

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MARJİNAL ZON LENFOMA TANILI
HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ
DENEYİMİ**

DR. BURAK KARAKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2022

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MARJİNAL ZON LENFOMA TANILI
HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ
DENEYİMİ**

DR. BURAK KARAKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. FATİH DEMİRKAN

İZMİR - 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince bilgi, beceri ve deneyimlerini esirgemeyen, bu tezin var olmasında büyük emeği olan ve hematolojiyi bana sevdiren değerli hocam Prof Dr Fatih Demirkan'a teşekkürü borç bilirim.

Tezimin istatistiksel analizini yapan, bilgileriyle beni aydınlatan Prof Dr Ömür Gökmen Sevindik'e, bu tezin yapım süresince sınırsız sorularıma cevap veren, her seferinde beni güleryüzle karşılayan Uzm. Dr. Boran Yavuz'a,

Severek ve isteyerek yapmayı seçtiğim iç hastalıkları uzmanlık eğitimini aşk ve şevkle yapmama vesile olan İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma ve birlikte çalışmaktan her daim gurur duyduğum 'can eşkıdemlerime', yan yana çalıştığım uzman ağabey, ablalarım, kıdemlilerime ve çalışma arkadaşlarıma teker teker teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmeme vesile olan, eğitimim için maddi-manevi hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan anneme, babama ve kardeşlerime

Ve son olarak Dokuz Eylül'ün bana kazandırdığı en güzel hediye olan, desteğini ve sevgisini mesafe tanımaksızın hissettiğim sevgili eşim Selin Çakmakçı Karakaya'ya çok teşekkür ederim.

Burak Karakaya – İzmir 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ŞEKİLLER – GRAFİKLER DİZİNİ.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. MARJİNAL ZON LENFOMALAR	2
2.1 TANIM	2
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	2
2.3 ETYOLOJİ.....	3
2.4 PATOLOJİ.....	4
2.4.1 Ekstranodal MZL	4
2.4.2 Splenik MZL	4
2.4.3 Nodal MZL.....	5
2.5 İMMÜNOFENOTİPİK ÖZELLİKLER	5
2.6 GENETİK ÖZELLİKLER.....	5
2.7 TANI VE KLİNİK ÖZELLİKLER	6
2.8 EVRELEME	9
2.9 PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	11
2.9.1 Ekstranodal MZL	11
2.9.2 Splenik MZL	12
2.9.3 Nodal MZL.....	12
2.10 TEDAVİ.....	12
2.10.1 Ekstranodal MZL Tedavisi.....	12
2.10.1.1 Lokalize Hastalık.....	12
2.10.1.1.2 Lokalize <i>H. pylori</i> -negatif Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre I-II) ..	13
2.10.1.1.3 Lokalize Mide-dışı Ekstranodal MZL	14
2.10.1.2 İleri Evre Ekstranodal MZL	15
2.10.2 Splenik MZL Tedavisi	16
2.10.3 Nodal MZL Tedavisi.....	17
2.10.4 Nüks Hastalık Tedavisi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19

3.1 Etik Kurul Onayı.....	19
3.2 Hasta Seçimi	19
3.3 Hasta Dışlama Kriterleri	19
3.4 Verilerin Toplanması	19
3.5 İstatiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
4.1 Klinik ve Demografik Veriler	22
4.2 Sağkalım Analizleri	29
4.2.1 Ekstranodal MZL tanılı hastaların alt grup analizleri	32
4.2.2 Splenik MZL tanılı hastaların alt grup analizleri	34
4.2.3 Nodal MZL tanılı hastaların alt grup analizleri	35
4.2.4 Agresif lenfoma transformasyonu olan hastaların alt grup analizi	35
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	44
7. REFERANSLAR.....	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. EMZL’lerin yerleşim yerleri ve ilişkilendirildikleri mikroorganizmalar.....	3
Tablo 2. Gözden geçirilmiş Ann-Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması)	10
Tablo 3. Lugano evreleme sistemi, modifiye Ann-Arbor evreleme sistemi ve Paris evreleme sistemi karşılaştırması.....	11
Tablo 4. <i>H. Pylori</i> eradikasyon tedavi seçenekleri	13
Tablo 5. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları	22
Tablo 6. MZL hastalarının demografik ve klinik özellikleri ve MZL alt tiplerine göre dağılımı	23
Tablo 7. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri	24
Tablo 8. Hastaların monoklonal protein tipleri	24
Tablo 9. Çalışmaya alınan hastaların izlem boyu aldıkları tedavi sayıları.....	25
Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların birinci sıra tedavileri ve tedavilere en iyi yanıt oranları	25
Tablo 11. Hastaların relaps veya refrakter hastalık gelişimi açısından klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması	26
Tablo 12. Hastaların relaps veya refrakter hastalık gelişimi açısından laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 13. Hastaların genel sağkalımlarını ve progresyonsuz sağkalımlarını etkileyen klinik ve demografik verilerinin Log-rank analizi ile karşılaştırması	32
Tablo 14. EMZL tanılı hastaların organ tutulumlarına göre dağılımı	33
Tablo 15. EMZL tanılı hastaların MALT-IPI skorlamasına göre risk grupları.....	34
Tablo 16. SMZL tanılı hastaların IIL ve SMZLSG prognostik indekslerine göre risk grupları	35
Tablo 17. NMZL tanılı hastaların FLIPI’ye göre risk grupları	35
Tablo 18. Agresif lenfoma transformasyonu olan hastaların transformasyon öncesi sonrası aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları	36
Tablo 19. Agresif lenfoma hastalarının progresyonu ile ilişkili faktörlerin analizi	42

ŞEKİLLER – GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmamıza dahil edilen hastalar	20
Şekil 2. MZL tanılı hastaların OS grafiği	29
Şekil 3. MZL alt tipine göre genel sağkalım eğrileri	30
Şekil 4. SMZL ve EMZL hastaları ile NMZL tanılı hastaların genel sağkalım eğrileri	30



SİMGELER VE KISALTMALAR

A: Amoksisilin

B: Bizmut tuzu

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTK: Bruton tirozin kinaz

CR: Komplet remisyon

ECOG-PS: Doğu Avrupa Onkoloji Grubu Performans Skoru

EMZL: Ekstranodal marjinal zon lenfoma

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

FLIPI: Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks

GA: Güven aralığı

Gy: Gray

HBV: Hepatit B

HCV: Hepatit C

HCV- RNA PCR: Hepatit C-RNA polimeraz zincir reaksiyonu

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

ICD-10: Uluslararası Hastalık Sınıflaması-10

IGHV: Immünoglobulin ağır zincir değişken bölgesi

ILL: İtalyan Lenfoma Grubu

K: Klaritromisin

KLL: Küçük lenfositik lenfoma

L: Levofloksasin

LDH: Laktat dehidrogenaz

M: Metronidazol

MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku

MALT-IPI: Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması uluslararası prognostik indeksi

MALToma: Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması

MHL: Mantle hücreli lenfoma

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MZL: Marjinal zon lenfoma

NHL: Non-Hodgkin lenfoma

NMZL: Nodal marjinal zon lenfoma

OİHA: Otoimmün hemolitik anemi

ORR: Toplam yanıt oranı

OS: Genel sağkalım

PD: Progresif hastalık

PFS: Progresyonsuz sağkalım

PI3K: Fosfoinositid 3-kinaz

PPI: Proton pompa inhibitörü

PR: Parsiyel remisyon

RB: Rituksimab ve bendamustin

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

R-COMP: Rituksimab, Siklofosfamid, vinkristin, lipozomal doksorubisin ve prednizon

R-CVP: Rituksimab, siklofosfamid, vinkristin ve prednizon

R-DHAP: Rituksimab, deksametazon, siterabin ve sisplatin

R-ESHAP: Rituksimab, etoposid, metilprednizolon, sitarabin ve sisplatin

RRMZL: Relaps/refrakter marjinal zon lenfoma

SD: Stabil hastalık

SEER-18: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar-18

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SMZL: Splenik marjinal zon lenfoma

SMZLSG: Splenik marjinal zon lenfoma çalışma grubu

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SS: Sjögren sendromu

T: Tetrasiklin

ÖZET

MARJİNAL ZON LENFOMA TANILI HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr Burak Karakaya

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 35330 Balçova/İzmir

Giriş ve Amaç: Marjinal zon lenfomalar (MZL), post-germinal merkez marjinal zon B hücrelerinden kaynaklanan B hücreli lenfomalardır. Tüm non-Hodgkin lenfomalar (NHL) içinde en sık görülen 3. lenfoma tipi olup Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel verilerine göre tüm B hücreli lenfomaların %7-8'ini oluşturur. Ekstranodal MZL (%50-70), Splenik MZL (%10-20) ve Nodal MZL (%10-20) olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır. MZL farklı klinik özellikleri, heterojen seyri ile birçok lenfoma türünden ayrılan indolen seyirli nadir bir lenfoma türüdür. Ancak hastalık sık relapslarla ve agresif lenfoma transformasyonu ile seyredabilmektedir. Bu yüzden prognozu üzerine etkili faktörler önemli bir çalışma alanıdır. Bu çalışmada MZL ilişkili prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu prognostik faktörlerin ve güncel tedavi seçeneklerinin sağkalım üzerine etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2000-Haziran 2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalına başvuran, MZL tanısı alan, merkezimizde takiplerine devam eden 111 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak tarandı.

Bulgular: Çalışmamızın medyan izlem süresi 66 aydı. Yirmidokuz (%26.1) hastada relaps veya refrakter hastalık izlenmiştir. Yirmi iki (%19.8) hasta izlemde eksitus olmuştur. Ortalama OS 13 yıl, 5 yıllık OS %90.1, 10 yıllık OS %79.1 saptandı. Ortalama PFS 11.3 yıl, 5 yıllık PFS %75, 10 yıllık PFS %68,4 olarak saptanmıştır. Sağkalım analizlerinde 65 yaş ve üstü, yüksek ECOG-PS skoru (2-4), tanı anı kemik iliği tutulumu varlığı, tanı anı B semptomu varlığı, paraproteinemi ve relaps refrakter hastalığın azalmış sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastaların 6'sında (%5) agresif lenfoma transformasyonu izlenmiştir. Bu hastaların tanı anı Ki-67 oranı ve LDH düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç: MZL'nin prognozu üzerine etkili birçok faktör saptanmış olsa da relaps veya refrakter hastalıkla ya da agresif lenfoma transformasyonu ile seyredabilmektedir. Hastalığın etkin tedavi edilmesi için tanı anında prognozunu öngörececek güvenilir biyomarkere ihtiyaç duyulmaktadır

Anahtar kelimeler: Marginal zon lenfoma, MALT lenfoma, Prognoz, Sağkalım

ABSTRACT

RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF CLINICAL AND DEMOGRAPHIC DATA OF PATIENTS WHO WERE DIAGNOSED WITH MARGINAL ZONE LYMPHOMA: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Burak Karakaya, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, 35330
Balçova/Izmir

Introduction and aim: Marginal zone lymphomas (MZL) are B-cell lymphomas derived from post-germinal center marginal zone B cells. MZL account for 7-8% of all non-Hodgkin lymphoma (NHL) cases according to the current data from the World Health Organization. It is the 3rd most common type of lymphoma among all NHL. There are three distinct subtypes: Extranodal MZL (50-70%), splenic MZL (10-20%), and Nodal MZL (10-20%). MZL is a rare lymphoma subtype with an indolent course that differs from other lymphoma types with different clinical features and heterogeneous courses. Besides that, it can progress with frequent relapses and aggressive lymphoma transformation. Therefore, the factors that affect prognosis are important fields of study. This study, it was aimed to determine the prognostic factors associated with MZL. Also, the effects of these prognostic factors and current options on survival were investigated.

Material and method: Between January 2000 and June 2022, 111 patients who applied to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hospital Department of Hematology, diagnosed with MZL, and continued their follow-up in our center were included. Demographic characteristics and laboratory data were retrospectively analyzed.

Results: The median follow-up was 66 months. Twenty-nine (26.1%) patients had relapsed or refractory disease. Twenty-two (19.8%) patients died during the follow-up. Mean overall survival (OS) was 13 years, 5-year OS, and 10-year OS were 90.1% and 79.1%, respectively. Mean progression-free survival (PFS) was 11.3 years, 5-year PFS, and 10-year PFS were 75% and 68.4%, respectively. Age 65 and older, high ECOG-PS score (2-4), presence of bone marrow involvement, presence of B symptoms, paraproteinemia and relapsed refractory disease were found to be associated with reduced survival. Aggressive lymphoma transformation was observed in 6 (5%) patients. It was observed that the Ki-67 index and LDH levels at the time of diagnosis were significantly higher.

Conclusion: Although MZL is an indolent lymphoma type and there are many prognostic factors affecting its prognosis, it may show relapsed or refractory disease course or histological transformation. For to predict the prognosis and effective treatment of the disease, reliable biomarkers are needed at the time of diagnosis.

Keywords: Marginal zone lymphoma, MALT lymphoma, Prognosis, Survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL) Dünya çapında en sık görülen 13. kanser türü olup 2020 yılında yapılan bir çalışmaya göre tüm yeni tanı kanser vakalarının %2.8'ini, tüm kansere bağlı ölümlerin %2,6'sına sebep olduğu düşünülmektedir. İnsidansı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişkenlik göstermektedir (1). Çeşitli morfolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik özelliklerin farklı kombinasyonları sonucu çok sayıda NHL alt tipi tanımlanmıştır. NHL alt tiplerinin insidansı yaşa, cinsiyete, ırka göre değişiklik göstermektedir. Ancak bu biyolojik, klinik ve epidemiyolojik çeşitlilik ile etiyolojik sonuçlar arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır (2).

Marjinal zon lenfomalar (MZL), post-germinal merkez marjinal zon B hücrelerinden kaynaklanan B hücreli lenfomalardır. MZL'ler tüm NHL'ler içinde en sık görülen 3. lenfoma tipi olup Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel verilerine göre tüm B hücreli lenfomaların %7-8'ini oluşturur (3,4). MZL'ler Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılında yaptığı sınıflamaya göre farklı klinik ve genetik özelliklere sahip 3 alt gruba ayrılmaktadır: Ekstranodal MZL (EMZL) (%50–70), Splenik MZL (SMZL) (%20) ve Nodal MZL (NMZL) (%10) (3,5).

Kronik enfeksiyon öyküsü ve otoimmün hastalıklar ile MZL arasında güçlü bir bağlantı olduğu ve birçok mikroorganizmanın MZL gelişiminde rolü olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (3,6). Semptomlar tutulan organla ilişkili olarak değişiklik gösterebildiği için klinik prezentasyonları çok çeşitlidir. MZL'lerin etyopatogenezinin halen tam olarak anlaşılamaması nedeniyle doğal seyri bilinmemektedir. Farklı klinik prezentasyonları ve heterojen doğası nedeniyle tedavisinde çok çeşitli tedavi modaliteleri uygulanmaktadır (7,8).

MZL ile ilişkili ülkemizde yayınlanmış, kapsamlı çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda izlenen MZL tanılı olguların klinik ve demografik verileri değerlendirilerek hastalığın prognozunu ve sağkalımını etkileyen faktörler analiz edilecek, literatür verileri ile karşılaştırılacaktır.

2. MARJİNAL ZON LENFOMALAR

2.1 TANIM

MZL'ler enfeksiyöz patojenlerin yol açtığı kronik antijenik stimülasyon veya otoimmüitenin sebep olduğu enflamatuar lenfoid hücre popülasyonu artışı sonucu çeşitli bölgelerde görülebilen B hücreli lenfomalardır (3,7,9). EMZL veya Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması (MALToMa) ilk defa 1983 yılında Isaacson ve Wright tarafından mide biyopsisinden tanımlanan ancak diğer mukozal dokulardan da kaynaklandığı bilinen lenfomalardır (10). Mide MALT lenfomaları vakaların en az %30-50'sini oluşturduğu bilinmektedir (3,5). Diğer sık görülen bölgeler oküler adneks, tükürük bezleri, deri, konjonktiva, akciğer ve tiroittir. (6,11,12).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın en son 2017 yılında yayınladığı kanser istatistikleri verisine göre NHL insidansı 4,8/100.000'dir. Çalışmada NHL alt tiplerinin insidansı ile alakalı veriye yer verilmediği için ülkemizdeki MZL prevalansı veya insidansı bilinmemektedir (13). MZL olgularının alt tiplerinin sıklığı epidemiyolojik çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Ancak, literatür verilerine göre kabaca EMZL tüm MZL'lerin %50-70'ini, NMZL %10-20'sini ve SMZL %10-20'sini oluşturmaktadır. EMZL'lerin en sık görüldüğü bölgeler sırasıyla mide (%30), oküler adneks (%12), deri (%10), akciğer (%9) ve tükürük bezleridir (%7). Tüm MZL alt tiplerinin insidansı, diğer sık görülen kanserlerde olduğu gibi, yaş ile birlikte artmaktadır (3,5). NHL alt tiplerinin rölatif sıklıklarının değerlendirildiği Uluslararası Non-Hodgkin Lenfoma Sınıflandırma Projesi kapsamında yapılan bir patoloji çalışmasında EMZL'ler gelişmekte olan ülkelere (%5,2) gelişmiş ülkelere (%8,8) göre anlamlı derecede az sıklıkta saptanmıştır. NMZL ve SMZL'ler gelişmekte olan ülkeler ve gelişmiş ülkeler insidansı benzer saptanmıştır. (14). MZL'lerin ortanca görülme yaşı uluslararası bir epidemiyolojik çalışmada 61, Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı bir araştırmada 67, Birleşik Krallıkta kaynaklı başka bir çalışmada 72 olarak bulunmuştur (2,9,15).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 2000-2017 yılları arasında kanser tanısı alan hastaların bilgileri baz alınarak yapılmış olan Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER-18) programının sonuçlarına göre 5 yıllık sağkalım tüm MZL'ler için %89.8 olarak saptanırken alt tiplerinde ise EMZL'ler için %93.8, NMZL MZL'ler için %82.8 ve SMZL'ler için %85.3 olarak saptanmıştır. EMZL'lerin beş yıllık sağkalımı en yüksek deri

(%100); en düşük ise ince barsak EMZL'lerinde (%87.9) tespit edilmiştir. Cinsiyete göre beş yıllık rölatif sağkalım verileri ise MZL alt tipleri arasında ve EMZL'lerin tutulum yaptığı bölgeler arasında benzerdir (5).

2.3 ETYOLOJİ

MZL'ler ile otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlar arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Sjögren sendromu (SS), sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi B hücrelerini aktive eden hastalıklarda; peptik ülserde; Hepatit C (HCV) seropozitifliğinde; alerjik olmayan astımda; birinci yakınlarında hematolojik malignite öyküsü olanlarda; sigara öyküsü olanlarda MZL gelişme riski olduğu bilinmektedir (6).

Kronik *H.pylori* gastriti, mide MALT lenfomaları için güçlü predispozan bir faktördür. Olguların yaklaşık %90'ında saptanmaktadır (16,17). EMZL'lerin yerleşim yerleri ile ilişkili bulunan mikroorganizmalar Tablo 1'de gösterilmektedir (18–22). HCV'nin özellikle eşlik eden kriyoglobulinemi varlığında NMZL, SMZL ve bazı bölgelerdeki EMZL'lerin gelişiminde etkili olabildiği gösterilmiştir (23–26).

Anderson ve ark. yaptığı otoimmün hastalıklar ve lenfomalar arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada primer ve sekonder SS ile MZL arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. SS; MZL gelişme riskini 6.6 kat artırmakta olup, tükürük bezi EMZL riskini 71 kat artırmaktadır. Ayrıca aynı çalışmada çölyak hastalığı, otoimmün hemolitik anemi (OİHA) ve SLE'nin MZL gelişimini sırasıyla 3.5, 7.4 ve 2.8 kat artırdığı görülmüştür (27). Ekström ve ark. yaptığı çalışmada ise, SS'nin tek başına MZL gelişme riskini 30.6 kat artırdığı, parotis bezi EMZL riskini 1000 kat artırdığı saptanmıştır. OİHA ve SLE'nin MZL gelişimi riskini ise sırasıyla 2.2 ve 7.5 kat artırdığı görülmüştür (28).

Tablo 1. EMZL'lerin yerleşim yerleri ve ilişkilendirildikleri mikroorganizmalar

Yerleşim yeri	Enfeksiyöz ajan
Mide	<i>Helicobacter pylori</i>
Oküler adneks	<i>Chlamydia psittaci</i>
İnce Barsak	<i>Campylobacter jejuni</i>
Deri	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Akciğer	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>

2.4 PATOLOJİ

2.4.1 Ekstranodal MZL

EMZL'nin etkilediği ekstranodal organdan bağımsız, beş temel morfolojik bulgusu mevcut olup yol açtığı malign klon değişken infiltrasyonlara yol açabilir. Temel morfolojik bulgular; neoplastik marjinal zon B hücreleri, immünoblast veya sentroblast benzeri hücrelere dönüşmüş değişken sayıda lenfositler, poliklonalite veya klonalite gösterebilen plazma hücreleri, neoplastik B hücreleri, lenfoepitelyal lezyonlar ve reaktif germinal merkezlerdir. Neoplastik marjinal zon B hücreleri; sentrositlere benzer şekilde küçük boyutlu olup düzensiz nükleer konturlara, yoğun kromatine ve bol soluk boyamalı bir sitoplazmaya sahiptir. Mide, akciğer, tükürük bezi ve tiroit bezi EMZL'leri üçlü-dörtlü gruplar oluşturarak neoplastik hücrelerin epitelini infiltre edebilir ve "lenfoepitelyal lezyon"lara yol açabilir. Lenfoepitelyal lezyonların deri, konjonktiva ve mesane EMZL'lerinde görülmesi beklenmez (29,30).

2.4.2 Splenik MZL

SMZL'ler morfolojik olarak en karakteristik tutulumunu dalak dokusunda yapar. Neoplastik lenfositler; küçük - orta büyüklükte, soluk geniş sitoplazmalı, dağınık kromatinli olup marjinal zon hücrelerine benzemektedir. Neoplastik küçük lenfositler genellikle dalak beyaz pulpasını infiltre eder. (29,30). Plazma hücre farklılaşması %21-74 saptanabilir (31). SMZL farklı organlarda farklı morfolojik bulgulara yol açabilmektedir.

- Dalak: Hemen hemen tüm vakalarda hem beyaz hem de kırmızı pulpa tutulur. Beyaz pulpada neoplastik hücreler, atrofik veya hiperplastik olabilen merkezi bir rezidüel germinal merkez ile hem manto hem de marjinal zonu infiltre eder (32).
- Lenf nodu: Dalak hiler lenf nodu tutulumu sıktır. Neoplastik hücreler genellikle merkezi bir germinal merkez olmaksızın belirsiz nodüller oluşturur (33).
- Kemik iliği: Genellikle hafif tutulum gösterir. İntertrabeküler nodüller, paratrabeküler agregatlar ve interstisyel infiltratlar oluşturabilmektedir. CD20 ile immünohistokimyasal boyanma ile karakteristik tutulum izlenebilir (30,34).
- Periferik kan: SMZL'de periferik kan tutulumu yaygındır. Tipik olarak yuvarlak çekirdekli, yoğun kromatinli ve küçük yüzey villüs projeksiyonlarına sahip bazofilik agranüler geniş bir sitoplazmaya sahiptir (34-36).

2.4.3 Nodal MZL

Anormal lenfositler lenf nodu sinüslerinin hemen bitişiğinde ve rezidüel germinal merkezleri çevreler ve lenf nodu mimarisini değiştirir, ancak tamamen ortadan kaldırmaz (30). Splenik, MALT ve polimorfik tip olmak üzere üç histolojik tip tariflenmiştir (37):

- Splenik tip: Heterojen hücre infiltrasyonu vardır. Tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak IgD pozitifliği olması ile fenotipik olarak SMZL'ye benzemektedir.
- MALT tip: Yoğun monositoid B hücrelerin izlendiği varyanttır. Reaktif germinal merkezler korunmuştur ve etrafında follikül yapıları vardır.
- Polimorfik tip: Hücreler polimorfiktir, folliküller belirgin olarak gerilemiştir. Plazmostoid farklılaşma sıklıkla izlenir.

2.5 İMMÜNOFENOTİPİK ÖZELLİKLER

EMZL'ler ve NMZL'lerin immünofenotipik özellikleri benzerdir. Yüzey membran immüoglobulini (IgM>IgG>IgA) eksprese eder ve IgD'den yoksundur. B hücresi ile ilişkili antijenleri (CD19, CD20, CD22, CD79a) ve kompleman reseptörlerini (CD21 ve CD35) ifade ederler. Genellikle CD5, CD10, CD23, BCL6 ve siklin D1 için negatiftirler. İmmünofenotipik özellikleri ile küçük lenfositik lenfoma (KLL) ve mantle hücreli lenfoma (MHL) (ikisi de CD5+) ve folliküler lenfomadan (CD10+, CD43-, CD11c-, ve genellikle sitoplazmik Ig-) ayrılırlar (29,38).

SMZL yüzey membran immüoglobulini, B hücresi ile ilişkili antijenleri (CD19, CD20, CD22) ve BCL2'yi eksprese eder. CD5 genellikle negatif olup ancak küçük bir hasta grubunda pozitif olabilir. CD10, CD25, CD103, Anneksin A1 negatiftir. CD21, CD23, CD43 ve CD35 pozitif veya negatif saptanabilir. EMZL'ye benzer şekilde CD5 negatif olması ile KLL ve MHL'den ayrılır. CD5 pozitif grup diğer genetik, immünofenotipik ve morfolojik özellikleri ile bu hastalıklardan ayrılır. CD103, CD25 ve anneksin A1 negatifliği ile bu markırların tipik olarak pozitif saptandığı tüylü hücreli lösemiden ayırt edilir (39,40).

2.6 GENETİK ÖZELLİKLER

Mide MALT lenfoması normal marjinal zon B hücrelerin malign hücrelere çok aşamalı dönüşümünü en iyi açıklayan modeldir. Kronik *H.pylori* gastriti yol açtığı kronik enflamasyon sonucu B ve T hücreleri ve diğer inflamatuvar hücreler mide mukozasına toplanır. *H.pylori*'ye

özgü T hücreleri tarafından uyarılan B hücreleri, uygun mikroçevre ve genetik anormallikler sonucu malign transformasyon geliştirir (41–43).

Üç MZL alt tipinin birbiri ile genetik ilişkisi hala belirsizdir. Rinaldi ve ark. yaptığı 218 hastanın alındığı DNA kopya sayısı değişikliklerinin kapsamlı olarak analiz edildiği bir seride MZL alt tiplerinin 3. ile 18. kromozomların tekrarlayan trizomilerini ve 6q23 (TNFAIP3) delesyonunu paylaştığı saptanmıştır (44).

Bireysel genetik farklılıklar, HLA bölgesindeki BTNL2 ve HLA-B genlerine yakın polimorfizmler EMZL geliştirme duyarlılığını etkiler (45). EMZL’li neredeyse tüm vakalarda somatik mutasyona uğramış immünoglobulin ağır zincir değişken bölge (IGHV) genleri sunulur. IGHV dizi analizi çalışmalarında bellek B hücrelerinin somatik mutasyon ve rearanjman modeli gösterdiği görülmüş olup bu da otoreaktif B hücre klonlarının germinal merkezlerde antijen seçiminden geçtiklerini düşündürmektedir (46). EMZL’li hastalarda tanısıl bir kromozomal anomali bulunmamaktadır (44). En sık bildirilen kromozomal anomaliler şu şekildedir: trizomi 3 (% 60), t(11;18) (% 25-40), t(14;18), t(1;14), t(3;14) (47–49).

SMZL tanılı olguların yaklaşık yüzde 80’inde karmaşık kromozomal değişikliklerle birlikte anormal bir karyotipe rastlanır (50,51). SMZL’lerin yaklaşık %30’u 7q31-32 delesyonu ile karakterizedir. EMZL ve NMZL’de görülen trizomi 3 SMZL vakalarının yüzde 39 kadarında tespit edilirken; t(11;18), BCL2 rearanjmanı ve t(11;14)(q13;q32) mevcut değildir. Sık bildirilen diğer bazı kromozomal anomaliler: +12q, del7q, del6q ve 1q ile 8q üzerindeki bölgeleri ve IgH lokusunu (14q32) içeren çeşitli translokasyonlardır (51–53).

NMZL’ler, SMZL ile NOTCH, NF-κB ve KLF2 genlerinin mutasyonları ile karakterize ortak bir genetik arka plana sahiptir (44,54–56). NMZL’de SMZL’den farklı olarak del7q görülmez (44). NMZL tanılı olguların yaklaşık %20’sinde bu hastalığa özgün olarak PTPRD mutasyonları gözlenir (56).

2.7 TANI VE KLİNİK ÖZELLİKLER

NZML ve EMZL tanısı için tutulan organdan alınan yeterli miktarda dokunun deneyimli bir hematopatolog tarafından DSÖ’nün son sınıflamasına göre değerlendirilmesi gereklidir. Tanı histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların beraber değerlendirilmesi koyulur (3,57). Buna göre tanı için immünohistokimyasal olarak CD20, CD10, CD5, siklin D1

boyalarının mutlaka yapılması gereklidir; IgD, CD23 boyalarının ve MYD88 mutasyonunun çalışılması ise önerilir (7,8).

SMZL tanısı için ise minimum tanı kriterleri şunlardır (iki kriterden biri tanı için yeterlidir):

- Hastanın SMZL ile uyumlu dalak histopatolojisi ve immünofenotipi olması,
- Hastanın splenomegalisi yok ya da splenektomi yapılmadıysa periferik kan ve kemik iliği morfolojisi, immünofenotipi, kemik iliğinin CD20 pozitif hücreler tarafından intrasinüzoidal infiltrasyonu olması (36).

Tüm MZL alt türlerinde tanısal süreçte istenmesi önerilen tetkikler şunlardır (7,8):

- Öykü, fizik muayene (lenf nodu bölgeleri, karaciğer, dalak, göz, kulak, burun, boğaz muayenesi);
- Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz (LDH) ve $\beta 2$ mikroglobulin tetkiklerini içeren biyokimya tetkiki;
- Protein elektroforezi;
- Serum ve idrar immünoфикsasyon elektroforezi;
- NZML ve SMZL, opsiyonel olarak da, EMZL olgularında periferik kan akış sitometri;
- HCV serolojisi (pozitif gelir ise HCV-RNA polimeraz zincir reaksiyon (HCV-RNA PCR) ve virüs genotipinin belirlenmesi); HCV serolojisi pozitif ise kriyoglobulinler ve kriyokrit;
- Hepatit B (HBV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) serolojisi;
- SMZL tanılı olgularda direk antiglobulin tetkiki;
- Kemik iliği aspirasyonu (morfolojik inceleme ve akış sitometri incelemesi) ve biyopsisi NMZL ve SMZL'de zorunludur, özellikle mide dışı, EMZL'de sadece lokal tedavi planlandığında yapılması şiddetle tavsiye edilir.
- Görüntüleme olarak akciğer ve batin bilgisayarlı tomografisi (BT) taramasını [veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)] ve orbita ile tükürük bezlerinin görüntülenmesi yapılmalıdır.
- Mide MALT lenfomalarında endoskopik ultrasonografi mide duvarı infiltrasyonu derecesini belirlemek ve perigastrik lenf nodu tutulumunu saptamak için yapılabilir.

- Mide MALT lenfomalı olgularda *H.pylori* pozitif ise PCR veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile t(11;18) bakılması önerilir (8).

EMZL'ler birçok farklı organda veya aynı anda birden fazla organda tutulum yapabilmektedir. Bunlarla ilişkili olarak çeşitli belirti ve bulgulara yol açabilmektedir (11). Mide MALT lenfomalı hastalar dispeptik semptomlar, kilo kaybı veya gastrointestinal kanama ile (58); oküler adneksiyal EMZL'li hastalarda yavaş büyüyen kitleler, kemozis, ptozis gibi semptomlarla (59); kutanöz EMZL'ler gözde ve kollarda soliter veya multipl papüller, plaklar veya nodüllerle (60); akciğer EMZL'leri kuru öksürük, nefes darlığı gibi semptomlar, akciğer görüntülemesinde görülen konsolidasyon, nodül veya kitlelerle başvurulabilirler (61). EMZL'li olguların tanı anında yaklaşık 1/3'ü ileri evre (evre 3-4) olup olguların %15-20'sinde tanı anında kemik iliği tutulumu mevcuttur. B semptomu (açıklanamayan ateş yüksekliği, gece terlemesi veya son 6 ayda vücut ağırlığının %10'unu aşan açıklanamayan kilo kaybından en az birinin varlığı) %3-14 hastada görülebilir (11,12,62,63). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde monoklonal gammopati saptanır. Monoklonal gammopati varlığı ileri evre hastalık, kemik iliği tutulumu ile ilişkilidir (64,65). Mide MALT lenfomalı hastalarda rutin histopatolojik, immünohistokimyasal incelemeler yanında antibiyoterapiye yanıt verme olasılığı düşük hastaların belirlenmesi için FISH ile t(11;18)(p21;p21) bakılması önerilmektedir (7,8,66).

SMZL'li hastalar tanı anında genellikle splenomegali, lenfositoz ve sitopeniler ile başvururlar. Çoğu hasta tanı anında asemptomatiktir, hastalarda splenomegali ilişkili (erken doyma, karın ağrısı vb.) veya sitopeni ilişkili semptomlar (kanama) görülebilir. Nadiren hastalar sadece lenfositoz ile başvurulabilir (34,67,68). Sitopeniler genellikle hipersplenizme bağlıdır ancak immün aracılı sitopeniler de görülebilmektedir. Hastalarda eşlik eden OİHA, otoimmün trombositopeni, lupus antikoagülan pozitifliği görülebilir (69,70). Periferik lenfadenopati ve ektranodal tutulum sık değildir (71,72).

NMZL'ler non-spesifik ve değişken kliniğe sahiptir. Çoğu hasta ağrısız periferik lenfadenopati ile başvurur. Tanı anında B semptomu (%8-25), anemi (%11-36), trombositopeni (%10), LDH yüksekliği (%12-48), β -2 mikroglobulin yüksekliği (%29-45) ve monoklonal gammopati (%6-33) görülebilir. Tanı anında ileri evre hastalık siktir, kemik iliği tutulumu yaklaşık %30-70 hastada saptanır. Yaklaşık %30 kadar hastada kitlesel hastalık (>5 cm tümör) görülür. Dalak ve ektranodal organ tutulumu tanı anında beklenmez. (63,71,81,73-80). NMZL'lerin diğer indolen lenfomalardan ayırıcı tanısı monositoid B hücre morfolojisi belirgin

olmadığı zaman zor olabilir. IgM tipi monoklonal gammopatisi olan ve morfolojik olarak plazmositik diferansiasyon gösteren NMZL olgularında lenfoplazmositik lenfoma ile ayırıcı tanı güçtür. Bu olgularda MYD88 L265P mutasyonunun olmaması NMZL açısından destekleyicidir (82).

2.8 EVRELEME

NHL'li hastalarda hâlihazırda kullanılmakta olan evreleme sistemi Lugano sınıflamasıdır. Lugano sınıflaması, ilk kez 1974'te Hodgkin lenfomalar için tasarlanmış olup günümüzde “Modifiye (Gözden geçirilmiş) Ann Arbor evreleme sistemi” (Tablo 2) kullanılmaktadır. Lokal ve sistemik çok yönlü tedavi yaklaşımlarının yıllar içinde artmasıyla birlikte Ann Arbor evreleme sistemi tedavi yönetiminde daha az yol gösterici olsa da anatomik olarak hastalığın evrelendirilmesi ve değerlendirilmesi için kullanılmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, hastalar tedavi planlanırken sınırlı hastalık (evre 1, evre 2 ya da evre 2 kitlesel hastalık olmayan) veya ileri evre hastalık (evre 3 veya 4) temel alınarak değerlendirilir ve eşlik eden risk faktörleri ile prognostik özelliklerine göre tedavi planlanır. Evre 2 kitlesel hastalığı olan hasta histolojik ve prognostik özelliklerine göre ileri evre veya sınırlı hastalık olarak değerlendirilir.

Bu evreleme sisteminde ektranodal hastalık için kullanılan E tanımı, yalnızca nodal tutulum olmayan (1E) sınırlı ektranodal hastalıkta veya evre 2 hastalığı olup ektranodal bölgeye doğrudan yayılım gösteren hastalarda kullanılır. E tanımı ileri evre hastalık için kullanılmaz. Hastalar bu evreleme sisteminde hastalıkla ilgili B semptomlarının yokluğuna (A) veya varlığına (B) göre ayrılır. Ancak, B semptomu çoğu hastada tanı anında kaydedilmez veya definitif değildir. A veya B ayrımı yalnızca Hodgkin lenfoma hastalarında tedaviyi yönlendirdiği için önemlidir (83).

EMZL'ler içinde en sık görülen tip olan mide MALT lenfomalarının en iyi evreleme metodu halen tartışmalıdır. En sık önerilen metot evreleme amacıyla üst gastrointestinal endoskopi yolu ile mide, duodenum ve gastoözefageal bileşkeden ve anormal görünüme sahip her alandan çok sayıda biyopsi alınmasıdır (7). Mide duvar kalınlığını belirlemek, perigastrik lenf nodlarına yayılımı belirlemek için endoskopik ultrasonografi kullanılabilir (84). Lugano evreleme sistemi geçmişte sıkça kullanılmıştır ancak Paris evreleme sistemi gibi mide duvar kalınlığını daha iyi belirleyen sistemler, *H.pylori* eradikasyon tedavisine yanıtı daha iyi öngördürmesi nedeniyle gastrointestinal kanal lenfomalarında kullanılması önerilmektedir

(84,85). Lugano evreleme sistemi, modifiye Ann-Arbor evreleme sistemi ve Paris evreleme sistemi karşılaştırmasına Tablo 3'te yer verilmiştir.

Tablo 2. Gözden geçirilmiş Ann-Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması)

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

-Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir. Evre II kitlesel hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir. - Kitlesel* (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle

Tablo 3. Lugano evreleme sistemi, modifiye Ann-Arbor evreleme sistemi ve Paris evreleme sistemi karşılaştırması

Evre*	Lugano Evreleme Sistemi (86)	Modifiye Ann-Arbor Evreleme sistemi** (87,88)	Paris TNMB Evreleme Sistemi*** (84)	Lenfoma Yayılımı
Evre I	Evre I	IE1	T1 N0 M0-1 B0	Mukoza, submukoza
		IE2	T2 N0 M0-1 B0	Muskularis propria, subseroza
		IE2	T3 N0 M0-1 B0	Seroza penetrasyonu
Evre II	Evre II ₁	IIIE1	T1-4 N1 M0-1 B0	Bölgesel lenf nodları
	Evre II ₂	IIIE2	T1-4 N2 M0-1 B0	İntra-abdominal uzak lenf nodları
	Evre IIIE	IE2	T1-4 N0 M0-1 B0	Komşu organ invazyonu
Evre IV	Evre IV	IIIE	T1-4 N3 M0-1 B0	Ekstra-abdominal lenf nodları
		IVE	T1-4 N0-2 M2 B0	Diffüz/dissemine yayılım
		IVE	T1-4 N0-2 M0-1 B1	Kemik iliği tutulumu

*Bu sütundaki evreler kavramsal bir kategorizasyonu ifade etmekte olup sağkalım analizleri ile doğrulanmış, prognostik olarak eşdeğerliği gösterilmiş bir kategorizasyon ifade etmemektedir. **Modifiye Ann-Arbor evreleme sisteminde, Lugano evreleme sisteminde evre IIE olarak belirtilen evrenin tam karşılığı bulunmamaktadır. ***Paris Evreleme sisteminde M1 evresi, gastrointestinal kanalda çok sayıda bitişik olmayan tutulumu göstermekte olup Modifiye Ann-Arbor ve Lugano evreleme sistemlerinde tam karşılığı bulunmamaktadır.

2.9 PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.9.1 Ekstranodal MZL

EMZL'ler MALT lenfoma uluslararası prognostik indeks (MALT-IPI) isimli üç basit klinik parametrenin bakıldığı bir prognostik indeks tasarlanmıştır. Bu üç parametre: yaşı 70 veya üstünde olması, evre 3 veya 4 hastalık ve artmış LDH düzeyidir. MALT-IPI'ye göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflanmaktadır. Düşük riskli hastalar hiçbir klinik kriteri sağlamamakta, orta riskli hastalar bir, yüksek riskli hastalar ise iki veya daha fazla klinik

kriteri sağlamakta olup bu hasta gruplarının sırasıyla 5 yıllık olaysız sağkalım oranları sırasıyla %70, %56 ve %29 olarak saptanmıştır (89). Mide MALT lenfomalarında t(11;18) varlığı antibiyotik tedavisine azalmış hastalık yanıtı (<%5) ile ilişkili olup bu hastalarda alternatif tedaviler düşünülmelidir (66).

2.9.2 Splenik MZL

SMZL'ler için İtalyan Lenfoma Grubu (IIL) tarafından 3 risk faktörünü içeren bir prognostik model geliştirilmiştir. Bu üç kriter: hemoglobin < 12 g/dL olması, albümin <3.5 g/dL ve artmış LDH düzeyidir. IIL prognostik indekse göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflanmaktadır. Düşük riskli hastalar hiçbir kriteri sağlamamakta, orta riskli hastalar 1, yüksek riskli hastalar ise 2 veya daha fazla kriteri sağlamakta olup bu hasta gruplarının sırasıyla 5 yıllık sağkalım oranları %83, %72 ve %56 olarak saptanmıştır (90)

SMZL Çalışma Grubu (SMZLSG) tarafından geliştirilen 4 belirleyici faktörün bakıldığı daha yeni bir prognostik indeks ise hastaların hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, LDH düzeyi ve ekstrasplenik lenfadenopati varlığına göre hesaplama yaparak hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflar (91).

Bu iki prognostik indeks karşılaştırıldığında, iki indeksin de yüksek riskli hasta grubunu diğer iki gruptan ayırmada benzer olduğu; SMZLSG prognostik indeksin düşük ve orta riskli grubu birbirinden daha iyi ayırt ettiği saptanmıştır (91).

2.9.3 Nodal MZL

NMZL'ler için spesifik prognostik faktör geliştirilmemiştir. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) NMZL için valide edilmemiş olmasına rağmen düşük ve yüksek riskli hastaları birbirinden ayırmada yardımcı olabileceği küçük çaplı kohort çalışmalarında görülmüştür (77,80).

2.10 TEDAVİ

2.10.1 Ekstranodal MZL Tedavisi

2.10.1.1 Lokalize Hastalık

2.10.1.1.1 Lokalize *H. pylori*-pozitif Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre I-II):

Mide MALT Lenfomalı hastalarının hepsine hastalığın evresinden bağımsız olarak *H.pylori* eradikasyon tedavisinin verilmesi önerilmektedir (7,84). Eradikasyon tedavisi ile dörtte üç hastada lenfomada gerileme ve uzun dönem hastalık kontrolü sağlanabilir (92,93).

Eradikasyon rejimi seçiminde lokal antibiyotik dirençleri göz önünde bulundurulmalıdır (7). Ülkemizde levofloksasin, klaritromisin ve metronidazol direnci %30'a ulaşmaktadır (94,95). Maastricht IV konsensus bildirisi önerileri doğrultusunda *H.pylori* eradikasyon tedavi seçenekleri Tablo 4'te verilmiştir (96).

Tablo 4. *H. Pylori* eradikasyon tedavi seçenekleri

Birinci sıra tedavi
Bizmutlu dörtlü tedavi, 14 gün (PPI+B+M+T) Bizmuzsuz dörtlü tedavi, 14 gün (PPI+A+K+M)
İkinci sıra tedavi
Levofloksasin içeren üçlü tedavi, 14 gün (PPI+A+L) Levofloksasin içeren tedavi, 5 gün (PPI+A+L+M) Levofloksasin bizmut tedavisi, 14 gün (PPI+B+A+L)

-A: Amoksisilin, B: Bizmut tuzu, K: Klaritromisin, L: Levofloksasin, PPI: Proton pompa inhibitörü, T: Tetrasiklin, M: Metronidazol

-İkinci sıra tedavi sonrası eradikasyon sağlanamaması durumunda üçüncü sıra tedavi antimikrobiyal duyarlılık testi ile yönlendirilmelidir (96).

- Tablo Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020'den alınmıştır (97).

H. pylori eradikasyon tedavisi bitimi sonrası 2 hafta daha PPI tedavisi devam etmelidir. PPI tedavisi bitiminden 4 hafta sonra üre nefes testi veya dışkıda monoklonal antijen testi ile *H. pylori* eradikasyonunun sağlanıp sağlanmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Eradikasyon tedavisi başarısızlığı durumunda ikinci sıra tedaviler verilmelidir (96).

Mide MALT lenfomalarında eradikasyon tedavisine yanıt süresi değişken olup birkaç hafta ile 1 yıl arasında değişebilen sürelerdedir. *H. pylori* eradikasyonu sağlanmış, klinik ve endoskopik olarak remisyonda olduğu görülmüş ancak mikroskopik olarak lenfoma varlığının devam ettiği olgularda bu yüzden başka bir tedavi başlanması için beklemek mantıklıdır. Tedavi sonrası 3-4 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir endoskopi takibi yapılmalıdır (7,84).

2.10.1.1.2 Lokalize *H. pylori*-negatif Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre I-II)

H. pylori eradikasyon tedavisi bu hasta grubuna da önerilmektedir. Antibiyotik tedavisi sonrası lenfomada gerileme daha az sıklıkta görüldüğü için lenfomaya yönelik spesifik tedavisinin hızlıca planlanması gereklidir (85,98). Bu hastalarda eradikasyon tedavisinden 3-6 ay sonra yapılan kontrol endoskopide lenfoma regresyonu görülmez ise spesifik tedavi planlanması gerekmektedir (7). Antibiyotik tedavisine yanıt vermemiş hastalarda tutulu alan

radıyoterapisi mide ve perıgastrik lenf nodlarına etkili seçkin bir tedavi seçeneğidir. Radıyoterapi 3-4 hafta 24-30 Gray (Gy) dozunda yapılır. Tam remisyon (CR) ve kür neredeyse tüm hastalarda görülür, sadece %5-10 hastada zaman içinde relaps hastalık gözlenebilir (99,100).

Radıyoterapinin kontrendike olduğu olgularda tek ajan rituksimab tedavisi verilebilir (8). Bu hastalarda cerrahi, artmış nüks hastalık riski ve sık cerrahi komplikasyonlar nedeniyle önerilmemektedir (7,101).

2.10.1.1.3 Lokalize Mide-dışı Ekstranodal MZL

Mide dışı EMZL'lerin antibiyotiklerle eradikasyon tedavisi halen araştırma safhasındadır. Bu hasta grubunda *H.pylori* eradikasyon tedavisi önerilmemektedir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar oküler adneksiyal EMZL'lerde yapılan doksisisiklin ve klaritromisin temelli eradikasyon rejimleriyle %65'e varan oranlarda yanıt bildirmiştir (102,103). Ayrıca, *C.psittaci* negatif oküler adneksiyal EMZL'li hastalarda yine eradikasyon tedavisi ile hastalığın gerilediğı gösteren çalışmalar bulunmaktadır (104). Bu yüzden oküler adneksiyal EMZL'li hastalarda, görmelerini korumak için acil tedavi ihtiyaçları yoksa başlangıç tedavisi olarak antibiyotik tedavisi verilebileceğı düşünülmektedir. Başka bir çalışmada HCV enfeksiyonu tedavisinin, HCV ilişkili EMZL'nin gerilemesini sağlayabileceğı saptanmıştır. HCV ilişkili EMZL olduğı düşünülen hastalarda ilk sıra tedavide HCV enfeksiyonuna yönelik tedavi verilmesi önerilmiştir (7).

Radıyoterapi lokalize mide dışı EMZL'lerde seçkin tedavi seçeneğı olup evre 1 mide dışı EMZL'li olgularda 24 Gy dozunda 12 fraksiyon tutulu alan radıyoterapi tedavisi ile %90 hastada uzun dönem lokal hastalık kontrolü sağlanabilir (105–107). Bu hastalarda radıyoterapi sonrası adjuvan kemoterapinin faydasına dair henüz yeterli veri bulunmamaktadır (62,108–110).

Cerrahi eksizyon lokalizasyonu nedeniyle radıyoterapiye uygun olmayan hastalarda ve bazı organ tutulumlarında bir tedavi seçeneğı olabilir (8). Evre 1 oküler adneksiyal EMZL'li hastaların alındığı 36 hastanın uzun dönem takip sonuçlarının değerlendirildiğı medyan takip süresinin 7,1 yıl olduğı çalışmada %69 hastanın tedavi gereksinimi olmadığı, %6 hastanın lenfoma progresyonu nedeniyle eksitus olduğı görülmüştür (111). Cerrahi sonrasında cerrahi sınır pozitifliğı olan olgularda radıyoterapi düşünülebilir (8).

Evre 1 ve 2 EMZL’li olgularda tek ajan rituksimab tedavisi bir diğer tedavi seçeneği olarak seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Bir çalışmada tek ajan rituksimab alan evre 1 ve 2 hastalarda sırasıyla %73 ve %43 komplet remisyon (CR) sağladığı görülmüştür (112).

2.10.1.2 İleri Evre Ekstranodal MZL

İleri evre EMZL inkütabl olması nedeniyle “bekle ve gör” stratejisi çoğu hastada uygulanabilir. Sistemik tedavi, semptomatik sistemik hastalığı olan hastalarda ilk sıra tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. İmmünoterapi ve kemoimmünoterapi, sistemik tedavi gerektiren EMZL hastalarında uzun süredir başarıyla kullanılmaktadır. Sistemik tedavi genellikle semptomatik sistemik hastalığı olan hastalarda ilk sırada; radyoterapinin kontrendike olduğu, antibiyoterapiye yanıtız veya lokal tedavilere yanıtız (radyoterapi veya cerrahi eksizyon) ve agresif lenfoma transformasyonu görülen olgularda ise relaps-refrakter hastalık tedavisi olarak uygulanmaktadır (7,8,84). EMZL tedavisinde görece sayıca az sayıda tedavi rejimi denenmiştir. Bu nedenle mümkün olan hastalarda sistemik tedavi için klinik çalışma önerilmelidir (7,8). Tedavide diğer indolen lenfomalarla benzer şekilde alkilleyci ajanlar ve pürin analoglarının etkili olduğu gösterilmiştir (113,114). Kemoterapi verilmesi planlanan hastalarda seçkin tedavi seçenekleri: Rituksimab, siklofosamid, vinkristin ve prednizon (R-CVP) rejimi; rituksimab ve bendamustin (RB) rejimi; rituksimab ve klorambusil rejimi; rituksimab ve lenalidomit rejimi; ve rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) rejimi tedavileridir. Seçilmiş hastalarda tek ajan rituksimab tedavisi de verilebilir (7,8).

Klorambusil ve rituksimab tedavisinin tek ajan klorambusil ve tek ajan rituksimab tedavileri ile karşılaştırıldığı randomize bir faz 3 çalışmada daha iyi olaysız sağ kalım ve progresyonsuz sağkalım (PFS) avantajı sağladığı ve iyi tolere edilebilen bir tedavi rejimi olduğu gösterilmiştir (115).

RB rejimi tedavisinin değerlendirildiği bir faz 2 çalışmada, tedavinin t(11;18) taşıyıcısı olan hastalarda dahi etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmadaki hastaların çoğu dört kür tedavi sonrasında CR yanıt elde edilmiştir (116).

R-CVP rejiminin etkililiğinin değerlendirildiği ileri evre EMZL ve NMZL tanılı 40 hastanın alındığı bir faz 2 çalışmada 3 yıllık PFS %59, genel yanıt oranı (ORR) %88, CR oranı %60 olarak saptanmıştır (117).

Lenalidomit ve rituksimab tedavisinin değerlendirildiği daha önce tedavi almamış MZL hastalarının alındığı iki faz 2 çalışmada CR oranları %55 ve %65 olarak sonuçlanmıştır (118,119). Nüks NHL hastalarında yapılan rituksimab lenalidomit tedavisinin etkililiği ve güvenliğinin araştırıldığı bir faz 3 çalışmada bir kola lenalidomit-rituksimab, bir kola plasebo-rituksimab tedavileri verilmiştir. MZL tanılı 63 hastanın alt grup analizinde lenalidomitin PFS avantajı göstermemiştir (120).

2.10.2 Splenik MZL Tedavisi

SMZL tanılı hastalarda progresif veya semptomatik splenomegali olması ya da progresif sitopenilerin görülmesi (hemoglobin <10g/dL, trombosit <80.000/ μ L, nötrofil<1.000/ μ L) tedaviye başlamak için ana kriterlerdir. Bu bulguların olmadığı hastalarda bekle gör stratejisi izlenmesi önerilmektedir (7,8). Eşlik eden HCV enfeksiyonu olan vakalarda antiviral tedavi için kontrendikasyon yoksa HCV tedavisi başlanmalıdır. Bu olgularda HCV tedavisi ile CR veya parsiyel remisyon (PR) görülebilmektedir (8).

Splenektomi, bu hastalarda geleneksel olarak önerilen ilk tedavi seçeneğidir. Splenektomi sonrası hastaların çoğunda hematolojik yanıt görülür ve sitopeniler ile splenomegali ilişkili semptomlar hızlıca ortadan kaybolur (7). Çoğu seride ORR %90'ın üzerinde olup 5 yıllık PFS %50 civarındadır (121–123). Splenektomi; büyük bir cerrahi prosedür olması, ciddi fatal geç komplikasyonlara yol açabilmesi, hastalığı tamamiyle eradike edememesi nedeniyle yaklaşık son 20 yıldır yerini rituksimab tedavisine bırakmıştır (124,125).

Tek ajan R tedavisi hızlı yanıt alınan %80'in üzerine ORR, %40'ın üzerinde CR oranı ve minimum toksik etkileri nedeniyle öncelikli olarak tercih edilen tedavi seçeneğidir (8,121,122,126). İlk sıra tek ajan rituksimab tedavisi verilmesi; radyoterapi, splenektomi veya kemoimmünoterapi tedavilerinin rituksimab sonrası nüks olan olgularda sonraki sıra tedaviler için kullanılmasını sağlamıştır (7,8).

Splenektomi ve R tedavilerine yanıt vermeyen SMZL hastalarında sistemik tedavi düşünülmelidir. Kemoimmünoterapi özellikle semptomatik yaygın hastalığı, konsititüsyonel semptomları ve/veya agresif lenfoma transformasyonu olan fit hastalarda kullanılmaktadır (7,8).

RB tedavisini inceleyen çok merkezli, açık etiketli 56 hastanın katıldığı bir faz 2 çalışmada %73'lük CR ile %91'lik ORR sağlanmıştır. Çalışmada 3 yıllık PFS ve OS sırasıyla %90 ve %96 saptanmıştır (127).

Rituksimab, siklofosamid, vinkristin, lipozomal doksorubisin ve prednizon (R-COMP) tedavisinin birinci sıra tedavi olarak 51 hastanın alındığı prospektif bir faz 2 çalışmada ORR %84, 6 yıllık PFS %54, 6 yıllık genel sağkalım (OS) ise %72 olarak sonuçlanmıştır (128).

2.10.3 Nodal MZL Tedavisi

NMZL tedavisinde folliküler lenfomalara benzer strateji izlenmelidir. Lokalize hastalığı olanlarda radyoterapi ve cerrahi tedavi seçenekleri düşünülebilir. İleri evre NMZL tanılı, düşük tümör yükü olan, semptomatik olmayan hastalarda “bekle-gör stratejisi” izlenebilir. Tedavi; B semptomu olan, kemik iliği tutulumuna bağlı progresif sitopenileri olan, lenf nodlarının hızlı büyüdüğü veya yaşamsal organlarda bası semptomlarına yol açtığı hastalarda düşünülmelidir (7,8). NMZL ile eşzamanlı HCV ilişkili kronik hepatiti olan olgularda antiviral tedavi ile remisyona sağlanabileceğinden acil tedavi gereksinimi olmayan olgularda ilk sıra tedavi olarak düşünülmelidir (129).

Sistemik tedavi gereken olgularda tedavi seçimi hastanın performansına ve enfeksiyon riskine göre yapılır. İlk sırada genellikle rituksimab bazlı kemoimmünoterapi rejimleri tercih edilir. Tek ajan R, R-CHOP, R-CVP veya rituksimab-fludarabin gibi tedavi seçenekleri vardır (7,8).

Tek ajan R tedavisi hafif semptomları olan performansı iyi olmayan olgularda tercih edilebilir. Tek ajan R tedavisine yanıt folliküler lenfomalı olgulara göre daha düşüktür. Daha önce tedavi almamış indolen B hücreli lenfoma hastalarının alındığı çok merkezli bir çalışmada folliküler lenfomalı olguların ORR %73 iken, MZL tanılı olgularda %52 olarak sonuçlanmıştır. Beş yıllık OS ise iki grupta benzer olup yaklaşık %90 olarak saptanmıştır (130).

RB, R-CHOP ve R-CVP tedavilerinin birbiriyle kıyaslandığı çalışmalarda RB tedavisinin diğer iki tedavi rejimiyle benzer etkinlikte olduğu ve daha az toksisitesi olduğu görülmüştür. Altmış yedi MZL tanılı hastanın alındığı RB ile R-CHOP tedavisi alan hastaların karşılaştırıldığı bir randomize faz-3 çalışmada RB kombinasyonunun daha az toksik olduğu ve daha iyi PFS sağladığı görülmüştür (131). Kırk altı MZL tanılı hastanın alındığı RB tedavisi ile R-CHOP veya R-CVP tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığı bir randomize faz 3 çalışmada RB

tedavisinin PFS'yi artırdığı (%56'ya karşılık %66) saptanmıştır (132,133). İlk sıra RB tedavisinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada 5 yıllık PFS ve OS oranları sırasıyla %81 ve %90 olarak saptanmıştır (134).

2.10.4 Nüks Hastalık Tedavisi

Asemptomatik hastalarda bekle-gör stratejisi, lokalize relaps olan hastalarda radyoterapi tedavileri seçilebilir (7). Relaps hastalıkta tedavi seçimi oldukça kişiselleştirilmiş yapılmalıdır. Agresif lenfoma transformasyonu varlığı, evre, hastalığın yayılımı, semptomlar, tutulan organlar, geçmiş tedaviler, remisyon süresi, hastanın performans durumu tedavi seçiminde önemlidir (7,8,36). Sistemik tedavi gereken ilk remisyon süresi uzun olan (24 ay ve üzeri) hastalarda ilk sıra verilen kemoimmünoterapi tedavisi tekrarlanabilir. Otolog kök hücre nakli agresif klinik relaps görülen, agresif lenfoma transformasyonu görülen, çoklu sıra kemoimmünoterapi almış olan fit hastalarda düşünülebilir (135). Nakil için uygun olmayan hastalarda alternatif kemoimmünoterapiler seçilebilir (7). Relaps refrakter MZL (RRMZL) tanılı en az bir sıra rituksimab içeren kemoimmünoterapi almış remisyon süresi kısa olgularda bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri (ibrutinib, zanubrutinib), fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) inhibitörü (copanlisib) ve anti-CD19 kimerik antijen reseptör T hücre tedavisi (axicabtagene ciloleucel) yeni tedavi seçeneklerindendir (7,8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

“Marjinal zon lenfoma tanılı hastaların klinik ve demografik verilerinin retrospektif değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi” başlıklı bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’nun 20.04.2022 tarihli 2022/15-11 protokol kararı ile uygun bulunmuştur.

3.2 Hasta Seçimi

Çalışmamıza Ocak 2000-Haziran 2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalına başvurmuş hastalar alındı. Hastane elektronik dosya sistemi kayıtlarına Uluslararası Hastalık Sınıflaması-10 (ICD-10) kodu C.84 ve alt kırırımları (C84.1-C84.2-C84.8-C84.9) veya C.85 ve alt kırırımları (C85.1-C85.2-C85.8-C85.9) girilen hastalar tarandı. Bu hastalardan marjinal zon lenfoma tanısı alan, merkezimizde takiplerine devam eden hastalar dahil edildi.

3.3 Hasta Dışlama Kriterleri

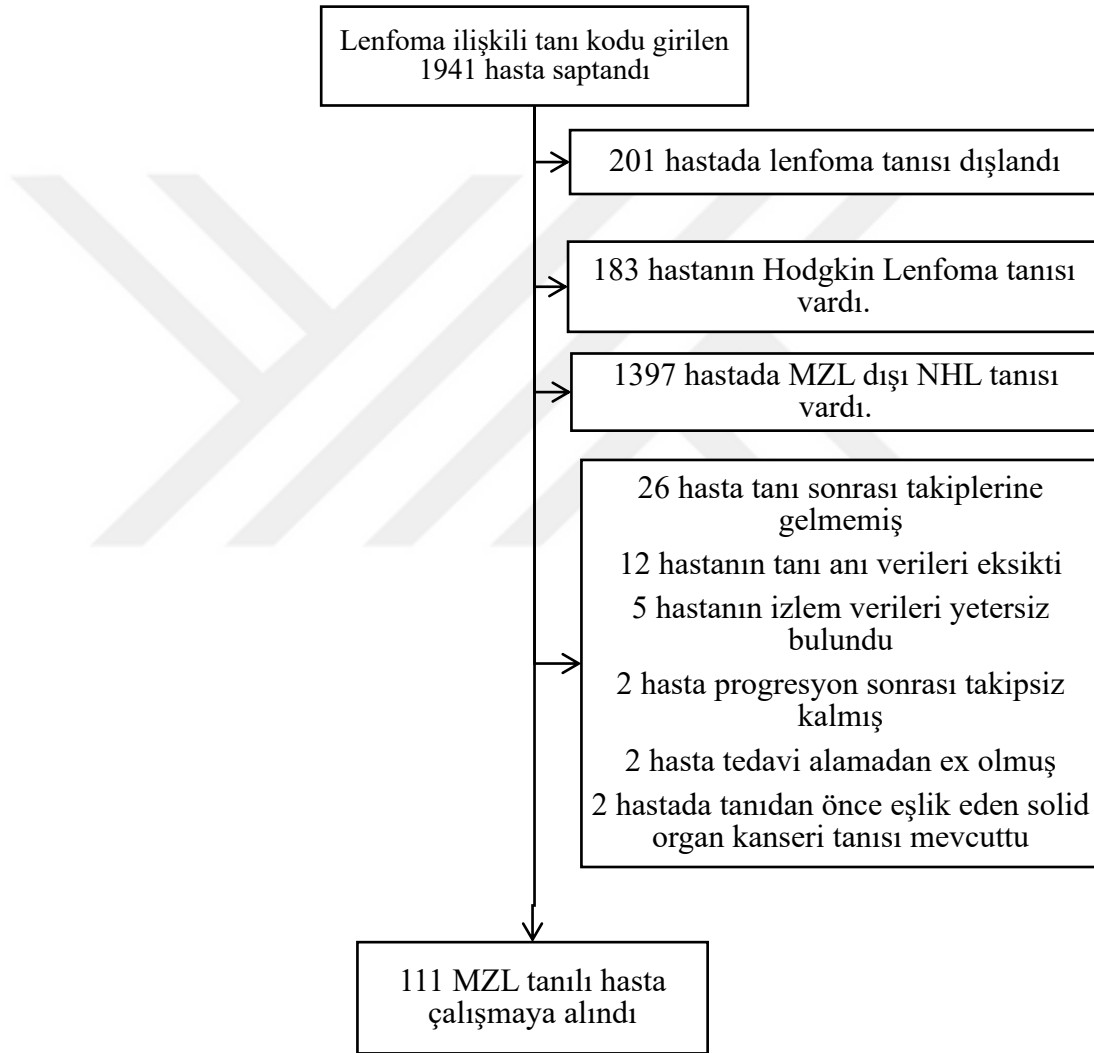
Lenfoma tanı kodu girilen ancak marjinal zon lenfoma tanısı olmayanlar, 18 yaş altındakiler, hastalık takibi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Hematoloji Bilim Dalı tarafından yapılmayanlar veya takiplerine devam etmeyenler, tanı sırasında (tanıdan en fazla 1 ay önce veya sonra) kesitsel görüntüleme yöntemi yapılmamış olanlar, tanı sırasında (tanıdan en fazla iki hafta önce) rutin biyokimya ve hemogram bakılmamış olanlar, eşlik eden ikinci bir solid organ malignitesi olanlar, verileri eksik olanlar dahil edilmedi. Çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlayan toplam 111 hasta çalışmamıza dahil edildi. (Şekil 1).

3.4 Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil olan hastaların verilerine hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı. Hastaların demografik özellikleri (yaşı, cinsiyeti, doğum tarihi), tanı tarihleri, tanıları, EMZL tanılı olguların organ tutulumları, komorbid hastalıkları, mide MALT lenfomaları için *H. pylori* seroloji durumları, tanı anı hastalık evreleri, tanı anı Doğu Avrupa Onkoloji Grubu Performans Skoru (ECOG-PS) değerleri, yapıldıysa kemik iliği biyopsi patoloji sonuçları, B semptomu varlığı, sık enfeksiyon öyküsü varlığı, tanı anındaki biyokimya ve hemogram parametreleri, tanı anı protein elektroforezi ve immün fiksasyon elektroforezi sonuçları, tanı anı ve takipteki görüntülemeleri ve raporları, hastalık ilişkili patoloji raporları, izlem boyunca

aldığı tedaviler, tedavilerin başlangıç ve bitiş tarihleri, nüks ve refrakter hastalık zamanları, tedavilere bağlı toksisite öyküleri, tedavi yanıtları, sağkalım durumları, poliklinik ve servis başvurularındaki epikriz notları retrospektif incelenerek kaydedildi. Toplamda 111 hasta çalışmaya alındı. Yüz on bir hastanın sağkalım verileri Haziran 2022 itibariyle güncellendi.

Şekil 1. Çalışmamıza dahil edilen hastalar



Hastaların evrelemesi için Ann-Arbor evreleme sistemi, mide MALT lenfoma tanılı olgular için Paris evreleme sistemi kullanıldı. EMZL tanılı hastalar için MALT-IPI skoru, SMZL tanılı hastalar için IIL ve SMZLG skoru ve NMZL tanılı hastalar için FLIPI skoru hesaplandı.

3.5 İstatiksel Analiz

İstatistik analizleri için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizler için veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri hesaplanmıştır ve p değerinin 0,05'ten düşük saptanması durumunda söz konusu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Toplanan verilerin sıklığına ve mortaliteyle olan korelasyonuna bakıldı. Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve/veya minimum-maksimum değerleri ile ifade edilirken, kategorik değişkenler yüzde (%) ve/veya oranlar olarak verildi.

Sayısal değişkenlerin normallik durumları “*Shapiro-Wilk*” ve “*Kolmogorov-Smirnov*” testleri ile analiz edildi. Parametrik değişkenler iki grup arasında karşılaştırılacak ise “*bağımsız örneklem t-testi*”, üç ve daha fazla grup arasında karşılaştırılacaksa “*One-way ANOVA*” yöntemi ile analiz edildi; non-parametrik değişkenler iki grup arasında karşılaştırılacaksa “*Mann-Whitney U*”, üç ve daha fazla grup arasında karşılaştırma yapılacaksa “*Kruskal-Willis*” testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda “*Pearson Ki-kare testi*” beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise “*Fisher's Exact Test*” kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise “*Fisher Freeman Halton test*” kullanıldı.

Genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) fonksiyonu tahmini için “*Kaplan Meier*” yöntemi kullanıldı. İki sağkalım dağılımının karşılaştırılması için “*Log-rank (Mantel-Cox)*” analizi kullanıldı. OS için tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre, PFS için tanı tarihinden nüks/progresyon ya da ölüme kadar geçen süre dikkate alındı.

Bütün analizlerde değişkenler %95 güven aralığında incelendi ve $p < 0.05$ anlamlı değer olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Klinik ve Demografik Veriler

Çalışmaya alınan hastaların 58'i (%52.3) kadın, 53'ü (%47.7) erkek cinsiyetteydi. Hastaların yaşlarına göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir. Hastaların 37'si (%33) tanı anında 65 yaş üzerindiydi. Çalışmaya alınan en genç olgu 31 yaşındayken, en yaşlı olgu 89 yaşındaydı.

Tablo 5. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları

Cinsiyet	Yaş		
	N	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Ortanca (min-max)
Kadın	58	53.8 $\pm$ 12.0	53 (37-89)
Erkek	53	62.5 $\pm$ 11.6	64 (31-82)
Tüm Hastalar	111	57,95 $\pm$ 12,54	58 (31-89)

Çalışmaya alınan hastaların 65'i (%58.6) EMZL, 25'i (%22.5) NMZL, 21'inin (%18.9) SMZL tanılıydı. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine Tablo 6'da yer verilmiştir.

Hastaların eşlik eden yandaş hastalıkları incelendiğinde 28'inin herhangi bir yandaş hastalığı olmadığı görüldü. En sık görülen komorbid hastalıklar sırasıyla esansiyel hipertansiyon (%42), diyabetes mellitus (%27), koroner arter hastalığı (%15) ve Hashimoto tiroiditi (%15) olarak saptandı. Hastaların eşlik eden otoimmün hastalıkları incelendiğinde 34 (%30.6) hastanın eşlik eden otoimmün hastalığı olduğu belirlendi. En sık eşlik eden otoimmün hastalıklar sırasıyla Hashimoto tiroiditi (%38), Sjögren sendromu (%23) ve romatoid artrit (%8.8). Hastalar eşlik eden hepatit enfeksiyonu açısından değerlendirildiğinde 5 (%5.1) hastada yüzey antijeni pozitifliği, 33 (%33.6) hastada kor antijeni pozitifliği saptanmıştır. NMZL tanılı 1 (%0.9) hastanın kronik HCV enfeksiyonu olduğu görüldü. Bir HBV kor antijeni pozitif olan hastanın R-CHOP kemoterapisi bittikten 13 ay sonra hepatit B aktivasyonu geliştiği ve tedavi başlandığı saptandı.

Hastaların patoloji raporlarından Ki-67 verileri incelendiğinde 51 hastanın Ki-67 verisine erişilebilirken 60'ına erişilemedi. Ki-67 verisine erişen hastaların ortalama Ki-67'si %18.49 olarak saptandı. Hastaların 12'sinde Ki-67 %25 ve üstündeydi.

Çalışmaya alınan hastaların 20'sinde (%27) monoklonal gammopati saptanmıştır. En sık IgM kappa tipi (%55) monoklonal gammopati olduğu görülmüştür. Eşlik eden faktörler değerlendirildiğinde tanı anı kemik iliği tutulumu ile monoklonal gammopati gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,026).

Tablo 6. MZL hastalarının demografik ve klinik özellikleri ve MZL alt tiplerine göre dağılımı

		TÜM MZL (n=111)	EMZL (n=65)	SMZL (n=21)	NMZL (n=25)	p
Yaş		57.95±12.5	56.5±12.9	55.6±11.2	63.7±11.3	0,32
65 yaş ve üstü		37 (%33)	19 (%29)	5 (%24)	13 (%52)	0,73
65 yaş altı		74 (%67)	46 (%71)	16 (%76)	12 (%48)	
Cinsiyet	Erkek	53 (%48)	29 (%45)	8 (%38)	16 (%64)	0,161
	Kadın	58 (%52)	36 (%55)	13 (%62)	9 (%36)	
Evre	1	38 (%34)	30 (%46)	5 (%24)	3 (%23)	<0,001
	2	17 (%15)	15 (%23)	1 (%5)	1 (%4)	
	3	5 (%5)	4 (%6)	-	1 (%4)	
	4	51 (%46)	16 (%25)	15 (%71)	20 (%80)	
ECOG-PS	0	83 (%75)	51 (%79)	18 (%86)	14 (%56)	0,032
	1	20 (%18)	11 (%16)	2 (%10)	7 (%28)	
	2	7 (%6)	3 (%5)	1 (%4)	3 (%12)	
	3	-	-	-	-	
	4	1 (%1)	-	-	1 (%4)	
Kemik iliği tutulumu	Var	44 (%44)	12 (%21)	14 (%67)	18 (%82)	<0,001
	Yok	55 (%56)	44 (%79)	7 (%33)	4 (%18)	
Yaygın Hastalık	Var	56 (%51)	20 (%31)	14 (%67)	21 (%84)	<0,001
	Yok	55 (%49)	45 (%59)	7 (%33)	4 (%16)	
B semptomu	Var	17 (%15)	6 (%9.2)	2 (%9.5)	9 (%36)	0,005
	Yok	94 (%85)	59 (%90.8)	19 (%90.5)	16 (%64)	
Kitlesel hastalık (>5cm)	Var	9 (%8)	7 (%11)	-	2 (%8)	0,294
	Yok	102 (%92)	58 (%89)	21 (%100)	23 (%92)	
Monoklonal Protein	Var	20 (%27)	7 (%18)	2 (%14)	11 (%52)	0,01
	Yok	53 (%73)	31 (%82)	12 (%86)	10 (%48)	
Otoimmün hastalık öyküsü	Var	34 (%35)	23 (%35)	4 (%19)	7 (%28)	0,353
	Yok	64 (%65)	42 (%65)	17 (%81)	18 (%72)	
Lösemik tutulum	Var	18 (%16)	-	10 (%48)	8 (%32)	<0,001
	Yok	93 (%84)	65 (%100)	11 (%52)	17 (%68)	

Tablo 7. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri

	N	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Ortanca (min-max)
Albümin (g/dL)	111	4,13 $\pm$ 0,45	4,22 (2,17-5,10)
Laktat Dehidrogenaz (U/L)	111	233,09 $\pm$ 114,64	197 (98-870)
β 2-mikroglobulin (mg/L)	51	3,56 $\pm$ 2,19	2,93 (0,8-11,5)
Serum IgA düzeyi (mg/dL)	71	217,92 $\pm$ 151,22	179 (2-882)
Serum IgG düzeyi (mg/dL)	72	1140,8 $\pm$ 529,19	1007 (483-3347)
Lenfosit ($10^3/\mu$ L)	111	3,40 $\pm$ 4,80	2000 (0,5-31,3)
Hemoglobin (g/dL)	111	12,61 $\pm$ 1,83	12,5 (6,6-16,2)
Trombosit ($10^3/\mu$ L)	111	223,42 $\pm$ 94,34	213 (2-504)

Tablo 8. Hastaların monoklonal protein tipleri

	n	%
IgM Kappa	9	45
IgM Lambda	2	10
IgG Kappa	7	35
IgA Lambda	1	5
IgA Kappa	1	5
Toplam	20	100

Çalışmaya alınan hastaların 15'i (%13,5) çalışmanın yapıldığı zaman aralığında “bekle gör stratejisi” ile izlenmiş olup tedavi almamıştır. Çalışmaya alınan hastalardan “bekle gör stratejisi” ile izlenen hastalar çıkarıldığında çalışmaya alınan hastaların ortalama 1.3 $\pm$ 0,67 sıra tedavi aldığı görüldü. Çalışmaya alınan hastalardan “bekle-gör stratejisi” ile izlenen hastalar çıkarıldığında 88'inin (%92) ilk sıra tedavilere parsiyel yanıt (PR) ve üstü yanıt vermiştir. Hastaların izlem boyu aldıkları tedavi sayıları Tablo 9'da; birinci sıra aldığı tedaviler ve tedavilere en iyi yanıtları Tablo 10'da verilmiştir. Mide MALT lenfomalı olguların tümü, oküler adneksiyal EMZL olgularından 2'si birinci sıra eradikasyon rejimi tedavisi almış olup eradikasyon rejimine yanıtı olmayan olguların ikinci sıra tedavileri istatistiksel analizleri etkilememesi adına birinci sıra tedavi gibi değerlendirilmiştir.

Tablo 9. Çalışmaya alınan hastaların izlem boyu aldıkları tedavi sayıları

	N	%
1	72	%75
2	18	%18,8
3	5	%5,2
4	-	-
5	1	%1
Toplam	96	%100

*Eradikasyon rejimine yanıtız olguların ikinci sıra tedavileri istatistiksel analizleri etkilememesi adına birinci sıra tedavi gibi değeriendirilmiştir.

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların birinci sıra tedavileri ve tedavilere en iyi yanıt oranları

	Tedavi yanıtları				Toplam
	CR	PR	SD	PD	
R-CHOP like rejim	21	11	2	3	36
Cerrahi eksizyon*	16	4	-	-	20
RB rejimi	5	3	-	1	9
CHOP like rejim	5	4	-	-	9
HP eradikasyon**	7	1	-	-	8
Radyoterapi	5	-	-	-	5
Splenektomi+CHOP like rejim	4	-	-	-	4
Tek ajan R	2	1	-	-	3
R-Klorambusil	-	-	1	-	1
Toplam	65	24	3	4	96

-CR: Tam yanıt, PR: Parsiyel yanıt, SD: Stabil hastalık, PD: Progresif Hastalık, HP: *H. pylori*, R: Rituksimab; R-CHOP like rejim: R-CHOP ve R-CVP rejimlerini alan hastaları; CHOP like rejim: CHOP ve CVP rejimlerini alan hastaları ifade etmektedir. *Cerrahi eksizyon yapılan olguların 12'sine splenektomi, 3'üne paratiroidektomi, 2'sine cilt lezyonu eksizyonu, 1'ine total tiroidektomi, 1'ine gözden kitle eksizyonu, 1'ine karaciğerden kitle eksizyonu yapılmıştır. **Eradikasyon rejimine yanıtız olguların ikinci sıra tedavileri istatistiksel analizleri etkilememesi adına birinci sıra tedavi gibi değeriendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 29'unda (%26.1) relaps veya refrakter hastalık izlendi. Hastalardan 4'ünün ikinci sıra tedavi verilemeden eksitus olduğu saptandı. Hastaların 7'sine otolog kök hücre nakli planlanmıştır ancak 2 hastaya mobilizasyon yapılabilmekmiştir. Diğer 5 hastanın 4'ü rituksimab-etoposid-metilprednizolon-sitarabin-sisplatin (R-ESHAP) rejimi, 1'i

rituksimab-deksametazon-siterabin-sisplatin (R-DHAP) rejimi almıştır. Hastaların 7'si R-CHOP-like rejim, 5'i ibrutinib ve 2'si RB rejimi almıştır.

Hastalar relaps veya refrakter hastalık gelişimi açısından klinik, demografik verileri değerlendirilmiştir. Buna göre tanı anında ECOG-PS 2 ve üstü olması, yaygın hastalık, B semptomu varlığı, kitlesel hastalık ve okkült HBV enfeksiyonu öyküsü ile relaps veya refrakter hastalık gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Laboratuvar verileri incelendiğinde tanı anı albumin ve lenfosit düzeyi ile relaps veya refrakter hastalık gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Tablo 11 ve 12'de sonuçlar paylaşılmıştır.

Tablo 11. Hastaların relaps veya refrakter hastalık gelişimi açısından klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması

		Relaps/Refrakter Hastalık Yok (n=82)	Relaps/Refrakter Hastalık Var (n=29)	p
Yaş	65 yaş ve üstü	26 (%32)	11 (%38)	0,541
	65 yaş altı	56 (%68)	18 (%62)	
Cinsiyet	Erkek	38 (%46)	15 (%52)	0,618
	Kadın	44 (%54)	14 (%48)	
ECOG-PS	Düşük (0-1)	80 (%98)	23 (%79)	0,004
	Yüksek (2-3-4)	2 (%2)	6 (%21)	
Kemik iliği tutulumu	Var	30 (%41)	14 (%54)	0,261
	Yok	43 (%59)	12 (%46)	
Yaygın Hastalık	Var	36 (%44)	20 (%69)	0,020
	Yok	46 (%56)	9 (%31)	
B semptomu	Var	7 (%9)	10 (%34)	0,002
	Yok	75 (%91)	19 (%66)	
Kitlesel hastalık (>5cm)	Var	2 (%2)	7 (%24)	0,001
	Yok	80 (%98)	22 (%76)	
Monoklonal Protein	Var	13 (%23)	7 (%39)	0,233
	Yok	42 (%77)	11 (%61)	
Otoimmün hastalık öyküsü	Var	27 (%33)	7 (%24)	0,378
	Yok	55 (%67)	22 (%76)	
Lösemik tutulum	Var	15 (%18)	3 (%10)	0,393
	Yok	67 (%82)	26 (%90)	
Okkült HBV enfeksiyonu	Var	20 (%27)	13 (%39)	0,008
	Yok	55 (%73)	20 (%61)	

Tablo 12. Hastaların relaps veya refrakter hastalık gelişimi açısından laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Relaps Refrakter Hastalık Yok (n=82)	Relaps Refrakter Hastalık Var (n=29)	p
Albümin (g/dL)	4,19±0,39	3,94±0,56	0,01
Laktat Dehidrogenaz (U/L)	232,02±119,79	236,1±100,53	0,566
ß2-mikroglobulin (mg/L)	3,35±2,02	4,04±2,76	0,165
Serum IgA düzeyi (mg/dL)	219,57±151,56	212,65±154,64	0,762
Serum IgG düzeyi (mg/dL)	1171,69±540,61	1048,22±496,31	0,304
Lenfosit (10³/µL)	3,72±5,08	2,54±3,83	0,007
Hemoglobin (g/dL)	12,74±1,68	12,22±2,18	0,199
Trombosit (10³/µL)	219,73±92,85	233,86±99,36	0,426
Ki-67 oranı (%)	17,64±8,2	21,25±5,27	0,058

Çalışmaya alınan hastaların medyan izlem süresi 66 ay olarak saptanmıştır. Hastaların 22'si (%19.8) izlemde eksitus olurken, 89'u (%80.2) halen sağ ve izlemedir. Eksitus olan hastaların eksitus sebepleri incelendiğinde 5 (%18.1) hasta lenfoma progresyonu nedeniyle, 2 (%9.1) hasta agresif lenfoma transformasyonu nedeniyle, 9 (%45.4) hasta lenfoma dışı sebeple eksitus olurken 6 (%27.4) hastanın eksitus nedeni veri eksikliği nedeniyle bilinmemektedir.

Çalışmamızda primer refrakter hastalık indüksiyon tedavisi (bekle-gör stratejisi ile izlenen hastalar ve sadece antibiyoterapi alan hastalar dışlanmıştır.) sırasında ve bitiminden sonraki 6 ay içinde gelişen nüks hastalık olarak tanımlanmıştır. Buna göre hastaların 12'sinde (%13.6) primer refrakter hastalık görülmüştür. Sekiz hasta birinci sıra tedaviye refrakter yanıt ile izlemiştir, 4 hasta ilk 6 ay için nüks hastalık nedeniyle ikinci sıra tedaviler almıştır. Primer refrakter hastaların 6'sı (%50) izlemde eksitus olmuştur. Eksitus olan hastaların 3'ü primer hastalık progresyonu, 1'i agresif lenfoma transformasyonu, 2'si ise lenfoma dışı sebeplerden eksitus olmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların 6'sında izlemde agresif lenfoma transformasyonu izlenmiştir. Bu hastaların 4'ü kadın 2'si erkekti. Tüm hastalarda agresif lenfoma transformasyonu tanısı patolojik tanı ile koyulmuştur. Hastaların 5'i diffüz büyük B hücreli lenfomaya 1'i ise anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfomaya transforme olduğu görüldü.

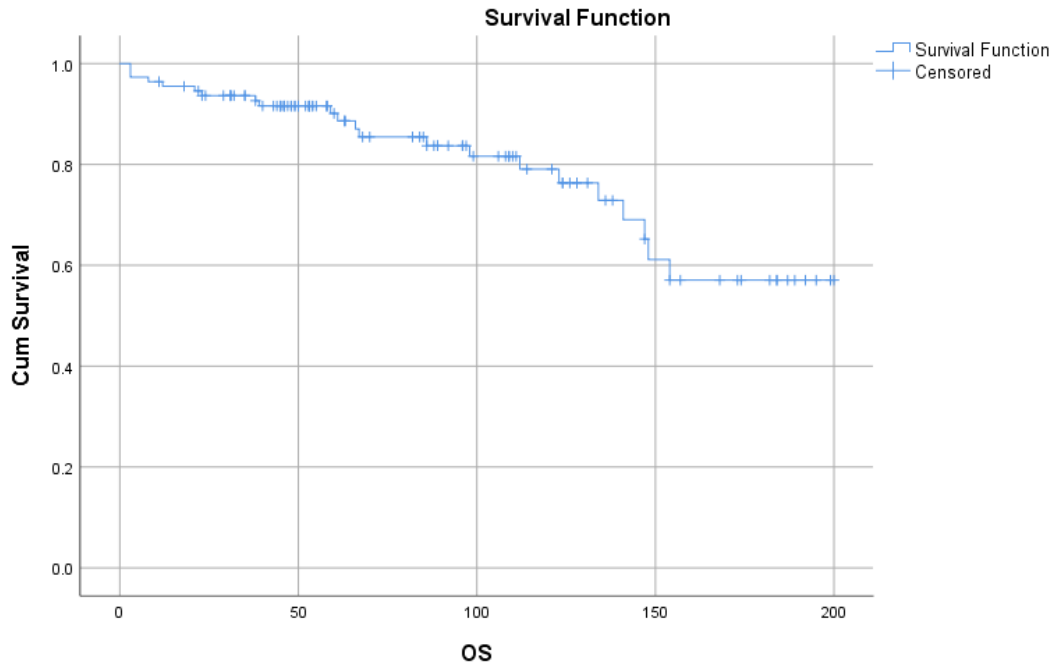
Agresif lenfoma transformasyonu olan hastaların 2'si EMZL, 2'si NMZL ve 2'si SMZL tanılıydı. EMZL olan hastalardan biri mide biri ise akciğer EMZL tanılıydı. Agresif lenfoma transformasyonu 1 hastada tanı anında, 1 hastada tedavisiz izlemde iken, 3 hastada ilk sıra tedavi sonrası, 1 hastada 5. sıra tedavi sonrası meydana geldi. Transforme olan hastaların 3'ünde okkült HBV enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Tedavisiz izlemde olan bir hastanın agresif lenfoma transformasyonu öncesi HBV reaktivasyonu geliştiği görülmüştür.



4.2 Sağkalım Analizleri

Çalışmamızın medyan takip süresi 66 (3-200) aydır. Yapılan sağkalım analizlerinde tüm hasta grupları dikkate alındığında ortalama OS $157,20 \pm 7,55$ ay (%95 güven aralığı (GA); 142,39-172,01) olarak hesaplandı, medyan OS verisine ulaşamadı. Hastaların 5 yıllık OS %90,1; 10 yıllık OS %79,1 saptandı. Sağkalım eğrisi Şekil 2'deki gibi gerçekleşti. Çalışmaya alınan hastaların ortalama PFS $136,03 \pm 8,71$ ay (%95 GA: 118,94-153-11), 5 yıllık PFS %75, 10 yıllık PFS %68,4 olarak saptanmıştır. Medyan PFS verisine ulaşamamıştır.

Şekil 2. MZL tanılı hastaların OS grafiği



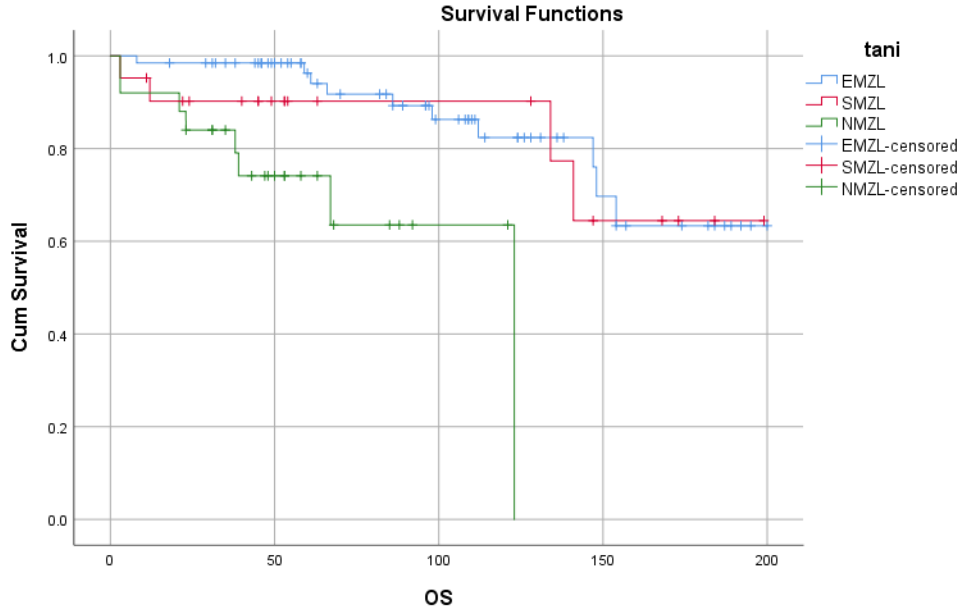
Hastalar cinsiyetlerine göre ayrıldığında erkek hastalarda ortalama OS $153,15 \pm 130,24$ ay kadın hastalar için ortalama OS $131,17 \pm 9,57$ ay olarak saptandı. OS ve PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.526$ ve $p=0,131$).

Hasta grupları tanılarına göre ayrıldığında EMZL hastalarında ortalama OS $168,89 \pm 8,34$ (%95 GA: 152,53-185,25) ay, SMZL hastalarında ortalama OS $164,43 \pm 14,85$ (%95 GA: 135,33-193,54) ay ve NMZL hastalarında ortalama OS $91,04 \pm 10,84$ (%95 GA: 69,78-112-29) ay olarak saptandı ($p=0,001$). Tanılarına göre sağkalım eğrileri Şekil 3'teki gibi gerçekleşti.

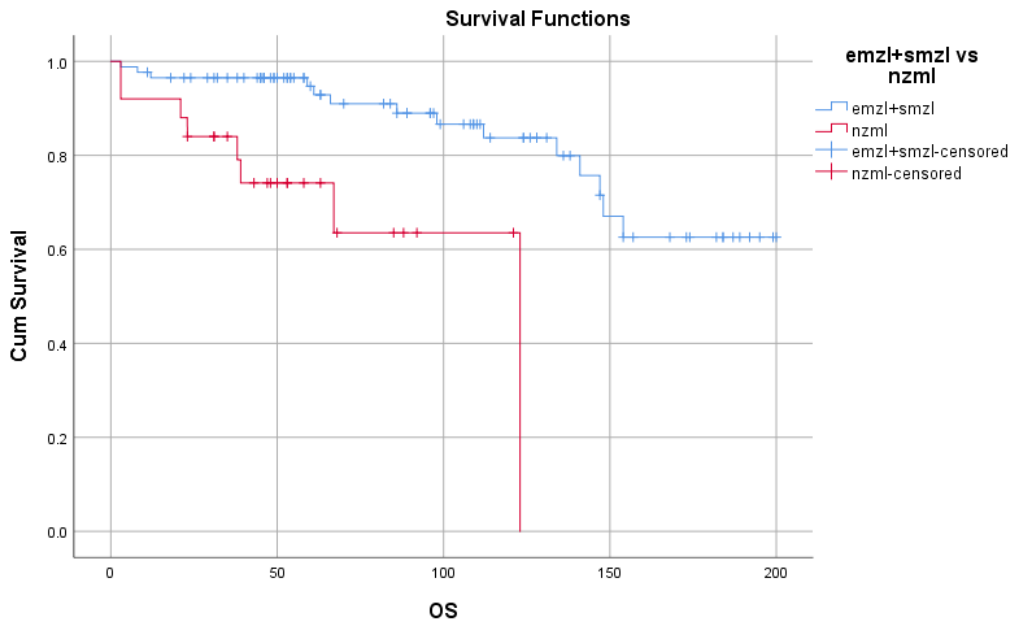
Sağkalımları yakın olan SMZL ve EMZL tanılı hastalar ile NMZL tanılı hastaların sağkalımları karşılaştırıldığında SMZL-EMZL grubunda ortalama OS $166,83 \pm 7,50$ (%95 GA:

152,12-181,53) olarak gerçekleşti. Sağkalım analizinde anlamlı farklılık saptandı ($p: <0,001$). Sağkalım eğrisine Şekil 4’teki gibi gerçekleşti.

Şekil 3. MZL alt tipine göre genel sağkalım eğrileri



Şekil 4. SMZL ve EMZL hastaları ile NMZL tanılı hastaların genel sağkalım eğrileri



Otoimmün hastalık varlığına göre hastalarda sağkalım analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmasa da otoimmün hastalığı olan grupta sağkalımın daha iyi olduğu görüldü ($p=0.081$).

Hastalar tanı anı evresine göre erken evre (evre 1-2) ve ileri evre (evre 3-4) olarak iki gruba ayrılarak sağkalım analizi yapıldı. Buna göre ileri evre hastalıkta OS'nin anlamlı derecede düştüğü belirlendi ($p=0,001$). Hastalar tanı anı ECOG performans skoruna göre düşük skorlu (ECOG-PS: 0-1) ve yüksek skorlu (ECOG-PS: 2-3-4) olarak ikiye ayrılarak sağkalım analizi yapıldığında yüksek skorlu hastalarda OS'nin anlamlı derecede düştüğü görüldü ($p<0,001$). Kitlemel hastalık varlığına göre sağkalım analizi OS'de anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,684$). Ancak hastalar PFS açısından değerdendirildiğinde; kitlemel hastalığı olan hastalarda medyan PFS 46 ay olarak saptanmıştır ve sağkalımda anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Hastalar tanı anında kemik iliğı tutulumu varlığına göre değerdendirildiğinde tanı anında kemik iliğı tutulumu olanlarda OS'nin ve PFS'nin anlamlı olarak düşük olduğı saptandı (sırasıyla $p=0.002$ ve $p=0,022$). Tanı anı lösemik tutulumu olan hastalarla olmayanlar arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,208$).

Monoklonal protein varlığına göre sağkalım açısından değerdendirildiğinde OS ve PFS açısından protein sekretuar hasta grubun sağkalımının anlamlı derecede düşük olduğı belirlendi (sırasıyla $p=0,046$ ve $p=0,049$). Paraproteinemisi olan hastalar IgM kappa ve diğerdeleri olarak gruplandırıldığında IgM kappa tipi sekresyonu yapan hasta grubunda sağkalımda azalma olduğı görüldü ancak istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p=0,092$). IgM tipi sekresyonu yapan hastalar ile diğerd tüm hastalar kıyaslandığında IgM tipi paraproteinemisi olan olgularda sağkalımda anlamlı azalma olduğı saptandı ($p=0,001$).

Primer refrakter hastalığı olan hastalar, olmayan hastalarla karşılaştırıldığında OS'de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,004$).

Çalışmaya alınan hastalar “bekle-gör stratejisi” ve sadece antibiyoterapi ile izlenen olgular çıkarılarak birinci sıra tedavi olarak sistemik tedavi (immünoterapi, kemoterapi, kemoimmünoterapi); cerrahi tedavi ve radyoterapi olarak üç gruba ayrıldığında sağkalımları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,407$). Kemoterapi ve kemoimmünoterapi alan hastaların sağkalımlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,009$).

Hastaların klinik demografik özelliklerine göre düzenlenmiş sağkalım analizi tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Hastaların genel sağkalımlarını ve progresyonsuz sağkalımlarını etkileyen klinik ve demografik verilerinin Log-rank analizi ile karşılaştırması

ÖZELLİKLER		TÜM HASTALAR (n=111)	SAĞ (n=89)	EX (n=22)	OS p değeri	PFS p değeri
Yaş	65 yaş ve üstü	37 (%33.3)	24	13	<0,001	0,033
	65 yaş altı	74 (%66.7)	65	9		
Cinsiyet	Erkek	53 (%47.7)	42	11	0,526	0,131
	Kadın	58 (%52.3)	47	11		
Erken Evre Hastalık (Evre 1-2)		55 (%49.5)	49	6	0,001	0,003
İleri Evre Hastalık (Evre 3-4)		56 (%50.5)	40	16		
ECOG	Düşük (0-1)	103 (%93)	87	16	<0,001	<0,001
	Yüksek (2-4)	8 (%7)	2	6		
Kemik iliği tutulumu	Var	44 (%44.4)	32	12	0,002	0,022
	Yok	55 (%55.6)	48	7		
B semptomu	Var	17 (%15.3)	11	6	0,002	<0,001
	Yok	94 (%84.7)	78	16		
Kitlesel hastalık (>5cm)	Var	9 (%8.1)	6	3	0,684	<0,001
	Yok	102 (%91.9)	83	19		
Monoklonal protein	Var	20 (%73.6)	15	5	0,046	0,049
	Yok	53 (%27.4)	48	5		
Ig alt tipi	IgM Kappa	9 (%45)	6	3	0,092 ^a	0,128 ^a
	Diğer	11 (%55)	10	1		
Agresif lenfoma transformasyonu	Var	6 (%5)	4	2	0,677	-
	Yok	105 (%95)	85	20		
Relaps/Refrakter hastalık	Var	29 (%26)	14	15	<0,001	-
	Yok	82 (%84)	74	8		
Otoimmün hastalık öyküsü	Var	34 (%31)	31	3	0,081	0,541
	Yok	77 (%69)	58	19		
Primer Refrakter Hastalık	Var	12 (%14)	6	6	0,004	-
	Yok	76 (%86)	62	14		
Tanı anı lösemik Tutulum	Var	18 (%16)	13	5	0,208	0,932
	Yok	93 (%84)	76	17		

^aIgM Kappa monoklonal gammopatisi olan hastalar ile diğer monoklonal gammopatisi olan hastalar karşılaştırılmıştır.

4.2.1 Ekstranodal MZL tanılı hastaların alt grup analizleri

Çalışmaya EMZL tanılı toplamda 65 hasta alındı. EMZL tanılı olguların en sık tuttuğu organlar sırasıyla mide, oküler-adneksa ve parotis beziydi. EMZL hastaların tuttuğu organlar ve sıklıkları Tablo 15'te gösterilmiştir. Tutulan organlara göre genel sağkalımlar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0,380).

Tablo 14. EMZL tanılı hastaların organ tutulumlarına göre dağılımı

	N	%
Mide	26	%40
Oküler adneksa	9	%13.8
Parotis	8	%12.3
Akciğer	7	%10.8
Cilt	4	%6.2
Karaciğer	2	%3.1
Prostat	2	%3.1
Tükürük bezi	1	%1.5
Tiroid	1	%1.5
Meme	1	%1.5
Bukkal doku	1	%1.5
Böbrek	1	%1.5
Plevral	1	%1.5
Kalın bağırsak	1	%1.5
Toplam	65	%100

Mide MALT lenfomalı 26 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların tanı anında 10'u (%38.5) evre 1, 10'u (%38.5) evre 2, 1'i (%3.8) evre 3 ve 5'i (%19.2) evre 4'tü. Hastaların 16'sında (%61.5) tanı anında *H. pylori* pozitifliği mevcuttu. Tanı anında *H. pylori* pozitif olan hastaların 1'inin *H. pylori* eradikasyon kontrolüne veri eksikliği nedeniyle erişilememiştir. Kalan 15 hastadan 14'ünde (%93.3) *H. pylori* eradikasyonu başarılı olmuştur. Mide MALT lenfomalı olguların 8'inde (%30.7) yalnızca *H. pylori* eradikasyon tedavisi yeterli olmuştur. Bu hastalardan 6'sı tanı anında evre 1, 2'si evre 4 hastalık ile izleme alınmıştır. Hastaların 10'una (%55.5) R-CHOP-like rejim, 5'ine (%27.7) CHOP-like rejim, 2'sine (%11.1) RB rejimi, 1'ine (%5.5) radyoterapi tedavisi uygulanmıştır. Hastaların *H. pylori* serolojisi varlığına göre yapılan genel sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,229$). Bir mide MALT lenfoma tanılı hastada izleminin 76. ayında yapılan endoskopisinde erken evre mide adenokarsinomu tanısı saptanmıştır, hasta total gastrektomi sonrası kür ile izlemedir. Bir kalın bağırsak EMZL tanılı olgu izleminin 146. ayında pankreas adenokarsinomu tanısı almış olup tanıdan 2 ay sonra eksitus olmuştur.

Oküler adneksiyal EMZL'li olgulardaki *C. psittaci* sıklığına etkenin serolojisi merkezimizde çalışılmadığı için erişilememiştir. Oküler adneksiyal EMZL'li sadece 2 olguya antibiyoterapi tedavisi verilse de sonrasında ek tedavi gereksinimi olmuştur.

EMZL hastaları prognostik olarak MALT-IPI skoruna göre gruplandırılmıştır. Hastaların tanı anındaki LDH değeri olarak laboratuvarımızın üst sınır değeri olan 220U/L alınmıştır. Buna göre çalışmaya alınan hastalardan 32'si (%49,2) düşük, 19'u (%29,2) orta ve 14'ü (%21,5) yüksek riskli olarak değerlendirildi. Gruplar arasında OS açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,154$). Düşük ve orta riskli hastalar ile yüksek riskli hastalar karşılaştırıldığında sağkalım açısından düşük ve orta riskli grupta sağkalım avantajı gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,112$).

EMZL hastalarında ortalama OS $168,89 \pm 8,34$ ay (%95 GA: 152,53-185,25) saptanmış olup 5 yıllık OS %96,3, 10 yıllık OS %82,4 olarak saptanmıştır. EMZL hastalarının ortalama PFS süresi $146,20 \pm 10,52$ ay (%95 GA: 125,58-166,83) saptanmış olup 5 yıllık PFS %80,6, 10 yıllık PFS %73,3 olarak saptanmıştır.

Tablo 15. EMZL tanılı hastaların MALT-IPI skorlamasına göre risk grupları

	N	%
Düşük risk	32	%49,2
Orta Risk	21	%32,3
Yüksek Risk	12	%18,5
Toplam	65	%100

Mide MALT lenfoma hastaları ile mide-dışı EMZL hastaları OS ve PFS açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık belirlenmemiştir (sırasıyla $p=0,577$ ve $p=0,386$). Kötü prognozlu gittiği bilinen akciğer EMZL hastaları ile akciğer-dışı EMZL hastalarını karşılaştırıldığında OS ve PFS açısından akciğer-dışı EMZL lehine anlamlı farklılık gözlemlenmiştir (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,028$).

4.2.2 Splenik MZL tanılı hastaların alt grup analizleri

Çalışmaya toplam 21 SMZL tanılı olgu alınmıştır. Hastalarda SMZL açısından predispozan olduğu bilinen HCV enfeksiyonu yoktu, hastaların 5'inde (%23,8) okkült HBV enfeksiyonu mevcuttu. Hastalar IIL prognostik indeksine ve SMZLSG prognostik indeksine göre ayrı ayrı gruplandırıldı. IIL'ye göre hastaların 6'sı (%28,6) düşük riskli, 5'i (%23,8) orta riskli ve 10'u (%47,6) yüksek riskliydi; SMZLSG prognostik indekse göreyse hastaların 6'sı (%28,6) düşük riskliydi, 12'si (%57,1) orta riskliydi ve 3'ü (%14,3) yüksek riskliydi. Hastaların sağkalım analizleri yapıldığında IIL ve SMZLSG'nin risk gruplarını iyi ayırt edemediği gözlemlendi (OS için sırasıyla $p=0,980$ ve $p=0,108$; PFS için sırasıyla $p=0,545$ ve $p=0,268$).

Tablo 16. SMZL tanılı hastaların IIL ve SMZLSG prognostik indekslerine göre risk grupları

	IIL		SMZLSG	
Düşük	6	%28.6	6	%28.6
Orta	5	%23.8	12	%57.1
Yüksek	10	%47.6	3	%14.3
Toplam	21	%100	21	%100

4.2.3 Nodal MZL tanılı hastaların alt grup analizleri

Çalışmaya NMZL tanılı 25 hasta alındı. Hastalardan bir tanesi HCV enfeksiyonu taşıyıcısıydı. Hastalar FLIPI skorlamasına göre risk gruplarına ayrıldı. Buna göre hastaların 7'si (%28) düşük riskli, 4'ü (%16) orta riskli ve 14'ü (%56) yüksek riskli olarak değerlendirildi. Hastaların sağkalım analizleri yapıldığında FLIPI'nin risk gruplarını iyi ayırt edemediği gözlemlendi (OS için $p=0,978$; PFS için $p=0,324$). NMZL tanılı bir hasta izleminin 11. ayında evre 3 akciğer adenokarsinomu tanısı almıştır, tıbbi onkoloji tarafından kemoradyoterapi sonrasında rutin izleme alınmıştır.

Tablo 17. NMZL tanılı hastaların FLIPI'ye göre risk grupları

	N	%
Düşük risk	7	%28
Orta Risk	4	%16
Yüksek Risk	14	%56
Toplam	25	%100

4.2.4 Agresif lenfoma transformasyonu olan hastaların alt grup analizi

Hastaların tümü agresif lenfoma transformasyonu tanısını patolojik olarak almıştır. Hastaların tanı anından transformasyona kadar geçen süre medyan 38,5 (10-65) ayda olduğu görülmüştür. Hastaların transformasyon sonrası ortalama izlem süresi 55,3 ay, medyan izlem süresi 18,5 (1-174) aydır. Agresif lenfoma transformasyonu olan hastaların 2'si ex olurken, 4'ünün izlemi devam etmektedir. Agresif lenfoma transformasyonu olan hastaların transformasyon öncesi, sonrası tedavileri ve tedavi yanıtları Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. Agresif lenfoma transformasyonu olan hastaların transformasyon öncesi sonrası aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları

	Transformasyon öncesi tedaviler*	Tedaviye en iyi yanıt**	Transformasyon sonrası tedaviler	Tedaviye en iyi yanıt**
Hasta 1	R-CVP, R-ESHAP, RB-Copanlisib***, RB ve ibrutinib	PR	<i>Tedavi verilemeden eksitus</i>	-
Hasta 2	-	-	R-CHOP, R-DHAP, Belinostat	PR
Hasta 3	Splenektomi ve CHOP	CR	R-CHOP	CR
Hasta 4	Splenektomi	PR	<i>Tedavi verilemeden eksitus</i>	-
Hasta 5	R-CHOP	PR	Otolog kök hücre nakli	CR
Hasta 6	-	-	CVP+Radyoterapi	CR

*Tedaviler kronolojik sıraya göre yazılmıştır. **Doku tanısı sonrası verilen ilk sıra tedaviye verilen en iyi yanıt esas alınmıştır ***Karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle sadece 2 kür tedavi almıştır.

5. TARTIŞMA

MZL'ler tüm NHL'ler içinde en sık görülen 3. lenfoma tipidir ve tüm B hücreli lenfomaların %7-8'ini oluşturmaktadır (3,4). MZL, indolen seyirli olup yapılan çalışmalarda coğrafi bölgelere göre ortanca yaşının 50-69 yaş aralığında görülebildiği, erkek kadın oranının yaklaşık 1.1 civarında olduğu bilinmektedir (2,9,15,136). Bizim çalışmamızda tanı anı ortanca yaş 58 olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların çoğuna otoimmün hastalık eşlik etmesinin yaş ortalamasını düşürmüş olabileceğini ve kadın oranını artırmış olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda hastaların erkek kadın oranı 0.91 olarak sonuçlanmıştır. Ancak yapılan analizlerde cinsiyetin genel sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır ($p=0,526$). Bizim çalışmamıza alınan hastaların üçte biri geriatrik popülasyondaydı ve OS'leri geriatrik olmayan hasta grubuna göre anlamlı derece düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

MZL olgularının alt tiplerinin sıklığı literatürde değişkendir. Ancak, çeşitli epidemiyolojik verilere göre EMZL MZL'lerin %50-70'ini, NMZL %10-20'sini ve SMZL %10-20'sini oluşturduğu görülmektedir (3,5). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların %58.6'sı EMZL, %22,5'i NMZL, %18.9'u SMZL tanılı olup literatürle benzerdi. EMZL, SMZL ve NMZL tanılı olguların sırasıyla %25, %71 ve %80'i tanı anında evre 4 hastalıktaydı. Bu açıdan da hastalarımız literatür verilerine benzerdi (11,62,67,77,81).

Kemik iliği tutulumunun sıklığı ile ilgili literatürde farklı veriler mevcuttur. Çalışmalarda EMZL, SMZL ve NMZL tanılı hastalarında sırasıyla kemik iliği tutulumu %14-25, %31-95 ve %41-73 saptanmıştır. Bu üç alt tip birlikte değerlendirildiğinde için kemik iliği tutulumunun %45-53 hastada görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. (63,67,76,79,137). Kemik iliği tutulumu ile sağkalım arasındaki ilişki tartışmalıdır. Sağkalımı etkilediğini ve etkilemediğini bildiren yayınlar mevcuttur (134,138). Bizim serimizde kemik iliği biyopsisi yapılan hastalar içinde kemik iliği tutulumu yaklaşık %55 idi. Tek tek alt tiplere baktığımızda EMZL hastalarında %21, SMZL hastalarında %67, NMZL hastalarında ise literatüre göre artmış olarak %82 oranında kemik iliği tutulumu görülmüştür. NMZL hastalarında artmış oranda kemik iliği tutulumu görülmesi kısıtlı hasta sayısına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda kemik iliği tutulumunun OS'yi anlamlı derecede azalttığı görülmüştür ($p=0,002$).

Literatürde MZL hastalarında B semptomu gelişim sıklığı %11.3-39.4 aralığında bildirilmektedir (81,139). Literatürde EMZL hastalarında B semptomu varlığı ile sağkalım açısından anlamlı ilişki saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (79,134,140). Bizim

çalışmamızda B semptomu %15.3 hasta görülmüş olup literatür ile tutarlılık göstermekteydi. B semptomu ile OS ve PFS arasında, literatüre benzer şekilde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$).

MZL etyopatogenezinde enfeksiyöz patojenlerin yol açtığı kronik antijenik stimülasyon sorumlu tutulmaktadır (3,6). Mide MALT lenfomalı olgularda *H. pylori* enfeksiyonu yaklaşık %90 hastada görülebilmektedir (16,17). Çalışmamızda *H. pylori* enfeksiyonu hastaların 16'sında (%61.5) saptanmış olup literatürün çok altındadır. Hastaların 6'ına hızlı üreaz testi (CLO test), 20'sine histopatolojik inceleme (hematoksilen-eozin boyanması ile Giemsa boyaması) yolu *H. pylori* testi yapılmıştır. Aktepe ve ark. Türk toplumunda yaptığı *H. pylori* testlerini karşılaştırdığı bir çalışmada histopatolojik incelemenin ancak %64,4 hastada pozitif sonuç verdiği görülmüştür (141). Gisbert ve ark. yaptığı bir meta-analizde histopatolojik incelemenin sensitivitesi %70 bulunmuştur (142). Hastalarda literatüre göre daha düşük oranda *H. pylori* pozitifliği saptanmasında hastaların biyopsi öncesi yakın zamanlı antisekretuar tedavi ve/veya antibiyoterapi almış olması, preparatı inceleyen patoloğların öznel yorumları ve tanı testinin kısıtlılıkları yanlış negatif test sonuçlarına yol açmış olabilir (96,141,143). Çalışmamızda tanı anında *H. pylori* pozitif ve negatif olan hastaların genel sağkalımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,229$).

MZL etyopatogenezinde otoimmün hastalıkların rolü olduğu bilinmektedir (6,27,28). Wöhrer ve ark. EMZL hastalarıyla yaptığı bir çalışmada relaps refrakter hastalık gelişimi ile otoimmün hastalıklar arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır, yazarlar otoimmün hastalığı olan hastaların daha genç yaşta EMZL tanısı aldığını ve daha sık mide-dışı hastalık görüldüğünü bildirmişlerdir (144). Kleinstern ve ark. yaptığı otoimmün hastalık varlığı ile lenfoma prognozu ilişkisini araştıran bir kohort çalışmasındaysa otoimmün hastalık varlığının MZL hastalarında OS ve olaysız sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada yalnızca sekiz otoimmün hastalık araştırılmıştır, tanılar hasta beyanına bağlıdır ve birçok otoimmün hastalık dikkate alınmamıştır (145). Bizim çalışmamızda da diğer iki çalışmaya benzer şekilde otoimmün hastalığı olan hastalar olmayanlara göre daha genç yaşta tanı almışlardı (sırasıyla ortalama 55-59) ve otoimmün hastalığı olan hastalarda mide dışı EMZL mide EMZL'lilere göre daha sıkı (sırasıyla %56.5-%43.5). Çalışmamızda diğer iki çalışmaya benzer şekilde otoimmün hastalık varlığı ile PFS ve OS açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,541$ ve $p=0,081$). Ancak diğer iki çalışmanın aksine otoimmün hastalık varlığının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da OS'yi artırdığı görülmüştür. Diğer iki çalışmaya ve bizim çalışmamıza alınan

hastaların otoimmün hastalıklarının dağılımları, otoimmün hastalıkların hastalık aktivitelerinin sağkalım açısından farklılıklara yol açmış olabileceği düşünülmüştür.

Türkiye HBV için orta endemik düzeyde ülkelerden olup TURHEP çalışmasına göre yüzey antijeni pozitifliği oranı %4, kor antijeni oranı %30 civarındadır (146). Okay ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada HBV enfeksiyonunun SMZL açısından bağımsız bir risk faktörü ve prognostik faktör olabileceği bildirilmiştir (147). Li ve ark. yaptığı çok merkezli bir çalışmada mide dışı EMZL hastalarda prognozu öngördürücü bir nomogram tasarlanmıştır ve yüzey antijeni pozitifliği ile sağkalım arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamıza alınan hastalarımızda da 5 (%5.1) hastada yüzey antijeni pozitifliği, 33 (%34.7) hastada kor antijeni pozitifliği saptanmış olup genel popülasyondan hafif yüksekti. Kor antijeni varlığı açısından MZL alt tipleri arasında fark yoktu ($p=0,527$). Kor antijeni ve yüzey antijeni varlığı ile tüm hastalar arasında OS açısından ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,173$ ve $p=0,343$). SMZL alt grubunda yapılan analizde yine benzer şekilde sırasıyla kor antijeni ve yüzey antijeni varlığı ile OS arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,310$ ve $p=0,483$). Kor antijeni varlığı ile PFS’de arasında anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,008$).

MZL hastalarında monoklonal gammopati gelişim sıklığı alt tiplere göre değişkenlik göstermekle birlikte %19-33 sıklığında görülmektedir (71,76,140). Ren ve ark. yaptığı bir çalışmada monoklonal gammopatinin ileri evre hastalık, kemik iliği tutulumu ve tedavilere azalmış yanıt ile ilişkili olduğu ve monoklonal gammopati varlığının NHL için prognostik bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. IgM tipi monoklonal gammopatisi olan hastalar ile diğer hastalar kıyaslandığında sağkalımda anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (140). Bizim çalışmamızda hastaların 20’sinde (%27) monoklonal gammopati mevcuttu. Hastalarda baskın olarak (%55) IgM tipi monoklonal gammopati olduğu görülmüş olup literatür ile uyumluydu. Yapılan sağkalım analizleri literatür ile benzer şekilde monoklonal gammopatinin OS ve PFS’de azalmaya yol açtığını gösterdi (sırasıyla $p=0,046$ ve $p=0,049$). IgM tipi sekresyon yapan hastalar ile diğer tüm hastalar kıyaslandığında literatürle benzer şekilde sağkalımda anlamlı azalma olduğu saptandı ($p=0,001$).

MZL hastalarında tedavi modaliteleri hastalığın tipi, evresi, eşlik eden predispozan faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Güncel tedavi kılavuzları incelendiğinde lokal evre hastalıklarda tutulu alan radyoterapisi ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (7,8). Çalışmamızda hastaların yalnızca 5’ine (%4.5) ilk sıra tedavi olarak radyoterapi uygulanmıştır.

Radyoterapi uygulanan hastaların tümü Evre 1 EMZL tanılı olgular olup 1 hastaya radyoterapi sonrası 19. ayda, 1 hastaya 136. ayda nüks hastalık nedeniyle R-CHOP kemoterapisi verilmiştir. Merkezimizde radyoterapinin, özellikle oküler-adneksiyal EMZL’de, lokal ve sistemik yan etkilere yol açabilmesi, kemoterapi tedavisiyle deneyimin daha fazla olması nedeniyle daha sık tercih edilmektedir (148,149). Conconi ve ark. yaptığı bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde tüm MZL hastalarının %4’ünde radyoterapi uyguladığını bildirmiştir (63). Literatür incelendiğinde Ortega ve ark. yaptığı erken evre MZL hastalarının alındığı kemoterapi ile radyoterapi alan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada benzer sağkalımları sağladığı görülmüştür (150). Bizim çalışmamızda da erken evre radyoterapi tedavisi alan ve kemoterapi veya kemoimmünoterapi alan hastaların OS’leri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,829$).

Olszewski ve ark. yaptığı 1995-2009 yılları arasında takip edilen MZL tanılı hastaların alındığı, medyan takip süresinin 42 ay olduğu bir çalışmada 5 yıllık OS %71,5, 10 yıllık OS %53 olarak saptanmıştır (81). Conconi ve ark. yaptığı başka bir çalışmada MZL hastalarının medyan OS 174 ay, medyan PFS 60 ay olarak saptanmıştır. Medyan takip süresinin 57,6 ay olduğu bu çalışmada ise 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım %93, 10 yıllık hastalık spesifik sağkalım %84 saptanmıştır (63). Çalışmamız medyan takip süresi 66 ay olması ile literatürdeki birçok çalışmadan ayrılmaktadır. Yapılan sağ kalım analizlerimizde tüm MZL hastalarında 5 yıllık OS %90,1; 10 yıllık OS %79,1; 5 yıllık PFS %75,2; 10 yıllık PFS %68,4 saptanmıştır. Çalışmamızda medyan OS ve PFS sürelerine erişilememiştir.

Her ne kadar EMZL, SMZL için valide edilmiş prognostik indeksler mevcutsa da tüm MZL hastalarında prognozu öngörmeyi sağlayacak bir indeks hâlihazırda mevcut değildir. Ayrıca, bizim çalışmamızda MZL alt tipleri için kullanılan bu prognostik indeksler hastaların prognozlarını ve sağkalımlarını iyi belirleyememiştir. Bu amaçla Luminari ve ark. tarafından yapılan FIL-NF10 çalışmasında sistemik tedavi alan MZL hastalarında, tanıdan itibaren 24 ay içinde PD ile izlenen hastaların progresyon sonrası yaşam süresi ile PD ile izlenmeyen hastaların takiplerinin 24. ayından sonraki sağkalımları karşılaştırılmıştır. Ortalama takip süresi 43 ay olan çalışmada ilk 24 ayda PD ile izlenen hastalarda progresyon sonrası 3 yıllık OS %53 saptanırken, PD izlenmeyen hastalarda (24. aydan sonraki) 3 yıllık OS %88 olarak bulunmuştur (151). Bizim çalışmamızın verilerini bu çalışmanın planlamasına uygun şekilde Kaplan-Meier yöntemi ve Log-rank (Mantel-Cox) analizi ile değerlendirdiğimizde 24 aydan önce PD ile izlenen 16, PD ile izlenmeyen 43 hasta saptandı. Bu iki hasta grubu ile karşılaştırıldığında PD ile izlenen grubun ortalama OS $97,25 \pm 18,4$ ay, PD ile izlenmeyen grubun ortalama OS

131,76±11,08 ay bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ilk 24 ayda PD izlenen hasta grubunda 3 yıllık OS %62,5; 5 yıllık OS %50; PD izlenmeyen grupta 3 yıllık OS %91,5; 5 yıllık OS %83,1 bulunmuştur. İki grup arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,026). Çalışmamızın sonuçları literatür ile benzer sonuçlanmış olup farklılıkların kısıtlı hasta sayımızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

FIL-NF10 çalışması (151) ilk sıra tedavi olarak kemoterapi, immünoterapi veya kemoimmünoterapi tedavisi alan hastaların prognozunu tahmin etmeyi amaçlayan bir çalışmadır. Biz bu çalışmayı ilk sıra tedavi olarak cerrahi eksizyon ve/veya radyoterapi tedavisi alan hastaları da ekleyerek tekrar analiz ettik. Buna göre çalışmamızda 24 aydan önce PD ile izlenen 18, PD ile izlenmeyen 65 hasta saptandı. PD ile izlenen grubun progresyon sonrası medyan OS süresi 65 ay (%95 GA: 0-147); 3 yıllık OS %61,1; 5 yıllık OS %50,9 saptanmıştır. PD ile izlenmeyen grupta (24. aydan sonra) medyan OS süresine ulaşamamıştır, 3 yıllık OS %94,5; 5 yıllık OS %85,9 bulunmuştur. İki grup arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001). Buna göre ilk sıra tedavi olarak cerrahi eksizyon veya radyoterapi alan hastaların eklendiği bu analizde de sağkalım sonuçları FIL-NF10 çalışması ile benzer bulunmuştur. Bu da ilk sıra tedavide kemoterapi dışı indüksiyon tedavisi alan hastaların da ilk 24 ayda relaps veya refrakter hastalık görülmesinin kötü prognozla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak daha geniş çaplı hasta popülasyonlarında ve uzun takip süreli çalışmalarda bu hipotezin test edilmesi gereklidir.

İndolen lenfomalarda agresif lenfoma transformasyonu fazlaca çalışmanın olduğu bir alandır (152). Ancak, MZL'nin agresif lenfoma transformasyonu nadir görülen bir hastalığın nadir bir dönüşümü olduğu için literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Conconi ve ark. yaptığı MZL hastalarında agresif lenfoma transformasyonunu predikte eden faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada hastaların %3,8'inde agresif lenfoma transformasyonu görülmüş, sadece tanı anında LDH yüksekliği transformasyon açısından anlamlı bulunmuştur (63). Alderuccio ve ark. yaptığı geniş bir kohort çalışmasında hastaların %7,5'inde agresif lenfoma transformasyonu görülmüştür. LDH yüksekliği, ilk sıra tedaviye CR yanıt alınmaması ve tanı anında 4'ten fazla lenf nodu bölgesinde tutulum olması agresif lenfoma transformasyonu için başlıca prediktörler olarak belirlenmiştir (153). Maeshima ve ark. EMZL tanılı hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %8'nin agresif lenfoma transformasyonu saptanmıştır. Hastaların tanı anında ileri evre olmasının lenfoma transformasyonu riskini artırdığı ve sağkalımı azalttığı görülmüştür (154). Meyer ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların %11,6'sında agresif

lenfoma transformasyonu görülmüştür. Artmış LDH düzeyi ve hastalarda ek malignensi eşlik etmesinin agresif lenfoma transformasyonu gelişiminde risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (139). Literatürde agresif lenfoma transformasyonu ile ilişkilendirilen faktörler hastalarımızda da araştırılmış olup veriler Tablo 20’de paylaşılmıştır. Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamıza alınan hastaların %5,4’ünde agresif lenfoma transformasyonu görülmüştür. Çalışmamızda ortalama transformasyon süresi $36,6 \pm 23,55$ ay, medyan 38.5 (10-65) aydı. Literatürde agresif lenfoma progresyonu ile ilişkilendirilen faktörler bizim kısıtlı sayıdaki hasta grubumuzda analiz edildiğinde Ki-67 oranı ve LDH düzeyi ile agresif lenfoma transformasyonu gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken (sırasıyla $p=0,042$ ve $p=0,045$); ileri evre hastalık ile agresif lenfoma transformasyonu gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,206$). Tanı anı tutulan lenf nodu sayısı çalışmamızda analiz edilmediği için test edilememiştir. Çalışmamızın izlem süresi içinde malignite tanısı alan 3 hasta olmuş olup 3 hastada da agresif lenfoma transformasyonu gerçekleşmemiştir. Ancak malignite tanısı almış olan 2 hastada relaps refrakter hastalık izlenmiştir. Hastalarımızdan 2’si agresif lenfoma transformasyonu sonrası tedavi alamadan eksitus olmuştur. Kalan 4 hastadan 3’ü CR ile halen izlemdeyken, bir hastaya agresif lenfoma transformasyonu sonrasında verilen ilk sıra tedaviye refrakter yanıt vermesi nedeniyle belinostat tedavisi başlandığı görülmüştür.

Tablo 19. Agresif lenfoma hastalarının progresyonu ile ilişkili faktörlerin analizi

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6
Tanı	NMZL	NMZL	SMZL	SMZL	EMZL	EMZL
Tanı anı tutulan lenf nodu sayısı >4	+	+	-	-	+	-
İlk Sıra tedaviye yanıt	PR	-	CR	PR	PR	-
Malignite öyküsü	-	-	-	-	-	-
LDH yüksekliği*	+	+	-	-	+	+
Tanı anı evre	4	4	4	4	4	2
Transformasyon sonrası izlem süresi (ay)	2	15	117	1	22	175
Son izlem notu	PD	PD	CR	PD	CR	CR
Sağkalım	Eksitus	Sağ	Sağ	Eksitus	Sağ	Sağ

*LDH yüksekliği sınırı olarak laboratuvarımızın referans değeri olan 220U/L kabul edilmiştir.

MZL, tedavisinde ve tedavi modalitelerinde son yıllarda yeni gelişmeler olan, nadir görülen bir hastalıktır. Güncel medikal tedavilerin hastalık seyri üzerine etkisi ile alakalı bütüncül perspektiften bakan, geniş hasta popülasyonlu uzun erimli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma Türkiye'nin en büyük üçüncü kenti olan İzmir'de, bölgesinde referans kliniklerden biri olan merkezimizde yapılmıştır. Çevresindeki birçok şehirden ve yerleşim yerinden hastanın tedavi ve takibi yapıldığı için ülkemiz özelinde büyük bir popülasyonu yansıtmaktadır. Çalışmamız ülkemizde MZL tanılı hastalar üzerine yapılan en geniş popülasyonlu çalışmadır. Çalışmamızın medyan takip süresi 66 ay olmasıyla da literatürdeki birçok çalışmadan ayrılmaktadır. Ayrıca MZL prognozu üzerinde etkili birçok prognostik faktör ve prognostik skorum sistemi karşılaştırılmış ve analiz edilmiştir.

Ancak, bununla birlikte çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızın retrospektif olması başlıca sınırlılığımızdır. Her hasta grubu için yeterli düzeyde hasta içermemektedir. Uzun takip süresi olması nedeniyle bazı tespit edilemeyen karıştırıcı faktörler istatistiksel analizlerde anlamlı sonuçlara ulaşamamasına yol açmış olabilir. Bunun yanında hastalarımıza ait karyotip, sitogenetik analiz sonuçlarına ulaşamadığı için bunlarla ilgili istatistiksel analizler de yapılamamıştır. Bu problemleri aşmak için çok merkezli, prospektif, hastaların yakın izlendiği çalışmalar, daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği klinik çalışmaların yapılması gerektiği görüşündeyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak MZL farklı klinik özellikleri, heterojen seyri, tahmin edilemez davranış özellikleri ile birçok lenfoma türünden ayrılan indolen seyirli nadir bir lenfoma türüdür. Her ne kadar indolen seyir gösterse de hastalık sık relapslarla seyredebilmektedir ve bu yüzden bu nadir hastalığın prognozu ve sağkalımı üzerine etkili faktörler önemli bir çalışma alanıdır.

Biz çalışmamızda MZL'nin klinik ve demografik özelliklerini incelerken özellikle hastalığın prognozu üzerine etkili olabilecek birçok faktörün sağkalım üzerine etkili olduğunu gördük. Agresif lenfoma transformasyonu olan hasta grubunun klinik özelliklerini, prognozu üzerine etkili olduğu düşünülen değişkenleri analiz ettik. Bu hasta grubunda LDH düzeyinin ve Ki-67 oranının diğer hastalara göre daha yüksek olduğunu saptadık.

. Çalışmamızda MZL tanılı olgularda hastalığın prognozu üzerine etkili olabilecek birçok faktör analiz edilmiş olsa da literatürde bizim sonuçlarımıza benzer veya karşıt sonuçlara ulaşan birçok farklı çalışma bulunmaktadır. MZL hastalarının prognozunu öngöreceği güvenilir biyomarkerlar önemli bir çalışma alanıdır. İlerleyen dönemde yapılacak geniş çaplı prospektif çalışmalarda saptanacak yeni biyomarkerların, hastalığın prognozu ve tedavisi ile ilişkili daha güvenilir birer yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

7. REFERANSLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
2. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-hodgkin lymphoma subtypes: The interLymph non-hodgkin lymphoma subtypes project. *J Natl Cancer Inst - Monogr* 2014;130-44.
3. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
4. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66:443-59.
5. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 20]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/
6. Bracci PM, Benavente Y, Turner JJ, Paltiel O, Slager SL, Vajdic CM, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for marginal zone lymphoma: The interLymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project. *J Natl Cancer Inst - Monogr* 2014;52-65.
7. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet] Elsevier Ltd.; 2020;31:17-29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.010>
8. National Comprehensive Cancer Network. B-cell lymphomas (NCCN guidelines version 5.2022). [Internet]. 2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
9. Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, Check DP, Curtis RE, Weisenburger DD, et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on

- primary anatomic site. *Br J Haematol* 2014;165:67-77.
10. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1983;52:1410-6.
 11. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003;101:2489-95.
 12. Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, Martelli M, Poletti V, Zaja F, et al. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol United States*; 1999;17:1254.
 13. Türkyılmaz M, Öztürk M, Dünder S, Ergün AK, Sevinç A, Tütüncü S, et al. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 [Internet]. Kara F, Keskinçilic B, editors. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2021. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
 14. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, Bast M, et al. Non-hodgkin lymphoma in the developing world: Review of 4539 cases from the international Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica* 2016;101:1244-50.
 15. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2015;112:1575-84.
 16. Wotherspoon A, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.
 17. Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, Cardinale V, Spinelli GP, et al. Primary Low-grade and High-grade Gastric MALT-lymphoma Presentation. *J Clin Gastroenterol* [Internet] 2010;44. Available from: https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2010/05000/Primary_Low_grade_and_High_grade_Gastric.8.aspx
 18. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Bosshard G, Cazzaniga G, Pedrinis E, et al. Molecular

- Analysis of the Progression from *Helicobacter pylori* –Associated Chronic Gastritis to Mucosa-Associated Lymphoid-Tissue Lymphoma of the Stomach . *N Engl J Med* 1998;338:804-10.
19. Ferreri AJM, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:586-94.
 20. Bartlett JG. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *campylobacter jejuni*. *Infect Dis Clin Pract* 2004;12:382-382.
 21. Roggero E, Zucca E, Mainetti C, Bertoni F, Valsangiacomo C, Pedrinis E, et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol United States*; 2000;31:263-8.
 22. Adam P, Czapiewski P, Colak S, Kosmidis P, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Prevalence of *Achromobacter xylosoxidans* in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in different regions of Europe. *Br J Haematol* 2014;164:804-10.
 23. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, Paulli M, Bruno R, Passamonti F, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol* [Internet] Elsevier Masson SAS; 2007;18:346-50. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl388>
 24. Maso LD, Franceschi S. Hepatitis C Virus and Risk of Lymphoma and Other Lymphoid Neoplasms : A Meta-analysis of Epidemiologic Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2078-85.
 25. Arcaini L, Paulli M, Burcheri S, Boveri E, Rossi A, Spina M, et al. Clinical Features and Prognostic Assessment of Nodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma, a Rare Disease with Follicular-Like Behaviour. *Blood* 2006;108:2427-2427.
 26. Arcaini L, Paulli M, Rossi A, Passamonti F, Motta T, Montanari M, et al. Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma : clinical features and prognostic assessment of a rare disease. *Br J Haematol* 2006;136:301-4.
 27. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid

- malignancies. *Int J Cancer* 2009;125:398-405.
28. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008;111:4029-38.
 29. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
 30. King RL, Kurtin PJ. Small B-Cell Lymphomas. In: Hsi E, editor. *Hematopathology* 3rd ed. Elsevier Inc.; 2018. p. 248-65.
 31. Molina TJ, Lin P, Swerdlow SH, Cook JR, Molina TJ, Lin P, et al. Marginal Zone Lymphomas With Plasmacytic Differentiation and Related Disorders.
 32. Isaacson PG, Matutes E, Burke M, Catovsky D. The Histopathology of Splenic Lymphoma With Villous Lymphocytes. *Blood* [Internet] American Society of Hematology; 1994;84:3828-34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V84.11.3828.bloodjournal84113828>
 33. Mollejo M, Lloret E, Menárguez J, Piris MA, Isaacson PG. Lymph node involvement by splenic marginal zone lymphoma: morphological and immunohistochemical features. *Am J Surg Pathol United States*; 1997;21:772-80.
 34. Audouin J, Le Tourneau A, Molina T, Camilleri-Broët S, Adida C, Comperat E, et al. Patterns of bone marrow involvement in 58 patients presenting primary splenic marginal zone lymphoma with or without circulating villous lymphocytes. *Br J Haematol England*; 2003;122:404-12.
 35. Delsol G, Diebold J, Isaacson PG, Müller-Hermelink K, Piris M, Stutte HJ, et al. Pathology of the spleen: report on the workshop of the VIIIth meeting of the European Association for Haematopathology, Paris 1996. *Histopathology England*; 1998;32:172-9.
 36. Matutes E, Oscier D, Montalban C, Berger F, Callet-Bauchu E, Dogan A, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia England*; 2008;22:487-95.

37. Campo E, Miquel R, Krenacs L, Sorbara L, Raffeld M, Jaffe ES. Primary nodal marginal zone lymphomas of splenic and MALT type. *Am J Surg Pathol United States*; 1999;23:59-68.
38. Schmid C, Kirkham N, Diss T, Isaacson PG. Splenic marginal zone cell lymphoma. *Am J Surg Pathol United States*; 1992;16:455-66.
39. Baseggio L, Traverse-Glehen A, Petinataud F, Callet-Bauchu E, Berger F, Ffrench M, et al. CD5 expression identifies a subset of splenic marginal zone lymphomas with higher lymphocytosis: a clinico-pathological, cytogenetic and molecular study of 24 cases. *Haematologica* 2010;95:604-12.
40. Savilo E, Campo E, Mollejo M, Pinyol M, Piris MA, Zukerberg LR, et al. Absence of cyclin D1 protein expression in splenic marginal zone lymphoma. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc United States*; 1998;11:601-6.
41. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet (London, England) England*; 1993;342:571-4.
42. Du M, Peng H, Singh N, Isaacson PG, Pan L. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood United States*; 1995;86:4587-93.
43. Neumeister P, Hoefler G, Beham-Schmid C, Schmidt H, Apfelbeck U, Schaidler H, et al. Deletion analysis of the p16 tumor suppressor gene in gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Gastroenterology United States*; 1997;112:1871-5.
44. Rinaldi A, Mian M, Chigrinova E, Arcaini L, Bhagat G, Novak U, et al. Genome-wide DNA profiling of marginal zone lymphomas identifies subtype-specific lesions with an impact on the clinical outcome. *Blood United States*; 2011;117:1595-604.
45. Vijai J, Wang Z, Berndt SI, Skibola CF, Slager SL, de Sanjose S, et al. A genome-wide association study of marginal zone lymphoma shows association to the HLA region. *Nat Commun* 2015;6:5751.
46. Du M, Diss TC, Xu C, Peng H, Isaacson PG, Pan L. Ongoing mutation in MALT

- lymphoma immunoglobulin gene suggests that antigen stimulation plays a role in the clonal expansion. *Leukemia England*; 1996;10:1190-7.
47. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, Cerroni L, Stolte M, Ott G, et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood United States*; 2003;101:2335-9.
 48. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, Kalla J, Rosenwald A, Heinrich U, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-) type. *Cancer Res United States*; 1997;57:3944-8.
 49. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood United States*; 1995;85:2000-4.
 50. Hernández JM, García JL, Gutiérrez NC, Mollejo M, Martínez-Climent JA, Flores T, et al. Novel genomic imbalances in B-cell splenic marginal zone lymphomas revealed by comparative genomic hybridization and cytogenetics. *Am J Pathol* 2001;158:1843-50.
 51. Salido M, Baró C, Oscier D, Stamatopoulos K, Dierlamm J, Matutes E, et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal zone B-cell lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-Cell Lymphoma Group. *Blood United States*; 2010;116:1479-88.
 52. Gruszka-Westwood AM, Matutes E, Coignet LJ, Wotherspoon A, Catovsky D. The incidence of trisomy 3 in splenic lymphoma with villous lymphocytes: a study by FISH. *Br J Haematol England*; 1999;104:600-4.
 53. Brynes RK, Almaguer PD, Leathery KE, McCourty A, Arber DA, Medeiros LJ, et al. Numerical cytogenetic abnormalities of chromosomes 3, 7, and 12 in marginal zone B-cell lymphomas. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc United States*; 1996;9:995-1000.
 54. Rossi D, Trifonov V, Fangazio M, Bruscaggin A, Rasi S, Spina V, et al. The coding genome of splenic marginal zone lymphoma: activation of NOTCH2 and other pathways regulating marginal zone development. *J Exp Med* 2012;209:1537-51.
 55. Piva R, Deaglio S, Famà R, Buonincontri R, Scarfò I, Bruscaggin A, et al. The

- Krüppel-like factor 2 transcription factor gene is recurrently mutated in splenic marginal zone lymphoma. *Leukemia England*; 2015. p. 503-7.
56. Spina V, Khiabani H, Messina M, Monti S, Cascione L, Bruscaggin A, et al. The genetics of nodal marginal zone lymphoma. *Blood* 2016;128:1362-73.
 57. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. Lyon, France: IARC Press; 2008.
 58. Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol United States*; 2001;19:3861-73.
 59. White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove ASJ. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology United States*; 1995;102:1994-2006.
 60. Servitje O, Muniesa C, Benavente Y, Monsálvez V, Garcia-Muret MP, Gallardo F, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients. *J Am Acad Dermatol United States*; 2013;69:357-65.
 61. Borie R, Wislez M, Thabut G, Antoine M, Rabbat A, Couderc L-J, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. *Eur Respir J England*; 2009;34:1408-16.
 62. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood United States*; 2000;95:802-6.
 63. Conconi A, Franceschetti S, Aprile von Hohenstaufen K, Margiotta-Casaluci G, Stathis A, Moccia AA, et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol England*; 2015;26:2329-35.
 64. Asatiani E, Cohen P, Ozdemirli M, Kessler CM, Mavromatis B, Cheson BD.

- Monoclonal gammopathy in extranodal marginal zone lymphoma (ENMZL) correlates with advanced disease and bone marrow involvement. *Am J Hematol United States*; 2004;77:144-6.
65. Wöhrer S, Streubel B, Bartsch R, Chott A, Raderer M. Monoclonal immunoglobulin production is a frequent event in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res United States*; 2004;10:7179-81.
 66. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestiaux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. *Gastroenterology United States*; 2002;122:1286-94.
 67. Chacón JJ, Mollejo M, Muñoz E, Algara P, Mateo M, Lopez L, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood United States*; 2002;100:1648-54.
 68. Iannitto E, Ambrosetti A, Ammatuna E, Colosio M, Florena AM, Tripodo C, et al. Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. Hematologic findings and outcomes in a series of 57 patients. *Cancer United States*; 2004;101:2050-7.
 69. Murakami H, Irisawa H, Saitoh T, Matsushima T, Tamura J, Sawamura M, et al. Immunological abnormalities in splenic marginal zone cell lymphoma. *Am J Hematol United States*; 1997;56:173-8.
 70. Duong Van Huyen JP, Molina T, Delmer A, Audouin J, Le Tourneau A, Zittoun R, et al. Splenic marginal zone lymphoma with or without plasmacytic differentiation. *Am J Surg Pathol United States*; 2000;24:1581-92.
 71. Berger F, Felman P, Thieblemont C, Pradier T, Baseggio L, Bryon PA, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood United States*; 2000;95:1950-6.
 72. Melo J V, Hegde U, Parreira A, Thompson I, Lampert IA, Catovsky D. Splenic B cell lymphoma with circulating villous lymphocytes: differential diagnosis of B cell leukaemias with large spleens. *J Clin Pathol* 1987;40:642-51.

73. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, Cavalli F, Diebold J, Drachenberg MR, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol United States*; 1999;17:2486-92.
74. Camacho FI, Algara P, Mollejo M, García JF, Montalbán C, Martínez N, et al. Nodal marginal zone lymphoma: a heterogeneous tumor: a comprehensive analysis of a series of 27 cases. *Am J Surg Pathol United States*; 2003;27:762-71.
75. Oh SY, Ryoo B-Y, Kim WS, Kim K, Lee J, Kim HJ, et al. Nodal marginal zone B-cell lymphoma: Analysis of 36 cases. Clinical presentation and treatment outcomes of nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Hematol Germany*; 2006;85:781-6.
76. Traverse-Glehen A, Felman P, Callet-Bauchu E, Gazzo S, Baseggio L, Bryon PA, et al. A clinicopathological study of nodal marginal zone B-cell lymphoma. A report on 21 cases. *Histopathology England*; 2006;48:162-73.
77. Arcaini L, Paulli M, Burcheri S, Rossi A, Spina M, Passamonti F, et al. Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: clinical features and prognostic assessment of a rare disease. *Br J Haematol England*; 2007;136:301-4.
78. Kojima M, Inagaki H, Motoori T, Itoh H, Shimizu K, Tamaki Y, et al. Clinical implications of nodal marginal zone B-cell lymphoma among Japanese: study of 65 cases. *Cancer Sci England*; 2007;98:44-9.
79. Mazloom A, Medeiros LJ, McLaughlin PW, Reed V, Cabanillas FF, Fayad LE, et al. Marginal zone lymphomas: factors that affect the final outcome. *Cancer United States*; 2010;116:4291-8.
80. Heilgeist A, McClanahan F, Ho AD, Witzens-Harig M. Prognostic value of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index score in marginal zone lymphoma: an analysis of clinical presentation and outcome in 144 patients. *Cancer United States*; 2013;119:99-106.
81. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer United States*; 2013;119:629-38.

82. Swerdlow SH, Kuzu I, Dogan A, Dirnhofer S, Chan JKC, Sander B, et al. The many faces of small B cell lymphomas with plasmacytic differentiation and the contribution of MYD88 testing. *Virchows Arch* 2016;468:259-75.
83. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-67.
84. Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BMP, Boot H, Du MQ, Megraud F, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut England*; 2011;60:747-58.
85. Ruskoné-Fourmestreaux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, De Jong D. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut* 2003. p. 912-3.
86. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol England*; 1994;5:397-400.
87. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology United States*; 1992;102:1628-38.
88. Musshoff K. [Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl)]. *Strahlentherapie Germany*; 1977;153:218-21.
89. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, Kiesewetter B, Raderer M, Gaidano G, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood United States*; 2017;130:1409-17.
90. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, Burcheri S, Boveri E, Paulli M, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood United States*; 2006;107:4643-9.
91. Montalbán C, Abaira V, Arcaini L, Domingo-Domenech E, Guisado-Vasco P, Iannitto E, et al. Risk stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. *Br J Haematol*

England; 2012;159:164-71.

92. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* [Internet] Elsevier Masson SAS; 2009;20:1086-93. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn760>
93. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc United States*; 2010;8:105-10.
94. Onder G, Aydin A, Akarca U, Tekin F, Ozutemiz O, Ilter T. High *Helicobacter pylori* Resistance Rate to Clarithromycin in Turkey. *J Clin Gastroenterol* [Internet] 2007;41. Available from: https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2007/09000/High_Helicobacter_pylori_Resistance_Rate_to.4.aspx
95. Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, Saribas S, Yuksel P, Bolek BK, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. *Rev Soc Bras Med Trop Brazil*; 2015;48:278-84.
96. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* England; 2012;61:646-64.
97. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020 [Internet]. 1.4. Istanbul: Galenos Yayınevi; 2020. 124-138 p. Available from: <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/83/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf>
98. Nakamura S, Ponzoni M. Marginal zone B-cell lymphoma: lessons from Western and Eastern diagnostic approaches. *Pathology* 2020;52:15-29.
99. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BMP, Bressel M, Ng A, Chao M, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: A

- retrospective, multi-centre, international extranodal lymphoma study group study. *Ann Oncol* 2013;24:1344-51.
100. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer United States*; 2010;116:3815-24.
 101. Koch P, Probst A, Berdel WE, Willich NA, Reinartz G, Brockmann J, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol United States*; 2005;23:7050-9.
 102. Ferreri AJM, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, et al. Chlamydothrips Psittaci Eradication With Doxycycline As First-Line Targeted Therapy for Ocular Adnexal Lymphoma: Final Results of an International Phase II Trial. *J Clin Oncol* [Internet] Wolters Kluwer; 2012;30:2988-94. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.4466>
 103. Govi S, Dognini GP, Licata G, Crocchiolo R, Resti AG, Ponzoni M, et al. Six-month oral clarithromycin regimen is safe and active in extranodal marginal zone B-cell lymphomas: final results of a single-centre phase II trial. *Br J Haematol* [Internet] John Wiley & Sons, Ltd; 2010;150:226-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08179.x>
 104. Ferreri AJM, Ponzoni M, Guidoboni M, De Conciliis C, Resti AG, Mazzi B, et al. Regression of Ocular Adnexal Lymphoma After Chlamydia Psittaci–Eradicating Antibiotic Therapy. *J Clin Oncol* [Internet] Wolters Kluwer; 2005;23:5067-73. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.083>
 105. Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, Pinnix CC, Constine LS, Ricardi U, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet] Elsevier Inc.; 2020;107:909-33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.03.019>
 106. Hoskin P, Popova B, Schofield O, Brammer C, Robinson M, Brunt AM, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-

- term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol England*; 2021;22:332-40.
107. Teckie S, Qi S, Chelius M, Lovie S, Hsu M, Noy A, et al. Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:1064-9.
 108. Zinzani PL, Stefoni V, Musuraca G, Tani M, Alinari L, Gabriele A, et al. Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer United States*; 2004;100:2190-4.
 109. Avilés A, Neri N, Calva A, Huerta-Guzmán J, Cleto S, Nambo MJ. Addition of a short course of chemotherapy did not improve outcome in patients with localized marginal B-cell lymphoma of the orbit. *Oncology Switzerland*; 2006;70:173-6.
 110. Oh SY, Ryoo B-Y, Kim WS, Park YH, Kim K, Kim HJ, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma: analysis of 247 cases. *Am J Hematol United States*; 2007;82:446-52.
 111. Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Maruyama D, Kim SW, et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol England*; 2006;17:135-40.
 112. Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, Ferreri AJM, Devizzi L, Peccatori F, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood United States*; 2003;102:2741-5.
 113. Jäger G, Neumeister P, Brezinschek R, Hinterleitner T, Fiebigler W, Penz M, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol United States*; 2002;20:3872-7.
 114. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, Gaulard P, Divine M, Reyes F, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol United States*; 1995;13:2524-9.
 115. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U, et al. Final

- results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35:1905-12.
116. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, Nicolás C, Bargay J, Muntañola A, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood United States*; 2017. p. 1772-4.
 117. Kang HJ, Kim WS, Kim SJ, Lee J-J, Yang D-H, Kim JS, et al. Phase II trial of rituximab plus CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Ann Hematol Germany*; 2012;91:543-51.
 118. Kieseewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, Egle A, Neumeister P, Voskova D, et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood United States*; 2017. p. 383-5.
 119. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, Nastoupil L, Hagemeister FB, McLaughlin P, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1311-8.
 120. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet] Wolters Kluwer; 2019;37:1188-99. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010>
 121. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Kontopidou FN, Yiakoumis X, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist* 2013;18:190-7.
 122. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer United States*; 2006;107:125-35.

123. Thieblemont C, Felman P, Berger F, Dumontet C, Arnaud P, Hequet O, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma United States*; 2002;3:41-7.
124. Pata G, Bartoli M, Damiani E, Solari S, Anastasia A, Pagani C, et al. Still a role for surgery as first-line therapy of splenic marginal zone lymphoma? Results of a prospective observational study. *Int J Surg England*; 2017;41:143-9.
125. Florindez JA, Alderuccio JP, Reis IM, Lossos IS. Splenic marginal zone lymphoma: A US population-based survival analysis (1999-2016). *Cancer* 2020;126:4706-16.
126. Kalpadakis C, Pangalis GA, Dimopoulou MN, Vassilakopoulos TP, Kyrtsionis M-C, Korkolopoulou P, et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol [Internet] John Wiley & Sons, Ltd*; 2007;25:127-31. Available from: <https://doi.org/10.1002/hon.820>
127. Iannitto E, Bellei M, Amorim S, Ferreri AJM, Marcheselli L, Cesaretti M, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. *Br J Haematol England*; 2018;183:755-65.
128. Iannitto E, Luminari S, Tripodo C, Mancuso S, Cesaretti M, Marcheselli L, et al. Rituximab with cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposomal doxorubicin and prednisone as first-line treatment for splenic marginal zone lymphoma: a Fondazione Italiana Linfomi phase II study. *Leuk Lymphoma United States*; 2015;56:3281-7.
129. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, Ferretti V V, Ferreri AJM, Bernuzzi P, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol England*; 2014;25:1404-10.
130. Williams ME, Hong F, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, Habermann TM, et al. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *Br J Haematol* 2016;173:867-75.
131. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et

- al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* (London, England) England; 2013;381:1203-10.
132. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944-52.
 133. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37:984-91.
 134. Alderuccio JP, Arcaini L, Watkins MP, Beaven AW, Shouse G, Epperla N, et al. An international analysis evaluating frontline bendamustine with rituximab in extranodal marginal zone lymphoma. *Blood Adv* 2022;6:2035-44.
 135. Avivi I, Arcaini L, Ferretti V V, Boumendil A, Finel H, Milone G, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in marginal zone lymphomas: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party and FIL-GITMO. *Br J Haematol* England; 2018;182:807-15.
 136. Sriskandarajah P, Dearden CE. Epidemiology and environmental aspects of marginal zone lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet] Elsevier Ltd; 2017;30:84-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2016.07.002>
 137. Armitage JO. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-18.
 138. Oh SY, Kim WS, Kim JS, Kim SJ, Yoon DH, Yang D-H, et al. Phase II study of R-CVP followed by rituximab maintenance therapy for patients with advanced marginal zone lymphoma: consortium for improving survival of lymphoma (CISL) study. *Cancer Commun* (London, England) 2019;39:58.
 139. Meyer AH, Stroux A, Lerch K, Eucker J, Eitle J, Hohloch K, et al. Transformation and

- additional malignancies are leading risk factors for an adverse course of disease in marginal zone lymphoma. *Ann Oncol* [Internet] Elsevier Masson SAS; 2014;25:210-5. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt507>
140. Ren Y-M, Shang C-Y, Liang J-H, Yin H, Xia Y, Wu J-Z, et al. Prognostic significance of serum immunoglobulin paraprotein in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Br J Haematol* England; 2022;196:1353-61.
 141. Aktepe OC, Ciftçi IH, Safak B, Uslan I, Dilek FH. Five methods for detection of *Helicobacter pylori* in the Turkish population. *World J Gastroenterol* 2011;17:5172-6.
 142. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* United States; 2006;101:848-63.
 143. Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I, Moreno-Otero R. 13C-urea Breath Test during Hospitalization for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Peptic Ulcer Bleeding. *Helicobacter* [Internet] John Wiley & Sons, Ltd; 2007;12:231-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00492.x>
 144. Wöhrer S, Troch M, Streubel B, Zwerina J, Skrabs C, Formanek M, et al. MALT lymphoma in patients with autoimmune diseases: a comparative analysis of characteristics and clinical course. *Leukemia* England; 2007;21:1812-8.
 145. Kleinstern G, Maurer MJ, Liebow M, Habermann TM, Koff JL, Allmer C, et al. History of autoimmune conditions and lymphoma prognosis. *Blood Cancer J* 2018;8:73.
 146. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* England; 2015;21:1020-6.
 147. Okay M, Aslan T, Özdemir E, Üner A, Sağlam A, Güngör E, et al. Splenic Marginal Zone Lymphoma in Turkey: Association with Hepatitis B Instead of Hepatitis C Virus as an Etiologic and Possible Prognostic Factor - A Multicenter Cohort Study. *Turkish J Haematol Off J Turkish Soc Haematol* 2020;37:84-90.

148. Ejima Y, Sasaki R, Okamoto Y, Maruta T, Azumi A, Hayashi Y, et al. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol Ireland*; 2006;78:6-9.
149. Yamashita H, Nakagawa K, Asari T, Murakami N, Igaki H, Ohtomo K. Radiotherapy for 41 patients with stages I and II MALT lymphoma: A retrospective study. *Radiother Oncol [Internet]* 2008;87:412-7. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814008001606>
150. Ortega JL, Cabanillas F, Rivera N, Tirado-Gomez M, Hallman D, Pardo WI, et al. Results of Upfront Therapy for Marginal Zone Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]* 2017;17:879-83. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2152265017306328>
151. Luminari S, Merli M, Rattotti S, Tarantino V, Marcheselli L, Cavallo F, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. *Blood [Internet]* 2019;134:798-801. Available from:
<https://doi.org/10.1182/blood.2019001088>
152. Montoto S, Fitzgibbon J. Transformation of Indolent B-Cell Lymphomas. *J Clin Oncol [Internet]* Wolters Kluwer; 2011;29:1827-34. Available from:
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.7577>
153. Alderuccio JP, Zhao W, Desai A, Gallastegui N, Ramdial J, Kimble E, et al. Risk Factors for Transformation to Higher-Grade Lymphoma and Its Impact on Survival in a Large Cohort of Patients With Marginal Zone Lymphoma From a Single Institution. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol United States*; 2018;JCO1800138.
154. Maeshima AM, Taniguchi H, Toyoda K, Yamauchi N, Makita S, Fukuhara S, et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients. *Br J Haematol England*; 2016;174:923-31.