

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİFFUZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA
DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER İLE TEDAVİYE
YANIT İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe CAMCI

Samsun
Temmuz 2014

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİFFUZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA
DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER İLE TEDAVİYE
YANIT İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe CAMCI

Danışman

Prof. Dr. Düzgün ÖZATLI

Samsun

Temmuz 2014

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Non - Hodgkin Lenfoma'nın Tanım, Sınıflama ve Epidemiyolojisi	3
2.2 TANI VE EVRELEME	8
2.3 ETYOLOJİK FAKTÖRLER	12
2.4 KLİNİK BELİRTİLER	
2.5 PROGNOSTİK FAKTÖRLER	14
2.6 TEDAVİ	20
2.6.1 Kemoterapi Sonrasında Yanıt Değerlendirilmesi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	42
6. KAYNAKLAR	55

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma jürimiz tarafından Programında
..... tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : (Ünvani,
Adı Soyadı) (Üniversite)

Üye : (Ünvani, Adı
Soyadı) (Üniversite)

Üye : (Ünvani, Adı
Soyadı) (Üniversite)

Üye : (Ünvani, Adı
Soyadı) (Üniversite)

Üye : (Ünvani, Adı
Soyadı) (Üniversite)

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından
uygun görülmüştür.

Prof.Dr.....
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldđđm sürede bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşmaktan yorulmayan, birlikte çalışma ve deneyimlerinden yararlanma fırsatını bulduğum, ve maddi manevi desteğini hissettiğim tüm hocalarıma,

Ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Levent ALTUNTOP'a

Tez çalıŐmamdaki yardım ve desteği için tez danışmanım Prof. Dr. Düzgün ÖZATLI'ya

Özellikle istatistik alanındaki tecrübelerinden yararlandđđm Doç. Dr. Metin ÖZGEN'e

Asistanlığa baŐladđđm günden itibaren tüm ihtisas süresi boyunca maddi manevi desteklerini her daim hissettiğim acıyı tatlıyı birlikte paylaŐtıđımız ve edindiğimiz dostlukların bir ömür sürmesini dilediğim araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan, maddi manevi hiçbir desteğini esirgemeyen, türlü fedakarlıklarla bugüne gelmeme sebep olan, emeklerine paha biçilemez çok kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz 2014

Ayşe CAMCI

ÖZET

DİFFUZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERLE TEDAVİ YANIT İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Non-Hodgkin lenfomaların en sık görülen alt tipi olan Diffuz Büyük B Hücreli (DBBHL) Lenfoma, agresif ve heterojen kür şansı olan bir hastalıktır. İnsidansı giderek artmaktadır. DBBHL'da prognozu ve sağ kalımı etkilediği bildirilen birçok faktör vardır. Prognostik faktörlerin saptanması hastalar için daha uygun ve daha az agresif tedavi şeklinin saptanmasında gereklidir. Biz de çalışmamızda DBBHL tanısı ile kemoterapi almış olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile tedavi yanıt ilişkisini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamıza, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2006 ile Kasım 2013 yılları arasında DBBHL tanısı olarak kemoterapi verilmiş olan 56 hasta dahil edildi. Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsi, B semptomu varlığı, dalak tutulumu, extranodal tutulum varlığı, kemik iliği tutulumu, ECOG performansı, Ann Arbor sınıflamasına göre evresi, tedavi olarak aldığı kemoterapi rejimleri, hemoglobin, trombosit, beyaz küre gibi tam kan sayımı parametreleri, LDH, Beta-2 mikroglobulin, total protein, albumin, sedimentasyon düzeyleri, IPI skorları hasta dosyalarından belirlendi. IWG kriterlerine göre tedavi yanıtı saptandı. Hastaların tanı anındaki özellikleri ile tedaviye yanıt grupları arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirildi. ECOG performans statüsü, IPI skoru, evreleri, LDH düzeyleri, albumin düzeyleri ile tam yanıt grubu ve yanıt yok grubu arasında anlamlı farklılık saptandı. Dalak tutulumu, ektranodal tutulum, kemik iliği tutulumu, cinsiyet, yaş, hemoglobin, beyaz küre, nötrofil, trombosit, B2 mikroglobulin total protein ve sedimentasyon düzeyleri ile kemoterapiye yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hasta sayımızın az olması bunun sebebi olabilir. Bu konuda daha geniş hasta populasyonları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. DBBHL ile ve prognostik faktörler ile yapılan çalışmalar devam etmektedir. Bu prognostik faktörler ve kemoterapiye yanıt ilişkisine dair çalışmalar, hastaların daha etkin ve daha az agresif tedavi almaları yönünde belirleyici olacaktır. Bu da daha uzun sağkalım ve daha az maliyet demektir.

Dr. Ayşe CAMCI, Uzmanlık tezi

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D Temmuz 2014

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE DEMOGRAPHIC AND CLINIC FEATURES WITH TREATMENT RESPONSE IN DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA PATIENTS

Diffuse Large B Cell Lymphoma(DLBCL), the most common subtype of the non-Hodgkin lymphomas, shows heterogeneity and aggressive behaviour but it is a curable disease. There has been described many factors about DLBCL which effects prognosis and survey. Establishing the prognostic factors is necessary to certain the most appropriate medical treatment for DLBCL. The aim of this study is to show the relationship between the demographic, clinic, and laboratory features and treatment response in the DLBCL patients with a retrospective analyze. Fifty six patients who had given chemotherapy with the diagnosis DLBCL, had been followed in Hematology Department of the Ondokuzmayıs University Medical Faculty between January 2006 and November 2013. Patients age, sex, existence of B symptoms, spleen involvement, extranodal involvement, bone marrow involvement, ECOG performance status, stages according to Ann Arbor, chemotherapy regimens, hemoglobin, platelet, white blood cell counts, LDH, Beta-2 microglobulin, total protein, albumin sedimentation levels and IPI scores at the time of diagnosis were established from the patients files. Chemotherapy response according IWG criteria were established. The relationship between the patients features and treatment response were evaluated retrospectively. There was significant difference between the progression, relapse, refractory disease group with complete response group about ECOG performance status, IPI scores, stages, LDH and albumin counts. There was no significant difference about spleen involvement, extranodal involvement, bone marrow involvement, sex, age, hemoglobin, platelet, white blood cell counts, B2 microglobulin, total protein, and sedimentation levels. The reason of this may be our small population. There is need for trials included larger populations. The threats about prognostic factors in DLBCL, have been developing. The studies about the relationship between the treatment response and prognostic factors can show the way for using more effective and less aggressive treatment regimens and this means more survey and less costs.

Dr. Ayşe CAMCI

Ondokuzmayıs University Medical Faculty Internal Medicine July 2014

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltma ve Açık Yazılışı

NHL	Non Hodgın Lenfoma
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
WHO	DSÖ; Dünya Sağlık Örgütü
DBBHL	Diffuz Büyük B Hücreli Lenfoma
ECOG	European Cooperative Oncology Group
LDH	Serum Laktat Dehidrogenaz
CRP	C- Reaktif Protein
WBC	Beyaz Küre
NEU	Nötrofil
HGBN	Hemoglobın
IPI	Uluslar Arası Prognostik Index
MALT	Mucosa Assosiated Lymphoid Tissue
ABHL	Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
WF	Working Formulation
REAL	Revised European American Lymphoma
BT	Bilgisayarlı Tomografi
PET CT	Pozitron Emisyon Tomografisi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
FİSH	In Situ Hibridizasyon
HIV	Human Immundeficiency Virus
EBV	Epstein Bar Virus
HCV	Hepatit C Virus
HTLV	Human T Lenfotroph Virus

HHV	Human Herpes Virus
NK	Naturel Killer
SSS	Santral Sinir Sistemi
R-IPI	Revize Edilmiş International Prognostik Index
B2 mikroglobulin	Beta 2 mikroglobulin
OKİT	Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
AKİT	Allogenik Kemik İliği Transplantasyonu
IWG	International Working Group
PLT	Trombosit
SPSS	Statistical Package For Social Sciences Version
g /gr	Gram
dl	Desilitre
u	Ünite
mm	Milimetre
sa	Saat
l	Litre
ng	Nanogram
L-GPS	Glaskow prognostik skor
CHOP	Siklofosamid-adriamisin-vinkristin-prednizolon
R-CHOP	Rituksimab-siklofosamid-adriamisin-vinkristin-prednizolon
ICE	Ifosfamid-siklofosamid-etoposid
TNF	Tümör nekroz faktör
TART	Tutulu alan radyoterapisi
G - CSF	Granulosit koloni stimulan faktör

TABLO LİSTESİ

	SAYFA NO
TABLO - 1 Hodgkin İle Hodgkin Dışı Lenfomalar Arasındaki Farklar	3
TABLO - 2 B ve T hücreli lenfomaların görülme sıklığı	4
TABLO - 3 NHL'da sınıflama	6
TABLO - 4 B Hücreli Neoplaziler - WHO (DSÖ) 2008 sınıflaması	7
TABLO - 5 NHL hastalarında yapılması gerekenler	8
TABLO-6 Hodgkin dışı lenfomalarda görülen başlıca translokasyonlar	10
TABLO - 7 Ann Arbor Evreleme Sistemi	11
TABLO - 8 Etiyolojik faktörler	14
TABLO - 9 ECOG Performans Sınıflandırma Kriterleri	17
TABLO - 10 IPI Skoru	18
TABLO - 11 IPI skoruna göre risk durumları	19
TABLO - 12 IPI skoruna sağkalım oranları	19
TABLO - 13 NHL'da tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanılan IWG kriterleri	22
TABLO - 14 Hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları	26
TABLO - 15 Hasta özelliklerine göre hasta sayılarının dağılım ve yüzdesi	27
TABLO - 16 B semptomu varlığına ve ECOG sınıfına göre hasta dağılımı	29
TABLO - 17 B semptomu varlığı ve erken - ileri evre hastalık ile ilişkisi	29
TABLO - 18 B semptomu olan ve olmayan hastaların ortalama değerleri ve aradaki ilişkiye ait p değerleri	30
TABLO – 19 B semptomu ile IPI risk grupları arasındaki hasta dağılımı	31

TABLO - 20 IPI skoru ile hasta özellikleri arasındaki ilişki	32
TABLO - 21 Extranodal tutulum ve Dalak tutulumu ile ECOG ilişkisi	32
TABLO - 22 LDH, PLT, hemoglobin, B2 mikroglobulin, total protein, albumin, sedimentasyon WBC'nin ileri ve erken evre hastalarda ortalama değerleri ve evre ile ilişkisi	33
TABLO - 23 Kemoterapiye yanıt ile ilişkisi araştırılan hasta özelliklerinin ortalama değerleri	34
TABLO - 24 Tedaviye yanıt grupları ile evre ilişkisi	35
TABLO - 25 Araştırılan özelliklerin kemoterapiye yanıt grupları ile olan ilişkisi	36
TABLO - 26 Yanıt gruplarında karşılaştırılan özelliklerin ortalama değerleri ve yanıt gruplarının birbirleri ile farkını gösteren p değerleri	38
TABLO - 27 Kemoterapiye yanıt gruplarına ve hasta özelliklerine göre hasta sayısı ve yanıt grupları ile kategorik verilerin ilişkilerine dair p değerleri	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar immun sistemin solid tümörleridir. Kanser özelliği kazanmış lenf hücrelerinin klonalite göstermesi ile oluşan lenfomalar, Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Bu ayrım morfolojik, klinik ve prognostik özelliklere göre yapılmıştır. NHL Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık tanı konulan beşinci kanser türüdür ve tüm malignansilerin %4' ünü oluşturmaktadır. NHL insidansı yaşa, coğrafi bölgeye, infeksiyöz ajanlara maruziyete, ırksal faktörlere göre değişim göstermektedir ve yıllık olarak %1-2 civarında artış göstermektedir (Ades ve ark., 2010). NHL batı ülkelerinde tüm maligniteler arasında %3-4 oranında görülürken, ülkemizde bu oran %8'e, Ortadoğu Ülkeleri'nde ise %12'ye kadar yükselmektedir (Azar ve ark., 1962; Nasr ve ark., 1973; El Akkad ve ark., 1986; Ades ve ark., 2010; Sarpel ve ark., 2010). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Ulusal Kanser Araştırma Merkezi'ne göre NHL insidansı tüm dünyada artmakla birlikte, gelişmiş ülkelerde Asya ve Afrika'ya göre daha sık görülmektedir (Ferlay ve ark., 2010). NHL'lar da kendi içinde patolojik, klinik ve prognostik özellikleri açısından bazı subgruplara ayrılırlar. Bu subgrupların arasında %35 - 45 sıklıkla olmak üzere en fazla oranda Diffuz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) görülür (Goldman ve ark., 2011). Subklasifikasyon için ortak kabul gören kriterler tam olarak saptanamasa da DBBHL ile ilgili yapılan morfolojik, biyolojik, klinik çalışmalar DBBHL' yı morfolojik, moleküler, immunfenotipik subgruplara ayırmıştır. Klinik prezentasyon, davranış ve prognoz değişkendir (Maurizio ve ark., 2013). NHL tanısı almış olan her hasta için yarar sağlayacak bir tedavi şekli vardır ve hastaların büyük çoğunluğu şifaya kavuşabilmektedirler (Goldman ve ark., 2011). Bu hastalarda prognozu ve sağ kalımı etkilediği bilinen birçok faktör vardır. Hastanın yaşı, European Cooperative Oncology Group (ECOG)'a göre performans düzeyi, B semptomunun olup olmadığı, tanı anında evresi ve extranodal tutulum olup olmadığı, kemik iliği tutulumunun varlığı, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, C- reaktif protein (CRP) düzeyi, sedimentasyon hızı, B2 mikroglobulin düzeyi, beyaz küre (WBC), nötrofil (NEU), hemoglobin (HGBN) gibi değerlerinin prognoz ile ilişkilerini gösteren birçok çalışma yapılmıştır (Shipp ve ark., 1993; Melynk ve ark., 1997; Gisselbrecht ve ark., 1998; Legouffe ve ark., 1998; Nicolaidis ve ark., 1998; Lee S-S ve ark., 1999; Arcan ve ark., 1999; Conconi ve ark., 2000; Wilder ve ark., 2002; Alıcı ve ark., 2002; Intragumtornchai T ve ark., 2003;

Escalon ve ark., 2005; Pamuk ve ark., 2006; Kılçksız ve ark., 2006; Lee ve ark. 2006). Bunun dışında, Uluslar arası Prognostik Indeks olarak da bilinen IPI skorlama indeksi de kullanılır. IPI skorlama sisteminde yaş, LDH düzeyi, extranodal hastalık alanlarının sayısı, evre ve hastanın performans düzeyi puanlandırılarak sağ kalım ve tedaviye yanıt açısından hastalar; düşük, düşük - orta, orta - yüksek, yüksek riskli olarak sınıflandırılırlar (Goldman ve ark., 2011).

Biz yaptığımız çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Hematoloji Bilim Dalı'nda ocak 2006 ile kasım 2013 yılları arasında DBBHL tanısı alarak kemoterapi verilmiş olan 56 hastanın yaşı, cinsiyeti, B semptomu varlığı, dalak tutulumu, extranodal tutulum varlığı, kemik iliği tutulumu gibi klinik özellikleri, ECOG performansı, evresi, tedavi rejimleri, hemoglobin, trombosit, beyaz küre gibi tam kan sayımı parametreleri, LDH düzeyi, Beta-2 mikroglobulin düzeyi, total protein, albumin düzeyi, sedimentasyon düzeyi, IPI skoru ile tedaviye yanıt ilişkilerini geriye yönelik değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Non - Hodgkin Lenfoma'nın Tanım, Sınıflama ve Epidemiyolojisi

Lenfomalar immun sistemin solid tümörleridir (Goldman ve ark., 2011). Malignensilerin ayrımında histopatolojik özelliklerden yararlanılabilir hale gelmesi ve reed sternberg hücrelerinin erken 20. yüzyılda keşfi Hodgkin lenfoma ve non - Hodgkin lenfomalar şeklinde bir gruplama yapılabilmesini sağlamıştır (Gall ve ark., 1942). Non - Hodgkin lenfomalar, bağışıklık sistemindeki lenf bezleri, kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerde lenfoid hücrelerin malign differansiasyon göstererek proliferasyon olması sonucu oluşan lenfomalardır (Beers ve Berkow, 2002). Hematopoetik kök hücreden gelişirler ve hücre yüzey reseptörlerine göre farklı morfolojiler gösterirler (Fisher, 2004).

TABLO - 1 Hodgkin İle Hodgkin Dışı Lenfomalar Arasındaki Farklar (Kern, 2005)

HODGKİN LENFOMA	NON - HODGKİN LENFOMA
Hastalık bir düzen ve sıra içinde yayılım gösterir.	Yaygın olarak başlar, yayılım bir sırayı takip etmez.
Çoğunlukla merkezi - aksiyel lenf bezlerini, nadiren periferik lenf bezlerini tutar.	Sıklıkla merkezi - aksiyel ve periferik lenf bezlerini eş zamanlı tutar.
Waldeyer halkası ve mezenterik bezlerin tutulumu nadirdir ve geç dönemde görülür.	Waldeyer halkası ve mezenterik bezlerin tutulumu sıktır.
Extranodal prezentasyon nadirdir.	Ekstranodal prezentasyon nadir değildir.

Lenfomanın görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır. Yaşla birlikte insidans artmakla beraber her yaşta görülebilir (Yamaç ve ark., 2003; Kern, 2005). NHL' lar Amerika'da yeni gelişen kanser vakalarının yaklaşık %4' ünü, kanser nedenli ölümlerin ise %4' ünü oluşturmaktadır (Goldman ve ark., 2011). İnsidansı coğrafi farklılıklarla 5 kata kadar değişim göstermektedir. Avrupa, Amerika, Avustralya'da daha sık görülürken Asya'da daha düşük oranlarda bulunmaktadır (Goldman ve ark., 2011).

Erişkinde en sık görülen NHL alt tipi Diffuz büyük B hücreli lenfomadır (Wu G ve ark., 2006; Sjö ve ark., 2007; Iqbal ve ark., 2007; Jaffe ve ark., 2008). Tüm lenfomaların %30'u, NHL' ların ise %40'ı DBBHL dır (Armitage ve ark., 1998; Gatter ve ark., 2001; Chang ve ark., 2004; Iqbal J ve ark., 2007; Hunt ve ark., 2008). Avrupa Birliği'nde yılda 3 - 4 /100.000 yeni olgu görülmektedir. İnsidansı da yaşla birlikte artış göstermektedir (Türk hematoloji derneği, 2012).

TABLO - 2 B ve T hücreli lenfomaların görülme sıklığı (Jaffe ve ark., 2001)

LENFOMA TİPİ	SIKLIK %
Diffuz Büyük B Hücreli Lenfoma	30.6
Foliküler Lenfoma	22.1
MALT* Lenfoma	7.6
Matür T Hücreli Lenfomalar (ABHL* hariç)	7.6
Kronik Lenfositik Lösemi	6.7
Mantle Hücreli Lenfoma	6.4
Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma	2.4
Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	2.4
Burkitt Lenfoma	2.5
Nodal Marginal Zone Lenfoma	1.8
Prekürsör T Lenfoblastik Lenfoma	1.7
Lenfoblastik Lenfoma	1.2
Diğer	7.4

*MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue, *ABHL: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

NHL' lar için günümüze dek, Rappaport, Lukes ve Collins, Kiel, Working Formulation ve REAL sınıflaması olmak üzere birbirinden farklı sınıflamalar kullanılmıştır. Sınıflandırmaların farklı şekilde yapılması, klinik takipte ve tedavi

etkinliğinin standardize edilebilir bir dilde değerlendirilmesinde ve bu alanda klinik çalışmalar yapılmasında bir takım zorluklara yol açmaktadır (Cancer, 1982).

Rappaport Sınıflaması: İnfiltrasyon paterni ve hücre morfolojisi değerlendirilerek yapılan bu çalışma, immunolojik hücre kökenleri ile çeliştiğinden terk edilmiştir.

KIEL Sınıflaması: Histopatoloji ve sitolojiye dayanarak yapılan bu sınıflama, daha sonra hücrelerin B ve T fenotipine göre yeniden yapılmakla beraber, extranodal lenfomalar için uygun değildir. Naturel killer hücre neoplazilerini içermemektedir (Chan, 2001; Ruacan ve ark., 2004).

Working Formulation (WF) Sınıflaması: Zorlukları giderebilmek amacı ile Working Formulation sınıflaması diğer sınıflamalar modifiye edilerek geliştirilmiştir (Cancer, 1982). WF sınıflaması, 1960 ve 1970 yıllarındaki protokoller ile tedavi edilen lenfoma hastalarının sağkalım verilerine dayanılarak yapılmıştır (Chan 2001; Ruacan ve ark., 2004). Lenfomaları sağkalıma göre üç gruba ayırır. Düşük derecelilerde sağkalım 5 yılın üstündedir, orta derecelide 1,5 - 3 yıl, yüksek derecelide ise sağkalım 1,5 yılın altındadır (Kern, 2005). Histopatolojik ve sitolojik özelliklere dayanmaktadır (Foliküler ya da diffuz- küçük hücreli, büyük hücreli veya mikst). Bu sistemde immunfenotipik özelliklere göre sınıflama yapılmamıştır. Halbuki T hücreli lenfoma ile B hücreli lenfomalar aynı morfolojik özelliklere sahip olmakla beraber prognoz ve tedavi sonuçları farklıdır.

Revised European American Lymphoma (REAL) Sınıflaması: Morfolojik analizleri ve immunolojik çalışmaları temel alarak hastalıkları tanımlayan KIEL sınıflamasına dayanmaktadır. 1990' lı yıllarda hematologlar tarafından immunolojik, genotipik, sitogenetik, klinik ve prognostik özellikler kullanılarak oluşturulmuştur. Yenelenebilir ve kullanımı kolay bir sınıflamadır (Blood, 1997; Chan, 2001; Jaffe ve ark., 2001; Ruacan ve ark., 2004).

TABLO - 3 NHL'da sınıflama (Dinçol ve ark., 2003)

Hodgkin Dışı Lenfomada Working Formulation Sınıflaması
1-) Düşük dereceli (Low grade lenfomalar) -Küçük lenfositik -Foliküler küçük çentikli -Foliküler küçük çentikli ve büyük hücreli mikst tip
2-) Orta dereceli (Intermediate grade) -Foliküler büyük hücreli -Diffuz küçük çentikli hücreli -Diffuz küçük çentikli ve büyük hücreli mikst tip -Diffuz büyük hücreli
3-) Yüksek dereceli (High grade) -Büyük hücreli, immunoblastik -Lenfoblastik -Küçük çentiksiz hücreli (Burkitt ve Burkitt dışı)

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması: REAL sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi ile oluşturulmuş olup en son 2008'de revize edilmiştir. WHO klasifikasyonu, tümörleri B hücre kökenli ve T hücre - naturel killer kökenli olmak üzere ikiye ayırır, bunları da matur yada immatür hücrelerden gelişimine göre kendi içinde gruplandırır. Günümüzde non - Hodgkin lenfoma tanısı alan bir hasta için yapılacak ilk işlem, onu bu sınıflamanın içinde bir yere oturtabilmektir (Hehn ve ark., 2004). Non - Hodgkin lenfoma sınıflamasında en son güncellenen WHO sınıflamasıdır ve şu anda da bu sınıflamaya göre hareket edilmektedir. Bu sınıflamaya göre Amerika

ve Avrupa'da non - Hodgkin lenfomaların %85 - 90' ı B hücre orjnlidir (Goldman ve ark., 2011).

TABLO - 4 B Hücreli Neoplaziler - WHO 2008 sınıflaması (Goldman ve ark. 2011)

B Hücreli Neoplaziler	(WHO 2008 sınıflaması)
Öncül B hücreli Lenfoblastik Lösemi / Lenfoma	
Matür B Hücreli Neoplazmlar	
Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma	
B Hücreli Prolenfositik Lösemi	
Splenik Marjinal Zon Lenfoma	
Hairy Cell Lösemi (Tüylü Hücreli Lösemi)	
Splenik Lösemi/Lenfoma, Sınıflandırılmayan	
Lenfoplasmositik Lenfoma	
Ağır Zincir Hastalığı	
Plazma Hücreli Neoplazi	
Mukoza İlişkili Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoması (MALT tipi)	
Nodal Marjinal Zon Lenfoma	
Foliküler Lenfoma (ikinci en sık %22)	
Primer Kutanöz Follikül Merkezli Lenfoma	
Mantle Hücreli Lenfoma	
Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma (en sık %31)	
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma , başka türlü sınıflandırılmayan	
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma , alt grupları	
Diğer Büyük B Hücreli Neoplaziler	
Burkitt Lenfoma	
Borderline Olgular	

2.2 TANI VE EVRELEME

Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Acil tedavi gerektiren olgularda iğne biyopsi yapılabilir. Patolojik preparatlar deneyimli patologlar tarafından incelenmelidir (Türk hematoloji derneği, 2012). Ayırıcı tanı; Hodgkin lenfoma, non - Hodgkin lenfoma, Kikuchi - Fujimoto hastalığı gibi reaktif lenf nodu hastalıklarını, metastatik karsinom, tüberküloz, sarkoidoz gibi neoplastik ve neoplastik olmayan geniş bir yelpazeyi kapsar (Hunt ve Reichard, 2008). DBBHL tanı kategorisi B hücre fenotipi, diffuz büyüme paterni ve agresif klinik gidiş gibi bazı ortak özelliklere sahip NHL tipini içerir (Kumark ve Cotrans, 2003). Histopatolojik olarak tanı konulduktan sonra, hastalığın vücuttaki durumunun belirlenmesi amacı ile bir takım tetkikler yapılmalıdır. Evreleme, klinik ve anatomik olarak yapılmaktadır. Klinik evrelemede dikkatli bir öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, göğüs ve abdominopelvik görüntüleme, kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Görüntüleme için genellikle bilgisayarlı tomografiler (BT) kullanılır. Kullanılması sıkıntılı durumlarda manyetik rezonans görüntüleme de kullanılabilir. Lenfoma tutulumu açısından ve hastalığın aktivitesi açısından pozitron emisyon tomografisi (PET) yapılabilir. Santral sinir sistemi tutulumu düşünülüyorsa beyin omurilik sıvısı (BOS) sitoloji yada hücre sayımı çalışılabilir (Armitage, 2009). Bu tetkikler sonucu yapılacak olan evreleme, tedavinin etkin olup olmayacağını anlamamıza yarar. İyi bir öykü ve fizik muayene başlangıç tetkiklerini oluşturur. Fizik muayene lenf nodlarının palpasyonunu içermelidir. Kan testleri, kemik iliği biyopsisi, tomografiler ya da PET görüntüleme, evreleme için yapılmalıdır (www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI). Serum LDH düzeyi tümörü bulunan birçok hastada yüksektir ve prognostik bir faktör olarak kullanılabilir (Fasola ve ark., 2014). B2 mikroglobulin, tanı koyma aracı olarak kullanılmayacak bir marker olsada tedaviye yanıtın izlemi açısından kıymetli bir tetkiktir (Toth ve ark., 2013).

Malignensilerin ayrımında histopatolojik özelliklerden yararlanılması ve reed sternberg hücrelerinin erken 20. yüzyılda keşfi, lenfomaların Hodgkin hastalığı ve non - Hodgkin lenfomalar şeklinde gruplandırılmasını sağlamıştır (Armitage, 2009). Pratikte DBBHL, morfolojik olarak ve immunhistokimyasal olarak bir olgun B hücre belirteci olan CD 20'nin pozitif boyanması ile ayırt edilir. Bazı seyrek olgularda CD 20 negatif

olabilir. Tüm B hücrelerinde bulunan CD 79 belirteci tanı koymada yardımcı olabilir. CD 138, CD 5, CD 10 belirteçleri de immunhistokimyasal olarak yardımcı olabilecek belirteçlerdir (Hunt ve Reichard, 2008).

Flowsitometrik inceleme, DBBHL' yı da içeren birçok hematolenfoid neoplaziye tanı koymamızı sağlayan hızlı ve güçlü bir yöntemdir. Neoplastik hücrelerin saptanmasına dayanır, bazı büyük hücreler hasardan ve frajiliteden dolayı saptanamayabilirler. Bununla beraber negatif flowsitometrik inceleme tanıyı ekarte ettirmez. DBBHL' da tüm B hücrelerinde bulunan CD19, CD20, CD79a belirteçlerinin saptanması immunfenotipi ortaya koyar. CD10, CD5 saptanması ve kappa ile lambda negatif saptanması da tanıya yardımcıdır (Hunt ve Reichard, 2008).

TABLO - 5 NHL hastalarında yapılması gerekenler (Goldman ve ark. 2011)

Yeni tanı konmuş non - Hodgkin lenfomalı hastaların değerlendirilmesi
1- Tanıyı doğrulamak için biyopsi alınması,
2- Ayrıntılı öykü ve fizik muayene
3- Laboratuvar testleri: kan sayımı, LDH, B2 mikroglobulin
4- Görüntüleme testleri: Akciğer grafisi, tomografiler, PET CT
5- Kemik iliği, biyopsi sonucu tedaviyi değiştirecekse herhangi bir şüpheli alan biyopsisi

Normal gelişim sürecinde lenfositler, genetik rekombinasyon sürecinden geçmektedirler. Bu süreçte immun yanıtın çeşililiği artar fakat aynı zamanda malignensiye zemin hazırlayan genetik hasar oluşma riski de artar. Kromozomal bozukluklar oluşabilir (Kern, 2005). DBBHL'da geniş bir genetik mutasyon spektrumu vardır; translokasyonlar, aneuploidi, basit DNA nokta mutasyonları gibi anormallikler konvansiyonel sitogenetik ve insitu hibridizasyon (FISH) teknikleri ile saptanabilirler (Hunt ve Reichard, 2008).

DBBHL'da bir çok kromozomal değişiklik tanımlanmıştır. En sık görülen değişiklik BCL - 6 genindedir. BCL - 6, germinal merkez formasyonu için kritiktir

(Ye BH ve ark., 1997; Spagnolo ve ark., 2004). BCL - 6'nın aşırı olarak üretilmesi hücrelerin apoptoz sürecini engelleyerek DNA hasarına yanıtı baskılar (Shen ve ark., 1998; Pasqualucci ve ark., 1998; Phan ve ark., 2005). DBBHL' ların yaklaşık %70' i mutasyona uğramış bir BCL - 6 içerir (Capello ve ark., 2000).

DBBHL' da %20 oranında p53 tümör supressor geninde mutasyon ve delesyon görülür (Koduru ve ark., 1997; Lehikawa ve ark., 1997).

BCL - 2 proteini iç mitokondri membranında bulunan bir antiapoptotik proteindir. DBBHL' da BCL - 2 gen amplifikasyonu da BCL - 2 proteininin aşırı üretimine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda %47 - 58 oranında aşırı BCL - 2 üretimi saptanmıştır (Lossos ve Morgensztern, 2006).

Her ne kadar Hodgkin lenfoma için geliştirilmiş de olsa Ann Arbor evreleme sistemi non - Hodgkin lenfomalar için de oldukça kullanışlı, anatominin baz alınarak yapıldığı bir evreleme sistemidir. Tüm dünya çapında anatomik evrelemede bu sistem kullanılmaktadır (Armitage, 2009).

TABLO-6 Hodgkin dışı lenfomalarda görülen başlıca translokasyonlar (Kern 2005)

Translokasyon	İlgili genler	Lenfoma tipi
t (8;14)	İmmunglobulin ağır zincir geni; c -MYC onkogeni	Burkitt lenfoma (olguların %85'inde)
t (2;8);t(8;22)	İmmunglobulin hafif zincir genleri (k ve l); c - MYC	Burkitt lenfoma (yaklaşık %15)
t (14;18)	İmmunoglobulin ağır zincir geni; BCL - 2	Foliküler Lenfoma
t (11;14)	BCL - 1 (cyclin D1); immunoglobulin ağır zincir geni	Mantle Cell Lenfoma
t (2;5)	NPM; ALK	Anaplastik Büyük Hücreli

Ann Arbor evrelemesi hastayı, tutulumun diyaframın bir tarafında ya da iki tarafında bulunmasına göre, lokalize ya da çoklu tutulum olmasına göre ve yaygın extranodal tutulumun bulunmasına göre 4 gruba ayırır. Extranodal tutulum E olarak gösterilir. Aynı zamanda 38 derecenin üzerinde ateş, çamaşırını değiştirecek kadar gece terlemesi olması ve tanıdan önceki 6 ayda %10'dan fazla açıklanamayan kilo kaybı B semptomları olarak adlandırılır. Bu klinik bulguların olmaması durumunda hasta A, olması durumunda B olarak evrelenir (Armitage, 2009).

TABLO - 7 Ann Arbor Evreleme Sistemi (Goldman ve ark, 2001)

LENFOMANIN MODİFİYE ANN ARBOR SINIFLAMASI	
EVRE	TANIM
1	Tek lenf nodu alanı (1) veya bir ekstra lenfatik alan (1e)
2	Diyafragmanın tek bir tarafında, 2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi(2) veya lokalize ekstralenfatik organ veya alan tutulumu ile beraber diyafragmanın tek bir tarafında, 2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi (2E)
3	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu alanları (3), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik edebilir (3E)
4	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organ veya alanın diffuz tutulumu
A	B semptomu yok
B	Aşağıdakilerden en az birinin varlığı 1-Evreleme öncesi son 6 ay içerisinde bazale göre %10 dan fazla açıklanamayan kilo kaybı 2-Tekrarlayan >38 C açıklanamayan ateş 3-Tekrarlayan gece terlemesi

DBBHL' da spesifik sitolojik belirteçler, hastaların WHO' ya göre subgruplara ayrılmasına imkan tanımıştır (Gatter ve ark., 2001). Bu subtipler; sentroblastik, immunoblastik, T hücreli/histiyoisit zengin, anaplastik, daha nadir

olan; plazmablastik ve anaplastik lenfoma kinaz pozitif şeklindedir (Hunt ve Reichard, 2008).

2.3 ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Etyoloji tam olarak bilinmemekle beraber kendiliğinden de gelişebileceği gibi, daha düşük dereceli (foliküler lenfoma, kronik lenfositik lenfoma, nodüler lenfositik lenfoma ya da marginal zone lenfoma vs.) lenfomalardan da transformasyonla karşımıza çıkabilir (Jaffe ES ve ark., 2008; Chan ve ark., 2011). Yakın akrabalarda lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıkların varlığı NHL gelişme riskinde 1,7 – 3,5 kat risk artışı ile ilişkilidir (Goldin ve ark., 2005).

Çoğunlukla eşlik etmemekle beraber, ataksi-telenjiektazi sendromu, Bruton tipi agamaglobulinemi, ciddi kombine immünyetmezlik hastalığı, Wiskott-Aldrich sendromu, Duncan sendromu, Chediak-Higashi sendromu gibi herediter immünyetmezlik sendromları; human immunodeficiency virus (HIV), Epstein-Barr virus (EBV), helicobacter pylori, hepatit C virusu (HCV), human T- hücreli lösemi virusu (HTLV), and human herpes virusu (HHV) gibi enfeksiyonlar; romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklar; kemoterapötik ajan ve immünyespresan ilaç kullanımı; herbisid, vinil klorid ve organik solventlere maruziyet gibi etyopatogeneizde rol oynayabilecek birçok antite, risk faktörleri arasında sayılabilmektedir (Hartge ve ark., 1994; De Roos ve ark., 2010).

Organ nakli yapılan hastalarda bağışıklık sistemini baskılayan tedavilere bağlı olarak NHL gelişme riski artmıştır (Gerbard ve Robin, 1993). Bağışıklık sistemini baskılayan tedavinin süresi, dozu ve tipi, hastanın yaşı, transplantasyonun tipi, EBV enfeksiyonuna yakalanıp yakalanmadığı, transplant hastalarındaki risk ile ilişkili faktörlerdir (Krikorian ve ark. 1978). NHL'da organ transplantasyonunda kullanılan immünyespresif ajanlar, metotreksat, tümör nekroz faktör (TNF) alfa inhibitörleri (etanercept, infliximab, adalimumab) gibi ajanlar lenfoma patogenezinde rol oynamaktadır (Askling ve ark., 2009; 2011; Marietteve ark., 2010; Tubach ve ark.,2010).

Etyopatogenezler arasında sayılan enfeksiyöz ajanlardan özellikle EBV ve HHV- 8 önemlidir. HHV- 8 ilişkili multisentrik Castleman hastalığında gelişen DBBHL, yaşlılarda EBV pozitif DBBHL ve kronik inflamasyon ilişkili (EBV ilişkili) DBBHL olmak üzere 3 ayrı alt tipi WHO 2008 sınıflamasında farklı tanımlanmıştır (Jaffe ve ark. 2008; Castillo ve ark. 2011; Cohen ve ark. 2012). Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde EBV ilişkili lenfosit hücre çoğalması, sitotoksik T hücreleri, antikor aracılı hücresel bağışıklık, naturel killer (NK) aktivitesi ve endojen interferon ile engellenir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ise bu fonksiyonlar bozulmuştur ve EBV ile infekte B hücreleri çoğalırlar. EBV ile infekte B hücrelerinin yüksek mitotik hızları, mutasyon olasılığını arttırmaktadır. Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde EBV enfeksiyonu engellenememekte ancak B hücrelerinden malign klonlar gelişmesi engellenmektedir. Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda ise EBV ile infekte lenfositler lenfoma gelişiminde rol oynamaktadır (Fisher ve ark., 2004).

Onkogenler tümorsupresor genler ve DNA onarım mekanizmaları, kanser gelişiminde etkilidirler. Kromozomal translokasyonlar NHL olgularının %90'ında gösterilmiştir. Moleküler düzeyde eşlik eden kromozomal kayıplar ve mutasyonlar olsun ya da olmasın bu translokasyonlar, onkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır (Fisher ve ark., 2004).

Helicobacter pylori, gastrik MALT lenfoma ile ilişkilidir. Kronik stimülasyon ve mukozal inflamasyon sonucu lenfoma gelişebilir (Goldman ve ark., 2011). Mide lenfoması gelişim riskini 6 kat artırmaktadır. Bu risk eradikasyon tedavisi ile beraber azalmaktadır (Stolte ve ark., 2002).

İyonize radyasyon, elektromanyetik dalgalar, alkol, sigara kullanımı da artmış risk ile ilişkilendirilebilir (Boice ve ark., 1992; Zahm ve ark., 1997; Fernberg ve ark., 2006; Chiu ve ark., 2002).

DBBHL heterojen prognozlu bir lenfomadır. Etyopatogenez ile ilgili yapılan çalışmalar da halen devam etmektedir. Bu konuda yapılacak çalışmalar gelecekle ilgili daha iyi sağ kalım daha iyi prognoz daha etkin tedavi açısından yol gösterici olacaktır (Zinzani ve ark., 2010).

Etyopatogenez ile ilişkili faktörler tabloda kabaca özetlenmiştir.

TABLO - 8 Etyolojik faktörler (Goldman ve ark. 2011)

NON - HODGKİN LENFOMA GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER
HEREDİTER HASTALIKLAR Kombine immün yetmezlik sendromu, Sık değişken immün yetmezlik sendromu Wiscott-Aldrich sendromu, Ataksi-telenjektazi X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık
KAZANILMIŞ HASTALIK Solid organ transplantasyonu Kazanılmış immün yetmezlik sendromu Otoimmün hastalıklar nedeni ile metotreksat kullanımı Romatoid artrit, Sjögren sendromu, Haşimato tiroiditi
ENFEKSİYÖZ AJANLAR Ebstein Barr virus, İnsan T hücreli lenfotropik virus, İnsan herpes virus tip-1 Hepatit-C virusu Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi Clamydia psittaci, Campylobakter jejuni
MESLEKSEL VE ÇEVRESEL MARUZİYET Herbisitler, Organik çözücüler, Saç boyaları Ultraviyole ışık Diyet Sigara

2.4 KLİNİK BELİRTİLER

Diffüz büyük B hücreli lenfomalar, tüm non - Hodgkin lenfoma'ların %30 - 40'ını oluşturan büyük ve transforme B hücrelerden meydana gelen, heterojen bir tümör

grubudur. İnsidansı yaşla artar ve ortalama tanı yaşı yedinci dekattır. De novo olarak ortaya çıkabileceği gibi indolent lenfomalardan da histolojik olarak transforme olabilir.

Hastalık tipik olarak sistemik semptomlarla ilişkili, hızlı büyüyen nodal veya ekstranodal kitle şeklinde ortaya çıkar (Cömert ve ark., 2012). Yaklaşık %50 - 60 hasta ileri evrede başvurur. Hızlı büyüyen bir lenf nodu ile ortaya çıkabilmesine karşın, %40'a varan oranda extranodal tutulum ile gelebilir. Yaklaşık olarak 1/3'ü evre 4 olarak, 1/3'ü B semptomları ile gelir ve yarıdan fazlasında serum LDH düzeyleri yüksektir. Yaklaşık %15 kadarında kemik iliği tutulumu vardır (Nyman ve ark., 2007).

Non - Hodgkin lenfomanın en sık başvuru şekli lenfadenopatilerdir. Çoğu vakada hastalar servikal, aksiller, veya inguinal lenf nodları ile başvururlar. Lenfomadaki lenf nodları sert, ağrısız, bölgesel infeksiyon ile ilişkisizdir. Mediasten, retroperitoneal alanlarda oluşan lenfadenopatiler buldukları yere göre çeşitli semptomlara neden olabilirler. Bunlar göğüs ağrısı, öksürük, vena cava superior sendromu, karın ağrısı, sırt ağrısı, spinal kord basısı ve üreteral basıya bağlı semptomlar olabilir.

Hastalarda tanıya yardımcı sistemik semptomlar da eşlik edebilir; ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı önemli semptomlardır. Halsizlik ve kaşıntı eşlik edebilir (Goldman ve ark., 2011). Bazı olgularda asit gelişimi tanıya götüren semptom verebilir. Bu olguların çoğunda retroperitoneal alan ve mezenterde büyük (bulky*) tümör saptanır (Siegenthaler, 2008). Sistemik semptomların varlığı genelde hastalığın derecesi ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

Lenf nodları dışında organ tutulumları olabilir. Extranodal tutulum olarak en sık gastrointestinal tutulum gözlenir. En sık mide, sonrasında ince barsaklar, kolon ve özefagus tutulur. Karın ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi ve kanamalar görülebilir. Kemik iliği tutulumu varsa sitopeniler gözlenebilir (Salmon ve ark., 2006). Genitoüriner sistem tutulumunda renal kitle, obstrüksiyon, testiste kitle gözlenebilir ki yaşlılarda testiste kitlenin en sık nedeni NHL'dır (Batchelor ve ark., 2006).

*Bulky hastalık : Kitleli (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön - arka akciğer grafisinde torakal 5 - 6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle (Türk hematoloji derneği, 2012).

Santral sinir sistemi (SSS) lenfoması olan hastalar, sıklıkla okuler tutulum ile başvururlar (Goldman ve ark., 2011). Baş ağrısı, konfüzyon, hemiparezi, nöbetler ve kafa çifti tutulumu hastalığın nörolojik bulgularını oluşturmaktadır. İmmüsupresif olan kişilerde ve çok agresif lenfomalı kişilerde görülür. Nazofarengeal, testiküler, intraoküler tutulum ve yaygın kemik iliği tutulumu, merkezi sinir sistemi tutulum riskini artırır (www.nejm.org, 1993; Dumontet ve ark. 1999; Ichikawa ve ark. 1997; Ziepert ve ark. 2010).

Cilt tutulumu en çok primer kutanoz T hücreli NHL'da görülürken, B - hücreli NHL'ların da %20'sinde gözlenebilir. Tutulan alanda nodül oluşumu gözlenir (Pfreundschuh ve ark., 2008).

Paranasal sinus tutulumu sık extranodal tutulum tiplerinden biridir. Frontal, maksiller, etmoid sinus tutulumu olabilir. Buna bağlı olarak ağrı, şişlik, epistaksis, rinore ya da solunum sıkıntısı olabilir (Lister ve ark., 1989).

Bağışıklık sisteminin tümörleri olarak lenfoid neoplaziler sıklıkla normal bağışıklık düzenleyici mekanizmaları bozarlar. Hem immun yetmezlik hem de otoimmünite ortaya çıkabilir, hatta bunlar aynı hastada da görülebilir (Kumark ve Cotrans, 2003).

2.5 PROGNOSTİK FAKTÖRLER

DBBHL' da prognostik değerler ile ilişkili birçok makale yayınlanmıştır (Gascoyne, 2004; Abramson ve ark., 2005; Lossos ve Morgansziem, 2006). En önemli prognostik faktör histolojik tipidir (Dinçol ve ark., 2003). Yeni yapılan gen ekspresyon profili ile ilgili çalışmalar DBBHL 'yı, germinal merkez B hücreli ve aktive B hücreli olmak üzere iki ana alt gruba ayırmıştır. Germinal merkez B hücreli lenfomalar daha iyi bir prognoz göstermektedir (Hunt ve Reichard, 2008). İleri yaş, kötü performans, ileri evre, büyük tümör kitleleri olması, yaygın extranodal tutulum, yüksek LDH ve B2 mikroglobulin düzeyleri kötü prognostik faktörlerdir (Dinçol ve ark., 2003). DBBHL' larda birbirinden farklı prognostik faktörler bildirilmiştir fakat bu faktörlerden özellikle International Prognostik Index (IPI) skorunu belirleyen beş parametre öncelik

kazanmaktadır (Sehn ve ark., 1993; Nagela ve ark., 2010). Ann Arbor klasifikasyonu evrelemek için kullanılabilir fakat uzun süreli prognozu göstermede efektif değildir. Bu konuda IPI skorlaması 1993’de geliştirilmiş, sonuç ve prognoz açısından en iyi prediktörlerden biri haline gelmiştir (www.nejm.org, 1993). IPI skorlama sistemi günümüzde en sık kullanılan skorlama sistemidir; hastanın yaşı, serum LDH düzeyi, ECOG performans durumu, Ann Arbor evresi ve ektranodal tutulumun varlığı kriterleri ile hesaplanır (Shipp ve ark., 1994; Nagela ve ark., 2010).

Hastaların ECOG performans düzeyleri tabloda belirtilen kriterlere göre belirlenmektedir. ECOG düzeyinin artması, hastanın performans düzeyinin azalması anlamına gelmektedir (Armitage, 2009).

TABLO - 9 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) Performans sınıflandırma kriterleri (Armitage, 2009)

Derece	Performans
0	Tamamen aktif, hastalık önceki performansında kısıtlama yok
1	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlama, bağımsız ambule olabilir, hafif düzeyde ev işlerini yapabilir, işte çalışabilir, sedanter bir yaşam tarzı mevcut
2	Bağımsız ambule olabilir, kendi işlerini kendisi görebilir fakat işte çalışamaz, %50’den az zamanında istirahat eder
3	Kendi kapasitesi belirgin azalmıştır %50’den fazla zamanını yatakta geçirir
4	Hiçbir işini yapamaz, bağımsız ambule olamaz, yatağa bağımlıdır
5	Ölüm

Her faktöre 0 ya da 1 puan verilir. 0 - 1 puan düşük risk, 2 puan düşük - orta risk, 3 puan orta - yüksek risk ve 4 - 5 puan ise yüksek risk grubu olarak sınıflandırılır. Revize edilmiş IPI skorlamasında (R - IPI) ise; kriterler ve puanlamalar aynıdır sadece prognostik gruplar farklıdır. R - IPI skorlamasına göre risk skoru: 0 çok iyi, 1 ve 2 olanlar iyi, 3,4 ve 5 olanlar ise kötü prognostik grup olarak sınıflandırılmışlardır.

TABLO - 10 IPI SKORU (International Prognostik Index Skoru)

PROGNOSTİK FAKTÖRLER (HER BİRİ BİR PUAN)
YAŞ >60
SERUM LAKTAT DEHİDROGENAZ DÜZEYİ (LDH) YÜKSEKLİĞİ
DÜŞÜK ECOG >2 ise
YÜKSEK EVRE (3 - 4)
EXTRANODAL TUTULUM >2 ise
RİSK GRUBU (STANDART IPI)
0 - 1 DÜŞÜK RİSK
2 DÜŞÜK - ORTA RİSK
3 ORTA - YÜKSEK RİSK
4 - 5 YÜKSEK RİSK
RİSK GRUBU (R - IPI)
0 ÇOK İYİ
1 - 2 İYİ
3 - 4 - 5 KÖTÜ

Çok iyi prognostik grup kemoterapiden çok iyi yarar görmektedir ve %90 progresyonsuz sağkalım mevcuttur, iyi prognostik grupta bu oran %80 iken kötü prognostik grupta sağkalım %50' lerededir (Akasaka ve ark., 2000; Rosenwald ve ark., 2002; Hummel ve ark., 2006). IPI skoru ile yapılan bir çalışmada düşük risk grubunda

%87 komplet remisyon gözlenmiş, 5 yıllık sağ kalım %73 olarak bulunmuş, yüksek risk grubunda ise %44 komplet remisyon oranı gözlenirken 5 yıllık sağ kalım oranı %26 olarak görülmüştür (Journal Engl. Med,1993).

TABLO - 11 IPI skoruna göre risk durumları (Rituksimab öncesi) (www.nejm.org)

IPI SKORU	RİSK GRUBU	5 YILLIK SAĞ KALIM %	TAM YANIT ORANI
0 - 1	düşük risk	73	87
2	düşük - orta risk	51	67
3	yüksek - orta risk	43	55
4 - 5	yüksek risk	26	44

TABLO - 12 IPI skoruna sağ kalım oranları (Rituksimab sonrası) (www.nejm.org)

IPI SKORU	3 YILLIK SAĞ KALIM	5 YILLIK SAĞ KALIM	TAM YANIT %
0 - 1	81	87	91
2	69	75	81
3	53	59	65
4 - 5	50	50	59

IPI skorundan daha önce kullanılmakta olunan MD Anderson tümör skor indeksinde ise sistemik semptomların olması, ileri evre hastalık, tümör kitlesinin 7 cm' den büyük olması, LDH düzeyinin normalin 1.1 katından ve B2 mikroglobulin düzeyinin normalin 1.5 katından yüksek olması ayrı ayrı 1 puan verilerek skorlanır. Tümör skoru 3'ün üzerinde ise prognoz kötüdür (Dinçol ve ark., 2003).

Hastalığın ilerlemesi ya da tedaviye cevabın olmaması da prognozun kötü olduğunu gösterir (Dinçol ve ark., 2003). Tüm saydığımız prognostik faktörlere ek

olarak, DBBHL'da Ann - Arbor evresine göre ileri evre hastalık, p53 overekspresyonu, yüksek proliferasyon indeksi, Bcl - 2 ekspresyon varlığı, immunoblastik ve plazmoblastik morfoloji, BCL - 6 gen yeniden düzenlenme yokluğu, ABC benzeri ekspresyon varlığı, kemik iliği tutulumu, myc yeniden düzenlenmesi varlığı gibi birçok kötü prognostik faktör ile ilişki saptanmıştır (Offit ve ark., 1994; Kramer ve ark., 1998; Akasaka ve ark., 2000; Hummel ve ark., 2006).

2004' de DLBCL' da prognostik değeri olan 6 grup gen tanımlanmıştır. Tek başına prediktif değerleri olmamasına karşın grup şeklinde LMO2, BCL - 6, ve FN1 genleri iyi prognoz ile, BCL2 , CCND2 ve SCYA3 kötü prognoz ile ilişkilidir (Lossos ve ark., 2004). IPI'den bağımsız olarak germinal merkez fenotipi ile ilişkili olabilecek CD23 ve CD 40 pozitifliği iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (Linderoth ve ark., 2003).

2.6 TEDAVİ

DBBHL, kombinasyon kemoterapisi ile kür sağlanabilecek ancak tedavisiz bırakılırsa bir yıldan az yaşam süresine sahip agresif bir hastalıktır (Cömert ve ark., 2012). DBBHL'lar agresif tümörler olup, tedavisiz hızla ölüme yol açarlar. Kemoterapi ile %60 - 80'inde tam remisyona sağlanabilir, bu hastaların da yaklaşık %50'si birkaç yıllık hastalısız bir dönem geçirdiklerinde tam tedavi edilmiş sayılırlar. Sinsi gidişli B hücreli lenfomaların tedavileri zordur. Moleküler profil belirleme çalışmalarıyla konvansiyonel kemoterapi ile tedavi edilebilecek hastaları saptamak amaçlanmaktadır (Kumark ve Cotrans, 2003).

Histopatolojik tanı konduktan ve klinik, anatomik evreleme yapıldıktan sonra tedavinin planlandığı aşamada hastanın viral serolojik değerlendirilmesinin yapılması, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi, elektrokardiyografi ve kardiyak rezervin değerlendirilmesi, santral sinir sistemi tutulumu açısından beyin omurilik sıvısının incelenmesi, fertilitate riski nedeni ile genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar verilmesi, boyun bölgesine radyoterapi planlanan hastalarda ise TSH, serbest T3 ve T4 ölçümü yapılması önerilir (Türk hematoloji derneği, 2012).

DBBHL için konvansiyonel tedavi antrasiklin bazlı kemoterapidir. CHOP protokolu adı verilen kemoterapi rejiminde siklofosamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon kullanılır (Hunt ve Reachard, 2008). Lokalize hastalık için 6 kür rituksimab ile kombine CHOP tedavisi (R - CHOP) veya 3 kür R - CHOP ve tutulu alan radyoterapisi (TART) önerilmektedir. Erken evre hastalıkta önerilen tedavi şekli 4 kür R - CHOP uygulaması, ileri evre DBBHL'da önerilen tedavi şekli 6 - 8 kür R - CHOP uygulamasıdır (Cömert ve ark., 2012).

Ritüksimab'ın (anti CD 20 monoklonal antikoru) eşlik ettiği konvansiyonel kemoterapide (CHOP tedavisi), hastanın durumunda bozulma olmaksızın genel survey % 60 - 70 civarındadır (Nyman ve ark., 2007). CHOP tedavisi 21 günde bir uygulanan standart bir kemoterapi rejimi olarak kabul edilmektedir (Pfreundschuh ve ark., 2008).

Primer testis lenfoması orşiyektomiye takiben kombine kemoterapiden oluşur. Karşı testiste nüks sık görülebileceğinden radyoterapi yapılmasını öneren onkologlar mevcuttur. Bu hastalarda SSS tutulumu da sık olduğundan proflaktik intratekal kemoterapi önerilmektedir (Goldman ve ark., 2011).

Gastrointestinal DBBHL'da cerrahi nadirdir. Adjuvan kemoterapi veya radyoterapi verilebilir (Goldman ve ark., 2011). Gastrik lenfomada helicobakter pylori tedavisi lenfomayı eradike edebilir (Miller ve ark., 2010).

SSS tutulumu kitleden çok leptomeningeal tutulum şeklindedir. İntratekal tedavi verilebilir (Miller ve ark., 2010). Primer SSS lenfoması steroidlere çok duyarlıdır ancak en iyi sonuçlar tek başına yada sitarabin ile kombine yüksek doz metotreksat ile elde edilir. CHOP gibi konvansiyonel kemoterapilere fayda minimaldir. Relaps olan vakalarda radyoterapi kullanılabilir (Goldman ve ark., 2011).

Bulky hastalığı olanlarda kemoterapinin kür sayısını arttırmakla beraber radyoterapi uygulanması da önerilir (Pfreundschuh ve ark., 2008).

Yüksek tümör yükü olan hastalarda tümör lizis sendromuna dikkat edilmelidir, tedavi esnasında oluşabilecek febril nötropenide granulosit stimule edici faktörler de (G - CSF) kullanılabilir (Türk hematoloji derneği, 2012).

Diffüz büyük B hücreli lenfoma nüksünde otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) halen standart tedavi yöntemi olarak görülmektedir (Philip ve ark., 1995). Başlangıçta orta - yüksek yada yüksek IPI skoruna sahip hastalarda OKİT ilk basamak tedavide kullanılabilir. Bu konuda bir çok randomize prospektif faz III çalışması mevcuttur fakat elde edilmiş net bir sonuç yoktur (Gianni ve ark., 1997; Santini ve ark., 1998; Haioun ve ark., 2000). Son yayınlanan çalışmalarda OKİT'in sağ kalım üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (Strehl ve ark., 2003; Greb ve ark., 2007). İlk basamak tedavi sonrası özellikle 12 ay içerisinde nükseden olguların yada tedaviye dirençli olguların prognozu kötüdür. Bu hastalarda, OKİT ile de başarısız olunursa allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT) ikinci seçenek olarak düşünülebilir (Ljungman ve ark., 2010).

Tedavi sonrasında yeniden evrelemede daha çok bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır fakat BT ile değerlendirmede rezidü dokuda tümoral aktivite belirlenmesi mümkün değildir ve bazen BT, malign doku - rezidü doku ayırımını yapmakta yetersizdir. Bu yüzden yeniden evrelendirme için PET görüntüleme daha sık kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar da PET ile görüntülemenin güvenilirliğini desteklemektedir (Guppy ve ark., 2003; Juweid ve ark., 2005).

Kemoterapiye yanıt değerlendirilmesinde International Working Group (IWG) kriterleri kullanılmaktadır. Yapılan görüntüleme tetkikleri ile kemoterapi öncesi ve sonrası tümör yükü ve klinik durum kıyaslanmaktadır. IWG kriterlerine göre hastalar tam yanıt, kanıtlanamamış tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtız hastalık, progresyon olmak üzere 5 ana gruba ayrılırlar.

TABLO - 13 NHL' da tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanılan IWG kriterleri

Tam yanıt	<ul style="list-style-type: none">-Tedavi öncesindeki hastalıkla ilgili semptomların tamamen iyileşmesi-LDH düzeyinin normale dönmesi-Lenf nodundaki büyüklüğün 1 cm'den az olması-Tedavi öncesinde var olan splenomegalinin ve tüm organ büyüklüklerinin normale dönmesi-Karaciğer ve dalaktaki tüm nodüllerin kaybolması-Tedavi öncesinde varsa kemik iliği tutulumunun kaybolması
Kanıtlanamamış tam yanıt	<ul style="list-style-type: none">-Tedavi öncesindeki hastalıkla ilgili semptomların tamamen iyileşmesi-LDH düzeyinin normale dönmesi-Lenf bezinin büyüklüğünün 1,5 cm'den büyük olmaması ve tedavi öncesine göre boyutunda %75 azalma olması-Tanımlanamamış kemik iliği tutulumu
Kısmi yanıt	<ul style="list-style-type: none">-En büyük 6 lenf bezinde dikey olarak %50'den fazla küçülme-Tedavi öncesinde var olan splenik/hepatik nodüllerin %50'den fazla küçülmesi-Hiçbir lezyonun (örneğin lenf bezi yada hepatik nodül gibi) %25'den fazla büyümemesi-Yeni lezyon gelişmemesi
Yanıtsız hastalık	<ul style="list-style-type: none">-Yanıt olmaması-Progresyon kriterlerine girmemesi
Progresyon	<ul style="list-style-type: none">-Tedavi öncesinde var olan lenfadenopati, splenik yada hepatik nodüllerin veya herhangi bir lezyonun hacminin %50'den fazla artması-Tedavi sırasında yada bitiminde yeni lezyon ortaya çıkması

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Ocak 2006 ile Kasım 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin hematoloji kliniğinde diffuz büyük B hücreli lenfoma tanısı ile izlenmiş hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Çalışmada 56 hasta taranmıştır. Çalışmamızın etik kurul onayı, 28.11.2013 tarihli Ondokuz Mayıs Üniversitesi yerel etik kurulu tarafından verilmiştir.

Hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Bu hastalardan kemoterapi alan ve kemoterapi sonrası yanıt değerlendirilmesi yapılmış olan hastalar tespit edildi. Hastaların kemoterapiye yanıt değerlendirilmesi International Working Group kriterlerine göre; tam yanıt, kanıtlanamamış tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtız hastalık, progresyon ve eksitus olarak tespit edildi. Hangi kemoterapileri aldığı ve kaç kür aldığı belirlendi. Cinsiyeti, tanı anındaki yaşı, ECOG performans düzeyleri tespit edildi. Tanı anında biyopsinin alındığı yer ve PET görüntüleme sonuçlarına göre ektranodal tutulum bölgeleri belirlendi. Kemik iliği biyopsi sonuçları tutulum açısından tutulum var ya da tutulum yok şeklinde sınıflandırıldı. Hastaların evreleri Ann Arbor evreleme sistemine göre evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4 olarak, sistemik semptom varlığına göre de evre A ve evre B olarak belirlendi. Bu evreler, evre 1 ve evre 2A olanlar erken evre, evre 2B ve üzeri olanlar ileri evre olmak üzere iki grupta toplandı. Dalak tutulumu olanlar tutulum var ya da yok şeklinde sınıflandırıldı. IPI skorlama sistemine göre hastaların risk skorları hesaplandı ve hastalar 0 - 1 düşük riskli, 2 düşük - orta riskli, 3 orta - yüksek riskli, 4 - 5 yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Radyoterapi alıp almadıkları tespit edildi. Tedaviye yanıt ile ilişkilerini araştırmak amaçlı hasta dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından tanı anındaki hemoglobin, beyaz küre, nötrofil, trombosit, laktat dehidrogenaz, beta 2 mikroglobulin, total protein, albumin, sedimentasyon değerleri belirlendi. Kemoterapi sonrasında tedaviye tam yanıtı olan hastaların relaps olup olmadıkları relaps var ya da yok şeklinde kategorize edildi. Birinci basamak kemoterapi sonrasında progresyon saptanan hastaların ve tam yanıt sonrasında relaps saptanan hastaların ikinci basamak olarak aldıkları kemoterapi rejimleri belirlendi ve bu hastaların ikinci basamak tedavi sonrasındaki cevapları tespit edildi.

Hasta takipleri geriye yönelik incelendi. Hastaların araştırma bittiği tarihteki son durumları tedaviye tam yanıt ve eksitus olmak üzere ikiye ayrıldı. Yıllara göre sağkalımı değerlendirebilmek için hasta takip süreleri ve hasta sayısı yetersiz olduğundan sağkalım ile ilgili bir değerlendirme yapılamadı.

Hastaların kemoterapiye yanıtları, bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografi sonuçları incelenerek IWG kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Ekstranodal tutulum bölgeleri biyopsi sonuçlarına ve PET görüntülemesindeki tutulum alanlarına göre belirlenmiştir. Yanıt değerlendirilmesinde hastalar başlangıçta tam yanıt, kanıtlanamamış tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtız hastalık, progresyon ve exitus olarak sınıflandırılrsa da, hasta sayısının az olması nedeni ile kanıtlanamamış tam yanıt ile tam yanıt grubu tam yanıt şeklinde bir kategoride, kısmi yanıt bir kategoride ve yanıtız hastalık, progresyon ve eksitus grubu yanıtız hastalık şeklinde bir kategoride toplanarak 3 grupta incelenmiştir.

Kemoterapi sonrasında takipsiz olan hastaların sonuçları, telefon ile hasta yakınlarına ulaşarak öğrenilmiştir.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin istatistiksel analizi, Statistical Package For Social Sciences version 15.0 (SPSS – 15,0 for windows) paket programı ile %95 güven aralığında yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Kruskall Wallis ve Mann Whitney U, Independent T Testleri, Ki - kare istatistiksel analizleri kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2006 ile Kasım 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde DBBHL tanısı ile takip edilerek kemoterapi almış olan 56 hasta dahil edildi.

Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 64.23 ± 14.3 olup (minimum yaş: 28, maximum yaş: 89) hastalara ait yaş ve cinsiyet dağılımları tabloda gösterilmiştir.

TABLO - 14 Hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları (Frequency Analyse)

Cinsiyet	Ortalama yaş (yıl)	Sayı (N)	Yüzde %
Erkek	$63,9 \pm 14,4$	23	% 41,1
Kadın	$64,4 \pm 14,6$	33	% 58,9

Hasta grubumuzda yaş ortalaması 64 olan 33 kadın hasta ve yaş ortalaması 63 olan 23 erkek hasta vardı. 29 hastanın ECOG performans statusu ECOG 1, 21 hastanın ECOG performans statusu ECOG 2, 6 hastanın ECOG performans statusu ise ECOG 3 olarak saptandı.

Evre 1 ve evre 2a hastalar erken evre, evre 2b ve üstü hastalar ileri evre hastalık olarak iki grupta toplandı. Erken evrede 16, ileri evrede 40 hasta saptandı. Hasta dosyalarından edinilen bilgilere göre erken evre hastalara 2 - 4 kür kemoterapi ± radyoterapi planlandığı, ileri evre hastalara ise 6 - 8 kür kemoterapi planlandığı tespit edildi. Hastaların genel olarak 6 - 8 kür kemoterapi aldığı, 16 hastaya ise başlangıçta hedeflenen 6 kür kemoterapinin tam olarak verilemediği saptandı. Bu hastaların 4 tanesinde 4. kür kemoterapi sonrasında regresyon olduğu ve bu hastaların takiplerinde tedaviye tam yanıt verdikleri görüldü. 12 hastada ise hedeflenen kür sayısının komorbid durumlar, eksitus olması, takibe gelmemesi gibi nedenler dolayısı ile tamamlanamadığı

görüldü. 54 hastaya birinci basamak tedavi olarak R - CHOP kemoterapisinin, 2 hastaya ise kardiyak problemleri nedeni ile COP (adriamisin içermeyen protokol) kemoterapisinin verildiği görüldü.

TABLO - 15 Hasta özelliklerine göre hasta sayılarının dağılım ve yüzdesi

Hasta özellikleri		Hasta sayısı	Hasta yüzdesi %	
ECOG	1	29	%51,8	
	2	21	%37,5	
	3	6	%10,7	
Kemik iliği	Tutulum yok	51	%91,1	
	Tutulum var	5	%8,9	
Evre	Evre 1	A	9	%21
		B	3	
	Evre 2	A	4	%9
		B	1	
	Evre 3	A	10	%38
		B	11	
	Evre 4	A	8	%32
		B	10	
Ekstranodal tutulum	Yok	20	%35,7	
	Var	36	%64,3	
B semptomu	Yok	28	%50	
	Var	28	%50	
Dalak tutulumu	Yok	45	80,4	
	Var	11	19,6	

TABLO - 15 (devam) Hasta özelliklerine, hasta sayılarının dağılımına ve yüzdesine dair tablo

Hasta özellikleri	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi %	
IPI skoru	Düşük risk	19	%33,9
	Düşük - orta risk	11	%19,6
	Orta - yüksek risk	13	%23,2
	Yüksek risk	13	%23,2
Kemoterapi sonucu	Yanıt yok	16	%28
	Kısmi yanıt	2	%3,6
	Tam yanıt	38	%67,9

Hastaların geneline bakıldığında radyoterapi verilmiş olan 3 hasta olduğu görüldü. Bu 3 hastanın da takiplerinde tedaviye tam yanıt gösterdikleri saptandı.

B semptomu varlığı ile ECOG, yaş, kemik iliği tutulumu, ektranodal tutulum, evre, IPI skoru, hemoglobin, WBC, NEU, LDH, B2 mikroglobulin, albumin, sedimentasyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. B semptomu olan ve olmayan 28'er hasta mevcut idi.

B semptomu olmayan hastaların %64'ü ECOG 1, %32'si ECOG 2, % 4'ü ECOG 3 olarak, B semptomu olan hastaların ise % 39'u ECOG 1, %43'ü ECOG 2, % 18'i ECOG 3 olarak saptandı. B semptomu ile ECOG performans statusu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p = 0,091)

B semptomu olan hastalarda yaş ortalaması $66 \pm 15,2$, olmayanlarda ise yaş ortalaması $61 \pm 13,2$ olmak üzere hastaların yaş ortalamaları B semptomu olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olarak bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. (p = 0,169)

TABLO - 16 B semptomu varlığına ve ECOG sınıfına göre hasta dağılımı (ki kare)

	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3	P değeri
B semptomu olmayan hasta	18 (%64,2)	9 (%32,1)	1 (%3,5)	0,091
B semptomu olan hasta	11 (%39,2)	12 (%42,8)	5 (%17,8)	

Kemik iliği tutulumu ile B semptomu varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,505$). Extranodal tutulum ile B semptomu varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,094$). Dalak tutulumu ile B semptomu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,093$).

Erken evre hastaların %18,75'inde B semptomu görülürken, ileri evre hastaların %62,5'inde B semptomu olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p = 0,003$).

TABLO - 17 B semptomu varlığı ve erken - ileri evre hastalık ile ilişkisi (ki kare)

	Erken evre hastalık	İleri evre hastalık	P değeri
B semptomu yok	13 hasta	15 hasta	0,003
B semptomu var	3 hasta	25 hasta	

B semptomu olan hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 11,4 g/dl, B semptomu olmayan hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 12,3 g/dl olmak üzere B semptomu olmayan hastalarda ortalama hemoglobin düzeyleri daha yüksek olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,135$).

B semptomu olan hastalarda ortalama WBC/NEU düzeyi 8201/5301 bin/ul, olmayanlarda ise 7842/4592 bin/ul olarak bulundu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p = 0,719$).

LDH düzeyi B semptomu olan hastalarda ortalama 709 u/l, olmayan hastalarda ortalama 531 u/l olmak üzere B semptomu olan hastalarda daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,340$).

B2 mikroglobulin düzeyi B semptomu olan hastalarda ortalama 4015 ng/ml, B semptomu olmayan hastalarda 2521 ng/ml olmak üzere B semptomu olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olarak bulundu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p = 0,059$).

Albumin düzeyi, B semptomu olan hastalarda ortalama 3,5 g/dl, B semptomu olmayanlarda 4,1 g/dl olmak üzere B semptomu olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük olarak bulundu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p = 0,011$).

B semptomu olan hastaların sedimentasyon değerleri ortalaması 54 mm/sa, B semptomu olmayan hastaların ortalaması 39 mm/sa olmak üzere sedimentasyon değeri B semptomu olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p = 0,068$).

TABLO - 18 Hasta özelliklerinin B semptomu varlığına göre ortalama değerleri ve ilişkiye ait p değerleri (Independent Student T test)

Hasta özellikleri	B semptomu varlığı		İlişkiye dair P değeri
	Var	Yok	
Hemoglobın (gr/dl)	11,4 ± 2,5	12,3 ± 2,0	0,135
Beyaz küre (bin/ul)	7842 ± 3520	5301 ± 3890	0,719
LDH (u/l)	709 ± 381	531 ± 292	0,340
B2 mikroglobulin (ng/ml)	4015 ± 3857	2521 ± 1214	0,059
Albumin (gr/dl)	3,5 ± 0,83	4,1 ± 0,68	0,011
Sedimentasyon (mm/sa)	54 ± 32	39 ± 26	0,068

IPI skoru düşük riskli ve düşük - orta riskli olan hastaların %40'ında B semptomu gözlenirken, orta - yüksek riskli ve yüksek riskli hastaların %61'inde B semptomu olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p = 0,198$).

TABLO – 19 B semptomu ile IPI risk grupları arasındaki hasta dağılımı (ki kare)

	IPI skoruna göre risk grupları				P değeri
	Düşük	Düşük orta	Orta yüksek	Yüksek	
B semptomu yok	13 hasta	5 hasta	6 hasta	4 hasta	0,198
B semptomu var	6 hasta	6 hasta	7 hasta	9 hasta	

IPI skora göre hastalar düşük ve düşük - orta riskli hastalar düşük riskli, orta – yüksek ve yüksek riskli hastalar yüksek riskli olmak üzere 2 grupta toplandı. Hemoglobin, WBC, NEU, PLT, total protein, albumin, sedimentasyon, B2 mikroglobulin ile düşük ve yüksek riskli IPI skorlu hastalar arasındaki ilişki incelendi.

IPI skoru yüksek riskli olan hastalarda albumin düzeyi ortalama olarak 3,4 g/dl, düşük riskli olan hastalarda ise ortalama olarak 4,1 g/dl olarak bulundu. Düşük riskli hastalar ile yüksek riskli hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0,001$).

IPI skoru düşük ve yüksek riskli hastalar arasında hemoglobın, WBC, NEU, PLT, total protein, sedimentasyon, B2 mikroglobulin değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hasta özelliklerinin yüksek ve düşük IPI skorlu hastalara ait ortalama değerleri ve aradaki ilişkiye ait p değerleri tabloda gösterilmiştir.

TABLO - 20 IPI skoru ile hasta özellikleri arasındaki ilişki

	IPI skoru düşük riskli hastalar	IPI skoru yüksek riskli hastalar	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	12,2 ± 2,0	11,4 ± 2.5	0,155
WBC (bin/ul)	7977 ± 4129	8077 ± 3117	0,920
NEU (bin /ul)	4759 ± 2376	5280 ± 2389	0,419
PLT (bin/ul)	304000 ± 143697	275920 ± 103867	0,416
t. protein (g/dl)	7,0 ± 0,7	6,6 ± 1,2	0,117
Albumin (gr/dl)	4,1 ± 0,5	3,4 ± 0,8	0,001
Sedimentasyon (mm/sa)	40,8 ± 31	54,8 ± 26,2	0,083
B2 mikroglobulin (ng/ml)	2934 ± 2267	3683 ± 3598	0,346

ECOG performans statusu ile ektranodal tutulumun varlığı veya yokluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,588$). Aynı şekilde dalak tutulumu ile ECOG performans statusu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,392$).

TABLO - 21 Ektranodal tutulum ve Dalak tutulumu ile ECOG ilişkisi (ki kare)

Karşılaştırılan özellik		ECOG(N)			P değeri
		ECOG1	ECOG2	ECOG3	
Ektranodal tutulum	Yok	11	6	3	0,588
	Var	18	15	3	
Dalak tutulumu	Yok	22	17	6	0,392
	Var	7	4	0	

Yaş, LDH, PLT, hemoglobin, WBC, NEU, B2 mikroglobulin, total protein, albumin, sedimentasyon gibi değerlerin ileri evre hastalık ve erken evre hastalık ile ilişkileri incelendi.

Hastaların ortalama değerleri tabloda gösterilmiştir. Hastaların yaşı, PLT, hemoglobin, WBC düzeyleri, B2 mikroglobulin düzeyleri ile erken evre - ileri evre olmaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. İlişkiye dair P değerleri tabloda gösterilmiştir.

TABLO-22 LDH, PLT, hemoglobin, B2 mikroglobulin, total protein, albumin, sedimentasyon, WBC nin ileri ve erken evre hastalarda ortalama değerleri ve evre ile ilişkisi

	Erken evre N:16	İleri evre N:40	P değerleri
Yaş (yıl)	63 ± 15	64,7 ± 14,2	0,704
LDH (u/l)	348 ± 178	729 ± 386	0,006
Plt (bin/ul)	310000 ± 143000	284025±121382	0,494
Hemoglobin (gr/dl)	12,2 ± 2,3	11,7 ± 2,3	0,471
B2 mikroglobulin (ng/ml)	2362 ± 1210	3631 ± 3329	0,145
Total protein (gr/dl)	7,3 ± 0,7	6,6 ± 1	0,036
Albumin (gr/dl)	4,1 ± 0,5	3,7 ± 0,87	0,037
Sedimentasyon (mm/sa)	34 ± 23	52 ± 30	0,039
WBC (bin/ul)	6613 ± 2424	8585 ± 3963	0,070

LDH düzeyi, erken evre hastalarda ortalama 348 u/l, ileri evre hastalarda ortalama 729 u/l saptanmış olup, erken evre hastalarda daha düşük bulundu. Fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p = 0,006).

Total protein düzeyi erken evre hastalarda ortalama 7,3 gr/dl, ileri evre hastalarda 6,6 gr/dl saptanmış olup, ileri evre hastalarda daha düşük bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,036$).

Albumin düzeyi erken evre hastalarda ortalama 4,1 g/dl, ileri evre hastalarda ise ortalama 3,7 g/dl olmak üzere ileri evre hastalarda daha düşük bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0,037$).

Sedimentasyon değeri erken evre hastalarda ortalama 34 mm/sa, ileri evre hastalarda 52 mm/sa olarak saptanmış olup, ileri evre hastalarda daha yüksek bulundu. Fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p = 0,039$).

TABLO - 23 Kemoterapiye yanıt ile ilişkisi araştırılan hasta özelliklerinin ortalama değerlerini gösteren tablo

Hasta sayısı (N:56)	Ortalama	En düşük	En yüksek
ECOG	1,5893 ± 0,68	1	3
Hemoglobin (gr/dl)	11,8 ± 2,3	6	17
WBC (bin/ul)	8022 ± 3680	2300	24.000
Neu (bin/dl)	4991 ± 2374	1600	13,440
Plt (bin/dl)	291464 ± 127157	30000	692000
B2 mikroglobulin (ng/ml)	3268 ± 2931	1254	20000
Total protein (gr/dl)	6,8 ± 1,0	4	9
Albumin (gr/dl)	3,8 ± 0,8	2	5
Sedimentasyon (mm/sa)	47 ± 30	3	102
LDH (u/l)	620 ± 349	135	4317
IPI skoru	2,3 ± 1,18	1	4
Yaş (yıl)	64 ± 14.3	28	89

Hasta sayısının az olmasından dolayı, çalışılması amaçlanan parametrelerin kemoterapiye yanıt ile ilişkisini değerlendirebilmek amaçlı, kemoterapiye yanıt grupları 3 grupta kategorize edildi. Yanıt olmayan, progresyon olan ve eksitus olan hastalar yanıt yok grubunda, kısmi yanıt olanlar kısmi yanıt grubunda, tam yanıt olanlar ve kanıtlanamamış tam yanıt olanlar tam yanıt grubunda toplandı. Birinci basamak tedavi sonrasında progresyon gözlenen 6 hasta ile kemoterapi aldığı süre esnasında eksitus gözlenen 10 hasta yanıt yok grubuna dahil edildi.

İleri evre hastalık ve erken evre hastalık ile kemoterapiye yanıt grupları arasındaki ilişkiye bakıldığında erken evre hastaların %93,7'sinin ileri evre hastaların ise %57,5'inin birinci basamak tedaviye tam yanıt verdikleri görüldü. Fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p = 0,031$).

TABLO - 24 Tedaviye yanıt grupları ile evre ilişkisi (ki kare)

	Yanıt yok	Kısmi yanıt	Tam yanıt	P değeri
Erken evre	1 hasta (%6,2)	0 (%0)	15 (%93,7)	0,031
İleri evre	15 hasta (%37,5)	2 (%5)	23 (%57,5)	

Tedaviye yanıt ile hasta özellikleri arasındaki ilişki araştırıldığında yanıt yok grubu, kısmi yanıt grubu, tam yanıt grupları ile hastalığın evresi, ECOG performans düzeyi, B semptomu varlığı, albumin değerleri, LDH değerleri, IPI skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı. Bu ilişkilere dair p değerleri ve hasta özelliklerinin tedaviye yanıt gruplarındaki ortalama değerleri tabloda gösterilmiştir.

TABLO - 25 Araştırılan özelliklerin kemoterapiye yanıt grupları ile olan ilişkisi (Kruskal Wallis)

Karşılaştırılan hasta özellikleri	Yanıt yok (N:16)	Kısmi yanıt (N:2)	Tam yanıt (N:38)	p değeri
Yaş (yıl)	66 ± 16,9	79 ± 9,1	62 ± 13,1	0,174
Hemoglobin (gr/dl)	10,8 ± 2,7	14,5 ± 0,7	12,1 ± 1,9	0,059
WBC (bin/ul)	7600 ± 3554	10050 ± 1909	8092 ± 3822	0,323
Neu (bin/ul)	5080 ± 2611	6750 ± 1484	4861 ± 2317	0,314
Plt (bin/ul)	243000 ± 121073	317000 ± 2828	310526 ± 129104	0,261
LDH (u/l)	916 ± 658	642 ± 632	494 ± 312	0,016
B2 mikroglobulin (ng/ml)	4229 ± 4433	2789 ± 4433	2889 ± 2057	0,263
t. protein (gr/dl)	6,5 ± 1,5	7,5 ± 0,7	6,9 ± 0,75	0,357
Albumin (gr/dl)	3,3 ± 0,8	4 ± 0,0	4 ± 0,6	0,010
Sedimentasyon (mm/sa)	57,6 ± 27	44,5 ± 3,5	42,8 ± 31	0,191
	Özelliklerin yanıt gruplarına ait ortalama değerleri			

Değerler tek tek ele alındığında, tedaviye kısmi yanıtı olan hastaların ortalama yaşı 79, yanıtı olmayan hastaların ortalama yaşı 66, tam yanıtı olan hastaların ortalama yaşı 62 olarak saptandı. Tedaviye tam yanıt gösteren hastaların ortalama yaşı diğer tedavi gruplarına göre daha düşük olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,174).

PLT değeri yanıtı olmayan hastalarda ortalama 243000 bin/ul, kısmi yanıtı olan hastalarda 317000 bin/ul ve tam yanıtı olan hastalarda 310526 bin/ul olarak bulundu. Plt değeri ile kemoterapiye yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0,261).

Hemoglobin değeri kısmi yanıt gösterenlerde ortalama 14,5 g/dl, tedaviye yanıt göstermeyenlerde 10,8 g/dl, tam yanıt gösterenlerde ise ortalama 12,1 g/dl olarak bulundu. Tedaviye tam yanıtı ve kısmi yanıtı olanlarda yanıt göstermeyen gruba göre daha yüksek saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,059).

WBC değeri ortalaması kısmi yanıtı olan hastalarda 10050 bin/ul , tam yanıtı olan hastalarda 8092 bin/ul, yanıtı olmayan hastalarda ise 7600 bin/ul olarak saptandı. WBC ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,323$).

NEU değeri ortalamaları kısmi yanıtı olan hastalarda 6750 bin/ul, tam yanıtı olan hastalarda 8092 bin/ul, yanıtı olmayan hastalarda ise 7600 bin/ul olarak saptandı. NEU değeri ile kemoterapiye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p = 0,314$).

LDH değeri ortalaması, kemoterapiye yanıtı olmayan hastalarda 916 u/l, kısmi yanıt gösterenlerde 642 u/l, tam yanıt gösterenlerde 494 u/l olarak bulundu. Tedaviye yanıtı olmayan hastalar ile tam yanıt gösteren hastalar arasında belirgin fark saptandı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,003$).

B2 mikroglobulin düzeyi, yanıtı olmayan hastalarda ortalama 4229 ng/ml, kısmi yanıtı olan hastalarda 2789 ng/ml, tam yanıtı olan hastalarda 2889 ng/ml olarak bulundu. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tam yanıt veren hastalara göre yüksek saptandı. İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,263$).

Total protein düzeyi ortalamaları kemoterapiye yanıtı olmayan grupta 6,5 g/dl, kısmi yanıtı olan grupta 7,5 g/dl tam yanıtı olan grupta 6,9 g/dl olarak saptandı. Total protein düzeyi ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,357$).

Albumin düzeyi ortalamaları, yanıtı olmayan hasta grubunda 3,3 g/dl, tam yanıt grubunda ve kısmi yanıtı olan hasta grubunda 4 g/dl olarak saptandı. Yanıtı olmayan hastaların albumin düzeyleri tam yanıt grubuna göre daha düşük bulundu. Fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p = 0,003$).

Sedimentasyon düzeyi ortalamaları tedaviye tam yanıt grubunda 42,8 mm/sa, kısmi yanıt grubunda 44,5 mm/sa, yanıtı olmayanlar grubunda 57,6 mm/sa olarak bulundu. Yanıtı olmayan hastaların sedimentasyon değerleri diğer yanıt gruplarına göre daha yüksek saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,191$).

TABLO - 26 Yanıt gruplarında karşılaştırılan özelliklerin ortalama değerleri ve yanıt gruplarının birbirleri ile farkını gösteren p değerleri (Mann Whitney U)

Hasta özellikleri	Kemoterapi yanıt gruplarının birbiri ile karşılaştırılması		
	kısmi yanıt - yanıt yok grubunun karşılaştırılması	tam yanıt - yanıt yok grubunun karşılaştırılması	tam yanıt - kısmi yanıt grubunun karşılaştırılması
Yaş (yıl)	0,399	0,353	0,062
Evre	0,337	0,045	0,747
Hemoglobin (gr/dl)	0,047	0,153	0,068
WBC (bin/ul)	0,160	0,705	0,153
Neu (bin/ul)	0,182	0,719	0,136
Plt (bin/ul)	0,574	0,103	0,804
LDH (u/l)	0,673	0,003	0,877
B2 mikroglobulin (ng/ml)	0,779	0,116	0,535
Total protein (gr/dl)	0,350	0,280	0,324
Albumin (gr/dl)	0,229	0,003	0,829
Sedimentasyon (mm/sa)	0,361	0,780	0,687

Kategorik veriler ile tedaviye yanıt ilişkisi incelendi.

Çalışmamızda kadın hastaların %69'u, erkek hastaların ise %65'i, kemoterapiye tam yanıt vermiş olup bu oranlar benzer olarak bulundu. Aynı şekilde kadın hastaların %33'ünün, erkek hastaların ise %30'unun, kemoterapiye yanıt vermedikleri saptandı. Kemoterapiye yanıt ile cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p = 0,926$).

IPI skoru düşük riskli ve düşük - orta riskli olan hastaların %90'nın tedaviye tam yanıt verdikleri görülürken, %10'unun tedaviye yanıt vermedikleri, IPI skoru orta yüksek riskli ve yüksek riskli olanların %46'sının tedaviye tam yanıt verdikleri %50'sinin tedaviye yanıt vermedikleri saptandı. IPI skoru ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.001$).

ECOG performans düzeyi 1 olanların %86'sının, 2 olanların %61'inin, kemoterapiye tam yanıt verdiği, ECOG performans düzeyi 3 olan hastaların hiçbirinde kemoterapiye tam yanıt saptanmadığı görüldü. ECOG performans düzeyi 3 olan hastaların %83'ünde kemoterapiye yanıt saptanırken, ECOG 1 ve 2 olanlarda tedaviye yanıt oranı %22 olarak saptandı. İstatistiksel açıdan ECOG düzeyi ve kemoterapiye yanıt ilişkisi anlamlı bulundu ($p = 0,001$).

Kemik iliği tutulumu olan 5 hasta saptandı. Hastaların bir tanesinin kemik iliği biyopsisi yapılmasını reddetmesi dolayısı ile biyopsi yapılamadığı öğrenildi. Kemik iliği tutulumu olanların tümünde kemoterapiye tam yanıt saptandığı , tutulum olmayanların %66'sında tam yanıt saptandığı görüldü. Kemik iliği tutulumu ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p = 0,292$).

Çalışmamızda ektranodal tutulumu olan 36 hasta, olmayan 20 hasta saptandı. Ektranodal tutulumu olmayanların %65'inde tedaviye tam yanıt, ektranodal tutulumu olanların ise %69,4 'inde tedaviye tam yanıt olduğu saptandı. Tutulum olmayanların %30'unda, tutulum olanların ise %27,7'sinde kemoterapiye yanıt saptanmadığı görüldü. Ektranodal tutulum ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı ($p = 0,888$).

Çalışmamızda ektranodal tutulum alanları biyopsi ve PET görüntüleme ile belirlenmiştir. 2 hastada karaciğer, 1 hastada mesane, 2 hastada parotis, 1 hastada uterin kitle, 4 hastada tonsil, 3 hastada tiroid, 5 hastada nazofarenks, 1 hastada glomus jugularede kitle, 2 hastada karında kitle, 2 hastada kolon, 5 hastada mide, 1 hastada sol uyluk kitle lezyonu, 1 hastada mediastinal kitle, 1 hastada maxıllada kitle + böbrekte kitle, 1 hastada mezenterde tutulum, 1 hastada pankreas başında lezyon,1 hastanın total abdominal histerektomi materyali,1 hastada meme, 1 hastada cilt tutulumu ektranoduler tutulum alanları şeklinde belirlendi.

B semptomu olmayanların %89'unda olanların ise %46'sında tedaviye tam yanıt saptandı. B semptomu olmayanların % 10'unda, olanların %46'sında tedaviye yanıt saptandı. Bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p = 0.002$).

Dalak tutulumu olmayanların %64'ünde, olanların %81'inde kemoterapiye tam yanıt gözlemlendi, dalak tutulumu olmayanların %31'inde, olanlarınsa %22'sinde tedaviye yanıtızsızlık gözlemlendi. Bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p = 0,497$).

TABLO - 27 Kemoterapiye yanıt gruplarına ve hasta özelliklerine göre hasta sayısı ve yanıt grupları ile kategorik verilerin ilişkilerine dair p değerleri (ki kare)

Hasta özellikleri		Tedavi yanıtlarına göre hasta sayıları			Toplam sayı	P değeri
		Yanıt yok	Kısmi yanıt	Tam yanıt		
Cinsiyet	Erkek	7	1	15	23	0,926
	Kadın	9	1	23	33	
ECOG	Ecog 1	3	1	25	29	0,001
	Ecog 2	8	0	13	21	
	Ecog 3	5	1	0	6	
Extranodal tutulum	Yok	6	1	13	20	0,888
	Var	10	1	25	36	
B semptomu	Yok	3	0	25	28	0,002
	Var	13	2	13	28	
Dalak tutulumu	Yok	14	2	29	45	0,497
	Var	2	0	9	11	
IPI skoru	Düşük	2	0	17	19	0,001
	Düşük orta	1	0	10	11	
	Orta yüksek	4	2	7	13	
	Yüksek	9	0	4	13	

Toplamda rezistans ve relaps gözlenen 11 hasta mevcuttur . Birinci basamak tedavi sonrasında tedaviye tam yanıt veren hastalardan 5 tanesinin relaps olduğu görüldü. Relaps olan hastaların 3'ünün eksitus ile sonuçlandığı 2 tanesinde tedaviye tam cevap elde edildiği görüldü. Birinci basamak tedaviye rağmen progresyon gözlenen 6 hasta mevcuttur. Kısmi yanıt gösteren iki hastaya takibe gelmemesinden dolayı kemoterapi verilemediği saptandı. Rezistan/relaps 11 hastanın 7 tanesinde ikinci basamak tedavi olarak R - ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid) kemoterapi protokolu kullanıldığı görüldü. İki hastada R - DHAP kemoterapi rejiminin, iki hastada R - CEOP kemoterapi rejiminin ikinci basamak tedavi olarak verildiği saptandı. İkinci basamak tedaviye rağmen progrese olan bir hastada cisplatin + gemcitabine kemoterapi rejiminin kullanıldığı görüldü, Tedaviye rezistan 6 hastanın tamamının izlemde exitus oldukları saptandı.

Çalışmamızın bittiği tarih itibarı ile, tedaviye kısmi yanıt gösteren 2 hastanın, yanıt göstermeyen 16 hastanın ve relaps sonrası progrese olan 3 hastanın eksitus olmuş oldukları, tedaviye tam yanıt göstermiş olan 35 hastanın ise hastaliksız - sağ oldukları öğrenildi.

5. TARTIŞMA

Diffuz büyük B hücreli lenfomalar, NHL'lar arasında %40'a varan oranda en sık görülen alt tiptir (Hoffman ve ark., 2009). Lenfomalardan DBBHL kür olabilen heterojen prognozlu agresif bir lenfomadır (Yoo ve ark., 2010). DBBHL'lı hastalar klinik prezentasyonda, prognozda, tedavi yanıtında çeşitlilik gösterirler (Cultrera ve Delia, 2012).

DBBHL heterojen prognozlu bir hastalıktır. Gen ekspresyon profili çalışmaları ve doku microarray çalışmaları ile DBBHL'nın heterojenitesine dair daha çok bilgi elde etmek mümkün olmuştur. Hücre kökenine göre DBBHL hastaları germinal merkez (GBC), aktive B hücreli (ABC), ve sınıflandırılmayan (NC) olmak üzere IPI'den bağımsız olarak 3 prognostik gruba ayrılmıştır. Bu gruplar ile ilgili kemoterapi yanıtları ve sağkalım ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu konuda yapılacak çalışmalar gelecekle ilgili daha iyi sağkalım daha iyi prognoz daha etkin tedavi açısından yol gösterici olacaktır (Zinzani ve ark., 2010).

NHL'larda tedavi yanıtına etkisi olan bir çok faktör mevcuttur. Bu faktörler hastalığın nasıl seyredeceğini, verilecek olan tedaviye yanıtı önceden görmemizi sağlayan, hastaya verilecek tedavinin planlanmasına yol gösteren faktörlerdir. Bu faktörlere; yaş, ECOG performans statüsü, B semptomu varlığı, Ann Arbor sınıflamasına göre evre, ektranodal tutulum varlığı, kemik iliği tutulumu varlığı ve serum LDH düzeylerini örnek verebiliriz. Histopatoloji, immunfenotip, C - reaktif protein (CRP) değeri, sedimentasyon, B2 mikroglobulin düzeyleri de yapılmış olan çalışmalarda etkisi gösterilen faktörlerdir (Shipp ve ark., 1993; Alıcı ve ark., 2002).

Biz çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2006 ile Kasım 2013 yılları arasında DBBHL tanısı alarak tedavi verilmiş olan 56 hastanın yaşını, cinsiyetini, ECOG performans statüsünü, evresini, tedavi olarak aldığı kemoterapi rejimlerini, ektranodal tutulumun varlığını, dalak tutulumunun olup olmadığını, B semptomunun olup olmadığını, kemik iliği tutulumunun varlığını, IPI skorunu, radyoterapi alıp almadığını, WBC düzeylerini, NEU düzeylerini, hemoglobin düzeylerini, LDH düzeylerini, Beta - 2 mikroglobulin

düzeylelerini, sedimentasyon, total protein, albumin düzeylelerini, geriye yönelik olarak inceledik ve tüm bunların kemoterapiye yanıt ile olan ilişkisini değerlendirdik.

Yaptığımız çalışmada hastaların tedaviye yanıt ilişkisini değerlendirebilmek amacı ile hasta sayısının azlığından dolayı, hastaların kemoterapiye yanıtlarını; kanıtlanamamış tam yanıt ile tam yanıt gruplarını birleştirerek tam yanıt grubu şeklinde, kısmi yanıt grubu şeklinde ve progresyon saptanan, kemoterapiye yanıtızlık saptanan ve lenfomaya bağlı progresyon ya da tedavi komplikasyonu gibi nedenlerden dolayı eksitus olan hastaları birleştirerek yanıt yok grubu şeklinde olmak üzere 3 ana grupta inceledik.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde klinik, laboratuvar ve immunhistokimyasal faktörlerle ilişkili 50 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler, tanı tarihi, B semptomu varlığı, evre gibi klinik özellikler, sedimentasyon, hemoglobin, LDH, albumin düzeyleri ve IPI skoru gibi faktörler ile tedaviye yanıt ve sağkalım ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların komplet remisyon oranları %74, parsiyel remisyon oranı ise %9 olarak bulunmuştur. Tedaviye yanıt ve sağkalımda, düşük - orta ve yüksek riskli IPI grupları arasında ve komplet remisyon ile diğer tedaviye yanıt grupları arasında istatistiksel açıdan önemli fark gözlenmiştir (Uzurov ve ark., 2009). Bizim çalışmamızda ise, hastalarımızın %28'inde kemoterapiye yanıt saptanmamış, %3,5'unda kısmi yanıt saptanmış, %67,8'inde ise kemoterapiye tam yanıt saptanmıştır. Komplet remisyon oranlarımız benzerdir. Kemoterapiye kısmi yanıt gösteren ve yanıt göstermeyen tüm hastaların izlemde exitus oldukları görülürken tam yanıt gösteren hastalardan sadece 3'ünün relaps sonrası exitus oldukları görülmüştür. Uzurov Dinic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da komplet remisyon oranı direkt olarak sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir takım çalışmalarda da tedaviye tam yanıt oranlarının DBBHL'da prognostik öneminin bulunduğu ve sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Uzurov ve ark., 2009; Yoo ve ark., 2010). Bizim çalışmamız da bu alanda yapılan diğer çalışmaları desteklemektedir.

Yapılan çalışmalara baktığımızda, cinsiyetin kemoterapiye yanıt ile ya da genel sağ kalım ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadığını görüyoruz (Coiffier ve ark., 1991; Nicolaides ve ark., 1998; Bremnes ve ark., 1999; Pamuk ve ark., 2006; Roswall ve ark.,

2008). Bizim çalışmamızda da kemoterapiye yanıt ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

DBBHL hastalarında değişik çalışmalarda belirtilen ortanca yaş 64 yaş olup, erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmektedir (Glass ve ark., 1997; Lichtman ve ark., 2005; Jonathan, 2009). Biz de hastalarımızın ortalama yaşını $64 \pm 14,3$ olarak saptadık. Çalışmamızda 23 erkek 33 kadın olmak üzere 56 hasta tarandı. Bizim çalışmamızda, kadınların daha fazla olduğu görüldü. Yapılan çalışmalara göre DBBHL erkeklerde kadınlara nazaran daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır (Cartwright ve ark., 1999; Chan ve ark., 2001; Fisher ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda ise erkek hastaların yaş ortalamaları 63,9 kadın hastaların yaş ortalamaları 64,4 olmak üzere birbirine oldukça yakın bulunmuştur. Bu konuda daha geniş bir hasta popülasyonu ile yapılacak bir çalışma, literatur ile uyumlu bir sonuç elde etmemizi sağlayabilir.

Birçok çalışmada ileri yaş, kötü prognostik bir faktor olarak bildirilmektedir (Mok ve ark., 1998; Mitterlechner, 2006; Küçüksüz ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda yaş ile kemoterapiye yanıt arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla beraber kemoterapiye tam yanıtı olan hastaların yaş ortalamaları yanıt yok grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Kısmi yanıtı olan hastaların yaş ortalaması 79, yanıtı olmayan hastaların yaş ortalaması 66 tam yanıtı olan hastaların yaş ortalamaları 67 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bu konuda anlamlı bir ilişki saptanmamış olmasının hasta popülasyonunun az olmasına bağlayabileceğimiz gibi, literatürde yaş ile tedaviye yanıt ve sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmayan başka çalışmalar da mevcuttur (Nicolaidis ve ark., 1998; Conconi ve ark., 2000).

Tüm dünyada anatomik evreleme için kullanılan Ann Arbor evreleme sistemine göre hastalar, diyaframa göre lokalizasyon ve tutulum bölgelerine göre 4 evreye ve eşlik eden klinik bulguların varlığına göre yani B semptomlarının varlığına göre evre A ve B şeklinde ikiye ayrılmaktadırlar. Hastaların %50 civarında bir kısmının, bu konuda yapılmış olan çalışmalarda tanı anında ileri evre hastalık ile başvurdukları görülmüştür. İleri evre hastalık; tedaviye yanıtızsızlık, progresyon ve kısa sağkalım ile direkt ilişkilendirilen bir faktördür (Barışta ve ark., 1994; Legouffe ve ark., 1998; Conconi ve ark., 2000; Işıkdoğan ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda hastalarımızın tanı anında % 71,4'ünün ileri evre, % 28,6'sı erken evre olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da ileri

evre hastalık kemoterapiye yanıt etkilemektedir. İleri evre hastalık ve erken evre hastalık ile kemoterapiye yanıt grupları arasındaki ilişkiye bakıldığında erken evre hastaların %93,7'sinin ileri evre hastaların ise %57,5'inin birinci basamak tedaviye tam yanıt verdikleri görülmüştür. Çalışmamızda hastalık evresi ve kemoterapiye yanıt arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Ann Arbor evreleme sisteminin hastaların prognozunu göstermede yetersiz kalması üzerine geliştirilen International Prognostic Index skorlama sistemine göre hastalar 4 risk grubuna ayrılmaktadır. LDH düzeyi, yaş, ECOG performans kriteri, ektranodal tutulum ve hastalık evresine göre hastalar düşük risk, düşük - orta risk, orta yüksek ve yüksek - risk olarak gruplara ayrılırlar. Tanı anında bizim hastalarımızın %33'ü düşük, %19'u düşük - orta riskli, %23'ü orta - yüksek riskli ve %23'ü yüksek riskli olarak saptanmıştır. Şu ana kadar IPI skoru ile kemoterapi yanıt ilişkisini ve IPI skorunun prognostik değerini gösteren birçok çalışma yapılmıştır (Yang ve ark., 2005; Uzurov ve ark., 2009; Hung ve ark., 2012; Wan ve ark., 2014; Wang ve ark., 2014). Çalışmalara bakıldığında IPI skorunun prognoz, kemoterapiye yanıt, kemoterapi sonrası sağkalım ile kuvvetli korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bu korelasyon daha çok agresif lenfoma tipleri içindir. Diğer çalışmalar gibi Yoo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da aynı şekilde IPI skorunun düşük olması olaysız sağkalım ile ilişkili önemli bir faktör olarak bulunmuştur (Yoo ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda da kemoterapiye yanıt olmayan ve kısmi yanıt olan hastaların IPI skorları tam yanıt veren hastalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Kemoterapiye yanıt ile IPI arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır. Uzurov Dinic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük riskli IPI ile yüksek riskli IPI grupları arasında sağkalım açısından anlamlı bir ilişki saptanmakla beraber yüksek IPI skoru olan hastalarda tedavi tipinin sağ kalıma ciddi bir etkisinin olmadığı da gözlenmiştir. Yüksek - orta ve yüksek riskli IPI skoru olan hastalarda R - CHOP tedavisi ile kür şansı %50'den azdır (www.nccn.org). Çalışmamızda orta - yüksek ve yüksek riskli IPI skoru olan hastaların %28 oranında tedaviye tam yanıt verdikleri görülürken, düşük ve düşük - orta riskli IPI grubunun tedaviye %71 oranında tam yanıt verdikleri saptanmıştır. Bulgularımız literatürü desteklemektedir.

B semptomu varlığı ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye değişen sıklıktadır ve görülme oranı %30 ile %60 arasında değişmektedir (Nicolaidis ve ark., 1998; Conconi, 2000; Reiser ve ark., 2002; Temmim ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda B semptomu olan hastalar ve olmayan hastalar birbirine eşit sayıda bulunmuştur. Yani oran %50 saptanmıştır. Bu bulgu Türkiye'de B semptomu görülme sıklığı ile uyumludur. Çeşitli çalışmalara göre Türkiye'de DBBHL hastalarında %37 - %58,8 oranında B semptomu görülmektedir (Barışta ve ark., 1994; Işıkdoğan ve ark., 2004; Pamuk ve ark., 2006). B semptomu varlığının tedaviye kötü yanıt ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar kadar (Coiffier ve ark., 1991; Solal ve ark., 2004; Pamuk ve ark., 2006) tedavi yanıtına etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (Nicolaidis ve ark., 1998; Bremnes ve ark., 1999). Yaş, evre, IPI skoru, B semptomu varlığı, LDH düzeylerini de içeren, prognoz ve kemoterapiye yanıt ve sağkalımın değerlendirildiği bir çalışmada B semptomu varlığının ve Ann Arbor'a göre hastalık evresinin surveyi etkileyen faktörler oldukları bulunmuştur (Wang ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda da ileri evre hastalıkta B semptomu daha sık gözlenmektedir, aynı zamanda serum albumin düzeyi B semptomu olan hastalarda olmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. B semptomu olan ve olmayan hastalardaki evre ve albumin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmıştır. Bunun sebebi her ne kadar çalışmamızda ECOG performans düzeyi ile B semptomu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamış da olsa, hastalardaki genel durum bozukluğu, oral alımda azalma ve bunun gibi nedenler olabilir. Bizim çalışmamızda B semptomu olan hastaların %46'sında kemoterapiye tam yanıt gözlemlenirken B semptomu olmayanların %89'unda kemoterapiye tam yanıt gözlemlenmiştir. B semptomu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında kemoterapiye yanıt açısından anlamlı fark saptanmıştır. Netice olarak bizim bulgularımız da bu konudaki literatürü desteklemektedir.

Non - Hodgkin lenfoma hastalarında ektranodal tutulum oranları ABD'de %25, İngiltere'de %27, İsrail'de % 34 Danimarka ve Hollanda'da %33 Fransa'da %42 Tayland'da %58 saptanmıştır. Türkiye'deki çalışmalarda ise bu oranlar %25 ile %57 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda ise ektranodal tutulum oranı % 64,3 dür. Bu farklılığın sebebi çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun azlığı veya tonsil tutulumunun ektranodal tutulum olarak kabul edilmesi olabilir. Bazı araştırmacılara

göre kemik iliği, dalak, tonsil tutulumu primer nodal tutulum olarak kabul edilirken bazılarında göre ektranodal tutulum olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ektranodal tutulum ile kemoterapiye yanıt arasında genel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (Barışta ve ark., 1994; Bremnes ve ark., 1999; Krol ve ark., 2003). Yoo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise genel literatürün tersine ektranodal tutulum ile sağkalım arasında önemli bir ilişki saptanmıştır; ektranodal tutulum alanı arttıkça genel sağkalım ve olaysız sağkalım azalmaktadır. Bizim çalışmamızda genel literatürü destekler şekilde ektranodal tutulum ile kemoterapiye yanıt arasında ve kür eksitus oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

ECOG performansının >2 olması ve bulky hastalık bulunması sağkalımdan bağımsız fakir prognoz ile ilişkilendirilmektedir (Jung ve ark., 2014). ECOG performans düzeyi ve kemoterapiye yanıt ile ilişkili yapılmış olan birçok çalışma bulunmaktadır (Coiffier ve ark., 1991; Shipp ve ark., 1993; Conconi ve ark., 2000). Bu çalışmalarda hastaların performans düzeyleri kötüleştikçe tedaviye yanıtları ve sağkalımları azalmaktadır. Bizim çalışmamızda da ECOG performans düzeyi iyi olan hastaların kemoterapiye tam yanıt verme oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun nedenlerinden biri hastaların performans düzeyleri kötüleştikçe başlangıçta hedeflenen kemoterapi kür sayısına ulaşılmakta güçlük çekilmesi de olabilir. ECOG düzeyi ile kemoterapiye yanıt ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bulgularımız literatürü desteklemektedir.

Kemik iliği tutulumu direkt olarak evre ile ilişkilidir, ektranodal tutulum olarak da değerlendirilebilir. Bu konuda yapılan çalışmalar kemik iliği tutulumunun hastaların kemoterapiye yanıt vermesine olumsuz etki ettiğini göstermektedirler (Coiffier ve ark., 1991; Shipp ve ark., 1993; Fisher ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda, kemik iliği tutulumu ile kemoterapi yanıtı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hasta sayımızın az olması da bunun nedenlerinden biri olabilir. Çalışmamızda kemik iliği tutulumu olan 5 hasta mevcuttur.

Dalak tutulumu da direkt olarak evre ile ilişkilidir. Wan JJ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dalak tutulumunun kemoterapiye düşük yanıt ilişkisi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda dalak tutulumu ile kemoterapiye yanıt arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda dalak

tutulumu olan 11 hasta mevcuttur ve bunların 8'inin tedaviye tam yanıt verdikleri gözlemlenmiştir. Bu konuda daha sağlıklı bir sonuç elde edebilmek için daha geniş bir hasta popülasyonuna ihtiyaç vardır.

DBBHL'da ilk seçenек tedavi antrasiklin içeren tedavilerdir (Wang ve ark., 2014; Feng ve ark., 2014). Bizim çalışmamızdaki hastalara bakıldığında 56 hastanın 54'ünde ilk basamak kemoterapi olarak R - CHOP kemoterapi rejiminin verildiği görülmüştür. 2 hastaya kardiyak problemi nedeni ile birinci basamak kemoterapide adriamisin verilmemiştir. Erken evre hastalara başlangıçta 2 - 4 kür kemoterapi ve radyoterapi , geç evre hastalara ise 6 - 8 kür kemoterapi planlandığı tespit edilmiştir. Hastalarımızın 12'sinin komorbid nedenler, eksitus olması, takibe gelememesi gibi nedenlerden dolayı başlangıçta hedeflenen kür sayısına ulaşamadıkları saptanmıştır. Çok değişkenli 489 DBBHL hastasının alındığı R - CHOP alanlarla CHOP tedavisi alanların kıyaslandığı bir çalışmada, R - CHOP alan hastalarda kemoterapiye yanıt daha yüksek olarak saptanmıştır (Wan ve ark., 2014). Bizim hastalarımız birinci basamak tedavi olarak R - CHOP tedavisi aldıklarından böyle bir kıyaslama yapılamamıştır.

DBBHL'da antrasiklinli kemoterapilerin kullanımıyla beraber hastaların %80'inde risk faktorlerine bağlı olarak tam remisyon, %60'ında ise kür elde edilebilmektedir (Lichtman, 2005). GOTEL grubu (Oncologico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas) tarafından yapılan prospektif çok merkezli bir çalışmada hastalar R - CHOP kemoterapi rejimi ile tedavi edilmiş, hastaların %73'ünde tam remisyon - kür elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda birinci basamak tedavi olarak R - CHOP tedavisi alan 54 hastanın %64,8'inde tedaviye tam yanıt elde edilmiştir. Son 15 yıldır kullanılmaya başlanılan CD20 monoklonal antikoru; Rituksimab ile genel sağkalım iyileşmiştir (Fisher ve ark., 2004).

Çalışmamızda 56 hastada %67,8 oranında kemoterapiye tam yanıt saptanmış, tam yanıt saptanan 38 hastanın 5'inde (%13'ünde) relaps gözlenmiştir. Relaps olan hasta sayısı hastaların özellikleri ile ilgili istatistiksel açıdan anlamlı bir değerlendirme yapabilmek için yeterli değildir. Relaps olan 5 hastanın 3 tanesi progresyon sonrası eksitus olmuş olup 2 hastada ise ikinci basamak kemoterapi sonrası tedaviye tam yanıt saptanmıştır. Yani tam anlamı ile tedaviye tam yanıt oranı %62,5 olarak saptanmıştır.

Birinci basamak tedavi ile tam remisyona ulaşamayan hastalarda sağkalımın daha az olduğu bilinmektedir. Bazı hastalarda standart tedavilerin işe yaramayacağı çeşitli prognostik faktörlerle düşünülebilirse daha değişik ve agresif tedavilerle tedavi başarısı artırılabilir (Ansell ve Armitage, 2005).

Çalışmamızda relaps gözlenen hastalarda ve birinci basamak tedavi sonrasında progresyona gözlenen hastalarda (toplamda 11 hasta) ikinci seçenek olarak çoğunlukla R - ICE (ifosfamid – cisplatin - etoposid) kemoterapi rejimi kullanılmıştır. DBBHL'da rituksimab ile kombine kemoterapiler sonrası görülen nükslerde R - ICE efektif bir kurtarma rejimi olarak görülmektedir (Guo ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda ise ikinci basamakta kullanılmış olan kemoterapi rejimlerinin etkisine yönelik sağlıklı bir yorum yapabilmek için daha geniş bir hasta popülasyonuna ihtiyaç vardır. Geçtiğimiz dekatlarda DBBHL insidansı ikiye katlanmıştır ve yeni efektif tedavi rejimlerine ihtiyaç duyulmaktadır. DBBHL ile ilgili proteozom inhibitörleri, lenalidomid, antikor ilaç konjugatlarını kapsayan umut vadeden çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (Cultrera ve Delia, 2012).

R - CHOP tedavisi sonrası radyoterapinin sağkalım ve tedavi etkinliğine katkı sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Phan ve ark., 2010). Hastalarımızın içinde radyoterapi alan 3 hasta vardır ve bu hastaların da tedaviye tam yanıt verdikleri gözlenmiştir. Radyoterapi ve kemoterapiye yanıt ilişkisini daha sağlıklı değerlendirebilmek için daha geniş hasta popülasyonları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

NHL hastaları ile ilgili yapılan çalışmalarda LDH, CRP, sedimentasyon, albumin, hemoglobin, B2 mikroglobulin düzeylerinin sağkalım ile ilişkisi gösterilmiştir (Yang ve ark., 2005; Uzurov ve ark., 2009; Toth ve ark., 2013; Suzuki ve ark., 2013; Jung ve ark., 2014; Wang ve ark. 2014; Wan JJ ve ark. 2014). WHO'ya göre NHL olarak sınıflandırılmış olan 94 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada yüksek grade lenfoma hastalarında, düşük grade olanlara göre daha yüksek LDH düzeyleri saptanmış, relaps olan hastalarda da LDH düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Komplet remisyondan sonrada tüm hastalarda LDH düzeyinin normale döndüğü bulunmuş fakat parsiyel remisyona olan hastalarda da normale döndüğünden rezidü hastalığı saptamada ve izlemede kullanışsız olduğu düşünülmüştür. LDH yüksekliği ile ciddi prognoza

sebepler olabilecek bulky hastalık, büyük mediastinal tümör, masif hepatosplenomegali, kemik iliği tutulumu ve lösemik sendrom arasında kapalı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (Fasola ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda da ileri evre hastalardaki LDH düzeyleri erken evre hastalardakine göre daha yüksek saptanmıştır ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda bu konudaki literatürü destekler şekilde LDH düzeyleri ile kemoterapiye yanıt arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır. LDH düzeyi IPI prognostik skorlama sisteminde de kullanılan bir parametredir. Yani direkt olarak prognozla ilişkilidir. Çalışmamızda kemoterapiye yanıtı olmayan hastaların LDH düzeyleri, tam yanıt olanlara göre belirgin derecede yüksektir. LDH ile ilgili olarak yapılan bir diğer çalışmada ise LDH düzeyinin tümör yükü yada sağkalım ile ilişkisi bulunmamıştır. Sadece prognostik bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada R - CHOP kemoterapisi alan hastalarda LDH'nın progresyon yada relapsa ilişkin net bir yararı gösterilememiştir (Hong ve ark., 2013).

DBBHL tanısı ile R - CHOP kemoterapisi alan 213 hastada yapılan bir çalışmada Glaskow prognostik skoru (L - GPS: yüksek C reaktif protein hipoalbuminemi, yüksek LDH düzeyi ile saptanır) hesaplanmış ve bu skorun kemoterapiye yanıt ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada ECOG düzeyleri ve L - GPS skoru sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (Jung ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda hastaların kemoterapiye yanıtları ile total protein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır, albumin düzeyi ile kemoterapiye yanıt arasındaki ilişki ise anlamlıdır. Kemoterapiye yanıtı olmayan hastaların albumin düzeyleri tam yanıt olanlara göre düşük saptanmıştır. Albumin düzeyinin de içine katıldığı L - GPS skoru yeni tanı konulan DBBHL'da R - CHOP kemoterapisine yanıtla ve sağkalımla ilişkili prognostik bir indikatör olarak kullanılabilir (Jung ve ark., 2014). Çalışmamızda total protein ve albumin düzeyleri ileri evre hastalarda erken evre hastalara göre daha düşük saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. B semptomu olan hastalarda da B semptomu olmayanlara göre albumin düzeyleri düşüktür ve bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıdır. Albumin düzeyinin hastalığın evresi gibi direkt olarak sağkalım ile ilişkili bir faktörle ve kemoterapiye yanıt ile anlamlı ilişkisinin olması bu parametrenin prognostik bir takım belirteçlere katılmasına yada bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanılabilmesine olanak sağlayabilir.

B2 mikroglobulin, tüm hücrelerde bulunan MHC antijenine ait hafif zincir molekülüdür. Tümör hücre yüzeylerinde de bulunur. Lenfomalarda yükselebilir ve hızlı hücre sirkülasyonunu gösterir. Bu konudaki çalışmalarda, B2 mikroglobulinin tedaviye yanıt ve sağkalım üzerine etkili prognostik bir faktör olarak kabul edilebileceğinden bahsedilmektedir (Swan ve ark., 1989; Shipp ve ark., 1993; Rodriguez ve ark., 1999; Conconi ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda B2 mikroglobulin düzeyi ileri evre hastalarda erken evre hastalara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve bulgumuz literatür ile uyumludur. B2 mikroglobulinin ve PET görüntülemenin diagnostik değerini karşılaştıran bir çalışmada B2 mikroglobulinin %49 - %52 sensitivitesi ve spesivitesi bulunmuş fakat %66 gibi düşük bir pozitif prediktif değeri bulunmuştur. Negatif prediktif değeri de %36 olarak çok düşük bulunmuştur. PET görüntüleme tanı koymada daha kıymetli bulunmuştur (Toth ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda B2 mikroglobulin düzeyi ile kemoterapi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ortalamalara bakıldığında ise kemoterapiye yanıtı olmayan hastalardaki B2 mikroglobulin düzeyleri kemoterapiye tam yanıt olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu konuda anlamlı bir ilişki saptanabilmesi için daha geniş bir hasta popülasyonuna ihtiyaç vardır. B2 mikroglobulin düzeyinin tedavi başlangıcında belirlenmesi, yaşlı hasta grubunda gereksiz ve agresif tedavi verilmemesine yarar sağlayabilir (Vitolo ve ark., 1997; Conconi ve ark., 2000).

Sedimentasyon (eritrosit çökme hızı) zaman bağımlı, altta yatan ciddi bir enfeksiyon, kollagen doku hastalığı, metastatik malignensi gibi durumlarda yükselen bir parametredir (Brigden, 1999). Çalışmamızda sedimentasyon düzeyi ileri evre hastalarda erken evreye göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Sedimentasyon ve CRP'nin klinik önemini gösteren bir çalışmada da bu değerlerin kemoterapi sonrasında normale geldikleri görülmüştür. Sedimentasyon da LDH ve CRP gibi hastalığı izlemde kullanılabilir (Bien ve ark., 2004). Sedimentasyon, tanı ve takipte değerlidir. Yapılan bazı çalışmalarda sağkalım ile sedimentasyonun anlamlı ilişkisi bulunamamıştır (Rotaru ve ark., 2014). Bizim hastalarımızın sedimentasyon düzeyi ile kemoterapiye yanıtı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Fakat hastaların tedavi başlangıcındaki sedimentasyon değerlerine bakıldığında kemoterapiye yanıt göstermeyen grupta, diğer yanıt gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Düşük lenfosit düzeyinin kemoterapiye düşük yanıt ile ilişkisinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (Wan JJ ve ark., 2014). Absolute lenfosit sayısının tanı anında 1000 bin/ul'nın altında olması olaysız sağkalımla ilişkili önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur (Hung ve ark., 2012). DBBHL ile yapılan retrospektif bir çalışmada IPI skoru yüksek ve düşük olan gruplar birbiri ile karşılaştırılmış, gruplar arasında ortalama hemoglobin düzeyleri, PLT düzeyleri, albumin düzeyleri ve sedimentasyon düzeyleri ile önemli ilişki bulunmuştur (Khera ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda da IPI skoru düşük riskli olan gruplar ile yüksek riskli olan grupları birbiri ile karşılaştırdığımızda iki grup arasında hemoglobin, WBC, NEU, PLT, sedimentasyon düzeyleri ile anlamlı fark saptanamamıştır. Albumin düzeyleri ise IPI skoru yüksek riskli grupta daha düşük olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Albumin düzeyi ile IPI skoru, prognoz, kemoterapiye yanıt ve sağkalım ile ilişkilidir. Trombosit, beyaz küre ve nötrofil değerlerindeki düşüklük kemik iliği tutulumu ile de ilişkili olabilir. Kemik iliği tutulumu tartışıldığı üzere, evre ile ilişkili ve kemoterapiye yanıtı etkileyen bir faktördür. Beyaz küre ve nötrofil düzeyleri ile kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda kemoterapiye yanıt ilişkisinin araştırıldığı başka çalışmalar da yapılabilir. Çalışmamızda WBC değeri , NEU değeri, PLT değeri ile tedaviye yanıt ve hastalığı evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Anemi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş olan bir parametredir (Uzurov ve ark., 2009; Wan ve ark., 2014). Agresif lenfomalarla ilgili yapılan bir çalışmada çok değişkenli analizlerde yüksek CRP değerlerinin, yüksek LDH değerlerinin ve aneminin kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Suzuki ve ark., 2013). Çalışmamızda, kemoterapiye tam yanıt ve kısmi yanıt gösteren hastaların hemoglobin düzeyleri yanıt göstermeyen hastalara göre daha yüksektir. Yanıt ile hemoglobin düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmese de bu konuda daha geniş bir populasyon ile yapılacak çalışma literatür ile uyumlu bulgular elde edilmesini sağlayabilir.

Yang ve arkadaşlarının 138 DBBHL tanısı almış hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaların yaşı, evreleri, performans düzeyleri, serum LDH düzeyleri, extranodal tutulum, IPI skoru ve kemoterapiye yanıt oranları kuvvetli bir şekilde survey ile korele bulunmuştur. Yaşın 40'ın altında olması ya da 65'in üstünde olması, evre 3 - 4

hastalık, parsiyel remisyon ve progresif hastalık fakir prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Hastaların cinsi, kemoterapi kür sayıları, B semptomu varlığı, sedimentasyon değeri ile survey arasında ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hastalık evresi, performans statüleri, LDH düzeyleri, IPI skoru tedaviye yanıt ile ilişkilidir.

Sonuç olarak yukarıda da tartışıldığı gibi bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde, hastaların ECOG performans statüsü, IPI skoru, tanı anında evreleri, LDH düzeyleri, albumin düzeyleri ile kemoterapiye yanıt arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Özellikle tam yanıt grubu ile yanıt yok grubu arasında istatistiksel açıdan belirgin fark vardır. LDH düzeyleri, albumin düzeyleri IPI skorları, ECOG düzeyleri kemoterapiye yanıtı olmayan hasta grubunda tam yanıtı olanlara göre belirgin olarak yüksektir. Yaptığımız çalışmada IPI skorunun, IPI'den bağımsız olarak LDH düzeylerinin, tanı anında albumin düzeylerinin prognostik birer belirteç olarak kullanılabileceğini bir kez daha görmüş oluyoruz. B semptomu varlığı, ileri evre hastalarda ve tedaviye yanıtız grupta daha fazla gözlenmiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır. B semptomu varlığını ECOG performans statüsünü etkileyen bir faktör olarak da kabul edebiliriz. Hastalarımızın %96'sı birinci basamak tedavi olarak R - CHOP kemoterapisi almıştır. Bu nedenle kemoterapi rejimlerinin etkinliğini değerlendiremedik. Tanı anında ileri evre hastalar kemoterapiye daha az, erken evre hastalar daha çok yanıt vermektedir. Tanı anında evre ve kemoterapiye yanıt ilişkisi erken tanı koymanın önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. İleri evre hastalarda aynı zamanda serum LDH düzeyleri, sedimentasyon değerleri daha yüksektir. Bu durum artmış tümör yükü ve artmış inflamasyonu gösterebilir. Total protein ve albumin düzeyleri ileri evre hastalarda daha düşüktür. İleri evre dolayısı ile oral alımda azalma ve eşlik edebilecek gammadatiler bu durumu açıklayabilir. Hastaların tanı anından itibaren takip süreleri 8 yıl ile 6 ay arasında değişken olup yıllara göre sağkalım ile ilgili bir çalışma için hasta sayısı ve bazı hastaların takip süreleri yeterli değildir. Çalışmanın sonlandığı tarihteki hasta durumları değerlendirildiğinde 34 hastanın kür 22 hastanın ise eksitus olduğu görülmüştür. Çalışmamızda dalak tutulumu, ektranodal tutulum, kemik iliği, cinsiyet, yaş, hemoglobin, WBC, NEU, PLT, B2 mikroglobulin, total protein, sedimentasyon düzeyleri ile tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. İlişki saptanamamış olması hasta sayısının azlığından kaynaklanan bir sonuç olabilir. Bu konuda daha geniş hasta populasyonları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

DBBHL ile ve prognostik faktörlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu prognostik faktörler ve kemoterapiye yanıt ilişkisine dair çalışmalar hastaların daha etkin ve daha az agresif kemoterapi almaları yönünde belirleyici olacaktır. Bu da daha uzun sağkalım ve daha az maliyet demektir.

6. KAYNAKLAR

- Abramson JS, Shipp MA. Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood*. 2005; 106: 1164–1174.
- Ades T, Alteri R, Bandi P, Bennett S, Brooks D, Chen A, et al. American Cancer Society. Cancer facts and figures. 2010. Available from: URL: www.cancer.org.
- Akasaka T, Akasaka H, Ueda C, et al: Molecular and clinical features of non-Burkitt's, diffuse large-cell lymphoma of B-cell type associated with the c-MYC immunoglobulin heavy-chain fusion gene. *J Clin Oncol* 2000; 18:510-518.
- Alicı S, Bavbek S, Kaytan E, Başaran M, Eralp Y, Onat H. Aggressive non-Hodgkin's Lymphoma treated at the Institute of Oncology, Istanbul: treatment, outcome, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(5): 502-508.)
- Ansell SM, Armitage J. Nonhodkin lymphoma diagnosis and treatment. *Mayo clin proc*. August 2005; 80(8): 1087-1097
- Arcan A, Dinçol D, Akbulut H, Handan O, Demirkazık A, Çay F, Clinicopathologic features and prognostic factors of primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas in Turkey. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(6): 587-594.
- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol*. 1998; 16:2780–2795.
- Armitage jo Staging non hodgkin lymphoma *Cancer j clin* 2005;55;368-376
- Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(2): 119-30.
- Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Forede M, Backlin C, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(5): 648-653.
- Azar Ha. Cancer in Lebanon and the Near East. *Cancer* 1962; 15: 66-78.
- Barışta I, Tekuzman G, Fırat D, Baltalı E, Kansu E, Kars A, et al. Non-Hodgkin' lymphoma in Turkey: eighteen years' experience at the Hacettepe University. *Jpn Cancer Res*
- Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1281–1288.
- Beers MH, Berkow R (eds), *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 17th ed. Merck & Co, 2002:1002-1015-2547
- Bien E, Balcerska A. Clinical significance of erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase levels in the diagnosis, prognosis and treatment monitoring of children suffering from cancer. 2004
- Blood The non-Hodgkin's Lymphoma classification project: a clinical evaluation

- of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. 1997 ; 3909–3918.
- Bremnes RM, Bremnes Y, Donnem T. High-grade non-Hodgkin's lymphoma treated in northern Norway: treatment, outcome, and prognostic factors. *Acta Oncol.* 1999; 38(1): 117-124.
- Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. 1999
- Boice JD Jr. Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52: 5489–5491.
- Cancer National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project; 1982: 2112–2135.
- Capello D, Vitolo U, Pasqualucci L, Quattrone S, Migliaretti G, Fassone L et al. Distribution and pattern of BCL-6 mutations throughout the spectrum of B-cell neoplasia. *Blood* 2000 Jan 15;95(2):651-9.
- Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eu J Cancer* 1999; 35(4): 627-33.
- Castillo J, Beltran B, Miranda R, et al. Epstein-Barr virus positive Diffuse Large B-cell lymphoma of the elderly: what we know so far *The oncologist* 2011;16:87-96
- Cao Y, Shi YX, Chen JO, Tan YT, Cai YC, Luo HY, Qiu MZ, Cai XY, Jin Y, Sun YL, Jiang WQ. Serum C-reactive protein as an important prognostic variable in patients with diffuse large B cell lymphoma 2012.
- Chan ACL, Chan JKC. Diffuse large B cell lymphoma, In Jaffe ES, Harris NL, Wardiman JW, Campo E. *Hematopathology* 1st ed. Elsevier, Saunders 2011; 349-38
- Chan JKC The New World Health Organization classification of lymphomas the past, the present and the future. *Hematol oncaol* 2001;19:129-150
- Chang c, McClintock S, Cleveland R, Trzpuć T, et al. Immunohistochemical expression patterns of germinal center and activation B-cell markers correlate with prognosis in Diffuse large B cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:464-470
- Chiu BC, Weisenburger DD, Cantor KP, Zahm SH, Holmes F, Burmeister LF, et al. Alcohol consumption, family history of hematolymphoproliferative cancer, and the risk of non-Hodgkin's lymphoma in men. *Ann Epidemiol* 2002; 12:309-315.
- Cohen M, Matteo E. Epstein–Barr virus presence in pediatric diffuse large B-cell lymphoma reveals a particular association and latency patterns: Analysis of viral role in tumor microenvironment. *Int. J. Cancer* 2012; 000: 000–000
- Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A, et al. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Aggressifs. *J Clin Oncol* 1991; 9: 211-219.

- Conconi A, Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Bernasconi A, Mingroneet W, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2000; 18: 61-73.
- Cultrera JL, D'Alia SM. Diffuse large B-cell lymphoma: current strategies and future directions. 2012
- De Roos AJ, Davis S, Colt JS, Blair A, Airola M, Severson RK, et al. Residential proximity to industrial facilities and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Environ Res.* Jan 2010;110(1):70
- Dinçol , Y. Pekçelen, T. Atamer, D. Sargın, M. Nalçacı, M. Aktan, S. Beşışık. *Klinik hematoloji* 2003
- Dr. James O. Armitage MD. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *A cancer journal for clinicians*. Article first published online: 24 FEB 2009
- Dumontet C, Drai J, Bienvenu J, Berard EN, Thieblemont C, Bouafia F et al. Profiles and prognostic values of LDH isoenzymes in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1999; 13:811-17.
- El-Akkad SM, Amer MH, Lin GS, Sabbah RS, Godwin JT. Pattern of cancer in Saudi Arabs referred to King Faisal Specialist Hospital. *Cancer* 1986; 58: 1172-1178.
- Escalon MP, Liu NS, Yang Y, Hess M, Walker PL, Smith TL, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2005; 103(10): 2091-2098.
- Fasola g, fanin r, gherlinzoni f, galieni p, taruscio d, frezza g, mazza p, pileri s, baccarani. Serum ldh concentration in non-hodgkin's lymphomas. relationship to histologic type, tumor mass, and presentation features. 2014
- Feng J, Wu J, Song Y, Su L, Zhang M, Li W, Zhang X, Gao Y, Niu Z, Feng R, Wang W, Peng J, Ouyang X, Li X, Wu C, Zhang W, Zeng Y, Xiao Z, Liang Y, Zhuang Y, Wang J, Sun Z, Bai H, Ci T. Clinical features of rituximab plus chemotherapy as first-line treatment in patients with diffuse large B-cell lymphoma. 2014
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, GLOBOCAN 2008. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr/>.
- Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, Boffetta P, Pawitan Y, Adami J. Tobacco use, body mass index and the risk of malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2006; 118: 2298–2302.
- Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *hematology* 2004;221-236
- Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23: 6524–6534
- Gall E, Mallory T. Malignant lymphoma. A clinicopathologic survey of 618 cases. *Am J Pathol* 1942; 18: 381
- Garvin AJ, Simon R, Young RC, Devita VT, Berard CW. The Rappaport classification of Non-Hodgkin lymphomas: a closer look using other proposed classifications.

- Semin Oncol 1980; 7(3)234-43.
- Gascoyne RD. Emerging prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2004;16:436–441
- Gatter KC, Warnke RA. Diffuse large B-cell lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *Pathology and Genetics of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2001:171–175. World Health Organization Classification of Tumours.
- Gerbard O, Robin H. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993;342:1514-1516)
- Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290–1297.
- Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, Brière J, Haiounet C, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive Non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1998; 92(1): 76-82
- Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The national Cancer Data Base report on non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1997; 80 (12):2311-20
- Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, De Souza CA, Gisselbrecht C, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma—results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 338–346.
- Goldin LR, Landgren O, McMaster ML. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2402-2406)
- Goldman Internal Medicine 2011 Onkoloji-non-Hodgkin lenfomalar SN: 1408-1410.
- Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:123-5.
- Guo Y, Chen Y, Hong X, Yu L, Ma J, Shi Y, Liu T, Ji J, Wang W, Zhu J, Jin J, Zou P, Wu D, Shen Z A phase 2 multicenter study to investigate R-ICE as a salvage therapy for relapsed diffuse large B cell lymphoma 2013
- Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025–3030.
- Hartge P, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Surv*. 1994;19-20:423-53.
- Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave PM, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
- Hong JY, Yon HH, Ahn HK, SYM SJ, Park J, Park PW, Ahn JY, Park S, Cho EK, Shin

- DB, LEE JH Prognostic role of serum lactate dehydrogenase beyond initial diagnosis: a retrospective analysis of patients with diffuse large B cell lymphoma. 2013
http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_what_is_Non_Hodgkins_lymphoma_32(accessed on march 07.2005) American cancer society /what is non-hodgin's lymphoma?
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199309303291402#t=articleDiscussion:New> Eng. J .Med.A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. 1993; : 987–994.
<http://www.nccn.org>
 Hummel M, Bentink S, Berger H, et al: A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. N Engl J Med 2006; 354:2419-2430.
 Hung MH, Yu YB , Huang YC, Liu HT, Hong YC, Hsiao LT, Liu JH, Gau JP, Chiou TJ, Chen PM, Tzeng CH, Liu CY. Patients with diffuse large B cell lymphoma in partial response or stable disease after first-line R-CHOP: the prognostic value of the absolute lymphocyte count and impact of autologous stem cell transplantation 2012
 Hunt KE, Reichard KK. Diffuse large B-cell lymphoma. Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 118-24. 8b
 Ichikawa A, Kinoshita T, Watanabe T, Kato H, Nagai H, Tsushita K et al. Mutations of the p53 gene as a prognostic factor in aggressive B cell lymphoma N Engl J Med 1997; 337;529-34
 Iqbal J, Joshi S, Patel KN, Javed SI, Kucuk C, Aabida A. Clinical implication of genome-wide profiling in diffuse large B-cell lymphoma and other subtypes of B-cell lymphoma. Ind J Cancer 2007; 44:72-86.
 Intragumtornchai T, Rotnakkarin P, Sutcharitchan P, Wannagrairoj P. Prognostic significance of the immunophenotype versus the International Prognostic Index in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma 2003; 4(1): 52-55
 Işıkdoğan A, Ayyıldız O, Buyukcelik O, Arslan A, Tiftik N, Büyükbayram H, et al. Non-Hodgkins lymphoma in southeast Turkey; clinicopathologic features of 490 cases. Ann Hematol 2004; 83: 265-269.
 Jaffe ES, Haris NL, Stein H, Wardiman JW. WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
 James o.armitage MD staging non hodgin lymphoma 24.feb 2009 acancer journal of clinicians)
 Jonathan Said. Diffuse Aggressive B-cell lymphomas. Adv Anatol Pathol. 2009;16:216-235
 Jung SH, Yang DH, Ahn JS, Kim YK, Kim HJ, LeeJJ Serum lactate dehydrogenase with a systemic inflammation score is useful for predicting response and

- survival in patients with newly diagnosed diffuse large b cell lymphoma 2014
 Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE et al.
 Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated
 International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron
 emission tomography. *J Clin Oncol* 2005;23:4652-61.
- Kılçksız S, Payzın B, Çağlar BU, Gökçe T, Yersal Ö, Deniz S. Non-Hodgkin lenfomalı
 olgularda standart prognostik faktörlerin 50 ve 60 yaş üstü-altı için
 değerlendirilmesi ve pik yaşı. *Türk Onkoloji Dergisi* 2006; 21(1): 11-19.
- Khera R, Jain S, Kumar L, Thulkar S, Vijayraghwan M, Dawar R. Diffuse large B-cell
 lymphoma: experience from a tertiary care center in North India. 2010
- Kramer MH, Hermans J, Wijburg E, et al: Clinical relevance of BCL2, BCL6, and
 MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 1998; 92:3152-
 3162.
- Krikorian JG, Anderson JL, Bieber CP, Penn I, Stinson EB. Malignant neoplasms
 following cardiac transplantation. *JAMA* 1978 ;240:639-643
- Kristin E. Hunt, MD; Kaaren K. Reichard, MD Diffuse Large B-Cell Lymphoma *Arch
 Pathol Lab Med—Vol 132, January 2008*
- Koduru PR, Raju K, Vadmal V, Menezes G, Shah S, Susun M et al. correlation betweet
 mutation in p53, p53 expression, cytogenetics, histologic type, and survival in
 patients with Bcell nonhodgin's lymphoma. *Blood* 1997;90:4078-91
- Kumar , Cotran, Robbins Basic pathology 2003 7th edition
- Lee MY, Tan T, Feng A, Liu M. Clinicopathological analysis of 598 malignant
 lymphomas in Taiwan: seven-year experience in a single institution. *Am J Hema*
 2006; 81: 568–575.
- Lee S-S, Cho K-J, Kim C W, Kang Y-K. Clinicopathological analysis of 501 non-
 Hodgkin's lymphomas in Korea according to the Revised European– American
 Classification of lymphoid neoplasms. *Histopathology* 1999; 35: 345-354
- Legouffe E, Rodriguez C, Picot M, Richard B, Klein B, Rossi JF, et al. CRP serum level
 is a valuable and simple prognostic marker in non-Hodgkin's lymphoma.
Leukemia and Lymphoma 1998; 31: 351-357.
- Lichtman MA. The Non-Hodgkin Lymphomas. *Williams Hematology*, 7th ed.
 2005;1407– 1459. New York: McGraw-Hill.
- Linderoth J, Jerkeman M, Cavallin-Stahl E, Kvaloy S, Torlakovic E. Immuno-
 histochemical expression of CD23 and CD40 may identify prognostically fa-
 vorable subgroups of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma
 Group Study. *Clin Cancer Res.* 2003;9:722–728.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report
 of committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with
 Hodgkin's disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-36.
- Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic
 and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and
 immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow*

- Transplantation 2010; 45(2): 219-234.
- Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, et al. Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med.* 2004;350:1828–1837
- Lossos IS, Morgansztern D. Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:995–1007.
- Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 400-408.
- Maurizio martelli ,anres J.M ferreri,Claudio Agostinelli,Alice Di Rocco,Michael Pfreundschuh,Stefano A. Pileri Diffuse large B cell Lymphoma Clinichal rewiews inOncology/hematology 2013
- Melynk A, Rodriguez A, Pugh W, Cabannillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma Classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89(12): 4514-4520
- Mitterlechner T, Fiegl M, Mühlböck H, Oberaigner W, Dirnhofer S, Tzankov A. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. *J Clin Pathol* 2006; 59: 48–55.
- Mok TS, Steinberg J, Chan AT, Yeo WM, Application of the International Prognostic Index in a study of Chinese patients with non-Hodgkin's lymphoma and a high incidence of primary extranodal lymphoma. *Cancer* 1998; 82: 2439- 2448.
- Nagela S, Hirschmanna P, Dirnhofer S. Coexpression of CD44 variant isoforms and receptor for hyaluronic acid-mediated motility (RHAMM, CD168) is an International Prognostic Index and C-MYC gene status independent predictor of poor outcome in diffuse large B-cell lymphomas. *Experimental Hematology* 2010;38:38–45.
- Nasr LA, Tawfik HN, El-Einen MA. Lymphoreticular tumors and leukemias in Egypt. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 1619-1621
- National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's Lymphomas: the national comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology, version 1.2007;March 2, 2007. (<http://www.nccn.org>) (07.01.2010 giriş)
- Nicolaides C, Fountzilias G, Zoumbos N, Skarlos D, Kosmidis P, Pectasides D, et al. Diffuse large cell lymphomas: identification of prognostic factors and validation of the international non-Hodgkin's lymphoma prognostic index. *Oncology* 1998; 55: 405-415.
- Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood.* 2007;109: 4930–4935.
- Offit K, Lo Coco F, Louie DC, et al: Rearrangement of the bcl-6 gene as a prognostic marker in diffuse large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 331:74-80.

- Pamuk GE, Harmandar F, Harmandar O, Turgut B, Tekgündüz E, Demir M, et al. Non-Hodgkin lenfoma vakalarımızın klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Int. J. Hematol. Oncol.* 2006; 4(16): 185-194.
- Pasqualucci L, Migliazza A, Fracchiolla N, William C, Neri A, Baldini L et al. BCL-6 mutations in normal germinal center B cells: evidence of somatic hypermutation acting outside Ig loci. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95(20):11816-21.
- Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good- prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituksimab:an exploratory analysis of the Mabthera International Trial group (MinT) study. *Lancet Oncol* 2008;9:435-44
- Phan J, Mazlom A, Medeiros LJ, Zreik TG, Wogan C, Shihadeh F, Rodriguez MA, Fayad L, Fowler N, Reed V, Horace P, Dabaja BS Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy 2010
- Phan RT, Saito M, Basso K, Niu H, Dalla-Favera R. BCL6 interacts with the transcription factor Miz-1 to suppress the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 and cell cycle arrest in germinal center B cells. *Nat Immunol* 2005 Oct; 6(10): 1054-60.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540–1545.
- Redonda G Miller, Bimal H. Ashar Stephen D. Sisson the John Hopkins internal medicine board review 2010
- Reiser M, Josting A, Soltani M, Staib P, Salzberger B, Diehl V, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphoma in adults: clinicopathological characteristics, response to treatment and prognostic factors. *Leukemia & Lymphoma* 2002; 43(4): 805-811.
- Rodriguez J, Cabanillas F, McLaughlin P. Serum $\beta 2$ microglobulin improves the prognostic discrimination of the International Prognostic Index (IPI). *Ann Oncol* 1999; 3:190- 197.
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:1937-1947
- Roswall N, Olsen A, Christensen J, Rugbjerg K, Mellekjær L. Social inequality and incidence of and survival from Hodgkin lymphoma, non- Hodgkin lymphoma and leukaemia in a population-based study in Denmark, 1994–2003. *European Journal Of Cancer* 2008; 44: 2058–2073.
- Rotaru I, Gaman GD, Stanescu C, Gaman AM Evaluation of parameters with potential prognosis impact in patients with primary gastric diffuse large B-cell lymphoma (PG-DLBCL). 2014

- Ruacan Ş. THD, AHO sınıflamasına genel bakış epidemiyoloji ve türkiye dökümü klinisyen patolog ortak lenfoma kursu 2004 Mart 14-17
- Rueda A, Sabin P, Rifa J, et al. R-CHOP14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma younger than 70 years: a multicentre, prospective study. *Hemato Onco* 2008;26:27-32
- Salmon JS, Thompson MA, Arildsen RC, Greer JP. Non-Hodgkin's lymphoma involving the liver: clinical and therapeutic considerations. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6: 273–280.)
- Santini G, Salvagno L, Leoni P, Chisesi T, De Souza C, Sertoli MR, et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2796–2802.
- Sarpel SC, Paydaş S, Tuncer I, Varınlı S, Koksall M, Akoglu T. Non-Hodgkin's Lymphomas in Turkey. *Cancer* 1988; 62: 1653-1657.
- Sehn L, Berry B, Chhanabhai. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994
- Shen HM, Peters A, Baron B, Zhu X, Storb U. Mutation of BCL-6 gene in normal B cells by the process of somatic hypermutation of Ig genes. *Science* 1998 Jun 12;280 (5370) :1750 -2
- Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
- Shipp MA. Prognostic factors in aggressive nonHodgkin's lymphoma: who has —high-risk disease? *Blood* 83(5): 1165-1173; 1994.
- Sjö LD, Poulsen CB, Hansen M, Moller MB, Ralfkiaer E. Profiling of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry: identification of prognostic subgroups. *Eur J Haematol* 2007; 79: 501-507.
- Spagnolo DV, Ellis DW, Juneja S, Leong AS, Miliuskas J, Norris DL et al. The role of molecular studies in lymphoma diagnosis: a review. *Pathology* 2004;36(1):19-44
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
- Strehl J, Mey U, Glasmacher A, Djulbegovic B, Mayr C, Gorschlüter M, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica* 2003; 88: 1304–1315.
- Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Thiede C, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 50: 19–24.
- Suzuki K Terui Y Nishimura N Mishima Y sakajiri S Yokoyama M, Takahashi S,

- Tsuyama N, Takeuchi K, Hatake K Prognostic value of C-reactive protein, lactase dehydrogenase and anemia in recurrent or refractory aggressive lymphoma. 2013
- Swan F, Velasquez WS, Tucker S. A new serologic staging system for large- cell lymphomas based on initial β 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1518-1527.7
- Temmin L, Baker H, Amanguno H, Madda JP, Sinowatz F. Clinicopathological features of extranodal lymphomas: Kuwait experience. *Oncology* 2004; 67: 382–38
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329:987–994.
- Tropan KT, Schlick K, Deutsch A, Melchardt T, Egle A, Stojakovic T, Beham- Schim C, Weiss L, Neureiter D, Wenzl K, Greil R, Neumeister P, Pichler M.C-reactive protein level is a prognostic indicator for survival and improves the predictive ability of the R-IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. 2014
- Toth df,raderer m,wadsak w,karanikas B2 microglobulin as a diagnostic parameter in non-hodgkin lymphoma :a comparative study with fdg-pet 2013
- Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 400-408.
- Türk hematoloji derneği ulusal tanı ve tedavi klavuzu Yaygın büyük b hücreli lenfoma 2012
- Uzurov Dinic V, Savic A, Lazarevic T, Cemerikic-Martinovic V, Agic D, Popovic S Prognostic factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma 2009
- Vitolo U, Cortellazzo S, Liberati AM, Freilone R, Falda M, Bertini M, et al. Intensified and high dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor and autologous stem cell transplantation support as first line therapy in high risk large cell lymphoma.*J Clin Oncol* 1997; 15: 491-498.
- Walter siegenthaler ,MD differential diagnosis in internal medicine 2008
- Wan JJ. Zhou JL, Liu ZB , Xueg Clinichal outcome of 489 patients with diffus large B cell lymphoma and associated faktors 2014
- Wanh HT, yanh B Cai LL Ra HH, Zhang WY, Zhu HL, Yang Y, Li SX, Fan H, Chi XH, Yu RL, Zhang F, Li BL, Lin J, Zai B, Yao SQ, Lu XC Analysis for clinicopathological features, therapy and prognosis of 30 elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma.2014.
- Wilder RB, Rodriguez MA, Medeiros LJ, Tucker SL, Ha CS, Romaguera JE, et al. International prognostic index-based outcomes for diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer* 2002; 94: 3083-3088.
- William F. Kern MD PDQ HEMATOLOJİ 2005
- Wu G, Keating A. Biomarkers of potential prognostic significance in Diffuse Large B-

- cell lymphoma. *Cancer* 2006; 106:247-57.
- Yamaç K. Hodgkin-dışı lenfoma. İçinde İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (yazarlar). İç hastalıklar. Ankara: Güneş Kitapevi, 2003: 1913-1928
- Yang B, Zhu J, Zhang W, Zhang YT, Wang XP, Mang SN. Clinical characteristics and prognosis of diffuse large B CELL LYMPHOMA 2005
- Ye BH, Cattoretti G, Shen Q, Zhang J, Hawe N, Leung C et al. The BCL-6 proto-oncogene controls germinal-centre formation and Th2-type inflammation. *Nat Genet* 1997 Jun; 16(2): 161-70.
- Yoo C, Kim S, Sohn BS, Kim JE, Yoon DH, Huh J, Lee DH, Kim SW, Lee JS, Suh C Modified number of extranodal involved sites as a prognosticator in R-CHOP-treated patients with disseminated diffuse large B-cell lymphoma. 2010
- Zahm SH, Weisenburger DD, Holmes FF, Cantor KP, Aaron Blair A. Tobacco and non-Hodgkin's lymphoma: combined analysis of three case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 159–166.
- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M et al. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2373- 80.
- Zinzani PL, Broccoli A, Stefoni V, Musuraca G, Abruzzese E, De Renzo A, Cantonetti M, Bacci F, Baccarani M, Pileri SA Immunophenotype and intermediate-high international prognostic index score are prognostic factors for therapy in diffuse large B-cell lymphoma patients. 2010

7. ÖZGEÇMİŞ

DOĞUM YERİ: Giresun
DOĞUM TARİHİ: 23.11.1985
GÖREV YERİ: Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
YABANCI DİL: İngilizce
E-POSTA ADRESİ: dr_aysecamci@hotmail.com

TARİH	AKADEMİK EĞİTİM
2000-2003	Ordu Fen Lisesi
2003-2009	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
2010-	Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Asistan Doktor

İŞ TECRÜBESİ

2009-2010	Kocaeli/Gölcük Devlet Hastanesi Acil Servis'te pratisyen hekimlik
-----------	---