



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

# **DÜŞÜK GRADE NON-HODGKIN LENFOMA HASTALARINDA EZH-2 EKSPRESYONU VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**DR. MERYEM ŞENER**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR. EMEL GÜRKAN**

**ADANA-2019**



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

# **DÜŞÜK GRADE NON-HODGKIN LENFOMA HASTALARINDA EZH-2 EKSPRESYONU VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**DR. MERYEM ŞENER**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR. EMEL GÜRKAN**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından  
TTU-2018-11241 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

**ADANA-2019**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| İÇİNDEKİLER .....                                                | I   |
| TABLO LİSTESİ .....                                              | IV  |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                              | V   |
| RESİM LİSTESİ .....                                              | VI  |
| KISALTMALAR .....                                                | VII |
| ÖZET .....                                                       | IX  |
| ABSTRACT .....                                                   | X   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                            | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                          | 4   |
| 2.1. NON-HODGKIN LENFOMA .....                                   | 4   |
| 2.1.1. Tanım .....                                               | 4   |
| 2.1.2. Epidemiyoloji .....                                       | 4   |
| 2.1.3. Tanı ve Etiyoloji .....                                   | 5   |
| 2.1.4. Histopatoloji ve Sınıflama .....                          | 5   |
| 2.1.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME VE EVRELEME .....                    | 7   |
| 2.2. İNDOLENT SEYİRLİ LENFOMALAR .....                           | 9   |
| 2.2.1. Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma ..... | 9   |
| 2.2.1.1.Epidemiyoloji .....                                      | 9   |
| 2.2.1.2.Tanı .....                                               | 9   |
| 2.2.1.3.Evreleme ve Risk Değerlendirmesi.....                    | 10  |
| 2.2.1.4.Tedavi.....                                              | 11  |
| 2.2.2. Mantle Hücreli Lenfoma .....                              | 13  |
| 2.2.2.1.Epidemiyoloji .....                                      | 13  |
| 2.2.2.2.Tanı .....                                               | 13  |
| 2.2.2.3.Histopatoloji.....                                       | 14  |
| 2.2.2.4.Evreleme ve Risk Değerlendirmesi.....                    | 15  |
| 2.2.2.5.Tedavi.....                                              | 16  |
| 2.2.3. Marjinal Zon Lenfoma .....                                | 17  |
| 2.2.3.1.Epidemiyoloji .....                                      | 17  |
| 2.2.3.2.Gastrik MALT Lenfoma.....                                | 18  |

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.3.3. Splenik Marjinal Zon Lenfomada Tedavi .....                   | 20        |
| 2.2.3.4. Nodal Marjinal Zon Lenfomada Tedavi .....                     | 20        |
| 2.2.4. Folliküler Lenfoma .....                                        | 21        |
| 2.2.4.1 Epidemiyoloji .....                                            | 21        |
| 2.2.4.2 Tanı .....                                                     | 21        |
| 2.2.4.3. Evreleme ve Risk Değerlendirmesi.....                         | 21        |
| 2.2.4.4. Tedavi.....                                                   | 22        |
| 2.2.5. Lenfoplazmositik Lenfoma .....                                  | 23        |
| 2.2.5.1.Tanım .....                                                    | 23        |
| 2.2.5.2. Epidemiyoloji .....                                           | 23        |
| 2.2.5.3. Etiyoloji .....                                               | 23        |
| 2.2.5.4. Tanı ve immünfenotip .....                                    | 24        |
| 2.2.5.5. Klinik Özellikler .....                                       | 24        |
| 2.2.5.6. Prognoz .....                                                 | 25        |
| 2.2.5.7. Tedavi.....                                                   | 25        |
| <b>2.3. Lenfoma Patogenezi ve Biyolojisi .....</b>                     | <b>26</b> |
| <b>2.4. ENHANCER OF ZESTE HOMOLOG 2 (EZH2) .....</b>                   | <b>28</b> |
| <b>3. MATERYAL VE METOT .....</b>                                      | <b>32</b> |
| 3.1. İstatistiksel Analiz .....                                        | 33        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                               | <b>34</b> |
| 4.1. Tanımlayıcı Özellikler .....                                      | 34        |
| 4.2. İmmünohistokimyasal sonuçlar ve hastalık durumu.....              | 35        |
| 4.3. Sağkalım Analizleri .....                                         | 37        |
| 4.3.1. Cinsiyete Göre Sağkalım Analizi .....                           | 38        |
| 4.3.2. Evreye Göre Sağkalım Analizi .....                              | 39        |
| 4.3.3. Tanıya Göre Sağkalım Analizi.....                               | 41        |
| 4.3.4. Risk Skoruna Göre Sağkalım Analizi .....                        | 43        |
| 4.3.5. Ekstranodal Tutulum Sayısına Göre Sağkalım Analizi .....        | 45        |
| 4.3.6. Lenfadenopati Sayısına Göre Sağkalım Analizi .....              | 47        |
| 4.3.7. EZH2 Ekspresyonuna Göre Sağkalım Analizi.....                   | 49        |
| 4.3.8. Son Hastalık Durumunun EZH2 ile İlişkili Sağkalım Analizi ..... | 56        |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 4.4. Cox Regresyon Analizleri ..... | 58 |
| 5. TARTIŞMA.....                    | 60 |
| 6. SONUÇ .....                      | 67 |
| KAYNAKLAR .....                     | 69 |
| ÖZGEÇMİŞ.....                       | 82 |



## TABLO LİSTESİ

|                  |                                                                                              |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Enfeksiyöz etkenler ve ilişkili oldukları lenfoma türleri.....                               | 5  |
| <b>Tablo 2.</b>  | 2016 WHO'nun matür lenfoid, histiyositik ve dendritik neoplazmları<br>sınıflandırması .....  | 6  |
| <b>Tablo 3.</b>  | Ann Arbor Evreleme Sistemi (Lugano sınıflaması ) .....                                       | 9  |
| <b>Tablo 4.</b>  | KLL'de evreleme.....                                                                         | 11 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Genetik risk faktörleri. ....                                                                | 11 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi Risk Sınıflaması. ....                | 16 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks.....                                        | 22 |
| <b>Tablo 8.</b>  | WM için uluslararası prognostik skorlama sistemi(IPSSWM).....                                | 25 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....                                             | 34 |
| <b>Tablo 10.</b> | Hastaların immünohistokimyasal sonuçları ve hastalık durumu.....                             | 35 |
| <b>Tablo 11.</b> | Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin prognoza göre dağılımı.....                   | 36 |
| <b>Tablo 12.</b> | Hastaların immünohistokimyasal sonuçlarının ve risk durumunun prognoza<br>göre dağılımı..... | 37 |
| <b>Tablo 13.</b> | İndolent lenfoma türlerinde EZH2 boyanma oranı.....                                          | 42 |
| <b>Tablo 14.</b> | Risk skoruna göre EZH2 boyanma yüzdesi ve boyanma şiddeti .....                              | 45 |
| <b>Tablo 15.</b> | Son Hastalık Durumlarının EZH2 ile ilişkisi .....                                            | 58 |
| <b>Tablo 16.</b> | Toplam sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler için Cox Regresyon modeli .....                | 58 |
| <b>Tablo 17.</b> | Hastalıksız sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler için Cox Regresyon<br>modeli .....        | 59 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|           |                                                                                                                  |    |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.  | EZH2'nin transkripsiyonel baskının düzenlenmesindeki etkileşimleri ve etkileri Polycomb kompleksi .....          | 30 |
| Şekil 2.  | Cinsiyete göre toplam sağkalım eğrisi .....                                                                      | 38 |
| Şekil 3.  | Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım eğrisi .....                                                                 | 39 |
| Şekil 4.  | Evreye göre toplam sağkalım eğrisi .....                                                                         | 40 |
| Şekil 5.  | Evreye göre hastalıksız sağkalım eğrisi .....                                                                    | 40 |
| Şekil 6.  | Taniya göre toplam sağkalım eğrisi .....                                                                         | 41 |
| Şekil 7.  | Taniya göre hastalıksız sağkalım eğrisi .....                                                                    | 42 |
| Şekil 8.  | İndolent lenfoma türlerine göre EZH2 boyanma dağılımı .....                                                      | 43 |
| Şekil 9.  | Risk skoruna göre toplam sağkalım eğrisi .....                                                                   | 44 |
| Şekil 10. | Risk skoruna göre hastalıksız sağkalım eğrisi .....                                                              | 44 |
| Şekil 11. | Risk skoruna göre EZH2 boyanma yüzdesi .....                                                                     | 45 |
| Şekil 12. | Ekstranodal tutulum sayısına göre toplam sağkalım eğrisi .....                                                   | 46 |
| Şekil 13. | Ekstranodal tutulum sayısına göre hastalıksız sağkalım eğrisi .....                                              | 47 |
| Şekil 14. | Lenfadenopati sayısına göre toplam sağkalım eğrisi .....                                                         | 48 |
| Şekil 15. | Lenfadenopati sayısına göre hastalıksız sağkalım eğrisi .....                                                    | 48 |
| Şekil 16. | EZH2 boyanma şiddetine göre toplam sağkalım eğrisi .....                                                         | 51 |
| Şekil 17. | EZH2 boyanma şiddetine göre hastalıksız sağkalım eğrisi .....                                                    | 52 |
| Şekil 18. | EZH2 boyanma şiddetine göre ( $\geq 2+$ : pozitif grup, $< 2+$ : negatif grup) toplam sağkalım eğrisi .....      | 53 |
| Şekil 19. | EZH2 boyanma şiddetine göre ( $\geq 2+$ : pozitif grup, $< 2+$ : negatif grup) hastalıksız sağkalım eğrisi ..... | 53 |
| Şekil 20. | EZH2 boyanma yüzdesine göre toplam sağkalım eğrisi .....                                                         | 55 |
| Şekil 21. | EZH2 boyanma yüzdesine göre hastalıksız sağkalım eğrisi .....                                                    | 56 |
| Şekil 22. | Son hastalık durumlarına göre toplam sağkalım eğrisi .....                                                       | 57 |
| Şekil 23. | Son hastalık durumlarına göre hastalıksız sağkalım eğrisi .....                                                  | 57 |

## RESİM LİSTESİ

|          |                                         |    |
|----------|-----------------------------------------|----|
| Resim 1. | EZH2 ekspresyonu 0.....                 | 49 |
| Resim 2. | EZH2 ekspresyonu 1+.....                | 50 |
| Resim 3. | EZH2 ekspresyonu 2+.....                | 50 |
| Resim 4. | EZH2 ekspresyonu 3+.....                | 51 |
| Resim 5. | EZH2 negatif boyanma (< %30) .....      | 54 |
| Resim 6. | EZH2 pozitif boyanma ( $\geq$ %30)..... | 55 |





## KISALTMALAR

|                   |                                                         |
|-------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>CIRS</b>       | : Cumulative İllness Rating Scale                       |
| <b>DBBHL</b>      | : Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma                        |
| <b>DSÖ</b>        | : Dünya Sağlık Örgütü                                   |
| <b>EBV</b>        | : Epstein Barr Virüs                                    |
| <b>EZH-2</b>      | : Enhancer of Zeste Homolog                             |
| <b>FCR</b>        | : Fludarabin, Siklofosfamid, Rituksimab                 |
| <b>FDA</b>        | : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi                         |
| <b>FISH</b>       | : Floresan İn Situ Hibridizasyon                        |
| <b>FL</b>         | : Folliküler Lenfoma                                    |
| <b>FLIPI</b>      | : International Prognostic Index for FL                 |
| <b>FR:</b>        | : Fludarabin, Rituksimab                                |
| <b>GI:</b>        | : Gastrointestinal                                      |
| <b>Hyper-CVAD</b> | : Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon |
| <b>Ig</b>         | : İmmünglobulin                                         |
| <b>IGHV</b>       | : İmmünglobulin Ağır Zincir Değişken Bölge              |
| <b>IPI</b>        | : International Prognostic Index                        |
| <b>IPSSWM</b>     | : WM için Uluslararası Prognostik Skarlama Sistemi      |
| <b>KİT</b>        | : Kemoimmünoterapi                                      |
| <b>KLL</b>        | : Kronik Lenfositik Lösemi                              |
| <b>LDH</b>        | : Laktat Dehidrogenaz                                   |
| <b>LPL</b>        | : Lenfoplazmositik Lenfoma                              |
| <b>MALT</b>       | : Mukoza İlişkili Lenfoid Doku                          |
| <b>MHL</b>        | : Mantle Hücreli Lenfoma                                |
| <b>MIPI</b>       | : International Prognostic Index for MHL                |
| <b>MZL</b>        | : Marjinal Zon Lenfoma                                  |
| <b>NHL</b>        | : Non-Hodgkin Lenfoma                                   |
| <b>NK</b>         | : Natural Killer                                        |
| <b>NMZL</b>       | : Nodal Marjinal Zon Lenfoma                            |
| <b>OS</b>         | : Overall Survival                                      |

|                 |                                                               |
|-----------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>DFS</b>      | : Disease Free Survival                                       |
| <b>PCR</b>      | : Pentostatin, Siklofosamid,Rituksimab                        |
| <b>PET-BT</b>   | : Pozitron Emisyon Tomografi                                  |
| <b>PFS</b>      | : Progresyonsuz Sağkalım                                      |
| <b>PRC2</b>     | : Polycomb Repressive Complex 2                               |
| <b>R-Benda</b>  | : Rituksimab-Bendamustin                                      |
| <b>R-CHOP</b>   | : Rituksimab,Siklofosamid,Vinkristin,Doksorubisin,Prednisolon |
| <b>R-CVP</b>    | : Rituksimab,Siklofosamid,Vinkristin,Prednisolon              |
| <b>R-DHAP</b>   | : Rituksimab,Deksamatazon,Sitarabin,Platin                    |
| <b>RT</b>       | : Radyoterapi                                                 |
| <b>SLL</b>      | : Küçük Lenfositik Lenfoma                                    |
| <b>SLLU</b>     | : Splenik B Hücre Lösemi Lenfoması Sınıflandırılmayan         |
| <b>SMZL</b>     | : Splenik Marjinal Zon Lenfoma                                |
| <b>WHO</b>      | : World Health Organization                                   |
| <b>WM</b>       | : Waldenström Makroglobulinemi                                |
| <b>YDK-OKİT</b> | : Yüksek Doz Kemoterapi-Otolog Kemik İliği Transplantasyonu   |

## ÖZET

### Düşük grade Non-Hodgkin Lenfoma Hastalarında EZH-2 Ekspresyonu ve Prognostik Önemi

**Giriş ve Amaç:** NHL lenfositlerin malign mutasyonu sonucu kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize birçok alt tipi bulunan heterojen bir grup hastalıktır. Lenfoma insidansında 20. yüzyılın ikinci yarısında belirgin bir artış dikkati çekmektedir. NHL moleküler patogenezi oldukça komplekstir. Proto-onkogenlerdeki mutasyonlar, epigenetik modifiye edici faktörler ve karyotipik anormallikler NHL'de sıklıkla görülür. Bu epigenetik faktörlerden biri olan EZH2, policomb baskılayıcı kompleks 2 (PRC2)'nin fonksiyonel enzimatik komponentidir. DNA metilasyonu ve transkripsiyonel baskılamada görev alır. EZH2 aşırı ekspresyonu veya mutasyonu çeşitli kanserlerle ilişkilendirilmiştir. EZH2'nin aktif SET bölümündeki tirozin 641'in fenilalanin mutasyonu H3K27 trimetilasyonu ile sonuçlanır ve bu da lenfoma ile ilişkilendirilmiştir. Biz bu çalışmamızda düşük grade NHL hastalarında EZH2 ekspresyonunu ve prognoz üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 2009-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen patolojik tanısı bulunan 141 indolent lenfoma tanılı vaka seçildi. EZH2 immunohistokimya yöntemi ile değerlendirildi. EZH2 ekspresyon düzeyine göre alt grup analizi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza alınan hastaların 94'ü (%66,7) erkek, 47'si (%33,3) kadındı. Hastaların ortalanca yaşı  $56 \pm 12,18$  (28-87) olarak saptandı. İmmünohistokimya yöntemi ile bakılan EZH2 boyanma yüzdesine göre 94(%66,7) hastada negatif, 47(%33,3) hastada pozitif boyanma saptandı. EZH2 boyanma şiddetine göre 102(%72,3) hastada negatif boyanma, 39(%27,7) hastada pozitif boyanma saptandı. Çalışmamızda EZH2 boyanmasının pozitif olması sağkalım süresini anlamlı olarak azaltmakta olduğu tespit edildi. Toplam sağkalım için EZH2 boyanması pozitif olan hastalarda ölüm riski 2,2 kat artmakta hastalıksız sağkalım için ise EZH2 boyanması pozitif olan hastalarda nüks veya hastalık progresyon riski 1,7 kat arttığı tespit edildi. Güçlü EZH-2 ekspresyonunun daha kısa toplam ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı.

**Sonuç:** EZH2 gibi epigenetik faktörlerin patogenezi henüz araştırma aşamasında olup EZH2 düşük dereceli NHL hastalarında prognostik açıdan sağkalım üzerinde önemli bir etkisi vardır. EZH2'yi hedefleyen tedavilere ışık tutması açısından daha geniş yol gösterici çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** EZH2, İndolent Non-Hodgkin Lenfoma, Prognoz

## ABSTRACT

### **EZH-2 Expression and Its Prognostic Significance in Patients with Low - grade Non-Hodgkin Lymphoma**

**Background and Aim:** Non-Hodgkin lymphoma (NHL) comprises a heterogeneous group of diseases with many subtypes and is characterized by uncontrolled proliferation of lymphocytes undergoing a malignant mutation. A significant increase in the incidence of lymphoma in the second half of the 20th century receives attention. The molecular pathogenesis of NHL is highly complex. Mutations in proto-oncogenes, epigenetic modifiers, and karyotypic abnormalities are common in NHL. One of these epigenetic factors, EZH2, is a functional enzymatic component of the polycomb repressive complex 2 (PRC2); which is involved in DNA methylation and transcriptional suppression. EZH2 overexpression or its mutation has been associated with various cancers. The phenylalanine mutation of tyrosine 641 in the active SET domain of EZH2 results in H3K27 trimethylation, which has been associated with lymphoma. In this study, we aimed to investigate EZH2 expression and its impact on prognosis in low-grade NHL patients.

**Material and Method:** Our study included 141 patients with a pathologically confirmed diagnosis of indolent lymphoma, followed up in Çukurova University Faculty of Medicine in the period from 2009 to 2019. EZH2 expression is evaluated by immunohistochemistry. A subgroup analysis was performed based on the EZH2 expression level.

**Results:** Of the study patients; 94 (66.7%) were males and 47 (33.3%) were females. The median age of the patients was 56±12,18 (28-87) years. The immunohistochemical demonstration of EZH2 revealed negative staining in 94 (66.7%) patients and positive staining in 47 (33.3%) patients. According to the EZH2 staining intensity; negative staining was observed in 102 (72.3%) patients and positive staining was observed in 39 (27.7%) patients. In this study, we found that high EZH2 expression in patients with indolent NHL was associated with decreased overall survival. High EZH2 expression increased mortality risk by a factor of 2,2 for overall survival and 1,7 for PFS. It was found that strong EZH-2 expression was associated with shorter total and disease-free survival.

**Conclusion:** The pathogenesis of epigenetic factors such as EZH2 is still under investigation. EZH2 has prognostic significance in low-grade NHL patients and has a significant impact on survival. Further large-scale studies are required to shed light on therapies targeting EZH2.

**Keywords:** EZH2, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma, Prognosis

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Non-Hodgkin lenfoma (NHL), lenfositlerin malign mutasyonu sonucu kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize birçok alt tipi bulunan heterojen bir grup hastalıktır. 2008 yılından sonra özellikle gelişen moleküler teknikler sayesinde, epigenetik faktörlerin ve mikroRNA'ların lenfosit biyolojisindeki öneminin anlaşılması, yüksek çözünürlükte dizileme teknolojilerinin gelişmesi ile lenfoma biyolojisi ve davranışı ile ilgili pek çok açıklanamayan bulgular aydınlanmaya başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Lenfoma Sınıflaması 2016 yılında güncellenmiştir.<sup>1</sup> Dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sorunu olan lenfomalar kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 9. kadınlarda 6. sırada yer almaktadır.<sup>2</sup> Genel olarak lenfoma insidansında 20.yüzyılın ikinci yarısında belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Bu durum AIDS'in ortaya çıkışı ile ilişkilendirilse de çevresel koşullardaki değişiklikler, artan ve gelişen tanı koyma olanakları gibi etkenlerin de bu artışa katkı sağladığı düşünülmektedir.<sup>(3)</sup> Bu tümörler lenf nodlarında veya lenf nodu dışında diğer dokularda (cilt, karaciğer, dalak, intrakraniyal, mide vb.) tutulum yapabilirler. Lenf nodu harici tutulum olduğunda buna ektranodal tutulum olarak tanımlanır. NHL genellikle boyunda, koltuk altında veya kasıklarda ağrısız, lastik kıvamında büyümüş lenf bezleri ile kendini gösterir. Ancak fizik muayenede tespit edilen nodal tutulum sadece bu üç bölge ile sınırlı kalmaz, vücuttaki herhangi bir lenf düğümü bölgesi tutulabilir. Hastaların yaklaşık %25-30'unda ateş, terleme ve kilo kaybı ile kendini gösteren ve B-semptomları adı verilen sistemik belirtiler gelişir. B semptomları daha çok ileri evre hastalıkta görülür ve kötü prognoza işaret eder. Çevresel kan değişiklikleri, sitopeniler nadirdir. Sitopeni görülürse otoimmün mekanizmalar, hipersplenizm ve hemofagositoz ayırıcı tanıya alınmalıdır. Ağır sitopenilerde öncelikle kemik iliği tutulumu düşünülmelidir.<sup>4</sup> Tanıda ve tiplendirmede eksizyonel biyopsi materyali kullanılır. NHL'de evreleme küçük değişikliklerle de olsa hala 1971 yılında tanımlanan Ann Arbor evreleme ölçütleri ile yapılmaktadır (Tablo 5). Bu evreleme sistemi tutulum yeri ve sayısı ile sistemik belirtilerin olup olmamasına göre hastalığın yaygınlık derecesini erken evre (evre I-II) ve ileri evre (evre III-IV) şeklinde belirler. Agresif NHL'lerde

PET-BT başlangıç evrelemesi için standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Yavaş seyirli lenfomalarda PET'in tanısal değeri ve duyarlılığı azdır, bilgisayarlı tomografi tercih edilir.<sup>4</sup> Tedaviye yanıt açısından yüksek ve düşük riskli hastaların önceden tanımlanması NHL'de sağkalım açısından büyük önem taşımaktadır. Bunlardan ilki 1993'te; agresif lenfomalarda kullanılmak üzere oluşturulan "Uluslararası Prognostik İndeks"tir (IPI). IPI, agresif NHL'ler için geliştirilmiş bir skoreleme sistemi olmasına karşın bazı yavaş seyirli lenfomalarda da modifiye edilerek kullanılmıştır. IPI'nin özellikle kötü prognostik grupta yeterli ayrışım yapmaması genetik veya biyobelirteçlere dayalı prognostik sistemlerin geliştirilmesine gerekçe oluşturmaktadır. Bunlar arasında immünohistokimya ile bazı prognostik belirteçlere bakılması denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Yeni-nesil sekanslama teknolojilerinin girişi, hematolojik malignitelerde yeni mutasyonel hedeflerin keşfine yol açtı. Bunlardan biri de henüz rutinde çalışılmamakta olup fakat klinik çalışmaları devam etmekte olan "Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2)"dir.<sup>5</sup> Enhancer of zeste homolog (EZH2), EZH2 geni tarafından kodlanan bir histon-lizin-N-metiltransferaz enzimidir. DNA metilasyonu ve transkripsiyonel baskılanmada görev alır. EZH2 polcomb baskılayıcı kompleks 2 (PRC2)'nin fonksiyonel enzimatik komponentidir. PRC2 embriyonik gelişim sırasında genlerin epigenetik açıdan korunmasından ve sağlıklı hücre diferansiyasyonundan sorumludur. EZH2 PRC2'nin metilasyon aktivitesini sağlar ve optimal fonksiyonu için gereken proteinleri içerir. Sonuç olarak transkripsiyon baskılanmakta ve tümör süpresör genler susturulmaktadır. EZH2'nin aşırı ekspresyonu ya da mutasyonunda PRC2 oluşturmada da genleri aktive edebilmektedir. Böylece hücre proliferasyonu ile tümör hücrelerinin hayatta kalımını sağlar. Ayrıca WNT sinyal faktörleri ile etkileşerek c-myc ve siklin D1 gibi regülatuar genleri de aktive edebilir. EZH2'nin aktif SET bölümündeki tirozin 641'in fenilalanin mutasyonu H3K27 trimetilasyonu ile sonuçlanır ve bu da lenfoma ile ilişkilendirilmiştir.<sup>6</sup> Dolayısı ile EZH aktivitesini blokajının tümör büyümesini yavaşlatabileceği ve hücre proliferasyonunu azaltabileceği düşünülmektedir. EZH fonksiyonuna farmakolojik müdahale kanser hücrelerinde selektif apoptozisi indüklerken normal hücreler korunur bu

durum onu tercih edilen bir anti-kanser ilaç hedefi yapar.<sup>7</sup> Literatürde EZH2 ile ilgili daha çok agresif lenfomalar üzerine araştırmalar yapılmıştır. Biz bu çalışmamızda düşük dereceli NHL'larda EZH2 ekspresyonu, sıklığı ve prognoz üzerine etkisini araştırdık. Böylece düşük grade non-hodgkin lenfomalarda EZH2 inhibitörlerinin yeni bir tedavi hedefi olabilirliğine katkı sağlamayı umut etmekteyiz.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. NON-HODGKIN LENFOMA**

#### **2.1.1. Tanım**

Non-hodgkin lenfoma (NHL) bağışıklık sisteminde lenf düğümleri, kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerindeki B, T ve natural killer (doğal öldürücü, NK) hücrelerden köken alan klonal lenfoid sistem tümörleridir.<sup>8</sup> Lenfositler, hematopoetik kök hücrelerden gelişir ve hücre yüzey reseptörlerine göre farklı morfolojiler gösterirler.<sup>9</sup> Lenfoid tümör hücreleri, farklılaşma aşamasında duraksamış öncül hücrelerin klonal çoğalmasından oluşan malign formlardır. Kromozomal translokasyonlar, NHL olgularının %90 da gösterilmiştir. Moleküler düzeyde, eşlik eden kromozomal kayıplar ve mutasyonlar olsun ya da olmasın bu translokasyonlar onkojen aktivasyonunu ve/veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır.<sup>9</sup>

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde NHL en sık görülen beşinci malignitedir.<sup>10</sup> Türkiye'de NHL tüm kanserlerin yaklaşık olarak %4'ü ve yine kansere bağlı ölümlerin %4'ünü oluşturmaktadır.<sup>4</sup> Yine ülkemizde NHL erkeklerde 7. kadınlarda ise 8. en sık görülen kanserdir.<sup>4</sup> Sıklığı son 25 yıldır artmaktadır. Her yıl ABD'de yaklaşık 71.000 kişi NHL tanısı almaktadır. Hastalığın insidansı yıllık yüzde 1-2 oranında artmaya devam ederek 1970'lerden bu yana iki katına çıkmaktadır. ABD'de 1973 ile 1995 yılları arasında sıklığı 8/100.000'den 16/100.000'e yaklaşık iki kat artış göstermiştir.<sup>11</sup> Bu artışlar ağırlıklı olarak yüksek dereceli, potansiyel olarak iyileştirilebilir alt tiplerde görülmüştür.<sup>12</sup>



### 2.1.3. Tanı ve Etiyoloji

NHL tanısı, genellikle batında kitle, ektranodal bölge veya lenf nodu olmak üzere ilgili dokunun histopatolojik değerlendirmesine dayanır.<sup>13</sup> NHL'nin alt tipleri histoloji, immünofenotip ve genetik çalışmalar kullanılarak tanımlanır.<sup>13</sup> Genel olarak çeşitli enfeksiyonların, immün yetersizlik ve/veya otoimmün hastalık durumlarının (çölyak, kollajen vasküler hastalıklar), kronik inflamasyon, ailevi zemin, çevresel etkenler, kromozomal anomalilerin, mesleksi maruziyetin (boyacılık, halı kilim dokumacılık, dericilik, bazı ilaçların (fenitoin, digoksin), kimyasal madde maruziyetinin (benzen, fenoksiherbisid, pestisitler), kemoterapi ve radyoterapi öyküsünün lenfoma gelişmesinde etkili olduğuna dair bulgular mevcuttur. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür.(Tablo 1)<sup>14</sup>

**Tablo 1.** Enfeksiyöz etkenler ve ilişkili oldukları lenfoma türleri

|                                                   |                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EBV                                               | Burkitt lenfoma, posttransplant lenfoma, primer beyin lenfoması, Hodgkin lenfoma, ektranodal NK/T hücreli lösemi/lenfoma |
| HTLV-1                                            | Erişkinin T hücreli lösemi/ lenfoması                                                                                    |
| HIV                                               | DBBHL, Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, plazmablastik lenfoma                                                           |
| HCV                                               | Lenfoplazmasitik lenfoma                                                                                                 |
| H.pylori                                          | Gastrik MALT lenfoma                                                                                                     |
| Chlamydia psittaci, C. Pneumoniae, C. trachomatis | Oküler adneksal MALT lenfoma                                                                                             |
| Campylobacter jejuni                              | Alfa ağır zincir ile ilişkili intestinal MALT lenfoma                                                                    |
| HHV-8                                             | Primer efüzyon lenfoması, multisentrik Castleman hastalığı                                                               |

### 2.1.4. Histopatoloji ve Sınıflama

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak heterojen hastalıklardır. Dolayısıyla histopatolojik sınıflama; lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardizasyonu için önemlidir. Güncelleştirilmiş WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2016 sınıflaması Tablo 2'de verilmiştir.

Non hodgkin lenfomalar klinik özelliklerine göre “indolent (yavaş seyirli)” ve “agresif/ çok agresif (hızlı seyirli)” olmak üzere iki gruba ayrılır. Agresif seyir gösteren lenfomalar diffüz büyük B hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma, B ve T

lenfoblastik lösemi/lenfoma ve erişkin T hücreli lösemi/lenfomayı ve diğer bazı periferik T hücreli lenfomaları içerir. Tipik olarak indolent seyir gösteren lenfomalar arasında; folliküler lenfoma, kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma ve splenik marjinal zon lenfoması bulunur.<sup>4</sup>

**Tablo 2.** 2016 WHO'nun matür lenfoid, histiyositik ve dendritik neoplazmları sınıflandırması

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Matür B hücreli Neoplaziler</b>                                                      |
| Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma                                       |
| Monoklonal B hücreli lenfositoz*                                                        |
| B hücreli prolenfositik lösemi                                                          |
| Splenik marjinal zon lenfoma                                                            |
| Hairy cell lösemi                                                                       |
| Splenik B hücreli lenfoma /lösemi,                                                      |
| <i>Sınıflandırılmayan tip splenik diffüz kırmızı pulpanın küçük B hücreli lenfoması</i> |
| <i>Hairy cell lösemi varyant</i>                                                        |
| <i>Lenfoplazmositik lenfoma</i>                                                         |
| ▪ Waldenström makroglobulinemisi                                                        |
| Önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati (MGUS), IgM*                                   |
| μ ağır zincir hastalığı                                                                 |
| γ ağır zincir hastalığı                                                                 |
| α ağır zincir hastalığı                                                                 |
| Önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati (MGUS), IgG/A*                                 |
| Plasma hücreli myelom                                                                   |
| Soliter kemik plazmositomu                                                              |
| Ekstraosseöz plazmositom                                                                |
| Monoklonal immunoglobulin depo hastalıkları*                                            |
| Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoması (MALT lenfoma)        |
| Nodal marjinal zon lenfoma                                                              |
| <i>Pediyatrik nodal marjinal zon lenfoma</i>                                            |
| Foliküler lenfoma                                                                       |
| ▪ İn situ folliküler neoplazi*                                                          |
| ▪ Duodenal-tip folliküler lenfoma*                                                      |
| Pediyatrik-tip folliküler lenfoma*                                                      |
| <i>IRF-4 rearanjmanı gösteren büyük B hücreli lenfoma*</i>                              |
| Primer kütanöz follikül merkez hücreli lenfoma                                          |
| Mantle hücreli lenfoma                                                                  |
| ▪ İn situ mantle hücreli neoplazi*                                                      |
| Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), NOS                                             |
| ▪ Germinal merkez B hücreli tip*                                                        |
| ▪ Aktive B hücreli tip*                                                                 |
| T hücresinden/histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma                              |
| Primer santral sinir sisteminin diffüz büyük B hücreli lenfoması                        |
| Primer kütanöz DLBCL, bacak tipi                                                        |
| EBV <sup>+</sup> DBBHL, NOS*                                                            |
| <i>EBV<sup>+</sup> mukokütanöz ülser*</i>                                               |
| Kronik inflamasyon ilişkili DLBCL                                                       |
| Lenfomatoid granülomatozis                                                              |
| Primer mediastinal (timik) büyük B-hücreli lenfoma                                      |
| İntravasküler büyük B-hücreli lenfoma                                                   |
| ALK <sup>+</sup> büyük B-hücreli lenfoma                                                |
| Plazmablastik lenfoma                                                                   |

|                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primer effüzyon lenfoması                                                                                 |
| <i>HHV8<sup>+</sup> DBBHL, NOS*</i>                                                                       |
| Burkitt lenfoma                                                                                           |
| <i>11q aberasyonlu Burkitt-benzeri lenfoma*</i>                                                           |
| MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanı gösteren yüksek dereceli B-hücreli lenfoma*                          |
| Yüksek dereceli B-hücreli lenfoma, NOS*                                                                   |
| DLBCL ve klasik tip Hodgkin lenfoma arasında özellikler gösteren sınıflandırılmayan tip B-hücreli lenfoma |
| <b>Matür T ve NK neoplaziler</b>                                                                          |
| T hücreli prolenfositik lösemi                                                                            |
| T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi                                                                |
| <i>NK hücreleri ilişkili kronik lenfoproliferatif hastalık</i>                                            |
| Agresif NK hücreli lösemi                                                                                 |
| Sistemik EBV <sup>+</sup> çocukluk çağıının T hücreli lenfoması*                                          |
| Hidra vaksiniform benzeri lenfoproliferatif hastalık*                                                     |
| Erişkinlerin T hücreli lösemi/lenfoması                                                                   |
| Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip                                                               |
| Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma                                                                     |
| Monomorfik epiteliotropik intestinal T hücreli lenfoma*                                                   |
| <i>Gastrointestinal yolun indolent T hücreli lenfoproliferatif hastalığı*</i>                             |
| Hepatosplenik T hücreli lenfoma                                                                           |
| Subkütanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma                                                           |
| Mikozis fungoides                                                                                         |
| Sezary sendromu                                                                                           |
| Primer kütanöz CD30 <sup>+</sup> T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar                                  |
| Lenfomatoid papülosis                                                                                     |
| Primer kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma                                                           |
| Primer kütanöz gama-delta T hücreli lenfoma                                                               |
| <i>Primer kütanöz CD8<sup>+</sup> agresif epidermotropik sitotoksik T-hücreli lenfoma</i>                 |
| <i>Primer kütanöz akral CD8<sup>+</sup> T-hücreli lenfoma *</i>                                           |
| <i>Primer kütanöz CD4<sup>+</sup> küçük/orta boyutta T-hücreli lenfoproliferatif hastalık*</i>            |
| Periferik T hücreli lenfoma, NOS                                                                          |
| Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma                                                                     |
| <i>Foliküler T hücreli lenfoma*</i>                                                                       |
| <i>TFH fenotipinde nodal periferik T hücreli lenfoma*</i>                                                 |
| Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK <sup>+</sup>                                                        |
| Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK <sup>-</sup>                                                        |
| <i>Meme implant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma*</i>                                            |

Geçici antiteler italik olarak listelenmiştir. \*2008 sınıflamasından farklı.

### 2.1.5. Klinik Değerlendirme ve Evreleme

Yeni tanı NHL hastasının değerlendirilmesi, kesin histolojik alt tip, hastalığın kapsamı ve alanları (lokalize veya ileri; nodal veya ektranodal) ve hastanın genel sağlık durumu belirlemelidir. Amaç, klinik ve patolojik evreyi, tedaviyi ve büyük ölçüde prognozu belirleyen hastalığın derecesini değerlendirmektir.<sup>4</sup>

İlk doku biyopsisinde NHL tanısı konulduktan sonra, aşağıdaki temel laboratuvar testlerin yapılması gereklidir.<sup>15</sup>

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı,
- Tam kan sayımı, periferik kan yayması,
- Eritrosit sedimentasyon hızı,
- Kan biyokimyası: Glukoz, kan üre azotu, kreatinin, laktat dehidrogenaz, ürik asit, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, albümin, bilirubin,
- Beta 2 mikroglobulin düzeyleri (indolent lenfoma hastalarında),
- Viral serolojik değerlendirme (hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, HIV virüsü),
- Özellikle immünokemoterapi sonrası hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle hastalar değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.
- ECOG performans değerlendirmesi,
- Gebelik testi,
- Elektrokardiyografi ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu),
- Merkezi sinir sistemi tutulumu kuşkusu olan hastalarda beyin omurilik sıvısı incelemesi ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme,
- İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar,
- Serum protein elektroforezi,
- RT uygulanacak hastalarda tiroid uyarıcı hormon, serbest T3 ve T4 (THD ve uptodate lymphoma staging ).

Lugano sınıflaması, NHL'li hastalar için kullanılan mevcut evreleme sistemidir. Lugano sınıflaması, ilk olarak 1974'te Hodgkin lenfoma için geliştirilen ve 1988'de değiştirilen Ann Arbor evreleme sistemine dayanmaktadır.<sup>16,17</sup> Ann Arbor evreleme sistemi, hastalığın anatomik yayılımına ve eşlik eden sistemik semptomların varlığına dayanır.<sup>18</sup> Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması) Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Ann Arbor Evreleme Sistemi (Lugano sınıflaması )

| Evre       | Tutulum                                                                                                | Ekstranodal (E) tutulum                                |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Erken Evre |                                                                                                        |                                                        |
| 1          | Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu                                                               | Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon           |
| 2          | Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu                                     | Evre 1veya 2 nodal yayımlı sınırlı ekstranodal tutulum |
| 2 Bulky*   | Yukarıdaki gibi bulky lezyonla evre 2 hastalık                                                         | -                                                      |
| İleri Evre |                                                                                                        |                                                        |
| 3          | Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum | -                                                      |
| 4          | Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum                                                                  | -                                                      |

Not: Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumu olan lenfomalar için pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi ile, olmayan lenfomalar içinse bilgisayarlı tomografi ile belirlenmiştir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.

Evre II bulky\* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.

Bulky\* hastalık: En büyük çapı 10 cm'in üzerinde olan kitle ya da arka/ön akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.

## 2.2. İNDOLENT SEYİRLİ LENFOMALAR

### 2.2.1. Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma

#### 2.2.1.1.Epidemiyoloji

Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL) Batı ülkelerinde en sık görülen lösemi tipi olarak bilinir ve tüm erişkin lösemilerinin %20-30'unu oluşturur. Hastaların önemli bir kısmı asemptomatiktir. ABD'de 2006-2009 verilerine göre 4.1/100.000-yıl sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.<sup>19</sup> Avrupa ve ABD'de görüldüğü ortanca yaş 72'dir.<sup>19</sup> Ülkemizde ortanca yaş 63 bulunurken, olguların %24'ünün 55 yaşın altında olduğu bildirilmektedir.<sup>20,21</sup> Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülür. SLL tüm NHL'ların %5'inden daha azını oluşturur.

#### 2.2.1.2.Tanı

KLL Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında küçük lenfositik lenfoma ile (small lymphocytic lymphoma-SLL) birlikte olgun "B" hücreli neoplaziler arasında yer alır.<sup>22</sup> Bu iki hastalık ortak kökenli, aynı hastalığın farklı klinik davranışlı şekilleri olarak görülmektedir. DSÖ tarafından KLL'nin oluşturduğu lösemik tablo nedeniyle SLL'den farklılaştığı ifade edilmektedir.<sup>22</sup> SLL'de klinik

olarak lenf bezi tutulu ön plandadır, periferik kan tutulumu geri plandadır, fakat hastalığı oluşturan hücreler immünotipik olarak KLL'den farklı değildir. SLL klinik olarak yavaş seyirli bir lenfoma gibi davrandığından tedavi yaklaşımında da bu özelliği dikkate alınır.

**KLL tanısı aşağıdaki kriterlere göre konur:<sup>23</sup>**

- 1- Çevresel kanda  $> 5,000/mm^3$  monoklonal B lenfosit varlığı. Dolaşımdaki B lenfositlerin klonalitesi akım sitometri ile doğrulanmalıdır.
- 2- Çevresel kandaki lösemik hücreler dar sitoplazmalı, yoğun çekirdekli, çekirdekçik içermeyen, küçük olgun lenfositlerdir. Büyük, atipik lenfositler veya prolenfositler görülebilmekle birlikte oranı %55'i aşmamalıdır.

**SLL tanısı aşağıdaki kriterlere göre konur:<sup>24</sup>**

- 1- Lenfadenomegali (lenf bezi tutulumu)
- 2- Periferik kanda B lenfosit sayısı  $<5,000/mm^3$
- 3- Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopenilerin bulunmaması

KLL hücreleri B hücre yüzey belirteçleri (CD19, CD20 ve CD23 ) dışında CD5 de taşır. Yüzey immünotoglobulin, CD20 ve CD79b normal B lenfositlere göre daha düşük ifade edilir. Lösemik hücre klonu kappa veya lambda hafif zincirlerinden birini taşır.

**2.2.1.3.Evrelleme ve Risk Değerlendirmesi**

Evrelemede Rai ve Binet olmak üzere iki risk sınıflaması kullanılmaktadır.<sup>25,26</sup> (Tablo 4) Ayrıca erken evrede prognozu belirleyebilecek genetik prognostik faktörler de kullanılmaktadır.<sup>27</sup> 17p delesyonuna sahip hasta grubu ortalama 2 yıllık sağkalım ile en kötü prognoza sahiptir. Bir diğer kötü prognostik faktör de 11q delesyonudur (Tablo 5).

**Tablo 4. KLL’de evreleme**

| A) Rai evreleme sistemi |                                                                   |                      |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Rai Evre                | Klinik Özellikler                                                 | Medyan Sağkalım(yıl) |
| 0                       | Lenfositoz (kan veya kemik iliği)                                 | >10                  |
| 1                       | Lenfositoz + lenfadenomegali                                      | 7                    |
| 2                       | Lenfositoz + splenomegali veya hepatomegali, +/- LAP              | 7                    |
| 3                       | Lenfositoz + anemi (Hb < 11 g/dL)                                 | 1,5                  |
| 4                       | Lenfositoz +trombositopeni (< 100 x 10 <sup>9</sup> /L) +/- anemi | 1,5                  |

\* Modifiye Rai Evreleri : Evre 0:Düşük risk, Evre I-II: Orta risk, Evre III-IV: Yüksek risk

| B) Binet evreleme sistemi |                                                  |                     |                      |
|---------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| Binet Evre                | Kan Sayımları                                    | Tutulu Alan Sayısı* | Medyan Sağkalım(yıl) |
| A                         | Hb > 10g/dL, Plt > 100 x 10 <sup>9</sup> /L      | <3                  | >10                  |
| B                         | Hb > 10g/dL, Plt > 100 x 10 <sup>9</sup> /L      | ≥3                  | 5                    |
| C                         | Hb < 10g/dL, veya Plt < 100 x 10 <sup>9</sup> /L | -                   | 2                    |

\*Servikal, aksiller, inguinal bölge, dalak, karaciğer: Her biri ayrı birer lenfoid alan olarak sayılır.

**Tablo 5. Genetik risk faktörleri.<sup>28</sup>**

| Genetik İşaretler               | Prognoz          |
|---------------------------------|------------------|
| Del (17p) ve/veya p53 mutasyonu | Yüksek risk      |
| Del (11q)                       | Orta-yüksek risk |
| Trizomi 12                      | Orta risk        |
| Del 13q                         | Düşük risk       |
| NOTCH1 mutasyonu*               | Orta-yüksek risk |
| SF3B1 mutasyonu*                | Orta-yüksek risk |
| BIRC3 mutasyonu*                | Yüksek risk      |

\*Zorunlu olmayan ancak gelişmiş merkezlerde önerilen moleküler parametreler.

#### 2.2.1.4.Tedavi

Erken evre ve asemptomatik hastalarda yapılan tedavilerin sağkalım avantajı gösterilememiştir.<sup>28,29</sup> KLL tedavi edilebilir bir hastalık olmaması, hastaların genellikle ileri yaşta olması ve yavaş seyirli bir hastalık olması nedeniyle asemptomatik erken evre hastalar tedavi edilmemelidir.

Ulusal Kanser Enstitüsü Kronik Lösemi Çalışma Grubu Tedavi Başlama Kriterleri:<sup>23</sup>

- Progresif kemik iliği yetersizliği bulguları [anemi hemoglobin (Hb)<10 gr/dl) ve/veya trombositopeni (trombosit <100,000/mm<sup>3</sup>)],
- Masif (kot altı 6 cm) veya progresif veya semptomatik splenomegali
- Masif lenf düğümü (uzun aksında 10 cm) veya progresif veya semptomatik lenfadenopati,

- Lenfosit ikiye katlanma süresinin 6 aydan kısa olması (Lenfosit sayısının  $30,000/\text{mm}^3$  altında olan hastalarda daha uzun takip gerekmektedir),<sup>30</sup>
- Steroid veya diğer standart tedavilere iyi yanıt vermeyen otoimmün hemolitik anemi ve/veya trombositopeni,
- Hastalığa bağlı semptomlar (6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, ciddi yorgunluk, infeksiyon olmadan iki haftadan uzun süren  $38^\circ\text{C}$  üzerinde ateş veya bir aydan uzun süren infeksiyon olmadan gelişen gece terlemesi),
- Mutlak lenfosit sayısı tek başına tedavi endikasyonu değildir. Hafif düzeyde stabil ve asemptomatik sitopenileri (Nötrofil  $<1000/\text{mm}^3$ , Hg $<10$  gr/dl, Trombosit  $<100,000/\text{mm}^3$ ) olan hastalar tedavisiz yakın izlenebilir.

Tedavi seçimi hastanın yaşı, performans durumu, komorbidite ve FISH analiz verilerine göre yapılmalıdır.

Yetmiş yaş altı del (17p) mutasyonu bulunmayan hastaların birinci sıra tedavisinde kreatinin klirensi normal ve kümülatif hastalık değerlendirme [cumulative illness rating scale (CIRS)] skoru düşük olup performansı iyi hasta grubuna giren ve del (17p) mutasyonu olmayan hastalar fludarabin, siklofosfamid, rituksimab (FCR), kombinasyonu ile tedavi edilmelidir.<sup>31</sup> Genç hasta grubunda FCR, R-bendamustine göre daha iyi yanıt oranları sunar iken 65 yaş üstü hasta grubunda yüksek toksisite nedeniyle R-bendamustin tercih edilebilir.<sup>32</sup> Diğer tedavi seçenekleri arasında fludarabin, rituksimab (FR), pentostatin, siklofosfamid, rituksimab (PCR) bulunmaktadır.

Yetmiş yaş üstü ek hastalığı bulunan del (17p) mutasyonu bulunmayan hastaların birinci sıra tedavisinde obinutuzumab+klorambusil, ofatumumab+klorambusil, rituksimab+klorambusil veya klorambusil monoterapisi önerilir.<sup>33</sup>

Del (17p)/p53 mutasyonu bulunan hastaların birinci sıra tedavisinde ibrutinib önerilmektedir(34). Bu gruptaki hastalar arasında genç olanlar ve ek hastalığı olmayanlar, ilk basamak veya nükste allojenik kemik iliği nakline aday olabilirler.<sup>35</sup> Del (17p)/p53 mutasyonu olanlarda alemtuzumabın etkili bir ajan



olduğu bilinmesine rağmen yüksek yan etki profili, ulaşılmasındaki güçlükler ve alternatif ajanların varlığı nedeniyle daha az kullanılmaktadır.<sup>36</sup> Venetoklaks, 17p delesyonu olan en az bir kez tedavi almış erişkin KLL hastalarının tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır.<sup>37</sup>

## **2.2.2. Mantle Hücreli Lenfoma**

### **2.2.2.1.Epidemiyoloji**

Batı toplumlarında tüm lenfomaların %6-9'unu oluşturmaktadır ve yıllık görülme sıklığı 1-2/100,000'dir. Erkeklerde daha sık görülmektedir.<sup>38</sup> Ekstranodal tutulum sıktır. En sık kemik iliği, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası, ve gastrointestinal (GI) tutulum gözlenir. Bazı hastalarda lenfomatoid polipozis görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir.

### **2.2.2.2.Tanı**

Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Biyopsi alınamayacak zor olgularda çekirdek (core) biyopsi uygulanabilir.

#### **Mantle Hücreli Lenfomanın Klinik Tipleri:**

1. Klasik mantle hücreli lenfoma (MHL): Mutasyonsuz ya da mutasyonlu B hücrelerinden oluşur ve genellikle SOX11 ekspresyonu görülür. Tipik olarak lenf nodu ve diğer ektranodal bölge tutulumuyla seyreder. Ek moleküler veya sitogenetik bozuklukların edinilmesi sonucunda agresif blastoid ya da pleomorfik MHL gelişimi görülebilir.
2. Lösemik nodal olmayan MHL: IGHV mutasyonu bulunan SOX11 (-) B hücrelerinden gelişir. Periferik kan, kemik iliği ve dalak tutulumu görülür. Genellikle klinik olarak indolent seyir gösterir. Ancak, TP53 mutasyonu gelişmesi durumunda çok agresif gidişli bir hastalığa dönebilir.<sup>39</sup>

### 2.2.2.3.Histopatoloji

Üç tip tanımlanmıştır.(40).

**Klasik tip:** Dar sitoplazmalı, küçük, çentikli, düzensiz çekirdeğe sahip monoton hücrelerin genişlemiş folikül mantle zon alanlarında, nodüler veya diffüz tutulumu izlenir. Bazı olgularda monoton, yuvarlak çekirdekli küçük hücreler bulunur.

**Pleomorfik tip:** Geniş sitoplazma, farklı şekil ve boyutta çekirdek morfolojisi bulunur

**Blastoid tip:** Dar sitoplazma, küçük düzensiz çekirdek, ince granüler kromatin ve sık mitoz içeren hücreler izlenir.

#### İmmünohistokimyasal Özellikler:

Klasik fenotip;

- CD20+, CD5+, IgD+, BCL2+, Siklin D1 (CCND1)+, CD23-, CD10-, BCL6,
- Akım sitometri ile CD200 negatifliğinin gösterilmesi kronik lenfositik lösemi (KLL) ayırımında kullanılabilir.<sup>41</sup>
- CCND1 negatif olgularda SOX11 (Klon MRQ-58) incelenmelidir. SOX11 pozitifliği tanıyı destekler.<sup>40</sup>

#### Proliferasyon İndeksi:

Bağımsız prognostik özellik olarak belirlenmiştir. Ki-67 nükleer boyanması ile incelenir. Tüm morfolojik tiplerde Ki-67 pozitifliği sadece neoplastik hücrelerin olduğu alanlarda değerlendirilerek indeks % olarak patoloji raporunda tanıdan sonra verilmelidir. Proliferasyon indeksinin >%30 olması kötü prognostik özelliklerdendir.<sup>42</sup>

#### Moleküler İnceleme:

CCND1 geni ile IgH geni translokasyonu [t (11;14) (q13;q32)] şeklindeki mutasyon hastalığın karakteristik özelliğidir. Tanı yaklaşımı sıralamasında CCND1 negatif olgularda SOX11 immünohistokimyasal olarak pozitif ise veya SOX11 çalışma imkanı yoksa floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile

mutasyon incelenmelidir. Geniş bir yelpazede varyant mutasyonları kapsamak ve doku kesitlerinde değerlendirme hatalarını önlemek için CCND1 çiftli ayrılma (dual break-apart) problemleri tercih edilmelidir. Çok seyrek CCND1 negatif olguda CCND2 (Siklin D2) ve CCND3 (Siklin D3) mutasyonları da görülebilir.<sup>40</sup>

#### **Agresif Gidişi Destekleyen Özellikler:**

Ki-67 indeksi %30'un üzerinde ise agresif gidiş beklenmektedir. Yüksek proliferasyonlu veya morfolojik olarak pleomorfik-blastoid tiplerde ek olarak P53 immünohistokimyasal olarak pozitif bulunabilir. P53 ile %20'nin üzerinde neoplastik hücrede kuvvetli pozitiflik dikkate alınmalıdır. Yüksek proliferasyonlu olgularda MYC geni mutasyonları bulunabilir. FISH yöntemi ile MYC amplifikasyonu, MYC translokasyonu break-apart prob kullanılarak incelenmelidir.<sup>40</sup>

#### **2.2.2.4.Evreleme ve Risk Değerlendirmesi**

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 4).<sup>38</sup> Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu incelenmelidir. PET kemik iliği tutulumunu göstermede yeterli değildir.<sup>43</sup> Prognostik değerlendirme için MHL uluslararası prognostik indeks (MIPI) hesaplanır. (Tablo 6)<sup>44</sup>

#### **İndolent Seyirli Hastalar**

Mantle hücreli lenfoma genellikle agresif gidişatlı olsa bile bir grup hastada indolent seyir görülebilir. İndolent seyirli hastaların büyük çoğunluğu lösemik veya nodal tutulum göstermeyen sadece kemik iliği tutulumu ve splenomegali ile seyreden hastalardır. Bu tablonun en önemli belirteci SOX11 negatifliğidir. Bunun dışında düşük tümör yükü olan ve Ki-67 proliferasyon indeksi <%10 olan hastalarda da indolent seyir gözlenebilir.<sup>45</sup> Ancak, indolent seyri gösteren kesin bir belirteç olmaması nedeniyle bu hastaların tedavisiz izlenirken yakın takibi uygun olacaktır.<sup>46</sup>

**Tablo 6.** Mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi Risk Sınıflaması.<sup>41</sup>

| Puan | Yaş (yıl) | ECOG | LDH       | Lökosit (/mm <sup>3</sup> ) |
|------|-----------|------|-----------|-----------------------------|
| 0    | <50       | 0-1  | <0,67     | <6,700                      |
| 1    | 50-59     | -    | 0,67-0,99 | 6,700-9,999                 |
| 2    | 60-69     | 2-4  | 1,00-1,49 | 10,000-14,999               |
| 3    | >70       | -    | ≥1,50     | ≥15,000                     |

Her prognostik faktör için 0-3 puan verilir ve en fazla 11 puan toplanabilir. 0-3 puan; Düşük risk, 4-5 puan; orta risk, 6-11 puan; yüksek risk olarak sınıflandırılırlar. LDH normal değere oranlanarak değerlendirilir.

| Skor | Risk grubu  | Ortalama sağkalım | 5 yıllık tam sağkalım |
|------|-------------|-------------------|-----------------------|
| 0-3  | Düşük risk  | -                 | 60                    |
| 4-5  | Orta risk   | 58                | 35                    |
| 6-11 | Yüksek risk | 37                | 20                    |

### 2.2.2.5.Tedavi

Hem indolent, hem de agresif non-hodgkin lenfoma özelliklerini taşır. Standart bir tedavi yaklaşımı günümüzde yoktur. Tedavi stratejileri hastanın performansı, hastalığın seyri, MIPI ve doz yoğun tedavi yaklaşımlarının uygulanabilirliğine göre yapılmalıdır.<sup>4,46</sup>

Hastaların az bir kısmı erken evrede (evre 1- 2)başvurur. Kısaltılmış kemoterapi ve radyoterapi(RT) kombinasyonu uygun bir tedavi seçeneğidir.<sup>47</sup> Yüksek tümör yükü veya kötü prognostik risk faktörleri olan evre I-II hastalarda, ileri evre hastalara uygulanan agresif tedaviler uygulanabilir. Kitlenin yeri ve yan etkiler gözetilerek konsolidasyon amaçlı RT planlanabilir.<sup>48</sup>

İlk basamak tedavi sonrası parsiyel yanıt elde edilen ya da progresyon görülen hastalarda ilk basamakta sadece RT aldıysa kemoterapi; RT eşliğinde ya da RT olmaksızın kemoterapi aldıysa ikinci basamak tedavilerden biri önerilir. İlk tedavi sonrası tam remisyona giren ve sonrasında relaps görülen hastalarda ise ilk basamakta sadece RT aldıysa kemoterapi; RT eşliğinde yada RT olmaksızın kemoterapi aldıysa ikinci basamak tedavilerden biri önerilir.

Bulky evre 2 hastalık ve evre 3-4 hastalık tedavisinde genç fit hasta ise; semptomatik ve yüksek tümör yükü olan asemptomatik hastalar, tanı konmasını takiben tedavi edilmelidir. Tedavi risk faktörleri ve yakınmalar gözetilerek bireyselleştirilmelidir.

İndüksiyon rejimi olarak alterne rituksimab (R), siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon/deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (RCHOP/R-DHAP) NORDIC rejimi ardışık RCHOP/R, ifosfamid, karboplatin ve etoposid (RICE), R-DHAP tedavileri uygulanarak sonrasında yanıt alınan hastalara yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği nakli tedavisi uygulanabilir.<sup>49-52</sup> Birinci basamak tedavide R-Hyper-CVAD (siklofosamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon) rejiminin yanıt oranları başarılı görünse de yüksek yan etki profili vardır ve kök hücre mobilizasyonunda sıkıntılar yaşanabilir.<sup>53-55</sup> R-DHAP bazlı indüksiyon tedavisi ve YDK-OKİT sonrası R idamesi hem progresyonsuz sağkalım hem de tüm sağkalımı arttırmaktadır ve OKİT sonrası R idamesi standart yaklaşım olmalıdır.<sup>52</sup> Allojenik kök hücre naklinin birinci basamak tedavide yeri yoktur.<sup>56</sup>

Hastalığın ileri yaşlarda görülmesinden dolayı birçok hasta doz yoğun tedavileri almaya uygun değildir. Uygulanacak kemoterapilere R eklenmesi tedavi yanıtını, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerini uzatmıştır.<sup>57</sup> Bu nedenle R-CHOP veya R-bendamustin ilk tedavi seçenekleridir.<sup>58,59</sup> R-CHOP sonrası R idamesi progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma katkısı olması nedeniyle iki ayda bir, hastalıkta progresyon olmaması durumunda iki yıl boyunca önerilmektedir.<sup>60</sup> Kemoterapi sonrası RİT ile idame, progresyonsuz sağkalımı uzatmakla birlikte R idame ile elde edilen sonuçlara ulaşamamaktadır.<sup>61</sup>

Nüks eden hastalarda tekrarlayan odaktan yeniden biyopsi yapılarak incelenmesi önerilmektedir. Erken nüks eden (<12-24 ay) hastalarda çapraz dirençten kaçınmak için daha önce aldığı ajanlar dışında bir kombine rejim ile tedavi düzenlenmelidir.<sup>62</sup> İlk remisyon 6 aydan uzun sürdüyse R kurtarma protokolünde tekrar kullanılabilir.

### **2.2.3. Marjinal Zon Lenfoma**

#### **2.2.3.1. Epidemiyoloji**

Marjinal zon lenfoma (MZL), indolent lenfomalar arasında 3. en sık görülen lenfoma alt tipidir. Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) tipi NHL'lerin %7'sini

oluşturmaktadır. Ortanca görülme yaşı 60 yaştır ve kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla görülür.<sup>63</sup>

Üç ana alt tipi vardır:<sup>13</sup>

1. MALT tipi ektranodal MZL
2. Splenik MZL (SMZL)
3. Nodal MZL (NMZL)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflaması iki yeni antiteyi bu gruba eklemiştir. Non-kronik lenfositik lösemi monoklonal B-lenfositoz ve henüz taslak antite olarak tanımladığı, sınıflandırılmayan splenik B-hücre lösemi-lenfoması (SLLU). SLLU alt grubunda; splenik diffüz kırmızı pulpanın küçük B-hücreli lenfoması (SDRPL) ve hairy cell variant (HCL-v) iki taslak antite olarak yer almaktadır.<sup>1</sup>

Ektranodal MZL (MALT), MZL'nin %65'ini, SMZL %20'sini, NMZL ise %5'ini oluşturur.<sup>64</sup>

#### **2.2.3.2.Gastrik MALT Lenfoma**

##### **Tanı**

Tanı daha çok mide biyopsi örneklerinden konur. Tanı için immünohistokimya paneli CD20, CD10, CD5, cyclin D1 boyalarını içermelidir.

Aktif *H. pylori* immünohistokimya ile gösterilemez ise üre nefes testi, seroloji ve/ veya dışkıda antijen testi ile de dışlanmalıdır.<sup>65</sup> Rutin histoloji ve immünohistokimya çalışmalarına ek olarak t(11;18) (p21;p21) tayini antibiyotik tedavisine muhtemelen yanıtı kalacak hastaları öngörmede faydalı olabilir.<sup>65</sup>

Evreleme amaçlı mideden çok sayıda biyopsi alınması önem taşır. Endoskopik ultrason mide duvar kalınlığını ve lokal lenf nodlarını belirlemek amacıyla önerilir. Uluslararası prognostik indeks (IPI) bu hasta grubunda yeterli bilgi vermemektedir. Hastalar ayrı bir evreleme sistemine sahiptir. Lugano gastrointestinal lenfoma evreleme sistemi çoğunlukla kullanılan evreleme sistemidir.<sup>66</sup>

## **Tedavi**

### **a. Lokalize HP (+) Mide MALT Lenfoması (Lugano Evreleme Sistemi Evre I-II)**

HP eradikasyonuna genelde iyi yanıt verirler. Tedaviden 6 hafta sonra 2 hafta PPI almadığı dönemde yapılan invazif olmayan bir yöntem olan üre nefes testinde HP eradikasyon sağlanamadıysa ikinci sıra eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır.<sup>65</sup>

### **b. Lokalize HP (-) Mide MALT Lenfoması (Lugano Evreleme Sistemi Evre I-II)**

HP eradikasyonu bu hasta grubuna da uygulanmalıdır ancak bu grubun HP eradikasyonuna yanıtının çok daha az olacağı gerçektir.<sup>65</sup> Onkolojik tedavi yaklaşımı antibiyoterapiden 2-3 ay sonra yapılan endoskopi kontrolünde hastalık devam etmesi durumunda düşünülmelidir.<sup>65</sup> Lokalize hastalıkta radyoterapi tercih edilen tedavi yöntemidir. Radyoterapi yapılamayacak hastalarda alkileyici ajanlar (klorambusil vb.), pürin analoglarının Rituksimab ile kombinasyonları uygulanabilir. Tedaviye rituksimab eklenmesi progresyonsuz sağkalımı iyileştirmekle birlikte genel sağkalıma bir etkisi bulunmamıştır.<sup>67</sup>

### **c. Sistemik Hastalığı Olan Mide MALT Lenfoması (Lugano Evreleme Sistemi Evre III-IV)**

Bu grup hasta kanaması, semptomu yoksa ve bulky tümörü bulunmuyorsa tedavisiz izlenebilir, aksi halde kemoterapi ve/ veya immünoterapi ile tedavi edilmelidir. Siklofosfamid, klorambusil, fludarabin, rituksimab monoterapileri veya KİT (rituksimab+klorambusil, R-bendamustin) kombinasyonu kullanılabilir. Tedaviye rituksimab eklenmesinin genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir.<sup>67</sup> Nüks marjinal zon lenfomada ibrutinib onay almıştır.<sup>68</sup>

## **Nongastrik MALT Lenfoma**

Akciğer, meme, tiroid, barsaktan kaynaklanan lezyonlarda tanı amaçlı girişimde kitlenin tümüne eksizyon komorbiditeye yol açmayacaksa yapılan cerrahi rezeksiyon tümörün tümünü içerebilir. Cerrahi sınırlarda tümör mevcut ise radyoterapi düşünülebilir. Seçili hastalarda tedavisiz izlem ve tek ajan

ritukimab tedavisi uygulanabilir. Deride MZL tanısı olan hastalarda tedavi çoğunlukla gerekmezken, cerrahi sınırı negatif olan eksizyonlar tedavi edici olabilir. Kemoterapi sadece ileri evre hastalarda uygulanmalıdır. Evre III-IV olan hastalar foliküler lenfoma gibi tedavi edilmelidir. Diffüz büyük B hücreli lenfomaya (DBBHL) transforme olan hastalar DBBHL rehberinde önerildiği şekilde tedavi edilmelidir. (THD 2018).

#### **2.2.3.3. Splenik Marjinal Zon Lenfomada Tedavi**

HCV birlikteliği sıklıkla eşlik etmektedir ve HCV tedavisi ile SMZL'de iyileşme görülebilir.<sup>69</sup> Semptomatik splenomegalisi olanlarda tedavi seçenekleri arasında; splenektomi, kemoterapi, tek ajan rituksimab veya KİT yer alır. Fit hastalarda splenomegaliye bulky lenfadenomegali eşlik etmiyorsa splenektomi tercih edilmelidir. Tek ajan rituksimab ile %90'a varan yanıt oranı sağlanır ve yaklaşık %50 hastada tam yanıt elde edilir.<sup>70</sup> Kemoterapi cerrahi uygulanamayacak hastalarda veya cerrahi sonrası progresif hastalıkta gündeme gelebilir. Kemoterapi tedavisi alkilleyici ajanlar (klorambusil veya siklofosfamid), fludarabin veya rituksimab bazlı rejimler ile olabilir.<sup>71,72</sup> Bendamustin, cerrahiye aday olmayan hasta grubunda etkinlik ve güvenlik profili ile öne çıkan alternatiflerdendir.<sup>73</sup> Rituksimaba kemoterapi eklenmesi sonucu çok etkilememektedir.<sup>74</sup>

#### **2.2.3.4. Nodal Marjinal Zon Lenfomada Tedavi**

NMZL, HCV ile birlikte görülebilir ve HCV (+) hastalarda kemoterapi kararı öncelikle anti-viral tedavi değerlendirildikten sonra verilmelidir.<sup>75</sup> IPI ve FLIPI, NMZL'lı hastalarda riski öngörebilmektedir. NMZL için tedavide bir görüş birliği bulunmamasına karşın foliküler lenfomaya benzer stratejiler önerilmektedir.<sup>74</sup> Erken evre hastalıkta cerrahi ve radyoterapi uygulanabilir. İleri evre asemptomatik hastalıkta bekle-gör yaklaşımı, semptomatik hastalıkta oral alkilleyici ilaçlar, pürin analogları ve kemoimmünoterapi (KİT) (R-CVP, R-CHOP, R-Benda) hastalığı kontrol altına almakta oldukça etkilidir. Antrasiklin içeren



kemoterapi protokolleri yüksek tümör yükü olan hastalar için tercih edilmelidir. Bendamustin ve rituksimab kombinasyonu indolent lenfomalarda R-CHOP ile aynı etkinlikte bulunması nedeniyle ilk sıra tedavide tercih edilebilir.<sup>59</sup> Dirençli ve/veya tekrarlayıcı hastalığı olan genç hastalarda OKİT tedavisi değerlendirilebilir.<sup>76</sup>

## **2.2.4. Folliküler Lenfoma**

### **2.2.4.1 Epidemiyoloji**

Foliküler lenfoma (FL), ikinci sıklıkta görülen bir Hodgkin dışı lenfoma alt tipi olup Batı dünyasında görülme sıklığı yüksektir ve 7/100,000 oranında saptanmaktadır.<sup>77</sup>

### **2.2.4.2 Tanı**

Tanı için mutlaka eksizyonel lenf nodu biyopsisi tercih edilmelidir. Lenfoid neoplazilerin DSÖ klasifikasyonu 2016 revizyonunda FL ile ilgili başlığın altında beş alt grup tanımlanmıştır: 1) *In situ* foliküler neoplazi, 2) Duodenal tip FL, 3) Pediatrik-tip FL, 4) IRF4 rearanjmanı ile birliktelik gösteren büyük B-hücreli lenfoma, 5) Primer kutanöz folikül merkez lenfoma.<sup>1</sup> FL her büyük büyütme alanındaki sentroblast (büyük çentiksiz folikül hücresi) sayısına göre grade 1, 2 ve 3 olarak ayrılır; grade 3 olgular 3A ve 3B olmak üzere ikiye ayrılır. Grade 1, 2 ve 3A benzer histolojik ve moleküler özellikler taşır ve yavaş bir seyir izler. Grade 3B ise histolojik olarak diffüz büyük B hücreli lenfomaya benzer, farklı moleküler özellikler gösterir ve klinik olarak daha agresiftir.

### **2.2.4.3. Evreleme ve Risk Değerlendirmesi**

Evrelemede Ann Arbor evreleme sistemi kullanılır (Tablo 4).<sup>38</sup> PET/BT nodal ve ektranodal alanlar için evrelemenin doğruluğunu artırır ve FL'de rutin evreleme için önerilmelidir.<sup>78,79</sup> Risk değerlendirme için FL uluslararası prognostik indeks (FLIPI) kullanılmalıdır. Revize FLIPI-2 (beta-2 mikroglobulin,

lenf nodu çapı, kemik iliği tutulumu ve hemoglobin düzeyi) progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerine bilgi veren tedavi ihtiyacı olan hastalar için önerilmektedir (Tablo 7). Yakın zamanda, yedi aday genin mutasyon durumunu (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11) temel alarak bir klinikogenetik risk skoru (m7-FLIPI) geliştirilmiştir; ancak kullanımı rutin klinik pratiğe henüz yerleşmemiştir.<sup>80</sup>

**Tablo 7.** Folliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks

| Parametre               | FLIPI-1              | FLIPI-2                     |
|-------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Lenf nodu               | >4 lenf nodu bölgesi | >6 cm                       |
| Yaş                     | >60                  | >60                         |
| Serum belirteç          | Normalden yüksek LDH | Yüksek Beta-2 Mikroglobulin |
| Evre                    | Ann-Arbor 3-4        | Kemik iliği tutulumu        |
| Hemoglobin              | <12 g/dl             | <12 g/dl                    |
| Beş yıllık sağkalım (%) |                      |                             |
| Düşük risk (0-1)        | 91                   | 79                          |
| Orta risk (2)           | 78                   | 51                          |
| Yüksek risk (3-5)       | 53                   | 20                          |

FLIPI: Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks, LDH: laktat dehidrogenaz

#### 2.2.4.4. Tedavi

Sınırlı kitlesel olmayan evre 1-2 hastalığı olan az sayıda hastada radyoterapi küratif potansiyele sahiptir. Tümör yükü yüksek olan, kötü klinik veya biyolojik prognostik özellikleri olan veya lokal RT uygulanamayan (örneğin; akciğer, karaciğer) hastalarda ileri evre hastalıkta olduğu gibi sistemik kemoterapi tercih edilebilir.<sup>81</sup>

İleri evre III ve IV hastalığı olan FL'li olguların büyük çoğunluğunda küratif tedavi modalitesi henüz bulunmamaktadır. Tedavi B semptomları, sitopeni, bulky hastalık, organ disfonksiyonu, asit, plevral effüzyon veya hızlı lenfoma progresyonu gibi semptomlar geliştiğinde başlanmalıdır. Tedavi endikasyonu olan ileri evre hastalarda başlangıç kemoterapisine rituksimab (R) eklenmesinin genel sağkalım üzerine avantajı gösterilmiştir.<sup>59,82,83</sup> Tam yanıt ve daha uzun hastalıksız sağkalım elde etmek için R, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) ve R-bendamustin verilmelidir.<sup>84</sup> R-siklofosfamid,

vinkristin, prednizolon (R-CVP) uygulanabilir. R-CVP ile PFS R-CHOP'ye göre daha düşüktür.<sup>85</sup>

## **2.2.5. Lenfoplazmositik Lenfoma**

### **2.2.5.1.Tanım**

Lenfoplazmositik lenfoma (LPL), küçük B lenfositleri, plazmositoid lenfositler ve plazma hücrelerinin neoplazmidir.<sup>86</sup> Genellikle kemik iliğini, bazen lenf nodları ve dalağı infiltre eder. Kemik iliği tutulumu ve immünoglobulin M (IgM) monoklonal gammapatisi varlığı ile “Waldenström makroglobulinemisi (WM)” olarak isimlendirilir. Kemik iliği infiltrasyonu difüz, interstisiyel veya nodüler paternde olabilir. LPL'ların çoğu WM olup, IgA, IgG veya nonsekretuar olanlar %5 in altında grubu teşkil eder.<sup>87</sup>

### **2.2.5.2. Epidemiyoloji**

ABD ve Batı Avrupa'da hematolojik malignitelerin %1-2 sini oluşturmaktadır. İnsidansı yılda milyonda %8,3 kadardır.<sup>88</sup> Asya'da insidans yaklaşık 10 kat daha düşüktür. Görülme yaşı ortalama 65 olup hastaların %50-60 ı erkektir.<sup>88</sup>

### **2.2.5.3. Etiyoloji**

LPL vakaların çoğunda sporadik bir hastalık gibi görünsede bazı durumlarda ailesel eğilim vardır. WM hastalarının birinci derece akrabaları WM gelişimi için 20 kat artış riskine sahiptir.<sup>89</sup> LPL olarak sınıflandırılan nadir durumlarda, karışık (tip II) bir kriyoglobulinemi ve eşzamanlı hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu gösterilmiştir.<sup>90</sup>

#### 2.2.5.4. Tanı ve immünofenotip

WM tanısının odağını kemik iliğinin plazmositoid/plazma hücre farklılaşması bulguları olan küçük lenfositlerle tutulumunun biyopsi ile gösterilmesi oluşturur. Sitogenetik inceleme gerekli olmasa da, IgM myelomu varlığını 14q32 translokasyonlarının belirlenmesiyle aydınlatmak için yararlıdır.

Lenf nodları ve kemik iliği, farklı olgunlaşma aşamalarındaki B serisi hücrelerle infiltredir. Lenfoma hücreleri tipik olarak CD19, CD20, CD22 ve CD79a'yı eksprese ederken, CD5, CD10 ve CD23'ü etmezler; bu da foliküler lenfoma, KLL ve mantle hücreli lenfomadan ayırır. Bununla birlikte CD5, CD10 ve CD23'ün vakaların %10-20'sinde görülebilmesi, tanıyı ekarte ettirmez.<sup>86,87</sup> WM vakalarının %90'ı, WM'ı diğer lenfoma subtipleri ve IgM multipl myelomundan ayırt edebilecek MYD88 geninde L265P nokta mutasyonu için pozitifdir.<sup>91</sup> Hastalık patogenezi ile ilişkili sorumlu mutasyonun bulunmasına rağmen, MYD88 L265P nokta mutasyonunun nodal marjinal zon lenfomalarda da bulunabileceği bilindiğinden mutasyonun gösterilmesi WM tanısını kesinleştiren bir bulgu olarak değerlendirilmemelidir.<sup>92</sup> MYD88 mutasyonu bulunmayan LPL olguları da bildirilmektedir. Bu olgularda CXCR4 mutasyonunun bulunduğu ve daha kötü prognoz ilişkisi tanımlanmıştır.<sup>93</sup>

Tanı sırasında organ büyüklüğü ve adenopati değerlendirmesi için ultrason ve/veya bilgisayarlı tomografi yapılması gereklidir. Büyük hücreli lenfoma transformasyonundan şüphelenilmiyorsa PET taramasının rutin bir rolü yoktur.<sup>87</sup>

#### 2.2.5.5. Klinik Özellikler

LPL'lı hastaların klinik sunumu değişkendir ve tümör infiltrasyonu (lenfadenopati, organomegali, sitopeni) veya monoklonal protein üretimi (hiperviskozite, nöropati) ile ilgili semptomları içerebilir. Hastaların %15-20 sinde lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülebilir.<sup>94</sup> Hastaların % 70'inden fazlası tanı anında kemik iliği tutulumu nedeniyle evre IV hastalığına sahiptir.<sup>94</sup> Hiperviskozite teşhis sırasında hastaların %15'inden azında gözlenir.

Semptomlar başağrısı, görme bulanıklığı, burun kanaması, konjestif kalp yetmezliğinde alevlenme şeklinde olup, genellikle IgM seviyesi >3000 mg/dL olduğunda ortaya çıkar. Göz dibi incelemesi mutlaka yapılmalıdır.

#### 2.2.5.6. Prognoz

WM için median toplam yaşam süresi 5-6 yıldır. Hastalığın indolent tabiatına rağmen prognoz belirli faktörlere bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Kendine özgü klinik, histopatolojik, hücre yüzeyi ve genetik karakteristikleri, prognostik özelliklerin de ayrıca belirlenmesini gerektirmiştir.<sup>95</sup> Son yıllarda geliştirilen; “WM için uluslararası prognostik skarlama sistemi (IPSSWM)”, hastaları “düşük”, “orta” ve “yüksek” risk gruplarına kategorize etmektedir (Tablo 8). Bu sistem tedavi gereksinimini ortaya koymamakta olup, bu durum klinik bazda kararlaştırılır.

**Tablo 8.** WM için uluslararası prognostik skarlama sistemi (IPSSWM)

| Risk faktörü                      | Puan           |            |        |
|-----------------------------------|----------------|------------|--------|
| Yaş > 65                          | 1              |            |        |
| Hemoglobin < 11,5 g/dl            | 1              |            |        |
| Trombosit < 100 x 10 <sup>9</sup> | 1              |            |        |
| B2 mikroglobulin > 3 mg/dl        | 1              |            |        |
| Ig M >7 gr/dl                     | 1              |            |        |
| Risk grubu                        | Düşük          | Orta       | Yüksek |
| Puan                              | 0-1 (yaş dışı) | 2 veya yaş | >2     |
| 5 yıllık yaşam(%)                 | 87             | 68         | 36     |

#### 2.2.5.7. Tedavi

Tedaviye başlama kararı IgM proteininin seviyesine göre değil, belirti ve bulgulara göre verilir. Asemptomatik hastalarda tedavi gerekmez.<sup>96</sup> Anemi, hiperviskozite semptomları, sitopeniler, belirgin nöropati, lenfadenopati ve hepatosplenomegali, amiloidoz, soğuk aglutinin hastalığı, kryoglobulinemi ve hastalık transformasyonu tedavi gerektirir.<sup>87</sup> Medikal olarak uygun, semptomatik hastalarda genellikle rituksimab veya rituksimab/kemoterapi kombinasyonları verilir. Alkileyici ajanlar, nükleozid analogları ve bortezomib kemoterapide

kullanılabilen unsurlardır. Ofatumumab, rituksimab intoleransı olan hastalarda tek veya kombinasyon içinde verilebilir. Semptomatik hiperviskozite varsa ve IgM >5g/dL ise tedaviden, özellikle rituksimab veya ofatumumabdan önce plazmaferez yapılmalı ve IgM'in yakın takibi ile gerektiğinde tekrarlanmalıdır.<sup>97</sup>

### 2.3. Lenfoma Patogenezi ve Biyolojisi

NHL'lar, % 85-90'ı B lenfositleri kalanının da T ve NK lenfositlerinden kaynaklandığı heterojen bir kanser grubudur.<sup>98</sup> Lenfomaların gelişebileceği mekanizmaları anlamak için, normal B hücresi olgunlaşması sırasında meydana gelen olaylar göz önünde bulundurulmalıdır. NHL hücreleri, B veya T lenfosit gelişiminin herhangi bir evresinde meydana gelen duraksama ve aşırı proliferasyon sonucu oluşur ve çoğunlukla o farklılaşma evresinde normal olarak beklenen morfolojik/ immünolojik özelliklere benzer özellikler gösterir.<sup>4</sup> Normal B hücre gelişiminde immatür B hücreler yüzeylerinde immünglobülin M (IgM) ve IgD eksprese eden olgun, naif (antijenle karşılaşmamış) B hücrelere dönüşerek kemik iliğini terk eder ve önce dolaşıma oradan da çevresel lenfoid dokulara geçerler. Çoğunlukla yüzeylerinde CD5 eksprese etmeleri ile tanınan bu hücreler istirahat halindedir (uyarılmamış durumda); özellikle primer lenfoid foliküllere ve foliküllerin dış bölgelerine (mantle zone) yerleşirler. Primer lenfoid dokularda antijenle karşılaşmamış bu hücre grubunun habis proliferasyonu mantle hücreli lenfomaya neden olur. Çevresel lenfoid dokularda toplanan CD5(+), yüzey IgM, IgD(+) naif hücrelerin bir sonraki olgunlaşma evresine geçmesi için antijenik uyarı gereklidir. Antijenle karşılaşma sonucu naif B hücrelerde blastik transformasyon oluşur. Yüzey IgD ekspresyonlarını kaybeden blastik hücreler primer folliküllerin merkezlerine doğru göç ederek burada yerleşik foliküler dendritik hücrelerin (antijen sunan hücreler) çevresinde germinal merkezleri oluştururlar. Germinal merkezlerde daha sonra immünoglobulin sınıf değişimi (class switching) gerçekleşir ve bazı sentrositlerde IgM, IgG veya IgA'ya dönüşür. Antijenik uyarı sonrası germinal merkezlerde gerçekleşen bu süreçte meydana gelen beklenmedik mutasyonlar, aksama veya duraksamalar bu evrede yer alan hücrelerden foliküler lenfoma,

Burkitt lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma gibi kanserlerin ortaya çıkmasına neden olur. B hücre gelişimi sentrositlerin germinal merkezdeki T hücreler ve foliküler dendritik hücrelerle etkileşimi sonucu BCL6 ekspresyonunu kaybetmeleri ve plazma hücresi veya bellek hücrelerine dönüşerek perifoliküler bölgeye (marjinal bölge) yerleşmeleri ile tamamlanır. Marjinal zon lenfoma, MALT lenfomalar, KLL/ SLL, lenfoblastik lenfoma, multipl miyelom ve bazı difüz büyük B hücreli lenfomalar bu bölgeden kaynaklanan kanserlerdir.<sup>4</sup>

İmmünoglobulin ve T hücre reseptörü genlerinin yanı sıra, diğer proto-onkojenlerdeki mutasyonlar, epigenetik değiştiriciler ve karyotipik anormallikler de NHL'de sıklıkla görülür.<sup>99</sup> Sitogenetik ve moleküler genetik anormallikler, hematolojik malignitelerde neredeyse evrenseldir, ancak akut lösemisinin aksine, lenfomada mutasyonlar tanıdan ziyade prognostik olarak kullanılır. NHL'de görülen bazı tekrarlayan mutasyonlar prognostik olarak önemlidir ve uygun tedavinin seçimine yardımcı olur.<sup>99</sup> Daha önemlisi, yeni moleküler hedefli tedaviler mevcut olduğunda, bu genetik değişiklikler de potansiyel terapötik hedefler olabilir. Derin RNA dizilim teknikleri kullanan çalışmalar, DBBHL'nın % 30 ve FL vakalarının % 90'ının histon modifikasyonu ile ilgili genlerde somatik mutasyonlar taşıdığını göstermektedir. Bunlar arasında histon asetilasyonuna katkıda bulunan MEF2B ve CREBBP ve bir histon metiltransferazı kodlayan KTM2D (daha önce MLL2) gibi genler bulunur.<sup>100</sup>

Her ne kadar KLL patognomonik bir mutasyona sahip olmasa da, sitogenetik anormallikler yaygın olarak bulunur. 17p13 delesyonu, 11q22-23 delesyonu, TP53 genini içeren, NOTCH1 ve SF3B1 genlerini etkileyen mutasyonlar kötü prognoz ilişkilidir.<sup>101</sup> İzole 13q14 delesyonu bulunması iyi prognoz ilişkilidir. İmmünoglobulin ağır zincir değişken bölge (IGHV) genlerinin mutasyon durumu da KLL'de prognostik öneme sahiptir. Mutasyona uğramamış IGHV genleri taşıyan hastalar mutasyona uğramış IGHV genleri ile karşılaştırıldığında daha kötü bir prognoza sahiptir.<sup>101</sup>

Son zamanlarda bazı çalışmalar FL hastalarının, epigenomik düzenlemede yer alan transkripsiyon faktörlerini ve proteinleri kodlayan genlerde mutasyonlar taşıdığını da göstermiştir (EZH2, ARID1A, EP300)<sup>78,100</sup>

Bu bulgular, kromatin yapısındaki değişikliklerin FL'de önemli bir patojenik rol oynadığını göstermektedir.

Mantle hücreli lenfomaların % 95'inden fazlası CCND1 (siklin D1'i kodlayan) ve IGH genini içeren bir t(11; 14) (q13; q32) translokasyonuna sahiptir. Mantle hücreli lenfomaların % 5'inden azı siklin D1 negatif ve CCND1-IGH rearanjmanı yoktur.<sup>99</sup> TP53, CCND1, NOTCH1 ve NOTCH2 mutasyonları, yüksek proliferatif oranlar ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir.<sup>102</sup>

Ekstranodal MZL'da, t (11; 18) (q21; q21), t (14; 18) (q32; q21) ve t (1; 14) (p22; q32) gibi translokasyonlar dahil bir dizi genetik anormallik oluşabilir. SMZL ve NMZL, EMZL ile karşılaştırıldığında çok daha az yaygındır. Kromozom 7q delesyonu, 3q amplifikasyonu, NOTCH2 ve KLF2 mutasyonları, SMZL sık görülür. NMZL'da 3 veya 18 kromozom amplifikasyonu ve 6q23 delesyonu sıklıkla görülür.<sup>99</sup>

LPL'de birçok tekrarlayan mutasyon görülür; en yaygın olanı MYD88 L265P mutasyonu (% 90'dan fazla vakalar) ve bunu takiben CXCR4 ve ARID1A mutasyonlarıdır.<sup>92</sup> CXCR4 geninin mutasyonları daha agresif hastalık ve ibrutinib'e dirençle ilişkilidir.<sup>93</sup> LPL nadiren büyük B hücreli lenfomaya ilerleyebilir ve bu gibi durumlar genellikle TP53 mutasyonu ile ilişkilidir.<sup>103</sup>

NHL'nın moleküler ve sitogenetik karakterizasyonundaki ilerlemenin önümüzdeki yıllarda hızlı bir şekilde devam etmesi ve bu hastalığın sınıflandırmasını, prognostikleşmesini ve terapötikliğini önemli ölçüde iyileştirmesi beklenmektedir.<sup>99</sup>

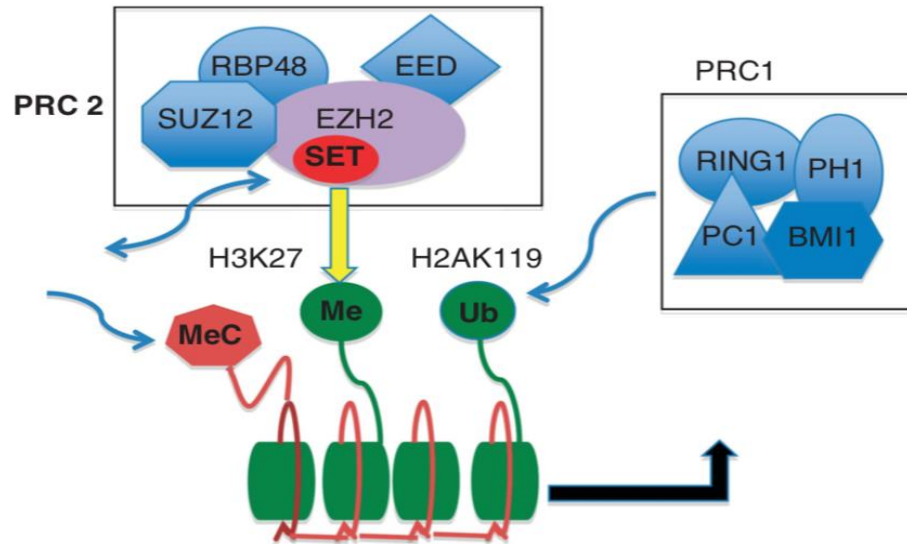
## **2.4. ENHANCER OF ZESTE HOMOLOG 2 (EZH2)**

Epigenetik, DNA sekansının doğrudan değiştirilmesinden başka genom fonksiyonunu değiştirebilen kalıtsal mekanizmalar topluluğu olarak tanımlanır. Epigenetik veya kromatin bazlı düzenleme, normal gelişim ve kanser durumlarında gen ekspresyonunun kontrolüne katkıda bulunur. Kromatin lifleri içeren nükleozomal alt birimler içine DNA'nın paketlenmesi ve sıralanmasından sorumlu olan histon proteinleri, N-terminal kuyruklarında sıklıkla kovalent olarak modifiye edilir. Bu histon 'işaretleri' histon, modifiye amino asit, polipeptit



zincirindeki konumu ve modifikasyonun doğası, örneğin, metilasyon veya asetilasyon (örneğin, histon H3'ün lizin 27'sindeki trimetilasyonu H3K27me3 olarak kısaltılır) ile tanımlanır. Bu işaretlerin DNA transkripsiyonunu ve diğer DNA fonksiyonlarını kontrol ettiği ve “histon kodu” veya daha doğrusu “histon dili” olarak bilindiği düşünülmektedir.<sup>104</sup> Nükleozom yapısı ve / veya fonksiyonundaki değişiklikler, histon modifiye edici enzimlerin aktivitesinden kaynaklanır. En iyi tarif edilenlerden biri, H3K27me3'ü oluşturmak için histon H3'ün lizin 27'sinin trimetile edilmesinden sorumlu histon metiltransferaz enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2)'dir.<sup>105</sup> EZH2, kanserde yeni tedavi hedefleri olasılığı sunduğundan, büyük klinik ve bilimsel ilgiyi öne çıkaran çeşitli kromatin düzenleyici proteinlerden biridir.<sup>106</sup>

Enhancer of zeste homolog (EZH2), EZH2 geni tarafından kodlanan bir histon-lizin-N-metiltransferaz enzimidir. DNA metilasyonu ve transkripsiyonel baskılanmada görev alır. EZH2 polcomb baskılayıcı kompleks 2 (PRC2)'nin fonksiyonel enzimatik komponentidir.<sup>5</sup> Bir polcomb grubu (PcG) proteini olan EZH2, birlikte çok alt üniteli bir polcomb baskılayıcı kompleks 2 (PRC2)'yi oluşturan diğer proteinlerle (EED, SUZ12 ve RBBP4) birlikte çalışır. PRC2, polcomb aracılı gen baskılamasını başlatmak için bir takım mekanizmalar yoluyla etki eder (Şekil 1).<sup>5</sup> Mekanizmalar, transkripsiyonel sistemlerin RNA polimeraz II ve kromatin sıkıştırması yoluyla, transkripsiyon faktörlerinin erişimini ve etkisini engelleyen doğrudan inhibisyonunu içerir.<sup>107</sup> EZH2'nin ayrıca, DNA metil transferazları için bir alım platformu olarak hareket ederek DNA metilasyonunu kolaylaştırdığı da öne sürülmüştür.<sup>108</sup>



**Şekil 1.** EZH2'nin transkripsiyonel baskının düzenlenmesindeki etkileşimleri ve etkileri Polycomb kompleksi 2 (PRC2), EZH2 alt ünitesinin SET alanı yoluyla H3K27'ye metiltransferaz aktivitesi uygular. Bu, H2AK119'u ubikuitine eden DNA metiltransferazların (DNMT) ve PRC1'in alımı dahil çeşitli mekanizmalar yoluyla transkripsiyonel baskı ile sonuçlanır.

Önemli olarak, 3-9 değişkenlik süpresörünün trimetilasyonunu takiben, EZH2'nin enhancer of zeste ve trithoraks (SET) bölgesi, histon işareti H3K27me<sub>3</sub>, H2AK119'un ubikuitinasyon yoluyla gen baskısını korumak için hareket eden ikinci bir polycomb kompleksi olan PRC1'i almak için bir yerleştirme bölgesi olarak işlev görür.<sup>109</sup> Kromatin modülasyon mekanizmalarındaki sapmalar, kanser başlatılmasında ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynar.<sup>110</sup> Çok sayıda çalışma, EZH2'nin onkogen gibi davrandığını ve çeşitli kanser türlerinde aşırı eksprese edildiğini ve son zamanlarda yapılan çalışmalarda, EZH2'nin, bazı neoplastik hücrelerin proliferasyonunu ve agresifliğini desteklemesine rağmen, birçok hematolojik malignitede de önemli bir rol oynadığını göstermektedir.<sup>6</sup> EZH2'nin aşırı ekspresyonu prostat kanseri, mesane kanseri, meme kanseri, hepatosellüler karsinomlar, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri, beyin tümörleri, gastrik tümörler, özefagus kanserleri, pankreas kanserleri, melanomlar, böbrek tümörleri gibi birçok solid tümörlerde bildirilmiştir.<sup>111-113</sup> EZH2'nin aktif SET bölümündeki tirozin 641'in fenilalanine mutasyonu H3K27 trimetilasyonu ile sonuçlanır ve bu da lenfoma ile ilişkilendirilmiştir.<sup>113-115</sup> Foliküler lenfomaların yaklaşık% 7'sinde ve diffüz büyük B hücreli lenfomaların% 22'sinde, tekrarlayan somatik mutasyonlar,

EZH2'nin katalitik SET alanı içindeki tirozin 641'de (Y641) tanımlanmıştır.<sup>116</sup> Ayrıca çeşitli miyelodiplastik sendrom ve miyeloproliferatif neoplazmların % 10 - 23'ünde, kronik miyelomonositik lösemide % 5 ve miyelofibrozun% 13'ünde tanımlanmıştır.<sup>117,118</sup> Dolayısı ile EZH2'nin farmakolojik inhibisyonu H1K27me3 seviyelerinin azalmasına ve EZH2 hedef genlerinin up-regülasyonu eşliğinde G1 fazında hücre döngüsün durmasına ve ardından hücre apoptozisine neden olur. Böylece tümör büyümesini yavaşlatabileceği ve hücre proliferasyonunu azaltabileceği düşünülmektedir.<sup>7</sup> EZH2 fonksiyonuna farmakolojik olarak karışılması kanser hücrelerinde selektif apoptozisi indüklerken normal hücrelere dokunmaz bu da onu son derece çekici bir anti-kanser ilaç hedefi yapar.<sup>119</sup> Bu konuda çalışmalar faz 1 ve 2 aşamasında olup devam etmektedir.

### 3. MATERİYAL VE METOT

Çalışmamıza 2009-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen patolojik tanısı bulunan 153 indolent seyirli NHL'lı vaka seçilmiştir. 12 vakanın parafin bloklarının yetersiz olması nedeniyle çalışmaya alınamamıştır. Kalan 141 hastanın tanı anındaki yaş, cinsiyet, tümörün histopatolojik tipi, tutulum yeri, klinik evresi, aldıkları tedaviler, tedaviye yanıt, son hastalık durumu, EZH2 ekspresyon oranı değerlendirilmiştir.

Histopatolojik olarak düşük dereceli lenfoma tanısı almış olgulardan immünohistokimya için 5 mikron kalınlığında kesitler elde edildi. EZH2 antikor, dilüsyonlar ve optimum boyama tekniği uygun pozitif kontrol kullanılarak ayarlandı. EZH2 için kontrol olarak reaktif germinal merkez içeren tonsil kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyama için polilisinli lamlara alınan dokular 1:75 dilüsyonda Ventana marka BenchMark XT model otomatik immünohistokimya boyama cihazında ultraView Universal DAP Detection Kit (Ventana) ile EZH2 (11) Mouse Monoclonal Antibody (415M-15, CELL MARQUE), H&E uygulandı ve immünohistokimyasal örnekler iki patolog tarafından Olympus BX46 marka ışık mikroskopunda değerlendirildi. İmmünohistokimyasal analizler iki farklı şekilde değerlendirildi; EZH2 nükleer pozitifliği boyanma şiddetine göre; 0: boyanma izlenmedi; +1: zayıf boyanma, +2: orta şiddette boyanma, +3: güçlü boyanma olarak kabul edildi. Boyanma yoğunluğuna göre de yüzdesel değerlendirme yapıldı ; %30 ve üstü pozitif kabul edilirken, <%30 negatif olarak kabul edildi.

Çalışmamız 05.10.2018 tarihli ve 81 sayılı toplantısında alınan 10 nolu karar ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır. 18.02.2019 tarihinde TTU-2018-11241 Proje numarası ile Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmesi uygun bulunmuştur.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test ve Mann Whitney-U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında ise Ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi ve grup karşılaştırmalarında Log rank test kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin saptanması için Cox Regression Analiz uygulandı. Veriler n ve yüzde olarak, ortalama $\pm$ SS ve medyan (min-maks) olarak özetlendi. İstatistiksel önem düzeyi  $p<0.05$  olarak alındı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 programı kullanıldı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Tanımlayıcı Özellikler

Bu çalışmada 2009-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen 141 indolent NHL'lı vaka incelenmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların 47'si (%33,3) kadın, 94'ü (%66,7) erkek hastalardan oluşmaktadır. Hastaların ortalama yaşı  $56 \pm 12,18$  (28-87) olarak saptandı. Hastaların 59'u KLL (%41,8), 36'ı MCL (%25,5), 18'i Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma (%12,8), 16'ı FL (%11,3), sekizi tipi tanımlanamayan düşük dereceli lenfoma (%5,7), dördü WM (%2,8) idi. Olgular Ann-Arbor evreleme sistemine göre evre 1-2-3-4 olmak üzere 4 evreye ayrıldı. Buna göre altı olgu (%4,3) evre 1, sekiz olgu (%5,7) evre 2, 14 olgu (%10) evre 3, 112 olgu (80%) evre 4 idi. Bir hastanın evre bilgisine ulaşılammıştır. Hastaların incelenen biyopsi materyal yerleri olarak lenf nodu 85 (%60,3), kemik iliği 31 (%22), diğer ekstranodal bölgeler 25 (%17,7) olarak saptandı. Hastaların laboratuvar ve klinik özellikleri tablo 9'da sunulmuştur.

**Tablo 9.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

|                    |                                            | n (%)     |
|--------------------|--------------------------------------------|-----------|
| Cinsiyet           | Kadın                                      | 47(33,3)  |
|                    | Erkek                                      | 94(66,7)  |
| Yaş grupları       | 0-44 yaş                                   | 25(17,7)  |
|                    | 45-54 yaş                                  | 37(26,2)  |
|                    | 55-64 yaş                                  | 48(34,0)  |
|                    | 65 + yaş                                   | 31(22,0)  |
| Kororbidite sayısı | 0                                          | 76(55,1)  |
|                    | 1                                          | 41(29,7)  |
|                    | 2                                          | 14(10,1)  |
|                    | 3                                          | 7(5,1)    |
| Tanı               | KLL                                        | 59(41,8)  |
|                    | MCL                                        | 36(25,5)  |
|                    | FL                                         | 16(11,3)  |
|                    | WM                                         | 4(2,8)    |
|                    | Tipi tanımlanamayan düşük dereceli lenfoma | 8(5,7)    |
|                    | Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma           | 18(12,8)  |
| Evre               | 1                                          | 6(4,3)    |
|                    | 2                                          | 8(5,7)    |
|                    | 3                                          | 14(10,0)  |
|                    | 4                                          | 112(80,0) |
| Biyopsi yerleri    | Lenf Nodu                                  | 85(60,3)  |
|                    | Kemik İliği                                | 31(22,0)  |
|                    | Diğer Ekstranodal Bölgeler                 | 25(17,7)  |

#### 4.2. İmmünohistokimyasal sonuçlar ve hastalık durumu

Hastaların klinik prognozunu etkileyen faktörler ve prognoz durumu tablo 10'da izlenmektedir. İmmünohistokimya yöntemi ile bakılan EZH2 boyanma yüzdesine göre 94(%66,7) hastada negatif, 47(%33,3) hastada pozitif boyanma saptanmıştır. EZH2 boyanma şiddetine göre 102(%72,3) hastada negatif boyanma, 39(%27,7) hastada pozitif boyanma saptanmıştır. Hastalar risk durumuna göre 3 gruba ayrılmıştır, %28,4'ü yüksek risk grubunda iken %33,3'ü orta risk grubunda, %38,3'ü düşük risk grubundadır. Son hastalık durumlarına bakıldığında 51'i (%36,2) remisyon, 37'si (%26,2) progrese hastalık, 20'si (%14,2) asemptomatik hastalık, 17'si (%12,1) stabil hastalık, 16'sı (%11,3) nüks hastalık idi. Retrospektif olarak değerlendirilen hastaların 85'i yaşıyordu (%60,3), 56'ı (%39,7) ölmüştü.

**Tablo 10.** Hastaların immünohistokimyasal sonuçları ve hastalık durumu

|                               |                                       | n (%)     |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| <b>EZH2 boyanma yüzdeleri</b> | Negatif                               | 94(66,7)  |
|                               | Pozitif                               | 47(33,3)  |
| <b>EZH2 boyanma şiddeti</b>   | Negatif                               | 102(72,3) |
|                               | Pozitif                               | 39(27,7)  |
| <b>Risk skoru (IPI)</b>       | Düşük                                 | 54(38,3)  |
|                               | Orta                                  | 47(33,3)  |
|                               | Yüksek                                | 40(28,4)  |
| <b>Son Hastalık Durumları</b> | Remisyon                              | 51(36,2)  |
|                               | Asemptomatik Hastalık                 | 20(14,2)  |
|                               | Stabil Hastalık                       | 17(12,1)  |
|                               | Progrese Hastalık                     | 37(26,2)  |
|                               | Nüks hastalık                         | 16(11,3)  |
| <b>Son Durum</b>              | Sağ                                   | 85(60,3)  |
|                               | Öldü                                  | 56(39,7)  |
| <b>Prognoz</b>                | Şifa                                  | 73(51,8)  |
|                               | Öldü veya Nüks veya Progrese hastalık | 68(48,2)  |

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin prognoza göre dağılımı tablo 11'de izlenmektedir. Tabloya göre kadınların 37'si (%78,7) yaşıyor iken, 10'u (%21,3) ölmüş idi, erkeklerin 48'i (%51,1) yaşıyor iken, 46'sı (%48,9) ölmüş idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0,02$ ). KLL hastalarının 39'u(%66,1)'i yaşıyor iken 20'si (%33,9) ölmüş idi, MCL hastalarının 14'ü(%38,9) yaşıyor iken 22'si (%61,1) ölmüş idi, FL hastalarının 10'u (%62,5)

yaşıyor iken altısı (%37,5) ölmüş idi, WM hastalarının üçü (%75) yaşıyor iken biri (%25) ölmüş idi, tipi tanımlanamayan düşük dereceli lenfoma hastalarının yedisi(%87,5) yaşıyor iken biri(%12,5) ölmüş idi, Ekstranodal MZL hastalarının 12'si (%66,7) yaşıyor iken altısı (%33,3) ölmüştü(p=0,054). Evreye göre prognoz durumuna baktığımızda ise evre 1-2 olguların evre 3-4 olgulara göre sağkalımı daha fazla bulundu(p=0,18).

Ekstranodal tutulum sayısı arttıkça sağkalım oranlarının düştüğü saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,003). Tanı anında üç veya daha fazla lenf nodu tutulumu olan hastaların sağkalımları daha az lenf nodu tutulum sayısına sahip olan hastalara göre düşük bulundu (p=0,001). Hastaların biyopsi yerleri lenf nodu, kemik iliği ve diğer ekstranodal bölgeler idi. Biyopsi yerleri ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulguya saptanmadı(p=0,053).

**Tablo 11.** Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin prognoza göre dağılımı

|                               |                                               | Prognoz |        |      |        | p-değeri |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|---------|--------|------|--------|----------|
|                               |                                               | YAŞIYOR |        | ÖLDÜ |        |          |
|                               |                                               | n       | %      | n    | %      |          |
| Cinsiyet                      | Kadın                                         | 37      | (78,7) | 10   | (21,3) | 0,002*   |
|                               | Erkek                                         | 48      | (51,1) | 46   | (48,9) |          |
| Yaş                           | 0-44 yaş                                      | 18      | (72,0) | 7    | (28,0) | 0,547    |
|                               | 45-54 yaş                                     | 20      | (54,1) | 17   | (45,9) |          |
|                               | 55-64 yaş                                     | 28      | (58,3) | 20   | (41,7) |          |
|                               | 65 + yaş                                      | 19      | (61,3) | 12   | (38,7) |          |
| Kororbidite<br>sayı           | 0                                             | 52      | (68,4) | 24   | (31,6) | 0,094    |
|                               | 1                                             | 19      | (46,3) | 22   | (53,7) |          |
|                               | 2                                             | 9       | (64,3) | 5    | (35,7) |          |
|                               | 3                                             | 3       | (42,9) | 4    | (57,1) |          |
| Tanı                          | KLL                                           | 39      | (66,1) | 20   | (33,9) | 0,054    |
|                               | MCL                                           | 14      | (38,9) | 22   | (61,1) |          |
|                               | FL                                            | 10      | (62,5) | 6    | (37,5) |          |
|                               | WM                                            | 3       | (75,0) | 1    | (25,0) |          |
|                               | Tipi tanımlanamayan düşük<br>dereceli lenfoma | 7       | (87,5) | 1    | (12,5) |          |
|                               | Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma              | 12      | (66,7) | 6    | (33,3) |          |
| Evre                          | Evre 1+2                                      | 11      | (78,6) | 3    | (21,4) | 0,180    |
|                               | Evre 3                                        | 10      | (71,4) | 4    | (28,6) |          |
|                               | Evre 4                                        | 63      | (56,3) | 49   | (43,8) |          |
|                               |                                               |         |        |      |        |          |
| Biyopsi yeri                  | Lenf nodu                                     | 45      | (52,9) | 40   | (47,1) | 0,053    |
|                               | Kemik iliği                                   | 24      | (77,4) | 7    | (22,6) |          |
|                               | Diğer ekstranodal bölgeler                    | 16      | (64,0) | 9    | (36,0) |          |
| Kemik iliği<br>tutulumu       | Yok                                           | 13      | (56,5) | 10   | (43,5) | 0,840    |
|                               | Var                                           | 60      | (58,8) | 42   | (41,2) |          |
| Ekstranodal<br>tutulum sayısı | 0                                             | 20      | (76,9) | 6    | (23,1) | 0,003*   |
|                               | 1                                             | 58      | (62,4) | 35   | (37,6) |          |
|                               | 2                                             | 6       | (28,6) | 15   | (71,4) |          |
| LAP Sayısı                    | Yok                                           | 24      | (85,7) | 4    | (14,3) | 0,001*   |
|                               | 1 bölge                                       | 23      | (67,6) | 11   | (32,4) |          |
|                               | 2 bölge                                       | 17      | (58,6) | 12   | (41,4) |          |
|                               | 3 ve üstü sayıda bölge                        | 19      | (40,4) | 28   | (59,6) |          |



Hastaların immünohistokimyasal sonuçlarının ve risk durumunun prognoza göre dağılımı tablo 12’de izlenmektedir. Hastaların EZH2 boyanma şiddetine göre pozitif boyananların 19’u (%48,7) yaşıyor iken 20’si (%51,3) ölmüş idi, negatif boyananların 66’sı (%64,7) yaşıyor iken 36’sı (%35,3) ölmüş idi(p=0,083). Hastaların EZH2 boyanma yüzdesine göre pozitif boyananların 21’i (%44,7) yaşıyor iken 26’sı (%55,3) ölmüş idi, negatif boyananların 64’ü (%68,1) yaşıyor iken 30’u (%31,9) ölmüş idi(p=0,007). EZH2 boyanma oranı arttıkça sağkalımın düştüğü bulundu. Hastaları risk skoruna göre incelediğimizde ise; yüksek risk skorunun orta risk skoruna göre, orta risk skorunun ise düşük risk skoruna göre sağkalımlarının daha düşük olduğu bulundu(p=0,001). Hastaların son hastalık durumlarına bakıldığında progrese ve nüks olan hastaların remisyon, asemptomatik hastalık ve stabil hastalık olanlara göre sağkalımlarının daha düşük olduğu bulunmuştur(p=0,0001).

**Tablo 12.** Hastaların immünohistokimyasal sonuçlarının ve risk durumunun prognoza göre dağılımı

|              |                       | Prognoz |        |      |        | p-değeri       |
|--------------|-----------------------|---------|--------|------|--------|----------------|
|              |                       | YAŞIYOR |        | ÖLDÜ |        |                |
|              |                       | n       | %      | n    | %      |                |
| EZH2 Şiddet  | 0                     | 12      | (70,6) | 5    | (29,4) | 0,191          |
|              | 1+                    | 54      | (63,5) | 31   | (36,5) |                |
|              | 2+                    | 17      | (53,1) | 15   | (46,9) |                |
|              | 3+                    | 2       | (28,6) | 5    | (71,4) |                |
| EZH2 şiddet  | Negatif               | 66      | (64,7) | 36   | (35,3) | 0,083          |
|              | Pozitif               | 19      | (48,7) | 20   | (51,3) |                |
| EZH2 boyanma | Negatif               | 64      | (68,1) | 30   | (31,9) | <b>0,007*</b>  |
|              | Pozitif               | 21      | (44,7) | 26   | (55,3) |                |
| Risk skoru   | Düşük                 | 42      | (77,8) | 12   | (22,2) | <b>0,0001*</b> |
|              | Orta                  | 29      | (61,7) | 18   | (38,3) |                |
|              | Yüksek                | 14      | (35,0) | 26   | (65,0) |                |
| Son Durum    | Remisyon              | 43      | (84,3) | 8    | (15,7) | <b>0,0001*</b> |
|              | Asemptomatik Hastalık | 16      | (80,0) | 4    | (20,0) |                |
|              | Stabil Hastalık       | 14      | (82,4) | 3    | (17,6) |                |
|              | Progrese Hastalık     | 5       | (13,5) | 32   | (86,5) |                |
|              | Nüks hastalık         | 7       | (43,8) | 9    | (56,3) |                |

#### 4.3. Sağkalım Analizleri

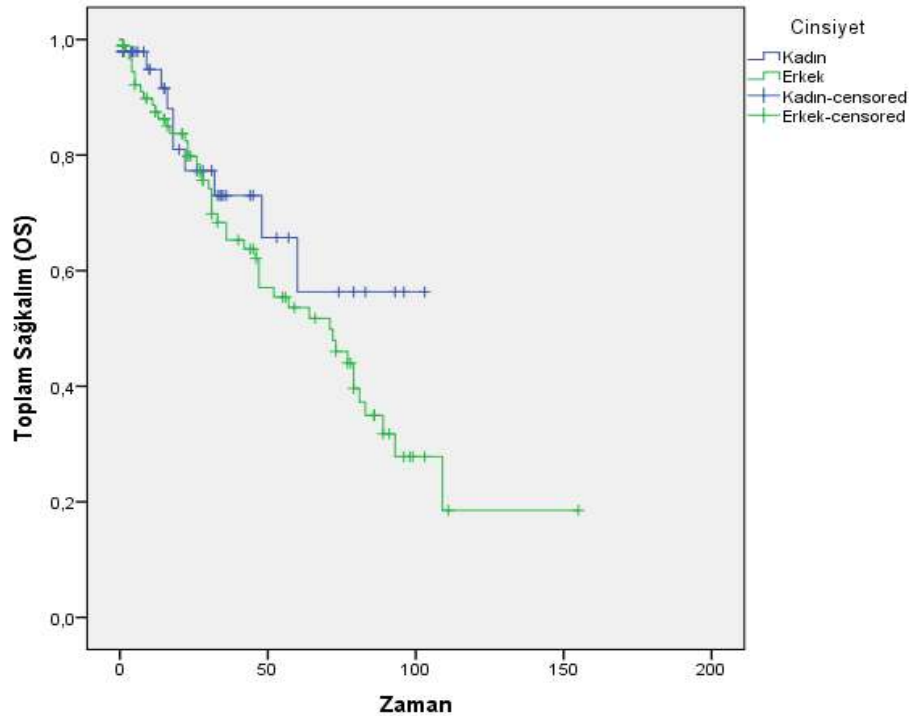
Hastaların sağ kalım sürelerini etkileyen faktörler Kaplan-meier analizi ile değerlendirildi. Tanı gruplarına, risk skoruna, LAP sayısına, ektranodal tutulum

sayısına ve EHZ2 boyanma ve şiddet durumuna göre toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri anlamlı fark göstermektedir.

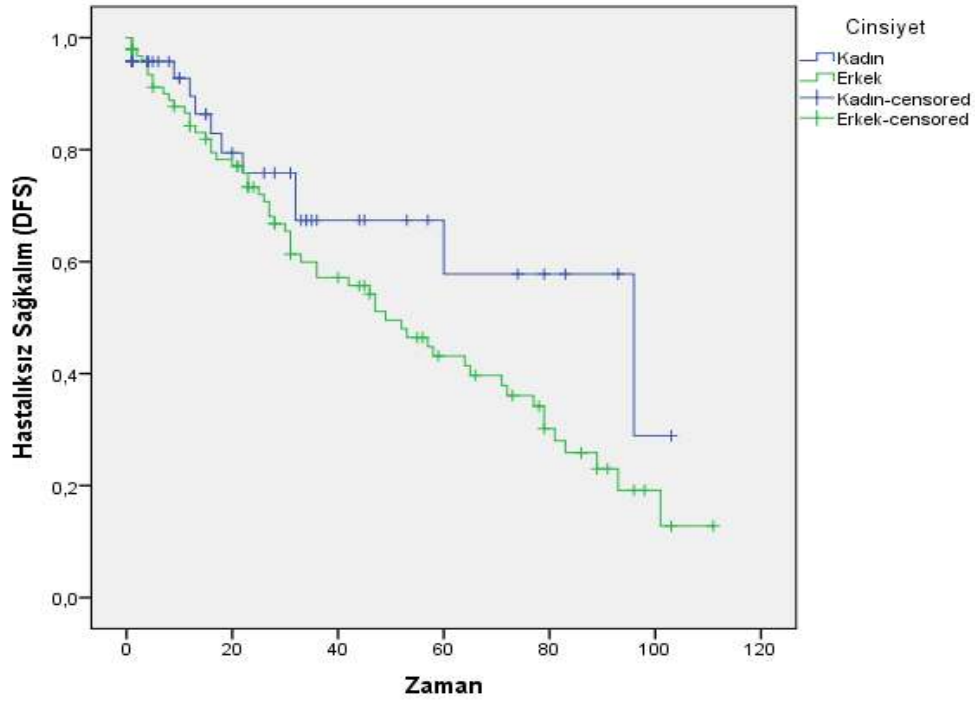
#### 4.3.1. Cinsiyete Göre Sağkalım Analizi

Çalışmamıza alınan hastaların 94'ü (%66,7) erkek, 47'si (%33,3) kadındı. Çalışmamızda 94 erkekten 48'i yaşıyor, 46'sı ölmüştü, 47 kadından 37'si yaşıyor 10'u ölmüştü. İndolent lenfomada cinsiyetin ortanca toplam sağkalıma etkisi incelendiğinde kadınlarda toplam sağkalım 71 ay iken, erkeklerde 73 ay olarak bulundu. Toplam sağkalımda iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ( $p=0,227$ ). Analiz şekil 2'de gösterilmiştir.

Cinsiyetin ortanca hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde kadınlarda hastalıksız sağkalım 96 ay, erkeklerde 49 ay olup ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p=0,100$ ). Cinsiyete göre toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrileri şekil 2 ve 3'de gösterilmiştir.



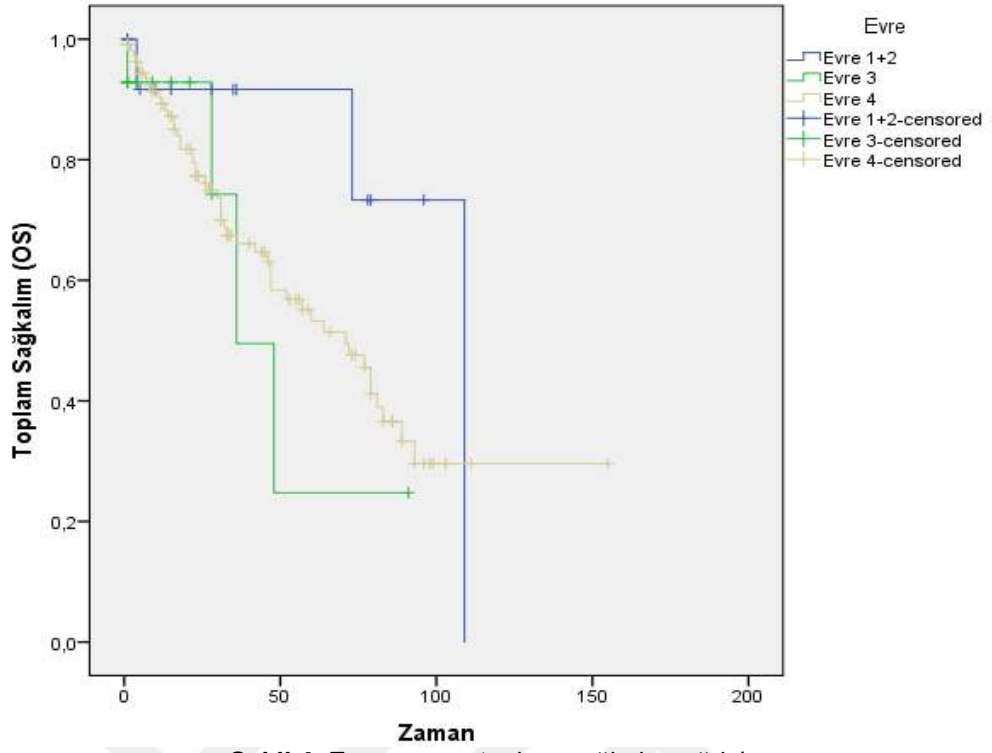
Şekil 2. Cinsiyete göre toplam sağkalım eğrisi



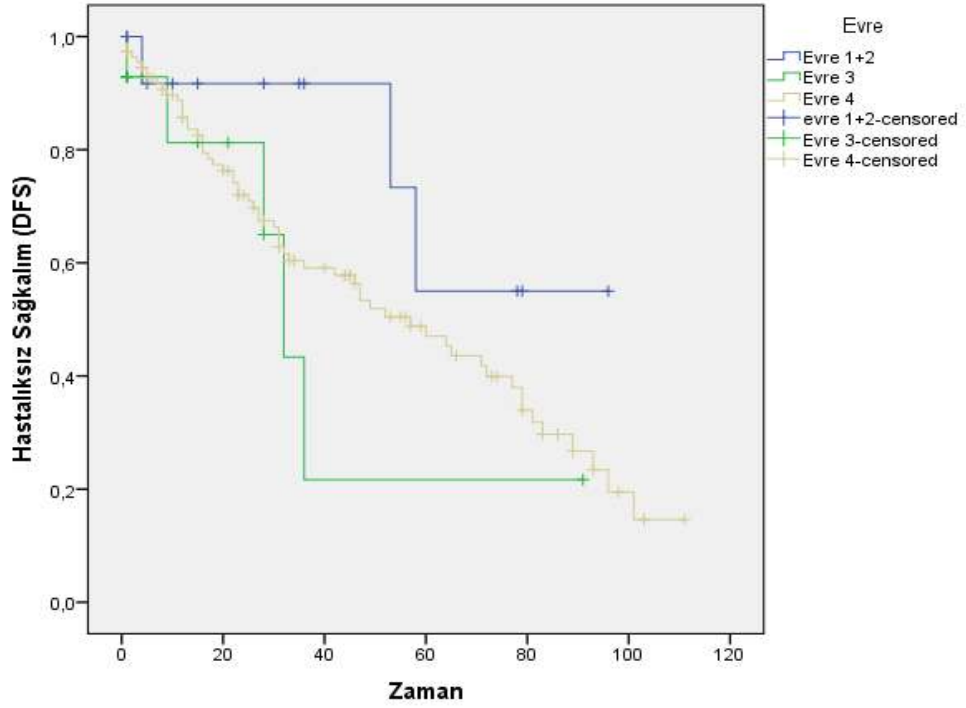
Şekil 3. Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım eğrisi

#### 4.3.2. Evreye Göre Sağkalım Analizi

Sağkalım indolent lenfoma olgularının evrelerine göre incelendiğinde olguların 14'ünün (%10) Evre 1-2, 14'ünün (%10) Evre 3, 112'sinin (%80) Evre 4 olduğu görüldü. Ortanca toplam sağkalıma bakıldığında Evre 1-2 olguların 109 ay, Evre 3 olguların 36 ay ve Evre 4 olguların 71 ay yaşadığı ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadığı bulundu ( $p=0,340$ ). Ortalama hastalıksız sağkalıma bakıldığında ise Evre 1-2 olguların 73 ay, Evre 3 olguların 40 ay ve Evre 4 olguların 56 ay yaşadığı ve aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ( $p=0,276$ ). Evreye göre toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrileri şekil 4 ve 5'de gösterilmiştir.



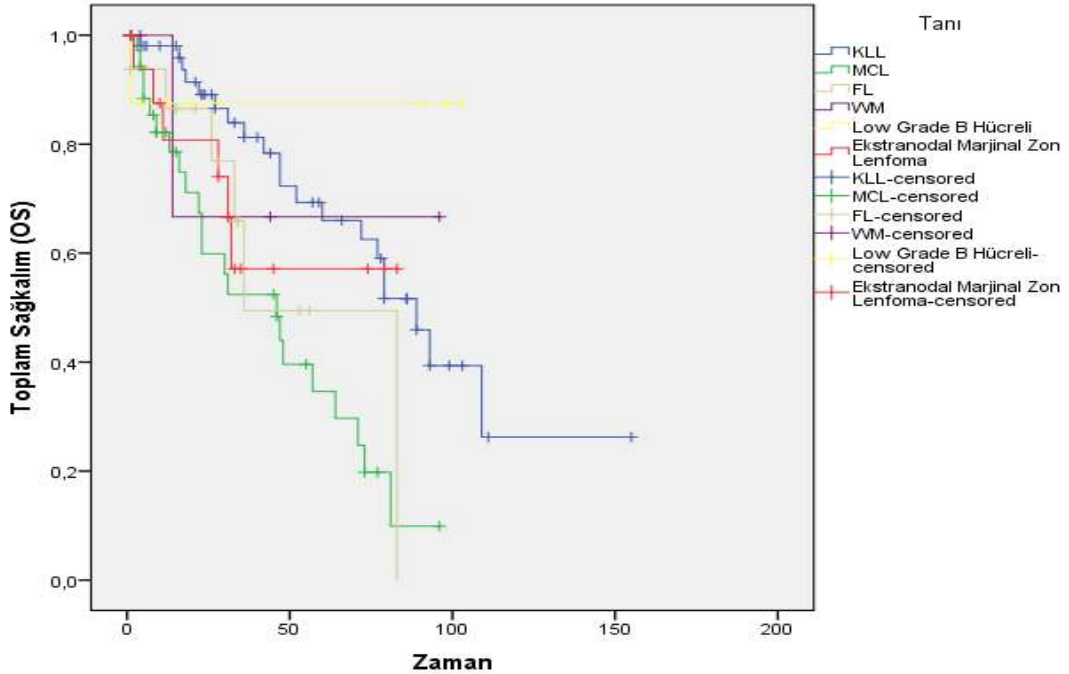
Şekil 4. Evreye göre toplam sağkalım eğrisi



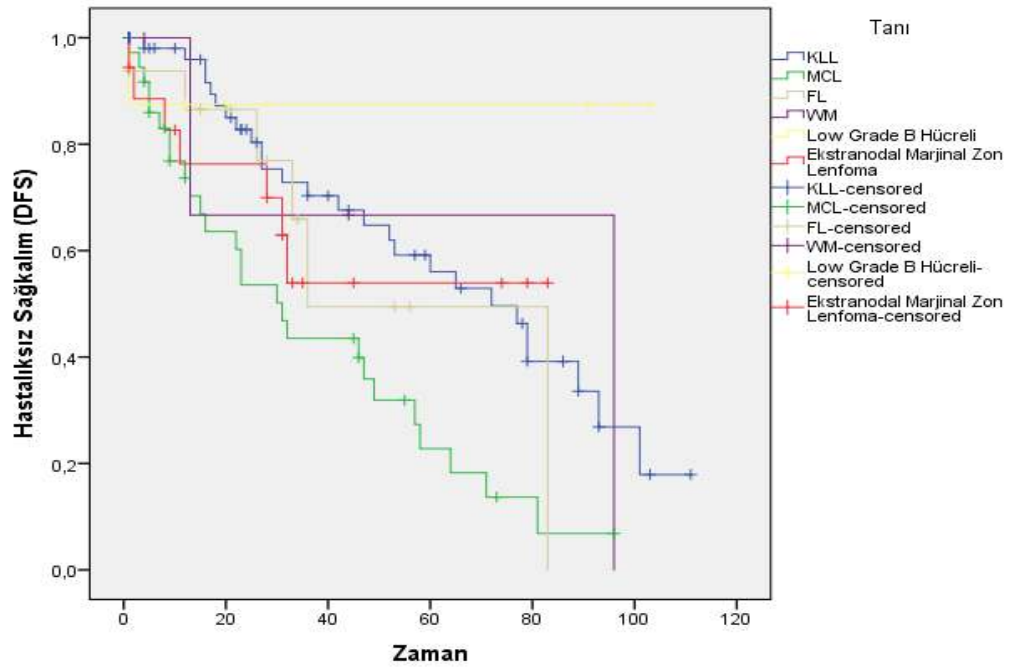
Şekil 5. Evreye göre hastalıklı sağkalım eğrisi

#### 4.3.3. Tanıya Göre Sağkalım Analizi

İndolent lenfoma olguları histopatolojik tipe göre incelendiğinde olguların 59'u KLL (%41,8), 36'ı MCL (%25,5), 18'i Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma (%12,8), 16'ı FL (%11,3), sekizi tipi tanımlanamayan düşük dereceli lenfoma (%5,7), dördü WM (%2,8) idi. KLL olgularının ortalama toplam sağkalımı 88 ay, MCL olgularının 44 ay, FL olgularının 54 ay, WM olgularının 68 ay, tipi tanımlanamayan düşük dereceli lenfomaların 90 ay, ekstranodal marjinal zon lenfomaların 55 ay olarak saptanmıştır. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ( $p=0,007$ ). Ortalama hastalıksız sağkalıma bakıldığında KLL'de 66 ay, MCL'da 37 ay, FL'da 54 ay, tipi tanımlanamayan düşük dereceli lenfomalarda 68 ay, ekstranodal marjinal zon lenfomalarda 90 ay olarak saptandı. Gruplar arasında ortalama hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ( $p=0,006$ ). Tanıya göre toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrileri şekil 6 ve 7'de gösterilmiştir.



Şekil 6. Tanıya göre toplam sağkalım eğrisi

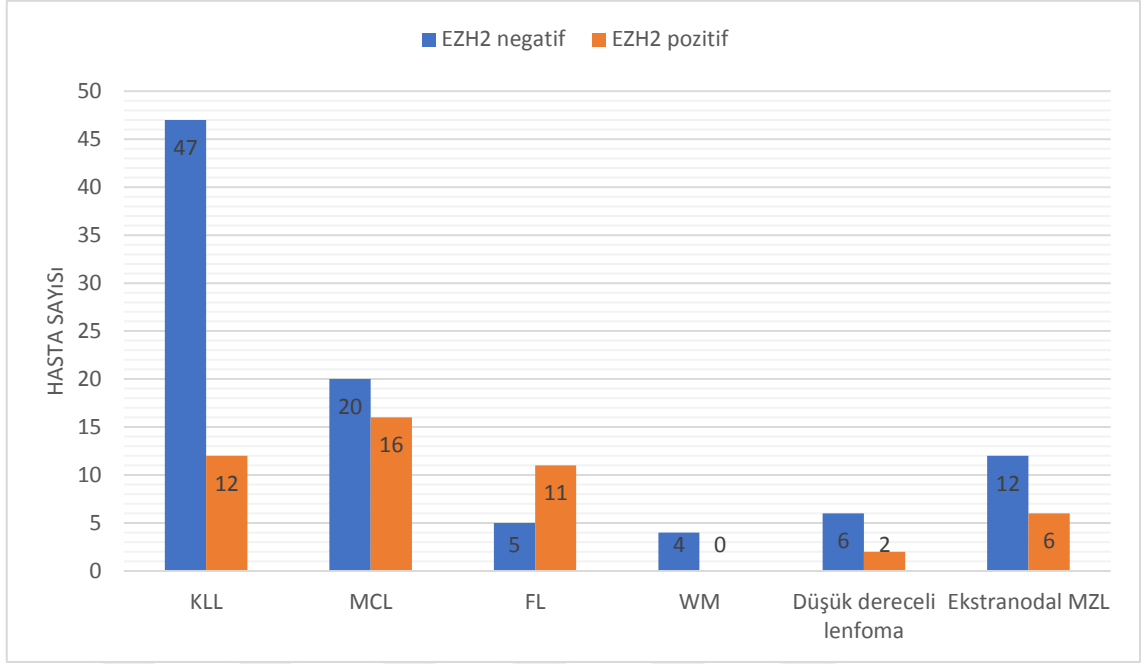


Şekil 7. Tanıya göre hastalıksız sağkalım eğrisi

Hastaların lenfoma türlerine göre EZH2 boyanma oranı tablo 13 ve Şekil 8'de izlenmektedir. En yüksek boyanma oranı FL (%68,8) grubundadır.

Tablo 13. İndolent lenfoma türlerinde EZH2 boyanma oranı

| İndolent Lenfoma Türleri                   | EZH2 BOYANMA |         |         |        |
|--------------------------------------------|--------------|---------|---------|--------|
|                                            | Negatif      |         | Pozitif |        |
|                                            | n            | %       | n       | %      |
| KLL                                        | 47           | (79,7)  | 12      | (20,3) |
| MCL                                        | 20           | (55,6)  | 16      | (44,4) |
| FL                                         | 5            | (31,3)  | 11      | (68,8) |
| WM                                         | 4            | (100,0) | 0       | (,0)   |
| Tipi Tanımlanamayan Düşük Dereceli Lenfoma | 6            | (75,0)  | 2       | (25,0) |
| Ekstranodal MZL                            | 12           | (66,7)  | 6       | (33,3) |

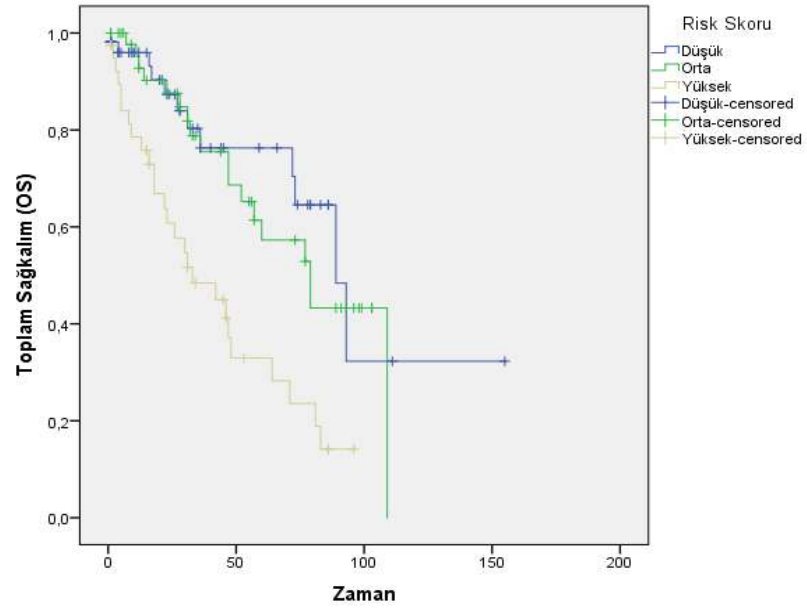


**Şekil 8.** İndolent lenfoma türlerine göre EZH2 boyanma dağılımı

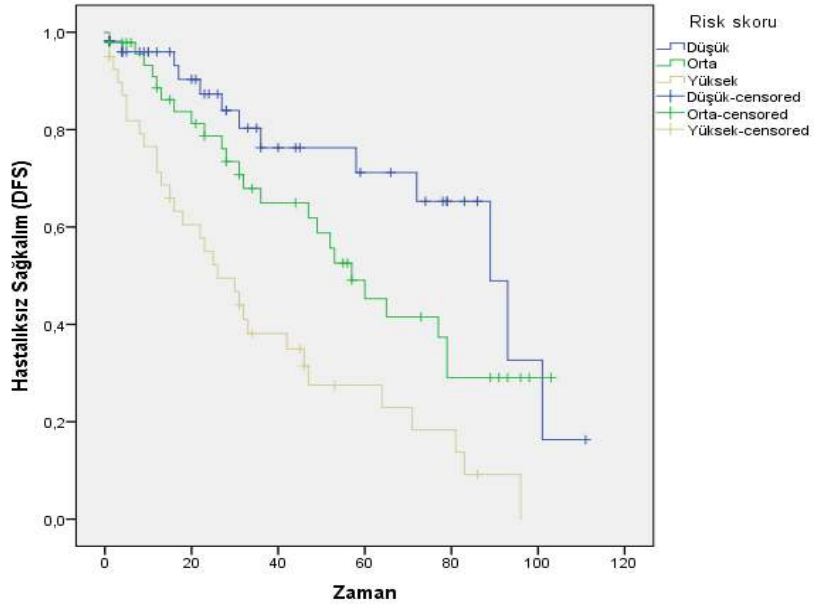
#### 4.3.4. Risk Skoruna Göre Sağkalım Analizi

Hastalarda IPI skoru kullanılmıştır. Her hastalığa özgü parametrelerle değerlendirilen IPI skoruna göre 54 hasta (%38,3) düşük riskli, 47 hasta (%33,3) orta riskli, 40 hasta (%28,4) yüksek riskli idi. Ortanca toplam sağkalıma bakıldığında düşük riskli olgularda 89 ay, orta riskli olgularda 79 ay, yüksek riskli olgularda 33 ay olarak saptandı. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p=0,0001$ ).

Düşük riskli olguların ortanca hastalıksız sağkalımı 89 ay, orta riskli olguların 57 ay, yüksek riskli olguların 26 ay olarak saptanmış olup gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p=0,0001$ ). Risk skoruna göre toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrileri şekil 9 ve 10'da gösterilmiştir.



**Şekil 9.** Risk skoruna göre toplam sağkalım eğrisi



**Şekil 10.** Risk skoruna göre hastaliksız sağkalım eğrisi

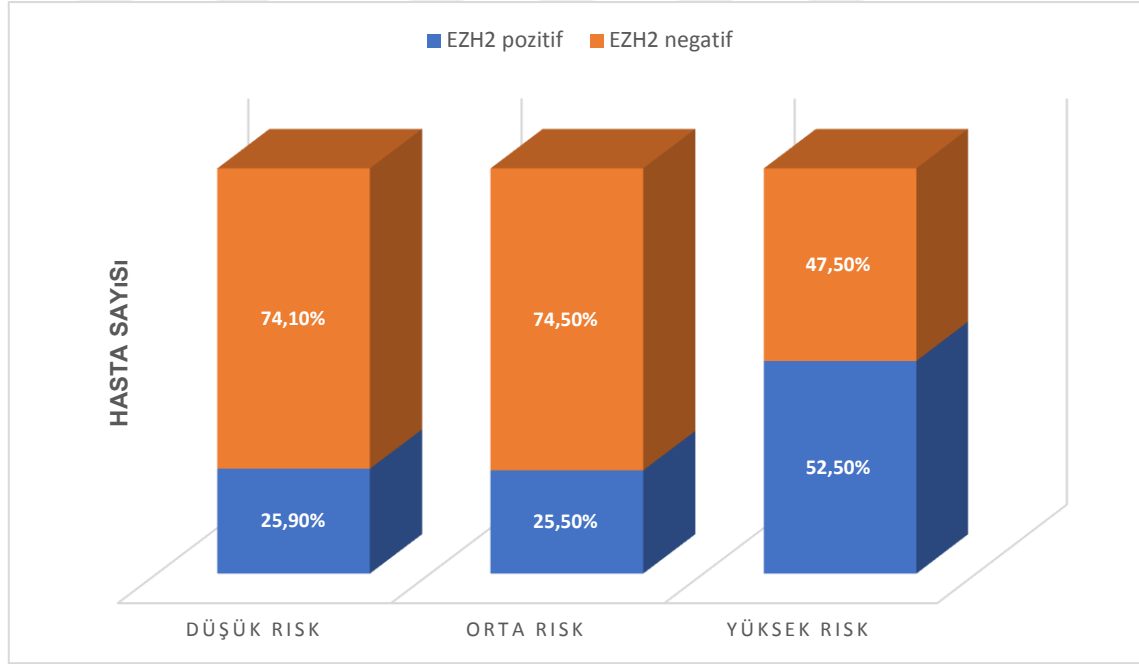
Hastaların risk skoruna göre EZH2 boyanma yüzdesi ve boyanma şiddeti tablo14’de ve şekil 11’de izlenmektedir. Tabloya göre risk skoru yüksek olan hastaların orta ve düşük şiddet olanlara göre EZH2 boyanma şiddeti ve



boyanma yüzdesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yani EZH2 ekspresyonu yüksek riskli hastalarda daha fazla saptanmıştır.

**Tablo 14.** Risk skoruna göre EZH2 boyanma yüzdesi ve boyanma şiddeti

| Risk Skoru | EZH2 boyanma (yüzde) |        |         |         | EZH2 boyanma (şiddet) |        |         |         |
|------------|----------------------|--------|---------|---------|-----------------------|--------|---------|---------|
|            | Negatif              |        | Pozitif |         | Negatif               |        | Pozitif |         |
|            | n                    | %      | n       | %       | n                     | %      | n       | %       |
| Düşük      | 40                   | (74,1) | 14      | (25,9)  | 41                    | (75,9) | 13      | (24,1)  |
| Orta       | 35                   | (74,5) | 12      | (25,5)  | 37                    | (78,7) | 10      | (21,3)  |
| Yüksek     | 19                   | (47,5) | 21      | (52,5)* | 24                    | (60,0) | 16      | (40,0)* |

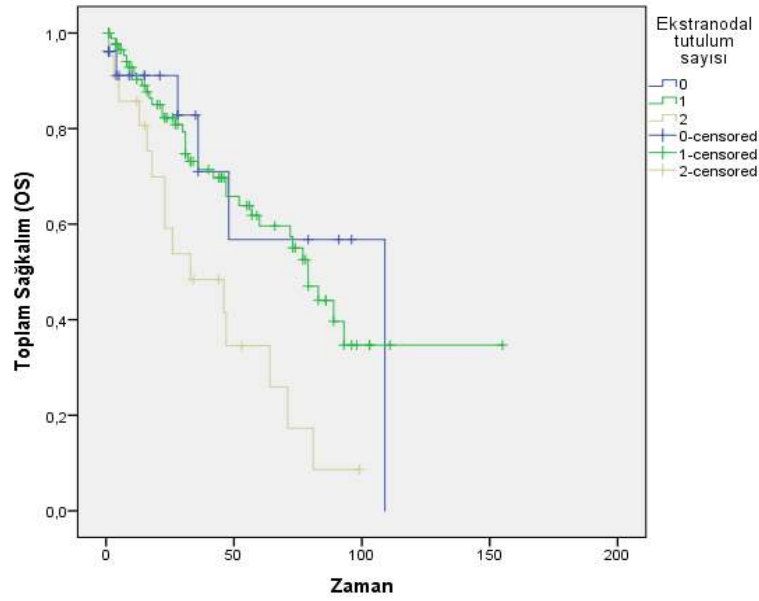


**Şekil 11.** Risk skoruna göre EZH2 boyanma yüzdesi

#### 4.3.5. Ekstranodal Tutulum Sayısına Göre Sağkalım Analizi

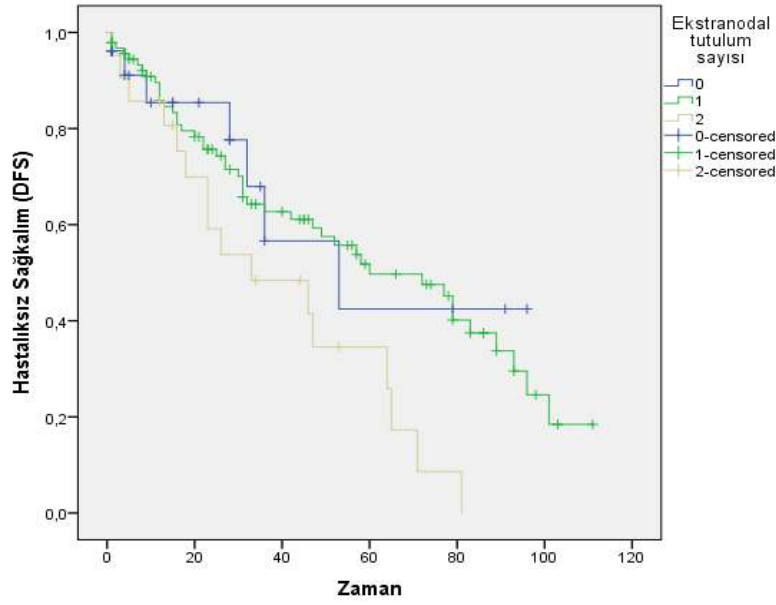
Çalışmamızda indolent lenfoma vakalarının 21'inde (%14,9) iki bölgede ekstranodal tutulum, 93 olguda (65,9) bir bölgede ekstranodal tutulum saptanmışken, 26 olguda (%18,4) hiçbir bölgede ekstranodal tutulum

saptanmamıştır, bir hastanın ise bilgisine ulaşılamamıştır. Ortanca toplam sağkalıma bakıldığında ektranodal tutulum olmayanlarda 109 ay, bir bölgede tutulum olanlarda 79 ay, iki bölgede tutulum olanlarda 33 ay yaşadığı saptanmıştır. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p=0,009$ ).



**Şekil 12.** Ekstranodal tutulum sayısına göre toplam sağkalım eğrisi

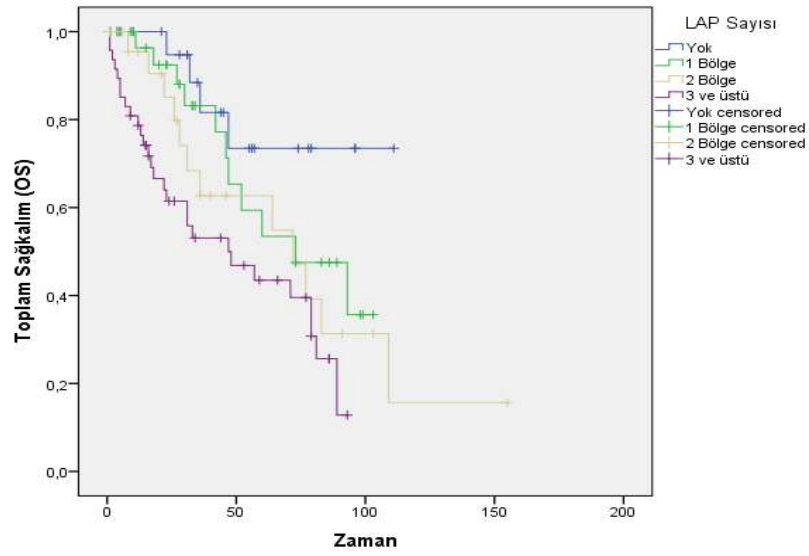
Hastaliksız ortanca sağkalıma bakıldığında ektranodal tutulum olmayanlarda 53 ay, bir bölgede tutulum olanlarda 60 ay, iki bölgede tutulum olanlarda 33 ay olarak saptanmıştır. Gruplar arasında hastaliksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p=0,032$ ). Ekstranodal tutulum sayısına göre toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalım eğrileri şekil 12 ve 13’de gösterilmiştir.



**Şekil 13.** Ekstranodal tutulum sayısına göre hastalıksız sağkalım eğrisi

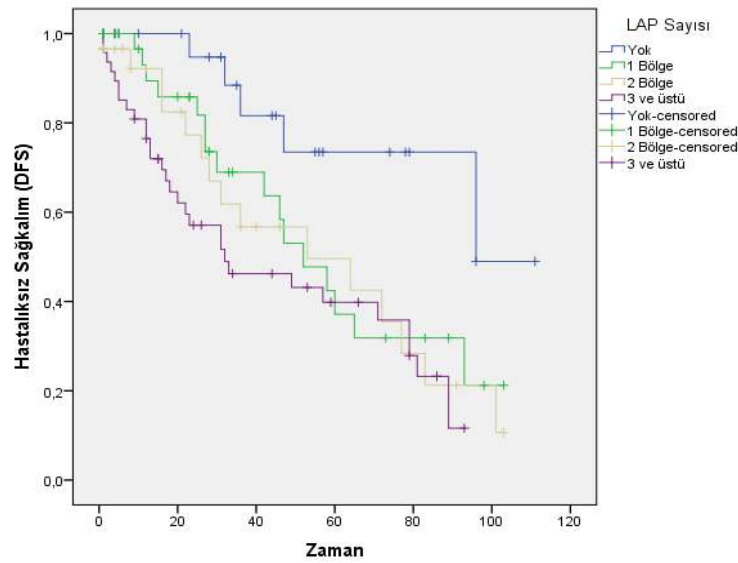
#### 4.3.6. Lenfadenopati Sayısına Göre Sağkalım Analizi

Çalışmamızda indolent lenfoma vakalarının 34'ünde bir bölgede lenf nodu, 29'unda iki bölgede lenf nodu, 47'sinde üç veya daha fazla bölgede lenf nodu saptanmıştır, 28'inde lenf nodu saptanmamıştır. Ortanca toplam sağkalıma bakıldığında lenf nodu saptanmayan olgular 94 ay, bir bölgede tutulum saptanan olgular 73 ay, iki bölgede tutulum saptanan olgular 72 ay, üç veya daha fazla bölgede tutulum saptanan olgular 48 ay yaşadığı saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $p=0,006$ ). Lenf tutulum bölge sayısına göre toplam sağkalım eğrisi şekil 14'de gösterilmiştir.



**Şekil 14.** Lenfadenopati sayısına göre toplam sağkalım eğrisi

Hastaliksız ortanca sağkalıma bakıldığında lenf nodu saptanmayan olgular 96 ay, bir bölgede tutulum saptanan olgular 52 ay, iki bölgede tutulum saptanan olgular 53 ay, üç ve daha fazla bölgede tutulum saptanan olgular 32 ay yaşadığı saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $p=0,014$ ). Lenf tutulum bölge sayısına göre toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalım eğrileri 15’de gösterilmiştir.

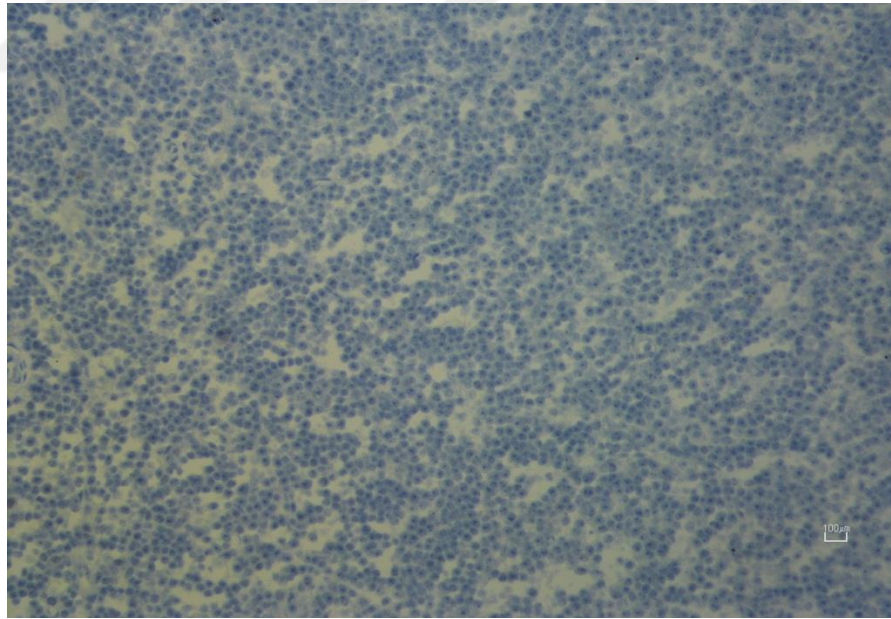


**Şekil 15.** Lenfadenopati sayısına göre hastaliksız sağkalım eğrisi

#### 4.3.7. EZH2 Ekspresyonuna Göre Sağkalım Analizi

İndolent lenfoma olgularında iki farklı sınır değer olarak EZH2 ekspresyon durumu değerlendirilmiştir.

**1.Boyanma şiddetine göre;** 0,1+,2+,3+ boyanma olarak 4 gruba ayrıldı. 0 ve 1+ boyanma negatif, 2+ ve üstü şiddette boyanma pozitif olarak değerlendirildi (Resim 1-4). Ortalama toplam sağkalıma bakıldığında “0” olan grubun 72 ay, “1+” olan grubun 80 ay, “2+” olan grubun 52 ay, “3+” olan grubun 33 aydı. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p=0,038$ ). Ortanca hastalıksız sağkalıma bakıldığında “0” olan grubun 96 ay, “1+” olan grubun 60 ay, “2+” olan grubun 36 ay, “3+” olan grubun 23 aydı. Gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p=0,014$ ). EZH2 boyanma şiddetine göre toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrileri şekil 16 ve 17’de gösterilmiştir.

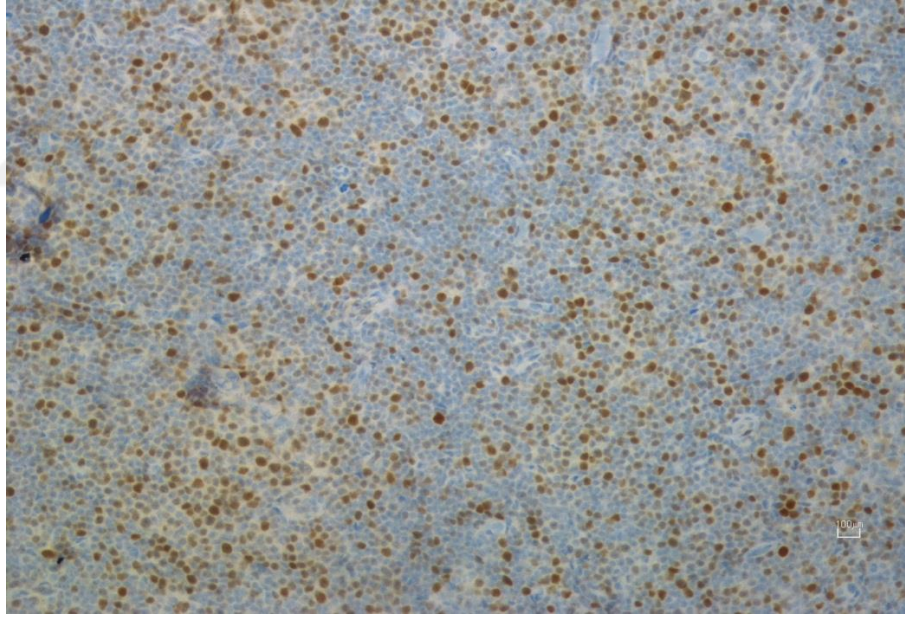


**Resim 1.** EZH2 ekspresyonu 0

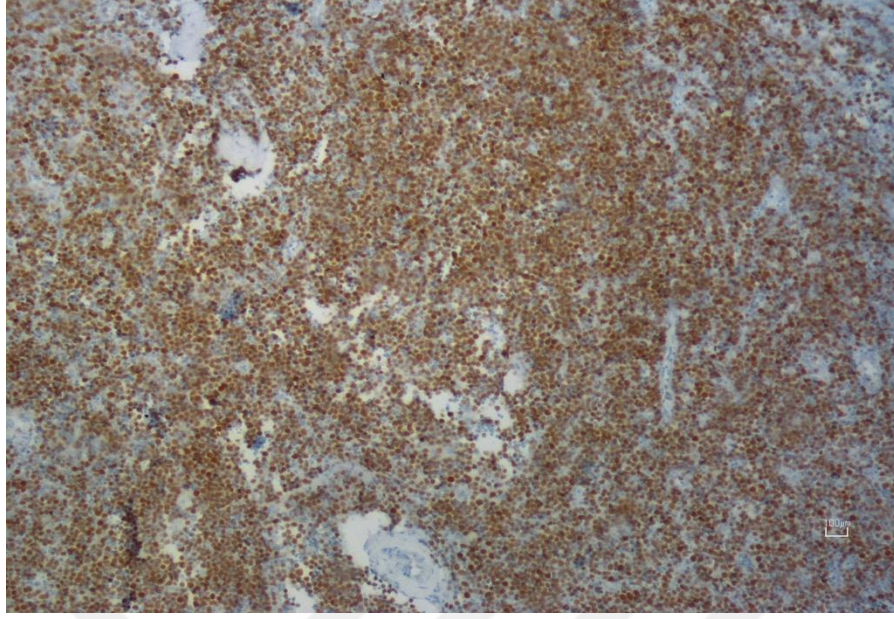




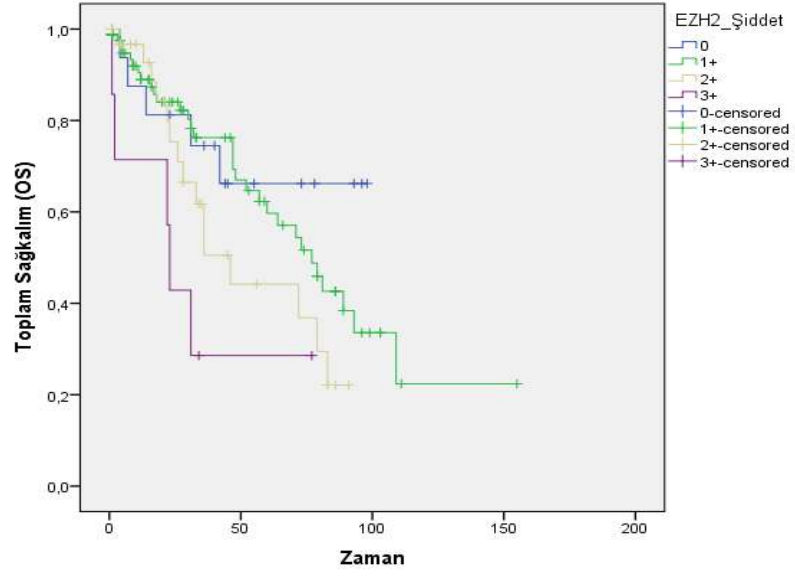
**Resim 2.** EZH2 ekspresyonu 1+



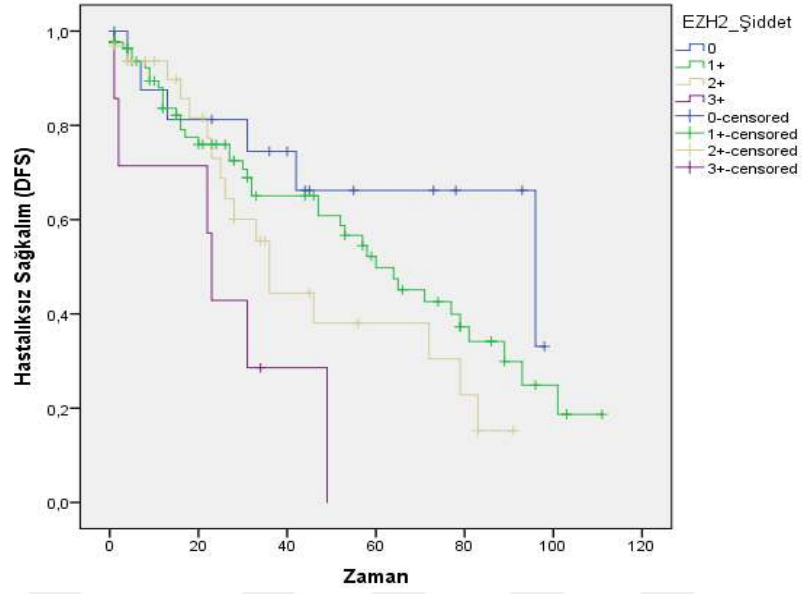
**Resim 3.** EZH2 ekspresyonu 2+



**Resim 4.** EZH2 ekspresyonu 3+



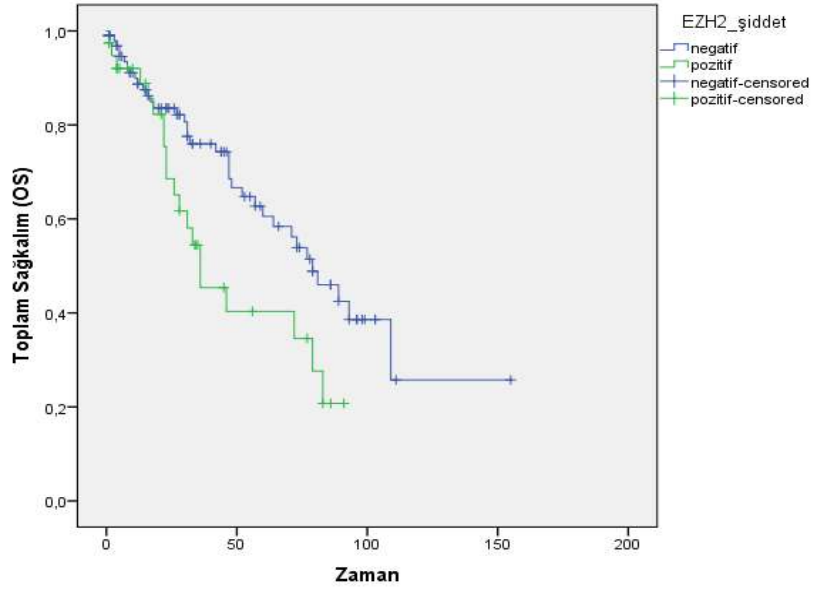
**Şekil 16:** EZH2 boyanma şiddetine göre toplam sağkalım eğrisi



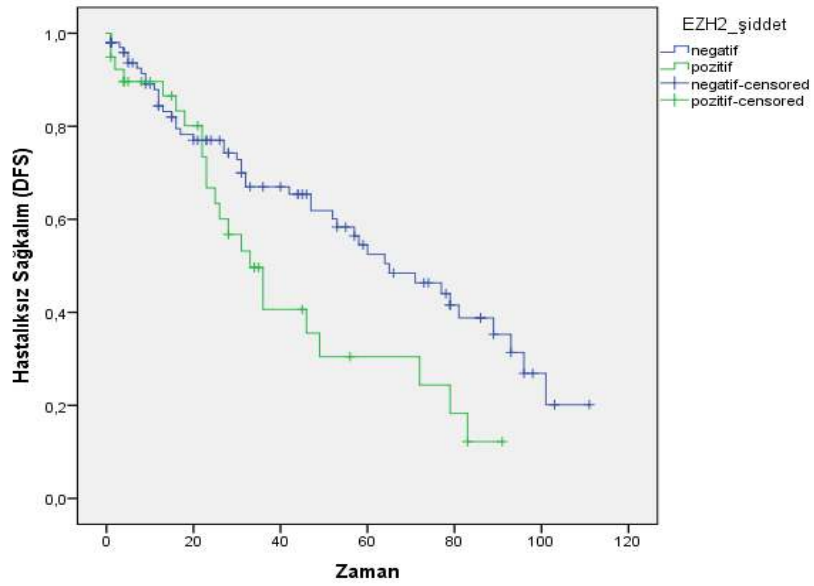
**Şekil 17.** EZH2 boyanma şiddetine göre hastalıksız sağkalım eğrisi

Bu grupta EZH2 ekspresyonu pozitif (2+ ve üstü şiddette boyanan) 39 hasta vardı, EZH2 ekspresyonu negatif (<2+ şiddette boyanan) 102 hasta vardı. Ortanca toplam sağkalıma bakıldığında negatif grubun 79 ay iken, pozitif grubun 36 aydı. Toplam sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p=0,021$ ). Ortanca hastalıksız sağkalıma bakıldığında negatif grubun 63 ay iken, pozitif grubun 43 aydı. Hastalıksız sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p=0,022$ ). EZH2 boyanma şiddetine göre ( $\geq 2+$  : pozitif grup,  $< 2+$  : negatif grup) toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrileri şekil 18 ve 19’da gösterilmiştir.





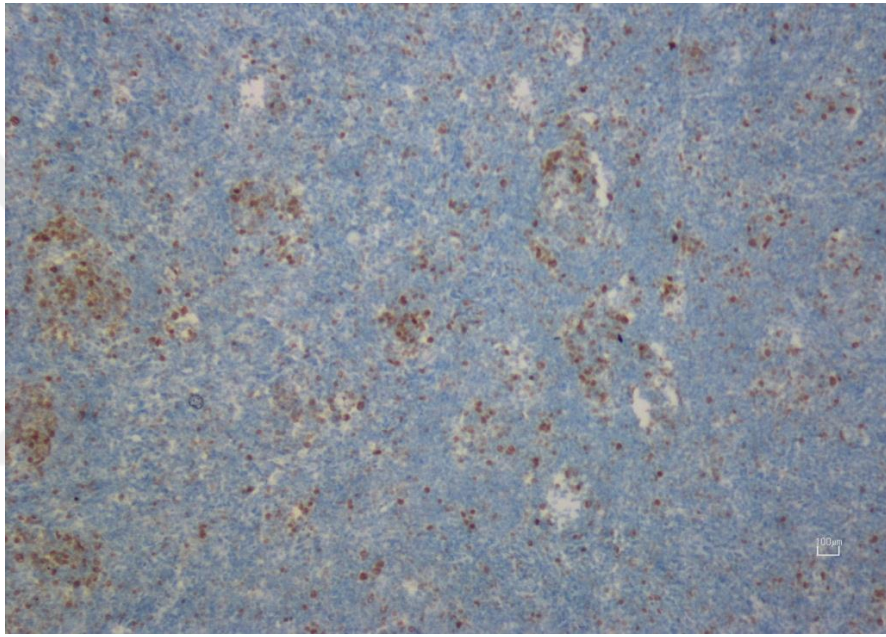
**Şekil 18.** EZH2 boyanma şiddetine göre ( $\geq 2+$  : pozitif grup,  $< 2+$  : negatif grup) toplam sağkalım eğrisi



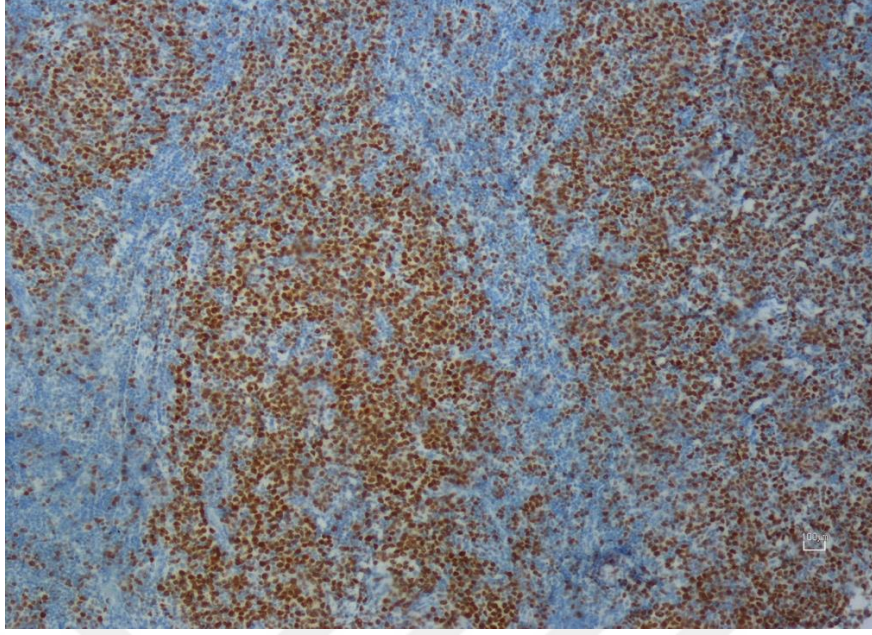
**Şekil 19.** EZH2 boyanma şiddetine göre ( $\geq 2+$  : pozitif grup,  $< 2+$  : negatif grup) hastaliksız sağkalım eğrisi

**2. Boyanma yüzdesine göre ;** %30 ve üstü pozitif kabul edilirken,  $< 30$  negatif olarak kabul edildi (Resim 5-6). Ortanca toplam sağkalıma bakıldığında  $\geq 30$  grubun (EZH2 pozitif grubun) 33 ay iken,  $< 30$  olan grubun (EZH2

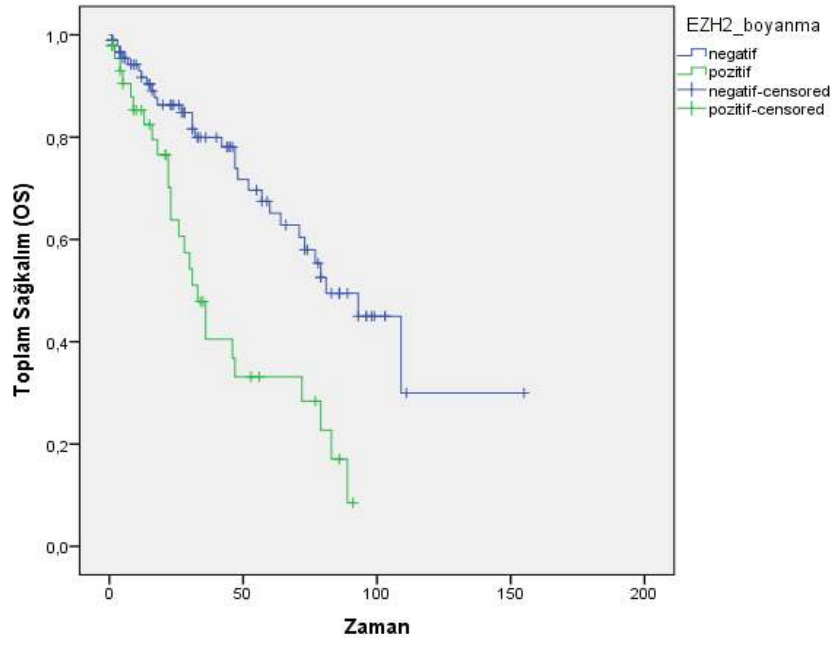
negatif grubun) 81 aydı. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p=0,0001$ ). Ortanca hastalıksız sağkalıma bakıldığında  $\geq \%30$  grubun (EZH2 pozitif grubun) 31 ay,  $<\%30$  olan grubun (EZH2 negatif grubun) 71 aydı. Gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p=0,001$ ). EZH2 boyanma yüzdesine göre toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrileri şekil 20 ve 21’de gösterilmiştir.



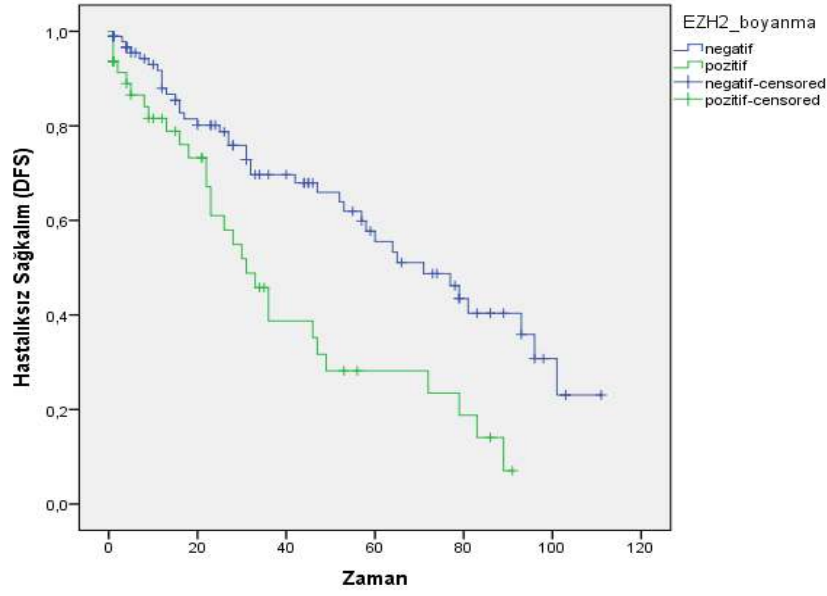
**Resim 5.** EZH2 negatif boyanma ( $< \%30$ )



**Resim 6.** EZH2 pozitif boyanma ( $\geq 30$ )



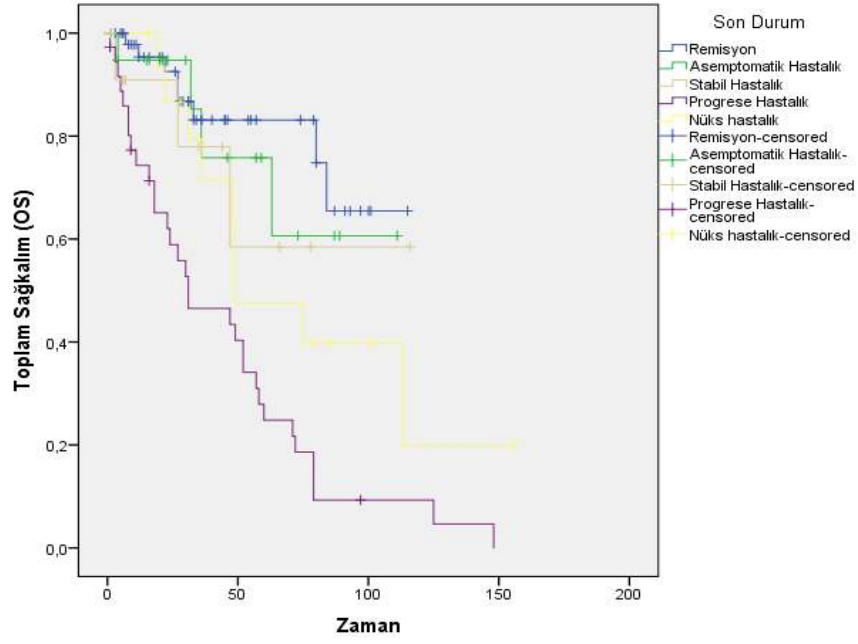
**Şekil 20.** EZH2 boyanma yüzdesine göre toplam sağkalım eğrisi



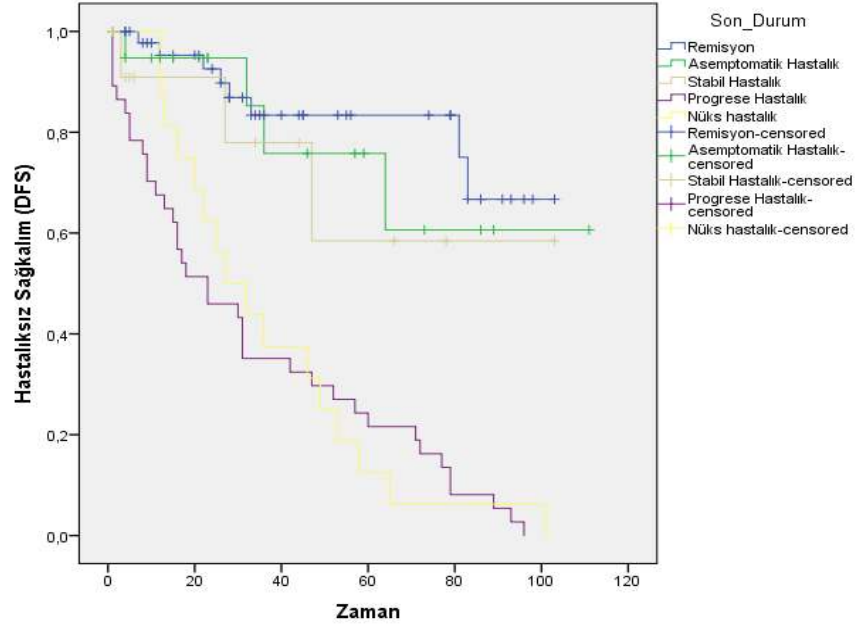
**Şekil 21.** EZH2 boyanma yüzdesine göre hastalıksız sağkalım eğrisi

#### 4.3.8. Son Hastalık Durumunun EZH2 ile İlişkili Sağkalım Analizi

Son hastalık durumlarına bakıldığında 51'i remisyon (%36,2), 37'si progrese hastalık (%26,2), 20'si asemptomatik hastalık (%14,2), 17'si stabil hastalık (%12,1), 16'sı nüks hastalık (%11,3) idi. Ortanca toplam sağkalıma bakıldığında remisyondaki olgular 86 ay, asemptomatik hastalıklı olgular 83 ay, stabil hastalık olguları 73 ay, nüks hastalıklı olgular 76 ay, progrese olgular 37 ay olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,0001$ ). Ortanca hastalıksız sağkalıma bakıldığında remisyondaki olgular 86 ay, asemptomatik hastalıklı olgular 83 ay, stabil hastalık olguları 73 ay, nüks hastalıklı olgular 36 ay, progrese olgular 33 ay olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,0001$ ). Son hastalık durumlarına göre toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrileri şekil 22 ve 23'de gösterilmiştir.



**Şekil 22.** Son hastalık durumlarına göre toplam sağkalım eğrisi



**Şekil 23.** Son hastalık durumlarına göre hastaliksız sağkalım eğrisi

İndolent Lenfoma Olgularının son hastalık durumlarının EZH2 ile ilişkisi tablo 15’de gösterilmiştir.

**Tablo 15.** Son Hastalık Durumlarının EZH2 ile ilişkisi

| Son Hastalık Durumu   | EZH2 boyanma (yüzde) |        |         |        | EZH2 boyanma (şiddet) |        |         |        |
|-----------------------|----------------------|--------|---------|--------|-----------------------|--------|---------|--------|
|                       | Negatif              |        | Pozitif |        | Negatif               |        | Pozitif |        |
|                       | n                    | %      | n       | %      | n                     | %      | n       | %      |
| Remisyon              | 37                   | (72,5) | 14      | (27,5) | 34                    | (66,7) | 17      | (33,3) |
| Asemptomatik Hastalık | 16                   | (80,0) | 4       | (20,0) | 18                    | (90,0) | 2       | (10,0) |
| Stabil Hastalık       | 10                   | (58,8) | 7       | (41,2) | 14                    | (82,4) | 3       | (17,6) |
| Progrese Hastalık     | 19                   | (51,4) | 18      | (48,6) | 25                    | (67,6) | 12      | (32,4) |
| Nüks hastalık         | 12                   | (75,0) | 4       | (25,0) | 11                    | (68,8) | 5       | (31,3) |

#### 4.4. Cox Regresyon Analizleri

Toplam sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla iki farklı Cox Regresyon modeli uygulanmıştır. Yaşa ve cinsiyete göre standardize edilmiş her iki modelde de risk skoru, LAP sayısı ve EZH2 boyanma durumu sağkalım sürelerini etkileyen bağımsız değişkenler olduğu izlenmektedir. EZH2 boyanmasının pozitif olması sağkalım süresini anlamlı olarak azaltmakta (ölüm riskini arttırmakta) olan bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (Toplam sağkalım için EZH2 boyanması pozitif olan hastalarda ölüm riski 2,2 kat artmakta (OR:2.2, 95%CI: 1.2-4.1, p=0.008) hastalıksız sağkalım için ise EZH2 boyanması pozitif olan hastalarda nüks veya hastalık progresyon riski 1,7 kat artmaktadır (OR:1.7, 95%CI: 1.1-3.1, p=0.044). (Tablo 16 ve 17).

**Tablo 16.** Toplam sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler için Cox Regresyon modeli

|                        | B     | Sig.         | OR  | % 95 GA |        |
|------------------------|-------|--------------|-----|---------|--------|
|                        |       |              |     | Min     | Maks   |
| Cinsiyet               | 0,300 | 0,425        | 1,3 | 0,647   | 2,817  |
| Tanı yaşı              | 0,007 | 0,548        | 1,0 | 0,984   | 1,032  |
| Risk skoru             |       | 0,082        |     |         |        |
| Risk skoru (orta)      | 0,266 | 0,482        | 1,3 | 0,622   | 2,739  |
| Risk skoru (Yüksek)    | 0,907 | <b>0,032</b> | 2,4 | 1,081   | 5,674  |
| LAP Sayısı             |       | 0,077        |     |         |        |
| LAP Sayısı(1)          | 0,791 | 0,185        | 2,2 | 0,685   | 7,101  |
| LAP Sayısı(2)          | 0,727 | 0,228        | 2,1 | 0,635   | 6,749  |
| LAP Sayısı(3)          | 1,278 | <b>0,021</b> | 3,5 | 1,214   | 10,612 |
| EZH2 boyanma (pozitif) | 0,806 | <b>0,008</b> | 2,2 | 1,228   | 4,078  |

OR: Odds Ratio, GA: Güven Aralığı

**Tablo 17.** Hastaliksız sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler için Cox Regresyon modeli

|                        | B     | p            | OR  | % 95 GA |       |
|------------------------|-------|--------------|-----|---------|-------|
|                        |       |              |     | Min     | Maks  |
| Cinsiyet               | 0,496 | 0,156        | 1,6 | 0,827   | 3,258 |
| Tanı yaşı              | 0,003 | 0,800        | 1,0 | 0,981   | 1,025 |
| Risk skoru             |       | 0,019        |     |         |       |
| Risk skoru (orta)      | 0,516 | 0,142        | 1,6 | 0,841   | 3,334 |
| Risk skoru (Yüksek)    | 1,115 | <b>0,005</b> | 3,0 | 1,396   | 6,657 |
| LAP Sayısı             |       | 0,089        |     |         |       |
| LAP Sayısı(1)          | 0,989 | 0,057        | 2,6 | 0,972   | 7,438 |
| LAP Sayısı(2)          | 0,780 | 0,147        | 2,2 | 0,761   | 6,264 |
| LAP Sayısı(3)          | 1,205 | <b>0,016</b> | 3,3 | 1,254   | 8,874 |
| EZH2 boyanma (pozitif) | 0,565 | <b>0,044</b> | 1,7 | 1,1     | 3,1   |

OR: Odds Ratio, GA: Güven Aralığı

## 5. TARTIŞMA

Non-hodgkin lenfoma (NHL) B,T ve natural killer (doğal öldürücü, NK) hücrelerden köken alan klonal lenfoid sistem tümörleridir.<sup>8</sup> Genel olarak lenfoma insidansında 20.yüzyılın ikinci yarısında belirgin bir artış dikkati çekmektedir.<sup>120</sup> Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 9. kadınlarda 6. sırada yer almaktadır.<sup>2</sup>

NHL, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir; Erkek/kadın oranı: 1.2-2.1 arasında değişmektedir.<sup>121</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların çoğunluğu erkek hastalardan oluşmaktadır. Biz de bu çalışmamızda literatürle uyumlu olarak erkek/kadın oranını: 2:1 saptadık. 2015 yılında Dotlic ve arkadaşlarının yaptığı 632 vakalık üç Güneydoğu Avrupa ülkesinde (Hırvatistan, Romanya,Makedonya) yapılan bir çalışmada ortalama görülme yaşı yaklaşık 59 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da hastalarımızda medyan tanı yaşı  $56 \pm 12,18(28-87)$  olarak bulunmuştur.

Lenfomalarda evre prognostik faktörlerden biridir. İleri evre hastalarda toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları erken evre hastalara göre daha kötüdür. NHL evrelemesi için Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır. Troppan K ve arkadaşları 2013 yılında Avusturya'da 290 hastayı kapsayan Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma hastasından oluşan çalışmada hastaları retrospektif olarak incelemiştir. Bu çalışmada ileri evrenin düşük sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastaların %26,2'si evre 1, %26,9'u evre 2, %21'i evre 3 ve %25,9'u evre 4 hastalardan oluşmaktadır.<sup>122</sup> Bizim çalışmamızda da hastalar Ann Arbor Evreleme Sistemi'ne göre dört evreye ayrıldı. Hastaların %10'unun evre 1-2, %10'unun evre 3 ve %80'inin ise evre 4 hastalar oluşturmaktadır. Evre 1-2 olguların 109 ay, evre 3 olguların 36 ay ve evre 4 olguların 71 ay yaşadığı bulundu ve evrenin ilerlemesi ile sağkalımın düştüğü saptandı. Çalışmamızda evre 4 hastaların daha yüksek oranda olmasının erken evredeki hastaların hastaneye başvurmaması, hastalığın belirtileri geliştikten sonra hastaneye başvurmaları veya ileri evre hastaların bulunduğu bölgenin üçüncü basamak hastane olması nedeni ile



tarafımıza sevk oranının yüksek olması gibi sebeplerle ilgili olabileceği düşünöldü.

İndolent lenfomada belirlenen prognostik faktörlerden biri de IPI skorudur. Yapılan çalışmalarda yüksek IPI skoru düşük sağkalımla ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da olguların 54'ünün düşük riskli, 47'sinin orta riskli, 40'ının yüksek riskli olduğu saptanmıştı. Ortanca toplam sağkalıma bakıldığında düşük riskli olgularda 89 ay, orta riskli olgularda 79 ay, yüksek riskli olgularda 33 ay olarak saptandı. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu. Olguların ortanca hastalıksız sağkalımı ise düşük riskli olgularda 89 ay, orta riskli olgularda 57 ay, yüksek riskli olgularda ise 26 ay olarak saptanmış olup gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ki yüksek IPI skorunun kötü prognostik olduğu görölmüşür.

Primer ektranodal hastalığın tanımı tartışmalıdır. Bu tanımlamalardan bazılarında; Waldeyer halkası, dalak ya da kemik iliği primer nodal hastalık olarak kabul edilirken bazılarında ise primer ektranodal tutulum olarak kabul edilmektedir. Ülkemizden bildirilen serilerde ise primer ektranodal lenfoma oranı %25-%46 arasında değişmektedir.<sup>123</sup> Tutulan ektranodal alan sayısının iki ve üzerinde olmasının, kötü tedavi yanıtı ve kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır.<sup>123,124</sup> Bizim çalışmamızda toplam sağkalıma bakıldığında; ektranodal tutulum olmayanlarda 109 ay, bir bölgede tutulum olanlarda 79 ay, iki bölgede tutulum olanlarda 33 ay yaşadığı saptanmıştır. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu. Hastalıksız ortanca sağkalıma bakıldığında ektranodal tutulum olmayanlarda 53 ay, bir bölgede tutulum olanlarda 60 ay, iki bölgede tutulum olanlarda 33 ay olarak saptanmıştır. Gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, tutulan ektranodal alan sayısının iki ve üzerinde olması kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Lenfadenopati tutulum sayısı NHL'da Ann-Arbor evreleme sisteminin içinde yer alan bir antitedir. Tutulan lenfadenopati bölge sayısı artıkça prognoz kötüleşmektedir. Bizim çalışmamızda ortanca toplam sağkalıma bakıldığında

lenf nodu saptanmayan olgular 94 ay, bir bölgede tutulum saptanan olgular 73 ay, iki bölgede tutulum saptanan olgular 72 ay, üç veya daha fazla bölgede tutulum saptanan olgular 48 ay yaşadığı saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hastalıksız ortanca sağkalıma bakıldığında lenf nodu saptanmayan olgular 96 ay, bir bölgede tutulum saptanan olgular 52 ay, iki bölgede tutulum saptanan olgular 53 ay, üç ve daha fazla bölgede tutulum saptanan olgular 32 ay yaşadığı saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Tutulan lenfadenopati bölge sayısı artıkça evre ilerlemektedir ve sağkalım da azalmaktadır.

Epigenetik, DNA sekansının doğrudan değiştirilmesinden başka genom fonksiyonunu değiştirebilen kalıtsal mekanizmalar topluluğu olarak tanımlanır. En iyi tarif edilenlerden biri, H3K27me3'ü oluşturmak için histon H3'ün lizin 27'sinin trimetile edilmesinden sorumlu histon metiltransferaz enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2)'dir.<sup>105</sup> EZH2, kanserde yeni tedavi hedefleri olasılığı sunduğundan, büyük klinik ve bilimsel ilgiyi öne çıkaran çeşitli kromatin düzenleyici proteinlerden biridir.<sup>106</sup> EZH2, kofaktör S-adenosil-L-metiyonin kullanarak, lizin 27'deki histon H3'e metil gruplarının eklenmesini katalize eder. EZH2'nin metilasyon aktivitesi, heterokromatin oluşumunu kolaylaştırır, böylece gen fonksiyonunu susturur. EZH2'nin mutasyonu veya aşırı ekspresyonu birçok kanser türüyle ilişkili bulunmuştur. EZH2, tümör gelişimini baskılamaktan sorumlu genleri inhibe eder. EZH2 aktivitesinin bloke edilmesi ile tümör büyümesini yavaşlatabileceği ve hücre proliferasyonunu azaltabileceği düşünülmektedir.

Biz de bu çalışmamızda immünohistokimya yöntemi ile değerlendirilen EZH-2 ekspresyonunun lenfoma histolojik alt tipi, son hastalık durumu, risk skoru ve hastalık prognozuyla ilişkisini değerlendirdik. Bracken ve arkadaşlarının Ekim 2012 yılında yaptığı "Lenfomada EZH2 overekspresyonu" adlı çalışmasında 454 lenfoma vakası incelenmiştir. EZH2'nin %34 oranında eksprese olduğunu göstermişlerdir.<sup>125</sup> Çalışmaya göre histolojik alt tiplerine bakıldığında; Folliküler lenfomada %22, germinal merkez diffüz büyük B hücreli lenfomada % 14, büyük B hücreli lenfomada %18 oranında ekspresyon saptanmıştır. Bir diğer çalışmaya baktığımızda ise Haziran 2016 yılında Xuejun

Tian ve arkadaşlarının yaptığı “Küçük hücreli ve Agresif B hücreli NHL’larda EZH2 proteininin farklı ekspresyonu ve Agresif B hücreli lenfomalarda EZH2 ekspresyonunun p-ERK1/2 ve MYC ile diferansiyel regülasyonu” adlı çalışmasında 215 vaka üzerinde araştırma yapılmıştır. Agresif olmayan B hücreli lenfomalarda EZH2’nin %40’ın altında eksprese edildiği, agresif B hücreli lenfomalarda ise tümör hücrelerinin %70-100’ünün yüksek proliferasyon hızı ile korelasyon gösteren yüksek sinyal yoğunluğuna sahip EZH2 ekspresyonu için pozitif saptandığı gösterilmiştir.<sup>126</sup> Çalışmamızda 141 indolent lenfoma tanılı hastada EZH2 boyanma şiddetine göre %27,7 oranında eksprese oldu, % 72,3 oranında boyanma göstermemiştir. Boyanma yüzdesine göre ise %33,3 oranında eksprese oldu, %66,7 oranında boyanma göstermemiştir. Bu sonuçlar literatür ile uyumluluk göstermiştir.

EZH2’nin histolojik alt tiplere göre dağılımına bakıldığında literatüre göre EZH2 ekspresyon oranının; KLL’de %11-35, MCL’da %30-40, FL’da %7.2-37, germinal merkez DBBHL’da %21,7, myelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif neoplazmlarda %10-23 olduğu gösterilmiştir.<sup>125,127</sup> Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde EZH2 ekspresyon oranının; KLL vakalarında %20,3, MCL vakalarında %44,4, FL vakalarında %68,8, WM vakalarında %0, Ekstranodal MZL vakalarında %33,3, tipi tanımlanamayan düşük dereceli lenfoma vakalarında %25 olduğu saptanmıştır. EZH2 ekspresyonu germinal merkez içeren tümörlerde fazla eksprese edilmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en yüksek boyanma oranı en fazla germinal merkez içeren folliküler lenfomalı vakalarda saptanmıştır.<sup>128</sup>

Sağkalım açısından değerlendirecek olursak çalışmamızda; KLL olgularının ortalama toplam sağkalımı 88 ay, MCL olgularının 44 ay, FL olgularının 54 ay, WM olgularının 68 ay, düşük dereceli B hücreli lenfomaların 90 ay, Ekstranodal marjinal zon lenfomaların 55 ay olarak saptanmıştır. Hastalarda EZH2 ekspresyon oranı arttıkça sağkalımın düştüğünü görmekteyiz. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ( $p=0,007$ ).

Literatürdeki çalışmalar EZH2’nin prognostik önemi ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, DBBHL, agresif seyirli mantle hücreli lenfoma, hepatosellüler,

prostat, meme, akciğer, malign mezotelyoma gibi malignitelerde gösterilmiştir. EZH2 overekspresyonunun hastalık progresyonu, nüks ve agresif gidişle ilgili olduğu bulunmuştur. Literatürde EZH2 ekspresyonunun daha çok agresif gidişli lenfoma veya tümörlerde daha çok eksprese olduğu saptanmış olup bu gruptaki hastalarda yapılan çalışmalara ağırlık verilmiştir. Biz bu çalışmamızda ise indolent seyirli lenfomalardaki EZH2 ekspresyonunu ve prognoz üzerine etkisine bakmayı amaçladık. Liu, Liang ve arkadaşlarının Ocak 2019 yılında yaptığı “Nazal tip, ektranodal NK / T hücreli lenfomada EZH2 ve H3K27me3’ün anormal farklı ekspresyonunun, hastalığın progresyonu ve prognozu ile ilişkisi” çalışmasında 38 hasta üzerinde çalışılmıştır. Çalışmaya göre EZH2 overekspresyonunun daha kötü toplam sağkalımla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. EZH2 ekspresyonu ektranodal NK / T hücreli lenfomanın ileri evre hastalığı ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. Güçlü EZH2 ekspresyonun artan tümör hücresi proliferasyonu ile ilişkili olduğu saptanmış olup ektranodal NK / T hücreli lenfoma’da belirgin prognostik etki göstermiştir.<sup>129</sup> Mayıs 2019 yılında Yujie Deng ve arkadaşlarının “EZH2/Bcl-2 ko-ekspresyonunun kötü sağkalımla ilişkisinin öngörülmesi” adlı çalışmasında toplam ve hastalıksız sağkalım süresinin EZH2 aşırı eksprese olan veya Bcl-2 ekspresyonu olan grupta kısaldığı gösterilmiştir. 5 yıllık OS EZH2/Bcl-2 koekspresyonunda %35,9 iken koeksprese olmayanlarda OS %65,2 olarak saptanmıştır. Ayrıca yüksek EZH2 veya Bcl-2 seviyesinin prognozla ilişkili faktörlerden biri olan nüks ile de yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>130</sup> NHL’larda IPI adlı risk skoru kullanılmaktadır. Hastaların risk skoruna göre EZH2 boyanma yüzdesine bakıldığında düşük riskli hastalarda %25,9, orta riskli hastalarda %25,5, yüksek riskli hastalarda %52,5 olarak saptanmıştır. Ortanca toplam sağkalımlarının düşük riskli olgularda 89 ay, orta riskli olgularda 79 ay, yüksek riskli olgularda 33 ay olarak saptanmıştır. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttur(p=0,0001). Düşük riskli olguların ortanca hastalıksız sağkalımı 89 ay, orta riskli olguların 57 ay, yüksek riskli olguların 26 ay olarak saptanmış olup gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttur(p=0,0001). Yani çalışmamızda risk skorunu düşükten yükseğe doğru arttıkça EZH2 boyanma yüzdesinin de arttığı,

toplam ve hastalıksız sağkalımın azaldığı, hastalık progresyonunun arttığı saptanmıştır. Bu da hastalık progresyonu ile EZH2 ekspresyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Sağkalım analiz sonucumuz literatürle benzerlik göstermiştir.

Son hastalık durumu ile EZH2 boyanma yüzdesi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde çalışmamızda; remisyondaki hastalarda %27,5, asemptomatik hastalarda %20, stabil hastalarda %41,2, progrese hastalarda %48,6, nüks hastalarda %25 oranında EZH2 ekspresyonu saptanmıştır. Boyanma şiddetine göre incelediğimizde ise; remisyondaki hastalarda %33,3, asemptomatik hastalarda %10, stabil hastalarda %17,6, progrese hastalarda %32,4, nüks hastalarda %31,3 oranında EZH2 ekspresyonu saptanmıştır. Ortanca toplam sağkalıma bakıldığında remisyondaki olgular 86 ay, asemptomatik hastalıklı olgular 83 ay, stabil hastalık olguları 73 ay, nüks hastalıklı olgular 76 ay, progrese olgular 37 ay yaşamıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p=0,0001$ ). Ortanca hastalıksız sağkalıma bakıldığında remisyondaki olgular 86 ay, asemptomatik hastalıklı olgular 83 ay, stabil hastalık olguları 73 ay, nüks hastalıklı olgular 36 ay, progrese olgular 33 ay yaşamıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p=0,0001$ ). Çalışmamızda EZH2 progrese ve nüks hastalarda remisyondaki hastalara oranla daha fazla eksprese olmuştur ve sağkalım sonuçlarına baktığımızda progrese ve nüks hastalarda remisyondaki hastalara oranla daha kısa sağkalım göstermiştir.

EZH2 pozitif boyanan grup ile negatif boyanan grubun toplam sağkalım süresi ile ilişkisi cox-regresyon analizinde değerlendirildi. Modelin uyumu istatistiksel olarak anlamlı idi. EZH2 boyanmasının pozitif olması sağkalım süresini anlamlı olarak azaltmakta (ölüm riskini arttırmakta) olan bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Toplam sağkalım için EZH2 boyanması pozitif olan hastalarda ölüm riski 2,2 kat artmakta (OR:2.2, 95%CI: 1.2-4.1,  $p=0.008$ ) hastalıksız sağkalım için ise EZH2 boyanması pozitif olan hastalarda nüks veya hastalık progresyon riski 1,7 kat artmaktadır (OR:1.7, 95%CI: 1.1-3.1,  $p=0.044$ ).

Sonuç olarak EZH2 ekspresyon artışının sağkalımı kısalttığı, hastalık progresyonunu arttırdığı ve kötü prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir.

Böylece gelecekte indolent lenfomalı hastalarda da EZH2 ekspresyon düzeyine bakılarak hastalık gidişatı hakkında yorum yapılabilir. Gelecekte EZH2'yi ve EZH2 ekspresyonunu düzenleyen sinyal yollarını hedefleyen yeni hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin EZH2 eksprese eden tümörlerin tedavi yönetimine katkı sağlayabileceği umut edilmektedir.



## 6. SONUÇ

1. 2009-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen 141 indolent NHL'lı vaka incelendi. Çalışmamıza alınan hastaların 94'ü (%66,7) erkek, 47'si (%33,3) kadındı. Hastaların ortalama yaşı  $56 \pm 12,18$  (28-87) olarak saptandı.

2. Hastaların 59'u KLL (%41,8), 36'ı MCL (%25,5), 18'i Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma (%12,8), 16'ı FL (%11,3), sekizi tipi tanımlanamayan düşük dereceli lenfoma (%5,7), dördü WM (%2,8) idi.

3. Ann-Arbor evreleme sistemine göre 4 gruba ayrıldı. Buna göre altı olgu (%4,3) evre 1, sekiz olgu (%5,7) evre 2, 14 olgu (%10) evre 3, 112 olgu (80%) evre 4 idi. Risk skoru olarak kullanılan IPI skoruna göre 54 hasta (%38,3) düşük riskli, 47 hasta (%33,3) orta riskli, 40 hasta (%28,4) yüksek riskli idi.

4. Son hastalık durumlarına bakıldığında 51'i (%36,2) remisyon, 37'si (%26,2) progrese hastalık, 20'si (%14,2) asemptomatik hastalık, 17'si (%12,1) stabil hastalık, 16'sı (%11,3) nüks hastalık idi. Retrospektif olarak değerlendirilen hastaların 85'i yaşıyordu (%60,3), 56'ı (%39,7) ölmüştü.

5. İmmünohistokimya yöntemi ile bakılan EZH2 boyanma yüzdesine göre 94(%66,7) hastada negatif, 47(%33,3) hastada pozitif boyanma saptandı. EZH2 boyanma şiddetine göre 102(%72,3) hastada negatif boyanma, 39(%27,7) hastada pozitif boyanma saptandı.

6. Hastaların son hastalık durumlarına göre hastalar stabil, progrese ve nüks hastalar, asemptomatik ve remisyondaki hastalara göre gittikçe artan EZH2 ekspresyonuna sahipti bu da kötü sağkalımla korele idi.

7. Hastalarda risk skoru olarak değerlendirilen IPI skoru düşükten yükseğe doğru gittikçe artan EZH2 ekspresyonu gösterdi, toplam ve hastalıksız sağkalım süreleri de gittikçe düştü. Böylece EZH2 ekspresyon artışının kötü sağkalım ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

8. Çalışmamızda EZH2'nin indolent lenfomalı hastalarda prognostik önemini araştırdık. EZH2 boyanmasının pozitif olması sağkalım süresini anlamlı olarak azaltmakta (ölüm riskini arttırmakta) olan bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Toplam sağkalım için EZH2 boyanması pozitif olan hastalarda

ölüm riski 2,2 kat artmakta hastalıksız sağkalım için ise EZH2 boyanması pozitif olan hastalarda nüks veya hastalık progresyon riski 1,7 kat artmaktadır. Yaptığımız çalışma EZH2'nin evreden bağımsız bir faktör olarak prognozu kötüleştirebileceğini işaret etmektedir. Evreden bağımsız hastalığın gidişatı hakkında bilgi verebilir.

9. Sonuç olarak; EZH2 ekspresyon artışının toplam ve hastalıksız sağkalımı kısalttığı, hastalık progresyonunu, nüksü arttırdığı ve kötü prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmamızın EZH2 ve EZH2 sinyal yollarını hedef alan tedavilere ışık tutup katkı sağlamasını umut etmekteyiz. Dünyada kullanılan anti-EZH2 tedaviler olup bazılarının çalışmaları henüz faz 2 aşamasındadır. Tedavi stratejileri konusunda daha fazla hastanın dahil edildiği daha kapsamlı çalışmalara ve zamana ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. **2016**;127(20):2375-90.
2. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.** Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. **2001**;94(2):153-6.
3. **Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, et al.** The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer*. **1999**;35(4):627-33.
4. **M.C. A. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ.** İstanbul, **2013**.
5. **Lund K, Adams PD, Copland M.** EZH2 in normal and malignant hematopoiesis. *Leukemia*. **2014**;28(1):44-9.
6. **Yan J, Ng SB, Tay JL, Lin B, Koh TL, Tan J, et al.** EZH2 overexpression in natural killer/T-cell lymphoma confers growth advantage independently of histone methyltransferase activity. *Blood*. **2013**;121(22):4512-20.
7. **Knutson SK, Kawano S, Minoshima Y, Warholic NM, Huang KC, Xiao Y, et al.** Selective inhibition of EZH2 by EPZ-6438 leads to potent antitumor activity in EZH2-mutant non-Hodgkin lymphoma. *Mol Cancer Ther*. **2014**;13(4):842-54.
8. **Ouedraogo E, Gottlieb J, de Masson A, Lepelletier C, Jachiet M, Salle de Chou C, et al.** Risk factors for death and survival in paraneoplastic pemphigus associated with hematologic malignancies in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **2019**.
9. **Fisher SG, Fisher RI.** The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. **2004**;23(38):6524-34.
10. **Ries LA, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller B, Feuer EJ, et al.** SEER cancer statistics review, 1975-2003. *National Cancer Institute*. **2006**.
11. **M.C. A. Türk Hematoloji Derneği.** İstanbul **2013**.
12. **Greer J.** Non-Hodgkin lymphoma in adults. *Wintrobe's Clinical Hematology*. **2004**.

3. **Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M.** Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Annals of hematology*. **2005**;84(1):1-12.
14. **Swerdlow SH, J. W. C.** WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *International Agency For Research On Cancer* **2008**;22008:439.
15. **Glader B, Greer J.** Wintrobe's clinical hematology. *Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins*; **2009**.
16. **Bloomfield CD, McKenna RW, Brunning RD.** Significance of haematological parameters in the non-Hodgkin's malignant lymphomas. *Br J Haematol*. **1976**;32(1):41-6.
17. **Rosenberg SA.** Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer treatment reports*. **1977**;61(6):1023-7.
18. **Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM.** The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Seminars in oncology*. **1990**;17(1):43-50.
19. **Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M.** Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. **1971**;31(11):1860-1.
20. **Horner M, Ries L, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, et al.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. *Bethesda, MD*. **2009**.
21. **Pamuk ON, Pamuk GE, Soysal T, Ongoren S, Baslar Z, Ferhanoglu B, et al.** Chronic lymphocytic leukemia in Turkey: experience of a single center in Istanbul. *South Med J*. **2004**;97(3):240-5.
22. **Pamuk GE, Pamuk ON, Soysal T, Ongoren S, Baslar Z, Ferhanoglu B, et al.** An overview of young CLL patients: a single-centre experience from Turkey. *Haematologia (Budap)*. **2002**;31(4):303-11.
23. **Müller-Hermelink HJW.** tissues I. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *IARC*. **2008**:180-2.
24. **Hallek M.** International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. **2008**;111:5446-56.
25. **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from

the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. **2008**;111(12):5446-56.

26. **Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al.** A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. **1981**;48(1):198-206.
27. **Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS.** Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. **1975**;46(2):219-34.
28. **Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al.** Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. **2000**;343(26):1910-6.
29. **Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al.** Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. **1998**;338(21):1506-14.
30. **Shustik C, Mick R, Silver R, Sawitsky A, Rai K, Shapiro L.** Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol*. **1988**;6(1):7-12.
31. **Hallek M.** Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. **2015**;90(5):446-60.
32. **Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L.** Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **1998**;16(4):1582-7.
33. **Eichhorst B, Fink AM, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, et al.** Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R)(FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG)(CLL10 Study). *Am Soc Hematology*; **2014**.
34. **Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al.** Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. **2014**;370(12):1101-10.
35. **Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al.** Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. **2014**;124(26):3841-9.

36. **Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al.** Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* **2014**;370(11):997-1007.
37. **Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, et al.** Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* **2012**;30(14):1647-55.
38. **Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al.** Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **2016**;17(6):768-78.
39. **Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al.** Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* **2017**;28(suppl\_4):iv62-iv71.
40. **Jares P, Colomer D, Campo E.** Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest.* **2012**;122(10):3416-23.
41. **Sander B, Quintanilla-Martinez L, Ott G, Xerri L, Kuzu I, Chan JK, et al.** Mantle cell lymphoma--a spectrum from indolent to aggressive disease. *Virchows Arch.* **2016**;468(3):245-57.
42. **Sandes AF, de Lourdes Chauffaille M, Oliveira CRM, Maekawa Y, Tamashiro N, Takao TT, et al.** CD200 has an important role in the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms by multiparameter flow cytometry. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* **2014**;86(2):98-105.
43. **Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al.** Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* **2016**;34(12):1386-94.
44. **Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al.** Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* **2017**;28(suppl\_4):iv62-iv71.
45. **Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, Sahin M, Moreau A, Maisonneuve H, et al.** Prognostic impact of 18 F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *European journal of nuclear medicine molecular imaging.* **2010**;37(9):1633-42.
46. **Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Raty R, Jerkeman M, Eriksson M, et al.** The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International

Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood*. **2010**;115(8):1530-3.

47. **Nygren L, Baumgartner Wennerholm S, Klimkowska M, Christensson B, Kimby E, Sander B.** Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. *Blood*. **2012**;119(18):4215-23.
48. **Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, et al.** Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2009**;27(8):1209-13.
49. **Engelhard M, Allgaeuer M, Amela-Neuschwander S, Brand H, Brandes A, Buecker R, et al.** editors. Follicular lymphoma, immunocytoma, and mantle cell lymphoma: randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease. *Strahlentherapie und Onkologie*; **2008**: URBAN & VOGEL NEUMARKTER STRASSE 43, D-81673 MUNICH, GERMANY.
50. **Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM.** Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol*. **2003**;14(10):1555-61.
51. **Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, et al.** CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. **2013**;121(1):48-53.
52. **Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al.** Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. **2008**;112(7):2687-93.
53. **Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, Persky D, Maragulia J, Lin D, et al.** Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. **2010**;21(1):133-9.
54. **Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al.** Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. **2017**;377(13):1250-60.
55. **Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemeister FB, Pro B, et al.** High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2005**;23(28):7013-23.

56. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol*. **2012**;156(3):346-53.
57. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, Leblanc M, Cebula E, Burack R, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol*. **2013**;24(6):1587-93.
58. Krüger WH, Hirt C, Basara N, Sayer HG, Behre G, Fischer T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma—final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). *J Annals of hematology*. **2014**;93(9):1587-97.
59. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal Of The National Cancer Institute*. **2007**;99(9):706-14.
60. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2005**;23(9):1984-92.
61. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. **2013**;381(9873):1203-10.
62. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. **2012**;367(6):520-31.
63. Smith MR, Li H, Gordon L, Gascoyne RD, Palletta E, Forero-Torres A, et al. Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemotherapy followed by yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2012**;30(25):3119.
64. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet haematol*. **2017**;4(1):e15-e23.

65. **Armitage JO.** A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* **1997**;89(11):3909-18.
66. **Thieblemont C.** Improved biological insight and influence on management in indolent lymphoma. Talk 3: update on nodal and splenic marginal zone lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* **2017**;2017(1):371-8.
67. **Ruskone-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Megraud F, et al.** EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut.* **2011**;60(6):747-58.
68. **Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, et al.** Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol.* **1994**;5(5):397-400.
69. **Zucca E, Conconi A, Laszlo D, Lopez-Guillermo A, Bouabdallah R, Coiffier B, et al.** Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* **2013**;31(5):565-72.
70. **Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al.** Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood.* **2017**;129(16):2224-32.
71. **Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al.** Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* **2002**;347(2):89-94.
72. **Kalpadakis C, Pangalis G, Vassilakopoulos T, Sachanas S, Moschogiannis M, Tsirkinidis P, et al.** editors. Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) treated with rituximab (R) monotherapy: a long term follow-up study on 104 patients. *Haematologica*; **2017**: FERRATA STORTI FOUNDATION VIA GIUSEPPE BELLI 4, 27100 PAVIA, ITALY.
73. **Kalpadakis C, Pangalis G, Dimopoulou M, Vassilakopoulos T, Kyrtsionis MC, Korkolopoulou P, et al.** Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol.* **2007**;25(3):127-31.
74. **Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, et al.** Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* **2006**;107(1):125-35.
75. **Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS, Van der Jagt RH, Tremmel L.** Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-

refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. **2010**;10(6):452-7.

- 76. Thieblemont C, Molina T, Davi F.** Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. *Blood*. **2016**;127(17):2064-71.
- 77. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, et al.** Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2005**;23(3):468-73.
- 78. Thieblemont C, Coiffier B.** Management of marginal zone lymphomas. *Curr Treat Options Oncol*. **2006**;7(3):213-22.
- 79. Mounier M, Bossard N, Remontet L, Belot A, Minicozzi P, De Angelis R, et al.** Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5). *Lancet Haematol*. **2015**;2(11):e481-e91.
- 80. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, et al.** Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. **2015**;16(9):1111-22.
- 81. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2014**;32(27):3059-68.
- 82. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al.** Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2012**;30(31):3848-53.
- 83. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al.** Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2008**;26(28):4579-86.
- 84. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, Sonet A, Brice P, Belhadj K, et al.** Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica*. **2013**;98(7):1107-14.
- 85. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al.** Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide,



doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. **2005**;106(12):3725-32.

- 86. Herold M, Haas A, Srock S, Naser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al.** Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2007**;25(15):1986-92.
- 87. Martinelli G, Schmitz S, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al.** Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2010**;28(29):4480-4.
- 88. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Cohen AD, Devine S, et al.** Waldenstrom's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw*. **2012**;10(10):1211-9.
- 89. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jager U, Dreyling M, et al.** Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. **2013**;24 Suppl 6(suppl\_6):vi155-9.
- 90. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS.** Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. **2006**;107(1):265-76.
- 91. Treon SP, Tripsas C, Hanzis C, Ioakimidis L, Patterson CJ, Manning RJ, et al.** Familial disease predisposition impacts treatment outcome in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. **2012**;12(6):433-7.
- 92. Krishnan C, Cupp JS, Arber DA, Faix JD.** Lymphoplasmacytic lymphoma arising in the setting of hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2007**;25(27):4312-4.
- 93. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jäger U, Dreyling M, et al.** Waldenström's macroglobulinaemia: *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. **2013**;24(suppl\_6):vi155-vi9.
- 94. Poulain S, Boyle EM, Roumier C, Demarquette H, Wemeau M, Geffroy S, et al.** MYD 88 L265P mutation contributes to the diagnosis of Bing Neel syndrome. *British Journal Of Haematology*. **2014**;167(4):506-13.

95. **Hamadeh F, MacNamara SP, Aguilera NS, Swerdlow SH, Cook JR.** MYD88 L265P mutation analysis helps define nodal lymphoplasmacytic lymphoma. *Mod Pathol.* **2015**;28(4):564-74.
96. **Schmidt J, Federmann B, Schindler N, Steinhilber J, Bonzheim I, Fend F, et al.** MYD88 L265P and CXCR 4 mutations in lymphoplasmacytic lymphoma identify cases with high disease activity. *British journal of haematology.* **2015**;169(6):795-803.
97. **Vitolo U, Ferreri AJ, Montoto S.** Lymphoplasmacytic lymphoma-Waldenstrom's macroglobulinemia. *Critical reviews in oncology/hematology.* **2008**;67(2):172-85.
98. **Morel P, Merlini G.** Risk stratification in Waldenstrom macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol.* **2012**;5(2):187-99.
99. **Leblond V, Kastiris E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, et al.** Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood.* **2016**;128(10):1321-8.
100. **Gertz MA.** Waldenstrom macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* **2012**;87(5):503-10.
101. **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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* **1998**;16(8):2780-95.
102. **Pratap S, Scordino TS.** Molecular and cellular genetics of non-Hodgkin lymphoma: Diagnostic and prognostic implications. *Exp Mol Pathol.* **2019**;106:44-51.
103. **Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, Goya R, Mungall KL, Corbett RD, et al.** Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature.* **2011**;476(7360):298-303.
104. **Rai KR, Jain P.** Chronic lymphocytic leukemia (CLL)—Then and now. *Am j Hematol.* **2016**;91(3):330-40.
105. **Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al.** TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood.* **2017**;130(17):1903-10.
106. **Swerdlow SH, Kuzu I, Dogan A, Dirnhofer S, Chan JK, Sander B, et al.** The many faces of small B cell lymphomas with plasmacytic differentiation and the contribution of MYD88 testing. *Virchows Arch.* **2016**;468(3):259-75.

107. **Strahl BD, Allis CD.** The language of covalent histone modifications. *Nature*. **2000**;403(6765):41-5.
108. **Cao R, Wang L, Wang H, Xia L, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al.** Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. *Science*. **2002**;298(5595):1039-43.
109. **McCabe MT, Ott HM, Ganji G, Korenchuk S, Thompson C, Van Aller GS, et al.** EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature*. **2012**;492(7427):108.
110. **Francis NJ, Kingston RE, Woodcock CL.** Chromatin compaction by a polycomb group protein complex. *Science*. **2004**;306(5701):1574-7.
111. **Viré E, Brenner C, Deplus R, Blanchon L, Fraga M, Didelot C, et al.** Erratum: The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation (*Nature* (2006) 439,(871-874)). *Nature*. **2007**;446(7137).
112. **Wang H, Wang L, Erdjument-Bromage H, Vidal M, Tempst P, Jones RS, et al.** Role of histone H2A ubiquitination in Polycomb silencing. *Nature*. **2004**;431(7010):873-8.
113. **Arrowsmith CH, Bountra C, Fish PV, Lee K, Schapira M.** Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. **2012**;11(5):384-400.
114. **Lee HW, Choe M.** Expression of EZH2 in renal cell carcinoma as a novel prognostic marker. *Pathology international*. **2012**;62(11):735-41.
115. **Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Kikuchi E, Konishi J, Oizumi S, et al.** Distinctive expression of the polycomb group proteins Bmi1 polycomb ring finger oncogene and enhancer of zeste homolog 2 in nonsmall cell lung cancers and their clinical and clinicopathologic significance. *Cancer*. **2010**;116(12):3015-24.
116. **Volkel P, Dupret B, Le Bourhis X, Angrand PO.** Diverse involvement of EZH2 in cancer epigenetics. *Am J Transl Res*. **2015**;7(2):175-93.
117. **Raaphorst FM, van Kemenade FJ, Blokzijl T, Fieret E, Hamer KM, Satijn DP, et al.** Coexpression of BMI-1 and EZH2 polycomb group genes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Am J Pathol*. **2000**;157(3):709-15.
118. **Visser HP, Gunster MJ, Kluin-Nelemans HC, Manders EM, Raaphorst FM, Meijer CJ, et al.** The Polycomb group protein EZH2 is upregulated in proliferating, cultured human mantle cell lymphoma. *British journal Of Haematology*. **2001**;112(4):950-8.

119. Xia H, Ooi LL, Hui KM. MiR-214 targets beta-catenin pathway to suppress invasion, stem-like traits and recurrence of human hepatocellular carcinoma. *PloS one*. 2012;7(9):e44206.
120. Nikoloski G, Langemeijer SM, Kuiper RP, Knops R, Massop M, Tonnissen ER, et al. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. *Nature genetics*. 2010;42(8):665-7.
121. Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, Szpurka H, Huang Y, Traina F, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood*. 2011;118(14):3932-41.
122. Papakonstantinou N, Ntoufa S, Chartomatsidou E, Kotta K, Agathangelidis A, Giassafaki L, et al. The histone methyltransferase EZH2 as a novel prosurvival factor in clinically aggressive chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2016;7(24):35946.
123. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology*. 2011;58(1):4-14.
124. Chen WL, Tsai WC, Chao TY, Sheu LF, Chou JM, Kao WY, et al. The clinicopathological analysis of 303 cases with malignant lymphoma classified according to the World Health Organization classification system in a single institute of Taiwan. *Annals of hematology*. 2010;89(6):553-62.
125. Troppan K, Deutsch A, Gerger A, Stojakovic T, Beham-Schmid C, Wenzl K, et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *British journal of cancer*. 2014;110(2):369-74.
126. Tabakan F, Nayir E, Arican A. Clinical and pathological evaluation of histopathological subtypes in patients with non-Hodgkin's Lymphoma. *The European Research Journal*. 2016;2(1):52-61.
127. Yildirim R, Sincan G. The clinicopathologic features and response to treatment of patients with Nonhodgkin Lymphoma: A single-center experiment in Turkey. *Pak J Med Sci*. 2019;35(1):82-5.
128. Guo SQ, Zhang YZ. Overexpression of enhancer of zests homolog 2 in lymphoma. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(20):3735-9.
129. Tian X, Pelton A, Shahsafaei A, Dorfman DM. Differential expression of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) protein in small cell and aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas and differential regulation of EZH2 expression by p-ERK1/2 and MYC in aggressive B-cell lymphomas. *Mod Pathol*. 2016;29(9):1050-7.
130. Huet S, Xerri L, Tesson B, Mareschal S, Taix S, Mescam-Mancini L, et al. EZH2 alterations in follicular lymphoma: biological and clinical correlations. *Blood cancer journal*. 2017;7(4):e555.

131. Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, Goya R, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nature genetics*. 2010;42(2):181-5.
132. Liu J, Liang L, Huang S, Nong L, Li D, Zhang B, et al. Aberrant differential expression of EZH2 and H3K27me3 in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, is associated with disease progression and prognosis. *Human Pathology*. 2019;83:166-76.
133. Deng Y, Chen X, Huang C, Chen G, Chen F, Lu J, et al. EZH2/Bcl-2 Coexpression Predicts Worse Survival in Diffuse Large B-cell Lymphomas and Demonstrates Poor Efficacy to Rituximab in Localized Lesions. *J Cancer*. 2019;10(9):2006-17.



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Meryem Şener

**Doğum tarihi ve yeri** : 10.12.1990, Adana

**Medeni Durumu** : Bekar

**Adres** : Şakirpaşa mah. 42183 Sokak No: 12 Kat:2  
Seyhan/ADANA

**Telefon** : 0 543 509 90 94

**Faks** : -

**E. Posta** : dr.meryemsener@gmail.com

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi(2015)

**Görev Yerleri** : Adana Numune Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi,

**Dernek Üyelikleri** : -

**Yabancı Dil(ler)** : İngilizce