



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ**

**65 YAŞ ÜZERİ AGRESİF NON-HODGKİN LENFOMA TEDAVİ
SONUÇLARININ, GERÇEK YAŞAM VERİLERİ İLE
LİTERATÜR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. NEVRA KARADEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ**

**65 YAŞ ÜZERİ AGRESİF NON-HODGKİN LENFOMA TEDAVİ
SONUÇLARININ, GERÇEK YAŞAM VERİLERİ İLE
LİTERATÜR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. NEVRA KARADEMİR

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ÖZCAN KESKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
TEŞEKKÜR.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM VE SINIFLANDIRMA.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS.....	3
2.3. PATOFİZYOLOJİ.....	4
2.4. ETİYOLOJİ.....	4
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	4
2.6. TANI.....	5
2.7. EVRELEME.....	5
2.8. RİSK DEĞERLENDİRME.....	6
2.9. NHL ALT TİPLERİ VE TEDAVİDE İZLENECEK YOL.....	8
2.9.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve Tedavi Yaklaşımı.....	8
2.9.2. Foliküler Lenfoma.....	9
2.9.3. Mantle Hücreli Lenfoma.....	11
2.10. TEDAVİYE YANIT.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU.....	13

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	13
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
7. KAYNAKLAR.....	29

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde anlayışı, babacanlığı ve tecrübesiyle her daim büyük destekçim olan kıymetli klinik şefim Prof. Dr. Özcan Keskin'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma şansına sahip olduğum, mesai saati kavramı gözetmeksizin çalışması, hekimliği ile bizlere örnek olan, tezimin planlamasından tamamlanmasına kadar tüm aşamalarında benden bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen, hematoloji uzmanı, kıymetli abim Uzm. Dr. Güven Yılmaz'a,

Asistanlık eğitimim boyunca gerek tıbbi anlamda gerekse hayata dair bilgi ve deneyimleri ile yolumu aydınlatan, desteğini hep yanımda hissettiğim Doç. Dr. Seydahmet Akın, Doç. Dr. Banu Böyük, Doç. Dr. Ergün Parmaksız, Uzm. Dr. Abdulaziz Kural, Doç. Dr. Emine Köroğlu, Doç. Dr. Serhat Özçelik, Doç. Dr. M. Engin Tezcan, Doç. Dr. Hatice Odabaş, Uzm. Dr. Yıldız İpek, Uzm. Dr. Yasemin özgür, Uzm. Dr. Emine Gültürk, Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Sevdâ Şener Cömert ve Radyoloji Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Tamer Baysal'a;

Tez yazma dönemindeki desteğinden ötürü Marmara Üniversitesi Hematoloji Anabilim dalından Doç. Dr. Tayfur Toptaş'a,

Başta tezimde büyük emeği olan tez arkadaşım, eş kıdemli Dr. Onur Yılmaz olmak üzere aynı kliniği paylaştığım, tanıştığım için kendimi şanslı hissettiğim Dr. Mutia Özkorkmaz, Dr. Esra Bayar, Dr. Meryem Topal, Dr. Dilan Kabaca ve diğer tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Eğitim sürecinde üzerimde emeği olan Dahiliye ve yandal Uzman abi-ablalarıma gerek iç hastalıkları kliniğimizde gerekse rotasyonlarım süresince karşılaştığım ve beraber çalışma fırsatı bulduğum hemşirelerimize, sekreterlerimize, personel arkadaşlarımıza ve Asiye Polat'a;

Hayatıma renk katan dostluğunu hep hissettiğim Dr. Hazal Kızıl, Dr. Seval Doğru, Dr. Bedriye Doğan başta olmak üzere hayatıma dokunan tüm arkadaşlarıma,

Doğumumdan itibaren bugünlere gelmemi fedakarlıklarına borçlu olduğum ve haklarını asla ödeyemeyeceğim, iyi bir hekim olma yolunda benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen annem ve babam Nurcan-Hasan Karademir'e, kıymetlilerim olan kardeşlerime;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nevra Karademir

KISALTMALAR LİSTESİ

NHL	:	Non-Hodgkin lenfoma
DBBHL	:	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
RNA	:	Ribonükleik asit
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
WHO	:	Dünya sağlık örgütü (World Health Organisation)
REAL	:	Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması
BL	:	Burkitt lenfoma
FL	:	Foliküler lenfoma
FLIPI	:	Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks
ML	:	Mantle lenfoma
NSAID	:	Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar
SLE	:	Sistemik lupuseritematozus
RT	:	Radyoterapi
PET-CT	:	Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi
PET	:	Pozitron emisyon tomografisi
NCCN	:	National Comprehensive Cancer Network
MALT	:	Mukoza ilişkili lenfoid doku
HTLV- 1	:	İnsan T hücresi lenfotropik virüsü
HIV	:	İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HCV	:	Hepatit-C virüsü
GMB	:	Germinal merkez B hücre benzeri
ABH	:	Aktive B-hücre benzeri
EBV	:	Epstein-Barr virüsü
Kİ	:	Kemik iliği
SUVmax	:	Maximum standardize tutulum değeri
R-CHOP	:	Rituksimab-siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon
MUGA	:	Radyonüklid Ventrikülografi
Hgb	:	Hemoglobin
IPI	:	Uluslararası Prognostik İndeks,

NCCN	:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
GI	:	Gastrointestinal
ECOG	:	EasternCooperativeOncologyGroup
MSS	:	Merkezi sinir sistemi
GELF	:	ModifiyeGrouped’EtudedesLymphomesFolliculaires
EPOCH	:	Etoposide, prednizolon, onkovin, siklofosamid, hidroksidaunorubisin
OKİT	:	Otolog kemik iliği transplantasyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler	2
Tablo 2. Non-Hodgkin Lenfomada WHO Sınıflaması	3
Tablo 3. Lugano sınıflandırması	5
Tablo 4. Prognostik göstergeler	6
Tablo 5. ECOG: performans durum ölçeği	7
Tablo 6. Non Hodgkin lenfomada tedavisinde seçenekler	8
Tablo 7. Foliküler lenfoma risk değerlendirilmesi (FLIPI)	9
Tablo 8. WHO foliküler lenfoma sınıflaması	10
Tablo 9. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	15
Tablo 10. Hastalık Bulgularına İlişkin Dağılımlar	16
Tablo 11. Hastalık Bulgularına İlişkin Dağılımlar	16
Tablo 12. Tedavi ilişkili hematolojik olmayan yan etkiler	17
Tablo 13. Yaş gruplarına göre hematolojik olmayan yan etkilerin dağılımı	19
Tablo 14. Yaş gruplarına göre hematolojik yan etkilerin dağılımı	20

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Folikülerlenfomannın birinci basamak tedavi algoritması.....	11
Şekil 2. Tüm Tedavi Sonrası Yanıtların dağılımı.....	18

ÖZET

Giriş: Agresif Non-Hodgkin lenfoma (NHL) (Diffüz Büyük B Hücreli NHL, Grade 3 ve üzeri Foliküler NHL(FNHL) ve Mantle Cell Lenfoma (MCL)) ileri yaşta dahi olsa mutlaka tedavi edilmesi gereken malignitelerdir. Bu yaş grubunda tedavi ile yaşam süresi belirgin uzamaktadır. Yaşlı ve kırılğan olan bu hasta grubunda tedavi seçimi ve yönetiminde yan etkileri en aza indirmek günümüzde tedavinin esasını oluşturan etmenlerdir.

Gereç ve Yöntem:Çalışmamız tamamı 65yaş ve üstü, Agresif tipte Non-Hodgkin Lenfoma (Diffüz BüyükB Hücreli NHL, Grade 3b Foliküler NHL ve Mantle cell lenfoma) tanısı almış olan hastalardan en az bir kür buhastalık grubunda kullanılan ve steroid haricinde bir tedavi ajanı ile tedavi almış 93 olgu ile retrospektif olarak yapılmıştır. Hastaların dosya analizlerinde hastaların yaş, cinsiyet, tanı sırasındaki ECOG performans durumu eşlik eden hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon,iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, tiroid hastalıkları vb.), kullandığı ilaçlar, aldığı tedavi rejimi kaç kür aldığı yapılmış ise ara ve tedavi sonrası yanıt kontrolleri, hastanın tedaviden sonraki tüm tedavi süresince yaşamış olduğu yan etkiler (sonuçları ile beraber) değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların %71,7'sinde DBBHL, %16,3'ünde MCL, %10,9'unda FNHL tanısı mevcuttur. Olguların %97,8'i R-CHOP tedavisi almıştır. 3-4 kür tedavi alımı sonrasında PET-CT ile yapılan tedavi yanıtı ara kontrolde olguların %10,1'i tedaviye yanıtızsken, %40,4'ünde yanıtılı, %49,4'ünde tam yanıt elde edilmiştir. Tüm tedavi sonrası yanıt incelendiğinde, katılımcıların %23'ünün (n=20) yanıtızs, %8'inin (n=7) yanıtılı olduğu, %69'unun (n=60) tam yanıt verdiği görülmektedir.Olguların %31,2'sinde (n=29) enfeksiyon görülmezken, %14'ünde (n=13) hafif, %21,5'inde (n=20) yatış gerektirmeyen, %33,3'ünde (n=31) yatış gerektiren enfeksiyon görülmektedir. Olguların %43,5'inde (n=40) FEN görülmüştür. Olguların yüzde 52,7'sinde (n=49) ciddi nötropeni (grade 3-4) görülmüştür. Olguların %41,3'ünde (n=38) pnömoni ve pnömoni dışı alt solunum yolu enfeksiyonu dahil olmak üzere

akciğer komplikasyonu, %5,5'inde (n=5) viral hepatit dışı karaciğer komplikasyonu, %10,9'unda (n=10) kardiyolojik komplikasyon, %5,4'ünde (n=5) renal komplikasyon görülmektedir. Olguların %21,1'inde (n=8) bulantı, %28,9'unda (n=11) kusma, %26,3'ünde (n=10) ishal, %21,1'inde (n=8) kabızlık saptanmıştır. %7,9 vakada (n=7) deliryum, ciddi baş ağrısının da dahil olduğu MSS komplikasyon görülmüştür. Tüm yaş grupları dikkate alındığında ve yaş grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; B semptomunun gerek tedavi yanıtı gerekse yan etki görülme sıklığı üzerine etkili olmadığı görülmüştür. Olguların evrelerine göre, ECOG skoruna göre tedaviye verdikleri yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Klinik çalışma verileri ile gerçek yaşam verilerimizin hasta seçimi ve dağılımı, demografik verileri, tedavi seçimi ve tedavi başarısı açısından örtüştüğü, ancak yan etkilerin görülme sıklığı ve dağılımı açısından ayrıştığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Non-hodgkin Lenfoma, Agresif, 65 yaş üstü, Tedavi Sonuçları

ABSTRACT

EVALUATION OF TREATMENT RESULTS, REAL LIFE DATA, AND LITERATURE DATA OF PATIENTS WITH AGGRESSIVE NON-HODGKIN LYMPHOMA OVER 65 YEARS OLD

Introduction: Aggressive Non-Hodgkin lymphoma (NHL) (Diffuse Large B-Cell NHL (DLB-NHL), Grade 3 and higher Follicular NHL (FNHL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL)) are malignancies that must be treated, even in advanced age. In this age group, the life expectancy is significantly prolonged with treatment. Treatment selection, side effect management and minimizing the negative effects on quality of life in this elderly and frail patient group are the factors that form the basis of treatment today.

Methods: Our study included 93 patients aged 65 and over, who were diagnosed with Aggressive Type Non-Hodgkin Lymphoma (Diffuse Large B Cell NHL, Grade 3b Follicular NHL and Mantle cell lymphoma) at least for one cure, and who were treated with a treatment agent other than steroids. was done retrospectively. In the file analyzes of the patients, age, gender, ECOG performance status at the time of diagnosis, accompanying diseases (diabetes mellitus, hypertension, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral artery disease, thyroid diseases, etc.), drugs used, treatment regimen and how many cures were taken. Intermediate and post-treatment response controls, side effects (with results) that the patient experienced during the entire treatment period were evaluated.

Results: 71.7% of the cases had DLB-NHL, 16.3% had MCL, and 10.9% had FNHL. 97.8% of the cases received R-CHOP treatment. Treatment response with PET-CT after 3-4 cycles of treatment was unresponsive to treatment in 10.1% of the cases, response was obtained in 40.4% and complete response was obtained in 49.4% of the cases. When the entire post-treatment response was examined, it was seen that 23% (n=20) of the participants did not respond, 8% (n=7) responded, and 69%

(n=60) had a complete response. No infection was observed in 29 cases (31.2% of the cases), however 14% (n=13) patients had mild infection, 21.5% (n=20) had mid-severe infection which did not require hospitalization, and 33.3% (n=31) had an infection requiring hospitalization. Febrile neutropenia was observed in 43.5% (n=40) of the cases. Severe neutropenia (grade 3-4) was observed in 52.7 percent (n=49) of the cases. Lung complications including pneumonia and non-pneumonic lower respiratory tract infection were observed in 41.3% (n=38) of the cases, hepatic complications other than viral hepatitis were reported in 5.5% (n=5), while cardiological complications were observed in 10.9% (n=10) and renal complications were observed in 5.4% (n=5) of cases. The most common treatment-related side effects were seen as nausea in 21.1% (n=8), vomiting in 28.9% (n=11), diarrhea in 26.3% (n=10), and constipation in 21.1% (n=8) of patients. CNS complications including delirium and severe headache were seen in 7.9% of cases (n=7). When age groups were evaluated separately; it has been observed that symptom B has no effect on either the treatment response or the incidence of side effects. There was no statistically significant difference between the responses of the cases to the treatment according to the stages and the ECOG score ($p>0.05$).

Conclusion: We found that clinical data and real-life data overlap in terms of patient selection and distribution, demographic data, treatment selection and treatment success, but diverge in terms of incidence and distribution of side effects.

Keywords: Non-Hodgkin Lymphoma, Aggressive, Over 65-years old, Treatment Results

GİRİŞ

Lenfoid hücrelerden köken alan, farklı etiyojilere bağlı meydana gelebilen kanserler 'lenfoma' olarak isimlendirilir. Lenfomalar, 'Hodgkin Lenfoma' (HL) ve 'Non-Hodgkin Lenfomalar'(NHL) olmak üzere iki grupta ele alınır. Tüm lenfomaların yaklaşık %60-75'ini NHL hastaları oluşturur. Lenfomalar erken tanı ve tedavi ile yüksek oranda tedavi edilebilen solid tümörlerdendir [1, 2].

Çoğu kanser için insidans ve mortalite azalırken, Hodgkin dışı lenfoma (NHL) giderek artmaktadır. Bu artışın nedenlerini tanımlamak için bu konuda yapılan retrospektif çalışmalar; gelecekte sağlık bakım planlaması yapmak, hastalığın demografik özelliklerini belirlemek açısından önemini korumaktadır.

Çalışmamızın amacı; tanı alan ileri yaş NHL tanılı hastaların demografik yapısını öğrenmeyi, sağkalımı etkileyen faktörleri bilmeyi ve tedavide karşılaşılan komplikasyonları saptamayı hedefleyen bir araştırmadır.

GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM VE SINIFLANDIRMA

NHL kaynağı lenf nodları veya extranodal lenfatik doku olan B veya T hücrelerinin klonalproliferatif hastalığıdır[3]. Lenfoma sınıflamasında 1956 yılından bu yana birden fazla farklı sınıflandırma sistemi kullanılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler

Rappaport (1956)
Lukes-Collins (1966)
Kiel (1974)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (1976)
WorkingFormulationforClinicalUsage (1982)
REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1994)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (2001)
Revize WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması (2008)
Revize WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması (2016)

NHL sınıflandırma için bir çok sınıflandırma şeması bulunmakta olup günümüzde en sık kullanılan sınıflama 2016 yılında DSÖ tarafından oluşturulan revize WHO sınıflamasıdır. Bu sınıflama sisteminde köken aldığı hücre tipine (T ve B lenfosit veya NK hücreleri), hücrelerin farklılaşma basamaklarına, patofizyolojilerindeki değişik moleküler mekanizmalara, tutulum şeklinin nodal ya da ektranodal olmasına, sınırlı ya da yaygın olmasına ve kliniğine göre lenfomalar olarak alt gruplara ayrılmıştır (Tablo 2) [4, 5].

Tablo 2. Non-Hodgkin Lenfomada WHO Sınıflaması

B HÜCRE NEOPLAZİLERİ	Naturel Killer /T HÜCRE NEOPLAZİLERİ
Prekürsör B Hücre Neoplaziler: Prekürsör B hücreli lenfoblastik Lösemi/Lenfoma	Prekürsör T Hücre Neoplaziler Prekürsör T lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
OlgunBHücreNeoplazileriPredominantDissemine/LösemikNeoplaziler -Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma -B-hücreli Prolenfositik Lenfoma -Lenfoplazmositik Lenfoma/ WaldenströmMakroglobulinemisi -Splenik Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma -Hairy-cell (tüylü hücreli) Lösemi -Plazma Hücre Neoplazileri -Plazma Hücreli Myelom -Plazmositom -Monoklonal İmmunoglobulin Depo Hastalığı -Ağır zincir hastalığı PrimerEkstranodalNeoplaziler -Ekstranodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma (MALT lenfoma) -Mediastinal (Timik) Büyük B-hücreli Lenfoma -İntravasküler Büyük B-hücreli Lenfoma -PrimerEfüzyonLenfoması -LenfomatoidGranülomatozisPredominantNodalNeoplaziler -Nodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma -Foliküler Lenfoma -Mantle cell Lenfoma -Büyük B-hücreli Lenfoma -Burkitt Lösemi/Lenfoma	Olgun T NeoplazileriPredominantDissemine/LösemikNeoplaziler -T-hücreli Prolenfositik Lenfoma -T-hücreli LargeGranüler Lenfoma -Agresif NK hücreli Lösemi -Erişkin T hücreli Lösemi/Lenfoma PrimerEkstranodalNeoplaziler -Ekstranodal NK/T hücreli Lenfoma, Nazal Tip -Enteropati-tip T hücreli Lenfoma -Hepatosplenik T hücreli Lenfoma -SubkutanPannikülit-benzeri T hücreli Lenfoma -Blastik NK hücreli Lenfoma -MycosisFungoides/Sezary Sendromu -PrimerKutanöz CD-30 pozitif T hücreli Lenfopropr hastalık PredominantNodalNeoplaziler -Anjioimmünoblastik T hücreli -Lenfoma Periferik T hücreli Lenfoma, belirtilmemiş -Anaplastik Büyük hücreli

2.2.EPIDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

Çoğu kanser için insidans ve mortalite azalırken, Hodgkin dışı lenfoma (NHL) sıklığı artış göstermektedir.NHL’ ların görülme sıklığı; yaşa, coğrafi yerleşime, infeksiyöz faktör maruziyete, etnik köken gibi faktörlere

bağlıdeğişmektedir. Tüm lenfomaların %75' ini NHL'lar oluşturmaktadır. NHL'ların da yaklaşık %80-85'i B hücre kökenli olup, geri kalan kısmı T ve NK hücre kökenliler oluşturur.

2.3.PATOFİZYOLOJİ

Onkogenler, tümör supresör genler ve DNA tamir mekanizmaları kanser meydana gelişinde önemli rol oynar. Kromozomaltranslokasyonlar NHL vakalarının %90'ında saptanmıştır. Moleküler düzeyde, beraberinde kromozomaldelesyonlar ve mutasyonlarınvarlığı ve yokluğundan bağımsız, bu translokasyonlaronkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu arttırarak kanser gelişmesine sebebiyet verir.

2.4.ETİYOLOJİ

Sistemik LupusEritematozus,RomatoidArtrit, Çölyak hastalığı ve Sjögren sendromu gibi birçok otoimmünhastalık NHLgelişme riski ile ilişkili bulunmuştur.Organ veya kemik iliği nakli sonrası zayıflamış bağışıklık sistemi sebebiyle NHL riski artmıştır.

HelicobacterPylorisebepligastrik enfeksiyon özellikle midede mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) tümörlerine dönüşebilir.[6]. NHL'ninetiyopatogenezinde EBV, insan T hücresi lenfotropik virüsü (HTLV- 1), Kaposi sarkomu ile ilişkili herpesvirüs ve hepatit C virüsü gibi birçok virüsün neden olduğu saptanmıştır[7].Lyme hastalığı nedeni olan BorreliaBurgdorferi ve DNA sekanslarının büyük bir oranda (%30-50) saptandığı Simian virüsü de NHL'ye neden olduğu düşünülen diğer enfeksiyöz ajanlardandır [8].

2.5.KLİNİK ÖZELLİKLER

Non -Hodgkin Lenfomanın en sık klinik görülme şekli lenfadenopatidir. Tanı konulan hastaların birçoğuservikal, aksiller veya inguinallengadenopati ile başvurabilir. Genel olarakbulenfnodlarının özelliği sert, ağrısız ve genellikle bir enfeksiyonla ilişkili bulunmaz. Lenfomada özellikle ateş, gece terlemesi ve açıklanamayan kilo kaybı olup B semptomları olarak bilinmektedir. Bu semptomları açıklayacak başka bir sebep bulunmaması halinde lenfoma akla gelmelidir[9].

NHL'nin kliniğe yansması, lenfoma tipine ve tutulum alanlarına bağlı olarak nörolojik semptomlar, nefes darlığı, öksürük, bağırsak tutulumuna bağlı obstruksiyon gibi geniş prezentasyonlarla karşımıza çıkabilir. NHL'ler otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni gibi çeşitli immünolojik patolojiler de ortaya çıkabilir.

2.6.TANI

Günümüzde lenfoma tanısı için görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeye rağmen, kesin patolojik tanı gereklidir. Kesin tanı için eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir[9].

2.7.EVRELEME

Bilgisayarlı tomografi ile entegre pozitron emisyon tomografisi (PET/CT) FDG-avid nodal lenfomaların evrelemesi için tercih edilirken, FDG-avid olmayan ve değişken FDG-avid histolojileri için tek başına BT tercih edilir [9-11].

Lugano sınıflandırması, NHL'li hastalarda kullanılan mevcut evreleme sistemidir[10]. Bu evreleme sisteminde, tümör bölgelerinin sayısı(nodal ve ektranodal) ve yerleri değerlendirmeye alınır. (Tablo 3)

Tablo 3. Lugano sınıflandırması

EVRE 1	Tek lenf nodu veya lenfatik nodu tutulumunun olması
EVRE 2	Diyaframın tek tarafında ikiveya daha fazla lenf nodu tutulumunun olmasıdır. Hilernodlarlateralize olarak değerlendirilir. Bilateral tutulum evre 2 olarak tanımlanır. Tüm mediastinal lenf düğümleri tek bir anatomik bölge olarak

	değerlendirilir ancak hiler lenf nodu ek bir lenf nodu olarak değerlendirilir.
EVRE 3	Diafragmanın her iki tarafında birden fazla lenf nodu tutulumu olması veya ekstral lenfatik tutulumun olmasıdır. Splenik portal veya çölyak lenf grubunun tutulumu evre 3-1, paraaortik, iliak, mezenterik veya inguinal lenf bölgelerinin tutulumu evre 3-2 olarak değerlendirilir.
EVRE 4	Eşlik eden lenf düğümü tutulumu olsun veya olmasın bir ya da daha fazla ektranodal organ ya da dokunun yaygın hastalığı olarak değerlendirilir.
<p>*Tüm olgular için B semptomlarının bulunması veya bulunmaması(A)</p> <p>*E tanımı komşuluk yolu ile ektranodal tutulumu olarak değerlendirilir.</p> <p>*Yaygın ektranodal tutulum ilerlemiş evre 4 hastalık olarak değerlendirilir.</p> <p>*Bulky hastalık(X tanımı):BT de nodal kitle çapının 10 cm'den daha büyük veya herhangi bir torasik vertebra çapının 1/3'ten daha büyük görülmesi anlamını taşır.</p>	

2.8.RİSK DEĞERLENDİRME

Prognostik değerlendirme için Uluslararası Prognostik İndeks [International Prognostic Index (IPI)][12],Ritüksimab sonrası geliştirilen R-IPI ve kötü prognoza sahip hastada daha seçkin olduğu belirtilen Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı [National Comprehensive Cancer 12 Network (NCCN)]-IPI kullanılabilecek prognostik parametrelerdir[13, 14](Tablo 4).

Tablo 4. Prognostik göstergeler

Parametreler	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
Yaş			

>40-≤60			1
>60-≤75	1	1	2
>75			3
LDH (oran)			
>1-≤3	1	1	1
>3			2
Ann-Arbor Evre III-IV	1	1	1
Performans(ECOG ≥2)	1	1	1
Ekstranodal Hastalık>1 bölge tutulumu(Kİ, MSS, karaciğer, GI kanal ya da akciğerden herhangi birinin tutulumu)	1	1	1
Skorlama			
Düşük risk	0-1	0	0-1
Düşük-orta risk	2	1-2	2-3
Yüksek-orta risk	3		4-5
Yüksek risk	4-5	≥3	≥6

Tablo 5. ECOG: performans durum ölçeği

Performans Skoru	Açıklama
PS:0	Tamamen aktif, hastalıktan önceki performansı kısıtlama olmaksızın sürdürebilir
PS :1	Fiziksel olarak yorucu faaliyetlerde kısıtlanmış ancak hafif fiziksel aktiviteleri yapabilir
PS:2	Günün yarısında yataktadır ancak kendi bakımını yapabilir
PS:3	Sadece sınırlı düzeyde öz bakım yeteneğine sahip; tüm günün %50'sinden fazlasında yatağa bağlıdır
PS:4	Tamamen yatağa bağımlı, herhangi bir öz bakım sürdüremez;

2.9.NHL ALT TIPLERİ VE TEDAVİDE İZLENECEK YOL

Non-Hodgkin Lenfoma tanısı konulduktan sonra detaylıca hastanın fizik muayenesi yapılmalı, görüntüleme ve laboratuvar bulguları, hastanın klinik durumu, lenfomanın histolojik tipi, evre ve prognoza etkili faktörler beraber ele alınarak hasta için en iyi tedavi planı yapılmalıdır. Tedavide kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanılır[15].

2.9.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve Tedavi Yaklaşımı

Hodgkin dışı lenfomaların %30-58'i DBBHL tarafından oluşmaktadır. Avrupa Birliği'nde yılda 3-4/100.000 yeni vaka tespit edilmekte olup, insidansı yaşla beraber artış göstermektedir (35-59 yaş arasında 0,3/100.000/yıl, 80-84 yaş arasında 26,6/100.000/ yıl) [7].

MYC ve BCL-2 gen pozitifliğinin birlikte olması halinde double hit lenfoma (DHL), bunlara BCL-6 da eklenirse triple hit lenfoma (THL) olarak adlandırılır. WHO tarafından MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 pozitif olan DBBHL da double-hit lenfoma ayrımı yapılması önerilmektedir. Bunların hastalık üzerine olumsuz prognostik anlamı olduğunu ve daha güçlü tedaviler ile Rituximab (R)-CHOP standart tedavisine oranla daha iyi sonuçlar alındığı bilinmektedir [16, 17].

70 yaş ve altında ve performansı iyi olan hastalarda tam doz tedavi verilmesi önerilmektedir.70yaş üstü ve performansı iyi olmayan hastalarda R-CHOP doz modifikasyon taslağı (rituksimab dışında %70 doz) yapılması önerilmektedir[18].

Erken evre DBBHL(evre I veya II), temel olarak sistemik kemoimmünoterapiye tutulum alanına radyasyon terapisinden oluşan kombine tedavi ile tedavi edilir[19, 20]. İleri evre hastalıklı (evre III veya IV) DBBHL tedavi seçeneğinde sistemik kemoimmunoterapi tedavisi verilir.

Tablo 6.Non Hodgkin lenfomada tedavisinde seçenekler

Evre I-II	Evre III-IV
-----------	-------------

Kitlesel (bulky) hastalık (-)	Kitlesel (bulky) hastalık (+)	Kitlesel (bulky) hastalık (-/+)
R-CHOP X3	R-CHOP X 6-8	R-CHOP X 6-8
PET (-) ise +1 R-CHOP	PET-BT (+) >2 cm kitle—RT	PET-BT (+) >2 cm kitle—RT
PET (+) ise RT	PET-BT (-) <2 cm kitle---izlem	PET-BT (-) <2 cm kitle---izlem
R-CHOPX6		
İleri yaş ve performansı kötü olan hastada		
>70 yaş	>80 yaş	Kırılgan hasta
R-CHOP (%70 doz azaltımı yapılarak)	R-mini CHOP	CEOP X6
		Metronomik tedavi
		Destek tedavisi

2.9.2. Foliküler Lenfoma

NHL grubunun en sık ikinci görülen alt türü foliküler lenfoma olup hastalığın batı dünyasında sıklığı 7/100.000 oranında görülmektedir[21].FL'de risk değerlendirme için sıklıkla Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks (FLIPI) kullanılmaktadır (Tablo 9).

Tablo 7. Foliküler lenfoma risk değerlendirilmesi (FLIPI)

PARAMETRE	FLIPI
Yaş >60	1
Evre 3-4	1
Hb<12 gr/dL	1
LDH >N	1
>4 lenf nodu bölgesi	1
(Düşük risk (0-1 faktör), orta risk (2 faktör), yüksek risk (>3 faktör)) (Hgb: Hemoglobin, LDH: Laktatdehidrojenaz)	

WHO sınıflaması 2016 revizyonunda Foliküler lenfoma grade 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırılmış olup; grade 3 vakalar 3A ve 3B olmak üzere ikiye ayrılır. Grade 1, 2 ve 3A benzer histolojik ve moleküler özellikleri mevcut olup yavaş seyirli iken grade 3B ise histolojik olarak DBBHL ye benziyor olup daha agresif seyirli olarak davranır (Tablo 10)

Tablo 8. WHO foliküler lenfoma sınıflaması

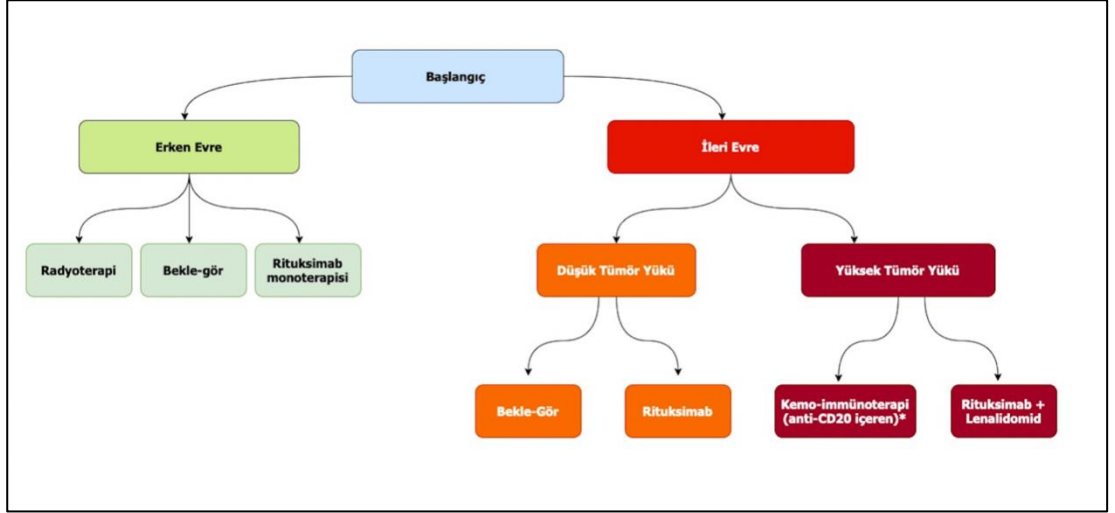
Grade	Tanım
1	0-5 sentroblast/BBA
2	6-15 sentroblast/BBA
3	>15 sentroblast/BBA
3A	Sentroblast + sentrosit
3B	Solid sentroblast katmanlaşması
BBA: Büyük büyütme alanı	

FL tedavi seçimi hastalığın evresine göre planlanmakta olup evrelemede Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 3). Erken evre hastalıkta tedavi; Bulky kitlesi olmayan evre I-II hastada, TART'si küratif olarak tedavi edilebilir.

Tümör yükü yüksek olan vakalarda, agresif klinik veya biyolojik prognostik özellikleri olan veya lokal RT uygulanamayan (örneğin; akciğer, karaciğer) hastalarda, ileri evre (evre III ve IV) semptomatik vakalarda Grouped'Etudedes Lymphomes Folliculaires (GELF) kriterlerine göre düşük yoğunlukta bir anti CD-20 antikoru (R ve ya Obinutumab) içeren sistemik kemoterapi planlanabilir [22, 23].

Grade 3b FL'li hastalar tam yanıt ve daha uzun hastaliksız sağkalım elde etmek için R-CHOP ve R-bendamustin ile tedavi edilmelidir. R-siklofosamid, vinkristin, prednizolon (R-CVP) tedavisi de verilebilir. Şayet grade 3B veya klinik transformasyon belirtilerinin olması durumunda antrasiklin içeren rejimler (R-CHOP)verilmelidir[24].

Foliküler lenfoma tedavi algoritmasına dair şema, Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Folikülerlenfomanın birinci basamak tedavi algoritması

2.9.3. Mantle Hücreli Lenfoma

Mantle hücreli lenfoma, lenf düğümleri ve lenf sistemindeki kanserli kan hücrelerinin nadir görülen ancak tedavi edilebilen bir hastalıdır. Bir çalışmada E/K oranı 6.5/1 bulunarak hastalığın cinsiyete bağlı olduğu öne sürülmüştür [25].

Mantle hücreli lenfomada tedavide evreleme çok önemlidir. Evre I-II kitlesel (bulky) hastalığı olmayan bu grupta tutulum bölgesine RT verilebilir ancak erken nüksler olabilir. Bu sebeple doz azaltılmış kemoterapi ve RT kombinasyonu uygun bir tedavi seçeneğidir [26, 27].

Mantle hücreli Lenfoma tedavisinde kemoimmunoterapi (örneğin, R-CHOP) tek başına veya sonrasında idame Rituximab OKİT düşünülmeyen vakalarda uygulanır (123) İdame Rituximab, R-CHOP ile tedavi edilen vakalarda progresyonsuz sağkalımı (PS) ve genel sağkalımı (GS) uzattığı saptanmıştır (124). Konvansiyonel kemoimmunoterapi ardından OKİT ve idame Rituximab tedavisi düşünülen hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir. OKİT'in eklenmesi PS'yi iyileştirdiği gösterilmiştir ve randomize olmayan çalışmalar bu yaklaşımın daha yoğun kemoimmunoterapiden (RHyper-CVAD) daha etkin ve daha az toksik olduğunu göstermektedir [28].

2.10. TEDAVİYE YANIT

NHL tedavisine olan yanıt kriterleri; fizik muayeneye, laboratuvar sonuçlarına, kemik iliği değerlendirmesine, görüntülemeye dayanır. Tedaviye verilen hastalık cevabı Lugano kriterleri ile değerlendirilir[10]. Yanıt kategorileri tam yanıt (CR),kısmi yanıt (PR),yanıt yok veya stabil hastalık, progresif hastalık olarak tanımlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2.11. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmamıza SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Hematoloji Polikliniğinde ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniklerinde takip ve tedavisi yapılmış hastalar dahil edilmiştir. Agresif tipte Non-Hodgkin lenfoma tanılı 65 yaş üzerindeki vaka çalışmamıza dâhil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif, kesitsel olarak araştırılmıştır. Çalışma çift merkezli ve hastane tabanlıdır. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dekanlığı tarafından 09.03.2022 tarihinde (Bkz.EK1) onaylanmıştır.

Hastaların dosya analizlerinde hastaların yaş, cinsiyet, tanı sırasındaki ECOG performans durumu, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, tiroid hastalıkları vb.), kullandığı ilaçlar, aldığı tedavi rejimi kaç kür aldığı, yapılmış ise ara ve tedavi sonrası yanıt kontrolleri, hastanın tedaviden sonraki tüm tedavi süresince yaşamış olduğu yan etkiler (sonuçları ile beraber) değerlendirilmiştir.

100 vaka olarak tahmini hedeflenen vaka sayısı yapılan dosya incelemeleri sonunda 93 vaka çalışmamıza uygun olarak görüldü. 65 yaş üstü hastalar, (Diffüz Büyük B Hücreli NHL, Grade 3 ve üzeri Foliküler NHL ve Mantlecell Lenfoma tanısı almış olan hastalar, en az bir kür, bu hastalık grubunda kullanılan ve steroid haricinde bir tedavi ajanı ile tedavi almış olmak, hasta takip dosyalarında gerekli verileri mevcut olan hastalar dahil edilmiştir.

2.12. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Nitel verilerin

karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test,Fisher-Freeman-Haltonexact test kullanıldı.
İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma, %55,9'u (n=52) erkek, %44,1'i (n=41) kadın olmak üzere toplam 93 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 65 ile 87 yaş arasında değişmektedir. Hastaların ortanca yaşı 74'tür.

Tablo 9.Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		N (%)
Cinsiyet	Erkek	52 (55,9)
	Kadın	41 (44,1)
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	74,03±6,14
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	74 (65-87)
	65-70 yaş	31 (33,3)
	71-75 yaş	24 (25,8)
	76-80 yaş	22 (23,7)
	>80 yaş	16 (17,2)
Sigara	Yok	66 (78,6)
	Var	18 (21,4)
DM	Yok	54 (58,1)
	Var	39 (41,9)
HT	Yok	41 (44,1)
	Var	52 (55,9)
KAH	Yok	62 (67,4)
	Var	30 (32,6)
Akciğer	Yok	83 (89,2)
	Var	10 (10,8)
KBY	Yok	88 (94,6)
	Var	5 (5,4)
Diğer ek hastalık	Yok	55 (71,4)
	Var	22 (28,6)

Çalışmaya katılanların %21,4'ü (n=18) sigara kullanmaktadır. Olguların %41,9'unda (n=39) DM, %55,9'unda (n=52) HT, %3,6'sında (n=30) KAH, %10,8'inde (n=10) akciğer, %5,4'ünde (n=5) KBY, %28,6'sında (n=22) diğer ek hastalıklar vardır.

Tablo 10. Hastalık Bulgularına İlişkin Dağılımlar

		N (%)
B SEMPTOMU	Yok	62 (67,4)
	Var	30 (32,6)
ECOG	ECOG 0-1	57 (62,6)
	ECOG 2	16 (17,6)
	ECOG 3	17 (18,7)
	ECOG 4	1 (1,1)
Evre	EVRE 1	6 (6,5)
	EBRE 2	8 (8,6)
	EVRE 3	14 (15,1)
	EVRE 4	65 (69,9)
Tanı	DBBHL	66 (71,7)
	MANTLE	15 (16,3)
	FOLL LENF	10 (10,9)
	Diğer	1 (1,1)
Tedavi	R-CHOP	91 (97,8)
	Diğer	2 (2,2)

Olguların büyük bir kısmı ileri evre hastalığa sahipken ECOG performans skorları düşüktü.

Tablo 11. Hastalık Bulgularına İlişkin Dağılımlar

		N (%)
Enfeksiyon	Yok	29 (31,2)
	Hafif	13 (14)
	Yatış gerektirmeyen	20 (21,5)
	Yatış gerektiren	31 (33,3)
FEN	Yok	52 (56,5)

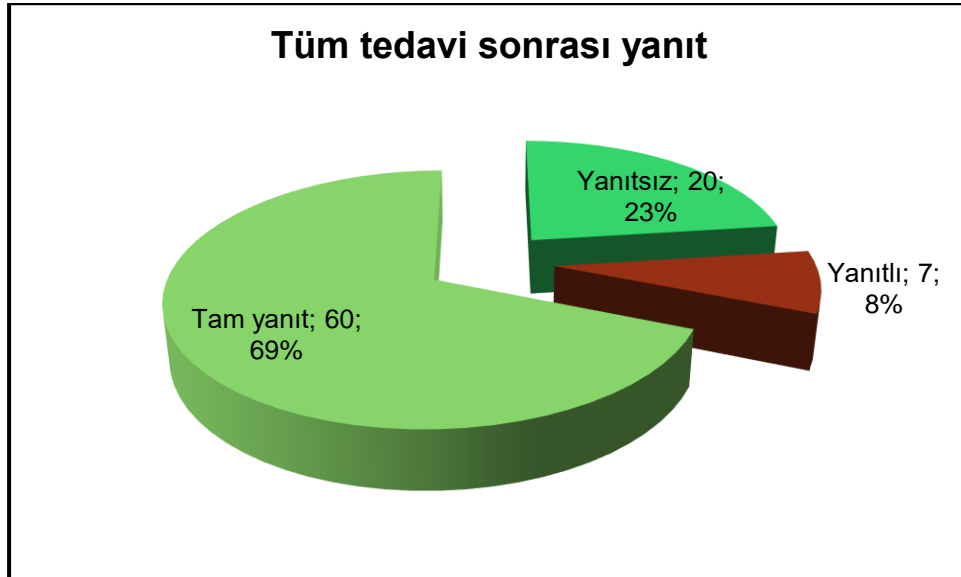
	Var	40 (43,5)
Anemi	>12 g/dL	14 (15)
	>9,5 g/dL	37 (39,8)
	8-9,5g/dL	21 (22,6)
	7-8g/dL	14 (15)
	<7g/dL	7 (7,5)
Trombositopeni	>150,000/ µL	61 (65,6)
	>100,000/µL	8 (8,6)
	50,000-100,000/µL	10 (10,7)
	30,000-50,000/µL	9 (9,7)
	<30,000/µL	5 (5,4)
Nötropeni	>2000/µL	29 (31,2)
	1,500-2,000/µL	7 (7,5)
	1,000-1,500/µL	8 (8,6)
	500-1,000/µL	9 (9,7)
	<500/µL	40 (43)
Akciğer komplikasyonu	Yok	54 (58,7)
	Var	38 (41,3)
Karaciğer komplikasyon	Yok	86 (94,5)
	Var	5 (5,5)
Kardiyolojik komplikasyon	Yok	82 (89,1)
	Var	10 (10,9)
Renal komplikasyon	Yok	87 (94,6)
	Var	5 (5,4)
Tromboz varlığı	Yok	88 (94,6)
	Var	5 (5,4)

Olguların %53'ünde ciddi nötropeni (grade 3-4) gelişmiş, %42'sinde febrilnötropeni saptanmıştır. Her üç hastadan birinde hastane yatışı gerekmiştir. En sık enfeksiyon odağı pnömoni olarak saptanmıştır.

Tablo 12. Tedavi ilişkili hematolojik olmayan yan etkiler

		N (%)
Kanama	Yok	87 (97,8)
	Var	2 (2,2)
Bulantı	Yok	30 (78,9)
	Var	8 (21,1)
Kusma	Yok	27 (71,1)
	Var	11 (28,9)
İshal	Yok	28 (73,7)
	Var	10 (26,3)
Kabızlık	Yok	30 (78,9)
	Var	8 (21,1)
MSS komplikasyon	Yok	82 (92,1)
	Var	7 (7,9)
Mortalite	Yok	58 (75,3)
	Var	19 (24,7)

Hastaların beşte birinde tedavi ilişkili yan etkiler izlenmiştir (Tablo 14).



Şekil 2. Tüm Tedavi Sonrası Yanıtların dağılımı

Tedavi sonu tam yanıt oranı %69 olarak hesaplanmıştır. Hastaların %24'ü kaybedilmiştir (Şekil 7).

Tablo 13. Yaş gruplarına göre hematolojik olmayan yan etkilerin dağılımı

		Yaş				P
		65-70	71-75	76-80	>80 yaş	
		yaş	yaş	yaş		
Enfeksiyon	Yok	8 (25,8)	7 (29,2)	8 (36,4)	6 (37,5)	<i>^a0,707</i>
	Hafif	4 (12,9)	3 (12,5)	3 (13,6)	3 (18,8)	
	Yatış	4 (12,9)	7 (29,2)	5 (22,7)	4 (25,0)	
	gerektirmeyen					
	Yatış	15 (48,4)	7 (29,2)	6 (27,3)	3 (18,8)	
	gerektiren					
B semptomu	Yok	17 (56,7)	18 (75)	14 (63,6)	13 (81,3)	<i>^a0,310</i>
	Var	13 (43,3)	6 (25)	8 (36,4)	3 (18,8)	
Bulantı	Yok	13 (86,7)	6 (66,7)	5 (83,3)	6 (75,0)	<i>^a0,705</i>
	Var	2 (13,3)	3 (33,3)	1 (16,7)	2 (25,0)	
Kusma	Yok	12 (80)	4 (44,4)	4 (66,7)	7 (87,5)	<i>^a0,223</i>
	Var	3 (20)	5 (55,6)	2 (33,3)	1 (12,5)	
İshal	Yok	11 (73,3)	6 (66,7)	5 (83,3)	6 (75,0)	<i>^a0,958</i>
	Var	4 (26,7)	3 (33,3)	1 (16,7)	2 (25,0)	
Kabızlık	Yok	12 (80,0)	7 (77,8)	4 (66,7)	7 (87,5)	<i>^a0,853</i>
	Var	3 (20,0)	2 (22,2)	2 (33,3)	1 (12,5)	
Akciğer	Yok	18 (58,1)	15 (62,5)	10 (45,5)	11 (73,3)	<i>^a0,399</i>
	Var	13 (41,9)	9 (37,5)	12 (54,5)	4 (26,7)	
Karaciğer	Yok	28 (93,3)	22 (95,7)	20 (90,9)	16 (100)	<i>^a0,765</i>
	Var	2 (6,7)	1 (4,3)	2 (9,1)	0 (0)	
Kardiyolojik	Yok	30 (96,8)	20 (87,0)	18 (81,8)	14 (87,5)	<i>^a0,308</i>
	Var	1 (3,2)	3 (13,0)	4 (18,2)	2 (12,5)	
Renal	Yok	30 (96,8)	22 (95,7)	20 (90,9)	15 (93,8)	<i>^a0,870</i>
	Var	1 (3,2)	1 (4,3)	2 (9,1)	1 (6,3)	
Kanama	Yok	29 (100)	22 (95,7)	22 (100)	14 (93,3)	<i>^a0,332</i>
	Var	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	1 (6,7)	
Tromboz	Yok	30 (96,8)	20 (83,3)	22 (100)	16 (100)	<i>^a0,055</i>

varlığı	Var	1 (3,2)	4 (16,7)	0 (0)	0 (0)
----------------	------------	---------	----------	-------	-------

^a*FisherFreemanHalton Test*

Yaş gruplarına göre olgularda enfeksiyon, B semptomu, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, akciğer komplikasyonu, karaciğer komplikasyonu, kardiyolojik komplikasyon, renal komplikasyonu, kanama görülme durumları ve tromboz varlıkları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 14. Yaş gruplarına göre hematolojik yan etkilerin dağılımı

		Yaş				P
		65-70 yaş	71-75 yaş	76-80 yaş	>80 yaş	
Anemi	Grade 1-2	22 (71)	15 (62,5)	11 (50)	10 (62,5)	^a 0,87
	Grade 3-4	6 (19,3)	6 (25)	5 (22,7)	4 (25)	2
Trombositopeni	Grade 1-2	4 (12,9)	8 (33,3)	4 (18,2)	2 (12,5)	^a 0,49
	Grade 3-4	4 (12,9)	3 (12,5)	6 (27,2)	1 (6,2)	7
Nötropeni	Grade 1-2	4 (12,9)	3 (12,5)	4 (18,2)	4 (25)	^a 0,55
	Grade 3-4	21 (67,7)	10 (41,7)	11 (50)	7 (43,7)	9
Mortalite	Yok	22 (71)	15 (62,5)	14 (63,6)	7 (43,7)	^a 0,22
	Var	3 (9,7)	5 (20,8)	6 (27,2)	5 (31,2)	0

^a*FisherFreemanHalton Test*

Yaş gruplarına göre hematolojik yan etkiler açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 16)

65-70 yaş grubu olgularda B semptomu görülme durumlarına göre tedaviye yanıt durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

TARTIŞMA

Non-Hodgkin Lenfomalar (NHL), toplam kanserlerin %4,3'ünü oluşturan en yaygın kanser türlerinden biridir. Raporlar, 2017'de ABD'de 70.000 yeni vaka ve 20.000 ölüm tahmin ediyor [29]. Özellikle, NHL en sık 65-74 yaş arası kişilerde görülür [30]. Nüfus yaşlandıkça NHL'nin daha yaygın hale gelmesi beklenmektedir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), NHL'nin en yaygın şeklidir (vakaların %31'i), ve hastaların büyük bir yüzdesi de tedavi edilebilir. Birinci basamak tedavinin en yaygın olarak kabul edilen şekli R-CHOP'dur (rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) [5].

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, şu anda mevcut tedavilerle potansiyel olarak tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bununla birlikte, iyileşme potansiyeli en yüksek olan tedaviler- antrasiklin bazlı kemoterapi rejimleri- genellikle yaşlılar, zayıflar veya kardiyak komorbiditesi olanlar için sınırlı bir tedavi seçeneğidir. Bunun nedeni, tedavi toksisitesine karşı daha yüksek duyarlılık, yaşlı vakalarda olan farklı bir fizyoloji ve komorbid durumların rolü olduğu düşünüldü.

Yaşlı hastalarda genç hastalara göre tedavi sonuçlarının daha kötü olmasının birincil nedeni, tedaviyi tolere etme yeteneklerinin azalmış olmasıdır. Bozulmuş kemik iliği işlevi, değişen ilaç metabolizması ve komorbid hastalıkların varlığı tedaviye bağlı komplikasyonlarda artışa sebep olabilir. Bununla birlikte, NHL'li yaşlı hasta için sonuçları iyileştirmek mümkündür. Bir R-mini-CHOP rejimi ile tedavi edilen 150 yaşlı hastada (ortanca yaş: 83 yıl) yapılan bir çalışmada, 2 yıllık genel sağkalım (OS) %59 (%49-67), medyan progresyonsuz sağkalım 21 ay ve 2 yıllık progresyonsuzsağkalım %47 (%38-56) idi. Ancak, ciddi komorbiditesi (özellikle kardiyak komorbidite) olan hastaların bu çalışmadan çıkarıldığına dikkat etmek gerekir[31].

Agresif NHL'li yaşlı bir hasta için bir tedavi rejimi seçmedeki belirleyici faktör, antrasiklin içeren rejimleri tolere edebilecek kadar uygun olup olmadığını veya çok zayıf olması sebebiyle yetersiz tedavi edilme riski altında olup olmadığını belirlemektir. Kırılganlığın tanımları değişmekte ve gelişmekle beraber şu anda bu

konuda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Kırılğanlık kanser tedavisinde önemli bir kavramdır çünkü yaşlı kanser hastalarının yarısından fazlasının kırılğanlık öncesi veya kırılğanlığı olduğu ve bu hastaların kemoterapi intoleransı, postoperatif-kemoterapi sonrası komplikasyonlar ve mortalite açısından yüksek risk altında olduğu tahmin edilmektedir[32, 33].

Yaşlı ve kırılğan hastalarda kardiyak endişe, antrasiklinlerin yan etkileri veya standart tedaviye karşı zayıf tolerans olduğu varsayılarak bu hastaları yetersiz tedavi etmek gibi bir sonuca da yol açabilir. 9438 hastayla yapılan R-CHOP 7–9 çalışmasında DLBCL ve 65 yaş ve üstü hastaların sadece %42 ‘sinin doksorubisin içeren tedavi aldığı ortaya çıkmıştır.[34] Bizim çalışmamızdaki hastaların%98’i antrasiklin içeren rejim almışlardır. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da özellikle 80 yaş üzerindeki vakalarımızın hem tedavi ilişkili mortalitenin daha fazla hem de yaşam beklentisinin daha az olduğunu saptadık. Bu grup hastalar için kişiye özel yaklaşımların belirlenmesi gereklidir. (Tedavi vermeme veya sadece destek tedavisi verme, kemoterapi dışı tedavi rejimlerini kullanma vb.) [35].

Fransız lenfoma çalışma grubunun yapmış olduğu ve 60 yaşın üzerinde 202 DLBCL hastasının yer aldığı çalışmanın 2 yıllık etki ve yan etki çalışma sonuçlarında araştırmacılar ikincil malignite gelişiminde bir artış göstermiş olsalar da bu artışın direkt tedavi ilişkili olduğundan emin olamadıklarını ve bu açıdan dikkatli izlem yapılmasının gerekli olduğunu belirtmişlerdir [36]. Bu çalışma hastaların%79’unun evre 3-4 olmasına rağmen, %78’inin ECOG 0-1 olması hasta seçiminin sonuçlara etkili olduğunu göstermektedir[36]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %84’ü evre 3-4 olmasına rağmen %57 si ECOG 0-1 performans skoruna sahipti. Bizim çalışmamızda %89 hasta tedaviye yanıtı idi. (CR+uCR). Bu çalışmada toplam ölüm %29 iken bizim çalışmamızda %24,7 ile benzer olarak saptandı. Yine bu çalışma ile benzer şekilde ölüm nedenlerinin büyük bir çoğunluğu (>%90) lenfoma ile ilişkili olmadığı görüldü.

Adıyaman ve arkadaşlarının ülkemizden yapmış oldukları yaşlı DLBCL hastalarında tedavi sonuçları hakkında 87 vakalık çalışmalarında ortalama takip süresi 19 ay olup tüm takip süresinde hastaların 45’inin (%51,7) öldüğünü

gözlemişlerdir. Bu çalışmada hastaların 80 yaşın üzerinde olup olmasının mortalite üzerine bir etkisi olmadığı belirtilmiştir[37]. Yine bu çalışmada yan etkilerden söz edilmemiş ve yaş grupları sadece 80 yaş üzeri veya altı olarak ayrılmıştır. Ülkemizden yapılmış olması ve benzer vaka sayısına sahip olması nedeniyle bu çalışma verileri dikkate alınmalıdır. Bu çalışmada hastaların %51 evre 3-4 iken %47 hasta IPI 1-2 skora sahiptir. Bizim çalışmamızda hastaların %97'si R-CHOP tedavisi almışken bu çalışmada R-CHOP alan hasta oranı %63'tür. Tedavideki bu farklılık mortalite oranlarındaki farklılığın nedeni olarak düşünüldü.

Bairey ve arkadaşlarının tamamı 80 yaş üzerinde olan 78 hastalık çalışmalarında tedavini etkili olduğunu açıkça göstermişlerdir. Tam yanıt oranları %60 ve 3 yıllık OS %35 saptamışlardır[38]. Bizim çalışmamızda %89 hasta tedaviye yanıtı idi. (CR+uCR) ve 2 yıllık OS %50 idi. Bu çalışmada yan etki detayları belirtilmemiş ancak kardiyak durumun en önemli faktör olduğunu belirtilmiştir. Bu çalışmanın bir diğer özelliği de R-CHOP tedavisi alan hastaların oranının sadece %3 olmasıdır. Bu çalışmada hastaların %60'ı evre 3-4 iken %60 hasta IPI 1-2 skora sahip ve %60 hastada ECOG skoru 1-2'dir. Tamamı 80 yaşın üzerinde olan vakalardan oluşan çalışmada hastaların %60'ının ECOG 0-1 skoruna sahip olması dikkat çekicidir. Öte yandan ECOG skoru iyi olan hasta seçimine rağmen yüksek mortalite oranının olması da yaşlı populasyonda tedavi zorluğunu göstermesi bakımından çok anlamlıdır.

Barlet ve Arkadaşlarının yapmış olduğu 60 yaş üzeri 106 DLBCL hastasının da dahil olduğu bir diğer çalışmada hastaların %75'inin evre 3-4 olduğu, ancak %87'sinin ECOG 0-1 olduğu görülmektedir. Bu çalışmada Uluslararası Prognostik İndeksi (IPI) risk grupları %26 IPI 0 ila 1, %37 IPI 2, %25 IPI 3 ve %12 IPI 4 ila 5'i içeriyordu. 2 yıllık PFS oranı %75,5 ve OS ise %85,5 saptanmıştır. Bu çalışmada derece 3 ve 4 yan etkiler ciddi enfeksiyon %10,7, febril nötropeni %17,7, mukozit %2,1 ve grade 1-2 nöropati %47 iken grade 3-4 nöropati %3,3 gözlenmiştir. Toplam ölüm %35 iken tedaviyle ilişkili ölüm %2,1 görülmüştür[39]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %84,3 evre 3-4 olmasına rağmen %57 si ECOG 0-1 performans skoruna sahipti. Ancak çalışmamızda ciddi (hastane yatışı gerektiren) enfeksiyon oranı %33 ve febril nötropeni oranı %43 olarak belirlendi. Bu oranlar

Barlet ve arkadaşlarının çalışmasından belirgin olarak yüksektir. (Sırası ile %10,7 ye karşı %33 ve FN açısından da %17,7'ye karşı %33). Dikkat çekici olarak bu çalışmada Karaciğer yan etkisi görülme sıklığı %46 iken bizim çalışmamızda sadece %5,5 idi. Benzer şekilde kardiyak yan etki görülme sıklığı %47 iken bizim çalışmamızda %10'dur. Bunun sebebini tam olarak açıklanamadı ancak takip ve tedavi dosyalarımızdaki kayıt eksikliğinin bu duruma etki etmiş olması muhtemeldir. [40]

Coiffier ve Arkadaşlarının yapmış olduğu 65 yaş üzeri 158 DLBCL hastasının da dahil olduğu bir diğer çalışmada hastaların %79'ünün evre 3-4 olduğu, ancak %78'inin ECOG 0-1 olduğu görülmektedir [40]. Bu çalışmada IPI risk gruplarına bakıldığında hastaların %83'ünün IPI 1-2 olduğu görülmekte ve 2 yıllık PFS oranı %57 ve OS ise %70 saptanmıştır. Tedavi yanıtına, (CR+uCR) bakıldığında ise %76 hasta tedaviye yanıtı idi. Bu çalışmada derece 3 ve 4 yan etkiler ciddi enfeksiyon %12,2, febril nötropeni %18,7, mukozit %3,1 ve grade 1-2 nöropati %51 iken Grade 3-4 nöropati %5 olarak gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %84'ü evre 3-4 olmasına rağmen %57 si ECOG 0-1 performans skoruna sahipti. Bizim çalışmamızda %89 hasta tedaviye yanıtı idi. (CR+uCR). Bu çalışmada Tedaviyle ilişkili ölüm %4,1 ve total mortalite %45 görülmüşken, bizim çalışmamızda toplam ölüm %24 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda yaş gruplarına göre ölüm oranları incelendiğinde sırası ile %12, %25, %30 ve %42'dir. Literatürle uyumlu olarak yaş artışı oldukça mortalite oranları da artmaktadır. Burada 80 yaş üzeri grupta 12 hasta olduğu ve bu hastaların 5'inin hayatını kaybettiğini belirtmek gerekir. Ayrıca rastlantısal olarak çalışmamızda yer alan 15 Mantle Hücreli Lenfoma hastasının 8 tanesinin bu yaş grubunda olması da mortalite oranını etkilediği düşünüldü.

Bizim çalışmamızda, bulantı ve kusma %49 iken kabızlık %21 görüldü. Bu oranlar Coffier'in çalışmasında sırası ile %42 ve %38'dir [40]. Bulantı-kusma açısından bakıldığında yaş grupları arasında istatistiksel anlamlılık göstermese de 80 yaşın üzerindeki vakalarımızda bu yan etkilerin daha az olduğu görüldü.70-75 arasında bu oran %55 iken 80 yaş üzerindeki oran %12,5'tir. Bunun nedeninin yaş ile

azalan refleksler olarak düşünmekteyiz. Benzer klinik çalışmalarda da bulantı-kusma yan etkisinin genç yaş gruplarında daha fazla olduğu bilinmektedir.

Dikkat çekici bir bulgumuzda nöropati görülme oranının diğer klinik çalışmalardan daha az olmasıdır. Coiffier ve Arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada nöropati görülme oranı %51 iken bizim çalışmamızda tüm gradeler toplamı %22'dir [40]. Benzer şekilde Barlet ve arkadaşları da nöropati görülme oranını %50 olarak saptamıştır. Nöropati görülme sıklığındaki bu ciddi farkın nedeni olarak, prospektif klinik çalışmalarda hastaların belirlenmiş olan muayeneyi mutlaka olmaları ve yine belirlenmiş olan semptom sorgulamasının mutlaka yapılmış olması bir neden olabilir. Ayrıca çalışmamızda yer alan hastalarımızda nöropati yapan DM varlığı %42'dir. Nöropati ortaya çıkmasında artışa yol açması beklenen bu oranda DM varlığına rağmen nöropati sıklığımızın düşük bulunması da ilginç bir veri olup ülkemizde yaşlı popülasyonun her semptomu ifade edememesi ülkemiz için bunun bir nedeni olabilir.

Çalışmamızda yan etkilerin yaş grupları arasında farklılık gösterip göstermediğine bakıldığında; hastaneye yatmayı gerektiren ciddi enfeksiyon oranı 65-70 arasındaki kişilerde %48 iken bu oran sırası ile 70-75 arasında %29, 75-80 yaş arasında %27 ve 80 yaş üzerindeki hastalarda %18'dir. Bu dikkat çekici bir bulgudur çünkü literatüre bakıldığında bu şekilde bir yaş aralığı belirlenmiş bir çalışma saptanmadı. Bu bulgular belirlenen yaş aralığındaki vaka sayıları ile ilişkili olabilir. Çünkü çalışmamızda 65-70 aralığındaki vaka sayısı 31 iken 80 yaş üzerindeki vaka sayımız 16'dır. bununla birlikte 71-75 yaş arasındaki vaka sayımız 24 ve 75-80 yaş aralığındaki hasta sayımız 22 olmasına rağmen oranların azalması dikkat çekicidir. Burada komorbidite durumların etkili olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü çalışmamızdaki vakaların %42'sinde DM, %32'sinde kalp hastalığı ve %55'inde HT varlığı mevcuttu. Tüm vakalarımızın sadece %10'unda Akciğer hastalığı olmasına karşı Akciğer komplikasyonunun %41 olması da diğer bir dikkat çekici bulgudur. Sigara kullanımı önem kazansa da çalışmamızda sigara kullanımı sadece %10'dur. Ülkemiz de tüberküloz geçirme sıklığının fazla olması, çalışmamızdaki vakaların 65 yaş üzerinde olması ve çoğunun tüberküloz aşısı olmaması akciğer komplikasyonunun fazla görülmesinin bir nedeni olabilir. Ayrıca sigara kullanımının az

olmasına rağmen sigaraya maruziyet oranının belirgin yüksek olması da (evde, çalışma ve sosyal ortamında) bir diğer neden olarak düşünülebilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızın hipotezine uygun olarak klinik çalışma verileri ile gerçek yaşam verileri karşılaştırıldığında;

Hastaların tanı sırasındaki ECOG performans durumu bakımından klinik çalışmalara daha iyi performansa sahip hastaların alındığı ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber tanı sırasındaki hastalık evresi, B semptomunun varlığı ve sahip olunan komorbiditeler bakımından elde ettiğimiz veriler literatürdeki çalışmaların verileri ile uyumludur. Benzer şekilde tedavide kullanılan rejimler, uygulama sıklığı ve şekli, takip aralığı verilerimiz de çalışmalar ile uyumludur. Yanıt oranlarımız da gerek hastaliksız sağ kalım gerekse toplam sağkalım literatürle uyumluluk göstermektedir. Ayrıca tedaviye yanıt oranlarımız çalışmamızda yer alan 65-80 arası yaş grupları ile literatür arasında da farklılık göstermemiştir. Bu sonuç agresif lenfoma tedavisinde tek başına kronolojik yaşın tedaviye engel teşkil etmediğini göstermesi bakımından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Tedavi sırasında veya sonrasında karşılaşılan komplikasyon veya yan etkiler bakımından ise literatürle farklılıklar görülmüştür.

Kardiyak ve renal yan etkiler, çalışmamızda literatüre göre belirgin olarak daha az görülmüştür. Bu durum öngörülenin tam tersine bir bulgudur. Literatürle karşılaştırıldığında komorbid durumların varlığı benzerdir.

Ciddi enfeksiyon, febril nötropeni ve bu nedenlerle hastaneye yatma oranlarımız literatüre göre belirgin yüksektir. Bunun nedeni olarak, özellikle febril nötropenik durumlarda uyulması gereken ekstra hijyen önlemlerinin yerine getirilmemiş olması olabileceği düşünüldü ancak bu bulgunun ayrıntılı olarak dökümanite edilebilmesi için kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çok dikkat çekici bir diğer bulgumuz da hafif ve hastane yatışı gerektirmeyen enfeksiyon sıklığının 80 yaş üzeri popülasyonda daha yüksek olmasına rağmen, hastaneye yatma oranının yaşla beraber düşüş göstermesidir. (Sırası ile %48, %29, %27 ve %18) Bunun nedenlerinden biri son 2-3 yılda tüm dünyayı olduğu gibi ülkemizi de etkileyen COVID salgını ve bunun getirmiş olduğu kısıtlamalar olabileceği düşünüldü. Ülkemizde uzun bir süre 65 yaş üstü popülasyonun evden

dışarı çıkması dahi yasaklanmıştır. Bir diğer neden ise ülkemizde yaşlı popülasyonun kendini ifade etmekte yaşadığı çekinceler ve zorluklar olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak; 65 yaş ve üzeri agresif NHL hastalarının tedavi ile hayatları belirgin şekilde uzamaktadır. Hayat beklentisindeki bu uzamanın daha da artırılması için yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesi ve kullanımının yaygınlaşması gereklidir. Bunun yanında gerek tedavi ilişkili mortalitenin azaltılması gerekse buna paralel olarak hayat kalitesindeki düşüşün azaltılması veya yüksek tutulması için hastaların yakın takibi, ortaya çıkan veya çıkabilecek olumsuz etkileri erken fark etme ve müdahale etmenin gerekliliği açıktır. Standart tedaviye uygun olmayan yaşlı ve kırılğan hastalar için tedavi önerileri bu kadar olmasa da bu hastalar için dikkatli bir ön değerlendirme ve fayda-risk değerlendirmesi yapmak, farklı terapötik seçenekleri göz önünde bulundurulması ve kişiselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulması günümüzde en geçerli ve doğru seçenek olduğunu düşünmekteyiz.

KISITLAMALARIMIZ

Çalışmamızda vaka sayımız, tedavi ve takip verilerimiz, literatürle benzerdir. Ancak QOL (hayat kalitesi) belirlemede çalışma popülasyonumuzun yaşlı olması, okur –yazarlık oranının bu yaş grubunda ülkemizde düşük olması, retrospektif olması nedeniyle geriye dönük anket yapılamadı. Bu nedenle standart bir anket veya benzeri bir ölçek kullanamamış olmamız en büyük kısıtlamamızdır.

Nöropati değerlendirilmesinde literatürle benzer şekilde hematoloji hekim muayenesi ile değerlendirme yapılmış olmasına rağmen bu değerlendirmenin nöroloji uzmanı hekimi tarafından ve EMG ile yapılması nöropati sonuçlarının daha iyi standardize edilmesini sağlayacağı görüşündeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Biermann PB, Harris N, JO. A. Non-Hodgkin Lenfomalar. In: S Ü. Cecil Medicine 23.Baskı ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, **2011**:1408-19.
2. B. F. Lenfomalar. In: G. İ, K. B, G. S, S. Ü. İç Hastalıkları. 3.Baskı ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, **2012**:1692-712.
3. Couderc B, Dujols J-P, Mokhtari F, Norkowski J-L, Slawinski J-C, Schlaifer D. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Critical reviews in oncology/hematology **2000**; 35(1): 33-48.
4. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Oncogene **2004**; 23(38): 6524-34.
5. K. Y, G. İ, K. B, G. S, S. Ü. Hodgkin-dışı lenfoma. İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, **2005**.
6. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. New England Journal of Medicine **1994**; 330(18): 1267-71.
7. Palackdharry CS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: why the increased incidence? Oncology (Williston Park, NY) **1994**; 8(8): 67-73; discussion
8. Canioni D, Brice P, Lepage E, et al. Bone marrow histological patterns can predict survival of patients with grade 1 or 2 follicular lymphoma: a study from the Groupe d 'Etude des Lymphomes Folliculaires. British journal of haematology **2004**; 126(3): 364-71.
9. Schafer AI, Goldman L. Goldman's Cecil medicine: Güneş Tıp Kitabevleri, **2015**.
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. Journal of clinical oncology **2014**; 32(27): 3059.
11. Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. British journal of haematology **2006**; 135(3): 293-302.

12. SHIPP MA. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* **1993**; 329: 987-94.
13. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* **2014**; 123(6): 837-42.
14. Öztürk E, Özbalak M, Berk S, et al. Comparison of International Prognostic Index and NCCN-IPI in 324 patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a multi-center retrospective analysis. *Leukemia & lymphoma* **2016**; 57(5): 1211-4.
15. Armitage JO, Cheson B. Interpretation of clinical trials in diffuse large-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* **1988**; 6(8): 1335-47.
16. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. *Annals of oncology* **1997**; 8: S49-S54.
17. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *British journal of haematology* **2015**; 170(4): 504-14.
18. Meguro A, Ozaki K, Sato K, et al. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leukemia & lymphoma* **2012**; 53(1): 43-9.
19. CONNORS JM, KLIMO P, FAIREY RN, VOSS N. Brief chemotherapy and involved field radiation therapy for limited-stage, histologically aggressive lymphoma. *Annals of internal medicine* **1987**; 107(1): 25-30.
20. Phan J, Mazloom A, Jeffrey Medeiros L, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* **2010**; 28(27): 4170-6.
21. Mounier M, Bossard N, Remontet L, et al. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or

- diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCare-5). *The Lancet Haematology* **2015**; 2(11): e481-e91.
22. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *Journal of clinical oncology* **2012**; 30(27): 3368.
 23. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* **2008**; 26(28): 4579-86.
 24. Shustik J, Quinn M, Connors J, Gascoyne R, Skinnider B, Sehn L. Follicular non-Hodgkin lymphoma grades 3A and 3B have a similar outcome and appear incurable with anthracycline-based therapy. *Annals of oncology* **2011**; 22(5): 1164-9.
 25. Decaudin D, Salanoubat C, Carde P. Is mantle cell lymphoma a sex-related disease? *Leukemia & Lymphoma* **2000**; 37(1-2): 181-4.
 26. Engelhard M, Allgaeuer M, Amela-Neuschwander S, et al. Follicular lymphoma, immunocytoma, and mantle cell lymphoma: randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease. In: *Strahlentherapie und Onkologie: URBAN & VOGEL NEUMARKTER STRASSE 43, D-81673 MUNICH, GERMANY, 2008:7-*.
 27. Leitch H, Gascoyne R, Chhanabhai M, Voss N, Klasa R, Connors J. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Annals of oncology* **2003**; 14(10): 1555-61.
 28. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J clin oncol* **2005**; 23(28): 7013-23.
 29. Rebecca L, Siegel M, Kimberly D, Miller M, Ahmedin Jemal D. Cancer statistics. *Ca Cancer J Clin* **2017**; 67(27): 7-30.
 30. Institute NC. Cancer STAT facts: non-Hodgkin lymphoma. *Non-Hodgkin lymphoma Cancer Stat Facts*, **2017**.

31. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The lancet oncology* **2011**; 12(5): 460-8.
32. Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Annals of oncology* **2015**; 26(6): 1091-101.
33. Lugtenburg PJ, Lyon AR, Marks R, Luminari S. Treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma in frail patients: cardiac comorbidities and advanced age. *Future Medicine*, **2019**.
34. Schmittlutz K, Marks R. Current treatment options for aggressive non-Hodgkin lymphoma in elderly and frail patients: practical considerations for the hematologist. *Therapeutic Advances in Hematology* **2021**; 12: 2040620721996484.
35. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* **2010**; 116(24): 5103-10.
36. Pathologique L. Impact of expert pathologic review of lymphoma diagnosis: study of patients from the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol* **2017**; 35: 2008-17.
37. Adıyaman SC, Alacacioğlu İ, Danyeli AE, et al. Prognostic Factors in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Their Treatment Results. *Turkish Journal of Hematology* **2019**; 36(2): 81.
38. Bairey O, Benjamini O, Blickstein D, Elis A, Ruchlemer R. Non-Hodgkin's lymphoma in patients 80 years of age or older. *Annals of oncology* **2006**; 17(6): 928-34.
39. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *Journal of clinical oncology* **2019**; 37(21): 1790.

40. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* **2002**; 346(4): 235-42.