

T.C.
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı

**2016-2020 YILLARI ARASINDA LENFOMA
TANISI ALAN HASTALARIN DAĞILIMI VE
ULUSLARARASI PROGNOSTİK
SKORLARA GÖRE TEDAVİYE YANIT
ORANLARININ DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Muhammet Emin KALAY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Aysun GÖNDEREN

KÜTAHYA-2021

T.C.
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı

**2016-2020 YILLARI ARASINDA LENFOMA
TANISI ALAN HASTALARIN DAĞILIMI VE
ULUSLARARASI PROGNOSTİK
SKORLARA GÖRE TEDAVİYE YANIT
ORANLARININ DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Muhammet Emin KALAY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Aysun GÖNDEREN

KÜTAHYA-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vii
TÜRKÇE ÖZET.....	viii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hodgkin Lenfoma.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	2
2.1.3. Sınıflama.....	3
2.1.4. Klinik Özellikler.....	4
2.1.5. Evreleme.....	5
2.1.6. Risk Değerlendirilmesi.....	6
2.1.7. Klasik Hodgkin Lenfomada Tedavi.....	8
2.1.8. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada Tedavi.....	10
2.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma.....	10
2.2.1. Epidemiyoloji.....	10
2.2.2. Tanı.....	10
2.2.3. Evreleme.....	11
2.2.4. Klinik.....	11

2.2.5. Risk Değerlendirilmesi.....	11
2.2.6. Tedavi.....	12
2.3. Foliküler Lenfoma.....	14
2.4. Marjinal Zon Lenfoma.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKÇA.....	36
8. EKLER	

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. HL'nin Histolojik (DSÖ) Sınıflaması.....	4
Tablo 2. Gözden Geçirilmiş Ann Arbor Evreleme Sistemi (Lugano Sınıflaması).....	6
Tablo 3. Evre I-II HL'de Farklı Grupların Olumsuzluk Faktörleri.....	7
Tablo 4. Uluslararası Prognostik Skor (İleri Evre).....	8
Tablo 5. Prognostik Göstergeler.....	12
Tablo 6. Foliküler Lenfoma Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.....	15
Tablo 7. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks.....	15
Tablo 8. Modifiye GELF ve BNLI Kriterleri.....	16
Tablo 9. Lugano Gastrointestinal Evreleme Sistemi.....	17
Tablo 10. Deauville kriterleri.....	21
Tablo 11. Tüm hastalar genel özellikleri.....	22
Tablo 12. HL ve NHL hastalarının klinik özellikleri.....	22
Tablo 13. HL ve NHL hastalarının tanı anındaki yaş ortalamaları.....	23
Tablo 14. HL ve NHL hastalarında laboratuvar sonuçları.....	23
Tablo 15. Tedavi öncesi değerlendirme ve tedavi yanıtı.....	24
Tablo 16. HL'de evreye göre klinik özellikler.....	25
Tablo 17. NHL'de evreye göre klinik özellikler.....	25
Tablo 18. HL'de prognostik gruplamaya göre tedavi yanıt oranları.....	26
Tablo 19. NHL'de prognostik gruplamaya göre tedavi yanıt oranları.....	27
Tablo 20. HL'de B semptomuna göre tedavi yanıt oranları.....	27
Tablo 21. NHL'de B semptomuna göre tedavi yanıt oranları.....	28
Tablo 22. HL'de bulky'ye göre tedavi yanıt oranları.....	28
Tablo 23. NHL'de Bulky'ye göre tedavi yanıt oranları.....	29

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABH: Aktive B-hücre benzeri

ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin

BBA: Büyük büyütme alanı

BEACOPP: Bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, onkovin, prokarbazin, prednizon

BNLI: British National Lymphoma Investigation

BOS: Beyin-omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CEOP: Siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon

CEPP: Siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon

CHOP: Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon

DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein-Barr virüsü

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer

EPOCH: Etoposide, prednizolon, onkovin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin

FL: Foliküler lenfoma

FLIPI: Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks

FN: Febril nötropeni

G-CSF: Granülosit-koloni uyarıcı faktör

GELF: Modifiye Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires

GHSG: German Hodgkin Study Group

GI: Gastrointestinal

GMB: Germinal merkez B-hücre benzeri

HCV: Hepatit-C virüsü

Hgb: Hemogloblin

HIV: Human immunodeficiency virüs
HL: Hodgkin lenfoma
HP: Helicobacter pylori
IPI: Uluslararası prognostik indeks
IPS: Uluslararası prognostik skor
Kİ: Kemik iliği
KSBÜ: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
L&H: Lenfositik ve histiyositik
LAP: Lenfadenopati
LDH: Laktat dehidrojenaz
LFHL: Lenfositten fakir hodgkin lenfoma
LZHL: Lenfositten zengin hodgkin lenfoma
MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku
MMR: Mediastinal kitle oranı
MPV: Ortalama trombosit hacmi
MR: Manyetik rezonans
MSHL: Miks sellüler hodgkin lenfoma
MSS: Merkezi sinir sistemi
MTR: Mediasten toraks oranı
MZL: Marjinal zon lenfoma
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NCIC: National Cancer Institute Canada
NHL: Non-hodgkin lenfoma
NLPHL: Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma
NMZL: Nodal marjinal zon lenfoma
NSHL: Nodüler sklerozan hodgkin lenfoma
OKİT: Otolog kemik iliği transplantasyonu
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PET-CT: Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi

PLT: platelet

R-CHOP: Rituksimab-siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon

RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği

RS: Reed-Stenberg

RT: Radyoterapi

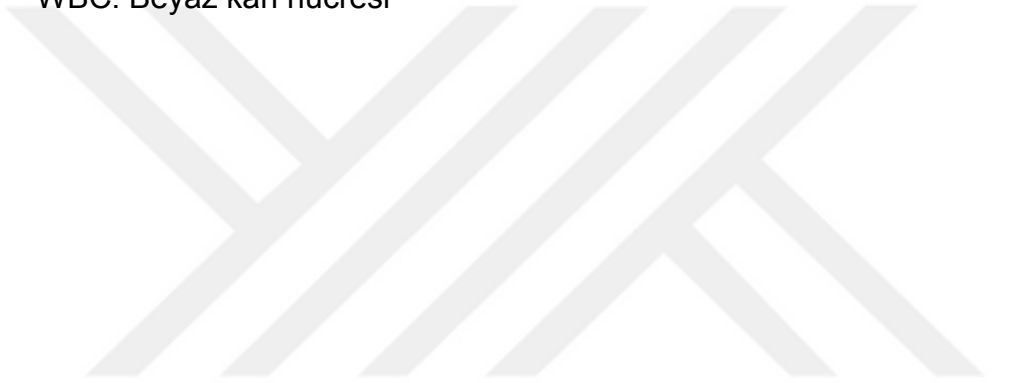
SMZL: Splenik marjinal zon lenfoma

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SUVmax: Maximum standardize tutulum değeri

TART: Tutulu alan radyoterapisi

WBC: Beyaz kan hücresi



TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında değerli katkılarıyla beni yönlendiren değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Aysun Gönderen'e, İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kevser Onbaşı başta olmak üzere yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, ayrıca rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine, araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, tüm hayatım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyen sevgili annem ve babama, beni hayatımın her aşamasında destekleyen, hep yanımda olan ve kendimi şanslı hissetmemi sağlayan canım eşim Hümeysra Kalay'a ve canım oğlum Alaaddin Selim Kalay'a teşekkür ederim.

ÖZET

2016-2020 Yılları Arasında Lenfoma Tanısı Alan Hastaların Dağılımı ve Uluslararası Prognostik Skorlara Göre Tedaviye Yanıt Oranlarının Değerlendirmesi

Amaç

Hematolojik maligniteler içinde geniş bir yer kaplayan lenfomaların ayırıcı tanıların yapılması, histopatolojik olarak doğru tiplendirilmesi; tedavi protokolleri açısından hayati önem arz etmektedir. Hastanın prognozunu tahmin etmek için uluslararası prognostik faktörler belirlenmiştir. Bu çalışmada 2016-2020 yılları arasında Kütahya'da tanı alan lenfoma hastalarının demografik özelliklerinin ve lenfoma alt tiplerinin belirlenmesi ve uluslararası prognostik skorlara göre tedaviye yanıt oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

2016-2020 yılları arasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde takip edilen 50 lenfoma hastasının demografik özellikleri, alt grup tiplendirmesi, evre ve prognostik faktörleri kaydedildi. Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-CT) incelemesi tanı anı, tedavi ortası ve sonunda nükleer tıp uzman hekimi tarafından yorumlanmıştır. Tam yanıt-kısmi yanıt veya progresyon durumunun uluslararası prognostik skorlar ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular

Hastalarımızın %50'si erkekti ve tanı anında yaş ortalaması 53,18'di. Hastaların 23 tanesi Hodgkin lenfoma (HL) ve 27 tanesi Non-hodgkin lenfoma (NHL) tanısı almıştı. HL tanısı alan hastalarımızın tanı anındaki yaş ortalamasını 44,09 olarak saptarken, NHL tanısı alan hastalarımızın tanı anındaki yaş ortalamasını 60,93 olarak saptadık. Çalışmamızda HL tanılı hastaların interim PET-CT tam metabolik yanıt oranlarını iyi prognostik grupta %100 ve kötü prognostik grupta %61 olarak saptadık. HL tanılı hastaların

tedavi sonu PET-CT tam metabolik yanıt oranlarını iyi prognostik grupta %100 ve kötü prognostik grupta %88 olarak saptadık. NHL tanılı hastaların interim PET-CT tam metabolik yanıt oranlarını iyi prognostik grupta %77,8 ve kötü prognostik grupta %88,9 olarak saptadık. NHL tanılı hastaların tedavi sonu PET-CT tam metabolik yanıt oranlarını iyi prognostik grupta %83,3 ve kötü prognostik grupta %100 olarak saptadık.

Sonuç

Bu çalışmada hem HL hem de NHL tanılı hastalarda uluslararası prognostik skora göre iyi ve kötü prognostik gruptaki hastaların tedavi sonu tam yanıt oranları farklılık göstermemiştir. Uluslararası prognostik indeksler tüm lenfoma hastalarında uzun süreli hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları ile ilişkili olması nedeniyle aktif olarak kullanılmaktadır. Ancak hastanın prognostik skora göre iyi ya da kötü prognostik grupta olması PET-CT ile değerlendirilen tedavi sonu metabolik yanıt oranlarını etkilemiyor gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, prognoz, uluslararası prognostik faktörler.

ABSTRACT

Distribution of Patients Diagnosed with Lymphoma Between 2016-2020 and Evaluation of Treatment Response Rates According to International Prognostic Scores

Goal

Differential diagnosis of lymphomas, which occupy a large place among hematological malignancies, histopathologically correct classifying; It is of vital importance in terms of treatment protocols. International prognostic factors have been determined to predict the patient's prognosis. In this study, it is aimed to determine the demographic characteristics and lymphoma subtypes of lymphoma patients diagnosed in Kütahya between 2016-2020 and to evaluate the response rates to treatment according to international prognostic scores.

Method

Demographic characteristics, subgroup typing, stage and prognostic factors of 50 lymphoma patients followed in the Hematology policlinic of Kütahya Health Sciences University Evliya Çelebi Training and Research Hospital between 2016 and 2020 were recorded. The positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) examination was interpreted by the nuclear medicine specialist at the time of diagnosis, in the middle and at the end of the treatment. The relationship of complete response-partial response or progression status with international prognostic scores was evaluated.

Results

50% of our patients were male and the average age at the time of diagnosis was 53,18. Twenty-three of the patients were diagnosed with Hodgkin lymphoma (HL) and 27 with Non-Hodgkin lymphoma (NHL). While we found the average age of our patients diagnosed with HL to be 44,09 at the time of diagnosis, we found the average age to be 60,93 for our patients diagnosed with NHL. In our study, we found the interim PET-CT complete

metabolic response rates of patients with HL to be 100% in the good prognostic group and 61% in the poor prognostic group. We found the end-of-treatment PET-CT complete metabolic response rates of patients with HL to be 100% in the good prognostic group and 88% in the poor prognostic group. We found the interim PET-CT complete metabolic response rates of patients with NHL to be 77,8% in the good prognostic group and 88,9% in the poor prognostic group. We found the complete metabolic response rates of PET-CT patients diagnosed with NHL to be 83,3% in the good prognostic group and 100% in the poor prognostic group.

Conclusion

In this study, the end-of-treatment complete response rates of the patients in the good and bad prognostic groups did not differ according to the international prognostic scores in both patients with HL and DLBCL. International prognostic indices are actively used because they are associated with long-term disease-free survival and overall survival rates in all lymphoma patients. However, the fact that the patient is in the good or bad prognostic group according to the prognostic scores does not seem to affect the metabolic response rates evaluated by PET-CT.

Keywords: Lymphoma, prognosis, international prognostic factors.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma, çeşitli etiyolojik nedenler ile ortaya çıkan, immünohistokimyasal olarak çeşitli alt gruplara ayrılan hematolojik bir malignitedir. Lenfoma; HL ve NHL olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Bu alanda yapılan retrospektif çalışmalar; gelecekte sağlık bakım planlaması yapmak, hastalığın demografik özelliklerini belirlemek için önemlidir (1).

Uluslararası prognostik indeksler tüm lenfoma hastalarında uzun süreli hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını tahmin etmek için kullanılan skorlama yöntemleridir. Çalışmada bu indekslerin sağkalımı öngördüğü ölçüde tedavi sonu yanıt oranlarını tahmin etmedeki etkisi değerlendirilmiştir.

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi (KSBÜ) Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğinde 2016-2020 yılları arasında takip edilen 50 lenfoma hastasının demografik özelliklerini, metabolik parametrelerini, alt grup tiplendirmesini, evresini, prognostik faktörlerini ve PET-CT incelemesi yaparak interim ve tedavi sonu yanıt oranlarının uluslararası prognostik skorlar ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hodgkin Lenfoma

2.1.1. Tanım

HL 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmıştır (2). Carl Stenberg ve Dorothy Reed adlı iki bilim adamı, 1898 ve 1902 yıllarında hastalığın tanısız hücresi olarak bilinen Reed-Stenberg (RS) hücresini birbirinden bağımsız bir şekilde tanımlamışlardır (3-5).

HL, klasik HL ve nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma (NLPHL) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Klasik HL, HL'nin yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır. Klasik HL'nin habis hücreleri RS hücreleri olarak adlandırılmaktadır ve RS hücreleri, hücrel infiltratın küçük bir bölümünü oluşturmaktadır (%0,1-10). Klasik HL hücreleri tipik olarak CD30 ve CD15 eksprese eder ve CD45' den yoksundur (6). NLPHL alt grubunda ise CD20 ve CD45 eksprese edilirken CD30 veya CD15 ekspresyonu beklenmez (7).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Klasik HL, HL'nin yaklaşık %90'ını oluştururken, NLPHL ise vakaların geri kalanını oluşturmaktadır (8). Bununla birlikte HL'nin alt tiplerinin dağılımı, coğrafyaya, sosyoekonomik faktörlere, etnik kökene ve yaşa göre değişmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve diğer ekonomik olarak gelişmiş bölgelerde, HL tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu, tüm kanserlerin %0,6'sını ve tüm kanser ölümlerinin %0,2'sini oluşturmaktadır (9-11). ABD'de bu durum yılda yaklaşık 8500 yeni HL vakasına karşılık gelmektedir.

Ülkemizdeki HL'li hastaların, tüm lenfomalı hastaların %23'ünü oluşturduğu tahmin edilmekte, aynı zamanda HL'li hastaların %38'inin kadın, %62'sinin ise erkeklerden oluştuğu tahmin edilmektedir (12).

Gelişmekte olan ülkelerde, miks sellüler hodgkin lenfoma (MSHL) ve lenfositten zengin hodgkin lenfoma (LZHL) nispeten yaygınken, ekonomik

olarak avantajlı ülkelerde nodüler sklerozan hodgkin lenfoma (NSHL) baskın görülen klasik HL alt tipidir (13,14).

Hastalık, genç yetişkinlerde ve 55 yaş üstü hastalarda artan bir insidansla bimodal dağılıma sahiptir. Bununla birlikte hastalığın alt tipine göre yaş dağılımı değişmektedir. HL ile ilişkili olduğu gösterilen nedenler arasında viral maruziyetler, ailesel faktörler ve immünsupresyon gösterilmektedir (15).

HL hastalarının aynı cinsiyetten kardeşlerinin hastalığa yakalanma riski 10 kat daha yüksektir (16,17). HL'li bir hastanın monozigotik ikizindeki HL gelişme riski, HL'li bir hastanın dizigotik ikizindeki HL gelişme riskinden daha fazladır (18,19). Ailesel faktörler bu hastalık için genetik bir risk faktörü olmaktadır.

Araştırmalar ayrıca enfeksiyona karşı anormal immün yanıtın HL'nin patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Epidemiyolojik ve serolojik çalışmalara bakılarak HL etiyolojisinde Epstein-Barr virüsünün (EBV) ilişkili olduğu görülmüştür. HL'li hastalardan alınan tümör örneklerinde EBV genomu tespit edilmiştir (20).

Human immunodeficiency virus (HIV) ile enfekte olan hastaların, genel popülasyonla karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış HL riskine sahip olduğu görülmüş (21). Genel olarak, HIV pozitif hastalarda dahil immün sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkan HL; hastalığın ileri evrede ve nadir tutulan hastalık bölgeleri ile prezente olması kötü tedavi sonuçlarıyla ilişkilidir (22, 23).

2.1.3. Sınıflama

HL'nin, 2001 ve 2008 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamalarında iki tipten oluştuğu kabul edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. HL'nin Histolojik (DSÖ) Sınıflaması

1. Klasik HL
a. Nodüler sklerozan HL
b. Mikst selüler HL
c. Lenfositlen zengin HL
d. Lenfositlen fakir HL
2. Nodüler lenfosit predominant HL

NSHL, klasik HL'nin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır ve gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. İyi prognoza sahip olan NSHL daha çok genç kadınlarda görülmektedir (24-26).

MSHL, klasik HL'nin yaklaşık %20-25'ini oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ve HIV pozitif hastalarda en çok görülen subtiptir. Erkeklerde daha sık görülen MSHL, LZHL ve NSHL'ye göre daha kötü bir prognoza sahiptir (24-26).

Klasik HL'nin yaklaşık %5'ini oluşturan LZHL, klasik HL'nin en iyi prognozlu subtipidir (24-26).

İleri yaşta görülen ve tanı konulduğunda genelde ileri evrede saptanan lenfositlen fakir hodgkin lenfoma (LFHL), klasik HL'nin yaklaşık %5'inden azını oluşturmaktadır. Prognozu en kötü olan subtipidir (24-26).

NLPHL, klasik HL'den farklı olan benzersiz bir klinik patolojik antitedir. Patolojik olarak, NLPHL, tipik RS hücreleri açısından yoksundur ve bunun yerine, lenfositik ve histiyositik (L&H) hücreler olarak bilinen katlanmış lobüle çekirdekli daha büyük hücrelerin neoplastik bir popülasyonu ile karakterize edilir. Klasik HL'den farklı olarak, bu hücrelerde CD20 pozitifliği saptanır ve genellikle bu hücrelerde CD30 negatifliği mevcuttur (27).

2.1.4. Klinik Özellikler

Klasik HL'li hastaların çoğu asemptomatik lenfadenopati (LAP) veya göğüs radyografisinde kitle ile başvururlar (28). Başvuru sırasında klasik HL'li

hastaların yaklaşık üçte ikisinden fazlasında LAP saptanabilir. Lenf düğümleri genellikle hassas değildir ve sıkı, lastiksel bir kıvama sahiptir.

HL'de LAP yerleşim yeri en sık servikal, supraklaviküler ve mediastinal bölgelerdir. İzole infradiyafragmatik LAP tutulumu tanı anında hastaların %10'undan azında görülmektedir (29).

Yayılma genellikle tek bir lenf düğümü bölgesinden komşu lenf düğümlerine, daha uzak veya bitişik olmayan bölgelerdeki lenf düğümlerine ve organları dahil etmeden önce lenfatik kanallar yoluyla ilerler (30-32).

HL'de ektranodal tutulum %10-15 kadardır ve NHL'ye oranla ektranodal tutulum oranı daha az görülmektedir. En sık ektranodal tutulum görülen yerler: kemik, kemik iliği, akciğer ve karaciğerdir (33).

B semptomları özellikle lenfoma ile ilişkili olarak ateş (38 °C'yi geçen ateş yüksekliği), gece terlemeleri (atlet değiştirecek kadar sırlıslık terleme) veya kilo kaybı (son 6 ayda kilosunun %10'undan fazlasının kaybı) olarak tanımlanmaktadır. B semptomları genellikle LAP'a eşlik eder, ancak hastalar bazen yalnızca B semptomları ile prezente olabilirler. Diğer semptomlar (örneğin yorgunluk, kaşıntı, alkole bağlı LAP ağrısı) B semptomları olarak kabul edilmez.

2.1.5. Evreleme

Hastalığın tanısı için eksizyonel biyopsi yapılmalıdır. Tanı alan hastalarda hastalığın tedavisinin ve prognozunun belirlenmesi için evrelendirme yapılmaktadır. Günümüzde gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır.

Tablo 2. Gözden Geçirilmiş Ann Arbor Evreleme Sistemi (Lugano Sınıflaması) (34)

Evre	Tutulum	Ekstranodal E tutulum
Erken evre		
1	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
2	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ekstranodal tutulum
2 kitlese*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla evre 2 hastalık	Uygulanamaz
İleri evre		
3	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
4	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz

Not: Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumu olan lenfomalar için PET-BT ile olmayan lenfomalar için ise bilgisayarlı tomografi (BT) ile belirlenir. Tonsiller, waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilir. Evre II kitlese* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir. Kitlese* (Bulky) hastalık: Büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 vertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.

2.1.6. Risk Değerlendirilmesi

Evreleme ile birlikte yaş, sedimantasyon, kitlesel (Bulky) hastalık, B semptomlarının varlığı, tutulu alan sayısı gibi (Tablo 3) değişkenlere göre hastalar üç gruba ayrılır:

- Erken evre iyi risk (evre 1-2, herhangi bir olumsuzluk faktörü yok),
- Erken evre kötü risk (evre 1-2, olumsuzluk faktörlerinden herhangi birine sahip hastalık),
- İleri evre (evre 3-4 hastalık).

Tablo 3. Evre I-II HL'de Farklı Grupların Olumsuzluk Faktörleri

<u>Risk faktörü</u>	<u>GHSG</u>	<u>EORTC</u>	<u>NCIC</u>	<u>NCCN</u>
Yaş	-	≥50	≥40	-
Histoloji	-	-	Karışık hücreli veya lenfositten fakir	-
Sedimentasyon ve B semptomu	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı
Mediastinal kitle	MMR >0,33	MTR >0,35	MMR >0,33 veya >10 cm	MMR >0,33
Nodal alan sayısı	≥3	≥4	≥4	≥4
Ekstranodal lezyon	Var	-	-	-
Kitlesel (Bulky) hastalık	-	-	-	>10 cm

(GHSG: Alman Hodgkin Çalışma Grubu (German Hodgkin Study Group), EORTC: Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), NCIC: Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü (National Cancer Institute Canada), NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (National Comprehensive Cancer Network), MMR: Mediastinal kitle oranı, MTR: Mediasten toraks oranı)

İleri evre hastalık için uluslararası prognostik skorlama (IPS) kullanılır.

Tablo 4. Uluslararası Prognostik Skor (İleri Evre) (35,36)

<u>IPS-7</u>	<u>IPS-3</u>
Albümin<4 gr/dl	Yaş ≥45
Hemoglobin<10,5 gr/dl erkek cinsiyet	Evre IV hastalık
Yaş ≥45	Hemoglobin<10,5 gr/dl
Evre IV hastalık	
Lökositoz (lökosit >15.000/mm ³)	
Lenfopeni (lökosit sayısının %8'inden az veya mutlak lenfosit sayısı	
0-2 puan düşük risk 3-4 puan orta risk 5-7 puan yüksek risk	0 puan düşük risk 1-2 puan orta risk 3 puan yüksek risk

2.1.7. Klasik Hodgkin Lenfomada Tedavi

HL, eskiden ölümcül bir hastalıkken son yıllarda tıp alanındaki gelişmelerle beraber hastaların yaklaşık %75'inin tedavi edilebildiği bir hastalık haline gelmiştir. Lenfoma hastalığı tedavi edilirken, geç mortalite nedenleri arasında tedaviye bağlı toksisite gösterilmektedir. Bundan dolayı tedavi seçimi, yüksek bir tedavi başarısını sağlama isteğini ve uzun dönem komplikasyonları azaltma ihtiyacını dengelemelidir. Tedavi seçimi, erken evre hastalığı olan hastaların daha hafif tedavi ile uzun süreli remisyona ulaşabileceği ve ileri evre hastalığı olan hastalar için daha yoğun tedavinin ayrılabilceği şekilde gelişmiştir.

Erken evre iyi risk grubunda tedavi: Üç (tercih edilen) veya dört döngü adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) kemoterapisi ardından 30 Gy'ye kadar ilgili alan radyasyon tedavisi. Bu yaklaşım en düşük nüks oranına sahiptir (37).

İki döngü ABVD ve ardından 20 Gy ile ilgili alana radyasyon tedavisi, GHSG tarafından tanımlanan uygun hastalığı olan hastalar için yeterli tedavi olabilir. Bu rejimin toksisitesi daha düşüktür (38,39).

Radyasyon tedavisi olmaksızın dört ila altı döngü ABVD, radyasyon tedavisinden uzun vadeli komplikasyon riski taşıyan hastalar için bir seçenektir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) dayalı yanıtın değerlendirilmesi, tek başına kemoterapi için aday olan ve / veya artan kemoterapiden fayda görebilecek hastaları belirleyebilir (37,40). Kombine tedavi ile hastalık kontrolü, tek başına kemoterapiye göre daha üstündür, ancak bu, özellikle göğüs radyasyonundan sonra meme kanseri gelişme riski yüksek olan genç kadınlarda, kalp hastalığı ve sekonder maligniteler dahil olmak üzere radyasyon tedavisi risklerine karşı tartılmalıdır.

Erken evre kötü risk grubunda tedavi: ABVD, bu hastalar için "altın standart" kemoterapi olmaya devam etmektedir. Çoğu hasta için, dört döngü ABVD artı radyoterapi yeterli görünmektedir (41).

İleri Evre Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi: İleri evre hastalarda standart tedavi kombinasyon kemoterapileridir. Kombinasyon kemoterapisi öncelikle yine ABVD olmalıdır. Özellikle IPS skoru 0-3 olan grupta ABVD rejimi tercih edilmelidir. IPS skoru 4 ve üzerinde olan hasta grubunda, Alman HL Grubu'nun yüksek doz bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, onkovin, prokarbazin, prednizon (BEACOPP) ile siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (CHOP)/ABVD karşılaştırmasında sonuçlar yüksek doz BEACOPP lehine çıkmış olsa da ABVD alan grupta nükseden hastaların kurtarma rejimlerine daha iyi yanıt vermesi ve yüksek doz BEACOPP yanıt etkisinin belirgin daha yüksek olması nedeniyle tercih uygulayan merkezin deneyimine bırakılmalıdır (42,43).

Dirençli-nüks Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi: Başlangıç kemoterapisi boyunca veya ilk üç ay içerisinde progrese olan hastalarda refrakter HL'den bahsedilir. 3 aydan daha uzun zaman sonra relaps olan hastalarda ise nüks HL'den bahsedilir.

Erken nüks ve dirençli hastalıkta, otolog periferik hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi yaklaşımı kullanılır.

12 aydan daha sonra nüks eden olgularda ise ilk tedavinin tekrarı ya da otolog periferik hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi yaklaşımı kullanılır. İkinci ya da daha sonraki nükslerde standartize edilmiş

bir tedavi yaklaşımı yoktur. Uygun donörü bulunan HL'li hastalarda allojeneik hematopoietik kök hücre nakli düşünülebilir (44).

2.1.8. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada Tedavi

Evre IA hastalar 30-36 Gy radyoterapi (RT) ile tedavi edilebilir (45,46). Tek lenf düğümü tutulumu olup tamamen eksize edilmiş olan hastalarda tedavisiz gözlem tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Stanford Grubu, erken evrede kemoterapi içermeyen tedavileri tercih ederken; British Columbia Grubu ise erken evre hastalarda 2 kür ABVD ve tutulu alan radyoterapisi (TART) tedavisinin sağkalım avantajını ortaya koyan veriler sunmaktadır (7).

Herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan evre IA hastaları dışındakiler klasik HL gibi tedavi edilirler (47).

NLPHL, CD20 pozitifliği nedeniyle rituksimab kemoterapi protokollerine eklenebilir. Tek başına rituksimab kullanımı erken nüksler nedeniyle zorunluluk olmadıkça önerilmemektedir (46).

2.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

2.2.1. Epidemiyoloji

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en yaygın görülen lenfomadır ve gelişmiş ülkelerdeki tüm NHL'lerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (48-50). DBBHL insidansı, ABD'de ve İngiltere'de yılda 100.000 kişide yaklaşık yedi vakadır (11,48). Bütün Avrupa'ya bakıldığında DBBHL'nin insidansı yılda 100.000 kişide yaklaşık 4,92 vakadır (10). DBBHL'de insidans etnik kökene göre değişmektedir.

Diğer NHL'lerin çoğunda görüldüğü gibi, DBBHL'de vakaların yaklaşık %55'i ile bir erkek hakimiyeti görülmektedir (48).

2.2.2. Tanı

Tanı için tercih edilen yöntem eksizyonel lenf düğümü biyopsisidir. DSÖ son sınıflamasına göre patoloji preparatları, deneyimli hematopatologlar tarafından değerlendirilmelidir (51).

DSÖ 2016 sınıflaması tarafından DBBHL'lerin germinal merkez B-hücre benzeri (GMB) ve aktive B-hücre benzeri (ABH) şeklinde immünohistokimyasal olarak ayrılması önerilmektedir. MYC ve BCL2

rearanjmanı birlikteliği çift vurulu “double-hit” (DHL) veya MYC, BCL2 ve BCL6 rearanjmanı birlikteliği üç vurulu “triple-hit” lenfoma olarak tanımlanmakta iken DSÖ 2016 sınıflaması DHL veya triple hit lenfoma yerine MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanı ile birlikte yüksek dereceli B-hücreli lenfoma (NOS) terimini kullanmıştır. Prognostik açıdan olumsuz olduğu bilinen bu reanjmanların daha yoğun tedaviler ile standart rituksimab-siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) tedavisine göre daha olumlu neticeler alındığı bilinmektedir (52-54).

2.2.3. Evreleme

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 2). Evreleme amaçlı PET-BT öncelikli tercih olmakla birlikte, kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT’de tercih edilebilir. Kemik iliği biyopsisi eğer PET’te kemik iliği tutulumu göstermiyorsa yapılmayabilir ancak hastanın tedavisini etkileyebilecek eşlik eden önemli histolojik patolojilerin (foliküler lenfoma (FL) komponenti gibi) görülmesi durumunda gerekli olabilir (34).

2.2.4. Klinik

DBBHL’li hastalar tipik olarak hızla büyüyen semptomatik bir kitle ile prezente olurlar. Çoğunlukla boyunda veya karında nodal genişleme ile prezente olurlar ancak vücudun başka yerinde oluşan bir kitle ile de kendini gösterebilirler (55). DBBHL’li hastaların yaklaşık %30’unda B semptomları gözlenir ve kan tetkiklerinde serum laktat dehidrojenaz (LDH) belirteci yarısından fazlasında yüksek görülmektedir. Hastaların yaklaşık %60’ı ileri evre DBBHL (genellikle evre III veya IV hastalık) ile başvurmaktadır (56,57).

Kemik iliği tutulumu vakaların yaklaşık %30’unda görülmektedir, ancak bu vakaların yarısında FL gibi uyumsuz bir histolojik tipte olabilir (58). Vakalarda hastalığın ekstramedüller dokularda görülme sıklığı yaklaşık %40 oranındadır (59).

2.2.5. Risk Değerlendirilmesi

Prognostik değerlendirme için Uluslararası Prognostik İndeks [International Prognostic Index (IPI)] hesaplanır (Tablo 5) (60). Rituksimab sonrası geliştirilen R-IPI ve kötü prognostik hastada daha üstün olduğu ifade edilen Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı [National Comprehensive Cancer

Network (NCCN)]-IPI'da (Tablo 5) kullanılabilecek prognostik parametrelerdendir (61,62).

Tablo 5. Prognostik Göstergeler

Parametreler	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
Yaş			
>40-≤60			1
>60-≤75	1	1	2
>75			3
LDH (oran)			
>1-≤3	1	1	1
>3			2
Ann-Arbor Evre III-IV	1	1	1
Performans (ECOG ≥2)	1	1	1
Ekstranodal Hastalık >1 bölge tutulumu Kİ, MSS, karaciğer, GI kanal veya akciğerden herhangi biri	1	1	1
Skor Düşük risk	0-1	0	0-1
Düşük-orta risk	2	1-2	2-3
Yüksek-orta risk	3		4-5
Yüksek risk	4-5	≥3	≥6

(Kİ: Kemik iliği, MSS: Merkezi sinir sistemi, GI: Gastrointestinal, IPI: Uluslararası Prognostik İndeks, NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, LDH: Laktat dehidrogenaz, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group)

2.2.6. Tedavi

Tedavi öncesi değerlendirmede bakılması gerekenler: hastanın anamnezi, fizik muayenesi, sistemik semptomların değerlendirilmesi, hemogram ve periferik yayması, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, viral serolojik değerlendirme, kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesi, solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi, doğurganlık çağındaki kadın

hastaların gebelik açısından değerlendirilmesi, MSS tutulum şüphesi varsa beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve kraniyal manyetik rezonans (MR), ECOG performans değerlendirilmesi ve serum protein elektroforezidir.

İnfertilite nedeni ile genç hastalara genetik danışmanlık desteği verilmesi gerekir.

DBBHL'de temel tedavi kemoterapidir. Sadece RT tedavi için yetersiz kalmaktadır. Tedavide yapılan birçok araştırmanın verilerine bakılarak DBBHL'de altın standart tedavinin R-CHOP kemoterapisi olduğu görülmektedir.

Yetmiş yaşın altında ve performansı iyi olan hastalara tam doz tedavi önerilmektedir. Yetmiş yaş üstü ve/veya performansı kötü olan hastalarda RCHOP doz modifikasyonu (rituksimab dışında %70 doz şeklinde) (63) önerilmektedir. Seksen yaş ve üstü olup tedavi planlanan hastalara ise R-mini CHOP tedavisi önerilmektedir (64).

Yüksek tümör yükü olan olgularda ve özellikle performansı kötü ileri yaş hastalarda metilprednizolon ve vinkristin ile ön faz tedavisi yapılarak performans durumu tekrar değerlendirilmeli ve tümör lizis sendromundan kaçınmak için gerekli tedbirler alınmalıdır (65).

Sol ventrikül işlevi bozuk olan hastalarda rituksimab ile birlikte siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon (CEPP) veya etoposide, prednizolon, onkovin, siklofosfamid, hidroksideaunorubisin (EPOCH) veya siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP) kullanılabilir (66-68).

Erken evre hastalıkta (evre 1-2) üç kür R-CHOP + TART veya 6 kür kemoterapi (R-CHOP) etkinlikleri eşit tedavi seçenekleridir (69). Genç, performansı iyi ve radyoterapi bölgesinin yan etkileri açısından riskli olduğu hastalara 6 kür R-CHOP uygulanabilir (70).

İleri evre hastalıkta (evre 3-4) veya erken evre olup bulky kitlesi ile prezente olan hastalarda R-CHOP protokolü 21 günde bir 6-8 kür uygulanır. Dört kür sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda tedavi 6 kür ile sonlandırılır, parsiyel yanıtli hastalarda planlanan tedavi 8 küre tamamlanır.

Uluslararası harmonizasyon projesi yanıt kriterlerine göre PET-BT ile ara değerlendirmede yanıtı kabul edilen hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır (71).

2.3. Foliküler Lenfoma

FL, NHL grubunda en sık ikinci görülen alt tiptir. Hastalığın batı dünyasında görülme sıklığı 7/100.000 oranında görülmektedir (72). FL insidansı etnik kökene göre farklılık gösterebilir.

FL insidansında cinsiyetler arası fark belirgin değildir. Yaşla birlikte FL sıklığı artmaktadır. FL, en sık orta yaşlı bireylerde ve yaşlılarda görülür. Tanıda medyan yaş 65'tir (57,73).

FL hastalarının çoğu servikal, aksiller, inguinal ve/veya femoral bölgelerde ağrısız LAP ile başvurur (57).

LAP genellikle kendiliğinden büyür ve küçülür, ancak tamamen yok olmaz. Hiler ve mediastinal bölgelerde sıklıkla tutulum görülürken, büyük mediastinal kitleler nadiren görülmektedir. Tanı anında yaygın hastalığın olmasına rağmen hastaların çoğu LAP dışında asemptomatiktir. Hastaların sadece yaklaşık %20'sinde B semptomları görülmektedir (74).

Tanı için mutlaka eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir.

Lenfoid neoplazilerin DSÖ 2016 sınıflandırmasına göre FL'nin dört tane alt tipi tanımlanmıştır: a) İn situ foliküler neoplazi, b) Duodenal tip FL, c) Testiküler FL, d) Diffüz variant (51).

FL'nin hem sentrositleri hem de sentroblastları içeren germinal merkez B hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (75,76).

FL her büyük büyütme alanındaki sentroblast (büyük çentiksiz folikül hücresi) sayısına göre grade 1, 2 ve 3 olarak ayrılır; grade 3 olgular 3A ve 3B olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 6).

Tablo 6. Foliküler Lenfoma Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Grade	Tanım
1	0-5 sentroblast/BBA
2	6-15 sentroblast/BBA
3	>15 sentroblast/BBA
3A	Sentroblast + sentrosit
3B	Solid sentroblast organizasyonu

(BBA: Büyük büyütme alanı)

Evrelemede Ann Arbor sistemi kullanılır. FL'de risk değerlendirme için sıklıkla Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks (FLIPI) kullanılmaktadır (tablo 7).

Tablo 7. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks

Parametre	FLIPI
Yaş >60	1
Evre III-IV	1
Hgb <12 gr/dl	1
LDH >N	1
>4 lenf nodu bölgesi	1

(Düşük risk (0-1 faktör), orta risk (2 faktör), yüksek risk (>3 faktör)) (Hgb: Hemoglobin, LDH: Laktat dehidrojenaz)

FL'nin erken evre hastalığında, TART genellikle önerilen tedavi yoludur. Tümörün yerleşimine sekonder RT'den belirgin morbidite bekleniyorsa (örneğin; servikal: sikka sendromu; abdominal: myeloablatif süpresyon) veya hasta RT almak istemiyorsa bekle ve gör veya rituksimab monoterapisi önerilir (77,78).

İleri evre (evre III ve IV) hastalığı olan FL'li vakaların çoğunluğunda küratif tedavi seçeneği henüz bulunmamaktadır.

Tedaviye başlamada genellikle modifiye Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) kriterleri veya British National Lymphoma Investigation (BNLI) kriterleri kullanılır (Tablo 8).

Tablo 8. Modifiye GELF ve BNLI Kriterleri

Modifiye GELF kriterleri	BNLI kriterleri
Her biri ≥ 3 cm olacak şekilde ≥ 3 bölgede tutulum	Takip eden son 3 ayda hastalık progresyonu
≥ 7 cm nodal veya ektranodal kitle	Hayati organ tutulumu
B semptomları	Böbrek veya makroskopik karaciğer tutulumu
Semptomatik splenomegali	Kemik lezyonları
Plevral efüzyon veya peritonda asit	B semptomları veya kaşıntı
Sitopeniler (lökosit $< 1.0 \times 1000.000.000$ /L ve/veya trombosit $< 100 \times 1000.000.000$ /L)	Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler (lökosit < 3.000 milimetreküp veya Hemoglobin < 10 /gr veya trombosit < 100.000 milimetreküp)
Lösemi ($> 5.0 \times 1000.000.000$ /L malign hücre)	

2.4. Marjinal Zon Lenfoma

Marjinal zon lenfoma (MZL), NHL grubunda üçüncü en sık görülen alt tiptir ve batı toplumlarında NHL'lerin yaklaşık %5-15'ini oluşturmaktadır (79). Medyan yaşı 60 yaş olan MZL'de görülme sıklığı olarak kadınlar erkeklere göre biraz daha fazla baskın görülmektedir (80).

MZL farklı klinik ve genetik özellikleri olan üç subgruba ayrılmaktadır (80):

- Ekstranodal MZL (Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma)
- Splenik Marjinal Zon Lenfoma (SMZL)
- Nodal Marjinal Zon Lenfoma (NMZL)

Patolojide tipik (sentrosit benzeri) marjinal bölge B-lenfositleri, göze çarpmayan nükleoller, orta derecede dağılmış kromatin ve soluk sitoplazmaya sahip küçük-orta boy, hafif düzensiz çekirdeklere sahiptir. Tanı için immünohistokimya paneli CD20, CD10, CD5, siklin D1 boyalarını mutlaka içermelidir (79).

Aktif *Helicobacter pylori* (HP) pozitifliği immünohistokimya ile gösterilemez ise üre nefes testi, seroloji ve/veya dışkıda antijen testi ile de ekarte edilmelidir (81).

Rutin histoloji ve immünohistokimya çalışmalarına ek olarak t (11;18) (p21; p21) tayini antibiyotik tedavisine muhtemelen dirençli olacak hastaları öngörmede faydalı olabilir.

MALT lenfomada evreleme amaçlı midenin her bölümünden, duodenumdan ve gastroözefageal bileşkeden multiple biyopsi alınması önem taşımaktadır. HP histolojik, üre nefes testi veya dışkıda antijen testi ile değerlendirilmelidir.

Lugano gastrointestinal lenfoma evreleme sistemi genellikle kullanılmakta olan evreleme sistemidir (Tablo 9).

Tablo 9. Lugano Gastrointestinal Evreleme Sistemi (82)

Evre I: Tümör Gastrointestinal yolda sınırlı. Tek primer veya çok sayıda bağımsız lezyon olabilir
Evre II: İnfiltrasyon mukozaya sınırlı Evre I2: Muskularis propria, subseroza, serozaya veya ikisine birden infiltrasyon
Evre II: Tümör batın içine yayılmış Evre II1: Lokal lenf düğümlerinin tutulumu (gastrik lenfoma için paragastrik, intestinal lenfoma için paraintestinal lenf düğümü tutulumu)
Evre II2: Uzak lenf düğümlerinin tutulumu (paraaortik, parakaval, pelvik veya çoğu tümör için inguinal lenf düğümleri; intestinal lenfoma için mezenterik lenf düğümleri)
Evre IIE: Tümör komşu organ veya dokunun serozasını penetre etmiş Evre III: Bu sistemde evre III hastalık yoktur Evre IV: Disemine ekstra nodal tutulum veya supradiyafragmatik lenf düğümü tutulumu.

SMZL genellikle dalak, kemik iliği ve periferik kan tutulumu ile ileri evrede saptanır.

NMZL genellikle tanıda kemik iliği ve periferik kan tutulumu olan veya olmayan yaygın LAP (çoğunlukla servikal ve abdominal) ile ileri evrede saptanır.

Lokalize HP (+) mide MALT lenfoması (Lugano Evre I-II) hastalığı HP eradikasyonundan genelde fayda görür. Tedaviden 6 hafta ve proton pompa inhibitörleri (PPI) kesildikten 2 hafta sonraki dönemde yapılan üre nefes testinde HP eradikasyon sağlanamadıysa ikinci sıra eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır (81).

Tedaviden sonra multiple biyopsi ile 3-4 ayda bir, sonraki 2 yıl yılda 2 kez yakın endoskopik takip önerilir.

Lokalize HP (-) mide MALT lenfoması (Lugano evre I-II) hastalığının, HP eradikasyonuna yanıtının çok daha az olacağı gerçektir fakat yine de HP eradikasyon tedavisi verilmelidir. Onkolojik tedavi seçimi, antibiyotik tedavisinden 2-3 ay sonra yapılan endoskopi kontrolünde hastalığın devam etmesi durumunda düşünülmelidir (81).

Sistemik hastalığı olan mide MALT Lenfoması (Lugano Evre IV) hastaları; kanama gibi semptom yoksa ve kitlesel (bulky) tümörü bulunmuyorsa tedavisiz izlenebilir, aksi halde kemoterapi ve/veya immünoterapi ile tedavi edilmelidir.

SMZL hastalığına Hepatit-C virüsü (HCV) sıklıkla eşlik etmektedir. HCV tedavisi ile SMZL'de iyileşme görülebilir (83).

SMZL için tedavi sadece semptomatik hastalarda gerekmektedir. Asemptomatik hastalar, tedavisiz izlem ile takip edilebilir. Progresif, semptomatik splenomegalisi veya progresif sitopenileri olanlarda tedavi seçenekleri arasında; splenektomi, kemoterapi, tek ajan rituksimab veya kemoimmünoterapi yer alır.

NMZL, HCV ile birlikte görülebilir. HCV (+) NMZL'li hastalarda kemoterapi kararı öncelikle antiviral tedavi değerlendirildikten sonra verilmelidir (84).

NMZL için tedavide bir ortak karar olmamasına karşın FL'nin tedavisine benzer stratejiler önerilmektedir (79).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza; 2016-2020 yılları arasında, KSBÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde lenfoma tanısı ile takip edilen 50 hasta alınmıştır. Çalışmamız, 09.02.2021 tarih ve 2020/02-03 karar numarası ile KSBÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylanmıştır.

Hastalar, retrospektif olarak hastanemiz sistemindeki dosya ve arşivlerden incelenmiştir. Hastaların 18 yaşından büyük olması çalışmaya alınma kriteri olarak belirlenmiştir.

HL tanılı hastalar gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemine (Lugano sınıflaması) göre evrelendirildi. Hastalar DSÖ'nün sınıflandırmasına göre tiplendirildi. HL, DSÖ'ye göre klasik HL ve NLP HL olmak üzere 2 ana gruba ayrıldı. Çalışmamızda evre 1 ve evre 2, erken evre olarak kabul edilirken, evre 3 ve evre 4 ise ileri evre olarak kabul edildi.

Erken evre HL'de; yaş, sedimentasyon, B semptomu varlığı, mediastinal kitle varlığı, nodal alan sayısı, ekstra nodal tutulum varlığı, kitlesel (bulky) hastalık varlığına bakılarak erken evre HL hastaları erken evre iyi prognostik ve erken evre kötü prognostik olarak iki gruba ayrıldı.

İleri evre HL hastalarında ise IPS-3 kriterlerine göre (yaş $\geq$ 45, evre 4 hastalık ve hgb $<$ 10.5gr/dl varlığına göre) hastalar; düşük risk (0 puan), orta risk (1-2 puan) ve yüksek risk (3 puan) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Çalışmamızda, HL erken evre iyi prognozlu ve ileri evre olup IPS-3 kriterlerine göre düşük risk olan hastaları iyi prognostik olarak gruplandırdık. Erken evre kötü prognozlu ve ileri evre olup IPS-3 kriterlerine göre orta ve yüksek risk olan hastaları ise kötü prognostik olarak gruplandırdık.

NHL hastalarının tanıları DSÖ'ye göre sınıflandırıldı. DBBHL hastaları gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemine (Lugano sınıflaması) göre evrelendirildi. Hastalar IPI'ya göre düşük risk (IPI:0-1 puan), düşük-orta risk (IPI:2 puan), yüksek-orta risk (IPI:3 puan) ve yüksek risk (IPI:4-5 puan), olarak dörde ayrıldı. Çalışmamızda; düşük ve düşük-orta risk olan hastaları

iyi prognostik, orta-yüksek risk ve yüksek risk hastalarını kötü prognostik grup olarak belirledik. DBBHL hastalarını bu şekilde iyi ve kötü prognostik grup olarak gruplandırdık.

FL hastaları Ann Arbor evreleme sistemine göre evrelendirildi. Hastalar FLIPI risk skorlamasına göre düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak ayrıldı. Çalışmamızda, FLIPI'ya göre orta risk ve yüksek riskli gruplar, kötü prognostik olarak belirlendi. FLIPI'ya göre iyi riskli gruba giren FL'li hastalar ise iyi prognostik olarak belirlendi. FL hastalarını bu şekilde iyi prognostik ve kötü prognostik olmak üzere iki gruba ayırdık.

Çalışmamızda lenfoma hastalarının tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, vücut yüzey alanı, ektranodal tutulum varlığı, B semptomu varlığı, bulky varlığı, hastalığın evresi, kaşıntı şikayetinin varlığı, prognostik faktörleri, interim PET-CT yanıtları, tedavi sonu PET-CT yanıtları, hastaneye yatış öyküsü, granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ihtiyacı olup olmadığı, patolojik revizyon olup olmadığı, otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) yapılıp yapılmadığı not edildi.

Çalışmamızda lenfoma hastalarının laboratuvar değerlerinden LDH, ortalama trombosit hacmi (MPV), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), HGB, platelet (PLT), beyaz kan hücresi (WBC) parametreleri incelendi ve not edildi.

İnterim PET-CT ve tedavi sonu PET-CT çekimlerinde kantitatif değerlendirmelerde maximum standardize tutulum değeri (SUVmax) değerleri kullanıldı. Tedaviye yanıt değerlendirmeleri ise Deauville kriterlerine göre yapıldı (Tablo 10).

Tablo 10. Deauville kriterleri

Skor 1: Tutulum yok
Skor 2: Tutulum $\leq$ mediasten
Skor 3: Tutulum $>$ mediasten $\leq$ karaciğer
Skor 4: Tutulum $>$ karaciğer (orta derecede artmış)
Skor 5: Tutulum $>$ karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları
Skor X: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

Hastaların elde edilen interim PET-BT deauville skorları ile tedavi öncesi görüntülemeleri göz önünde tutularak; PET-BT ilişkili Lugano gözden geçirilmiş yanıt kriterlerine göre tam metabolik yanıt, parsiyel metabolik yanıt, stabil hastalık ve progrese hastalık olacak şekilde dört gruba ayrıldı.

Hastaların tedavi sonu yanıtları, hastanemizdeki görüntüleme raporlarına ulaşarak elde edildi. Tedavi sonu yanıtı da tam metabolik yanıt, parsiyel metabolik yanıt, stabil hastalık ve progrese hastalık olacak şekilde dört gruba ayrıldı.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri, çarpıklık-basıklık değerleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, min, max değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Independent Samples t test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, üç grup arasında değerlendirilirken (Bazı durumlarda gruplar birleştirilmiştir) normal dağılım gösteren verilerde Anova, nonparametrik verilerde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 25 erkek, 25 kadın olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Bunlardan 23'ü HL hastası iken 27'si NHL hastasıdır. Hastaların yaş ortalaması 53,18 ve standart sapması 54'dür.

Tablo 11. Tüm hastalar genel özellikleri

		N	% (Yüzde)
Cinsiyet	Erkek	25	50,0
	Kadın	25	50,0
Tanı	Hodgkin lenfoma	23	46,0
	Non-Hodgkin lenfoma	27	54,0
Yaş	Ortalama = 53,18	St.sapma = 16,986	

Tablo 12. HL ve NHL hastalarının klinik özellikleri

	Hodgkin (n=23)(%)	Non-hodgkin (n=27)(%)	p
Erkek	14(60,9)	11(40,7)	0,15
Kadın	9(39,1)	16(59,3)	
Extranodal tutulum varlığı	9(39,1)	13(48,1)	0,522
Bulky	3(13)	5(18,5)	0,711
Kaşıntı	0(0)	3(11,1)	0,24
B semptom varlığı	16(69,6)	10(37)	0,022
Hastane yatış öyküsü	9(39,1)	16(59,3)	0,156
G-CSF ihtiyacı	13(56,5)	25(92,6)	0,003

Ki kare testi

HL ve NHL hastalarının klinik özelliklerinin dağılımı ki-kare testi ile değerlendirildi. NHL tanılı hastalar ile HL tanılı hastalar karşılaştırıldığında NHL hastalarındaki G-CSF ihtiyacının anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit

edildi ($p<0,05$). Tanı grupları karşılaştırıldığında HL hastalarındaki B semptomu varlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Tanı grupları ile cinsiyet, extranodal tutulum, Bulky, kaşıntı, hastane yatış öyküsü arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 13. HL ve NHL hastalarının tanı anındaki yaş ortalamaları

Tanı (Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma)		N	Ortalama	St.sapma	p
Tanı anındaki yaş	Hodgkin lenfoma	23	44,09	17,333	0
	Non-Hodgkin lenfoma	27	60,93	12,413	

Independent t test

Tanı grupları ile tanı anındaki yaşı Independent t test ile değerlendirildi. HL tanılı hastaların tanı anındaki yaş ortalamasının daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 14. HL ve NHL hastalarında laboratuvar sonuçları

	HL (n:23) (ort±ss)	NHL (n:27) (ort±ss)	p
LDH	212,3±62,6	313,1±226,3	0,126
MPV	9±1	9,1±1,1	0,907
RDW	39,2±12	39,7±13,1	0,785
PLT	300739,1±94168,2	295407,4±112341,9	0,741
WBC	9045,6±4143,5	7404±2835,8	0,259
HGB	11,9±2,7	11,9±2,2	0,946

Mann Whitney U testi

HL ve NHL hastalarının laboratuvar sonuçlarına Mann Whitney u testi ile bakıldı. Gruplar (HL ve NHL) ile sonuçlar (LDH, MPV, RDW, PLT, WBC, HGB) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 15. Tedavi öncesi değerlendirme ve tedavi yanıtı

		Hodgkin lenfoma (n:23)(yüzde)	Non-hodgkin lenfoma (n:27)(yüzde)	p
İnterim PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	16(%69,6)	22(%81,5)	0,325
	Parsiyel metabolik yanıt	7(%30,4)	5(%18,5)	
Tedavi sonu PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	21(%91,3)	24(%88,9)	1
	Parsiyel + Stabil + Progresyon metabolik yanıt	2(%8,7)	3(%11,1)	
OKİT	Yapıldı	1(%4,3)	1(%3,7)	1
	Yapılmadı	22(%95,7)	26(%96,3)	
Patolojik revizyon	Yok	19(82,6)	14(%51,9)	0,022
	Var	4(%17,4)	13(%48,1)	

Ki kare testi

Tanı grupları ile tedavi değerlendirilmesi arasındaki ilişkiye ki kare (bazı durumlarda Ki kare Fischer testi) testi ile bakıldı. Tanı grupları ile interim pet-ct yanıt, tedavi sonu pet-ct yanıt ve OKİT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. NHL tanılı hastalardaki patolojik revizyon ihtiyacı, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 16. HL’de evreye göre klinik özellikler

	Evre 1-2: Erken evre (n=9)(%)	Evre 3-4: İleri evre (n=14)(%)	p
Extranodal tutulum varlığı	0(0)	9(64,3)	0,003
Bulky	3(33,3)	0(0)	0,047
B semptom varlığı	6(66,7)	10(71,4)	1
Hastane yatış öyküsü	2(22,2)	7(50)	0,228
G-CSF ihtiyacı	2(22,2)	11(78,6)	0,013

Ki kare testi

HL’de evreye göre klinik özelliklerine Ki Kare testi ile bakıldı. İleri evrede extranodal tutulum, erken evreye göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkla daha fazla bulundu($p<0,05$). Aynı şekilde ileri evrede G-CSF ihtiyacı anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0,05$). Erken evrede Bulky tutulumu ileri evreye göre beklenilmedik şekilde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Evreler ile B semptom varlığı ve hastane yatış öyküsü arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 17. NHL’de evreye göre klinik özellikler

	Evre 1-2: Erken evre (n=11)(%)	Evre 3-4: İleri evre (n=16)(%)	p
Extranodal tutulum varlığı	3(27,3)	10(62,5)	0,072
Bulky	4(36,4)	1(6,3)	0,125
B semptom varlığı	3(27,3)	7(43,8)	0,448
Hastane yatış öyküsü	6(54,5)	10(62,5)	0,71
G-CSF ihtiyacı	10(90,9)	15(93,8)	1

Ki kare testi

NHL’de evreye göre klinik özelliklerine Ki Kare testi ile bakıldı. Evreler ile ektranodal tutulum varlığı, bulky, B.semptom varlığı, hastane yatış öyküsü ve G-CSF ihtiyacı arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

Tablo 18. HL’de prognostik gruplamaya göre tedavi yanıt oranları

		İyi prognostik (n:5)(yüzde)	Kötü prognostik (n:18)(yüzde)	p
İnterim PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	5(%100)	11(%61)	0,272
	Parsiyel metabolik yanıt	0(%0)	7(%38,9)	
Tedavi sonu PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	5(%100)	16(%88,9)	1
	Parsiyel + Stabil + Progresyon metabolik yanıt	0(%0)	2(%11,1)	

Ki kare testi

HL’de prognostik skorlamaya göre tedavi yanıt oranlarına ki kare testi ile bakıldı. Gruplar ile (iyi prognostik, kötü prognostik) interim pet-ct yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Aynı şekilde tedavi sonu pet yanıt ile gruplar arasında da anlamlı bir fark bulunmadı. Anlamlı fark olmamasına rağmen iyi prognostik gruptaki tüm hastalarda hem interim pet-ct yanıtta hem de tedavi sonu pet-ct yanıtta tam metabolik yanıt elde edilmiştir.

Tablo 19. NHL'de prognostik gruplamaya göre tedavi yanıt oranları

		İyi prognostik (n:18)(yüzde)	Kötü prognostik (n:9)(yüzde)	p
İnterim PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	14(%77,8)	8(%88,9)	0,636
	Parsiyel metabolik yanıt	4(%22,2)	1(%11,1)	
Tedavi sonu PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	15(%83,3)	9(%100)	0,529
	Parsiyel + Stabil + Progresyon metabolik yanıt	3(%16,7)	0(%0)	

Ki kare testi

NHL'de prognostik skorlamaya göre tedavi yanıt oranlarına ki kare testi ile bakıldı. Gruplar (iyi prognostik, kötü prognostik) ile interim pet-ct yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Gruplar ile tedavi sonu pet-ct yanıt arasında da anlamlı bir fark bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla birlikte hem interim pet-ct hem de tedavi sonu pet-ct tam yanıt oranları, kötü prognostik grupta beklenilmedik şekilde yüksek saptandı.

Tablo 20. HL'de B semptomuna göre tedavi yanıt oranları

		B semptom yok (n:7)(yüzde)	B semptom var (n:16)(yüzde)	p
İnterim PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	5(%71,4)	11(%68,8)	1
	Parsiyel metabolik yanıt	2(%28,6)	5(%31,3)	
Tedavi sonu PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	6(%85,7)	15(%93,8)	0,526
	Parsiyel + Stabil + Progresyon metabolik yanıt	1(%14,3)	1(%6,3)	

Ki kare testi

HL’de B semptomuna göre tedavi yanıt oranlarına ki kare testi ile bakıldı. B Semptom grupları (var, yok) ile interim pet-ct yanıt ve tedavi sonu pet-ct yanıt arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 21. NHL’de B semptomuna göre tedavi yanıt oranları

		B semptom yok (n:17)(yüzde)	B semptom var (n:10)(yüzde)	p
İnterim PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	15(%88,2)	7(%70)	0,326
	Parsiyel metabolik yanıt	2(%11,8)	3(%30)	
Tedavi sonu PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	15(%88,2)	9(%90)	1
	Parsiyel + Stabil + Progresyon metabolik yanıt	2(%11,8)	1(%10)	

Ki kare testi

NHL’de B semptomuna göre tedavi yanıt oranlarına ki kare testi ile bakıldı. B.Semptom grupları (var, yok) ile interim pet-ct yanıt ve tedavi sonu pet-ct yanıt arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 22. HL’de bulky’ye göre tedavi yanıt oranları

		Bulky yok (n:20)(yüzde)	Bulky var (n:3)(yüzde)	p
İnterim PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	15(%75)	1(%33,3)	0,209
	Parsiyel metabolik yanıt	5(%25)	2(%66,7)	
Tedavi sonu PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	18(%90)	3(%100)	1
	Parsiyel + Stabil + Progresyon metabolik yanıt	2(%10)	0(%0)	

Ki kare testi

HL'de Bulky'e göre tedavi yanıt oranlarına ki kare testi ile bakıldı. Bulky grupları (var, yok) ile interim pet-ct yanıt ve tedavi sonu pet-ct yanıt arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 23. NHL'de Bulky'ye göre tedavi yanıt oranları

		Bulky yok (n:22)(yüzde)	Bulky var (n:5)(yüzde)	p
İnterim PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	18(%81,8)	4(%80)	1
	Parsiyel metabolik yanıt	4(%18,2)	1(%20)	
Tedavi sonu PET-CT yanıt	Tam metabolik yanıt	20(%90,9)	4(%80)	0,474
	Parsiyel + Stabil + Progresyon metabolik yanıt	2(%9,1)	1(%20)	

Ki kare testi

NHL'de Bulky'e göre tedavi yanıt oranlarına ki kare testi ile bakıldı. Bulky grupları (var, yok) ile interim pet-ct yanıt ve tedavi sonu pet-ct yanıt arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada hem HL hem de DBBHL tanılı hastalarda uluslararası prognostik skora göre iyi ve kötü prognostik gruptaki hastaların tedavi sonu tam yanıt oranları farklılık göstermemiştir. Uluslararası prognostik indeksler tüm lenfoma hastalarında uzun süreli hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları ile ilişkili olması nedeniyle aktif olarak kullanılmaktadır. Ancak hastanın prognostik skora göre iyi ya da kötü prognostik grupta olması PET-CT ile değerlendirilen tedavi sonu metabolik yanıt oranlarını etkilemiyor gibi görünmektedir.

Literatüre baktığımızda HL hastalarında erkek baskınlığı görülmektedir (85,86). Bizim çalışmamızda HL tanısı konmuş hastaların yaklaşık üçte ikisi erkek hasta idi ve literatür ile uyumlu bir şekilde erkek oranı, kadın oranından yüksek bulundu.

Guermazi ve arkadaşlarının 2001'de yaptığı çalışmada HL'de ektranodal tutulumun %10-15 ve NHL'ye oranla tutulum oranının daha az olduğu bildirilmiştir. En sık ektranodal tutulum bölgeleri: kemik, kemik iliği, akciğer ve karaciğer saptanmıştır (33). Çalışmamızda HL'de ektranodal tutulum oranını %39,1 olarak saptadık. Bu çalışmada HL'li hastalardaki ektranodal tutulum oranı literatür verilerinden biraz daha sık bulunmuştur. NHL'li hastalarda ektranodal tutulum oranını %48,1 olarak saptanmıştır, HL'li hastalara kıyasla bu yüksek tutulum oranı, Guermazi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer sonuç göstermiştir (33).

HL hastalarında, B semptomları tanı sırasında her üç vakadan birinde görülür. En sık görülen bulgu ateştir ve hastaların yaklaşık %27'sinde görülür. Genellikle ateş, geceleri yükselir ve düzensizdir (87). Çalışmada B semptom görülme sıklığı %69,6 olarak saptandı. Çalışmamızda B semptom oranın yüksek saptanmış olmasının ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi semptomların subjektif olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizdeki çalışmalara bakıldığında hastaların sıklıkla tanı sırasında evre 2 oldukları görülmüştür. Memiş ve arkadaşlarının çalışmasında; erken

evre HL hastalarının, ileri evre HL hastalarından fazla oldukları görülmüştür (88). Şeker ve arkadaşlarının da çalışmasında benzer şekilde erken evredeki HL hasta sayısı, ileri evredeki HL hasta sayısından fazla bulunmuştur (89). Çalışmamızda farklı olarak HL ileri evre hasta sayısı, HL erken evre hasta sayısından fazla saptanmıştır. Hastaların daha çok ileri evrede tanı alıyor almasının; başlangıç semptomlarının erken dönemde hastalar tarafından önemsenmemesi ve ilk etapta 1.basamak sağlık merkezine başvuran hastaların tanı koyma süresindeki gecikme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda NHL'li hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 60 olup batı toplumları ile karşılaştırıldığında NHL'nin benzer yaş gruplarında ortaya çıktığı bulunmuştur (90).

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında, Şeker ve arkadaşlarının 165 HL tanılı hastanın değerlendirildiği retrospektif çalışmasında, hastaların ortalama yaşı 40 ± 16 olarak saptanmıştır (89). Kılıçkap ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı çalışmada ise HL tanılı 391 hastanın ortalama yaşı 35 ± 15 olarak saptanmıştır (91). Bu çalışmada HL tanılı hastaların ortalama yaşını 44 ± 17 olarak saptadık, yaş ortalamasının ülkemizde yapılan önceki çalışmalar ile benzer olduğu belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %60'ının ileri evre DBBHL (genellikle evre III veya IV hastalık) ile başvurduğu belirtilmiştir (56,57). Bizim çalışmamızda ise DBBHL hastalarının %59,2'si tanı anında ileri evre olarak tespit edildi. Bu oran literatürde yayınlanan çalışmalar ile benzer saptandı.

Literatürde DBBHL'li hastaların yaklaşık %30'unda B semptomları gözlenir ve kan tetkiklerinde serum LDH belirteci yarısından fazlasında yüksek görülmektedir (56,57). Çalışmamızda DBBHL'li hastaların %37'sinde B semptomlarının olduğu bulunmuştur ve literatür ile kıyaslandığında daha yüksek oranda B semptomu olduğu belirlenmiştir.

Møller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DBBHL'li hastaların yaklaşık %40'ında ektranodal tutulum olduğu görülmüştür (59). Bu

çalışmada DBBHL'li hastaların yaklaşık %48'inde ektranodal tutulum saptanmıştır ve literatür bilgilerine kıyasla daha yüksek oranda olduğu görülmüştür.

ABVD kemoterapi rejimi, HL hastalarının çoğu için kullanılan standart rejim haline gelmiştir. G-CSF kullanımının, bleomisin içeren rejimlerle kombinasyon halinde kullanıldığında pulmoner toksisiteyi daha da artırıp artırmadığına dair literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır (92). Bu konu ile alakalı 141 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada; özellikle ABVD uygulanan HL hastalarında, G-CSF kullanımı ile bleomisin pulmoner toksisite riskinde artış bildirilmiştir (93).

R-CHOP tedavisi DBBHL hastaları için günümüzde standart tedavi haline gelmiştir. Kemoterapi almamış hastalarda febril nötropeni (FN) insidansı >%20 olan kemoterapi rejimlerinin klinik deney verileri NCCN Paneli tarafından yüksek riskli olarak kabul edilir (94).

Kemoterapi rejimlerine monoklonal antikörlerin eklenmesinin FN riskini artırma potansiyeline sahip olduğuna dikkat edilmelidir. Literatürde ciddi nötropeniye neden olmak için bağımsız bir potansiyele sahip olduğu bilinen, CD20+ hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimabın özellikle endişe verici olduğu, hem kemoterapi ile hem de kemoterapi olmadan uzun süreli, gecikmeli başlangıçlı nötropeni ile ilişkilendirildiği görülmüştür (95).

Çalışmamızda HL'li hastalarda G-CSF kullanım ihtiyacı %56,5 olarak saptanırken NHL'li hastalarda G-CSF kullanım ihtiyacı %92,6 olarak saptanmıştır. Her iki grupta kullanılan kemoterapi protokolü de nötropeni yapma potansiyeli taşımaktadır, bu nedenle çalışmada HL tanılı hastalarda NHL'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük G-CSF kullanım oranının bahsi geçen pulmoner toksisiteden hastaları korumak amacıyla olduğu düşünülmüştür.

Aynı zamanda çalışmamızda HL'li hastaları erken evre ve ileri evre olarak iki gruba ayırdığımızda ileri evredeki HL'li hastalarda G-CSF kullanım

ihtiyacının erken evredeki HL'li hastalara göre daha fazla olduğunu ve iki grup arasında anlamlı fark bulunduğunu saptadık.

HL tanısı alan hastaların büyük kısmı başlangıç tedavisini takiben tam remisyona ulaşır ve uzun dönemde hastalık kontrolü sağlanabilir ancak takiplerinde erken evre olumlu prognostik özelliklere sahip hastaların %10-15'i, erken evre olumsuz prognostik özelliklere sahip ve ileri evre hastaların da %15-30'unda relaps görülebilir (96,97).

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalara bakıldığında, Şeker ve arkadaşlarının 165 HL hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada 5 yıllık genel sağkalım %88.5, hastalıksız sağkalım %52 olarak bulunmuştur (89). Kılıçkap ve arkadaşlarının 391 HL hastası ile yapmış oldukları retrospektif çalışmada 5 yıllık genel sağkalım %90, 10 yıllık genel sağkalım %84 olarak bulunmuştur (91).

Bu çalışmadaki HL hastalarında, interim PET-CT tam metabolik yanıt oranları iyi prognostik grupta %100 ve kötü prognostik grupta %61 olarak saptanmış olup, iyi prognostik grupta sayısal üstünlük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Tedavi sonu PET-CT tam metabolik yanıt oranları iyi prognostik grupta %100 ve kötü prognostik grupta %88 olarak saptanmış olup, yine iyi prognostik grupta sayısal üstünlük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Literatürde yapılan çalışmalardaki sağkalım oranlarına bakıldığında; çalışmamızdaki yüksek oranda çıkan tam metabolik yanıt oranlarına rağmen hastalarda relaps gerçekleşebileceği vb. diğer ihtimalleri göz önünde bulundurarak hastaların takiplerinin düzenli bir şekilde yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Üç prospektif çalışmada R-CHOP veya CHOP benzeri kemoterapi alan agresif B hücreli lenfomalı 1063 hastanın analizinde, orijinal IPI'nın prognostik değeri yeniden değerlendirilmiştir. Otuz ayı aşan bir medyan gözlem süresinde; hastalarda olaysız sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım IPI skoruna göre değerlendirilmiştir. IPI puanı 0-1 olan hasta grubunda oranlar sırasıyla (olaysız sağkalım, progresyonsuz

sağkalım ve genel sağkalım) %81, %87 ve %91 olarak saptanmıştır. IPI puanı 2 olan hasta grubunda oranlar sırasıyla %69, %75 ve %81 olarak saptanmıştır. IPI puanı 3 olan hasta grubunda oranlar sırasıyla %53, %59 ve %65 olarak saptanmıştır. IPI puanı 4-5 olan hasta grubunda oranlar sırasıyla %50, %56 ve %59 olarak saptanmıştır (98).

Bu çalışmadaki NHL hastalarında, interim PET-CT tam metabolik yanıt oranları iyi prognostik grupta %77,8 ve kötü prognostik grupta %88,9 olarak saptanmıştır. Tedavi sonu PET-CT tam metabolik yanıt oranları iyi prognostik grupta %83,3 ve kötü prognostik grupta %100 olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasındaki interim pet-ct ve tedavi sonu pet-ct yanıt oranlarının kıyaslamasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde yapılan çalışmalarda sağkalım oranlarına bakıldığında; çalışmamızdaki yüksek oranda çıkan tam metabolik yanıt oranlarına rağmen hastalarda relaps gerçekleşebileceği vb. diğer ihtimalleri göz önünde bulundurarak hastaların takiplerinin düzenli bir şekilde yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada hem HL hem de NHL tanılı hastalarda uluslararası prognostik skora göre iyi ve kötü prognostik gruptaki hastaların tedavi sonu tam yanıt oranları farklılık göstermemiştir. Uluslararası prognostik indeksler tüm lenfoma hastalarında uzun süreli hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları ile ilişkili olması nedeniyle aktif olarak kullanılmaktadır. Ancak hastanın prognostik skora göre iyi ya da kötü prognostik grupta olması PET-CT ile değerlendirilen tedavi sonu metabolik yanıt oranlarını etkilemiyor gibi görünmektedir.

Çalışmanın kısıtlılığı tek merkezli, retrospektif ve hasta sayısının az olmasıdır. Hasta sayısının daha fazla olduğu çok merkezli prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir ancak bu çalışma ülke verilerine katkıda bulunması açısından önem arz etmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Smith, A., et al. "Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network." *British journal of cancer* 112.9 (2015): 1575-1584.
2. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles&Practice of Oncology (7th ed). Lippincott Williams &Wilkins, New York 2005.
3. Sternberg, Carl. "Ueber eine eigenartige unter dem Bilde der pseudoleukemic verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparatus." *Ztschr f. Heilk.* 19 (1898): 21-90.
4. Reed D, On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *John Hopkins HospRep* 1902;10: 133–93.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed). IARC pres, Lyon 2008.
6. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
7. Nogová L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:434.
8. Laurent C, Do C, Gourraud PA, et al. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e987.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.

10. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116:3724.
11. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.
12. Eser, S., et al., Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010. 11(6): p. 1731-9.
13. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006; 108:3786.
14. Benharroch D, Levy A, Gopas J, Sacks M. Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma-a neglected entity? *Virchows Arch* 2008; 453:611.
15. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9(3):401–416.
16. Grufferman S, Cole P, Smith PG, et al. Hodgkin's disease in siblings. *N Engl J Med*. 1977;296(5):248–250.
17. Lynch HT, Marcus JN, Lynch JF. Genetics of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma: a review. *Cancer Invest*. 1992;10(3):247–256.
18. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med*. 1995;332: 413– 418.
19. Horwitz M, Wiernik PH. Pseudoautosomal linkage of Hodgkin disease. *Am J Hum Genet*. 1999;65(5):1413– 1422.
20. Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, et al. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol*. 1987;129(1):86–91.
21. Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer*. 1999;83(4):481–485.

22. Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, et al. Hodgkin's disease during HIV1 infection: the French registry experience. French Registry of HIV-associated Tumors. *Ann Oncol*. 1993;4(8): 635–641.
23. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1758–1767.
24. Rosen PJ, LaveyRs, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer Treatment*. 4.th ed. Philadelphia. W.B. Saunder Company. 1995; 951979.
25. DeVita VT, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's Disease In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; 2242-2283.
26. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed Egypt. MassPub. 1999; 2538-2571.
27. Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular—further evidence for a B cell derivation. L & H variants of Reed-Sternberg cells express L26, a pan B cell marker. *Am J Pathol*. 1988; 133:211–217.
28. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:5739.
29. Vassilakopoulos, T.P., et al., Pure infradiaphragmatic Hodgkin's lymphoma. Clinical features, prognostic factor and comparison with supradiaphragmatic disease. *Haematologica*, 2006. 91(1): p. 32-39.
30. Peters MV, Alison RE, Bush RS. Natural history of Hodgkin's disease as related to staging. *Cancer* 1966; 19:308.

31. KAPLAN HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 1962; 78:553.
32. Rosenberg SA, Kaplan HS. Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26:1225.
33. Guermazi, A., et al., Extranodal Hodgkin Disease: Spectrum of Disease
1. *Radiographics*, 2001. 21(1): p. 161-179.
34. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059.
35. Hasenclever, Dirk, et al. "A prognostic score for advanced Hodgkin's disease." *New England Journal of Medicine* 339.21 (1998): 1506-1514.
36. Diefenbach, Catherine S., et al. "Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era." *British journal of haematology* 171.4 (2015): 530-538.
37. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372:1598.
38. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363:640.
39. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol* 2017; 35:1999.
40. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:1786.

41. Fermé C, Thomas J, Brice P, et al. ABVD or BEACOPP baseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *Eur J Cancer* 2017; 81:45.
42. Johnson, P., et al. "Responses and chemotherapy dose adjustment determined by PET-CT imaging: First results from the International Response Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma (RATHL) study." *Hematol Oncol* 31.S1 (2013): 138.
43. Federico, Massimo, et al. "ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial." *J Clin Oncol* 27.5 (2009): 805-811.
44. Sureda A. Autologous and allogeneic stemcell transplantation in Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21:943-960.
45. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2013; 122:4182-8.
46. Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, et al. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood* 2011; 118:4585-90.
47. Meignan M, Gallamini A, Meignan M. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50:1257-60.
48. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265.
49. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.

50. van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ, et al. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. *Int J Cancer* 2014; 135:2146.
51. Swerdlow, Steven H., et al. "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms." *Blood* 127.20 (2016): 2375-2390.
52. Oki, Yasuhiro, et al. "Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience." *British journal of haematology* 166.6 (2014): 891-901.
53. Petrich, Adam M., et al. "Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 124.15 (2014): 2354-2361.
54. Howlett, Christina, et al. "Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis." *British journal of haematology* 170.4 (2015): 504-514.
55. Hui D, Proctor B, Donaldson J, et al. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2010; 51:1658.
56. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16:2780.
57. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89:3909.

58. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2011; 29:1452.
59. Møller, Michael B., Niels T. Pedersen, and Bjarne E. Christensen. "Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation—a population-based study of 1575 cases." *British journal of haematology* 124.2 (2004): 151-159.
60. Shipp, M. A. "International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma." *N Eng J Med* 329 (1993): 987-994.
61. Zhou, Zheng, et al. "An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era." *Blood* 123.6 (2014): 837-842.
62. Öztürk, Erman, et al. "Comparison of International Prognostic Index and NCCN-IPI in 324 patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a multi-center retrospective analysis." *Leukemia & lymphoma* 57.5 (2016): 1211-1214.
63. Meguro, Akiko, et al. "Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older." *Leukemia & lymphoma* 53.1 (2012): 43-49.
64. Peyrade, Frédéric, et al. "Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial." *The lancet oncology* 12.5 (2011): 460-468.
65. Pfreundschuh, Michael. "How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma." *Blood* 116.24 (2010): 5103-5110.

66. Chao, Nelson J., Saul A. Rosenberg, and Sandra J. Horning. "CEPP (B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma." (1990): 1293-1298.
67. Gutierrez, Martin, et al. "Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH." *Journal of clinical oncology* 18.21 (2000): 3633-3642.
68. Avilés, Agustin, et al. "Dose dense (CEOP-14) vs dose dense and rituximab (CEOP-14+ R) in high-risk diffuse large cell lymphoma." *Medical Oncology* 24.1 (2007): 85-89.
69. Persky, Daniel O., et al. "Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014." *Journal of clinical oncology* 26.14 (2008): 2258-2263.
70. Pfreundschuh, Michael, et al. "CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group." *The lancet oncology* 12.11 (2011): 1013-1022.
71. Juweid, Malik E., et al. "Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma." *Journal of clinical oncology* 25.5 (2007): 571-578.
72. Mounier, Morgane, et al. "Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5)." *The Lancet Haematology* 2.11 (2015): e481-e491.
73. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia* 2015; 29:668.

74. Martin AR, Weisenburger DD, Chan WC, et al. Prognostic value of cellular proliferation and histologic grade in follicular lymphoma. *Blood* 1995; 85:3671.
75. Cossman J, Neckers LM, Hsu S, et al. Low-grade lymphomas. Expression of developmentally regulated B-cell antigens. *Am J Pathol* 1984; 115:117.
76. Jaffe ES, Shevach EM, Frank MM, et al. Nodular lymphoma--evidence for origin from follicular B lymphocytes. *N Engl J Med* 1974; 290:813.
77. Sutamtewagul, Grerk, and Brian K. Link. "Novel treatment approaches and future perspectives in follicular lymphoma." *Therapeutic advances in hematology* 10 (2019): 2040620718820510.
78. Friedberg, Jonathan W., et al. "Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study." *Journal of clinical oncology* 30.27 (2012): 3368.
79. Zucca, E., et al. "Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 31.1 (2020): 17-29.
80. No authors listed. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89: 3909-3918.
81. Ruskoné-Fourmestiaux, A., et al. "EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT." *Gut* 60.6 (2011): 747-758.
82. Rohatiner, A., et al. "Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma." *Annals of Oncology* 5.5 (1994): 397-400.
83. Hermine, Olivier, et al. "Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection." *New England Journal of Medicine* 347.2 (2002): 89-94.

84. Vallisa, Daniele, et al. "Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience." *Journal of Clinical Oncology* 23.3 (2005): 468-473.
85. Au, W. Y., et al. "Hodgkin's lymphoma in Chinese migrants to British Columbia: a 25-year survey." *Annals of oncology* 15.4 (2004): 626-630.
86. Morton, Lindsay M., et al. "Amerika Birleşik Devletleri'nde WHO alt tipine göre lenfoma insidans modelleri, 1992-2001." *Kan* 107.1 (2006): 265-276.
87. Gobbi PG, Ferreri AJ, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. Critical reviews in oncology/hematology. 2013;85(2):216-37.
88. Memiş Y, Kandaz M, Serdar L, Aynacı Ö, Şahbaz A, Soydemir G, et al. Hodgkin lenfomalı hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının geriye dönük analizi: Tek merkez deneyimi. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*. 2015;30(2).
89. Şeker M, Mengi A, Bilici A, Ustaalioğlu BB, Kefeli U, Özşeker NI, et al. Hodgkin lenfoma olgularının retrospektif değerlendirilmesi ve prognostik faktörlerin saptanması. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*. 2011;26(3).
90. Anderson, James R., et al. "Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations." *Annals of oncology* 9.7 (1998): 717-720.
91. Kılıçkap S. Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü'nde takip edilen Hodgkin lenfoma olgularının klinikopatolojik özellikleri. Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı Tezi, Ankara: 2009
92. Binder, Adam F., Sonia Rai, and Amir Steinberg. "The Use of Filgrastim in Patients with Hodgkin Lymphoma Receiving ABVD." *International journal of hematology-oncology and stem cell research* 11.4 (2017): 286.
93. Martin, William G., et al. "Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma." *Journal of Clinical Oncology* 23.30 (2005): 7614-7620.

94. Crawford, Jeffrey, et al. "Myeloid growth factors, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 15.12 (2017): 1520-1541.
95. Moore, Donald C. "Drug-Induced Neutropenia: A focus on rituximab-induced late-onset neutropenia." *Pharmacy and Therapeutics* 41.12 (2016): 765.
96. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4199-206.
97. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013;31(6):684-91.
98. Ziepert, Marita, et al. "Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era." *Journal of clinical oncology* 28.14 (2010): 2373-2380.

8. Ekler

Ek-1: Etik Kurulu Yazısı

Evrak Tarih ve Sayısı: 12.02.2021-4107

T.C

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK
KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		2016-2020 Yılları Arasında Lenfoma Tanısı Alan Hastaların Dağılımı ve Uluslararası Prognostik Skorlara Göre Tedaviye Yanıt Oranlarının Değerlendirilmesi
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	KURUL ADRESİ	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Yerleşkesi Tavşanlı Yolu 10. Km KÜTAHYA
	TELEFON	(0 274) 260 00 43 / 1139
	FAKS	(0 274) 265 22 85
	E-POSTA	etik.gir.olmayan@ksbu.edu.tr
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Aysun GÖNDEREN
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Hematoloji Uzmanı
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KSBÜ Tıp Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ	Arş.Grv.Dr.Muhammet Emin KALAY- İç Hastalıkları AD.- KSBÜ Tıp Fakültesi (Uzmanlık Tezi)
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Retrospektif Kohort
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/02-03	Tarih: 09.02.2021
	Başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof. Dr. Duygu PERÇİN RENDERS
Etik Kurul Başkanı
Tarih:10.02.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.