

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİNE
2000-2016 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN
DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
VAKALARININ İNCELENMESİ

Dr. Ece ESİN

KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2017

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİNE
2000-2016 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN
DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
VAKALARININ İNCELENMESİ

Dr. Ece ESİN

KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. K. Mutlu HAYRAN

ANKARA

2017

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİNE 2000-2016 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN DİFFÜZ BÜYÜK B
HÜCRELİ LENFOMA VAKALARININ İNCELENMESİ

Uzm. Dr. Ece ESİN

Bu çalışma 13/06/2017 tarihinde jürimiz tarafından "Kanser Epidemiyolojisi Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

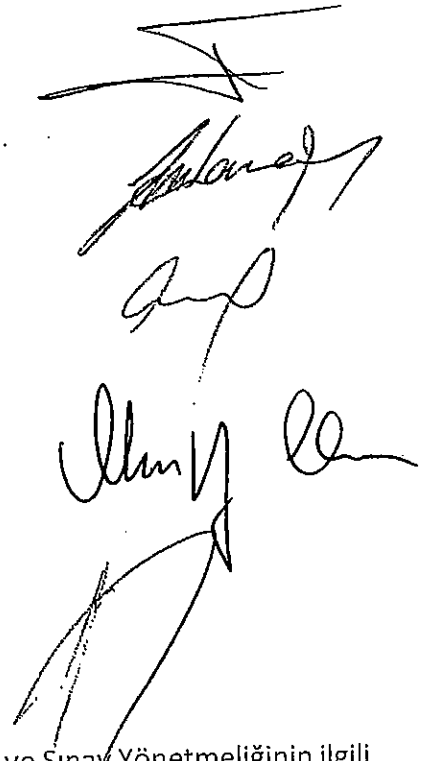
Jüri Başkanı: *Prof. Dr. İsmail Çelik*
Hacettepe Üniversitesi

Tez Danışmanı: *Prof. Dr. K. Mutlu Hayran*
Hacettepe Üniversitesi

Üye: *Prof. Dr. Ayşegül Üner*
Hacettepe Üniversitesi

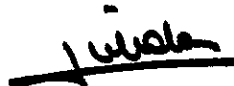
Üye: *Prof. Dr. Mustafa Erman*
Hacettepe Üniversitesi

Üye: *Prof. Dr. Berna Öksüzoğlu*
Dr. A. Y. Onkoloji EAH



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

07 Temmuz 2017


Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıdaverilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi vetezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslimetmeyi taahhüt ederim.

oSerbest Seçenek/Yazarın Seçimi: Tezimin erişime açılmasını istemiyorum (süresiz olarak). Kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

31 /07/2017

Ece ESİN

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Mutlu Hayran danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

31 /07/2017

Ece ESİN



TEŞEKKÜR

Can Arda ve İpek'e;

Yüksek lisans eğitimim süresince akademik ve sosyal her konuda desteklerini hissettiğim hocalarım Sayın Prof. Dr. K. Mutlu Hayran, sayın Prof. Dr. İsmail Çelik, sayın Prof. Dr. Mustafa Erman ve sayın Doç.Dr. Saadettin Kılıçkap'a...

bana kazandırdıkları her şey için teşekkür ederim.

Hematolojik onkoloji sevgimi körükleyen mikroskop altında çalışmaya daha da sevdiren, ayrıca yürütücüsü olduğu "Lenfoma vakalarının klinikopatolojik değerlendirilmesi ve sağkalım belirlenmesi" isimli patoloji araştırmasının bir alt grubu olan DBBHL verilerini içeren bu tezin planlanması ve hazırlanmasında katkısı büyük olan sayın Prof. Dr. Ayşegül Üner'e ve

Hacettepe Kanser Enstitüsü başkanlıkları ve medikal onkoloji bilim dalı başkanlıkları esnasında tıbbi onkoloji eğitimim ile eşzamanlı olarak yüksek lisans yapabilmemin önünü açan, anlayışlı liderlikleri ile destek olan sayın Prof. Dr. Ayşe Kars, sayın Prof. Dr. Kadri Altundağ ve sayın Prof. Dr. Yavuz Özışık'a teşekkürü borç bilirim.

Ve beni bin bir zorlukla büyütüp bugün bu noktada olmamı sağlayan, bana inancımı ve azmimi hiç yitirmemem gerektiğini öğreten annem **Dr. Aynur Eken**'e

ve eşim **Doç. Dr. Sertaç Esin**'e

sonsuz destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Esin E.Hacettepe Üniversitesine 2000-2016 yılları arasında başvuran Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma vakalarının incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Prevanatif Onkoloji Kanser Epidemiyolojisi Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2017.Türk Sağlık Bakanlığı 2010 İstatistiklerine göre Hodgkin dışı lenfoma insidansı erkeklerde 7,7/ 100.000, kadınlarda 5,2 / 100.000'dir. Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) vakaların çoğunu oluştursa da gerçek insidans, klinik ve demografik veriler ile prognoz hakkında bilgi kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı, son 16 yılda Türkiye'deki bir referans hastanenin patoloji anabilim dalına olan başvuruların retrospektif olarak incelenmesi ile DBBHL hastalarının demografik ve histopatolojik özellikleri araştırmaktır. Bu amaçla çalışmaya 1/2000 ve 12/2015 arasında patoloji bilim dalında tanı alan 939 vaka dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 54±17 olarak saptandı. Olguların %43,8'i kadın (n=411); %56,2'si (n=528) erkekti. Ann-Arbor evrelerine göre sınıflandırıldığında %15,8 hasta Evre I; %23,4 hasta Evre II; %21,1 hasta Evre III ve %39,7 hasta Evre IV ile tanı aldıkları tespit edildi. Bu evre grupları arasında cinsiyet açısından farklılık saptanmadı. Vakaların en sık lenf nodundan tanı aldıkları (%39,9), bunu gastrointestinal (GI) sistemin (%17,3) takip ettiği tespit edilmiştir. Ekstranodal tutulumu olanlarda kadın/erkek oranı bakımından fark olmadığı saptandı (p=0,18). En sık EN tutulum alanı olan GI sistem, santral sinir sistemi ile kemik tutulumlu vakaların dağılımı incelendiğinde cinsiyet açısından farklılık olmadığı görüldü (p=0,33). Kemik iliği tutulumunun DBBHL subgrubu ile ilişkili olmadığı sonucu tespit edildi (p=0,76).Medyan genel sağkalım süresi 94 ay (Standart hata: 12,3; %95 GA 69,9-118,1) idi. DBBHL merkezimizde tanı alan en sık lenfoma türüdür ve farklı histomorfolojik özelliklere sahiptir. HÜTF Patoloji AD tek bir merkez olsa da tüm Türkiye'den hasta konsülte edilen tersiyer bir ünite olması; vaka sayısı, dağılımı ve heterojenitesi nedeniyle bu araştırmanın sonuçları ülke geneline yansıtılmakta önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma; diffüz büyük B hücreli lenfoma; Hans algoritması; germinal merkez; ekstranodal tutulum.

ABSTRACT

Esin E. Retrospective Analysis of Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients: 16 years of experience. Hacettepe University Institute of Health Sciences, M.Sc. Thesis in Cancer Epidemiology, Ankara, 2017. According to the Turkish Health Ministry 2010 Statistics, Non-Hodgkin lymphoma (NHL) incidence is 5.2/100000 in women 7.7 in men. Although diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) accounts for majority of cases; little known about real incidence, clinical and demographical data and prognosis of this prevalent NHL subtype. The aim of this study is to summarize the demographics of DLBCL patients of past 16 years and to investigate histopathologic characteristics from the pathology department of a tertiary reference hospital of Turkey. A total of 939 cases who were diagnosed in or referred to University of Hacettepe between 1/2000 and 11/2015 were included. Mean age of patients was 54 ± 17 ; 56.2% of patients were males and 43.8% were females. It was found that 15.8% of patients were diagnosed at stage I; 23.4% patients Stage II; 21.1% were in stage III and 39.7% were diagnosed in stage IV. There was no differences in groups of stages when compared according to gender. When categorized according to the organs of involvement, it was found that they were diagnosed most frequently from the lymph nodes (39.9%) followed by the gastrointestinal system (17.3%). When gender differences was examined according to extranodal involvement, no difference was found ($p = 0,18$). GIS, CNS and bone involvement were the most common sites of EN involvement. There were no gender predominance in these involvement areas (0,33). Bone marrow involvement was not related to DLBCL subgroup according to Hans criteria ($p = 0.76$). Median overall survival is 94 ± 12.3 months. At 5 years, 93.2% of patients were alive and at 10 years 85.2% of patients were alive. DLBCL is the most common subtype of NHL in our center with distinctive features. Although the presented results of this study was valid for single center experience, the pathology department of Hacettepe University is a tertiary reference center who get consultation around Turkey. Hence, these results might be extrapolated to whole Turkey.

Keywords: Lymphoma; diffuse large B cell lymphoma, Hans algoritm, germinal center, extranodal involvement

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	13
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. B Lenfosit Gelişimi, B Hücreli Lenfomalar ile Hodgkin Dışı Lenfomaların Sınıflandırılması	15
2.2. DBBHL: Tanımı, Patobiyolojisi ve Sınıflaması	22
2.3. DBBHL Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	24
2.4. DBBHL Klinik Özellikleri ve Evrelendirilmesi	25
2.5. DBBHL Prognozu	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	59
8. ÖZGEÇMİŞ	65

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABH	Aktive B Hücreli
ASCO	American Society of Clinical Oncology
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DFI	Disease Free Interval
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Ebstein Barr Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EN	Ekstranodal
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
FDG PET	18F- Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi
GA	Güven Aralığı
GMK	Germinal Merkez Kökenli
GS	Genel Sağkalım
HDL	Hodgkin Dışı Lenfoma
HÜTF	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
IPI	İnternasyonal Prognostik İndeks
IWF	International Working Formulation
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MGUS	Monoklonal gammopathy of unknown significance
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOS	Not Otherwise Specified
PS	Progresyonsuz Sağkalım
REAL	Revised European Lymphoma Study Group
SH	Standart Hata
SS	Standart Sapma
SSS	Santral Sinir Sistemi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. B lenfositlerinin gelişim aşamaları ve B hücreli lenfoma tipleri.	17
Şekil 2.2. Hans Algoritması	23
Şekil 4.1. Genel Sağkalım	44
Şekil 4.2. Cinsiyete göre sağkalım	45
Şekil 4.3. Evrelere göre sağkalım grafiği	45
Şekil 4.4. Ekstranodal tutulumu göre sağkalım	46
Şekil 4.5. Kemik iliği tutulumu varlığına göre sağkalım	47
Şekil 4.6 Yaş gruplarına göre sağkalım grafiği	47
Şekil 4.7. Hans algoritması sonucuna göre sağkalım	48

TABLULAR

Tablo 2.1. IPI skorlama kriterleri.	27
Tablo 3.1. HDL’de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için Lugano kriterleri	31
Tablo 4.1. Vakaların yaş ve cinsiyet özellikleri	34
Tablo 4.2. Vakaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları	35
Tablo 4.3. Hastaların tanı anındaki evrelerine göre dağılımları	36
Tablo 4.4. Tanı evresi ile cinsiyet arasındaki ilişki	36
Tablo 4.5. Vakaların tanı anındaki kemik iliği tutulumları	37
Tablo 4.6. Tanı bölgelerine göre dağılım	37
Tablo 4.7. Vakaların ektranodal tutulumları ve en sık görülen ektranodal tutulum alanları	38
Tablo 4.8. Ektranodal tutulum ve cinsiyet ilişkisi	39
Tablo 4.9. En sık üç ektranodal tutulum bölgesinin cinsiyet ile ilişkisi	40
Tablo 4.10. Hans kriterlerine göre fenotipler ve cinsiyet-Ann Arbor evrelerine göre dağılımları	41
Tablo 4.11. Hans kriterlerine göre DBBHL fenotipleri ve kemik iliği tutulumu ilişkisi	41
Tablo 4.12. Takiplerde nüks görülen vakaların klinikopatolojik özellikleri	42

1. GİRİŞ

Hematolojik malignensiler içerisinde en sık görülen tip lenfomadır(1). Lenfoma, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık tanı konulan 6. kanser türü olmakla birlikte tüm malignensilerin %5-6'sını oluşturmaktadır(2).

Lenfomalar değişik biyolojik davranışa sahip lenfoid dokulardan köken alır ve tarihsel bir sınıflama ile Hodgkin lenfoma ve Hodgkin-dışı lenfoma (HDL) olarak iki gruba ayrılır. Hodgkin dışı lenfomalar tüm lenfomaların büyük çoğunluğu oluşturur(3). HDL alt tipi ABD'de hem kadınlarda hem de erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk 10 sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılında yaklaşık 71.850 yeni HDL vakasına tanı konulacağı ve HDL'ye bağlı 19.750 ölüm olacağı tahmin edilmektedir(2). Lenfomalar %85 oranında matür B lenfositlerden köken alırken %15 vakada ise T hücre kökenlidir (1). Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) ise en sık rastlanan alt gruptur, yaklaşık %32,5'luk bir paya sahiptir (3-5).

Diffüz büyük B hücreli lenfoma yapı olarak büyük matür B hücrelerinin diffüz paternde klonal artışı ile seyreden kendi içerisinde heterojenite gösteren bir hematolojik malignitedir. Son Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında ayrı bir tip olarak ve eklenen alt tipleriyle birlikte yerini almıştır (4-6). DBBHL'nin sitolojik yapısı vakadan vakaya farklılıklar gösterir, moleküler ve immünofenotipik belirleyiciler taşır. Bu fenotipik ve genotipik belirleyiciler birçok DBBHL alt grubu oluşmasına yol açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü diffüz büyük B-hücreli lenfomaları altı morfolojik varyanta (sentroblastik, immünoblastik, anaplastik, T-hücreden zengin, plazmablastik ve tam boy-ALK) ayırmaktadır.

Türkiye'de DBBHL insidansı, morfolojik varyant dağılımları ve prognozuna dair bilgiler güncel değildir (7). Türk Halk Sağlığı 2010 yılı kanser istatistik verilerine göre HDL insidansı kadınlarda 100.000'de 5,3 iken erkeklerde 100.000'de 6,9'dur⁸. Ancak DBBHL altgrubuna yönelik epidemiyolojik ve prognostik veriler sadece genel lenfoma çalışmalarının alt grup analizleri ile kısıtlıdır (7,9,10). En güncel veriler 2016 yılında Hacettepe ÜTF Patoloji ABD bünyesinde değerlendirilen tüm lenfoma vakalarının retrospektif incelemesi olan araştırmada 2010 ile 2015

yılları arasında tanı alan lenfoma vakalarının dökümü Üner ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (11). Buna göre Ocak 2010 ile Aralık 2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Patoloji ABD'da tanı alan 1386 vaka incelenmiştir. Hodgkin lenfoma tanısı alan 298 hasta (%21,5) mevcuttur. Vakaların 1088'ü (%78,5) Hodgkin dışı lenfoma (HDL) tanısı almıştı. HDL arasında T hücreli lenfomaların oranı %11,2 iken B hücreli lenfomaların oranı %88,8 olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı Ocak 2000 ile Ocak 2016 zaman aralığında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran ya da HÜTF Patoloji ABD'ye konsülte edilen diffüz büyük B hücreli lenfoma vakalarının retrospektif olarak incelenerek sağkalımlarının belirlenmesi ve demografik ve prognostik faktörlerin belirlenmesidir. Bu amaçla HÜTF Patoloji ABD bünyesinde yürütülen projenin devamı ve altgrubu niteliğinde olan DBBHL vakaları incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. B Lenfosit Gelişimi, B Hücreli Lenfomalar ile Hodgkin Dışı Lenfomaların Sınıflandırılması

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak çok heterojen hastalıklardır. Dolayısıyla histopatolojik sınıflama; lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardizasyonu için önemlidir. Lenfomalar değişik biyolojik davranışa sahip lenfoid dokulardan köken alır ve tarihsel bir sınıflama ile Hodgkin lenfoma ve Hodgkin-dışı lenfoma olarak iki gruba ayrılır. Hodgkin dışı lenfomalar (HDL) tüm lenfomaların büyük çoğunluğu oluşturur (4).

Hodgkin dışı lenfomalar B-lenfositlerden, T-lenfositlerden ya da çok nadir olarak doğal öldürücü (*natural killer*) hücrelerden köken alan heterojen bir grup lenfoproliferatif hastalıktır. Kemik iliğindeki pluripotent kök hücre lenfosit dizisi dahil tüm hemotolojik hücrelerin atasıdır (12). Pluripotent kök hücrelerin bölünmesi ile 2 ana grup kök hücre oluşur: Myeloid kök hücre ve lenfoid kök hücre. Lenfoid kök hücre hem B hem de T lenfositlerin öncülüdür (12).

Matür B-hücre neoplazileri normal B-hücre diferansiyasyon aşamalarını taklit eder (12). İsimlendirme ve sınıflama da bu temelde yapılır (5). Normal B-hücre diferansiyasyonu başlangıç hücresi prekürsör B lenfoblasttır (13). Bu hücrelerde gen reorganizasyonu sonucunda yüzey immunoglobulin (Ig) farklılaşması gerçekleşir ve sonuçta naif B hücreleri oluşur. Bu hücreler dolaşımdaki en küçük lenfositlerdir, primer lenfoid folliküllerde ve follikülün mantle bölgesinde yerleşirler. Tümörleri düşük dereceli ve klinikleri yavaş seyirlidir. Bu hücrelerden mantle hücreli lenfoma ve B hücreli KLL gelişir (4,5).

Antijenle karşılaşan naif B-hücreleri blastlara dönüşür, proliferasyon olur ve sonunda IgG ve IgA antikoru sekrete eden plazma hücreleri ve bellek B-hücrelerine olgunlaşırlar (13). Antijenle karşılaşan naif B-hücrelerden dönüşüm sonucu oluşan blastik hücreler primer folliküle göç ederler. Primer folliküldeki dendritik hücre ağı ile birlikte germinal merkezi oluştururlar. Germinal merkezin blastik hücreleri sentroblast olarak bilinir. Bu hücreler veziküler nüve, 1-3 adet belirgin ve periferik yerleşimli nükleollü, dar bazofilik sitoplazmalı büyük hücrelerdir. Çoğunda yüzey

immünoglobülini ve bcl-2 protein ekspresyonu yoktur. Bu durum apoptotik hücre ölümüne çok uğradıklarını gösterir. Sentroblastlar bcl-6 protein eksprese ederler. Bu bir nükleer zinc transkripsiyon faktörüdür. Sentrosit ve sentroblastların her ikisinde de eksprese edilir. Naif B-hücreleri, bellek B- hücreleri, mantle hücreleri ve plazma hücrelerinde bcl-6 ekspresyonu görülmez. Aynı özellikler CD10 için de geçerlidir. Germinal merkezde Ig geni değişken (IgV) bölgesinde somatik mutasyon meydana gelir, sonuçta sadece az sayıda prekürsör hücreden kaynaklanan ve belirgin intraklonal farklılık gösteren bir hücre popülasyonu oluşur ve bazı hücrelerden IgM, IgG ve IgA yapımı tetiklenir. Bu mekanizma ile geç primer veya sekonder immün yanıtta uygun IgG veya IgA yapımı meydana gelir. Pek çok büyük B-hücreli lenfoma hücrelerinin en azından bir kısmı sentroblastları anımsatan hücrelerden oluşur. Bunların IgV bölge ve sıklıkla da bcl-6 gen mutasyonu göstermeleri germinal merkezden köken aldıklarını işaret eder (13).

Sentroblastların olgunlaşmış hali sentrositlerdir. Bunlar çentikli follikül merkez hücreleridir. Orta boyutlu, düzensiz nüveli, belirsiz nükleollü ve dar sitoplazmalı hücrelerdir. Sentrositler yüzey immünoglobülini eksprese eder. progenitor hücresi ile karşılaştırıldığında, ağır zincir sınıfında meydana gelen somatik mutasyonlar sonucunda değişmiş bir antikor bağlanma bölgesi içerir. Bu mutasyon geçirmiş sentrositlerde, folliküler dendritik hücrelerin uzantılarındaki antijen bağlanma noktalarına afinite artışı sonucu, apoptotik ölüm azalır. Bu uzantılar apoptozisten kurtulmayı sağlar ve sonuçta yeniden bcl-2 protein ekspresyonu başlar. Folliküler dendritik hücre ve T-hücrelerinin yüzey molekülleri (CD23 ve CD40 ligand) ile etkileşim sayesinde sentrositler bcl-6 ekspresyonunu kaybeder ve sentrosit ya bellek B-hücresi ya da plazma hücresine farklılaşır. Folliküler lenfomanın germinal merkezin B-hücreleri olan sentrosit ve sentroblastların tümörü olduğuna inanılmaktadır. Bellek B-hücreleri, tipik olarak follikülün marjinal bölgesinde bulunurlar. Bu hücreler yuvarlak veya hafifçe düzensiz nüve, hafif yoğun kromatin ve az miktarda soluk sitoplazma içerir. Bu hücreler tipik olarak yüzey IgM eksprese eder ama IgD ve CD5 ve CD10 ekspresyonu yoktur. Plazma hücreleri; yoğun kromatin ve bol, bazofilik sitoplazma, baskın olarak IgG veya IgA içerir, yüzey Ig ve pan B antijenlerini içermez. CD138 ve CD79a eksprese ederler. Marjinal zon lenfoma, postgerminal merkez hücreleri

özellikle de marjinal zonun bellek B hücrelerinden köken alır. Plazma hücreli myelom kemik iliği yerleşimli IgG veya IgA üreten plazma hücrelerinden gelişir (4,5).

B lenfositlerinin gelişim aşamaları ve B lenfositlerden gelişen lenfoma tipleri Şekil-2.1'de gösterilmiştir.

Name of tumor	Normal cell equivalent and stage in development	Location	Status of Ig V genes
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Lymphoid progenitor	Bone marrow and blood	Unmutated
Pre-B-cell leukemia	Pre-B cell		Unmutated
Mantle cell lymphoma	Resting, naive B cell	Periphery	Unmutated
Chronic lymphocytic leukemia	Activated or memory B cell		Usually unmutated
Follicular center cell lymphoma Burkitt's lymphoma	Mature, memory B cell Resembles germinal center B cell		Mutated, intracloal variability
Hodgkin's lymphoma	Germinal center B cell		Mutated +/- intracloal variability
Waldenström's macroglobulinemia	IgM-secreting B cell		Mutated, no variability within clone
Multiple myeloma	Plasma cell. Various isotypes		Bone marrow

Figure 6.24 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Şekil 2.1. B lenfositlerinin gelişim aşamaları ve B hücreli lenfoma tipleri.

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak çok heterojen hastalıklardır. Dolayısıyla histopatolojik sınıflama; lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardizasyonu için önemlidir. Tarihteki önemli lenfoma sınıflama sistemleri aşağıda belirtilmiştir.

- Rappaport (1956)
- Lukes-Collins (1966)
- Kiel (1974)
- Working Formulation for Clinical Usage (1982)
- REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1994)
- DSÖ Sınıflaması (2001)
- Revize DSÖ sınıflaması (2008)
- DSÖ 2008 sınıflamasının modifikasyonu (2016)

İlk olarak 1956 yılında Rappaport ve arkadaşları hücre büyüklüğü, hücre yapısı ve hücre büyüme paternine (nodüler, diffüz) dayalı bir lenfoma klasifikasyonu önermişlerdir (14). Başlangıçta yaygın kullanımına rağmen B-T ve NK lenfositlerinin tanınmasının ardından güncelliğini kaybetmiştir.

Kiel sınıflaması immünofenotipik olarak farklı lenfositleri içeren ilk sınıflama sistemi olmuştur (15). Bu sınıflamaya göre histolojik yapılarına bağlı olarak lenfomalar düşük dereceli ve yüksek dereceli lenfomalar olarak ayrılmıştır. Kiel sınıflaması da Avrupada yaygın kabul görmüştür. Ancak farklı klinik çalışmalarda farklı klasifikasyon sistemlerinin kullanılması çalışma sonuçlarının birbirleri ile karşılaştırılmasını zorlaştırdığından standardizasyon amacıyla Uluslararası Çalışma Formülasyonu (International Working Formulation- IWF) geliştirilmiştir (16). IWF klasifikasyonu ile HDL'ler morfoloji ve gelişim özelliklerine bakılarak 3 ana gruba ayrılır: düşük-orta ve yüksek dereceli lenfomalar. Ancak bu sınıflamanın da immünofenotiplendirme içermemesi ve ilerleyen dönemde bu sınıflamada yer almayan yeni antitelerin ortaya konması nedeniyle IWF klasifikasyonu da

güncelliğini yitirmiştir. Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu (International Lymphoma Study Group-ILSG) 1994 yılında REAL klasifikasyonunu geliştirmiştir (6). Bu sınıflama hücre kökenine (B-T veya NK), morfolojiye, immünofenotipe, genetik ve klinik özelliklere göre hastalıkları ayırır. Bu klasifikasyona ait bir klinik değerlendirme 1997 yılında uluslararası lenfoma klasifikasyon projesi adıyla 1403 vakada yapılmıştır (17,18). Bu kriterlerin kullanılması ile %98,2 vakada lenfoma tanısı doğrulanmıştır ve ABD'de en sık görülen 13 en sık histolojik alttip belirlenmiştir. Difüz büyük B hücreli lenfoma %31'lik paya sahip çıkmıştır (18).

Dünya Sağlık Örgütü 2001 yılında hematopoetik ve lenfoid malignansilerin klasifikasyonunu güncellemiştir (4,5). İlk DSÖ sınıflaması REAL klasifikasyonu prensiplerini uygulamıştır ve ilk uluslararası konsensus sınıflaması olmuştur. Bu sınıflamaya göre lenfoid malignansiler hücre orjinine göre B, T veya NK lenfositten köken alanlar olarak sınıflandıktan sonra matür ya da prekürsör lenfositten köken almasına göre yeniden alt gruplara ayrılır. Bu sınıflama sonrasında immünofenotipik, genetik ve klinik özelliklere göre ayrıca geliştirilmiştir (4,5). Bu sayede özgül lenfoma altgrupları için belirli tedavi modalitelerinin seçiminin kolaylaştırılması amaçlanmıştır. DSÖ sınıflaması son olarak 2016 yılında lenfoma patofizyolojisindeki gelişmeler ışığında güncellenmiştir (4). Matür B hücre neoplazilerinin DSÖ güncel sınıflaması aşağıda belirtilmiştir.

- Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
- Kronik lenfositik lösemi/ Küçük lenfositik lenfoma
- B hücreli prolenfositik lösemi
- Monoklonal B hücre lenfositozu
- Lenfoplazmositik lenfoma
 - Waldenström Makroglobulinemisi
- Monoklonal gammopathy of unknown significance (MGUS) Ig A/ Ig G
- Mu ağır zincir hastalığı
- Gamma ağır zincir hastalığı
- Alfa ağır zincir hastalığı
- Plazma hücreli myelom
- Kemiğin soliter plazmositomu
- Kemik dışı plazmositom
- Monoklonal Ig depo hastalığı
- Mantle hücreli lenfoma
- Foliküler lenfoma
 - İn situ foliküler lenfoma
 - Duodenal foliküler lenfoma
- Pediatrik tip foliküler lenfoma
- IRF4 gen reaaranjmanı ile ilişkili büyük B hücreli lenfoma
- Primer kütanöz foliküler merkez lenfoması
- Ekstranodal marjinal zone lenfoma, mukoza ilişkili lenfoid dokudan (Mucosa associated lymphoid tissue - MALT)
- Nodal marjinal zone lenfoma
 - Pediatrik marjinal zon lenfoma
- Splenik marjinal zone lenfoma /lösemi

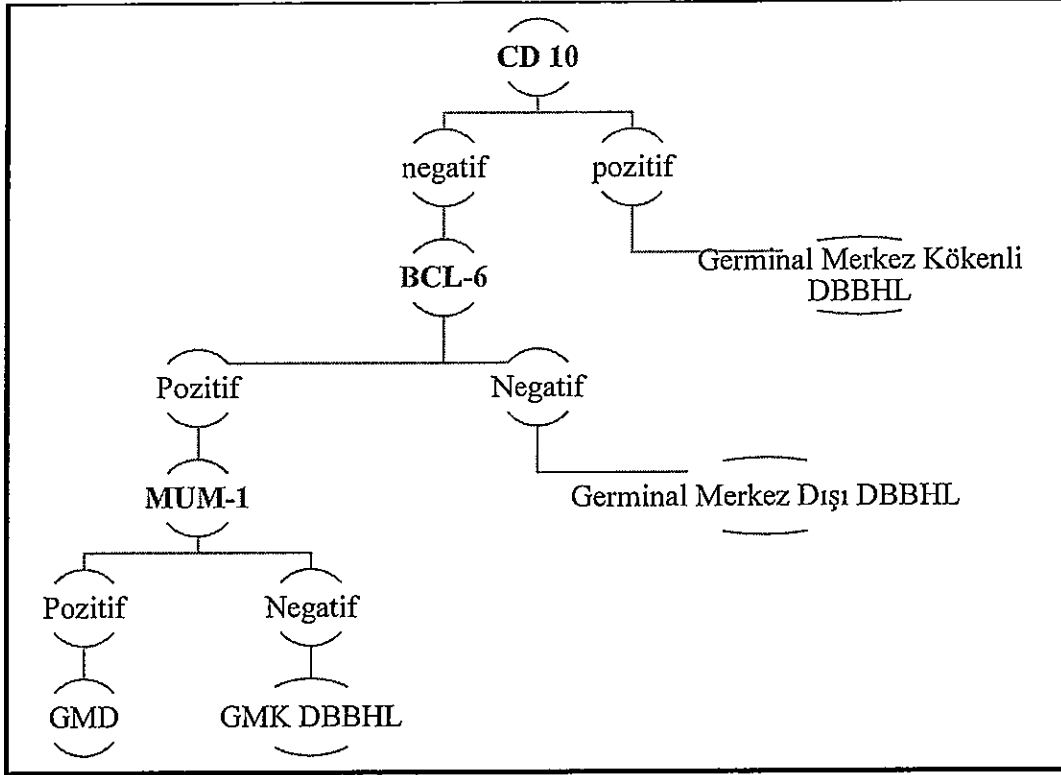
- Splenik difüz kırmızı pulpa B hücre lenfoması
- Hairy cell lösemi varyantı
- Hairy cell lösemi
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS
 - GMK DBBHL
 - ABH DBBHL
- T hücre/lenfositten zengin B hücreli lenfoma
- Primer SSS DBBHL
- Primer cilt DBBHL, bacak tipi
- EBV pozitif DBBHL, NOS
- EBV pozitif mukokütanöz ülser
- Kronik inflamasyonla ilişkili DBBHL
- Lenfomatoid granülamatozis
- Primer mediastinel-timik büyük B hücreli lenfoma
- İntravasküler B hücreli lenfoma
- ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma
- Plazmablastik lenfoma
- Primer efüzyon lenfoması
- Burkitt lenfoma
- Burkitt like lenfoma, 11qaberasyonu içeren
- HHV8 pozitif DBBHL, NOS
- Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, MYC ile BCL-2 veya BCL-6 translokasyonu içeren
- Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, NOS
- B hücreli lenfoma, sınıflanamayan: DBBHL ve Hodgkin lenfoma arası özellikler içeren

2.2. DBBHL: Tanımı, Patobiyolojisi ve Sınıflaması

Diffüz büyük B hücreli lenfoma DSÖ sınıflamasına göre şöyle tanımlanır: Çekirdek büyüklüğü normal makrofaj çekirdeği kadar ya da normal lenfosit çekirdeğinin en az iki katı büyüklüğünde ve diffüz büyüme paterni içeren lenfoid neoplazm. DBBHL'ler hücre yapılarına göre karmaşık sentroblastlara ya da immunoblastlara benzeyen hücrelerden oluşur. Morfolojik olarak 3 ayrı grup tanımlanmıştır (sentroblastik, immunoblastik ve anaplastik). Ancak bu morfolojik alttiplerin klinik uyarlaması olmamıştır.

DBBHL matür B hücrelerinden gelişir. Germinal merkez ya da germinal merkez sonrası B hücrelerinden gelişen heterojen bir klinikopatolojik antitedir. Moleküler patogeneze karmaşıktır, DBBHL'ye özgü gen değişimleri içerdiği gibi (*bcl-6*) diğer HDL ile ortak olan *t(14,18)* gibi bazı moleküler belirteçler de sözkonusudur.

DSÖ 2008 yılı sınıflaması DBBHL'yi gen ekspresyon profillerine göre 3 gruba ayırmış ve germinal merkez kökenli DBBHL (GMK) ve aktive B hücreli DBBHL ve iki gruba da dahil edilemeyen DBBHL sınıflandırılmayan olarak tanımlanmıştır. Bu subgruplar kromozomal değişiklikler, sinyal yollarındaki aktivasyonlar ve klinik sonuçlar bakımından birbirinden farklıdır (20). Bu altgrupları belirlemek için CD10, *bcl-6* ve IRF4/MUM1 ekspresyon paternlerine dayanan Hans algoritması kullanılır. Hans algoritması Şekil-2.2'de özetlenmiştir.



Şekil 2.2. Hans Algoritması

CD: Cluster of Differentiation GMD: Germinal Merkez Dışı GMK: Germinal Merkez Kökenli

DSÖ'nün 2008 yılında yayınladığı klasifikasyondan sonra her ne kadar bu tanıma uyan tüm lenfomalar DBBHL grubuna dahil edilseler de bazı lenfomaların morfolojik ve biyolojik heterojeniteler içermeleri nedeniyle giderek daha fazla yeni subgruplar ve varyantlar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle aradan geçen 8 yılda sonra 2016'da DSÖ yeni immün fenotiplendirme, genetik bilgiler ışığında tüm lenfoid malignansiler ve DBBHL için bir güncelleme yayınlamıştır (4). Yeni güncelleme ile DBBHL subgrup belirlenmesinin prognostik önemine değinilmiş, gen ekspresyon profilinin belirlenmesinin pratik ve ucuz olmaması nedeniyle immünohistokimyasal belirteçler içeren algoritmalara göre grupların belirlenmesi uygun görülmüştür. Aynı şekilde *myc* ekspresyonu ve %25-30 vakada eşlik eden ekspresyonu DBBHL için prognostik belirteç olarak ortaya konmuştur. DSÖ 2008 sınıflamasında yer alan yaşlılığın Epstein Barr Virus (EBV) pozitif DBBHL'si tanımı ise bu klinik antitenin hem yaşlılarda hem de genç popülasyonda görülebilmesi nedeniyle *EBV (+) DBBHL*,

daha ileri sınıflandırılmayan (not otherwise specified-NOS) olarak değiştirilmiştir (4).

2.3. DBBHL Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Hodgkin dışı lenfomalar (HDL) tüm lenfomaların büyük çoğunluğunu oluşturur³. HDL ABD'de hem kadınlarda hem de erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk 10 sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılında yaklaşık 71.850 yeni HDL vakasına tanı konulacağı ve HDL'ye bağlı 19.750 ölüm olacağı tahmin edilmiştir². DBBHL batılı ülkelerde en sık rastlanan lenfomatipidir (21). ABD ve İngiltere'de insidans yılda 100.000 kişide 7'dir (22-24). Benzer şekilde farklı coğrafi bölgelerden yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da DBBHL'nin en sık görülen alttip olduğu bildirilmiştir (24-27). Genel olarak Avrupa'da insidans 100.000 kişide 4,92 olarak rapor edilmiştir (28).

Türk Halk Sağlığı 2010 yılı kanser istatistik verilerine göre yaşa göre düzeltilmiş HDL insidansı kadınlarda 100.000'de 5,2 iken erkeklerde 100.000'de 7,7'dir (8). Ülkemizde lenfoma epidemiyolojisi, lenfoma alttiplerinin dağılımı ve prognozuna dair veriler kısıtlıdır ancak DBBHL en sık görülen HDL alttipidir (29). Mertsoylu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DBBHL en sık rastlanan alttip olarak belirtilmiştir (30).

DBBHL insidansı etnik yapı ve cinsiyete göre değişir. Beyaz ırkta tüm lenfomalar ve DBBHL daha fazla görülmektedir (22,33,31,32). Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür ve erkek cinsiyet aynı zamanda kötü prognostiktir (23,33). Ortalama görülme yaşı 64'dür (1,31).

Yaş, erkek cinsiyet ve etnik yapı DBBHL için risk faktörleridir. HDL ve DBBHL etyopatogenezinde çevresel etkenler ve mesleksi maruziyet (herbisitler, saç boyaları, organik solventler) suçlanmıştır (34-36). Ancak bu patogenetik ilişki kanıtlanamamıştır ve spesifik olarak DBBHL ile ilişkisi net değildir. Ayrıca enfeksiyöz etkenler lenfoma patogenezinde önemli yer tutar ve risk oluşturur. Epstein Barr virusu HDL için önemlidir. Gastrik HDL'lerin bir kısmında *Helicobacter pylori* etkendir. Son olarak immünyetmezlikler lenfoma gelişimine

zemin oluşturur. Ciddi kombine immünyetmezlik, hipogamaglobulinemi, Ataxi-Telenjiektazi zemininde HDL'lar ve DBBHL gelişebilir. Aynı zamanda DBBHL bir AIDS tanımlayıcı hastalıktır.

2.4. DBBHL Klinik Özellikleri ve Evrelendirilmesi

Diffüz büyük B hücreli lenfoma lokalize ya da dissemine ve nodal ya da ektranodal hastalık ile başvurabilir. Genellikle hızlı büyüyen semptomatik bir kitle ilk bulgudur. Boyunda ya da abdomende bir nodal kitle ya da anatomik varyantlara göre mediastinel tutulum görülebilir. Sistemik B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) yaklaşık %30 vakada görülür, serum laktat dehidrogenaz (LDH) yükseliği yarısından fazla hastada kliniğe eşlik eder (6,18). Ektranodal ekstramedüller hastalık %40'a yakın vakada görülür. En sık tutulan ektranodal bölgeler mide/gastrointestinal sistem (GIS), testis, kemik, tükrük bezi, tonsil, cilt, karaciğer, meme, adrenaller, böbrek, nazal kavite, oküler adneksler, paranazal sinüsler, uterus, serviks, vajen, ve santral sinir sistemidir. Kemik iliği tutulumu ve/veya periferik kan tutulumu ile prezentasyonu folliküler lenfomaya göre daha seyrek. De novo gelişimine ek olarak DBBHL aynı zamanda değişik düşük dereceli lenfomaların transformasyonu sonucunda da ortaya çıkabilir.

NHL tanısı alan hastalarda ilk değerlendirme; öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kemik iliği biyopsisini içermelidir (37). Tümör hücrelerinin çoğalmasını göstermesi ve prognozu etkilemesi nedeni ile LDH düzeyi ölçülür. Beta-2 (β_2) mikroglobülin düzeyinin tedaviye yanıtı öngörmede yardımcı olması nedeniyle, her hastada ölçülmesi önerilmektedir. Hastalık yayılımını değerlendirmek için toraks, abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Bir santimetre (cm) çapından büyük lenf nodları, hastalık tutulumu olarak kabul edilir (37). Dalak tutulumu, dalakta büyümenin ve dalakta fokal lezyonların izlenmesi ile tanımlanır. Karaciğer tutulumu ise; karaciğerde birden çok lezyonun varlığı veya karaciğer biopsisi ile gösterilir. Tedavi öncesi 18-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG PET), tedaviye yanıtın izlemi ve rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi için artık ilk sırada önerilmektedir (38).

DBBHL ve HDL evrelendirmesi Lugano klasifikasyonu ile yapılır (39).

Lugano klasifikasyonu Ann Arbor evrelendirme sistemini baz alır. Ann Arbor klasifikasyonu ilk olarak 1974 yılında Hodgkin lenfoma için geliştirilmiş ve 1988 yılında revize edilmiştir (40,41). Lugano evrelendirme sistemi tutulu tümör bölgesine sayısına ve bölgesine dayalıdır.

Evre I tek lenf nodu bölgesi tutulumudur ya da lenf nodu tutulumu olmaksızın tek ekstralenfatik organ ya da bölge (Evre IE) tutulumu olabilir. Tek lenf nodu bölgesi I adet lenf nodu ya da birbirine komşu birkaç lenf nodunu kapsayabilir.

Evre II, iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesinin ya da bir ekstralenfatik organ ile birlikte bir lenf nodu bölgesinin tutulumuna işaret eder. Tutulu bölgeler ve lenf nodları diyaframın aynı tarafında yer almalıdır.

Evre III, diyaframın her iki tarafında da lenf nodlarının tutulumudur.

Evre IV bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın (karaciğer, kemik iliği, akciğer) difüz veya dissemine tutulumuna işaret eder. Eşlik eden lenf nodu tutulumu olabilir.

Hodgkin lenfoma evrelendirmesinin aksine DBBHL ve HDL evrelendirmesinde B semptomaları artık prognostik önem taşımadığından kullanılmamaktadır. Evrelendirmede 'E' eki kısıtlı ektranodal tutulumu işaret eder, ileri ektranodal tutulum evreyi Evre IV'e taşır. Ann Arbor sisteminde 'X' eki bulky hastalığı tanımlamak için kullanılırsa da Lugano sınıflaması 'X' yerine en büyük tümör hacmini hesaba alır.

Hodgkin dışı lenfomaları ve DBBHL hematojen yolla yayılır. Yaklaşık %60 vaka ileri evrede prezente olurken, %40'ı erken evrede tanı alır. Erken evre hastalıkta lokal tedaviler ile tedavi şansı mümkün iken kinik değer taşıyan bu evrelendirme sisteminin ileri evre hastalıkta tedavi belirleyici özelliği yoktur.

2.5. DBBHL Prognozu

Hodgkin dışı lenfomalarda prognoz histopatoloji ile yakından ilişkilidir; yaş, ektranodal tutulum, performans ve evre de prognoza çeşitli düzeylerde katkıda bulunur. Evre sadece tutulu nod ya da organın lokasyonu ve sayısı ile ilişkili

olduğundan, tümör yükünü göstermede yetersiz kalır. International Prognostik Index (IPI) 1993 yılında HDL hastalarında doksorubisin bazlı tedaviler ile prognozu öngörmeye yönelik geliştirilmiş bir skorlama sistemidir (42). IPI Skorlama sitemi Tablo 2.2.4'de özetlenmiştir. DBBHL prognozu IPI skoru ile yakından ilişkilidir (42). Tanı konulduğu zamanki yaşın 60'tan büyük olması serum LDH yüksekliği, ileri klinik evre (evre III veya IV), hastanın performans durumunun ECOG 2 veya üzerinde olması, ektranodal tutulan bölge sayısının 2 veya daha fazla oluşu hastalığın kötü prognoz kriterleridir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. IPI skorlama kriterleri.

Prognostik faktörler	
Yaş	>60
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)
Serum LDH düzeyi	>1xNormal
Extranodal tutulum	>1
Performans durumu	ECOG 2-4

Bu sistemde her bir pozitif kriter için 1 puan kaydedilir ve toplamda 4 risk grubu belirlenir:

- Düşük risk: IPI skoru 0-1
- Düşük-orta risk: IPI skoru 2
- Orta-yüksek risk: IPI skoru 3
- Yüksek risk: IPI skoru 4-5

IPI sistem ilk olarak 2031 Rituksimab içermeyen antrasiklinli rejimlerle tedavi edilmiş HDL vakasında test edilmiş ve beş yıllık genel sağkalım (GS) hızları sırasıyla %73, %51, %43 ve %26 olarak bulunmuştur (43). Benzer şekilde Rituksimab alan hastalarda da orjinal IPI skoru valide edilmiştir (19,44).

Erken evre HDL'de prognoz değişkenlik gösterdiğinden orjinal IPI modifiye edilmiştir. *Stage-modified IPI* olarak adlandırılan bu sistemde yaş, performans ve LDH kriteri aynı kalmış sadece evre kriteri evre II ve IIE olarak değişmiştir. Alınan puana göre 3 kategoriye ayrılan vakalarda bu sistemin prognostik değeri primer gastrik ve intestinal DBBHL'de test edilmiş ve gösterilmiştir (45,46).

Benzer şekilde altmış yaşın altındaki hasta grubunda da prognozu belirlemek amacıyla *age-adjusted (yaşa göre düzeltilmiş) IPI* skoru geliştirilmiştir. Buna göre yaş ve ektranodal bölge dışındaki kriterlerden alınan puana göre IPI skoru 0-1-2-3 olacak şekilde dört risk grubu belirlenir (42).

Bir diğer prognoz belirleme sistemi ise *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* tarafından geliştirilen NCCN-IPI'dir. Bu sistemde kategorik değişkenler yerine sürekli değişkenler ele alınır:

- Yaş: 41-60 yaş-1 puan 60-75 yaş- 2 puan >75 yaş- 3 puan
- LDH oranı: 1-3 kat arası- 1 puan, 3 kat ve üzeri 2 puan
- ECOG ≥ 2 1 puan
- Ann Arbor Evre 3 ve üzeri 1 puan
- Ektranodal hastalık 1 puan

Buna göre puanlama yapıldıktan sonra risk grupları belirlenir.

- Düşük risk: 0-1 puan
- Düşük-orta risk: 2-3 puan
- Orta-yüksek risk: 4-5 puan
- Yüksek risk: 6 puan ve üzeri

Orjinal IPI skorunun uygulandığı hasta grubuna NCCN-IPI uygulandığında, NCCN-IPI ile daha kesin prognostik veriler elde edilmiştir (47).

Bu skollama sistemlerine ek olarak prognozu belirleyen başka faktörler de öne sürülmüştür (43,48). Gen ekspresyon profili ile belirlenen ABH altgrubunda ve

double hit (*c-myc* ile birlikte *bcl-2* ve/veya *bcl-6*) DBBHL kötü prognoza sahiptir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma mutasyon haritası ve prognoz arasındaki ilişki halen aktif araştırma konusudur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma için 2000-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi bünyesinde tanı almış lenfoma hastalarının retrospektif olarak incelendiği patoloji araştırmasının Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma hasta grubuna ait veri tabanından çekilen hastalar incelenmiştir. Bu amaçla vaka taraması amacıyla patoloji veritabanından ve kanser kayıt sistemi verilerinden faydalanıldı. Vakaların belirlenmesi sonrasında hasta verileri hasta dosyaları ve var olan elektronik kayıt sisteminden araştırıldı. Son olarak hastaların sağkalımları elektronik kayıt sisteminden incelendi.

Çalışmada patolojik olarak lenfoma tanısı konmuş olan hastalara ait sosyodemografik bilgiler (yaş, cinsiyet, doğum yeri), hastalığa ilişkin klinik bilgiler (tanı tarihi, tanısal görüntüleme işlemleri ve diğer yöntemler), hastalık evresi, önceki ve şimdiki tedavi öyküsü, cerrahi öyküsü, tedavi yanıtı, relaps tarihlerine ait sisteme kayıtlı veriler toplandı. Bu bilgilere hasta dosyası ve hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla erişildi. Sonrasında hastalar 60 yaş altı ve 60 yaş üstü olarak gruplandırıldı. Tanıları WHO sınıflamasına göre kaydedildi. Tutulum alanı nodal (servikal, axiller, inguinal, intraabdominal, mediastinal) ve extranodal (mide, tonsil, cilt, vs.) olarak sınıflandırılarak kayıt edildi. Hastalık Ann Arbor evreleme sistemine göre I, II, III ve IV olmak üzere evrelere ayrıldı. Evre I-II erken evre, evre III-IV ileri evre olarak sınıflandırıldı. 38°C üzerindeki ateş yüksekliği, gece terlemesi ve son 6 ay içinde vücut ağırlığının $\geq 10\%$ 'u kadar kilo kaybı B semptomu olarak not edildi. Ekstranodal tutulum, kemik iliği tutulumu, dalak tutulumu, bulky hastalık durumu tespit edilerek kayıt edildi. Bulky hastalık tümör boyutu 10 cm'in üstündeki lezyon olarak kabul edildi. Hasta dosyalarından hastaların şimdiye kadar almış oldukları tedaviler, izlem süreleri (ay olarak) elde edildi. Hastaların laboratuvar bulguları (Hb, platelet sayısı, ESH, albümin, LDH, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), CRP, hepatit markerleri, $\beta 2$ mikroglobulin) kaydedildi. Radyolojik bulgular (bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, PET, ultrasonografi) kayıt edildi.

Hastaların son durumları tam yanıt, kısmi yanıt, yanıt-sız (stabil hastalık), progresyon, relaps, exitus ve takip dışı olarak belirlendi. Yanıt değerlendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo 3.2’de verilmiştir. Hastaların yaşam durumları, dosyadaki bilgilerden veya telefon ile ulaşılarak öğrenildi. Genel sağkalım, tanı anından itibaren ölüme veya son kontrole kadar geçen süre olarak belirlenerek ay cinsinden hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım; hastaların ilk tanı aldıkları tarihten, CR ve CR olanlardan nüks olanların hastalıklarının tekrarladığı ilk tarihe veya son izlem tarihine veya ölüme kadar geçen süre, PR ve yanıt-sız hastalığı olanların hastalıklarının ilerlediğı ilk tarihe, son izlem tarihine veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Tablo 3.1. HDL’de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için Lugano kriterleri.**Klinik tam yanıt (46)**

- Tedavi öncesinde var olan hastalıkla ilgili tüm semptomların kaybolması
- LDH’ın normale dönmesi (başka nedenlere bağlanabilen yükseklik hariç)
- Lenf bezindeki büyüklüğün 1,5 cm’den az olması
- Tedavi öncesinde var olan splenomegalinin ve başka nedene bağlı olmayan tüm organ büyüklüklerinin normale dönmesi
- Karaciğer ve dalaktaki tüm nodüllerin kaybolması
- Tedavi öncesinde var olan kemik iliği tutulumunun kaybolması

Kısmi yanıt (48)

- En büyük 6 lenf bezinde dikey olarak %50’den fazla küçülme
- Tedavi öncesinde var olan splenik/hepatik nodüllerin %50’den fazla küçülmesi
- Hiçbir lezyonun (örneğin lenf bezi ya da hepatik nodül gibi) %25’den fazla büyümemesi
- Yeni lezyon gelişmemesi

Yanıtsızlık (stabil hastalık)

- Parsiyel yanıt olmaması
- Progresyon kriterlerine girmemesi

Progresyon

- Tedavi öncesinde var olan lenfadenopati, splenik ya da hepatik nodüllerin ya da herhangi bir lezyonun hacminin %50’den fazla artması ve
- 2cm den büyük lezyonların 1cm; 1 cm.den büyük lezyonların 0.5cm büyümesi
- Splenomegali gelişmesi ya da nüksetmesi
- Tedavi sırasında ya da bitiminde yeni lezyon ortaya çıkması

Relaps

- Tam yanıtta iken hastalığın lezyon ve semptomlarının yeniden ortaya çıkması
- LDH’nın tekrar yükselmesi (başka nedenlere bağlanabilen yükseklik hariç)

Toplanacak olan sayısal veriler bağımsız evre grupları arasında normal dağılım parametreleri kontrol edilerek, normal dağılan veriler için ANOVA, normal dağılmayanlar için Kruskal-Wallis testleri ile karşılaştırıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında fark tespit edilen durumlarda post-hoc değerlendirmeler normal dağılan parametreler için Student-t testi, normal dağılmayanlar için Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırmaları için Ki-Kare testi kullanıldı. Hastalara ait tanı zamanı ile relaps/nüks/metastaz/ölüm zamanı arasındaki zamana bağlı sansürlü değişkenler Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi, bağımsız evre grupları arasındaki karşılaştırmalar Log-rank testi ile yapıldı. Bunun dışında hastalık sonucuna etkili faktörlerin değerlendirilmesinde lojistik regresyon değerlendirmesi de yapıldı. Çalışma genelinde Tip-1 hata payı %5 olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 31.5.2016 tarih ve GO 16/364-11 sayılı kurul toplantısında onanmıştır. Çalışmada kullanılan verilere erişim ve analiz için Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Başhekimliğinden gerekli izinler alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Hacettepe ÜTF Patoloji ABD bünyesinde değerlendirilen lenfoma vakalarının retrospektif incelemesi olan araştırmada 2010 ile 2015 yılları arasında tanı alan lenfoma vakalarının dökümü Üner ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (11). Buna göre Ocak 2010 ile Aralık 2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Patoloji ABD'da tanı alan 1386 vaka incelenmiştir. Vakaların 792'si (%57,1) erkek, 594'ü (%42,9) kadın iken Hodgkin lenfoma tanısı alan 298 hasta (%21,5) mevcuttur. Vakaların 1088'ü (%78,5) Hodgkin dışı lenfoma (HDL) tanısı almıştı. HDL arasında T hücreli lenfomaların oranı %11,2 iken B hücreli lenfomaların oranı %88,8 olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı Ocak 2000 ile Aralık 2015 zaman aralığında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran ya da HÜTF Patoloji ABDye konsülte edilen diffüz büyük B hücreli lenfoma vakalarının retrospektif olarak incelenerek sağkalımlarının belirlenmesi ve demografik ve prognostik faktörlerin belirlenmesidir. Bu amaçla HÜTF Patoloji ABD bünyesinde yürütülen projenin devamı ve alt grubu niteliğinde olan DBBHL vakaları incelenmiştir.

Bu araştırmaya Ocak 2000 ile Ocak 2016 tarihleri arasında tanı almış toplam 939 Difüz büyük B hücreli lenfoma vakası alınmış ve veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması $54,0 \pm 17,0$ olarak saptandı. Olguların %43,8'i kadın (n=411); %56,2'si (n=528) erkekti. Çalışma grubunda yer alan kadınların yaş ortalamaları $55,6 \pm 17,0$ iken erkeklerin yaş ortalamaları ise $52,8 \pm 16,4$ idi. Tablo 4.1'de hastaların yaş ve cinsiyet karakteristikleri özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Vakaların yaş ve cinsiyet özellikleri (n=939)

		Ortalama	Standart Sapma (SS)
Yaş	Kadın	55,6	17,0
	Erkek	52,8	16,4
		n	%
Cinsiyet	Kadın	411	%43,8
	Erkek	528	%56,2

Vakalar yaşlarına göre 18 yaş altı, 18-40 yaş, 41-60 yaş, 61-80 yaş ve 80 yaş üstü olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Onsekiz yaş altı toplam 21 vaka vardı, %52,4'ü (n=11) kadın %47,6'sı (n=10) erkekti. Altmış yaş üstü hastalar tüm çalışma popülasyonun %38,8'ini (n=364) oluşturuyordu. Seksen yaş ve üstü hastaları ise %5,8'lik (n=26) paya sahipti. Vakaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Vakaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları (n=939)

Yaş Grubu	Kadın	Erkek
	n (%)	n (%)
<i>Grup 1 (<18)</i>	11 (2,7)	10 (1,9)
<i>Grup 2 (18-40)</i>	64 (15,6)	106 (20,1)
<i>Grup 3 (41-60)</i>	160 (38,9)	224 (42,4)
<i>Grup 4 (61-80)</i>	160 (38,9)	178 (33,7)
<i>Grup 5 (>81)</i>	16 (3,9)	10 (1,9)

Tanı anındaki Ann-Arbor evrelerine göre sınıflandırıldığında %15,8 hasta (n=110) Evre I; %23,4 hasta (n=163) Evre II; %21,1 hasta (n=147) Evre III ve %39,7 hasta (n=277) Evre IV ile tanı aldıkları tespit edildi. Hastaların tanı anındaki evrelerine göre dağılımı Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Buna göre vakaların %39.2'si erken evre hastalık ile prezente olmuş %60,8'i ise ileri evre DBBHL tanısı almıştı.

Tablo 4.3.Hastaların tanı anındaki evrelerine göre dağılımları (n=697)

Ann-Arbor Evre	n (%)
<i>Evre 1</i>	110 (15,8)
<i>Evre 2</i>	163 (23,4)
<i>Evre 3</i>	147 (21,1)
<i>Evre 4</i>	277 (39,7)

Hastalar evrelerine göre gruplandırıldıktan sonra erkek ya da kadınlarda tanı evresi arasında fark olup olmadığı araştırıldığında kadın/erkek oranı ile evrenin ilişkili olmadığı sonucuna varıldı (P=0.99). Cinsiyet ile tanı evresi arasındaki ilişki Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Tanı evresi ile cinsiyet arasındaki ilişki (n=697)

	Cinsiyet			p
	Kadın	Erkek	Toplam	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Ann Arbor Evresi				
<i>Evre 1</i>	51 (46,3)	60 (53,6)	110 (15,8)	
<i>Evre 2</i>	71 (43,6)	92 (56,4)	163 (23,4)	
<i>Evre 3</i>	54 (36,7)	73 (63,3)	147 (21,1)	
<i>Evre 4</i>	121(43,7)	156 (56,3)	277 (39,7)	0,99

Hastaların tanı anındaki kemik iliği tutulumları incelendiğinde 557 vakada (%74,5) kemik iliği tutulumu olmadığı, 162 vakanın ise (%21,7) tanı anında kemik iliği tutulumu ile prezente olduğu gösterilmiştir. Yapılan kemik iliği değerlendirilmesinin suboptimal değerlendirilemeyecek olduğu ise 29 vaka (%3,9) bulunmaktadır. Kemik iliği tutulumuna dair veriler Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Vakaların tanı anındaki kemik iliği tutulumları (n=939)

	n (%)
Kemik iliği tutulumu	
<i>Yok</i>	557 (59,3)
<i>Var</i>	162 (17,4)
<i>Suboptimal</i>	29 (3,0)
<i>Bilinmiyor</i>	191 (20,3)

Vakalar tanı aldıkları bölgelere göre kategorize edildiğinde en sık lenf nodundan tanı aldıkları (334 vaka-%39,9), bunu gastrointestinal sistemin (145 vaka-%17,3) takip ettiği tespit edilmiştir. Tanı bölgelerine göre vakaların dağılımı tablo 4.6'de özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Tanı bölgelerine göre dağılım (n=939)

Tanı yeri	n (%)
<i>Lenf nodu</i>	334 (35,6)
<i>GIS</i>	146 (15,5)
<i>Waldeyer</i>	90 (9,6)
<i>Beyin</i>	75 (8,0)
<i>Batında kitle</i>	40 (4,3)
<i>Kemik ve vertebra</i>	37 (3,9)
<i>Dalak</i>	32 (3,4)
<i>Testis</i>	21 (2,2)
<i>Mediastinel kitle</i>	21 (2,2)
<i>Cilt</i>	20 (2,1)
<i>Karaciger</i>	17 (1,8)
<i>Orbital adneks</i>	15 (1,6)
<i>Kemik iliği</i>	14 (1,5)
<i>Meme</i>	13 (1,4)
<i>Tiroid</i>	11 (1,2)
<i>Sürrenal bez</i>	11 (1,2)
<i>Over ve adneks</i>	11 (1,2)
<i>Akciğer</i>	10 (1,1)
<i>Burun</i>	6 (0,6)
<i>Parotis</i>	6 (0,6)
<i>Böbrek</i>	4 (0,4)
<i>Pankreas</i>	4 (0,4)
<i>Larinks</i>	1 (0,1)

Bu hastalar nodal ve ektranodal lenfoma olarak gruplandırıldığında 250 vaka sadece nodal hastalık ile tanı almışken 456 vakada ise ektranodal hastalık mevcuttu. Bir ektranodal bölge tutulumu 316 vakada (%69,3), iki EN bölge tutulumu 112 vakada (%24,6), üç EN bölge tutulumu 17 vakada (%3,7) mevcut iken onbir vakada (%2,4) dört ektranodal bölge tutulumu tespit edilmiştir. En sık ektranodal tutulum görülen bölgeler sırasıyla gastrointestinal sistem, testis, santral sinir sistemi, akciğer, kemik ve vertebralar, sürrenal bezler, böbrekler, karaciğer, tiroid bezi, cilt ve son olarak over ve adneksiyal yapılar olarak tespit edilmiştir. Tablo 4.7'de vakaların nodal-ektranodal hastalığa göre dağılımı ve sıklık sırasına göre ektranodal tutulum bölgeleri gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Vakaların ektranodal tutulumları ve en sık görülen ektranodal tutulum alanları (n=706)

	n
Ekstranodal tutulum	
<i>Yok</i>	250 (35,4)
<i>Var</i>	456 (64,6)
Ekstranodal tutulum bölgeleri (En sık tutulum görülen bölgeler)	
<i>Gastrointestinal Sistem</i>	45 (17,3)
<i>Santral Sinir Sistemi</i>	37 (4,4)
<i>Kemik ve Vertebra</i>	37 (4,4)
<i>Testis</i>	21 (2,5)
<i>Cilt</i>	20 (2,4)
<i>Karaciğer</i>	17 (2)
<i>Tiroid bezi</i>	11 (1,3)
<i>Sürrenal Bezler</i>	11 (1,3)
<i>Akciğer</i>	10 (1,2)
<i>Overler ve adneksiyal yapılar</i>	9 (1,1)
<i>Böbrekler</i>	4 (0,5)

Ekstranodal tutulumu olan ve olmayan vakalar içerisinde cinsiyet açısından fark alup olmaması incelendiğinde EN tutulumu olanlarda ve olmayanlarda kadın/erkek oranı bakımından fark olmadığı saptandı ($p=0,177$). Bu sonuç Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Ekstranodal tutulum ve cinsiyet ilişkisi (n=712)

	Cinsiyet		p
	Kadın	Erkek	
	n (%)	n (%)	
<i>Ekstranodal Tutulum</i>			
<i>Var</i>	193 (58,0)	263 (70,5)	
<i>Yok</i>	140 (42,0)	110 (29,4)	
<i>Toplam</i>	333 (100)	373 (100)	0,177

En sık EN tutulum alanı olan gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ile kemik tutulumlu vakaların dağılımına bakıldığında bu bölgelerin tutulumu ile prezente olan hastalar arasında cinsiyet açısından farklılık olmadığı görüldü (0,334). Bu sonuç Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Tablo 4.9. En sık üç ektranodal tutulum bölgesinin cinsiyet ile ilişkisi (n=258)

	Cinsiyet			p
	Kadın	Erkek	Toplam	
	n (%)	n (%)	n (%)	
En sık tutulum görülen üç bölge				
<i>GIS</i>	64 (43,8)	82 (56,1)	146	
<i>SSS</i>	32 (42,6)	43 (57,3)	75	
<i>Kemik</i>	19 (51,4)	18 (48,6)	37	0,334

Tanı anında *bulky* hastalık toplam 28 vakada (%3) mevcut iken 61 hastada (%6,5) dalak tutulumu vardı. B semptomu hastalık başlangıcında 42 hastada (%4,5) mevcuttu.

Olgular bakılmış immünohistokimyasal parametrelerine göre Hans algoritması ile değerlendirildi ve toplam 297 vaka Hans algoritması için uygun İHK kriterlerini karşılıyordu. Buna göre 83 vaka (%27,9) germinal merkez kökenli DBBHL fenotipi gösteriyordu, 214 (%72,1) vaka ise germinal merkez dışı B hücre fenotipinde idi. Buna göre GMK vakaların %33,8'si kadın ve %66,2'si erkekti. Benzer şekilde ABH fenotipindeki hastaların %27,6'sı kadın ve %72,4'ü erkekti. Vakaların Hans kriterlerine, cinsiyete ve evreleme göre gruplandırılması Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. Hans kriterlerine göre fenotipler ve cinsiyet-Ann Arbor evrelerine göre dağılımları (n=212)

	DBBHL, germinal merkez kökenli		DBBHL, aktive B hücreli	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ann Arbor Evresi				
<i>Evre 1</i>	8 (22,2)	5 (14,7)	6 (10,2)	14 (16,9)
<i>Evre 2</i>	8 (22,2)	10 (29,4)	15 (25,4)	14 (16,9)
<i>Evre 3</i>	4 (11,1)	6 (17,6)	15 (25,4)	20 (24,1)
<i>Evre 4</i>	16 (44,4)	13 (38,2)	23 (39)	35 (42,2)

Hans İHK kriterlerini karşılayan olgular aktive B hücreli ve germinal merkez kökenli olarak gruplandırılıp kemik iliği tutulumlarına göre incelendiklerinde kemik iliği tutulumunun DBBHL altgrubu ile ilişkili olmadığı sonucu tespit edildi ($p=0,757$). Hans kriterlerine göre DBBHL fenotipleri ve kemik iliği tutulumu ilişkisi Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Hans kriterlerine göre DBBHL fenotipleri ve kemik iliği tutulumu ilişkisi (n=244)

	Kemik İliği Tutulumu		p
	Var	Yok	
	n (%)	n (%)	
DBBHL, germinal merkez	13 (5)	59 (22)	0,757
Aktive B hücreli	34 (13)	138 (52,9)	

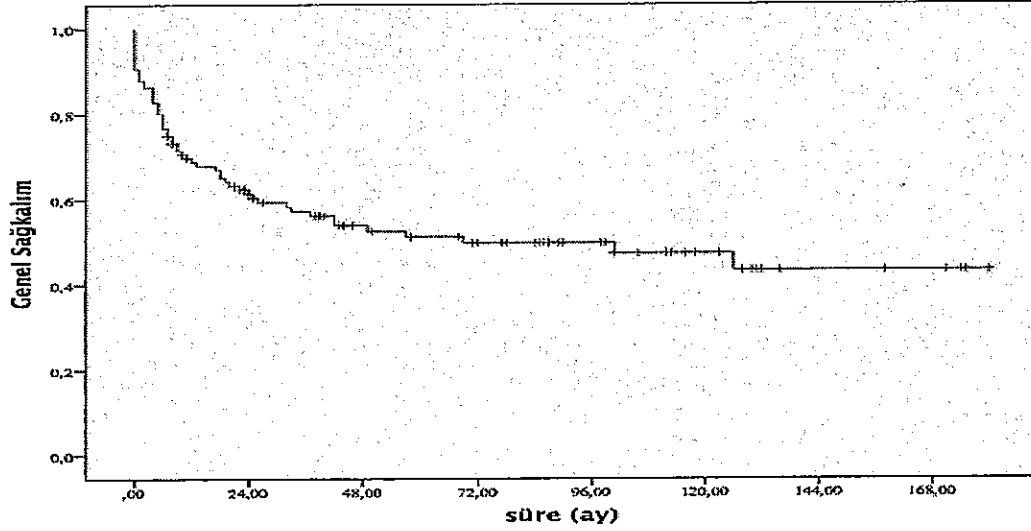
Histopatolojik olarak hem primer tanı patolojisi hem de rekürrens anındaki histopatolojik tanısı HÜTF'de olanlar nüks olarak değerlendirildi. Takiplerde 74 vaka dış konsültasyon ile patoloji bölümünde değerlendirilmişti ve bu vakaların klinik bilgilerine ulaşamadı, geri kalan gruptan toplam 17 vakada nüks izlendi. Bu vakaların klinikopatolojik özellikleri Tablo 4.12'de verilmiştir. Nüks vakaların yaş ortalaması $52,2 \pm 19,2$ idi. Vakaların dokuzu erkek sekizi kadındı, en küçük vaka bir yaşında iken en geç nüks 74 yaşında görülmüştü. Nüks eden vakaların onikisi germinal merkez dışı DBBHL tanısına sahipken beş vakada germinal merkez kökenli DBBHL tanısı mevcuttu. Lenf nodu tutulumu ile prezente olan yedi vaka (%41,1) mevcuttu, bunu sıklık sırasına göre dört vakada (%23,5) kemik iliği tutulumu ile prezentasyon; iki vakada primer meme lenfoması (%11,8) ve yine iki vakada primer cilt DBBHL'si (%11,8) izlenmekteydi. Bir vakada tonsil lenfoması (%5,9) ve bir vakada primer karaciğer tutulumu (%5,9) mevcuttu. Tanı anında 10 hastada (%58,8) Evre IV hastalık mevcutken 2 hasta (%11,8) Evre III, 5 vaka (%29,4) ise Evre II hastalık ile başvurmuştu. Ekstanodal bölge tutulumu tanı anında 5 hastada mevcuttu. B semptomu ve bulky hastalık hiçbir vakada mevcut değildi.

Tablo 4.12. Takiplerde nüks görülen vakaların klinikopatolojik özellikleri (n=59)

	Kadın	Erkek
	n (%)	n (%)
Germinal merkez dışı DBBHL	6 (50,0)	6 (50,0)
Ekstranodal tutulum	8 (53,3)	7 (46,7)
İleri evre hastalık	5 (41,7)	7 (58,3)
Kemik iliği tutulumu varlığı	3 (42,9)	4 (57,1)
Yüksek LDH	6 (46,2)	7 (53,8)

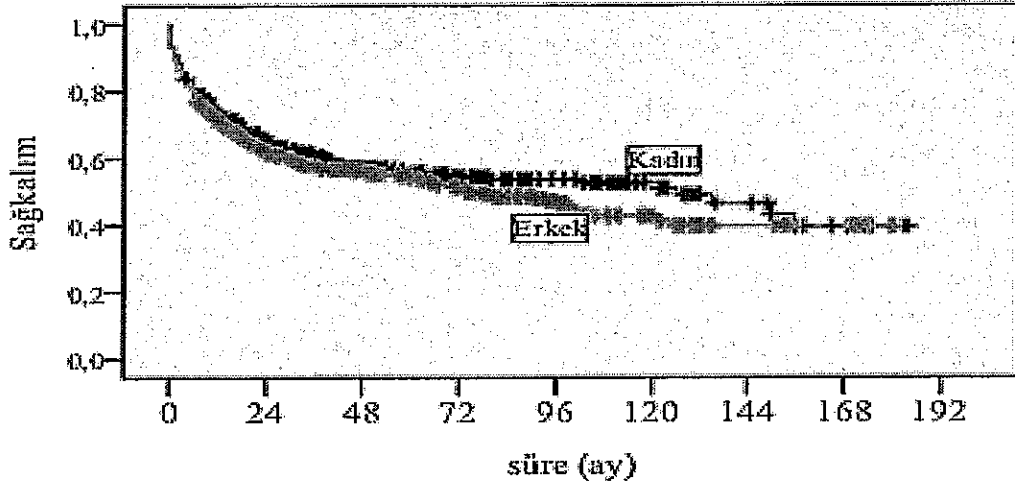
4.2. Sağkalım Analizleri

Ortanca genel sağkalım süresi 94 ay (SH: 12,3; %95 GA 69,9-100,0) olarak hesaplandı. Genel sağkalım oranı şekil 4.1'de verilmiştir. 5 yılda vakaların %59,3'ü hayatta iken 10 yılın sonunda %43,3 vaka hayatta idi.



Şekil 4.1. Genel Sağkalım

Kadınlarda ortalama sağkalım süresi 126 ay (SH: 27,3; %95 GA 72,6-100,0) iken erkeklerde 77 ay (SH: 12,4; %95 GA 52,7-100,0) idi. Kadın ve erkekler arasında genel sağkalım açısından fark bulunmadı ($p=0,241$). Cinsiyete göre sağkalım grafiği Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



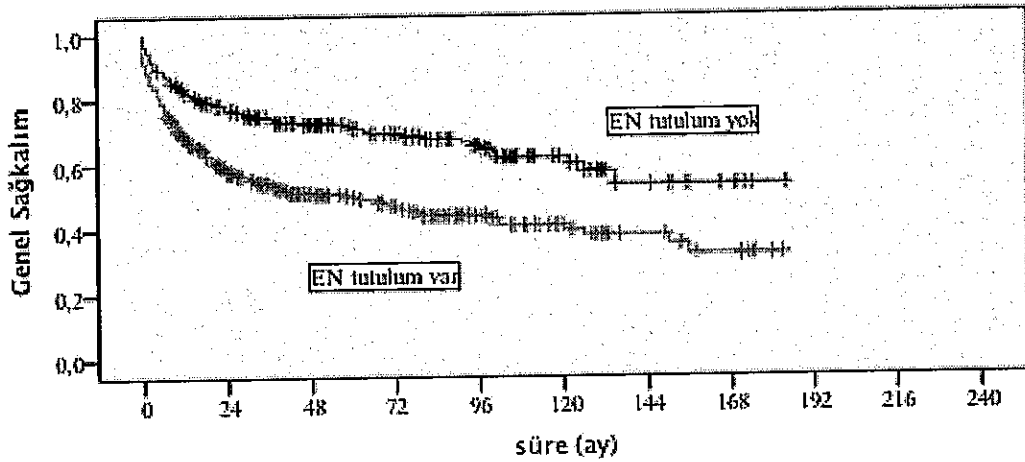
Şekil 4.2. Cinsiyete göre sağkalım

Ann Arbor evrelerine göre sağkalımlar kıyaslandığında Evre I ve II hastalar için ortalama sağkalıma ulaşılmadı. Evre III hastaların ortalama sağkalımı 63 ay (SH: 21,6; %95 GA 20,4-105,5) iken Evre IV hastaların ortalama sağkalımı 24 ay (SH: 4,4; %95 GA 15,2-32,7) olarak bulundu. Buna göre Evre III ve Evre IV hastalar arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Evrelere göre sağkalım grafiği Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



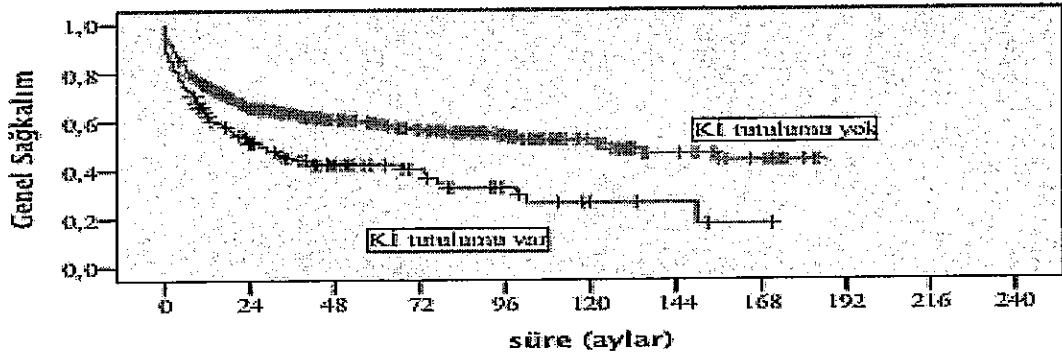
Şekil 4.3. Evrelere göre sağkalım grafiği

Ekstranodal tutulumu olmayan hastalarda ortalanca sağkalım süresine ulaşamadı. En az bir ekstranodal bölge tutulumu olan vakalarda ise ortalanca sağkalım süresi 60 ay (SH: 11,9; %95 GA 36,4-83,5) olarak hesaplandı. Sadece nodal tutulumla prezente olan vakalar ekstranodal tutulumu olan vakalarda göre daha uzun sağkalıma sahiptiler ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Nodal ve EN tutulum durumuna göre sağkalım süreleri Tablo 4.11'de özetlenmiştir. Ekstranodal tutulum olup olmamasına göre sağkalım grafiği Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



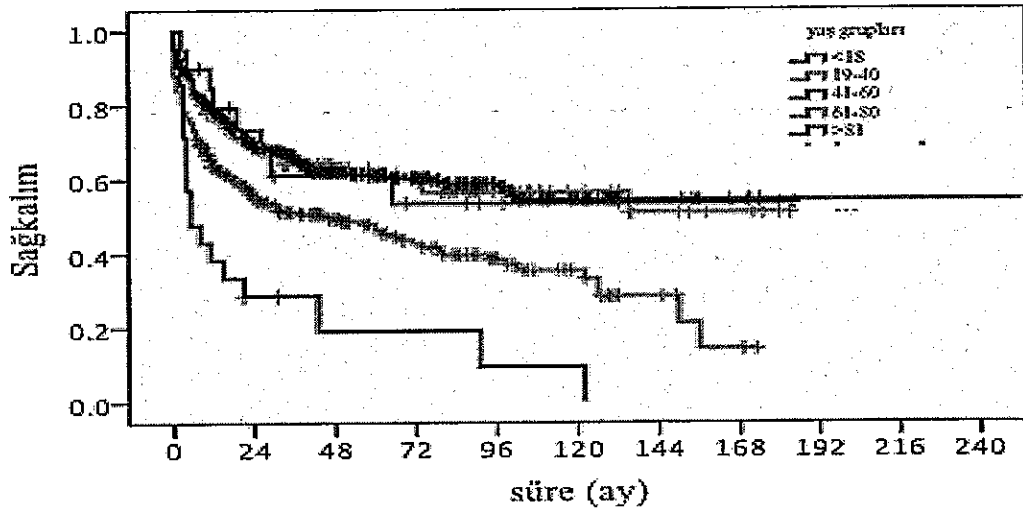
Şekil 4.4. Ekstranodal tutulumuna göre sağkalım

Kemik iliği tutulumuna göre sağkalım farkı incelendiğinde kemik iliği tutulumu olan vakalarda ortalanca sağkalım süresi 27 ay (SH: 6,4; %95 GA 14,3-39,6) iken ilik tutulumu olmayan vakalarda bu süre 126 ay (SH: 20,5; %95 GA 85,7-166,2) idi. Tanı anındaki kemik iliği tutulumu da genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Kemik iliği tutulumuna göre sağkalım grafiği Şekil 4.5'de gösterilmiştir.



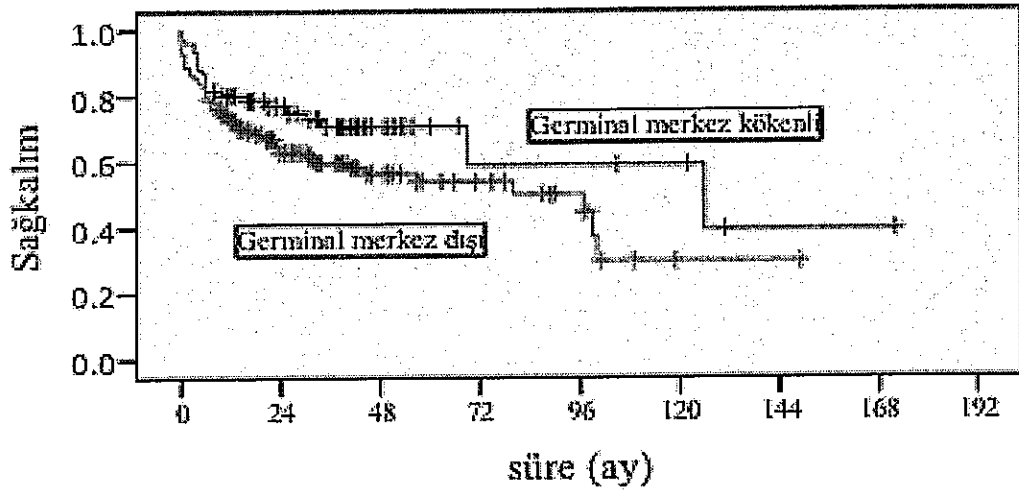
Şekil 4.5. Kemik iliği tutulumu varlığına göre sağkalım

Vakalar yaş gruplarına göre ayrılıp analiz edildiklerinde 18 yaş altı, 18-40 yaş ve 41-60 yaş grupları için ortalama sağkalım süresine ulaşamadığı görüldü. Altmışbir yaş ile 80 yaş grubundaki vakaların ortalama sağkalım süresi 45 ay (SH: 12,5; %95 GA 20,3-69,6) ve 81 yaş ve üzerindeki vakalar için ise 5 ay (SH: 3; %95 GA 0,1-118,2) olarak bulundu. Buna göre bu iki yaş grubu arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,0001$). Yaş gruplarına göre sağkalım grafiği şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6 Yaş gruplarına göre sağkalım grafiği

Hans algoritmasına göre sınıflandırılmaya uygun vakalar DBBHL germinal merkez ve germinal merkez dışı olarak gruplanıp sağkalımları incelendiğinde germinal merkez DBBHL için medyan sağkalımın 126 ay (SH: 51,8; %95 GA 24,4-227,5) ve germinal merkez dışı DBBHL için 97 ay (SH: 32,3; %95 GA 33,5-160,4) olarak bulundu. Bu iki grubun medyan sağkalımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.058$). Sağkalım grafikleri şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7.Hans algoritması sonucuna göre sağkalım

5. TARTIŞMA

Hematolojik malignansilerin en sık görülen tipi olan lenfoma kendi içinde heterojen histopatolojik özelliklere, değişken biyolojik davranışa ve farklı prognoza sahiptir. Bu sebeple Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfoma olarak iki ana alttıpe ayrılan lenfomaların arasında en sık görülen tip Hodgkin dışı lenfomalardır (3).

Lenfoma, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık tanı konulan 6. kanser türü olmakla birlikte tüm malignansilerin %5-6'sını oluşturmakta iken HDL alt tipi ABD'de hem kadınlarda hem de erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk 10 sırada yer almaktadır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında yaklaşık 71.850 yeni HDL vakasına tanı konulacağı ve HDL'ye bağlı 19.750 ölüm olacağı tahmin edilmektedir. Türk Halk Sağlığı 2010 yılı kanser istatistik verilerine göre HDL insidansı kadınlarda 100.000'de 5,3 iken erkeklerde 100.000'de 6,9'dur. Bu insidans hızı ile HDL hem kadınlarda hem de erkeklerde en sık görülen malignansiler arasında 8. sırada yer almaktadır (8). Globocan 2012 verilerine göre ise Türkiye'de her iki cinsiyet için toplam görülmesi beklenen yeni HDL vakası 5007 iken, kümülatif HDL yakalanma riski %0,73 olarak hesaplanmıştır (50). Bunun yanında 3084 kişinin HDL nedeniyle öleceği hesaplanırken HDL'ya bağlı ölüm riski %0,48 olarak tahmin edilmektedir (50).

Lenfomalar %85 oranında matür B lenfositlerden köken alırken %15 vakada ise T hücre kökenlidir (1). Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) ise en sık rastlanan alt gruptur, yaklaşık %32,5'lik bir paya sahiptir (3-5,51). ABD istatistiklerine göre DBBHL en sık görülen lenfoma grubunu oluşturmaktadır (3). DSÖ 2016 tahminlerine göre ABD'de DBBHL insidansında kadınlarda yılda %1,3'lük bir azalma beklenirken erkeklerde yılda %1'lik bir artış mevcuttur (52). Geografik bölgelere göre de lenfoma insidansı ve lenfoma altgruplarının dağılımında sayıca bazı farklılıklar görülse de oranlar benzer kalmaktadır. Avusturalya kıtasından bildirilen bir insidans projesinde de DBBHL'nin en sık görülen tip olduğu ve insidansında yıllık %0,3 oranında artış olduğuna değinilmiştir (53). İnsidans etnik yapı ile ilişkilidir; beyaz ırkta, Asyada, Alaska yerlilerinde DBBHL daha sık görülür. İngiltere'de yıllık insidans 100.000'de 7 iken, Avrupa geneline bakıldığında bu oranın

4,3 olduğu Danimarka'dan ise insidans 100.000'de 3 olarak bildirilmiştir (22,28,54). Hollanda ulusal kanser kayıt sistemi verilerine göre 1989 ile 2010 yılları arasında genel B hücreli lenfoma sıklığında artış mevcut iken DBBHL insidansı sabit kalmıştır (55). Güney Amerika'dan bildirilen DBBHL'nin tüm lenfomaların içinde %35 oranında görüldüğü ve HDL'ler arasında da %40'lık bir paya sahip olduğu yönündedir (56). Ortadoğu ülkelerinden bildirilen yayınlarda HDL sıklığının Avrupa'ya kıyasla daha fazla olduğunu değinilmiştir. Güney İran'da yapılan bir insidans araştırmasında matür B hücreli lenfomaların en fazla görüldüğü ve bu gruba dahil olan DBBHL'nin %57'lik bir oranla daha sık olduğu ifade edilmiştir (57).

Türkiye kanser kayıt sistemi verilerine göre lenfoma hem kadınlarda hem de erkeklerde görülen sekizinci en sık kanser tipidir ancak Türkiye genelini yansıtan epidemiyolojik veriler son yıllarda T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesinde Türk Halk Sağlığı Kurumu Kanser Savas Dairesi Başkanlığında yürütülen kanser istatistiği verileri büyük bir boşluğu doldursa da yine de veriler eksik kalmaktadır. Yıllık insidans verileri elimizde mevcut olsa da lenfoma altgruplarının dağılımı ve mortaliteye ait veriler çok kısıtlı ve bölgeseldir ayrıca geçmiş zamanı yansıtır niteliktedir. Çukurova Üniversitesine 1988 yılına ait bir yayında 185 HDL vakasının dağılımı özetlenmiştir (7). Bu çalışmada kullanılan lenfoma sınıflama sistemi güncel olmadığından tam karşılaştırma yapılamamakla birlikte çoğunluğu nodal HDL vakalarından oluşmaktadır. Bunu takiben, 1994 yılında yapılan retrospektif çalışmada Hacettepe Üniversitesine 1971 ile 1990 yılları arasında başvurmuş 470 vakanın incelendiği çalışmada ise en sık görülen altgrup %33,4 ile düşük dereceli HDL olarak bildirilmiştir ancak kullanılan sınıflama sistemi o dönemi yansıtır nitelikte olup güncel değildir (10). Trakya Üniversitesi grubu tarafından 114 HDL vakasının demografik özelliklerinin irdelendiği 2006 yılına ait çalışmada en sık görülen altgrubun %46 ile DBBHL olduğu ifade edilmiştir (58). Yakın zamanlı iki çalışmada da ekstranodal HDL vakaları irdelenmiştir. Mertsoylu ve arkadaşlarının inceledikleri iki merkezden toplam 804 ekstranodal HDL vakalarının içinde DBBHL oranı %53 olarak bulunmuştur (30). Yine benzer şekilde 2016 yılında Ankara Numune Hastanesinden yapılan yayında erken evre HDL ile başvuran hastanelerin içinde de DBBHL'ye %55,7 oranında rastlanmıştır (59).

Hacettepe Üniversitesi Patoloji Bilim dalında Prof.Dr. Ayşegül Üner önderliğinde yürütülen araştırmanın güncel verilerine göre son 15 yıl içinde toplam 3660 adet lenfoma vakası histopatolojik incelemeye alınmıştır. Bunların içinde HL %21,9'luk paya sahipken HDL toplam %78,1'lik oranda yer alıyordu. Diffüz büyük B hücreli lenfoma vakalarının toplam lenfoma vakalarının içindeki oranı %22,1 iken HDL içinde ise %36,9 idi (11).

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 2000 ile 2016 yılları arasında başvuran ya da konsülte edilen lenfoma vakalarının arasından histomorfolojik, immünofenotipik, genetik özellikleri ve klinik davranışı bakımından diğer lenfoma alt tiplerinden ayrılan diffüz büyük B hücreli lenfoma vakaları ayrıştırılarak incelenmiştir.

Bu süre zarfında HÜTF Patoloji AD'na diğer Hacettepe Hastanesi bünyesindeki bölümlerden ve dış merkezlerden konsülte edilen toplam 939 Diffüz büyük B hücreli lenfoma vakası çalışmaya dahil edilmiş ve veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların %43,8'i kadın (n=411); %56,2'si (n=528) erkek olarak bulundu. Erkek/kadın oranı 1,28 olarak hesaplandı. Bu sonuç hem Türkiye hem de batılı ülkelerinin sonuçlarına benzerdir. HDL'larda erkek olguların çoğunluğu Türkiye'den yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (7,9,59-61). Global olarak ise erkek/kadın oranı; ABD'den 1,43, Avrupa'dan 1,23, Avusturya'dan 1,52, İskandinav ülkelerinden ise 1,12 olarak bildirilmiştir (22,26,52-54). Genel Avrupa verilerini yansıtan Haemacare projesi sonuçlarına bakıldığında da kadınlarda erkeklere oranla daha az görüldüğü anlaşılmaktadır (28).

Çalışma grubunun ortalama yaşı $55,7 \pm 15,5$ idi; kadınların ortalama yaşı $55,6 \pm 17$, erkeklerin ise $52,8 \pm 16,4$ olarak bulundu. Tanı alınan yaş açısından bu çalışma global veriler ile kıyaslandığında benzer olduğu tespit edildi (1,22,53,55). Altmış yaş üstü hastalar çalışma popülasyonunun %38,8'ini (n=364) oluşturuyordu. Seksen yaş ve üstü hastaları ise %5,8'lik paya sahipti. Global olarak bildirilen verilere göre DBBHL giderek daha fazla olgun erişkin popülasyonun hastalığı haline gelmektedir (23,62). Aynı zamanda yaş önemli bir klinik prognostik faktördür (21,39,44,47,56). Bu çalışmada temsil edilen hastalar içinde 60 yaş üstü hasta oranı %38,8 ile önemli bir orana sahiptir. Güney Avrupa'da yapılan bir çalışmanın

sonucunda vakaların medyan görülme yaşı Kuzey Avrupa'ya göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (59 yaş-68 yaş) (26). Bu tezin verileri daha çok Güney Avrupa verileri ile örtüşür niteliktedir (28). Bu araştırmaya dahil olan veriler içerisinde 18 yaş altı grup hastaların oranı düşüktür. Bunun sebebi HÜTF bünyesinde patoloji anabilimdalından bağımsız bir pediatrik patoloji bölümünün olması ve çoğu patoloji preparatının bu bölümde inceleniyor olmasıdır.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma lokalize ya da dissemine; nodal ya da ektranodal hastalık ile başvurabilir. DBBHL evrelendirmesi Lugano klasifikasyonu ile yapılır (39). Lugano klasifikasyonu Ann Arbor evrelendirme sistemini baz alır. Ann Arbor klasifikasyonu ilk olarak 1974 yılında Hodgkin lenfoma için geliştirilmiş ve 1988 yılında revize edilmiştir (40,41). Bu teze dahil edilen gruptaki hastaların tanı anındaki Ann-Arbor evrelerine göre sınıflandırıldığında %15,8 hasta (n=110) Evre I; %23,4 hasta (n=163) Evre II; %21,1 hasta (n=147) Evre III ve %39,7 hasta (n=277) Evre IV ile tanı aldıkları görüldü. Trakya Üniversitesinden bildirilen hasta grubunda Evre I ve II hastalık toplam %24, evre III %30 ve evre IV hastalık %46 oranında iken Yazılıtaş ve ark. nın bildirdiği vaka nodal HDL grubunda %75 oranında evre II hastalık mevcut iken ektranodal hastalığa sahip olanların %50'si evre I hastalık ile prezente olmuştu (58,59). Mısır'dan bildirilen verilere göre ileri evre hastalık %56,1 oranında idi (25). Kore'den yapılan araştırmada yarıdan fazla vakada (%64,9) erken evre hastalık mevcuttu (49). Colombia çalışmasında ise genel HDL grubu içerisinde erken evre hastalık oranı daha fazla idi (56).

Lenfomalar genel olarak lenf nodlarından veya diğer lenfoid dokudan köken alsa da genel olarak bakıldığında %25 ile 40' ın ektranodal prezentasyon ile ortaya çıktığı görülmektedir (49,54,63-65). Hastalığın tanı anındaki evresi ile ektranodal tutulum oranının doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (66). Aynı zamanda ektranodal tutulum kötü prognoz ile ilişkilidir. En sık rastlanan lenfoma tipi olan DBBHL ele alındığında ise literatürde farklı oranlar bildirilmiş olup nodalitenin coğrafi değişiklik gösterdiği söylenebilir (24,25,63). ABD'den bildirilen rakamlara göre yıllık görülen lenfoma vakaları içerisinde %40'luk paya ektranodal lenfomalar sahiptir (54). Literatüre bakıldığında primer ektranodal lenfoma oranı; ABD'de %22-25, İngiltere'de %27, İsrail'de %34, Danimarka ve Hollanda'da %33, Fransa'da %42,

Tayland'da %58.7, Kuveyt'te %52 olarak bildirilmiştir (56,67-72).

Türkiye'den açıklanan az sayıdaki çalışmanın verilerine göre coğrafi dağılım ülke içinde de ektranodalite oranında değişik sonuçlara yol açmaktadır. İlk olarak Akdeniz bölgesinden tüm lenfomalar içerisinde %40'ı aşan oranlarda EN lenfomaların görülüşü bildirilmiştir (7). Batı bölgelerinin sonuçlarını yansıtan Kılçksız ve ark.'nın çalışmasında yine tüm lenfoma grubu içinde ektranodal tutulumun %16,7 olduğu ve primer EN tutulum bölgesinin mide olduğu bildirilmiştir (73). Ankara Numune Hastanesi'nin verilerine göz atıldığında tüm erken evre DBBHL vakalarının %53,6'sının ektranodal tutulumu olduğu görülmüştür (59). Mersin'den bildirilen tekmerkezli araştırmanın retrospektif vaka dağılımına göre ise EN tutulum oranı %43,9'dur (74). Yine benzer bir coğrafyadan Mertsoylu ve ark. nın bildirdiği olgularda EN tutulum oranı tüm lenfoma subtipleri için %12,4 olarak bulunmuştur, en sık EN tutulum görülen bölge ise mide olarak saptanmıştır (30). Bu çalışmanın sonuçlarına göre ise tanı anında ektranodal hastalık ile prezente olan vakalar tüm grubun %64,6'sını oluşturmaktaydı. Bu oranın literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek oluşu merkezimizin patoloji departmanın tersiyer bir referans merkezi oluşu, tüm Türkiye'den vakaların konsülte edilişü ve tanıda güçlük yaşanan, ayırıcı tanısı daha zor, nadir görülen vakaların konsülte edildiği bir merkez oluşu ile açıklanabilir.

Bu araştırmanın sonuçlarına göre EN tutulum bölgelerinin dağılımında %17,3 ile mide başı çekmektedir. Bunu %4,4 ile SSS ve kemik tutulumu; %2,0 ile testis, cilt ve primer karaciğer tutulumu izlemektedir. Daha nadir görülen ektranodal bölgeler ise sırasıyla tiroid bezi, sürrenal bezler, akciğer, kadında adneksiyal yapı ve overler ile böbrek tutulumu olmuştur. Bu dağılım literatürdeki veriler ile karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu görülmektedir. Gastrik EN lenfomalar hem DBBHL grubunun içinde hem de tüm lenfoma alttiplerinde en sık görülen EN lenfoma türü olarak liderliğini korumaktadır. Güneydoğu Anadolu'dan bildirilen bir yayının sonuçlarında ise primer EN tutulum bölgesi ince barsak olarak bahsedilmiştir, mide ikinci sırada yer almıştır (9). Mısır kökenli vakaların retrospektif sonuçlarında ise en sık görülen ektranodal tutulum bölgesi akciğer olarak bildirilmiştir (25). Hindistan kökenli bir restospektif vaka analizinde EN tutulum %22 vakada tespit edilmiş ve en

sık lenfoma gelişen ektranodal bölge SSS olmuştur bunu mide takip etmektedir. Bu çalışmaya dahil edilen hasta grubu Türkiye'yi temsil etmesi açısından önemlidir çünkü HÜTF Patoloji ABD ülke genelinde konsültasyon alan ve klinik birimleri ülkenin genelinden hasta başvurularının olduğu bölümlerdir. Bu nedenle ektranodal bölge olarak mide ve SSS tutulumu ülke genelinin sonuçlarını yansıtıyor olabilir.

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı olan hastaların prognozları histolojik olarak aynı çatı altında toplansalar da değişkenlik gösterirler. Güncel teknolojik ve bilimsel gelişmeler ışığında gen ekspresyon profiline ve immünohistokimyasal yöntemlerle bu vakaları kategorize edip sonuçlarını öngörme arayışı geliştirilmiştir (51). Bu alt gruplar germinal B hücre kökenli ve aktive B hücre kökenli DBBHL'dir. Ancak bu grupların prognostik önemi ve farklılıkları halen netlik kazanmamıştır. DSÖ 2008 yılı sınıflaması da DBBHL'yi gen ekspresyon profillerine göre 3 gruba ayırmış ve germinal merkez kökenli DBBHL (GMK) ve aktive B hücreli DBBHL ve iki gruba da dahil edilemeyen DBBHL sınıflandırılmayan olarak tanımlanmıştır. DSÖ'nün 2008 yılında yayınladığı klasifikasyondan sonra her ne kadar bu tanıma uyan tüm lenfomalar DBBHL grubuna dahil edilseler de bazı lenfomaların morfolojik ve biyolojik heterojeniteler içermeleri nedeniyle giderek daha fazla yeni subgruplar ve varyantlar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle aradan geçen 8 yılda sonra 2016'da DSÖ yeni immün fenotiplendirme, genetik bilgiler ışığında tüm lenfoid malignansiler ve DBBHL için bir güncelleme yayınlamıştır (4). Yeni güncelleme ile DBBHL subgrup belirlenmesinin prognostik önemine değinilmiş, gen ekspresyon profilinin belirlenmesinin pratik ve ucuz olmaması nedeniyle immünohistokimyasal belirteçler içeren algoritmalara göre grupların belirlenmesi uygun görülmüştür. Bu altgrupları belirlemek için CD10, bcl-6 ve IRF4/MUM1 ekspresyon paternlerine dayanan Hans algoritması kullanılır. Bu araştırmaya dahil edilen hastalardan 297'si Hans algoritması için uygun kriterleri karşılıyordu. Türkiye'den lenfoma ve DBBHL epidemiyolojisine dair bildirilen yayınlar incelendiğinde çoğunda bu kriterlere göre sonuçların olmadığı görülmektedir (7,30,58,59,74). Bunun başlıca sebebi yayınlara dahil edilen vakaların tanı patoloji tarihlerinin eskiliği veya patolojik immünohistokimyasal boyamaların yapılması için hem teknik hem de deneyimli hemato-patologların yeterince olmayışı olabilir. Bu tezin analizine son 16 yılda Hacettepe ÜTF Patoloji ABD'da değerlendirilmeye alınan toplam 939 DBBHL

vakası dahil edilmiş iken bu vakalardan 297'sinin İHK boyaları değerlendirmeye uygun ve mevcut idi. Buna göre 83 vaka (%27,9) germinal merkez kökenli DBBHL fenotipi gösteriyordu, 214 (%72,1) vaka ise germinal merkez dışı B hücre fenotipinde idi. Bu sonuçlar çoğu yurtdışı meşeli araştırmanın sonuçlarından farklıdır. Birçok DBBHL kohortunda germinal merkez kökenli DBBHL oranının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre GMK vakaların %33,8'si kadın ve %66,2'si erkekti. Benzer şekilde ABH fenotipindeki hastaların %27,6'sı kadın ve %72,4'ü erkekti. Bu tez deneyimli hematopatologlarca değerlendirilmiş DBBHL patolojilerinin analizi olması ve şimdiye kadar Türkiye'den bildirilen ilk ayrıntılı histopatolojik değerlendirmeyi içermesi nedeniyle önem taşımaktadır.

DBBHL histomorfolojik, immünofenotipik, genetik özellikleri ve klinik davranışı bakımından diğer lenfoma alt tiplerinden ayrılır (2,3,7). Hastaların %40'ı tedaviye çok iyi yanıt vermesine, uzun sağkalıma sahip olmasına rağmen, kalanı hastalıktan kaybedilmektedir Aynı sınıflamaya dahil edilen çoğu tümörde tedavi söz konusu olduğunda farklı yanıtlar görülebilmektedir ve bu klinik heterojenite tümörlerin kendi içindeki moleküler / biyopatolojik farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. DBBHL prognozunu belirlemede IPI skorum sisteminden faydalanılır. Ek olarak son yıllarda DBBHL için prognostik faktörler DNA mikroarray kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu tekniğin günümüzde ve gelecekte kanser gen araştırmalarında oldukça yararlı olması beklenmektedir.

Bu teze konu olan araştırmada primer sonlanım noktası sağkalım değildir, Türkiye'nin en deneyimli hemato-onkoloji merkezlerinden birinde deneyimli patoloğlarca konsülte edilen vakaların özelliklerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu nedenle klinik ve prognostik kriterlere göre sağkalım analizine yer verilmemiştir. Ancak genel olarak bakıldığında ortanca genel sağkalım süresi 94 ay (SH: 12,3; %95 GA 69,9-100,0) olarak hesaplandı. Beş yılda vakaların %59,3'ü hayatta iken 10 yılın sonunda %43,3 vaka hayatta idi. Kadınlarda ortanca sağkalım süresi 126 ay iken erkeklerde 77 ay olarak bulundu; sayısal olarak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,241$). Ann Arbor evrelerine göre sağkalımlar kıyaslandığında Evre I ve II hastalar için ortanca sağkalıma ulaşılmaz iken evre III ve evre IV hastaların

ortanca sağkalımı sırasıyla 63 ay ve 24 ay olarak bulundu. Buna göre Evre III ve Evre IV hastalık ile tanı alan hastalar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Ekstranodal tutulum varlığına göre vakalar stratifiye edildiğinde EN tutulumu olmayan hastalarda ortanca sağkalım süresine ulaşamadığı görüldü, en az bir ekstranodal bölge tutulumu olan vakalarda ise ortanca sağkalım süresi 60 ay (SH: 11,9; %95 GA 36,4-83,5) olarak hesaplandı. Sadece nodal tutulumla prezente olan vakalar ekstranodal tutulumu olan vakalarda göre daha uzun sağkalıma sahiptiler ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Benzer şekilde yaşa göre analiz yapıldığında 60 yaşın altındaki grupta yaş değişkeni sağkalım ile ilişkili saptanmaz iken 61-80 yaş ve 81 yaş üstü vakaların kıyaslamasında sağkalım açısından anlamlı fark saptandı (45 aya karşı 5 ay, $p<0,0001$).

Sağkalım ile ilgili bilgiler DBBHL genelinde sınırlıdır. Genellikle bildirilen yayınlarda sonuçlar tüm lenfoma gruplarının analizinin içerisinde DBBHL alt grubunun sonuçlarının çıkarımına dayalıdır. İngiltere'de HDL için erkeklerde bildirilen 5 yıllık sağkalım oranı %55 iken Avrupa genelinden %57 olarak bildirilmiştir. Bulgaristan'da %33 olarak rapor edilmişken İzlanda da sağkalım oranı %69 olarak en yüksek bildirilmiştir (75). Kadınlarda bu oran İngiltere'de %59 iken Avrupa genelinde %62'dir (75). Türkiye'den bildirilen çalışmalardan birinde EN ve nodal ve HDL vakalarının karşılaştırılmış ve tüm grubun medyan sağkalımı 171 ay olarak bildirilmiştir. Bu vakaların içerisinde DBBHL alt grubunun analizine göre ise 5 yıllık sağkalım oranı %52 olarak bulunmuştur (59). Benzer şekilde HDL vakalarının genel analizinde Tabakan ve ark.'ı medyan sağkalımı 60 ay olarak hesaplamış, 5 yıllık sağkalım %48,1 olarak bildirilmiştir (74). DBBHL için alt grup analizinin yapılmamış olmasına rağmen EN tutulumun ölüm riskini 1,56 kat artırdığı tespit edilmiştir. Tanı anındaki evre kötü prognostik olarak saptanmıştır (74). Başka bir retrospektif HDL serisinin sonuçlarına göre ise medyan sağkalım 52 ay iken 3 yıllık sağkalım oranı %54 olarak bildirilmiştir ancak DBBHL için alt grup analizi ise yoktur (76). Akdeniz bölgesinden açıklanan ekstranodal HDL vakalarının analizinde ise medyan sağkalım 129 ay iken tanı alt gruplarına göre karşılaştırma yapılmamıştır (30). Hacettepe Üniversitesinden 1994 yılında yapılan bir araştırmada toplam 470

HDL vakasının demografik sonuçları özetlenmiş ancak sınıflama sistemi güncel olmadığından DBBHL altgrup sonuçlarına değinilmemiştir (10).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilen Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma vakalarının demografik karakteristiklerinin değerlendirildiği bu çalışmada

- Erkek/kadın oranı 1,28 olarak hesaplandı. Bu sonuç hem Türkiye hem de batılı ülkelerinin sonuçları ile örtüşüyordu.
- Çalışma grubunun ortalama yaşı olan 57,6 olarak bulundu. Kıyaslandığında yaş ortalamasının Güney Avrupa verilerine yakın olduğu, Dünya verilerine göre ise daha genç bir ortalama yaşa sahip olduğu bulundu.
- Ann-Arbor evrelendirme sistemine göre bu vakalar incelendiğinde daha çok sayıda hastanın ileri evre hastalık ile prezente olduğu görüldü. Buna merkezimizin yoğun konsültasyon alması ve zor tanı koyulan hasta grubundaki hastaların referans başvuru merkezi olması ile açıklanabilir.
- Bu çalışmanın sonuçlarına göre ise tanı anında ekstranodal hastalık ile prezente olan vakalar tüm grubun %64,6'sını oluşturmaktaydı. Bu oranın literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek oluşu merkezimizin patoloji departmanının nadir görülen vakaların konsülte edildiği bir merkez oluşu ile açıklanabilir.
- Ekstranodal tutulum bölgelerinin dağılımında %17,3 ile mide başı çekmektedir. Bunu %4,4 ile SSS ve kemik tutulumu; %2 ile testis, cilt ve primer karaciğer tutulumu izlemektedir. Bu çalışmaya dahil edilen hasta grubu Türkiye'yi temsil etmesi açısından önemlidir çünkü HÜTF Patoloji ABD ülke genelinde konsültasyon alan ve klinik birimleri ülkenin genelinden hasta başvurularının olduğu bölümlerdir. Bu nedenle ekstranodal bölge olarak mide ve SSS tutulumu ülke genelinin sonuçlarını yansıtır olabilir.
- Hacettepe ÜTF Patoloji ABD'da değerlendirilmeye alınan toplam 939 DBBHL vakası dahil edilmiş iken bu vakalardan 297'sinin İHK boyaları değerlendirmeye uygun ve mevcut idi. Buna göre 83 vaka (%27,9) germinal

merkez kökenli DBBHL fenotipi gösteriyordu, 214 (%72,1) vaka ise germinal merkez dışı B hücre fenotipinde idi. Bu sonuçlar şimdiye kadar Türkiye'den bildirilen ilk ayrıntılı histopatolojik değerlendirmeyi güncel sınıflandırma sistemi ışığında içermesi nedeniyle önem taşımaktadır.

- Genel sağkalım analizi sonuçlarına göre ortanca genel sağkalım süresi 94 ay ve beş yıllık sağkalım %93,2 iken on yılın sonunda sağkalım %85,2 idi. Sağkalım süresi Dünya ve Türkiye verilerine kıyasla düşük idi. Bu sonuçlar HÜTF Patoloji ABD'nin tersiyer referans merkezi olması ile açıklanabilir. Ayrıca EN tutulum, ileri yaş, ileri evre hastalık sağkalım ile ilişkili bulunmuştur, bu sonuçlar ile literatür ile paralellik göstermektedir.

Tüm Dünya'da ve Türkiye genelinde lenfoma altgrup değerlendirmesi, demografik özelliklerin ortaya konduğu, sağkalım analizlerinin verildiği araştırmaların sayısı azdır. Özellikle ülkemizden yapılan çalışmalarda görülmüştür ki verileri çoğunlukla kısıtlı hasta sayısını, kısıtlı vaka gruplarını, güncel olmayan sınıflama sistemlerini içerir şekildedir. Bilinen kadarıyla şimdiye kadar bu denli çok vaka sayısını ve uzun yıllık izlemi içeren sadece DBBHL altgrupundaki HDL vakalarını açıklayan bir araştırma bulunmamaktadır. Ayrıca HÜTF Patoloji ABD tek bir merkez olsa da tüm Türkiye'den hasta konsülte edilen tersiyer bir ünite olması nedeniyle vaka sayısı, dağılımı ve heterojenitesi ile ülke genelinin yansıtmakta önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Vincent T. DeVita. TSL, Steven A. Rosenberg: Cancer (ed 10). Philadelphia, Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins, 2015
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al: Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66:271-89, 2016
3. 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* 90:790-5, 2015
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al: The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016
5. Swerdlow SH, Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. Lyon, IARC Press, 2008
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361-92, 1994
7. Sarpel SC, Paydas S, Tuncer I, et al: Non-Hodgkin's lymphomas in Turkey. *Cancer* 62:1653-7, 1988
8. Gultekin M BG, Utku E, Ergun A, Sevinc A, Tutuncu S, Dundar S, Seymen E: *Türkiye Kanser İstatistikleri in Sencan I IG (ed). Ankara, 2013*
9. Isikdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik A, et al: Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol* 83:265-9, 2004
10. Barista I, Tekuzman G, Firat D, et al: Non-Hodgkin's lymphomas in Turkey: eighteen years' experience at the Hacettepe University. *Jpn J Cancer Res* 85:1200-7, 1994
11. Ayşegül ÜNER EE, Arzu SAĞLAM AYHAN, Mutlu HAYRAN: Lenfoma Vakalarının Klinikopatolojik Değerlendirilmesi: Hacettepe Deneyimi. Presented at the 6.Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi, Antalya-Türkiye, 2016
12. Abul K.Abbas AHL, Shiv Pillai Cellular and Molecular Immunology (ed 8th edition), Saunders Elsevier, 2015
13. Bai M, Skyrilas A, Agnantis NJ, et al: B-cell differentiation, apoptosis and proliferation in diffuse large B-cell lymphomas. *Anticancer Res* 25:347-62, 2005
14. H. R: Tumors of the hematopoietic system. , in I (ed): Atlas of Tumor Pathology Series. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1966

15. K. L: Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. New York, Springer-Verlag, 1978
16. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 49:2112-35, 1982
17. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 89:3909-18, 1997
18. 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* 16:2780-95, 1998
19. Salles G, de Jong D, Xie W, et al: Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood* 117:7070-8, 2011
20. Young RM, Shaffer AL, 3rd, Phelan JD, et al: B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 52:77-85, 2015
21. Flowers CR, Sinha R, Vose JM: Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer J Clin* 60:393-408, 2010
22. Smith A, Howell D, Patmore R, et al: Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 105:1684-92, 2011
23. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al: Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 107:265-76, 2006
24. Bassig BA, Au WY, Mang O, et al: Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010. *Cancer Epidemiol* 42:15-23, 2016
25. Abdelhamid T, Samra M, Ramadan H, et al: Clinical prognostic factors of diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *J Egypt Natl Canc Inst* 23:17-24, 2011
26. Dotlic S, Perry AM, Petrusavska G, et al: Classification of non-Hodgkin lymphoma in South-eastern Europe: review of 632 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Br J Haematol* 171:366-72, 2015
27. Perry AM, Perner Y, Diebold J, et al: Non-Hodgkin lymphoma in Southern Africa: review of 487 cases from The International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Br J Haematol* 172:716-23, 2016
28. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al: Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116:3724-34, 2010

29. Uner A, Akyurek N, Saglam A, et al: The presence of Epstein-Barr virus (EBV) in diffuse large B-cell lymphomas (DLBCLs) in Turkey: special emphasis on 'EBV-positive DLBCL of the elderly'. *APMIS* 119:309-16, 2011
30. Mertsoylu H, Muallaoglu S, Besen AA, et al: Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma: clinicopathological features, survival and treatment outcome in two cancer centers of southern Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 15:7207-11, 2014
31. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, et al: Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer* 117:2530-40, 2011
32. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, et al: Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* 163:465-77, 2013
33. Yildirim M, Kaya V, Demirpence O, et al: The role of gender in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab-containing regimens: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 11:708-14, 2015
34. Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, et al: Hair-coloring product use and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Connecticut. *Am J Epidemiol* 159:148-54, 2004
35. Ward MH, Mark SD, Cantor KP, et al: Drinking water nitrate and the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology* 7:465-71, 1996
36. Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M: Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 43:1043-9, 2002
37. Armitage JO: Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin* 55:368-76, 2005
38. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA: Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 111:504-16, 2008
39. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32:3059-68, 2014
40. Rosenberg SA: Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 61:1023-7, 1977
41. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM: The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 17:43-50, 1990
42. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329:987-94, 1993
43. Lossos IS, Morgensztern D: Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24:995-1007, 2006
44. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al: Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28:2373-80, 2010

45. Cortelazzo S, Rossi A, Roggero F, et al: Stage-modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). *Ann Oncol* 10:1433-40, 1999
46. Cortelazzo S, Rossi A, Oldani E, et al: The modified International Prognostic Index can predict the outcome of localized primary intestinal lymphoma of both extranodal marginal zone B-cell and diffuse large B-cell histologies. *Br J Haematol* 118:218-28, 2002
47. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al: An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 123:837-42, 2014
48. Wu G, Keating A: Biomarkers of potential prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 106:247-57, 2006
49. Lee SJ, Suh CW, Lee SI, et al: Clinical characteristics, pathological distribution, and prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma of Waldeyer's ring: nationwide Korean study. *Korean J Intern Med* 29:352-60, 2014
50. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F.: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2013
51. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403:503-11, 2000
52. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al: 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*, 2016
53. Van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ, et al: Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. *Int J Cancer* 135:2146-56, 2014
54. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE: Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 124:151-9, 2004
55. Issa DE, van de Schans SA, Chamuleau ME, et al: Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010. *Haematologica* 100:525-33, 2015
56. Combariza JF, Lombana M, Torres AM, et al: General features and epidemiology of lymphoma in Colombia. A multicentric study. *Ann Hematol* 94:975-80, 2015
57. Monabati A, Safaei A, Noori S, et al: Subtype distribution of lymphomas in South of Iran, analysis of 1085 cases based on World Health Organization classification. *Ann Hematol* 95:613-8, 2016
58. Pamuk G HF, Harmandar O, Turgut B, Tekgunduz E, Demir M, Vural O: Non-Hodgkin Lenfoma Vakalarımızın Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *International Journal of Hematology and Oncology* 16:9, 2006

59. Yazilias D, Ozdemir N, Hocasade C, et al: A retrospective comparison of early stage primary extranodal with nodal non-Hodgkin lymphoma patients: A single center experience. *J BUON* 20:1526-33, 2015
60. Gülsüm E. PAMUK FH, Orbay HARMANDAR, Burhan TURGUT, Emre TEKGÜNDÜZ, Muzaffer DEMİR, Özden VURAL: Non-Hodgkin Lenfoma Vakalarımızın Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *International Journal of Hematology and Oncology* 16:9, 2006
61. Sevil KILÇIKSIZ BP, Burak Umut ÇAĞLAR , Tümay GÖKÇE , Özlem YERSAL, Süheyla DENİZ Non-Hodgkin lenfomalı olgularda standart prognostik faktörlerin 50 ve 60 yaş üstü-altı için değerlendirilmesi ve pik yaşı. *Türk Onkoloji Dergisi* 21:8, 2014
62. Williams JN, Rai A, Lipscomb J, et al: Disease characteristics, patterns of care, and survival in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 121:1800-8, 2015
63. 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* 72:923-30, 1997
64. Bista A, Sharma S, Rijwani T, et al: Unstaged Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the United States: Predictors and Patient Outcomes. *Anticancer Res* 37:1935-1939, 2017
65. Krol AD, le Cessie S, Snijder S, et al: Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol* 14:131-9, 2003
66. Hui D, Proctor B, Donaldson J, et al: Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* 51:1658-67, 2010
67. Castella A, Joshi S, Raaschou T, et al: Pattern of malignant lymphoma in the United Arab Emirates--a histopathologic and immunologic study in 208 native patients. *Acta Oncol* 40:660-4, 2001
68. Temmim L, Baker H, Amanguno H, et al: Clinicopathological features of extranodal lymphomas: Kuwait experience. *Oncology* 67:382-9, 2004
69. Sukpanichnant S: Analysis of 1983 cases of malignant lymphoma in Thailand according to the World Health Organization classification. *Hum Pathol* 35:224-30, 2004
70. Mok TS, Steinberg J, Chan AT, et al: Application of the international prognostic index in a study of Chinese patients with non-Hodgkin's lymphoma and a high incidence of primary extranodal lymphoma. *Cancer* 82:2439-48, 1998
71. Economopoulos T, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al: Multifocal extranodal non-hodgkin lymphoma: a clinicopathologic study of 37 cases in Greece, a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Oncologist* 10:734-8, 2005

72. Economopoulos T, Papageorgiou S, Dimopoulos MA, et al: Non-Hodgkin's lymphomas in Greece according to the WHO classification of lymphoid neoplasms. A retrospective analysis of 810 cases. *Acta Haematol* 113:97-103, 2005

73. Kilciksiz S, Pehlivan M, Yilmaz EB, et al: The clinical and pathological features of patients with hematological neoplasms: a study of hospital-based Cancer Registry from western Turkey. *J BUON* 16:505-10, 2011

74. Tabakan F, Nayir E, Arican A: Clinical and pathological evaluation of histopathological subtypes in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *The European Research Journal* 2:52-61, 2016

75. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al: Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 15:23-34, 2014

76. Gülsüm E. PAMUK FH, Orbay HARMANDAR,, Burhan TURGUT ET, Muzaffer DEMİR, Özden VURAL: The Evaluation of the Clinical Features of Patients with non-Hodgkin Lymphoma. *International Journal of Hematology and Oncology* 16:9, 2006

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Dr. Ece ESİN

09/09/1981-Adana

Tc vatandaşı

Dr. A.Y. Ankara Onkoloji E.A. Hastanesi Demetevler/Ankara

05324001832

II- Eğitimi

İlkokul: İsmet İnönüİlkokulu (1987–1992)

Ortaokul: Atatürk Almanca Anadolu Lisesi (1992 -1996)

Lise: Adana Fen Lisesi (1996–1999)

Üniversite: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce Bölümü (1999–2006)

Uzmanlık: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2006–2011)

Yan dal Uzmanlık: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim dalı (2012-2016)

III- Mesleki Deneyimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2006–2011)

Kozan Devlet Hastanesi Devlet Hizmeti Yükümlülüğü (2011-2012)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilimdalı (2012-2016)

Dr.A. Y. Ankara Onkoloji E.A.Hastanesi Devlet Hizmeti Yükümlülüğü (2016-halen)

IV- Bilimsel Faaliyetleri Yayınları:

Yayınlar:

1. Esin E, Akin Telli T, Yuce D, Yalcin S. A correlation study of fluorouracil pharmacodynamics with clinical efficacy and toxicity. *Tumori*. 2017 Jul 8;0. doi: 10.5301/tj.5000652. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28708227.
2. Nayir E, Bakir Koyuncu M, Esin E, Turker I, Tanriverdi O, Uysal M, Er O, Demir A, Tuzel Akman T, Nur Pilanci K, Paydas S, Kocar M, Saip P, Kilickap S, Turhal S, Kacan T. Attitudes of cancer patients after diagnosis: How cancer affects social life? A Turkish Oncology Group study. *J BUON*. 2017 Jan-Feb;22(1):208-213. PubMed PMID: 28365956.
3. Karakas Y, Esin E, Lacin S, Ceyhan K, Heper AO, Yalcin S. A case of acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome with squamous cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016 Aug 3;9:4815-20. doi: 10.2147/OTT.S95020. eCollection 2016. PubMed PMID: 27536145; PubMed Central PMCID: PMC4976921.
4. Esin E, Yalcin S. Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2016 Jan;42:82-90. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.10.012. Epub 2015 Nov 10. Review. PubMed PMID: 26608114.
5. Lacin S, Esin E, Karakas Y, Yalcin S. Metastatic medullary thyroid cancer: a dramatic response to a systemic chemotherapy (temozolomide and capecitabine) regimen. *Onco Targets Ther*. 2015 May 13;8:1039-42. doi: 10.2147/OTT.S82906. eCollection 2015. PubMed PMID: 25999738; PubMed Central PMCID: PMC4437612.
6. Babacan T, Efe O, Hasirci AS, Demirci F, Buyukhatipoglu H, Balakan O, Sarici F, Kertmen N, Esin E, Akin S, Ates O, Aksoy S, Sever AR, Altundag K. Efficacy of capecitabine monotherapy as the first-line treatment of metastatic HER2-negative breast cancer. *Tumori*. 2015 Jul-Aug;101(4):418-23. PubMed PMID: 25953439.
7. Esin E, Ergen A, Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Ulger Z, Yeşil Y, Kuyumcu ME, Ozcan M, Cankurtaran E, Ariogul S. Influence of antimuscarinic therapy on cognitive functions and quality of life in geriatric patients treated for overactive bladder. *Aging Ment Health*.

- 2015;19(3):217-23. doi: 10.1080/13607863.2014.922528. PubMed PMID: 25555041.
8. Hayran M, Yuce D, Huseyin B, Esin E, Kilickap S, Erman M, Celik I. Association of Health Care Cost with Quality of Life for Various Types of Cancers. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A631. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2257.Epub 2014 Oct 26. PubMed PMID: 27202241.
 9. Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it? *Onco Targets Ther*. 2014 Apr 17;7:599-618. doi: 10.2147/OTT.S60995. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 24790459; PubMed Central PMCID: PMC4000251.
 10. Keskin O, Aksoy S, Babacan T, Sarici F, Kertmen N, Solak M, Turkoz FP, Arik Z, Esin E, Petekkaya I, Altundag K. Impact of the obesity on lymph node status in operable breast cancer patients. *J BUON*. 2013 Oct-Dec;18(4):824-30. PubMed PMID: 24344004.Epub 2013 Dec 14. PubMed PMID: 24333106.
 11. Esin E, Yuce D, Kilickap S, Erman M. Aromatase inhibitors and safety: clinical or statistical significance? *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3439. doi:10.1200/JCO.2013.49.2884. Epub 2013 Aug 5. PubMed PMID: 23918949.

Aldığı Burslar ve Ödüller:

1996 Yılı Ortaöğretim Seçme Sınavı (Fen Lisesi Sınavı) Adana 2.ligi

1999 Yılı ÖSS Türkiye 49.luğu

2003 Yılı Şeref Zileli Yılın Başarılı Öğrenci Ödülü

2010 Yılı Şeref Zileli Yılın Başarılı Asistanı Ödülü

2016 ESMO Leaders Generation Program