



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HEMATOLOJİK MALİGNANSİLİ HASTALARIMIZDA BENDAMUSTİN VE RİTUKSİMAB KOMBİNE TEDAVİ SONUÇLARI

Dr. Hilal Nur YALDIZ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emel GÜRKAN**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecimde, tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Emel GÜRKAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde katkısı bulunan tüm değerli hocalarıma,

Hekimliğini daima örnek aldığım canım ablam Yan dal Uzmanı Dr. Meryem Şener'e,

Fakültemin armağanı Dr. Derya Erdoğan Bulat ve kalbimde yer edinmiş tüm dostlarıma,

Asistanlık süresi boyunca Balcalı Hastanesi'nde dostluklarıyla nice anılar biriktirdiğim Gülbeyaz DÖNMEZ ve Büşra KARAAĞAÇ'a,

Tez hazırlama sürecimde hep yanımda olan canım Selma Çarık'a

Asistanlıkta her zorluğu, pandemi sürecini ve deprem afetini birlikte atlattığımız canım asistan arkadaşlarıma,

Çocukluğum Hande'ye, Merve'ye ve Esra'ya,

Hayatımın idolü olan canım babama, tanıdığım en fedakâr insan olan canım anneme, ömrüm boyunca omuz omuza yürüdüğüm canım abime ve en iyi sırdaşım olan canım kardeşime,

Hayat ışığım Zeki'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Hilal Nur YALDIZ

Eylül 2023, ADANA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Non-Hodgkin Lenfomalar	4
2.1.1. Non-Hodgkin Lenfoma Tedavisi	8
2.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma.....	8
2.2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi	10
2.3. Foliküler Lenfoma.....	12
2.3.1. Foliküler Lenfoma Tedavisi	14
2.4. Marjinal Zon Lenfoma	16
2.4.1. EMZL	17
2.4.2. Nodal MZL	18
2.4.3. Splenik MZL	18
2.4.4. Marjinal Zon Lenfoma Tedavisi.....	19
2.4.1.1. Gastrik MZL Tedavisi	19
2.4.1.2. Non-Gastrik EMZL Tedavisi.....	20
2.4.1.3. Splenik MZL Tedavisi	21
2.4.1.4. Nodal Mzl Tedavisi	22
2.5. Mantle Hücreli Lenfoma	23
2.5.1. Mantle Hücreli Lenfoma Tedavisi.....	25
2.6. Kronik Lenfositik Lösemi	28
2.6.1. Kronik Lenfositik Lösemi Tedavisi.....	30
2.7. Waldenström Makroglobulinemisi.....	33

2.7.1. Waldenström Makroglobulinemisi Tedavisi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Materyal ve Yöntem.....	37
3.2. İstatiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Tedavi İlişkili Yan Etkiler.....	49
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	56
KAYNAKLAR	58



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ECOG Performans Sınıflaması.....	5
Tablo 2. Ann Arbor Evreleme Sistemi	6
Tablo 3. Agresif Lenfomalar İçin Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)	7
Tablo 4. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (FLIPI)	7
Tablo 5. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI)	7
Tablo 6. Santral Sinir Sistemi Tutulumu İçin Risk Değerlendirilmesi	10
Tablo 7. Foliküler Lenfoma Risk Değerlendirme	13
Tablo 8. Lugano Evreleme Sistemi.....	18
Tablo 9. KLL Evreleme Sistemleri.....	30
Tablo 10. WM İçin Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-WM).....	34
Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri*	39
Tablo 12. Hastaların Tanı-Tedavi Basamakları.....	41
Tablo 13. Tanılara Göre BR İlişkili Yan Etki Oranları	49
Tablo 14. Tüm Tanılara Göre R-CHOP Yan Etkileri	50
Tablo 15. KLL Tanılı Hastalarda FCR Tedavisi Alanların Yan Etkileri.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. DBBHL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların OS analizi	42
Şekil 2. DBBHL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların PFS analizi	43
Şekil 3. FL tanılı hastalarda 1.basamakta R-CHOP ve BR alanların OS analizi.....	44
Şekil 4. FL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların PFS analizi	44
Şekil 5. MZL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların OS analizi	45
Şekil 6. MZL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların PFS analizi	45
Şekil 7. MCL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların OS analizi	46
Şekil 8. MCL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların PFS analizi	47
Şekil 9. KLL tanılı hastalarda 1. Basamakta FCR ve BR alanlar için OS analizi	48
Şekil 10. KLL tanılı hastalarda 1. Basamakta FCR ve BR alanlar için PFS analizi.....	48



KISALTMALAR LİSTESİ

ABC	: Aktif B hücresi
ADCC	: Antikor bağımlı hücrel sitotoksiste
ASCT	: Allojenik kök hücre nakli
B2M	: Beta 2 mikroglobulin
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BR	: Bendamustin-rituksimab
CDC	: Kompleman bağımlı sitotoksiste
CHT	: Konvansiyonel kemoterapi
COO	: Tümör kök hücresi
DAT	: Dİrekt antikor testi
DBBHL	: Yaygın büyük b hücreli lenfoma
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EMA	: Avrupa ilaç ajansı
EMZL	: Ekstranodal MZL
FCR	: Fludarabin, siklofosfamid, rituksimab
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
FDG-PET	: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
FL	: Foliküler lenfoma
FLIPI	: Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeksi
GCB	: Germinal merkez B hücresi
HP	: Helicobacter pylori
IGHV	: İmmünoglobulin ağır zincir geni
IPI	: Uluslararası prognostik indeksi
ISRT	: Lokalize radyoterapi
ITP	: İmmün trombositopenik purpura
KİT	: Kemoimmünoterapi
KLL	: Kronik lenfositik lösemi

LDH	: Laktat dehidrogenaz
MALTOMA	: Mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması
MCL	: Mantle hücreli lenfoma
MGUS	: Önemi bilinmeyen gammopati
MIPI	: MCL uluslararası prognostik indeksi
MRD	: Minimal kalıntı hastalık
MZL	: Marjinal zon lenfoma
NHL	: Non-Hodgkin lenfomalar
NICE	: Ulusal sağlık ve bakım mükemmellik enstitüsü
NMZL	: Nodal MZL
OIHA	: Otoimmün hemolitik anemi
OKİT	: Otolog kök hücre nakli
OS	: Genel sağkalım
PFS	: Hastalıksız sağkalım
PRCA	: Saf kırmızı hücre aplazisi
R/R	: Relaps refrakter
RCHOP	: Rituksimab siklofosfamid doksorubisin vinkristin prednizon
R-CVP	: Rituksimab, siklofosfamid, vinkristin ve prednizon
SMZL	: Splenik MZL
TYO	: Tam yanıt oranı
ÜFE	: Üre nefes testi
WM	: Waldenström makroglobulinemisi

ÖZET

Hematolojik Malignansili Hastalarımızda Bendamustin Ve Rituksimab Kombine Tedavi Sonuçları

Amaç: Non-Hodgkin Lenfomalar (NHL) esas olarak lenf düğümleri olmak üzere, lenfoid dokulardan orijin alan tümörlerdir. NHL’de tedavi yaklaşımları tümörün evresi, fenotipi (B, T veya NK hücreli), histopatolojisi (düşük, orta veya yüksek dereceli), hastanın performans durumu, semptomları, yaşı, komorbiditeleri gibi çeşitli klinik parametrelere bağlı olarak farklılık gösterir. Antrasiklin bazlı rejimler rituksimab ile kombine olarak CD20 pozitif NHL’larda tedavinin temelini oluşturmuştur. Bendamustin±Ritüksimab (BR) tedavisi 2010’lu yıllardan itibaren yaygın olarak uygulanmaya başlamıştır. Çalışmamızda NHL tanılı hastalarda BR kemoterapisinin etkinliğini ve güvenlik verilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: ÇÜTF Hematoloji Bilim Dalı’da 2013-2023 yılları arasında NHL tanısı ile takip edilen 210 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyalarından ve hastane dijital arşiv sisteminden tüm başvurulara ait klinik ve laboratuvar bulgular, tedavilere ait veriler taranarak kaydedildi. Çalışmamızın primer sonlanım noktası tedavi yanıt oranları, sağkalım analizi ve toksisite idi.

Bulgular: Çalışmamızda NHL tanılı hastalarımızda lenfoma alt-tipi sırasıyla; DBBHL %13.8 (29), FL %9.5 (20), MZL %14.3 (30), MCL %11.4 (24), KLL %36.2 (76), WM %3.8 (8), %11.0 (23) hasta ise sınıflandırılmayan NHL idi. Hastaların 109’u (%54.5) ilk basamak tedavide BR, diğer hastalar ise R-CHOP, R-CVP veya benzeri tedaviler almıştı. İkinci basamak tedavi gereksinimi olan hastaların %61’inde (71) BR, 10 (%8.6) hasta R-CHOP tedavisi uygulanmıştı. Tüm hastaların yaş ortalaması 61.2 ± 12.6 olup 89’u (%42) kadın idi. Tanı sırasında 43 hastada (%20) B semptomu mevcuttu. Birinci basamakta BR alan hastalarda tüm grup için genel yanıt oranı (GYO) %75.23 iken R-CHOP alan hastalarda %70 oranında bulundu ($p > 0.05$). DBBHL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR alan hastalarda beş yıllık genel sağkalım R-CHOP grubunda belirgin olarak uzun bulundu. ($p < 0.05$). Ancak beş yıllık PFS’de anlamlı fark saptanmadı. R-CHOP alan hastalar BR tedavisi alan hastalara göre belirgin olarak gençti ($p = 0.012$). FL, MZL ve MCL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR uygulanan hastalarda sağkalım farklı bulunmadı. BR alan 104 hastada (%55) nötropeni (%86.5 grade 3) gelişti. R-CHOP alan hastaların 13’ünde (%65) nötropeni gelişmiş olup febril nötropeni 8 hastada (%40) mevcuttu.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre DBBHL tanılı hastalarda R-CHOP birinci basamak tedavide sağkalım avantajı sağlamakla birlikte ileri yaşta ve komorbiditeleri olan hastalarda BR etkili bir tedavi seçeneğidir. Bendamustin ± ritüksimab tedavisi tüm NHL alt gruplarında etkili bir tedavi seçeneği olup yan etki profili diğer seçenekler ile benzerdir.

Anahtar Kelimeler: Bendamustin, Rituksimab, Tedavi, Non-Hodgkin Lenfoma

ABSTRACT

Outcomes Of Our Patients With Hematological Malignancies Treated With Bendamustine And Rituximab

Aim: Non-Hodgkin Lymphomas are neoplastic diseases that originate from lymphoid tissues i.e. mainly lymph nodes. Treatment approaches of Non-Hodgkin lymphomas differ depending on clinical parameters such as tumor stage, phenotype (B, T or Natural Killer cell), histopathology (low, intermediate or high grade), patient's performance status, symptoms, age, and comorbidities. Anthracycline-based regimens in combination with rituximab have become the mainstay of treatment in CD20-positive NHLs. Bendamustine ± Rituximab (BR) treatment has been widely used since 2010s. In this study, we aimed to investigate the efficacy and safety data of BR chemotherapy regimen in patients with a diagnosis of NHL.

Materials and Methods: In this study we have included 210 patients with a diagnosis of NHL who were referred to our Çukurova University Department of Hematology clinics between 2013 and 2023. Clinical and laboratory data of the patients as well as treatment responses were recorded with the data required from the digital archive system of our hospital. The primary endpoint of this study was to document treatment responses, efficacy and the safety of applied therapies.

Results: In our study, subtypes of patients with a diagnosis of NHL were; DLBCL %13.8 (29), FL %9.5 (20), MZL %14.3 (30), MCL %11.4 (24), CLL %36.2 (76), WM %3.8 (8), %11.0 (23) unclassified indolent NHL. Of the total patients 109 (54.5%) had received BR and the rest of the patients had R-CHOP, R-CVP or similar regimens as the firstline treatment. As the secondline treatment 61% (71) of the patients had BR, 8.6% (10) had R-CHOP. The median age of the total group was 61.2±12.6, of which 89 (42%) were female. At diagnosis 20% (43) of the patients presented with B symptoms. Overall response rate for the NHL patients who received BR was 75.23% compared to 70% in patients who had R-CHOP as the firstline treatment ($p>0.05$). Five year overall survival was found significantly longer in patients with DLCL who had R-CHOP as the firstline therapy compared to those who received BR ($p<0.05$). Five-year PFS was not different between two groups with DLBCL. Patients who had R-CHOP as younger than patients who received BR ($p=0.012$). Survival outcomes were similar in patients with FL, MZL and MCL when both therapies were compared. Neutropenia was documented in 104 patients (55%) (86.5% with grade III neutropenia) who had BR. Within the R-CHOP group, neutropenia was observed in 13 patients (65%) and febrile neutropenia in 8 patients (40%).

Conclusion: According to our data, R-CHOP therapy resulted in superior overall survival outcome compared to patients who received BR treatment as the firstline treatment in patients with DLBCL. However in elderly patients and those with significant comorbidities BR treatment is an effective alternative in all NHL subtypes with a similar adverse effect profile.

Key Words: Bendamustine, Rituximab, Treatment, Non-Hodgkin Lymphoma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non-Hodgkin Lenfomalar (NHL), klinik ve biyolojik olarak heterojenite gösteren lenfoproliferatif hastalıklar grubudur ve birbiriyle benzer tanısal özelliklere sahiptirler.⁷ NHL'in çeşitli alt grupları olup yaklaşık %90'ı B lenfositlerden köken alır.^{6,8} Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 sınıflamasında NHL; B hücreli ve T/NK hücreli olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir. B hücreli ve T/NK hücreli malign hastalıklar "prekürsör (öncül)" ve "olgun" olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır.⁸

Etiyolojide çeşitli enfeksiyonların, immün yetersizlik ve/veya otoimmün hastalık durumlarının, kronik inflamasyonun, genetik faktörlerin, çevresel etkenlerin ve kromozomal anomalilerin etkili olduğuna dair bulgular mevcuttur. Ayrıca, NHL olgularının önemli bir kısmında çeşitli kromozomal translokasyonların varlığı dikkati çekmektedir. Örneğin; t(11;14) Mantle hücreli lenfoma (MCL) ve plazma hücreli myelom, t(14;18) Foliküler lenfoma (FL), t(8;14) Burkitt lenfoma, t(11;18) MALT lenfoma gelişiminde rol oynamaktadır.⁸

NHL insidansında dünya genelinde %17'lik bir artış görülmektedir. Dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sorunu olan lenfomalar kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 9. kadınlarda 6. sırada yer almaktadır. NHL'li hastaların ortalama yaşı sürekli olarak artmıştır. Yeni NHL vakalarının %50'sinden fazlası 65 yaşından büyük hastalarda görülmektedir. NHL, erkeklerde kadınlardan daha sıktır; erkek/kadın oranı: 1.2-2.1 arasında değişmektedir.^{3,8}

Hastalar genellikle ağrısız lenfadenopati ile başvurur ancak bazı hastalar lenfoid ve hematopoietik sistem dışındaki organların tutulumu ile de başvurabilir. En sık tutulan ekstralenfatik organlar gastrointestinal sistem ve Waldeyer halkasıdır. Hastaların yaklaşık %25-30'unda B semptomları (ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı) gelişir.^{6,8}

NHL tanısı doku biyopsisi ile konulur. Fizik muayene veya görüntüleme ile saptanan en az 1 cm çapında bir lenf nodu eksizyonel biyopsi ile çıkarılarak histolojik olarak incelenmelidir. Gerek kemik iliğinden (tutulum varlığında) gerekse lenf nodu biyopsisinden sadece morfolojik değil, aynı zamanda genetik ve moleküler çalışmalar yapılmalıdır.^{6,8}

Fizik muayene ile ulaşılamayacak vücut bölgelerindeki lenf bezlerinin tutulup tutulmadığını anlamak amacıyla mutlaka toraks, abdomen ve pelvis görüntülenmelidir. Birçok merkez bu amaçla pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) kullanmaktadır.⁸

NHL evrelemesinde Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır.⁴ Risk sınıflandırması, hastalığın kötü prognostik özelliklerini belirleyerek gerçekleştirilir ve bunlar genellikle klinik faktörlerdir. Hastaların sonucunu tahmin etmek ve en yüksek risk altındakileri belirlemek için daha yaygın lenfoma alt tiplerinin çoğu için bir prognostik faktör skoru geliştirilmiştir. Bu amaçla agresif lenfomalarda Uluslararası Prognostik İndeksi (IPI), Mantle hücreli lenfomada Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI) ve Foliküler lenfomada Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (FLIPI) kullanılmaktadır.^{6,8}

NHL, farklı biyolojik ve klinik davranışlara sahip olan ancak tipik olarak sitotoksik ve biyolojik tedavilere yanıt veren çeşitli lenfoproliferatif hastalıklar grubunu oluşturur.^{4,6,8}

Rituksimab, B hücreli NHL'nin yavaş ve agresif formları dahil olmak üzere çeşitli CD20 eksprese eden lenfoid maligniteleri olan hastalarda etkinliği kanıtlanmış ve iyi tanımlanmış bir güvenlik profiline sahip bir insan/kemirgen, kimerik anti-CD20 monoklonal antikordur. Kimerik antikor, CD20 bağlama bölgesinin bir fare monoklonal antikorundan genetik mühendislik yoluyla türetildiği bir insan IgG1'dir.^{54,57} CD20 hematopoietik kök hücrelerde eksprese edilmediğinden periferik kandaki B lenfositlerinin tam olarak geri kazanılması genellikle tedaviden 9-12 ay sonra görülür. Bununla birlikte CD20, B hücreli NHL'nin %90'ında eksprese edilir.^{54,56} Rituksimab'ın neredeyse tüm B hücreli NHL'ların tedavisinde kullanılması önerilir. En yaygın olarak siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) ile, aynı zamanda diğer kemoterapötik kombinasyonlarla, küçük molekül hedefli tedavilerle, bir monoterapi veya idame tedavisi olarak verilir.⁵⁵

Bendamustin, bir pürin analogunun özelliklerine sahip, DNA bazları arasında zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlara neden olan bir alkilleyici ajandır. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) ve yavaş seyirli NHL'nin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.^{58,59} Bendamustin, doğrudan DNA'ya zarar vererek ve apoptozu tetikleyerek etki eder. Daha da önemlisi, bendamustin diğer alkilleyici ajanlarla çapraz

direnç göstermez.⁶⁰ Monoterapi olarak veya diğer ajanlarla kombinasyon halinde uygulandığında yönetilebilir toksisitelere sahiptir.⁶¹

Son zamanlarda Bendamustin-Rituksimab (BR) kombine tedavisi, NHL hastalarında etkinliği ve güvenliği ispatlanmış tedavi rejimi olarak uygulanmaktadır.

Bizim çalışmamızda amacımız NHL hasta gruplarında birinci basamakta BR kombine tedavisinin sağkalıma etkisini, sonuçlarını ve yan etkilerini analiz ettik. Böylece daha az toksik olan BR kombine tedavisinin en az diğer tedaviler kadar etkili olduğunu ve ilk basamak tedavi rejimi olarak tercih edilebileceğini göstermeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Non-Hodgkin Lenfomalar

NHL, heterojen klinik seyir gösteren lenfoproliferatif hastalıklar grubudur. DSÖ sınıflandırmasında, NHL'ler morfolojik, immünofenotipik ve moleküler özelliklere göre B hücreli neoplazmlar, T hücreli ve doğal öldürücü (NK) hücreli neoplazmlar olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma, lenfoid maligniteleri 4 ana kategoriye ayırır: öncül B-ve T-hücreli lenfomalar, matür B-hücreli lenfomalar, matür T/NK hücreli lenfomalar ve immün yetmezlikle ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar.^{1,4,5} NHL vakalarının yaklaşık %85-90'ı B lenfositlerden kaynaklanır.³

Dünya genelinde, NHL sıklığı 1950'li yıllarda artmaya başlamıştır. ABD'de 1975 ile 2000 arasında yaklaşık iki katına çıkmıştır. NHL hastalarında yaş ortalaması yıllar içinde artmıştır. Yeni NHL vakalarının %50'sinden fazlası 65 yaşından büyük hastalarda görülmektedir.^{1,2} NHL, erkeklerde kadınlardan daha sıktır; erkek/kadın oranı: 1.2-2.1 arasında değişmektedir.⁸

Bu çeşitli malignite grubu genellikle lenf nodlarında gelişir ancak hemen hemen her dokuda ortaya çıkabilir. Ekstranodal olarak tutulan yerlerin başında gastrointestinal sistem ve Waldeyer halkası gelmektedir. Kliniği daha yavaş seyirli foliküler lenfomadan daha agresif DBBHL ve Burkitt lenfomalara kadar uzanır.^{2,8} NHL hastalarının çoğu ağrısız lenfadenopati ile başvurur ancak bazı hastalar özellikle şiddetli gece terlemeleri, sürekli ateş ve açıklanamayan kilo kaybı ile kendini gösteren ve B semptomları adı verilen sistemik belirtilerle başvurur. B semptomları daha çok ileri evre hastalıkta görülür ve kötü prognoza işaret eder.^{2,5,8}

NHL olgularının önemli bir kısmında çeşitli kromozomal translokasyonların varlığı dikkati çekmektedir. Eşlik eden kromozomal kayıplar ve mutasyonlardan bağımsız olarak bu translokasyonlar, moleküler düzeyde onkojen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırarak hastalığın oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Bununla birlikte çeşitli enfeksiyonların, immün yetersizlik ve/veya otoimmün hastalık durumlarının, kronik inflamasyonun, genetik zeminin, çevresel etkenler ve kromozomal anomalilerin lenfoma gelişmesinde etkili olduğuna dair bulgular mevcuttur.⁸

NHL, farklı biyolojik ve klinik davranışlara sahip olan ancak tipik olarak sitotoksik ve biyolojik tedavilere yanıt veren çeşitli lenfoproliferatif hastalıklar grubunu oluşturur. En yaygın NHL tipi, R-CHOP kullanılarak tedavi edilen DBBHL'dır. Genellikle tedaviye iyi yanıt vermesine rağmen iyileşme oranları farklıdır. Bazı durumlarda, hastaların %50'sinden fazlası mevcut tedavi rejimleri ile iyileşebilir.^{3,6}

Lenfoma tanısı doku tanısıyla konulur. Mümkün olan her hastada fizik muayene ve/veya görüntüleme ile saptanan en az 1 cm çapında bir lenf bezi uygun koşullarda eksizyonel biyopsi ile çıkarılarak histolojik olarak incelenmelidir. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, albümin, globulin, laktat dehidrojenaz (LDH), ürik asit, β 2- mikroglobulin, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızına bakılmalıdır. Lenfoma tanısı ve evrelemesi için önemli bir tetkik de kemik iliği biyopsisidir. Fizik muayene ile ulaşılamayacak vücut bölgelerindeki lenf bezlerinin tutulup tutulmadığını anlamak amacıyla mutlaka toraks, abdomen ve pelvis görüntülenmelidir. Başlangıç evrelemesi için PET-BT'nin özellikle agresif seyirli lenfomalarda bilgisayarlı tomografiden (BT) daha etkin olarak tutulu alanları gösterebildiği bildirilmiştir.⁸

Tanı anında hastaların performans durumunun saptanması gerekmektedir. Bunun için en çok ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu) skorlama sistemi kullanılmaktadır. (Tablo 1)

Tablo 1. ECOG Performans Sınıflaması

Skor	Tanım
0	Kısıtlamasız normal aktivite
1	Ayakta gündelik işlerini yapıyor ancak ağır fiziksel aktiviteler sınırlı
2	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden azında yatağa bağımlı
3	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden fazlasında yatak-sandalyeye bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir iş yapamıyor

Lenfomanın doğru teşhisi kritiktir çünkü patoloji sonucu genellikle hastanın yönetimini belirler. Yönetim ayrıca hastalığın evresi ve hastalık sonucunun prognostik göstergelerinin varlığı veya yokluğu ile belirlenir. Ann Arbor evreleme sistemi, ağırlıklı olarak Hodgkin lenfoma için 1971'de geliştirilmiştir ancak NHL hastalarının evrelemesinde kullanılmak üzere uyarlanmıştır.⁶ (Tablo 2)

Tablo 2. Ann Arbor Evreleme Sistemi

Evre I	Tek lenf düğümü bölgesi (I) ya da tek ekstralenfatik alan (IE)
Evre II	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (II) ya da diyafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (IIE)
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgeleri (III), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE, dalak tutulumu varsa IIIS, lokal ekstralenfatik tutulumla dalak tutulumu eşlik ediyorsa IIISE
Evre IV	Eşlik eden lenf düğümü tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu
A: Sistemik semptom yok. B: Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı, yineleyen ve açıklanamayan 38 °C'nin üzerindeki ateş, yineleyen gece terlemeleri.	

Evreleme sistemi, tümör bölgelerinin sayısını, özellikle nodal veya ektranodal tutulumu, hastalığın yerini ve yapısal semptomların varlığını veya yokluğunu tanımlar. Bununla birlikte, son zamanlarda PET-BT'nin lenfoma evrelemesine dahil edilmesi, konstitüsyonel semptomların önemini azaltmıştır. Son zamanlarda NHL için A veya B son eklerinin çıkarılması önerilmektedir.⁶

NHL hastalarının çoğu ileri evre hastalık ile prezente olur, tanı anında lokalize hastalık nispeten nadirdir. Genel olarak hastaların seyri, hastalığın evresinden çok hastalığın histolojik özelliklerine ve diğer prognostik faktörlere bağlıdır.⁶

Tedaviye yanıt açısından yüksek ve düşük riskli hastaların önceden tanımlanması NHL'da sağ kalım açısından büyük önem taşımaktadır. Hastaların prognozunu tahmin etmek ve en yüksek risk altındakileri belirlemek için prognostik indeksler geliştirilmiştir. Bunların ilki, daha yaygın lenfoma alt tiplerinin çoğu için geliştirilen IPI'dir. (Tablo 3) Tedavi sonucunun tahmin edilmesi için farklı klinikopatolojik ve laboratuvar parametrelerinin çok değişkenli analizini kullanan IPI, hasta faktörlerine (yaş, performans durumu) ve hastalık faktörlerine (evre, ilgili bölgelerin sayısı, LDH seviyesi) dayanır. Ancak patobiyolojik açıdan bakıldığında özellikle yavaş seyirli lenfomalarda kullanımı uygun değildir. Bu durum diğer lenfoma türlerine uygulanabilecek basit ölçütlerden oluşan IPI temelli prognostik sistemlerin geliştirilmesine yol açmıştır.^{4,6,8}

Örneğin, Foliküler Lenfomada (FL) hastaların çoğunun ileri yaşta ve ileri evrede başvurmaları IPI'nin risk belirlemede yetersiz kalmasına sebep olmaktadır. Dolayısıyla FL için IPI'den farklı olarak; performans durumu yerine hemoglobin değerinin,

ekstranodal tutulum yerine nodal bölge sayısının kullanıldığı FLIPI adıyla anılan bir skorlama geliştirilmiştir.⁸ (Tablo 4)

Benzeri durum Mantle Hücreli Lenfoma (MCL) için de geçerlidir. Yaş, tanı anındaki lökosit sayısı, LDH düzeyi ve performans durumu üzerinden hesaplanan bir prognostik skorlama ile MCL’de de kabaca yüksek, orta ve düşük riskli grupları ayırmak mümkün olmuştur. (Tablo 5) Kendi içinde yavaş ve hızlı gidişli hastalık tabloları barındırabilen bu lenfoma türünde yukarıda belirtilen klinik ve laboratuvar verilere proliferasyon indeksi (Ki-67) eklenerek oluşturulan bileşik biyolojik risk hesabıyla daha ayrıntılı bir risk tabakalandırması yapmak mümkündür.⁸

Tablo 3. Agresif Lenfomalar İçin Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Prognostik Faktörler	
Yaş	>60
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)
Performans Durumu	ECOG 2-4
Ekstranodal Tutulum	≥ 2 alan
Serum LDH Düzeyi	> normal
*Her faktör 1 puandır; toplam skor≤1: düşük, =2:düşük-orta, =3:yüksek-orta, ≥4:yüksek riski gösterir.	

Tablo 4. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (FLIPI)

Prognostik Faktörler*	
Yaş	>60
Evre (Ann-Arbor)	İleri evre (Evre III-IV)
Hemoglobin Düzeyi	<12 g/dl
Tutulu Nodal Bölge Sayısı	>4
Serum LDH Düzeyi	> normal
*Her faktör 1 puandır. Toplam skor≤1: iyi, =2:orta, ≥3: kötü prognozu gösterir.	

Tablo 5. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI)

Puan	Yaş (yıl)	ECOG	LDH/NÜS (U/I)	Lökosit
0	<50	0-1	<0.67	<6700
1	50-59	-	0.67-0.99	6700-9999
2	60-69	2-4	1.00-1.49	10000-14999
3	≥70	-	≥1.50	≥15000
NÜS, normal üst sınır				

2.1.1. Non-Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Doğru tanı, hastalığın dikkatli evrelemesi ve olumsuz prognostik faktörlerin tanımlanması tedavi seçiminin temelini oluşturur.⁶

Foliküler, marjinal zon veya lenfositik lenfoma gibi lokalize düşük dereceli hastalık; kan sayımında düşüş, progresif nodal büyüme, sistemik semptomlar veya organomegali gibi spesifik bir tedavi endikasyonu olana kadar sıklıkla bekle-gör ile izlenir. Tersine, DBBHL veya Burkitt lenfoma gibi yüksek dereceli hastalıklar için kemoterapi tedavinin temelidir.⁵ Son 15-20 yılda lenfoma tedavisindeki en önemli değişiklik, monoklonal antikörlerin, özellikle B hücresi yüzeyinde CD20'yi tanıyanların tedaviye eklenmesi olmuştur. 1990'ların sonlarından bu yana yürütülen klinik deneyler anti-CD20'nin hem tek bir ajan olarak hem de kemoterapi ile kombinasyon halinde tedaviye dahil edilmesinin belirgin yararını göstermiştir. Rituksimab, geliştirilen ilk anti-CD20 monoklonal antikordur ve ilk olarak NHL tedavisine dahil edilmiştir.^{4,5,9}

Son bilimsel çalışmalar malign lenfomaya neden olan pek çok genetik ve moleküler mekanizmayı ortaya çıkarmıştır. Temel araştırmaların sonuçlarına dayanarak, bir dizi yeni moleküler hedefleyici ajan geliştirilmiş ve klinik uygulamaya girmiştir. Örneğin bir Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörü olan ibrutinib; bir PI3K inhibitörü olan idealalisib ve bir B hücreli lenfoma-2 (BCL-2) inhibitörü olan venetoklaks, yakın zamanda tekrarlayan veya dirençli NHL için etkili tedaviler olarak geliştirilmiştir.⁹

Yüksek doz kemoterapi, monoklonal antikörler, proteazom inhibitörleri ve diğer hedefe yönelik tedaviler dahil olmak üzere farklı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, hasta iyileştirmede umut vaat etmektedir. Hastaların çoğu tedaviye iyi yanıt verir ancak nüksler sıktır ve sıklıkla kök hücre nakli dahil olmak üzere ek tedavilere ihtiyaç duyulur.^{4,5}

2.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DBBHL, erişkinlerde en sık görülen NHL tipidir. NHL'ların yaklaşık %35'ini oluşturur ve agresif bir klinikopatolojik seyir gösterir. DBBHL, en yaygın olarak orta yaşlı veya yaşlı kişilerde görülür. Erkeklerde DBBHL gelişme olasılığı kadınlardan biraz daha fazladır.^{14,15} İnsidans, yaş ile artar; tüm hastalarda ortalama tanı yaşı 64'tür.

DBBHL, ileri yaş hastalığıdır. Bu yönü ile yaşlı hastaların tedavisi, hastalığın yönetimi açısından önem kazanmaktadır.¹⁷

DBBHL biyopsi numuneleri, lenf nodları, dalak, kemik iliği, kan veya beyin omurilik sıvısı (BOS) dahil olmak üzere prognostik biyobelirteçler açısından zengin çeşitli doku ve organlardan elde edilebilir. Lenf nodu örneği biyobelirteç araştırması için en iyi kaynak olarak değerlendirilmektedir.¹⁴ DSÖ tarafından tek bir hastalık antitesi olarak sınıflandırılmasına rağmen, DBBHL klinik davranış, tedavi yanıtı ve uzun dönem sonuçları önemli farklılıklar gösteren oldukça heterojen bir hastalıktır. Tümörün köken aldığı hücrelerine (COO) göre sınıflandırılan farklı alt tipleri vardır. Yakın zamanlarda, yeni sınıflandırma sistemleri, moleküler ve genetik imzalara dayalı olarak DBBHL'nin alt tiplerini tanımlamıştır. Bu sınıflandırma sistemlerine göre farklı iki ana moleküler alt tipi vardır: Germinal merkez B hücresi (GCB) ve Aktif B hücresi (ABC) alt tipleri. ABC; DBBHL, standart kemoimmünoterapi ile tedavi edildiğinde önemli ölçüde daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. GCB ve ABC alt tiplerine ek olarak, çift vurulu lenfomalar (hastaların yaklaşık %5 ila %10'u), agresif DBBHL'lerdir ve Staiger ve ark. MYC ve BCL2'nin ikili ekspresyonunun, DBBHL için kötü bir prognoza işaret ettiğini bulmuşlardır. Çift vurulu lenfomalar, MYC artı BCL2'nin (veya daha düşük olasılıkla, BCL6) eş zamanlı kromozomal yeniden düzenlemelerine sahiptir. MYC, BCL2 ve BCL6'nın ekspresyonu için IHC, MYC ve BCL2 yeniden düzenlemeleri için floresans in situ hibridizasyon(FISH) dahil olmak üzere moleküler profilin değerlendirilmesi tanı için temeldir.^{10,11,14,15} DBBHL hastalarına tanı anında; ayrıntılı anamnez, B semptomlarının varlığının sorgulanması, ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. ECOG performas değerlendirmesi ile, meninks tutulumu şüphesi var ise lomber ponksiyon yapılması, merkezi sinir sistemi tutulumu riski var ise beyin MR çekilmesi açısından değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, periferik kan yayması, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, LDH, ürik asit seviyesi, HIV-HBV-HCV serolojisine bakılmalıdır.¹⁷

DBBHL evrelemesinde Ann Arbor sistemi kullanılır. (Tablo 2) Evreleme amaçlı PET-BT öncelikli tercih olmakla birlikte, kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT de uygun olabilir. Kemik iliği biyopsisi PET-BT tutulumu işaret etmiyorsa yapılmayabilir ancak hastanın tedavisini etkileyebilecek eşlik eden önemli histolojik patolojilerin (FL komponenti gibi) saptanması durumunda gerekli olabilir.⁷ Prognostik değerlendirme

için; beş parametreyi (yaş, performans durumu, evre, laktat dehidrogenaz düzeyi ve ektranodal bölge tutulumu) içeren IPI, DBBHL'de en sık kullanılan risk sınıflandırma aracıdır. (Tablo 3) IPI, Rituksimab döneminde daha fazla doğrulanmıştır. Ek olarak, SSS-IPI, sekonder SSS nüksü gelişme riskini tahmin etmede IPI'yi içeren prognostik faktörleri renal ve/veya adrenal bez tutulumu ile birleştirir.^{11,15} (Tablo 6)

Tablo 6. Santral Sinir Sistemi Tutulumu İçin Risk Değerlendirilmesi

Yaş >60
Serum LDH >1 x Normal
Performans Durumu >1 (ECOG)
Evre III-IV
Ektranodal Tutulum > 1 Bölge
Böbrek veya Sürrenal Bezi Tutulumu

Her risk faktörü bir puan olarak değerlendirilir. Düşük risk: 0-1 Orta risk: 2-3 Yüksek risk: 4-6

2.2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi

DBBHL'li hastaların prognozu ve tedavisi, geniş klinik ve moleküler heterojenliğe bağlıdır.¹¹ Moleküler karakterizasyon tekniklerindeki ilerlemeler ve DBBHL'nin belirli alt tiplerini hedef alan yeni ajanların geliştirilmesi, moleküler alt tipe dayalı kişiselleştirilmiş DBBHL tedavisi için bir temel sağlamıştır. Moleküler özellikleri ve diğer prognostik göstergeleri içeren gelişmiş sınıflandırma yöntemlerinin DBBHL yönetimini dönüştürmesi ve hastalar için sonuçları iyileştirmesi muhtemeldir. Bu nedenle, yeni terapötik hedefleri keşfetmek, kişiselleştirilmiş terapiler geliştirmek ve DBBHL hastalarının tedavi sonrası izlenmesini sağlamak ve sonuçta hayatta kalma oranlarını iyileştirmek için oldukça spesifik ve hassas prognostik biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.^{10,11,14}

Moleküler alt tipten bağımsız olarak, DBBHL için standart birinci basamak tedavi, R-CHOP veya CHOP benzeri kemoterapinin bir kombinasyonudur. Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizondan oluşan standart CHOP rejimine anti-CD20 monoklonal antikor rituksimab'ın (R) eklenmesi, DBBHL'li hastaların ön basamak tedavisinde önemli bir gelişmedir. Sonuçta progresyonsuz hayatta kalma (PFS) ve genel hayatta kalmada (OS) dramatik iyileşme sağlamıştır. Düşük riskli DBBHL

hastalarının (IPI 0-1) %80-90'ında kalıcı remisyon elde edilirken, orta veya yüksek riskli hastaların (IPI 2-5) %30-40'ı ilk-basamak kemoimmünoterapi (KİT) sonrası nükseder.^{10,13} İleri evre (evre 3-4) hastalığı olan hastalarda R-CHOP protokolü 21 günde bir 6-8 kür uygulanır. Dört kür sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda tedavi altı kür ile sonlandırılır. Kısmi yanıtli hastalarda planlanan tedavi sekiz küre tamamlanır. Uluslararası harmonizasyon projesi yanıt kriterlerine göre PET-BT ile ara değerlendirmede yanıtızsız kabul edilen hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır.⁷ Yetmiş yaş altı performansı iyi olan hastalarda tam doz tedavi önerilmektedir. DBBHL bir ileri yaş hastalığıdır. Yaş ilerledikçe tedavi başarısı azalmaktadır. Ek hastalık varlığı da önemli bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle tedavi rejimi geriatrik değerlendirmeye göre düzenlenmektedir. Kardiyomiyopatili hastada antrasiklin, diyabetli hastada steroid, nöropatili hastada vinka alkaloidleri içermeyen rejimler önerilmektedir. Kardiyak fonksiyonları yeterli olmayan ve/veya kırılğan hastalarda uygulanabilecek kemoterapi protokolleri şunlardır: R-miniCHOP (80 yaş üstü kırılğan hastalarda), R-CEPP (rituksimab, siklofosfamid, etoposit, prednizolon, prokarbazin), R-CEOP (rituksimab, siklofosfamid, etoposit, vinkristin, prednizolon), R-GCVP (rituksimab, gemesitabin, siklofosfamid, vinkristin, prednizolon), DA-R-EPOCH (rituksimab, etoposit, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin).⁷

R-CHOP kemoterapisinden sonra progresif hastalığı olan hastalarda, hastalığın nüksettiğini doğrulamak için tekrar biyopsi yapılmalıdır. Çoğu hasta daha sonra kombinasyon kurtarma kemoterapisi ile tedavi edilir. Tedaviye yanıt verenler daha sonra otolog kök hücre nakline (OKİT) tabi tutulur. Belirli bir kurtarma rejiminin diğerine üstünlüğü belirlenmemiştir, sisplatin ve/veya gemesitabin içeren rejimler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bir GCB fenotipi olan hastalarda, R-DHAP kemoterapisinin kullanımının daha iyi sonuçlanabileceğine dair bir öneri vardır. Yanıt veren hastalarda müteakip bir otolog kök hücre nakline geçmek standart bakımdır.⁶ Daha önce ≥ 2 tedavi almış tekrarlayan ve/veya dirençli (R/R) DBBHL'li hastaların tedavisi için 2019 yılında BR kombinasyon tedavi rejimi hızlandırılmış FDA onayı almıştır. Onay, iyileştirilmiş bir OS oranı gösteren randomize bir faz 1b/2 çalışmasına dayanmaktadır. BR'nin, ABC'de artan etkinliğe doğru hafif bir eğilimle, COO'dan bağımsız olarak hastalara fayda sağladığı görülmektedir. ABC ve GCB hastalarında OS oranları sırasıyla %47 ve %27 idir. PFS için plaseboya karşı BR, ABC için 0.20 (%95

güven aralığı [CI], 0.09-0.45) ve GCB için 0.49 (%95 GA, 0.23-1.05) idir.¹² İkinci sıra tedavi sonrası en az kısmi yanıt elde edilemeyen ya da dirençli olgularda palyatif RT ve destek tedavileri uygulanabilir.⁷

2.3. Foliküler Lenfoma

FL, tüm NHL'ların %20 ila %30'unu temsil eden düşük dereceli olgun B hücreli lenfomadır. Germinal merkez B hücrelerinden gelişen bir neoplazm olarak tanımlanır. Ortanca yaşı yaşamın altıncı dekadındadır. ABD'de her yıl teşhis edilen yaklaşık 75.000 yeni NHL vakasının %15-20'sini temsil eder.^{22,23} Cinsiyete göre dağılımı erkek/kadın 1/1.7 olarak bildirilmiştir. Çevre, yaşam tarzı ve mesleki etkenler epidemiyolojik çalışmalarda sorgulanmış fakat belirgin bir neden gösterilememiştir.²⁴

FL, düşük proliferatif potansiyele sahip (düşük Ki67) germinal merkezden orijin alan B lenfositlerden oluşur. Bu lenfositler CD10, CD20, yüzey immünoglobülini ve BCL2 eksprese eder. Bir BCL2-IGH füzyonuna yol açan t (14;18), FL'nin genetik bir ayırt edici özelliğidir (FL'li hastaların %85'inde translokasyon vardır).^{18,22,23}

Yeni teşhis edilmiş FL hastalarında; tam kan sayımı, Ig seviyeleri, LDH, B2M ve ürik asit dahil olmak üzere rutin kan biyokimyasının yanı sıra HIV, HBV ve HCV için tarama testleri yapılması gereklidir.²⁰ FL hücreleri iki farklı görünümde bulunabilir. Sentrosit görünümünde orta büyüklükte çentikli nükleuslu hücreler ve sentroblast görünümünde büyük, vezikulo nükleuslu hücreler şeklindedirler. FL, sentroblastik hücrelerin oranlarına göre derecelendirilir. Yapıyı ve sentroblast sayısını değerlendirmek için yeterli bir eksizyonel biyopsi ile derecenin değerlendirilmesi FL'de çok önemlidir ve tedavi seçimine rehberlik edebilir.^{23,24}

FL'li hastalar tipik olarak asemptomatik lenfadenopati ile başvurur. Tanı anında hastalık, retroperitoneal lenf nodu kitlelerini, kemik iliği ve dalak tutulumunu ve nadiren karaciğer ve kemiği içeren ektranodal bölgeleri içerecek şekilde yaygın olabilir.²³ Başlangıç evrelemesi Ann Arbor sınıflandırma sistemine göre yapılmalıdır.²⁰ (Tablo 2) Yeni teşhis konulan FL hastalarının tedavi öncesi değerlendirmesi, visseral, ektranodal ve nodal tutulumu değerlendirmek için BT veya PET BT taraması ile tanısal görüntülemeyi içermelidir.²³ Tedavi büyük ölçüde hastalığın evresine bağlı olduğundan, özellikle ilk evreleme kapsamlı olmalıdır. İlk inceleme, bir kemik iliği aspirasyonu ve

yeterli boyutta biyopsisini ve boyun, göğüs ve batin BT taramasını içermelidir. Rutin evreleme için bir PET-BT taraması önerilir ve ISRT'den önce lokalize evre I/II hastalığı doğrulamak için zorunludur.^{20,23} FL'de PFS'yi ve OS'yi öngörmek için kullanılan çok sayıda klinik prognostik model vardır. FLIPI dünya çapında en yaygın kullanılanlar arasındadır. (Tablo 4) Birkaç prospektif çalışmada ve rituksimab döneminde doğrulanmıştır. FLIPI-2, rituksimab döneminde oluşturulmuştur ve tümör hacmi, kemik iliği tutulumu ve beta 2 mikroglobulini PFS'yi öngören bir prognostik modele dahil edilmiştir. Bununla birlikte, FLIPI-2, bu modelin harici doğrulama kohortlarındaki tutarsız üstünlüğü ve FLIPI'nin farklı risk gruplarını farklı tedavi rejimleriyle güvenilir bir şekilde ayırt etme yeteneği nedeniyle orijinal FLIPI'nin yerini almamıştır.²³ (Tablo 7)

Yaygın olarak meydana gelen genlerin tekrarlayan mutasyonlarını FLIPI modeline dahil eden m7-FLIPI, ilk klinikopatolojik modeldir. Bu model, düşük performans durumu ve yüksek riskli FLIPI klinik faktörlerinin analizini ve yedi genin (epigenetik değiştiriciler EP300, CREBBP, CARD11, MEF2B, EZH2; nükleozom yeniden modelleme kompleksi üyesi ARID1A ve transkripsiyonel faktör FOXO1) analizini içermektedir.²³ (Tablo 7)

Tablo 7. Foliküler Lenfoma Risk Değerlendirme

Model	Parametre	Risk Grubu	OS	PFS
FLIPI	Yaş >60 Evre III-IV Hb < 12 g/dL LDH > N >4 lenf nodu bölgesi	Düşük risk (0-1 faktör) Orta risk (2 faktör) Yüksek risk (>3 faktör)	10-yıl OS: %71 10-yıl OS: %51 10-yıl OS: %36	
FLIPI-2	Yaş > 60 Hb < 12 g/dL Yüksek β2 MG Kitle > 6 cm Kemik iliği tutulumu	Düşük risk (0-1) Orta risk (2) Yüksek risk (3-5)		5-yıl PFS: %80 5-yıl PFS: %51 5-yıl PFS: %19
M7-FLIPI*	ECOG PS >2 FLIPI yüksek risk 7 gen mutasyonu (EP300, CREBBP, CARD11, MEF2B, EZH2, ARID1A, FOXO1)	Düşük risk (<0,8) Yüksek risk (>0,8)	5-yıl OS: %90 5-yıl OS: %65	

* <http://www.glsq.de/m7-flipi/>, PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Genel Sağkalım

Bazı vakalar, DBBHL ve agresif bir seyir için histolojik dönüşüm gösterir. DBBHL'ye histolojik dönüşümün, her yıl yaklaşık %3 oranında, hastaların yaklaşık %30-40'ında meydana geldiği bildirilmektedir.²¹

2.3.1. Foliküler Lenfoma Tedavisi

FL'li hastaların çoğunluğu için sonuçlar mükemmeldir. Özellikle, erken hastalıkla ilgili olayları olmayanlar için hayatta kalma, genel popülasyonunkine yaklaşırdır.²³

Düşük tümör yükü hastalığı olanlar için, Birleşik Krallık'ta 16 yıllık takiple yapılan çok merkezli bir çalışma, asemptomatik hastalar için izle ve bekle yaklaşımına kıyasla kemoterapiye sağkalım avantajı göstermemiştir. Gözlem veya klorambusil kullanımıyla OS'de hiçbir fark gözlenmemiştir. Bu nedenle asemptomatik vakalarda izle ve bekle standart yaklaşımdır.^{20,23} Seçilmiş vakalarda izle ve bekle veya rituksimab monoterapisi düşünülebilir. Lokalize evrelerde 24-30 Gy ISRT tercih edilen yaklaşımdır ve tek ajanlı rituksimab ile kombine edilebilir.²⁰ Düşük tümör yükü olan semptomatik olgularda rituksimab monoterapisi uygulanabilir. Komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda radyoimmünoterapi düşünülebilir. Lokalize semptomatik hastalık, düşük doz ISRT (2 × 2 Gy) ile tedavi edilebilir.²⁰

Tümör yükü yüksek, olumsuz klinik prognostik özelliklere sahip evre I-II hastalarda veya ISRT'nin mümkün olmadığı durumlarda, ileri evreler için endike olduğu gibi sistemik tedavi uygulanmalıdır. Yüksek tümör yükü olan FL hastalarının tedavi edilmesi, yaşam kalitesini etkileyen semptomların kontrol altına alınması ve hastalığın morbiditesinin azaltılması anlamına gelir. İleri evre hastalığı olan hastaların çoğunda, henüz küratif bir tedavi oluşturulmamıştır. Hastalığın doğal seyri, vakaların %10-20'sinde spontan gerilemelerle karakterize edildiğinden ve vakadan vakaya önemli ölçüde değiştiğinden, tedaviye yalnızca B semptomları, hematopoietik bozukluk, hacimli hastalık, hayati organ sıkışması, asit, plevral efüzyon veya hızlı lenfoma ilerlemesi gelişmesi üzerine başlanmalıdır. Yüksek tümör yükü hastalığı olan hastalar tipik olarak semptomatiktir ve genellikle rituksimab ile kombinasyon halinde bir alkilleyici ajandan oluşan kemoimmünoterapi ile tedavi gerektirir. Bu yaklaşım, tedavi rejiminden bağımsız olarak sekiz yılda OS'nin %80-85'i ve uzun remisyon süreleri ile sonuçlanır.^{20,23} İtalyan FOLL005 çalışmasında siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin

ve prednizon (R-CHOP) ile rituksimab, siklofosfamid, vinkristin ve prednizon (R-CVP) ile rituksimab ve fludarabin ve mitoksantron (R-FM) ile rituksimab ile karşılaştırılmıştır. Sekiz yılda OS, rejimler arasında fark olmaksızın tüm kollar arasında benzerdir (%83).²³ BR kombinasyon tedavisi, Alman StiL çalışmasında R-CHOP ile ve global BRIGHT çalışmasında R-CHOP ve R-CVP ile karşılaştırılmıştır; her ikisi de faz III açık etiketli randomize eşdeğerlik çalışmalarıdır. Bu çalışmalar, sessiz lenfomanın ön sıra tedavisinde BR'nin daha kötü olmadığını doğrulamıştır ve ayrıca R-CHOP ve R-CVP'ye kıyasla daha uzun PFS ve OS belirlemiştir. Kanıtlanmış bir olumlu yan etki profili ve üstün hastalık kontrolü önerisi ile bendamustin bazlı tedavi, semptomatik ileri evre hastalığı olan FL hastaları için yaygın olarak kullanılan bir indüksiyon stratejisi haline gelmiştir.^{19, 23} İmmünokemoterapiden sonra iki yıl boyunca iki ayda bir rituksimab idamesi önerilir.²⁰ Gizli taşıyıcı dahil olmak üzere pozitif hepatit B serolojisi olan hastalarda, son rituksimab maruziyetinden sonra 2 yıla kadar profilaktik antiviral ilaç tedavisi şiddetle tavsiye edilir.²⁰ Hastalığın nüksetmesinden veya ilerlemesinden şüphelenildiğinde, agresif bir lenfomaya dönüşümü dışlamak için yeni bir doğrulayıcı biyopsi alınması şiddetle tavsiye edilir.²⁰ Erken nüks, geniş bir şekilde, kemoimmünoterapiden sonraki 2 yıl içinde veya tanıdan sonraki 2 yıl içinde FL nüksü olarak tanımlanmıştır (POD24). Kemoimmünoterapi (POD24) ile tedavinin 24 ayı içinde erken progresyon, kullanılan tedaviye bakılmaksızın hastaların %20'sinde tutarlı bir şekilde ortaya çıkar. FLIPI, POD24 hastalarını tanımlamak için bir sınıflandırıcı olarak değerlendirilmiştir ve ~%60'lık bir özgüllüğe sahiptir. Sonraki herhangi bir terapinin amacı, kemoterapi direncinin üstesinden gelmeyi, hastalık mekanizmalarını hedeflemeyi ve kalıcı hastalık kontrolünü sağlamayı içerir.^{19,23} Erken sistemik nükslerde, çapraz dirençli olmayan bir rejim tercih edilir (örn. CHOP'tan sonra bendamustin veya tersi) Konvansiyonel kemotreapiden sonra kısa süreli remisyona sahip hastalarda lenalidomid artı rituksimab düşünülebilir.²⁰ İki yıldan fazla hastalık nüksü olan hastalarda yeni ajanların, hastalık yüküne bağlı olarak tek ajanlı rituksimabın veya çapraz dirençli olmayan standart kemoterapinin kullanımı da düşünülebilir.²³ Çok sayıda nüksetmiş veya refrakter hastalığı olanlar, yüksek doz kemoterapi ve OKİT için düşünülebilir. Potansiyel olarak yeterince kullanılmayan bir tedavi stratejisi olan OKİT, hayatta kalmada bir plato olmadan çok uzun remisyon

süreleri sağlayabilir, bu da seçilmiş hastaların bir alt grubunda iyileşme olasılığını düşündürür.²³

2.4. Marjinal Zon Lenfoma

Marjinal zon lenfoma (MZL), tüm NHL'ların %7'sini temsil eder. Yavaş seyreden, tipik olarak sekonder lenfoid organların marjinal bölgesinde yer alan hafıza B lenfositlerinden kaynaklanan NHL grubudur. FL ve DBBHL kadar yaygın değildir ancak insidansı yaklaşık olarak MCL ile eşittir. Literatüre göre, MALT lenfoma hastalarında hafif bir kadın üstünlüğü vardır. Tanı anındaki ortalama yaş yaklaşık 65'tir. İnsidans yaşla birlikte artar.^{25,26} Benzer histolojik ve immünofenotipik özellikleri paylaşan ancak sunum ve klinik davranışta farklılık gösteren, primer tutulum bölgesine göre üç alt tipi tanınır: mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun (MALT) ektranodal MZL'si (EMZL), nodal MZL (NMZL) ve dalak MZL'si (SMZL). Her üç MZL alt tipinin ayrımı ancak resmi olarak 2001'de DSÖ'nün hematolojik ve lenfoma dokuları sınıflandırmasıyla kabul edilmiştir.²⁸

EMZL'lar, tüm MZL'ların yaklaşık üçte ikisini oluşturur. Herhangi bir ektranodal bölgede, genellikle enfeksiyonlara veya otoimmün bozukluklara bağlı kronik antijenik stimülasyon sebebiyle ortaya çıkabilir. Mide en sık görülen bölgedir, bunu oküler adneks, akciğer ve tükürük bezleri takip eder. SMZL vakaların ~%20'sini ve NMZL vakaların %10'dan azını oluşturur.²⁷ Genel olarak, insidans, *Helicobacter pylori* ile ilişkili gastrik MZL'lerin insidansındaki düşüşe rağmen, son yirmi yılda (muhtemelen gelişmiş patolojik tanı nedeniyle) artmış görünmektedir.²⁸ Çoğu hasta lokalize hastalık (evre I-II), düşük tümör yükü, mükemmel performans durumu ve normal LDH ve β 2-mikroglobulin seviyeleri ile başvurur.²⁶ Tüm MZL alt türleri için tanı anında yapılması gerekenler; öykü ve fizik muayene, NMZL ve SMZL'de zorunlu ve EMZL'de isteğe bağlı periferik kan akış sitometrisi ile tam sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri dahil olmak üzere biyokimya, protein elektroforezi, LDH ve β 2 mikroglobulin (B2M), serum ve idrar immünfiksasyonu, HCV için seroloji, HCV-pozitif ise kriyoglobulinler, HBV belirteçleri ve HIV serolojisi.²⁷ Kemik iliği aspirasyonu (morfoloji ve akış sitometrisi ile) ve biyopsisi NMZL ve SMZL'de zorunludur ve EMZL'de, özellikle gastrik olmayan lenfomada ve yalnızca lokal tedavi

planlandığında şiddetle tavsiye edilir. Görüntüleme, tam göğüs ve karın BT taramasını ve tükürük bezlerinin görüntülenmesini içermelidir. PET-BT taramasının genellikle çok az klinik faydası olduğu düşünülmüştür.²⁷

2.4.1. EMZL

Ekstranodal MALT lenfoma, vakaların %50-70'ini oluşturan, en iyi karakterize edilen ve en yaygın MZL alt tipidir. Aynı zamanda alt tipler arasında en iyi prognoza sahiptir ve %94'lük 5 yıllık göreceli sağkalım oranı gösterir. EMZL neredeyse tüm dokularda tanımlanmıştır. En sık görülen ekstranodal bölgeler arasında mide (%30), oküler adneksial (OA; %12), deri (%10), akciğer (%9) ve tükürük bezi (%7) yer alır. Oküler adneks (konjunktiva ve lakrimal bez), akciğer, tükürük bezleri, tiroid bezi ve deri en sık tutulan ekstra gastrointestinal organlardır. Hastalar tipik olarak, etkilenen doku bölgesinde lenfoma tutulumunun neden olduğu semptomlarla başvururlar.^{25,28} EMZL, ekstranodal bölgelerdeki kronik inflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar ve en güçlü kanıtlar *Helicobacter pylori* ve gastrik EMZL ile ilişkilidir. Ayrıca, sırasıyla tükürük bezinde ve tiroid EMZL'de Sjögren sendromu veya Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün durumların neden olduğu kronik enflamasyon görülmüştür.²⁵ Mide, en yaygın EMZL hastalığı lokasyonu olmaya devam etmektedir. HP'nin halen gastrik MALT lenfomanın en yaygın nedeni olduğu düşünülmektedir; hastaların %90'a varan oranında mevcuttur. Semptomlar genellikle kronik kanama belirtileri olan veya olmayan hazımsızlık ve daha az sıklıkla karın ağrısı ve kilo kaybıdır. B semptomları son derece nadirdir.^{25,26} İlave nodal olmayan lezyonların varlığına ve lokalizasyonuna ve lenf nodu tutulumunun derecesine dayanan Ann Arbor evrelemesi, ektragastrik MALT lenfomaları için en yaygın kullanılan sistemdir. Bunun dışında MALT lenfomalı hastalarda Lugano evreleme sistemi yaygın olarak uygulanmaktadır.²⁶ (Tablo 8)

Tablo 8. Lugano Evreleme Sistemi

Evre I	Serozal tutulum olmadan tümör gastrointestinal sistem içinde sınırlı (Bir veya çok sayıda tümöral bölge olabilir).
Evre II-1	Lokal (gastrik, mezenterik) lenf nodu tutulumu.
Evre II-2	Uzak (paraaortik, kaval) lenf nodu tutulumu.
Evre II-E	Seroza penetrasyonu veya perforasyon, peritonit.
Evre IV	Yaygın ektranodal tutulum veya gastrointestinal tutulum ile birlikte supradiyafragmatik nodal tutulum

*Bu sistemde Evre 3 yoktur.

2.4.2. Nodal MZL

Nodal MZL, %83'lük 5 yıllık sağkalım oranı ile MZL alt tiplerinin en az görülenidir (vakaların %10'u). NMZL'nin histolojik ve immünofenotipik özellikleri, EMZL ve SMZL'ninkine benzer ancak NMZL, ektranodal veya dalak tutulumu kanıtı olmaksızın patolojik lenfadenopati (çoğunlukla servikal ve abdominal) ile karakterizedir. Hastalık genellikle ilk başvuru anında ilerlemiştir. Hastaların %10-20'sinde B semptomları, kemik iliği ve/veya periferik kan tutulumu görülür. Hastaların yaklaşık %10'u, tanının WM ile karıştırılmasına neden olabilen bir IgM paraproteini ile başvuracaktır. MYD88 mutasyonunun olmaması (WM'nin bir özelliği), nodal MZL tanısını destekler. Ancak bu mutasyon nodal MZL vakalarının %10'undan daha azında da görülebilir.^{25,27-29}

2.4.3. Splenik MZL

Splenik MZL, vakaların yaklaşık %20'sini oluşturan ve %85'lik 5 yıllık sağkalım oranına sahip ikinci en yaygın alt tiptir. EMZL ve NMZL'nin aksine SMZL, kemik iliği tutulumu, değişken periferik kan lenfosit varlığı ve splenomegali ile karakterize edilir. Periferik lenfadenopati nadirdir. Bazı hastalara rastlantısal olarak periferik bir lenfositöz bulgusunun ardından teşhis konur. Sitopeniler mevcut olabilir ve bunlar hipersplenizm, otoimmün fenomenler veya kemik iliği infiltrasyonuna sekonderdir. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda artmış SMZL riski bildirilmiştir.^{25,27,28}

2.4.4. Marjinal Zon Lenfoma Tedavisi

MZL genellikle doğası gereği yavaş seyirli olduğundan, diğer NHL'lere benzer şekilde, evreden bağımsız olarak asemptomatik hastalar için izle ve bekle kabul edilen yönetim yaklaşımıdır. Bir istisna, *Helicobacter pylori* için pozitif olan evre I/II gastrik MALT lenfomalı asemptomatik hastalarda antibiyotik tedavisi endikedir.²⁸ MZL tedavisi için endikasyonlar arasında semptomatik splenomegali veya lenfadenopati, B semptomlarının varlığı, sitopeni (hemoglobin <10 g/dL, trombositler <80.000/ μ L) yer alır.²⁸ KİT, semptomatik, ileri evre MZL'si olan hastalar için tercih edilen birinci basamak tedavidir. Rituksimab, tipik olarak semptomatik ileri evre EMZL ve NMZL'nin tedavisi için kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılır. Ancak kemoterapiyi tolere edemediği düşünülen seçilmiş zayıf hastalarda monoterapi olarak verilebilir.²⁸ StİL NHL1 çalışması, R-CHOP'a kıyasla BR için düşük olmayan PFS göstermiştir ve BRIGHT çalışması, R-CHOP veya R-CVP'ye kıyasla BR için daha kötü olmayan tam yanıt oranı (TYO) göstermiştir. Her iki çalışmada da BR'nin R-CVP/R-CHOP'tan daha iyi tolere edildiği ve bildirilen yüksek dereceli sitopeni ve enfeksiyon oranlarının daha düşük olduğu göz önüne alındığında, bu genellikle tüm MZL alt tiplerinde tercih edilen kemoimmünoterapidir. Ek faz II çalışmaları, belirli MZL alt tiplerine sahip hastalarda BR kullanımını desteklemektedir. Üç kür BR'den sonra EMZL'li hastalarda %75'lik bir TYO ve %88'lik 7 yıllık PFS oranı bildirmiştir.²⁸

2.4.1.1. Gastrik MZL Tedavisi

Spesifik antibiyotiklerle HP eradikasyonu, gastrik MALT lenfomalı hastalar için standart tedavidir. Hastalığın evresi ve prognostik faktörler ne olursa olsun, tüm gastrik MALT lenfoma vakalarında HP eradikasyonunun yapılması gerektiği konusunda fikir birliği vardır. Bu tedavi, hastaların dörtte üçünde lenfoma gerilemesine ve uzun vadeli klinik hastalık kontrolüne neden olabilir. Eradikasyon tedavisinin sonucu, eradikasyon tedavisine başladıktan en az altı hafta sonra ve proton pompa inhibitörünün kesilmesinden en az iki hafta sonra bir üre nefes testi (veya bir monoklonal dışkı antijen testi) ile kontrol edilmelidir.²⁵⁻²⁷

Birinci basamak tedaviden sonra, yanıtı değerlendirmek için biyopsi ile endoskopi üç ay içinde tekrarlanır. Proton pompa inhibitörü tedavisi endoskopiden en az iki hafta önce kesilmelidir çünkü seroloji dışındaki tüm HP tanı testlerinde yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Endoskopik lenfoma remisyonuna ulaşan ancak kalıcı asemptomatik mikroskobik hastalığı olanlarda, mevcut kılavuzlar yeni bir tedavi basamağı başlamadan önce en az 12 ay boyunca gözlem yapılmasını önermektedir.^{25,26} Antibiyotik tedavisi sonrası lenfoma gerilemesi sağlanamayan hastalarda hastalığın evresine göre radyoterapi ve sistemik onkolojik tedaviler kullanılmalıdır. Radyoterapi, HP eradikasyonuna yanıt vermeyen veya sonrasında nükseden gastrik MALT lenfomalı hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılır ve birçok ektragastrik MALT lenfoma vakasında standart birinci basamak tedavidir. Sistemik tedavi gerektiren EMZL'li hastalarda kemoterapi, immünoterapi veya kombinasyon KİT etkilidir. Rituksimabın klorambusil ile kombinasyon halindeki etkinliği büyük bir randomize faz III çalışmasında kanıtlanmıştır. Bu kombinasyon, tek ajan olarak rituksimab veya klorambusil ile karşılaştırıldığında iyi tolere edilmiştir ve TYO ve PFS'yi iyileştirmiştir ancak OS yararı görülmemiştir.^{26,27} Gastrik MZL tanılı hastalarda t(11;18) translokasyonu taşıyanların yanıt oranı daha düşüktür. Bu hastalar için H. pylori eradikasyonu ve alternatif yaklaşımlar düşünülmelidir. BR kombinasyonunun bir faz II çalışması, t(11;18) taşıyan vakalar da dahil olmak üzere iyi aktivite göstermiştir. Çoğu hasta bu kombinasyonun dört küründen sonra tam bir remisyonla ulaşır ve bu noktada tedaviyi durdurmak mümkün olabilir. Böylece daha uzun programların daha büyük toksisitesinden kaçınılır.^{25,27} Tam remisyon varsaymak için lenfomasız iki ardışık takip gastroskopisi zorunludur.²⁶

2.4.1.2. Non-Gastrik EMZL Tedavisi

Sınırlı evreli MALT lenfomalı hastalar lokal tedavilerle (örn. cerrahi, radyoterapi) uzun süreli tam remisyonla ulaşabilirler. Oysa ilerlemiş hastalığı olan hastalar sistemik tedaviler gerektirir. MALT lenfomalı birçok hastada tümörlerin cerrahi rezeksiyonu küratif olabilse de bu stratejinin kullanımı giderek azalmaktadır. Bunun nedeni, cerrahi sonrası sekellerin ve organ disfonksiyonunun lenfomanın kendisinden daha zararlı olmasıdır. Örneğin gastrektomi, şu anda her ikisi de gastrik MALT lenfomada son

derece nadir görülen kanama veya perforasyon için kurtarma veya palyatif bir yaklaşım olarak kullanılmaktadır. EMZL'nin tedavisinde cerrahi önerilmese de tanı amaçlı tam rezeksiyon yapılan hastalarda genellikle takip et ve bekle tavsiyesiyle uzun süreli remisyon sağlayabilir.^{25,26} Radyoterapi, MALT lenfomalı hastalarda üzerinde en çok çalışılan tedavi yöntemidir. Evre I MALT lenfomalı ışınlanmış hastaların çoğu, yavaş ve kademeli olan objektif bir yanıt elde eder. Alan içi nüksler nadirdir; 5 yıllık PFS, oküler adneksal MALT lenfoma için %60 ila %65 arasında değişir ve tiroid MALT lenfoma için %100'e kadar çıkar. En iyi hastalık kontrolü, tiroid bezinden kaynaklanan lenfomalarda sağlanırken, oküler adneksiyal MALT lenfomalı hastaların %40'a kadarında kontralateral veya uzak nüks görülür.²⁶ Kemoterapötik ve immünomodülatör ajanlar, sınırlı evreli MALT lenfomalı hastalarda birinci basamak tedavinin bir parçası olarak nadiren kullanılır. Hastalığın yeri veya hastalığın yayılması nedeniyle lokal tedavilerle tedavi edilemeyen ve bilinen bir etiyopatojenik mikroorganizma ile ilgisi olmayan MALT lenfoma tanılı hastalarda sistemik ajanlar kullanılmıştır. Uzman görüşüne dayalı olarak, mevcut kılavuzlar, lenfoma ile ilişkili semptomları, gastrointestinal kanaması, derin organ invazyonu, son organ fonksiyonu tehdidi, hacimli hastalığı olan, rezeke edilemeyen ve hızlı hastalık ilerlemesi olan hastalarda tedaviye başlanmasını önermektedir.^{25,26} MALT lenfomanın "başka bir" sessiz lenfoma türü olduğu fikrine göre (çoğunlukla ilerlemiş) MALT lenfomalı hastalar, çoğunlukla FL'ları kapsayan araştırmalara dahil edilmiştir. Oral alkilleyici ajanlar klorambusil ve siklofosfamid ile tedavi edilen MALT lenfoma hastalarını ayıran ilk makale 1995'te yayınlanmıştır. Ortalama 12 aylık tedavi süresinden sonra %75 TYO göstermiştir. R-CHOP ile BR'nin randomize bir faz III çalışmasının yayınlanmasından sonra, BR kombinasyonu, çeşitli sessiz lenfoma tiplerinin tedavisinde standart hale gelmiştir.²⁶

2.4.1.3. Splenik MZL Tedavisi

Splenektomi, geleneksel olarak SMZL'li hastalar için önerilen ilk tedavi olarak kabul edilir. Splenektomi yapılan hastaların çoğu, sitopenilerin düzelmesi ve splenomegali ile ilişkili semptomların hızlı bir şekilde çözülmesi ile hematolojik yanıtlar gösterir. Splenektomide 5 yıllık PFS ve OS sırasıyla %50-%60 ve %70-%80'dir.²⁷ Tedavi gerektiğinde, sistemik KİT başarıyla kullanılmaktadır.

Rituksimabın klorambusile eklenmesi, her iki ajanın tek başına kullanılmasına kıyasla sonuçları iyileştirmiştir. R-CVP'nin ardından rituksimab idamesinin iyi tolere edildiği ve etkili olduğu gösterilmiştir. BR, ortanca 43 aylık takip ile 60 hastadan oluşan bir faz II çalışmasında güvenli ve etkili görülmüştür. PFS dört yılda %88'dir. Bir ABD-İtalyan gözlem serisi (n =136), tahmini 5 yıllık PFS ve OS sırasıyla %72.3 ve %85.6 ile bu gözlemleri doğrulamıştır.²⁹ İspanyol Lenfoma/Otolog İlik Nakli Çalışma Grubu (GELTAMO), intravenöz rituksimab 375 mg/m² ve bendamustin 90 mg/m² ile yapılan bir çalışmada daha önce tedavi görmemiş MALT lenfoması olan 60 hastayı dahil etmiştir. Protokol, hastaları minimum gerekli tedaviye maruz bırakmak için tasarlanmıştır. Bu nedenle, üç kürden sonra tam remisyonda olan hastalara sadece dört kür verilirken, diğer hastalara altı kür verilmiştir. Bu çalışmada, ortalama 14 aylık bir takipten sonra hiçbir nüks olmaksızın %100 yanıt oranı görülmüştür. Ek olarak, bir Avusturya retrospektif serisi, ektragastrik MALT lenfomalı ağır ön tedavi görmüş hastalarda da yanıtlar göstermiştir. Bu da BR'nin yüksek potansiyelinin altını çizmektedir. Bu bulgular ışığında, BR kombinasyonunun klinik deneyler dışında kullanım için uygun olduğu görülmektedir.²⁶

2.4.1.4. Nodal Mzl Tedavisi

Lokalize hastalığı olan NMZL hastalarında RT düşünülmelidir. Diğer kemoterapiler ile kombine rituksimab, tedavinin belkemiğidir. R-CHOP, R-CVP veya rituksimab/fludarabin dahil olmak üzere farklı kemoterapi kombinasyon seçenekleri mevcuttur. BR, hastaların çoğunda uzun süreli remisyonlara neden olduğundan, ilerlemiş, semptomatik EMZL ve NMZL'nin birinci basamak tedavisinde kullanılan en yaygın kemoimmünoterapidir. BR'nin etkinliği R-CHOP ve R-CVP'ye benzer ancak BR daha az hematolojik toksisite ile ilişkilidir.^{25,27,28}

2.5. Mantle Hücreli Lenfoma

MCL, genel olarak agresif bir klinik seyir gösteren, NHL'nın benzersiz bir alt kategorisidir. Erkek: kadın oranı = 2-7:1 dir. MCL, batı ülkelerinde erişkin başlangıçlı NHL'nin yaklaşık %3 ila %10'unu oluşturur. İlk başvuruda ortalama yaş 68'dir. MCL, genellikle tedavi edilemez bir hastalık olarak kabul edilir ve etkilenen hastaların ortalama hayatta kalma süresi 3-4 yıldır.^{33,35} CCND1 genini immünoglobulin ağır zincir lokusu ile yan yana getiren ve retinoblastoma 1'in baskılayıcı etkisinin üstesinden gelerek, G1-S kontrol noktasında hücre döngüsü ilerlemesini serbest bırakan siklin D1'in aşırı ekspresyonuna yol açan t(11;14)'ün varlığı ile karakterize edilir.^{34,35,37}

DSÖ 2016 güncellenmiş sınıflandırması, farklı klinik sunumlar için MCL gelişiminin iki moleküler yolunu tanımlamıştır. Klinik prezentasyon ve moleküler özellikler açısından farklı olan MCL'nin iki alt grubu şunlardır:

- Nodal MCL — Bu, agresif bir hastalık seyri olan yaygın bir alt gruptur. Bu hastalar mutasyona uğramamış veya çok az mutasyona sahip olan IGHV gen yeniden düzenlemesi, SOX-11 aşırı ekspresyonu, daha yüksek derecede genomik instabilite (ATM, CDKN2A mutasyonları yaygındır) ve diğer onkojenik mutasyonlar ve epigenetik modifikasyonlar gösterir. Bu da blastoid ve pleomorfik histoloji dahil olmak üzere daha agresif hastalık davranışına yol açar. Ek olarak, buradaki olgun B hücreleri germinal merkez reaksiyonlarına girmez. Hastalar klinik olarak lenf nodları ve ektranodal bölgelerin tutulumu ile başvururlar.
- Daha az yaygın olarak Lösemik nodal MCL — Bu, MCL hastalarının %10 ila %20'sinde görülür. Hastalar periferik kan, kemik iliği ve dalak tutulumu ile başvururlar. Çoğu durumda, genellikle yavaş hastalık seyri ve iyi sonuç ile ilişkilidir. Kaynak hücrenin, mutasyona uğramış IGHV'ye sahip bellek B hücreleri ve SOX-11 negatifliği olan germinal merkez deneyimli hücreler olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar kararlı bir genoma ve birkaç epigenetik modifikasyona sahiptir. Hastalar KLL'ye benzer bir klinik tabloya sahiptirler, anormal immünofenotip sergileyebilirler (CD200 ekspresyonu, CD5 kaybı) ve TLR2 ve CCND1 mutasyonları temsil edilir.

Çok sayıda DNA metilasyon değişikliği veya bir alt grupta onkojenik mutasyonların varlığı prognozu olumsuz etkileyebilir.^{32,33}

MCL, B hücre yüzey antijenleri CD19, CD20, CD22, CD79a ve BSAP/PAX5'in ifadesi ile karakterize edilir. Özellikle CD20, neoplastik hücrelerin yüzeyinde güçlü bir şekilde eksprese edilir. Bu, küçük hücre bileşeninde zayıf CD20 pozitifliği gösteren KLL'den ayırıcı tanı için yararlı olabilecek bir özelliktir.^{35,37} MCL'li hastalar çeşitli klinik sunumlara sahiptir. Asemptomatik monoklonal MCL tipi, lenfositöz veya minimal semptomlarla hacimli olmayan nodal/ekstra nodal hastalık ile görülebilir. Daha sıklıkla evre III-IV'te lenfadenopati, hepatosplenomegali, kemik iliği tutulumu ve lösemik yayılım ile kendini gösterir. Lenf nodları ve dalak yaygın tutulum bölgeleridir, bunu Waldeyer halkası, kemik iliği ve periferik kan takip eder. Hastalar ayrıca gastrointestinal sistem (lenfomatöz polipozis), akciğerler ve/veya SSS tutulumuna bağlı semptomlar gösterebilir. Hastaların yaklaşık %40'ında B semptomları görülür.^{33,35,37}

MCL hastalarının klinik değerlendirilmesi, performans durumunun değerlendirilmesini, komorbiditelerini ve B semptomlarını içeren eksiksiz bir öykü ve fizik muayene ile esastır. Laboratuvar incelemeleri, kemik iliği tutulumuna sekonder sitopenileri, LDH düzeylerini (tümör yükü ile ilişkilidir), kapsamlı metabolik paneli, beta2 mikroglobulin seviyelerini, serum immünoglobulin seviyelerini ve viral serolojiyi (hepatit ve HIV panelleri) değerlendirmek için diferansiyel sayımlarla birlikte tam kan sayımını içermelidir.^{33,37} Tanı anında kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi ve ilgili doku biyopsisi rutin olarak yapılır. FISH testi ile ilgili dokuların sitogenetik değerlendirmesi yoluyla, MCL vakalarının %90'ında gözlenen translokasyon t(11;14) (q13; q32) çalışılmalıdır.³³ Evreleme Lugano sınıflandırma sistemine göre gerçekleştirilir.³³ (Tablo 8) Tedavi, hastalığın evresine bağlı olarak değişebileceğinden, özellikle evre I ve II'nin olduğu nadir vakalarda, başlangıç evrelemesi kapsamlı olmalıdır. İlk inceleme, boyun, göğüs, karın ve pelvisin BT taramasını ve kemik iliği aspirasyonu/biyopsisini içermelidir. PET-BT taraması özellikle nadir sınırlı evre I/II'de, lokalize radyoterapi öncesi önerilir. Gastrointestinal endoskopi de bu nadir vakalarda asemptomatik tutulumu saptamak için önerilir.³⁶ Bir dizi klinik ve biyolojik özellik, MCL'de prognostiktir; Ki-67'nin değerlendirilmesi, hücre proliferasyonunu değerlendirmek için en yerleşik biyolojik risk faktörü olarak kabul edilir. Ki-67'ye ek olarak bazı genetik anormallikler, standart tedavi ile daha kötü sonuçlarla ilişkilidir.

TP53 ve CDKN2A'daki delesyonlar, hiçbir mutasyonun mevcut olmamasına kıyasla daha kısa OS (ortanca, 1.8'e karşı 7 yıl) ile ilişkilendirilmiştir.^{32,36} Şu anda uygulanan prognostik faktörler, hastaları düşük, orta ve yüksek olarak ayıran MIPI risk skorunu ve basitleştirilmiş MIPI skorunu (performans durumu, yaş, LDH seviyeleri > normalin üst sınırı ve beyaz kan hücresi sayısı) içerir. (Tablo 5) MIPI ilk olarak 2008'de GLGS grubu ve EMCLN denemelerinden toplanan 400'den fazla hastanın verilerinden tasarlanmıştır. Basitleştirilmiş MIPI risk skorunun prognostik değeri, biyolojik MIPI olarak da adlandırılan Ki-67% (kemik iliği olmayan doku biyopsilerinde lenfoma açısından zengin alanlardan elde edilen) eklenerek daha da iyileştirilir. Genel olarak, Ki-67>%30, yüksek risk kategorisi olarak kabul edilir.^{33,34} Minimal kalıntı hastalık (MRD) durumu ise, sağkalımın önemli bir prediktif göstergesidir. MCL'li hastalarda kemoimmünoterapiyi takiben tespit edilemeyen MRD'nin üstün sağkalım sonuçlarını öngördüğüne dair kanıtlar vardır.³⁴

2.5.1. Mantle Hücreli Lenfoma Tedavisi

MCL'de tedavinin hedefleri semptomların azaltılması, hastalık kontrolü, yaşam kalitesinde iyileşme ve mümkün olduğunda tedavidir.³⁶ DSÖ lenfoid neoplazmlar sınıflandırmasının 2016 revizyonunda tanımlanan iki MCL alt tipi, indolent ve klasik alt tipleri, değişken klinik seyir gösterir. Bu alt tiplerin yönetimi çeşitli yaklaşımlar gerektirir. MCL tanılı hastalar için uygun yönetim stratejisini seçerken, aşağıdaki faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir: fiziksel uygunluğun değerlendirilmesi (performans durumu veya yaşlılarda kırılabilirlik), komorbiditeler, hastalık evresi, blastoid/blastoid olmayan morfoloji, hastalık evresi, Ki-67/MIPI puan, ilaçlara erişim ve maliyet, tedaviye tolerans ve hastalar için klinik deneylerin varlığı gibi diğer faktörlerden de etkilenir.³⁶ Hastaların çoğu için tedavi gerekse de daha tembel bir klinik sergileyen yaklaşık %20 vakada tedaviyi ertelemek uygundur. Ertelenmiş tedavi ile ilişkili faktörler arasında iyi performans durumu, B semptomu olmaması, normal LDH, hacimli olmayan hastalık, nonblastoid morfoloji ve düşük Ki-67 yer alır. Bu vakaların çoğu genellikle sadece kemik iliği tutulumu ve splenomegali ile lösemik nodal sunum ile karakterize edilir. Bu klinik varyantlara sahip hastalar (MCL vakalarının yaklaşık %10-20'si) genellikle izle ve bekle stratejisi ile güvenli bir şekilde takip edilir.^{31,32,35,36}

Öte yandan; MCL vakalarının %70-80'i sistemik tedavi gerektirir. Tedavi endikasyonları, diğerleri arasında semptomatik hastalığı (B semptomları, semptomatik organomegali, organ disfonksiyonu, kanama dahil gastrointestinal semptomları vb.), hacimli hastalığı ve kemik iliği yetmezliğini (önemli sitopeni) içerir. Tüm semptomatik hastalarda ve genellikle yüksek tümör yükü olan olgularda ilerlemenin hızlı olması nedeniyle tedaviye tanı konulduğu anda başlanmalıdır.^{31,32,35,36} Hacimli olmayan, evre I-II hastaların küçük bir kısmında, uzun süreli remisyon sağlamak için RT önerilmiştir. Aksine, randomize bir çalışmada, erken evre MCL tanılı tüm hastaların bir yıl içinde nüksettiği saptanmıştır. Bu nedenle, kısaltılmış bir konvansiyonel kemoterapi indüksiyonunu takiben konsolidasyon RT bu vakalarda en uygun tedavi olabilir. Büyük tümör yükü veya olumsuz prognostik özellikleri olan evre I-II hastalarda, ileri evreler için endike olduğu gibi sistemik tedavi uygulanmalıdır. Konsolidasyon RT, tümörün konumuna ve beklenen yan etkilere bağlı olarak düşünülebilir.³⁵

İleri evre hastalıkta çoğu hasta sistemik kemoimmünoterapiye ihtiyaç duyar. Mevcut tedavi yaklaşımı hastanın yaşı ve zindeliğine dayanmaktadır. Hastayı tedavi etme kararı verildikten sonra, tedavi görmemiş hastalara başlangıçta indüksiyon tedavisi, ardından idame tedavisi verilir.^{33,36} KİT rejimleri standart birinci basamak tedavi seçeneklerini içerir. Genç, formda, nakil için uygun hastalar için kabul edilen bir bakım standardı, sitarabin ve rituksimab içeren yoğun kombinasyon indüksiyon kemoterapisi ve ardından OKİT ve rituksimab idamesi ile konsolidasyondur. Bu hasta grubu için birinci basamak tedavi olarak Hyper-CVAD + R/Mtx-HA, R-DHAP, vb. gibi yüksek doz sitarabin içeren indüksiyon rejimlerinden oluşur. Bu, aralıkta PFS ve OS oranları ile sonuçlanır. İndüksiyon tedavisi ile yanıt elde edildiğinde, uygun hastalarda BEAM ve OKİT gibi yüksek doz kemoterapi ile konsolidasyon tedavisi düşünülmelidir. Daha sonra üç yıl boyunca Rituksimab monoterapisi ile idame tedavisi alırlar.^{31-33,36} Yeni teşhis konulan hastaların çoğu daha yaşlıdır ve toksisiteleri nedeniyle yoğun KİT rejimleri veya OKİT için aday değildirler. Avrupa MCL Ağı, R-CHOP'un FCR'ye (rituksimab, fludarabin, siklofosfamid) göre bir OS faydası gösterdiğini ve progresyona kadar MR ile önemli ölçüde iyileşen ortanca remisyon süresini gösteren iki bölümlü randomize bir çalışmada R-CHOP + MR'yi bu hastalar için standart tedavi olarak belirlemiştir.³¹ BR iki farklı faz III randomize çalışmada test edilmiştir: biri Almanya'da ve diğeri Kuzey Amerika'da. Rummel ve meslektaşları 2013'te, BR'nin

MCL hastalarında progresyonsuz sağkalımı R-CHOP'a kıyasla önemli ölçüde iyileştirdiğini gösteren ilk önemli çalışmayı sunmuşlardır. Bu çalışma BR'nin R-CHOP'tan daha az toksik bir rejim olduğunu göstermiştir. Bu sonuçları çalışmanın dokuz yıllık takibinde doğrulamışlardır. Gelişmiş PFS için BR'nin R-CHOP'a üstünlüğünü gösteren benzer sonuçlar ve benzer OS, BRIGHT çalışmasının beş yıllık takibinden sonra rapor edilmiştir. Ancak BRIGHT çalışmasında ikinci kanser insidansı BR grubunda (%19) R-CHOP grubuna (%11) kıyasla daha yüksektir.³²

MCL tedavisi; rituksimab ve sitarabin içeren rejimlerin kullanımı, uygun hastalarda OKİT konsolidasyonu ve genç ve yaşlı hastalarda idame rituksimab kullanımı ile gelişmiştir. Remisyon sürelerindeki gelişmelere rağmen, mevcut tedaviler, tedavi edici bir yaklaşım sağlamamaktadır. Aynı zamanda akut ve uzun vadeli toksisite ile ilişkilidir. Sonuçlardaki gelişmelere rağmen, standart terapötik yaklaşımlar yüksek riskli hastalık özelliklerinin üstesinden gelememiştir. Primer tedaviyi takiben mükemmel yanıtlara (%60-%97) rağmen, MCL'de uzun süreli nüksüz sağkalım nadirdir. Çoğu hasta nüks eder ve refrakter hastalığa ilerler. R/R MCL için ikinci basamak tedavilerin çoğu, potansiyel allojenik kök hücre nakli dışında, tedavi sağlamaz. Bu nedenle tedavinin amacı, semptomları hafifletmek, kontrolü sağlamak ve progresyonsuz sağkalımı uzatmak olarak kalır.^{31,36} Nüks hastalığın yönetimi oldukça zordur. Tedavi seçimi hasta faktörlerine, önceki tedaviye, remisyon süresine ve allojenik kök hücre nakli adaylığına bağlıdır. Kemoterapi ve kök hücre nakli bazı tedavilerden kaynaklanan uzun ve kısa vadeli toksisiteler, MCL hastalarının sağkalımı ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Allojenik kök hücre nakli gerçekleştirme imkânı her yerde mümkün değildir. Bu nedenle, oral yoldan temin edilebilen kemo içermeyen tedavilerin ortaya çıkışı, MCL hastaları için önemli bir gelişme olmuştur. BTK inhibitörlerinin (ibrutinib, acalabrutinib ve zanubrutinib) ve Bcl-2 antagonistinin (venoclaks) geliştirilmesi, tekrarlayan MCL için tedavi seçeneklerimizde devrim yaratmıştır. Ayrıca, ibrutinibin daha erken dahil edilmesi, daha iyi yanıt oranları, yanıt süresi ve hayatta kalma ile ilişkilidir. Yüksek kanama riski olmak üzere ibrutinib tedavisine kontrendikasyonlar olduğunda ise, lenalidomid (rituksimab ile kombinasyon halinde tercih edilir) bazı vakalarda sürekli remisyon sağlayabilir.^{31-33,35} Geçtiğimiz on yıl, kemoterapi dışı seçeneklerin kullanımında gelişme sağlanmıştır. Bortezomib, lenalidomid, ibrutinib, acalabrutinib ve zanubrutinib dahil

olmak üzere nüksetmiş refrakter MCL'de bu beş ajanın FDA onayı alınmıştır.³⁶ MCL'nin çeşitli yaş gruplarında ve hastalık alt gruplarında ibrutinib veya acalabrutinib veya ibrutinib ile venetoclaks kombinasyonundan elde edilen etkililik, kalıcı yanıtlar, tolere edilebilirlik ve güvenlik, BR (ORR %82, %40) gibi daha eski kemoterapi rejimlerinin sonuçlarını gölgede bırakmıştır.³²

2.6. Kronik Lenfositik Lösemi

KLL, Batı dünyasında 4.2/100 000/yıl insidansla insan lösemisinin en yaygın türüdür. Olgun B hücrelerinin kan, kemik iliği ve lenf nodlarında klonal genişlemesi ile karakterize edilir. Ortanca tanı yaşı 70'tir. İnsidans 80 yaşından sonra yılda 30/100 000'in üzerine çıkar. Erkeklerde kadınlara göre 2:1 oranında daha sık görülür. Son derece değişken bir klinik seyir izler. Lenf nodlarına ve karaciğer, dalak ve kemik iliği dahil olmak üzere hematopoez bölgelerine progresif infiltrasyonla B lenfositlerinin malign monoklonal genişlemesini içerir. Bu nedenle hastalar, hastalığın ilerleme derecesine bağlı olarak lenfadenopati, hepatosplenomegali ve sitopeni ile başvurabilirler.^{38-41,43,44} Morfolojik olarak, KLL'deki lenfositler küçük ve olgun görünür ancak genellikle işlevsizdir. KLL ayrıca sayısız hücrel ve humoral bağışıklık kusurları ile karakterize edilir. Bu da hipogammaglobineminin neden olduğu enfeksiyonlara karşı duyarlılığa neden olur. Otoimmün bozukluklar ve sekonder tümörler gibi klinik olarak ortaya çıkan farklı komplikasyonlarla ilişkili klinik gözlenebilir.^{39,41} KLL hastalarının B semptomları ile başvurması nadirdir. KLL hastalarının %80 kadarı tesadüfen teşhis edilir ve teşhis anında asemptomatiktir. Birçok hasta on yıllar boyunca asemptomatik kalır. KLL hastalarının %20-30'unun yaşam beklentisi genel popülasyondan önemli ölçüde farklı değildir.^{38,39,42} Diğer hastalar lenfadenopati, yorgunluk, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar ile anemi veya enfeksiyon semptomları ile başvurabilir.⁴³ İlk klinik değerlendirme, ailede lenfoid malignite öyküsü, enfeksiyona yatkınlık, önemli komorbid durumlar ve periferik lenfadenopati, hepatosplenomegali ve hacimli karın içi lenfadenopati varlığını ortaya çıkarmaya çalışmalıdır.^{42,43} KLL tanısı aşağıdaki kriterlere göre konulur:

- Periferik kanda $\geq 5 \times 10^9 / l$ monoklonal B lenfosit varlığı. Dolaşımdaki B lenfositlerinin klonalitesinin, FISH yöntemiyle doğrulanması gerekir.
- Periferik kan yaymasında bulunan lösemi hücreleri, karakteristik olarak küçük, olgun görünümlü, dar bir sitoplazma sınırına sahiptir. Ayırt edilebilir nükleollerden yoksun ve kısmen kümelenmiş kromatin içeren yoğun bir nükleusa sahip lenfositlerdir. Daha büyük, atipik lenfositler veya prolenfositler görülebilir ancak %55'i geçmemelidir.
- KLL için karakteristik immünofenotipik belirteçler arasında CD5, CD19, CD20, CD23 ve zayıf veya eksik CD79B, CD22 ve FMC7'yi bulunur.^{39,43,44}

KLL tanısı için kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi genellikle gerekli olmasa da proliferasyon merkezlerinin varlığı ve paratrabeküler odakların ve siklin D1 nükleer boyanmasının olmaması, atipik morfoloji ve düşük immünofenotip skoru olan olgularda KLL tanısını destekler. İlik incelemesi, sitopenilerin nedenini belirlemek, prognostik bilgi sağlamak ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için de değerlidir.⁴³ Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ek prognostik belirteçleri saptar. Del17p, TP53'ün mutasyon varlığı veya 11q (del11q) kromozomal kollarının silinmesi, KİT ile tedaviden sonra daha kısa genel sağkalım ve erken progresyon ile ilişkilidir. KLL'deki diğer kromozomal anormallikler, 11q ve 13p'nin silinmesini ve trizomi 12'yi içerir.^{38,39} FISH problemlerinden oluşan bir panel kullanılarak yapılan tek değişkenli bir analizde, izole 13q delesyonu, trizomi 12, 11q delesyonu veya 17p'de p53 geninin bir kopyasının kaybı olan hastalarda ortalama hayatta kalma süresi 133, 114, 79 ve sırasıyla 32 aydır. Sitogenetik, LDH, direk antiglobulin testi (DAT), B2-mikroglobulin, kemik iliği aspiratı, viral tarama ve BT dahil olmak üzere ileri araştırmaların hepsinin evreleme ve prognozu belirlemede rolü vardır.^{39,43} Yeniden düzenlenmiş immünoglobulin ağır zincir değişken (IGHV) genlerinin mutasyon durumunun belirlenmesi, hastalık heterojenitesinin anlaşılmasına büyük katkı sağlar. Bir çalışmada, mutasyona uğramış IgHV genleri olan hastalarda ortalama hayatta kalma süresi 25 yıl iken, mutasyona uğramamış IgHV genleri olan hastalarda bu süre 8 yıldır.^{38,43} KLL için evreleme, Binet sistemini ve Rai–Sawitsky sistemini içerir. Her ikisi de anemi, trombositopeni ve lenfoid dokulara yayılma derecesini dikkate alır.³⁸ (Tablo 9)

Tablo 9. KLL Evreleme Sistemleri

Rai Evrelemesi		Binet Evrelemesi	
Düşük	0 Uzun süreli lenfositoz	A Hb $\geq$ 10 g/dL Trombosit $\geq$ 100.000 mm ³	< 3 lenf nodu bölgesi
Orta	1 Evre 0 + Lenfadenomegali 2 Evre 0-1 + Splenomegali ve/veya Hepatomegali	B Hb $\geq$ 10 g/dL Trombosit $\geq$ 100.000 mm ³	$\geq$ 3 lenf nodu bölgesi
Yüksek	3 Evre 0-2 + Anemi (HB<11 g/dL) 4 Evre 0-3 + Trombositopeni (<100.000/mm ³)	C Hb < 10 g/dL Trombosit < 100.000 mm ³	Alan sayısı önemli değil

Tedaviden önce aşağıdaki muayenelerin yapılması önerilir: Tüm lenf nodu alanlarının, dalak ve karaciğerin dikkatli bir şekilde palpasyonunu içeren öykü ve fizik muayene; Tam kan sayımı; karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, LDH, bilirubin, serum Ig'leri, DAT ve haptoglobulin dahil olmak üzere serum biyokimyası; Virüs reaktivasyonunu önlemek için ilgili enfeksiyonların [HBV ve HCV, sitomegalovirüs (CMV), HIV] geçmişi ve durumu; Tümör proteini p53 ekspresyonunu etkileyen del(17p) saptanması için FISH ve del(17p) yokluğunda, TP53 gen mutasyonunun saptanması için TP53 dizilimi; IGHV gen mutasyon durumunun saptanması için moleküler analiz önerilir.^{43,44}

2.6.1. Kronik Lenfositik Lösemi Tedavisi

KİT, KLL'de temel tedavi şeklidir ve sağkalımı uzatabilir. Buna rağmen, erken evre hastalığın tedavisi (Binet A+B, Rai–Sawitsky 0–II) sağkalım sonuçlarına göre fayda kanıtı göstermediğinden, erken hastalığı olan hastaların standart tedavisi izle ve bekle stratejisidir. Bu hastaları yönetirken, lenfosit ikilenme süresine bağlı olarak her 3-12 ayda bir düzenli tam kan sayımı ve KLL'lerinin ilerlemesini değerlendirmek için tüm vücut muayenelerini içeren bir izle ve bekle stratejisi benimsenir. İzle ve bekle periyodu sırasında rutin görüntüleme, klinik semptomlar olmadıkça önerilmez. Bu genellikle birinci basamakta yapılır.^{39,44} Bir denemede 609 hasta yer almıştır ve ilaç direncine kadar ya tedavi görmeyecek ya da 0,1 mg/kg/gün klorambusil alacak şekilde randomize edilmiştir. İkinci deneme, 926 hastayı üç yıl boyunca ayda beş gün süreyle tedavi görmeyecek şekilde veya günde 0,3 mg/kg klorambusil ve günde 40 mg/m² prednizolon alacak şekilde randomize etmiştir. Klorambusil ile erken tedavi, hastalığın ilerleme

hızını yavaşlatmıştır ancak her iki çalışmada da erken ve gecikmiş tedavi arasında genel sağkalımda fark yoktur. Klorambusil ± prednizolon ile ertelenmiş tedavi ile hemen tedavi uygulanan altı denemede 2048 hastanın müteakip bir meta analizi, 10 yıllık hayatta kalma açısından önemli bir fark göstermemiştir.⁴³ Hastaların aktif, semptomatik hastalığı olduğu durumlarda kemoimmünoterapi seçenekleri mevcuttur. Aktif hastalık örnekleri arasında B semptomları, ilerleyici ilik yetmezliği bulguları (anemi ve trombositopeni), lenfosit sayısında iki ayda %50'den fazla artış veya hızlı ikiye katlanma, ilerleyici hepatosplenomegali ve lenfadenopati yer alır. İlk çalışmalar, prednizolon/prednizon ile veya tek başına düşük doz klorambusil kullanmıştır. Hiçbir çalışmada, klorambusile prednizolon/prednizon eklenmesi ile progresyonsuz sağkalım veya genel sağkalım açısından herhangi bir avantaj yoktur. Benzer şekilde, sürekli ve aralıklı klorambusil tedavisi arasında fark yoktur.^{39,43} Del17p veya TP53 mutasyonunun varlığı, KİT rejimlerine rehberlik eder. Bu tür mutasyonların olmadığı durumlarda, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) birinci basamak tedavi olarak FCR önerir. Uzamış sağkalımı öngören faktörler arasında <70 yaş, yüksek riskliden ziyade orta dereceli hastalık ve tedaviye yanıt, özellikle moleküler tam remisyona ulaşılması yer alır. Artan enfeksiyon oranları ve FCR'li sekonder miyeloid neoplazi nedeniyle 65 yaş üstü uygun hastalarda BR veya klorambusil ve obinutuzumab düşünülmelidir.^{39,43,44} Del17p veya TP53 mutasyonunun varlığında NICE, obinutuzumab veya rituksimab ile veya bunlar olmadan ibrutinib (veya acalabrutinib) veya venetoklaks ile tedavi önerir. Ek olarak, FDA ve EMA yakın zamanda venetoklaks artı obinutuzumab kombinasyonunu KLL için birinci basamak tedavi olarak onaylamıştır.^{39,44} Birinci basamak tedavi için farklı tedavi stratejilerinden başkası da progresyona kadar ibrutinib gibi Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (BTKis) ile sürekli tedavi veya konvansiyonel kemoterapi ve CD20 antikoru ile zaman sınırlı tedavidir. Genç ve formda hastalarda ibrutinib artı rituksimab ile FCR'yi karşılaştıran bir faz III çalışmanın verileri, ibrutinib ile tedavi edilen hastalar için bir OS yararının mevcut olabileceğini düşündürmektedir.⁴⁴ Birinci basamak tedavide olduğu gibi, nüksetme anında tedavi sadece semptomatik hastalarda başlatılmalıdır.⁴⁴ OKİT KLL'de standart tedavi yaklaşımı olarak uygun değildir. Allojenik kök hücre naklinin avantajlı olduğu durumlar şunlardır: TP53 mutasyonu veya del(17p) ile kemoterapiye dirençli ancak yeni inhibitör tedavisine tamamen yanıt veren hastalar. Allojenik kök hücre nakli,

transplantasyon riski düşükse küratif tedavi seçeneği olarak hastayla tartışılmalıdır. Kemoterapiye ve yeni inhibitör tedavisine dirençli hastalar, nüks olmayan mortalite riski daha yüksek olan hastalar için bile [hematopoietik hücre nakli komorbidite indeksi (HCT-CI) skoru ≥ 3]. Tedaviden sonra remisyonda olan ve KLL ile klonal olarak ilişkili Richter dönüşümü olan hastalar.⁴⁴ Hipogamaglobulinemi, KLL'li hastaların %20-70'inde ortaya çıkar. İleri hastalık evresi olan hastalarda ve uzun hastalık süresi olanlarda daha sık görülür. Özellikle kapsüllü mikroorganizmalar ile tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda, hipogamaglobulinemi için immünoglobulin seviyeleri kontrol edilmelidir. Enfeksiyona karşı artan duyarlılık hipogamaglobulinemi, bozulmuş T ve doğal öldürücü hücre fonksiyonu ve kusurlu kompleman aktivitesi dahil olmak üzere birçok faktörden kaynaklanan hem hastalığa özgü hem de tedavi ile ilişkilidir.^{39,43} Hepatit B, hepatit C, CMV ve HIV durumu, virüs reaktivasyonunu önlemek için herhangi bir kemoimmünoterapiden önce belirlenmelidir.³⁹ Otoimmün sitopeni insidansı, genel popülasyondan önemli ölçüde daha yüksektir. Sıcak OIHA ve saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) sırasıyla %4–40 ve <%1 insidanslarıyla ortaya çıkar. İmmün trombositopenik purpura (ITP), çok düşük trombositlere neden olabilen KLL'nin başka bir otoimmün komplikasyonudur. Bu komplikasyonlar başvuru sırasında veya daha yaygın olarak, hastalığın seyri sırasında teşhis edilebilir.^{39,43} Hızla büyüyen lenf nodlarının olduğu yerlerde, lenf nodu biyopsisi, KLL'nin yüksek dereceli B hücreli lenfomaya olası dönüşümünü belirlemede önemli bir role sahiptir. Histolojik olarak çoğu vakaya DBBHL teşhisi konur ancak %10-15'inde Reed-Sternberg benzeri hücreler bulunur. KLL'li hastaların %5-10'unda lenfoma oluşumu ilk olarak Richter (1928) tarafından tanımlanmıştır. Lenfomaya dönüşüm KLL hastalarının seyri sırasında, özellikle birkaç sıra kemoterapiden sonra meydana gelir. Bildirilen en geniş 39 hasta serisinde, %64'ünde progresif lenfadenopati, %23'ünde asemptomatik abdominal kitle, %38'inde ekstra nodal tutulum, %54'ünde ateş veya kilo kaybı ve %80'inde iki kattan fazla LDH artışı vardır.^{39,43,44}

2.7. Waldenström Makroglobulinemisi

WM, dolaşımdaki monoklonal pentamerik immünoglobulin M (Ig M) ve lenfoplazmositik kemik iliği infiltrasyonu ile karakterize, yavaş ilerleyen bir lenfoplazmoproliferatif hastalıktır. WM, tanı anında ortanca yaşı 63-68 olan yaşlıların bir hastalığıdır. WM tanılı hastaların %55 ila %70'i erkektir.⁴⁶⁻⁴⁹ WM'li hastaların kemik iliği veya lenf nodlarının en tutarlı özelliği, küçük lenfositler, lenfoplazmositik hücreler (bol bazofilik sitoplazma ancak lenfosit benzeri çekirdekler) ve plazma gibi farklı olgunlaşma aşamalarında pleomorfik B-köken hücrelerinin varlığıdır. Ağırlıklı olarak kemik iliğinde bir monoklonal IgM proteini salgılayan klonal olarak ilişkili lenfositlerin, lenfoplazmositik hücrelerin ve plazma hücrelerinin birikmesinden kaynaklanan farklı bir klinikopatolojik hastalıktır.^{47,48} WM'nin immünofenotipi tipik olarak, pan-B hücresi yüzey belirteçlerinin (CD19, CD20, CD22), sitoplazmik Ig'lerin, FMC7, BCL2, PAX5, CD38 ve CD79a'nın ifadesinden oluşur ancak WM'yi FL, KLL ve MCL'den ayırmaya yardımcı olan CD5, CD10 ve CD23'ten yoksundur (Bununla birlikte CD5, vakaların %5 ila %20'sinde ifade edilir.). WM'de CD138 pozitif plazma hücrelerinin ekspresyonunu immünohistokimya veya FISH ile belgelemek neredeyse her zaman mümkündür.⁴⁷⁻⁴⁹ Kromozom 6'nın uzun kolunun silinmesi (del 6q), WM'de en sık görülen sitogenetik anormalliktir. Geleneksel sitogenetik tarafından %7'de ve FISH ile analiz edildiğinde %34'te tespit edilebilir. Ancak WM'ye özgü değildir ve diğer B hücreli lenfomalarda da görülebilir. Del6q varlığının, daha agresif hastalığa ve daha kısa sağ kalıma sebep olabileceği öne sürülmüştür.^{48,49}

Tüm genom dizilimi ile miyeloid farklılaşma faktörü 88 (MYD88) genindeki somatik bir mutasyonun tanımlanması, WM hücrelerinin çoğalmasını ve hayatta kalmasını sağlayan yollara ilişkin kritik bilgiler sağlamıştır. BTK inhibitörlerine yanıt ve IgM MGUS'tan aktif WM'ye ilerleme oranı, MYD88 mutasyonu ortamında daha yüksektir.⁴⁶ WM'de kemik iliğine ek olarak lenf nodları ve dalak, lenfositler ve plazmasitik hücreler tarafından infiltre edilebilir. Hastaların yaklaşık dörtte biri asemptomatiktir ve tesadüfen teşhis edilir. WM tanısı alan hastaların çoğunda tümör infiltrasyonuna ve/veya monoklonal serum proteinine atfedilebilen semptomlar vardır.^{46,47,49} Hastalarda B semptomları, kemik iliği infiltrasyonuna bağlı sitopeniler (anemi ve trombositopeni), IgM hiperviskozitesine

bağlı baş ağrısı, bulanık görme, ani sağırılık, kulak çınlaması, ensefalopati, amiloidoz gelişimine bağlı periferik/otonom nöropati, kolay morarma, dispne, çarpıntı, makroglossi gelişebilir. Kanama ve pıhtılaşma zamanlarındaki anormallikler, IgM'nin pıhtılaşma faktörleriyle etkileşiminden kaynaklanır. IgM ayrıca trombositleri kaplayabilir ve fonksiyonlarını bozabilir. Artan ozmotik basınçtan kaynaklanan genişlemiş plazma hacmi nedeniyle yüksek debili kalp yetmezliği gelişebilir.^{46,47,49} Schnitzler sendromu: Ürtikeryal deri lezyonları, ateş ve artralji ile ilişkili IgM monoklonal gammopati için kullanılan terimdir. Bing-Neel sendromu olarak adlandırılan merkezi sinir sistemi infiltrasyonu nadirdir.^{46,47,49} Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS-WM), 2006 Amerikan Hematoloji Derneği panelinde tedaviye ihtiyacı olan semptomatik hastalar için hayatta kalmaya yönelik bir evreleme sistemi olarak sunulmuştur. (Tablo 10) Olumsuz özelliklerden hiçbirinin olmadığı veya birinin olduğu ileri yaştaki düşük riskli hastalar; 2 olumsuz özelliği olan orta riskli hastalar veya sadece ileri yaş ve 2'den fazla olumsuz özelliği olan yüksek riskli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %87, %68 ve %36'dır.^{47,49}

Tablo 10. WM İçin Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-WM)

Risk Faktörü	Puan
Yaş > 65	1
Hemoglobin > 11.5 g/dL	1
Trombosit < 100x10⁹/L	1
β2 mikroglobulin > 3 mg/dL	1
IgM > 7 g/dL	1
Düşük risk: 0-1 (yaş dışı) Orta risk: 2 veya yaş Yüksek risk: >2	

2.7.1. Waldenström Makroglobulinemisi Tedavisi

WM mevcut tedavi ile iyileştirilemez. Ortanca sağkalım yaklaşık 5 yıldır. WM hastalarının yarısı 70 yaşın üzerindedir ve genellikle lenfoma ile ilişkili olmayan komorbiditelerden muzdariptir. Bu nedenle hastaların yaklaşık yarısı WM ile ilgisi olmayan nedenlerden ölür. Tedavinin amacı, yaşam kalitesini ve süresini en az yan etki

ile en uygun maliyetle iyileştirmektir. Tam remisyona ulaşmanın klinik fayda sağlayıp sağlamadığı hala tartışmalıdır.^{47,48,50} WM tedavi edilemez bir hastalık olduğundan ve asemptomatik hastalarda tedavi için herhangi bir faydayı belgeleyen bir veri bulunmadığından, diğer sessiz lenfomalarla karşılaştırılabilir izle ve bekle stratejisi bugün hala standart yaklaşımdır. Tedavi şu durumların varlığında başlatılabilir: Yapısal semptomların varlığı, derin sitopeniler (Hb < 10 g/dl, PLT <100.000/ μ L), bulky hastalık varlığı ve/veya organomegali, semptomatik hiperviskozite, kriyoglobulinemi, semptomatik soğuk aglütinin hastalığı, orta ila şiddetli nöropati, AL/AH amiloidozu.^{46,48} WM'nin birinci basamak tedavisi için ana seçenekler, alkilleyici ajanlar (klorambusil, siklofosfamid, melfalan), pürin analogları (kladribin, fludarabin) ve monoklonal antikordur (rituksimab). Etkinliği, toleransı ve diğer ajanlarla sinerjisi nedeniyle, rituksimab artık WM'deki çoğu tedavi rejimlerinin temel bileşenidir.^{47,49} Rituksimab'a (375 mg/m²) yanıt oranları %20 ile %50 arasında değişmektedir. Rituksimab, IgM otoantikörle ilişkili nöropatileri olan hastaların tedavisinde makul bir seçenek olarak kabul edilebilir. Rituksimab tedavisine başladıktan sonra hastaların %54'ünde IgM titrelerinde geçici artışlar bildirilmiştir. Bu seviyeler dört aya kadar devam edebilir ve tedavi başarısızlığını göstermez. Ancak hiperviskoziteyi azaltmak için plazmaferezi gerektirebilir. Bu da terapötik antikörün kaybına neden olabilir. Başlangıçta IgM alevlenmeleri olan hastalarda olmayanlara göre daha kötü yanıt oranları vardır (%28'e karşı %80).⁴⁷

Plazmaferez, semptomatik hiperviskozite, kriyoglobulinemisi olan hastalarda yardımcı tedavi olarak veya rituksimab monoterapisi kullanımı durumunda (IgM seviyeleri $\geq$ 4 g/dL) IgM parlaması ile ilişkili hiperviskozite sendromu gelişmesi beklendiğinde profilaktik olarak kullanılabilir.⁴⁶ Bortezomib, WM'nin yönetimi için tek başına veya rituksimab ve/veya deksametazon ile kombinasyon halinde en çok çalışılan proteozom inhibitörüdür. Bortezomib, tek bir ajan olarak %78-85 rituksimab ile kombinasyon halinde %81-90 OS göstermiştir.⁴⁶ Daha önce tedavi görmüş hastalarda tek ajan olarak ibrutinib ile genel (%91) ve majör (%73) yanıtların etkileyici oranlarını gösteren faz II deneme verilerine dayalı olarak WM'li yetişkin hastalar için FDA tarafından hızlandırılmış onay almıştır. İbrutinib hem tedavi görmemiş hem de R/R WM için onaylanan ilk BTK inhibitörüdür.⁴⁶ BR, mükemmel toksisite profili (örneğin, böbrek yetmezliği olan hastalarda) ve yüksek antilenfoma aktivitesi nedeniyle yaşlı

hastaların tedavisi için kullanılır. Yakın zamanda 2012 ASCO genel kurulunda sunulan bir alt grup analizi, WM'li hastalar için de bu kombinasyon rejiminin iyi tolere edildiğini ve R-CHOP'tan üstün olduğunu doğrulamıştır ($p<0.05$).⁴⁸ BR tedavisi ile R-CHOP tedavisini karşılaştıran büyük bir randomize klinik çalışmanın WM'li 40 değerlendirilebilir hastasını içeren bir alt grup analizi: her iki tedavi de tam remisyona sağlayamamıştır. Ancak yanıt süresi BR için daha uzundur, 26 aylık ortanca gözlemden sonra R-CHOP için <42 aylık ortanca ile karşılaştırıldığında ortanca takip süresine ulaşılmamıştır. Bu, sınırlı sayıda hasta içeren bir alt grup analizi olmasına rağmen, sonuçlar BR'nin WM'de de dikkate değer bir aktivitesine işaret etmektedir. BR'nin genellikle yaşlı hasta grubunda son derece etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.⁴⁸ BR, kullanım kolaylığı ve düşük yan etki oranları nedeniyle yeni teşhis edilen WM için Mayo Klinik'in tercih ettiği indüksiyon rejimidir. Aynı zamanda, genellikle altı aydan daha kısa süre sınırlı tedavi avantajına sahiptir. BR tedavisinde IgM alevlenmesi riski yoktur. Ancak merkezi sinir sistemi infiltrasyonu varlığında Bing Neel sendromu olarak adlandırılan durumda ibrutinib kan-beyin bariyerini geçtiği bilindiğinden tercih edilmektedir.⁵² WM'nin yavaş fakat tedavi edilemez doğası nedeniyle, hastalar ilk tedaviden sonra kaçınılmaz olarak nüks olacak ve daha ileri tedavi gerektirecektir. Nüksetme durumunda çok sayıda tedavi kombinasyonu test edilmiştir ancak optimal tedavi yaklaşımını belirlemek için karşılaştırmalı çalışmalar yapılmamıştır. Kurtarma tedavisinin seçimi, kullanılan spesifik birinci basamak tedaviye, başlangıç tedavisine verilen yanıtın kalitesine ve süresine ve ayrıca başlangıç tedavisinin toleransı ve kök hücre nakli adaylığı gibi diğer değişkenlere bağlı olabilir.⁵⁰ Kısa süreli remisyonu olan veya birinci basamak rejime direnç gösteren hastalar için öneri, farklı sınıftaki ajanların tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmasıdır. Panel özellikle fludarabin, bortezomib ve alemtuzumab'ın potansiyel rollerini vurgulamıştır. Ek olarak, son veriler, bendamustinin tek başına veya rituksimab ile kombinasyon halinde, hastalığı nüksetmiş hastalarda etkili olabileceğini düşündürmektedir.⁵⁰

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal ve Yöntem

Çalışmamızda 2013-2023 yılları arasında ÇÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran 210 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları ve elektronik sistemdeki klinik ve laboratuvar bilgileri retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, aldıkları tedaviler ve yan etkileri, sağkalım verileri kaydedildi. Çalışmamızda NHL tanılı hastalarımızda lenfoma alt-tipi sırasıyla; DBBHL %13.8 (29), FL %9.5 (20), MZL %14.3 (30), MCL %11.4 (24), KLL %36.2 (76), WM %3.8 (8), %11.0 (23) hasta ise sınıflandırılmayan NHL idi. Hastaların 109'u (%54.5) ilk basamak tedavide BR, diğer hastalar ise R-CHOP, R-CVP veya benzeri tedaviler almıştı. İkinci basamak tedavi gereksinimi olan hastaların %61'inde (71) BR, 10 (%8.6) hasta R-CHOP tedavisi uygulanmıştı. Tüm hastaların yaş ortalaması 61.2 ± 12.6 olup 89'u (%42) kadın idi. Tanı sırasında 43 hastada (%20) B semptomu mevcuttu. Bendamustin $70-90 \text{ mg/m}^2/\text{g}$ olmak üzere iki gün süreyle ritüksimab $375 \text{ mg/m}^2/\text{g}$ tedavisi ile kombine olarak uygulandı. Hastaların 149'unda (%88.7) bendamustin $90 \text{ mg/m}^2/\text{g}$, 16 hastada (%9.5) ise $70 \text{ mg/m}^2/\text{g}$ dozunda uygulanmıştır. En az bir siklus bendamustin monoterapi ya da ritüksimab ile kombineterapi uygulanan hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Toplamda 168 hasta BR tedavisi almış olup 87 hasta (%52) altı kür, 19 hasta (11) dört kür, 8 hasta (%4.8) kür tedavi almıştır. Yanıt değerlendirmeleri fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar bulgularına göre yapıldı. Uygulanan her tedavi siklusünde muayene notları, hastaneye yatışlar ve başvurular incelenerek tedavi ilişkili yan etkiler değerlendirilerek kaydedildi. Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 22/07/2022 tarihli oturumu 19 nolu kararı ile onaylanmıştır.

3.2. İstatiksel Analiz

Çalışmamızda veriler medyan (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. Nitel değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier metodu kullanıldı. Dağılımlar homojenite testleri olan Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk ile analiz edildi. Gruplar arası bağıntı analizi için Pearson ve Spearman korelasyon testleri uygulandı. Analizlerde SPSS v24.0 programı kullanıldı. P'nin 0.05 altındaki değerleri anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Tüm hastaların NHL alt-tip dağılımı; DBBHL %13.8 (29), FL %9.5 (20), MZL 30 (%14.3), MCL 24 (%11.4), KLL 76 (%36.2), WM 8(%3.8), 23(%11.0) hasta ise sınıflandırılmayan indolent NHL idi. Tanı sırasında hastaların 111'i (%52.9) evre IV hastalığa sahipti. Hastaların 89'u (%42.4) kadın, 121'i (%57.6) erkek idi. Hastaların medyan yaşı 61.2± 12.6 (18-92) idi. Tüm hasta grubunda toplam sağkalım ortalama 66.8±51 (2-219) ay bulundu. NHL alt-tiplerine göre hastaların demografik özellikleri Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri*

Parametre	DBBHL (29)	FL (20)	MZN (30)	MCL (24)	KLL (76)	WM (8)	iNHL (23)
K/E	15 /14	9 /11	18 /12	11 /13	26 /50	2/6	8/15
Yaş	75 (26-92)	63 (36-97)	62 (40-77)	61.5 (38-82)	61 (34 -79)	72 (65 -78)	61 (40-88)
Evre (III/IV)	27 (93)	18 (90)	28 (93)	24(100)	36 (47)	-	23(100)
B Semptom	8 (28)	2 (10)	6 (20)	16 (67)	10 (13)	2 (25)	7 (30.4)
Hb (g/dl)	11.3 (7.9-15.2)	12.7 (9.2-14.1)	12.4 (6.5-15.3)	11.9 (7.6-15.2)	12.7 (6.8-16.8)	10.8 (9.2-14.4)	12.5 (8.1-16.4)
LDH (IU)	248.5 (118-1500)	184 (124-450)	234.5 (112-693)	201 (132-726)	197 (112-1185)	156.5 (92-215)	212 (80-807)
Bulky hastalık	5 (17)	0	2 (7)	2 (8)	3 (4)	0	2 (8.7)
EM tutulum	13 (45)	6 (30)	11 (37)	6 (25)	11 (15)	0	6 (26.1)
Kİ tutulum	7 (24)	9 (45)	11 (37)	16 (67)	63 (83)	8 (100)	17 (73.9)
Pİ** (I-II/III-V)	16/12	17/1	25 /3	18 /4	38 /4	-	19/4
Ki- 67	70.0 (5-90)	30.0 (10-80)	10.0 (2-25)	32.5 (5-80)	12.5 (5-70)	35.0 (5-80)	35.0 (5-80)

*Veriler ortanca (min-maksimum) ya da (%) olarak verilmiştir. EM: ekstremiteler; Pİ: prognostik indeks

**DBBHL' de IPI, MCL' de MIPI, FL' de FLIPI kullanılmıştır.

DBBHL hastalarda SSS-IPI risk faktörlerine göre 20 hasta orta risk, 9 hasta ise düşük riskli bulundu. Hastalarımızda santral sinir sistemi tutulumu tanıda ve/veya nükslerde gözlenmedi. SSS tutulumuna yönelik profilaktik tedavi uygulanmadı. KLL tanılı hastaların 9'unda (%12) 17p (p53) mutasyonu, 6 hastada (%8) trizomi 12 ve 11 hastada (%15) 13q14 delesyonu saptandı. KLL grubunda 5 hastada (%7) klinik seyir

sırasında Richter transformasyonu görüldü. Bu durum iki hastada BR tedavisinden önce, üç hastada ise BR tedavisinden sonraki dönemde tespit edildi. Tüm hasta grubunda toplam yedi hastaya otolog kök hücre nakli uygulanmıştı. Bu hastalar sırasıyla DBBHL (2), FL(2), MCL (2), KLL (1) grubunda idi.

Tüm hastaların ilk basamak tedavisi %54.5 oranı (109) ile BR, %20'sinde (40) ise R-CHOP idi. DBBHL hastalarının 9'u (%31), FL hastalarının 11'i (%57.9), MZL hastalarının 3'ü (%10), MCL hastalarının 3'ü (%13), KLL hastalarının 4'ü (%5.8), WM hastalarının 3'ü (%37.5), sınıflandırılmayan iNHL hastalarının 15'i %68.2'si birinci basamakta BR tedavisi aldı. DBBHL hastalarının 18'i (%62.1), FL hastalarının 6'sı (%31.6), MZL hastalarının 21'i (%70), MCL hastalarının 13'ü (%56.5), KLL hastalarının 37'si (%53.6), sınıflandırılmayan iNHL hastalarının 6'sı %27.3'si birinci basamakta R-CHOP tedavisi aldı. WM hastaları arasında R-CHOP tedavisi alan hasta yoktu. DBBHL hastalarında ikinci basamak tedavi ihtiyacı gelişenlerin %55'i (11), üçüncü basamak tedavi ihtiyacı gelişenlerin %38.5'i BR tedavisi aldı. KLL hastaları ise ikinci basamak tedavide %64 (32) BR, %26 (13) ibrutinib tedavisi aldı. Üçüncü basamak tedavide %10.5 BR ve %73.7 ibrutinib tedavisi aldı. (Tablo 12).

Birinci basamakta BR alan hastalarda tüm grup için genel yanıt oranı (GYO) %75.23 iken R-CHOP alan hastalarda %70 oranında bulundu ($p>0.05$) . 191 hastanın 95'i (%49.7) tam cevap, 21'i (%11.0) kısmi cevap, 27'si (%14.1) ilerleyen hastalık göstermişken; 27'sinin (%14.1) yanıt değerlendirilmesi yapılamadan ex oldu. DBBHL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR alan hastaların ortalama yaşı sırasıyla 66.5 ve 76 idi. İki tedavi arasında 5 yıllık OS'de anlamlı fark saptandı. ($p<0.05$) Ancak 5 yıllık PFS'de anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) FL, MZL ve MCL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR alanlar için 5 yıllık OS ve PFS'de anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) KLL hastalarında FCR ve BR alan hastalar için 5 yıllık OS ve PFS'de anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) Çalışmamızda WM tanılı 8 hastadan üçü birinci basamakta BR tedavisi almış olup, sırayla 65, 48 ve 45 ay takip edildi. Üç hastada da ortalama OS'ye ulaşamadı.

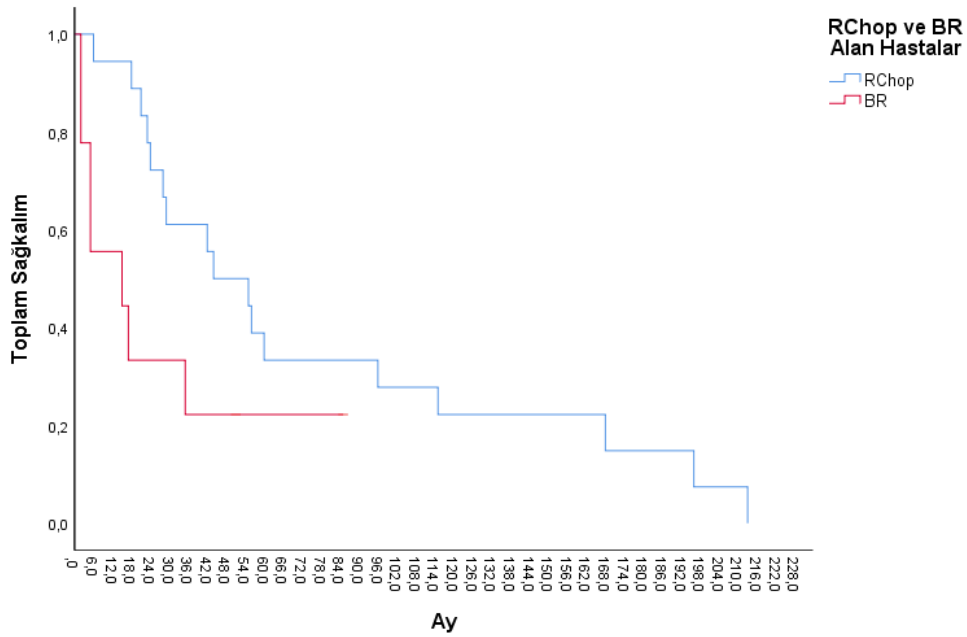
Tablo 12. Hastaların Tanı-Tedavi Basamakları

Tanıtlara Göre 1. Basamak Tedavi Seçenekleri							
	DBBHL	FL	MZL	MCL	KLL	WM	Diğer
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
R.Chop	18(62.1)	6(31.6)	3(10.0)	3(13.0)	4(5.8)	0	6(27.3)
FCR	0	1(5.3)	0	1(4.3)	21(30.4)	1(12.5)	0
BR	9(31.0)	11(57.9)	21(70.0)	13(56.5)	37(53.6)	3(37.5)	15(68.2)
HYPERCVAD	0	0	0	4(17.4)	0	0	0
R-CVP	1(3.4)	1(5.3)	3(10.0)	1(4.3)	4(5.8)	3(37.5)	0
GEMSİTABİN BAZLI TEDAVİ	1(3.4)	0	0	1(4.3)	0	0	0
VRD	0	0	0	0	0	1(12.5)	1(4.5)
RTX	0	0	3(10.0)	0	1(1.4)	0	0
KLORAMBUSİL	0	0	0	0	2(2.9)	0	0
Toplam	29(100.0)	19(100.0)	30(100.0)	23(100.0)	69(100.0)	8(100.0)	22(100.0)
Tanıtlara Göre 2. Basamak Tedavi Seçenekleri							
R.Chop	1(5.0)	1(12.5)	2(22.2)	3(20.0)	2(4.0)	1(14.3)	0
FCR	0	0	0	0	2(4.0)	0	0
BR	11(55.0)	6(75.0)	7(77.8)	5(33.3)	32(64.0)	4(57.1)	6(85.7)
R_DHAP	2(10.0)	0	0	1(6.7)	1(2.0)	0	0
R-CVP	0	1(12.5)	0	0	0	0	0
GEMSİTABİN BAZLI TEDAVİ	2(10.0)	0	0	0	0	0	0
VRD	0	0	0	4(26.7)	0	0	0
R-IC	1(5.0)	0	0	0	0	0	0
RTX	0	0	0	1(6.7)	0	0	0
DA-R-EPOCH	1(5.0)	0	0	0	0	0	0
R-GDP	1(5.0)	0	0	0	0	0	0
IBRUTİNİB	1(5.0)	0	0	1(6.7)	13(26.0)	2(28.6)	1(14.3)
Toplam	20(100.0)	8(100.0)	9(100.0)	15(100.0)	50(100.0)	7(100.0)	7(100.0)
Tanıtlara Göre 3. Basamak Tedavi Seçenekleri							
R.Chop	1(7.7)	0	0	0	2(10.5)	0	0
BR	5(38.5)	1(50.0)	1(50.0)	4(50.0)	2(10.5)	1(50.0)	0
R_DHAP	1(7.7)	0	0	2(25.0)	0	0	1(25.0)
HYPERCVAD	1(7.7)	0	0	0	0	0	0
R-CVP	1(7.7)	0	0	0	0	0	0
GEMSİTABİN BAZLI TEDAVİ	2(15.4)	0	0	0	0	0	2(50.0)
ESHAP	0	0	1(50.0)	0	0	0	0
VRD	0	0	0	0	1(5.3)	1(50.0%)	0
REVLİMİD-RTX	0	0	0	1(12.5)	0	0	0
R-IC	1(7.7)	0	0	0	0	0	0
R-GDP	0	1(50.0)	0	1(12.5)	14(73.7)	0	1(25.0)
IBRUTİNİB	0	1(50.0)	0	1(12.5)	14(73.7)	0	1(25.0)
Toplam	13(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	8(100.0)	19(100.0)	2(100.0)	4(100.0)

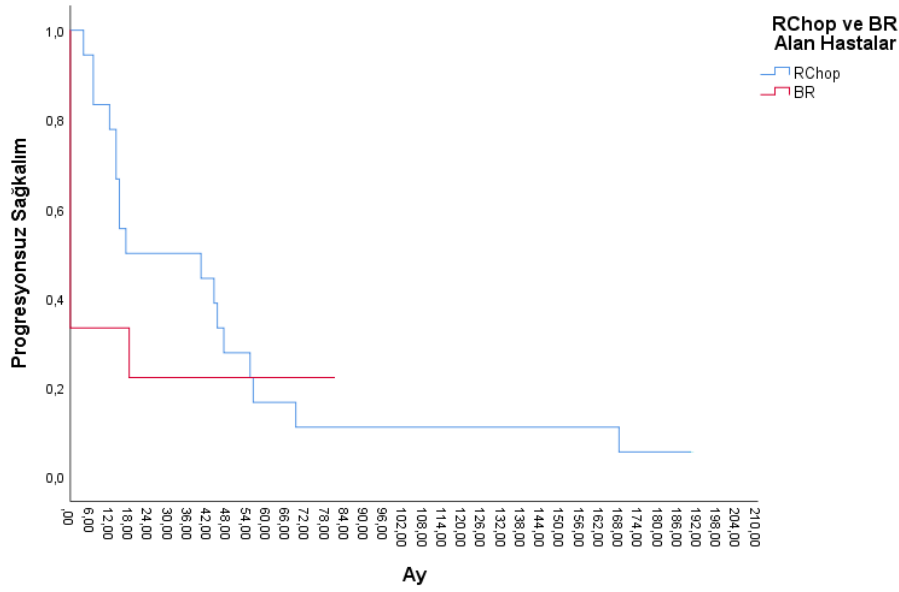
*Gemsitabin bazlı tedaviler: GEMOX , GVD, Gem-Cis-Rtx

Birinci basamak tedavide DBBHL tanılı R-CHOP tedavisi uygulanan hastalar BR tedavisi verilen hastalara kıyasla daha genç idi (66.5 vs 76) ($p=0.012$). Her iki grup arasında komorbiditeler, hastalık evresi, B semptomu, IPI skoru gibi klinik bulgulara anlamlı bir fark gözlenmedi. DBBHL tanılı hastalarda 5 yıllık genel sağkalım R-CHOP uygulanan hastalarda BR alan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha uzun bulundu R-CHOP grubundaki hastaların tedavi sonrası 5. yılda %33'ü, BR grubundaki hastaların ise %22'si hayattaydı ($p=0.058$) (Şekil 1). Beş yıllık hastalıksız sağkalım ise R-CHOP uygulanan grupta %16 iken BR grubunda %22 olarak tespit edildi ($p=0.345$) (Şekil 2).

DBBHL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR tedavisi alanlarda yanıt değerlendirmesi yapıldı. İki tedavi arasında 3 yıllık OS değeri, R-CHOP alan hastalar için %61, BR alan hastalar için %22 olarak bulundu; DBBHL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR tedavisi alanlarda 3 yıllık PFS değeri R-CHOP alan hastalar için %50, BR alan hastalar için %22 olarak bulundu; 5 yıllık PFS değeri R-CHOP alan hastalar için %16, BR alan hastalar için %22 olarak bulundu. Hastalarda PFS için ortalama takip süresi 15.0 ± 2.5 (9.9-20.0 %95 GA) idi. İki tedavi arasında PFS değerinde anlamlı fark saptanmadı.



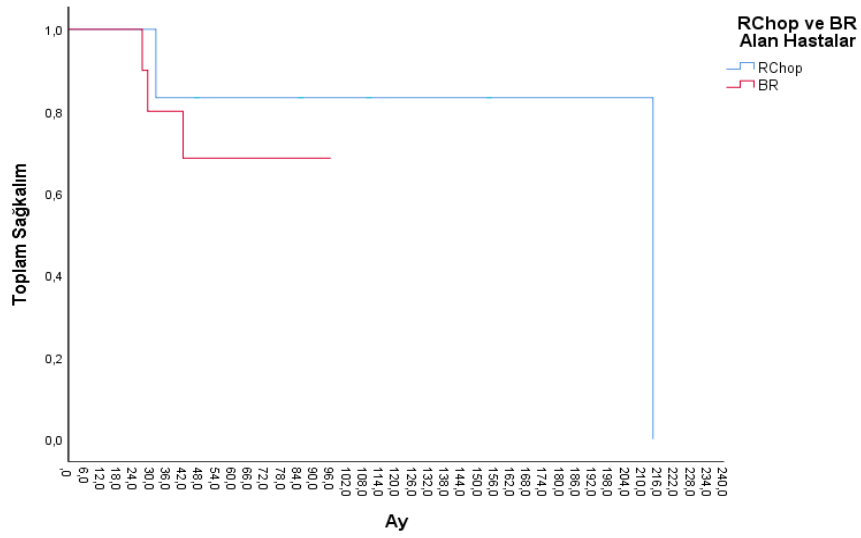
Şekil 1. DBBHL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların OS analizi



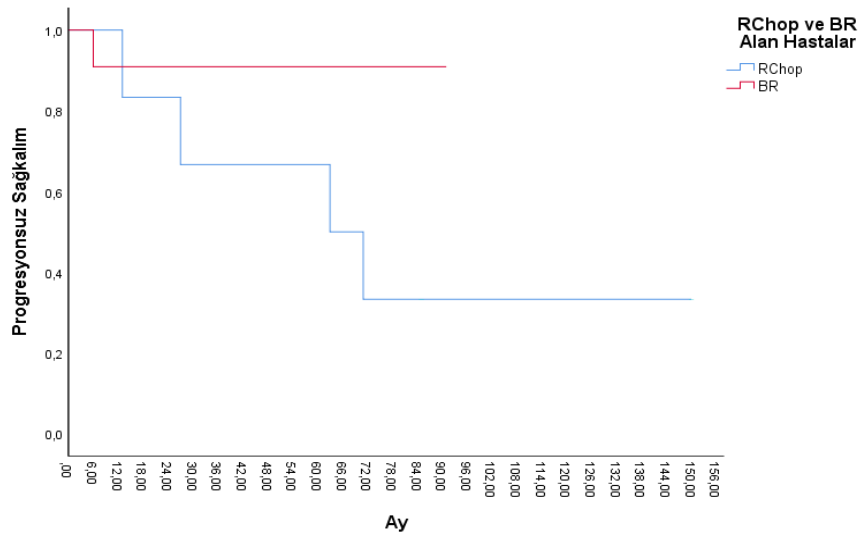
Şekil 2. DBBHL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların PFS analizi

FL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR alanlarda yanıt değerlendirmesi yapıldı. İki tedavi arasında 3 yıllık OS değeri, R-CHOP alan hastalar için %83, BR alan hastalar için %80 olarak bulundu; 5 yıllık OS değeri R-CHOP alan hastalar için %83, BR alan hastalar için %68 olarak bulundu. İki tedavi arasında OS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Şekil 3)

Birinci basamakta 3 yıllık PFS değeri, R-CHOP alan hastalar için %66, BR alan hastalar için %90 olarak bulundu; 5 yıllık PFS değeri R-CHOP alan hastalar için %66, BR alan hastalar için %90 olarak bulundu. R-CHOP alan hastalarda PFS için ortalama takip süresi 63.0 ± 26.9 (10.1-115.8 %95 GA) idi. İki tedavi arasında PFS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Şekil 4)



Şekil 3. FL tanılı hastalarda 1.basamakta R-CHOP ve BR alanların OS analizi

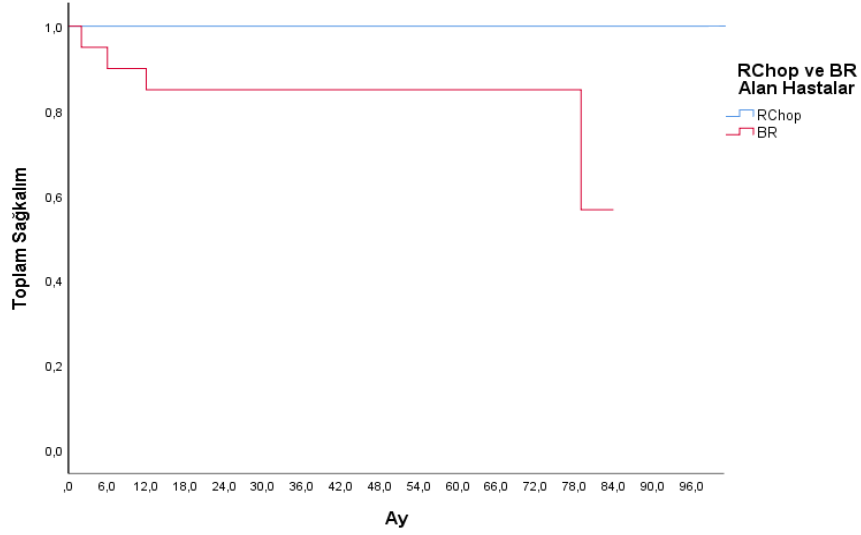


Şekil 4. FL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların PFS analizi

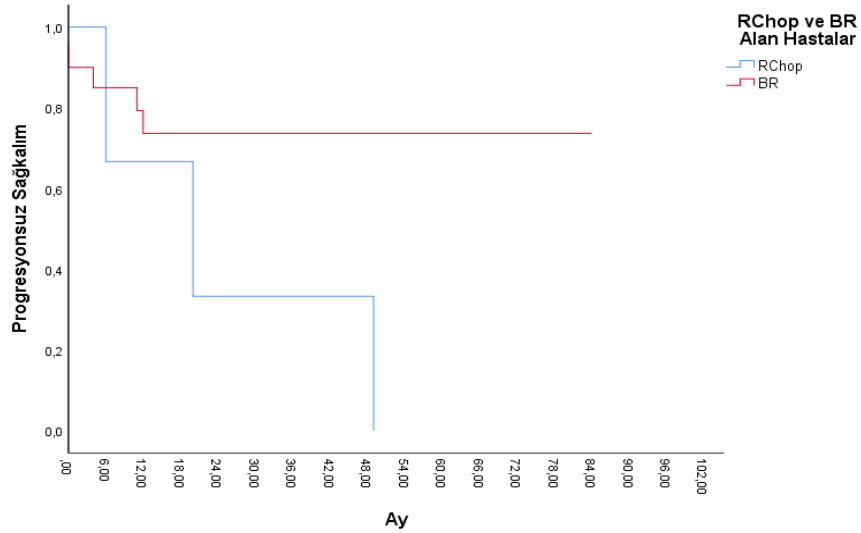
MZL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR alanlarda yanıt değerlendirmesi yapıldı. 3 yıllık OS değeri, R-CHOP alan hastalar için %100, BR alan hastalar için %85 olarak bulundu; 5 yıllık OS değeri R-CHOP alan hastalar için %100, BR alan hastalar için %85 olarak bulundu. İki tedavi arasında OS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Şekil 5)

Hastalarda 3 yıllık PFS değeri, R-CHOP alan hastalar için %33, BR alan hastalar için %73 olarak bulundu; 5 yıllık PFS değeri R-CHOP alan hastalar için %0, BR alan

hastalar için %73 olarak bulundu. R-CHOP alan hastalarda PFS için ortalama takip süresi 20.0 ± 11.4 (0.0-42.4 %95 GA) idi. İki tedavi arasında PFS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0.05$) (Şekil 6)



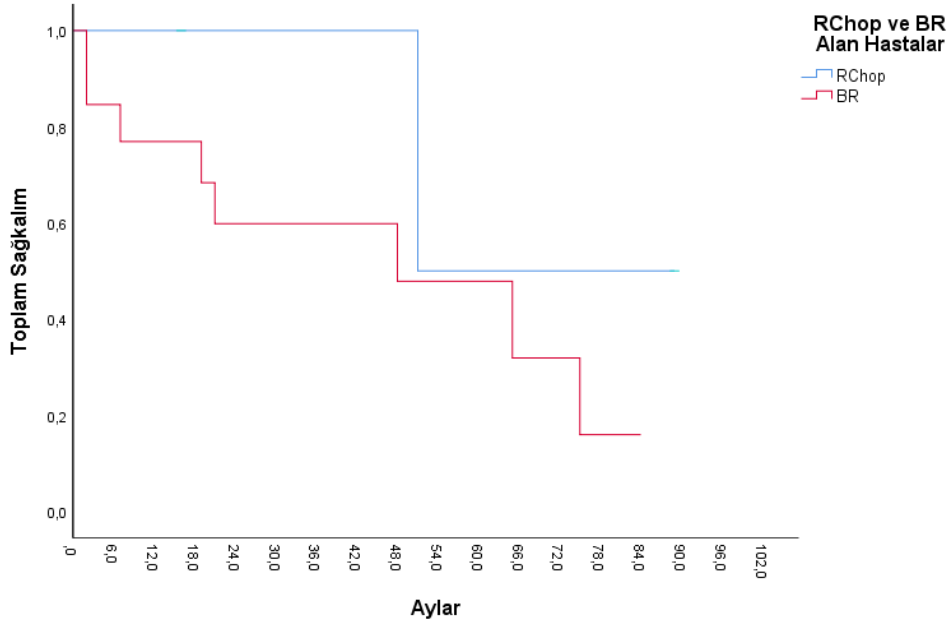
Şekil 5. MZL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların OS analizi



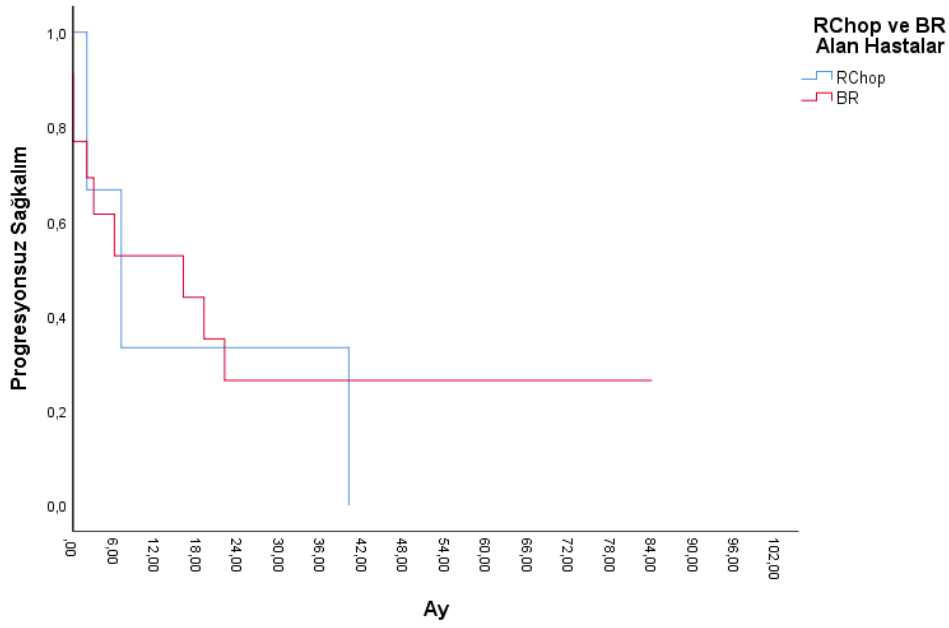
Şekil 6. MZL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların PFS analizi

MCL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR alanlarda yanıt değerlendirmesi yapıldı. 3 yıllık OS değeri, R-CHOP alan hastalar için %100, BR alan hastalar için %59 olarak bulundu; 5 yıllık OS değeri R-CHOP alan hastalar için %50, BR alan hastalar için %47 olarak bulundu. Hastalarda OS için ortalama takip süresi 51.0 ± 11.4 (28.5-73.4 %95 GA) idi. İki tedavi arasında OS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0.05$) (Şekil 7)

Hastalarda 3 yıllık PFS değeri, R-CHOP alan hastalar için %33, BR alan hastalar için %26 olarak bulundu; 5 yıllık PFS değeri R-CHOP alan hastalar için %0, BR alan hastalar için %26 olarak bulundu. Hastalarda PFS için ortalama takip süresi 7.0 ± 9.2 (0.0-25.0 %95 GA) idi. İki tedavi arasında PFS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0.05$) (Şekil 8)



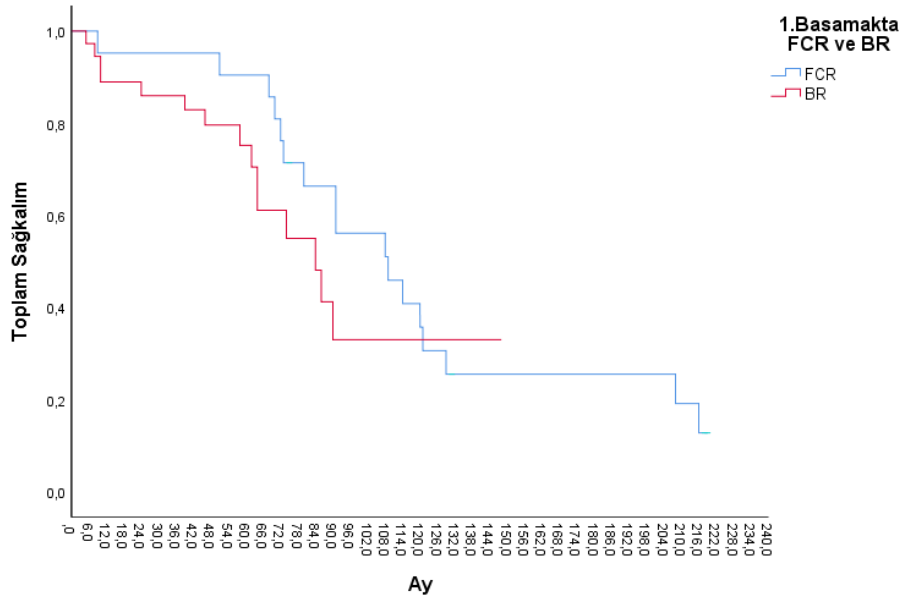
Şekil 7. MCL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların OS analizi



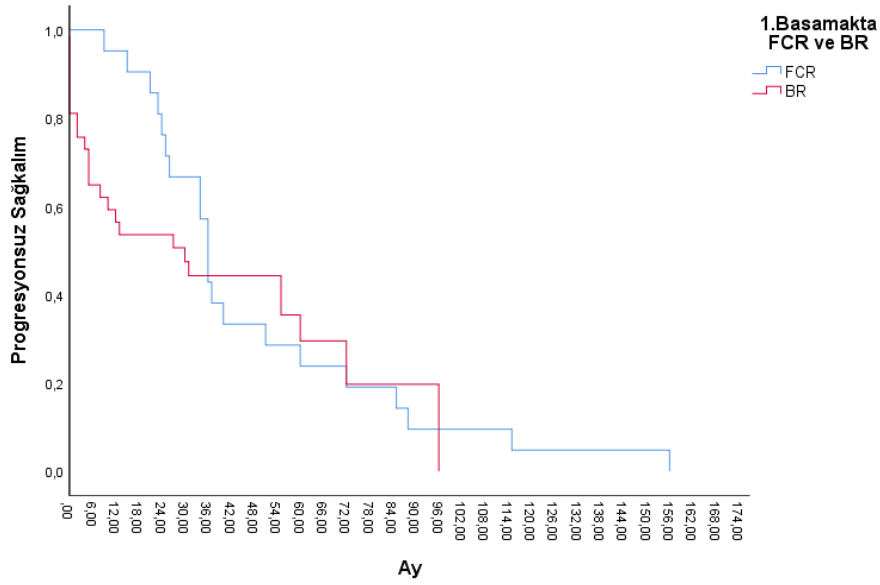
Şekil 8. MCL tanılı hastalarda 1. Basamakta R-CHOP ve BR alanların PFS analizi

KLL hastalarında birinci basamakta FCR ve BR alanlarda yanıt değerlendirmesi yapıldı. 3 yıllık OS değeri, FCR alan hastalar için %95, BR alan hastalar için %86 olarak bulundu; 5 yıllık OS değeri FCR alan hastalar için %90, BR alan hastalar için %75 olarak bulundu. Hastalarda OS için ortalama takip süresi 91.0 ± 4.7 (81.6-100.3 %95 GA) idi. İki tedavi arasında OS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0.05$) (Şekil 9)

Hastalarda 3 yıllık PFS değeri, FCR alan hastalar için %42, BR alan hastalar için %44 olarak bulundu; 5 yıllık PFS değeri FCR alan hastalar için %23, BR alan hastalar için %29 olarak bulundu. Hastalarda PFS için ortalama takip süresi 34.0 ± 4.5 (25.0-42.9 %95 GA) idi. İki tedavi arasında PFS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0.05$) (Şekil 10)



Şekil 9. KLL tanılı hastalarda 1. Basamakta FCR ve BR alanlar için OS analizi



Şekil 10. KLL tanılı hastalarda 1. Basamakta FCR ve BR alanlar için PFS analizi

Çalışmamızda 8 WM hastadan 3'ü birinci basamakta BR tedavisi almış olup, sırayla 65, 48 ve 45 ay takip edildi. 3 hastada da ortanca OS'ye ulaşılmadı.

4.1. Tedavi İlişkili Yan Etkiler

BR kombine tedavisi alan 190 hastanın 158'i (%83.2) profilaktik antibiyoterapi almadı. Hastaların 18'i ise (%9.5) çoklu profilaksi aldı; 6'sı (%3.2) asiklovir, 6'sı (%3.2) TMP-SMX ve 2'si (%1.1) flukonazol profilaksisi aldı.

Çalışmamızdaki 190 hastanın 104'ünde (%55.0) nötropeni gelişmiş olup bu hastaların 90'ında grade III nötropeni gelişti. Bu hastalara profilaktik GCSF uygulandı. Hastaların 50'si (%57.5) BR'nin çoklu basamağında GCSF desteğine ihtiyaç duydu. Hastaların 44'ünde (%23.2) grade III FEN gelişti ve buna bağlı hastane yatışı gerçekleşti. Hastalara yatışlarında IV antibiyotik tedavisi uygulandı. Hastaların 14'ünde (%7.4) grade I TLS, 3 hastada (%1.6) grade I BR ilişkili alerji (2 hasta Bendamustin, 1 hasta rituksimab sonrası) gelişti. TLS ve alerji nedeniyle tedavi doz azaltımı veya tedavi değişikliği yapılması gerekmedi. 7 hastada (%6.1) başlangıç HBsAg negatifken takiplerinde pozitifleşti. Tanılara göre yan etki oranları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Tanılara Göre BR İlişkili Yan Etki Oranları

	DBBHL	FL	MZL	MCL	KLL	WM
Alerji	1 (3.7)	2 (10.0)	0	0	1 (1.3)	0
FEN	12 (44.4)	2 (10.0)	3 (10.0)	5 (20.8)	14 (18.4)	1 (12.5)
Hep B Reaktivasyonu	2 (7.4)	0	0	1 (4.2)	1 (1.3)	1 (12.5)
Nötropeni	8 (29.6)	12 (60.0)	13 (43.3)	11 (45.8)	35 (46.1)	5 (62.5)
TLS	4 (14.8)	0	2 (6.7)	1 (4.2)	4 (5.3)	0
Toplam	27 (100.0)	20 (100.0)	30 (100.0)	24 (100.0)	76 (100.0)	8 (100.0)

Çalışmamızdaki R-CHOP alan hastaların tanılara göre yan etkileri kaydedildi. Bu verilere göre DBBHL tanılı hastaların 20'si R-CHOP tedavisi aldı. Bu hastaların 13'ünde (%65.0) nötropeni, 8'inde (%40.0) FEN gelişmiştir. Tüm tanılara göre R-CHOP yan etkileri Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. Tüm Tanılara Göre R-CHOP Yan Etkileri

		Lökopeni		Nötropeni		TLS		FEN		Allerjik Rx		Hep B Aktivasyon	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
DBBHL	Var	14	70.0	13	65.0	4	20.0	8	40.0	0		0	
	Yok	3	15.0	4	20.0	13	65.0	9	45.0	17	85.0	17	85.0
	Bilinmiyor	3	15.0	3	15.0	3	15.0	3	15.0	3	15.0	3	15.0
FL	Var	3	50.0	3	50.0	0		1	16.7	0		0	
	Yok	3	50.0	3	50.0	6	100.0	5	83.3	6	100.0	6	100.0
	Bilinmiyor	0		0		0		0		0		0	
MZL	Var	1	25.0	1	25.0	1	25.0	1	25.0	0		0	
	Yok	3	75.0	3	75.0	3	75.0	3	75.0	4	100.0	4	100.0
	Bilinmiyor	0		0		0		0		0		0	
MCL	Var	4	57.1	4	57.1	0		1	14.3	0		0	
	Yok	3	42.9	3	42.9	7	100.0	6	85.7	7	100.0	7	100.0
	Bilinmiyor	0		0		0		0		0		0	
KLL	Var	5	83.3	5	83.3	2	33.3	2	33.3	0		0	
	Yok	0		0		3	50.0	3	50.0	5	83.3	5	83.3
	Bilinmiyor	1	16.7	1	16.7	1	16.7	1	16.7	1	16.7	1	16.7
WM	Var	1	100.0	1	100.0	0		1	100.0	0		0	
	Yok	0		0		1	100.0	0		1	100.0	1	100.0
	Bilinmiyor	0		0		0		0		0		0	

KLL tanılı hastaların 22'si FCR tedavisi aldı. Bu hastaların 15'inde (%68.2) nötropeni, 7'sinde (%31.8) FEN gelişti. Hastaların yan etkileri Tablo 15'de özetlenmiştir.

Tablo 15. KLL Tanılı Hastalarda FCR Tedavisi Alanların Yan Etkileri

		FCR YAN ETKİSİ											
		Lökopeni		Nötropeni		TLS		FEN		Allerjik Rx		Hep B Aktivasyon	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
KLL	Var	15	68.2	15	68.2	1	4.5	7	31.8	0		0	
	Yok	7	31.8	7	31.8	21	95.5	15	68.2	22	100.0	22	100.0
	Bilinmiyor	0		0		0		0		0		0	

5. TARTIŞMA

NHL, farklı biyolojik ve klinik davranışlara sahip olan ancak tipik olarak sitotoksik ve biyolojik terapilere yanıt veren çeşitli lenfoproliferatif hastalıklar grubunu oluşturur. NHL vakalarının yaklaşık %85-90'ı B lenfositlerden kaynaklanır. En yaygın NHL tipi, R-CHOP kullanılarak tedavi edilen diffüz büyük B hücreli lenfomadır.^{3,6} NHL hastalarının çoğu ağrısız lenfadenopati ile başvurur ancak bazı hastalar özellikle şiddetli gece terlemeleri, sürekli ateş ve açıklanamayan kilo kaybı ile kendini gösteren ve B semptomları adı verilen sistemik belirtilerle başvurur. B semptomları daha çok ileri evre hastalıkta görülür ve kötü prognoza işaret eder.^{2,5,8} Genellikle tedaviye iyi yanıt vermesine rağmen iyileşme oranları farklıdır. Bazı durumlarda, hastaların %50'sinden fazlası mevcut tedavi ile iyileşebilir. Bununla birlikte, hastalığın birçok alt türü mevcut tedavi stratejileri ile tedavi edilemez durumdadır.^{3,6}

Tedavi seçiminin temelini; doğru tanı, hastalığın dikkatli evrelemesi ve olumsuz prognostik faktörlerin tanımlanması oluşturur.⁶ Foliküler, marjinal zon veya lenfositik lenfoma gibi lokalize düşük dereceli hastalıklar; spesifik bir tedavi endikasyonu olana kadar sıklıkla bekle-gör ile izlenir. Tersine, DBBHL veya Burkitt lenfoma gibi yüksek dereceli hastalıklar için kemoterapi tedavinin temelidir.⁵

Bendamustin, bir pürin analogunun özelliklerine sahip, alkilleyici ajandır.^{58,59} Doğrudan DNA'ya zarar vererek ve apoptozu tetikleyerek etki eder. Daha da önemlisi, bendamustin diğer alkilleyici ajanlarla çapraz direnç göstermez.⁶⁰ KLL ve yavaş seyirli NHL'nin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.^{58,59} Monoterapi olarak veya diğer ajanlarla kombinasyon halinde uygulandığında yönetilebilir toksisitelere sahiptir.⁶¹

Bu çalışmamızda, herhangi bir basamakta Bendamustin-Rituksimab kombine kemoterapisinin uygulandığı DBBHL, FL, MZL, MCL, KLL ve WM hastalarının tedavi sonuçlarını inceledik. Çalışmamızda 210 hasta değerlendirilmiş olup, hastaların 29'u (%13.8) DBBHL, 20'si (%9.5) FL, 30'u (%14.3) MZL, 24'ü (%11.4) MCL, 76'sı (%36.2) KLL, 8'i (%3.8) WM, 23'ü ise (%11.0) diğer hematolojik malignansi tanısı almıştı. Tüm hastaların ilk basamak tedavisi %68.2 oranı ile BR idi. DBBHL, FL, MZL ve MCL hastalarında birinci basamakta verilen R-CHOP ile BR tedavilerinin, KLL hastalarında ise birinci basamakta verilen FCR ve BR tedavilerinin sağkalım analizleri

yapıldı. Aynı zamanda BR kombine tedavisinin hastalarımızda görülen yan etkileri kaydedildi. Bu nedenle bu çalışmamız, BR kombine tedavisinin, bu hastalarda birinci basamakta uygulanmasıyla OS ve PFS'ye etkisinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Birinci basamak tedavi için, Weidmann ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan küçük bir faz II çalışmasında, DBBHL tanılı hastalarda BR kombine tedavisinin yaşlı hastalarda iyi bir güvenlik profiliyle birlikte %54'lük umut verici bir TYO gösterdiği saptanmıştır. Başka bir retrospektif çalışma ile, bu rejimin DBBHL'li uygun olmayan hastalarda R-CHOP'a geçerli bir alternatif olduğu doğrulanmıştır. Sonuçlar kabul edilebilir ve toksisite açısından idare edilebilir olarak saptanmıştır. Ancak BR tedavisinde PFS ve OS yanıt oranları R-CHOP'a göre düşük saptanmıştır. Yapılan çalışma sonucu BR rejimi, standart R-CHOP kemoterapisine uygun olmayan yaşlı hastalarda veya kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda alternatif tedavi olarak uygun görülmüştür.^{64,65}

Bizim çalışmamızda DBBHL hastalarında 1.basamakta R-CHOP ve BR tedavisi alanlarda sağkalım analizi yapıldı. R-CHOP alan hastaların ortalama yaşı 66.5 idi. BR alan hastaların ortalama yaşı 76.0 idi. İki tedavi arasında OS'de anlamlı fark saptandı ancak PFS'de anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda DBBHL hastalarında yaş sınırı için alt grup analizi yapıldığında BR kombine tedavisinin yaşlı hastalarda tercih edildiği saptandı. OS'de anlamlı fark saptanmasının muhtemel nedenlerinden biri olabileceği düşünüldü. Sonuçta BR kombine tedavisi PFS açısından R-CHOP rejimi ile benzer süredeydi ancak OS de R-CHOP rejimi daha avantajlıydı. BR rejiminin R-CHOP rejimi ile daha sağlıklı karşılaştırılması için aynı yaş gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Stil NHL1 çalışmasında, FL hastalarında BR ile R-CHOP'a göre PFS'de üstün olduğu gösterilmiştir ve BRIGHT çalışmasında, R-CHOP/R-CVP'ye göre BR tedavisinin her iki kolda da PFS'de üstün olduğu gösterilmiştir. Stil çalışmasına karşı Alman Çalışma grubunun 2013 yılında yaptığı çalışmada birinci basamak tedavide BR'ye karşı R-CHOP tedavisi güvenlik ve etkililik açısından karşılaştırılmıştır. Kaydedilen 279 FL hastası arasında ortalama PFS, BR grubunda R-CHOP grubuna kıyasla önemli ölçüde daha uzundur ($p<0.05$) ve BR ile ilişkili daha düşük hematolojik toksisite oranları görülmüştür. İki tedavi arasında OS farkı yoktur. Bu bulgular, R-

CHOP veya R-CVP'ye kıyasla düşük olmayan yanıt oranları ve BR'nin PFS'sini gösteren 2014 yılındaki BRIGHT çalışması tarafından doğrulanmıştır. Bu çalışmaların bir sonucu olarak BR, tümör yükü yüksek olanlar gibi tedaviye ihtiyaç duyan tıbbi olarak uygun FL hastaları için en sık kullanılan birinci basamak tedavi rejimi haline gelmiştir.^{65,66}

15 İtalyan Fondazione Italiana Linfomi merkezinde, 1 Ocak 2014 ile 30 Mayıs 2018 tarihleri arasında birinci basamak tedavi ile tedavi edilen derece 3a FL tanısı alan 145 hastada gözlemlenen sonuçları ve toksisiteleri karşılaştırmayı amaçlayan retrospektif, çok merkezli, gözlemsel bir çalışma sunulmuştur. 70 hasta BR ve 75 hasta R-CHOP ile tedavi edilmiştir. BR grubunda, tanı anında ortalama yaş 67 iken, R-CHOP grubunda 59 idir. BR grubundaki hastalar, R-CHOP grubundaki hastalara kıyasla benzer bir genel yanıt oranı (%96'ya karşı %99) ve daha iyi bir tam yanıt oranı (%87'ye karşı %80, $p=0.035$) elde etmiştir. PFS, R-CHOP ve BR ile tedavi edilen kişiler arasında benzerdir (48 aylık PFS sırasıyla %77.7'ye karşı %76.6, $p=0.745$). OS, R-CHOP tedavisi ile önemli ölçüde daha uzundur ($p<0.05$) ancak yaşa göre düzeltme yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmalar ile sonuçlar hem BR'nin hem de R-CHOP'un FL derece 3a'da geçerli birinci basamak tedavi seçenekleri arasında olabileceğini göstermektedir.⁶⁷

Bizim çalışmamızda FL hastalarında 1. basamakta R-CHOP ve BR alanlarda sağkalım analizi yapıldı. Her iki tedavide de OS'de ve PFS'de anlamlı fark saptanmadı.

Stil-NHL1 2003 çalışmasında, 6 kür BR rejimi ile tedavi edilen MZL hasta alt grubunda PFS 57.2 aydır, R-CHOP grubu için 47.2 aydır. Fark, muhtemelen hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değildir. BR rejimi, birinci basamak tedavide MZL hastalarında daha az toksisite ile en az R-CHOP/R-CVP tedavisi kadar etkili görülmüştür. BRIGHT çalışması, indolen NHL ve MCL tanılı, tedavi edilmemiş hastalarda BR'ye karşı R-CHOP/R-CVP'yi inceleyen çok merkezli, faz 3 randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada toplam 46 hasta MZL alt tipine sahiptir. MZL'nin alt grup analizinde TYO, BR için %20, R-CHOP/R-CVP için %24 dür ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.^{68,69}

Haziran 2020'de bir Almanya çalışmasında PFS, 6 kür BR ile tedavi edilen MZL alt grubunda 57.2 aydır, R-CHOP grubu için 47.2 aydır. BR rejimi, birinci basamak tedavide MZL'li hastalar için daha az toksisite ile en az R-CHOP/R-CVP tedavisi kadar

etkili görülmektedir. Bu çalışmada BR, daha az belirgin genel toksisite ile R-CHOP/R-CVP'den daha iyi tolere edilmiştir. BR hastalarında, R-CHOP/R-CVP alan hastalardan daha düşük alopesi, nötropeni, periferik nöropati ve stomatit oranları ve daha az enfeksiyon atağı görülmüştür. Buna karşılık, BR hastaları daha fazla gastrointestinal bozukluk ve daha yüksek eritematöz cilt insidansı ile başvurmuştur.⁷⁰

Bizim çalışmamızda MZL hastalarında 1. basamakta R-CHOP ve BR alanlarda sağkalım analizi yapıldı. Her iki tedavide de OS'de ve PFS'de anlamlı fark saptanmadı. Ancak çalışmamızda MZL alt tipleri alt grup analizi yapılarak incelenmedi. BR'nin etkinliğinin güvenilirliği açısından alt grup analizi yapılmasının gerektiği düşünüldü.

Rummel ve meslektaşları Temmuz 2017'de, mantle hücreli lenfoma hastaları için birinci basamak tedavi olarak BR'yi R-CHOP ile karşılaştırmak için prospektif, çok merkezli, randomize bir çalışma yürütmüşlerdir. Toplam 549 hastanın 94'ü (%17) MCL tanısı almıştır. Bu 94 hastanın 46'sına BR, geri kalan 48'ine R-CHOP uygulanmıştır. Her iki grupta ortalama yaş 70 idir. 45 aylık ortalama takipte, ortalama PFS BR grubunda 35.4 aydır, R-CHOP grubunda ise 22.1 aydır. Artan PFS, kabul edilebilir bir yan etki profili ile, BR rejimini tedavi almamış yaşlı MCL hastalarında birinci basamak tedavi seçeneği olarak belirlemiştir.⁷¹

Bizim çalışmamızda MCL hastalarında 1. basamakta R-CHOP ve BR alanlarda sağkalım analizi yapıldı. Her iki tedavide de OS'de ve PFS'de anlamlı fark saptanmadı.

Mayıs 2016'da Barbara ve arkadaşları bir çalışmada KLL tanılı hastalarda birinci basamakta FCR rejimi ile BR rejimini kıyaslayan bir çalışma yapmışlardır. Bu uluslararası faz 3 çalışması, FCR standart tedavisinin etkinliğini ve toleransını, daha az toksik olan BR kombinasyonu ile karşılaştırmıştır. Tedavi amaçlı popülasyona 561 hasta dahil edilmiştir: FCR grubunda 282 hasta ve BR grubunda 279 hasta vardır. Ortalama 37.1 aylık gözlem süresinin ardından (IQR 31.0–45.5) ortalama PFS, BR ile 41.7 ay (%95 GA 34.9–45.3)dır ve FCR ile 55.2 aydır (%95 GA değerlendirilemez). Şiddetli nötropeni ve enfeksiyonlar, FCR ile daha sık gözlenmiştir. FCR ile enfeksiyöz komplikasyonların artan sıklığı, 65 yaşından büyük hastalarda daha belirgin saptanmıştır. Bu çalışmanın sonunda FCR kombinasyonu, KLL tanılı uygun hastalarda birinci basamakta standart tedavi olmaya devam etmektedir ancak BR daha az toksik etki ile ilişkilendirilmiştir.⁷²

Bizim çalışmamızda KLL hastalarında 1. basamakta FCR ve BR alanlarda sağkalım analizi yapıldı. Her iki tedavide de OS'de ve PFS'de anlamlı fark saptanmadı.

Bizim çalışmamızda 8 WM hastadan 3'ü birinci basamakta BR tedavisi almış olup, sırayla 65, 48 ve 45 ay takip edildi. 3 hastada da ortanca OS'ye ulaşılamadı. WM hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Bizim çalışmamızda BR tedavisi alan hastalarda nötropeni, FEN, TLS, cilt alerjisi kaydedilmiştir. Ayrıca 7 hastada başlangıç HBsAg negatifken takiplerinde pozitifleşmiştir.

Çalışmamız sonucunda DBBHL tanılı hastalarda R-CHOP rejiminin hala birinci basamak tedavide önceliğini koruduğu düşünülmüştür. Ancak R-CHOP ve BR farklı yaş grubundan hastalara uygulanmıştır. Aynı yaş grubundan hastalara uygulanmış şekilde alt grup analizi yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. FL, MZL, MCL tanılı hastalarda birinci basamak tedavide BR en az R-CHOP kadar etkili bulunmuştur. KLL tanılı hastalarda da birinci basamak tedavide BR, FCR kadar etkili bulunmuştur. WM tanılı hastalarda vaka sayımız yetersiz olduğu için değerlendirme yapılamamıştır. Bu konuda yeterli vaka sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız bölgemiz ve ülkemiz için, BR'nin yavaş seyirli NHL tanılı hastalarda birinci basamakta etkinlik ve güvenilirlik açısından kullanılabilir tedavi olduğunu göstermesi açısından önem arz etmektedir.

6. SONUÇ

- 210 hastanın 29'u (%13.8) DBBHL, 20'si (%9.5) FL, 30'u (%14.3) MZL, 24'ü (%11.4) MCL, 76'sı (%36.2) KLL, 8'i (%3.8) WM, 23'ü ise (%11.0) diğer hematolojik malignansi tanısı aldı.
- Çalışmaya katılan 210 hastanın 89'u (%42.4) kadın, 121'i (%57.6) erkek cinsiyete sahipti.
- DBBHL hastalarının %31.0'ı, FL hastalarının %57.9'u, MZL hastalarının %70.0'i, MCL hastalarının %56.5'i, KLL hastalarının %53.6'sı, WM hastalarının %37.5'i birinci basamakta BR aldı.
- DBBHL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR alan hastaların ortalama yaşı sırasıyla 66.5 ve 76 idi. İki tedavi arasında 3 yıllık ve 5 yıllık OS'de anlamlı fark saptandı. 3 yıllık ve 5 yıllık PFS'de anlamlı fark saptanmadı. DBBHL tanılı yaşlı ve komorbid hastalarda BR kombine tedavisi R-CHOP kombine tedavisine alternatif olarak birinci basamakta uygulanabilir bir rejimdir. OS'de anlamlı fark olmasının muhtemel sebeplerinden birinin, BR alan hastaların ileri yaş hastalar olması olarak düşünüldü.
- FL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR alanlarda yanıt değerlendirilmesi yapıldı. İki tedavi arasında OS ve PFS'de anlamlı fark saptanmadı.
- MZL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR alanlarda yanıt değerlendirilmesi yapıldı. İki tedavi arasında OS ve PFS'de anlamlı fark saptanmadı.
- MCL hastalarında birinci basamakta R-CHOP ve BR alanlarda yanıt değerlendirilmesi yapıldı. İki tedavi arasında OS ve PFS'de anlamlı fark saptanmadı.
- KLL tanılı hastalarda birinci basamak tedavide BR ve FCR alan hastalarda yanıt değerlendirilmesi yapıldı. İki tedavi arasında OS ve PFS'de anlamlı fark saptanmadı. BR, FCR'ye kıyasla alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirildi.

- Diğer indolen NHL tanılı hastalarda birinci basamak tedavide BR, R-CHOP'a kıyasla alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerdendirildi.
- 190 hastanın 104'ünde (%55.0) n6tropeni gelişmiş olup bu hastaların 90'ına profilaktik GCSF uygulanmıştır. 44 hastada (%23.2) FEN gelişmiştir ve buna bağlı hastane yatışı gerçekleşmiştir. 14 hastada (%7.4) TLS, 3 hastada (%1.6) BR ilişkili alerji (2 hasta Bendamustin, 1 hasta rituksimab sonrası) gelişmiştir. 7 hastada (%6.1) başlangıç HBsAg negatifken takiplerinde pozitifleşmiştir.
- Anti HBc pozitif olan ve BR tedavisi alması planlanan hastalarda hepatit profilaksisi uygulanmalıdır.



KAYNAKLAR

1. **Emmanuel B, Anderson WF.** Non-Hodgkin lymphoma in early life. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jun 20;104(12):888-9. doi: 10.1093/jnci/djs252. Epub 2012 May 22. PMID: 22623505; PMCID: PMC3465698.
2. **Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW.** Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2012 Sep 1;380(9844):848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22835603.
3. **Lee S, Jeon H, Park S, Lee S, Chang HJ, Eo W.** A potential treatment option for elderly non-Hodgkin lymphoma patients with multiple comorbidities: Two case reports and literature review. *Explore (NY).* 2021 May-Jun;17(3):265-269. doi: 10.1016/j.explore.2020.10.004. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33132079.
4. **Kwong YL.** Predicting the outcome in non-Hodgkin lymphoma with molecular markers. *Br J Haematol.* 2007 May;137(4):273-87. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06571.x. Epub 2007 Apr 4. PMID: 17408399.
5. **Johnson PW.** Survival from non-Hodgkin lymphoma in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer.* 2008 Sep 23;99 Suppl 1(Suppl 1):S107-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6604606. PMID: 18813239; PMCID: PMC2557527.
6. **Ansell SM.** Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015 Aug;90(8):1152-63. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.025. PMID: 26250731.
7. <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/83/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf>
8. <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/lenfomalara-genel-bakis.pdf>
9. **Munakata W, Tobinai K.** The discovery and the development of bendamustine for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Discov.* 2016 Nov;11(11):1123-1130. doi: 10.1080/17460441.2016.1233174. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27598460.
10. **Nowakowski GS, Czuczman MS.** ABC, GCB, and Double-Hit Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Does Subtype Make a Difference in Therapy Selection? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:e449-57. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e449. PMID: 25993209.
11. **Danilov AV, Magagnoli M, Matasar MJ.** Translating the Biology of Diffuse Large B-cell Lymphoma Into Treatment. *Oncologist.* 2022 Feb 3;27(1):57-66. doi: 10.1093/oncolo/oyab004. PMID: 35305092; PMCID: PMC8842307.

12. **Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al.** Polatuzumab Vedotin in relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* **2020**; 38 (2): 155-165.
13. **Xu PP, Huo YJ, Zhao WL.** All roads lead to targeted diffuse large B-cell lymphoma approaches. *Cancer Cell.* **2022** Feb 14;40(2):131-133. doi: 10.1016/j.ccell.2022.01.013. PMID: 35167823.
14. **Liang XJ, Song XY, Wu JL, Liu D, Lin BY, Zhou HS, Wang L.** Advances in Multi-Omics Study of Prognostic Biomarkers of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Int J Biol Sci.* **2022** Jan 9;18(4):1313-1327. doi: 10.7150/ijbs.67892. PMID: 35280688; PMCID: PMC8898353.
15. **Kwak JY.** Treatment of diffuse large B cell lymphoma. *Korean J Intern Med.* **2012** Dec;27(4):369-77. doi: 10.3904/kjim.2012.27.4.369. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23269875; PMCID: PMC3529233.
16. https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/bbh_lenfoma_tedavi_rehberi.pdf
17. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/difuz-buyuk-b-hucmeli-lenfoma.pdf>
18. **Cerhan JR.** Epidemiology of Follicular Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* **2020** Aug;34(4):631-646. doi: 10.1016/j.hoc.2020.02.001. Epub 2020 May 5. PMID: 32586570; PMCID: PMC7323888.
19. **Casulo C, Barr PM.** How I treat early-relapsing follicular lymphoma. *Blood.* **2019** Apr 4;133(14):1540-1547. doi: 10.1182/blood-2018-08-822148. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30700421.
20. **Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, Herfarth K, Seymour JF, Jerkeman M;** ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* **2021** Mar;32(3):298-308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33249059.
21. **Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, Yoshino T.** Pathology of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* **2014**;54(1):3-9. doi: 10.3960/jslrr.54.3. PMID: 24942941.
22. **Fratoni S, Zanelli M, Zizzo M, Sanguedolce F, Aimola V, Cerrone G, Ricci L, Filosa A, Martino G, Ascani S.** The broad landscape of follicular lymphoma: Part I. *Pathologica.* **2020** Mar;112(1):1-16. doi: 10.32074/1591-951X-35-19. Epub 2020 Jan 22. PMID: 32031179; PMCID: PMC8138498.
23. **Casulo C.** How I manage patients with follicular lymphoma. *Br J Haematol.* **2019** Aug;186(4):513-523. doi: 10.1111/bjh.16011. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31173345.
24. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/folikuler-lenfoma.pdf>

25. **Alderuccio JP, Kahl BS.** Current Treatments in Marginal Zone Lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. **2022** Apr 6;36(4):206-215. doi: 10.46883/2022.25920956. PMID: 35436062.
26. **Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJ.** Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin*. **2016** Mar-Apr;66(2):153-71. doi: 10.3322/caac.21330. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26773441.
27. **Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, Ricardi U, Salar A, Stamatopoulos K, Thieblemont C, Wotherspoon A, Ladetto M;** ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. **2020** Jan;31(1):17-29. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.010. Epub 2019 Dec 4. Erratum in: *Ann Oncol*. 2023 Mar;34(3):325. PMID: 31912792.
28. **Peters A, Keating MM, Nikonova A, Doucette S, Prica A.** Management of Marginal Zone Lymphoma: A Canadian Perspective. *Curr Oncol*. **2023** Feb 1;30(2):1745-1759. doi: 10.3390/curroncol30020135. PMID: 36826096; PMCID: PMC9955247.
29. **Cheah CY, Zucca E, Rossi D, Habermann TM.** Marginal zone lymphoma: present status and future perspectives. *Haematologica*. **2022** Jan 1;107(1):35-43. doi: 10.3324/haematol.2021.278755. PMID: 34985232; PMCID: PMC8719063.
30. <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/547/gastrointestinal-lenfomalar-bulent-eser.pdf>
31. **Maddocks K.** Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. **2018** Oct 18;132(16):1647-1656. doi: 10.1182/blood-2018-03-791392. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30154113.
32. **Jain P, Wang M.** Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. **2019** Jun;94(6):710-725. doi: 10.1002/ajh.25487. Epub 2019 Apr 19. PMID: 30963600.
33. **Kumar A, Eyre TA, Lewis KL, Thompson MC, Cheah CY.** New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. **2022** Apr;42:1-15. doi: 10.1200/EDBK_349509. PMID: 35561299.
34. **Pileri SA, Falini B.** Mantle cell lymphoma. *Haematologica*. **2009** Nov;94(11):1488-92. doi: 10.3324/haematol.2009.013359. PMID: 19880776; PMCID: PMC2770958.
35. **Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M;** ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. **2017** Jul 1;28(suppl_4):iv62-iv71. doi: 10.1093/annonc/mdx223. PMID: 28881919.

36. **Radhakrishnan VS, Lokireddy P, Parihar M, Prakash PS, Menon H.** Mantle cell lymphoma: A clinical review of the changing treatment paradigms with the advent of novel therapies, and an insight into Indian data. *Cancer Rep (Hoboken)*. **2022** Jul;5(7):e1590. doi: 10.1002/cnr2.1590. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34821081; PMCID: PMC9327661.
37. https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/mantle_hucrel_i_lenfoma_tedavi_rehberi.pdf
38. **Wiestner A.** Validating genomic tools for precision medicine in chronic lymphocytic leukemia: ERIC leads the way. *Haematologica*. **2021** Mar 1;106(3):656-658. doi: 10.3324/haematol.2020.270652. PMID: 33645943; PMCID: PMC7927879.
39. **Devi A, Thielemans L, Ladikou EE, Nandra TK, Chevassut T.** Lymphocytosis and chronic lymphocytic leukaemia: investigation and management. *Clin Med (Lond)*. **2022** May;22(3):225-229. doi: 10.7861/clinmed.2022-0150. PMID: 35584829; PMCID: PMC9135088.
40. **Kostareli E, Smilevska T, Stamatopoulos K, Kouvatzi A, Anagnostopoulos A.** Chronic lymphocytic leukaemia: an immunobiology approach. *Srp Arh Celok Lek*. **2008** May-Jun;136(5-6):319-23. doi: 10.2298/sarh0806319k. PMID: 18792635.
41. **Vitale B, Martinis M, Antica M, Kusić B, Rabatić S, Gagro A, Kusec R, Jaksić B.** Prolegomenon for chronic lymphocytic leukaemia. *Scand J Immunol*. **2003** Dec;58(6):588-600. doi: 10.1111/j.1365-3083.2003.01331.x. PMID: 14636414.
42. **Gribben JG.** Do we need to analyse everything at diagnosis in chronic lymphocytic leukaemia? *Br J Haematol*. **2020** May;189(4):603-604. doi: 10.1111/bjh.16470. Epub 2020 Feb 9. PMID: 32037510.
43. **Oscier D, Fegan C, Hillmen P, Illidge T, Johnson S, Maguire P, Matutes E, Milligan D;** Guidelines Working Group of the UK CLL Forum. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. **2004** May;125(3):294-317. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04898.x. PMID: 15086411.
44. **Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U;** ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. **2021** Jan;32(1):23-33. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091559.
45. <http://www.thd.org.tr/thddata/books/83/bolum-i-kronik-lenfositik-losemi.pdf>
46. **Ravi G, Kapoor P.** Current approach to Waldenström Macroglobulinemia. *Cancer Treat Res Commun*. **2022**;31:100527. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100527. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35149375.
47. **Vijay A, Gertz MA.** Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. **2007** Jun 15;109(12):5096-103. doi: 10.1182/blood-2006-11-055012. Epub 2007 Feb 15. PMID: 17303694.

48. **Buske C, Leblond V.** How to manage Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2013 Apr;27(4):762-72. doi: 10.1038/leu.2013.36. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23385376; PMCID: PMC3626020.
49. **Neparidze N, Dhodapkar MV.** Waldenstrom's macroglobulinemia: Recent advances in biology and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*. **2009** Oct;7(10):677-81, 687-90. PMID: 20040909; PMCID: PMC3612541.
50. **Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, Bergsagel PL, Buadi FK, Colgan JP, Dingli D, Dispenzieri A, Greipp PR, Habermann TM, Hayman SR, Inwards DJ, Johnston PB, Kumar SK, Lacy MQ, Lust JA, Markovic SN, Micallef IN, Nowakowski GS, Porrata LF, Roy V, Russell SJ, Short KE, Stewart AK, Thompson CA, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Rajkumar SV, Gertz MA.** Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc*. **2010** Sep;85(9):824-33. doi: 10.4065/mcp.2010.0304. Epub 2010 Aug 11. PMID: 20702770; PMCID: PMC2931618.
51. **Simon L, Baron M, Leblond V.** How we manage patients with Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2018 Jun;181(6):737-751. doi: 10.1111/bjh.15202. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29637541.
52. **Gertz MA.** Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. **2021** Feb 1;96(2):258-269. doi: 10.1002/ajh.26082. PMID: 33368476.
53. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/lenfoplazmasitik-lenfoma.pdf>
54. **Špaček M, Obrtlíková P, Hrobková S, Cmunt E, Karban J, Molinský J, Šimkovič M, Mociková H, Mohammadová L, Panovská A, Novák J, Trněný M, Smolej L, Doubek M.** Prospective observational study in comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia receiving first-line bendamustine with rituximab. *Leuk Res*. **2019** Apr;79:17-21. doi: 10.1016/j.leukres.2019.02.002. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30797139.
55. **Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M, Maloney DG.** Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*. **2017** Oct;34(10):2232-2273. doi: 10.1007/s12325-017-0612-x. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983798; PMCID: PMC5656728.
56. **Pierpont TM, Limper CB, Richards KL.** Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol*. **2018**;8:163.
57. **Plosker GL, Figgitt DP.** Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. **2003**;63(8):803-43. doi: 10.2165/00003495-200363080-00005. PMID: 12662126.

58. **Park SI, Grover NS, Olajide O, Asch AS, Wall JG, Richards KL, Sobol AL, Deal AM, Ivanova A, Foster MC, Muss HB, Shea TC.** A phase II trial of bendamustine in combination with rituximab in older patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* **2016** Oct;175(2):281-289. doi: 10.1111/bjh.14232. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27448091; PMCID: PMC5063684.
59. **Flinn IW, Erter J, Daniel DB, Mace JR, Berdeja JG.** Phase II Study of Bendamustine and Ofatumumab in Elderly Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Who Are Poor Candidates for R-CHOP Chemotherapy. *Oncologist.* **2019** Aug;24(8):1035-e623. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0286. Epub 2019 May 9. PMID: 31073022; PMCID: PMC6693706.
60. **Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group.** Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* **2010** Sep;101(9):2059-64. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01635.x. PMID: 20626754.
61. **Blumel S, Goodrich A, Martin C, Dang NH (2008)** Bendamustine: a novel cytotoxic agent for hematologic malignancies. *Clin J Oncol Nurs* 12:799–806.
62. **Gil L, Kazmierczak M, Kroll-Balcerzak R, Komarnicki M.** Bendamustine-based therapy as first-line treatment for non-Hodgkin lymphoma. *Med Oncol.* **2014** May;31(5):944. doi: 10.1007/s12032-014-0944-1. Epub 2014 Apr 22. PMID: 24752517; PMCID: PMC4006123.
63. **Derenzini E, Zinzani PL, Cheson BD.** Bendamustine: role and evidence in lymphoma therapy, an overview. *Leuk Lymphoma.* **2014** Jul;55(7):1471-8. doi: 10.3109/10428194.2013.842986. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24180334.
64. **Munakata W, Tobinai K.** The discovery and the development of bendamustine for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Discov.* **2016** Nov;11(11):1123-1130. doi: 10.1080/17460441.2016.1233174. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27598460.
65. **Wang Y, Zhou S, Qi X, Yang F, Maurer MJ, Habermann TM, Witzig TE, Wang ML, Nowakowski GS.** Efficacy of front-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Cancer J.* **2022** Jan 5;12(1):1. doi: 10.1038/s41408-021-00598-x. PMID: 34987165; PMCID: PMC8728708.
66. **Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, Link BK, Maurer MJ, Fakhri B, Reddy P, Smith SD, Mukhija D, Jagadeesh D, Desai A, Alderuccio JP, Lossos IS, Mehra P, Portell CA, Goldman ML, Calzada O, Cohen JB, Hussain MJ, Ghosh N, Caimi P, Tiutan T, Martin P, Kodali A, Evens AM, Kahl BS.** Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol.* **2019** Feb;184(4):524-535. doi: 10.1111/bjh.15720. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575016; PMCID: PMC6486816.
67. **Margiotta-Casaluci G, Bigliardi S, Cocito F, Meli E, Petrucci L, Nicolosi M, Annibali O, Boccomini C, Bozzoli V, Castellino A, Cattina F, Cenfra N, Ciavarella S, Kovalchuk S, Rotondo F, Fama A, Olivieri J, Zaja F.** Comparison of first-line treatment with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP for patients with follicular lymphoma grade 3A: Results of a

retrospective study from the Fondazione Italiana Linfomi. *Front Oncol.* **2023** Mar 10;13:1120967. doi: 10.3389/fonc.2023.1120967. PMID: 36969038; PMCID: PMC10036382.

68. **Laribi K, Tempescul A, Ghnaya H, Denizon N, Besançon A, Anghel A, Farhi J, Truong C, Lemaire P, Poulain S, Bolle D, Ianotto JC, Baugier de Materre A.** The bendamustine plus rituximab regimen is active against primary nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* **2017** Dec;35(4):536-541. doi: 10.1002/hon.2334. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27443419.)
69. **Sindel A, Al-Juhaishi T, Yazbeck V.** Marginal Zone Lymphoma: State-of-the-Art Treatment. *Curr Treat Options Oncol.* **2019** Dec 5;20(12):90. doi: 10.1007/s11864-019-0687-5. PMID: 31807935.
70. **Morigi A, Argnani L, Lolli G, Broccoli A, Pellegrini C, Nanni L, Stefoni V, Coppola PE, Carella M, Casadei B, Sabattini E, Cavo M, Zinzani PL.** Bendamustine-rituximab regimen in untreated indolent marginal zone lymphoma: experience on 65 patients. *Hematol Oncol.* **2020** Oct;38(4):487-492. doi: 10.1002/hon.2773. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32594531
71. **Fakhri B, Kahl B.** Current and emerging treatment options for mantle cell lymphoma. *Ther Adv Hematol.* **2017** Aug;8(8):223-234. doi: 10.1177/2040620717719616. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28811872; PMCID: PMC5544150.
72. **Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trneny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG).** First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* **2016** Jul;17(7):928-942. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1. Epub 2016 May 20. PMID: 27216274.