

## Erişkin lenfoma hastalarının epidemiyolojik ve sağkalım verileri: tek merkez deneyimi

### *Epidemiological and survival data of adult lymphoma patients: single centre experience*

Abdulkerim Yıldız<sup>1</sup>, Hacer Berna Afacan Öztürk<sup>1</sup>, Murat Albayrak<sup>1</sup>, Osman Şahin<sup>1</sup>, Çiğdem Pala Öztürk<sup>1</sup>, Senem Maral<sup>1</sup>, Esra Sarıbacak Can<sup>1</sup>, Gürsel Güneş<sup>1</sup>, Harika Okutan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Özel Lösante Çocuk ve Erişkin Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 16.02.2018

Kabul Tarihi: 01.03.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.395616

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, merkezimize başvuran lenfoma hastalarının epidemiyolojik, histomorfolojik özelliklerini, tedaviye yanıt oranlarını ve sağkalım verilerini inceleyerek, uzun vadeli sonuçlar hakkında deneyimimizi paylaşmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 2009-2017 yılları arasında merkezimize başvuran ve lenfoma tanısı konulan 228 hasta, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasının 2016 revizyonunda belirtilen tanı grupları baz alınarak retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler ve hastalık verileri incelenerek yanıt oranları, genel ve hastaliksız sağkalım oranları hesaplandı.

**Bulgular:** 8 yıllık çalışma süresi boyunca 228 lenfoma tanısı alan hastadan 190 hasta non-Hodgkin lenfoma (NHL), 38 hasta Hodgkin lenfoma (HL) idi. 135 hasta agresif NHL, 55 hasta indolent NHL ve 38 hasta HL olarak gruplandırıldı. Toplam 190 NHL olgularının 178'i (%93,7) B hücre kaynaklı, 12'si (%6,3) T hücre kaynaklı idi. DBBHL (%49,5) en sık görülen alttip idi. Medyan takip süresi 22,23±20,74 ay olarak bulundu. Agresif NHL hastalarında genel sağkalım (OS) 49,94 ay, hastaliksız sağkalım (PFS) 49,54 ay olarak bulunmuştur. İndolen NHL hastalarında OS 63,78 ay, PFS 64,31 ay olarak bulunmuştur. HL hastalarında OS 62,92 ay, PFS 62,92 ay olarak bulunmuştur. Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı parametrelerinin, ferritin ve vitamin B12 düzeylerinin sağkalım sürelerine etkisi olmadığı görülmüştür (p>0.05).

**Sonuçlar:** Merkezimizin lenfoma epidemiyolojisi, histopatolojik alt tip dağılımı, yanıt oranları ve sağkalım verilerinin, Türkiye ve gelişmekte olan ülke verilerine kısmen benzer olduğu görülmüştür. Tam kan sayımı parametrelerinin sağkalım üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Özellikle agresif NHL hastalarında sağkalım sürelerine olumlu etki sağlayabilecek yeni gelişmeler ve farklı prognostik belirteçler bulunması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfoma, epidemiyoloji, sağkalım

## Abstract

**Aim:** The aim of this study is to share our experience on long-term outcomes by analysing the epidemiological, histomorphologic characteristics, treatment response rates and survival data of lymphoma patients in our center.

**Material and Method:** 228 patients admitted to our center between 2009-2017 and diagnosed with lymphoma were reviewed retrospectively based on the diagnostic subgroups indicated in the revision of the World Health Organization (WHO) classification of 2016. Demographic data and disease rates were analyzed to determine response rates, Overall and progression-free survival rates.

**Results:** During the 8-year study period, among 228 patients diagnosed with lymphoma, 190 patients were non-hodgkin's Lymphoma (NHL) and 38 patients were Hodgkin's lymphoma (HL). 135 patients were classified as aggressive NHL, 55 as indolent NHL and 38 as HL. Of the total 190 NHL cases, 178 (93.7%) were of B cell origin and 12 (6,3%) were of T cell origin. DBBHL (49.5%) was the most common subtype. The median follow-up time was  $22.23 \pm 20.74$  months. Overall survival (OS) was 49.94 months and progression-free survival (PFS) was 49.54 months in aggressive NHL patients. OS in indolent NHL patients was found to be 63.78 months and PFS was 64.31 months. In HL patients, OS was 62.92 months and PFS was 62.92 months. Complete blood count parameters, ferritin and vitamin B12 levels have no effect on OS and PFS ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Epidemiology, subtypes distribution, response rates and survival data of lymphoma patients in our centre, was found to be partially similar to the data of Turkey and developing countries. Complete blood count parameters did not appear to have any effect on survival rates. More studies are needed to find new developments and different prognostic markers that may have a positive impact on survival, especially in aggressive NHL patients.

**Keywords:** Lymphoma, epidemiology, survival

## Giriş

Lenfomalar, klonal lenfoproliferasyon gösteren lenfoid neoplazmlardır. Klinik prezentasyon, histopatoloji, immünofenotip ve prognoz açısından heterojendirler [1]. Farklı coğrafi bölgelerde farklı özellikler göstermektedirler [1, 2]. Lenfoid seri hücre neoplazmları için altın standart sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2008 lenfoid neoplazm sınıflaması en son 2016'da güncellenmiştir [3,4]. Son yıllarda moleküler biyoloji, sitogenetik ve immünolojide meydana gelen gelişmeler, lenfoma patogenezinin anlaşılmasını kolaylaştırmış ve günümüzde hastalığı tedavi edilebilir neoplaziler arasına sokacak modern kemoterapi ve radyoterapi tekniklerinin geliştirilmesini sağlamıştır [5].

Bu çalışmanın amacı, merkezimize başvuran ve lenfoma tanısı alan hastaların epidemiyolojik, histomorfolojik özelliklerini, tedaviye yanıt oranlarını ve sağkalım verilerini inceleyerek, bu hastalığın yönetiminde klinisyenlere faydalı olacak uzun vadeli sonuçlar hakkında deneyimimizi paylaşmaktır.

## Gereç ve Yöntem

2009-2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'ne başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma dönemi boyunca herhangi bir lenfoma tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Lenfoma tanısı 2008 Dünya Sağlık Örgütü lenfoid neoplazmlarının sınıflandırılması ve 2016 revizyonuna göre değerlendirildi [4]. Plazma hücreli neoplazileri, dendritik hücre neoplazileri ve KLL/SLL hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma dönemi için toplam 228 lenfoma hastası tespit edildi. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), T hücre lenfoma (THL), Mantle hücreli lenfoma (MHL) ve Burkitt lenfoma (BL) ve primer santral sinir sistemi lenfoma (PSSSL) hastaları agresif hızlı seyreden NHL grubuna dahil edilirken, marjinal bölge lenfoma (MZL), folliküler lenfoma (FL), saçlı hücreli lösemi (SHL) ve lenfoplazmositik lenfoma hastaları indolent (yavaş seyirli) NHL grubuna dahil edildi. İncelenen tüm hastalar için demografik bilgiler, spesifik tanı, tanı tarihi, tedavi rejimi, tedavi yanıtı ve takip süreleri

kaydedildi. Bu veriler kullanılarak tam yanıt oranları, toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım verileri analiz edildi. 9 hasta ilk sıra tedavi almadan takipten çıktığından (2 DBBHL, 3 MZL, 3 HL, 1 MHL) ve 10 hasta halihazırda ilk sıra tedavisini tamamlamadığından (4 DBBHL, 3 MZL, 1 MHL, 1 THL, 1 HL) yanıt oranları ve sağkalım analizleri bu hastalar dahil edilmeden yapıldı. Hastaların tanı anındaki hematolojik parametrelerinden; hemoglobinin (Hb) düzeyi, hematokrit (Hct) düzeyi, platelet (plt) sayısı, beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil (neut) sayısı, lenfosit (lymp) sayısı, monosit (mono) sayısı, plateletcrit (pct), platelet distribution width (pdw), mean platelet volume (mpv), ferritin ve B12 vitamin düzeylerinin toplam sağkalım (OS) ve hastalıklı sağkalıma (PFS) etkileri analiz edildi.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı veriler yüzde olarak verildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Toplam sağkalım (OS); tanı anından ölüme veya son vizite kadar hesaplandı. Hastalıklı sağkalım (PFS); teşhisten ölüme, hastalığın ilerlemesi veya nüks etmesinden hangisi daha önce olduysa veya son vizite kadar hesaplandı. Hasta grupları arasındaki karşılaştırma log-rank testi ile yapıldı.

Bu çalışmada yapılan tüm prosedürler, kurumsal ve / veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne ve daha sonraki düzeltmelerine veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun yapılmıştır. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin standart bir bakım / eylem belgesi olan hasta kayıtları, tüm hastaların hastaneye yatış anında ve kemoterapi öncesinde ve diğer ilgili tanı / terapötik işlemler için standartlara göre bilgilendirilmiş onam verdiğini doğrulamıştır.

## Bulgular

8 yıllık çalışma süresi boyunca 228 lenfoma tanısı alan hastadan 190 (%83,4) hasta NHL, 38 (%16,6) hasta HL idi. Toplam 190 NHL olgusunun 178'i (%93,7) B hücre kaynaklı, 12'si (%6,3) T hücre kaynaklı idi. 135 hasta agresif NHL (%71) ve 55 hasta indolent NHL (%29) olarak gruplandırıldı. DBBHL (% 49,5) en sık görülen alt tip idi ve NHL olgularının yaklaşık yarısı kadardı. Hastalık alt tiplerinin vaka sayısı ve göreceli frekansları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Lenfoma tanısı konulan hastaların hastalık alt tipleri dağılımı

	Hasta sayısı	%
<b>Toplam</b>	228	100
<b>Hodgkin Lenfoma</b>	38	16.6
<b>Non-Hodgkin Lenfoma</b>	190	83.4
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	94	49.5
Marjinal Zon Lenfoma	29	15.2
Mantle Hücreli Lenfoma	20	10.5
Foliküler Lenfoma	15	7.9
T Hücreli Lenfoma	12	6.3
Primer SSS Lenfoma	8	4.2
Tüylü Hücreli Lösemi	6	3.1
Lenfoplazmositer Lenfoma	4	2.1
Burkitt Lenfoma	2	1.0

Yanıt oranları ve sağkalım analizleri yapılan 208 hastanın demografik verileri ve hastalık özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu hastalardan toplam 175 NHL hastasının 142'sine (%81) sadece kemoterapi, 2' sine radyoterapi, 13'üne hem kemoterapi hem radyoterapi verilmiştir. 12 MZL, 5 FL ve 1 THL tanılı toplam 18 hasta tanıdan itibaren tedavisiz takip edilmiştir. Kemoterapi rejimi olarak en çok CHOP-RCHOP (95 hasta, %45,7) ve CVP-RCVP (14 hasta, %6,7) kullanılmıştır. Toplam 33 HL hastasından 28 hastaya sadece kemoterapi, 4 hastaya hem kemoterapi hem radyoterapi ve 1 hastaya sadece radyoterapi verilmiştir. Tüm HL hastalarında ilk basamak kemoterapi rejimi olarak ABVD kullanılmıştır. Merkezimizde temmuz 2015 tarihinden itibaren yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli yapılmaktadır. Bu tarihten itibaren toplam 11 hastaya (4 MHL, 5 DBBHL, 1 HL ve 1 T hücreli NHL) yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli yapılmıştır. Bu hastalardan sadece 1'i ex olmuştur. Diğer 10 hastanın tam remisyonda takibi devam etmektedir.

Tedaviye yanıt oranlarını değerlendirmek için yapılan analize indolent lenfomalardan tanı anından itibaren tedavisiz takip edilen 18 hasta dahil edilmedi. Tanıdan itibaren takip edilip sonrasında en az bir basamak tedavisi tamamlanan 126 agresif NHL, 31 indolent NHL ve 33 HL hastası olmak üzere toplam 190 hasta analiz edildi. Tedavi yanıt oranları Tablo 3'te gösterilmiştir. Agresif NHL hastalarında hem tam yanıt hem toplam yanıt takip süresi sonunda azalırken, indolent NHL ve HL hastalarında yanıt oranları toplam takip süresince değişmemiştir.

**Tablo 2.** Hastaların demografik özellikleri ve hastalık özellikleri

	<b>Total N:208</b>	<b>Agresif NHL n:126</b>	<b>İndolent NHL n:49</b>	<b>HL n:33</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	57.81±17.78	60.63±15.84	64.45±11.67	37.18±17.99
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	102 (%49.0)	63 (%50.0)	25 (%51.0)	14 (%42.4)
Bayan	106 (%51.0)	63 (%50.0)	24 (%49.0)	19 (%57.6)
<b>Komorbide sayısı</b>	0.0 [0.0-4.0]	0.0 [0.0-4.0]	1.0 [0.0-3.0]	0.0 [0.0-3.0]
<b>Evre</b>				
1	26 (%12.5)	14 (%11.2)	10 (%20.4)	2 (%6.0)
2	42 (%20.2)	25 (%19.8)	5 (%10.2)	12 (%36.4)
3	62 (%29.8)	44 (%34.9)	6 (%12.2)	12 (%36.4)
4	78 (%37.5)	43 (%34.1)	28 (%57.2)	7 (%21.2)
<b>IPI</b>				
0-1	32 (%23.2)	26 (%21.8)	6 (%31.6)	
2-3	76 (%55.1)	66 (%55.5)	10 (%52.6)	
4 ve üzeri	30 (%21.7)	27 (%22.7)	3 (%15.8)	
<b>Toplam kemoterapi basamak sayısı</b>	1.0 [0.0-5.0]	1.0 [0.0-5.0]	1.0 [0.0-3.0]	1.0 [0.0-2.0]
<b>1.basamak</b>				
RCHOP-CHOP	95 (%45.7)	82 (%65.1)	13 (%26.5)	-
RCVP-CVP	14 (%6.7)	7 (%5.5)	7 (%14.3)	-
ABVD	32 (%15.4)	-	-	32 (%97.0)
Diğer	48 (%23.1)	37 (%29.4)	10 (%20.4)	1 (%3.0)
Tedavisiz	19 (%9.1)	-	19 (%38.8)	-
Diğer	48 (%23.1)	37 (%29.4)	10 (%20.4)	1 (%3.0)
Tedavisiz	19 (%9.1)	-	19 (%38.8)	-
<b>1.basamak kür sayısı</b>	6.0 [0.0-8.0]	6.0 [0.0-8.0]	2.0 [0.0-8.0]	6.0 [0.0-8.0]
<b>Takip süresi (ay)</b>	22.23±20.74	14.02±21.09	21.65±20.60	29.80±19.29
<b>Son durum</b>				
Eksitus	66 (%31.7)	53 (%42.1)	11 (%22.4)	2 (%6.1)
Yaşayan	142 (%68.3)	73 (%57.9)	38 (%77.6)	31 (%93.9)

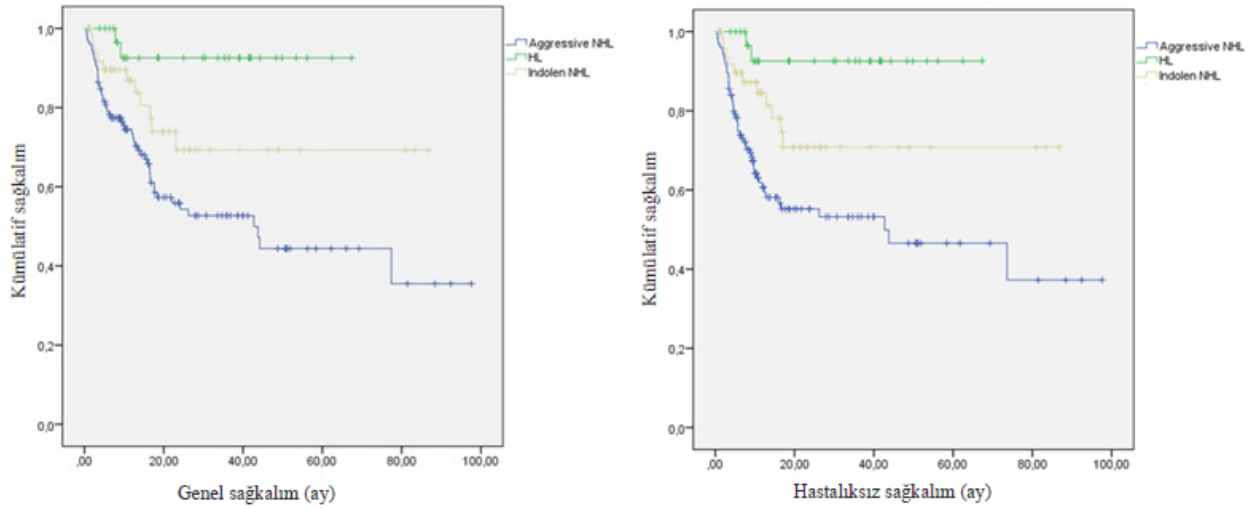
NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma, IPI: International Prognostic Index, RCHOP: Rituksimab, siklofosamid, adriamisin, vinkristin, prednol,  
RCV: Rituksimab, siklofosamid, prednol, ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin

**Tablo 3.** En az bir basamak tedavi verilen lenfoma hastalarının tedaviye yanıt oranları

	<b>Agresif NHL n:126</b>	<b>İndolen NHL n:31</b>	<b>HL n:33</b>
<b>İlk basamak tedavi sonrası</b>	Hasta sayısı (%)		
Tam yanıt	77 (%61)	24 (%77)	31 (%94)
Kısmi yanıt	15 (%12)	2 (%6)	0
Toplam yanıt	<b>92 (%73)</b>	<b>26 (%83)</b>	<b>31 (%94)</b>
<b>Son takipte</b>	Hasta sayısı (%)		
Tam yanıt	69 (%54)	24 (%77)	30 (%91)
Kısmi yanıt	12 (%10)	2 (%6)	1 (%3)
Toplam yanıt	<b>81 (%64)</b>	<b>26 (%83)</b>	<b>31 (%94)</b>

Toplam 8 yıl için yapılan sağkalım analizleri sonucunda; 126 agresif NHL hastasında OS 49.94 ay, PFS 49.54 ay olarak bulunmuştur. 49 indolent NHL hastasında OS 63,78 ay, PFS 64,31 ay olarak bulunmuştur. 33 HL hastasında OS 62,92 ay, PFS 62,92 ay olarak bulunmuştur. Agresif

NHL tanı hastalarının OS ve PFS sürelerinin en düşük, indolent NHL tanı hastalarının OS ve PFS sürelerinin en yüksek olduğu görülmüştür (p=0.000). Hasta gruplarının sağkalım eğrileri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hasta gruplarında genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri

Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı parametrelerinin (Hb, hct, plt, neut, lymp, mon, pct, pdw, mpv), ferritin ve vitamin b12 düzeylerinin her bir grupta toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalıma etkisinin olmadığı görülmüştür (p>0.05).

## Tartışma

Lenfomalar yaklaşık olarak tüm kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadırlar ve hematolojik kanserler arasında en sık rastlanılan gruptur. Dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 9. kadınlarda 6. sırada yer almaktadır [6]. Genel olarak lenfoma insidansında 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Bu durum AIDS'in ortaya çıkışı ile ilişkilendirilse de çevresel koşullardaki değişiklikler, artan ve gelişen tanı koyma olanakları gibi etkenlerin de bu artışa katkı sağladığı düşünülmektedir [7]. Türkiye'de NHL, tüm kanserlerin yaklaşık olarak %4'ü ve yine kansere bağlı ölümlerin %4'ünü oluşturmaktadır. Türkiye Sağlık Bakanlığı 2010 yılı verilerine göre Hodgkin dışı lenfoma erkeklerde 7. kadınlarda ise 8. en sık görülen kanserdir [8]. Coğrafi bölgelere ve etiyolojik etkenlere göre dağılım farklılıkları göstermesine rağmen kabaca bakıldığında tüm dünyada lenfomaların yaklaşık %75'ini Hodgkin dışı, %25'ini Hodgkin lenfoma oluşturmaktadır [7]. Bu verilerden biraz farklı olmak üzere bizim çalışmamızda 8 yıllık takip süresi boyunca NHL oranı daha fazla idi. Çalışmamızda

lenfoma hastalarının %83,7'si NHL, %16,3'ü HL idi. Bizim çalışmamıza benzer bir sonuç bir uzakdoğu ülkesi olan Tayvan'da yapılan epidemiyolojik çalışmada elde edilmiştir. Bakılan 1347 lenfoma hastasının % 6.09'u HL ve % 93,31'i NHL olduğu görülmüştür [1]. Gelişmekte olan bölgeler ile gelişmiş bölgeleri karşılaştıran uluslararası NHL sınıflama projesi sonuçlarına göre; gelişmekte olan bölgelerdeki hastaların % 86,6'sı B hücreli lenfomalar, % 13,4'ü ise T ve doğal öldürücü (NK) hücreli lenfomalar olarak görülmüştür. Gelişmekte olan bölgelerde, gelişen dünyayla karşılaştırıldığında B-NHL'nin nispeten daha düşük sayıda ve T ve NK hücresi NHL'nin daha çok sayıda olduğu bildirilmiştir. Ayrıca agresif B-NHL'nin nispeten daha yüksek frekansı ve indolent B-NHL'nin düşük frekansı olduğu görülmüştür [2]. Ülkemizde teşhis ilişkili gruplar (TİG) veritabanı incelendiğinde 2014 yılında lenfoma tanısı ile yatış yapan 5.749 kişinin % 76'sına Hodgkin dışı lenfoma, % 24'üne Hodgkin lenfoma tanısı konduğu görülmüştür [8]. Bu veri bizim merkezimizdekinden farklı olarak özellikle batı bölgeleri olmak üzere tüm dünya verilerine daha yakın bir sonuçtur.

Hodgkin dışı lenfoma insidansında yaş ile birlikte artış olduğu gösterilmiştir [9]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Batı ülkelerinde hastalar genellikle 60-70'li yaşlarda tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde



hastalık 40- 50'li yaşlarda daha sık görülmektedir [9]. Ayrıca gelişmekte olan bölgelerdeki indolent ve agresif B-NHL hastalarının genel medyan yaşı, gelişmiş dünyadan anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir [2]. Bizim merkezimizde takip edilen lenfoma hastalarının tanı yaşları tüm lenfoma hastaları için  $57,81 \pm 17,78$ , agresif NHL için  $60,63 \pm 15,84$ , indolent NHL için  $64,45 \pm 11,67$ , HL için  $37,18 \pm 17,99$  olduğu görülmüştür. Türkiye verilerine bakıldığında merkezimizin sonuçlarına benzer veriler elde edilmiştir. 2014 yılında HL tanısı alan hastalarda, hastalığın erkeklerde en çok görülen yaş grubunun 25-49 yaş ve kadınlarda en çok görülen yaş grubunun 25-49 Yaş olduğu görülmüştür. NHL tanısı ile alan hastalarda, hastalığın erkeklerde ve kadınlarda en çok görülen yaş grubunun 65+ yaş olduğu [8].

HL ve NHL de genel olarak erkek/kadın oranı 3:1 civarındadır [10]. 2014 yılı Türkiye verilerine göre toplam 5.749 kişinin sağlık tesislerine lenfoma tanısı ile yatırıldığı, bunların % 60'ının erkek (3.444 kişi), % 40'ının kadın (2.305 kişi) olduğu görülmüştür [8]. HL tanısı konan hastaların % 65'inin erkek, % 35'inin kadın olduğu görülmüştür. NHL tanısı konan hastaların % 58'inin erkek, % 42'sinin kadın olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu oran HL hastaları hariç yaklaşık 1:1 olduğu görülmüştür. HL hastalarında bayan cinsiyet ağırlıklı olduğu görülmüştür. Gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında, gelişmekte olan bölgelerde önemli ölçüde daha fazla erkek hasta varlığı bildirilmiştir [2].

Hodgkin dışı lenfomalarda histolojik alt tip dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Tüm dünyada lenfomaların yaklaşık %90'ı B hücre kaynaklı olduğu görülmektedir [11]. T hücreli lenfomalar Asya'da Batıya nazaran daha fazla görülmekteyken, FL'ye Avrupa'da daha sık rastlanmaktadır [1]. Dünyada en sık histolojik alt tip olarak DBBHL görülmektedir [1,9,12-16]. İkinci en sık görülen alt tip ise FL olduğu bildirilmiştir [1,14,15]. Bizim çalışmamızda B hücre kaynaklı NHL olgularının (%93,7) görece daha fazla olduğu, T hücre kaynaklı NHL olgularının (%6,3) daha nadir olduğu görülmüştür. Beklenildiği üzere merkezimizde en sık görülen NHL alt tipi olarak DBBHL (%49,5) hastası takip edilmiştir. T hücre kaynaklı NHL tüm dünya ve özellikle doğu ülkelerine göre daha az görülmüştür. Bizim verilerimize göre MZL en sık 2. NHL alttipi olarak görülmüştür. Bu sonuç 2000 yılında yayınlanan Japonya verilerine yakın bir sonuçtur [16]. Çalışmamızda FL tanısı en sık 4. NHL alttipi

olarak bulunmuştur. Tüm dünya verilerine göre sıklığı daha az bulunmuştur. Bunun sebebi, düşük dereceli B hücre lenfomalarının alttip tayininde özellikle FL tanısı koymada patologlar açısından zorlayıcı faktörler olması olabilir. Bizim takip süremiz boyunca aslında FL olup MZL tanısı konulup takip ettiğimiz hastalar bulunması olasıdır.

Lenfoma alanında son yıllarda yeni gelişmeler olması ve özellikle monoklonal antikörlerin kullanılmasıyla beraber tedaviye yanıt oranları ve sağkalımda da ilerlemeler katedilmiştir. İndolen seyirli özellikle FL ve MZL hastalarında aktif takip/bekle-gör periyodu ile yönetilmeye başlanması lenfoma grubu hastalıklara ek bir boyut kazandırmıştır. Hastalar bireysel olarak birbirinden farklı seyir gösterebilirler. Aynı hastalığa sahip bir kısım hasta farklı tedavi rejimlerine farklı cevaplar verir. Bir kısım hasta uzun süre gözlemlenirken bir kısım hasta izlem boyunca birçok basamak kemoterapi almaktadır [14]. Merkezimizde tanı anından itibaren tedavisiz/ bekle gör periyodu ile takip edilen halihazırda 18 FL ve MZL hastası mevcuttur. 2004-2014 yılları arasını kapsayan Birleşik Krallık verisinde 5 yıllık genel sağkalım tüm lenfoma hastaları için %57,4, sadece NHL için %53,7, DBBHL hastaları için %46,3, MZL için % 61,2, MHL için %25, THL için % 39,5, FL %75,6, HL için %78,9 bulunmuştur [14]. 2012 yılında yayınlanan başka bir çalışmada erken evre HL hastalarında genel sağ kalım oranı  $>95$ , ileri evre HL hastalarında 3 yıllık PFS %83, OS %98 olduğu bildirilmiştir [17]. Bizim çalışmamızda 8 yıllık genel sağkalım tüm lenfoma hastaları için %68,3, agresif NHL için %57,9, indolent NHL için %77,6 ve HL için %93,9 olduğu görülmüştür. Agresif NHL hastalarında ilk basamak kemoterapiye toplam yanıt oranı %73, takip süresi sonunda toplam yanıt oranı %64 olarak görülmüştür. İndolent NHL ve HL hastalarında ilk basamak kemoterapiye tam yanıt oranları beklenildiği üzere daha yüksektir ve takip süresi sonunda değişmemiştir. NHL hastalarında oranlar önceki çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, son yıllarda NHL hastalarında sağkalım verilerinde daha iyi sonuçlar elde ettiğimizi göstermesi açısından önemlidir. HL hastalarındaki verilerimizin önceki çalışmalara benzer olduğu görülmüştür. Çalışmamızda OS ve PFS oranları sırasıyla NHL hastalarında 49,94 vs 49,54 ay, indolent NHL hastalarında 63,78 vs 64,31 ay, HL hastalarında 62,92 vs 62,92 ay olarak bulunmuştur. Beklenildiği üzere, agresif NHL tanılı hastaların OS ve PFS sürelerinin en düşük, indolent NHL tanılı hastaların OS ve PFS sürelerinin en yüksek olduğu görülmüştür. Tüm vakalarda erken evre (evre

1 ve 2) vaka sayısı ortalama %30-40 civarında olmasına rağmen radyoterapi alan hasta sayısının nispeten düşük olması iki olası nedenle açıklanabilir. Birincisi, önceki dönemlerde radyoterapinin özellikle erken evrelerde yalnız veya kemoterapi ile beraber kullanımının yüksek sayıda kemoterapi kürleri kullanımı gereksiz hastalarda tam remisyona sağladığı hakkında bilgilerin ve inancın az olması ile açıklanabilir. Diğer neden ise bu hastaların çoğunda kötü risk faktörlerinin bulunması olabilir.

Bunların yanında, lenfoma hastalarında sağkalıma etkisi daha önce kanıtlanmış ve halihazırda kullanılan prognostik belirteçlerden ve evreden farklı olan bir etken olup olmadığı merak konusudur. Biz de çalışmamızda hastaların tanı anındaki hematolojik parametrelerinin (Hb, hct, plt, neut, lymph, mon, pct, pdw), ferritin ve vitamin b12 düzeylerinin sağkalıma etkisinin olup olmadığını analiz ettik. Her bir grupta bu parametrelerin toplam sağkalım ve hastalısız sağkalıma etkisinin olmadığını gördük.

Sonuç olarak; merkezimizin lenfoma epidemiyolojisi, histopatolojik alttip dağılımı, yanıt oranları ve sağkalım verilerinin, Türkiye ve gelişmekte olan ülke verileri ile benzer ve farklı yönleri olduğu görülmüştür. Verilerimiz son yıllarda özellikle NHL hastalarında sağkalımın daha iyi olduğunu desteklemektedir. Tanı anında bakılan tam kan sayımı parametrelerinin sağkalım üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Özellikle agresif NHL hastalarında sağkalım sürelerine olumlu etki sağlayabilecek yeni gelişmeler ve farklı prognostik belirteçler bulunması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Chuang SS, Chen SW, Chang ST, et al. Lymphoma in Taiwan: Review of 1347 neoplasms from a single institution according to the 2016 Revision of the World Health Organization Classification. J Formos Med Assoc 2017;116:620-5.
2. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. Haematologica 2016;101:1244-50.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114:937-51.
4. 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.
5. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul:Galenos Yayınevi;2016.
6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001;94:153-6.
7. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. Eur J Cancer 1999;35:627-33.
8. Lenfoma Rapor Bülteni. İstatistik, Analiz ve Raporlama Daire Başkanlığı. www.tkhk.gov.tr 10.09.2015.
9. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. Histopathology 2011;58:4-14.
10. Yagci-Kupeli B, Akyuz C, Yalcin B, et al. Single institution experience on cancer among adolescents 15-19 years of age. Turk J Pediatr 2017;59:1-5.
11. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998;16:2780-95.
12. Beham-Schmid C. Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification. Memo 2017;10:248-54.
13. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. Am J Hematol 2015;90:790-5.
14. Smith A, Crouch S, Lax S, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer 2015;112:1575-84.
15. Miura Y, Fukuhara N, Yamamoto J, et al. Clinicopathological features of malignant lymphoma in Japan: the Miyagi Study. Tohoku J Exp Med 2011;224:151-60.
16. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, et al. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. Am J Med 2000;108:609-13.
17. Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, et al. Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma. Blood 2012;119:4129-32.

Sorumlu Yazar: Abdülkerim Yıldız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-mail: akerim@hotmail.com, Tel: +90 5327280414