



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FOLİKÜLER LENFOMA OLGULARININ KLİNİK,  
PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ  
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Seyda Bilgin**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN**

**İSTANBUL-2020**

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aŐamasında bana yardımcı olan, tüm problemlerin aŐılmasında sabır gösteren ve bu zorlu süreci benim için kolaylaŐtıran değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet Emre EŞkazan'a, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli'ye, tüm Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, dosyaların temini noktasındaki yardımları için Hematoloji Bilim Dalı'nın değerli çalışanlarına, dört yıllık asistanlık sürecinin zevkli ve eğlenceli geçmesini sağlayan birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili eş kıdemlerime, çok sevdiğim ve koşulsuz destekçilerim olan aileme çok teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Dr. Seyda Bilgin



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Patogenez.....	1
1.3. Tanı.....	3
1.4. Evreleme.....	4
1.5. Risk Belirleme ve Prognostik Sistemler.....	5
1.6. Tedavi Öncesi Değerlendirmeler.....	7
1.7. Tedavi.....	7
1.7.1. Erken Evre Hastalık (Evre I-II).....	7
1.7.2. İleri Evre Hastalık (Evre III-IV).....	8
1.7.3. Konsolidasyon/İdame.....	9
1.7.4. Hedefe Yönelik Tedavi Yöntemleri.....	9
1.8. Yanıt Değerlendirmesi.....	10
1.9. İzlem.....	11
1.10.Nüks/Dirençli Hastalık.....	11
2.AMAÇ.....	12
3.METOD.....	13
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	15
5. BULGULAR.....	16
6.TARTIŞMA.....	32
7. KAYNAKLAR.....	39

## KISALTMALAR

<b>ALP:</b>	Alkalen Fosfataz
<b>ALT :</b>	Alanin Transaminaz
<b>AST :</b>	Aspartat Transaminaz
<b>BBA:</b>	Büyük Büyütme Alanı
<b>BCL 2 :</b>	B- Cell Lymphoma 2
<b>BNLI :</b>	British National Lymphoma Investigation
<b>BOS :</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BT :</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>BTK:</b>	Bruton Tyrosine Kinase
<b>BUN :</b>	Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Nitrojeni)
<b>BYR:</b>	B Yüzey Reseptörü
<b>CHOP :</b>	Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
<b>CR:</b>	Complete Response (Tam Yanıt)
<b>CRP :</b>	C-Reaktif Protein
<b>DBBHL:</b>	Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma
<b>DHAP:</b>	Deksametazon, sitarabin, cisplatin
<b>DSÖ :</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EKG :</b>	Elektrokardiyografi
<b>ESH :</b>	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>FL:</b>	Foliküler Lenfoma
<b>FLIPI :</b>	Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks
<b>GELF :</b>	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
<b>Gy :</b>	Gray
<b>HBV :</b>	Hepatit B Virüsü
<b>HCV :</b>	Hepatit C Virüsü
<b>HDAC:</b>	Histondeasetilaz
<b>HIV :</b>	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>HK:</b>	Hastane Kurumu
<b>IL:</b>	İnter Lökin
<b>İSHOP :</b>	İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı
<b>LDH :</b>	Laktat Dehidrogenaz

<b>MLL 2:</b>	Mixed-Lineage Leukemia Protein 2
<b>MR:</b>	Manyetik Rezonans
<b>MSS :</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>NS:</b>	Not significant
<b>OKİT :</b>	Otolog Kemik İliği Transferi
<b>PD-1 :</b>	Programlanmış ölüm reseptörü-1
<b>PD-L1 :</b>	Programmed death Ligand 1
<b>PET-BT:</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
<b>PI :</b>	Prognostik İndeks
<b>PR:</b>	Partial Response (Kısmi Yanıt)
<b>R-Benda:</b>	Rituksimab, bendamustin
<b>R-CHOP :</b>	Rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid
<b>R-COEP:</b>	Rituksimab, cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone
<b>R-CVP:</b>	Rituksimab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone
<b>R-FCM:</b>	Rituksimab, cyclophosphamide, fludarabine, mitoxantrone
<b>R-ICE :</b>	Rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid
<b>RİT:</b>	Radyoimmunoterapi
<b>RT :</b>	Radyoterapi
<b>SDR:</b>	Sınıf Değişim Reaksiyonu
<b>SHM:</b>	Somatik Hipermutasyon
<b>SPSS:</b>	Statistical Package for the Social Sciences-Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
<b>TGF-B:</b>	Transforming Growth Factor-Beta
<b>THR:</b>	T Hücre Reseptörü
<b>TSH:</b>	Thyroid Stimulating Hormone (Tiroid Uyarıcı Hormon)

# TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1.</b> Foliküler lenfoma DSÖ sınıflaması.....	3
<b>Tablo 2.</b> Revize Ann-Arbor evreleme sistemi .....	4
<b>Tablo 3.</b> PET-BT'ye dayalı metabolik risk skoru.....	5
<b>Tablo 4.</b> Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeksleri (FLIPI1 ve FLIPI2) .....	5
<b>Tablo 5.</b> $\beta$ 2/LDH skorklama sistemi .....	6
<b>Tablo 6.</b> Modifiye GELF ve BNLI kriterleri .....	8
<b>Tablo 7.</b> Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri .....	19
<b>Tablo 8.</b> Histolojik transformasyon olan hastaların özellikleri .....	20
<b>Tablo 9.</b> Histolojik transformasyonu olan ve olmayan olgularda B semptomu ve risk skorları .....	20
<b>Tablo 10.</b> B Semptomu olan ve olmayan olgularda hastalık evresi, histolojik <i>grade</i> ve risk skorları.....	21
<b>Tablo 11.</b> Birinci basamak tedaviye yanıtlarına göre hastalık evresi, histolojik <i>grade</i> , B semptomu ve risk skorları .....	22
<b>Tablo 12.</b> Grup A ve Grup B' nin demografik ve klinik özellikleri .....	23
<b>Tablo 13.</b> Grup 1 ve Grup 2'nin demografik ve klinik özellikleri .....	27
<b>Tablo 14.</b> Grup 3 ve Grup 4'ün demografik ve klinik özellikleri.....	29
<b>Tablo 15.</b> Tedavisiz geçen süre üzerine etkisi olabilecek parametreler .....	30
<b>Tablo 16.</b> Hastaliksız sağ kalım üzerine etkisi olabilecek parametreler.....	31

# ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Foliküler lenfoma patogenez modeli .....	2
Şekil 2. Foliküler lenfomada tümör mikroçevresi.....	3
Şekil 3. PRIMA-PI (Prognostik İndeks) .....	7
Şekil 4. Foliküler lenfoma tedavi algoritmi .....	8
Şekil 5. Foliküler lenfomada hedef alınan farklı yolaklar ve bu yolaklara etki edebilecek ajanlar .....	10
Şekil 6. Grup A ve B ortalama yaşları. ....	22
Şekil 7. Grup A ve B cinsiyet dağılımı .....	22
Şekil 8. Grup A ve B'deki histolojik <i>grade</i> dağılımları .....	24
Şekil 9. Grup A ve Grup B'deki risk skorlarının dağılımları .....	24
Şekil 10. Grup A ve Grup B'de hastalık evre dağılımı .....	25
Şekil 11. Grup A ve B'de kemik iliği biyopsisindeki tutulum durumu .....	25
Şekil 12. Grup A ve B'de B semptom dağılımları .....	26
Şekil 13. Grup A ve B'de <i>bulky</i> hastalık dağılımı.....	26
Şekil 14. Grup 1 ve 2'de Histolojik Transformasyon .....	28
Şekil 15. Grup 3 ve 4'te FLIPI2 skor dağılımları .....	28
Şekil 16. Histolojik transformasyonun tedavisiz geçen süre ile ilişkisi .....	30
Şekil 17. Histolojik transformasyonun hastaliksız sağkalım süresi ile ilişkisi .....	31

## ÖZET

**Giriş:** Foliküler lenfoma (FL) bir B hücre Hodgkin dışı lenfoma (HDL) olup, en sık görülen yavaş seyirli (indolen) lenfomadır. FL insidansı yaşla artar ve ortalama tanı yaşı 60-70 aralığıdır. Birçok hasta ileri hastalık evresinde (Ann Arbor evreleme sistemine göre evre 3-4) tanı alır. Fakat yaygın hastalık evresine rağmen, hastaların çoğu asemptomatiktir.

**Amaç:** Bu çalışmada merkezimizde takip edilen FL olgularının klinik, prognostik özelliklerinin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Metod:** FL hastalarının klinikopatolojik özellikleri, tedavi modaliteleri ve yanıt oranları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 122 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama tanı yaşı 53,6 yıldır. Olguların %50,8'i kadın, %49,2'si erkekti. Tanı anında %22,1'i erken evre iken %77,9'u ileri evre olarak saptanmıştır. Hastaların tanı anında sadece %29,5'inde B semptomu gözlenmiştir. Hastaların %36,1'inde kemik iliği tutulumu görülürken, %14,8'inde *bulky* hastalık tespit edilmiştir. Hastaların %77'si başlangıçta GELF kriterlerine göre yüksek tümör yüküne sahipti. FLIPI1 skoruna göre %20,5'i düşük %25,4'ü orta, %54,1'i yüksek risk grubundaydı. FLIPI2 skoruna göre %42,6'sı düşük, %27'si orta, %30,4'ü yüksek risk grubundaydı. Bu hasta grubuna %87,5 ile en sık verilen kemoterapi rejimi R-CHOP olarak tespit edilmiştir. Birinci seri tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde %78'inde tam yanıt, %18,8'inde ise kısmi yanıt görülmüştür. Birinci seri tedavi alanların %46,8'i idame tedavisi almış olup bunların %97,7'sinin Rituksimab olduğu görülmüştür. Ortanca izlem süresi 55 ay ve ortalama takip süresi 62,3 aydır.

**Sonuç:** Hastaların tanı anında çoğu asemptomatikti, ileri evredeydi, aldıkları en sık birinci seri tedavi ve tedavileri yanıtları literatürle uyumluydu. Mevcut skorlama sistemlerindeki risk dağılımlarının tedavi ihtiyacı ile birlikte yüksek risk grubuna kaymıştı ancak progresyon ve nüksten bağımsız risk dağılımları benzerdi.

**Anahtar Kelimeler:** Foliküler Lenfoma, klinik ve prognostik özellikler ve tedavi sonuçları

## ABSTRACT

**Introduction:** Follicular lymphoma (FL) is a B-cell non-Hodgkin lymphoma, which is the most common indolent lymphoma. The incidence of FL increases with age, and the average diagnostic age is in the 60-70 range. Many patients receive a diagnosis in advanced disease stage (stage 3-4 according to the Ann Arbor staging system). But despite the widespread disease stage, most patients are asymptomatic.

**Aim:** In this study, we aimed to evaluate the clinical, prognostic characteristics and treatment outcomes of FL cases.

**Methods:** In this study, we retrospectively evaluated the clinicopathological characteristics, treatment modalities and response rates of patients with FL.

**Results:** We included 122 patients in this study and the mean age at diagnosis was 53.6 years. Of these 122 cases, 50.8% were female and 49.2% were male. At the time of diagnosis, 22.1% were in the early stage, while 77.9% were in the advanced stage. B symptom was observed in only 29.5% of patients at the time of diagnosis. Bone marrow involvement was observed in 36.1% of patients, while bulky disease was detected in 14.8%. 77% of patients initially had high tumor burden according to GELF criteria. According to the FLIPI1 score, 20.5% were in the low 25.4% medium and 54.1% were in the high-risk group. According to the FLIPI2 score, 42.6% were in the low, 27% were in the medium, and 30.4% were in the high-risk group. R-CHOP was the most common treatment regimen given to this group of patients with 87.5%. When the response was evaluated after the first series of treatment, 78% had a full response and 18.8% had a partial response. 46.8% of the first series of treatment received maintenance therapy, of which 97.7% had rituximab. The median follow-up time was 55 months and the average follow-up time is 62.3 months.

**Conclusion:** Most of the patients were asymptomatic and in advanced stage at the time of diagnosis, and the most frequent first-line treatments and the responses were consistent with the current literature. The risk distributions in the existing scoring systems shifted to the high-risk group along with the need for treatment, but the risk distributions independent of progression and recurrence were similar.

**Key Words:** Follicular Lymphoma, Clinical and prognostic features, Treatment Outcomes

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. Giriş

Foliküler lenfoma (FL) bir B hücre Hodgkin dışı lenfoma (HDL) olup, en sık görülen yavaş seyirli (indolen) lenfomadır. FL insidansı yaş ile artar ve ortalama tanı yaşı 60-70 aralığıdır. Birçok hasta ileri hastalık evresinde (Ann Arbor evreleme sistemine göre evre 3-4) tanı alır. Fakat yaygın hastalık evresine rağmen, hastaların çoğu asemptomatiktir. Hastalık prezentasyonundaki yaygın heterojenlik FL'nin tedavi stratejilerindeki çeşitliliğe sebebiyet veren önemli faktörlerden biridir [1]. Günümüzde eldeki tedavi seçenekleri ile FL tam kür edilebilir olmamasına rağmen, tedavi edilebilir bir hastalıktır. FL doğası gereği indolen karakterde olup, birçok hasta nüks ve remisyon döngülerine girebilir. Hastalık ilerledikçe, peşisıra gelen nüksler daha agresif ve dirençli özellik kazanır ve bazı olgular agresif lenfomaya transforme olabilir. Yakın geçmişte FL tedavisinde gözlenen birçok ilerlemeye rağmen, halen cevaplanmayı bekleyen sorular varlığını korumaktadır. Hastalığın nüks ve kronik karakteri gereği, klinisyenler verilen tedavinin yeterliliği ile hayat kalitesi ve tedavinin olası toksisitesi arasındaki dengeyi sağlamakta büyük role sahiptirler [1-4].

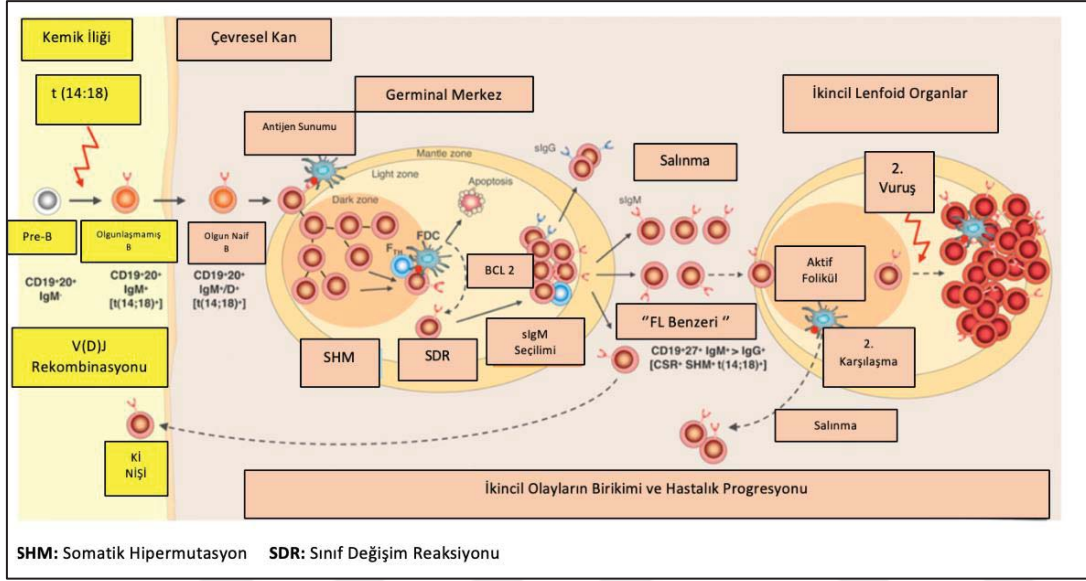
## 1.2. Patogenez

FL germinal merkezli B hücrelerinden köken alır. Patogeneze bakıldığında normal germinal merkez reaksiyonu ile yakından ilişkili olduğu görülür, ki germinal merkezler kemik iliğinden gelen naif B hücrelerinin yüzey reseptörlerinin somatik hipermutasyona ve sınıf dönüşümüne uğrayarak immünglobulin çeşitliliğinin ve yüksek afiniteli antikörlerin seçildiği yerler olarak tanımlanmıştır. Özellikle t(14;18) pozitif olduğu B hücrelerinde artan BCL2 ifadesine bağlı olarak anti-apoptotik etkiyle yaşamsal avantaj görülmüştür (Şekil 1). FL'da neoplastik germinal merkez B hücrelerinin proliferasyonu karakteristik olup, bu hücreler sentrosit ve sentroblast olarak tanımlanmıştır [2, 5, 6, 25].

FL'da kullanılan güncel histolojik derecelendirme sistemi yukarıda bahsi geçen sentrosit ve sentroblast oranlarını değerlendirir. Olgularda sentroblast oranı fazla olanların daha agresif ve difüz büyük hücreli lenfoma (DBBHL)'ya dönüşümlerinin daha olası olduğu görülmüştür [2, 5, 6].

FL'da 2 ana mutasyonel gen varlığından bahsedebiliriz. Bunlar t(14;18) ve MLL2 geninde fonksiyon kaybına neden olan mutasyondur. t(14;18)'in görülme sıklığı %85 olup, BCL2 gibi

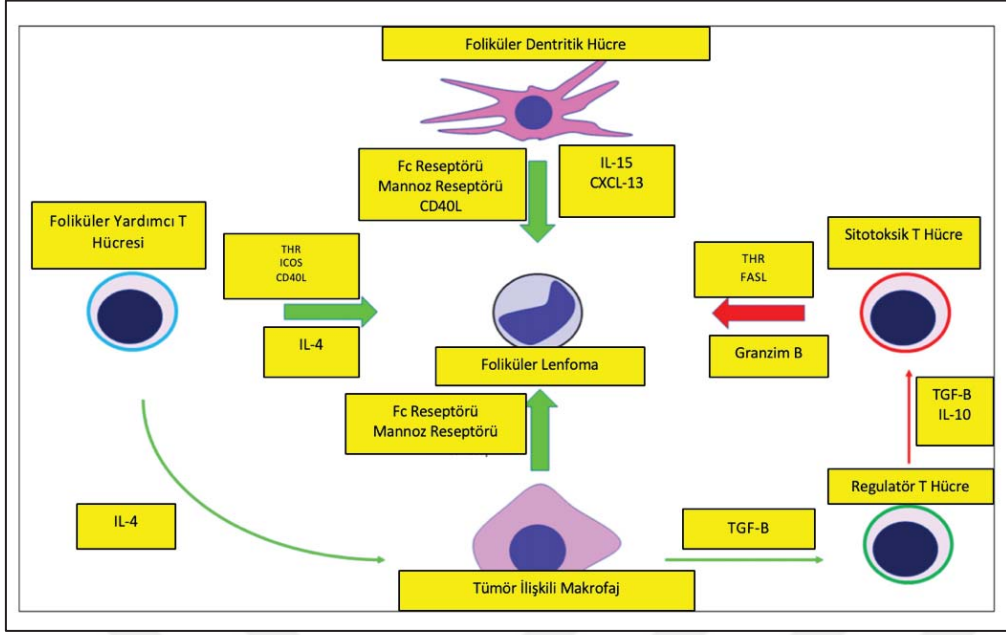
antiapoptotik bir molekülün disregülasyonuna ve apoptozda azalmaya neden olur. Ancak bu tek başına yeterli olmayıp, MLL2 geninde aktivasyon kaybıyla sonuçlanan mutasyonun (sıklığı %80) histon metilasyonunda değişikliğe yol açması ile malign B hücre gelişiminin ilk basamaklarında önemli olduğu görülmüştür. Süreç içinde diğer histon modifiye edicilerdeki (CREBBP, EZH2, MEF2B, EP300 gibi) mutasyonları tümör baskılayıcı molekülleden olan TNFAIP3/A20 ve EPHA7 gibi moleküllerin inaktivasyonları takip eder [2, 5, 6].



Şekil 1. Foliküler lenfoma patogenezi modeli – [6] numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Hücrelerdeki değişikliğin önemli olması kadar mevcut tümör mikroçevresinin de FL patogenezinde yadsınamaz bir öneme sahip olduğunu belirtmek yanlış olmayacaktır (Şekil 2). Mikroçevreye yakından bakıldığında foliküler yardımcı T hücrelerinin, tümör ile ilişkili makrofajların ve foliküler dentridik hücrelerin tümör gelişiminde önemli roller aldıkları görülür [6, 26].

Özellikle foliküler yardımcı T hücrelerince salınan IL-4 sitokini tümör ile ilişkili makrofaj aktivasyonuna yol açar. Tümör ile ilişkili makrofajlar M2 tipinde makrofajlar olup, TGF-beta olarak adlandırılan bir diğer sitokin salınmasına neden olur. TGF-beta tümör mikroçevresinde regülatör T hücresi olarak bilinen T hücre sınıfının oluşmasına ve oluşan bu yeni sınıf T hücrelerinden salınan TGF-beta ve IL-10 gibi antiinflamatuvar özelliklere sahip sitokinler aracılığıyla tümör karşıtı olarak bilinen sitotoksik T hücrelerinin inhibisyonuna neden olur [6].



Şekil 2. Foliküler lenfomada tümör mikroçevresi - [6] numaralı referanstan uyarlanmıştır.

### 1.3. Tanı

FL tanısı için özellikle tercih edilmesi gereken yöntem eksizyonel lenf nodu biyopsisi olmalıdır. Histolojik rapor Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre verilmelidir (Tablo 1). FL her büyük büyütme alanındaki sentroblast (büyük çentiksiz folikül hücresi) sayısına göre *grade* 1, 2 ve 3 olarak ayrılır; *grade* 3 vakalar 3A ve 3B olmak üzere ikiye ayrılır. *Grade* 1, 2 ve 3A benzer histolojik ve moleküler özellikler taşır ve indolent (yavaş) bir seyir izler. *Grade* 3B ise histolojik olarak DBBHL'ye benzer, farklı moleküler özellikler gösterir ve klinik olarak daha agresiftir [2, 4, 5, 7].

Tablo 1. Foliküler lenfoma DSÖ sınıflaması – [6] numaralı referanstan uyarlanmıştır (BBA: büyük büyütme alanı).

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

#### 1.4. Evreleme

FL’de tedavi seçimi hastalığın evresine göre planlanacağı için evrelemenin doğru yapılması özellikle az sayıdaki erken evre hastalar (%10-15) açısından önemlidir. Evrelemede revize edilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 2). Evreleme amaçlı kontrastlı toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır. Pozitron Emisyon Tomografisi-BT (PET-BT) yapılması zorunlu değildir. Fakat özellikle erken evre veya küratif amaçlı radyoterapi (RT) uygulanabilecek hastalara yapılması önerilir. Kemik iliği biyopsisi, aspirasyonu ve akım sitometresi incelenmelidir [8, 9].

PET-BT tümör evrelemede kullanılabileceği gibi bazı çalışmalarda belirtildiği üzere bu görüntüleme bazlı metabolik riskin belirlendiği bir skorlama sistemi oluşturularak hastalığın seyri hakkında bir öngörü belirlemeye çalışılmıştır. [8] Bu skorlama sisteminde beş parametre bulunmakta olup her bir parametre bir puan olarak değerlendirilmektedir. Toplamda alınan puan 0-1 ise düşük metabolik risk, 2 ise orta metabolik risk, 3 ve üzeri ise yüksek metabolik risk olarak adlandırılır. Bahsi geçen çalışmada FLIPI, tümör yükü ve PET-BT’den elde edilen metabolik risk arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Tablo 3) [8].

**Tablo 2.** Revize Ann-Arbor evreleme sistemi – [2, 5, 8, 9] numaralı referanslardan uyarlanmıştır.

EVRE	TUTULUM	EKSTRA NODAL (E) TUTULUM
<b>ERKEN EVRE</b>		
1	Tek Lenf Bezi veya Komşu Lenf Bezi Grubu	Nodal Tutulum Olmadan Tek Ekstra Nodal Lezyonlar
2	Diaframın Aynı Tarafında 2 veya Daha Fazla Tutulu Lenf Nodu Grubu	Evre 1 veya 2 Nodal Yayılımlı Sınırlı Ekstranodal Tutulum
2 Kitlese*	Yukarıdaki gibi Kitlese Lezyonla Evre 2 Hastalık	Uygulanamaz
<b>İLERİ EVRE</b>		
3	Diaframın Her iki Tarafında Nodal Tutulum veya Dalak Tutulumu ile Beraber Diafram Üstü Nodal Tutulum	Uygulanamaz
4	Komşu Olmayan Ekstra Lenfatik Tutulum	Uygulanamaz

(Kitlese\* (*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.** PET-BT'ye dayalı metabolik risk skoru – [8] numaralı referanstan uyarlanmıştır.

1 Puan	PET-BT'de Kemik İliği tutulumu olması
1 Puan	PET-BT'de Kemik İliği dışında ekstralenfatik tutulum varlığının olması
1 Puan	PET-BT'deki hedef lezyonun SUVmax değerinin 10 ve üzeri olması
1 Puan	PET-BT'deki en büyük hipermetabolik lezyonun çapının 6 cm ve üzeri olması
1 Puan	PET-BT'de 4'ten fazla sayıda tutulu lenf nodu olması

(0-1 Puan: Düşük Risk, 2 Puan: Orta risk,  $\geq 3$  Puan: Yüksek risk)

### 1.5. Risk Belirleme ve Prognostik Sistemler

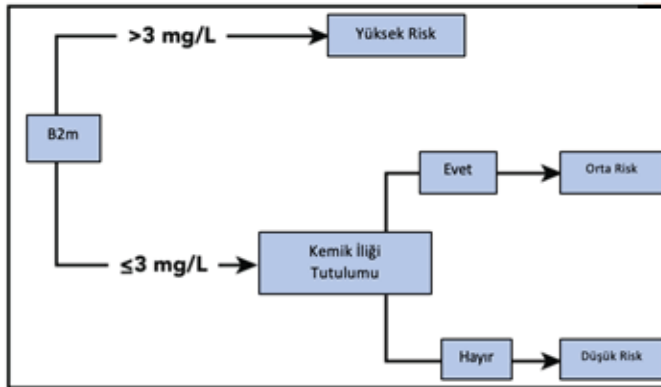
Hastalığın hem prezentasyon da hem de tedaviye yanıtındaki heterojen karakteri nedeniyle tedavi öncesi prognozu belirlemek amacıyla birçok model geliştirilmiştir. En sık kullanılan foliküler lenfoma uluslararası prognoz indeksi (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index1 (FLIPI1)*) ve sonrasındaki FLIPI2 klinik özellikleri de içine alan hastaları düşük, orta, yüksek risk gruplarına ayırıştıran bir skorlama sistemidir (Tablo 4). Bu şekilde yüksek risk grubundaki hastaların daha kötü gidişatlı olacağını öngörebiliriz, ancak FLIPI1 ve FLIPI2'nin hangi hastanın tedaviye ihtiyacı olacağı hangi tedaviye cevap verebileceği tahmini noktasında çok kullanışlı olamadığı gözlenmiştir [5].

**Tablo 4.** Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeksleri (FLIPI1 ve FLIPI2) -[1, 5, 9, 10] numaralı referanslardan uyarlanmıştır.

Parametre	FLIPI1	FLIPI2
Lenf Nodu	> 4 Lenf Nodu Bölgesi	> 6 cm
Yaş	> 60	> 60
Serum Belirteci	Normalden yüksek LDH	Yüksek B <sub>2</sub> Mikroglobulin
Evre	Ann Arbor 3-4	Kemik İliği Tutulumu
Hemoglobin	< 12 g/dl	< 12 g/dl
5 Yıllık Sürvi (%)		
Düşük risk (0-1)	91	79
Orta risk	78	51
Yüksek risk	53	20

FLIPI ve FLIPI2 sınıflandırma sistemlerinin bir diğer kısıtlılığı özellikle hedefe yönelik tedaviler noktasında bunların moleküler veri ile uyumsuzluk gösterebilmeleridir. Yakın zamanda geliştirilen m7-FLIPI skorlama sistemine ECOG performans skalası, FLIPI ve foliküler lenfomada en yaygın gözlenen mutasyon tipleri de (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11) eklenerek yüksek tümör yüküne sahip hastaların birinci basamak kemoimmünoterapi yanıtlarının daha iyi değerlendirilebilmesi hedeflenmiştir [1, 5]. Örnek olarak EZH2 mutasyonu olan hastaların kemoimmünoterapisine yanıtlarının daha iyi olduğu görülmüş olup, düşük risk m7-FLIPI skoru gösterdikleri gözlenmiştir. Bu umut verici sonuçlara rağmen m7- FLIPI skorlama sistemi rutin klinik pratikte kullanılabilecek bir araç halini alamamıştır. Bugüne kadar erken nüks riskini yeterince önceden tahmin etmemize yarayacak geçerli kabul edilebilir bir model yoktur. Her ne kadar m7-FLIPI yöntemi şuan için rutin klinik uygulamada kullanılamasa da, risk belirlemede bize daha çok klinik ve moleküler veriyi bir arada sunarak bu alanda umut vaat edici özelliğini korumaktadır.

Ayrıca yukarıda bahsedilen modellerin yanında PRIMA-PI (prognostik indeks) (Şekil 3) ve  $\beta_2$  mikroglobulin/Laktat dehidrogenaz ( $\beta_2$ /LDH) skorlama sistemleri (Tablo 5) gibi yeni gündeme gelen skorlama indekslerinin de FL olgularındaki klinik gidişi tahmin etmede kullanımı tartışma konusudur [1, 5, 10].



Şekil 3. PRIMA-PI (Prognostik İndeks) – [10] numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Tablo 5.  $\beta_2$ /LDH skorlama sistemi – [9] numaralı referanstan uyarlanmıştır.

<b>(<math>\beta_2</math> MİKROGLOBULİN+LDH) SKORLAMA SİSTEMİ</b>	
Düşük Risk	Her iki değer üst limitin 1.5 katından az olması
Orta Risk	Her iki değerden sadece birinin üst limitin 1.5 katından fazla olması
Yüksek Risk	Her iki değerinde üst limitin 1.5 katından fazla olması

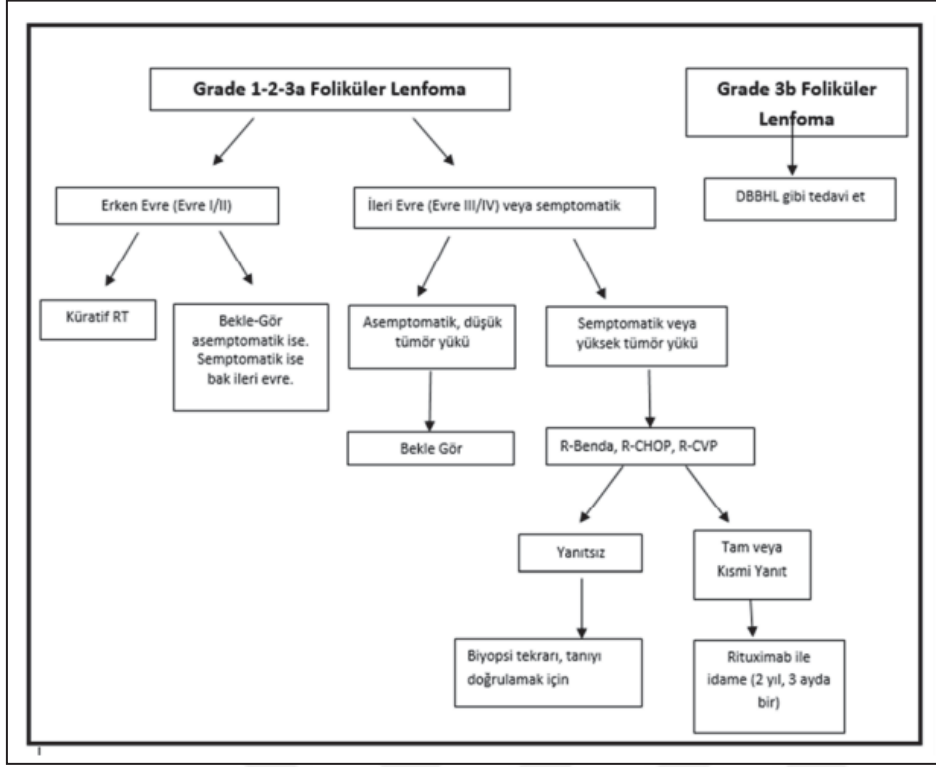
## 1.6. Tedavi Öncesi Değerlendirmeler

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı.
- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması.
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP.
- Kan biyokimyası: Glukoz, BUN, kreatinin, LDH, ürik asit, AST, ALT, ALP, albumin, bilirubin
- Viral serolojik değerlendirmede hepatit B virüs (HBV), hepatit C virüs (HCV) ve *human immunodeficiency virus* (HIV) bakılmalıdır. Özellikle immünokemoterapi sonrası HBV reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda HbsAg ve anti-HBc, risk faktörü olan ya da önceden HBV öyküsü olanlarda HbeAg. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.
- ECOG performans değerlendirmesi.
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi.
- Elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu).
- Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu kuşkusu olan hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve kraniyal Manyetik Rezonans (MR).
- Fertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar.
- Boyun bölgesine radyoterapi uygulanacak hastalarda TSH, serbest T3 ve T4 [2].

## 1.7. Tedavi

### 1.7.1. Erken Evre Hastalık (Evre I-II)

Asemptomatik ve düşük tümör yükü olan erken evre hastalarda tutulu alan radyoterapisi (24-36 Gy) küratif potansiyele sahiptir ve yüksek dozların (40-45 Gy) üstünlüğü gösterilememiştir. Tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak radyoterapiden belirgin morbidite bekleniyorsa veya hasta radyoterapiyi tercih etmiyorsa bekle-gör akılcı bir alternatiftir (Şekil 4). Tümör yükü yüksek olan veya semptomatik erken evre hastalarda, ileri evre hastalıkta olduğu gibi sistemik kemoterapi tercih edilebilir [2, 4-7].



Şekil 4. Foliküler lenfoma tedavi algoritmi – [5, 7] numaralı referanslardan uyarlanmıştır.

### 1.7.2. İleri Evre Hastalık (Evre III-IV)

Asemptomatik ileri evre FL'lı olgularda erken tedaviye başlamanın hastalık özgül veya genel sağkalıma faydası gösterilememiştir. FL'lı olguların büyük çoğunluğunda küratif tedavi modalitesinin henüz olmaması, ikincil malignite riski varlığı ve %10-20 olguda spontan gerileme olasılığı bulunması nedeniyle tedaviye semptomatik nodal veya ektranodal hastalık, organ disfonksiyonu, B semptomları veya sitopeniler varlığında başlanmalıdır. Tedaviye başlamada genellikle modifiye GELF (*Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires*) kriterleri veya BNLI (*British National Lymphoma Investigation*) kriterleri kullanılır (Tablo 6).

Tablo 6. Modifiye GELF ve BNLI kriterleri – [2] numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Modifiye GELF Kriterleri	BNLI Kriterleri
<p>Yüksek tümör yüküne bağlı bulgular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 cm nodal veya ektranodal kitle</li> <li>• Her biri <math>\geq 3</math> cm olacak şekilde <math>\geq 3</math> bölgede tutulum</li> <li>• Semptomatik splenomegali</li> <li>• Organ basısı</li> <li>• Plevral efüzyon veya peritonda asit</li> </ul> <p>B semptomları ECOG performansı <math>&gt;1</math> Yüksek LDH düzeyleri veya <math>\beta 2</math> mikroglobulin (<math>\geq 3</math> g/dL)</p>	<p>Takip eden son 3 ayda hastalık progresyonu Hayati organ tutulumu Böbrek veya makroskopik karaciğer tutulumu Kemik lezyonu B semptomları veya kaşıntı Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler (lökosit <math>&lt;3.000/\text{mm}^3</math> veya Hb <math>&gt; 10\text{g/dL}</math> veya trombosit <math>&lt;100.000/\text{mm}^3</math>)</p>

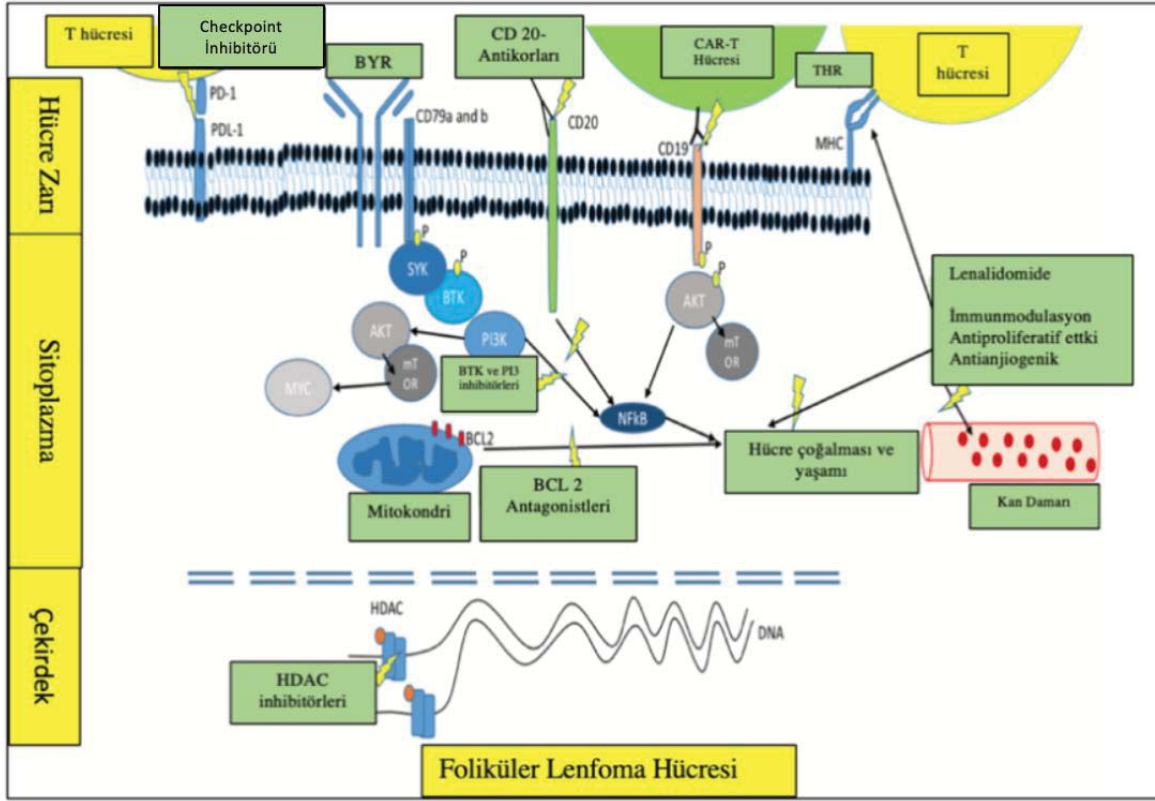
Tedavi endikasyonu olan ileri evre hastalarda başlangıç kemoterapisine rituksimab (R) eklenmesinin genel sağkalım avantajını gösteren çok sayıda randomize çalışma mevcuttur. R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, prednizon), R-bendamustin ve R-CVP (rituksimab, siklofosfamid, prednizon) uygulanabilir [2, 4, 5, 6, 7]. Tam remisyon ve daha uzun hastalısız sağ kalım hedeflenen hastalarda R-CHOP ve R-Bendamustin uygun tedavi modaliteleridir. Bu konuda yapılan çalışmalarda FL *grade* 1-2 hasta grubu çalışmaya alındığından *grade* 3 FL için Bendamustinin etkinliği konusunda yeterli bilginin olmadığı hatırlanmalıdır. Fludarabin bazlı rejimler (fludarabin/siklofosfamid veya fludarabin/mitoksantron) ve bunların rituksimab ile kombinasyonları ise yüksek hematolojik toksisite nedeniyle birinci basamak tedavide önerilmemektedir. Yoğun immünokemoterapi için kontraindikasyonu bulunan hastalarda tedavi yaklaşımı olarak tek başına rituksimab, radyoimmünoterapi (RIT), tek ajan alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, klorambusil) ya da bunların rituksimab ile kombinasyonları uygulanabilir (Şekil 4) [2, 4, 5, 6, 7].

### **1.7.3. Konsolidasyon / İdame**

2 yıl süreyle uygulanan rituksimab idame tedavisi progresyonsuz sağkalımı iyileştirirken genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Daha kısa süreli idame tedavisinin faydası düşüktür. Radyoimmünoterapi ile konsolidasyon sadece progresyonsuz sağkalımı uzatır ve faydası 2 yıl süreyle uygulanan rituksimab tedavisine göre düşüktür. Birinci basamakta otolog kök hücre naklinin (OKİT) faydası sınırlıdır ve sadece progresyonsuz sağkalımı uzatır, genel sağkalım üzerine avantajı gösterilememiştir. Bu nedenle, birinci basamak tedaviye yanıt elde edilen olgularda OKİT önerilmemektedir (Şekil 4) [2, 4, 5, 6, 7].

### **1.7.4. Hedefe yönelik tedavi yöntemleri**

Yukarıda bahsi geçen tedavi ajanlarının yanı sıra hastalık patogenezinde önemli rol aldığı düşünülen bazı metabolik yolların hedef alındığı tedavi ajanlarının da FL'de tedavi alternatifi olabileceğini düşünmek yanlış olmaz (Şekil 5).



BYR: B-Hücre Yüzey Reseptörü. HDAC: Histondeasetilaz. THR: T Hücre Reseptörü

**Şekil 5.** Foliküler lenfomada hedef alınan farklı yollar ve bu yollara etki edebilecek ajanlar – [4] numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Bu ajanlara örnek olabilecek *Bruton tyrosine kinase* (BTK) inhibitörlerinin B hücre reseptörü aracılı sinyal iletimini bloke ederek apoptosisi indüklediği gösterilmiştir [2, 4]. Bu ilaç grubuna örnek olarak verilebilir. FL hücrelerinde yüksek oranda ifade edilen antiapoptotik özelliğe sahip BCL2'nin inhibe edilmesi de hedeflenen tedaviler arasındadır. Tümör mikroçevresi göz önüne alındığında tedavide PD1 ve PDL1 gibi *checkpoint* inhibitörlerinin kullanılmasına yönelik faz 2 çalışmaları devam etmektedir. Foliküler lenfoma patogenezinde ifade edildiği üzere özellikle epigenetik modifikasyonlardan olan histon modifiye edicilerin inhibisyonu da tedavide olası hedefler arasındadır [2, 4].

### 1.8. Yanıt Değerlendirmesi

Başlangıç dönemindeki patolojik görüntüleme yöntemleri 3 ya da 4 kür sonrası ve tedavi sonunda tekrarlanmalıdır. Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi sonrası aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir. Foliküler lenfomada tedavi sonrası PET yanıtının sağ kalım açısından prognostik önemi vardır [8].

## 1.9. İzlem

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. Bilgisayarlı tomografi ve PET-BT rutin izlemde önerilmez. Boyuna radyoterapi alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır [2, 4, 8].

## 1.10. Nüks/Dirençli Hastalık

Bu olgularda agresif lenfomaya sekonder transformasyon riski bulunması nedeniyle biyopsi tekrarı önerilmektedir. Asemptomatik nükslerde birinci basamakta olduğu gibi bekle-gör önerilen bir yaklaşımdır. Tedavi endikasyonu olan hastalarda ikinci basamak tedavisinin seçimi önceki tedavilerin etkinliğine bağlıdır. Erken nükslerde (<12-24 ay), çapraz direnç olmayan tedavi şemaları (CHOP sonrası bendamustin veya tam tersi) seçilmelidir. Rituksimab önceki tedavide >6 ay remisyon sağladıysa tedavi şemasına eklenmelidir. Semptomatik düşük tümör yükü olan hastalarda rituksimab monoterapisi uygulanabilir [2, 4, 5, 6, 7]. İki yıllık rituksimab idamesi tolere edilebilir yan etki profiline sahiptir ve sistematik metaanalizlere dayalı olarak birinci basamakta Rituksimab almamış olan hastalarda nüks sırasında indüksiyonda antikor tedavisi uygulanması progresyonsuz süreyi ve bir meta analize göre sağkalımı uzatmaktadır. İkinci veya üçüncü sıra tedavi sonrası pekiştirme tedavisi olarak otolog hematopoitik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulanabilir. Seçilmiş yüksek riskli genç hastalar veya OKİT sonrası nüks hastalarda potansiyel küratif amaçlı allogeneik hematopoitik kök hücre nakli (tercihen indirgenmiş yoğunlukta rejimler ile) özellikle erken relaps ve refrakter hastalıkta düşünülebilir (Şekil 4) [2, 4, 5, 6, 7].

## 2.AMAÇ

Çalışmamızda fakültemiz hematoloji kliniğine başvuran ve FL tanısı olan hastaların demografik verilerinin, bu hastalara uygulanan tedavilerin ve bu tedavilerin yanıt düzey ve oranlarının tespit edilmesini, uzun dönem sağkalım analizlerinin yapılması ve bunların yanında hastalık prognozunu belirlemeye yardımcı skorlama sistemlerinin klinik seyir ile olan ilişkilerini incelemeyi amaçladık.



### 3. METOD

Çalışmamıza Haziran 2000 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne başvuran ve FL tanısı konulan hastalar dahil edildi. Çalışmadan ilk başvurudaki yaşlar dikkate alınarak, 18 yaş altındaki hastalar hariç tutuldu. Takip süresi yetersiz olan ya da verilerinde eksiklik bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Başvuru sırasındaki yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlıkları, histolojik *grade*, hastalık evresi, hastaların B semptomuna sahip olup olmadıkları, kitlesel (*bulky*) hastalık durumu ve komorbid hastalıklarının olup olmadığı incelendi. Özellikle hastalar tanı yaşı 60 yaş altı ve üstü olarak gruplandırıldı. Çünkü bu parametre hem FLIPI1 hem de FLIPI2 skorlamalarında tek başına bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır [1]. Hastaların FLIPI1, FLIPI2, PRIMA-PI ve  $\beta$ 2/LDH risk skorlamaları hesaplandı. Bu skorlamalarda yer alan tam kan sayımı, serum B<sub>2</sub> mikroglobulin düzeyi ve serum LDH düzeyleri hasta dosyalarından ve hastane sisteminden geriye dönük olarak elde edildi. 2016 yılı ve öncesindeki veriler için hastanemiz HK sisteminden ve 2016 yılı ve sonrasındaki veriler için İSHOP sisteminden edinildi.

*Bulky* hastalık olarak, çapı 10 cm.'i bulan ya da herhangi bir torasik vertebra seviyesinde transtorasik çapın 1/3'ünü aşan nodal kitleler kabul edildi. Bazal PET'te kemik iliği tutulumu olup olmadığı her hasta için ayrıca kaydedildi. Hastalık evresinde Revize Ann-Arbor evreleme sistemi kullanıldı. Evre I ve II olan hastalar erken evre, evre III ve IV olan hastalar ileri evre olarak belirlendi.

Hastaların tanı anındaki kemik iliği tutulumu varlığı, PET-BT görüntülemesine göre elde edilen metabolik risk hesabı [8], indüksiyon tedavileri, idame tedavileri, tedaviye verdikleri yanıt, ara değerlendirilmede hastalık varlığı gibi klinik seyirde elde edilen veriler incelendi. Özellikle PET-BT görüntülemesine göre elde edilen metabolik skorun FL prognozu üzerine olası etkisini incelemek amaçlandı.

Verilerini elde ettiğimiz hastalar tanı anında tedavi ihtiyacı olan (Grup A) ve olmayan (Grup B) olmak üzere iki gruba ayırdık. Grup A'yı nüks gelişen (Grup 1) ve gelişmeyen (Grup 2) olarak ayrıca gruplandırdık. Grup B'yi de klinik takip sırasında tedavi ihtiyacı gelişen (Grup 3) ve gelişmeyen (Grup 4) olarak yine ikiye böldük. Gruplar birbirleriyle skorlama sistemleri, yaş, cinsiyet, evre, histolojik *grade*, tedaviye verilen yanıtlar, kemik iliği tutulumu, B semptomu ve *bulky* hastalığı varlığı gibi bağımsız değişkenler açısından kıyaslandı. Bunlara ek olarak tedavisiz geçen süre üzerine anlamlı olan parametreler ve hastaliksız sağkalım

üzerine etkisi olan parametreler belirlendi. Tedavisiz geçen süre üzerine anlamlı olan parametreler ve hastalısız sağkalım üzerine etkisi olan parametreler belirlendi. Hastalısız sağkalım, son görölme anında hayatta olan ve bu sırada progresyon ya da nükse dair kanıt taşımama durumuna kadar geçen süre ay cinsinden belirlendi. Tedavisiz geçen süre belirlenirken, hastanın hastalık varlığı olsun ya da olmasın tedavi ihtiyacı olmadığı süre ay cinsinden hesaplandı.



## 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 26.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Prognoz ve hastalık seyri üzerine etkisi olabilecek faktörler ve belirlenen hasta grupları arasındaki değişkenlerin değerlendirilmesinde bağımsız örneklem T testi ve Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Prognoz ve hastalık seyri üzerinde etkisi olduğu düşünülen faktörler çoklu-tekli değişken lojistik regresyon analizi (Cox-regresyon ve Kaplan Meier) ile değerlendirildi. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya toplam 122 hasta dahil edildi ve bu hastaların ortalama tanı yaşı 53,6 (min: 22 yıl – maks: 83 yıl) idi. Hastaların 87'sinin (%71,3) tanı yaşı ≤60 yıl iken, 35 hastanın (%28,7) ise tanı yaşı >60 yıldı. Olguların %50,8'i (n=62) kadın ve %49,2'si (n=60) erkekti. Altmış üç hastada (%51,6) (n=63) sigara kullanım öyküsü varken, hastaların %39,4'ü (n=48) sigara kullanmıyordu, on bir hastada (%9) ise sigara kullanım hakkındaki veriye ulaşılamadı. Hastaların 104'ü (%85,2) alkol kullanmadığını belirtirken, olguların 7'si (%5,7) alkol kullanmıştı. On bir (%9) hastanın alkol kullanım öyküsüne ulaşılamadı. Tüm hastaların ortalama takip süresi 62,3 aydı (min: 2 ay – maks: 210 ay) (Tablo 7).

Tanı anındaki FL histolojik *grade* dağılımı açısından hastalar incelendiğinde, olguların 19'u (%15,6) *grade* 1, 49'u (%40,2) *grade* 2, 23'ü (%18,9) *grade* 3A ve 31'i (%25,4) ise *grade* 3B idi (Tablo 8). FLIPI1 skor dağılımında, 25 hastanın (%20,5) düşük, 31 hastanın (%25,4) ve 66 hastanın da (%54,1) yüksek FLIPI1 skoruna sahip oldukları görüldü. FLIPI2 skoru açısından, 52 hastanın (%42,6) düşük, 33 hastanın (%27) orta ve 37 hastanın da (%30,3) yüksek FLIPI 2 skorları vardı. PRIMA-PI skorlarına bakıldığında, 68 hastanın (%55,7) düşük, 23 hastanın (%18,9) orta ve 31 hastanın (%25,4) yüksek skora sahipti. Yetmiş üç hasta (%59,8) düşük β2/LDH skoruna sahipken, sırasıyla 39 (%32) ve 10 (%8,2) hasta orta ve yüksek skorlara sahipti (Tablo 7).

Tanı sırasındaki evre dağılımında, 27 hasta (%22,1) erken evre (evre 1; n=15 (%12,3) ve evre 2; n=12 (%9,8)) iken, 95 hasta (%77,9) ise ileri evre (evre 3; n=35 (%28,7) ve evre 4; n=60 (%49,2)) idi. Hastaların %70,5'inde (n=86) tanı anında B semptomu saptanmazken, %29,5'inde (n=36) B semptomu vardı. Hastaların tanı anında %77'si (n=96) GELF kriterlerine göre yüksek tümör yüküne sahip iken, %23'ü (n=26) ise düşük tümör yüküne sahipti. Hastaların %14,8'inde (n=18) *bulky* hastalık vardı ve 21 olguda (%17,3) ektranodal tutulum gözlenmiştir. Ektranodal tutulum alanları incelendiğinde 9'ar olguda plevra ve kemik korteks tutulumu, 4 hastada akciğer parankimi tutulumu, 3 olguda karaciğer parankim tutulumu görülmüş ve cilt/cilt altı tutulumu da 3 olguda saptanmıştır. Olguların %63,9'unda (n=78) tanı zamanı kemik iliği biyopsisinde hastalık tutulumu saptanmazken, 44 hastada (%36,1) kemik iliği tutulumu saptanmıştı. Tanı sırasındaki PET-BT sonuçları olası kemik iliği tutulumu ve metabolik risk dağılımı açısından değerlendirildiklerinde, 30 (%24,5) hastanın başlangıç PET-BT sonuçlarına ulaşamadı. Kalan 92 hasta incelendiğinde, 64 hastanın

(%52,5) kemik iliği tutulumu ile ilişkili bulguları yokken, 28 hastada (%23) kemik iliği tutulumunu düşündürecek bulgular mevcuttu.

Kemik iliği biyopsisinde tutulumu olmayan 64 hastanın 56'sında (%87) PET-BT'de de tutulum lehine bulgu yoktu, sadece 8 olguda (%13) kemik iliği biyopsisinde tutulum yokken, PET-BT'de tutulum lehine bulgular mevcuttu. Kemik iliği biyopsisinde tutulumu olan 28 hastanın 21'inde (%75) PET-BT'de de tutulum vardı, 7'sinde ise (%25) tutulum lehine olabilecek bulgu yoktu. Bu sonuçlar ile PET-BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermek açısından pozitif prediktif değeri %73, negatif prediktif değerinin ise %89 olduğu görülmüştür.

Metabolik risk açısından 23 hastanın (%18,9) düşük, 20 hastanın (%16,4) orta ve 49 olgunun (%40,2) ise yüksek riskli oldukları görülürken 30 olgunun (%24,6) verisine ulaşılamadı (Tablo 8). Tüm hasta grubunun 48'inde (%39,3) komorbid hastalıklar gözlenmiştir. Çoğunlukla diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hipotroidi, astım ve hiperlipidemi bu hastalık grubunu teşkil etmekteydi.

Birinci dizi tedavi ihtiyacı açısından tüm hasta grubu incelendiğinde, hastaların %23'ünün (n=26) tanı sonrasında tedavi almadığı görülürken, %77'si (n=96) tedavi almıştı. Bu tedaviler irdelendiğinde, 84 hastanın (%87,5) R-CHOP, 8 hastanın (%8,3) R-CVP ve 4 olgunun da (%4,2) R-Bendamustin almış oldukları görüldü.

Birinci dizi tedavi sonrasında yanıt değerlendirilmesinde, 96 hastanın 75'inde (%78) tam yanıt (TY) ve 18'inde (%18,8) kısmi yanıt (KY) olmak üzere toplam yanıt oranı %96,8 bulunmuştur. Üç hastanın (%3,2) ise, birinci basamak tedaviye yanıtızsız oldukları görülmüştür. Tedaviye dirençli bu 3 hastanın tamamının FLIPI1, PRIMA-PI ve  $\beta$ 2/LDH skorları yüksekti, 2 hastanın FLIPI2 skoru yüksek, birisi ise FLIPI2 için orta riskliydi. Bu 3 hastanın histolojik *grade* dağılımına bakıldığında, 2 hasta *grade* 3b, sonuncusu ise *grade* 1 idi.

Birinci basamak tedavi sonrasında 96 hastadan 45'inin (%46,8) idame tedavisi almış oldukları görüldü. İdame tedavisi alan 45 hastanın 44'ü (%97,7) rituksimab alırken, sadece 1 hasta (%2,3) interferon idamesi tedavisi almıştı. Tanı sonrası tedavi alan 96 hastanın %7,2'sinde (n=7) tedavi ile ilişkili toksisiteler görülmüştü. Altı hastada nötropeniye bağlı enfeksiyonlar ve 1 hastada da nöropati gelişmişti.

Takipte 16 hastada (%13,1) ortalama 45 ay (min:14 ay, maks:144 ay) içerisinde nüks geliştiği tespit edildi. Nüks gelişen bu hasta grubuna bakıldığında 4 hasta sadece bir seri tedavi (R-

CHOP) almış olup, birinci dizi tedavi sonrasında TY ile takip edilirken nüks gelişmiş ama sonrasındaki takipte tedavi ihtiyaçları olmamıştır. Sekiz hasta nüks sonrasında bir dizi tedavi almış olup, bu hastaların birinci basamak tedavileri ve bu tedavi sonrasındaki yanıtlarının sırasıyla; 4 hasta R-CVP (tümü TY) ve 4 hasta R-CHOP (3 TY, 1 KY) oldukları görüldü. Bu 8 hastanın nüks sonrasındaki aldıkları tedaviler ve yanıtları incelendiğinde, 3 hastanın R-CHOP (tümü TY), 3 hastanın R-Bendamustin (1 TY ve 2 KY) ve 2 hastanın da R-ICE (tümü TY) aldıkları gözlenmiştir.

Üç hasta ise birinci basamak tedavi (3 hasta da birinci basamakta R-CHOP almış) sonrasında nüks etmiş ve 2 seri tedavi almışlardır. Bu hastalar ilk nükslerinde 1 R-CHOP, 1 R-ICE (bu hasta sonrasında olog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi almış) ve 1 R-COEP (tümü TY) almış, 2. nükslerinde ise, 1 CVP, 1 DHAP, 1 ICE (tümü TY) olarak gözlenmiştir. Geriye kalan 1 hasta ise, 4 seri kemoterapi almış olup, birinci seri R-CHOP (TY), ikinci seri R-ICE (KY), üçüncü seri, R-FCM (KY) ve 4. seri olarak da Bendamustin (KY) almıştır. Toplamda bu 16 hastadan 4'üne olog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulandığı gözlemlendi.

Başlangıçta tedavi ihtiyacı olmayan 26 hasta ortanca 40 ay (min: 2 ay – maks: 144 ay) takip edilmiş olup, bunların 19'unun takip sürecinde tedavi ihtiyacı olmazken, 7 hastada ise tedavi uygulanması gerekmiştir (Tablo 7). Bu 7 hastanın 5'ine (%71,4) R-CHOP, 1'ine rituksimab ve diğer 1 hastaya da R-Bendamustin verilmiştir. Yedi hastanın 3'ü (%42,8) idame tedavi olarak rituksimab almıştır. Birinci seri tedaviye yanıtları incelendiğinde 4'ü (%57,1) TY ve 3'ü (%42,9) KY elde etmiştir.

On iki hastada (%9,8) histolojik transformasyon izlenmiştir. Bu gruptaki hastaların 3'ü tanı anında hiç tedavi ihtiyacı olmayıp sonrasında tedavi gerektiren ve tedavi ihtiyacı olduğunda histolojik transformasyon tespit edilen hastalardır. Bu 3 hastadan 2'si tek seri tedavi olarak R-CHOP (1 TY ve 1 KY), diğer hasta da 2 dizi tedavi olarak sırasıyla R-CHOP (TY) ve R-Bendamustin (KY) almıştı.

Histolojik transformasyon 4 hastada birinci dizi tedavi sonrasındaki nüks sırasında tespit edilmiş olup, bir olguda nüks sonrasında tedavi verilmemiştir. Geriye kalan 3 olguda nüks sonrasında, birinde 1 dizi, kalan ikisinde ise 2 dizi tedavi verilmiştir. Bu 4 hastanın birinci basamak tedavi ve yanıtlarına bakıldığında, tümü R-CHOP (TY) almıştı. Bu hastalardan ikisine ikinci basamak tedavi olarak R-ICE (TY) ve birine R-COEP (TY) uygulanmıştı. İki hastanın 3. dizi tedavi olarak ICE ve DHAP (TY) aldıkları görüldü.

Beş olgunun ise tanı anında histolojik transformasyonu olduğu tespit edildi. Bu 5 olgunun tamamı 1 seri tedavi almış olup, tümü R-CHOP (1 yanıtızsız, 3 TY ve 1 KY) almıştı. Bu hastalara ait özellikler Tablo 8’de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=122) (SS: Standart sapma).

Parametre	Sonuç
Tanı Yaşı (Ortalama $\pm$ SS / Ortanca), yıl	(53.6 $\pm$ 12.0) / 53
Tanı Yaşı ( $\leq$ 60 yıl / $>$ 60) yıl, n (%)	87 (71,3) / 35 (28,7)
Takip Süresi (Ortalama $\pm$ SS / Ortanca), ay	(62,3 $\pm$ 43,9) / 55
Cinsiyet (Kadın / Erkek), n (%)	62 (50,8) / 60 (49,2)
Sigara (Var / Yok / Veri Yok), n (%)	48 (39,4) / 63 (51,6) / 11 (9)
Alkol (Var / Yok / Veri Yok), n (%)	7 (5,7) / 104 (85,2) / 11 (9)
Histolojik Grade (1 / 2 / 3A / 3B), n (%)	19 (15,6) / 49 (40,2) / 23 (18,9) / 31 (25,4)
FLIPI1 Skoru (Düşük / Orta / Yüksek), n (%)	25 (20,5) / 31 (25,4) / 66 (54,1)
FLIPI2 Skoru (Düşük / Orta / Yüksek), n (%)	52 (42,6) / 33 (27) / 37 (30,3)
PRIMA-PI Skoru (Düşük / Orta / Yüksek), n (%)	68 (55,7) / 23 (18,9) / 31 (25,4)
$\beta$ 2/LDH Skoru (Düşük / Orta / Yüksek), n (%)	73 (59,8) / 39 (32) / 10 (8,2)
Kemik İliği Biyopsisinde Tutulum (Var / Yok), n (%)	44 (36,1) / 78 (63,9)
PET-BT’de Kemik İliği Tutulumu (Var / Yok / Veri Yok), n (%)	28 (23) / 64 (52,5) / 30 (24,5)
Tanı Anında Yüksek Tümör Yüğü (GELF) (Evet / Hayır), n (%)	96 (77) / 26 (23)
Hastalık Evresi (1 / 2 / 3 / 4), n (%)	15 (12,3) / 12 (9,8) / 35 (28,7) / 60 (49,2)
PET skoruna Göre Metabolik Risk (Düşük / Orta / Yüksek / Veri Yok), n (%)	23 (18,9) / 20 (16,4) / 49 (40,2) / 30 (24,6)
Tanıda Tedavi İhtiyacı (Var / Yok), n (%)	96 (77) / 26 (23)
Birinci Basamak Tedaviye yanıt (TY/KY/Yanıtsız), n (%)	75 (78,0) / 18 (18,75) / 3 (3,25)
Kemoterapi Seri Sayısı (0 / 1 / 2 / 3 / $>$ 3), n (%)	19 (15,6) / 85 (69,7) / 9 (7,4) / 9 (7,4)
Tanı Anında Kemoterapisiz İzlem (Evet / Hayır), n (%)	26 (23) / 96 (77)
Nüks (Evet / Hayır), n (%)	16 (13,1) / 106 (86,9)
Nüks Sayısı (1 / 2 / 3), n (%)	9 (7,4) / 6 (4,9) / 1 (0,8)
Histolojik Transformasyon (Var / Yok), n (%)	12 (9,8) / 110 (90,2)
B semptomu (Var / Yok), n (%)	36 (29,5) / 86 (70,5)
Bulky Hastalık (Var / Yok), n (%)	18 (14,8) / 104 (85,2)
Ekstranodal Tutulum (Var / Yok), n (%)	21 (17,3) / 101 (82,7)
Ara Değerlendirme Hastalık Varlığı (Var / Yok), n (%)	80 (65,6) / 42 (34,4)
Komorbid Hastalık Durumu (Var / Yok), n (%)	48 (39,3) / 74 (60,7)
Ölüm (Var / Yok), n (%)	1 (0,8) / 121 (99,2)
Başlangıçta Tedavi İhtiyacı Olmayıp, Sonrasında Tedavi İhtiyacı (Var / Yok), n (%)	7 (5,7) / 115 (94,3)

**Tablo 8.** Histolojik transformasyonu olan hastaların özellikleri (n=12) (SS: Standart sapma).

Parametre	Sonuç
Tanı Yaşı (Ortalama $\pm$ SS / Ortanca), yıl	54 $\pm$ 10,0 / 52
Takip Süresi (Ortalama $\pm$ SS / Ortanca), ay	81,5 $\pm$ 46,3 / 78
Tanı Yaşı ( $\leq$ 60 yıl / $>$ 60) yıl, n (%)	11 (91,7) / 1 (8,3)
Cinsiyet (Kadın / Erkek), n (%)	5 (42) / 7 (58)
Histolojik <i>Grade</i> (Düşük/Yüksek), n (%)	8 (67) / 4 (33)
FLIPI 1 Skoru (Düşük / Orta / Yüksek), n (%)	3 (25) / 1 (9) / 8 (66)
FLIPI 2 Skoru (Düşük / Orta / Yüksek), n (%)	5 (42) / 3 (25) / 4 (%33)
PRIMA-PI Skoru (Düşük / Orta / Yüksek), n (%)	9 (75) / 1 (8) / 2 (%17)
$\beta$ 2/LDH Skoru (Düşük / Orta / Yüksek), n (%)	4 (33) / 6 (50) / 2 (%17)
B semptomu (Var / Yok), n (%)	4 (33) / 8 (67)
<i>Bulky</i> Hastalık (Var / Yok), n (%)	3 (25) / 9 (75)
Ekstranodal Tutulum (Var / Yok), n (%)	6 (50) / 6 (50)
Otolog kök hücre nakli, (Var / Yok) n (%)	5 (71,4) / 2 (28,6)

Tüm hasta grubunda toplam 7 hastanın (%5,7) otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi olmuştu. Takip süresi boyunca tüm hastalardan biri (%0,8) kaybedilmişti ve bu hastanın FL açısından remisyonda olduğu ve ölüm nedeninin serebrovasküler olay olduğu görüldü.

Bütün hasta grubu incelendiğinde, B semptomu olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında, iki grup arasında histolojik transformasyon oranları açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Aynı şekilde tüm risk skorlamaları açısından da histolojik transformasyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 9).

**Tablo 9.** Histolojik transformasyonu olan ve olmayan olgularda B semptomu ve risk skorları (n=122).

B SEMPTOMU	HİSTOLOJİK TRANSFORMASYON YOK (n=110)	HİSTOLOJİK TRANSFORMASYON VAR (n=12)	P DEĞERİ
YOK	n=78 (%91)	n=8 (%9)	0,760
VAR	n=32 (%89)	n=14 (%11)	
<b>FLIPI1 SKORU</b>			0,359
DÜŞÜK	n=22 (%88)	n=3 (%12)	
ORTA	n=30 (%96)	n=1 (%4)	
YÜKSEK	n=58 (%80)	n=8 (%12)	
<b>FLIPI2 SKORU</b>			0,969
DÜŞÜK	n=47 (%90)	n=5 (%10)	
ORTA	n=30 (%91)	n=3 (%9)	
YÜKSEK	n=33 (%89)	n=4 (%11)	
<b>PRIMA-PI SKORU</b>			0,356
DÜŞÜK	n=59 (%87)	n=9 (%13)	
ORTA	n=22 (%96)	n=1 (%4)	
YÜKSEK	n=29 (%94)	n=2 (%6)	
<b><math>\beta</math>2/LDH SKORU</b>			0,130
DÜŞÜK	n=69 (%95)	n=4 (%5)	
ORTA	n=33 (%85)	n=6 (%15)	
YÜKSEK	n= 8 (%80)	n=2 (%20)	

(Ki-Kare)

B semptomu olan ve olmayan hastalar histolojik *grade* dağılımı açısından mukayese edildiklerinde, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamazken, B semptomu olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek oranda ileri evre hastalık ( $p=0,024$ ) ve tüm risk skorlamaları ile daha fazla yüksek riskli hastalık (tümü  $p<0,001$ ) olduğu görüldü (Tablo 10).

**Tablo 10.** B Semptomu olan ve olmayan olgularda hastalık evresi, histolojik *grade* ve risk skorları (n=122).

HİSTOLOJİK <i>GRADE</i>	B SEMPTOMU YOK (n=86)	B SEMPTOMU VAR (n=36)	P DEĞERİ
DÜŞÜK <i>GRADE</i>	n=66 (%73)	n=25 (%27)	0,398
YÜKSEK <i>GRADE</i>	n=20 (%65)	n= 11 (%35)	
<b>HASTALIK EVRESİ</b>			
ERKEN EVRE	n=23 (%88)	n=3 (%12)	<b>0,024</b>
İLERİ EVRE	n=63 (%65)	n= 33 (%35)	
<b>FLIPI1 SKORU</b>			
DÜŞÜK	n=23 (%92)	n=2 (%8)	<0,001
ORTA	n=27 (%87)	n=4 (%13)	
YÜKSEK	n=36 (%55)	n=30(%45)	
<b>FLIPI2 SKORU</b>			
DÜŞÜK	n=46 (%88)	n=6 (%12)	<0,001
ORTA	n=25 (%76)	n=8 (%24)	
YÜKSEK	n=15 (%41)	n=22 (%59)	
<b>PRIMA-PI SKORU</b>			
DÜŞÜK	n=58 (%85)	n=10 (%15)	<0,001
ORTA	n=16 (%70)	n=7 (%30)	
YÜKSEK	n=12 (%39)	n=19 (%61)	
<b>β2/LDH SKORU</b>			
DÜŞÜK	n=64 (%88)	n=9 (%12)	<0,001
ORTA	n=21 (%54)	n=18 (%46)	
YÜKSEK	n=1 (%10)	n=9 (%90)	

(Ki-Kare)

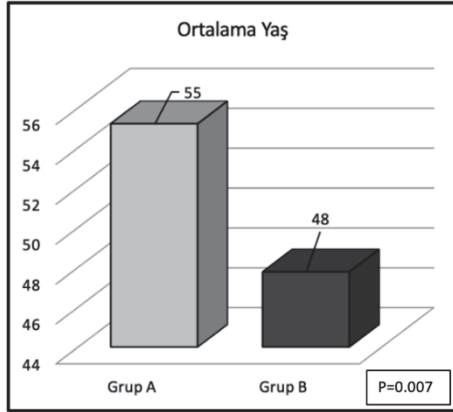
Mevcut risk skorlamalarından β2/LDH skorlama sistemi hariç diğer skorlama sistemleri ile tedaviye yanıtları karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 11). β2/LDH skorlama sistemi ve tedaviye yanıtı bakıldığında, β2/LDH risk skoru arttıkça tedaviye yanıt oranlarının azaldığı görüldü ( $p<0,001$ ). B semptomu varlığı ve tedaviye yanıt irdelendiğinde de, B semptomu varlığında tedaviye yanıt oranının anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ( $p=0,033$ ). Hastalık evresi ve histolojik *grade*'in tedaviye yanıt ile anlamlı istatistiksel bir ilişkisi bulunmadı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Birinci basamak tedaviye yanıtlarına göre hastalık evresi, histolojik *grade*, B semptomu ve risk skorları (n=122).

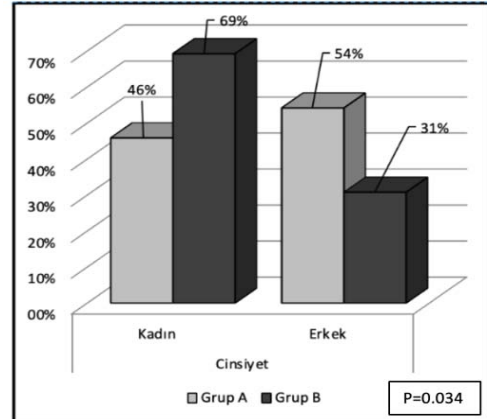
HİSTOLOJİK GRADE	TEDAVİYE TAM YANIT (n=75)	TEDAVİYE KISMİ YANIT (n=18)	TEDAVİYE YANIT YOK (n=3)	P DEĞERİ
DÜŞÜK GRADE	n=52 (%78)	n=13 (%20)	n=1 (%2)	0,394
YÜKSEK GRADE	n=23 (%76)	n=5 (%17)	n=2 (%7)	
<b>FLIPI1 SKORU</b>				
DÜŞÜK	n=8 (%89)	n=1 (%11)	n=0 (%0)	0,728
ORTA	n=18 (%78)	n=5 (%22)	n=0 (%0)	
YÜKSEK	n=49 (%76)	n=12 (%19)	n=3 (%5)	
<b>FLIPI2 SKORU</b>				
DÜŞÜK	n=27 (%93)	n=2 (%7)	n=0 (%0)	0,210
ORTA	n=22 (%74)	n=7 (%23)	n=1 (%3)	
YÜKSEK	n=26 (%71)	n=9 (%24)	n=2 (%5)	
<b>PRIMA-PI SKORU</b>				
DÜŞÜK	n=39 (%87)	n=6 (%13)	n=0 (%0)	0,074
ORTA	n=15 (%75)	n=5 (%25)	n=0 (%0)	
YÜKSEK	n=21 (%68)	n=7 (%23)	n=3 (%9)	
<b>β2/LDH SKORU</b>				
DÜŞÜK	n=39 (%83)	n=8 (%17)	n=0 (%0)	<0,001
ORTA	n=29 (%74)	n=10 (%26)	n=0 (%0)	
YÜKSEK	n=7 (%70)	n=0 (%0)	n=3 (%30)	
<b>HASTALIK EVRESİ</b>				
ERKEN EVRE	n=9 (%90)	n=1 (%10)	n=0 (%0)	0,605
İLERİ EVRE	n=66 (%77)	n=17 (%20)	n=3 (%3)	
<b>B SEMPTOMU</b>				
YOK	n=46 (%76,7)	n=14 (%23,3)	n=0 (%0)	0,033
VAR	n=29 (%80,6)	n=4 (11,1)	n=3 (%8,3)	

(Ki-Kare)

Tüm hasta grubu tanı anında tedavi ihtiyacı olanlar (Grup A) ve olmayanlar (Grup B) olarak ikiye bölündüğünde, 96 hasta (%78,6) Grup A ve 26 hasta ise Grup B'yi oluşturdu. Tablo 12'de grupların detayları verilmiştir.



Şekil 6. Grup A ve B ortalama yaşları.



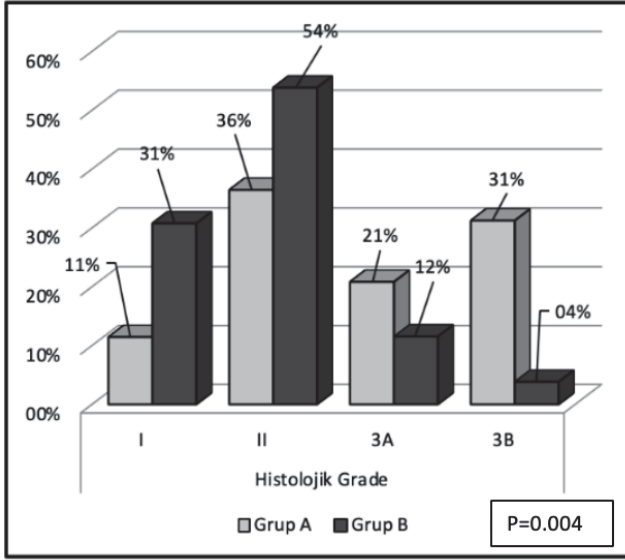
Şekil 7. Grup A ve B cinsiyet dağılımı.

Grup A ve B birbirleri ile mukayese edildiklerinde, Grup A'da ortalama yaş Grup B'den anlamlı olarak daha yüksekti (55 yıl vs. 48 yıl;  $p=0,007$ ) (Şekil 6). Erkek cinsiyet yüzdesi Grup A'da Grup B'den anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%54,2 vs. %38,8;  $p=0,034$ ) (Şekil 7). Gruplar arasında sigara kullanım oranı, alkol kullanım oranı ve takip süresi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=NS$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Grup A ve Grup B'nin demografik ve klinik özellikleri.

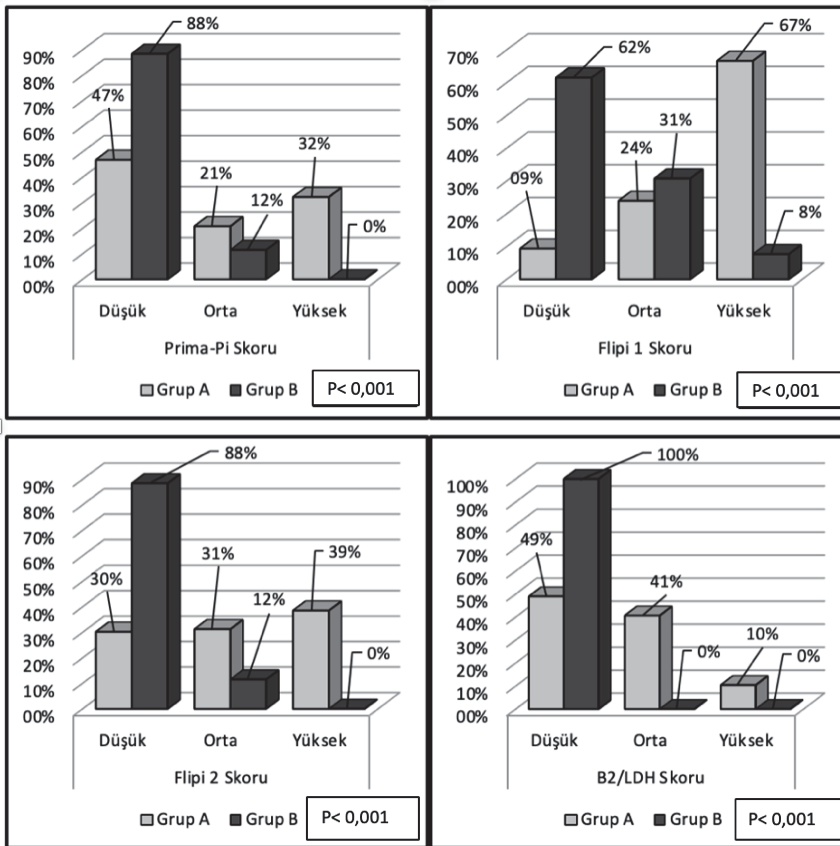
Parametre	GRUP A (n=96)	GRUP B (n=26)	p değeri
Tanı Yaşı (Ortalama ± SS / Ortanca), yıl	(55.2 ± 11.9) / 56.0	(47.8 ± 10.4) / 48.5	<b>0,007 (1)</b>
Tanı Yaşı (≤ 60 yıl / > 60) yıl, n (%)	65 (67,7) / 31 (32,3)	22 (84,6) / 4 (15,4)	NS (2)
Cinsiyet (Kadın / Erkek), n (%)	44 (45,8) / 52 (54,2)	18 (69,2) / 8 (30,8)	<b>0,034 (2)</b>
Sigara Var / Yok / Veri Yok, n (%)	36 (37,5) / 49 (51,0) / 11 (11,5)	12 (46,2) / 14 (53,8) / 0 (0,0)	NS (2)
Alkol Var / Yok / Veri Yok, n (%)	4 (4,2) / 81 (84,4) / 11 (11,4)	3 (11,5) / 23 (88,5) / 0 (0,0)	NS (2)
Takip Süresi (Ortalama ± SS / Ortanca), ay	(64.6 ± 45.8) / 56.5	(54.0 ± 35.4) / 55	NS (1)
Histolojik Grade 1 / 2 / 3A / 3B, n (%)	11 (11,5) / 35 (36,5) / 20 (20,8) / 30 (31,2)	8 (30,8) / 14 (53,8) / 3 (11,6) / 1 (3,8)	<b>0,004 (2)</b>
FLIPI1 Skoru Düşük / Orta / Yüksek, n (%)	9 (9,4) / 23 (24,0) / 64 (66,6)	16 (61,5) / 8 (30,8) / 2 (7,7)	<b>&lt;0,001 (2)</b>
FLIPI2 Skoru Düşük / Orta / Yüksek, n (%)	29 (30,2) / 30 (31,3) / 37 (38,5)	23 (88,5) / 3 (11,5) / 0 (0,0)	<b>&lt;0,001 (2)</b>
PRIMA-PI Skoru Düşük / Orta / Yüksek n (%)	45 (46,9) / 20 (20,8) / 31 (32,3)	23 (88,5) / 3 (11,5) / 0 (0)	<b>&lt;0,001 (2)</b>
β2/LDH Skoru Düşük / Orta / Yüksek, n (%)	47 (49) / 39 (40,6) / 10 (10,4)	26 (100) / 0 (0) / 0 (0)	<b>&lt;0,001 (2)</b>
Kemik İliği Biyopsisinde Tutulum Var / Yok, n (%)	40 (41,7) / 56 (58,3)	4 (15,4) / 22 (84,6)	<b>0,003 (2)</b>
PET'de Kemik İliği Tutulumu Var / Yok / Veri Yok, n (%)	25 (26) / 45 (46,9) / 26 (27,1)	3 (11,5) / 19 (73,1) / 4 (15,4)	NS (2)
Hastalık Evresi 1 / 2 / 3 / 4, n (%)	3 (3,1) / 7 (7,3) / 30 (31,3) / 56 (58,3)	12 (46,2) / 5 (19,2) / 5 (19,2) / 4 (15,4)	<b>&lt;0,001 (2)</b>
PET skoruna Göre Metabolik Risk Düşük / Orta / Yüksek / Veri Yok, n (%)	7 (7,3) / 15 (15,6) / 48 (50,0) / 26 (27,1)	16 (61,5) / 5 (19,2) / 1 (3,8) / 4 (15,6)	<b>&lt;0,001 (2)</b>
Histolojik Transformasyon Var / Yok, n (%)	9 (9,4) / 87 (90,6)	3 (11,5) / 23 (88,5)	NS (2)
B semptomu Var / Yok, n (%)	36 (37,5) / 60 (62,5)	0 (0,0) / 26 (100)	<b>&lt;0,001 (2)</b>
Bulky Hastalık Var / Yok, n (%)	18 (18,8) / 78 (81,2)	0 (0,0) / 26 (100)	<b>0,017 (2)</b>
Ekstranodal Tutulum Var / Yok, n (%)	21 (21,8) / 75 (78,2)	0 (0,0) / 26 (100)	<b>0,003 (2)</b>
Ara Değerlendirme Hastalık Varlığı Var / Yok, n (%)	60 (62,5) / 36 (37,5)	20 (76,9) / 6 (23,1)	NS (2)
Komorbid Hastalık Durumu Var / Yok, n (%)	38 (39,6) / 58 (60,4)	10 (38,5) / 16 (61,5)	NS (2)
Tedavi İlişkili Toksikite, n (%) Var / Yok	7 (7,3) / 89 (92,7)	0 (0,0) / 26 (100,0)	NS (2)

(1:Mann-Whitney U Test / 2:Ki-Kare Test)



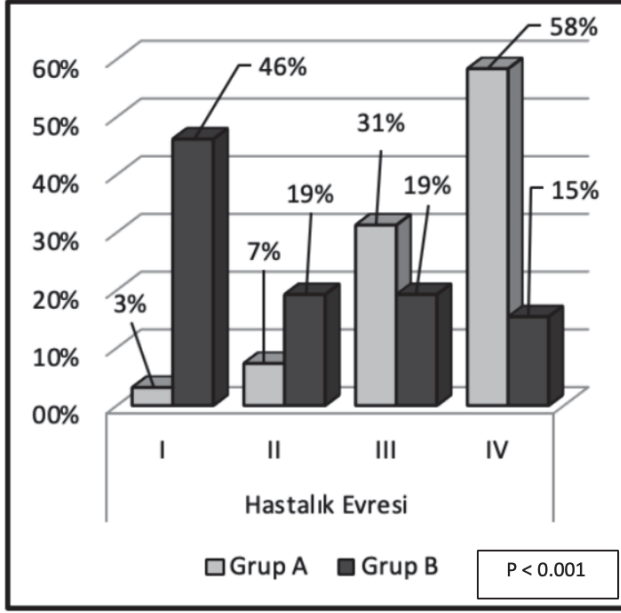
Şekil 8. Grup A ve B'deki histolojik *grade* dağılımları.

Histolojik *grade* Grup A'da grup B'den anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,004$ ) (Şekil 8). Gruplar FLIPI1, FLIPI2, PRIMA-PI ve  $\beta 2$ /LDH açısından mukayese edildiklerinde, tüm risk skorlarında Grup A'daki yüksek riskli hasta yüzdesi anlamlı olarak Grup B'den yüksekti (tüm risk skorlamaları için  $p<0,001$ ) (Şekil 9) (Tablo 12).

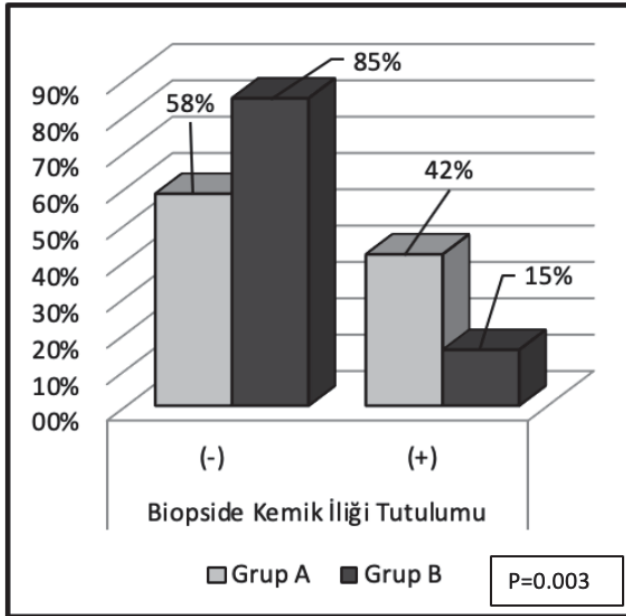


Şekil 9. Grup A ve Grup B'deki risk skorlarının dağılımları.

Hastalık evresi ve kemik iliği biyopsisinde hastalık tutulumu açısından gruplar incelendiğinde, ileri evre (Evre 3+4) hasta yüzdesi Grup A’da anlamlı olarak daha yüksekti (%89 vs. 34;  $p<0,001$ ) (Şekil 10) ve Grup A’da kemik iliği tutulum oranı Grup B’ye göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,003$ ) (Şekil 11). Yine PET-BT skoruna göre metabolik risk Grup A’da grup B’den anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 12).

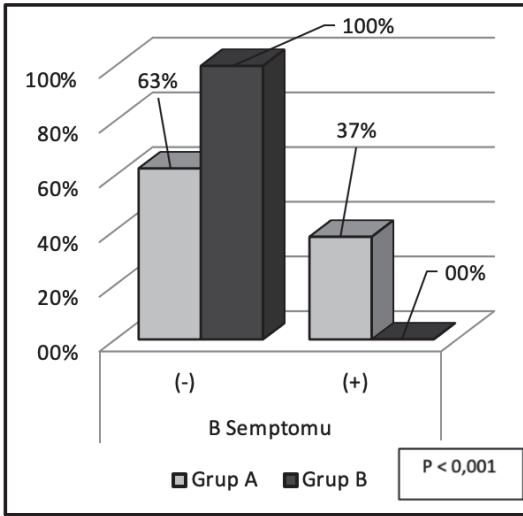


Şekil 10. Grup A ve Grup B’de hastalık evre dağılımı.

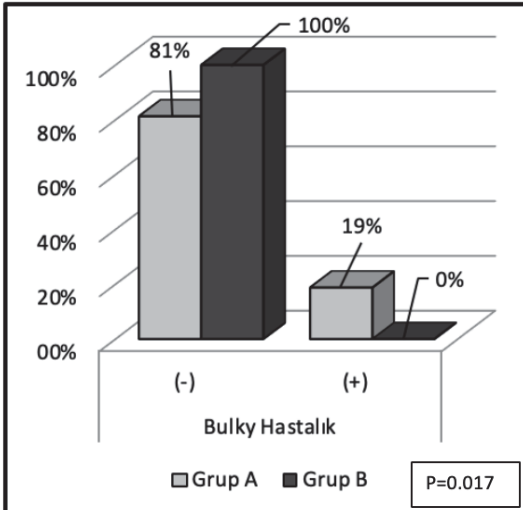


Şekil 11. Grup A ve B’de kemik iliği biyopsisindeki tutulum durumu.

Grup A ve Grup B arasında histolojik transformasyon, ara değerlendirme anında hastalık varlığı, komorbid hastalıklar ve tedavi ile ilişkili toksisite oranı bakımından anlamlı farklılık yokken, B semptomu olan hasta oranı Grup A’da anlamlı olarak daha yüksekti (%38 vs. %0;  $p<0,001$ ) (Şekil 12). *Bulky* hastalığı olan hasta yüzdesi Grup A’da Grup B’den anlamlı olarak daha yüksekti (%19 vs. %0;  $p=0,017$ ) (Şekil 13). Ekstranodal tutulum oranı açısından iki grup karşılaştırıldığında, Grup A’daki ekstranodal tutulumu olan hasta yüzdesi Grup B’den anlamlı olarak daha yüksekti (%21,8 vs. %0;  $p=0,003$ ) (Tablo 12).



Şekil 12. Grup A ve B’de B semptom dağılımları.



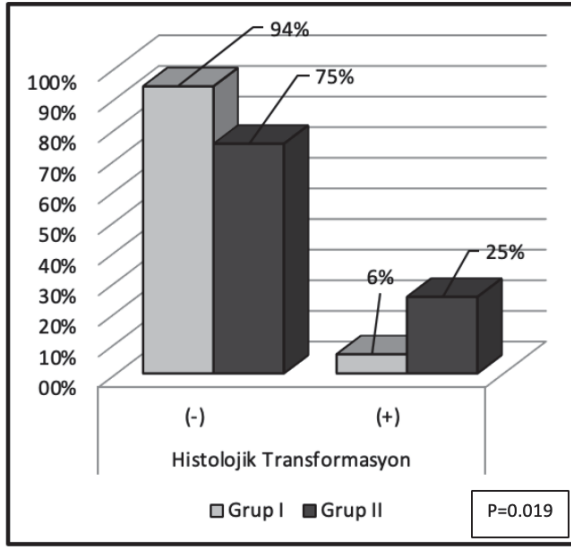
Şekil 13. Grup A ve B’de *bulky* hastalık dağılımı.

Tanı sırasında tedavi ihtiyacı olan hastalar (n=96) takipte nüks gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak ikiye ayrıldı ve bu iki grup birbirleri ile mukayese edildi. Grup I (n=80) seyirde nüks gelişmeyen grup iken, Grup II (n=16) nüks gelişen gruptu. Tablo 13’da bu grupların özellikleri verilmiştir.

**Tablo 13:** Grup 1 ve Grup 2'nin demografik ve klinik özellikleri.

DEĞİŞKENLER	GRUP I (n=80)	GRUP II (n=16)	P DEĞERİ
Tanı Yaşı (Ortalama $\pm$ SS / Ortanca), yıl	(55.6 $\pm$ 11.7) / 56.5	(53.1 $\pm$ 13.2) / 51	NS (1)
Tanı Yaşı ( $\leq$ 60 yıl / $>$ 60) yıl, n (%)	55 (68,8) / 25 (31,2)	10 (62,5) / 6 (37,5)	NS (2)
Cinsiyet (Kadın / Erkek), n (%)	36 (45) / 44 (55)	8 (50) / 8 (50)	NS (2)
Sigara Var / Yok / Veri Yok, n (%)	28 (35) / 41 (51,25) / 11 (13,75)	8 (50) / 8 (50) / 0 (0)	NS (2)
Alkol Var / Yok / Veri Yok, n (%)	3 (3,75) / 66 (82,5) / 11 (13,75)	1 (6,25) / 15 (93,75) / 0 (0)	NS (2)
Takip Süresi (Ortalama $\pm$ SS / Ortanca), ay	(52.8 $\pm$ 36.3) / 42	(123.6 $\pm$ 43.6) / 124	<b>&lt; 0.001 (1)</b>
Histolojik Grade 1 / 2 / 3A / 3B, n (%)	8 (10) / 27 (33,8) / 18 (22,4) / 27 (33,8)	3 (18,8) / 8 (50) / 2 (12,4) / 3 (18,8)	NS (2)
FLIPI1 Skoru Düşük / Orta / Yüksek, n (%)	6 (7,5) / 20 (25) / 54 (67,5)	3 (18,8) / 3 (18,8) / 10 (62,4)	NS (2)
FLIPI2 Skoru Düşük / Orta / Yüksek, n (%)	23 (28,8) / 25 (31,2) / 32 (40)	6 (37,4) / 5 (31,3) / 5 (31,3)	NS (2)
PRIMA-PI Skoru Düşük / Orta / Yüksek, n (%)	38 (47,5) / 16 (20) / 26 (32,5)	7 (43,8) / 4 (25) / 5 (31,2)	NS (2)
$\beta$ 2/LDH Skoru Düşük / Orta / Yüksek n (%)	39 (48,8) / 34 (42,4) / 7 (8,8)	8 (50) / 5 (31,3) / 3 (18,7)	NS (2)
Kemik İliği Biyopsisinde Tutulum Var / Yok, n (%)	32 (40) / 48 (60)	8 (50) / 8 (50)	NS (2)
PET'de Kemik İliği Tutulumu Var / Yok / Veri Yok, n (%)	23 (28,75) / 41 (51,25) / 16 (20)	2 (12,5) / 4 (25) / 10 (62,5)	NS (2)
Hastalık Evresi 1 / 2 / 3 / 4, n (%)	2 (2,5) / 5 (6,2) / 24 (30) / 49 (61,3)	1 (6,3) / 2 (12,5) / 6 (37,5) / 7 (43,7)	NS (2)
PET skoruna Göre Metabolik Risk Düşük / Orta / Yüksek / Veri Yok, n (%)	5 (6,25) / 14 (17,5) / 45 (56,25) / 16 (20)	2 (12,5) / 1 (6,25) / 3 (18,75) / 10 (62,5)	NS (2)
İndüksiyon Tedavisi Sonrası İdame Tedavisi (Var / Yok), n (%)	41 (51,3) / 39 (48,7)	4 (25,0) / 12 (75)	NS (2)
Tedaviye Yanıt Var / Yok, n (%)	77 (96,2) / 3 (3,8)	16 (100) / 0 (0)	NS (2)
Tedaviye Yanıt KY / TY/ Yanıtsız, n (%)	18 (22,4) / 59 (73,8) / 3 (3,8)	0 (0) / 16 (100) / 0 (0)	NS (2)
Histolojik Transformasyon Var / Yok, n (%)	5 (6,3) / 75 (93,7)	4 (25,0) / 12 (75)	<b>0.019 (2)</b>
B semptomu Var / Yok, n (%)	32 (40) / 48 (60)	4 (25) / 12 (75)	NS (2)
Bulky Hastalık Var / Yok, n (%)	16 (20) / 64 (80)	2 (12,5) / 14 (87,5)	NS (2)
Ekstranodal Tutulum Var / Yok, n (%)	16 (20) / 64 (80)	5 (31) / 1 (69)	NS (2)
Ara Değerlendirme Hastalık Varlığı Var / Yok, n (%)	51 (63,8) / 29 (36,2)	9 (56,2) / 7 (43,8)	NS (2)
Komorbid Hastalık Durumu Var / Yok, n (%)	34 (42,5) / 46 (57,5)	4 (25) / 12 (75)	NS (2)
Tedavi İlişkili Toksikite Var / Yok, n (%)	4 (5) / 76 (95)	3 (18,8) / 13 (81,2)	NS (2)

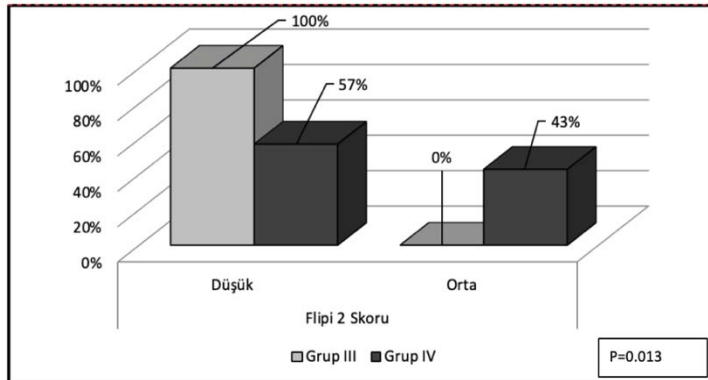
(1:Mann-Whitney U Test / 2:Ki-Kare Test)



Şekil 14: Grup 1 ve 2’de Histolojik Transformasyon

Gruplar tanı yaşları, cinsiyet dağılım oranları, sigara kullanım ve alkol kullanım oranları açısından benzerdi. Ortanca takip süresi Grup II’de anlamlı olarak daha uzundu (124 ay vs. 42 ay;  $p<0,001$ ) (Tablo 13) ve yine Grup II’de histolojik transformasyon oranı anlamlı olarak yüksek saptandı (%25 vs. %6;  $p=0,019$ ) (Şekil 14). Diğer parametreler açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Tanı sırasında tedavi ihtiyacı olmayan Grup B (n=26) takipte tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Grup III (n=19) takipte tedavi ihtiyacı olmayan, Grup IV (n=7) ise tedavi ihtiyacı olan gruptu. Bu gruplara ait özellikler Tablo 14’de özetlenmiştir. FLIPI2 skorları Grup IV’te Grup III’e göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,013$ ) (Şekil 15). Ayrıca Grup IV’te ortanca takip süresi ve histolojik transformasyon oranları Grup III’ten anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 75 ay vs. 40 ay;  $p=0,018$ ) ve %42,9 vs. %0;  $p=0,013$ ) (Tablo 14). Bunlar haricindeki diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.



Şekil 15: Grup 3 ve 4’te FLIPI2 skor dağılımları.

**Tablo 14:** Grup 3 ve Grup 4'ün demografik ve klinik özellikleri.

DEĞİŞKENLER	GRUP III (n=19)	GRUP IV (n=7)	P DEĞERİ
Tanı Yaşı (Ortalama ± SS / Ortanca), yıl	(46.7 ± 11.5) / 48	(50.6 ± 6.0) / 50	NS (1)
Tanı Yaşı (≤ 60 yıl / > 60) yıl, n (%)	16 (84,2) / 3 (15,8)	6 (85,7) / 1(14,3)	NS (2)
Cinsiyet Kadın / Erkek, n (%)	13 (68,4) / 6 (31,6)	5 (71,4) / 2 (28,6)	NS (2)
Sigara Var / Yok / Veri Yok, n (%)	8 (42,1) / 11 (57,9) / 0 (0)	4 (57,1) / 3 (42,9) / 0 (0)	NS (2)
Alkol Var / Yok / Veri Yok, n (%)	1 (5,3) / 18 (94,7) / 0 (0)	2 (28,6) / 5 (71,4) / 0 (0)	NS (2)
Takip Süresi Ortalama / Ortanca, ay	(44.5 ± 33.3) / 40	(80.0 ± 28.9) / 75	<b>0,018 (1)</b>
Histolojik Grade 1 / 2 / 3A / 3B, n (%)	7 (36,8) / 8 (42,1) / 3 (15,8) / 1 (5,3)	1 (14,3) / 6 (85,7) / 0 (0,0) / 0 (0,0)	NS (2)
FLIPI 1 Skoru Düşük / Orta / Yüksek, n (%)	13 (68,4) / 6 (31,6) / 0 (0)	3 (42,8) / 2 (28,6) / 2(28,6)	NS (2)
FLIPI2 Skoru Düşük / Orta / Yüksek, n (%)	19 (100) / 0 (0) / 0 (0)	4 (57,1) / 3 (42,9) / 0 (0)	<b>0,013 (2)</b>
PRIMA-PI Skoru Düşük / Orta / Yüksek, n (%)	17 (89,5) / 2 (10,5) / 0 (0)	6 (85,7) / 1 (14,3) / 0 (0)	NS (2)
β2/LDH Skoru Düşük / Orta / Yüksek, n (%)	19 (100,0) / 0 (0,0) / 0 (0,0)	7 (100,0) / 0 (0,0) / 0 (0,0)	NS (2)
Kemik İliği Biyopsisinde Tutulum Var / Yok, n (%)	2 (10,5) / 17 (89,5)	2 (28,6) / 5 (71,4)	NS (2)
PET'de Kemik İliği Tutulumu Var / Yok / Veri Yok, n (%)	2 (10,5) / 15 (79) / 2 (10,5)	1 (14,2) / 4 (57,3) / 2 (28,5)	NS (2)
Hastalık Evresi 1 / 2 / 3 / 4, n (%)	10 (52,6) / 3 (15,8) / 4 (21,1) / 2 (10,5)	2 (28,6) / 2 (28,6) / 1 (14,2) / 2 (28,6)	NS (2)
PET skoruna Göre Metabolik Risk Düşük / Orta / Yüksek / Veri Yok, n (%)	15 (78,9) / 1 (5,2) / 1 (5,2) / 2 (10,7)	1 (14,2) / 4 (57,1) / 0 (0) / 2 (28,7)	NS (2)
Histolojik Transformasyon Var / Yok, n (%)	0 (0) / 19 (100)	3 (42,9) / 4 (57,1)	<b>0,013 (2)</b>
B semptomu Var / Yok, n (%)	0 (0) / 19 (100)	0 (0) / 7 (100)	NS (2)
Bulky Hastalık Var / Yok, n (%)	0 (0) / 19 (100)	0 (0,0) / 7 (100)	NS (2)
Ekstranodal Tutulum Var / Yok, n (%)	0 (0) / 19 (100)	0 (0) / 7 (100)	NS (2)
Ara Değerlendirme Hastalık Varlığı Var / Yok, n (%)	13 (68,4) / 6 (31,6)	7 (100) / 0 (0)	NS (2)
Komorbid Hastalık Durumu Var / Yok, n (%)	7 (36,8) / 12 (63,2)	3 (42,9) / 4 (57,1)	NS (2)

(1:Mann-Whitney U Test / 2:Ki-Kare Test)

Tüm hasta grubu (n=122) tedavisiz geçen süre üzerine etkili olabilecek parametreler açısından değerlendirildiğinde, yaş, cinsiyet, histolojik *grade*, FLIPI2 skoru, PRIMA-PI skoru, β2/LDH skoru, biyopside kemik iliği tutulumu, PET-BT'de kemik iliği tutulumu ve hastalık evresinin

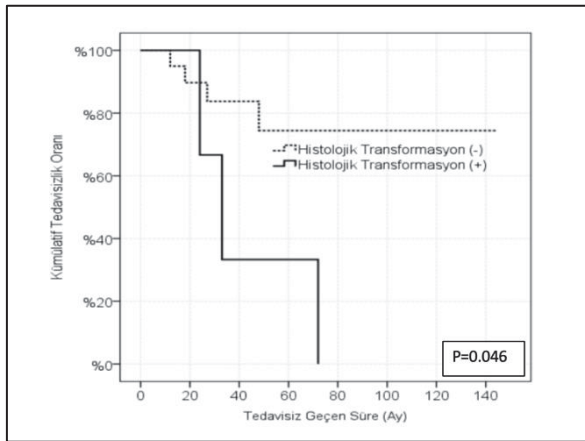
tedavisiz geçen süre üzerine anlamlı etkinliği gözlenmemiştir ( $p=NS$ ). Ancak FLIPI1 skorunun ve histolojik transformasyonun varlığının tedavisiz geçen süre üzerine anlamlı etkisi gözlenmiştir (sırasıyla  $p=0,011$  ve  $p=0,046$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Tedavisiz geçen süre üzerine etkisi olabilecek parametreler.

Parametreler	HR	%95 Güven Aralığı	P Değeri
Yaş	1,03	0,95 - 1,12	0,438
Cinsiyet	0,72	0,14 - 3,74	0,699
Histolojik Grade	0,88	0,34 - 2,23	0,783
FLIPI1 Skoru	4,10	1,39 - 12,10	<b>0,011</b>
FLIPI2 Skoru	>200	0,00 - >200	0,909
PRIMA-PI Skoru	2,41	0,28 - 20,84	0,424
$\beta 2$ /LDH Skoru	2,49	0,91 - 6,79	(0,076)
Kemik İliği Biyopsisinde Tutulumu	4,59	0,82 - 25,59	0,082
PET’de Kemik İliği Tutulumu	2,25	0,25 - 20,30	0,471
Hastalık Evresi	1,78	0,95 - 3,34	0,074
Histolojik Transformasyon	4,23	1,01 - 19,59	<b>0,046</b>

(Cox-Regresyon)

Histolojik transformasyon olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi transformasyon olan olgulara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu (114 ay vs. 43 ay;  $p=0,046$ ) (Şekil 16).



**Şekil 16.** Histolojik transformasyonun tedavisiz geçen süre ile ilişkisi.

Tüm hasta grubu ( $n=122$ ) hastalısız sağkalım üzerine etkili olabilecek parametreler açısından değerlendirildiğinde, yaş, cinsiyet, histolojik grade, FLIPI1 skoru, FLIPI2 skoru, PRIMA-PI skoru,  $\beta 2$ /LDH skoru, biyopside kemik iliği tutulumu, PET-BT’de kemik iliği

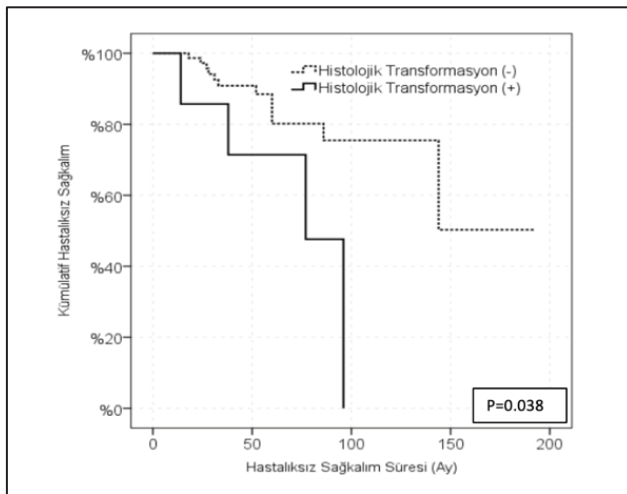
tutulumu ve hastalık evresinin hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı etkisi gözlenmemiştir. Histolojik transformasyonun ise hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olduğu gösterilmiştir ( $p=0,038$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Hastaliksız sağkalım üzerine etkisi olabilecek parametreler.

Parametreler	HR	%95 Güven Aralığı	P Değeri
Yaş	1,00	0,96 - 1,04	0,979
Cinsiyet	0,84	0,31 - 2,26	0,729
Histolojik Grade	0,65	0,41 - 1,04	0,074
FLIPI1 Skoru	0,94	0,48 - 1,83	<b>0,853</b>
FLIPI2 Skoru	1,14	0,61 - 2,12	0,683
PRIMA-PI Skoru	1,72	0,92 - 3,23	0,088
$\beta 2$ /LDH Skoru	1,70	0,82 - 3,52	0,153
Kemik İliği Biyopsisinde Tutulumu	2,11	0,78 - 5,69	0,140
PET'de Kemik İliği Tutulumu	2,65	0,41 - 17,09	(0,307)
Hastalık Evresi	0,94	0,55 - 1,60	0,826
Histolojik Transformasyon	3,37	1,07 - 10,61	<b>0,038</b>

Cox-Regresyon

Histolojik transformasyon olmayan olgulardaki hastaliksız sağkalım süresi 145,5 ay iken, bu süre histolojik transformasyon olan hastalarda 71,4 aydı ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı ( $p=0,038$ ) (Şekil 17).



**Şekil 17.** Histolojik transformasyonun hastaliksız sağkalım süresi ile ilişkisi.

## 6. TARTIŞMA

DSÖ sınıflamasında B hücreli neoplaziler başlığı kapsamında incelenen FL, Amerika ve Batı Avrupa'da HDL'ler içinde ikinci sıradadır ve tüm HDL'lerin %20-25'ini, yavaş seyirli (indolent) lenfomaların ise %70'ini oluşturmaktadır [2]. Ülkemizde ise HDL'lerin %9'unu FL oluşturmaktadır [1]. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, görülme sıklığı Asya ülkelerinde Batı ülkelerine göre daha düşüktür. Tanı için ortalama yaş 60 olup, hafifçe kadın hakimiyeti bulunmaktadır [1, 2]. FL başlangıçta yavaş seyirlidir, ancak %25-35 olguda DBBHL olmak üzere agresif hastalığa dönüşüm göstermektedir (histolojik/Richter transformasyon) ve ilerlemiş olgularda mevcut tedavilere yanıtı kalabilmektedir. Beklenen ortalama yaşam süresi klasik olarak ortanca 10 yıl olmakla beraber, anti-CD 20 monoklonal antikor tedavinin klinik kullanıma girmesi ile birlikte yaşam süreleri anlamlı olarak uzamıştır [3, 4, 5].

Bizim de hastalarımızda literatür ile benzer olarak olguların %50,8'i (n=62) kadın ve %49,2'si (n=60) erkekti. Çalışmamızdaki ortalama tanı yaşı 53,6 yıldır ve literatüre göre düşüktür [2]. Literatür ile benzer şekilde hastaların çoğunun tanı anında asemptomatik olduğu ve tanı anında B semptomu yüzdesinin yaklaşık %20 olduğu bilinmektedir [12,13]. Ayrıca hastaların çoğunun ileri evrede tanı aldıkları gözlemlenmiştir [2]. Bizim hastalarımız arasında da ileri evrede tanı alan hasta sayısı 95 (%77,9) olup, hastaların sadece %29,5'inde (n=36) B semptomu bulunmaktaydı.

Genel olarak FL hastalarının %15-30 kadarı erken evrede (evre 1-2) tanır alır ve olguların yaklaşık %70'i histolojik *grade* 1-2'dir [14,19]. Çalışmamızda da literatür verisine benzer olarak, hastaların %55,7'si *grade* 1-2 (*grade* 1: %15,6 ve *grade* 2: %40,1) idi. Olgularımızdan %22,1'i erken evre (evre 1: %12,3 ve evre 2: %9,8), olup literatürle ile benzer özellikteydi. Hastalarımızın çoğunluğu (%77,9) ileri evrede tanı almışlardı ve histolojik olarak kanıtlı kemik iliği tutulumu oranı %36 idi. Literatürde kemik iliği tutulumu FL'de yaklaşık %70 oranında gözlenirken, çalışmamızda bu oranın daha düşük olduğunu gördük [12]. Çalışmamızda PET-BT görüntülemesi yapılan 92 hastanın sadece 28'inde (%30,4) kemik iliği tutulumu ile uyumlu olabilecek görünüm tespit edilmişti ve PET-BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermek açısından pozitif ve negatif prediktif değerlerinin sırasıyla %73 ve %89 olduğunu gördük. Literatüre bakıldığında FL'de PET-BT'nin kemik iliği tutulumunu saptamada rolünün kesin olmadığı söylenmekle birlikte, paratrabeküler patern tutulumunun, difüz ve nodüler kemik iliği tutulum biçiminden daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir ki, difüz

tutulunun hastalık ile daha yakın ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu da yanlış pozitif olguların olmasına ve PET-BT ve biyopsi arasında tam bir uyuma olmamasına neden olmaktadır. Literatürde PET-BT'nin yalancı negatiflik oranı % 28 iken, yalancı pozitiflik oranı %40 olarak bulunmuştur [8, 22, 24, 28]. Bizim çalışmamızda ise yalancı negatiflik oranı %11 iken, yalancı pozitiflik oranı %27 olarak bulunmuş olup, PET-BT'nin kemik iliği tutulumu lehine sonuç verdiği olguların %75'inde histopatolojik olarak kemik iliği biyopsisinde de hastalık tutulumu gösterilebilmiştir. Ekstranodal hastalık tutulumu ise literatürdeki %15-20'lik oranı destekler şekilde %17,3 bulunmuştur [12].

Çalışmamızda hastaların 26'sının (%21,3) tanı anında birinci tedavi ihtiyacı olmadığı ve tedavisiz izlendiği gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada bulgularımıza benzer olarak, 126 hastanın 43'ünün (%33,4) tanı anında tedavi ihtiyacı olmadığı görülmüştür [18].

Çalışmamızda *bulky* hastalık görülme oranı %14,8 iken, literatürde bu oranın %15-20 arasında değiştiği görülmektedir [19]. Mevcut risk skorlamalarına bakıldığında çalışmamızda FLIPI1 düşük, orta ve yüksek risk skorlamaları sıklığı sırasıyla %20,5 %25,4 ve %54,1 bulundu. 509 hasta ile yapılan bir çalışmada FLIPI1 düşük, orta ve yüksek risk oranları sırasıyla %14, %33 ve %53 bulunmuş ve çalışmamız ile benzerlik göstermektedir [10]. Aynı çalışmada FLIPI2 düşük, orta ve yüksek risk oranları sırasıyla %3, %48 ve %49 bulunmuş olup, çalışmamızdaki FLIPI2 düşük, orta ve yüksek risk oranları (sırasıyla %42,6, %27 ve %30,3) ile farklılık göstermektedir. Çalışmamızda PRIMA-PI ve  $\beta$ 2/LDH risk skorları açısından düşük, orta ve yüksek risk dağılımları sırasıyla %55,7, 18,9 ve %25,4 ile %59,8, %32 ve %8,2 bulunmuştur. Bachy ve ark.'larının çalışmasında [10] ise, çalışmamızdan farklı olarak PRIMA-PI ve  $\beta$ 2/LDH risk skorları için düşük, orta ve yüksek risk sıklıkları sırasıyla %24, %33 ve %43 ile %24, %47 ve %39 bulunmuştur. 661 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada FLIPI1 düşük, orta ve yüksek risk oranları sırasıyla % 15, %38 ve %57 bulunmuş ve çalışmamız ile benzerlik göstermektedir [1]. Aynı çalışmada FLIPI2 düşük, orta ve yüksek risk oranları sırasıyla %5,3 %57 ve %37,7 bulunmuş olup, çalışmamızdaki FLIPI2 risk oranlarından farklılık göstermektedir. Yine aynı çalışmada PRIMA-PI düşük, orta ve yüksek risk skorlamaları sıklığı sırasıyla %30, %39 ve %31 tespit edilmiştir ve çalışmamızdaki PRIMA-PI risk skor dağılımları ile farklı bulunmuştur.  $\beta$ 2/LDH risk skor dağılımı ise düşük, orta ve yüksek risk skorlamaları için sırasıyla %54,5, %31,5 ve %14'tür ve çalışmamızdaki  $\beta$ 2/LDH risk skor dağılımları ile benzer bulunmuştur [1].

Literatürde hastaların tedavi ihtiyaçları sıklıkla GELF veya BNLI kriterleri kullanılarak tespit edilmiştir [4, 7]. Hastaların tedaviye ihtiyacı olup, olmadığı geriye dönük olarak her hasta için GELF kriterleri kullanılarak tekrar hesaplandı. Buna göre hasta grubumuzda tedavi ihtiyacı olup, tedavi almayan veya tedavi ihtiyacı olmaksızın tedavi verilmiş hasta yoktu. Literatür ile benzer şekilde asemptomatik ve düşük tümör yükü olan olgularda standart yaklaşım olarak tedavisiz izlem (*Watch & Wait*) yapılırken, semptomatik veya tümör yükü yüksek olan hastalarda çoğunlukla R-CHOP, R-CVP ve R-Bendamustin tedavileri uygulanmıştır [5, 6, 27]. Çalışmamızda birinci basamak tedavide en sık kullanılan tedavi modalitesi R-CHOP'tu ve hastaların %87,5'inde uygulanmıştı. Bu veri ilk seri tedavi olarak R-CHOP'un yaklaşık %70 oranında ilk tercih olarak kullanıldığı literatür bilgisi ile de örtüşmektedir [10]. Bizim serimizdeki oranın biraz daha yüksek olmasının bir sebebi belki de hastalarımızın yaklaşık yarısının yüksek *grade*'li olmaları ve bu hastalarda DBBHL tedavisine benzer antrasiklin içeren kombinasyon tedavilerinin tercih edilmeleri olabilir.

Pek çok merkezde ilk tercih olarak başlangıç tedavi rejimleri olan R-CVP ve R-CHOP yanıt oranlarını inceleyen çalışmalarda, toplam yanıt (TY + KY) %80-95 arasında raporlanmış ve R-CVP'nin antrasiklin toksisitesi olmaması nedeni özellikle düşük *grade*'li olgularda daha iyi bir seçenek olduğu ifade edilmiştir [11]. Toplam yanıt ve TY'nin sırasıyla %90-100 ve %50-96 olduğunun belirtildiği çalışmalara benzer olarak, bizim hasta grubumuzda da ilk tedavi yanıtları TY %78 ve KY % 18,8 olup, toplam yanıt %96,8'dir.

İleri evre FL hastalarında birinci basamak tedavi sonrasında iyi bir yanıt elde eden hastaların özellikle rituksimab ile idame tedavisi (3 ayda bir 375 mg/m<sup>2</sup> – yılda 4 doz, toplam 8 doz) aldıklarında, progresyonsuz sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir [7]. Literatürde ilk seri tedavi alanların yaklaşık %40-55'inin takiplerinde idame tedavisi aldıkları ve bu tedavinin %96 oranında rituksimab olduğu görülmektedir [10]. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde ilk seri tedavi sonrasında olguların %46,8'i idame tedavisi almıştı ve bu tedavinin çoğunluğunu (%98) rituksimab oluşturmaktaydı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan birinci basamak tedavi sonrasında nüks oranı %13 olup, literatürde FL hastalarında nüks oranı yaklaşık %20 olarak bildirilmektedir [10].

Literatürde FL olgularının %10-60 gibi geniş bir aralıkta histolojik transformasyona uğrayabilmektedir ve bu oranların da takip süresi arttıkça (örn. 120 ay) artabildiği bilinmektedir [16, 23]. Bizim çalışmamızda ise histolojik transformasyon oranı literatürdeki oranlara göre biraz daha az olmakla birlikte %9,8 oranında saptanmıştır. Toplam hasta

grubumuzun ortalama takip süresinin 62,3 ay ve histolojik transformasyon gözlenen hastalarda ise ortalama takip süresinin 81 ay olduğu düşünülürse, bu bulgular takip süresinin artması ile histolojik transformasyon gelişme ihtimalinin artacağını destekleyen bir bulgudur.

Hasta grubumuzda tanı anında tedavi alan ve almayanlar hastalar karşılaştırıldığında, ortalama yaş, yüksek histolojik *grade*, kemik iliği tutulumu, ileri evre hastalık, B semptomu görülme sıklığı, *bulky* hastalık ve yüksek risk skorları tanı anında tedavi ihtiyacı olan olgularda anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Yapılan bir çalışmaya göre tanı anında tedavi alan hastalarda yüksek histolojik *grade* %32 oranında tespit edilmişken, tedavi gerektirmeyen olgularda %8 bulunmuştur [13]. Aynı çalışmada B semptomu olan hasta oranı çalışmamızla benzer olarak tanı anında tedavi gerektiren hastalarda %34 iken, tedavi ihtiyacı olmayan olgularda %1'dir. Yine benzer olarak ileri evre hastalık oranı tedavi gerektiren hastalarda %89 iken, tedavi ihtiyacı olmayanlarda %22'idi [13]. *Bulky* hastalığı olan hasta oranı tedavi ihtiyacı olanlarda %15 iken, tedavi uygulanması gerekmeyen hastaların hiçbirinde *bulky* hastalık yoktu. Çalışmamız ile yine benzer olarak, kemik iliği tutulumu tanı anında tedavi gerektirenlerde %48'di, bu oran tedavi ihtiyacı olmayanlarda %10 idi [13]. FLIPI 1, FLIPI 2 ve PRIMA-PI risk skorları da aynı çalışmada çalışmamızda olduğu gibi tedavi ihtiyacı olan olgularda, tedavi ihtiyacı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Bahsi geçen çalışmada  $\beta$ 2/LDH risk skorlarının hesaplanmadığı görülmüştür [13].

Çalışmamızda hastaların histolojik *grade*'leri ile B semptomları karşılaştırılarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, düşük *grade*'li olguların %28'inde, yüksek *grade*'li olguların ise %36'sında B semptomu gözlemlendi. Yüksek *grade*'li olanlarda B semptom sıklığı daha yüksekti. Yapılan bir çalışmada çalışmamızla benzer şekilde, hastaların histolojik *grade*'leri ile B semptomları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, yüksek *grade*'li olanlarda B semptom sıklığı daha yüksek (*grade* 1 olguların %25'inde, *grade* 3 olguların ise %50'sinde) tespit edilmiştir [15].

Yapılan bir çalışmada FLIPI skorları ile B semptomları karşılaştırıldıklarında, yüksek FLIPI skoru olan olgularda B semptom sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [15]. Bizim çalışmamızda da bu veriyi destekler nitelikte yüksek risk skoru olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla oranda B semptomu olduğunu gördük ( $p < 0,001$ ).

Çalışmamızda başlangıçta tedavi ihtiyacı olan hastalar takipte nüks olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde, iki grup arasında ortalama yaş, cinsiyet, risk skorlamalarının dağılımları, B semptomu varlığı, kemik iliği tutulumu, *bulky* hastalık, hastalık evre

dağılımları, ektranodal tutulum varlığı ve histolojik *grade* açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, takip süresi nüks gelişen grupta gelişmeyen gruba göre (123,6 ay vs. 52,8 ay;  $p<0,001$ ) anlamlı olarak uzun bulundu. Buna ek olarak histolojik transformasyon oranı da nüks gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre (%25,0 vs %6,3;  $p=0,019$ ) anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Bu veri de takip süresinin arttığında nüks ve histolojik transformasyon oranlarının da artabileceği bulgusunu destekler niteliktedir. Literatürde bu şekilde bir karşılaştırmadan ziyade mevcut risk skorlarının progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur ki, bu çalışmalarda artan risk ile genellikle progresyonsuz sağkalım sürelerinin kıaldığı gösterilmiştir [7,10,13,21]. Nüks eden hasta sayımız toplamda 16 olduğu için ve literatürdeki çalışmalara göre takip sürelerinin görece daha az olması nedeniyle gruplar arası progresyonsuz sağkalım mukayesesi yapılmadı.

Çalışmamızda başlangıçta tedavisiz izlediğimiz hastalar takipte tedavisiz izlenmeye devam eden ve tedavi gerektirip tedavi olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendiğinde, iki grup arasında ortalama, yaş, cinsiyet, risk (FLIPI2 hariç) skor dağılımları, B semptomu varlığı, kemik iliği tutulumu, *bulky* hastalık, hastalık evresi dağılımları, ektranodal tutulum varlığı ve histolojik *grade* açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak ortalaman takip süresi tedavi gerektiren olgularda tedavi edilmeyenlere göre (80 ay vs. 44,5 ay;  $p=0,018$ ) anlamlı olarak uzun bulundu. Yine histolojik transformasyon oranı tedavi gerektiren hastalarda gerektirmeyenlere göre (%42,9 vs. %0;  $p=0,013$ ) anlamlı olarak fazla bulundu. Sadece FLIPI2 risk skorları tedavi edilen grupta edilmeyenlere göre (%42,9 vs. %0  $p=0,013$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu. Takip süresinin artması tedaviye ihtiyacı olasılığını arttıracasını söylemek yanlış olmaz. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde tedavisiz takip edilen hastalar incelendiğinde takiplerinde tedavi ihtiyacı olan olgularda olmayanlara göre histolojik transformasyon oranlarının daha yüksek ve takip sürelerinin anlamlı şekilde daha uzun olduğu görülmüştür [13,18,20]. Ancak her iki grup arasında risk skorlarının dağılımı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tüm hasta grubu ( $n=122$ ) tedavisiz geçen süre üzerine etkili olabilecek parametreler açısından değerlendirildiğinde, yaş, cinsiyet, histolojik *grade*, FLIPI2 skoru, PRIMA-PI skoru,  $\beta 2$ /LDH skoru, kemik iliği biyopsisinde tutulum, PET-BT'de kemik iliği tutulumu ve hastalık evresinin tedavisiz geçen süre üzerine anlamlı etkinliği olmadığı görülmüştür. Ancak FLIPI1 skorunun ve histolojik transformasyon varlığının tedavisiz geçen süre üzerine anlamlı etkisi gözlenmiştir (sırasıyla  $p=0,011$  ve  $p=0,046$ ). Literatürde çalışmamızı destekler şekilde FLIPI skoru ve histolojik transformasyon varlığının tedavisiz geçen süre üzerine anlamlı etkisi

olduğu gösterilmiştir [4, 5]. Ancak literatürde tespit edilen hastalık evresi ve diğer risk skorlarının tedavisiz geçen süre üzerine anlamlı olduğu verisi çalışmamızda saptanmamıştır [4, 5].

Çalışmamızda tüm hasta grubu hastaliksız sağkalım üzerine etki edebilecek faktörler açısından değerlendirildiğinde, histolojik transformasyonun hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olduğu gösterdik ( $p=0,038$ ). Literatürde histolojik transformasyon yanında, mevcut risk skorları ve hastalık evresinin hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı etkisi bildirilmişken, histolojik *grade* ve kemik iliği biyopsisindeki tutulumun çalışmamızla benzer şekilde bir etkisi gösterilmemiştir [4, 5].

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların ortalama takip süresi 62,3 ay olup, FL gibi genellikle yavaş seyirli bir hastalığın progresyonunu görmek adına yeterli bir süre olmayabilir. Takip sürecinde hastalık nedeniyle kaybedilmiş hastamız yoktur, literatürde ise FLIPI1 risk skorlamasına göre 5 yıllık ortalama sağkalımın düşük risk grubunda %91, orta risk grubunda %78 ve yüksek risk grubunda %52'dir [1, 5,9,10]. Beş yıldan daha kısa süre takip edilmiş hasta sayımızın 69 (%56,5) olması ve nüks eden hasta sayımızın takip süresi içerisinde görece az olması, gruplar arası progresyonsuz sağkalım mukayesesinin yapılamamasına ve parametrelerin etkilerinin yeterince görülememesine neden olmuş olabilir ve çalışmamızın kısıtlılığı olarak sayılabilir. Ayrıca çalışmamız geriye dönük bir çalışma olup, takip süresi ve eksik veri nedeniyle değerlendirmeye alınmayan hastaların varlığı da bu sonuçların çıkmasında etkili olmuş olabilir. Hasta sayısının tek merkez için yüksek olması ve bulgularımızın gerçek yaşam verilerini içermesi de çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Foliküler lenfoma yavaş seyirli bir B hücreli HDL'dir. Tanı anında tedavi gerektirmeyen hastalar olabileceği gibi tanı sırasında ve/veya takipte tedavi ihtiyacı olacak hastalar vardır. Gerçek yaşam verilerini içeren çalışmamızda da gerek tanı anında tedavi gerektirmeyen gerekse takipte tedavi ihtiyacı olan hasta oranlarımız literatür ile benzer özellikler içermektedir. Risk skor dağılımları ve diğer klinik özellikler de literatür verisi ile örtüşmekteydi. İlk dizi tedaviye yanıt oranları, rituksimab idamesi kullanılan hasta yüzdesi ve takipte gelişen nüks oranları da literatür bilgisi ile benzerdi. Histolojik transformasyon oranlarının ve kaybedilen hasta sayısındaki azlığın takip sürelerinin görece kısa olması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz. Yüksek hasta sayısını içeren çok merkezli ileriye dönük çalışmaların artması daha doğru veriler elde edilerek, hastalık seyrini, tedavi

yanıtlarını ve hastalığın prognozunu öngörmeye yardımcı olabilecek noktaların aydınlatılıp, bunların daha iyi tanımlanmasını ve değerlendirilmesini mümkün kılacaktır.



## 7. KAYNAKLAR

- [1] S. Alig *et al.*, “Impact of age on clinical risk scores in follicular lymphoma,” *Blood Adv.*, 2019.
- [2] M. R. Becnel and L. J. Nastoupil, “Follicular Lymphoma: Past, Present, and Future,” *Current Treatment Options in Oncology*. 2018.
- [3] C. Casulo, L. Nastoupil, N. H. Fowler, J. W. Friedberg, and C. R. Flowers, “Unmet needs in the first-line treatment of follicular lymphoma,” *Ann. Oncol.*, vol. 28, no. 9, pp. 2094–2106, 2017.
- [4] R. Dada, “Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review,” *European Journal of Haematology*. 2019.
- [5] K. M. Boughan and P. F. Caimi, “Follicular Lymphoma: Diagnostic and Prognostic Considerations in Initial Treatment Approach,” *Current Oncology Reports*. 2019.
- [6] B. S. Kahl and D. T. Yang, “Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies,” *Blood*. 2016.
- [7] M. Bargetzi *et al.*, “Diagnosis and treatment of follicular lymphoma: an update,” *Swiss Med. Wkly.*, vol. 148, no. July, p. w14635, 2018.
- [8] G. A. Jiménez Londoño *et al.*, “Valor de la 18F-FDG PET/TC basal en el linfoma folicular: comparación de las variables metabólicas y clínicas en la valoración pronóstica,” *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.*, vol. 35, no. 5, pp. 298–305, 2016.
- [9] O. W. Press *et al.*, “A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131iodine-tositumomab,” *Clin. Cancer Res.*, 2013.
- [10] E. Bachy *et al.*, “A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy,” *Blood*, 2018.
- [11] G. Siddhartha *et al.*, “R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature.” *Hematol Oncol.*, 2009.

- [12] S. Mercadal *et al.*, "Initial features and outcome of cutaneous and noncutaneous primary extranodal follicular lymphoma." *Br J Haematol*,2011.
- [13] M. Federico *et al.*, "Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases," *Intergruppo Italiano Linfomi Blood*,2000.
- [14] T. Anderson *et al.*, "Malignant lymphoma. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute." *Cancer*,1982.
- [15] SJ. Horning *et al.*, "The natural history of initially untreated low grade non Hodgkin's lymphomas." *N Eng J Med*,1984.
- [16] S. Izidero Lossos *et al.*, "Transformation of Follicular Lymphoma." *Best Pract Res Clin Haematol*,2011.
- [17]. L. Guillermo *et al.*, " The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and The Histological Subtype are The Most Important Factors to Predict Histological Transformation in FL" *Annals of Oncology*, 2006.
- [18]. L. Marcheselli *et al.*, "Whatchful waiting in low tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era; results of an F2-study database." *J clin Oncol*, 2012.
- [19]. G. Ajay *et al.*, "Follicular Lymphoma; an institutional Analysis." *Asian Pac J Cancer Prev*,2017.
- [20]. R. Advani *et al.* , "Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: Long-term follow-up of no initial therapy." *J Clin Oncol* ,2004.
- [21]. P. Colambat *et al.*, "Follicular Lymphoma International Prognostic Index." *Blood*,2004
- [22]. V. Sovani *et al.*, "Bone Marrow trephine biopsy involvement by lymphoma:review of histopathological features in 511 specimens and correlation with diagnostic biopsy aspirate and peripheral blood findings. " *J Clin Pathol*. 2014.
- [23]. C. Sarkozy, *et al.*, 'Factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first line Immunokemoterapy in Prima Trial.' *J Clin Oncol*. 2016.

- [24]. TC. Kwee *et al.*, ‘‘Debate on the value of end of treatment FDG-PET response evaluation in follicular lymphoma.’’*ActaOncologia*. 2016.
- [25]. T. Yoshino *e tal.*, ‘‘ Pathology of follicular Lymphoma.’’ *J Clin Exp Hematop*. 2014.
- [26]. T. Alvaro *et al.*, ‘‘ Immunohistochemical patterns of reactive microenvironment are associated with clinicobiologic behavior in follicular lymphoma patients’’. *J Clin Oncol*. 2006.
- [27]. P. Smith *et al.*, ‘‘ Rituximab versus watch and wait approach in patients with advanced stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomized phase 3 trial.’’ *Lancet Oncol*. 2014.
- [28]. S. Boussetta., ‘‘ Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicenter studies. *Lancet Haematol*. 2014.