



T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**2015-2020 YILLARI ARASINDA DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ HASTANESİNE BAŞVURAN NON HODGKIN
LENFOMA TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE EKSTRANODAL LENFOMALARIN DURUMU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet Menteş Adıyaman
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HAZİRAN-2021



T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**2015-2020 YILLARI ARASINDA DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ HASTANESİNE BAŞVURAN NON HODGKIN
LENFOMA TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE EKSTRANODAL LENFOMALARIN DURUMU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet Mentş Adıyaman
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET ORHAN AYYILDIZ

HAZİRAN-2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten, başta sayın Anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ ve Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğr. Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep ORUÇ, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Yılmaz AYDIN'a,

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan ve değerli vaktini ayıran Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ hocama sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Bu süreç boyunca beraber çalıştığım tüm sağlık çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim ve ömrüm boyunca minnettar kalacağım; canım annem Zekiye ve babam Veysel' e, her zaman yanımda olan ilk öğretmenim olan ablam Deniz'e ve canım kardeşlerim Derya, Dilan ve M. Geylani' ye

Asistanlık hayatım boyunca desteği ile zoru kolaylaştıran canım arkadaşım Dr. Pelda Zümrüt'e

Varlığıyla, sevgisiyle, anlayışıyla, sabrıyla, desteği ile, her daim yanımda olan sevgili eşim Doğukan ADIYAMAN'a, hayatta en sevdiğim sıfat haline gelen; anneliği tatmamı sağlayan oğlum Baran' a ve aramıza katılmasının heyecanla beklediğimiz oğlum Can' a teşekkür ederim.

Demet MENTEŞ ADIYAMAN

DİYARBAKIR-HAZİRAN 2021

İçindekiler

ÖNSÖZ	I
İçindekiler	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VII
TABLolar	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Non Hodgkin Lenfomalar	2
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma	2
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Etyoloji	7
2.1.4. Klinik Özellikler	7
2.1.5. Tanı	8
2.1.6. Evreleme ve Prognoz	8
2.1.7. NHL Alt Tipleri ve Tedavi Yaklaşımı	12
2.2. Ekstranodal Lenfomalar	19
2.3. KI 67	22
3. MATERYAL VE METOT	23
3.1. Hasta Seçimi	23
3.2. Çalışma Planı	23
3.3. Etik Kurul	23
3.4. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	31
6. KAYNAKÇA	34

ÖZET

Giriş ve Amaç: Lenfomalar tüm dünyada insidansı artan lenfatik sistemin solid tümörleridir. Köken aldığı hücreler ve bunların subgrupları mevcuttur. Tedaviye yanıt, mortalite ve morbidite bu farklılığa bağlıdır. Sadece patolojik farklılıklar değil hastanın cinsiyeti, yaşı, yaşadığı coğrafik bölge, tutulan doku/organları, immunohistokimyasal belirteçlerinin varlığı ve/veya yüksekliği tedavi ve sağkalımı etkilemektedir. Çalışmamızda; Non Hodgkin lenfomalı hastaların bölgemizde ki demografik özelliklerini araştırmak, extranodal lenf tutulumunun ve Ki 67 proliferasyon indeksinin yüksekliği ve bunların sağkalımlar üzerindeki etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri' ne başvurmuş NHL tanısı almış 254 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların yaş, cinsiyet, tutulum yeri gibi demografik verileri, laboratuvar parametreleri, Ki 67 proliferasyon indeksi retrospektif olarak analiz edilmiştir. Demografik verilerin , Ki 67 proliferasyon indeksinin ve ektranodal tutulumun sağkalıma etkisi analiz edildi. Ki 67 proliferasyon indeksi hastanemizde tanı alan NHL lı 104 hastada çalışılmıştı. Tüm dünyada belirli bir kesim değeri olmadığından bu 104 hastanın ortalama değeri alındı. Sağkalım bu değer baz alınarak üstü ve altı değerlerde analiz edildi.

Bulgular: NHL lı hastaların erkek cinsiyette daha çok görüldüğü, kadın hasta sayısının daha az olduğu analiz edildi. Bu hastalar cinsiyet bakımından araştırıldıklarında toplam hasta sayısının %36.6 sı (93) kadın , %63.4 ü (161) erkek cinsiyetti. Bölgemizde kadın sağkalımının daha az olduğu görüldü. Kadın hastaların ortalama yaşam süresi 33.2 ay iken erkeklerin 50.1 ay olduğu görüldü (p 0.00). Köken aldığı hücre bakımından bakıldığında B hücre kökenli lenfoma tanılı %88.5 (225) hasta bulunurken, NK/T hücre kökenli lenfoma tanılı hasta oranı %11.5 (29) olarak analiz edildi. Non-Hodgkin Lenfomalı hastalar alt tipler açısından araştırıldı. Yapılan istatistiksel çalışmada Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı olan hasta yüzdesi %50.4 (128) olarak analiz edildi. Ki 67 proliferasyon indeksi ortalaması %73 olarak analiz edildi. Ki 67 proliferasyon indeks oranı %70 ve üzeri olan hastaların ortalama yaşam süresi 41,7 ay, %70 in altı olanlar ise 58.4 ay olarak tespit edildi (p 0.013).

Sonuç: Non Hodgkin lenfoma hastalığının tedavi , mortalite ve morbiditesi gerek demografik , gerek immunohistokimyasal belirteç varlığı gerekse köken aldığı hücreye bağlıdır. Bu yüzden kafa karıştırıcı 60 dan fazla çeşidi olan büyük bir sınıflamanın olduğu bu hastalığın türünün iyi tanımlanıp hastanın yaşadığı bölgenin hastalık üzerinde ki etkisini iyi bilmek gerekir.

Çalışmamızda hasta yaşı, cinsiyeti, yaşadığı coğrafya, lenfomanın tip ve alt tipleri, immünohistokimyasal belirteçleri, başvuru anında ki hastalık yükü hastanın sağkalımını etkileyen önemli birer etken olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Non-Hodgkin lenfoma, ektranodal tutulum, Ki 67 proliferasyon indeksi



ABSTRACT

Introduction and Purpose: Lymphomas are solid tumors of the lymphatic system with an increasing incidence all over the world. There are cells of origin and their subgroups. Response to treatment, mortality and morbidity depend on this difference. Not only pathological differences, but also the patient's gender, age, geographic region, affected tissue/organs, presence and/or height of immunohistochemical markers affect treatment and survival. In our study; It was aimed to investigate the demographic characteristics of patients with non-Hodgkin lymphoma in our region, to examine the extranodal lymph involvement and the high Ki 67 proliferation index and their effects on survival.

Material and methods: The study included 254 patients diagnosed with NHL who applied to Dicle University Medical Faculty Hospitals. Demographic data such as age, gender, place of involvement, laboratory parameters, Ki 67 proliferation index of these patients were analyzed retrospectively. The effects of demographic data, Ki 67 proliferation index and extranodal involvement on survival were analyzed. The Ki67 proliferation index was studied in 104 patients with NHL diagnosed in our hospital. Since there is no specific cut-off value in the world, the average value of these 104 patients was taken. The survival rate was above and below this value. values were analyzed.

Results:It was analyzed that patients with NHL were seen more in male gender and the number of female patients was less. When these patients were investigated in terms of gender, 36.6% (93) of the total number of patients were female and 63.4% (161) were male. It was observed that female survival was less in our region. The mean life expectancy of female patients was 33.2 months, while it was 50.1 months for males ($p < 0.001$). In terms of cell origin, 88.5% (225) patients were diagnosed with B-cell lymphoma, while the rate of patients diagnosed with NK/T-cell-derived lymphoma was 11.5% (29). Patients with non-Hodgkin lymphoma were investigated in terms of subtypes. In the statistical study, the percentage of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) was analyzed as 50.4% (128). The mean of 67 proliferation index was analyzed as 73%. The mean life expectancy of patients with Ki67 proliferation index rate of 70% and above was 41.7 months, and those with a Ki 67 proliferation index rate below 70% were determined as 58.4 months ($p < 0.013$).

Conclusion: The treatment, mortality and morbidity of non Hodgkin lymphoma disease depend on demographics, the presence of immunohistochemical markers and the cell from

which it originates. Therefore, it is necessary to know the effect of the region where the patient lives on the disease by defining the type of this disease, which has a large classification with more than 60 confusing types. In our study, it was seen that patient age, gender, geography, type and subtypes of lymphoma, immunohistochemical markers, disease burden at the time of admission were important factors affecting the survival of the patient.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma, extranodal involvement, Ki 67 proliferation index



KISALTMALAR

NK: Natural Killer

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

HL: Hodgkin Lenfoma

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MSS/CNS: Merkezi Sinir Sistemi

CRP: C Reaktif Protein

ESH: Sedimentasyon Hızı

DBBHL: Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma

EBV: Epstein Barr Virüsü

HTLV- 1: İnsan T hücresi Lenfotropik Virüsü -1

MALT: Mukoza İlişkili Lenfoid Tümör

KLL: Küçük lenfositik lösemi

FDG: Florodeoksiglukoz

Kİ: Kemik İliği

IPI: Uluslararası Performans İndeksi

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

CVP: Siklofosamid, Vinkristin, prednizon

Benda: Bendamustin

KT: Kemoterapi

RT: Radyasyon

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

BBA: Büyük büyütme alanı

FL: Foliküller Lenfoma

SMZL: Splenik Marjinal zon lenfoma

NMZL: Nodal Marjinal zon lenfoma

HP: Helikobakter Pylori

HCV: Hepatit C Virüsü

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

ABHL: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

OS: Ortalama Sağkalım

GI: Gastrointestinal Lenfomalar

GU: Genitoüriner Lenfoma



TABLÖLAR

Tablo 1. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler	3
Tablo 2. DSÖ'nün Non-Hodgkin Lenfoma Sınıflaması	5
Tablo 3. Lugano sınıflandırması (Ann Arbor evrelemesi Cotswolds modifikasyonu).....	9
Tablo 4. NHL da Prognostik Göstergeler	11
Tablo 5. DSÖ Foliküler Lenfoma Sınıflaması	13
Tablo 6. Ann Arbor Evreleme Sistemi	14
Tablo 7. Hastalık Tutulum Bölgeleri	26
Tablo 8. Extranodal Tutulum Oranları.....	27
Tablo 9. Hastaların NHL alt tiplerine göre sıklıkları.....	28
Tablo 10. Non-Hodgkin Lenfomanın Köken Aldığı Hücreye Göre Dağılımları.....	29
Tablo 11. Ki67 proliferasyon indeksine göre hastaların sağkalımları	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar, immün sistemin solid tümörü olup farklı olgunlaşma aşamalarında B hücresi, T hücresi ve doğal öldürücü (NK) hücre alt kümelerinin klonal proliferasyonundan kaynaklanan heterojen bir maligniteler grubudur (1-2).

Başlıca Hodgkin ve Non -Hodgkin Lenfoma diye ikiye ayrılır. Bu maligniteler direk lenf düğümünden veya diğer lenfatik dokulardan kaynaklanır. Tanı anında lokalize veya yayılmış olabilir.

Yaklaşık 60 farklı NHL alt tipi vardır. Lenfomalar klinik ve patolojik olarak oldukça heterojen hastalıklardır. Klinik, immünojenik veya histolojik özellikler göz önüne alınarak birçok lenfoma sınıflaması yapılmışsa da halen kusursuz bir sınıflama bulunmamaktadır (3).

Çalışmamızın amacı; bölgemizde tanı alan NHL tanılı hastaların demografik yapısını öğrenmeyi, sağkalımı etkileyen faktörleri bilmeyi hedefleyen bir araştırmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Non Hodgkin Lenfomalar

Lenfomalar, immün sistemin solid tümörü olup farklı olgunlaşma aşamalarında B hücresi, T hücresi ve doğal öldürücü (NK) hücre alt kümelerinin klonal proliferasyonundan kaynaklanan heterojen bir maligniteler grubudur (1-2).

Başlıca Hodgkin ve Non -Hodgkin Lenfoma diye ikiye ayrılır. Bu maligniteler direk lenf düğümünden veya diğer lenfatik dokulardan kaynaklanır. Tanı anında lokalize veya yayılmış olabilir.

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Non -Hodgkin Lenfoma lenforetiküler sistemin heterojen bir malignite grubudur.

Non -Hodgkin Lenfoma'lar B, T ve doğal öldürücü hücrelerden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir. Lenfositler, hematopoetik kök hücrelerden gelişirler ve hücre yüzey reseptörlerine göre farklı morfolojiler gösterirler. Yaklaşık 60 farklı NHL alt tipi vardır. Lenfomalar klinik ve patolojik olarak oldukça heterojen hastalıklardır. Klinik, immünolojik veya histolojik özellikler göz önüne alınarak birçok lenfoma sınıflaması yapılmışsa da halen kusursuz bir sınıflama bulunmamaktadır (3). Tablo 1

Günümüzde en sık kullanılan sınıflama 2016 yılında DSÖ tarafından revize edilen lenfomaların morfolojik, klinik, immunolojik ve genetik özellikleri göz önünde bulundurularak oluşturulan sınıflama sistemidir. Bu sınıflama sisteminde köken aldığı hücre tipine (T ve B lenfosit veya NK hücreleri), hücrelerin differansiasyon aşamalarına, patofizyolojilerindeki farklı moleküler mekanizmalara, tutulum şeklinin nodal ya da ektranodal olmasına, sınırlı ya da yaygın olup olmasına ve klinik seyrinin agresif veya yavaş seyirli olmasına göre lenfomalar pek çok alt gruba ayrılmıştır (Tablo 2) (3,4).

Tablo 1. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler

Rappaport (1956)

Luke's-Collins (1966)

Kiel (1974)

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (1976)

Working Formulation for Clinical Usage (1982)

REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1994)

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (2001)

Revize WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması (2008)

Rappaport Sınıflaması: İnfiltrasyon paterni ve hücre morfolojisi göz önüne alınarak yapılmış bir sınıflamadır. İmmünojenik hücre kökenleri ile çelişmesi nedeniyle terk edilmiştir (5 ,6)

KİEL Sınıflaması: Histopatoloji ve sitolojiye dayanarak yapılmıştır. Daha sonra B ve T fenotiplerine göre yeniden düzenlenmiştir. Ancak nodal lenfomalar için yapılmıştır ve ektranodal lenfomalar için uygun bir sınıflama sistemi değildir. Natural killer (NK) hücre neoplazileri tanımlanmamıştır (7,8)

Working Formulation (WF) Sınıflaması: Farklı sınıflama sistemlerinin kullanılıyor olması, tedaviye yönelik yapılmış olan çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırdığı için WF sınıflaması geliştirilmiştir. Histopatolojik ve sitolojik özelliklere dayanan bir sistemdir. İmmünojenotipik özelliklere göre sınıflama yapılmamıştır. Fakat günümüzde aynı morfolojiye sahip T hücreli lenfomalar ile B hücreli lenfomaların prognozlarının ve tedavi sonuçlarının farklı olduğu bilinmektedir. WF Sınıflaması, 1960 ve 1970 yıllarındaki protokoller ile tedavi edilen lenfoma

hastalarının sağkalım verilerine dayanılarak yapılmıştır. Fakat günümüzde yenilenen tedavi yöntemleri ile sağkalım oranlarında anlamlı değişiklikler olmuştur (7,8)

REAL (Revised European-American Lymphoma / Yenilenmiş Avrupa- Amerika lenfoma) Sınıflaması: REAL sınıflamasının temeli; ayrıntılı morfolojik analizleri ve immünolojik çalışmaları temel alarak hastalıkları tanımlayan KIEL sınıflamasına dayanmaktadır. İmmünolojik, genotipik, sitogenetik, klinik ve prognostik özellikler kullanılarak oluşturulmuştur. Nodal ve ektranodal ayrımı yapılmıştır. Morfolojik özellikler belirtilmemiş ve farklı kategorilerin derecelendirilmesi yapılmamıştır. Yinelenebilir ve kullanması kolay bir sınıflamadır. Farklı prognoza sahip lenfoma tiplerini ayırmada WF'ye üstünlüğü, çalışmalarla gösterilmiştir (7,8)

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması: Yeni bir sınıflama sistemi değildir. DSÖ sınıflaması; REAL sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi ve REAL sınıflamasında yeterli veri olmadığı için tahmini olarak belirtilen tanımların kesinleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Önce 2008'de sonra 2016 yılında revize edilmiştir. DSÖ sınıflaması Tablo 2'te verilmiştir.

Tablo 2. DSÖ'nün Non-Hodgkin Lenfoma Sınıflaması

B HÜCRE NEOPLAZİLERİ	NK/T HÜCRE NEOPLAZİLERİ
Prekürsör B Hücre Neoplaziler Prekürsör B hücreli lenfoblastik Lösemi/Lenfoma	Prekürsör T Hücre Neoplaziler Prekürsör T hücreli lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
Olgun B Hücre Neoplazileri Predominant Dissemine/Lösemik Neoplaziler -Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma -B-hücreli Prolenfositik Lenfoma -Lenfoplazmositik Lenfoma/ Waldenström Makroglobulinemisi -Splenic Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma -Hairy-cell (tüylü hücreli) Lösemi -Plazma Hücre Neoplazileri -Plazma Hücreli Myelom -Plazmositom -Monoklonal İmmunoglobulin Depo Hastalığı -Ağır zincir hastalığı Primer Ekstranodal Neoplaziler -Ekstranodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma (MALT lenfoma) -Mediastinal (Timik) Büyük B-hücreli Lenfoma -İntravasküler Büyük B-hücreli Lenfoma -Primer Efüzyon Lenfoması -Lenfomatoid Granülomatozis Predominant Nodal Neoplaziler -Nodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma -Foliküler Lenfoma -Mantle cell Lenfoma -Büyük B-hücreli Lenfoma -Burkitt Lösemi/Lenfoma	Olgun T Hücre Neoplazileri Predominant Dissemine/Lösemik Neoplaziler -T-hücreli Prolenfositik Lenfoma -T-hücreli Large Granüler Lenfoma -Agresif NK hücreli Lösemi -Erişkin T hücreli Lösemi/Lenfoma Primer Ekstranodal Neoplaziler -Ekstranodal NK/T hücreli Lenfoma, Nazal Tip -Enteropati-tip T hücreli Lenfoma -Hepatosplenik T hücreli Lenfoma -Subkutan Pannikülit-benzeri T hücreli Lenfoma -Blastik NK hücreli Lenfoma -Mycosis Fungoides/Sezary Sendromu -Primer Kutanoz CD-30 pozitif T hücreli Lenfoproliferatif hastalık Predominant Nodal Neoplaziler -Anjioimmünoblastik T hücreli -Lenfoma Periferik T hücreli Lenfoma, belirtilmemiş -Anaplastik Büyük hücreli

Biyolojik davranışlarına göre Non -Hodgkin Lenfoma; indolent, agresif, yüksek derecede agresif, lokalize indolent olarak gruplandırılmıştır (8)

İndolent lenfomalar sıklıkla ileri yaşta görülür. Hastaların %80'den fazlası ileri evredir. Kemik iliği ve çevresel kan tutulumu siktir. Düşük çoğalma hızına sahiptir. Büyük hücreli lenfomaya dönüşebilirler.

Agresif lenfomalar her yaş grubunda görülebilir. Tanı anında hastalığın yaygınlığı değişkendir. Yüksek çoğalma hızına sahiptir. Tedavi edilmediklerinde sağkalım kısadır. Tedavi ile %70-80 tam remisyon sağlanır.

Yüksek derecede agresif lenfomalar, sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde görülür, tanı anında ileri evrededir, kemik iliği ve çevresel kan tutulumu siktir. Tedavi edilmedikleri takdirde çok hızlı ilerleme gösterirler. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu siktir.

Lokalize indolent lenfomalar, her yaş grubunda görülebilir. Hastalık sınırlı kalmaya eğilimlidir. Tedavi ile kür sağlanabilir.

Non -Hodgkin Lenfoma hastalarında prognozu ve sağkalımı etkileyen çok sayıda faktör olduğu bilinmektedir. Bunlardan en önemlileri; yaş, performans durumu, B semptom varlığı, tümör boyutu, tümörün evresi, nodal ve ektranodal bölge tutulumu, kemik iliği tutulumunun varlığı, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi gibi faktörlerdir. İmmüfenotip, histopatoloji, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), β 2 mikroglobulin düzeyinin prognostik değeri literatürde birçok çalışma ile gösterilmiştir (9,10).

2.1.2. Epidemiyoloji

NHL' ların görülme sıklığı; yaşa, coğrafi bölgeye, infeksiyöz etkenlere maruziyete, etnik kökene göre değişkenlik göstermekle beraber genel olarak tüm lenfomaların %75' ini NHL' lar oluşturmaktadır. NHL' ların da yaklaşık %80-85' i B hücre kökenli olup, %15-20' si T ve NK hücre kökenlidir. B hücreli lenfomalar içinde; Difüz Büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) yaklaşık %30-35' lik oranla en sık görülen tip olup, gelişmiş ülkelerde folliküler lenfoma yaklaşık %25' lik oranla ikinci en sık görülen NHL alt tipidir. NHL' lar her iki cinsiyette de insidansı hızla artış gösteren kanserlerdendir. Son 20 yılda NHL insidansı dünyada her yıl %3-5 artış göstermektedir.

Amerika'da her yıl 55000-60000 yeni hasta tanı almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde NHL insidansında 1970-1995 yılları arasında yılda %3-4 artış saptanmış olup, 1998-2002 yılları arasında insidans 100.000'de %19,4 olarak bildirilmiştir. Asya ve Avrupa ülkelerine kıyasla, NHL insidansındaki artış, batı toplumlarında daha fazladır (11)

Genel olarak, Non -Hodgkin Lenfoma görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. 65 yaş üstü kişilerde görülme sıklığı 100.000 kişi başına 90.9 iken, 20-49 yaş arasında 100.000 kişi başına 7.1'dir.

Yüksek dereceli lenfoblastik lenfomalar ve Burkitt lenfoma (çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülen en yaygın Non -Hodgkin Lenfoma türleri) dışında, Non -Hodgkin Lenfoma'nin çoğu alt tipi için başvurudaki ortalama yaş 60 yılı aşmaktadır (11)

2.1.3. Etiyoloji

DBBHL etiyojisi tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bazen kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, folliküler lenfoma veya marjinal zon lenfoma gibi daha düşük dereceli lenfomaların transformasyonu ile meydana gelebilir de sıklıkla de novo gelişir. DBBHL vakalarının büyük bir bölümünde herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır. Bununla beraber; konjenital ve kazanılmış immünosupresyon durumları EBV ile (12,13) Solid organ nakli veya hematopietik kök hücre nakli sonrasında immünosüpresif ilaçlarla ilişkili olarak (15), Çölyak (nontropikal sprue) hastalarında ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında özellikle Crohn hastalığında ve Sjogren sendromu gibi kollajen doku hastalıklarında otoimmünite (16) ile ilişkili olarak NHL gelişebileceği bildirilmektedir.

NHL'nin etiopatogenezinde EBV, insan T hücresi lenfotropik virüsü (HTLV- 1), Kaposi sarkomu ile ilişkili herpesvirüs ve hepatit C virüsü gibi birçok virüs rol oynamaktadır (17).

2.1.4. Klinik Özellikler

Non -Hodgkin Lenfomanın en sık klinik prezentasyonu lenfadenopatidir. Birçok durumda hastalar servikal, aksiller veya inguinal lenfadenopati ile başvurur. Genel olarak tutulan lenf nodları sert, ağrısız ve bölgesel bir enfeksiyonla ilişkili değildir. Mediasten veya retroperiton gibi bölgelerde lenfadenopatisi olan hastalar doktora farklı semptomlar ile başvurabilir; Göğüs ağrısı, öksürük, superior vena kava sendromu, karın ağrısı, sırt ağrısı, omurilik basısı ve üreteral basısı ile ilişkili böbrek yetmezliği semptomları karakteristiktir. Non-Hodgkin Lenfoma'lar vücuttaki herhangi bir organı tutabilir ve bu organdaki fonksiyon bozukluğu

teşhise götüren semptomlara neden olabilir. Örnekler arasında primer beyin lenfoması nörolojik semptomlar, akciğerdeki mukoza ilişkili (MALT) lenfomalar nefes darlığı, gastrik MALT lenfomalar epigastrik ağrı ve kusma ile veya Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar bağırsak obstrüksiyonu ile başvurabilir.

Birçok lenfoma kemik iliğini tutabilir ve bazen geniş miyelofitosis ve kemik iliği yetmezliğine neden olur. Bu hastalarda etkilenmiş kan hücre serilerine atfen enfeksiyon, kanama ve anemi görülebilir.

NHL'ler çeşitli immünolojik anormalliklerle de ortaya çıkabilir. Örneğin, otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni, özellikle küçük lenfositik lenfoma (SLL)/kronik lenfositik lösemi (KLL) ve DBBHL'da dahil olmak üzere diğer alt tiplerin ilk belirtisi olabilir. Genellikle monoklonal bir proteinin aşırı üretimi ile ilişkili periferik nöropatiler çeşitli alt tiplerde görülebilir (18).

NHL'ler sıklıkla tanıya götürebilecek sistemik semptomlarla ilişkilidir. En belirgin semptomlar ateş, gece terlemesi ve açıklanamayan kilo kaybıdır. Bu semptomları açıklayacak başka bir sebep olmaması klinisyene lenfoma düşündürmelidir (19).

2.1.5. Tanı

NHL'da ince patolojik farklılıklar tedaviyi değiştirebileceğinden, en önemli konu doğru tanı koymaktır. Çekirdek iğne biyopsileri tanı için kullanılabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsileri lenfoma tanı yöntemi olarak kullanılması uygun değildir. Tanı için eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir.(19)

2.1.6. Evreleme ve Prognoz

Non -Hodgkin Lenfomalı bir hastanın evrelenmesi için tercih edilen görüntüleme yöntemi, histolojik alt tipin florodeoksiglukoz (FDG) aviditesine bağlıdır. PET/BT FDG-avid nodal lenfomaların evrelemesi için tercih edilirken, FDG-avid olmayan ve değişken FDG-avid histolojileri için tek başına BT tercih edilir. KLL/SLL, Lenfoplazmasitik lenfoma/Waldenström makroglobulinemi, mikozis fungoides ve marjinal zon lenfoması hariç diğer NHL'ler FDG-avid olarak kabul edilir. Evreleme için rutin olarak kullanılmamasına rağmen, PET/BT FDG-nonavid histolojilerde agresif dönüşümden şüpheleniliyorsa biyopsi bölgesini belirlemek için faydalı olabilir(20,21)

PET/BT'nin çoğu NHL histolojik alt tipi için kemik iliği (Kİ) tutulumunu saptamada yeteri kadar bilgi vermemektedir. Ancak; DBBHL'de, PET/BT tanı anında Kİ tutulumunun saptanması için Kİ biyopsisinden daha spesifik ve hassas bir tanı yöntemidir. PET/BT taramasında Kİ'nde FDG alımı, lenfomatoz Kİ tutulumu için oldukça spesifiktir (20).

Non -Hodgkin Lenfomalı hastalar için kullanılan mevcut evreleme sistemi Lugano sınıflamasıdır. Lugano sınıflandırması, ilk olarak 1974'te Hodgkin lenfoma için geliştirilen ve 1988'de değiştirilen Ann Arbor evreleme sistemine dayanmaktadır. Bu evreleme sistemi, tümörün nodal/ekstranodal tutulum yeri ve sayısı baz alınarak geliştirilmiştir (Tablo 3) (22, 23).

Tablo 3. Lugano sınıflandırması (Ann Arbor evrelemesi Cotswolds modifikasyonu)

EVRE 1	Tek lenf nodu veya lenfatik dokunun tutulması
EVRE 2	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla lenf nodunun tutulmuş olmasıdır. Hiler nodlar lateralize olarak değerlendirilir. Bilateral tutulduğunda evre 2 olarak tanımlanır Tüm mediastinal lenf düğümleri tek bir anatomik bölge olarak düşünülür ancak hiler lenf düğümü ek bir düğüm olarak değerlendirilir.
EVRE 3	Diafragmanın her 2 bölgesinde birden fazla lenf düğümü veya senfonik dokuların tutulumunu ifade eder. 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 olmasın bir ya da daha fazla ekstranodal organ ya da dokunun yaygın veya ilerlemiş hastalığı ifade eder.
<p>*Tüm vakalar için B semptomlarının bulunması veya bulunmaması(A)</p> <p>*E tanımı komşuluk yolu ile ekstranodal tutulumu ifade eder.</p> <p>*Yaygın ekstranodal tutulum ilerlemiş evre 4 hastalığı ifade eder.</p> <p>*Bulky hastalık(X tanımı):BT de nodal kitle çapının 10 cm den daha büyük veya herhangi bir torasik vertebranın çapının 1/3 den daha büyük olmasıdır.</p>	

Çok sayıda çalışma gösteriyor ki NHL' ların prognozu histopalojik tanıya bağlıdır. Yaş, ekstranodal hastalık, performans durumu ve evre gibi klinik parametrelerin prognozu ikincil olarak etkilediğini göstermiştir. IPI (ULUSLARASI PERFORMANS İNDEKSİ) tedavi

sonuçlarını ve sağkalımı tahmin etmek için en yaygın kullanılan prognositik skortama sistemidir.

Bu indeks diffüz agresif lenfoma (baskın olarak DBBHL) olan hastalar için geliştirilmiştir, ancak herhangi bir alt tipte tedavi sonucunu tahmin etmek için kullanılabilir.

Rituksimab varlığından sonra geliştirilen R-IPI ve kötü prognositik hastada prognoz belirlemede daha üstün olduğu ifade edilen Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı [National Comprehensive Cancer Network (NCCN)]-IPI'de kullanılması önerilen prognositik parametrelerdendir (Tablo 4) (22,23).



Tablo 4. NHL da Prognostik Göstergeler

	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
PARAMETRELER			
Yaş			
>40—<=60			1
>60—<=75	1	1	2
>75			3
Ldh(Oran)			
>1—<=3	1	1	1
>3			2
Ann-Arbor Stage 3-4	1	1	1
Performans (ECOG>=2)	1	1	1
Ekstranodal Hastalık			
>1 bölge tutulumu	1	1	
Kİ, MSS, Gİ Kanal ve Akciğerden herhangi biri			1
Skor			
Düşük risk	0-1	1	0-1
Düşük -orta risk	2	1-2	2-3
Yüksek -orta risk	3		4-5
Yüksek risk	4-5	>=3	>=6

Kİ: Kemik iliği, MSS: merkezi sinir sistemi, GI: gastro intestinal, IPI: Uluslararası Prognostik İndeks, NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, LDH: laktat dehidrogenaz

2.1.7. NHL Alt Tipleri ve Tedavi Yaklaşımı

2.1.7.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DBBHL tüm Hodgkin dışı lenfomaların %30-58'ini oluşturur. Avrupa Birliği'nde yılda 3-4/100.000 yeni olgu görülmekte olup, insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir (35-59 yaş arasında 0,3/100.000/yıl, 80-84 yaş arasında 26,6/100.000/ yıl) (17).

DSÖ 2016 sınıflaması doğru tedavi yaklaşımı için tanıda DBBHL'lerin Germinal merkez B-hücre benzeri (GMB) ve aktive B-hücre benzeri (ABH) şeklinde immünohistokimyasal olarak ayrımının yapılmasını önermektedir. Aynı zamanda DSÖ, MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanı ile birlikte olan DBBHL da double-hit lenfoma ayrımının yapılmasını da önermektedir. Bu rearanjmanların olumsuz prognostik anlamı olduğu ve daha yoğun tedaviler ile Rituximab (R)-CHOP standart tedavisine göre daha iyi sonuçlar alındığı bilinmektedir (24-26)

Erken evre hastalıkta; Üç kür R-CHOP + tutulu alan RT veya 6-8 kür R- CHOP etkinlikleri eşit tedavi seçenekleridir. Bu iki seçenektan biri RT uygulanacak alan ve hastanın 6-8 kür kemoterapiyi tolere edip edemeyeceğine göre karar verilmelidir. Kitleli (bulky) hastalık erken evre bile olsa ileri evre protokolü ile tedavi edilmelidir (20). Genç, performansı iyi ve RT alanının yan etkiler açısından riskli olduğu hastalara 6 kür R-CHOP uygulanabilir (27-28).

İleri evre hastalıkta; R-CHOP protokolü 21 günde bir 6-8 kür uygulanır. Dört kür sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda tedavi 6 kür ile sonlandırılır, kısmi yanıtli hastalarda planlanan tedavi 8 küre tamamlanır. Uluslararası harmonizasyon projesi yanıt kriterlerine göre PET/BT ile ara değerlendirilmede yanıtızsız kabul edilen hastalara kurtarma rejimi sonrası kök hücre destekli yüksek doz tedavinin interim PET/BT'deki olumsuz gidişi ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (29).

2.1.7.2. Foliküler Lenfoma

Foliküler lenfoma, ikinci sıklıkta görülen bir Hodgkin dışı lenfoma alt tipi olup batı toplumlarında görülme sıklığı daha yüksektir ve 7/100,000 oranında saptanmaktadır. Tümör hücreleri normal germinal merkez B hücrelerinden köken almaktadır. Genel olarak indolen bir seyir izler ve çoğu hasta yaygın hastalığa rağmen asemptomatiktir. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede (III ve IV) tanı alırlar. Halen kür sağlanamayan bir hastalık olarak kabul edilmekle

birlikte, son yıllarda, monoklonal antikorların tedavide kullanımı ve PET/BT'nin tanısal amaçlı kullanımı ile tedavide önemli gelişmeler elde edilmiştir (30).

DSÖ sınıflaması 2016 revizyonunda Foliküler lenfoma her büyük büyütme alanındaki sentroblast (büyük çentiksiz folikül hücresi) sayısına göre grade 1, 2 ve 3 olarak ayrılır; grade 3 olgular 3A ve 3B olmak üzere ikiye ayrılır. Grade 1, 2 ve 3A benzer histolojik ve moleküler özellikler taşır ve yavaş bir seyir izler. Grade 3B ise histolojik olarak DBBHL ye benzer ve klinik olarak daha agresiftir. Kemik iliği tutulumu sık olup, paratrabeküler lenfoid agregatlar şeklinde görülmektedir (31). Tablo 5

Tablo 5. DSÖ Foliküler Lenfoma Sınıflaması

GRADE	TANIM
1	0-5 Sentroblast/BBA
2	6-15 Sentroblast/BBA
3	>15 Sentroblast/BBA
3A	Sentroblast +Sentrosit
3B	Solid sentroblast organizasyonu
BBA: Büyük büyütme alanı	

FL tedavi seçimi hastalığın evresine göre planlanacağı için evrelemenin doğru yapılması özellikle az sayıdaki erken evre hastalarda (%10-15) önemlidir. Evrelemede Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 3), kitlesel hastalık (>7 cm) uygun olduğunda belirtilmelidir.

Tablo 6. Ann Arbor Evreleme Sistemi

EVRE	Tek lenf nodu veya lenfatik dokunun tutulması
EVRE 2	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla lenf notunun tutulmuş olmasıdır. Hiler notlar lateralize olarak değerlendirilir. Bilateral tutulduğunda evre 2 olarak tanımlanır Tüm mediastinal lenf düğümleri tek bir anatomik bölge olarak düşünülür ancak hiler lenf düğümü ek bir düğüm olarak değerlendirilir.
EVRE 3	Diafragmanın her 2 bölgesinde birden fazla lenf düğümü veya senfonik dokuların tutulumunu ifade eder. 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 olmasın bir yada daha fazla ektranodal organ yada dokunun yaygın veya ilerlemiş hastalığı

Tüm vakalar için B semptomlarının bulunması veya bulunmaması(A)

E tanımı komşuluk yolu ile ektranodal tutulumu ifade eder. Yaygın ektranodal tutulum ilerlemiş evre 4 hastalığı ifade eder.

Bulky hastalık(X tanımı):BT de nodal kitle çapının 10 cm den daha büyük veya herhangi bir torasik vertebranın çapının 1/3 den daha büyük olmasıdır.

Evreleme amaçlı kontrastlı toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır. PET/BT nodal ve ektranodal alanlar için evrelemenin doğruluğunu artırır ve FL'de rutin evreleme için önerilmelidir (32). Özellikle tutulu alan radyoterapi (RT) (TART) planlanan lokal evre I/II hastalığı belirlemek için önemlidir.

Erken evre hastalıkta tedavi; Bulky hastalığı olmayan evre I-II az sayıda hastada, TART'si (24 Gy) küratif potansiyele sahiptir. Tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak RT'den belirgin morbidite bekleniyorsa bekle ve gör veya Rituximab monoterapisi (375 mg/m²/gün haftada bir, 4 hafta süre ile) önerilir. Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) kriterlerine göre tümör yükü yüksek olan, agresif klinik veya biyolojik prognostik özellikleri olan veya lokal RT uygulanamayan (örneğin; akciğer, karaciğer) hastalarda, ileri evre (evre III ve IV) semptomatik hastalıkta olduğu gibi düşük yoğunlukta sistemik kemoterapi tercih edilebilir (33, 34).

2.1.7.3. Mantle Hücreli Lenfoma

Batı toplumlarında tüm lenfomaların %6-9'unu oluşturmaktadır ve yıllık görülme sıklığı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde 3:1 oranla kadınlardan daha sık görülmektedir (35)

Ekstranodal tutulum sıktır. En sık kemik iliği, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası ve gastrointestinal kanal tutulumu gözlenir. Bazı hastalarda lenfomatozis polipozis görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir.

Hem indolen, hem de agresif Non-Hodgkin lenfoma özelliklerini taşır. Konvansiyonel tedaviler ile kür elde edilemez. Standart bir tedavi yaklaşımı günümüzde yoktur.

Mantle hücreli lenfoma genellikle agresif gidişatlı olsa bile bir grup hastada indolen seyir görülebilir. İndolen seyirli hastaların büyük çoğunluğu lösemik nodal tutulum göstermeyen sadece kemik iliği tutulumu ve splenomegali ile seyreden hastalardır. Bu tablonun en önemli belirteci SOX11 negatifliğidir. Bunun dışında düşük tümör yükü olan ve Ki-67 proliferasyon indeksi <%10 olan hastalarda da indolen seyir gözlenebilir. (36.). Ancak, indolen seyiri gösteren kesin bir belirteç olmaması nedeniyle bu hastaların tedavisiz izlenirken yakın şekilde gözlemlenmesi uygun olacaktır.

Evre I-II Hastaların az bir kısmı erken evrede başvurur. Kitleli (bulky) hastalığı olmayan bu grupta tutulu alan RT (30-36 Gy) uygulanabilir fakat erken nüksler görülebilir. Bu nedenle kısaltılmış kemoterapi ve RT kombinasyonu uygun bir tedavi seçeneğidir (37,38)

2.1.7.4. Marjinal Zon Lenfoma

Marjinal zon lenfoma (MZL), Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) arasında üçüncü en sık görülen lenfoma alt tipidir. Batı toplumlarında NHL'lerin yaklaşık %5-15'ini oluşturmaktadır (39). Ortanca görülme yaşı 60 yaşdır ve kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla görülür (40).

Farklı klinik ve genetik özellikleri olan üç ana alt tipe ayrılmaktadır (39 ,41).

1. Ekstranodal MZL (MALT lenfoma)
2. Splenik MZL (SMZL)
3. Nodal MZL (NMZL)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflaması 2 yeni antiteyi bu gruba eklemiştir. Klonal B-lenfositöz-marjinal zon (KBL-MZ) ve henüz taslak antite olarak tanımladığı splenik B-hücre lösemi lenfoması, sınıflandırılmayan (SLLU); SLLU alt grubunda; splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B-hücre lenfoması (SDRPL) ve hairy cell variant (HCL-v) iki taslak antite olarak yer almaktadır (41)

KBL-MZ'yi MZL'den ayırmak için klonal B lenfosit sayısında tanımlanmış bir eşik değer yoktur. Hastaların sadece az bir kısmı (%15-20) lenfomaya (sıklıkla SMZL) ilerleyecektir.

Ekstranodal MZL

Ekstranodal MZL (MALT lenfoma), MZL'nin %65'ini, SMZL %20'sini, NMZL ise %5'ini oluşturur (42).

Lokalize Helikobakter pilori (+) ve Helikobakter pilori (-) MALT Lenfoma tipleri vardır.

Lokalize Helikobakter pilori (+) Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre I-II):

Helikobakter pilori (HP) eradikasyonuna genelde iyi yanıt verirler. Tedaviden 6 hafta ve proton pompa inhibitörleri kesildikten 2 hafta sonraki dönemde yapılan invazif olmayan bir yöntem olan üre nefes testinde HP eradikasyon sağlanamadıysa ikinci sıra eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır (43). Eradikasyon tedavisi lokal antibiyotik dirençlerine göre tercih edilmelidir.

Ülkemizde klaritromisin, metronidazol ve levofloksasin direnci %30'a varan oranlarda görülmektedir (44).

Klaritromisin direnci yüksek olan bölgelerde Maastricht IV konsensus bildirisine göre birinci basamakta bizmut içeren dörtlü kombinasyonların kullanılması önerilmektedir.

Lokalize Helikobakter Pilori (-) mide malt lenfoması (Lugano evre I-II):

HP eradikasyonu bu hasta grubuna da uygulanmalıdır ancak bu grubun HP eradikasyonuna yanıtının çok daha az olacağı gerçektir. Onkolojik tedavi yaklaşımı antibiyoterapiden 2-3 ay sonra yapılan endoskopi kontrolünde hastalık devam etmesi durumunda düşünülmalıdır (45)

Lokalize hastalıkta radyoterapi tercih edilen tedavi yöntemidir. Deneyimli merkezde tutulu alan radyoterapisi (3-4 haftada 24-30 Gy) ile çok iyi sonuçlar elde edilmektedir (46-48). Radyoterapi yapılamayacak hastalarda rituksimab monoterapisi, alkilleyici ajanlar veya pürin analogları ile rituksimabı içeren kemoimmünoterapi (R-klorambusil, R-bendamustin, vd.) kombinasyonları veya R-lenalidomid uygulanabilir (49).

Splenik MZL

HCV birlikteliği sıklıkla eşlik etmektedir ve HCV tedavisi ile SMZL'de iyileşme görülebilir (22). SMZL için tedavi sadece semptomatik hastalarda gerekmektedir. Asemptomatik hastalarda tedavisiz izlem önerilmektedir. Progresif, semptomatik splenomegalisi veya progresif sitopenileri olanlarda tedavi seçenekleri arasında; splenektomi, kemoterapi, tek ajan rituksimab veya kemoimmünoterapi yer alır.

Nodal MZL

NMZL, HCV ile birlikte görülebilir ve HCV (+) hastalarda kemoterapi kararı öncelikle antiviral tedavi değerlendirildikten sonra verilmelidir tedavide bir görüş birliği bulunmamasına karşın foliküler lenfomaya benzer stratejiler önerilmektedir (39,42)

Erken evre hastalıkta cerrahi ve radyoterapi uygulanabilir. İleri evre asemptomatik hastalıkta bekle-gör yaklaşımı, semptomatik hastalıkta oral alkilleyici ilaçlar, pürin analogları ve kemoimmünoterapi kombinasyonları (R-CVP, R-CHOP, R-Benda) hastalığı kontrol altına almakta oldukça etkilidir (42).

2.1.7.5. T-Hücreli Lenfoma

Olgun T ve Natural Killer (doğal öldürücü) hücreli lenfomalar tüm lenfoid malignitelerin %10-15'ni oluşturur. Birleşik Devletlerde T/NK hücreli neoplaziler 1,77/100.000/yıl oranında görülür. NK hücreli lenfomalar Asya'da Epstein Barr virüse (EBV) bağlı daha sık görülmektedir. İnsan T-hücre lenfotropik virüs tip I (HTLV-I) erişkin T-hücreli lösemi/lenfoması ile ilişkilidir.

Patoloji preperatları güvenilirlik açısından deneyimli hematopatologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflamasına göre değerlendirilmelidir (41) ve mümkünse tanı için eksizyonel tümör doku biyopsisi tercih edilmelidir.

Primer nodal periferik T-hücreli lenfomalar:

- Periferik T-hücreli lenfoma başka türlü sınıflandırılmayan (PHTL-NOS)
- Anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma (AİTHL)
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) negatif [ABHL-ALK (-)]
- ABHL-ALK pozitif [ABHL-ALK (+)]

Primer ektranodal periferik T-hücreli lenfomalar:

- Ektranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal tip
- Enteropatiyle ilişkili T-hücreli lenfoma
- Hepatosplenik T-hücreli lenfoma

ALK pozitifliği iyi prognostik etki oluşturduğundan 5 yıllık genel sağkalım (OS) %70 olarak bilinmektedir (50)

Bu hastaların tedavisi diğer PHTL grubundan farklılıklar içermektedir. Optimal kemoterapi kür sayısında kanıta dayalı bir veri olmamakla birlikte 6 kür çoklu ajan kemoterapi ile kitlesel (bulky) lezyonu olan hastalara tutulu alan radyoterapi (TART) kombinasyonu veya erken evrede 3-4 kür çoklu ajan kemoterapi sonrası TART önerilmektedir (51-54)

Tercih edilecek çoklu ajan kemoterapi protokolleri CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin prednizon), CHOEP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid, prednizon) ve DA-EPOCH'dir (doz ayarlı etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosamid, doksorubisin).

Periferik T-Hücreli Lenfoma-NOS, Anjiyoimmünoblastik T-Hücreli Lenfoma, Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-ALK (-):

Hastalar birinci ve ikinci sıra tedavilerde mümkünse klinik çalışmalara dahil edilmelidir. Klinik çalışmaya dahil edilemeyen hastalarda 6 kür çoklu ajan kemoterapi ile kitlesel (bulky) lezyonu olan hastalara TART önerilmektedir. CHOP, CHOEP ve DA-EPOCH tercih edilecek protokollerdir (51,56,57)

CHOP protokolüne etoposid eklenmesi, 60 yaş altı hastalarda OS avantajı sağlamasa da olaysız sağkalımı (EFS) iyileştirmiştir (57)

Altmış yaşın üzerindeki hastalar için tedaviye etoposid eklenmesi toksisiteyi arttırmaktadır ve CHOEP protokolü yaşı ≤ 60 olan hastalarda önerilmektedir (51).

Ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma, hepatosplenik T-hücreli lenfoma, enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma tedavisinde CHOP protokolü etkisiz kalmaktadır.

2.2. Ekstranodal Lenfomalar

Hodgkin dışı lenfomaların (NHL) çoğu, lenf düğümlerinde veya dalak, Waldeyer halkası ve timus gibi diğer lenfatik dokularda ortaya çıkar.

Ekstranodal organların katılımı, evreleme araştırmasında önemli bir bulgudur, ancak NHL'nin önemli bir kısmı sadece bu ekstranodal bölgelerde primer olarak ortaya çıkmaktadır. Ekstranodal bir bölgeyi içeren dağınık lenf, nodal hastalık ile primer ekstranodal hastalığı ayırt etmek zordur Primer ekstranodal hastaların NHL lıların %25-40'ı oluştururlar. (58, 60)

Genelde evre 2 de erken dönemde saptanırlar. (61)

Santral Sinir Sistemi Lenfomaları

Merkezi sinir sistemi (CNS) lenfomaları MSS neoplazmalarının yaklaşık %6.6-15.4'ünü oluştururlar. Vakaların %93 ü primer bir lezyon olarak ortaya çıkar. (62) genellikle B tipi hücreden köken alır.

MSS lenfomalarında görüntüleme yöntemi olarak manyetik rezonans (MR) ilk tercihtir. Ancak BT ve PET-BT 'den faydalanılabılır.(63)

Baş- Boyun Lenfomaları

Özellikle NHL vakalarında görülen orbital lenfomalar, ekstra nodal hastalığın yaklaşık %8'ini oluşturur (64)

Marjinal bölge lenfomaları, histolojik varyantların çoğunu oluşturur; diffüz büyük B hücreli lenfoma en yaygın ikinci tiptir.

PET de orta düzeyden yüksek düzeye kadar değişen tutulum gösterir (65 ,66).

Burun ve paranasal sinüs; B hücreli lenfomalar, Waldeyer halkasını yaygın olarak etkiler ve genellikle yoğun bir şekilde FDG heveslidir. Burun ve paranasal sinüsleri içeren belirli bir lenfoma varyantı agresif olan NK / T hücre varyantıdır.

Pulmoner -Plevral Lenfoma

Akciğerlerin primer tutulumuna veya hastalığa bağlı sekonder değişikliklere bağlı olabilir. Sekonder değişiklikler daha yaygındır. Bunlar, mediastinal düğümlerin bronşları sıkıştırarak ateletatik değişikliklere veya efüzyona ikincil konsolidasyon veya kollaps ile sonuçlanmasına bağlı olabilir.

Pulmoner lenfoma HL da Non-HL ya oranla daha sık görülür. HL da genelde mediastinal tutulum varken NHL da sadece akciğer tutulumu daha çok görülür.(67,68)

Primer pulmoner lenfomanın histolojik varyantı genellikle bronştan kaynaklanan mukoza ile ilişkili lenfoid tümördür (MALT)

Plevral lenfoma; doğrudan lenfoma nedeni değil ancak venöz obstrüksiyonuna bağlı plevral efüzyon oluşabilir ancak plak ve plevral modüllerin görünmesi lenfomanın varlığını düşündürür.

Meme Lenfoma

Meme lenfomaları, tüm meme neoplazilerin içinde %0.1-0.5 kadardır. Genelde NHL'de görülür. Dens memede mamografi ve BT'de tespiti zordur. Lenfomalı bir hastada meme dokusunda yoğun FDG aviditesi şüphe uyandırmalıdır, ancak FDG alımı tek başına diğer meme tümörlerini ayırt etmek için kullanılamaz.(69)

Gastrointestinal (GI) Lenfomalar

Mide Lenfoma: GI lenfomanın en yaygın bölgesidir. Primer NHL, midede HL' den daha yaygın görülür.

MALT lenfoma en yaygın çeşittir. Helicobacter pylori enfeksiyonu ile ilişkilidir ve FDG tutulumu gösterir.

İnce Bağırsak Lenfoması: Gastrointestinal lenfomanın en yaygın ikinci bölgesidir. Heterojen bir lenfoma grubu, MALT, Mantle hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma, enteropati ile ilişkili lenfoma ve B hücre varyantları dahil olmak üzere ince bağırsağı etkiler.

Mantle hücreli lenfoma, yaşlılarda yaygın olarak terminal ileum ve jejunumu tutan multipl polipozis (70) olarak ortaya çıkar. Burkitt lenfoma, ileoçekal bölgeyi tutan agresif seyirli, endemik olarak Afrikalı çocuklarda daha sık görülen bir varyant lenfomadır.

Transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluk, allojenik transplant alıcılarında görülen bir B hücre lenfoma varyantıdır. İnce bağırsağı tutabilen yüksek dereceli B hücreli bir tümördür. Enteropati ile ilişkili lenfomalar, esas olarak T hücre varyantlarıdır ve FDG tutulumuna meyillidir. B hücreli lenfomalar da yaygın olarak distal ince bağırsağı etkiler ve güçlü bir şekilde FDG tutulumuna meyillidir.

Lenfoma daha çok infiltratif paternde duvar kalınlaşmasına, lümen darlığına veya anevrizmal dilatasyon ile karşımıza çıkar.

Karaciğer Lenfoma

Karaciğerin primer lenfoması oldukça nadirdir ve çoğunlukla NHL tipidir. NHL li hastaların %15'i, Hodgkin Lenfomalı hastaların %10'u başvuru esnasında karaciğer lenfoması ile gelir (71). Sekonder tutulum daha yaygın olup hepatomegali ya da nodüler lezyonla görülür.

GÜ Lenfoma

Böbrek Lenfoma: Çoğu organda olduğu gibi, primer renal lenfoma nadirdir ve genellikle retroperitoneal lenf nodal hastalığının bir uzantısıdır. Perinefrik fasya ile sınırlı böbrek lezyonları veya hastalık olarak ortaya çıkabilir. Böbrek tutulumu, doku bakımından homojen ve BT'de kontrastlanma gösteren yoğun FDG tutmaya meyilli bir kitle olarak ortaya çıkar. Damarların tıkanması ve hidronefroz da görülebilir. Primer böbrek tümörlerinin aksine, lenfoma karakteristik olarak hilum ve interstisyumu içeren homojen bir zayıflama gösterir. Kist oluşumu, kanama ve nekroz atipik özelliklerdir

Adrenal Lenfoma: Spesifik olmayan genişleme ve yoğun FDG tutulumu bulguları ile kendini gösterir. Adrenal bez, NHL vakalarının %4' ü kadarında görülür (72). Klinik olarak hastalar Addison hastalığının özellikleriyle karşımıza çıkabilir. Vakaların %50' sine kadar bilateral tutulum görülebilir.

Genital Lenfoma: Testiküler lenfoma, testis kitlelerinin%5' ini oluşturur (73) ve ağrısız şişlik olarak kendini gösterir. Genellikle sinir sistemine agresif yayılım gösterir. Asimetrik yoğun FDG alımı, fizyolojik aktiviteyi lenfomadan ayırmaya yardımcı olur. Adneksler, kadınlarda sık görülen tutulum bölgeleridir. Nadiren uterus gövdesi ve serviks tutulumu bildirilmiştir (74).

Deri Lenfoma

Kutanöz lenfomaların çoğu NHL'dir ve vakaların % 65'ini oluşturan T hücreli lenfomalardır .(75) Bu vakaların % 25'e varan kısmında nodal veya hepatosplenik hastalık şeklinde deri dışı tutulumu görülür. T hücre lenfomaları, mikozis fungoides ile değişken FDG alımına ve düşük alım gösteren Sezary sendromuna sahiptir.

Kemik Lenfoma

Kemiğin primer tutulumu, evre I hastalık olarak sınıflandırılır; yaygın bir lenfomadaki tutulum, evre IV olarak gruplandırılır. Çoğu Non-Hodgkin Lenfoma tipidir (76). Diffüz büyük B hücreli lenfoma en sık görülen tiptir. (77) Kemiğin primer Hodgkin lenfoması çok nadirdir. Prezentasyon şu modellerde olabilir: geçirgen litik yıkım, blastik sklerotik değişiklikler, BT'de normale yakın görünüm ve en yaygın tip yıkıcı modeldir (78).

Neredeyse normale yakın varyant, iskelet sintigrafisi ve FDG-PET / BT de yoğun tutulum gösterebilen şiddetli bulgulara sahiptir. PET / BT'de yaygın veya fokal iskelet tutulumu, özellikle kesin radyografik değişiklikler kaydedilmediğinde ilik tutulumunu da gösterebilir.

2.3. Kİ 67

Ki67 immün belirteç olup birçok malignitede, tümörün biyolojik davranışını ve saldırganlığını belirlemek adına kullanılabilir.

Ki-67 tüm çoğalan hücrelerde bulunan nükleer ve nükleolar protein olup sadece aktif hücre siklusunda(G1,S,G2,M fazında) salgılanır. Go fazında salgılanmaz. Yani bu belirtecin varlığı hücrenin aktif çoğalma amacıyla olduğunu gösterir. Ki-67 yüksek sellüler proliferasyonda artar ve tümör içerisindeki proliferasyon gösteren hücreleri gösterebilen bir antikordur. Ki-67 fraksiyonunun daha yüksek olduğu tümörler, daha agresif seyretme eğilimindedirler ve bu vakalarda vasküler invazyona, kötü proliferasyona ve metastaza daha sık rastlanır (79, 80).

Ki-67 Lenfomanın proliferatif aktivitesini değerlendirmek için bir indeks olarak yaygın şekilde kullanılmıştır. Ki-67 pozitif hücrelerin oranı ile Kiel sınıflandırmasına göre yüksek ve düşük dereceli NHL sınıflandırması arasında oldukça önemli bir korelasyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak lenfoma için prognostik değeri hala net olarak gösterilememiştir (81,82).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya 1 Ocak 2015 -31 Aralık 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran Non hodgkin Lenfoma(NHL) tanısı alan; takip ve tedavisi yapılan 16-92 yaş arasındaki 254 hasta dahil edilmiştir.

3.2. Çalışma Planı

Çalışmamızda retrospektif olarak NHL tanılı hastaların bilgileri kullanıldı.

Hastalara ait epidemiyolojik faktörler, malignitesine ait özellikler, laboratuvar ve radyolojik bulgular, tedavi planları incelendi

Hastaların NHL türleri DSÖ sınıflandırması temel alınarak incelendi. Cinsiyetin, tutulan bölgenin sağ kalım üzerinde etkilerinin olup olmadığı, tutulan bölgelerin nodal veya nod dışı olmaları, hastalığın vücudun hangi bölüm veya bölümleri tuttuğu, bunların sakalım üzerinde etkileri incelendi. Ayrıca ki 67 proliferasyon indeks yüksekliğinin sağ kalım üzerindeki etkisi incelendi. Farklı kaynaklarda ki 67 proliferasyon indeks yüksekliği farklı yüzdelere alınmış olduğu görüldü.

Çalışmamızda bu oran %70 olarak alındı ve analiz bu orana göre yapıldı.

3.3. Etik Kurul

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.04.2021 tarihli 258 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 26 istatistik yazılım paket programı kullanıldı. Üzerinde durulan özelliklerinden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare (chiquare) testi kullanıldı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier ve Cox Regression testi ile bakıldı. Bu testlerde p (olasılık) değerinin 0.05 ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

2015-2020 yılları arası Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerine başvuran ve Non-Hodgkin Lenfoma tanısı alan hastalar araştırıldı.

Toplam 254 hasta saptandı. Bu hastaların verileri analiz edildi. 60 yaş altı hasta yüzdesi %56.7 (144), 60 yaş üstü hasta yüzdesi %43.3 (110) olarak belirlendi. Dahil olan 254 hastanın %46.5'i (118) vefat ederken %53.5'i (136) yaşamaktadır.

Bu hastaların cinsiyet bakımından araştırıldıklarında toplam hasta sayısının %36.6 sı (93) kadın %63.4 ü (161) erkek cinsiyetti.

Hastalarımızın %39.0 nın (99) lenf nodu tutulumu mevcutken %61.0 ının (155) lenf nodu tutulumu yoktu.

Tüm hastaların içinde kemik iliği tutulumu %15 (38) iken %85.0 (216) hastada kemik iliği tutulumu yoktu.

Hastaların kemik tutulumu %1.6 (4) iken %98.4 (250) hastada tutulum yoktu.

Baş-boyun bölgesi tutulmalarına baktığımızda %10.6 (27) hastada tutulum mevcutken %89.4 (227) hastada tutulum yoktu.

Nazal kavite tutulumu ise %3.5 (9) hastada mevcutken %96.5 (245) nazal kavite bölgesinde tutulum yoktu.

Tonsil tutulumu %2.8 (7) hastada varken %97.2 (247) hastada tonsil tutulumu yoktu.

Tiroid tutulumu hiçbir hastada görülmedi.

Tükrük bezi tutulumuna bakıldığı zaman %0.8 (2) hastada tutulum mevcutken %99.2 (255) hastada tutulum yoktu.

Gastrointestinal sisteme bakıldığında mide tutulumu hastalarımızın %18.1 (46) unda varken %81.9 (208) hastada mide tutulumu görülmedi.

İnce bağırsak tutulumu %7.5 (19) hastada varken %92.5 (235) hastada bu bölge tutulumu yoktu.

Kolonda %2.8 (7) hastada tutulum varken %97.2 (247) hastada kolon tutulumu yoktu.

Özofagus tutulumu 257 hastamızın hiçbirinde analiz edilmedi.

Karaciğer tutulumu %0.8 (2) hastada mevcutken %99.2 (252) hastada tutulum yoktu. Safra kesesi tutulumu hastalarımızda görülmedi.

Pankreas tutulumu %0.8 (2) varken %99.2 (252) hastada yoktu

Dalak tutulumu %0.8 (2) hastada varken %99.2 (252) hastada tutulum görülmedi.

Cilt tutumu %4.7 (12) hastada mevcutken %95.3 (242) hastada tutulum yoktu.

Akciğer tutulumu %2.8 (7) hastada varken %97.2 (247) hastada yoktu.

Pleura tutulumu Akciğer tutulumundan ayrı alınıp oranına bakıldığında hastaların %1.2 sinde (3) tutulum varken olmayanların oranı %98.8 (251) olarak belirlendi.

Yumuşak doku tutulumu %4.3 (11) iken %95.7 (243) hastada tutulum yoktu.

Meme tutulumu hiçbir hastamızda analiz edilmedi.

Beyin parankimi tutulumu %0.8 (2) hastada görülürken %99.2 (252) hastada yoktu.

Medulla spinalis ve meninks tutulumu birlikte bakıldığında %1.6 (4) hastada tutulum varken %98.4 (250) hastada tutulum yoktu.

Böbrek tutulumu %0.4 (1) hastada mevcutken %99.6 (253) hastada tutulum yoktu.

Hiçbir hastamızda sürrenal tutulum analiz edilmedi.

Göz tutulumu %0.4 (1) hastada varken %99.6 (256) hastada tutulum yoktu

Genitoüriner sistem bölümleri özel olarak ele alındığında; %0.4 (1) hastada over tutulumu mevcutken %99.6 (253) hastada over tutulumu görülmedi

Serviks tutulumu hastalarımızın hiçbirinde analiz edilmedi.

Testis tutulumu %0.8 (2) hastada mevcutken %99.2 (252) tutulum görülmedi.

Prostat tutulumu hastaların hiçbirinde analiz edilmedi.

Mesane tutulumlu hiçbir hastamız analiz edilmedi (Tablo 6).

Tablo 7. Hastalık Tutulum Bölgeleri

	n	%
Lenf Nodu	99	39
Kemik İliği	38	15
Kemik	4	1.6
Baş Boyun	27	10.6
Nazal Kavite	9	3.5
Tonsil	7	2.8
Tükürük Bezi	2	0.8
Mide	46	18.1
İnce Bağırsak	19	7.5
Kolon	7	2.8
Karaciğer	2	0.8
Pankreas	2	0.8
Dalak	2	0.8
Deri	12	4.7
Akciğer	7	2.8
Plevra	3	1.2
Böbrek	1	0.4
Yumuşak Doku	11	4.3
Beyin	2	0.8
Meninks ve Medulla Spinalis	4	1.6
Over	1	0.4
Testis	2	0.8

Tablo 8. Extranodal Tutulum Oranları

EKSTRANODAL HASTALIK	N	%
Gastrointestinal Sistem	76	30
Merkezi Sinir Sistemi	6	2.4
Genitoüriner Sistem	4	1.6
Kemik	4	1.6
Solunum Sistemi	10	4.0
Deri	12	4.7
Diğer	20	7.9

Tablo 9. Hastaların NHL alt tiplerine göre sıklıkları

Alt tipleri	Sıklığı	%
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	128	50.4
Yüksek dereceli B hücreli lenfoma	27	10.6
Mantle hücreli lenfoma	20	7.9
Burkitt lenfoma	14	5.5
Düşük dereceli B hücreli lenfoma	13	5.1
Marjinal zon lenfoma	11	4.3
Nk/T hücreli lenfoma	10	3.9
Foliküler lenfoma	6	2.4
T hücreli lenfoma	5	2.0
Kutanöz T hücreli lenfoma	4	1.6
Malt lenfoma	4	1.6
Periferik T hücreli lenfoma	3	1.2
Alk (-) Anaplastik t hücreli lenfoma	2	0.8
Lenfoplazmositik lenfoma	2	0.8
Alk(+)T hücreli lenfoma	2	0.8
T hücreli/histiyoitten zengin büyük B hücreli lenfoma	2	0.8
Large cell lenfoma	1	0.4

Çalışmamızda Non-Hodgkin Lenfomalı hastalar alt tipler açısından araştırıldı. Yapılan istatistiksel çalışmada Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı olan hasta yüzdesi %50.4 (128) olarak analiz edildi.

Yine yaptığımız çalışmada Yüksek dereceli B lenfoma tanılı hasta oranı %10.6 (27) çıkarken Mantle hücreli lenfoma tanılı hasta oranı %7.9 (14) , Burkitt lenfoma tanılı hasta oranı

%5.5(14) , Düşük dereceli B Hücreli lenfoma tanılı hasta oranı %5.1 (13) , Marjinal Zon Lenfoma tanılı hasta oranı %4.3 (11) , NK/T hücre lenfoma tanılı hasta oranı % 3.9 (10), Foliküler lenfoma tanılı hasta oranı %2.4 (6) , T hücre lenfoma tanılı hasta oranı ,%2.0 (5) ,Kutanöz T hücre lenfoma tanılı hasta oranı %1.6 (4) Malt lenfoma tanılı hasta oranı %1.6 (4) Periferik T hücre lenfoma tanılı hasta oranı %1.2 (3) ,Alk (-) Anaplastik T hücreli lenfoma tanılı hasta oranı %0.8 (2) ,Lenfoplazmositik lenfoma tanılı hasta oranı %0.8 (2), Alk (+)T hücreli lenfoma %0.8 (2) T hücreli/Histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma tanılı hasta oranı %0.8 (2), Large cell lenfoma tanılı hasta oranı %0.4 (1) olarak analiz edildi.

DSÖ sınıflamasına göre bu patolojik tanıları B hücreli lenfoma ve NK/T hücreli lenfoma diye sınıflandırdığımızda; B hücre kökenli lenfoma tanılı %88.5 (225) hasta bulunurken, NK/T hücre kökenli lenfoma tanılı hasta oranı %11.5 (29) olarak analiz edildi.

Tablo 10. Non-Hodgkin Lenfomanın Köken Aldığı Hücreye Göre Dağılımları

	N	%
B HÜCRE KÖKENLİ LENFOMALAR	225	88.5
NK/T HÜCRE KÖKENLİ LENFOMALAR	29	11.5

254 hastanın tamamının ortalama yaşam süresine baktığımız zaman 44.7 ay olarak analiz edildi.

Kadın hastaların %36.6 sı (93)- yaşam süreleri ile erkek hastalarinki ile- %63.4 ü (161)- kıyaslandığında kadın yaşam ömrünün daha kısa olduğu görüldü. Kadın hastaların ortalama yaşam süresi 33.2 ay iken erkeklerin 50.1 ay olduğu görüldü (p 0.000)

60 yaş altı 144 hastanın yaşam süresi 53.9 ay iken 60 yaş ve üzeri hastaların 31 ay idi (p 0.000)

254 hastayı dahil edip analiz edildiğinde; DBBHL lı 129 hastalarının ortalama yaşam süresi 41 ay, yüksek dereceli lenfomalı 27 hastanın 26 ay, Burkitt lenfomalı 14 hastanın 49 ay ve diğer tüm tip lenfomalı 84 hastanın ortalama yaşam süresi 50.7 ay olarak belirlendi.

Ki67 proliferasyon indeks (PI) yüzdelerine bakıldığı zaman hastalarımızın 104 hastada analiz edilebilmişti. Ki 67 proliferasyon indeks oranı ortalamasına bakıldığında çalışmamızda %73

olarak analiz edildi. Yüksek değer % 70 ve üzeri olarak kabul edildiğinde hastaların 73 ünde oran yüksekti.

Ki 67 proliferasyon indeks oranı %70 ve üzeri olan hastaların ortalama yaşam süresi 41.7 ay, %70 in altı olanlar ise 58.4 ay olarak tespit edildi (p 0.013).

Tablo 11. Ki67 proliferasyon indeksine göre hastaların sağkalımları

	Ki 67 PI ≥%70	Ki67 PI <%70
HASTA SAYISI	73	31
YAŞAM SÜRESİ (ay)	41.7	58.4

Vefat eden 118 hasta özel olarak incelendiğinde ortalama yaş 59.3 ±18.9 yıl olarak analiz edildi. 60 yaş altı %39 (46) iken 60 yaş ve üstü %61 (72) hastanın vefat ettiği analiz edildi.

Ortalama yaşam ömrü bu hastaların 11.2 ay olarak belirlendi.

Yine vefat eden bu 118 hastanın agresif olan alt tiplerine bakıldığında; DBBHL lı vefat eden hasta oranı %55.1 (65), Yüksek dereceli Lenfomalı hasta oranı %15.3 (18), Burkitt Lenfomalı hasta oranı %4.2 (5) olarak analiz edildi.

43 hastada Ki 67 proliferasyon indeksi analiz edilmiş olup ortalaması %80 olarak sonuçlandı.

Bu 118 hastanın ortalama LDH (laktat dehidrogenaz) miktarı 585.7 U/L olarak analiz edildi.

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada Non Hodgkin Lenfoma tanısı erkek cinsiyette daha yüksek oranda görülmekte. Literatürlere bakıldığında Non Hodgkin Lenfoma tanılı erkek kadın oranı Amerika Birleşik Devletlerinde 1.43, Avrupada 1.23, Birleşik Arap Emirliklerinde 1.7 olarak bulunmuştur (83-86).

Ülkemizde daha önceden yapılan çalışmalarda ise erkek kadın oranı 1.39 ile 1.8 arasında bildirilmiştir (87-88).

Merkezimizde yaptığımız bu çalışmada E:K oranı 1.7 olarak analiz edildi.

Ülkemizde Ali Doğan ve arkadaşlarının yaptığı 386 hastanın içinde bulunduğu bir çalışmada %62.7 'si (242) erkek, %37.3 'ü (144) kadın olarak tespit edilmiş. Tüm hastaların ortanca yaşı 53 olarak analiz edilmiş (89). Yaptığımız çalışmada hastalar cinsiyet bakımından araştırıldıklarında oran bu çalışmalarla uyumlu olup %36.6 sı (93) kadın %63.4ü (161) erkek olarak analiz edildi. Hastalarımızda ortanca yaş 53.2 yıl (16-92 yıl) olarak belirlendi. Bu oranda literatürle uyumlu bulundu.

Ali doğan ve ark yaptığı çalışmada en sık Non-Hodgkin lenfoma alt tipi Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) olarak tespit edilmiş olup oran %46.9 (181) olarak belirlenmiş (86). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da en sık NHL alt tipi DBBHL olarak analiz edilmiş olup oran %50.4 (128) olarak bulundu.

Yüksek dereceli lenfoma hasta sayıları Ali doğan ve ark. yaptığı çalışmada %3.1 (12) iken yaptığımız çalışmada bu yüzde %10.6 (27) olarak analiz edildi.

Yine aynı çalışma ile çalışmamız alt tipler açısından kıyaslandığında;

Mantle hücreli lenfoma hasta sayısı mevcut çalışmada %8.9 (34) iken yaptığımız çalışmada hasta yüzdemiz %7.9 (20) olarak analiz edildi.

Burkitt lenfoma hasta sayısı mevcut çalışmada %1.3 (5) iken bizim çalışmamızdaki hasta oranı %5.5 (14) olarak analiz edildi.

Marjinal Zon Lenfomalı hasta oranı yine aynı çalışmada %3 (12) iken yaptığımız çalışmada %4.3 (11) olarak analiz edildi.

T hücreli/NK hücreli lenfomalı hasta oranı bahsedilen çalışmada %0.8 (3) iken yaptığımız çalışmada %3.9 (10) olarak analiz edildi.

Foliküler Lenfomalı hasta sayısı %9.4 (36) iken yaptığımız çalışmada %2.4 (6) olarak analiz edildi.

MALT lenfomalı hasta oranı aynı çalışmada %5.7 (22) iken yaptığımız çalışmada %1.6 (4) olarak analiz edildi..

Periferel T hücreli lenfomalı hasta oranı aynı çalışmada %1.0 (4) iken yaptığımız çalışmada bu oran %1.2 (3) olarak analiz edildi.

Alk (-) Anaplastik T hücreli lenfomalı hasta oranı aynı çalışmada %1.3 (5) iken yaptığımız çalışmada %0.8 (2) olarak belirlendi.

Lenfoplazmositik Lenfomalı hasta oranı aynı çalışmada %0.1 (4) iken çalışmamızda %0.8 (2) olarak belirlendi.

Alk (+) T hücreli lenfomalı hasta oranı aynı çalışmada %0.5 (2) iken yaptığımız çalışmada %0.8 (2) olarak analiz edildi.

T hücreli/histiyositten zengin büyük B hücreli lenfomalı hasta oranı aynı çalışmada %3.9 (15) yaptığımız çalışmada %0.8 (2) olarak tespit edildi.

Birleşik Arap Emirliği'nde Muhammad Mudassar ve ark. yaptığı bir çalışmada Ki-67 proliferasyon indeks analiz oranı ortalama değer alınmış ve %45 olarak belirlenmiş. Sonuç olarak Ki-67 proliferasyon indeksi %45 in üstünde olması sağkalım süresinin kısılması ile ilişkili olarak bulunmuş. Ki-67 proliferasyon indeks yüksekliği ile birlikte yaşın 30 un altında olması ve ektranodal tutulum olması sağ kalımı azaltan iki faktör olarak anlamlı olarak analiz edilmiş (90).

Yine literatürde solid ya da solid olmayan malignitelerde Ki-67 proliferasyon indeks oranı bölge ve malignitenin türüne göre ayrı değerlendirilmiş. Ya da ortalama değerler cut-off değeri olarak kabul edilmiş.

Yaptığımız çalışmada ortalama Ki 67 proliferasyon indeks değerimiz %73 olarak analiz edildi. Buna göre çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeks cut-off değeri %70 olarak alındı. %70 üstü ve altı hastalar için sağ kalımlarına bakıldı. %70 ve üstü hastaların ortalama yaşam ömürleri 41.7 ay, %70 altı hastaların yaşam ömürleri 58.4 ay olarak analiz edildi (p:0.013). Bu da Ki-67

proliferasyon indeks oranı arttıkça sağkalımın azaldığını gösterir ki bu durum literatür ile uyumlu olarak bulundu.

Yine Ali Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama sağ kalım 151.2 ± 5.7 ay olarak analiz edilmiş.5 yıllık sağ kalım oranı ise %81.6 olarak belirtilmiş (87). Bizim yaptığımız çalışmamızda ortalama sağkalım 44.7 ± 2.12 olarak analiz edildi. Hastarın %46.5'i (118) vefat ederken %53.5'i (136) yaşamaktadır.

Hasta ilk başvuru sırasında agresif tip lenfoma tanı sayısının yüksek olması (DBBHL, yüksek dereceli lenfoma ve Burkitt lenfomalı hastalar dahil edildi) 170 hasta, yine başvuru esnasında ortalama LDH seviyesinin yüksek olması 585.7 ve Ki 67 proliferasyon indeksinin yüksek %73 olması mortaliteyi arttıran sebepler olarak düşünüldü.

Vefat eden 118 hastanın Ki 67 PI ortalamasının %80 olması mortalitede önemli bir etken olduğunu göstermiştir.

6. KAYNAKÇA

- 1-Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. Prim Care. 2016 Dec;43(4):661-675.
- 2-Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. Radiol Clin North Am. 2008 Mar;46(2):175-98.
- 3-Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Oncogene 2004; 23:6524-34
- 4-Yamaç K. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, Hodgkin dışı lenfoma, İç hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005.191328.
- 5-Schreiber JJ, Anderson PA, Rosas HG, Buchholz AL, Au AG."Hounsfield units for assessing bone mineral density and strength: a tool for osteoporosis management." J Bone Joint Surg Am. 2011 Jun 1;93(11):1057-63.
- 6-Lacroix A, Collot-Teixeira S, Mardivirin L, et al. Involvement of human herpesvirus-6 variant B in classic Hodgkin's lymphoma via DR7 oncoprotein. Clin Cancer Res 2010; 16:4711.
- 7- Ruacan Ş. THD, WHO Sınıflamasına Genel Bakış Epidemiyoloji ve Türkiye Dökümü. Klinisyen Patolog Ortak Lenfoma Kursu 2004; Mart: 14-17.
- 8-Chan JKC. The New World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. Hematol Oncol 2001; 19: 129–150.
- 9-Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329: 987-994.
- 10-Alıcı S, Bavbek S, Kaytan E, Başaran M, Eralp Y, Onat H. Aggressive non- Hodgkin's Lymphoma treated at the Institute of Oncology, Istanbul: treatment, outcome, and prognostic factors. Am J Clin Oncol 2002; 25(5): 502-508.
- 11-Kellerman, Rakel, Vallurupalli A, Hodgkin Lymphoma, Conn's Current Therapy 2020, p424-427.

- 12-Rabkin CS, Ward MH, Manns A, Blattner WA (1997) Epidemiology of non- Hodgkin's lymphomas. In: Magrath IT (ed) The non-Hodgkin's lymphomas, 2nd edn. Oxford University Press, New York, pp 171–186
- 13- Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS (1992) Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 52(19S):5465– 5467
- 15-Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM (2007) Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a methanalysis *Lancet* 370(9581):59-67
- 16-Chiu BC, Hou N, Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma *Cancer Treat Res.* 2015;165:1-25.
- 17-Palackdharry CS, The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: why the increased incidence? *Oncology*1994, 8(8):67–78
- 18-Goldman L, Andrew I. Goldman's Cecil Medicine, Çev. Serhat ÜNAL, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2015, cilt 1, Bölüm 191:1218-1248
- 19-Goldman L, Schafer A, Non-hodgkin lymphomas, Goldman's Cecil Medicine Elsevier 2020, 26 th e, p 1229-1240
20. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, vd. Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomaların ilk değerlendirmesi, evrelemesi ve yanıt değerlendirmesi için öneriler: Lugano sınıflandırması. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059.
21. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Lenfomanın evreleme ve yanıt değerlendirmesinde görüntülemenin rolü: Uluslararası Malign Lenfoma Görüntüleme Çalışma Grubu Konsensüsü. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3048.
22. Karam M, Novak L, Cyriac J, vd. Düşük dereceli lenfomaları olan hastaların değerlendirilmesi ve takibinde flor-18 floro-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografi taramasının rolü. *Kanser* 2006; 107: 175.
- 23-Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, vd. Lenfoma hastalarının evrelemesi için 2-deoksi-2- [18F] floro-D-glukoz pozitron emisyon tomografisi ve pozitron emisyon tomografisi

/bilgisayarlı tomografi donanım füzyonu arasında karşılaştırma. *Mol Imaging Biol* 2004; 6: 411.

24-Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, et al. Changing trends in the incidence of nonHodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol* 1997;8(Suppl 2):49-54.

25- Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014;166:891-901.

26- 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. *Br J Haematol* 2015;170:504-14.

27. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12:1013-22.

28. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:5771-8.

29- Hertzberg M, Gandhi MK, Trotman J, et al. Early treatment intensification with R-ICE and 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)-BEAM stem cell transplantation in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients and positive interim PET after 4 cycles of R-CHOP-14. *Haematologica* 2017;102:356-63.

30. -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). *Lancet Haematol* 2015; 2:481-91

31-. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90. 104. 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. *J Clin Oncol* 2012; 30:3368-75.

32-Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma—the Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059-3068.

33. 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. *J Clin Oncol* 2012; 30:3368-75.

34-Marcus R, Imrie K, Solal-Céligny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma *J Clin Oncol* 2008; 26:4579-86.

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;28(suppl_4):iv62-iv71.

36-Nygren L, Baumgartner Wennerholm S, Klimkowska M, Christensson B, Kimby E, Sander B. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. *Blood* 2012;119:4215-4223.

37-Engelhard M, Allgauer M, Amela-Neuschwander S, et al. Follicular lymphoma, Immunocytoma, and Mantle Cell lymphoma: Randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease. *Strahlenther Onkol* 2008;184(Suppl 1):1-165.

38-Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:1555-1561).

39-Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson M, Ponzoni M, Raderer M, Ricardi U, Salar A, Stamatopoulos K, Thieblemont C, Wotherspoon A, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:17-29.).

40-2No authors listed. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89:3909-3918.

41-Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press 2008.)

42-Thieblemont C. Improved biological insight and influence on management in indolent lymphoma. Talk 3: update on nodal and splenic marginal zone lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017:371-378.

43-Cohen B, Hiller N, Szalat A, Vainstein V, 'Opportunistic evaluation of bone mineral density by pet-ct in hodgkin lymphoma patients' *Endocrine Practice*, 2019 september:869-876

44-Pickhardt PJ, Bodeen G, Brett A, Brown JK, Binkley N. "Comparison of femoral neck BMD evaluation obtained using Lunar DXA and QCT with asynchronous calibration from CT colonography." *J Clin Densitom*. 2015 Jan-Mar;18(1):5-12

45-Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. Boot H, Du MQ, Megraud F, Montalban C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A; EGILS group. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011; 60:747-758.

46. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, Bressel M, Ng A, Chao M, Hoppe RT, Thieblemont C, Tsang R, Moser L, Specht L, Szpytma T, Lennard A, Seymour JF, Zucca E. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Ann Oncol* 2013; 24:1344-1351.

47. Yahalom J. MALT lymphomas: a radiation oncology viewpoint. *Ann Hematol* 2001;80(Suppl 3):100-105.

48 Koch P, Probst A, Berdel WE, Willich NA, Reinartz G, Brockmann J, Liersch R, del Valle F, Clasen H, Hirt C, Breitsprecher R, Schmits R, Freund M, Fietkau R, Ketterer P, Freitag EM,

Hinkelbein M, Heinecke A, Parwaresch R, Tiemann. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005;23:7050-7059.

49. Goldman L, Andrew I. Goldman's Cecil Medicine, Çev. Serhat ÜNAL, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2015, cilt 1, Bölüm 191:1218-1248

50-Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, Rimsza L, Pileri SA, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Armitage JO, Weisenburger DD, International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111:5496-5504. Epub 2008 Apr 2.

51- Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A, Pfreundschuh M. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010;116:3418-3425. Epub 2010 Jul 21.

52-Cederleuf H, Bjerregard Pedersen M, Jerkeman M, Relander T, d'Amore F, Ellin F. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol* 2017;178:739-746. Epub 2017 May 8.

53- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Roschewski M, Lai C, Steinberg SM, Jaffe ES, Wilson WH. Phase II trial of dose-adjusted EPOCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2016;101:e27-e29. Epub 2015 Oct 30.

54 -Zhang XM, Li YX, Wang WH, Jin J, Wang SL, Liu YP, Song YW, Ren H, Fang H, Zhou LQ, Chen B, Qi SN, Liu QF, Lu NN, Liu XF, Yu ZH. Favorable outcome with doxorubicin-based chemotherapy and radiotherapy for adult patients with early stage primary systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2013; 90:195-201. Epub 2013 Jan 27.

55 -Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, Morabito F, Martelli M, Brusamolino E, Iannitto, E Zaja F, Cortelazzo S, Rigacci L, Devizzi L, Todeschini G, Santini G, Brugiattelli M, Federico M, Intergruppo Italiano Linfomi. Peripheral T-cell lymphoma

unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103:2474-2479. Epub 2003 Nov 26.

56 -Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, Hiramatsu Y, Uno M, Masaki Y, Sunami K, Masunari T, Nawa Y, Yamane H, Gomyo H, Takahashi T, Yano T, Matsuo K, Ohshima K, Nakamura S, Yoshino T, Tanimoto M. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West- JHOG PTCL0707. *Haematologica* 2017;102:2097-2103. Epub 2017 Sep 29.

57-Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 2014;124:1570-1577. Epub 2014 Jul 8.

58.- d'Amore F, Christensen BE, Brincker H et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1201–1208.2. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252–260.

59-Newton R, Ferlay J, Beral V et al. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer* 1997; 72: 923–930.

60- Otter R, Gerrits WB, Sandt MM et al. Primary extranodal and nodal non-Hodgkin's lymphoma. A survey of a population-based registry. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1203–1210.] 11. d'Amore F, Christensen BE, Brincker H et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1201–1208.2. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252–260.

61-Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1997; 80: 231120.

62-Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics* 2010; 30: 26991. 63- Menendez JA, Lilien DL, Nanda A, Polin RS. Use of fluorodeox- yglucose-positron emission tomography for the differentiation of cerebral lesions in patients with acquired immune deficiency syn- drome. *Neurosurg Focus* 2000; 15: 8.)

64-Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 25260.

65- Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18fluorodeox- yglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 464351.

66- Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, et al. 18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med* 2010; 51: 2530.

67-Lee KS, Kim Y, Primack SL. Imaging of pulmonary lymphomas. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 33945.

68- Fishman EK, Kuhlman JE, Jones RJ. CT of lymphoma: spectrum of disease. *Radiographics* 1991; 11: 64769.

69-Giardini R, Piccolo C, Rilke F. Primary non-Hodgkins lymphomas of the female breast. *Cancer* 1992; 69: 72535.

70- Cornes JS. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Cancer* 1961; 14: 24957.

71- Metser U, Goor O, Lerman H, Naparstek E, Even-Sapir E. PET-CT of extranodal lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 157986)

72- Leite NP, Kased N, Hanna RF, et al. Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies. *Radiographics* 2007; 27: 161334.

73-Gutjahr P, Humpl T. Testicular lymphoblastic leukemia/lymphoma. *World J Urol* 1995; 13: 2302.)

74-Vang R, Medeiros LJ, Fuller GN, Sarris AH, Deavers M. Non-Hodgkins lymphoma involving the gynaecologic tract: a review of 88 cases. *Adv Anat Pathol* 2001; 8: 20017.

75-Kumar R, Xiu Y, Zhuang HM, Alavi A. 18F-fluorodeoxyglucosepositron emission tomography in evaluation of primary cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2006; 155: 35763.

76-Huebner-Chan D, Fernandes B, Yang G, Lim MS. An immunophenotypic and molecular study of primary large B-cell lymphoma of bone. *Mod Pathol* 2001; 14: 10007.

- 77- Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM, et al. Malignant lymphoma of bone. *Cancer* 1986; 58: 264655.
- 78-. Krishnan A, Shirkhoda A, Tehranzadeh J, Armin AR, Irwin R, Les K. Primary bone lymphoma: radiographic-MR imaging correlation. *Radiographics* 2003; 23: 137183.
- 79- Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):311-22.
80. Oka S, Uramoto H, Shimokawa H, Iwanami T, Tanaka F. The expression of Ki-67, but not proliferating cell nuclear antigen, predicts poor disease-free survival in patients with adenocarcinoma of the lung. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4277–82.
81. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E. The Ki-67 index in Non- Hodgkin’s Lymphoma: Role and Prognostic Significance. *Am J Cancer Prev.* 2015;3(5):100–2.
82. Li ZM, Huang JJ, Xia Y, Zhu YJ, Zhao W, Wei WX, et al. High Ki- 67 expression in diffuse large B-cell lymphoma patients with non- germinal center subtype indicates limited survival benefit from R- CHOP therapy. *Eur J Haematol.* 2012;88(6):510–7.
- 83-CastellaA, JoshiS, RaaschouT. Patternofmalignant lymphoma in the United Arab Emirates: a histopathologic and immunologic study in 208 native patients. *Acta Oncol.* 2001;40:660-4.
- 84-Kim HY, Jang MA, Kim HJ, Kim SJ, Kim WS, Kim SH. Clinical impact of CD5 expression in Korean patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Res.* 2017;52:193-9.
- 85-Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer.* 1999;35:627-33.
- 86-Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2018;182:633-43.
- 87-Isikdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik A, Arslan A, Tiftik N, Buyukbayram H et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol.* 2004;83:265-9.
- 88-Pamuk GE, Harmandar F, Harmandar O, Turgut B, Tekgunduz E, Demir M et al. Evaluation of clinical characteristics of cases of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol Oncol.* 2006;4:185-94.

89-Ali Doğan, Narin Yıldırım Doğan, Mehmet Ali Erkurt, Ömer Ekinci, İrfan Kuku, Emin Kaya. Clinical and pathological characteristics of patients with non-Hodgkin lymphoma cases in Eastern Turkey. Cukurova Medical Journal 2020;45(2):543-540.

90-Muhammad Mudassar, Sadia Hameed, Shazia Aslam, Rehana Majeed, Rizwan ullah Khan, Munazza Majeed.Ki-67 Proliferative Index in The Non-Hodgkin's Lymphoma and Its Clinical Significance.APMC Volume 13, Number 2 April – June 2019.

