

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

**AKUT LÖSEMİ ve AGRESİF B LENFOMA (DBBHL, BURKİTT  
LÖSEMİ/LENFOMA) SSS TUTULUMU: SIKLIK, RİSK  
FAKTÖRLERİ ve PROGNOZ**

**Dr. Hatime Arzu YAŞAR**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2014**

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

**AKUT LÖSEMİ VE AGRESİF B LENFOMA (DBBHL, BURKİTT  
LÖSEMİ/LENFOMA) SSS TUTULUMU: SIKLIK, RİSK  
FAKTÖRLERİ VE PROGNOZ**

**Dr. Hatime Arzu YAŞAR**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANLARI:**  
**Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK**  
**Prof. Dr. İbrahim BARIŞTA**

**ANKARA**

**2014**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında bana büyük destek veren ve benden emeğini esirgemeyen tez danışmanlarım Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a ve Prof. Dr. İbrahim Barışta'ya, İç Hastalıkları eğitimim boyunca emeği geçen bütün eğitmenlerime ve son olarak da hayatım boyunca bana daima destek olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Yaşar A. Akut Lösemi ve Agresif B Lenfoma (DBBHL, Burkitt Lösemi/Lenfoma) SSS tutulumu: Sıklık, Risk Faktörleri ve Prognozu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014**

**Giriş ve Amaç:** Akut lenfoblastik lösemi/lenfoma (ALL) ve Burkitt lösemi/lenfomada (BL) santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ile ilgili bilgiler net iken; diffüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) ve akut miyeloid lösemide (AML) sıklık, risk faktörleri, önleme ve tedavi ile ilgili bilgilerde belirsizlikler mevcuttur. Bu nedenle çalışmada bu hastalık gruplarında SSS tutulumunun sıklık, klinik tablo, risk faktörleri ve prognozunun değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** 477 DBBHL, 134 ALL, 282 AML, 54 BL ve 16 bifenotipik lösemi hastasının tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kategorik değişkenler ki kare testi, devamlı değişkenler Mann-Whitney U ve t testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Lojistik regresyon analizi kullanılarak, DBBHL için SSS tutulumunu predikte etmeye yarayan bir skarlama sistemi geliştirildi.

**Bulgular:** Tanı anında ( $p=0.035$ ) ve izlemde ( $p<0.001$ ) SSS tutulumu riski hastalık grupları arasında anlamlı olarak farklı idi. DBBHL için  $\beta 2$  mikroglobulin yüksekliği ve riskli ekstral enfatik tutulum (RELT) tanı anında; LDH düzeyi, ECOG performans skoru, bcl-2 diffüz boyanması ve RELT sadece izlemde, SSS tutulumu açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. İzlemde SSS tutulumu risk skarlama sisteminde bu bağımsız risk faktörleri kullanıldı. Skarlama sistemini kullanarak, izlemde SSS tutulumu geliştiren DBBHL hastalarını %100 duyarlılık ve %38,7 pozitif prediktivite ile belirleyebilmek mümkün idi. ALL, AML ve BL'de SSS tutulumu için risk faktörü gösterilemedi. Tanı anında ya da relaps aşamasında SSS tutulumu gelişen tüm gruplarda ortalama sağkalım süresi bu komplikasyonu yaşamayan hastalardan daha kısa idi.

**Sonuçlar:** SSS tutulumu özellikle DBBHL'de kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu nedenle izlemde SSS tutulumu için risk faktörlerini belirlemek önemlidir. Bu çalışmada oldukça prediktif bir risk skarlama sistemi geliştirdik. Bağımsız bir hasta kohortunda teyit edilebilirse, tanımlanan risk faktörleri bu açıdan önem taşımaktadır. Oluşturulan risk modeli bağımsız bir hasta kohortunda uygun bir çalışma ile teyit edilirse rutin pratikte uygulanabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut lösemi, Agresif B lenfoma, SSS tutulumu, risk faktörleri

## ABSTRACT

**Yaşar A. CNS Involvement in Acute Leukemias and Aggressive B-Cell Lymphomas (DLBCL, Burkitt's Leukemia/Lymphoma): Incidence, Risk Factors and Prognosis. Hacettepe University School of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2014**

**Background and aim:** The management of central nervous system (CNS) involvement is relatively clear in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and Burkitt's leukemia/lymphoma (BL). However, the incidence, risk factors, prevention, and treatment of CNS involvement in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and acute myeloid leukemia (AML) are controversial. Therefore, in this study, we aimed to evaluate the incidence, clinical features, risk factors and prognosis of CNS involvement in patients with ALL, AML, BL and DLBCL.

**Patients and Methods:** The medical records of 477 DLBCL, 134 ALL, 282 AML, 54 BL and 16 biphenotypic leukemia cases were retrospectively analyzed. Categorical variables were evaluated by chi-square test; continuous variables were evaluated by Mann-Whitney U test and t-test for univariate analyses. Survival analyses were done by the Kaplan-Meier method. Using logistic regression analysis, a scoring system that enables the prediction of CNS involvement in DLBCL patients has been developed.

**Results:** CNS involvement risk was significantly different between groups at the time of diagnosis ( $p = 0.035$ ) and follow-up ( $p < 0.001$ ). At the time of diagnosis,  $\beta_2$  microglobulin level and risky extralymphatic involvement (RELI); during follow-up, higher LDH level, higher ECOG performance score, diffuse bcl-2 staining and RELI were identified as independent risk factors for CNS involvement in DLBCL cases. The risk scoring system included these independent variables. Using this scoring system, it was possible to identify DLBCL patients who developed CNS involvement during follow-up with 100% sensitivity and 38.7% positive predictivity. Independent risk factors for CNS involvement could not be identified in ALL, AML and BL cases. Median survival of the patients with CNS involvement at the time of diagnosis or relapse was shorter than the patients without this complication.

**Conclusion:** CNS involvement is associated with a particularly poor prognosis in DLBCL. Definition of the risk factors for CNS involvement during follow-up is important in this respect. We developed a highly predictive risk scoring system. If confirmed in an independent cohort of patients with an appropriate study, our risk model can be applied in routine practice.

**Keywords:** Acute leukemia, aggressive B lymphoma, CNS involvement, risk factors

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                               | Sayfa No |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| TEŞEKKÜR                                                                                                      | iii      |
| ÖZET                                                                                                          | iv       |
| ABSTRACT                                                                                                      | v        |
| İÇİNDEKİLER                                                                                                   | vi       |
| SİMGELER ve KISALTMALAR                                                                                       | vii      |
| ŞEKİLLER                                                                                                      | viii     |
| TABLolar                                                                                                      | ix       |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇLAR                                                                                           | 1        |
| 2. GENEL BİLGİLER                                                                                             | 2        |
| 2.1. Çalışma Kapsamındaki Agresif Hematolojik Neoplazilerin<br>Epidemiyolojisi                                | 2        |
| 2.2. Çalışma Kapsamındaki Agresif Hematolojik Neoplazilerde<br>SSS Tutulumu                                   | 2        |
| 2.2.1 SSS Tutulum Sıklığı                                                                                     | 2        |
| 2.2.2 SSS Tutulum Patofizyolojisi                                                                             | 3        |
| 2.2.3 SSS Tutulumu Risk Faktörleri                                                                            | 4        |
| 2.2.4 SSS Tutulum Paterni                                                                                     | 5        |
| 2.2.5 SSS Tedavisi                                                                                            | 5        |
| 2.2.5.1 SSS Profilaksisi                                                                                      | 6        |
| 2.2.5.2 SSS Tutulum Tedavisi                                                                                  | 6        |
| 3. BİREYLER ve YÖNTEM                                                                                         | 8        |
| 4. BULGULAR                                                                                                   | 11       |
| 4.1. Değişik Agresif Hematolojik Neoplazilerde SSS Tutulumu<br>Sıklık ve Kıyaslama                            | 11       |
| 4.2. Değişik Agresif Hematolojik Neoplazilerde SSS Tutulumu<br>Klinik Özellikleri, Risk Faktörleri ve Prognoz | 14       |
| 5. TARTIŞMA                                                                                                   | 31       |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER                                                                                          | 36       |
| 7. KAYNAKLAR                                                                                                  | 37       |

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

|                        |                                                                           |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>SSS</b>             | : Santral Sinir Sistemi                                                   |
| <b>ALL</b>             | : Akut Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma                                        |
| <b>AML</b>             | : Akut Miyeloid Lösemi                                                    |
| <b>BL</b>              | : Burkitt Lösemi/Lenfoma                                                  |
| <b>DBBHL</b>           | : Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma                                          |
| <b>NHL</b>             | : Non-Hodgkin Lenfoma                                                     |
| <b>LDH</b>             | : Laktat Dehidrogenaz                                                     |
| <b>NCAM</b>            | : Nöral Hücre Adezyon Molekülü                                            |
| <b>CXCL13</b>          | : B-Hücre Atraktan Kemokin                                                |
| <b>R-CHOP/CHOP</b>     | : Rituksimab-Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin,<br>Prednisolon      |
| <b>ECOG</b>            | : Eastern Cooperative Oncology Group                                      |
| <b>inv 16</b>          | : İnversiyon 16                                                           |
| <b>BOS</b>             | : Beyin Omurilik Sıvısı                                                   |
| <b>KİBAS</b>           | : Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu                                         |
| <b>MRG</b>             | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                                           |
| <b>YD MTX/YD Ara-C</b> | : Yüksek Doz Metotreksat/Yüksek Doz Sitozin Arabinozid                    |
| <b>HiperCVAD</b>       | : Siklofosfamid, Mesna, Doksorubisin, Deksametazon,<br>Vinkristin         |
| <b>CALGB</b>           | : Siklofosfamid, Daunorubisin, Vinkristin, Prednisolon, L-<br>Asparaginaz |
| <b>İda-Ara-C</b>       | : İdarubisin-Sitozin Arabinozid                                           |
| <b>MTZ-Ara-C</b>       | : Mitoksantron-Sitozin Arabinozid                                         |
| <b>EL</b>              | : Ekstralenfatik                                                          |

## ŞEKİLLER

| <b><u>Şekil No:</u></b>                                                                                   | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Şekil 4.2.1.</b> SSS Hariç Ekstralenfatik Organ Tutulum Sayısının<br>İzlemde SSS Tutulumu ile İlişkisi | 16                     |
| <b>Şekil 4.2.2.</b> ROC analizi sonuçları                                                                 | 22                     |
| <b>Şekil 4.2.3.</b> DBBHL'de SSS Tutulumu ve Sağkalım                                                     | 24                     |
| <b>Şekil 4.2.4.</b> ALL'de SSS Tutulumu ve Sağkalım                                                       | 26                     |
| <b>Şekil 4.2.5.</b> AML'de SSS Tutulumu ve Sağkalım                                                       | 28                     |
| <b>Şekil 4.2.6.</b> BL'de SSS Tutulumu ve Sağkalım                                                        | 30                     |



## TABLOLAR

| Tablo no              |                                                                                  | Sayfa<br>no |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Tablo 2.2.3.1.</b> | Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Santral Sinir Sistemi Nüksü Risk Faktörleri     | 4           |
| <b>Tablo 4.1.1.</b>   | Çalışmaya Alınan Hastalık Gruplarında Tanı Anında Tutulum Oranları               | 12          |
| <b>Tablo 4.1.2.</b>   | Çalışmaya Alınan Hastalık Gruplarının Tanı Anında ya da İzlemde Tutulum Oranları | 13          |
| <b>Tablo 4.2.1.</b>   | Çalışmaya Alınan Hastalık Gruplarında SSS Tutulum Tipleri                        | 14          |
| <b>Tablo 4.2.2.</b>   | DBBHL'de İzlemde SSS Tutulumu Açısından Riskli Ekstralenfatik Bölge Tutulumları  | 15          |
| <b>Tablo 4.2.3.</b>   | DBBHL'de SSS Tutulum Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Analizi                   | 17          |
| <b>Tablo 4.2.4.</b>   | DBBHL'de Tanıda SSS Tutulumu Çok Değişkenli Analiz Sonuçları                     | 19          |
| <b>Tablo 4.2.5.</b>   | DBBHL'de İzlemde SSS Tutulumu Çok Değişkenli Analiz Sonuçları                    | 20          |
| <b>Tablo 4.2.6.</b>   | Bağımsız Risk Faktörlerinin Regresyon Katsayıları ve Puanları                    | 21          |
| <b>Tablo 4.2.7.</b>   | Risk Puanı ile İzlemde SSS Tutulumu Arasındaki İlişki                            | 21          |
| <b>Tablo 4.2.8.</b>   | Risk Modelinin Özellikleri                                                       | 22          |
| <b>Tablo 4.2.9.</b>   | van Besien Modeline Göre İzlemde SSS Tutulum Riski                               | 23          |
| <b>Tablo 4.2.10.</b>  | ALL SSS Tutulum Tek Değişkenli Analiz Sonuçları                                  | 25          |
| <b>Tablo 4.2.11.</b>  | AML SSS Tutulum Tek Değişkenli Analiz Sonuçları                                  | 27          |
| <b>Tablo 4.2.12.</b>  | BL SSS Tutulum Tek Değişkenli Analiz Sonuçları                                   | 29          |

## 1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Agresif hematolojik neoplazilerde santral siniri sistemi (SSS) tutulumunun önemli oranda görülebildiği ve genellikle kötü prognoza işaret ettiği bilinmektedir [1-7]. Bu hastalarda sistemik ve SSS'ye yönelik tedavi yöntemlerinin değişmesi ile birlikte SSS tutulumu sıklığının ve prognozunun değişebildiği gözlenmektedir. Akut lenfoblastik lösemi/lenfoma (ALL) ve Burkitt lösemi/lenfomada (BL) SSS tutulumu ile ilgili bilgiler net iken; diffüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) ve akut myeloid lösemide (AML) sıklık, risk faktörleri, önleme ve tedavi ile ilgili bilgilerde belirsizlikler mevcuttur [8, 9]. Bu nedenle SSS profilaksisine ihtiyacı olan riskli grupların tanımlanması tedavi ve hastalık prognozu açısından yararlı olacaktır.

Bu çalışmada başlıca agresif hematolojik neoplaziler olan akut lösemiler, DBBHL ve BL'de SSS tutulumunun sıklık, klinik tablo, risk faktörleri ve prognozunun değerlendirilmesi amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER:**

### **2.1. Çalışma Kapsamındaki Agresif Hematolojik Neoplazilerin Epidemiyolojisi**

DBBHL non-Hodgkin lenfomaların (NHL) en sık görülen alt tipidir ve yaklaşık %25-30'unu oluşturmaktadır [10, 11]. Avrupa Birliği ülkelerinde yılda 3-4/100000 yeni olgu saptanmış olup, yaşla birlikte hastalık insidansında artış görülmektedir (35-59 yaş arasında 0,3/100000/yıl, 80-84 yaş arasında 26,6/100000/yıl) [12, 13].

Lenfoblastik lenfoma bütün lenfomaların yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır [14]. Erişkin yaş grubunda ALL insidansı 1-2/100000 arasında değişmektedir[15].

Akut myeloid lösemi (AML) erişkin yaş grubunda en sık rastlanan akut lösemi tipidir. Hastalığın sıklığı 3-5/100000 düzeylerinde görülmektedir [16].

BL üç farklı klinik formda ortaya çıkabilen agresif bir lenfoma türüdür. Endemik, sporadik ve immün yetmezlik ilişkili tipleri görülebilir. BL erişkin NHL olgularının % 1'den azını oluşturmaktadır [10].

### **2.2. Çalışma Kapsamındaki Agresif Hematolojik Neoplazilerde SSS Tutulumu**

#### **2.2.1. SSS Tutulum Sıklığı**

DBBHL'de SSS tutulumu tanıda sık görülmemektedir ve insidansı yaklaşık %1 civarındadır [17-20]. Hastaların büyük bir kısmında tedavi tamamlandıktan sonra SSS relapsı gözlenmektedir [18, 20]. Relaps, genelde tanıdan itibaren 2 yıl içinde gelişmektedir [21, 22].

ALL'de tanı anında SSS tutulumu nadir değildir (%3-9) [23, 24]. Ancak SSS profilaksisi verilmediği takdirde SSS relapsı sık görülen bir durumdur [25]. Sadece intratekal kemoterapi profilaksisi ile %3-42 oranında SSS relapsı saptanmaktadır. Kraniyal radyoterapi ve intratekal kemoterapi kombinasyonu ile %3-15 oranında SSS relapsı izlenmekte, herhangi bir SSS profilaksisi uygulanmayan tedavilerde ise %42-100 oranında relaps görülmektedir [14].

AML'de tanı sırasında SSS tutulum sıklığı nadirdir ve kesin olarak tanımlanmamıştır. Bu yüzden bulgu ve semptomu olmayan hastalara rutin değerlendirme önerilmemektedir [26]. Klinik olarak aşık SSS tutulumu tedavi sonrası sık görülen bir durum değildir. SSS tutulumu AML hastalarının monositik

komponenti olan alt tiplerinde ve hiperlökositoz olanlarda daha sık görülmektedir [27].

BL'de SSS tutulumu riski yüksektir. Bu nedenle SSS profilaksisi ilk basamak kemoterapinin standart komponentidir. Profilaksi verilmediği takdirde hastaların yaklaşık %30-50'sinde 5-12 ay içerisinde SSS tutulumu gözlenir. SSS profilaksisi ile bu oranlar % 6-11'e kadar gerilemiştir [28].

### **2.2.2. SSS Tutulum Patofizyolojisi**

Lenfoma hücrelerinin SSS'ye geçmesine olanak sağlayan hücresel ve moleküler etkileşimlerle ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Lenfoma hücreleri; hematojen yayılım, komşu kemik tutulum bölgelerinden direkt yayılım ya da nörovasküler demetten sentripedal yayılım ile SSS'ye geçmektedir. Ayrıca yeterli kanıt olmasa da, bu hücrelerin intervertebral venöz pleksus aracılığı ile kemik iliği veya lenf nodlarından leptomeningeal alana yayılabildiği hipotezi ortaya konulmuştur. NHL'lerde SSS tutulumu daha çok relaps hastalıkta görülmektedir [19]. NHL'nin SSS'ye yayılma mekanizması ile ilgili bilgiler T hücreli lenfoma ile yapılan çalışmalardan edinilmiştir. Bu maligniteler nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) olarak da bilinen CD56'yı tipik olarak eksprese etmektedirler. NCAM beyinde, spinal kordda, kaslarda ve hematopoetik dokularda doğal olarak bulunmaktadır. NCAM'nin eksprese edilmesi tümör hücrelerinin bu grup hücrelerle etkileşimine olanak vermektedir [29]. NHL'de SSS'ye göç eden lenfositlerin moleküler fenotiplerinin araştırılması SSS tutulumu ile ilgili ek bilgiler sağlayabilir. Çünkü SSS'ye göç eden lenfositler göç etmeyenlerden farklılık göstermektedirler. Normal şartlar altında B lenfositler de moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte beyine geçebilmektedir. Primer SSS lenfomasında B-hücre atraktan kemokin (CXCL13) SSS'ye lenfosit retansiyonunda önemli rol oynamaktadır [30, 31]. Bu nedenle, SSS tutulumu ile ilgili bilimsel araştırmalar devam etmektedir.

Ayrıca DBBHL'de verilen CHOP/R-CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon / rituksimab-siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon) tedavileri kan-beyin bariyerine penetre olamamaktadır. Bu nedenle, erken dönemde canlı kalan tümör hücreleri için SSS güvenli bir bölge sağlamaktadır.

SSS relapsı sistemik kemoterapi sırasında güvenli bölgede rezidü kalan lenfoma hücrelerinin geç dönemde ortaya çıkışına da bağlı olabilir.

### 2.2.3 SSS Tutulumu Risk Faktörleri

NHL'de SSS tutulumu risk faktörleri pek çok çalışmada araştırılmıştır. Rituksimab öncesi dönemde yapılan çalışmalarda, SSS rekürrensi için ileri evre hastalık [32], kemik iliği [33], testis [2, 34], gastrointestinal sistem, sinus [35] veya orbita gibi ekstrapnömonal bölge tutulumu ve artmış laktik dehidrojenaz (LDH) düzeyi [32] risk faktörleri olarak belirlenmiştir (Tablo 2.2.3.1) [36].

**Tablo 2.2.3.1.** Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Santral Sinir Sistemi Nüksü Risk Faktörleri [9]

| Çok Değişkenli Analiz Sonuçları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                               |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|
| Anlamlı Değişken                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Bütün Hastalar İçindeki Oranı | Tanıdan Sonra 1 Yıl İçinde SSS Nüksü Riski |
| Tanıda Artmış LDH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | %52,6                         | %9,8                                       |
| Tanıda Birden Fazla Ekstrapnömonal Bölge Tutulumu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | %19,7                         | %13,3                                      |
| Her İki Risk Faktörünün Bulunması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | %15,4                         | %17,4                                      |
| Not: Diğer bazı çalışmalarda kemik iliği, orbita, testis, periferik kan, kemik, sinüs ve epidural bölge gibi ekstrapnömonal tutulumlar SSS nüksü açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada bazı spesifik ekstrapnömonal bölge tutulumları SSS nüksü açısından tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunmuş, ancak çok değişkenli analizde yalnızca yukarıdaki iki parametre önemli bulunmuştur. |                               |                                            |

Ritüksimab sonrası dönemde yapılan çalışmalarda da yüksek LDH düzeyi, birden fazla ekstrapnömonal bölge tutulumu ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru >1 olması SSS tutulumu açısından risk faktörleri olarak gösterilmiştir [37]. Ritüksimab sonrası dönemde DBBHL için hangi faktörlerin SSS tutulumu açısından yüksek riskli olguları belirleyebileceğine dair tartışılmalı veriler

mevcuttur. Profilaksi rejimini belirlemek için bu risk faktörlerinin daha iyi bir şekilde aydınlatılması gerekmektedir.

AML'de monositik komponenti baskın olanlarda, akut promyelositik löseminin sistemik relapsında, inversiyon 16 varlığında, kromozom 11 anomalilerinde, hiperlökositoz ve LDH yüksekliğinde SSS tutulumu daha sık görülmektedir [38, 39]. Lösemik hücrelerin hücre yüzeyinde CD56 adezyon molekülünü eksprese etmesi SSS tutulumu açısından risk faktörüdür. Ayrıca travmatik lomber ponksiyon lösemik hücrelerin beyin omurilik sıvısına geçmesine neden olabilir. Fakat bütün bu risk faktörlerinin yeni tedavi rejimlerine rağmen halen önemli olup olmadığı net olarak bilinmemektedir.

ALL ve BL'de çeşitli risk faktörleri mevcut olmakla birlikte SSS tutulumunun çok sık görülmesi nedeni ile rutin SSS profilaksisi ilk basamak tedavide yerini almıştır.

#### **2.2.4. SSS Tutulum Paterni**

SSS tutulumu; beyin parankimi, leptomeningeal tutulum (lenfomatöz menenjit) veya intramedüller spinal tutulum şeklinde gelişebilir. Hastalar tutulum şekline göre çeşitli semptomlarla başvurabilirler. Leptomeningeal tutulumu olan hastalar genelde radikülopati, kraniyal nöropati, bilinç değişiklikleri, beyin parankiminde lezyonu olanlar motor ve duyuşal nöron defisitleri, kraniyal sinir defisitleri, nöbet, epidural tutulumu olanlar ise kord basısı semptomları ile prezente olabilirler [40].

Rituksimab öncesi yapılan çalışmalar; NHL'nin SSS tutulumunun daha çok leptomeningeal tutulum şeklinde olduğunu göstermiştir [21]. Fakat rituksimab sonrası dönemde yapılan çalışmalarda beyin parankim tutulumunun daha sık olduğu belirtilmiştir [7].

ALL, AML ve BL'de SSS tutulumu genellikle leptomeningeal tutulum şeklinde gelişir. Inversiyon 16 (+) AML hastalarında SSS tutulumu nadiren de olsa beyin parankiminde kitle olarak prezente olabilir [38].

#### **2.2.5. SSS Tedavisi**

SSS profilaksisi ALL ve BL tedavisinde rutin uygulamadır. DBBHL ve benzeri agresif lenfomalarda tartışmalı olmakla birlikte çeşitli çalışmalarda risk

faktörleri tanımlanmıştır. Fakat SSS profilaksisi verilmesine ilişkin kesin kanıtlara ulaşılamamıştır. AML hastalarında rutin bir uygulama olmamakla birlikte risk faktörleri varlığına göre SSS profilaksisi uygulanabilir.

#### **2.2.5.1. SSS Profilaksisi**

SSS profilaksisi; genellikle yüksek doz metotreksat içeren sistemik kemoterapi ve/veya intratekal enjeksiyonlar ya da kraniyal ışınlama şeklinde uygulanır [41]. Kullanılan rejimin SSS profilaksisi önerilerine uyulmalıdır. Optimal intratekal kemoterapi için olanak varsa periferik kanda blast yükü azaldıktan sonra uygulama yapılmalıdır. Ayrıca verilecek kemoterapi ajanının hacminin minimum 6 ml olması beyin omurilik sıvısı (BOS) içine dağılım açısından önemlidir. İlaç uygulamasından önce ilaç hacmi kadar BOS alınmalıdır. 30-40 ml'ye kadar BOS alınması tolere edilebilir.

#### **2.2.5.2. SSS Tutulum Tedavisi**

Lenfoid neoplazilerde SSS hastalığının tedavisi hakkında standart yaklaşım yoktur, ama bir takım genellemeler yapılabilir. Kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) bulguları varsa ödem çözücü olarak 2x8 mg ya da 4x4 mg deksametazon uygulanabilir. Eğer intrakraniyal kitle şüphesi varsa ya da KİBAS mevcutsa lomber ponksiyon ya da ventriküler girişim öncesi gözdibi muayenesi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirme yapılabilir. SSS hastalığının tedavisi intratekal kemoterapi, radyoterapi ve yüksek doz sistemik kemoterapi ile yapılabilir [41]. Herhangi bir yaklaşımın üstünlüğüne ilişkin kesin veriler olmasa da bazı durumlarda tercih edilebilecek yaklaşımlar olabilir:

- a. Fokal nörolojik sekel varsa (kraniyal sinir tutulumu gibi) radyoterapi ön planda düşünülmelidir [9].
- b. Kemoterapinin etkinliği konusunda çekinceler varsa, bu da radyoterapinin ön planda düşünülmesi için neden olabilir.
- c. Beyin parankim tutulumu halinde BOS içine uygulanacak kemoterapi yeterli olmayacaktır. Bu durumda radyoterapi ve/veya yüksek doz sistemik kemoterapi gereklidir.
- d. BOS içine kemoterapi uygulamalarında, intraventriküler ilaç vermeye olanak sağlayan cilt altı rezervuar (Ommaya) daha uygun BOS ilaç

konsantrasyonu sağlayabilir. Özellikle leptomeningeal hastalık kontrolünün zor olabileceği olgularda tercih edilmelidir [9].

e. BOS içine kemoterapi uygulamalarında metotreksat, sitarabin, deksametazon şeklinde üçlü tedavi daha uygun olabilir. Metotreksat ve sitarabin dönüşümlü olarak da kullanılabilir. Dirençli hastalarda lipozomal sitarabin (kimyasal menenjitte karşı deksametazon ile birlikte) BOS'ta uzun süre boyunca etkin ilaç konsantrasyonu sağlayabilir. İntratekal ya da sistemik thio-tepa leptomeningeal hastalık tedavisinde denenebilir [41]. İntratekal kemoterapi rejimlerinden sonra miyelosupresyon ya da tümör lizis sendromu gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Medulla spinalis ile kemik iliği arasındaki anatomik bağlantı intratekal kemoterapi yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir [42].

f. Yüksek doz sistemik kemoterapi ile SSS hastalığı tedavisi hedefleniyorsa yüksek doz metotreksat ( $3 \text{ g/m}^2$  ve üzerindeki dozlarda) içeren rejimlerin kullanılması uygun olabilir [43].

g. ALL'de SSS nüksü genelde sistemik relapsın bir işaretidir. SSS tedavisine mutlaka sistemik kemoterapi de eşlik etmeli ya da izlemelidir.

h. Radyoterapi, sistemik yüksek doz kemoterapi ve intratekal/intraventriküler tedavilerin eş zamanlı uygulanması söz konusu olduğunda, SSS toksisitesi ve miyelosüpresyon yan etkileri dikkate alınmalıdır.



### 3.BİREYLER VE YÖNTEM

#### **Hastalar:**

2000–2014 tarihleri arasında, HÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde, Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran akut lösemi hastalarının ve Hematoloji Bilim Dalı ya da Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran DBBHL (primer santral sinir sistemi vakaları hariç) ve BL olgularının bilgilerine prospektif olarak tutulan elektronik kayıtlardan ve Patoloji Anabilim Dalı kayıtlarından ulaşıldı. Bu olguların detaylı klinik ve laboratuvar bilgilerine hastanenin elektronik hasta kayıt veri tabanından ulaşıldı. Primer santral sinir sistemi lenfoması tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya 477 DBBHL, 134 ALL, 282 AML, 54 BL ve 16 bifenotipik lösemi hastası alındı. DBBHL olgularının % 53,5'i erkek (n= 255), % 46,5'i kadın (n= 222) idi. Yaşları (ortanca [minimum-maksimum]) 53,8 (17,2–95,4) idi. ALL olgularının % 59,7'si erkek (n= 80) % 40,3'ü kadın (n= 54) idi. Yaşları (ortanca [minimum-maksimum]) 29,8 (16,2–77,3) idi. AML olgularının % 58,5'i erkek (n= 165), % 41,5'i kadın (n= 117) idi. Yaşları (ortanca [minimum-maksimum]) 47,8 (16,1–86,0) idi. BL olgularının % 66,7'si erkek (n= 36) % 33,3'ü kadın (n= 18) idi. Yaşları (ortanca [minimum–maksimum]) 35,5 (16,4–77,9) idi. Bifenotipik lösemi olgularının %75'i erkek (n=12) %25'i kadın (n=4) idi. Yaşları (ortanca [minimum-maksimum]) 46,4 (24,1-67,9) idi.

Ortanca (minimum–maksimum) izlem süresi DBBHL olguları için 16,7 ay (0–167,5), ALL olguları için 22,1 ay (0,1–129,2), AML olguları için 10,5 ay (0–139), BL olguları için 6,6 ay (0,07–149) ve bifenotipik lösemi olguları için 5 ay (0,5–48,2) idi.

#### **Tedavi protokolü**

Çalışmaya alınan DBBHL hastaları 6-8 siklus R-CHOP (rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup> iv; 1. gün siklofosamid 750 mg/m<sup>2</sup> iv, 1. gün doksorubisin 50 mg/m<sup>2</sup> iv, 1. gün vinkristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> (maksimum 2 mg) iv, 1-5 günler prednisolon 100 mg oral) kemoterapi protokolüne göre tedavi edilmişlerdir [44]. ALL hastalarında yüksek doz metotreksat (YD Mtx)-yüksek doz sitozin arabinosid (YD Ara-C) protokolü (1. gün metotreksat 200 mg/m<sup>2</sup> 2 saatte, takiben 800 mg/m<sup>2</sup> 24 saat devamlı infüzyon, 3. ve

4. günlerde kalsiyum lökovorin 6 saatte bir 15 mg, 2. ve 3. günlerde sitozin arabinozid (Ara-C) 3 g/m<sup>2</sup> iv, 1-3. günlerde metilprednisolon 50 mg iv) ile dönüşümlü HiperCVAD (1-3. günlerde siklofosamid 300 mg/m<sup>2</sup> iv, 1-3. günlerde mesna 600 mg/m<sup>2</sup>/gün, 4. gün doksorubisin 50 mg/m<sup>2</sup> iv, 1-4. ve 11-14. günlerde deksametazon 40 mg iv, 4. ve 11. günlerde vinkristin 2 mg iv) (HiperCVAD/YD Mtx-YD Ara-C protokolünde SSS profilaksisi siklusların 2. günlerinde 12 mg intratekal metotreksat ve 7 veya 8. günlerinde 100 mg intratekal Ara-C vermek suretiyle uygulanır) [23] veya CALGB 8811 protokolü (1. gün siklofosamid 1200 mg/m<sup>2</sup> iv, 1-3. günlerde daunorubisin 45 mg/m<sup>2</sup> iv, 1. gün vinkristin 2 mg iv, 1-21 günlerde prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup>/gün -21. günden itibaren azaltılarak kesilir-, 5, 8, 11, 15, 18, 22. günlerde L-asparaginaz 6000 IU/m<sup>2</sup> cilt altı) ile tedavi edilmişlerdir [45]. AML hastaları idarubisin-sitozin arabinozid (Ida-Ara-C) (1-3. günlerde Ida 12 mg/m<sup>2</sup> iv, 1-7. günlerde Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> iv) [46] veya mitoksantron (Mtz)-Ara-C (1-3. günlerde Mtz 12 mg/m<sup>2</sup> iv, 1-7 günlerde Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> iv) ile indüksiyonu takiben 2-4 kür yüksek doz Ara-C (1, 3 v3 5. günlerde 2x3 g/m<sup>2</sup>) konsolidasyonları ile tedavi edilmişlerdir [47]. BL hastaları rituksimab-YD Mtx-YD-Ara-C ile dönüşümlü rituksimab-HiperCVAD ile tedavi edilmişlerdir [48].

### **SSS hastalığı tanısı**

SSS tutulumu hastaların semptomları, radyolojik görüntüleri ve beyin omurilik sıvısının (BOS) sitolojik incelemesine dayanılarak belirlendi. Tanı anında SSS tutulumu olan 37 hastadan 27'sine klinik ve radyolojik, 3'üne sadece histopatolojik, 6'sına klinik, radyolojik ve histopatolojik inceleme ile tanı konulmuştu. Sadece izlemde SSS tutulumu gelişen 62 hastadan 40'ına klinik ve radyolojik, 6'sına histopatolojik, 16'sına ise klinik radyolojik ve histopatolojik inceleme ile tanı konulmuştu.

### **İstatistiksel Analiz:**

Hasta kayıtları ve istatistiksel analizler için SPSS v18 kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığı ki kare testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenlerin istatistiksel kıyaslamasında, eğer grup dağılımı anormal ve/veya olgu sayısı < 30 ise Mann-Whitney U, diğer hallerde ise t testi kullanıldı. Tanıda SSS tutulumu ile nedensel ilişkisi olması muhtemel

parametreler tek değişkenli analizlerle incelenirken evre ve ECOG performans skoru hariç tutuldu. Çünkü tanı anında SSS tutulumu bulunması evreyi 4 yapmaktadır ve hastanın ECOG performansını bozmaktadır. Yani bu parametrelerin SSS tutulumu ile neden sonuç ilişkisi vardır. İzlemede tutulum için risk faktörleri değerlendirilirken tanı anında tutulum olan olgular hariç tutuldu.

Prognoz değerlendirmelerinde referans süre olarak total sağkalım kullanıldı. Tanıdan herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre hesaplandı. Son görüldüğünde halen yaşamakta olan hastalar bu tarihte sansürlendi. Total sağkalım hesaplamaları Kaplan-Meier yöntemine göre yapıldı. Sağkalım eğrileri arasındaki kıyaslamalar log-rank testi ile yapıldı.

Tanıda ya da izlemede SSS tutulumu ile ilişkisi olan değişkenler yukarıda belirtilen istatistiksel tekniklerle belirlendikten sonra, bu değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi ile çok değişkenli analiz yapıldı. Lojistik regresyon analizine yalnızca tek değişkenli analizde  $p < 0,1$  düzeyinde anlamlı saptanan parametreler açısından hiç eksik verisi olmayan olgular dâhil edildi. Lojistik regresyon analizi sonuçlarına dayanılarak Sullivan ve arkadaşlarının tarif ettikleri yöntemle izlemede SSS tutulumu izlenecek hastaları predikte etmeye yarayan bir skorum sistemi geliştirildi [49]. Bu yöntemde regresyon analizinde anlamlı bulunan parametrelerden regresyon katsayısı en düşük bulunan parametre 1 puan ile skorlandı. Diğer anlamlı parametrelerin regresyon katsayıları söz konusu en küçük regresyon katsayısına bölündü ve sonuç en yakın tam sayıya yuvarlandı. Böylelikle lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunan her parametre etki düzeyiyle orantılı bir puan ile puanlandı.

Daha sonra ROC analizi de kullanılarak değişik toplam puan düzeylerinde modelin gerçek pozitiflik (sensitivite) ve yalancı pozitiflik (1–spesifisite) oranları belirlendi. Optimal pozitif prediktivite, duyarlılık, negatif prediktivite ve özgüllük değerleri sağlayan; klinik kullanım için en uygun toplam puan eğiğinin saptanması amaçlandı.

Çalışma için HÜTF Yerel Etik Kurul'undan onay alındı (Etik Kurul tarihi: 30.04.14, kayıt numarası: GO 14/234)

#### **4. BULGULAR**

##### **4.1. Değişik Agresif Hematolojik Neoplazilerde SSS Tutulumu: Sıklık ve Kıyaslama**

Tanıda SSS tutulum olasılığı yüksekten düşüğe doğru sırasıyla BL'de % 11,3, ALL'de % 5,4, DBBHL'de % 3,2, AML'de % 3,2 ve bifenotipik akut lösemide % 0 idi. Tanıda ya da izlemde herhangi bir zaman tutulum riski ise şu sırayı izliyordu: BL % 24,5, ALL % 15,4, bifenotipik akut lösemi % 12,5, DBBHL % 10,1 ve AML % 5,7 (Tablo 4.1.1 ve 4.1.2).

Hem tanı anında ( $p=0,035$ ) hem de izlemde ( $p<0,001$ ) SSS tutulumu gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu. Bu fark BL ve ALL hastalarında tutulumun daha sık olmasından kaynaklanıyordu. Bu iki grup hariç tutulduğunda diğer üç grup arasında tanı anında ya da izlemde SSS tutulumu açısından fark yoktu. İkişerli kıyaslama yapıldığında SSS tutulumu riski BL ve ALL arasında eşitti. DBBHL hastalarında tanı anında ya da izlem boyunca SSS tutulum riski ALL ile kıyaslanabilir düzeyde idi ( $p=0,09$ ).

**Tablo 4.1.1. Çalışmaya Alınan Hastalık Gruplarında Tanı Anında Tutulum Oranları\***

|                               |                                        | Tanı anında tutulum |        | Total  |
|-------------------------------|----------------------------------------|---------------------|--------|--------|
|                               |                                        | Yok                 | Var    |        |
| <b>DBBHL</b>                  | Sayı                                   | 461                 | 15     | 476    |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %96,8               | %3,2   | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %50,1               | %40,5  | %49,7  |
| <b>ALL</b>                    | Sayı                                   | 123                 | 7      | 130    |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %94,6               | %5,4   | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %13,4               | %18,9  | %13,6  |
| <b>AML</b>                    | Sayı                                   | 273                 | 9      | 282    |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %96,8               | %3,2   | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %29,7               | %24,3  | %29,5  |
| <b>Burkitt lenfoma/lösemi</b> | Sayı                                   | 47                  | 6      | 53     |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %88,7               | %11,3  | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %5,1                | %16,2  | %5,5   |
| <b>Bifenotipik lösemi</b>     | Sayı                                   | 16                  | 0      | 16     |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %100,0              | %0     | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %1,7                | %0     | %1,7   |
| <b>Total</b>                  | Sayı                                   | 920                 | 37     | 957    |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %96,1               | %3,9   | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %100,0              | %100,0 | %100,0 |

\*Çalışmaya 477 DBBHL, 134 ALL, 282 AML, 54 BL ve 16 bifenotipik lösemi hastası alındı. Kayıp veri nedeni ile SSS tutulum istatistiği DBBHL'de 476, ALL'de 130, BL'de 53 hasta üzerinden yapıldı.

**Tablo 4.1.2.** Çalışmaya Alınan Hastalık Gruplarında Tanı Anında ya da İzlemde SSS Tutulum Oranları\*

|                               |                                        | Tanı anında ya da izlemde tutulum |        | Total  |
|-------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|--------|--------|
|                               |                                        | Yok                               | Var    |        |
| <b>DBBHL</b>                  | Sayı                                   | 428                               | 48     | 476    |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %89,9                             | %10,1  | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %49,9                             | %48,5  | %49,7  |
| <b>ALL</b>                    | Sayı                                   | 110                               | 20     | 130    |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %84,6                             | %15,4  | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %12,8                             | %20,2  | %13,6  |
| <b>AML</b>                    | Sayı                                   | 266                               | 16     | 282    |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %94,3                             | %5,7   | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %31,0                             | %16,2  | %29,5  |
| <b>Burkitt lenfoma/lösemi</b> | Sayı                                   | 40                                | 13     | 53     |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %75,5                             | %24,5  | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %4,7                              | %13,1  | %5,5   |
| <b>Bifenotipik lösemi</b>     | Sayı                                   | 14                                | 2      | 16     |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %87,5                             | %12,5  | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %1,6                              | %2,0   | %1,7   |
| <b>Total</b>                  | Sayı                                   | 858                               | 99     | 957    |
|                               | % Hastalık grubu içinde                | %89,7                             | %10,3  | %100,0 |
|                               | % Tutulum olmayan/olan hastalar içinde | %100,0                            | %100,0 | %100,0 |

\* Çalışmaya 477 DBBHL, 134 ALL, 282 AML, 54 BL ve 16 bifenotipik lösemi hastası alındı. Kayıp veri nedeni ile SSS tutulum istatistiği DBBHL'de 476, ALL'de 130, BL'de 53 hasta üzerinden yapıldı.

#### 4.2. Değişik Agresif Hematolojik Neoplazilerde SSS Tutulumu Klinik Özellikleri, Risk Faktörleri ve Prognoz

Değişik agresif hematolojik neoplazilerde ortaya çıkan SSS hastalığının tipi açısından farklılıklar vardı. Beyin parankim tutulumu DBBHL hastalarında bariz olarak daha sıklıkla (Tablo 4.2.1).

**Tablo 4.2.1.** Çalışmaya Alınan Hastalık Gruplarında SSS Tutulum Tipleri

|                           | Tutulum tipi |                 |                 |                      |           | Total |
|---------------------------|--------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------|-------|
|                           | LM*          | LM* ve PARANKİM | SADECE PARANKİM | OPTİK SİNİR veya GÖZ | LM ve GÖZ |       |
| <b>DBBHL</b>              | 17           | 3               | 22              | 5                    | 1         | 48    |
| <b>ALL</b>                | 18           | 1               | 0               | 5                    | 0         | 24    |
| <b>AML</b>                | 9            | 1               | 2               | 4                    | 0         | 16    |
| <b>BURKİTT</b>            | 9            | 3               | 1               | 0                    | 0         | 13    |
| <b>Bifenotipik lösemi</b> | 1            | 0               | 0               | 1                    | 0         | 2     |
| <b>Total</b>              | 54           | 8               | 25              | 15                   | 1         | 103   |

\*LM: leptomeningeal

Sırasıyla DBBHL, ALL, AML ve BL hastalarında SSS hastalığı için risk faktörleri ve prognostik sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

##### **DBBHL**

##### ***Ekstralenfatik tutulum sayısı ve yerinin SSS hastalık riski açısından önemi***

Çalışmaya alınan DBBHL hastalarında izlemde SSS tutulumu açısından riskli olan tanıda ekstralenfatik tutulumlar belirlendi (Tablo 4.2.2). Bunlar adrenal bez, kemik iliği, meme, orbita-konjonktiva, böbrek, kas, kemik, pankreas ve vulva idi (Tablo 4.2.2).

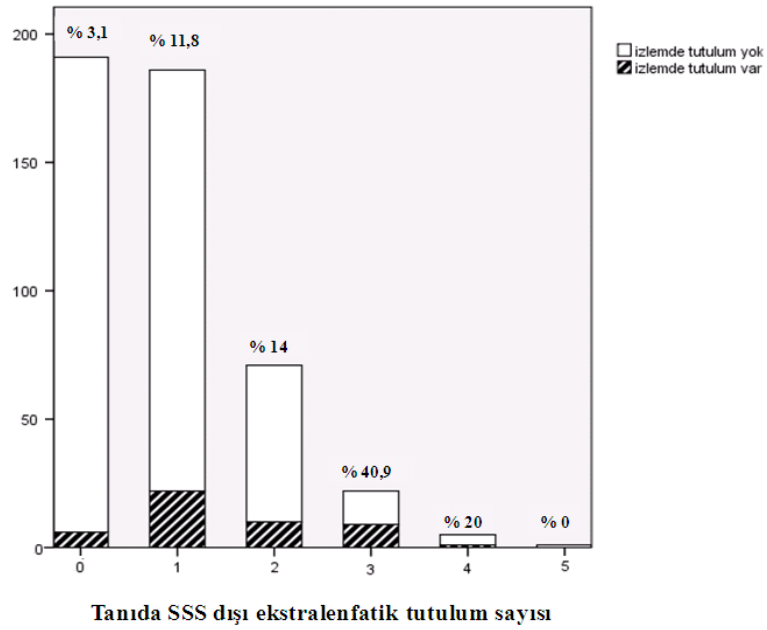
**Tablo 4.2.2.** DBBHL'de İzlemde SSS Tutulumu Açısından Riskli Ekstralenfatik Bölge Tutulumları\*

|                                                    |     | <b>İzlemde<br/>tutulum yok</b> | <b>İzlemde<br/>tutulum var</b> | <b>Total</b> | <b>P değeri</b> |
|----------------------------------------------------|-----|--------------------------------|--------------------------------|--------------|-----------------|
| <b>Adrenal bez<br/>tutulumu</b>                    | Yok | 422                            | 41                             | 463          | <0,001          |
|                                                    | Var | 6                              | 7                              | 13           |                 |
| <b>Kİ**<br/>tutulumu</b>                           | Yok | 405                            | 40                             | 445          | 0,003           |
|                                                    | Var | 23                             | 8                              | 31           |                 |
| <b>Meme<br/>tutulumu</b>                           | Yok | 422                            | 44                             | 466          | 0,001           |
|                                                    | Var | 6                              | 4                              | 10           |                 |
| <b>Orbital-<br/>konjonktival<br/>bölge tutulum</b> | Yok | 427                            | 45                             | 472          | <0,001          |
|                                                    | Var | 1                              | 3                              | 4            |                 |
| <b>Böbrek<br/>tutulumu</b>                         | Yok | 417                            | 43                             | 460          | 0,004           |
|                                                    | Var | 11                             | 5                              | 16           |                 |
| <b>Kas tutulumu</b>                                | Yok | 419                            | 45                             | 464          | 0,082           |
|                                                    | Var | 9                              | 3                              | 12           |                 |
| <b>Kemik<br/>tutulumu</b>                          | Yok | 392                            | 39                             | 431          | 0,02            |
|                                                    | Var | 36                             | 9                              | 45           |                 |
| <b>Pankreas<br/>tutulumu</b>                       | Yok | 408                            | 43                             | 451          | 0,091           |
|                                                    | Var | 20                             | 5                              | 25           |                 |
| <b>Vulva<br/>tutulumu</b>                          | Yok | 428                            | 47                             | 475          | 0,003           |
|                                                    | Var | 0                              | 1                              | 1            |                 |

\*Testis, sinus, baş-boyun, paravertebral bölge, over, parotis bezi, nazal kavite, endometriyum, tiroid, kalp, cilt, akciğer, kolon, ince barsak, karaciğer, periton ve mide tutulumu SSS tutulumu ile ilişkili bulunmadı ( $p>0,1$ ).

\*\*Kİ: Kemik iliği





**Şekil 4.2.1.**SSS Hariç Tanıdaki Ekstralenfatik Organ Tutulum Sayısının İzlemde SSS Tutulumu ile İlişkisi

DBBHL olgularının ekstralenfatik organ tutulum sayısı ile izlemde SSS tutulumu arasındaki ilişkisi Şekil 4.2.1'de gösterildi.

***SSS tutulumu risk faktörlerinin tek değişkenli ve bağımsız risk faktörlerinin çok değişkenli analizlerle belirlenmesi***

Evre, ECOG performans skoru, yaş, LDH,  $\beta 2$  mikroglobulin, ekstralenfatik tutulum varlığı, birden fazla bölgede ekstralenfatik tutulum olması, riskli ekstralenfatik tutulum(lar) bulunması, Ki-67 indeksi, bcl-2 ve bcl-6 ekspresyonları ve DBBHL alt tiplerinin SSS tutulumu ile ilişkisi değerlendirildi. Sonuçta LDH,  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyi, ekstralenfatik tutulum ve riskli ekstralenfatik tutulum mevcudiyeti tanı anında SSS tutulumu ile ilişkili bulundu (Tablo 4.2.3). Sadece izlemde tutulum ile ilişkili bulunan parametreler LDH, ekstralenfatik tutulum, birden fazla bölgede ekstralenfatik tutulum, riskli ekstralenfatik tutulum bulunması, ECOG performans skoru, evre ve bcl-2'nin diffüz pozitif boyanması olması olarak belirlendi.

**Tablo 4.2.3.** DBBHL'de SSS Tutulum Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Analizi

|                                                                            | SSS Tutulumu                                                                                                  |         |                                |         |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------|---------|
|                                                                            | Tanı anında                                                                                                   | P       | Sadece izlemde                 | P       |
| Yaş (<60 vs ≥ 60)                                                          | 8/295 vs 7/174                                                                                                | 0,43    | 22/287 vs 11/167               | 0,66    |
| Evre<br>(1 vs 2 vs 3 vs 4)                                                 | SSS tutulumu<br>direkt olarak<br>evreyle ilgili<br>olduğundan bu<br>değerlendirme<br>yapılmadı.               |         | 7/86 vs 2/89 vs 5/83 vs 18/138 | 0,028   |
| LDH katı****<br>ortanca (çeyrekler<br>arası aralık) tutulum<br>yok vs var) | 1,1(0,8-1,8) vs<br>1,7(1,4-2,7)                                                                               | 0,004   | 1 (0,8-1,7) vs 2 (1-3,4)       | 0,001   |
| ECOG, ortanca<br>(çeyrekler arası<br>aralık)<br>(tutulum yok vs var)       | SSS tutulumu<br>direkt olarak<br>ECOG<br>performansını<br>etkilediğinden<br>bu<br>değerlendirme<br>yapılmadı. | < 0,001 | 0 (0-0) vs 1 (1-1,5)           | < 0,001 |
| β2<br>mikroglobulin*****<br>(<3500 vs ≥ 3500)                              | 3/242 vs 6/100                                                                                                | 0,012   | 15/239 vs 6/94                 | 0,97    |
| Ekstralenfatik bölge<br>tutulumu (yok vs<br>var)                           | 1/191 vs 14/285                                                                                               | 0,007   | 5/190 vs 28/271                | 0,002   |
| Birden fazla<br>bölgede<br>ekstralenfatik<br>tutulum (yok/var)             | 10/377 vs 5/99                                                                                                | 0,22    | 18/367 vs 15/94                | < 0,001 |
| Riskli ekstralenfatik<br>bölge tutulumu (yok<br>vs var)***                 | 4/350 vs 11/126                                                                                               | <0,001  | 12/346 vs 21/115               | < 0,001 |

|                                           |                |       |                 |       |
|-------------------------------------------|----------------|-------|-----------------|-------|
| Ki-67 (<60 vs ≥60)                        | 1/63 vs 9/207  | 0,31  | 1/63 vs 14/198  | 0,10  |
| Bcl-2 (negatif * vs tam pozitif )         | 2/63 vs 8/136  | 0,416 | 1/61 vs 12/128  | 0,049 |
| Bcl-6 (negatif * vs tam pozitif )         | 4/113 vs 6/122 | 0,6   | 7/109 vs 10/116 | 0,53  |
| DBBHL alt tipleri (diğer tipler** vs NOS) | 0/30 vs 15/446 | 0,3   | 2/30 vs 31/431  | 0,91  |

\*Negatif: Hücrelerin bcl-2 ve bcl-6 ile fokal pozitif, soluk pozitif, fokal zayıf pozitif, zayıf pozitif, negatif boyanması

\*\*Diğer tipler: T hücreden zengin, primer mediastinal, primer kütanöz lenfoma, EBV pozitif lenfoma, anaplastik varyant, immünohistiyoblastik varyant; NOS: not otherwise specified (daha ileri ayırım yapılmamış)

\*\*\*Riskli ekstral enfatik organ tutulumu: Adrenal, kemik iliği, meme, orbita, konjonktiva, böbrek, kas, kemik, pankreas ve vulva tutulumu

\*\*\*\*LDH katı: LDH/470 (LDH düzeyinin normalin üst sınırının kaç katı olduğu)

\*\*\*\*\*β2 mikroglobulin sınırı 3500 mcg/L olarak kabul edildi. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan olguların β2 mikroglobulin değerleri istatistik kıyaslamaya dahil edilmedi.

Çok değişkenli analiz sonuçları tanı anındaki tutulum için Tablo 4.2.4’de, sadece izlemdeki tutulum için ise Tablo 4.2.5’de gösterilmiştir.

β2 mikroglobulin düzeyinin yüksek olması ve gene riskli ekstral enfatik tutulum bulunması tanı anında SSS tutulumu ile ilişkili bağımsız değişkenler olarak saptandılar (Tablo 4.2.4).

**Tablo 4.2.4.** DBBHL'de Tanı Anında SSS Tutulumu Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

|                                             | B      | S. E. | Wald   | Df | P     | Exp(B) | EXP(B) için %95<br>güven aralığı |        |
|---------------------------------------------|--------|-------|--------|----|-------|--------|----------------------------------|--------|
|                                             |        |       |        |    |       |        | Alt                              | Alt    |
| <b>LDH katı*</b>                            | -0,074 | 0,173 | 0,182  | 1  | 0,670 | 0,929  | 0,661                            | 1,305  |
| <b>Ekstralenfatik bölge tutulumu</b>        | 0,058  | 1,424 | 0,002  | 1  | 0,967 | 1,060  | 0,065                            | 17,287 |
| <b>Riskli ekstralenfatik bölge tutulumu</b> | 2,175  | 1,087 | 4,002  | 1  | 0,045 | 8,804  | 1,045                            | 74,173 |
| <b>β2 mikroglobulin</b>                     | -1,528 | 0,750 | 4,151  | 1  | 0,042 | 0,217  | 0,050                            | 0,944  |
| <b>Sabit</b>                                | -3,800 | 1,117 | 11,577 | 1  | 0,001 | 0,022  |                                  |        |

\* LDH katı: LDH/470 (LDH düzeyinin normalin üst sınırının kaç katı olduğu)

**Tablo 4.2.5.** DBBHL'de İzlemde SSS Tutulumu Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

|                                   | B            | S. E.     | Wald  | df | P            | Exp(B) | EXP(B) için %95<br>güven aralığı |          |
|-----------------------------------|--------------|-----------|-------|----|--------------|--------|----------------------------------|----------|
|                                   |              |           |       |    |              |        | Alt                              | Üst      |
| <b>LDH katı*</b>                  | <b>0,794</b> | 0,371     | 4,575 | 1  | <b>0,032</b> | 2,212  | 1,069                            | 4,577    |
| <b>EL** bölge sayısı</b>          |              |           | 1,249 | 4  | 0,870        |        |                                  |          |
| <b>Riskli EL** bölge tutulumu</b> | <b>2,760</b> | 1,386     | 3,967 | 1  | <b>0,046</b> | 15,800 | 1,045                            | 238,908  |
| <b>Bcl-2 ekspresyonu</b>          | <b>3,627</b> | 1,905     | 3,625 | 1  | <b>0,057</b> | 37,608 | ,899                             | 1573,628 |
| <b>ECOG</b>                       | <b>2,918</b> | 0,944     | 9,549 | 1  | <b>0,002</b> | 18,497 | 2,907                            | 117,701  |
| <b>Evre</b>                       |              |           | 2,249 | 3  | 0,522        |        |                                  |          |
| <b>Sabit</b>                      | -33,181      | 15880,295 | 0,000 | 1  | 0,998        | 0,000  |                                  |          |

\* LDH katı: LDH/470 (LDH düzeyinin normalin üst sınırının kaç katı olduğu)

\*\*EL: Ekstralenfatik

Sadece izlemde tutulum için çok değişkenli analiz sonuçlarında LDH düzeyi, ECOG skoru, bcl-2 ekspresyonu ve riskli ekstralenfatik tutulum bulunması bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Her bir parametrenin regresyon katsayısı ve buna bağlı olarak hesaplanan puan Tablo 4.2.6'da gösterilmiştir. Hosmer ve Lemeshow testine göre modelin uyumu ("goodness-of-fit") iyi idi:  $X^2=0,745$ ,  $p=0.999$ .

**Tablo 4.2.6.** Bağımsız Risk Faktörlerinin Regresyon Katsayıları ve Puanları

| Bağımsız risk faktörü                          | Regresyon katsayısı | Puan   |
|------------------------------------------------|---------------------|--------|
| LDH'nın üst sınırının katı*                    | 0,794               | 1 puan |
| Bcl-2 diffüz pozitif olması                    | 3,627               | 5 puan |
| ECOG (0, 1 ya da 2 ve üstü)*                   | 2,918               | 4 puan |
| Riskli ekstralenfatik bölge tutulumu bulunması | 2,760               | 3 puan |

\*Birim artışının getirdiği puan.

***İzlemde SSS tutulumu için risk modeli***

Toplam risk skoru aşağıdaki formül ile hesaplanıyordu:

**Toplam puan=**

***LDH'nın katı + ECOG performans skoru (0, 1 ya da 2) x 4 + Bcl-2 (diffüz pozitif ise 5 puan) + riskli ekstralenfatik bölge tutulumu bulunması (bulunuyorsa 3 puan)***

ROC eğrisi yardımıyla toplam puan düzeyinin  $\geq 9,5$  olması ile sadece izlemde SSS tutulumu gelişmesi arasında yakın bir ilişki olduğu belirlendi (Şekil 4.2.2, Tablo 4.2.7 ve Tablo 4.2.8). Bu eşik değeri kullanıldığında modelin öngörüsüne göre hastaların % 21,5 kadarını SSS tutulumu için riskli kabul etmek gerekecekti. Tutulum hastaları % 100 duyarlılık ile öngörülebiliyordu.

**Tablo 4.2.7.** Risk Puanı ile İzlemde SSS Tutulumu Arasındaki İlişki

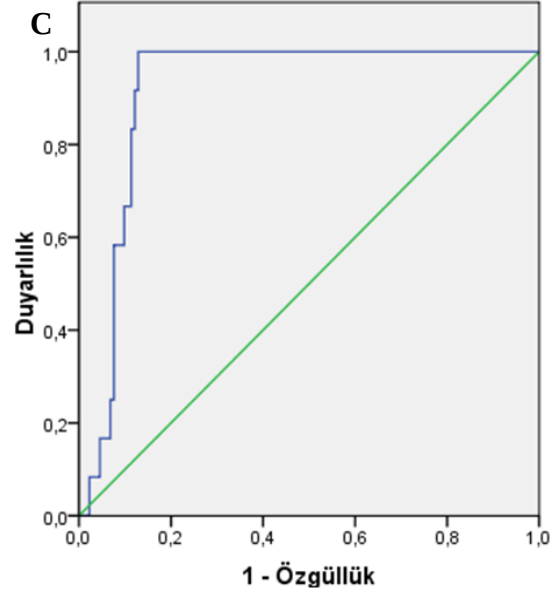
|                         | Sadece izlemde tutulum |     | Total |
|-------------------------|------------------------|-----|-------|
|                         | Yok                    | Var |       |
| Toplam puan 9,5 ve altı | 113                    | 0   | 113   |
| 9,5 üstü                | 19                     | 12  | 31    |
| Total                   | 132                    | 12  | 144   |

**A**

| Alan | Standart hata | P    | % 95 güven aralığı |           |
|------|---------------|------|--------------------|-----------|
|      |               |      | Alt sınır          | Üst sınır |
| ,915 | ,023          | ,000 | ,870               | ,961      |

**B**

| Puan    | Duyarlılık | 1-Özgüllük |
|---------|------------|------------|
| ...     | ...        | ...        |
| 9,5088  | 1,000      | ,144       |
| 9,5794  | 1,000      | ,136       |
| 9,5996  | 1,000      | ,129       |
| 9,6340  | ,917       | ,129       |
| 9,7660  | ,917       | ,121       |
| 9,8915  | ,833       | ,121       |
| 9,9119  | ,833       | ,114       |
| 10,0610 | ,750       | ,114       |
| 10,2055 | ,667       | ,114       |
| 10,8360 | ,667       | ,106       |
| 11,5812 | ,667       | ,098       |
| 11,8814 | ,583       | ,098       |
| 12,4904 | ,583       | ,091       |
| 13,0085 | ,583       | ,083       |
| 13,3702 | ,583       | ,076       |
| 13,7649 | ,500       | ,076       |
| 13,9074 | ,417       | ,076       |
| ...     | ...        | ...        |



**Şekil 4.2.2.** ROC analizi sonuçları. A) Eğri altındaki alan. B) Eğri koordinatları. C) ROC eğrisi

**Tablo 4.2.8.** Risk Modelinin Özellikleri

| Toplam puan | Hastalar içindeki oran | Pozitif prediktivite | Negatif prediktivite | Duyarlılık      | Özgüllük          |
|-------------|------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|-------------------|
| > 9,5       | 31/144,<br>% 21,5      | 12/31,<br>% 38,7     | 113/113,<br>% 100    | 12/12,<br>% 100 | 113/132,<br>%85,6 |

*Eğer genel kabul gören bir başka model [9] kullanılmış olsaydı*

Bu durumda aşağıdaki tabloda da görülebileceği üzere yaklaşık benzer sayıda hasta risk (66/377, % 17,5) altında kabul edilecek, ancak belirgin oranda daha az tutulum olgusu (12/23, % 52,1 duyarlılık) doğru olarak belirlenebilecekti (Tablo 4.2.9).

**Tablo 4.2.9.** van Besien Modeline [9] Göre İzlemde SSS Tutulum Riski

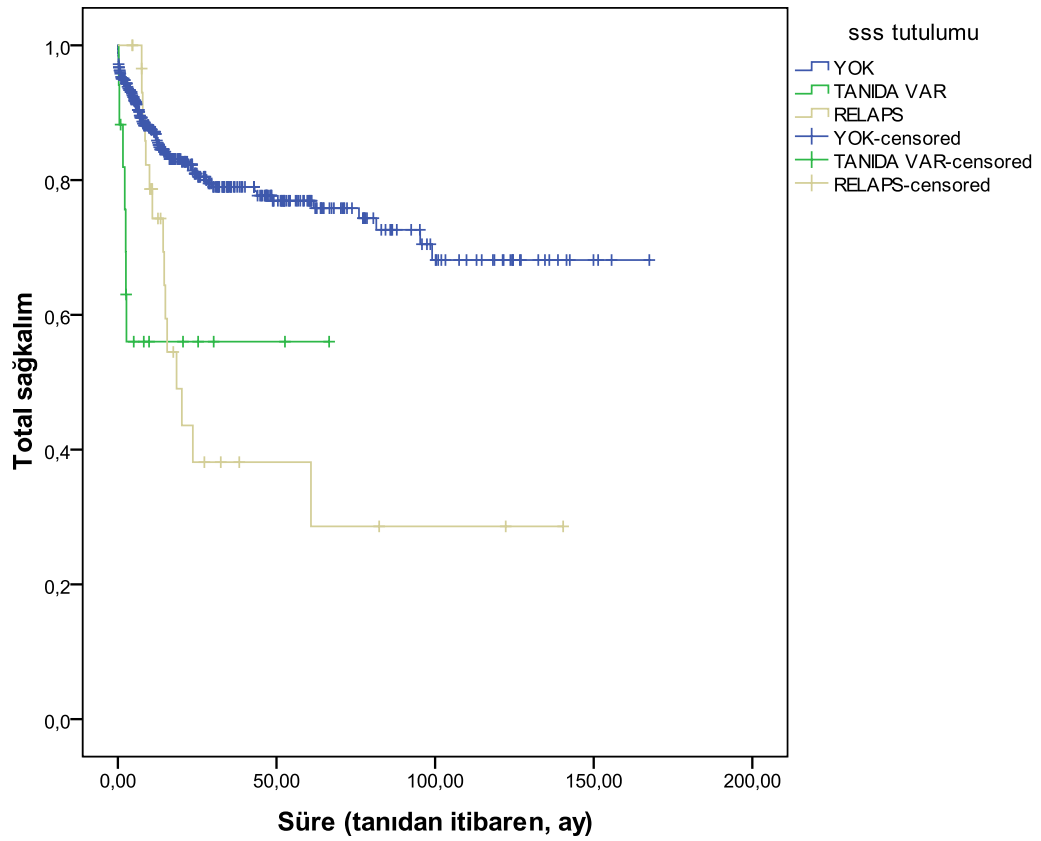
|                        |     | Her iki risk faktörünün bulunması* |     | Total |
|------------------------|-----|------------------------------------|-----|-------|
|                        |     | Yok                                | Var |       |
| Sadece izlemde tutulum | Yok | 300                                | 54  | 354   |
|                        | Var | 11                                 | 12  | 23    |
| Total                  |     | 311                                | 66  | 377   |

\* LDH yüksekliği ve birden fazla ektranodal tutulum

***DBBHL’de SSS tutulumu ve sağkalım***

Tanıda SSS tutulumu olan ya da izlemde gelişen hastalarda total sağkalım süresi SSS tutulumu olmayan hastalardan belirgin olarak daha kötüydü. Tutulum olmayan hastalarda ve tanı anında tutulum olanlarda ortalama sağkalım süresine ulaşamamışken bu süre izlemde SSS tutulumu geliştirenlerde ortalama 18,5 ay (11,6–25,4 %95 güven aralığı) idi ( $p < 0,001$ ) (Şekil 4.2.3).





**Şekil 4.2.3.** DBBHL'de SSS Tutulumu ve Sağkalım

### ***ALL***

Tek değişkenli analizlerde yaş, beyaz küre, LDH, beta-2 mikroglobulin, ekstrapredüller tutulum, tutulum sayısı ve yeri, ECOG performans skoru, ALL tipi ve akım sitometri sonuçları ile SSS tutulumu ilişkisi değerlendirildi (Tablo 4.2.10). İzlemede SSS tutulumu ile ilişkili bulunan tek parametre LDH yüksekliği idi. Tanı anında ise SSS dışı ekstrapredüller tutulum varlığı, LDH yüksekliği ve birden fazla ekstrapredüller bölgede tutulum varlığı SSS tutulumu ile ilişkili bulundu. Bu üç parametrenin dâhil edildiği çok değişkenli analizde bu değişkenlerden hiçbirisi SSS hastalığı açısından anlamlı bulunmadı.

**Tablo 4.2.10. ALL SSS Tutulum Tek Değişkenli Analiz Sonuçları\***

|                                                                                                                  | <b>SSS Tutulumu</b>                                                                                        |          |                                 |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------|----------|
|                                                                                                                  | <b>Tanı anında</b>                                                                                         | <b>P</b> | <b>Sadece izlemde</b>           | <b>P</b> |
| <b>Yaş</b><br><b>(&lt;60 vs ≥ 60)</b>                                                                            | 7/118 vs 0                                                                                                 | 0,428    | 13/111 vs 0/10                  | 0,252    |
| <b>Yüksek BK**</b><br><b>(hayır vs evet)</b>                                                                     | 6/72 vs 1/28                                                                                               | 0,402    | 5/66 vs 3/27                    | 0,581    |
| <b>ECOG PS,</b><br><b>ortanca (çeyrekler</b><br><b>arası aralık)</b><br><b>(tutulum yok vs</b><br><b>var)</b>    | SSS tutulumu<br>direkt olarak<br>ECOG<br>performansını<br>etkilediğinden bu<br>değerlendirme<br>yapılmadı. |          | 0 (0–1 vs 0 (0–1)               | 0,8      |
| <b>LDH katı***</b><br><b>ortanca (çeyrekler</b><br><b>arası aralık)</b><br><b>(tutulum yok vs</b><br><b>var)</b> | 1,9 (1,2-4,1) vs<br>5,0 (1,9-10,8)                                                                         | 0,085    | 2,2 (1,2-4,5) vs 1,3(0,37-1,75) | 0,083    |
| <b>β2</b><br><b>mikroglobulin****</b><br><b>(&lt;3500 vs ≥ 3500)</b>                                             | 1/13 vs 0/4                                                                                                | 0,567    | 1/12 vs 0/4                     | 0,551    |
| <b>Ekstramedüller</b><br><b>bölge tutulumu</b><br><b>(yok vs var)</b>                                            | 5/28 vs 2/76                                                                                               | 0,006    | 1/23 vs 9/74                    | 0,282    |
| <b>Birden fazla</b><br><b>bölgede</b><br><b>ekstramedüller</b><br><b>tutulum (yok/var)</b>                       | 7/72 vs 0/32                                                                                               | 0,068    | 5/65 vs 5/32                    | 0,227    |
| <b>ALL Tipleri</b><br><b>(T ALL vs B ALL</b><br><b>vs Ph (+) ALL</b>                                             | 1/25 vs 6/89 vs<br>0/7                                                                                     | 0,696    | 2/24 vs 10/83 vs 0/7            | 0,563    |

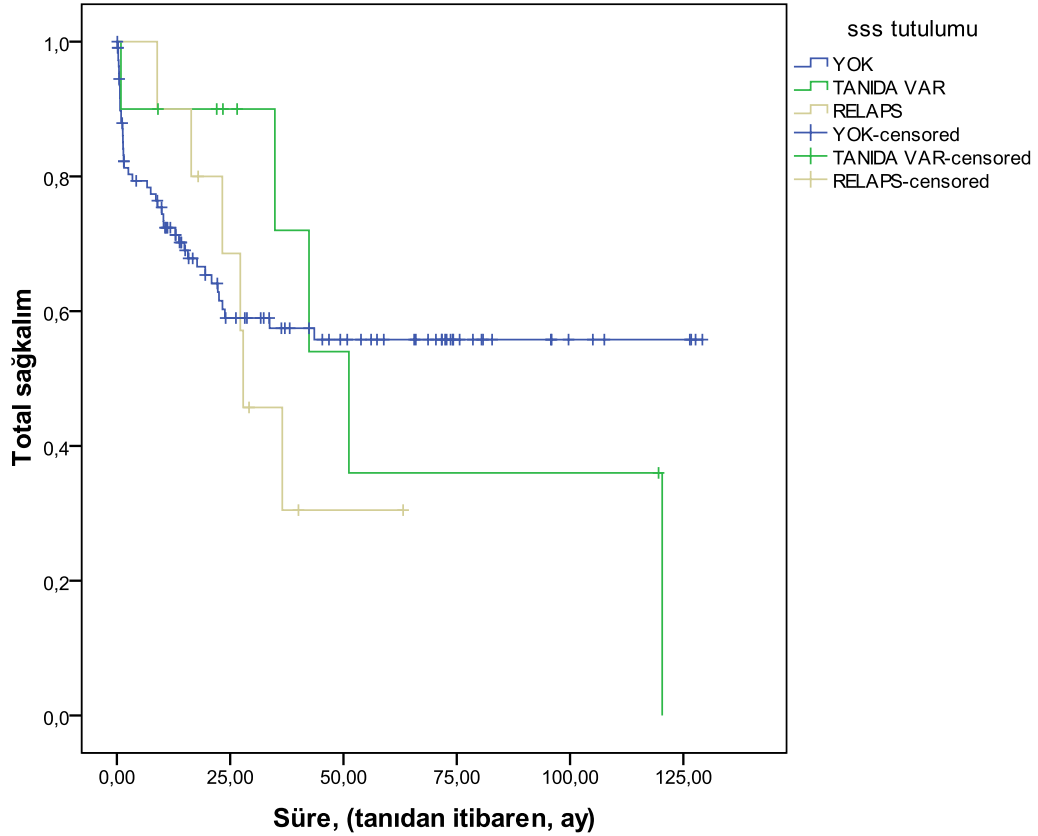
\*Akım sitometri parametreleri (hiçbirisi anlamlı değildi) gösterilmemiştir.

\*\*Yüksek BK: B ALL için >30000/mm<sup>3</sup> T ALL için >100000/mm<sup>3</sup>

\*\*\*LDH katı: LDH/470 (LDH düzeyinin normalin üst sınırının kaç katı olduğu)

\*\*\*\*β2 mikroglobulin sınırı 3500 mcg/L olarak kabul edildi. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan olguların β2 mikroglobulin değerleri istatistik kıyaslamaya dahil edilmedi.

Tanı anında [ortanca 51,2 ay (33,3-69 %95 güven aralığı)] ya da relaps aşamasında [27,9 ay (16,5-39,2 %95 güven aralığı)] SSS tutulumu gelişen ALL olgularında ortalama sağkalım süresi bu komplikasyonu yaşamayan olgulardan (bu süreye ulaşamadı) daha kısa idi. Ancak istatistiksel kıyaslamada fark gösterilemedi ( $p>0,1$ ) (Şekil 4.2.4).



**Şekil 4.2.4.** ALL SSS Tutulumu ve Sağkalım

### **AML**

Tek değişkenli analizlerde yaş, beyaz küre, LDH,  $\beta 2$  mikroglobulin, ekstramedüller tutulum, tutulum sayısı ve yeri, AML tipleri ve akım sitometri sonuçları ile SSS tutulumu ilişkisi değerlendirildi. Bunlardan hiçbirisi tanı anında SSS tutulumu ile ilişkili değildi. Sadece izlemde ise AML tipleri, yüksek beyaz küre sayısı ( $\geq 30000/\text{mm}^3$ ) ve tanı anındaki ECOG performans skoru SSS tutulumu ile ilişkili bulundu. Monositik tipte AML olgularında (AML M4 ya da M5) izlemde SSS tutulum riski daha yüksek idi (Tablo 4.2.11).

**Tablo 4.2.11. AML SSS Tutulum Tek Değişkenli Analiz Sonuçları\***

|                                                                                          | SSS Tutulumu                                                                                               |       |                                  |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------|-------|
|                                                                                          | Tanı anında                                                                                                | P     | Sadece izlemde                   | P     |
| <b>Yaş<br/>(&lt;60 vs ≥ 60)</b>                                                          | 9/208 vs 0/73                                                                                              | 0,071 | 4/199 vs 3/73                    | 0,333 |
| <b>ECOG PS,<br/>ortanca (çeyrekler<br/>arası aralık)<br/>(tutulum yok vs<br/>var)</b>    | SSS tutulumu<br>direkt olarak<br>ECOG<br>performansını<br>etkilediğinden bu<br>değerlendirme<br>yapılmadı. |       | 0 (0–1) vs 1 (1–2)               | 0,007 |
| <b>Yüksek BK (hayır<br/>vs evet)**</b>                                                   | 6/163 vs 3/78                                                                                              | 0,950 | 2/157 vs 4/75                    | 0,068 |
| <b>LDH katı***<br/>ortanca (çeyrekler<br/>arası aralık)<br/>(tutulum yok vs<br/>var)</b> | 1,55 (0,9-2,6) vs<br>1,3 (0,86-8,75)                                                                       | 0,840 | 1,49 (0,96-2,5-6) vs 2,6 (1,6-5) | 0,122 |
| <b>β2<br/>mikroglobulin****<br/>(&lt;3500 vs ≥ 3500)</b>                                 | 1/26 vs 0/8                                                                                                | 0,573 | 1/25 vs 0/8                      | 0,566 |
| <b>Ekstramedüller<br/>tutulum (yok vs<br/>var)</b>                                       | 5/134 vs 3/87                                                                                              | 0,912 | 2/129 vs 4/84                    | 0,166 |
| <b>Birden fazla<br/>bölgede<br/>ekstramedüller<br/>tutulum (yok/var)</b>                 | 7/206 vs 1/15                                                                                              | 0,513 | 6/199 vs 0/14                    | 0,510 |
| <b>AML Tipleri<br/>(monositik hayır<br/>vs evet)</b>                                     | 1/107 vs 2/61                                                                                              | 0,270 | 0/106 vs 4/59                    | 0,007 |

\*Akım sitometri parametreleri (hiçbirisi anlamlı değildi) gösterilmemiştir.

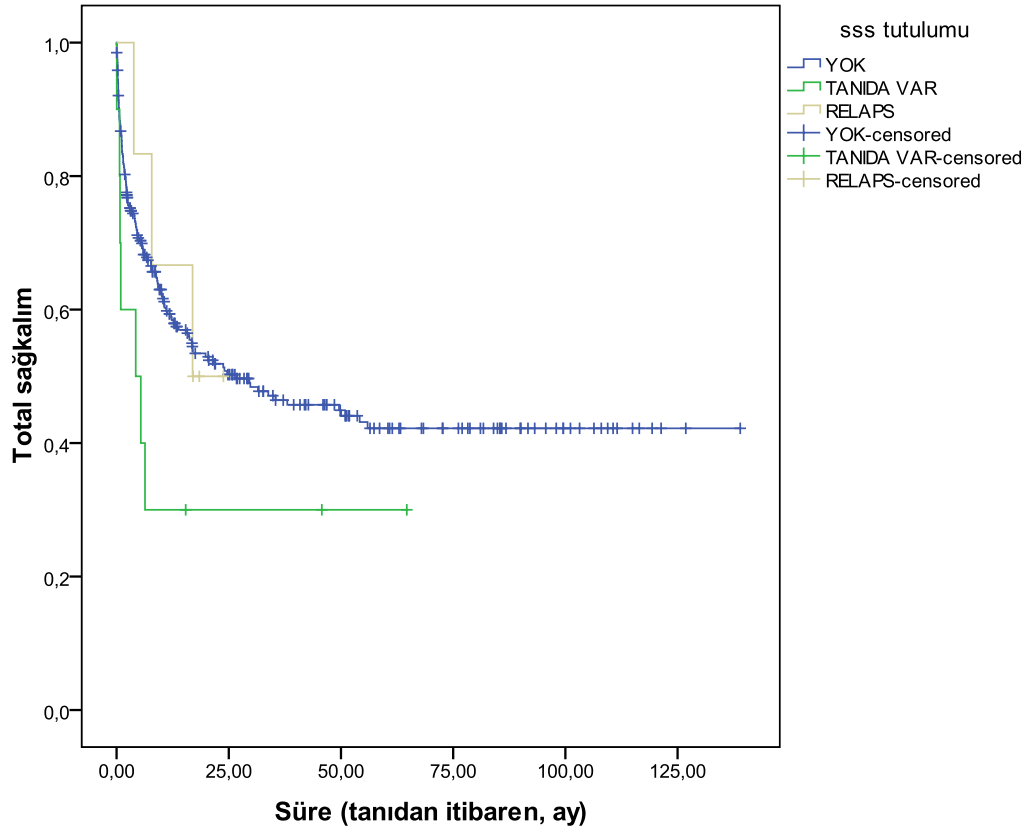
\*\*Yüksek BK yok: <30000/mm<sup>3</sup>, var: ≥30000/mm<sup>3</sup>

\*\*\* LDH katı: LDH/470 (LDH düzeyinin normalin üst sınırının kaç katı olduğu)

\*\*\*\*β2 mikroglobulin sınırı 3500 mcg/L olarak kabul edildi. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan olguların β2 mikroglobulin değerleri istatistik kıyaslamaya dahil edilmedi.

Anlamalı saptanan üç parametre ve sınırda anlamlı olan ekstrapolasyon tutulumunun dâhil edildiği çok değişkenli analizde bunlardan hiçbirisi SSS hastalığı açısından anlamlı bulunmadı.

Tanı anında [ortanca 4,3 ay (0-11,2 %95 güven aralığı)] ya da relaps aşamasında (16,9 ay) SSS tutulumu gelişen AML olgularında ortalama sağkalım süresi bu komplikasyonu yaşamayan olgulardan [ortanca 26,7 ay (6,1-47,3 %95 güven aralığı)] daha kısa idi. Ancak istatistiksel kıyaslamada fark gösterilemedi ( $p>0,1$ ) (Şekil 4.2.5).



Şekil 4.2.5. AML'de SSS Tutulumu ve Sağkalım

### BL

Evre, yaş, LDH, ECOG performans skoru,  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyi, ekstrapolasyon tutulum varlığı ve birden fazla bölgede ekstrapolasyon tutulum olmasının SSS tutulumu ile ilişkisi değerlendirildi. Bunlardan sadece ekstrapolasyon bölge tutulumu olması tanı anında SSS tutulumu ile ilişkili idi. Sadece izlemde ise  $\beta 2$

mikroglobulin düzeyi ve tanı anındaki ECOG performans skoru SSS tutulumu ile ilişkili bulundu (Tablo 4.2.12).

**Tablo 4.2.12.** BL SSS Tutulum Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

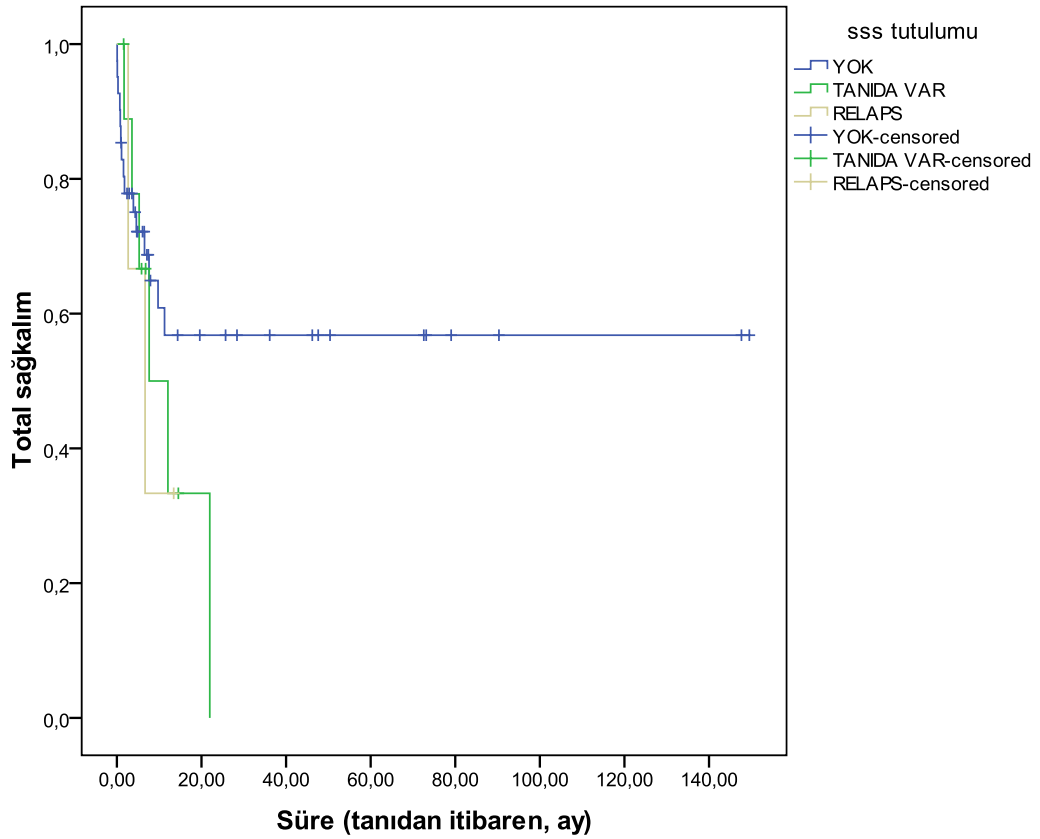
|                                                                        | <b>SSS Tutulumu</b>                                                                      |          |                                   |          |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------|----------|
|                                                                        | <b>Tanı anında</b>                                                                       | <b>P</b> | <b>Sadece izlemde</b>             | <b>P</b> |
| <b>Yaş (&lt;60 vs ≥ 60)</b>                                            | 6/47 vs 0/6                                                                              | 0,353    | 6/41 vs 1/6                       | 0,896    |
| <b>LDH katı* ortanca (çeyrekler arası aralık) (tutulum yok vs var)</b> | 2,45 (1,2-4,97) vs 2,4 (0,65-3,37)                                                       | 0,314    | 2,31 (1,2-4,88) vs 2,76 (1,1-3,7) | 0,943    |
| <b>ECOG performans skoru (0 vs &gt; 0)</b>                             | SSS tutulumu direkt olarak ECOG performansını etkilediğinden bu değerlendirme yapılmadı. |          | 2/29 vs 5/15                      | 0,023    |
| <b>β2 mikroglobulin** (&lt;3500 vs ≥ 3500)</b>                         | 3/19 vs 2/15                                                                             | 0,841    | 1/16 vs 5/13                      | 0,033    |
| <b>Ekstralenfatik bölge tutulumu (yok vs var)</b>                      | 2/6 vs 4/45                                                                              | 0,081    | 1/4 vs 6/41                       | 0,585    |
| <b>Birden fazla bölgede ekstralenfatik tutulum (yok/var)</b>           | 2/26 vs 4/25                                                                             | 0,357    | 3/24 vs 4/21                      | 0,545    |
| <b>Evre (evre 4 değil vs evre 4)</b>                                   | 2/20 vs 4/31                                                                             | 0,753    | 3/18 vs 4/27                      | 0,867    |

\*LDH katı: LDH/470 (LDH düzeyinin normalin üst sınırının kaç katı olduğu)

\*\* β2 mikroglobulin sınırı 3500 mcg/L olarak kabul edildi. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan olguların β2 mikroglobulin değerleri istatistik kıyaslamaya dahil edilmedi.

Tanı ve izlemde anlamlı saptanan parametrelerin dahil edildiği çok değişkenli analizde bunlardan hiçbirisi SSS hastalığı açısından anlamlı bulunmadı.

Tanı anında [ortanca 7,6 ay (0,18-15 %95 güven aralığı)] ya da relaps aşamasında [6,7 ay (0,26-13 %95 güven aralığı)] SSS tutulumu gelişen BL olgularında ortalama sağkalım süresi bu komplikasyonu yaşamayan olgulardan (bu süreye ulaşamadı) daha kısa idi. Ancak istatistiksel kıyaslamada fark gösterilemedi ( $p>0,1$ ) (Şekil 4.2.6).



Şekil 4.2.6. BL’de SSS Tutulumu ve Sağkalım

## 5. TARTIŞMA

Literatürde belirtilen agresif hematolojik neoplazilerde SSS tutulumu ile ilgili birçok çalışma mevcuttur [7, 17, 26, 37, 40, 50-55]. Bu çalışmalarda hemen her zaman sadece bir hastalık grubu ele alınmıştır. Bizim çalışmamızda DBBHL, ALL, AML, BL olmak üzere dört farklı hematolojik neoplazi grubu göz önünde bulunduruldu ve birbiriyle karşılaştırıldı. Bu çalışmada SSS tutulum ihtimali tanı anında ya da izlemde BL % 24,5, ALL % 15,4, bifenotipik akut lösemi % 12,5, DBBHL % 10,1 ve AML % 5,7 olarak bulundu. Literatürle uyumlu olarak BL ve ALL hastalarında SSS tutulum oranları daha yüksek olarak izlendi.

SSS tutulum oranlarının yüksek olması nedeni ile klinik pratikte kraniyalprofilaksi BL ve ALL'de ilk basamak tedavide yerini almıştır. DBBHL'de SSS profilaksisi ile ilgili tartışmalı veriler mevcuttur. DBBHL'de SSS tutulumu prognozu anlamlı derecede kötüleştirmektedir. Ortalama yaşam süresi SSS tutulumu sonrasında 4 ay kadardır [3, 9, 17, 32, 56, 57] DBBHL hastalarının aslında ALL ile kıyaslanabilir düzeyde SSS tutulumu olması ve SSS tutulumunun DBBHL'de total sağkalımı anlamlı bir şekilde azaltmasına rağmen, DBBHL'de SSS profilaksisi konusunda henüz görüş birliği sağlanamamıştır. Rituksimab öncesi dönemde belirlenen risk faktörleri, rituksimab sonrası dönemde az sayıda çalışmada tekrar araştırılmıştır [7, 17, 37, 51, 58]. Yapılan çalışmalarda genel olarak SSS profilaksisi verilmesi uzman görüşüne bırakılmıştır [37, 55, 59]. Profilaksi rejimini belirlemek için yeni bir risk modeline ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenlerden ötürü biz çalışmamızda SSS profilaksi için risk faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Bizim çalışmamızda riskli ekstralatenfatik organ tutulumu bulunması, yüksek LDH düzeyi, diffüz bcl-2 boyanması ve düşük ECOG performans skoru SSS tutulumu açısından bağımsız risk faktörleri olarak tesbit edildi. Bu risk faktörlerinin regresyon katsayıları belirlenerek risk modeli oluşturuldu. Rituksimab döneminde yapılan çalışmalarda Shimazu ve arkadaşları kemik iliği tutulumunu [7], Villa ve arkadaşları böbrek tutulumunu [51], Tomita ve arkadaşları adrenal bez, meme ve kemik tutulumunu [58], Liang ve arkadaşları sinus ve orbital bölge tutulumunu [35] Hollender ve arkadaşları ise pankreas tutulumunu [5] SSS tutulumu açısından riskli ekstralatenfatik bölgeler olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda adrenal bez, kemik iliği, meme, böbrek, kemik, orbita, kas, pankreas ve vulvada hastalık tutulumu



olmasının SSS tutulumu ile ilişkisi bulunduğu belirlendi. Daha önceki çalışmalarda vulva tutulumu riskli ekstralatenfatik bölge olarak gösterilmemiştir. Kas tutulumu ise vanBesien ve arkadaşlarının çalışmasında tek değişkenli analizde SSS tutulumu açısından anlamlı bulunmuştur [9]. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak, testis tutulumunun ve sinüs tutulumunun SSS tutulumu ile ilişkili bulunamadı. Bunun nedeni bu hasta gruplarına SSS profilaksisi verilmesi olabilir. Yapılan çalışmalara göre sinus ve testis tutulumu olan hastalarda SSS tutulumu sık görülmektedir. Bu nedenle bu gruplara SSS'ye yönelik profilaktik tedavi verilmesi gereklidir [34, 35].

Feugier ve arkadaşlarının ve van Besien ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda LDH yüksekliğinin SSS tutulumu açısından bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [9, 17]. Bizim çalışmamızda da LDH'nın üst sınırının her katının, kaç kat SSS tutulum riski getirdiği gösterilmeye çalışıldı.

Bcl-2'nin tümör dokusunda pozitifliği konusunda, daha önceden Tomita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SSS tutulumu ile ilişkili bulunmamıştır [60]. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak bcl-2 pozitifliği SSS tutulumunun bağımsız risk faktörlerinden biri olarak belirlendi.

ECOG performans skoru DBBHL'de Boehme ve arkadaşlarının ve Tai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda SSS tutulumu açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir [22, 37]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak DBBHL'de ECOG performans skorunun SSS tutulum riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Rituksimab dönemi öncesinde van Besien ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oluşturulan risk modeli DBBHL'de SSS profilaksisi verilmesi gereken grupları belirlemede en çok kabul gören modeldir [9]. Rituksimab dönemi sonrasında görüş birliği sağlanan bir risk modeli oluşturulamamıştır. van Besien ve arkadaşlarının [9] risk modelinin sensitivitesi % 50'ye yakındır. Rituksimab sonrası oluşturduğumuz risk modelinin sensitivitesi çalışmamızda % 100 olarak bulunmuştur. Bu bulgularımız bağımsız hasta kohortlarında teyit edilirse modelimiz rutin pratikte başarıyla kullanılabilir.

Pek çok çalışma DBBHL'de SSS olaylarının leptomeningeal tutulum şeklinde görüldüğünü gösterilmiştir [4, 18, 20, 61]. Rituksimab dönemi öncesinde yapılan çalışmalarda parankimal tutulumu % 25 oranında gösterilmiştir [5, 62]. Bizim

çalışmamızda, rituksimab dönemi sonrasında yapılan çalışmalar ile benzer olarak, DBBHL hastalarında sadece leptomeningeal ya da leptomeningeal/parankimal tutulumu göre sadece parankimal tutulum daha sık gözlenmiştir (% 45,8) [7, 37, 51, 63]. Bu durumun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Testis tutulumu gibi bazı ekstrasnodal tutulumunların SSS'de parankimal tutulum ile gittiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [6, 64].

DBBHL'de SSS tutulumu olmasının, prognozu kötü etkilediği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ortalama sağkalım SSS tutulumu sonrası van Besien ve arkadaşlarının çalışmasında 88 gün[9], Zinzani ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama 4 ay (2 ay ile 6 ay arasında değişmekte)[32], Boehme ve arkadaşlarının çalışmasında 4,4 ay [57], Guirguis ve arkadaşlarının çalışmasında 2 ay [60] olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da DBBHL'de tanı anında SSS tutulumu olan ya da izlemde gelişen hastalarda total sağkalım süresi SSS tutulumu olmayan hastalardan belirgin olarak daha kötüydü. Ortanca sağkalım süresi izlemde SSS tutulumu geliştirenlerde 18,5 ay (11,6–25,4 %95 güven aralığı) idi ( $p < 0,001$ ).

ALL olgularında SSS profilaksisi rutin tedavi protokollerinde yerini almıştır. Bizim çalışma grubumuzdaki bütün ALL hastalarına SSS profilaksi verilmesi nedeni ile ALL'de bir risk modeli belirlenememiştir. Bizim çalışmamızda ALL'de SSS tutulumu tanı anında %5,4 ( $n = 7$ ), tanı ya da izlemde % 15,4 ( $n = 20$ ) oranında görülmüştür. Kantarjian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 204 erişkin ALL olgusunun 14'ünde (% 7) ve bir SWOG (Southwest Oncology Group) çalışmasında ise 400 olgudan 14'ünde (% 5) tanı anında SSS tutulumu tespit edilmiştir [23, 24]. Bizim çalışmamızdaki ALL hastalarının sadece 4'ünde izole SSS relapsı saptanmıştır. Geri kalan 9 kadarında sistemik relaps eşliğinde SSS relapsı gözlenmiştir. ALL'de SSS relapsı genelde sistemik relaps ile birlikte görülmektedir. ALL'de bazı çalışmalar SSS tutulum risk faktörlerini tanımlamışlardır. Lazarus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanıda SSS tutulumu, tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, mediastinal kitle ve T hücre tipi ile ilişkili bulunmuştur [65]. Fakat bizim çalışmamızda tek değişkenli analizlerde irdelenen yaş, beyaz küre, LDH,  $\beta 2$  mikroglobulin, ekstrasnodal tutulumu, tutulum sayısı ve yeri, ECOG performans skoru, ALL tipleri, akım sitometri değişkenlerinin hiçbirisi izlemde SSS tutulumu açısından anlamlı olarak saptanmadı. Tanı anında ise SSS dışı ekstrasnodal

tutulum varlığı ve (sınırdan anlamlı olmak üzere) birden fazla ekstramedüller tutulum varlığı SSS tutulumu ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli analizde ise ekstramedüller tutulum SSS tutulumu ile sınırdan anlamlı olmak üzere ilişkili bulundu.

Bizim çalışmamızda tanıda ya da relaps aşamasında SSS tutulumu gelişen ALL hastalarında ortanca sağkalım süresi bu komplikasyonu yaşamayan hastalardan daha kısa idi. Ancak istatistiksel kıyaslamada fark gösterilemedi ( $p > 0,05$ ). SWOG çalışmasında da SSS tutulumunun sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır [24]. Yapılan diğer çalışmalarda da ALL'de SSS tutulumunun sağkalım açısından kötü prognoz kriteri olduğu gösterilememiştir [66].

Literatürde AML olgularında SSS tutulumuna yönelik net bilgiler yoktur. Bizim çalışmamızda AML'de SSS tutulumu tanı anında %3,2, tanı anında ya da izlemde ise %5,7 oranında görülmüştür. Holmes ve arkadaşlarının ve Shihadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda akut promiyelositik lösemi (APL) ve M4-M5'te SSS tutulum sıklığı diğer AML tiplerine göre daha fazla bulunmuştur [38, 39]. Bazı çalışmalar tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, periferik eozinofili, yüksek LDH düzeyi, erkek cinsiyet, yaşın  $<50$  olması gibi değişkenlerin SSS tutulumu için risk faktörü olduğunu göstermiştir [67, 68]. Bizim çalışmamızda tanı anında bakılan hiçbir faktörün SSS tutulumu ile ilişkisi gösterilememiştir. Fakat izlemde tek değişkenli analizde ECOG performans skoru  $> 0$  olması ve AML alt tiplerinden M4-M5 grubu hastalık olması SSS tutulumu ile ilişkili bulunmasına rağmen çok değişkenli analizde hiçbir değişken anlamlı bulunmadı.

AML hastalarında SSS tutulumu kötü prognoz ile ilişkilidir [26, 69, 70]. Castagnola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SSS tutulum sonrası ortalama sağkalım ortalama 2 ay (1-5 ay arası) olarak saptanmıştır [26]. Bizim çalışmamızda tanı anında ya da relaps aşamasında SSS tutulumu gelişen AML hastalarındaki ortanca sağkalım süresi, bu komplikasyonu yaşamayan hastalardan daha kısa bulunmakla birlikte istatistiksel kıyaslamada iki grup arasında bir fark gösterilemedi. Sağkalım SSS tutulumu gelişen AML hastalarında tanı anında ortanca 4,3 ay, relaps aşamasında 16,9 ay olarak saptandı.

BL'de SSS tutulumu görülme oranı yüksektir. Bizim çalışmamızda tanıda %11,3 tanı anında ya da izlemde %24,5 oranında SSS tutulumu görülmüştür. Her ne kadar yapılan çalışmalarda BL prognozunda düzelme olduğu bildirilse de ileri evre

hastalıkta prognoz halen yüz güldürücü değildir. Yapılan çalışmalarda 2002–2008 yılları arasında tanı alan BL hastalarının 5 yıllık sağkalım oranlarının (% 54), 1973–2001 arasında tanı alan hastalardan (% 41) daha iyi olduğu gösterilmiştir. 2002-2008 yılları arasında tanı alan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları yaşa bağlı olarak azalmaktadır. İleri evre hastalık ise en kötü prognoz ile ilişkilidir [71]. Bizim hastalarda uygulanan modern tedavi rejimlerine rağmen önemli oranda hastada SSS relapsı gelişmiş olması literatürde tanımlanan bu gerçeğin bir yansıması olabilir. Bizim çalışmamızda SSS tutulumu gelişen BL olgularında ortalama sağkalım süresi bu komplikasyonu yaşamayan olgulardan daha kısa idi fakat iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark gösterilemedi.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda dört farklı grup hematolojik malignite grubu göz önünde bulundurularak SSS tutulumu değerlendirilmiştir. DBBHL'de SSS tutulumu ALL hastaları ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle de rituksimab döneminde DBBHL'de risk faktörleri tanımlanmış ve skorlama sistemi geliştirilmiştir. SSS tutulumunun özellikle DBBHL'de kötü prognoz ile ilişkili olduğu desteklenmiştir. Özellikle DBBHL bulgularımızın bağımsız bir kohortta validasyonu gereklidir. Ayrıca, tanımladığımız risk faktörlerine uygun hasta gruplarında SSS profilaksisinin etkileri ile ilgili ileri randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Geliştirilecek profilaksi protokolleri, günümüzde DBBHL SSS nükslerinin genellikle parankim tutulumu şeklinde olduğunu göz önünde bulundurmalıdır.

## **6. SONUÇ ve ÖNERİLER**

Bu çalışmada DBBHL'de SSS tutulumu açısından risk modeli oluşturuldu. ALL, AML, BL hastaları için ise SSS tutulum açısından herhangi bir risk faktörü gösterilemedi. Bu çalışmanın retrospektif olması çalışmanın başlıca kısıtlılığıdır. Ayrıca ALL, AML, BL hasta sayılarının nispeten az olması nedeni ile vaka sayısı daha fazla olan gruplarda risk faktörleri tekrar değerlendirilebilir. Bu çalışmaya göre tanımlanan risk modeline göre toplam puanı 9,5'in üstünde olan gruplara SSS profilaksisi verilmesi ve DBBHL vakalarında SSS tutulumunun parankimal tipte olmasından dolayı bu grupların intratekal kemoterapi yerine yüksek doz metotreksat ya da radyoterapi açısından değerlendirilmesi söz konusu olabilir. Bu bulguların randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Levitt, L.J., et al., CNS involvement in the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer*, 1980. 45(3): p. 545-52.
2. MacKintosh, F.R., et al., Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer*, 1982. 49(3): p. 586-95.
3. Haioun, C., et al., Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol*, 2000. 11(6): p. 685-90.
4. Bokstein, F., et al., Central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment based on high-dose methotrexate combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma*, 2002. 43(3): p. 587-93.
5. Hollender, A., et al., Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol*, 2002. 13(7): p. 1099-107.
6. Doolittle, N.D., et al., Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*, 2008. 111(3): p. 1085-93.
7. Shimazu, Y., K. Notohara, and Y. Ueda, Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. *Int J Hematol*, 2009. 89(5): p. 577-83.
8. Ferreri, A.J., et al., Central nervous system dissemination in immunocompetent patients with aggressive lymphomas: incidence, risk factors and therapeutic options. *Hematol Oncol*, 2009. 27(2): p. 61-70.
9. van Besien, K., et al., Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood*, 1998. 91(4): p. 1178-84.

10. Morton, L.M., et al., Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 2006. 107(1): p. 265-76.
11. Campo, E., et al., The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 2011. 117(19): p. 5019-32.
12. Gascoyne, R.D., et al., Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 1997. 90(1): p. 244-51.
13. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2012.
14. Cortelazzo, S., et al., Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011. 79(3): p. 330-43.
15. Türk Hematoloji Derneği, Erişkin Akut Lenfoblastik Lenfoma Kılavuzu 2011.
16. Türk Hematoloji Derneği, Erişkin Akut Miyeloid Lösemi (Apl Dışı AML) Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011.
17. Feugier, P., et al., Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol*, 2004. 15(1): p. 129-33.
18. Bollen, E.L., et al., Central nervous system relapse in non-Hodgkin lymphoma. A single-center study of 532 patients. *Arch Neurol*, 1997. 54(7): p. 854-9.
19. Gleissner, B. and M. Chamberlain, Treatment of CNS dissemination in systemic lymphoma. *J Neurooncol*, 2007. 84(1): p. 107-17.
20. Hollender, A., et al., Prognostic factors in 140 adult patients with non-Hodgkin's lymphoma with systemic central nervous system (CNS) involvement. A single centre analysis. *Eur J Cancer*, 2000. 36(14): p. 1762-8.
21. Bernstein, S.H., et al., Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 -- the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2009. 27(1): p. 114-9.
22. Tai, W.M., et al., Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann Hematol*, 2011. 90(7): p. 809-18.

23. Kantarjian, H.M., et al., Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2000. 18(3): p. 547-61.
24. Petersdorf, S.H., et al., Comparison of the L10M consolidation regimen to an alternative regimen including escalating methotrexate/L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Leukemia*, 2001. 15(2): p. 208-16.
25. Sweetenham, J.W., G.M. Mead, and J.M. Whitehouse, Adult lymphoblastic lymphoma: high incidence of central nervous system relapse in patients treated with the Stanford University protocol. *Ann Oncol*, 1992. 3(10): p. 839-41.
26. Castagnola, C., et al., The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Haematologica*, 1997. 82(5): p. 577-80.
27. Cassileth, P.A., et al., High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol*, 1988. 6(3): p. 495-8.
28. Hill, Q.A. and R.G. Owen, CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev*, 2006. 20(6): p. 319-32.
29. Lanier, L.L., et al., Identity of Leu-19 (CD56) leukocyte differentiation antigen and neural cell adhesion molecule. *J Exp Med*, 1989. 169(6): p. 2233-8.
30. Anthony, I.C., D.H. Crawford, and J.E. Bell, B lymphocytes in the normal brain: contrasts with HIV-associated lymphoid infiltrates and lymphomas. *Brain*, 2003. 126(Pt 5): p. 1058-67.
31. Smith, J.R., et al., Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood*, 2003. 101(3): p. 815-21.
32. Zinzani, P.L., et al., Isolated central nervous system relapse in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the Bologna experience. *Leuk Lymphoma*, 1999. 32(5-6): p. 571-6.



33. Bunn, P.A., Jr., et al., Central nervous system complications in patients with diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma: leukemia revisited. *Blood*, 1976. 47(1): p. 3-10.
34. Touroutoglou, N., et al., Testicular lymphoma: late relapses and poor outcome despite doxorubicin-based therapy. *J Clin Oncol*, 1995. 13(6): p. 1361-7.
35. Liang, R., E. Chiu, and S.L. Loke, Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors. *Hematol Oncol*, 1990. 8(3): p. 141-5.
36. Tomita, N., et al., Predictive factors for central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: significance of very high serum LDH concentrations. *Leuk Lymphoma*, 2000. 38(3-4): p. 335-43.
37. Boehme, V., et al., CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*, 2009. 113(17): p. 3896-902.
38. Holmes, R., et al., A unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv(16)(p13q22). *Blood*, 1985. 65(5): p. 1071-8.
39. Shihadeh, F., et al., Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer*, 2012. 118(1): p. 112-7.
40. Nagpal, S., M.J. Glantz, and L. Recht, Treatment and prevention of secondary CNS lymphoma. *Semin Neurol*, 2010. 30(3): p. 263-72.
41. Pui, C.H. and E. Thiel, Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol*, 2009. 36(4 Suppl 2): p. S2-S16.
42. Barista, I., et al., Intrathecal chemotherapy and bone marrow. *Leukemia*, 1997. 11(8): p. 1392-3.
43. Abramson, J.S., et al., Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-

- risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*, 2010. 116(18): p. 4283-90.
44. Sehn, L.H., et al., Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*, 2005. 23(22): p. 5027-33.
  45. Larson, R.A., et al., A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*, 1995. 85(8): p. 2025-37.
  46. Vogler, W.R., et al., A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol*, 1992. 10(7): p. 1103-11.
  47. Lowenberg, B., et al., Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol*, 1998. 16(3): p. 872-81.
  48. Thomas, D.A., et al., Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 1999. 17(8): p. 2461-70.
  49. Sullivan, L.M., J.M. Massaro, and R.B. D'Agostino, Sr., Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*, 2004. 23(10): p. 1631-60.
  50. Blum, K.A., G. Lozanski, and J.C. Byrd, Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*, 2004. 104(10): p. 3009-20.
  51. Villa, D., et al., Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol*, 2010. 21(5): p. 1046-52.
  52. Cortes, J., et al., The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1995. 86(6): p. 2091-7.

53. Bos, G.M., et al., For which patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma is prophylaxis for central nervous system disease mandatory? Dutch HOVON Group. *Ann Oncol*, 1998. 9(2): p. 191-4.
54. Jahnke, K., et al., Retrospective study of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma secondarily involving the central nervous system. *Ann Hematol*, 2006. 85(1): p. 45-50.
55. Buckstein, R., et al., CNS prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma: variation in practice and lessons from the literature. *Leuk Lymphoma*, 2003. 44(6): p. 955-62.
56. Hoelzer, D., et al., Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*, 1988. 71(1): p. 123-31.
57. Boehme, V., et al., Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*, 2007. 18(1): p. 149-57.
58. Tomita, N., et al., Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci*, 2012. 103(2): p. 245-51.
59. Cheung, C.W., et al., Central nervous system chemoprophylaxis in non-Hodgkin lymphoma: current practice in the UK. *Br J Haematol*, 2005. 131(2): p. 193-200.
60. Guirguis, H.R., et al., Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature. *Br J Haematol*, 2012. 159(1): p. 39-49.
61. Bashir, R.M., et al., Central nervous system involvement in patients with diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol*, 1991. 14(6): p. 478-82.
62. Tilly, H., et al., Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003. 102(13): p. 4284-9.

63. Kumar, A., et al., Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: findings from a large national database. *Cancer*, 2012. 118(11): p. 2944-51.
64. Fonseca, R., et al., Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer*, 2000. 88(1): p. 154-61.
65. Lazarus, H.M., et al., Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*, 2006. 108(2): p. 465-72.
66. Copelan, E.A. and E.A. McGuire, The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*, 1995. 85(5): p. 1151-68.
67. Stewart, D.J., et al., Natural history of central nervous system acute leukemia in adults. *Cancer*, 1981. 47(1): p. 184-96.
68. Kantarjian, H.M., et al., Identification of risk groups for development of central nervous system leukemia in adults with acute lymphocytic leukemia. *Blood*, 1988. 72(5): p. 1784-9.
69. Sanders, K.E., et al., The role of craniospinal irradiation in adults with a central nervous system recurrence of leukemia. *Cancer*, 2004. 100(10): p. 2176-80.
70. Abbott, B.L., et al., Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia*, 2003. 17(11): p. 2090-6.
71. Costa, L.J., et al., Trends in survival of patients with Burkitt lymphoma/leukemia in the USA: an analysis of 3691 cases. *Blood*, 2013. 121(24): p. 4861-6.