olmasına rağmen; tedavi ile ilgili birçok klinik çalışma, indolent ve agresif lenfoma ayırımına dayanarak yapılmıştır.

Tümör yükü düşük ve asemptomatik olan yeni tanı almış indolent lenfomalarda, “izle ve bekle” kabul görmüş yaklaşımdır. İzlem sırasında, hastada yakınmaların ortaya çıkması halinde tedavi verilmesi önerilmektedir [44]. Hastaların çoğunda tanı anında yaygın hastalık mevcuttur. Önerilen kimyasal tedaviler; ağızdan klorambucil, CVP (siklofosfamid, vincristin, prednisolon) , fludarabin veya antrasiklin içeren tedavilerdir. Bütün bu tedavilerin, yan etkileri farklı olmasına rağmen, genel sağkalım süresine etkileri benzerdir [44, 45]. Tedaviye interferon eklenmesi, tedaviye yanıt oranlarını arttırmıştır [44, 46]. B hücrelerin CD20 antijenine karşı geliştirilmiş kimerik bir antikör olan Rituximab; relaps olan ve tedaviye dirençli CD20 müspet B hücreli indolent lenfomalarda, tek ajan olarak veya diğer tedaviler ile birlikte kullanıldığında etkili bulunmuştur [45, 46].

Agresif lenfomalarda, en sık kullanılan sistemik tedavi; siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizondan oluşan CHOP tedavisidir. Erken evre lokalize agresif lenfomalarda, radyoterapi ile sistemik kemoterapi birlikte kullanılmaktadır [47]. CHOP ve rituximabın birlikte kullanımı, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar'da kabul görmüş tedavidir [48]. Otolog hematopoetik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi, relaps hastalık için önerilmektedir [47, 48]. Agresif lenfomalarda, yüksek riskli hasta grubunda, hem başlangıç tedavisine tam yanıt alındıktan sonra birincil tedavi olarak; hem de kimyasal

tedaviye duyarlı fakat relaps olmuş hastalarda, otolog hematopoetik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulanması daha uzun sağkalım süresi ile ilişkilidir [47, 48].

## HODGKİN DIŞI LENFOMADA ÖLÜM ORANINA VE SAĞKALIM SÜRELERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

HDL hastalarında yüksek veya düşük risk gruplarını tanımlamak, tedavi yaklaşımını belirlemek açısından önemlidir. Yüksek riskli hastalarda standart tedavilere direnç olabilir ve deneysel tedavi yaklaşımları ile fayda sağlanabilir. Hastaları risk gruplarına ayırmak, tedaviye yönelik çalışmaları tasarlamada ve yorumlamada fayda sağlar.

HDL hastalarında, tedaviye yanıt oranlarına ve sağkalıma etki eden çok sayıda faktör olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda prognoza etkisi bulunan faktörler Tablo 7'de özetlenmiştir. Bu faktörler; tümörün büyüme, invaziv olma potansiyelini gösteren LDH düzeyi, tümör boyutu, tümörün evresi, nodal ve ektranodal bölge tutulumu, kemik iliği tutulumunun varlığı; hastanın hastalığa yanıtını gösteren performans durumu ve B semptom varlığı ve hastanın verilecek tedaviyi tolere edebilirliğini gösteren performans durumu, kemik iliği tutulumu, yaş faktörleridir.

**Tablo 7 . Prognostik faktörler**

|                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| ➤ IPI                       | ➤ CRP                  |
| - Evre                      | ➤ ESH                  |
| -Yaş                        | ➤ Beta2 Mikroglobülin  |
| - LDH                       | ➤ Biyomarkerlar        |
| - Ektranodal tutulum sayısı | ➤ Sitogenetik          |
| - performans durumu         | ➤ İmmunfenotip         |
| ➤ Anemi                     | ➤ Albümin              |
| ➤ Bulky hastalık            | ➤ Kemik iliği tutulumu |

LDH, hücre turnover artışını gösterir. Lenfomanın yaygınlığı , ilerleme ve invaziv olma potansiyeli ile ilişkilidir. Yüksek LDH düzeyleri; düşük CR oranları ve kısalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur [11, 18, 19] .

Hemoglobin ve albümin düzeylerinin prognostik değerleri ile ilgili literatürde fazla sayıda çalışma yoktur. Düşük serum albümin düzeyleri ile tedaviye yanıt oranları arasında

doğrusal ilişki gösterilmiş; düşük hemoglobin ve albümin değerlerinin CR oranlarına ve sağkalıma olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir [19]. Düşük hemoglobin değerlerinin indolent lenfomalarda prognostik değeri olduğu bilinmektedir[49].

Ann Arbor evreleme sisteminin bazı HDL alttipleri için yeterli prognostik bilgiyi vermemesi ve tedavi sonuçlarını öngörmeye yetersiz kalması nedeniyle, agresif lenfomalar için 1993'de; hastanın yaşı, performans durumu, hastalığın evresi, tutulumu olan extranodal bölge sayısı, LDH düzeyleri kullanılarak belirlenen Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir [11]. Uluslararası Prognostik İndeks Tablo 9'da belirtilmiştir. Altmış yaş üstü hastalar için yaşa uyarlanmış indeks mevcuttur. IPI skoruna göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranları; düşük risk grubunda %73, yüksek risk grubunda %26'dır. CR oranları ise; düşük risk grubunda %87, yüksek risk grubunda %44 olarak bildirilmiştir [11]. IPI, agresif lenfomalarda olduğu gibi indolent lenfomalarda da geçerlidir [50]. Ancak hastalık biyolojisinde önemli olan diğer faktörleri içermemesi nedeni ile ideal değildir. Yüksek risk sınıflarının belirlenmesi, daha yoğun ve agresif tedavi rejimleri uygulanması açısından önemlidir. Folliküler lenfomaların 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 hemoglobin değerinin, ektranodal bölgeler yerine nodal bölgelerin sayısının kullanıldığı Folliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) skorlaması geliştirilmiştir [49]. FLIPI Tablo 10'da belirtilmiştir. FLIPI'ye göre 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile iyi risk grubunda %91, orta risk grubunda %78, kötü risk grubunda %53 olarak bildirilmiştir. IPI skoruna göre düşük risk grubunda olan folliküler lenfoma hastalarının %12 si, FLIPI'ye göre orta risk grubuna dahil olmuştur ve bu hastalarda sağkalımı öngören tek ölçüt FLIPI'dir [51]. DBBHL' da IPI'nin sağkalımı ve seçilecek tedaviyi belirlemede değeri olduğu bildirilmiştir [52]. Mantle hücreli lenfomalara özgü prognozu belirleyen bir ölçüt yoktur; ancak mantle hücreli lenfomada IPI ve FLIPI'nin prognostik değerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; IPI'ye göre daha düşük risk grubuna olan %78 oranında hasta FLIPI'ye göre yüksek risk grubunda tanımlanmış ve bu grup hastada sağkalım FLIPI ile ilişkili bulunmuştur [53]. Küçük lenfositik lenfomalarda yalnızca IPI skoru sağkalım ile ilişkili olarak bildirilmiştir [54]. T hücreli HDL'da, sağ kalım üzerine IPI skorunun güçlü prognostik etkisi olduğu bildirilmiştir [55, 56].

**Tablo 8. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans durumu**

|   |   |
|---|---|
| 0 | Kısıtlamasız normal aktivite  |
| 1 | Ayaktan gündelik işlerini, ofis ve ev işlerini yapabiliyor, ağır fiziksel aktiviteler sınırlı |
| 2 | Ayakta geçirmesi gereken sürenin <%50'sinde yatağa bağımlı                                    |
| 3 | Ayakta geçirmesi gereken sürenin >%50'sinde yatağa veya sandalyeye bağımlı                    |
| 4 | Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir iş yürütemiyor   |

**Tablo 9. Uluslararası Prognostik indeks (IPI )**

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

LDH: laktat dehidrojenaz, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group



**Tablo 10. Folliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks ( FLIPI )**

| Prognostik faktörler |           |
|----------------------|-----------|
| Yaş                  | >60       |
| Ann-Arbor Evresi     | III- IV   |
| Hemoglobin düzeyi    | <12mg/dl  |
| Serum LDH düzeyi     | >1xNormal |
| Nodal bölge sayısı   | >4        |

| Risk kategorisi | Prognostik faktör sayısı |
|-----------------|--------------------------|
| Düşük           | 0- 1                     |
| Orta            | 2                        |
| Yüksek          | >2                       |

LDH: laktat dehidrojenaz

Bulky lezyon 10 cm'den büyük lezyon olarak tanımlanmıştır. Günümüzde bulky lezyonun varlığına dayanan evreleme sistemi yoktur. Ancak çok büyük lezyonların varlığı tedavi yetersizliği için risktir [42] ve agresif lenfomalarda tedavi yanıtını ve 5 yıllık sağkalımı olumsuz etkiler [11].

CRP; Interlökin-6 (IL-6) aktivasyonu ile hepatositlerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. CRP ile serum IL- 6, LDH ve B semptomları arasında anlamlı ilişki olduğu; yüksek serum CRP düzeyleri olan lenfoma hastalarında sağkalımın, düşük serum CRP düzeyleri olan hastalardan daha kısa olduğu gösterilmiştir [17].

ESH değerlerinin 50 mm/saatten fazla olması tedavi yanıtını ve sağkalımı olumsuz etkiler [18].

Tedavi öncesi özellikleri ve IPI risk grupları benzer olan T ve B- hücreli lenfomalar karşılaştırılmış ve T-hücreli lenfomanın tedavi yanıt oranlarını ve sağ kalımı başlı başına olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir [13]. T hücre immün fenotipinin kötü prognozla ilişkili olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir [14, 15].

$\beta$ - 2 mikroglobülin MHC sınıf 1 antijenlerinin hafif zincir molekülüdür. Çekirdekli hücrelerin ve birçok tümör hücresinin yüzeyinde bulunur. Tedaviye yanıtı ve sağkalımı

değerlendirmede bağımsız prognostik faktördür. IPI ile birlikte değerlendirildiğinde IPI'ye göre orta-yüksek risk grubundaki hastaların yüksek risk grubuna kaydıkları belirtilmiştir [12] .

Son yıllarda hastalığın tedaviye yanıtızsızlığı veya sağkalımı öngörece biyokimyasal belirteçlerin saptanması üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Siklin D3; hücrelerin G1 fazından S fazına geçmesine aracılık eden bir proteindir ve yüksek düzeylerde ekspresyonu, IPI'den bağımsız olarak, düşük CR oranları ve kısalmış sağkalımla ilişkilidir [57]. İnhibitör apoptoz protein ailesinin bir elemanı olan survivin ekspresyonunun DBBHL'da kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [58] . BCL 2; mitokondrinin iç zarında bulunan anti-apoptotik proteindir. t(14;18) translokasyonu ile veya gen amplikasyonu ile ortaya çıkar. DBBHL'nın %48- %52 'sinin BCL2 proteinini eksprese ettiği ve yüksek düzeylerde BCL2 geni eksprese edenlerin sağkalımlarının kısa ve hastalık tekrarı oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir [59]. FOXP1; normal aktivite gösteren B hücrelerinde eksprese edilen transkripsiyon faktörüdür. Yüksek düzeylerde ekspresyonunun, IPI'den bağımsız olarak sağkalıma olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir [60]. ICAM1; immünglobulin ailesinden hücre yüzey reseptörüdür. Yüksek serum düzeylerinin genel sağkalımı ve hastalısız sağkalımı kısalttığı bildirilmiştir [61] . VEGF; endotel hücreleri için mitojendir ve anjiogenezise neden olur. Yüksek serum düzeylerinin sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir [62]. Endostatin; güçlü bir anjiogenezis inhibitörüdür. Yüksek serum düzeylerinin sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir[63] .

# HASTALAR VE YÖNTEM

## OLGU SEÇİMİ

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında Ocak 1993 – Aralık 2005 yılları arasında takip edilmiş olan HDL hastaları alındı.

## YÖNTEM

Dosyalar arşivden çıkarılarak incelendi. Takip dışı olan hastaların yaşam durumları hastalara telefon ile ulaşılarak öğrenildi.

## ELDE EDİLEN VERİLER

Çalışmaya alınan hastaların yaşları, cinsiyetleri, tanıları, evreleri, prognostik faktörleri, almış oldukları tedaviler, izlem süreleri (ay olarak) hasta dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi.

Hastaların tanıları WHO sınıflanmasına göre kaydedildi. İmmünohistokimyasal ve sitogenetik çalışmalar öncesinde WF'a göre tanımlanmış hastalıklar, WHO sınıflamasına çevrilerek kaydedildi. WHO sınıflandırmasında karşılığı olmayanlar tanımlanamayan lenfomalar olarak kaydedildi.

Hastaların potansiyel prognostik önemi olan klinik özellikleri olarak; cinsiyetleri, yaşları, tanı anındaki performans durumları, B semptomlarının varlığı, kemik iliği tutulumu, extranodal tutulumu olan bölgeler, tümör boyutu, evresi, eritrosit sedimentasyon hızı, serum LDH, albümin, hemoglobin, CRP düzeyleri kaydedildi.

Hastalar 60 yaş üstü veya 60 yaş ve altı olarak gruplandırıldı.

Hastaların tanı anındaki evreleri Ann Arbor evreleme sistemi kullanılarak belirlendi. Hastalar evre I, evre II, evre III ve evre IV olarak kaydedildi. Sistemik semptomlar; 38°C üzerinde ateş yüksekliği, gece terlemeleri, son 6 ay içinde vücut ağırlığının >%10'u kadar kilo kaybı olarak tanımlandı ve var/ yok olarak kaydedildi.



Hastaların performans durumları, ECOG skalası kullanılarak değerlendirildi ve 0, 1, 2, 3, 4 olarak kaydedildi.

LDH düzeyleri  $\geq 450$  U/L ve  $< 450$  U/L olarak kaydedildi.

Lenf nodları ve dalak tutulumu nodal hastalık, bunların dışındaki organ tutulumları extranodal hastalık olarak değerlendirildi ve hastalık tutulumu olan extranodal bölge sayısı 0, 1 ve 1'den fazla olarak kaydedildi. Hastalık tutulumu olan bölgeler ayrıca kaydedildi.

Hastaların IPI skorları hesaplandı. IPI skorlarına göre hastalar düşük risk, düşük-orta risk, yüksek-orta risk ve yüksek risk olarak kaydedildi.

Bulky hastalık tümör boyutu 10 cm'in altında veya 10 cm ve üzerinde olarak kaydedildi. Birden fazla lezyonun olması halinde, 10 cm ve üzerindeki en büyük lezyon bulky olarak kabul edildi.

Hastaların son durumları:

- a) tam yanıt (CR)
- b) doğrulanmamış tam yanıt (uCR)
- c) kısmi yanıt (PR)
- d) yanıtız (stabil hastalık)
- e) progresyon
- f) relaps
- g) exitus
- h) takip dışı olarak belirlendi.

Yanıt değerlendirmesinde kullanılan kriterler Tablo 11' de verilmiştir [41].

**Tablo 11. YANIT DEĞERLENDİRMESİ ( International Working Group)**

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Klinik tam yanıt (CR)</b>         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tedavi öncesinde var olan hastalıkla ilgili tüm semptomların kaybolması</li><li>• LDH'nin normale dönmesi (başka nedene bağlanabilen yükseklik hariç)</li><li>• Lenf bezlerindeki büyüklüğün 1 cm'den az olması</li><li>• Tedavi öncesi var olan splenomegalinin (ve başka nedene bağlı olmayan tedavi öncesi büyük olan tüm organların) normale dönmesi</li><li>• Karaciğer ve dalaktaki tüm nodüllerin kaybolması</li><li>• Tedavi öncesinde var olan kemik iliği tutulumunun kaybolması.</li></ul> |
| <b>Kısmi yanıt (PR)</b>              | <ul style="list-style-type: none"><li>• En büyük 6 lenf bezinde dikey olarak %50'den fazla küçülme</li><li>• Tedavi öncesinde var olan Splenik/hepatik nodüllerin %50'den fazla küçülmesi</li><li>• Hiç bir lezyonun, (örneğin; lenf bezi ya da hepatik nodül gibi) %25'den fazla büyümemesi</li><li>• Yeni lezyon gelişmemesi</li></ul>  |
| <b>Yanıtsızlık (stabil hastalık)</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Parsiyel yanıt olmaması,</li><li>• Progresyon kriterlerine girmemesi</li></ul>  |
| <b>Progresyon</b>                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tedavi öncesinde var olan lenf adenopati, splenik ya da hepatik nodüllerin ya da herhangi bir lezyonun hacminin %50'den fazla artması,</li><li>• Tedavi sırasında ya da bitiminde yeni lezyon ortaya çıkması</li></ul>  |
| <b>Relaps (tekrarlayan hastalık)</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tam yanıtta iken hastalığın lezyon ve semptomlarının yeniden ortaya çıkması</li><li>• LDH'nin tekrar yükselmesi (başka nedene bağlanabilen yükseklik hariç)</li></ul>   |

LDH: laktat dehidrojenaz

Hastaların yaşam durumları, dosyalardaki bilgilerden ve telefon ile ulaşılarak öğrenildi. Genel sağkalım, tanı anından itibaren ölüme veya son kontrole dek geçen süre belirlenerek ay cinsinden hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım; hastaların ilk tam aldıkları tarihten, CR ve uCR olanların hastalıklarının tekrarladığı ilk tarihe veya son izlem tarihine veya ölüme kadar geçen süre, PR ve yanıtsız hastalığı olanların hastalıklarının ilerledikleri ilk tarihe, son izlem tarihine veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Yaşam durumu öğrenilemeyen 59 hasta yaşam süresi analizine dahil edilmedi. Toplam 105 hasta sağkalım analizine alındı.

## ELDE EDİLEN VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan hastalar, bu verilerin tedaviye yanıt oranlarına ve sağkalıma etkilerinin karşılaştırılması için gruplandırıldı.

Hastalar 60 yaş üstü veya 60 yaş ve altı olarak gruplandırıldı.

Hastalar erken evre (evre I ve II) ve ileri evre (evre III ve IV) olarak gruplandırıldı.

ECOG skalası kullanılarak değerlendirilen performans durumlarına göre hastalar 0,1 ve 2, 3, 4 olarak gruplandırıldı.

LDH düzeylerine göre  $\geq 450$  U/L ve  $< 450$  U/L olarak gruplandırıldı.

Hastalar extranodal bölge sayısı 0, 1 olanlar ve 1'den fazla olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı.

IPI skorlarına göre hastalar düşük risk (düşük risk ve düşük-orta risk) ve yüksek risk (yüksek-orta risk ve yüksek risk) olarak gruplandırıldı.

Verilerin sağkalıma etkilerinin karşılaştırılmasında ESH için eşik değer 50 mm/saat, albümin için 3.5 g/dl, CRP için 10 g/dl, hemoglobin için 10 g/dl alındı.

Hastalar gruplandırıldıktan sonra cinsiyetin, yaşın, hastalık evresinin, performans durumlarının, LDH düzeylerinin, ektranodal bölge sayısının, IPI skorlarının, ESH, CRP, albümin, hemoglobin düzeylerinin tedaviye yanıt oranlarına, genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma etkileri araştırıldı.

## DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER VE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin istatistiksel analizleri "SPSS 13.0 for Windows" istatistik paket programında %95 güven aralığında yapıldı. Tedavi yanıtına etki eden değişkenlerin değerlendirilmesinde spearman rank testi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan Meier, sağkalım üzerine etkili değişkenleri değerlendirmede log rank, nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare istatistiksel analizleri kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi. Kaplan meier testinde sağkalım üzerine etkisi bulunan değişkenlerin, ne ölçüde katkıda bulduklarını değerlendirmek için COX regresyon analizi kullanıldı.

## BULGULAR

### TEMEL VERİLER

Araştırmaya Ocak 1993 – Aralık 2005 yılları arasında takip edilen 164 hasta alınmış olup hastaların özellikleri Tablo 12’de verilmiştir.

Araştırmaya 81 kadın, 83 erkek toplam 164 hasta dahil edildi.

Tüm hastaların yaş ortalamaları  $57,34 \pm 16,1$  (18- 95 yaş), kadınların yaş ortalamaları  $61,7 \pm 14,3$ , erkeklerin yaş ortalamaları  $53 \pm 16,8$ ’dir.

Tanı anında AnnArbor evreleme sistemine göre hastaların % 29.3’ü Evre I, %17.7’i Evre II, %12.8’i Evre III, %40.2’si Evre IV dür. Hastaların %30.5’unda B semptom vardı.

Hastalık tutulumu olan ektranodal bölge sayısı hastaların %74.4’ünde ikinin altında, %25.6’sında iki ve ikinin üstünde idi. En sık tutulan ektranodal bölge sırası ile kemikiliği (%25.6) , karaciğer (%17.1) , mide (%12.8), akciğer (%8.5), tonsil (%6.7), parotis (%3.7), cilt (%3.6) idi.

ECOG performans durumu hastaların %31,1’inde 0, % 41,5’unda 1, %23,8’inde 2, %3,7’inde 3 idi. LDH düzeyi hastaların %57’sinde normal, %43’ünde yüksek bulundu.

Tanı anında IPI skoruna göre hastaların %41,5’u düşük risk, %19,7’si düşük-orta risk, %20,4’ü yüksek-orta risk , %18,3’ü yüksek risk grubunda idi.

Hastaların ortalama ESH değerleri  $43,6 \pm 34,9$  mm/saat, albümin düzeyleri ortalama  $3,8 \pm 0,6$  g/ dl, hemoglobin düzeyleri ortalama  $11,9 \pm 2,3$  g/dl, CRP düzeyleri  $49,3 \pm 73,1$  g/dl idi. Hastaların %47,7’sinde 10 ve 10’nun altında, %32’sinde ESH 50 mm/saat ve üzerinde; %23,8’inde albümin düzeyi 3,5 g/dl’nin altında, %19,2’sinde hemoglobin düzeyi 10 g/dl’nin altında, CRP düzeyleri %52,3’ünde 10 mg/l’nin üzerinde idi.

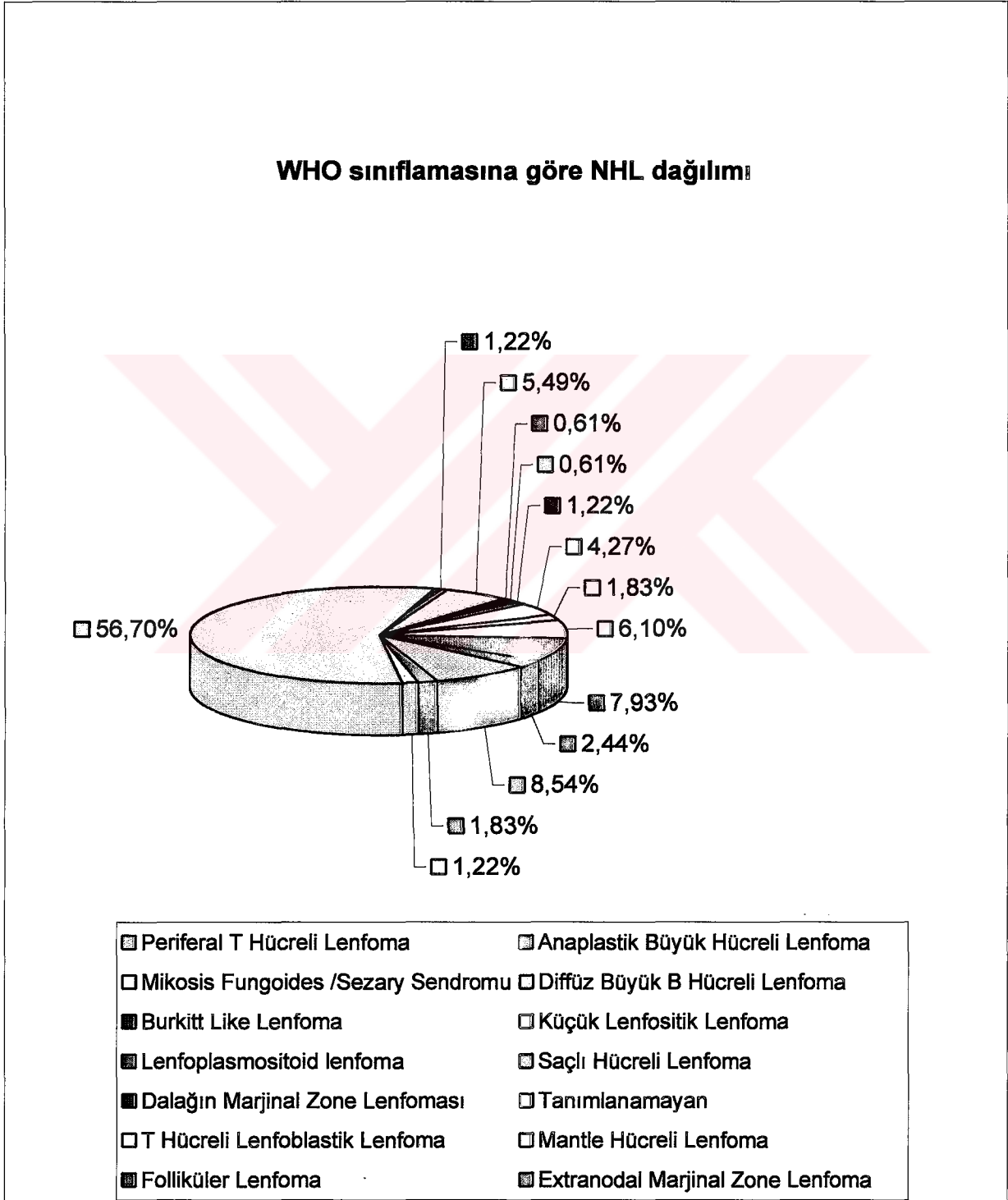
Yüzaltmışdört hastanın 11’inde bulky hastalık vardı.

Tüm hastalarda primer ektranodal hastalık oranı %47 saptandı. Ektranodal hastalık oranı erkeklerde %42.2, kadınlarda %51.9 idi. En sık görülen ektranodal lenfoma sırası ile mide lenfoması (%26), tonsil lenfoması (%13), parotis lenfoması (%7,8), kolon lenfoması (%5,2) ve meme lenfoması (%5,2) idi.

T hücre immünofenotip %13.4, B hücre immünofenotip %82.3 idi. Yüzde 4.3’ünde immünofenotip tanımlaması yapılamadı.

En sık görülen histopatolojik tiplerin sırası ile DBBHL (%56.7), Periferel T hücreli lenfoma (%8.5), Folliküler lenfoma (%7.9) , Mantle hücreli lenfoma (%6.1), KLL (%5.4) olduğu görüldü (Şekil 1).

**Şekil.1. WHO Sınıflamasına Göre HDL Dağılımı**



**Tablo 12. Hasta özellikleri**

| Özellikler              |                | Hastalar |        |
|-------------------------|----------------|----------|--------|
|                         |                | N        | %      |
| Cinsiyet                | Kadın          | 81       | % 49,4 |
|                         | Erkek          | 83       | % 50,6 |
| Yaş                     | >60y           | 77       | % 47   |
|                         | ≤60y           | 87       | % 53   |
| Evre                    | I-II           | 77       | % 47   |
|                         | III-IV         | 87       | % 53   |
| Extranodal bölge sayısı | <2             | 122      | % 74,4 |
|                         | ≥2             | 44       | % 25,6 |
| PD (ECOG)               | 0-1            | 119      | % 72,6 |
|                         | ≥2             | 45       | % 27,4 |
| LDH (U/L)               | ≤450           | 81       | % 57   |
|                         | >450           | 61       | % 43   |
| Tümör boyutu (cm)       | <10            | 153      | % 93,3 |
|                         | ≥10            | 11       | % 6,7  |
| B semptom               | Var            | 50       | % 30,5 |
|                         | Yok            | 114      | % 69,5 |
| ESH (mm/saat)           | ≤50            | 86       | % 68   |
|                         | >50            | 40       | % 32   |
| Primer extranodal       |                | 77       | % 47   |
| Nodal                   |                | 87       | % 53   |
| İmmunfenotip            | B hücre        | 135      | % 82,3 |
|                         | T hücre        | 22       | % 13,4 |
|                         | Tanımlanamayan | 7        | % 4,3  |
| Albumin (g/dl)          | <3,5           | 34       | % 23,8 |
|                         | ≥3,5           | 109      | % 76,2 |
| Hb (g/dl)               | <10            | 122      | % 80,8 |
|                         | ≥10            | 29       | % 19,2 |
| IPI                     | 0-1            | 59       | % 41,5 |
|                         | 2              | 28       | % 19,7 |
|                         | 3              | 29       | % 20,4 |
|                         | 4              | 26       | % 18,3 |
|                         | 5              | 26       | % 18,3 |

LDH: laktat dehidrojenaz, ESH: eritrosit sedimaantasyon hızı, PD: performans durumu, Hb: hemoglobin, IPI: uluslar arası prognostik indeks



## TEDAVİYE YANIT ORANLARI

Yüzaltmışdört hastadan 149 hasta birinci sıra tedavi olarak kemoterapi (%77.2), radyoterapi (%5.4), kemoterapi ve radyoterapi (%17.4) aldı. Birinci sıra tedaviye yanıt oranları CR %54.2, uCR %4.9, PR %6.3, stabil hastalık %9.9, progresyon %24.6 idi. CR ve uCR sağlanan hastaların %20'si relaps oldu. Relaps olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldı ve ileri evre, yüksek LDH düzeyleri, yüksek ECOG skorları, yüksek IPI skorları relaps ile ilişkili bulundu, yaş ve ektranodal bölge sayısı ise ilişkisiz idi. Yüzaltmışdört hastanın %29.9'u 2. sıra tedavi, % 13.4'ü 3. sıra tedavi, %5.5'u 4. sıra tedavi aldı. Tedavilere yanıt oranları CR %42.1, uCR %4.9, PR %4.9 idi. Yaş, cinsiyet, B semptom varlığı, ESH, CRP ve albümin düzeylerinin tedaviye yanıt (CR, uCR, PR) oranlarına istatistiksel anlamlı etkisi yoktu. Tedavi yanıt oranlarına, ektranodal bölge sayısının, ileri evrenin, kemikiliği tutulumunun, dalak tutulumunun, kötü performans durumunun, yüksek IPI skorunun, yüksek serum LDH düzeyinin olumsuz etkisi anlamlı idi.

**Tablo 13. Hasta özelliklerine göre tedaviye yanıt oranları**

| Hasta özellikleri       |                        | Tedaviye yanıt oranları % | P değeri |
|-------------------------|------------------------|---------------------------|----------|
| Cinsiyet                | Kadın                  | 57,5                      | P > 0.05 |
|                         | Erkek                  | 59,7                      |          |
| Yaş                     | > 60                   | 55,6                      | P > 0.05 |
|                         | ≤ 60                   | 61,6                      |          |
| Evre                    | I-II                   | 77,3                      | p < 0.05 |
|                         | III-IV                 | 40,3                      |          |
| B Semptom               | Var                    | 51,1                      | P > 0.05 |
|                         | Yok                    | 62,2                      |          |
| Performans durumu       | 0-1                    | 67                        | P < 0.05 |
|                         | 2-4                    | 35,9                      |          |
| LDH (U/L)               | <450                   | 74,7                      | P < 0.05 |
|                         | >450                   | 37,3                      |          |
| Extranodal bölge sayısı | 0-1                    | 63,9                      | P < 0.05 |
|                         | ≥ 2                    | 43,2                      |          |
| IPI                     | Düşük/düşükorta risk   | 73,4                      | P < 0.05 |
|                         | Yüksek/yüksekorta risk | 36,2                      |          |
| Kemikiliği tutulumu     | Var                    | 41                        | P < 0.05 |
|                         | Yok                    | 65,1                      |          |
| Hemoglobin              | ≥ 10 g/dl              | 64,8                      | P < 0.05 |
|                         | < 10 g/dl              | 42,3                      |          |
| ESH (mm/saat)           | > 50                   | 47,4                      | P > 0.05 |
|                         | ≤ 50                   | 62,6                      |          |
| CRP                     | ≥ 10                   | 50                        | P > 0.05 |
|                         | < 10                   | 62,5                      |          |
| Albümin (g/dl)          | ≥ 3,5                  | 63,6                      | P > 0.05 |
|                         | < 3,5                  | 50                        |          |
| Nodal lenfoma           |                        | 44,3                      | P < 0.05 |
| Ekstranodal lenfoma     |                        | 75,8                      |          |

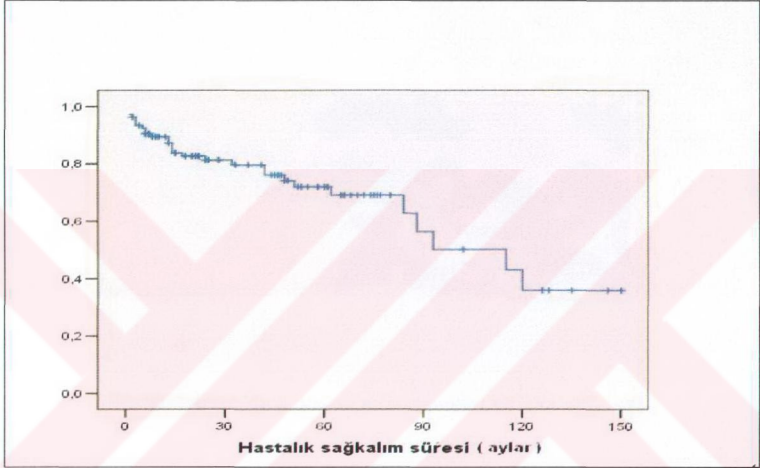
LDH: laktat dehidrojenaz (U/L), IPI: uluslar arası prognostik indeks, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat), CRP: C reaktif protein (mg/l)



## GENEL SAĞKALIM ORANLARI

Çalışmaya katılan 164 hastanın 105 'i sağkalım analizine dahil edildi. 29 hasta (%27,6 ) izlemde öldü. Ortalama sağkalım süresi  $94.7 \pm 7.9$  ay idi. 5 yıllık sağkalım oranı %74 idi.

**Şekil 2. Genel Sağkalım Oranı**

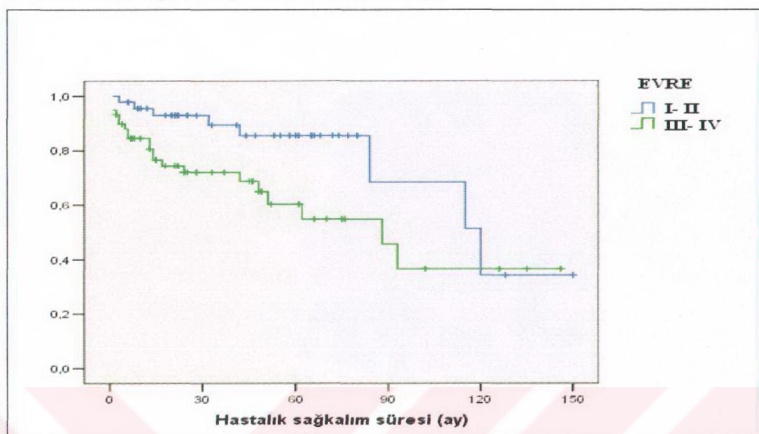


Kadın ve erkek hastalar arasında 5 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Altmış yaş üzerindeki hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %63, 60 yaş ve altındaki hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %78 idi ve yaşın genel sağkalıma istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı ( $p>0.05$ ).

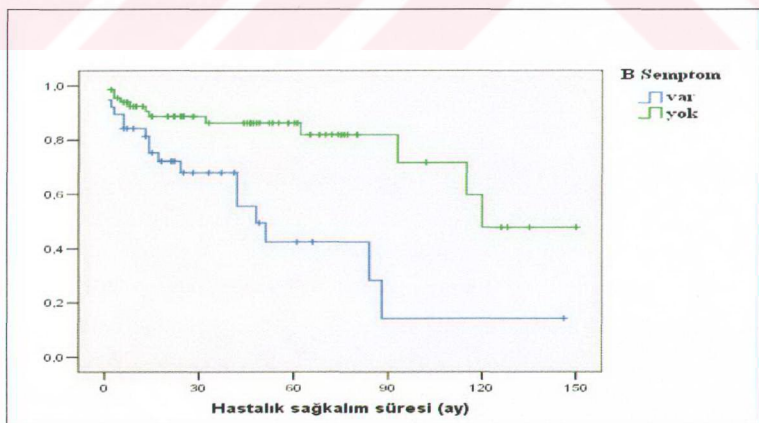
Ann Arbor evreleme sistemine göre Evre I ve II olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %85, Evre III ve IV olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %61 idi. Erken evre hastalığın genel sağkalıma etkisi istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Hastalık evresi ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 3'de verilmiştir.

Şekil 3. Evre ile genel sağkalım arasındaki ilişki



B semptomu olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %42, B semptomu olmayan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %86 idi. B semptom varlığı genel sağkalımı olumsuz etkiledi ( $p<0,05$ ). B semptom ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 4’de verilmiştir.

Şekil 4. B semptom ile genel sağkalım arasındaki ilişki

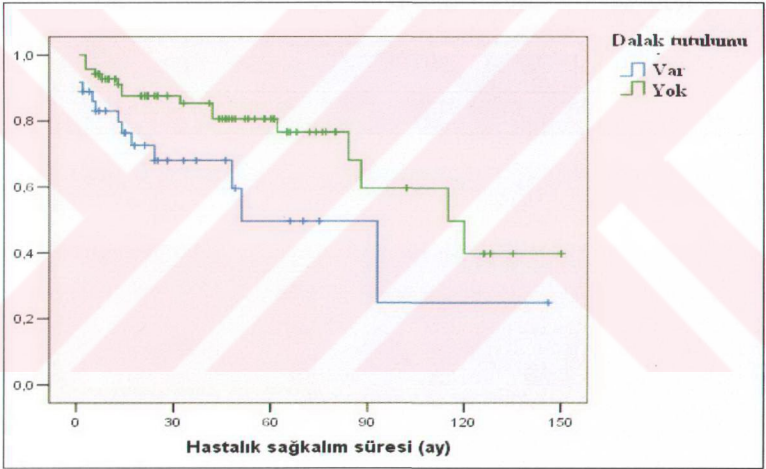


Hastalık tutulumu olan ektranodal bölge sayısı 2 ve ikiden fazla olan hastalar ile ektranodal bölge sayısı ikiden az olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %75 ve %64 idi ( $p>0.05$ ). Ektranodal bölge sayısının genel sağkalıma etkisinin istatistiksel anlamsız olması nedeni ile ektranodal organ tutulumu olmayan hastalar ile ektranodal organ tutulumu olan hastalar karşılaştırıldı ve genel sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Kemikiliği tutulumunun genel sağkalıma etkisi istatistiksel anlamlı değildi ( $p>0.5$ ).

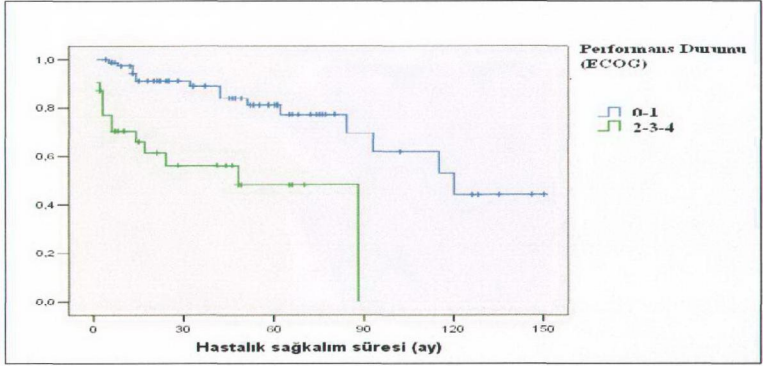
Dalak tutulumu olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %49, olmayanlarda 5 yıllık sağkalım %80 idi. Dalak tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

**Şekil 5. Dalak tutulumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki**



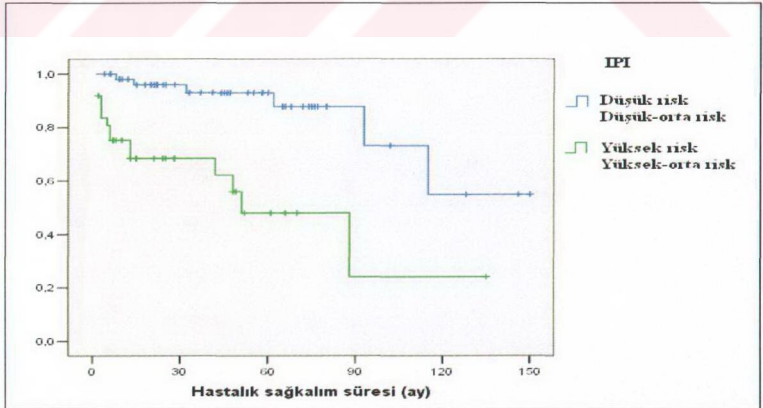
Performans durumu ECOG'a göre 0 ve 1 olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları % 77, performans durumu 2- 3- 4 olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %48 idi. Performans durumu iyi olan hastaların genel sağkalımları istatistiksel anlamlı uzun bulundu ( $p<0.05$ ). Performans durumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 6'da verilmiştir.

**Şekil 6. Performans durumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki**



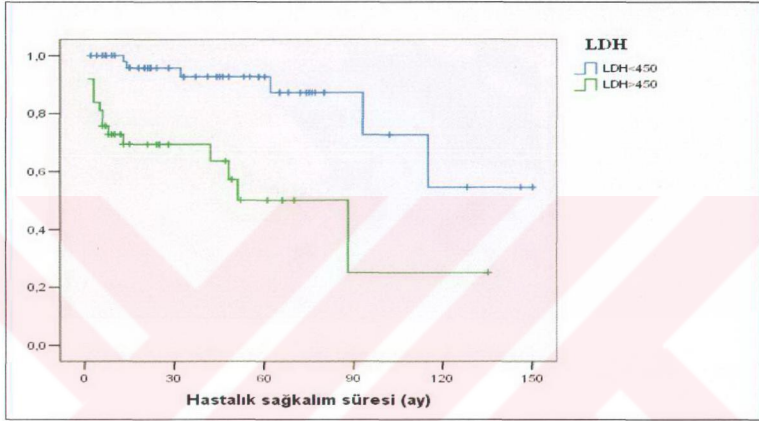
IPI skoruna göre düşük risk grubu ile düşük orta risk grubu arasında ve yüksek risk grubu ile yüksek-orta risk grubu arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark yoktu. IPI skoru 0, 1 ve 2 olanlar ile 3, 4 ve 5 olanlar iki ayrı grup halinde karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %87 ve %48 idi. Düşük risk grubunda genel sağkalımın daha uzun olması istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). IPI skoru ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 7’de verilmiştir.

**Şekil 7. IPI skoru ile genel sağkalım arasındaki ilişki**



LDH düzeyi normalin altında olan hastalar ile LDH düzeyi normalin üzerinde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %87, %50 idi. LDH düzeyi ile 5 yıllık sağkalım oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). LDH ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 8’de verilmiştir.

**Şekil 8. LDH ile genel sağkalım arasındaki ilişki**



ESH düzeyi 50 mm/saatten düşük olanlar, 50 mm/saat ve üzerinde olanlar ile karşılaştırıldığında, ESH düzeyi ile 5 yıllık sağkalım oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

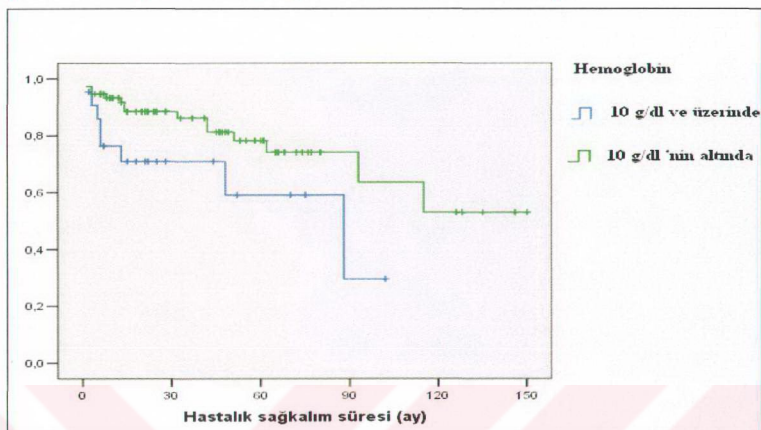
CRP düzeyi 10 düşük olanlar, 10 ve üzerinde olanlar ile karşılaştırıldığında, CRP düzeyi ile 5 yıllık sağkalım oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Serum albümin düzeyi 3,5 altında olanlar ile 3,5 ve üzerinde olanlar karşılaştırıldığında, albümin düzeyi ile 5 yıllık sağkalım oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Hemoglobin düzeyi 10 g/dl ve üzerinde olan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranları %74, hemoglobin düzeyi 10 g/dl altında olan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranları %60 idi. Hemoglobin düzeyine göre 5 yıllık genel sağkalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Hemoglobin düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 9’da verilmiştir.

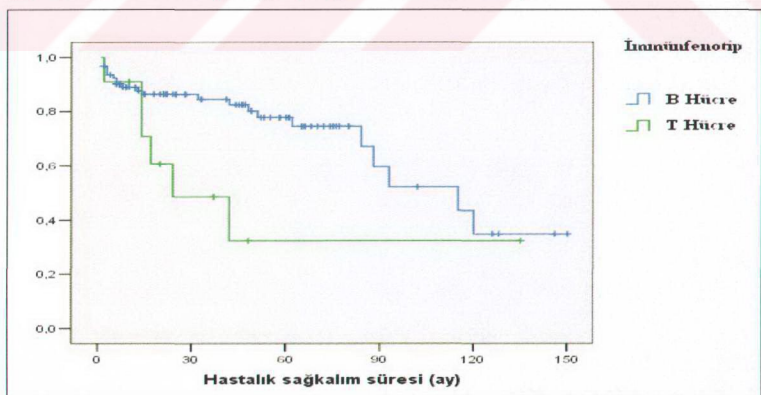


**Şekil 9. Hemoglobin düzeyi ile genel sağkalım arasındaki ilişki**



B hücre immün fenotipi ve T hücre immünfenotipi karşılaştırıldığında 5 yıllık genelsağkalım oranları sırası ile %74 ve %32 olarak bulundu. İmmün fenotip ile 5 yıllık genelsağkalım oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). İmmün fenotip ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil10'da verilmiştir.

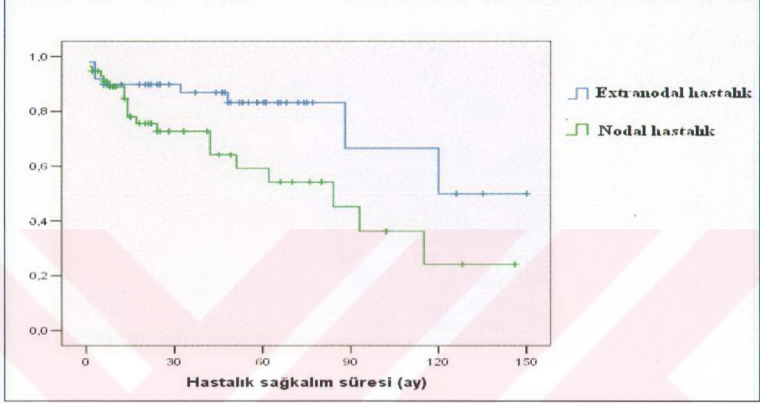
**Şekil 10. İmmün fenotip ile genel sağkalım arasındaki ilişki**





Primer extranodal hastalık ile nodal hastalık 5 yıllık genel sağkalım oranları karşılaştırıldı. Primer extranodal hastalık ve nodal hastalık 5 yıllık genel sağkalım oranı sırası ile %84 , %54 idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi( $p<0.05$ ).

**Şekil 11. Extranodal ve nodal hastalık ile sağkalım arasındaki ilişki**



Kaplan meier analizinde genel sağkalıma etki eden faktörler tabloda özetlenmiştir. Kaplan meier analizinde sağkalıma anlamlı etkisi olduğu bulunan faktörler cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde regresyon modelinin bahsedilen değişkenlerle uyumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (kikare 22.4  $p=0.001$ ). Buna karşın bahsedilen faktörlerin hiç biri mortaliteyi predikte etmede birbirine üstün değildir ( $p>0.05$ ).

Tablo 13. Hasta özelliklerine göre genel sağkalım

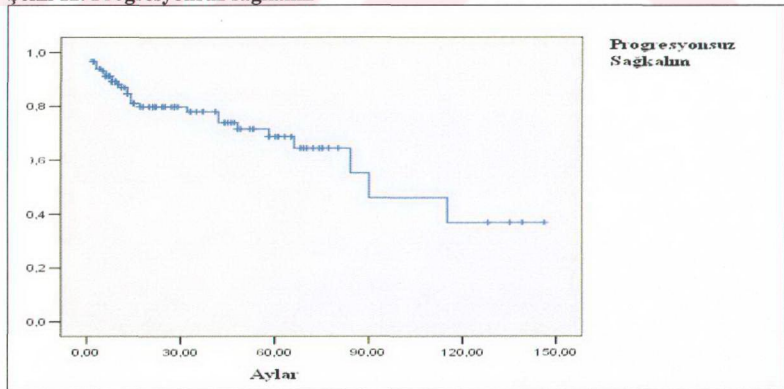
| Faktörler               | Kaplan meier logrank |
|-------------------------|----------------------|
| Yaş                     | P > 0.05             |
| Cinsiyet                |                      |
| ESH                     |                      |
| CRP                     |                      |
| Albümin                 |                      |
| Extranodal bölge sayısı |                      |
| Evre                    | p < 0.05             |
| B semptom               |                      |
| Performans durumu       |                      |
| LDH                     |                      |
| IPI                     |                      |
| Hemoglobin              |                      |
| Dalak tutulumu          |                      |
| Nodal hastalık          |                      |
| İmmüfenotip             |                      |

LDH: laktat dehidrojenaz (U/L), IPI: uluslar arası prognostik indeks, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat), CRP: C reaktif protein

## PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ORANLARI

Tüm hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %68 idi.

## Şekil 12. Progresyonsuz sağkalım



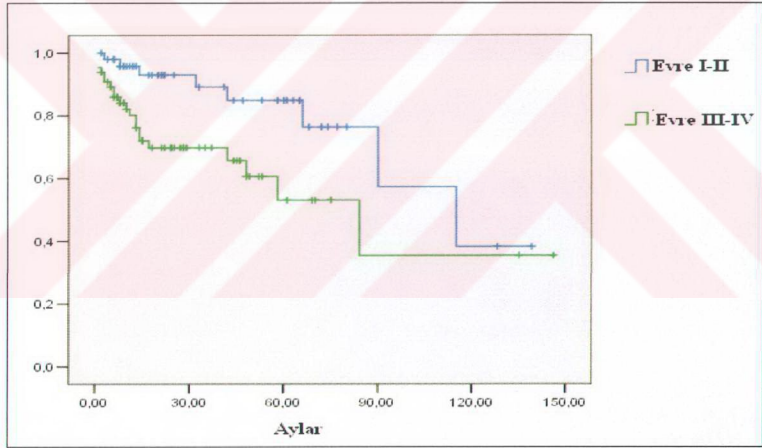
Cinsiyetin progresyonsuz sağkalıma istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Altmış yaş üzerindeki hastaların progresyonsuz sağkalım oranları %65, 60 yaş ve altında ki hastaların progresyonsuz sağkalım oranları %71 idi ve yaşın progresyonsuz sağkalıma istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı ( $p>0.05$ ).

T hücreli lenfomalar ile B hücreli lenfomalar karşılaştırıldığında immünofenotip ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

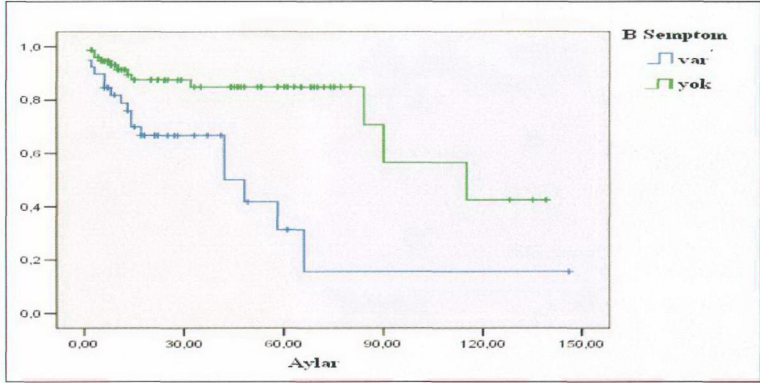
Ann Arbor evreleme sistemine göre Evre I ve II olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları %84, Evre III ve IV olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları %53 idi. Erken evre hastaların progresyonsuz sağkalımı daha uzundu ve aradaki ilişki istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Hastalık evresi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 13’de verilmiştir.

**Şekil 13. Evre ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki**



B semptomu olan hastaların ve B semptomu olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %31 ve %85 idi. B semptom varlığı daha kısa progresyonsuz sağkalım ile ilişkiliydi ( $p<0,05$ ). B semptom ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 14’de verilmiştir.

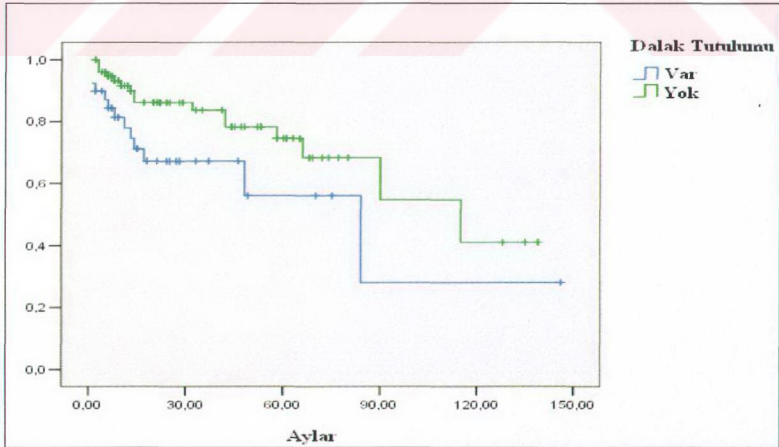
**Şekil 14. B semptom ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki**



Kemikiliği tutulumu da dahil olmak üzere ekstranodal organ tutulumunun ve hastalık tutulumu olan ekstranodal bölge sayısının progresyonsuz sağkalıma istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı ( $p>0.05$ ).

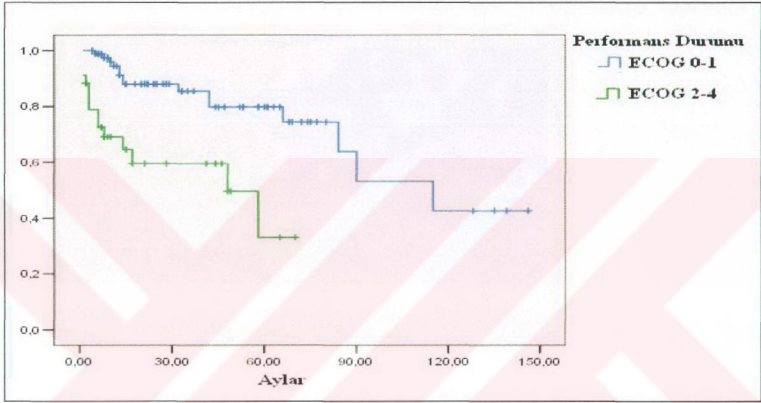
Dalak tutulumu olmayan hastalarda (%74), progresyonsuz sağkalım, tutulum olan hastalardan (%56) istatistiksel anlamlı uzun bulundu ( $p<0.05$ ).

**Şekil 15. Dalak tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki**



Performans durumu ECOG skalasına göre 0 ve 1 olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları %79, performans durumu 2-3-4 olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları %33 idi. Performans durumu iyi olan hastaların daha uzun progresyonsuz sağkalıma sahip olmaları istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Performans durumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 16'da verilmiştir.

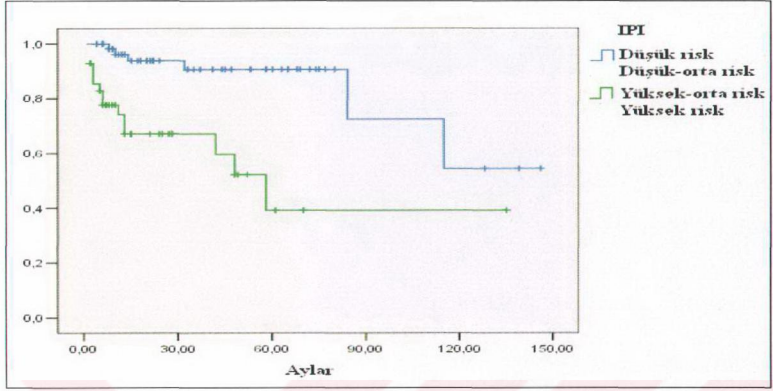
**Şekil 16. Performans durumu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki**



IPI skoru 0, 1 ve 2 olanlar, IPI skoru 3, 4 ve 5 olanlarla karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %90 ve %39 idi. Düşük risk grubundaki hastaların progresyonsuz sağkalımı belirgin olarak daha uzun bulundu ( $p<0,05$ ). IPI skoru ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 17'de verilmiştir.

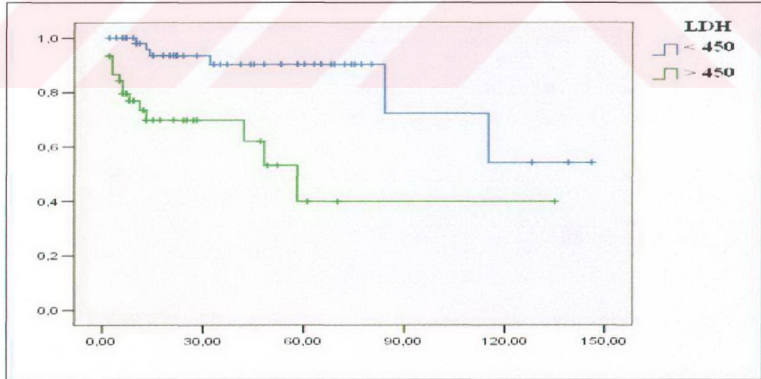


**Şekil 17. IPI skoru ile progresyonsuz sağkalm arasındaki ilişki**



LDH düzeyi normalin altında olan hastalar ile LDH düzeyi normalin üzerinde olan hastaların progresyonsuz sağkalm oranları sırası ile %90, %39 idi. Düşük LDH düzeyinin daha uzun progresyonsuz sağkalm ile istatistiksel anlamlı ilişkisinin olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). LDH ile progresyonsuz sağkalm arasındaki ilişki şekil 18’de verilmiştir

**Şekil 18. LDH ile progresyonsuz sağkalm arasındaki ilişki**

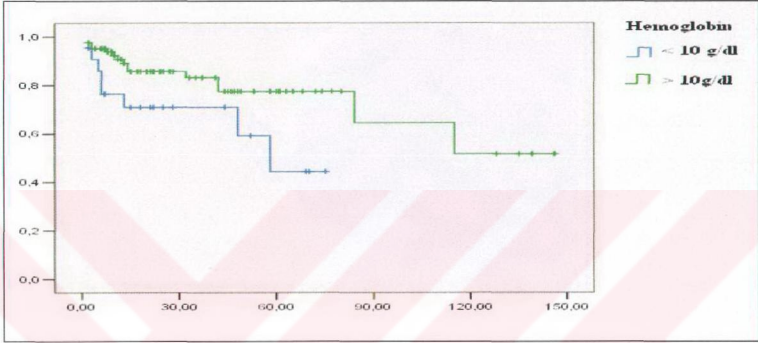


ESH, CRP, Serum albümin düzeylerinin; progresyonsuz sağkalma istatistiksel anlamlı etkileri bulunmadı ( $p > 0.05$ ).



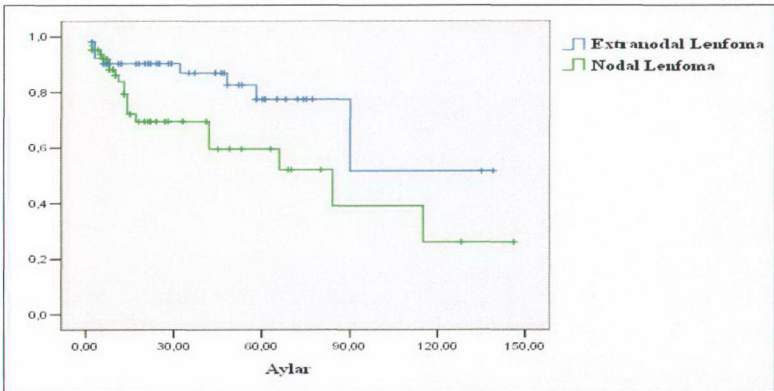
Hemoglobin düzeyi 10 g/dl ve üzerinde olan ve hemoglobin düzeyi 10 g/dl altında olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %77, %44 idi. Hemoglobin düzeyinin düşük olması daha uzun progresyonsuz sağkalım ile ilişkili idi ( $p<0.05$ ). Hemoglobin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 19'da verilmiştir.

**Şekil 19. Hemoglobin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki**



Primer extranodal hastalık ile nodal hastalık progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %77, %39 idi ve Primer extranodal hastalık ile nodal hastalık progresyonsuz sağkalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

**Şekil 20. Nodal ve extranodal lenfoma ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki**



## TARTIŞMA VE SONUÇ

HDL'lar, farklı biyolojik ve klinik özellikler gösteren alt gruplarının olduğu lenfoid sistem tümörleridir. Birçok araştırma son yıllarda HDL insidansında artış bildirmektedir [2-5]. HDL hastalarının klinik özellikleri ve histolojik alttiplere göre dağılımı, coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir [23-29]. Biz araştırmamızda; Ocak 1993 – Aralık 2005 tarihleri arasında takip edilmiş olan 164 HDL hastasının klinik özelliklerini, WHO sınıflamasına göre histolojik alttiplerin dağılımını, tedavi yanıt oranlarına, progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma etki eden faktörleri inceledik.

Bizim araştırmamızda erkek kadın oranı, literatürde bildirilen oranlardan daha az olarak, 1.02 dir. Hastaların %47'si 60 yaşın üzerindedir. Tüm hastaların yaş ortalamaları 57,34± 16,1dir. Batı toplumları ile karşılaştırıldığında, HDL daha genç yaşta görülmektedir [2, 4, 5, 29] , ancak Türkiye'den bildirilen çalışmalar ile karşılaştırıldığında bizim hastalarımız 10 yıl daha yaşlıdır [7, 8, 10]. Hastaların %53'ü Ann Arbor evreleme sistemine göre ileri evrededir. B semptomu literatür ile uyumlu olarak hastaların %30,5 'unda vardır. Serum LDH düzeyi hastaların %43'ünde normalin üzerindedir. Primer ekstranodal lenfoma oranı %47 ile batı toplumlarından daha fazla; Asya, Ortadoğu ve Türkiye'den bildirilen oranlar ile benzerdir [2, 23-29]. Literatürle uyumlu olarak en sık primer ekstranodal hastalık mide lenfomasıdır.

T hücreli lenfomalar %13.4 sıklık ile Amerika'da rapor edilenden fazladır, Avrupa ülkeleri ile benzer ve Asya ülkelerinden ise azdır [23, 26, 29, 57, 58]. Türkiye'den beş büyük merkezin lenfoma verileri ile uyumludur ancak ülkemizin doğusunda T hücreli lenfoma oranı daha yüksek rapor edilmiştir [8, 9].

Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma %56.7 oranla en sık görülen histopatolojik tiptir. DBBHL sıklığı, Avrupa, ABD ve Türkiye'den bildirilmiş sonuçlardan fazla iken; Asya ve Ortadoğu ülkeleri ile benzerdir [2, 8, 9, 23-29].

Periferel T hücreli lenfoma bizim hastalarımızda %8,5 ile ikinci en sık görülen histopatolojik alttiptir. Bu oran Avrupa ülkelerinden yüksek ve Asya ülkelerinden düşük bulundu [16, 23, 26, 29, 57, 58] .

Foliküler lenfoma sıklığı %7,9 oranla Amerika ve Avrupa ülkelerinden daha az iken Asya ülkeleri ile benzer idi [16, 23, 26, 29, 57, 58].

Küçük lenfositik lenfoma sıklığı %5,4 ile Amerika, Avrupa ve Asya ülkelerine benzer sıklıkta bulundu [16, 23, 26, 29, 57, 58] .

Avrupa'dan 17 ülkede HDL 5 yıllık genel sağkalım oranları %25- 63, Çin' de %55.2 olarak bildirilmiştir [25, 59]. Kore'de 5 yıllık genel sağkalım oranı B hücreli lenfomada %74.4, T hücreli lenfomalarda %50 olarak bildirilmiştir [16]. Bizim araştırmamızda 5 yıllık genel sağkalım oranı tüm hastalarda, B hücreli lenfomalarda ve T hücreli lenfomalarda sırası ile % 74, %74 ve %32 idi.

HDL hastalarında, tedaviye yanıt oranlarına, progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma etki eden çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Bu faktörlerin birçoğu tümörün büyüme, invaziv olma potansiyelini gösteren, hastanın hastalığa yanıtını gösteren ve hastanın verilecek tedaviyi tolere edebilirliğini gösteren faktörlerdir. Bizim araştırmamızda; ileri evre, performans durumu  $\geq 2$  olması, artmış serum LDH düzeyi, IPI skoruna göre yüksek risk ve yüksek-orta risk, hemogloblin düzeyinin 10 g/dl nin altında olması, nodal hastalık olması ve dalak tutulumunun olması, daha iyi tedavi yanıt oranları, daha uzun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulundu. T hücre immünofenotipinin tedavi yanıt oranlarına ve progresyonsuz sağkalım oranlarına etkisi istatistiksel anlamsız iken, daha kısa genel sağkalım ile ilişkisi anlamlı bulundu. B semptom varlığının tedavi yanıt oranlarına etkisi istatistiksel anlamsız iken, daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile istatistiksel anlamlı ilişkisi bulundu. Kemik iliği tutulumu ve hastalık tutulumu olan extranodal bölge sayısı tedaviye yanıt oranlarını istatistiksel anlamlı etkilerken, genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma istatistiksel anlamlı etkileri yoktu. ESH, CRP ve albümin düzeyleri genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve tedaviye yanıt oranları ile ilişkisiz bulundu.

Literatürde, cinsiyetin tedaviye yanıt oranlarına ve sağkalıma etkisi olmadığı bildirilmiştir [18, 19, 60]. Bizim sonuçlarımız da literatürle uyumlu idi.

Bizim hastalarımızda ileri yaş, kötü klinik gidiş ile ilişkili bulunmadı. Literatürde ileri yaşın prognoza etkisi açısından farklı sonuçlar bildiren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar, Nicolaides ve ark. tarafından bildirilmiştir [18]. Buna karşılık ileri yaşın düşük tedavi yanıt oranları ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu yapılan başka çalışmalarda gösterilmiştir [11, 19, 60].

Ann Arbor evreleme sistemine göre evre III-IV hastalar daha kısa sağkalım ve düşük tedavi yanıt oranlarına sahiptir. Bizim sonuçlarımızda, literatür ile uyumlu olarak, ileri evre hastalık kötü prognoz ile ilişkili idi [11, 18, 19, 60].

B semptomu varlığının tedaviye yanıt oranlarına ve sağkalıma etkisi ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Literatürde B semptomların tedavi yanıtına etkisi olmadığı,

yalnızca daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmaların yanında [18, 60]; hem kötü tedavi yanıtları hem de kısa sağkalımla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır [12, 19, 49]. Bizim hastalarımızda Nicolaidis ve arkadaşlarının ile Bremnes ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer biçimde B semptomu varlığı tedaviye yanıt oranlarını etkilemezken, daha kısa genel ve progresyonsuz sağkalımla ilişkiliydi.

Çalışmamızda tedaviye yanıt ve sağkalım oranları, performans durumu  $\geq 2$  olan hastalarda daha kötü idi. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu idi [11, 18, 19, 60].

Neoplastik hastalıklarda artmış hücre döngüsünün göstergesi olan yüksek serum LDH düzeylerinin, yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt oranlarını, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir [11, 12, 18, 19, 25, 49, 52, 60]. Bizim sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulundu.

Ekstranodal bölge sayısının olmasının tedaviye yanıt oranlarıyla, genel ve progresyonsuz sağkalım oranlarıyla ilişkisi literatürde birçok çalışmada bildirilmiştir [11, 18, 19]. Bizim sonuçlarımızda, literatürden farklı olarak, hastalık tutulumu olan ekstranodal bölge sayısının birden fazla olmasının genel ve progresyonsuz sağkalım analizlerinde etkisi anlamlı bulunmazken, tedaviye yanıt oranlarına olumsuz etkileri istatistiksel anlamlı idi. Ekstranodal organ tutulumu olmayan hastalar ile ekstranodal organ tutulumu olan hastalar karşılaştırıldığında da genel ve progresyonsuz sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bizim sonuçlarımız Bremnes ve arkadaşlarının ve Mok ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer idi [25, 60].

Araştırmamızda kemik iliği tutulumunun tedaviye yanıt oranlarına olumsuz etkisi istatistiksel anlamlı idi, ancak literatürden farklı olarak kemik iliği tutulumu genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı istatistiksel anlamlı etkilemedi. Literatürde kemik iliği tutulumu, tedavi yanıt oranlarını, genel sağkalımı, hastalısız sağkalımı ve prognozu etkileyen ekstranodal bölgelerden biri olarak bildirilmiştir [11, 18, 19, 50].

IPI skoruna göre farklı risk gruplarının, tedaviye yanıt oranlarıyla, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımla ilişkisi literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir. IPI skorunun prognostik değeri ile ilgili anlamlı sonuçlar elde edilen çalışmaların büyük çoğunluğu agresif lenfomala hastalarında yapılmıştır [11, 18, 19, 25, 50, 52, 60]. İndolent lenfomalarda IPI kullanılarak yapılan risk ayırımının prognostik değeri sınırlıdır. Bizim çalışmamızda düşük



risk grubu ile düşük orta risk grubu arasında ve yüksek risk grubu ile yüksek-orta risk grubu arasında tedaviye yanıt oranları ve sağkalım açısından anlamlı fark yoktu. Bu analizde yaştan ve ekstrasnodal bölge sayısının anlamlı prognostik faktörler olmamasının, analizlerin indolent ve agresif lenfomalardan oluşan heterojen hasta popülasyonu ile yapılmasının, sonuçlarımıza etkisi olmuş olabilir. Ancak hastalar düşük risk grubu ve yüksek risk grubu şeklinde 2 gruba ayrıldığında, düşük risk grubunda daha iyi tedavi yanıt oranlarının, daha uzun genel ve progresyonsuz sağkalımın olduğu görüldü.

Literatürde tedavi yanıt oranları ve sağkalım açısından, nodal hastalık, ekstrasnodal hastalık ile karşılaştırılmış ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Mok ve ark. nodal hastalık ve ekstrasnodal hastalık sağkalım oranlarının benzer olduğunu, Nikolaidis ve ark. ise ekstrasnodal hastalıkta tedavi yanıt oranlarının ve genel sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir [18, 25]. Bizim sonuçlarımız Nikolaidis ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer olarak ekstrasnodal hastalıkta daha iyi tedavi yanıt oranlarının, daha uzun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımın olduğunu gösterdi.

Christian G ve ark. tüm hastalar içinde T hücre immüfenotipinin tedaviye yanıt oranlarına ve genel sağkalıma olumsuz etkisi olduğunu, ayrıca IPI skorları benzer T hücreli ve B hücreli lenfomalar karşılaştırıldığında ise, yüksek risk grubunda T hücre immüfenotipinin tedaviye yanıt oranlarına ve genel sağkalıma olumsuz etkisi olduğunu bildirmiştir [15]. Başka çalışmalarda da tedavi öncesi özellikleri ve IPI risk grupları benzer olan T ve B hücreli lenfomalar karşılaştırıldığında, T hücreli lenfomalarda tedavi yanıt oranlarının ve genel sağkalım oranlarının daha kötü olduğunu bildirilmiştir [13, 16]. Nikolaidis ve ark. ise immüfenotipin tedaviye yanıt oranlarına ve genel sağkalıma etkisi olmadığını rapor etmişler [18]. Melnyk ve ark. T hücre immüfenotipinin tedaviye yanıt oranları ve genel sağkalım ile anlamlı ilişkisi olduğunu, benzer IPI skorları olan T hücreli ve B hücreli lenfomalar karşılaştırıldığında ise tedavi yanıt oranlarının benzer olduğunu ancak T hücre immüfenotipinin daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [14]. Bizim araştırmamızda T hücre immüfenotipin tedavi yanıt oranlarına ve progresyonsuz sağkalım oranlarına etkisi istatistiksel olarak anlamsız iken, genel sağkalım oranlarına olumsuz etkisi anlamlı idi.

Anemi varlığının lenfomalarda prognostik değeri gösterilmiştir [18, 49, 60]. Bizim sonuçlarımız, literatür ile benzer olarak hemogloblin düzeylerinin düşük olmasının kötü tedavi yanıtı ve kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu gösterdi.

Bizim araştırmamızda; literatürden farklı olarak, düşük serum albümin düzeyleri, ESH ve CRP yüksekliği tedaviye yanıt oranları ve sağkalım ile ilişkili bulunmadı [17-19, 60].

Beta 2 mikroglobülin düzeyinin kötü prognostik değeri literatürde bildirilmiştir [11, 12]. Ancak Beta 2 mikroglobülin düzeyi istatistiksel analizler için yetersiz sayıda hastamızda ölçülmüş olması nedeni ile analizlere dahil edilmedi.

Bizim hastalarımızın heterojen bir grup oluşturması ve histopatolojik alttıplerin olgu sayısının istatistiksel analiz için yetersiz olması nedeni ile verilen tedaviler karşılaştırılmadı.

Monoklonal antikörları da içeren yeni ve güncel tedavi alternatifleri ile farklı yaş ve IPI risk gruplarında sağkalımın belirgin düzeldeği bilinmektedir [61]. Biyolojik tedaviler öncesi lenfomanın klinik özelliklerine dayanarak belirlenmiş olan faktörlerin prognostik değeri, yeni tedavilerin varlığında yetersiz kalıyor olabilir. Bu çalışmanın sınırlayıcı özelliği; bizim serimizin, yeni tedavilerin gelişmesinden önce izlenmiş olan hastaları da içermesidir. Bu durum; yaş, ektranodal bölge tutulumu, IPI skoru gibi klinik özelliklerin prognostik değerini etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak; coğrafi farklılıklar gösterdeği bilinen HDL'nın dağılım ve klinik özellikleri değerlendirilerek, Türkiye'den bildirilmiş diğer serilerle benzer bulgular saptandı. Ektranodal bölge tutulumunun, yaşın, ESH'nın, CRP ve serum albümin düzeylerinin sağkalıma etkisi yoktu. Benzer tedavilerin verildiği, klinik özelliklerinin ve histopatolojik alttıp dağılımının homojen olduğu lenfoma hastalarının; ileriye dönük çalışmalar yapılarak değerlendirilmesi ile prognoz yorumlaması yapılabilir.



## KAYNAKLAR

1. Lymphomas, in Williams Hematology. p. 136-177.
2. ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)), S.P.
3. Cartwright R, Brincker H, Carli P M, Clayden D, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. Eur J Cancer, 1999. 35: p. 627-33.
4. Mitterlechner T, Fiegl M., H Muhlbock, Oberaigner W, Dirnhofner S, Tzankov A. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. J Clin Pathol, 2006. 59: p. 48-55.
5. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm> Ferlay J, B.F., Pisani P, Parkin DM, Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC. Globocan2000.
6. Türkiye'de Kanser İstatistikleri. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu [http://www.turkcancer.org/newsfiles/60turkiye\\_kanser\\_istatistikleri](http://www.turkcancer.org/newsfiles/60turkiye_kanser_istatistikleri).
7. Sarpel S C, Paydaş S, Tuncer I, Varinli S, Köksal M, Akoğlu. T Non-Hodgkin's Lymphomas in Turkey. Cancer, 1988. 62: p. 1653-1657.
8. Işıkdöğen A, Ayyıldız O, Buyukcelik A, Arslan A, et al. Non-Hodgkins lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. Ann Hematol, 2004. 83: p. 265-269.
9. THD, WHO sınıflamasına genel bakış Epidemiyoloji ve Türkiye Dökümü. 2004 Mart. Klinisyen patolojik ortak lenfoma kursu, 2004 Mart: p. 14-17.
10. Barista I, Tekuzman G, Firat D, Baltali E, et al. Non-hodgkin' lymphomas in Turkey: eighteen years' experience at the Hacettepe University. Jpn Cancer Res, 1994. 85(12): p.1200-7.
11. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med, 1993. 329: p. 987-994.
12. Conconi A, Zucca E, Roggerro E, Bertoni F, et al. Prognostic Models for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Hematol Oncol, 2000. 18: p. 61-73.
13. Intragumtornchai T, Rotnakkarin P, Sutcharitchan P, Wannagrairoj P. Prognostic significance of the immunophenotype versus the International Prognostic Index in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma, 2003 Jun. 4(1): p. 52-5.

14. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh W C, Cabanillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma Classification Confirms the Clinical Relevance of immunophenotype in 560 Cases of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*, 1997 (June 15). 89(12): p. 4514-4520.
15. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, et al. for the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte(GELA). Prognostic Significance of T-Cell Phenotype in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas. *Blood*, 1998. 92(1): p. 76-82.
16. Lee S-S, K-J Cho, C W Kim, Y K Kang. Clinicopathological analysis of 501 non-Hodgkin's lymphomas in Korea according to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms. *Histopathology*, 1999. 35: p. 345-354.
17. Legouffe E, Rodriguez C, Picot M C, Richard B, et al. CRP Serum Level is a Valuable and Simple Prognostic Marker in Non Hodgkin's Lymphoma. *Leukemia and lymphoma*, 1998. 31: p. 351-357.
18. Nicolaides C, Fountzilas G, Zoumbos N, et al, Diffuse large cell lymphomas: Identification of prognostic factors and validation of the International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Index. *Oncology*, 1998. 55: p. 405-415.
19. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose J M, et al., Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. *J Clin Oncol*, 1991. 9: p. 211-219.
20. Fisher S G, Fisher R Í. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*, 2004. 23: p. 6524-6534.
21. Chan K C J. The New World Health Organization Classification of Lymphomas. *Hematol Oncol*, 2001. 19: p. 129-150.
22. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa S. The epidemiology of NHL: comparison of nodal and extranodal sites. *Int J Cancer*, 1997. 72: p. 923-930.
23. Anderson J R, Armigate J O, Weisenburger D D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Annals of Oncology*, 1998. 9: p. 717-720.
24. Kim C W, Kim Í, Ko Y H, et al. Clinicopathologic and immunphenotypic Study of nonhodgkin lymphoma in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 1992. 7: p. 193-198.

25. Mok T S, Steinberg J, Chan A T, et al. 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. 52(12): p. 2439-2448.
26. Sanya Sukpanichnant. Analysis of 1983 Cases of Malignant Lymphoma in Thailand According to the World Health Organization Classification. *Human Pathology*, 2004 February. 35.
27. Temmim L, Baker H, Amanguno H, Madda J P, Sinowatz F. Clinicopathological Features of Extranodal Lymphomas: Kuwait Experience. *Oncology*, 2004. 67: p. 382-389.
28. Castella A, Joshi S, Raaschou T, Mason N. Pattern of Malignant Lymphoma in the United Arab Emirates. *Acta Oncologica*, 2001. 40: p. 660-664.
29. Economopoulos T, Papageorgiou S, Dimopoulos M A, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas in Greece according to the WHO Classification of Lymphoid Neoplasms. *Acta Haematol*, 2005. 113: p. 97-103.
30. Goldin L R, Landgren O, McMaster M L, et al. Familial Aggregation and Heterogeneity of Non-Hodgkin Lymphoma in Population-Based Samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(10): p. 2402-2406.
31. Müller A M S, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of NHL: trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*. 2005. 84: p. 1-12.
32. Smedby K E, Hjalgrim H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst.*, 2006. 98(1): p. 51-60.
33. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos H M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2005. 165(20): p. 2337-44.
34. Gerhard O, Robin H. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*, 1993. 342: p. 1514-1516.
35. Dal Maso L, Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol*, 2003. 4(2): p. 110-9.
36. Grulich AE, Grulich A E, Wan X, Law M G, Milliken S T, et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS*, 2000. 14(2): p. 133-40.

37. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb A B, et al. Helicobacter pylori Infection and Gastric Lymphoma. *NEJM*, 1994. 330(18): p. 1267-1271.
38. Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, Alpen B, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *GUT*, 2002. 50: p. 19-24.
39. Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer*, 2000. 85(3): p. 319-24.
40. Gisbert J P, Garcia-Buey L, Pajares J M, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2003. 125: p. 1723-32.
41. Cheson B D, Horning S J, Coiffier B, Shipp M A, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*, 1999 April. 17(4): p. 1244-1253.
42. Armitage J O. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA Cancer J Clin*, 2005. 55: p. 368-376.
43. Carbone PP, Kaplan H S, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res*, 1971. 31: p. 1860-1861.
44. Brandt L, Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Oncologica*, 2001. 40: p. 213-223.
45. Evans L S, Hancock B W. Non-Hodgkin Lymphoma. *Lancet*, 2003. 362: p. 139-146.
46. Fisher R.I. Overview of Non-Hodgkin's Lymphoma: Biology, Staging, and Treatment. *Semin Oncol*, 2003. 30 (suppl 4): p. 3-9.
47. Kimby E, Brandt L, Nygren P, Glimelius B. A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Oncologica*, 2001. 40: p. 198-212.
48. Ansell S M, Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.*, 2005. 80(8): p. 1087-1097.
49. Solal-Ce'ligny P, Roy P, Colombat P, White J, et al., Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*, 2004. 104: p. 1258-1264.



50. Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, Terol J M, et al. Applicability of the International Index for Aggressive Lymphomas to Patients With Low-Grade Lymphoma. *J Clin Oncol*, 1994. 12: p. 1343-1348.
51. Plancarte F, Lopez-Guillermo A., Arenillas L, Montoto S, et al. Follicular lymphoma in early stages: high risk of relapse and usefulness of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index to predict the outcome of patients. . *Eur J Haematol*, 2006Jan. 76(1): p. 58-63.
52. Wilder R B, Rodriguez M A, Medeiros L J, Tucker S L, et al. International prognostic index-based outcomes for diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer*, 2002. 94: p. 3083-3088.
53. Moller M B, Pedersen N T, Christensen B E. Mantle cell lymphoma: prognostic capacity of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *British Journal of Haematology*, 2006. 133: p. 43-49.
54. Nola M, Pavletic S Z, Weisenburger D D, Smith L M, Bast M A, et al. Prognostic Factors Influencing Survival in Patients With B-Cell Small Lymphocytic Lymphoma. *American Journal of Hematology*, 2004. 77: p. 31-35.
55. Escalon M P, Liu N S, Yang Y, Hess M, et al Prognostic Factors and Treatment of Patients with T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *CANCER* 2005. 103(10): p. 2001-2098.
56. Reiser M, Josting A, Soltani M, Staib P, et al. T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Adults: Clinicopathological Characteristics, Response to Treatment and Prognostic Factors. *Leukemia & Lymphoma.*, 2002. 43(4): p. 805-811.
57. Naresh K N, Sirinivas V, Soman C S. Distribution of various subtypes of non-Hodgkin's lymphoma in India: A study of 2773 lymphomas using R.E.A.L. and WHO Classifications. *Annals of Oncology*, 2000. 11 (Suppl. 1): p. S63-S67.
58. Lee S-S, C.K.-J, Kim C W, Clinicopathological analysis of 501 non-Hodgkin's lymphomas in Korea according to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms. *Histopathology*, 1999. 35: p. 345-354.
59. Carli P.M., Coebergh J W, Verdecchia A. Variation in survival of adult patients with haematological malignancies in Europe since 1978. *Eur. J. Cancer*, 1998. 34: p. 2253-2263.

60. Bremnes R M, Bremnes Y, Donnem T. High-grade Non-Hodgkin's Lymphoma Treated in Northern Norway. *Acta Oncologica*, 1999. 38(1): p. 117–124.
61. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2002. 346(4): p. 235-242.

