



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI HASTALARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI İLE LENFOSİT/MONOSİT
ORANININ İPİ SKORU İLE İLİŞKİSİ, PROGNOZ, TEDAVİYE
YANIT VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Meltem DEMİRTAŞ GÜLMEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2019



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI HASTALARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI İLE LENFOSİT/MONOSİT ORANININ İPI
SKORU İLE İLİşKİSİ, PROGNOZ, TEDAVİYE YANIT VE SAğKALIM
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Meltem DEMİRTAş GÜLMEZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Oktay BİLGİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2019

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana çok şey öğreten eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım Prof. Dr. Oktay BİLGİR'e,

Bana iyi bir hekim ve iyi bir insan olmak adına öğrettikleri her şey için tüm hocalarıma, asistanlığa başladığım ilk günlerden beri sevecenliği ile kliniğimizi ve dahiliyeyi bize sevdiren Doç. Dr. Arif YÜKSEL'e, bütün emekleri için Prof. Dr. Ülkü ERGENE'ye, bilimsellik anlayışına kattığı bakış açısı için Doç. Dr. Erhan TATAR'a, tüm öğrettikleri ve güler yüzü için Doç. Dr. Çiğdem ÖZKAN'a ve diğer tüm hocalarıma,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm uzmanlarımıza,

Artık ailemin bir parçası gibi hissettiğim, 4 yıl gibi uzun bir süreçte sayısız nöbetlerimi paylaştığım, beraber uykusuz kaldığım, beraber güldüğüm, eğlendiğim, beraber üzüldüğüm benim için çok kıymetli eş kıdemlerim Dr. Ege Karamancı'ya, Dr. Gizem Yıldırım'a, Dr. Müge Doksan Sevinçok'a, Dr. Berkant Usoğlu'na, Dr. Nuri Yurtman'a bana kattıkları her şey için,

Ekip olmayı en başta kendilerinden öğrendiğim, her zaman iyi ki varlar dediğim sevgili hemşirelerimize ve bütün çalışma arkadaşlarımıza,

Mesleki anlamda başarılarımın mimarları olan bana hayata hep umutla bakmayı öğreten ilk öğretmenim olan canım babama, her koşulda yanımda olan beni anlayan ve destekleyen canım anneme, her zaman kalplerimizin beraber attığı, en yakınlarım canım kız kardeşlerime,

Tanıştığımız günden beri hiçbir konuda benden sevgisini ve desteğini esirgemeyen, tezimin bütün aşamalarına bilgisi ile katkı sağlayan canım eşim Dr. Abdurrahman Gülmez'e çok teşekkür ederim.

Dr. Meltem DEMİRTAŞ GÜLMEZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Etiyoloji	4
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Sınıflandırma	7
2.1.5. Klinik	8
2.1.6. Tanı ve Evreleme	9
2.1.7. Prognostik Faktörler	11
2.1.8. Tedavi	14
2.1.8.1. Erken Evre Hastalıkta Tedavi	14
2.1.8.2. İleri Evre Hastalıkta Tedavi	15
2.1.8.3. Primer Dirençli veya Tekrarlayan Hastalıkta Tedavi	16
2.2. TÜMÖRLERE KARŞI İMMUN YANITLAR	17
2.2.1. Tümör Reddi	17
2.2.2. Tümörlerin İmmun Yanıttan Kaçış Mekanizmaları	18
2.2.3. Kanser Mikroçevre İlişkisi	19

2.2.4. İnflamasyon ve Kanser.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1.İstatiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	62
8. KAYNAKLAR.....	63
8. ÖZGEÇMİŞ	74
9.EKLER.....	76

KISALTMALAR

ABH	: Aktive B hücreli
AKHN	: Allojeik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
ASH	: Antijen sunan hücre
BEAM	: Karmustin, etoposid, ARA-C, melfalan
CAR-T	: Kimerik antijen reseptörü T
CEOP	: Siklofosfamid, Etoposid, Vinkristin, Prednizon
CEPP	: Siklofosfamid, Etoposid, Prokarbazin, Prednizon
CHOP	: Siklofosfamid, Adriamisin, Vinkristin, Metilprednisolon
CRP	: C-Reaktif Protein
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DHAP	: Deksametazon, sitozin arabinozid, sisplatin
DHL	: Double hit lenfoma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein Barr Virüs
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EPOCH-R	: Etoposid, doksorubisin, vinkristin, siklofosfamid ve prednizon artı rituksimab
ESHAP	: Etoposit, Metilprednisolon, Sitarabin, Sisplatin
FDG	: Florodeoksiglukoz
GDP	: Gempitabin, Dekzametazon, Sisplatin
GEP	: Gen ekspresyon profili
GMBH	: Germinal merkez B hücreli
GS	: Genel sağkalım

Hb	: Hemoglobin
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDL	: Hodgkin Dışı Lenfoma
HHV	: Human Herpes virusu
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virusü
HL	: Hodgkin Lenfoma
HTLV	: Human T-Hücreli Lösemi Virusü
ICE	: İfosfamid, Karboplatin, Etoposit
IPI	: Uluslararası Prognostik İndeks
KİT	: Kemoimmunoterapi
KT	: Kemoterapi
KY	: Kısmi yanıt
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LMO	: Lenfosit monosit oranı
MDSC	: Myeloid kökenli süpresör hücreler
MLO	: Mutlak lenfosit sayısı
MMO	: Mutlak monosit sayısı
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NOS	: Başka türlü sınıflandırılmamış
OKHN	: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli
PEP-C	: Prednizon, etoposid, prokarbazin ve siklofosfamid
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PH	: Progresif hastalık
PS	: Progresyonsuz sağkalım

R-ACVBP	: Rituksimab, doksorubisin, siklofosfamid, vindesin, bleomisin ve prednizon
R-CHOP	: Rituksimab, Siklofosfamid, Adriamisin, Vinkristin, Metilprednisolon
R-DHAP	: Rituksimab, Dekzametazon, Sisplatin, Sitarabin
R-IPI	: Revize International Prognostic Indeks
ROC	: Receiver Operating Characteristics
RT	: Radyoterapi
SH	: Stabil hastalık
SSS	: Santral sinir sistemi
STL	: Sitotoksik T lenfosit
TAM	: Tümör ilişkili makrofaj
TİL	: Tümörü infiltre eden lenfosit
TY	: Tam yanıt
WHO	: World Health Organisation
YDK	: Yüksek Doz Kemoterapi

TABLO LİSTESİ

TABLO 1 : DSÖ 2016-DBBHL: VARYANTLAR, ALT GRUPLAR	7
TABLO 2 : DSÖ 2016-DBBHL SINIFLAMASI.	8
TABLO 3 : GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ ANN ARBOR EVRELEME SİSTEMİ (LUGANO SINIFLAMASI).	10
TABLO 4 : IPI SKORLAMASINDA KULLANILAN PARAMETRELER	11
TABLO 5 : BRİTİSH COLUMBİA KANSER MERKEZİ IPI'YE GÖRE DBBHL HASTALARININ RİSK VE SAĞKALIM DURUMLARI.	12
TABLO 6 : BRİTİSH COLUMBİA KANSER MERKEZİ R-IPI'YE GÖRE DBBHL HASTALARININ RİSK VE SAĞKALIM DURUMLAR.....	13
TABLO 7 : ECOG (DOĞU ONKOLOJİ İŞBİRLİĞİ GRUBU) PERFORMANS DURUMU.	22
TABLO 8 : LUGANO GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ YANIT KRİTERLERİ.	24
TABLO 9 : DBBHL TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DAĞILIMI	27
TABLO 10 : DBBHL TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DAĞILIMI	28
TABLO 11 : DBBHL TANILI HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARININ DAĞILIMI.....	30
TABLO 12 : DBBHL TANILI HASTALARIN IPI VE R-IPI'YE GÖRE RİSK DAĞILIMLARI.....	31
TABLO 13 : DBBHL TANILI HASTALARIN YAŞAMA VE TEDAVİYE YANIT DURUMU	32
TABLO 14 : DBBHL TANILI HASTALARDA GS VE PS'I ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	35

TABLO 15 : DBBHL TANILI HASTALARIN PROGNOTİK SKORLARININ SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ.....	36
TABLO 16 : DBBHL TANILI HASTALARDA NLO DAĞILIMI.....	41
TABLO 17 : NLO’NUN DBBHL TANILI HASTALARIN ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİ	44
TABLO 18 : DBBHL TANILI HASTALARDA LMO DAĞILIMI.....	45
TABLO 19 : LMO’NUN DBBHL TANILI HASTALARIN ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİ	49
TABLO 20 : DBBHL TANILI HASTALARDA GENEL SAĞKALIMI VE PROGRESYONSUZ SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN TEK DEĞİŞKENLİ COX REGRESYON ANALİZİ İLE İNCELENMESİ	51
TABLO 21 : DBBHL TANILI HASTALARDA NLO İLE İLİŞKİLİ GENEL SAĞKALIMI VE PROGRESYONSUZ SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ÇOK DEĞİŞKENLİ COX REGRESYON ANALİZİ İLE İNCELENMESİ	52

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1 : HANS ALGORİTMASI.....	6
ŞEKİL 2 : TÜMÖRLERE KARŞI CD8 + T HÜCRE YANITLARININ BAŞLATILMASI, ABUL K. ABBAS'IN TEMEL İMMUNOLOJİ, İMMUN SİSTEM İŞLEVLERİ VE BOZUKLUKLARI KİTABINDAN UYARLANMIŞTIR.....	18
ŞEKİL 3 : HASTALARIN GENEL SAĞKALIM GRAFİĞİ	33
ŞEKİL 4 : HASTALARIN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM GRAFİĞİ	33
ŞEKİL 5 : IPI RİSK GRUPLARINA GÖRE GENEL SAĞKALIM GRAFİĞİ	36
ŞEKİL 6 : IPI RİSK GRUPLARINA GÖRE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM GRAFİĞİ	37
ŞEKİL 7 : R-IPI RİSK GRUPLARINA GÖRE GENEL SAĞKALIM GRAFİĞİ	37
ŞEKİL 8 : R-IPI RİSK GRUPLARINA GÖRE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM GRAFİĞİ	38
ŞEKİL 9 : 1.BASAMAK TEDAVİDE 6-8 KÜR R-CHOP VEYA 3 KÜR R- CHOP+RT VERİLMESİNİN GENEL SAĞKALIMA ETKİSİ	39
ŞEKİL 10 : 1.BASAMAK TEDAVİDE 6-8 KÜR R-CHOP VEYA 3 KÜR R-CHOP+RT VERİLMESİNİN PROGRESYONSUZ SAĞKALIMA ETKİSİ.....	39
ŞEKİL 11 : 1.BASAMAK TEDAVİ YANITININ GENEL SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ	40
ŞEKİL 12 : NLO' NUN EŞİK TESPİTİ İÇİN DEĞERLERİN DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜK DAĞILIMI	41
ŞEKİL 13 : NLO VE IPI SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	42
ŞEKİL 14 : NLO'NUN GENEL SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ	43

ŞEKİL 15 : NLO’NUN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ	43
ŞEKİL 16 : LMO' NUN EŞİK TESPİTİ İÇİN DEĞERLERİN DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜK DAĞILIMI.....	45
ŞEKİL 17 : LMO VE IPI SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ	46
ŞEKİL 18 : LMO’NUN GENEL SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ.....	47
ŞEKİL 19 : LMO’NUN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İLE İLİŞKİ	48
ŞEKİL 20 : STANDART IPI, R-IPI, NLO VE LMO’NUN ÖN GÖRME DEĞERLERİNİN ROC ANALİZİ İLE KARŞILAŞTIRIMASI	50



ÖZET

DIFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI İLE LENFOSİT/MONOSİT ORANININ IPI SKORU İLE İLİŞKİSİ, PROGNOZ, TEDAVİYE YANIT VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Diffüz Büyük B hücreli lenfomalar (DBBHL) heterojen klinik gösteren ve tedavisiz kaldığında genellikle agresif seyreden malignitelerdir. Hastalığın prognozunu belirlemek için sıklıkla IPI (Uluslararası prognostik indeks) kullanılmaktadır. Ancak bir monoklonal antikor olan rituksimab sonrası dönemde IPI'nin öngörme gücünün azaldığı düşünülmektedir. Bu nedenle gen ekspresyon profili, konak immunitesi ve tümör mikroçevresi ile ilgili farklı prognostik belirteçler araştırılmaktadır. Lenfositlerin tümör reddi ve regresyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Monositler ise tümör ilişkili makrofajlara dönüşebilir ve bazı durumlarda tümör gelişimine neden olabilirler. Tümör mikroçevresinde nötrofil fazlalığı aşırı inflamasyona bu da tümör gelişimine neden olabilir. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ile lenfosit monosit oranı (LMO) konak immunitesini temsil eden, bu temel hücrelerden türetilen kolay ve ucuz prognostik göstergelerdir. Çalışmamızda DBBHL tanılı hastalarda NLO ve LMO'nun prognostik öneminin tedavi ve sağkalıma etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda rituksimab bazlı tedavi alan 139 DBBHL tanılı hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Prognostik faktörlerin Kaplan Meier analizi ile sağkalıma etkileri incelendi. ROC analizi ile NLO ve LMO kestirim değerleri bulundu. Bu oranların IPI ile korelasyonu ve tedavi yanıtına etkisine bakıldı. Tek ve çok değişkenli Cox analizlerinde sağkalımı öngörme güçleri incelendi.

Bulgular: Öngörme kestirim değerleri NLO için:2,90, LMO için:2,40 bulundu. Genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalımın (PS) $NLO \geq 2,90$ ve $LMO < 2,40$ olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kötü olduğu görüldü. Diğer prognostik faktörler ile yapılan çok değişkenli Cox analizinde GS'yi belirlemede ECOG (Eastern cooperative oncology group) performans skoru, albumin ve NLO, PS'yi belirlemede ECOG performans skoru, albumin, kemik iliği tutulumu bağımsız prognostik gösterge saptandı. NLO, LMO, IPI ve R-IPI ile yapılan ROC analizinde NLO'nun ölümü öngörmede en üstün belirteç olduğu görüldü.

Sonuç: NLO ve LMO'nun ucuz, kolay ve her hastada çalışılıyor olması, konak immunitisini de göstermesi büyük avantaj sağlamaktadır. NLO'nun ve hatta geliştirilmesi durumunda LMO'nun da prognozu ve sağkalımı öngörmede kullanılabileceği görülmüştür. Tüm bu göstergeler umut vericidir.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B hücreli lenfoma, DBBHL, IPI, R-IPI, NLO, LMO

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE AND LYMPHOCYTE/MONOCYTE RATIO ON PROGNOSIS, TREATMENT RESPONSE, SURVIVAL IN PATIENTS WITH DIFFUSED LARGE B CELL LYMPHOMA, AND THE RELATIONSHIP BETWEEN THESE RATIOS AND IPI SCORE

Aim: Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL) is a tumor with heterogeneous clinics and is usually aggressive when left untreated. IPI (International Prognostic Index) is often used to determine the prognosis of the disease. However, it is thought that the predictive power of IPI decreases in the post-rituximab, a monoclonal antibody. Therefore, different prognostic markers related to gene expression profile, host immunity and tumor microenvironment are being investigated. Lymphocytes have been shown to play a role in tumor rejection and regression. Monocytes can turn into tumor-associated macrophages and in some cases, lead to tumor growth. Excess neutrophils in the tumor microenvironment may cause inflammation and tumor development. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte monocyte ratio (LMR) represent easy and inexpensive prognostic indicators derived from these basic cells, representing host immunity. In this study, we aimed to evaluate the effect of prognostic significance of NLR and LMR on treatment and survival in patients with DLBCL.

Materials and Methods: In this study, the data of 139 patients with DLBCL who received rituximab-based treatment were evaluated retrospectively. The effects of prognostic factors on survival were analyzed by Kaplan Meier survival analysis. NLR and LMR cut-off value were found by ROC analysis. The correlation of these rates with IPI and the effect of treatment response were evaluated. Their predictive strengths were analyzed in univariate and multivariate Cox analyzes.

Results: Prediction cut-off values (ratio) were found to be 2.90 for the NLR and 2.40 for the LMR. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were found to be statistically significant in the group with $\text{NLR} \geq 2.90$ and $\text{LMR} < 2.40$. In multivariate Cox analyzes with other prognostic factors; ECOG (Eastern cooperative oncology group) performance score, albumin and NLR were found as prognostic indicators in determining overall survival. In addition, ECOG performance score, albumin and bone marrow involvement were independent prognostic indicators in determining progression-free survival.

Conclusion: It is a great advantage that NLR and LMR are cheap, easy and routine in every patient and can show host immunity. NLR can be used to predict prognosis and survival and LMR will be used when developed. All of these studies are hope for the future.

Key Words: Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL, IPI, R-IPI, NLR, LMR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar immün sistemden köken alan lenfoid malignitelerdir. Hodgkin dışı lenfoma (HDL) bir grup heterojen özellikte lenfomayı temsil eder. HDL'ler hematolojik maligniteler içerisinde en sık görülenidir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma ise (DBBHL) en sık görülen alt tiptir ve gelişmiş ülkelerde tüm HDL'lerin %25-30'unu oluşturur. Tedavi edilmediğinde DBBHL'nin 1 yıllık sağkalım oranının %50 olduğu bilinmektedir. Sık görülen ve ölümcül olan bu kanser türünü anlamak için hekimler ve bilim insanları yoğun uğraş göstermektedir. Bu nedenle farklı skorlama sistemleri ve birçok prognostik belirteç gündeme gelmektedir. Lenfomalı hastaların klinik seyrinde görülen değişkenlik nedeniyle her hastaya özgü verilerin iyi ve doğru yorumlanması gerekmektedir. Hastalığın prognozunu öngörme, seyri ve tedavi şemasını belirlemede ve hastaların takibinde bu durum oldukça önemlidir.

Bu amaçla 1993 yılında prognozu belirlemek adına Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skorlama sistemi oluşturulmuştur (1). IPI skoru yaş, Ann-Arbor evresi, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, ve ektranodal tutulum varlığına göre belirlenmekte ve her kategori 1 puan olarak risk grupları belirlenmektedir (1). Yapılan araştırmalarda bu skorlama sisteminin prognozu öngörmeye başarılı olduğunu saptanmıştır.

Bir monoklonal CD20 antikoru olan rituksimabın keşfi ve kullanıma girmesinden sonra ilaç DBBHL tedavisinde kullanılan en önemli tedavilerden biri konumuna gelmiştir. Daha öncesinde sadece antrasiklin bazlı tedavi rejimleri kullanılırken tedaviye rituksimabın eklenmesi sonucu sağkalımın şekilde iyileştiği görülmüştür (2). Rituksimab sonrası dönemde IPI'nin prognozu öngörmeye yetersiz kaldığının düşünülmesi üzerine skorlama sistemi geliştirilmiş ve R-IPI (Revize Uluslararası Prognostik İndeks) oluşturulmuştur (3). Aynı zamanda National Comprehensive Cancer Network-IPI (NCCN-IPI) skorlama sistemi türetilmiş ve IPI'den farklı olarak LDH düzeyinin de derecelendirilmiş, ektranodal tutulum bölgesi ve yaş aralığı kriterlere dahil edilmiştir. Daha sonrasında R-IPI ve NCCN-IPI'nin IPI'ye göre prognozu öngörmeye daha çok başarılı bulunmuştur (3,4).

IPI'nin prognozu öngörmedeki göreceli başarısızlığının ardından bu konudaki yeni prognostik gösterge araçlarının arayışı devam etmiştir.

DBBHL tanılı hastalarda oluşturulan gen ekspresyonu profiline dayanan prognostik tasarımlar; sağkalım sonuçlarının sadece klinik parametrelerin değil, tümör mikroçevre etkiletişimini düzenleyen moleküllerin ve genlerin de rol oynadığını göstermiştir. Hastaların genetik profilinin prognozu öngörebileceği vurgulansa da maliyet ve teknik sınırlamalar nedeniyle rutin pratikte uygulanması zordur. Bu bilgiler ışığında tam kan sayımında ölçülen hücre sayılarının prognoz tahmininde kullanılması mümkün olan en ucuz ve etkili yol olduğu ve bu belirteçlerinin prognostik faktör olarak kullanılabilirliği bir süredir çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmaktadır.

Bir inflamasyon belirteci olarak, mutlak nötrofil sayısı daha öncesinde maligniteli hastalarda sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (5,6). Bunun nedeni kronik inflamasyonun tümörögenезisi tetikleyebileceği, kanser oluşum sürecinde nötrofillerden üretilen IL-10, IL-2, TNF alfa gibi sitokinlerin tümör büyümesi için elverişli bir mikroçevre oluşturabileceği ile açıklanmaktadır (7–9). Bunun tersine lenfositler kanser hücrelerine sitotoksik yanıtlarla savaşırlar (10). Ek olarak, immün sistemde görev alan ve tümör mikroçevresinin bir parçası olarak düşünülen monositlerden farklılaşan tümör ilişkili makrofajların (TAM) anti-tümör etkinliği baskılayabileceği, tümörün ilerlemesini kolaylaştırabileceği savunulmaktadır (11). Bu nedenle monosit sayısının artışının solid tümörlü ve lenfomalı hastalarda kötü prognostik faktör olduğu düşünülmektedir.

Kan hücrelerinden türetilen nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve lenfosit sayısının monosit sayısına bölünmesi ile elde edilen lenfosit monosit oranı (LMO) çeşitli benign ve malign hastalıklarda prognozu öngörebilmesi ile ilgili yapılmış bir çok çalışma mevcuttur (12–16). Yukarıda anlatılan sebeplerden dolayı yüksek nötrofil ve monosit ile düşük lenfosit düzeylerinin kanser hastalarında tümör mikroçevresinin etkilemesine dayanan biyolojik gerekçeler NLO ve LMO'nun dayanağıdır. DBBHL'de de NLO ve LMO'nun kullanılabilirliği araştırılmış ve bağımsız prognostik faktör olduğu öne sürülmektedir (17,18). Biz mortalitesi yüksek olan bu kanserin davranışını

öngörebilmek ve literatüre katkıda bulunmak adına hematoloji kliniğimizdeki 2008-2019 yılları arasında izlenen DBBHL tanılı hastaları incelemeyi amaçladık. Dışlama kriterlerini dikkate aldıktan sonra çalışmaya 139 hasta dahil ettik.

Hastaların tanı anındaki klinik özelliklerini, 1.basamak tedaviye yanıtlarını, nüks ve sağkalım durumlarını inceledik. Bununla beraber hastalarımızda prognozu öngörmede IPI, R-IPI gibi skorlama sistemleri ve diğer prognostik faktörlerin sağkalım ile ilişkisini inceledik. Çeşitli çalışmalarda bağımsız prognostik faktör olduğu savunulan NLO ve LMO'nun bizim hasta grubumuzda IPI skoru ile beraber diğer bağımsız prognostik faktörlerle ilişkilerini ve sağkalımı öngörmedeki gücünü incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

2.1.1. Epidemiyoloji

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma en yaygın görülen lenfomadır ve tüm dünyadaki HDL'lerin yaklaşık % 25-30'unu oluşturmaktadır. Avrupa'da 100.000 de 5'iken, Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de, DBBHL insidansı yılda 100.000 de 7 olarak görülmektedir (19,20). Diğer HDL'de olduğu gibi hastalık erkek cinsiyette (%55) kadın cinsiyete (%45) göre daha sık görülmektedir. (20). Hastalığın insidansı yaşla artar ve ortalama tanı yaşı 64'dür (21). Bu yaşın üzerinde insidanda belirgin artış saptanmaktadır. 35-60 yaş arasında insidans 0,3/100.000/yıl iken, 80-84 yaş arasında 26,6/100.000/yıldır (22).

2.1.2. Etiyoloji

DBBHL etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Genellikle de novo görülür ancak marjinal zon lenfoması, kronik lenfositik lösemi, folliküler lenfoma gibi daha düşük dereceli, indolen seyirli lenfomaların transformasyonu ile de oluşabilmektedir (23,24). Birçok olguda risk faktörleri tanımlanmamıştır.

HDL'lerin etiyojisinde risk faktörleri; çevresel etkenler, sitogenetik anormallikler, kimyasal maddelere maruziyet (örneğin; gübreler, vinil klorid, organik solventler, pestisitler), kemoterapi, radyoterapi, lenfomayla ilişkilendirilmiş mikroorganizma enfeksiyonları (örneğin; Hepatit C, H.pylori, HIV, HHV-8, EBV), konjenital immun yetmezlikler (örneğin; şiddetli kombine immün yetmezliği, Wiskott-Aldrich sendromu, yaygın değişken immün yetmezlik) ve edinilmiş immün yetmezlikler (örneğin; AIDS, ilaçla ilişkili immunsupresyon), kronik inflamatuvar hastalıklardır (örneğin; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, sjögren) ve DBBHL etiyojisinde de rol oynamaktadır (24–28).

2.1.3. Patogenezi

DBBHL'nin patogenezi, germinal B hücre kaynaklı bir malign klonun dönüşümü ve yayılması ile oluşan kompleks, çok aşamalı bir olaydır. DBBHL'lerin histolojik görüntüsünde bazofilik sitoplazmaya sahip ve belirgin nükleollü büyük B lenfositler görürüz. Bu hücreler dağınık bir büyüme modeline sahiptir ve proliferasyon yetenekleri fazladır (29). DBBHL hücreleri immunhistokimyasal olarak CD20, CD22, CD79a, CD19 gibi B hücre yüzey antijenlerini ifade eder (29).

DBBHL'lerin patogenezi genetik anormallikler olduğu düşünülmektedir, ancak özgü veya tanı koydurucu olan tek bir sitogenetik değişiklik görülmez ve çoklu genetik anormallikler görülebilir. En karakterize genetik lezyonlar BCL 6 , BCL 2 ve MYC genlerinde yeniden düzenleme ile oluşan genetik lezyonlardır. Aynı zamanda DBBHL'de farklı HDL'lerde görülen genetik mutasyonlara da rastlanmaktadır (30,31). Bununla birlikte oksidatif stres ve epigenetik değişiklikler DBBHL patogenezi etkilidir (31). MYC ve BCL2 birlikteliği çift vurulu “double-hit” (DHL) veya MYC, BCL 2 ve BCL 6 birlikteliği üç vurulu “triple-hit” lenfoma olarak tanımlanmakta iken DSÖ 2016 sınıflaması double hit veya triple hit lenfomayerine MYC ve BCL 2 ve/veya BCL 6 birlikteliği için yüksek dereceli B hücreli lenfoma terimini kullanmıştır (32). Sınıflandırmalarda belirtilen subtiplere uymayan DBBHL vakalar DBBHL-NOS diye isimlendirilmektedir (32,33). Bu mutasyonların beraber görülmesinin olumsuz bir prognostik faktör olduğu ve R-CHOP KT'sine göre daha yoğun tedaviler gerektiği bilinmektedir (34,35). Bu nedenle ideal olarak DBBHL tanılı tüm hastalarda MYC, BCL 2 ve BCL 6'nın değerlendirilmesi önerilmektedir.

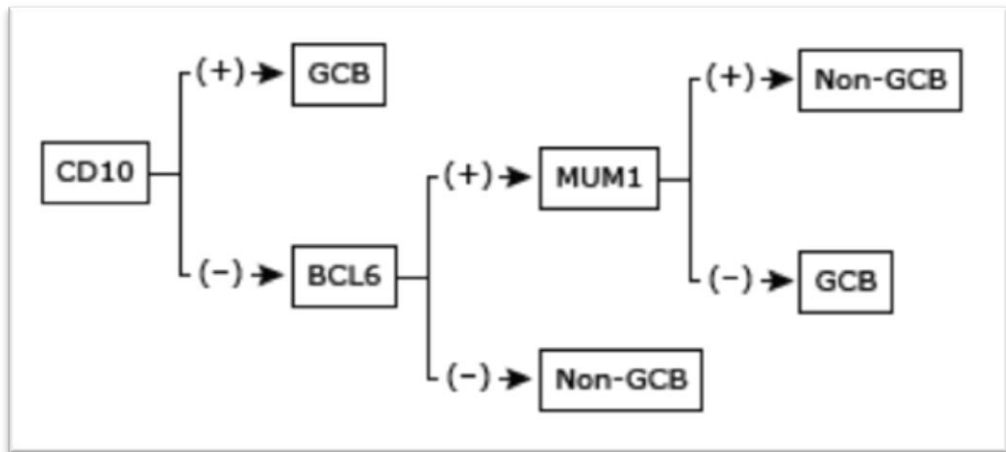
DSÖ 2016 yılında yaptığı revizyonla birlikte DBBHL'yı çeşitli morfolojik subtiplere ayırmıştır. Bu morfolojik subtiplerin başlıcalar sentroblastik, immünoblastik ve anaplastik DBBHL şeklindedir (32).

Gen ekspresyon profiline göz önüne alınarak yapılan sınıflandırmada Aktive B Hücre (ABH) benzeri ve Germinal Merkez B hücre (GMB) benzeri olmak üzere iki moleküler subtip kabul edilmiştir (36). Bu subtiplerden ABH'nin klinik gidişinin belirgin olarak daha kötü seyretmesi nedeni bu subtip için özgün tedavi modaliteleri için çalışmalar sürmektedir (37). GMBH'li DBBHL, farklılaşmanın germinal merkez

evresindeki B lenfositlerinden kaynaklanmaktadır. GMBH'li DBBHL'de tümör hücreleri GMBH göstergelerinin birçoğunu içerir ve prognostik faktörler göz önünde alındığında diğer iki gruba göre de daha iyi prognoza sahiptir (33). Germinal merkez ile plazma plazma hücresi arasındaki aşamada gelişen B lenfositlerinden kaynaklanan subtip ABH'dir. Bu gruptaki hastaların büyük çoğunluğunun yaşı 60'ın üstündedir ve hastaların performans durumları kötüdür (36). ABH'li DBBHL tipinde hücrelerin canlılığında ve proliferasyonunda nükleer faktör kappa B yolağının aktivasyonunun öneminin anlaşılması ile GEP (gen ekspresyon profili) araştırmalarının ileri dönemdeki tedavi hedeflerinin belirlenmesinde rol alabileceği düşünülmektedir. Fakat GEP analizi pahalı ve zor bir teknoloji olması nedeniyle rutin pratikte kullanılmamaktadır (39). Bu nedenle DBBHL tanısı için klinikte ucuz, kolay ve uygulanabilir olan immünohistokimyasal boyanma ile CD10, BCL-6, IRF-4/MUM-1 ekspresyon paternlerini saptadıktan sonra oluşturulan Hans algoritması kullanılmaktadır (39).

Bu algoritma basamakları; GMBH'li DBBHL ve GMBH-dışı DBBHL olarak gruplandırılmasını sağlar (Şekil 1) (36,39). Hans CP ve arkadaşları tarafından yapılan bu algoritma ile elde edilen sonuçlar GEP çalışmalarıyla %80 uyumlu bulunmuştur (39).

Subtipler 'Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 1 : Hans algoritması (39).

Tablo 1: DSÖ 2016-DBBHL: varyantlar, alt gruplar

Diffüz büyük B hücreli lenfoma-NOS	
En sık morfolojik varyantlar	Sentroblastik İmmünoblastik Anaplastik
Nadir morfolojik varyantlar	
Moleküler alt gruplar*	Germinal merkez B hücre benzeri (GMB) Aktive B hücre benzeri (ABH)
İmmünohistokimyasal alt gruplar	CD5 pozitif DBBHL Germinal merkez B hücre benzeri (GMB) Non-germinal merkez B hücre benzeri (non-GMB)
*Lenfoid neoplazilerin Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması 2016 revizyonunda değişikliğe uğrayan antiteler.	

2.1.4. Sınıflandırma

DSÖ lenfoid neoplaziler sınıflamasının 2016 revizyonunda 2008'den farklı olarak; yaşlılığın EBV pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoması alt grubunu, daha genç yaşlarda da görülebilmesi nedeniyle EBV pozitif DBBHL-NOS olarak düzenlemiştir (33). Ek olarak HHV8 ilişkili multisentrik Castleman hastalığı zemininde büyük B hücreli lenfoma sınıflaması yerine HHV8 pozitif DBBHL, başka türlü sınıflandırılmayan (NOS) başlığı kullanılmıştır (33). 2008 DSÖ sınıflamasında diğer bir subtip olan DBBHL ve Burkitt Lenfoma arası özellikler taşıyan, sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma, 2016 revizyonunda kaldırılmış ve iki subtip bunun yerini almıştır (33). Bunlardan biri MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 değişiklikleri içeren yüksek dereceli B hücreli lenfoma olarak isimlendirilmiş diğeri ise Yüksek dereceli B hücreli lenfoma-NOS olarak isimlendirilmiştir (32,33). DBBHL'lerin DSÖ 2016 revizyonuna göre sınıflaması 'Tablo 2' de yer almaktadır.

Tablo 2 : DSÖ 2016-DBBHL Sınıflaması (32).

DBBHL alt tipleri
T-hücrelerinden/histiyoitten zengin büyük B hücreli lenfoma
Primer santral sinir sisteminin diffüz büyük B hücreli lenfoması
Birincil kutanöz DBBHL, bacak tipi
EBV pozitif DBBHL, başka türlü sınıflandırılmamış (NOS)*
Büyük B hücreli diğer lenfomalar
Kronik inflamasyonla ilişkili DBBHL
Lenfomatoid granülomatozis
Birincil mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma
Plazmoblastik lenfoma
Primer effüzyon lenfoması
HHV8 pozitif DLBCL, başka türlü sınıflandırılmayan (NOS)*
Borderline Vakalar
Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 translokasyonları ile birlikte*
Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan (NOS)*
B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan (NOS), DBBHL ve klasik Hodgkin lenfoma arasındaki ara özelliklere sahip sınıflandırılmayan lenfoma
*2016 DSÖ sınıflamasında 2008'den revize edilen alt gruplar.

2.1.5. Klinik

DBBHL'li hastalar sağlık merkezlerine sıklıkla vücutlarının çeşitli yerlerinde fark ettikleri lenfadenomegaliler nedeniyle başvurmaktadır. Bu kitleler batin, boyun, ve mediastende olabildiği gibi vücudun herhangi bir yerinde de oluşabilir (40).

Hastalık daha çok lenf nodu tutulumu ile seyreder ancak %40 hastada ektranodal tutulum görülebilmektedir (41). Ektranodal tutulum %20-30 oranında ve en sık olarak gastrointestinal sistemde görülür (41). Gastrointestinal sistemde en sık mide tutulumu görülür, bunu ince barsak ve kolon tutulumu izler, karaciğer tutulumu ise oldukça nadirdir (42–45). Ancak meme, tiroid, tükrük bezleri, tonsiller, deri, karaciğer, testis, paranasal sinüs, nazal kavite ve santral sinir sistemi (SSS), vagina, göz gibi diğer pek çok doku ve organda da hastalık görülebilmektedir (46–51). Kemik iliği tutulumu ise vakaların yaklaşık %30’unda görülür (52).

B semptomları olarak nitelendirilen ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri hastaların 1/3’ünde görülür ve bu vakaların çoğunda LDH normalin üzerindedir (53). Hastaların yaklaşık %60’ı ileri evrede (genellikle evre III ya da IV hastalık) tanı almaktadırlar (53).

2.1.6. Tanı ve Evreleme

Lenfoma tanısı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Eğer alınamıyorsa ve acil tedavi gerektiren bir durum varsa kor biyopsisi alınabilir. Hastalığın tanısının koyulmasının sonra evreleme ve risk değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır.

Hastalık evrelemesinde gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılmalıdır (Tablo 3) (54). Evreleme amaçlı pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) tercih edilir ancak bazı durumlarda kontrastlı boyun, toraks ve abdominopelvik BT kullanılabilir. Kemik iliği tutulumunu göstermede PET BT’nin duyarlılığı yüksektir (54). Kemik iliği biyopsisi, PET’de kemik iliği tutulumu yoksa ve hastanın prognozunu belirlemede doku tanısı işe yarayabileceği düşünülüyorsa gerekli olabilir (54). Bir derlemede; FDG-PET kullanılmasının kemik iliği tutulumunu değerlendirmede yararlı olduğu, ancak biyopsi yerine kullanılacak kadar iyi olmadığı belirtilmiştir (55). Unilateral mi yoksa bilateral mi kemik iliği biyopsisi yapılması gerektiği hala tartışmalıdır. Ancak bilateral yapılmasının evreleme doğruluğu arttırdığı ile ilgili çalışmalar mevcut olup, unilateral yapılacaksa alınan biyopsi boyutunun >2 cm olması önerilmektedir (56,57).

2014 yılında Uluslararası Malign Lenfoma Çalışma Grubunun yayınladığı Lugano sınıflaması ile Ann Arbor evreleme sistemi revize edilmiştir (54). Bu değişiklikler ile Ann Arbor sınıflaması hastalık derecesinin anatomik dağılımı için kullanılmıştır. Ve B semptomu için belirtilen A veya B ekleri HDL evrelemesinden kaldırılmıştır ve yalnızca Hodgkin Lenfoma (HL) için kullanılmıştır (54). Bununla birlikte, evreden bağımsız olarak hastaların sınırlı (evre I ve II, hacimli olmayan) veya ileri (evre III veya IV) hastalık olarak ikiye ayrılarak tedavi edilmeleri gerektiği önerilmiştir (54). Evre II kitlesel durumdaki lenfomanın erken evre mi geç evre mi alınacağı ve tedavi edileceğine, histoloji ve bazı prognostik faktörlerin yardımıyla karar verilebilir. PET/BT, florodeoksiglukoz (FDG) tutulumunun tedavi yanıtına karar verilmesinde kullanılması önerilmiştir (54).

Tablo 3 : Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması) (54).

Evre	Tutulum	Ekstranodal (E) tutulum
Erken evre	I Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyon
	II Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal tutulum
	II Kitlesel* Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla evre II hastalık	Uygulanamaz
İleri evre	III Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
	IV Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz
Hastalık yayılımı, FDG tutulumu olan lenfomalar için PET/BT ile olmayan lenfomalar için ise BT ile belirlenir. Tonsiller, waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilir. Evre II kitlesel* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir. Kitlesel* (bulky) hastalık: 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 olarak tanımlanır.		

2.1.7. Prognostik Faktörler

DBBHL’li çok agresif bir seyirle ilerleyebileceği gibi tedavi sonucu tam bir remisyona sağlanabilen bir hastalıktır. Küratif olması sebebiyle bu hastalığa yakalanan her hastanın tanı anında hastalığın seyri öngörülmesi ve tedavi planı çok iyi yapılmalıdır.

DBBHL’de prognozu öngörmek için 1993 yılında, doksorubisin içeren, rituksimab içermeyen kemoterapötik rejimlerle tedavi gören 2031 agresif seyirli HDL hastası ile yapılan çalışmada Uluslararası prognostik indeks skoru oluşturulmuştur (1). Skorlamayı oluşturan faktörler yaş, performans durumu, hastalığın evresi, serum LDH düzeyi, ektranodal bölge tutulum sayısı olarak belirlenmiştir (Tablo 4) (1). Her bir faktör bir puan değerindedir ve risk durumu bu puanlamaya göre belirlenir. 0 ve 1 puan düşük, 2 puan düşük-orta, 3 puan yüksek-orta, 4 ve 5 puan yüksek risk grubunu ifade etmektedir (1). British Columbia Kanser Merkezi’nin risk durumları ve yapılan çalışmalarda gösterilen sağkalım ile ilişkili verileri ‘Tablo 5’ de verilmiştir (3). Buna göre risk skoru artışında sağkalımda azalma olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 4 : IPI skorlamasında kullanılan parametreler (1).

Özellikler	Prognostik faktörler	Puan
Yaş	>60 yaş	1
Evre	Evre III veya IV	1
Serum LDH düzeyi	Üst sınırın üzeri	1
Ektranodal bölge tutulumu	>1 bölge	1
ECOG performans skoru	≥2	1
LDH: Laktat dehidrogenaz, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group		

Standart antrasiklin bazlı kemoterapiye rituksimabın ilave edilmesi, CD20+ lenfomalı hastalarda genel sağkalım (GS) sürelerinde iyileşmelere neden olmuştur

(60). Özellikle, R (rituximab) ile birlikte CHOP: Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon veya CHOP benzeri rejimlerin kombinasyonu, DBBHL için en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir (61). IPI'nin rituksimab sonrası dönemde faydası yapılan çalışmalarda görülmüştür ancak buna rağmen bazı eksileri vardır (62). Rituksimab kullanımından sonra geliştirilen R-IPI ve kötü prognostik hastada prognoz tahmininde daha üstün olduğu ifade edilen NCCN-IPI'de kullanılması önerilen diğer bir prognostik parametredir (63).

2007 yılında yapılan çalışmalarda R-CHOP kemoterapisi ile tedavi edilen DBBHL hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve IPI skoru yeniden düzenlenerek revize edilmiş IPI (R-IPI) skoru oluşturulmuştur (3). Bu skorda IPI ile aynı prognostik faktörler ve aynı puanlama sistemi kullanılmış ancak daha önceki skarlama sisteminden farklı olarak yeni bir risk sınıflaması yapılarak 3 grup oluşturulmuştur. R-IPI skarlama sistemine göre; 0 puan çok iyi, 1-2 puan iyi ve 3-5 puan ise kötü risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır (3). British Columbia Kanseri Merkezi'nin R-IPI skarlama sistemi ile 4 yıllık genel ve progresyonsuz sağkalım oranları 'Tablo 6'de verilmiştir (3).

Tablo 5 : British Columbia Kanseri Merkezi IPI'ye göre DBBHL hastalarının risk ve sağkalım durumları (3).

IPI risk durumu	Skor	Hasta oranı	Tam remisyon oranı	5 yıllık sağkalım oranı
Düşük risk	0,1	28	%87	%73
Düşük-orta risk	2	27	%67	%52
Yüksek-orta risk	3	21	%55	%43
Yüksek risk	4,5	24	%44	%26
IPI:Uluslararası prognostik indeks				

Tablo 6 : British Columbia Kanser Merkezi R-IPI'ye göre DBBHL hastalarının risk ve sağkalım durumları (3).

R-IPI risk durumu	Skor	Hasta oranı	4 yıllık progresyonsuz sağkalım	4 yıllık genel sağkalım
Çok iyi	0	10	94	94
İyi	1,2	45	80	79
Kötü	3,4,5	45	53	55
R-IPI: Revize uluslararası prognostik indeks				

Literatürde yer alan bir diğer skorlama sistemi olan NCCN-IPI skorlamasında IPI skorlama sisteminden farklı olarak yaş aralığı ve serum LDH düzeyi de gruplandırılmıştır. Bu skorlamada ektranodal tutulum bölgesi ve sayısından değil yüksek riskli bazı ektranodal tutulum alanlarının varlığı kriterlere dahil edilmiştir (63).

Yaşa ve evreye göre düzeltilmiş IPI 60 yaşın altındaki hastalarda kullanılan prognostik skorlama sistemlerinden bir diğeridir (64). 60 yaşından küçük yapılan bir araştırmada yaşa göre düzeltilmiş IPI skorunun daha iyi sonuçlar verdiği saptanmıştır. Ancak bununla ilgili geniş hasta gruplarını içeren prospektif çalışmalar devam etmektedir ve bu nedenle rutin kullanıma henüz geçmemiştir. Evreye göre düzeltilmiş IPI skorlama sistemi'ndeki prognostik faktörler; yaş, ECOG performans durumu, LDH düzeyi ve evre II veya IIE hastalığıdır (64). Bu skorlama sisteminin oluşturulmasında neden ileri evre hastaların kötü prognostik bulgularıdır (65). Bu skorlamanın primer gastrointestinal sistem DBBHL hastalarında kullanışlı olduğu görülmüştür (66).

Histolojik özellikler de prognozda etkilidir; örneğin T hücreden zengin veya immunoblastik morfolojideki tümörler kötü prognostik özellikler gösterir. Tedavi başarısını etkileyen diğer faktörler arasında; gelir durumu, sosyoekonomik durum, sosyal destek azlığı, komorbid hastalıklar, genel durum da yer almaktadır (67). DBBHL'de tümörün köken aldığı hücre de prognozda önemlidir. Standart R-CHOP

tedavisi verilen hastalarda Aktive B hücre tipi (ABH) DBBHL'ler, GMH suptip lenfomalar ile karşılaştırıldığında sağkalımları daha kötü bulunmuştur (68). Hastalık prognozun öngörülebilmesi için mutlaka moleküler risk değerlendirmesinin yapılması tavsiye edilmektedir. Sınıflandırmada da bahsedilen ve 'double hit' olarak adlandırılan, yüksek dereceli B hücreli lenfoma, MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 translokasyonları ile birlikte seyreden lenfomalar kötü prognostik seyir göstermektedir (32,33,69,70). MYC/BCL-2 birlikteliğinin ABC subtipinde GMH'ye göre daha sık görüldüğü, bu sebeple ABC subtipinin daha kötü prognoza sahip olduğu görüşü çeşitli araştırmacılar tarafından savunulmaktadır (69).

DBBHL'de bir diğer prognostik faktör de bir tümör supresör gen olan p53 mutasyonudur ve primer dirençli DBBHL'li hastaların bir bölümünden de p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (71).

2.1.8. Tedavi

Tedavi edilmediğinde DBBHL'nin sağkalımı çok kısadır. Eski dönemlerde tedavi temelini tutulu alan radyoterapisi ve beraberinde antrasiklin bazlı kemoterapi rejimleri oluşturmaktadır (72). Ancak 2000'li yılların başında kimerik monoklonal anti CD20 antikoru olan rituksimabın tedavide kullanılması, B hücreli lenfomaların tedavisinde rituksimab sonrası dönem olarak da isimlendirilen bir dönüm noktası meydana getirmiştir (2). Bu tedavi protokolünün progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalımı önemli düzeyde iyileştirdiği gözlemlenmiştir (2,73).

Başlangıç tedavisi temel olarak erken ve ileri evre hastalık olmak üzere sınıflandırarak yapılmalıdır.

2.1.8.1. Erken Evre Hastalıkta Tedavi: Erken evre hastalık evre I ve evre II deki hastalardan oluşmaktadır. Erken evre hastalar DBBHL'li hastaların %30-%40'ını oluşturur. Önerilen iki tedavi modalitesi vardır. Bunlardan ilki; 3 kür kemoimmunoterapi (KİT) yani R-CHOP + tutulu alan RT (radyoterapi), ikincisi ise; 6-8 kür R-CHOP'dır (74). Bu iki tedavi modalitesinin etkinlikleri eşit bulunmuştur (74). Miller ve arkadaşlarının çalışmasında 3 kür KİT'in ardından uygulanan

RT'nin, 6-8 kür KİT'e göre daha az toksik olduğu gösterilmiş ve bu nedenle etkinlikleri eşit olmasına rağmen, 3 kür R-CHOP + RT'nin daha üstün tedavi modalitesi olduğu savunmaktadır (64). Bazı hastalarda tutulu alanın belirli bir özelliği nedeniyle yeri uygun değilse ve RT'nin yan etkilerinden sakınılmak isteniyorsa 6-8 kür KİT tedavisi de uygulanabilir. 4 kür KİT sonrası ara değerlendirme yapılmalıdır ve eğer tam yanıt elde edildiyse hastalarda tedavi 6 kürle tamamlanarak sonlandırılmalıdır. Eğer kısmi yanıt elde edildiyse tedavi 8 kür R-CHOP'a tamamlanabilir (61).

Kitlesel (bulky) hastalık, ileri evre hastalık olan evre III ve evre IV hastalık ile benzer seyreder ve bu nedenle genellikle ileri evre gibi tedavi edilmektedir (54).

2016 Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasında MYC ve BCL2 ve / veya BCL6 ile yüksek dereceli B hücre lenfoması olarak sınıflandırılmış lenfomalar evresine bakılmaksızın ileri evre olarak kabul edilerek izlenmesini ve tedavi edilmesini tavsiye etmektedir (68).

2.1.8.2. İleri Evre Hastalıkta Tedavi: İleri evre DBBHL hastaların %60-70 oluşturmakla birlikte, tutulu alanın genişliği nedeniyle RT ile tedavi edilememektedir. Ann Arbor evre III veya IV hastalık bu grupta yer alır.

Bu hastalar öncelikle sistemik kemoterapi ve ilaveten rituksimab immünoterapisi ile tedavi edilir. MINt çalışması ile erken evre olan evre genç hastalarda, GELA ve RICOVER-60 çalışmaları ile yaşlı hastalarda R eklenen kombinasyonların seçilmesinin tedavi yanıtlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (75,76). İleri evre hastalarda R-CHOP protokolü 21 günde bir 6-8 kür uygulanmaktadır. 14 ve 21 günde bir uygulama yapılmasının üstünlüğünü karşılaştıran bir çalışmada 14 günde bir uygulanan tedavi rejiminin hem üstün olmadığı ve hem de daha toksik olduğu gösterilmiştir (76). Erken evre hastalıkta olduğu gibi 4 kür sonrası eğer hastada tam yanıt elde edildiyse tedavi 6 kürle tamamlanarak sonlandırılır, eğer kısmi yanıt elde edildiyse planlanan tedavi 8 kür R-CHOP'a tamamlanmalıdır. Uluslararası harmonizasyon projesi yanıt kriterlerine göre PET/BT ile yapılan ara değerlendirmede birinci sıra tedavi sonrası yanıtsız kabul edilen hastalarda ikinci sıra tedaviye başlanmaktadır (77).

DDBHL’da tedaviye yanıt moleküler subtipе göre değişiklik göstermektedir. Klinik çalışmalara göre ileri evre ABC subtip DBBHL’li vakalarda daha yoğun yine rituksimab bazlı rejim olan R-ACVBP (rituksimab, doksorubisin, siklofosfamid, vindesin, bleomisin ve prednizon) veya R-CHOP-21 protokolü ile birlikte lenalidomid, ibrutinib, bortezomib kemoterapilerini de içeren kombinasyon tedavileri hastalarda denenebilir (78–81). Ayrıca double hit lenfomalarda yüksek riskli olmayan DBBHL’lere göre standart R-CHOP tedavisi ile prognoz oldukça kötüdür. Bu nedenle hastalarda doz ayarlı EPOCH-R (etoposid, doksorubisin, vinkristin, siklofosfamid ve prednizon artı rituksimab) ve diğer yoğun KİT’ler denenebilir (34). Doz ayarlı EPOCH-R tedavisi ile genel sağkalımda anlamlı fayda sağlanamasa da progresyonsuz sağkalımda anlamlı iyileşme gösterilmiştir (34).

2.1.8.3. Primer Dirençli veya Tekrarlayan Hastalıkta Tedavi: Tekrarlayan hastalık (relaps-nüks) uygun tedavi verilse bile hastaların %30’undan fazlasında görülmektedir. Özellikle rituksimab ile tedavi edilen bu olgulara yeniden klinik değerlendirme yapılması, biyopsi ile histolojinin doğrulanması, akım sitometrisi ile CD20 pozitifliğinin gösterilmesi gereklidir. Bununla birlikte sitogenetik değerlendirmeler ile myc, bcl2 ve bcl6 translokasyonlarının da tekrar çalışılması ve eğer ilk tanı anında yapılmadıysa GMB ve ABH açısından bir değerlendirme gerekmektedir (82). Primer dirençli olgularda biyopsi ile patolojik doğrulama şart değildir ancak hastaların PET/BT ve gerekirse kemik iliği biopsisi ile değerlendirilerek yeniden evrelendirilmesi gerekebilir. Muayenede nörolojik anormallikler tespit edilirse nörolojik görüntüleme ve gerekirse lomber ponksiyon yapılmalıdır (58).

Hastaların ikinci sıra tedavi için değerlendirilmeden önce tabakalara ayrılması ve hasta özelinde değerlendirilmesi önerilmektedir. Standart yaklaşım kurtarma tedavisin ardından yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli (OKHN)’dir (82). OKHN’ne uygunluk açısından kendi özelinde değerlendirilmelidir.

70 yaş altı komorbiditesi olmayan hastalara standart relaps/refrakter DBBHL kurtarma rejimi olarak 3 kr DHAP (deksametazon, sitozin arabinozid, sisplatin), ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid), GDP (gemsitabin, deksametazon,

sisplatin) gibi platin bazlı kemoterapi rejimleri ve ardından tam ya da kısmi yanıt elde edilen olgulara yüksek doz kemoterapi (YDK) ve otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılması önerilmektedir (82,83). Kurtarma rejimlerine rituksimab da eklenebilir ancak 1.basamak tedavide hastanın R almış olması kurtarma rejiminde rituksimaba yanıtı azaltabilir. YDK için kullanılan rejimler klinisyene ve merkeze göre farklılık götürebilir. En sık kullanılan rejim BEAM (karmustin, etoposid, ARA-C, melfalan) kemoterapisidir. İkinci basamak tedavi bitiminde yanıtı olmayan olgularda palyatif RT veya destek tedavileri ya da ikinci kurtarma tedavisi verilebilir ve seçilmiş hastalara allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) uygulanabilir.

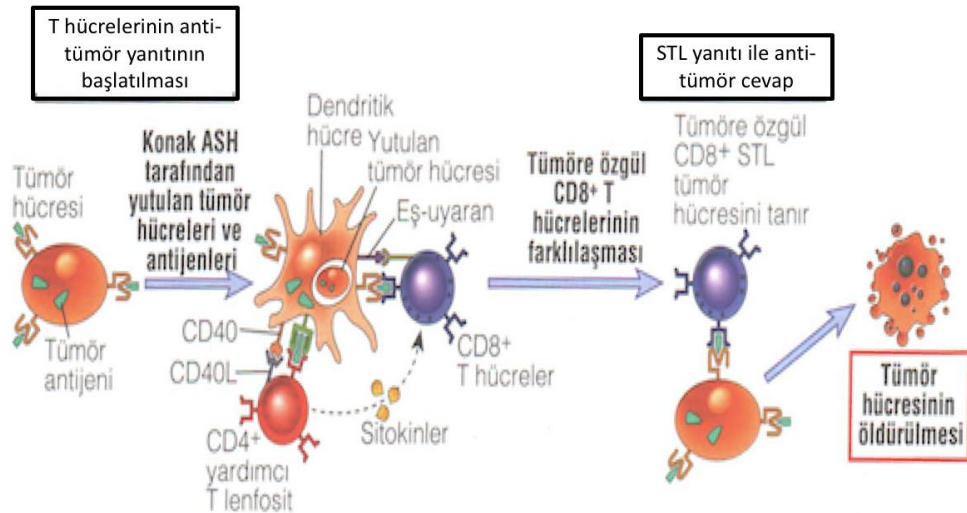
Eğer hasta OKHN'ye uygun değilse hastanın komorbid koşullarına, aldığı veya alması planlanan tedavi ilişkili toksisiteye, hastanın isteğine ve hastalığın patolojik ve genetik özelliklerine göre tedavi planı çizilmesi önerilir. Diğer tedavi seçenekleri; hastalar tercih edilen şekilde klinik çalışmalara yönlendirilebilir, eğer bu olanaksızsa kimerik antijen reseptörü T (CAR-T) hücre tedavisi, düşük yoğunluktaki kurtarma tedavisi, tek ajan kemoterapisi veya KİT'si verilebilir. Bu seçenekler bendmustin rituksimab kombinasyonları, gemitabin bazlı tedaviler, lenalidomid +/- R ve ibrutunib içeren kombinasyonlardır (84,85). Rituksimab tek başına veya PEP-C (prednizon, etoposid, prokarbazin ve siklofosfamid) gibi metronomik tedavi rejimleri uygulanabilir (86–88).

2.2. TÜMÖRLERE KARŞI İMMUN YANITLAR

2.2.1. Tümör Reddi

Temel bağışıklık savunma mekanizması sitotoksik T lenfositler (STL) tarafından tümör hücrelerinin öldürülmesidir. Tümöre karşı immün yanıt, tümör hücrelerini veya onların antijenlerini yutan antijen sunan hücrelerin (ASH) üzerindeki antijenleri STL'lerin tanınmasıyla başlar. Bu MHC sınıf I ilişkili peptid-CD8+ T lenfosit tarafından tanınma sürecidir. Kanser hücresinin kendisini tanıması MHC sınıf I peptid sunması (tüm çekirdekli hücrelerde vardır) ya da bu hücreyi yutan dentritik hücre aracılığıyla olabilir. Dentritik hücreler tarafından yutulan tümör hücrelerinin bu hücrelerin üzerindeki antijenler aracılığıyla MHC sınıf II peptidleri 'çapraz sunum' olarak adlandırdığımız yol ile CD4+ T lenfositleriyle etkileşime

girmektedir. Bu bazen B7 gibi eş uyarıların da CD8+ T lenfositleri uyarmasıyla olabilir. Aynı zamanda CD4+ hücreler uyarıldıktan sonra CD8+ hücrelerin STL'lere dönüşmesi için çeşitli sitokinler ve komikiner salgılayarak uyarabilirler. Naif CD8+ T hücreler STL'lere farklılaştıktan sonra T hücrelerine veya eş uyarınlara ihtiyaç duymadan tümör hücrelerini sitotoksik etki ile öldürebilirler. STL'lere ek olarak diğer immun yanıt hücreleri de tümör reddinde görev alabilir. CD4+ T hücrelere ve humoral immun yanıt aracılığıyla antikörlere, aktive makrofajlara, natural killer hücrelere ait bu konuyla ilgili bulgular vardır ancak bunun nasıl olduğu STL'lerin etkisi kadar açık değildir (89). Tümör reddinde CD8+ T lenfositin rolü 'Şekil 2''de gösterilmiştir (89).



Şekil 2 : Tümörlere karşı CD8+ T hücre yanıtlarının başlatılması, Abul K. Abbas'ın Temel İmmunoloji, İmmun Sistem İşlevleri ve Bozuklukları kitabından uyarlanmıştır (89).

2.2.2. Tümörlerin İmmun Yanıttan Kaçış Mekanizmaları

İmmun yanıtlar tümör hücresinin büyümesini engelleme de başarısız kalırlar çünkü tümörler bu savunma mekanizmalarından kaçmak için gelişim geçirirler. Bu bazı tümörlerde immün saldırının hedefi olan bazı antijenlerin kaybolması ile olabilir. Bu tümörlere 'antijenden yoksun varyantlar' denir (89). Bazı tümörlerse MHC sınıf 1 moleküllerinin ekspresyonunu durdururlar, CD8+ T hücrelerine

sunacaklar antijenleri olmaz ve immun yanıttan kaçabilirler. Bazı hücreler de PD-1 gibi T hücre inhibitör reseptörleri için ligandlar üretirler ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunun inhibisyonu sağlanmış olur (90). Bazı hücrelerinse regülatör T hücreleri uyardığı ve immun yanıtları baskılayarak anti-inflamatuvar etki yaptığı görülmüştür (9).

2.2.3. Kanser Mikroçevre İlişkisi

Tümör mikroçevresinin DBBHL’de birçok komponenti vardır bunlar stromal hücreler, bağışıklık sisteminin hücreleri, kan damarları ve ekstrasellüler matrikstir. Tümör mikroçevresinin bileşenleri ve işlevi, hem tümör sağ kalımı (immun sistemden kaçış) hem de anti-tümöral savunma için en önemli faktörlerden biridir (91). Tümör mikroçevresinde yer alan M1 makrofajlar tümör baskılayıcıdır, M2 makrofajlarda ise tümörü destekler. Burada yer alan bir diğer hücre de myeloid kökenli süpresör hücrelerdir (MDSC) (90). MDSC’ler immatür myeloid hücrelerden köken alan granülositer hücrelerin, makrofajların ve dendritik hücrelerin farklılaşmamış hallerini anlatmak için kullanılan bir grup heterojen hücre topluluğunu temsil eder (90). MDSC’ler, kanserlerde T hücre kusurlarına yol açan başlıca bağışıklı baskılayıcı hücrelerdir (92).

Son yıllarda, tümörü infiltre eden makrofajlar (tümör ilişkili makrofaj; TAM), kanser biyolojisinde önemli belirteçler haline gelmişlerdir ve tümör mikroçevresindeki ana komponentleridir (11). Bu hücreler normalde immun sistemdeki tümör büyümesini inhibe eden immun düzenleyici moleküller salgılayan makrofajlardır. Bununla birlikte, tümör hücreleri tarafından olumsuz etkilendiğinde, yangısal faktörleri ve ekstrasellüler matriks düzenleyici faktörleri salgılayarak antitümör immun reaksiyonu inhibe edebilir, tümör anjiyogenezi hızlandırabilir ve lokal doku hasarı yapabilirler (11). Bu aktiviteler ile tümör büyümesi, invazyon ve metastaza yol açabilirler. TAM’ler, fonksiyonel olarak M1 ve M2 olarak iki farklı tipte sınıflandırılabilir ve bu hücre tiplerinin dengesinin, tümörlere karşı etkileri belirlediği bildirilmektedir (93,94). Monositler, inflamasyonda, tümör oluşumu ve gelişiminde çeşitli sitokinler ve kemokinlere bağlı olarak makrofajların işlevsel olarak farklı iki alt tipi olan M1 ve M2 alt tipine farklılaşabilirler (94). M1

makrofajlar proinflamatuvar sitokinler üretirler ve tümör baskılayıcı bir fonksiyon sergiler ve antitümör immün yanıtı uyarırlar. M1 makrofajların aksine, alternatif olarak aktive edilen M2 makrofajlar, IL-4, IL-13 ve TGF- β gibi Th2 sitokinleri ile diferansiye olur ve CD163 ve CD204 gibi reseptörleri eksprese ederler , M2 makrofajlar IL-10, CCL17 ve CCL20 salgırlar, yara iyileşmesinde rol oynarlar ve tümör hücrelerinin sağ kalımı, invazyon, metastaz ve anjiyogenezini desteklerler (95). İnsanlarda tümör ilişkili makrofajların M2'ye göre daha çok benzediği, M2 makrofajların immunitiyi baskılayan PD-1 ve PD-L1 molekülleri sentezleyerek hem M1'lerin hem de TH1 hücrelerinin etkilerini baskıladıkları ve böylece tümör hücrelerinin immün sistemden kaçmalarını sağlayabildikleri gösterilmiştir (95). TAM'lerin deneysel ortamda gösterilen bu etkilerinin insanlarda görülen kanserlerdeki prognoza etkileri araştırılmaktadır. Folliküler lenfoma ve klasik Hodgkin lenfomada TAM'ların kötü prognozla ilişkisi kanıtlanmıştır, ancak DBBHL'de TAM'ların prognozla ilişkisi henüz netleşmemiştir, kesin bir sonuca varmak bu heterojen hastalık söz konusu olunca oldukça zordur (96–99).

2.2.4. İnflamasyon ve Kanser

1863 de Virchow'un inflamasyon ve kanser arasındaki ilişki; iritanların hücre hasarına neden olduğu ve bunun hücre çoğalması arttırdığı hipotezine dayanmaktadır (5). Her ne kadar tek başına hücre çoğalmasının kansere neden olması net olmasa da, inflamatuvar hücrelerden zengin bir ortamda; büyüme faktörleri, aktive olmuş stroma ve DNA hasarı artırıcı maddeler kanser riskini arttırırlar (100). Kronik inflamasyon; mikroorganizmalar, kronik iritanlar veya kronik inflamatuvar hastalıklar nedeniyle olabilir. Mikroorganizmaların neden olduğu durumlar; H.pylori ilişkili mide kanseri, hepatit B ve C ile ilişkili hepatoselüler karsinom, Schistosomiasis ilişkili mesane ve kolon kanseridir (42,44,101,102). Otoimmün hastalıklarda bunun örneklerine bakacak olursak; inflamatuvar bağırsak hastalığının kolorektal kanser riskini önemli ölçüde arttırdığı, Romatoid artritli hastalarda kanserlerin daha sık görüldüğü bilinmektedir (102). İritan olan maddelere ise; fenoller, benzen, sigara örnek verilebilir. Sigara ilişkili akciğer kanseri tartışmasız herkes tarafından bilinmektedir. Kronik inflamasyonun, sürekli hücre

yenilenmesinden kaynaklanan DNA'da onkogenik mutasyonları indüklemesi, genetik istikrarsızlığa neden olur. Eşik altı neoplazilerin oluşumunda bu mekanizmalar sorumludur (103). Kronik inflamasyon sürecinde ise; konakta meydana gelen enfeksiyonlarda hem altta yatan nedenin sürekliliği hem de inflamatuvar yanıtı baskılayan mekanizmaların etkin ve doğru çalışmaması inflamasyon sürecini sonlanmasını engellemektedir.

Tümör gelişimi sırasında inflamatuvar hücreler tümörün bir bileşenidir. Bu hücreler biribiri ile ilişkili nötrofiller, dentritik hücreler, makrofajlar, eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositlerden oluşmaktadır. Bunun yanında; oluşan tümör hücrelerinin lökositleri kendine çeken çeşitli sitokin ve kemokinleri ürettiği ve böylece pro-inflamatuvar süreci derinleştirdiği bilinmektedir (9). Bu da tümör mikroçevresindeki dengelerin değişmesine neden olur. TH1'ler; IL-1, TNF alfa, IFN gama ve diğer sitokinler aracılığıyla proinflamatuvar rol oynamaktadır (7). TH2 hücreler ise IL-1, IL-10, IL-13 gibi sitokinler yoluyla anti-inflamatuvar rol oynamaktadır (7). Bu sitokinlerin dengesi mikroçevre düzeyinde tümörün gelişimini belirler. Çevrede sitokinlerin azlığı veya anti-inflamatuvar yönde bir baskınlık sınırlı inflamasyona ve sınırlı vasküler cevaba neden olur. Pro-inflamatuvar sitokinlerin fazlalığı ise aşırı inflamasyona, neovaskülarizasyona ve hızlı tümör büyümesine neden olmaktadır. Alternatif olarak, pro ve anti-inflamatuvar sitokin dengesinin değişmesi, fazla monosit ve/veya nötrofil infiltrasyonu ile birlikte sitotoksite, anjiyostaz ve tümör gerilemesi ile ilişkilendirilebilir (7). İmmun sistem hücrelerini incelemek tümör davranışlarını anlamak ve yeni tedaviler açısından yol göstericidir. Bu konuyla ilgili temel stratejiler vardır, örneğin pasif immunizasyon modelinde monoklonal antikorların hastaya verilmesi, adaptif hücresel immunoterapi modelinde ise hasta kanından veya tümörden alınan T hücrelerinin, dentritik hücrelerin kültür ortamında çoğaltılması ve hastaya tekrar enjekte edilmesi (aşılanması), diğer bir modelde de immün sistemi inhibe eden (PD-1, CTLA-4 vs) moleküllerine karşı monoklonal antikorlar verilmesi ile tümör hücrelerinin öldürülmesi yöntemlerine dayanmaktadır. Bütün bu gelişmeler kanser tedaisinde umut vericidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2008-2019 yılları arasında Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı alan ve takip edilen hastaların hastane işletim sistemi sistemi aracılığıyla hasta verilerinin retrospektif değerlendirilmesiyle yapılmıştır. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri verileri sistemde olan ve patoloji sonucu hastanemizde raporlanmış tüm hastalar dahil edilmiştir. Akut enfeksiyon bulguları olan, HIV enfeksiyonu olan, kronik karaciğer hastalığı ve siroz tanısı olan, daha önce herhangi bir malignite nedeniyle tedavi görmüş olan, anti inflamatuvar, immünsüpresif ve monoklonal antikorlar gibi ilaç kullanan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma 22.05.2019 tarihli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Bakınız EK1). Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde görevli hakem öğretim görevlileri tarafından onaylanmıştır (Bakınız EK2).

Hastaların sağkalım analizlerinde randomizasyon tarihi olarak patoloji rapor sonuç tarihi tanı tarihi olarak alınmıştır. Cinsiyet, yaş, B semptomu varlığı, ECOG performans skorlaması, tanı anındaki hemoglobin (Hb), lenfosit, nötrofil, monosit, trombosit, C reaktif protein (CRP), albümin, laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri kaydedilmiştir. Biyokimyasal değerlerin referans aralıkları değerlendirme sırasında yerel laboratuvarın alt ve üst limit değerleri baz alınarak yapılmıştır. Tanı anındaki nötrofil, lenfosit ve monosit değerlerinden NLO ve LMO türetilmiştir. ECOG performans skorlaması 'Tablo 7'da belirtildiği üzere hesaplanmıştır (104).

Tablo 7 : ECOG (Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu) performans durumu (104).

0	Kısıtlamasız normal aktivite
1	Ayakta gündelik işlerini yapıyor ancak ağır fiziksel aktiviteler sınırlı
2	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden azında yatağa bağımlı
3	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden fazlasında yatak- sandalyeye bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir işi yapamıyor

B semptom varlığı 38°C üzerinde ateş yüksekliği, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Tanı anında yapılan PET/BT eğer yoksa boyun, toraks, alt ve üst abdomen BT ile gözden geçirilmiş Ann Arbor evrelemesine (gözden geçirilmiş Lugano sınıflaması) göre hastalar evrenmiştir. 2016 öncesinde tanı alan hastalar mevcut görüntüleme bulguları değerlendirilerek DSÖ'nün önermiş olduğu yeni sınıflamaya göre tekrar evrenmiştir (32). Hastalar evre I, II, III, IV olarak belirtilmiş ve evre I-II erken evre hastalık, evre III-IV ileri evre hastalık olarak değerlendirilmiştir. Ek olarak ekstranodal tutulum varlığı, yeri ve sayısı kaydedilmiştir. Kemik iliği tutulumu açısından kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi sonuçları değerlendirilmiştir. Bütün bunların sonucunda IPI skorlama ve R-IPI skorlama sistemleri ile hastaların risk durumu belirlenmiştir.

Hastaların bireysel ve klinik özelliklerine göre evresi de göz önüne alınarak birinci sıra tedavide 3 kür R-CHOP+RT, 6-8 kür R-CHOP, 6-8 kür R-CHOP+R idamesi, yaşlı ve komorbid hastalara R-miniCEOP, R-miniCHOP tedavileri verilmiştir. Ayrıca iki özellikli durum vardır. Bunlardan birincisi; genel durumunun kötü olması nedeniyle kemoterapiye uygun olmayan veya hastalık ilişkili komplikasyonlara bağlı tanı anından sonra çok hızlı eksitus olan hastalardır ve bu grup 'tedavi almamış' olarak belirtilmiştir. İkinci grup ise; tedavi almaktayken exitus olan hastalardan oluşmaktadır ve bunların tedavi durumu ölüm tarihine kadar almış oldukları kürler üzerinden belirtilmiştir. İkinci sıra tedavi gereken hastalar kurtarma rejimi sonrası OKHN yapılan merkezlere yönlendirilmiş, sonrasında takiplerine hastanemizde devam edilmiştir. Eğer hasta OKHN'ne uygun değilse kurtarma rejimi uygulanarak hastanemizde takip edilmiştir. Birinci sıra tedavi sonrasında mümkünse PET/BT, mümkün değilse BT ile yanıt açısından Lugano yanıt kriterlerine göre hastalar değerlendirilmiştir. 'Tablo 8'de Lugano yanıt kriterlerinin Türk Hematoloji Derneğinin revizyonu ile verilmiştir (54). Yanıt durumu tam yanıt (TY), kısmi yanıt (KY), stabil hastalık (SH) ve progresif hastalık (PH) olarak tanımlanmıştır.

Tablo 8 : Lugano gözden geçirilmiş yanıt kriterleri (54).

Yanıt	PET/BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Tam yanıt	Tam metabolik yanıt	Tam radyolojik yanıt
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	5ND+ de rezidüel kitle ile birlikte veya değil skor 1, 2 veya 3* Bu göstermektedir ki Waldayer halkasında veya ektranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutulumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (örneğin; kemoterapi etkisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tutulum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam metabolik yanıtta bahsedilir.	Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri LD _i 'de $\geq 1,5$ cm altına küçülmelidir. Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır.
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale küçülmüş
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır
Kısmi yanıt	Kısmi metabolik cevap	Kısmi yanıt (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümü veya lenf düğümü dışı alanlar	Başlangıca göre azalmış skor 4 veya 5+ tutulum (uptake) ve herhangi boyutta arta kalan kitle. Ara değerlendirmede bu bulgular hastalık yanıtını gösterir. Tedavi sonu değerlendirmede bu bulgular arta kalan hastalığı gösterir.	Altı ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin SPD'de ≥ 50 küçülmesi. Lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin. Ortadan kaybolduysa 0x0 mm. 5x5 mm'den büyük fakat normalden küçük lenf düğümleri için hesaplama için güncel boyutlarını kullanın.
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok/normal, küçülmüş fakat büyüme yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Dalak normalden büyük fakat ≥ 50 'den fazla küçülmüş
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıç değerlendirmeye göre azalmış fakat normal kemik iliğine göre artmış arta kalan tutulum (uptake) (kemoterapiye bağlı reaktif diffüz tutulum). Eğer kemik iliğinde lenf düğümünde yanıtı rağmen devam eden fokal tutulum varsa MR, biyopsi veya tekrar tarama ile değerlendirilmelidir.	Uygulanamaz
Yanıtız veya stabil hastalık	Metabolik yanıt yok	Stabil hastalık
Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede başlangıca göre anlamlı değişim olmayan skor 4 veya 5 FDG tutulum (uptake)	6 ana ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı alanda başlangıca göre < 50 küçülme, progresif hastalık kriterlerinin oluşmaması
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Progresif artışın olmaması
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Progresif artışın olmaması
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıca göre değişiklik yok	Uygulanamaz
Progresif hastalık	Progresif metabolik hastalık	En az aşağıdaki 1 PPD ilerlemesi olmalı
Tek hedef lenf düğümü/lenf düğümü kitleleri	Başlangıca göre artmış skor 4 veya 5 tutulum (uptake) ve/veya	
Lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede yeni FDG tutulumu alan.	Tek lenf düğümü/lezyon aşağıdakilerle anormal olmalı:
		LD _i >1,5 cm ve PPD ≥ 50 artma ve LD _i veya SD _i 'de artış ≤ 2 cm lezyonlar için 0,5 cm, >2 cm lezyonlar için 1 cm. Dalak büyüklüğü durumunda dalak boyutu başlangıçtaki artışına göre > 50 artmalı (ör; 15 cm'lik dalak >16 cm'e büyümeli). Eğer daha önce dalak büyüklüğü yoksa başlangıca göre en az 2 cm büyümeli. Yeni veya devam eden dalak büyüklüğü. Yeni veya önceki ölçülmemiş lezyona göre açık büyüme.
Ölçülmemiş lezyonlar	Yok	Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması
Yeni lezyonlar	Başka etyolojilerden ziyade lenfoma ile ilgili yeni FDG tutulu odak (Ör; enfeksiyon, inflamasyon). Yeni lezyonun etyolojisi kesin değilse biyopsi veya aralıklı tarama ile değerlendirilmelidir.	Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer <1 cm ise varlığı kesin ve lenfomaya bağlı olmalıdır.
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak	Yeni veya tekrarlayan tutulum

Genel sağkalım, tanı anından sonra hastalık veya tedavi ilişkili bir nedenle ölüme veya son takibe kadar geçen süre olarak belirlenerek ay cinsinden hesaplanmıştır. Hastaliksız sağkalım; progresif hastalık, TY'den sonra gelişen relaps ya da hastalık ilişkili bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanarak ay cinsinden hesaplanmıştır. Başka nedenlere bağlı ölüm gerçekleşen hasta ve izlemiden çıkan 11 hasta kayıp olarak değerlendirilmiş ve veri tabanından çıkarılmıştır. Bu kriterlere uyan toplam 128 hasta ile çalışmanın veri tabanı oluşturulmuş, sağkalım analizleri bu hastalar ile yapılmıştır. Hastanemizde eksitus olan hastaların epikriz sonuçlarına ve öldüğü tespit edilen diğer hastaların sonuçlarına Halk Sağlığı Kurumu aracılığıyla ölüm bildirim sistemi üzerinden ulaşılmıştır.

3.1.İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi, IBM Statistical Package of Social Science (IBM SPSS V25) paket programı ile %95 güven aralığında yapıldı. Hastalara ait olan değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. Hastalara ait ölçüm verilerinin karşılaştırılmasında; t testi, Mann Whitney U testleri kullanıldı. T testinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapir-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Normal dağılıma uymayan ölçüm değerleri ise Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Gruplar arasında değişkenler açısından fark bulunup bulunmadığı ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Hasta özelliklerinin ve risk skorlamalarının sağkalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı.

NLO değeri nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi. LMO değeri ise lenfosit sayısının monosit sayısına bölünmesiyle elde edildi. NLO'nun ve LMO'nun sağkalımı öngörmede karar verdirici en yüksek duyarlılık ve özgüllükteki kestirim değeri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizleri sonrası Youden indeksi ($J: \text{duyarlılık} + \text{özgüllük} - 1$) kullanılarak hesaplandı.

Bu sınırların duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplendi.

NLO ve LMO değerlerinin IPI ile korelasyonu Spearman korelasyon metodu ile incelendi. Sağkalımın tek değişkenli analizler ile incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı ön görmedeki bağımsız etkenler enter yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım üzerine benzer etki gösteren benzer etki gösteren parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi.

$p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Araştırma tarihleri arasında kriterlere uyan DBBHL tanılı 139 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların takip süresi en az 1 ay en fazla 138 ay olmak üzere, median takip süresi 30,5 aydır. Bu hastaların 63 (45.3)’ ü kadın 76 (%54.7)’ u erkektir. Yaş grupları incelendiğinde 18-60 yaş arası 65 (%46.8) hasta, 60 yaşın üzerinde 74 (%53.2) hasta yer almaktadır. Olguların yaş aralığı 18-85 yıldır ve ortalama yaş $59,1 \pm 14$ yıldır. Bulgular ‘Tablo 9’ da belirtilmiştir.

Tablo 9 : DBBHL tanılı hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler		Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Yaş	Ortalama $\pm$ SS	59,1 $\pm$ 14	
	Ortanca (aralık)	61 (18-85)	
Yaş grubu	≤ 60 yaş	65	46.8
	> 60 yaş	74	53.2
Cinsiyet	Kadın	63	45.3
	Erkek	76	54.7

Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde B semptomu olan 59 (%42.4) hasta, B semptomu olmayan 80 (%57.6) hasta mevcuttur. Tanı anında ECOG performans skorlaması 0 ve 1 olan 68 (%48.9), 2,3 ve 4 olan 71 (%51.1) hasta tespit edilmiştir. Ekstronodal tutulum bölgeleri açısından incelendiğinde; ekstronodal tutulumu olmayan 50 (%36), 1 bölge tutulumu olan 53 (%38.1), 2 ve üzeri bölge tutulumu olan 36 (%25.9) hasta mevcuttur. Bu hastalardan kemik iliği tutulumu olan 19 (%11.5), olmayan 123 (%88.5) hasta tespit edilmiştir. Gastrointestinal sistem 21, karaciğer 11, pankreas 7, akciğer 11, plevra 7, kemik 14, kas 5, meme 5, beyin 12, hipofiz 1, orbita 1, böbrek 3, testis 2, üretra 1, surrenal 3, over 1, periton 1, larinks 1, tiroid 2, tükürük bezi 5 hastada tutulmuştur. Hastalar Lugano gözden geçirilmiş

evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde; evre I tanılı 27 (%19.4), evre II tanılı 23 (%16.5), evre III tanılı 25 (%18) ve evre IV tanılı 64 (%46) olgu olduğu görülmüştür. 62 hastanın patoloji raporlarının immunhistokimyasal incelenmesinin değerlendirilmesi sonrasında Hans algoritması ile alt tipleri belirlenmiştir. Bunlardan germinal merkez alt tip olan 11 (%17.7) hasta, non germinal alt tip olan 51 (%82.3) hasta tespit edilmiştir. Bulgular ‘Tablo 10’da mevcuttur.

Tablo 10 : DBBHL tanılı hastaların klinik özelliklerinin dağılımı

Özellikler		Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
B semptomu	Var	59	42.4
	Yok	80	57.6
ECOG PS	0-1	68	48.9
	2-4	71	51.1
Ekstranodal tutulum	Yok	50	36
	1 bölge	53	38.1
	2 ve üzeri bölge	36	25.9
Kemik iliği tutulumu	Var	19	13.6
	Yok	120	86.3
Evre	I	27	19.4
	II	23	16.5
	III	25	18
	IV	64	46
İmmunhistokimyasal subtip	Germinal	11	17.7
	Non germinal	51	82.3
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu			

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde anemi bulgusu kadınların 26'sında (%41.2) görülürken 37'sinde (%58.8) Hb normal olarak saptanmıştır. Erkeklerde ise; 59 (%75.6) hastada anemi görülürken 17 (%24.4) hastada Hb değerleri normal bulunmuştur. 91 (%65.5) hastanın lenfosit değerlerinin normal laboratuvar aralığında (1180-3740/ μ L) saptanırken; 43 (%30.9) hastada lenfopeni (< 1180/ μ L). 5 (%3.6) hastada lenfositoz (>3780/ μ L) görülmüştür. Nötrofil değerleri normal laboratuvar aralığında olan (1560-6130/ μ L) 88 (%63.3) hasta çalışmada yer alırken, 4 (%2.9) hastada nötropeni (<1560/ μ L), 47 (%33.8) hastada nötrofil (>6130/ μ L) tespit edilmiştir. Monosit değerleri normal laboratuvar aralığında olduğu (240-860 / μ L) 97 (%69.8) hasta saptanırken; monositopeni (< 240/ μ L) 10 (%7.2), monositoz (>860/ μ L) 32 (%23) hastada tespit edilmiştir. Trombosit değeri < 180.000/ μ L olan laboratuvar değer aralığına göre trombositopenik sayılan 31 hasta bulunurken (%22.3), $\geq$ 180.000/ μ L üzerinde 108 (%87.7) hasta bulunmaktadır. LDH değeri U/L cinsinden kan alınan tarihteki laboratuvarın çalışma yöntemindeki normal belirlediği sınıra göre değerlendirilmiştir. Normal kabul edilen 70 (%50.4) hastaya karşın, yüksek kabul edilen 69 (%49.6) hasta mevcuttur. CRP değeri ise $\leq$ 5 mg/L ve normal kabul edilen 43 (%30.9) kişi varken, CRP değeri > 5 mg/L ve yüksek kabul edilen 96 (%69.1) hasta bulunmaktadır. Hipoalbuminematik ($\leq$ 3.5 g/dL) olan 25 (%18), normalalbuminematik ise (> 3.5 g/dL) 114 (%82) hasta tespit edilmiştir. Bulgular 'Tablo 11' de mevcuttur.

Tablo 11 : DBBHL tanılı hastaların laboratuvar bulgularının dağılımı

Özellikler		Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Hemoglobin kadın (g/dl)	≤ 11,2	26	41.2
	> 11,2	37	58.8
Hemoglobin erkek (g/dl)	≤ 13,7	59	75.6
	> 13,7	17	24.4
Lenfosit (/μL)	Lenfosit < 1180	43	30.9
	Lenfosit 1180-3740	91	65.5
	Lenfosit > 3780	5	3.6
Nötrofil (/μL)	Nötrofil < 1560	4	2.9
	Nötrofil 1560-6130	88	63.3
	Nötrofil > 6130	47	33.8
Monosit (/μL)	Monosit < 240	10	7.2
	Monosit 240-860	97	69.8
	Monosit > 860	32	23
Trombosit (/μL)	Trombosit < 180.000	31	22.3
	Trombosit ≥ 180.000	108	87.7
LDH (U/L)	Normal	70	50.4
	Yüksek	69	49.6
CRP (mg/L)	≤ 5	43	30.9
	> 5	96	69.1
Albumin (g/dl)	< 3,5	25	18
	≥ 3,5	114	82
LDH:Laktat dehidrogenaz, CRP:C-reaktif protein			

Hastaların tanı anında standart IPI'ye göre dağılımları değerlendirildiğinde; 39 (%28.1) hastada düşük risk, 29 (%20.9) hastada düşük-orta risk, 42 (%30.2) hastada yüksek-orta risk, 29 (%20.9) hastada yüksek risk saptanmıştır. Hastaların tanı anındaki R-IPI skorlarına göre risk değerlendirilmesi yapıldığında; 11 (%7.9) hastada çok iyi risk, 57 (%41) hastada iyi risk, 71 (%51.1) hastada kötü risk saptanmıştır. Bulgular 'Tablo 12''de mevcuttur.

Tablo 12 : DBBHL tanılı hastaların IPI ve R-IPI'ye göre risk dağılımları

Özellikler		Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Standart IPI	Düşük risk	39	28.1
	Düşük-orta risk	29	20.9
	Yüksek-orta risk	42	30.2
	Yüksek risk	29	20.9
R-IPI	Çok iyi	11	7.9
	İyi	57	41
	Kötü	71	51.1
IPI:Uluslararası prognostik indeks R-IPI:Revize edilmiş IPI			

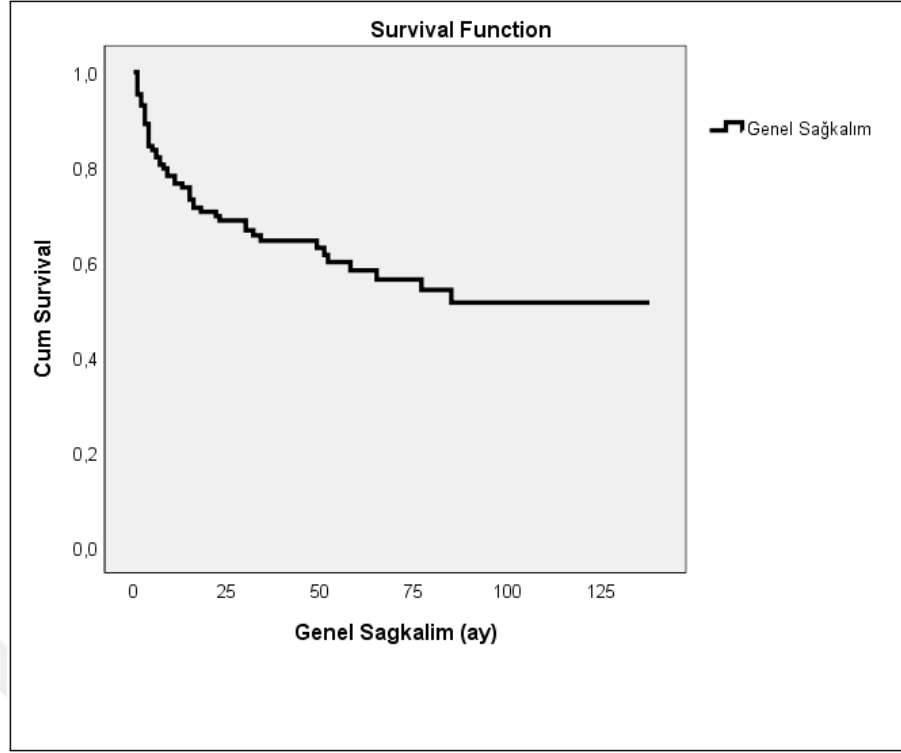
Hastaların birinci sıra tedavilerinde 15 hastaya 3 kür R-CHOP + RT, 82 hastaya 6-8 kür R-CHOP, 10 hastaya 6 kür R-CHOP+8R, 3 hastaya R-CVP, yaşlı ve komorbiditeleri olan 4 hastaya R-miniCHOP tedavileri verilmiş, 25 hastaya da yine rituksimab bazlı tedavi planlanmış, ilk kürler uygulanmış ancak tedavi toksisitesi nedeniyle tedavileri yarım kalmıştır. 1. Basamak tedaviye yanıtları incelendiğinde ise; tam yanıt 77 (%56.1), kısmi yanıt 5 (%3.6), stabil hastalık 1 (%0.7), progresif hastalık 17 (%12.2) hastada görülmüştür. Hastaların 25 (%18)'i birinci sıra tedavi sırasında veya yanıt değerlendirilmesi yapılamadan eksitus olmuştur. Sonuçta takip edilen 78 (%56.1) hasta halen yaşamaktadır, 13 (%9,4) hastada tam yanıt sonrasında nüks görülmüştür, 61 (% 43.9) hasta exitustur. Bulgular 'Tablo 13''de mevcuttur.

Tablo 13 : DBBHL tanılı hastaların yaşama ve tedaviye yanıt durumu

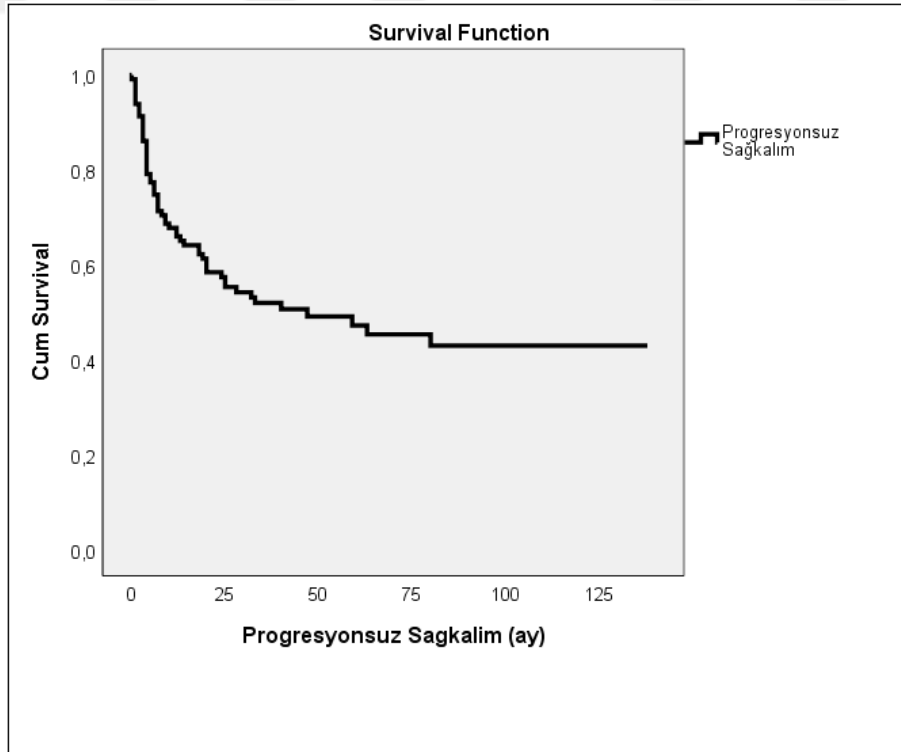
Özellikler		Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Yaşama durumu	Yaşıyor	78	56,.1
	Exitus	61	43.9
Yanıt durumu	Tam yanıt	77	55.4
	Kısmi yanıt	5	3.6
	Stabil hastalık	1	0.7
	Progresif hastalık	17	12.2
	Tedavi sırasında exitus	25	18

DBBHL tanılı 139 hastanın 11'inin hastalık dışı nedenlerden öldüğü tespit edilmiş ve sağkalım analizlerinden bu hastalar çıkarılmıştır. Bu aşamadan sonraki bulgular hastalık ilişkili sağkalım ile ilgili olduğundan 128 hasta ile yapılmıştır.

Sağkalım analizlerinde; 5 yıllık genel sağkalım oranı %58.2 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %52 olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalımda yaşam süresi ortalama 83,1 ay (%95CI, 87-118), progresyonsuz sağkalımda yaşam süresi ortalama 69,4 ay (%95CI, 63,1-90,6) olarak hesaplanmıştır. 'Şekil 3' ve 'Şekil 4'te sağkalım grafikleri gösterilmiştir.



Şekil 3 : Hastaların genel sağkalım grafiği



Şekil 4 : Hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

Çalışmada yer alan hasta özelliklerinin genel sağkalıma etkileri incelendiğinde; yaş grubu (p:0,186), cinsiyet (p:0,311), kemik iliği tutulumu (p:0,189), evre (p:0,373), evre düzeyi (p:0,443), immunhistokimyasal subtip (p:0,246), Hb düzeyi (p:0,205), LDH düzeyi (p:0,785), CRP düzeyi ile (p:0,634) sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır. B semptomu varlığı (p:0,049), ECOG performans skoru (p:<0,001), ektranodal tutulum sayısı (p:0,028), albümin düzeyi (p:0,001) ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmada yer alan hasta özelliklerinin progresyonsuz sağkalıma etkileri incelendiğinde ise; yaş grubu (p:0,072), cinsiyet (p:0,564), ektranodal tutulum sayısı (p:0,272), evre (p:0,381), evre düzeyi (p:0,197), Hb düzeyi (p:0,098), LDH düzeyi (p:0,688), CRP düzeyi (p:0,923) ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır. B semptomu (p:0,007), ECOG performans skoru (p:<0,001), kemik iliği tutulumu (p:0,026), albümin düzeyi (p:0,001) ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı fark saptanmıştır. Hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri ve p değerleri ‘Tablo 14’de verilmiştir.

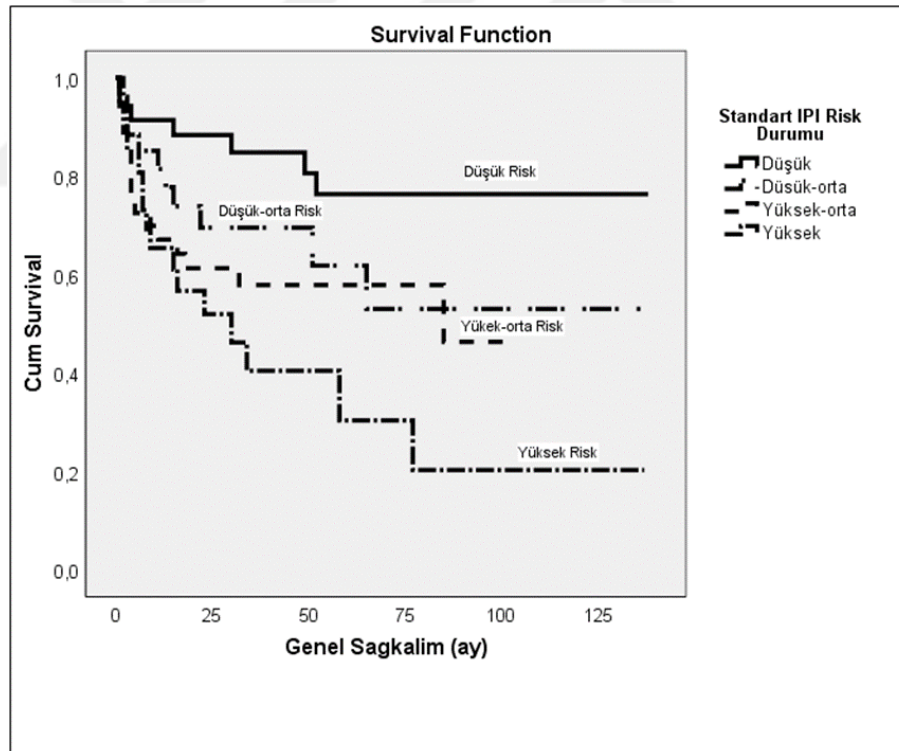
Çalışmamızdaki hastaların standart IPI risk grupları ile genel (p:0,006) ve progresyonsuz sağkalım (p:0,001) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. 5 yıllık genel sağkalım oranları düşük riskte %80.6, düşük-orta riskte %61.8, yüksek-orta riskte %57.9, yüksek riskte %30.3’dür. Hastaların 3 yıllık progresyonsuz sağkalımları düşük riskte %87.1, düşük-orta riskte %63.4, yüksek-orta riskte %45.4, yüksek riskte %28.2’dir. Aynı şekilde R-IPI skora göre genel sağkalım (p:0,007) ve progresyonsuz sağkalım (p:0,002) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. 5 yıllık genel sağkalım oranları çok iyi riskte %85.7, iyi riskte %66.7, kötü riskte %46.9’dur. 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları çok iyi riskte %87.5, iyi riskte %61.9, kötü riskte %35’dir. 1. basamak tedavide tam yanıt oranı IPI’ye düşük riskte %77.1, düşük-orta riskte %51.9, yüksek-orta riskte %55, yüksek riskte %30.8’dir. R-IPI’de çok iyi riskte %100, iyi riskte %58.8, kötü riskte %45.5’dir. Bulgular ‘Tablo 15’de ve sağkalım grafikleri ‘Şekil 5-8’da verilmiştir.

Tablo 14 : DBBHL tanılı hastalarda GS ve PS'ı etkileyen faktörler

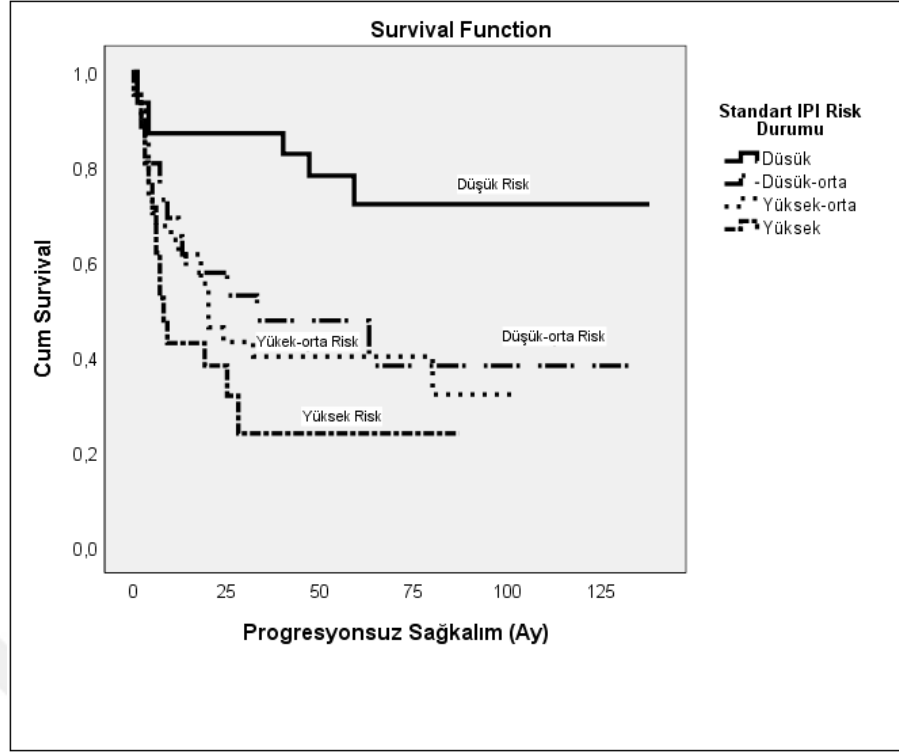
Özellikler	5 yıllık genel sağkalm oranı	Genel sağkalm (ay) (%95 CI)	P	3 yıllık progresyonsuz sağkalm oranı	Progresyonsuz sağkalm (ay) (%95 CI)	P
	n:128			n:115		
Yaş grubu						
≤ 60 yaş	64.7	94,0 (78,2-109,8)	0,186	58.1	83,6 (66,9-100,3)	0,072
> 60 yaş	52.0	73.4 (57,5-89,3)		45.1	45.0 (33,3-56.8)	
Cinsiyet						
Kadın	54.0	78 (60,6-95,6)	0,311	51.3	67,6 (49,0-86,2)	0,564
Erkek	61.6	78.5 (65,3-91,8)		52.4	63,7 (49,7-77,7)	
B semptomu						
Var	52.6	54,4 (42,9-66,0)	0,049	36.8	39,5 (27,9-51,1)	0,007
Yok	62.9	93,8 (79,2-108,5)		64.2	84,8 (68,7-100,9)	
ECOG PS						
0-1	77.2	112,9 (99,6-126,2)	<0,001	81.6	105,8 (90,6-121,1)	<0,001
2-4	39.3	54 (38,5-69,4)		22.6	27,4 (17,9-36,9)	
Ekstranodal tutulum						
0-1 bölge	64.3	90,7 (77,8-103,6)	0,028	56.0	73 (59,1-86,8)	0,272
2 ve üzeri bölge	37.5	48 (31,9-64,1)		39.2	46,2 (28,6-63,8)	
Kemik iliği tutulumu						
Var	48.7	47,8 (29,4-66,1)	0,189	28.6	18,4 (9,8-26,9)	0,026
Yok	60.3	85,6 (73,3-98)		55.7	73,8 (60,7-86,8)	
Evre						
I	60.7	85 (60,1-109,9)	0,373	58.2	79,5 (53,0-106,1)	0,381
II	74.7	75 (56,1-93,8)		63.0	64,8 (44,4-85,2)	
III	60.3	92,8 (66,3-119,4)		51.1	62,8 (40,2-85,4)	
IV	49.2	71,2 (53,1-89,2)		40.8	56,4 (38,3-74,6)	
Evre						
Erken evre	66.1	89,8 (71,3-108,4)	0,443	66.2	81,2 (61,7-100,8)	0,197
İleri evre	53.3	79,0 (64,2-93,8)		43.8	62,7 (47,6-77,9)	
İmmunhistokimya asal subtip						
Germinal	62.3	56 (30,7-81,2)	0,246	37.5	35,9 (13-58,7)	0,072
Non germinal	72.2	65,7 (55,8-75,7)		59.7	56,8 (45,5-68,1)	
Hemoglobin (g/dl)						
Anemi	50.5	76,4 (61,1-91,8)	0,205	42.5	60,7 (45,3-76)	0,098
Normal	69.0	92,1 (74,8-109,4)		66.1	81,9 (62,9-101,0)	
LDH (U/L)						
Normal	59.4	75,3 (61,3-89,2)	0,785	53.4	63,7 (48,7-78,7)	0,688
Yüksek	56.8	82,2 (65,5-98,9)		50.4	68,3 (51,1-85,4)	
CRP (mg/L)						
≤ 5	61.4	87,3 (67,3-107,3)	0,634	50.6	71,1 (49,5-92,6)	0,923
> 5	56.5	79,9 (65,9-94,0)		52.8	67,8 (53,2-82,3)	
Albumin (g/dl)						
≤ 3,5	30.5	35,1 (18,2-52,1)	0,001	26.7	22,1 (10,1-34,1)	0,001
> 3,5	63.9	89,9 (77,4-102,4)		57.5	77,5 (64,1-90,9)	
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu, LDH:Laktat dehidrogenaz, CRP:C-reaktif protein						

Tablo 15 : DBBHL tanılı hastaların prognostik skorlarının sağkalım ile ilişkisi

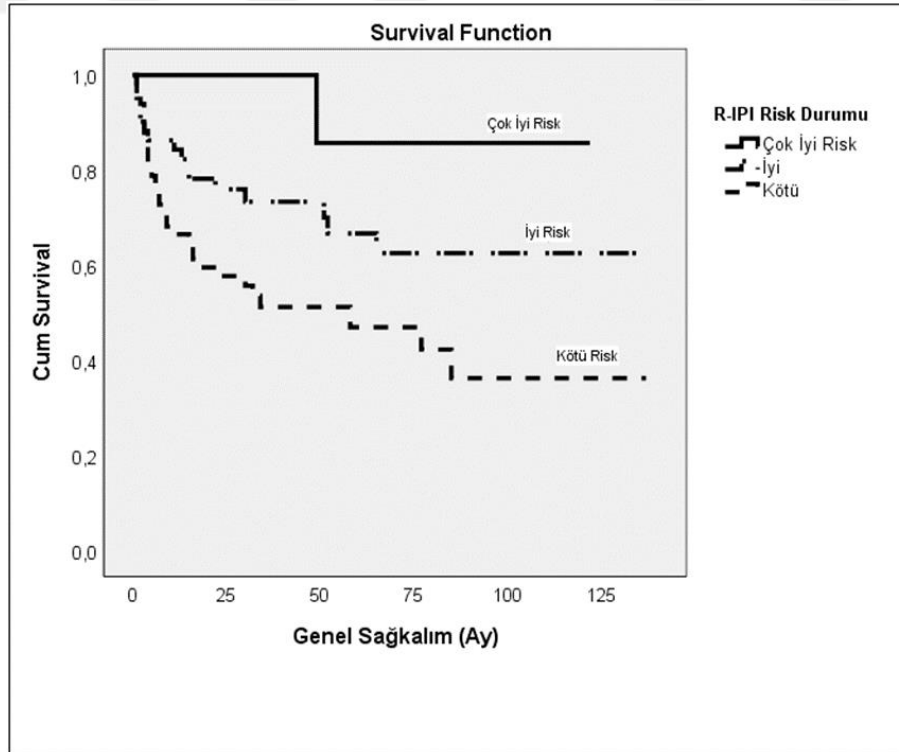
Özellikler	5 yıllık genel sağkalım oranı (%)	Genel sağkalım (ay) (%95 CI)	P	3 yıllık progresyonsuz z sağkalım oranı (%)	Progresyonsuz sağkalım (ay) (%95 CI)	P	Tam yanıt oranı
	n:128			n:115			
Standart IPI							
Düşük	76.4	111,3 (93,8-128,8)	0,006	87.1	107,3 (87,5-127,0)	0,001	77.1
Düşük-orta	61.8	84,4 (59,6-109,2)		47.6	63,4 (38,2-88,7)		51.9
Yüksek-orta	57.9	60,5 (45,7-75,3)		40.0	45,4 (30,7-60,2)		55.0
Yüksek	30.3	49,4 (26,3-72,4)		23.8	28,2 (12,7-43,8)		30.8
R-IPI							
Çok iyi	85.7	111,5 (92,6-130,4)	0,007	87.5	111,7 (92,9-130,5)	0,002	100
İyi	66.7	95 (77,8-112,2)		61.9	79,1 (60,1-98,2)		58.8
Kötü	46.9	66,0 (49,5-82,5)		35.0	41,0 (29,4-52,6)		45.5
IPI: Uluslararası prognostik indeks R-IPI: Revize edilmiş IPI							



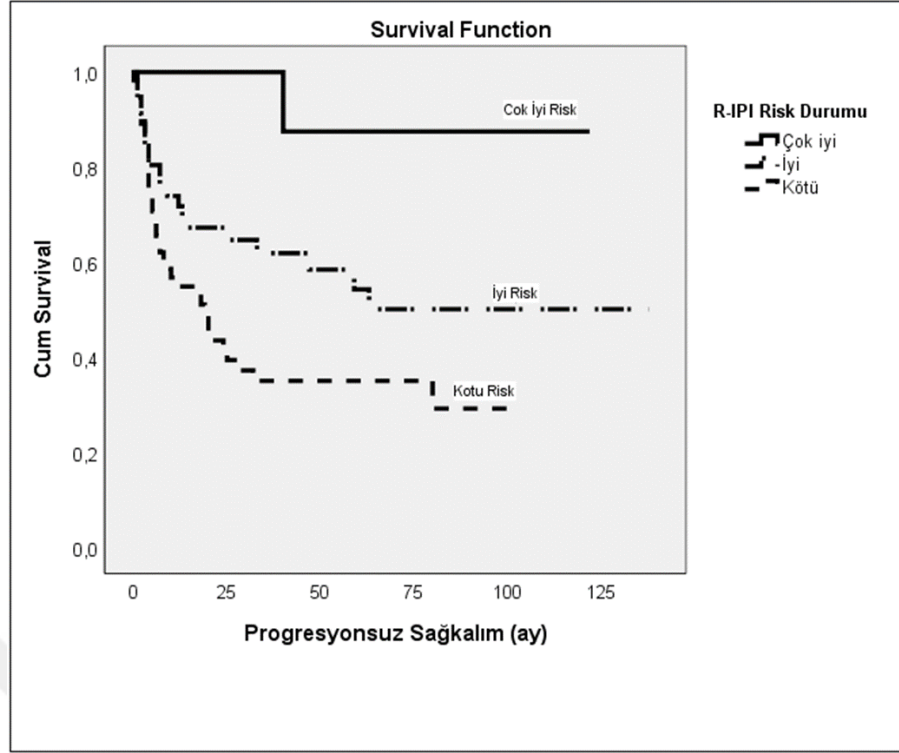
Şekil 5 : IPI risk gruplarına göre genel sağkalım grafiği



Şekil 6 : IPI risk gruplarına göre progresyonssuz sağkalım grafiği

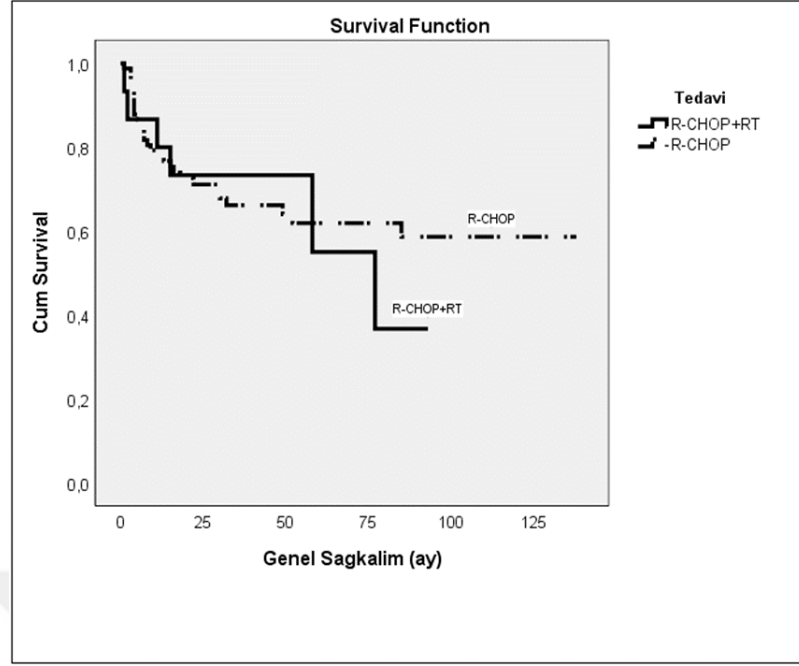


Şekil 7 : R-IPI risk gruplarına göre genel sağkalım grafiği

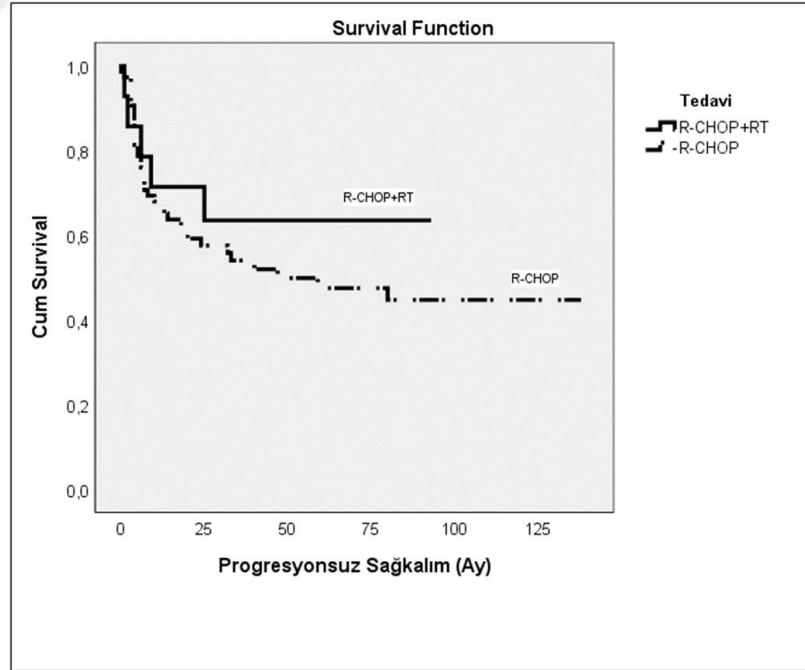


Şekil 8 : R-IPI risk gruplarına göre progresyonsuz sağkalım grafiği

R-CHOP+RT alan 15 (%11.7), 6-8 kür R-CHOP alan 82 (%64.0) hastanın tedaviye tam yanıt ile cevap verme durumları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,555). Yine aynı şekilde iki tedavi kolundaki hastaların genel sağkalım (p:0,786) ve progresyonsuz sağkalımları (p:0,427) arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sağkalım grafikleri ‘Şekil 9 ve 10’da verilmiştir.

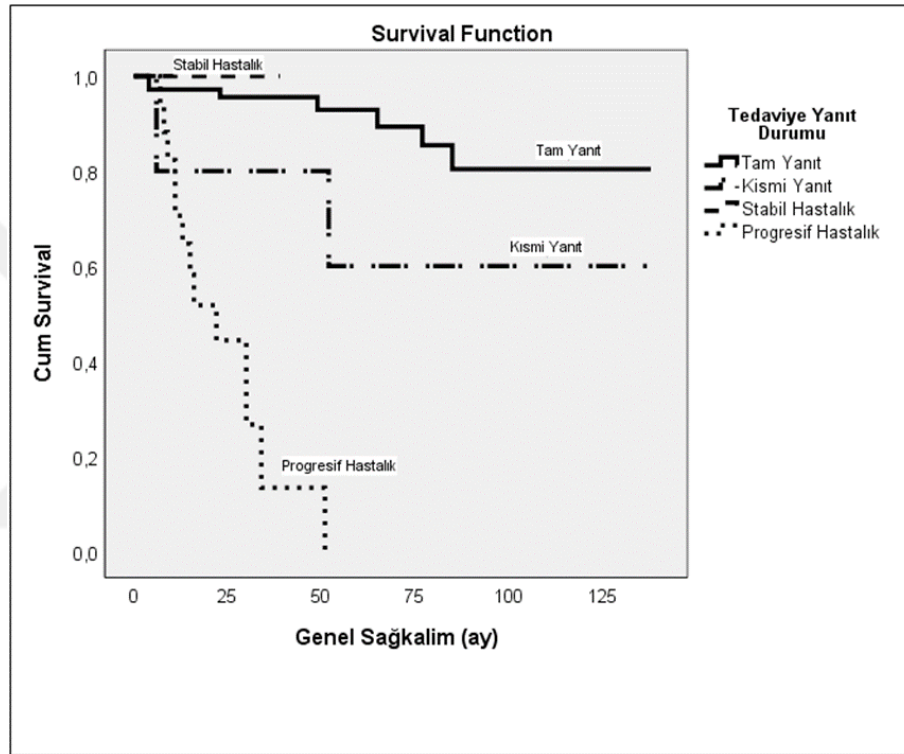


Şekil 9 : 1.basamak tedavide 6-8 kür R-CHOP veya 3 kür R-CHOP+RT verilmesinin genel sağkalıma etkisi



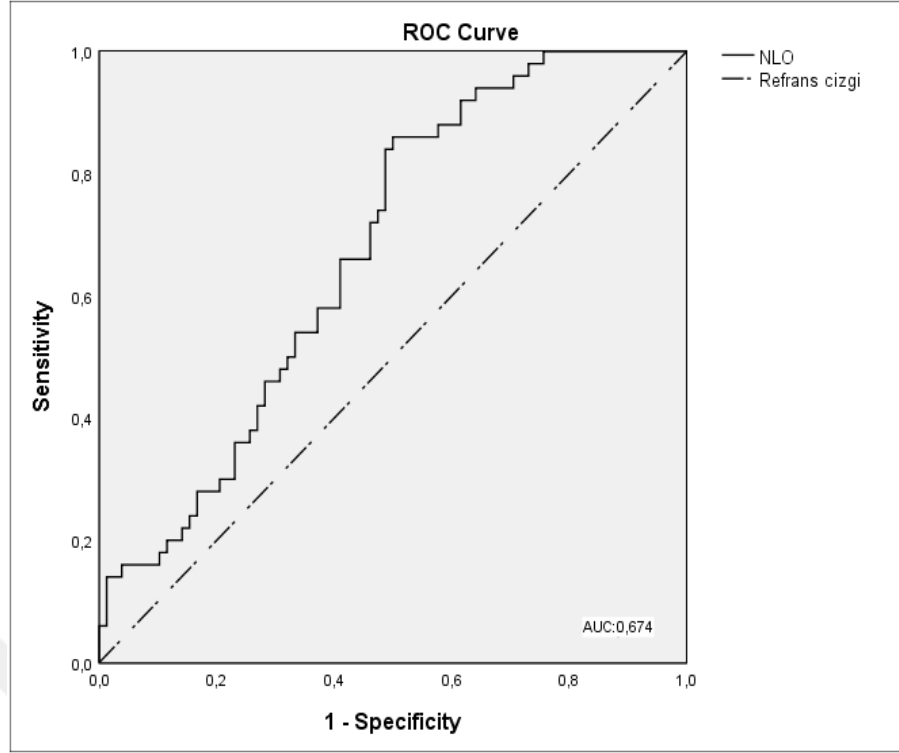
Şekil 10 : 1.basamak tedavide 6-8 kür R-CHOP veya 3 kür R-CHOP+RT verilmesinin progresyonsuz sağkalıma etkisi

Çalışmamızdaki hastaların 1.basamak tedavi bitiminde yanıt durumunun genel sağkalıma etkisi incelenmiştir. 3 yıllık genel sağkalım tam yanıtli hastalarda %89.3, kısmi yanıtta %80, progresif hastalıkta %13.3'dır. Stabil hastalık görülen hasta sayısı 1 olduğu için değerlendirme yapılamamıştır. 1.basamak tedavi yanıtı genel sağkalımı öngörmeye anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Sağkalım grafiği 'Şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 11 : 1.basamak tedavi yanıtının genel sağkalım ile ilişkisi

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda nötrofil/lenfosit değerinin sağkalımı öngörmeye tanısıl bir değerinin olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki DBBHL tanılı hastalarda nötrofil/lenfosit oranının en yüksek özgüllük ve duyarlılıkta eşik değeri 2,90 olarak tespit edilmiştir ($p:0,001$, duyarlılık:0,86, özgüllük:0,50, pozitif prediktif değer:%52.4, negatif prediktif değer:%84.8, J:0,36) eğri altındaki alan AUC:0,674). DBBHL tanılı hastalarda NLO'nun duyarlılık ve özgüllük grafiği 'Şekil 12'de gösterilmiştir. NLO 2,90 kesme değerine göre dağılımı 'Tablo 16'da verilmiştir.

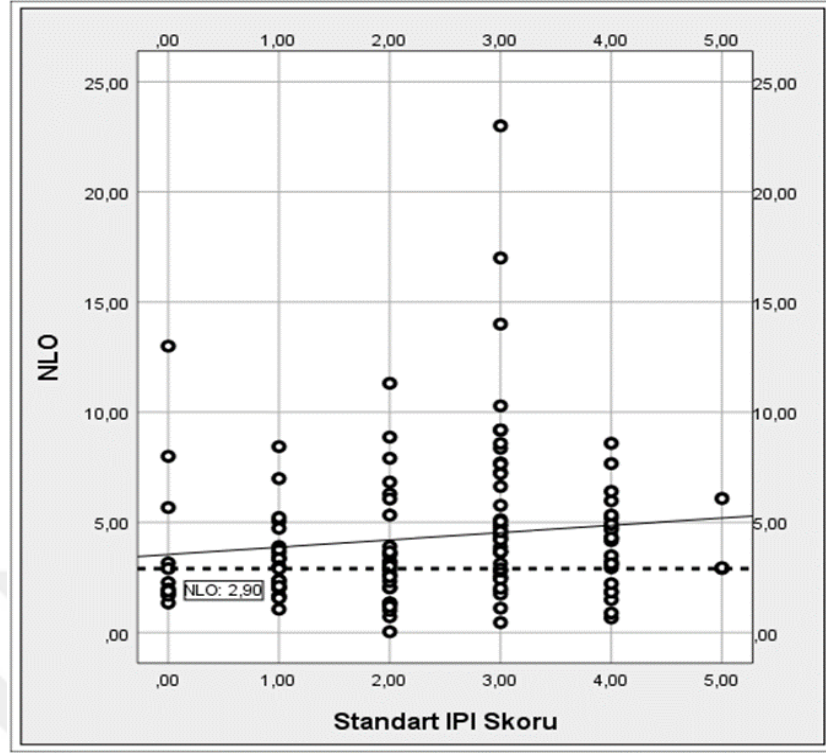


Şekil 12 : NLO' nun eşik tespiti için değerlerin duyarlılık ve özgüllük dağılımı

Tablo 16 : DBBHL tanılı hastalarda NLO dağılımı

Özellikler		Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
NLO	< 2,90	50	36
	≥ 2,90	89	64
NLO: Nötrofil/lenfosit oranı			

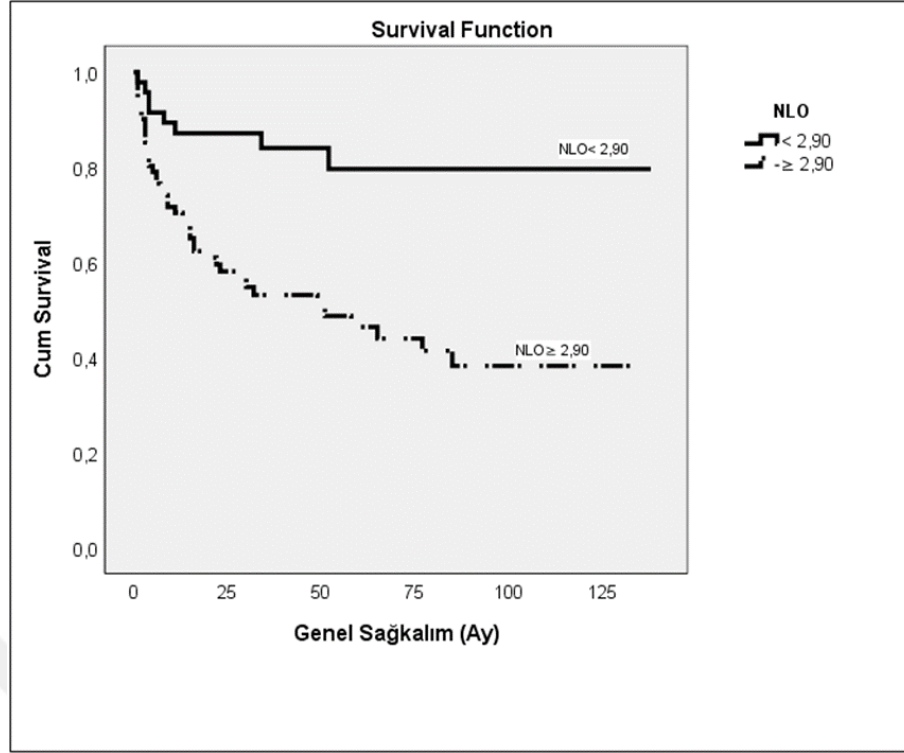
NLO ile IPI skoru arasında korelasyon incelendiğinde pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (R:0,205, p:0,021). ‘Şekil 13’de korelasyon grafiği verilmiştir.



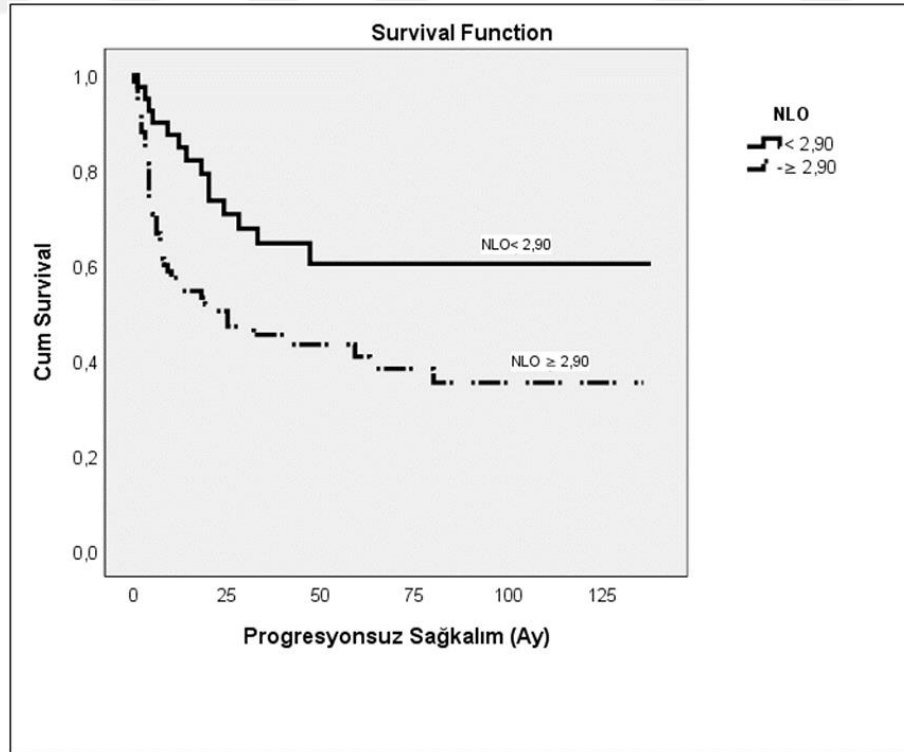
Şekil 13 : NLO ve IPI skoru arasındaki ilişki

Aynı zamanda NLO 2,90 kesme değeri ile hasta gruplarına ayrıldığında tam yanıt ve kısmi yanıt, yanıtlı hastalık olarak, stabil hastalık, progresif hastalık olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($R:0,263$, $p:0,004$). Tedavi yanıt değişkenlerinin uygun şekilde gruplandırılması bazı değişkenlerde (stabil hastalık, kısmi yanıt) hasta sayısının az olması nedeniyle zorunlu olarak yapılmıştır.

NLO eşik değeri olarak 2,90 alınmasının ardından; 5 yıllık genel sağkalım NLO'nun 2,90 altında olan grupta %81, ortalama yaşama süresi 116,2 (101,4-131) ay, NLO'nun 2,90 ve üzerindeki grupta %45,8, ortalama yaşama süresi 65,7 (51,8-79,7) ay saptanmıştır. 3 yıllık progresyonsuz sağkalım NLO değeri 2,90'ın altındaki grupta %66,2, ortalama progresyonsuz yaşam süresi 92,8 (73,1-112,5) ay, NLO'nun 2,90 ve üzerindeki grupta %44,7, ortalama progresyonsuz yaşam süresi 57,7 ay (43,4-72,1) saptanmıştır. NLO'nun artmasıyla genel sağkalım ($p:<0,001$) ve progresyonsuz sağkalımda ($p:0,006$) olumsuz yönde anlamlı etkilenim vardır. Sağkalım eğrileri 'Şekil 14 ve 15'de verilmiştir.



Şekil 14 : NLO'nun genel sağkalım ile ilişkisi



Şekil 15 : NLO'nun progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

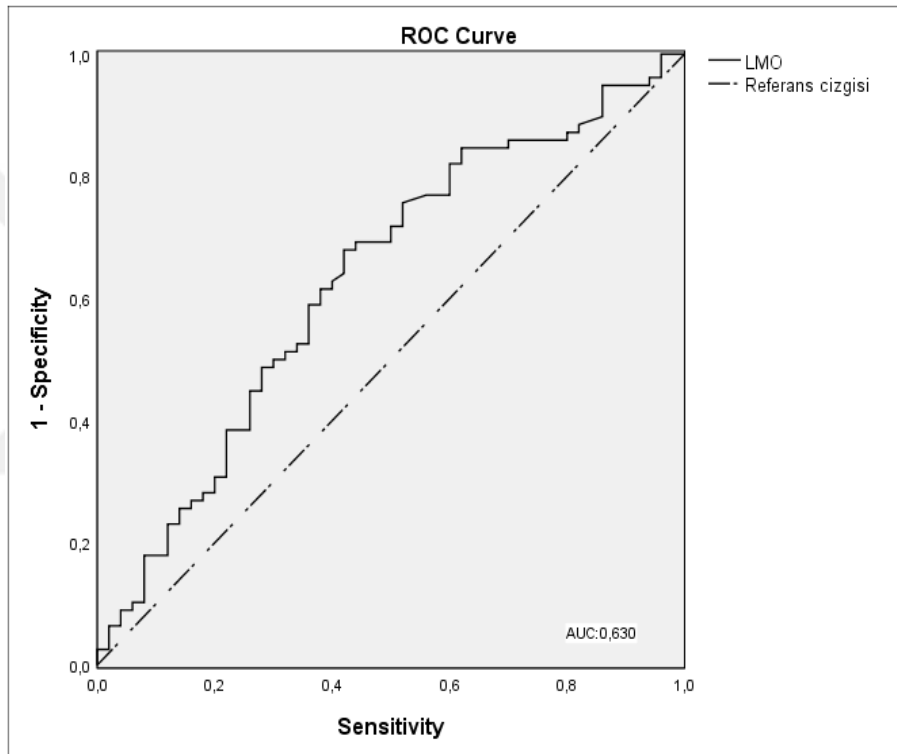
NLO değeri 2,90'ın altında ve üzerinde olmak üzere oluşturulan hasta grupları arasında; yaş (p:0,917), cinsiyet (p:0,940), B semptomu (p:0,357), ektranodal tutulum (p:0,075), kemik iliği tutulumu (p:0,344), evre (p:0,275), immunhistokimyasal subtip (p:0,768) arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. ECOG performans skoru (p:0,003), LDH (p:0,014), CRP (p:0,038), albümin (p:0,006), standart IPI risk durumu (p:0,013), R-IPI risk durumu (p:0,013) arasında ise anlamlı fark bulunmuştur. Bulgular 'Tablo 17''de verilmiştir.

Tablo 17 : NLO'nun DBBHL tanılı hastaların özellikleri ile ilişkisi

Özellikler	NLO				P	OR (%95 CI)
	2,90 altı		2,90 ve üzeri			
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)		
Yaş grubu						
≤ 60 yaş	22	47.8	40	48.8	0,917	0,963 (0,467-1,983)
> 60 yaş	24	52.2	42	51.2		
Cinsiyet						
Kadın	21	45.7	38	46.3	0,940	1,973 (0,471-2,007)
Erkek	25	54.3	44	53.7		
B semptomu						
Var	18	60.9	39	47.6	0,357	1,411 (0,677-2,939)
Yok	28	39.1	43	52.3		
ECOG PS						
0-1	31	67.4	33	40.2	0,003	3,069 (1,438-6,550)
2-4	15	32.6	49	59.8		
Ekstranodal tutulum						
0-1 bölge	39	84.8	58	70.7	0,075	2,305 (0,905-5,870)
2 ve üzeri bölge	7	15.2	24	29.3		
Kemik iliği tutulumu						
Var	5	10.9	14	17.1	0,344	1,688 (0,566-5,032)
Yok	41	89.1	68	82.9		
Evre						
Erken evre	19	41.3	26	31.7	0,275	1,516 (0,717-3,205)
İleri evre	27	58.7	56	68.3		
İmmunhistokimyasal subtip						
Germinal	4	16	7	18.9	0,768	1,225 (0,318-4,721)
Non germinal	21	84	30	81.1		
LDH (U/L)						
Normal	30	65.2	35	42.7	0,014	2,518 (1,192-5,320)
Yüksek	16	34.8	47	57.3		
CRP (mg/L)						
≤ 5	20	43.5	21	25.6	0,038	2,234 (1,039-4,803)
> 5	26	56.5	61	74.4		
Albumin (g/dl)						
< 3,5	2	4.3	19	23.2	0,006	6,635 (1,470-29,946)
≥ 3,5	44	95.7	63	76.8		
Standart IPI						
Düşük/Düşük-orta	29	63.0	33	40.2	0,013	2,533 (1,204-5,329)
Yüksek-orta/Yüksek	17	27.0	49	59.8		
R-IPI						
Çok iyi/İyi	29	63.0	33	40.2	0.013	2,533 (1,204-5,329)
Kötü	17	37.0	49	59.8		
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu NLO:Nötrofil/lenfosit oranı LDH: Laktat dehidrogenaz CRP: C- Reaktif protein IPI:Uluslararası prognostik indeks R-IPI:Revize IPI						

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu NLO:Nötrofil/lenfosit oranı LDH: Laktat dehidrogenaz
CRP: C- Reaktif protein IPI:Uluslararası prognostik indeks R-IPI:Revize IPI

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda lenfosit/monosit değerinin sağkalımı öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüştür. DBBHL tanılı hastalarda sağkalım analizinde lenfosit/monosit oranının eşik değeri 2,40 olarak tespit edilmiştir (p:0,032, duyarlılık:0,69 özgüllük:0,56, pozitif prediktif değer:%70.1, negatif prediktif değer:%52.9, eğri altındaki alan (AUC):0,630, J:0,24). DBBHL tanılı hastalarda LMO'nun duyarlılık ve özgüllük grafiği Şekil 16'da gösterilmiştir. Hastaların LMO 2,40 kesme değerine göre dağılımı 'Tablo 18'de verilmiştir.

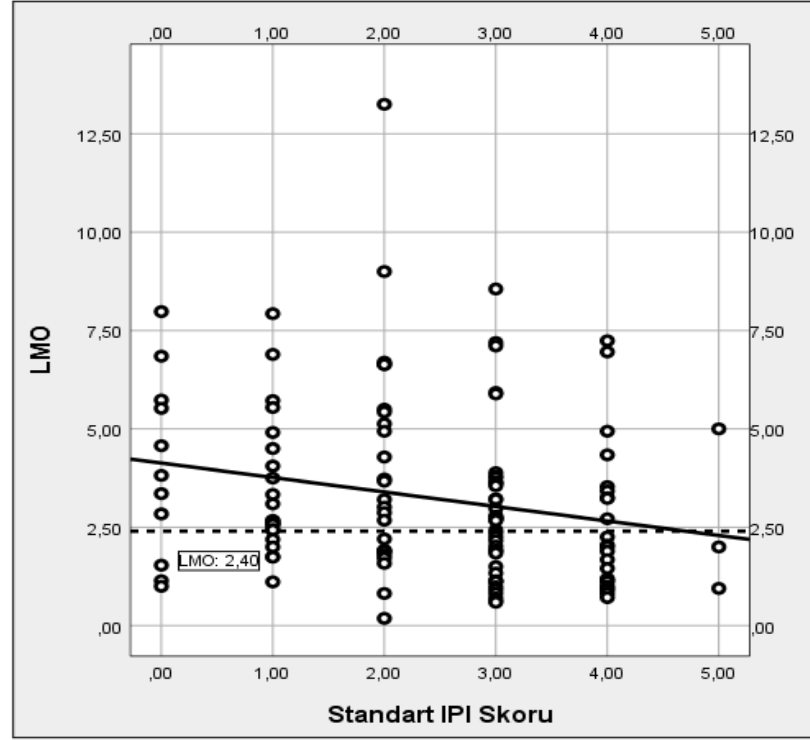


Şekil 16 : LMO' nun eşik tespiti için değerlerin duyarlılık ve özgüllük dağılımı

Tablo 18 : DBBHL tanılı hastalarda LMO dağılımı

Özellikler		Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
LMO	< 2,40	51	42.1
	≥ 2,40	77	57.9
LMO: Lenfosit/monosit oranı			

LMO ile IPI skoru arasında korelasyon incelendiğinde negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (R:-0,272, p:0,001). ‘Şekil 17’de korelasyon grafiği verilmiştir.

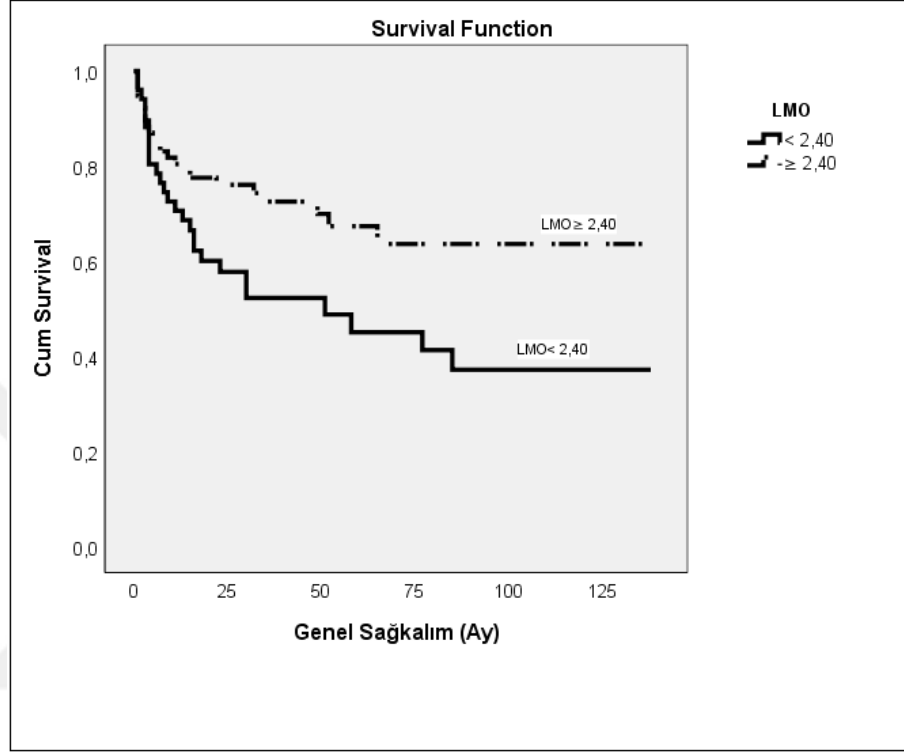


Şekil 17 : LMO ve IPI skoru arasındaki ilişki

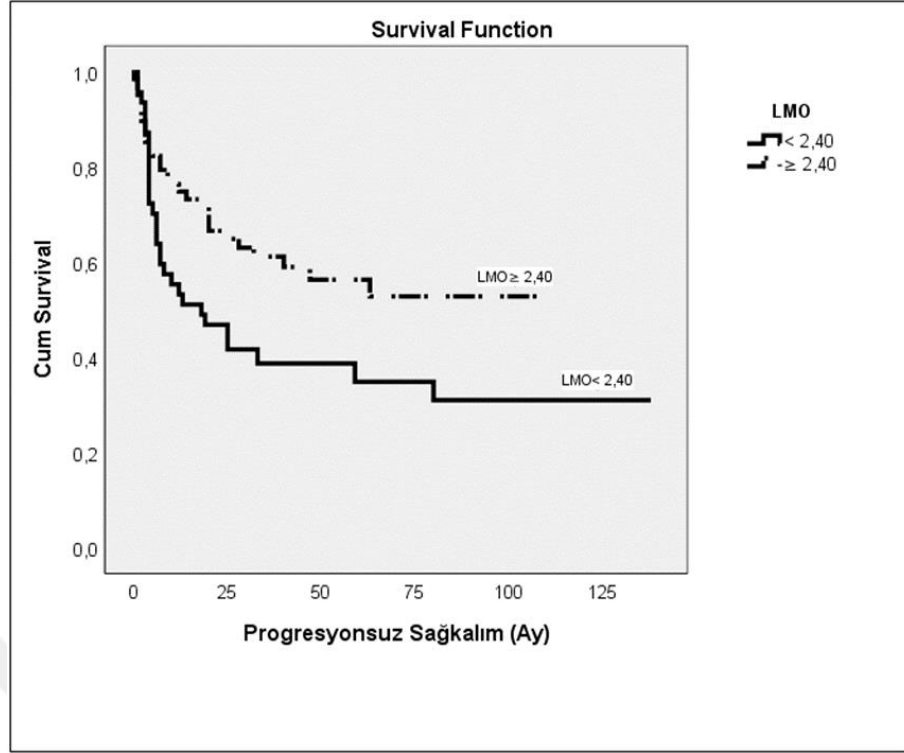
Aynı zamanda LMO 2,40 kesme değeri ile hasta gruplarına ayrıldığında tam yanıt ve kısmi yanıt, yanıtli hastalık olarak, stabil hastalık, progresif hastalık olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır (R:0,210, p:0,048). Tedavi yanıt değişkenlerinin uygun şekilde gruplandırılması bazı değişkenlerde (stabil hastalık, kısmi yanıt) hasta sayısının az olması nedeniyle zorunlu olarak yapılmıştır.

LMO eşik değeri olarak 2,40 alınmasının ardından 5 yıllık genel sağkalım LMO’nun 2,40’nin altındaki grupta %45, ortalama yaşama süresi 66,7 (49-84,5) ay, LMO’nun 2,40 ve üzerindeki grupta %67,3, ortalama yaşama süresi 94,9 (80,5-109,2) ay saptanmıştır. 3 yıllık progresyonsuz sağkalım LMO değeri 2,40’nin altındaki grupta %38,6, ortalama progresyonsuz yaşam süresi 53,6 (35,7-71,5) ay, LMO’nun 2,40 ve üzerindeki grupta %61,2, ortalama progresyonsuz yaşam süresi

66,4 ay (54,3-78,6) saptanmıştır. LMO'nun azalmasıyla genel sağkalım ($p:0,019$) ve progresyonsuz sağkalımı olumsuz şekilde etkilendiği saptanmıştır ($p:0,022$). Sağkalım eğrileri 'Şekil 18 ve 19'de verilmiştir.



Şekil 18 : LMO'nun genel sağkalım ile ilişkisi



Şekil 19 : LMO'nun progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

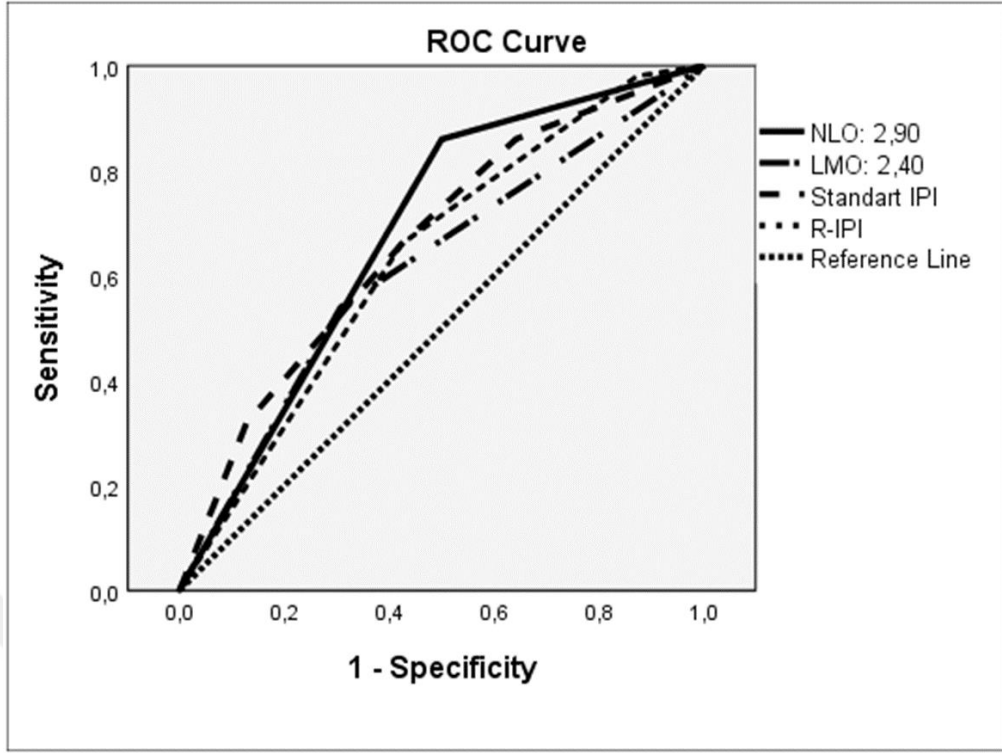
LMO değeri 2,40'n altında ve üzerinde olmak üzere oluşturulan hasta grupları arasında; yaş (p:0,799), cinsiyet (p:0,385), B semptomu (p:0,055), kemik iliği tutulumu (p:0,827), evre (p:0,137), immunhistokimyasal subtip (p:0,145), CRP (p:0,366) arasında fark bulunmamıştır. ECOG performans skoru (p:0,019), ektranodal tutulum sayısı (p:0,049), LDH (p:0,004), albümin (p:<0,001), standart IPI risk durumu (p:0,005), R-IPI risk durumu (p:0,005) arasında ise anlamlı fark bulunmuştur. Bulgular 'Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19 : LMO’nun DBBHL tanılı hastaların özellikleri ile ilişkisi

Özellikler	LMO				P	OR (%95 CI)
	2,40 altı		2,40 ve üzeri			
	Sayı (n)	Yüzde (%)		Yüzde (%)		
Yaş grubu						
≤ 60 yaş	24	47.1	38	49.4	0,799	1,096 (0,540-2,226)
> 60 yaş	27	52.9	39	50.6		
Cinsiyet						
Kadın	22	43.1	37	48.1	0,385	1,219 (0,598-2,485)
Erkek	29	56.9	40	51.9		
B semptomu						
Var	28	54.9	8	37.7	0,055	2,015 (0,982-4,135)
Yok	23	45.1	29	62.3		
ECOG PS						
0-1	19	37.3	45	58.4	0,019	2,368 (1,145-4,897)
2-4	32	62.7	32	41.6		
Ekstranodal tutulum						
0-1 bölge	34	66.7	63	81.8	0,049	2,250 (1,002-5,115)
2 ve üzeri bölge	17	33.3	14	18.2		
Kemik iliği tutulumu						
Var	8	15.7	66	14.3	0,827	1,116 (0,414-2,999)
Yok	43	84.3	11	85.7		
Evre						
Erken evre	14	27.5	31	40.3	0,0137	1,781 (0,829-3,829)
İleri evre	37	72.5	46	59.7		
İmmunhistokimyasal subtip						
Germinal	6	27.3	35	12.5	0,145	2,625 (0,697-9,886)
Non germinal	16	72.7	5	87.5		
LDH (U/L)						
Normal	18	35.3	47	61.0	0,004	2,872 (1,378-5,987)
Yüksek	33	64.7	30	39.0		
CRP (mg/L)						
≤ 5	14	27.5	27	35.1	0,366	1,427 (0,659-3,091)
> 5	37	72.5	50	64.9		
Albumin (g/dl)						
< 3,5	17	33.3	73	5.2	<0,001	9,125 (2,853-29,188)
≥ 3,5	34	66.7	4	94.8		
Standart IPI						
Düşük/ Düşük-orta	17	33.3	45	58.4	0,005	2,813 (1,345-5,882)
Yüksek-orta /Yüksek	34	66.7	32	41.6		
R-IPI						
Çok iyi/İyi	17	33.3	45	58.4	0,005	2,813 (1,345-5,882)
Kötü	34	66.7	32	41.6		
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu LMO: Lenfosit/monosit oranı LDH: Laktat dehidrogenaz CRP: C- Reaktif protein IPI:Uluslararası prognostik indeks R-IPI:Revize IPI						

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu LMO:Lenfosit/monosit oranı LDH: Laktat dehidrogenaz
CRP: C- Reaktif protein IPI:Uluslararası prognostik indeks R-IPI:Revize IPI

DBBHL tanılı hastalarda sağkalımı öngörmede kullanılan değişkenler ROC analizi ile incelenmiş, eğri altında kalan alanlar (AUC) NLO, IPI, R-IPI ve LMO için sırasıyla 0.680, 0.664, 0.634, 0.616 olarak bulunmuştur. Her bir değişkenin sağkalımı anlamlı olarak öngördüğü saptanmıştır (p<0,05). Grafik ‘Şekil 20’de verilmiştir.



Şekil 20 : Standart IPI, R-IPI, NLO ve LMO'nun ön görme değerlerinin ROC analizi ile karşılaştırması

Bağımsız değişkenlerin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Genel sağkalım ile bağımsız değişkenler arasında uygulanan tek değişkenli analizlerde ECOG performans skoru (HR:4,960, $p<0,001$), ektranodal tutulum sayısı (HR:1,902, $p:0,033$), albumin düzeyi (HR:2,808, $p:0,001$), standart IPI (HR:2,318, $p:0,005$), R-IPI (HR:2,318, $p:0,005$), NLO (HR:4,177, $p<0,001$) ve LMO (HR:1,917, $p:0,022$) parametrelerinin sağkalım üzerine etkileri görülmüştür. Progresyonsuz sağkalım ile bağımsız değişkenler arasında uygulanan tek değişkenli analizlerde B semptomu (HR:2,017, $p:0,009$), ECOG performans skoru (HR:5,979, $p<0,001$), kemik iliği tutulumu (HR:2,073, $p:0,032$), albumin düzeyi (HR:2,661, $p:0,001$), standart IPI (HR:2,267, $p:0,003$), R-IPI (HR:2,267, $p:0,003$), NLO (HR:2,292, $p:0,009$) ve LMO (HR:1,798, $p:0,026$) parametrelerinin sağkalım üzerine etkileri görülmüştür. Anlamlı çıkan bu değişkenler çok değişkenli analize alınmıştır. Çok değişkenli cox analizinde genel sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde

ECOG performans skorunun artışı, albümin düzeyinin azalması, NLO'nun artışı progresyonu öngörmeye anlamlı bulunmuştur (sırasıyla HR:4,173, p:<0,001, HR:2,191, p:0,032, HR:3,002, p:0,013). Çok değişkenli cox analizinde progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde ECOG performans skorunun artışı, albümin düzeyinin azalması, kemik iliği tutulumu olması öngörmeye anlamlı bulunmuştur (sırasıyla HR:6,031, p:<0,001, HR:2,330 p:0,017, HR:3,586, p:0,005). Bulgular 'Tablo 20', 'Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 20 : DBBHL tanılı hastalarda genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli cox regresyon analizi ile incelenmesi

Özellikler	Genel sağkalım			Progresyonsuz sağkalım		
	HR	%95 CI	P	HR	(%95 CI)	p
Yaş grubu						
≤ 60 / > 60	1,457	0,827-2,566	0,193	1,599	0,948-2,698	0,079
Cinsiyet						
Kadın / Erkek	0,753	0,443-1,312	0,317	0,861	0,513-1,445	0,570
B semptomu						
Var / Yok	1,694	0,969-2,964	0,065	2,017	1,195-3,405	0,009
ECOG PS						
0-1 / 2-4	4,960	2,534-9,709	<0,001	5,979	3,207-11,147	<0,001
Ekstranodal tutulum						
0-1 / ≥ 2	1,902	1,054-3,432	0,033	1,376	0,770-2,456	0,281
Kemik iliği tutulumu						
Var / Yok	1,612	0,778-3,340	0,199	2,073	1,064-4,036	0,032
Evre						
Erken / İleri	1,261	0,693-2,295	0,448	1,587	0,908-2,775	0,105
İmmunhistokimyasal subtip						
Non germinal/Germinal	1,818	0,646-5,116	0,257	2,188	0,899-5,329	0,085
Hemoglobin (g/dl)						
Anemi / Normal	1,453	0,808-2,612	0,212	1,524	0,870-2,669	0,141
Nötrofil						
Nötrofili / N ve nötropeni	1,611	0,918-2,827	0,097	1,569	0,926-2,659	0,094
Lenfosit						
Lenfopeni / N ve lenfositoz	1,389	0,782-2,465	0,262	1,037	0,606-1,775	0,895
Monosit						
Monopeni / N ve monositoz	0,992	0,518-1,899	0,980	1,371	0,778-2,415	0,275
LDH (U/L)						
Normal/Yüksek	1,079	0,620-1,889	0,787	1,110	0,663-1,858	0,693
CRP (mg/L)						
≤ 5 / > 5	1,157	0,631-2,119	0,638	1,028	0,589-1,793	0,924
Albumin (g/dl)						
≤ 3,5 / > 3,5	2,808	1,510-5,223	0,001	2,661	1,484-4,772	0,001
Standart IPI						
Düşük ve düşük-orta / yüksek-orta ve yüksek	2,318	1,286-4,178	0,005	2,267	1,321-3,892	0,003
R-IPI						
Çok iyi ve iyi / Kötü	2,318	1,286-4,178	0,005	2,267	1,321-3,892	0,003
NLO						
< 2,9 / ≥ 2,9	4,177	1,877-9,297	<0,001	2,292	1,234-4,255	0,009
LMO						
< 2,4 / ≥ 2,4	1,917	1,097-3,347	0,022	1,798	1,072-3,016	0,026
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu NLO:Nötrofil/lenfosit oranı LMO:Lenfosit/monosit oranı LDH: Laktat dehidrogenaz CRP: C- Reaktif protein IPI:Uluslararası prognostik indeks R-IPI:Revize IPI						

Tablo 21 : DBBHL tanılı hastalarda NLO ile ilişkili genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli cox regresyon analizi ile incelenmesi

Özellikler	Genel sağkalım			Progresyonsuz sağkalım		
	HR	(%95 CI)	P	HR	(%95 CI)	P
ECOG PS						
0-1 / 2-4	4,173	2,038-8,542	<0,001	6,031	3,021-12,041	<0,001
Ekstranodal tutulum						
0-1 / ≥ 2	1,442	0,694-2,997	0,327	0,637	0,297-1,368	0,248
Albumin (g/dl)						
< 3,5 / $\geq 3,5$	2,191	1,069-4,491	0,032	2,330	1,164-4,663	0,017
B semptomu						
Var / Yok	0,992	0,539-1,825	0,980	1,398	0,810-2,412	0,229
Kemik iliği tutulumu						
Var / Yok	1,451	0,608-3,461	0,402	3,586	1,475-8,718	0,005
NLO						
< 2,9 / $\geq 2,9$	3,002	1,262-7,138	0,013	1,042	0,510-2,127	0,911
LMO						
< 2,4 / $\geq 2,4$	0,732	0,359-1,494	0,391	1,890	0,464-1,710	0,727
ECOG PS:Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu NLO:Nötrofil/lenfosit oranı LMO:Lenfosit/monosit oranı						

5. TARTIŞMA

NLO ve LMO'nun çeşitli kanserlerde sağkalım sürelerine etkisi ve ölümü öngörebilme gücü bir dizi çalışmada araştırılmış ve halen araştırılmaya devam etmektedir. NLO akciğer kanseri, mide kanseri, hepatoselüler kanser, meme kanseri ve renal hücreli kanserde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (12–16). DBBHL'da ise NLO ve LMO'nun prognostik rolü, bu hastalığın klinik olarak heterojen özellik göstermesi nedeniyle tartışmalıdır. Yapılan bu çalışmaların biyolojik dayanağı tümör mikroçevresi ile ilgilidir. İlk kez 1941 yılında Peyton Rous tarafından viral ve kimyasal kanserojen etkenlerinin somatik mutasyonlara neden olduğu ve oluşan 'eşik altı neoplazilerin' kanser gelişiminde rol oynadığı tanımlanmıştır (103). Bu duruma; oluşan forbol esterleri, doku hasarında salınan mediyatörler, kısmi organ rezeksiyonları, hormonlar veya kronik irritasyon, enfeksiyongibi kronik inflamasyona neden olan durumlar yol açmaktadır. İnflamatuvar hücrelerden salınan reaktif azot ve oksijen radikalleri proliferen olan epitelin DNA'sı ile etkileşime girmekte ve bu durum; nokta mutasyonlar, delesyonlar veya DNA'nın yeniden düzenlenmesi gibi kalıcı genomik değişiklikler meydana getirmektedir. Normal inflamasyonda pro-inflamatuvar sitokinlerin ardından anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve bu mekanizma aynı anda çalışma ile inflamasyon kendini sınırlandırmaktadır. Bunun yanında; oluşan tümör hücrelerinin lökositleri kendine çeken çeşitli sitokin ve kemokinleri ürettiği ve böylece pro-inflamatuvar süreci derinleştirdiği bilinmektedir (9). Tümörögenezin neden olduğu ve eşlik ettiği sistemik inflamatuvar yanıtların ve bu imlamatuvar hücrelerin tümoral oluşumlarda prognostik bir değer sağlayabileceği gösterilmiştir.

Biz de çalışmamızda hastanemiz hematoloji kliniğinde DBBHL tanısı ile izlenen rituksimab bazlı tedavi alan 139 hastanın laboratuvar ve klinik bulgularını değerlendirerek; NLO ve LMO değerleri ve diğer prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkilerini inceledik.

NLO'nun kestirim değeri için; ROC eğrisi sonrasında Youden indeksi kullanılarak en iyi öngörme değeri 2,90 olarak belirledikten sonra $NLO \geq 2,90$ olan grubun hem tek değişkenli hem çok değişkenli Cox regresyon analizinde GS'de kötü

prognozu öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğunu literatürle uyumlu bulduk ve doğruladık, PS’de de tek değişkenli regresyon analizlerinde bu durumu doğruladık. Aynı zamanda Kaplan-Meier sağkalım analizlerinde $NLO \geq 2,90$ olan grupta belirgin şekilde daha kötüydü.

ABD’de 2010 yılında Mayo Klinikte yapılan DBBHL tanılı 255 hastanın R-CHOP ile tedavi edildiği benzer bir çalışmada NLO kesme değeri 3,5 olarak bulunmuş, tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde bizim çalışmamızla benzer şekilde GS’de bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (17). Bu çalışmada NLO kestirim değeri PS’de yapılan çok değişkenli analizde de anlamlı bulunmuştur. Bu farklılığın nedenlerinden biri bizim çalışmamızda lenfoma dışı nedenlerden ölen hastaların sağkalım analizlerinde dışlanması olabilir. Porrata ve arkadaşları bu çalışmada aynı zamanda NLO’yu yüksek LDH, B semptomu varlığı, yüksek IPI skoru ile ilişki bulmuş ve IPI ve benzer prognostik sistemlerin NLO gibi konakçı bağışıklığı ile ilişkili prognostik faktörleri içermemesini eleştirmişlerdir (17). Günümüzde yaygın şekilde kullanılmakta olan IPI skoru 1993 yılında, rituksimab öncesi dönemde izlenen HDL’lı sadece 2031 hastada yapılmış bir çalışmaya dayanmaktadır (1). Bu nedenle bu skorun geliştirilmesi gerektiği açıktır. Blatt ve arkadaşlarının lenfoma hastalarının tümör hücrelerinde hücre içi LDH izoenzimlerinin serumdaki izoenzimleri ile birebir aynı olmadığını bulmuşlardır (105). Bu bulgu daha sonrasında lenfoma hastalarındaki yüksek LDH’nın tümör yüküne ek olarak, tümör kaynaklı inflamatuvar ortamdan kaynaklı olduğu ve NLO ile LDH arasındaki anlamlı ilişkinin bunun bir göstergesi olduğu savunulmuştur (105). Biz de çalışmamızda NLO ve yüksek LDH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk.

Wang ve arkadaşlarının 2017 yılında Çin’de DBBHL tanılı 355 hastayla yapmış olduğu başka bir çalışmada NLO kesme değeri 2,81 bulunmuş ve yine GS ve PS’i olumsuz yönde istatistiksel olarak anlamlı etkilediği tek değişkenli analizlerde gösterilmiş, çok değişkenli analizlerde ise sadece GS’ye olan olumsuz yönde etkisi bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdir. Wang ve arkadaşları hastaları gen ekspresyon profiline göre germinal merkez ve aktive B hücreli tip olarak subtiplere ayırmış, ancak subtiplerle NLO arasında ilişkili bulunmamıştır (106). Bizim çalışmamızda ise

immunohistokimyasal yöntem ve gen ekspresyon profili ile %80 benzer olduğu çalışmalar ile gösterilmiş olan Hans algoritması kullanımıdır (39). Biz de benzer olarak immunohistokimyasal subtipler ile NLO arasında ilişki bulamadık. Yine Wang ve arkadaşları ileri evre, B semptomu varlığı, kötü ECOG performans skoru (>1), yüksek LDH ve kemik iliği tutulumu ile NLO arasında ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir. Biz bu faktörler arasından yukarıda da bahsedildiği gibi LDH, kötü ECOG skoru (>1), CRP, düşük ($<3,5$) albumin, IPI skoru (>3) ile ilişki saptadık. Hastalarımızda kemik iliği tutulumu ile ilişki saptanmaması kemik iliği biyopsisinin genellikle tek taraflı uygulanmasından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim kemik iliği tutulumu çalışmamızda %13.6 saptanmıştır ancak literatürde %30'lara kadar çıktığı bilinmektedir (54).

NLO kesme değerini araştıran diğer bir araştırma Avrupa bölgesinde Bulgaristan'da DBBHL tanılı 254 hasta ile Spassov ve arkadaşları tarafından yapılmış; NLO kesme değeri 3,01 bulunmuştur. Yine bu çalışmada da tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde NLO GS ve PS'de anlamlı bulunmuştur (107). Diğer çalışmalardan farklı olarak ise Beta 2 mikroglobulin ile NLO ilişkisine bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Beta 2 mikroglobulinin yoğun inflamasyon ve tümör turn-over hızını gösteren bir proteindir, bu nedenle aradaki ilişki tümör mikroçevresinin doğası düşünüldüğünde beklenen bir sonuçtur. Biz çalışmamızda DBBHL tanılı hastalarda Beta-2 mikroglobulinin rutin pratikte bakılan bir parametre olmaması nedeni ile çalışmamıza dahil etmedik.

Dünyanın farklı bölgelerinden DBBHL tanılı hastalarda NLO'nun incelendiği çalışmalarda Ho ve arkadaşlarının Tayvan'da 148 hastayla 2015 yılında yaptığı ve Melchardt ve arkadaşlarının 515 hastayla 2015 yılında Avusturya'da yaptığı çalışmalarda NLO tek değişkenli analizlerde GS ve PS'de anlamlı olarak saptanmış ancak çok değişkenli analizlerde bu sağlanamamıştır (108,109). İdeal NLO kesme değerlerini ROC eğrisi ile incelenmiş ve sonuç olarak NLO kesme değerini Ho 4,35, Melchardt ise 5,54 saptamıştır. Başka çalışmalarda da genellikle tek değişkenli analizlerde anlamlı ve çok değişkenli analizlerde ise heterojen sonuçlara ulaşılmıştır. Bu durum hastalığın kliniğinde görülen heterojenite ile açıklanabilir

Çalışmamızda ROC eğrisi ile yapılan incelemede LMO değerinin azalmasının ölüm ihtimalini arttırdığı görülmüştür. Youden indkesi ile en iyi öngörme değerini 2,40 belirledikten sonra $LMO \geq 2,40$ olan ve $LMO < 2,40$ olan grubun karşılaştırması Kaplan-Meier sağkalım eğrisi ile yapılmıştır. GS ve PS istatistiksel olarak anlamlı düzeyde $LMO < 2,40$ olan grupta kötü bulunmuştur. Sonuçlar Cox regresyon analizi ile tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde incelenmiş, tek başına bağımsız bir risk faktörü olarak hem GS hem de PS'de saptansa da çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır. Bu da bize diğer prognostik faktörlerin LMO'yu, NLO'ya göre daha çok etkilendiğini düşündürmektedir. Nitekim ki ölümü ön görme gücü incelenerek IPI, R-IPI, NLO ve LMO'dan hangisinin ölümü öngörme gücü daha yüksek ? Sorusuna cevap aradığımız ROC analizinde NLO'nun LMO'dan hatta IPI ve R-IPI'den üstün olduğu görülmüştür. LMO'nun etkilenimi açıklamak adına literatürde çeşitli sonuçlara varan çalışmalar mevcuttur. Rambaldi ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmaya dört merkezden, 1984-2012 yılları arasında takip edilen 1057 hasta dahil edilmiştir (110). Çalışmada $LMR < 2,60$ olan grupta rituksimab alan hastalarda GS ve PS'yi öngörmede Cox çok değişkenli analizinde LMO istatistiksel olarak anlamlı bulmuş, ancak rituksimab almayan grupta anlamlı bulunmamıştır. Aynı zamanda kötü ECOG PS, yüksek LDH, kötü IPI risk durumu ile ilişki saptamışlardır (110). Bu bulgular bize konak bağışıklığının rituksimabın dramatik etkisine aracılık ettiğini, immun sistem hücrelerinin bu noktadaki önemi ve LMO'nun daha büyük hasta gruplarında prognostik öneminin artacağını göstermektedir.

Yine bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak LMO ile LDH arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. Konak immun yanıtı ile tümör yükü arasındaki ilişki olmadığını düşünmek mümkün değildir. Ji ve arkadaşları Çin'de nispeten küçük bir grupta yaptıkları çalışmada hastaların LDH ve PET-BT görüntülemelerindeki suv-max değerleri korele bulunmuş ve LMO ile LDH arasındaki korelasyonun aslında LMO'nun tümör yüküyle olan ilişkisi ile ilgili olduğu düşünülmüştür (111). Çalışmamızda prognozu öngörmede anlamlı bulduğumuz ancak çok değişkenli analizlerde başarısız sonuçlara ulaştığımız LMO skorlaması bu çalışmadaki hasta grubunda da anlamsız bulunmuş ancak LMO'nun LDH'a bölünmesiyle oluşan LMR/LDH skorlamasının çok değişkenli analizlerde hem GS (HR:2.5, %95 CI, 1.0-

6.1, p:0,003) hem PS'de (HR:2.8, %95 CI, 1.1-6.5, p:0,01) anlamlı bulunması bize konak immunitésinin tek başına değerlendirmek yerine tümör yükü ile ilişkilendirerek analiz etmenin daha doğru olabileceği sonucuna varmamızı sağlamıştır. Hasta grubumuza ait bu aşamadan sonraki çalışmalarda bu bulgular ışığında tekrar tasarlanabilir.

Wei ve arkadaşları Çin'de yine nispeten küçük, 168 hastalık bir grubunda, germinal merkez dışı subtipde LMO< 2.60 değeri belirlenmiş GS ve PS' de çok değişkenli analizlerde bu değerin sağkalımı öngörmeye anlamlı olduğu saptanmıştır. Ancak germinal merkez subtipteki hastalarda bu değer anlamlı bulunmamıştır. Biz germinal merkez hasta grubunda sayının az olmasından dolayı bu analizi yapmayı istatistiksel olarak uygun bulmadık, bu nedenle değerlendiremedik. Wei ve arkadaşlarının bulguları hastaların genetik heterojenliğinin LMO değerinin öngörme gücü önündeki engelleri bize kanıtlamaktadır.

Ho ve arkadaşlarının 2015'de Tayvan'da yaptığı çalışmada NLO yukarıda bahsedilen şekilde inceledik, LMO ve mutlak lenfosit oranı (MLO) ile mutlak monosit (MMO) oranları ROC eğrisi ile ölüm öngörme gücü açısından incelenmiştir. LMO çok değişkenli cox regresyon analizlerinde sınıfta kalmış ancak MLO ve MMO kombinasyonları, hastaları elde edilen kesme değerlerine göre gruplandırarak düşük, orta, yüksek risk olarak tanımlanmış ve bu skorlama sistemi IPI gibi çok değişkenli analizlerde anlamlı ve kullanabilir bulunmuştur. Bu LMO'nun diğer parametrelerle çok etkileştiğini ve geliştirilmesi gerektiğini, ancak bu immun sistem hücrelerinden türetilen oranların IPI'ye eklenerek yarar sağlayabileceğini göstermiştir (108).

Hem NLO'nun hem LMO'nun çok değişkenli analizlerde diğer prognostik faktörlerden etkilendiği açıktır. Bizim çalışmamızda GEP ile germinal merkez hücreli, aktive B hücreli genetik alt tiplere ayıramamamız, immunhistokimyasal yöntem (GEP'i tahmin edebilme kapasitesi sadece %80'dir) ile hastalarımızın sadece yarısının immunhistokimyasal alt tipine ulaşabilmemiz, c-myc, bcl-2, bcl-6 analizleri ile double hit ve triple hit lenfomaları ayırt edemememiz bu ucuz ancak yararlı prognostik belirteçlerin önündeki engellerdir. Bununla birlikte NLO ve LMO birçok solid kanserde bağımsız bir prognostik faktör olarak ancak DBBHL solid

kansere göre oldukça heterojen bir hastalıktır. Üstelik NLO ve LMO'nun sağlıklı bireylerde bile yaş ve cinsiyet arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir, ırksal farklılıklar göstermesi de düşünülebilir (112). Yapılan çalışmalarda hasta gruplarının nispeten küçük olması, verilen tedavilerin standart olmaması (bazı çalışmalarda tedavi sırasında ölenler çalışmaya dahil edilmemiştir), genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım tanımlarının farklılığı (bazı çalışmalarda hastalık dışı sebeplerden ölen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir, bizim çalışmamızda dahil edilmemiştir) bu değerleri prognostik faktör olarak global bir kabul edişin önündeki diğer engellerdir. Uygulamanın kolaylığı, ucuz olması, konak immunitesi ile ilişkisinin bilinmesi, sağkalımı öngörmeye tartışmasız anlamlılığı düşünülünce NLO ve LMO'nun kullanımı ve geliştirilmesi gerektiği açıktır. Bu birbirini etkileyen birçok değişkenin çok iyi analiz edilerek prospektif ve büyük, çok merkezli hasta grupları ile homojen gruplara ayrılması sonrasında bu gruplara özel farklı global kesme değerleri belirlenerek kullanılmasının çok uzak olmadığını düşünmekteyiz. Bu ucuz prognostik araçlar umut vadetmektedir.

Çalışmamızda hastaların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; hasta grubumuzun yaş ortanca değeri literatüre yakın şekilde 61 bulundu. Amerika Winship Kanser Enstitüsü verilerine göre ortanca tanı yaşı 64'tü (21). Daha düşük bir yaş grubuna sahip olmamızın nedeni ülkemizde nüfus yaş dağılımının Amerika ve Avrupa ülkelerinden farklı olması veya hastaların daha erken dönemde tanı almalarından kaynaklı olabilir. Tüm HDL'lerde olduğu gibi erkek cinsiyet baskınlığı DBBHL'lerde mevcuttur, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak %54 oranında erkek cinsiyette baskınlık görülmüştür (21).

Hasta grubumuzda B semptomu görülme oranını %42 saptadık. Başvuru anında ise %35.9'u erken evre, %64'ü ileri evredeydi. Literatüre göre hastaların %30'una yakınında B semptomu görülür ve %60 kadar ileri evre (evre III ve IV)'de yakalanır (21). Işıkdogan ve arkadaşlarının yaptığı ülkemizde ise güneydoğu bölgesinde 490 HDL tanı olguyu içeren çalışmada hastaların %89.9'u ileri evre bulunmuş ve bu durumu Türkiye'deki lenfoma olgularındaki özelliklerin dünyadaki olgularla farklılık gösterdiği savunulmuştur (113). B semptomu oranının görece daha fazla olmasının nedeni ise; hastalığın kliniğinde görülen heterojenite veya

toplumumuzdaki hastalık alarm semptomları algılayışındaki farklılık, görece daha abartılı tarifleme hali olabilir.

Danimarka’ da 1575 hastanın incelendiği bir çalışmada ektranodal tutulum oranı %40 saptanmış ve en sık olarak gastrointestinal sistem tutulumu gözlenmiştir (41). Ülkemizde ektranodal tutulum oranları değişkenlik göstermektedir, Işıkdogan ve arkadaşları %44.5, Öztürk ve arkadaşları %35.5, Yüksel ve arkadaşları %66 bulmuştur (113–115). Ektranodal tutulum bizim çalışmamızdaki hastaların %64’ünde saptanmıştır ve bunların %40’ında ise 2 ve üzeri bölge tutulumu görülmüştür. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlara varılması ektranodal bölge tanımından kaynaklanıyor olabilir, bazı çalışmalarda dalak, tonsiller ve Waldayer halkası ektranodal bölge olarak alınmıştır. Bizim çalışmamızda 2016’da DSÖ’nün önerdiği son evreleme sistemine göre hastalar yeniden evrelenmiş ve bu bölgeler nodal tutulum alanı olarak alınmıştır. Çalışmamızda ektranodal tutulum yeri olarak ise literatür ile benzer olarak en sık olarak gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttur.

GEP çalışmalarının yaygın olmayan kullanımları nedeni hala kullanımını sürdüren immunhistokimyasal boyamalar sonucu Hans algoritması kullanılmaktadır (39). Çalışmamızda verilerin kısıtlılığı ve tüm hastaların patoloji raporlarında gerekli verilere ulaşılamaması nedeniyle tüm hastaların alt tip analizleri yapılamadı ve sadece 62 tanesinin immunhistokimyasal subtipine ulaşılabildi. Bu verilerle germinal dışı olan hastaların oranı %82.3 olarak bulduk ve bu sonucun literatür ile benzer olduğu gördük (116).

DBBHL’nin heterojenliği nedeniyle prognoz tahmini güçtür. En sık kullanılan skorum sistemlerinden olan IPI ve R-IPI çalışmamızdaki hastalarda da değerlendirilmiştir. Hastalarımızın %28.1’inde düşük risk, % 20.9’unda düşük-orta risk, %30.2’sinde yüksek-orta risk, %20.9’unda ise yüksek risk saptadık. 5 hastanın IPI skorunu 5 olarak hesapladık. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur (1,62). Rituksimab sonrası dönemde IPI’nin prognozu öngörmedeki başarısı tartışılmaktadır. Bu nedenle oluşturulan R-IPI, IPI ile aynı skorum sistemine sahiptir ancak risk grupları farklıdır. Skor>2 olan tüm hastalar kötü prognostik kriterler içerisinde değerlendirilmiş ve çok iyi kavramı IPI 0 skoruna kadar

indirilmiştir. R-IPI risk durumuna göre çok iyi %7.9, iyi %41, kötü %51.1 saptadık ve bu sonuçlar literatürle uyumlu bulundu (1).

Hastalarımızın almış oldukları tedaviler incelendiğinde daha önce bahsedildiği gibi hepsi rituksimab bazlı tedavi rejimleri almıştı. Bu tedaviler genellikle 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP ya da R-CHOP+RT şeklindeydi. Hastalarımızın 100 tanesi tedaviyi tamamlayabilmiş, 25 tanesi tedavi sırasında eksitus olmuş ve geriye kalan 14 tanesi de tedavi başlamadan eksitus olmuş veya tedaviyi reddetmiştir. Tedaviyi tamamlayanlar %71.9'luk kısmı oluşturmaktadır. Tedavi yanıtı değerlendirildiğinde tam yanıt %55.4, kısmi yanıt %3.6, stabil hastalık %0.7, progresif hastalık %12.2, tedavi toksisitesi veya tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle tedavinin yarım kalması %18 hastada görüldü. Coiffier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi yanıt oranları TY %75, KY ve SH %8, PH %9 ve %6 tedavi yarı kaldığı görülmüştür (117). Yanıt oranlarımız literatür ile benzer özelliktedir (75).

Çalışmamızdaki başka nedenlere bağlı ölen 11 hasta sağkalım analizlerinden çıkarılmıştır, hastanemizde eksitus olan hastaların epikriz sonuçlarına ve öldüğü tespit edilen diğer hastaların sonuçlarına Halk Sağlığı Kurumu aracılığıyla ölüm bildirim sistemi üzerinden ulaşılmış, başka merkezlerde hastalık dışı nedenden öldüğü bildirilenler (kardiyovasküler sebepler, travma vs.) dışlanmıştır. Genel sağkalım tanımının bu şekilde daha iyi ifade edilebildiğini düşünmekteyiz. Avrupa'da 19 ülkeden 47 merkezin katıldığı EURO-CARE-4 (European Cancer Registry) çalışmasının 2007 yılındaki verilerine göre HDL'li hastalarda 5 yıllık GS oranı %53,6 olarak bildirilmiştir (118). HDL tanılı hastalarda, 5 yıllık GS oranı; Amerikan Kanseri Cemiyeti'nin verilerine göre %67, Kuzey Avrupa ülkelerinde %50-%60 arasında bulunmuştur (119,120). DBBHL'ye spesifik olarak bakılan çalışmalarda Ho ve arkadaşları 5 yıllık GS %71.4, Porrata ve arkadaşları 3 yıllık GS %67.9 görülmüştür ve sonuçlar birbirine yakındır (108,121). Bizim çalışmamızda 5 yıllık GS literatürle uyumlu şekilde %58.2 hesaplanmıştır. Ülkemizde DBBHL tanılı hastaların sağkalımlarını inceleyen çalışmalar çok heterojendir. Bunlardan bazılarında çıkan sonuçlar şu şekildedir; Kopan ve arkadaşları 5 yıllık GS %75.5, Ulusoy ve arkadaşları 3 yıllık GS %32, Günaydın ve arkadaşları 5 yıllık GS %87 olarak bulunmuştur (122–124). Progresyonsuz sağkalım çalışmamızda 3 yıllık süre incelenmiş ve PS yüzdesi %52 olarak hesaplanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda da

sağkalım oranları benzer şekilde görülmektedir. Ho ve arkadaşları 5 yıllık PS %64.2, Porrata ve arkadaşları 3 yıllık PS %61.1 hesaplamışlardır (108,121). Ülkemizde de Kopan ve arkadaşları 5 yıllık PS %74.2, Ulusoy ve arkadaşları 3 yıllık PS %22, Günaydın ve arkadaşları 3 yıllık PS %74 olarak sonuç bulmuştur (122–124). Dünya genelinde merkezlere göre heterojen sağkalım oranları gözlenmiştir. Bu durum muhtemelen ırksal ve coğrafi farklılıklardan, merkezlerin farklı deneyimlerinden, verilen tedavi rejimlerinin farklılığından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda GS ve PS'yi etkileyen prognostik faktörler incelenmiş, B semptomu varlığı, ECOG performans skoru, kemik iliği tutulumu ve albumin düzeyi anlamlı bulunmuştur. Ancak literatürde belirtildiği gibi immunhistokimyasal subtip ile ilişkilendirilememiştir (39,125). Bu özellikle germinal merkez grubu hasta sayımızın az olması nedeni olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların IPI (GS'de p:0,006, PS'de p:0,007) ve R-IPI'ye (GS'de p:0,001, PS'de p:0,002) göre genel ve progresyonsuz sağkalımlarının skor puanı arttıkça azaldığı görüldü. Bulgularımız literatür ile uyumlu bulunmuştur (1,3).

Alınan tedaviye göre sağkalım oranlarını karşılaştırdığımızda R-CHOP+RT alan hasta sayımız az olmasına karşın 6-8 kür R-CHOP alanlarla literatürle uyumlu şekilde GS ve PS arasında fark bulunmadı (126). 1.basamak tedaviye verilen yanıtın GS'ye etkisi incelendiğinde 3 yıllık GS tam yanıtli hastalarda %89.3, kısmi yanıtli hastalarda %80, progresif hastalık ile seyreden hastalarda %13.3 saptanmıştır. Progresif hastalık görülen hastalarda sağkalımın bu kadar kötü olması dramatik bir bulgudur. Coiffier ve arkadaşları R-CHOP ile tedavi edilen hastalarda ilk 3 yıl içerisinde progresif hastalık görülen grupta 3 yıllık GS'yi %16.7 bulmuştur (117). Bu bulgularımız literatür ile uyumludur ve 1.basamak tedavide PH görülen hastaların çok iyi takip edilmesi gerektiği ve kurtarma rejimleri ve KHN gibi ileri tedavi modalitelerinin uygulanmasının çok önemli olduğu görülmektedir. Erken relapslar TY sonrası ilk 6 ayda olan nükslerdir ve prognozu refrakter hastalığa benzerdir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif, tek merkezli olması ve sadece 62 hastada immunhistokimyasal subtip ulaşılabilmiş olması, bazı hastaların takipten çıkması nedeni her hastanın prognoz tarihine ulaşamaması, hastaların ölüm sebeplerinin ayrı bir şekilde incelenmemiş olması sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Hastaların IPI skorları ile hastaların NLO değerleri arasında korelasyon analizinde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. NLO artışı ile tedavi yanıtı sızlığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon saptandı. ROC analizi sonrasında NLO kestirim değeri: 2,90 alındığında kötü ECOG skoru, yüksek LDH, yüksek CRP, düşük albumin düzeyi, yüksek IPI skoru, yüksek R-IPI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ancak yaş, cinsiyet, B semptomu, >1 ektranodal tutulum, kemik iliğı tutulumu, ileri evre ve immunhistokimyasal subtipler arasında ilişki saptamadı. En dikkat çekici olarak NLO'nun GS üzerine etkisi olduğunu ancak PS üzerine etkisinin olmadığını saptandı.

Hastaların IPI skoru LMO arasında korelasyon analizinde ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Aynı zamanda LMO azalması ile tedavi yanıtı sızlığı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptandı. ROC analizi sonrasında LMO: 2,40 kestirim değeri alındığında kötü ECOG skoru, >1 ektranodal tutulum, yüksek LDH, yüksek CRP, düşük albumin düzeyi, yüksek IPI skoru, yüksek R-IPI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ancak yaş, cinsiyet, B semptomu, kemik iliğı tutulumu, ileri evre, immunhistokimyasal subtip, CRP ile LMO arasında anlamlı ilişki saptanmadı. LMO'nun GS ve PS'ye etkisi olmadığı görüldü.

ROC analizi ile NLO, LMO, IPI ve R-IPI'nin ölümü öngörme gücü incelendiğinde eğri altında kalan alanın NLO'da en iyi olduğu ve ölümü öngörme gücünün en yüksek olduğu bunu IPI, R-IPI ve LMO'nun takip ettiği görüldü.

Sonuç olarak kötü ECOG skoru, düşük albümin düzeyi ve NLO değerinin genel sağkalımda, yine kötü ECOG skoru, düşük albümin düzeyi ve kemik iliğı tutulumunun progresyonsuz sağkalımda bağımsız ve belirleyici risk faktörleri olduğu belirlendi. Ucuz, kolay ve her hastada çalışılıyor olması, konak immunitisini göstermesi nedeniyle NLO ve hatta geliştirilmesi durumunda LMO prognozu ve sağkalımı öngörmeye kullanılabilir ve bu göstergeler umut vericidir. Ancak daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):987–94.
2. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. Chop chemotherapy plus rituximab compared with chop alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24;346(4):235–42.
3. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007 Mar 1;109(5):1857–61.
4. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2014 Feb 6;123(6):837–42.
5. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? Vol. 357, *Lancet.* Elsevier Limited; 2001. p. 539–45.
6. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: Causes and consequences. Vol. 87, *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2010. p. 504–8.
7. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Vol. 420, *Nature.* 2002. p. 860–7.
8. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. Vol. 140, *Cell.* 2010. p. 883–99.
9. Salazar-Onfray F, López MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007 Feb;18(1–2):171–82.
10. Shi F, Shi M, Zeng Z, Qi RZ, Liu ZW, Zhang JY, et al. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8⁺ T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Cancer.* 2011 Feb 15;128(4):887–96.
11. Komohara Y, Takeya M. CAFs and TAMs: maestros of the tumour microenvironment. *J Pathol.* 2017 Feb;241(3):313–5.
12. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. Vol. 106, *Journal of the National Cancer Institute.* Oxford University Press; 2014.
13. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 134,

International Journal of Cancer. Wiley-Liss Inc.; 2014. p. 2403–13.

14. Xiao WK, Chen D, Li SQ, Fu SJ, Peng BG, Liang LJ. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014 Feb 14;14(1).
15. Zhang X, Zhang W, Feng LJ. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with gastric cancer: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Nov 17;9(11).
16. Gu X Bin, Tian T, Tian XJ, Zhang XJ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Jul 24;5.
17. Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, Micallef IN, Markovic SN. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. Vol. 85, *American Journal of Hematology*. 2010. p. 896–9.
18. Li ZM, Huang JJ, Xia Y, Sun J, Huang Y, Wang Y, et al. Blood lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *PLoS One*. 2012 Jul 23;7(7).
19. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):265–76.
20. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: Results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
21. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer*. 2011 Jun 1;117(11):2530–40.
22. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, Naukkarinen A, Brincker H, Olsen J, et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1997;8 Suppl 2:49–54.
23. Aboueladab ehab. Hematopathology, Second Edition- Eric D. Hsi(2).pdf.
24. Hartge P, Non SW-, 2004 undefined. Overview of the etiology and epidemiology of lymphoma. Lippincott Williams & Wilkins
25. Longo D, Fauci A KD, Hauser S, Jameson J LJ. Malignancies of Lymphoid Cells. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*: Mc Graw Hill Medical. 2011. p. Chapter 110.
26. Vianna NJ. The malignant lymphomas: epidemiology and related aspects. *Pathobiol Annu*. 1977;7:231–55.
27. Pileri S, Campidelli C. Chronic inflammation, including autoimmunity, and lymphomagenesis.

2010;

28. and PI-W classification of tumours of haematopoietic, 2008 U. Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric. Castleman disease. ci.nii.ac.jp.
29. Washington HR-, Pathology DAFI of, 1966 undefined. Atlas of tumor pathology.
30. Zhang YX, Wang H, Ren C, Yu H, Fang W, Zhang N, et al. Correlation between C-MYC, BCL-2, and BCL-6 protein expression and gene translocation as biomarkers in diagnosis and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Front Pharmacol*. 2019;9(JAN).
31. Pasqualucci L, Compagno M, Houldsworth J, Monti S, Grunn A, Nandula S V, et al. Inactivation of the PRDM1/BLIMP1 gene in diffuse large B cell lymphoma. *J Exp Med*. 2006 Feb 20;203(2):311–7.
32. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. 2016 WHO Classification of lymphoid neoplasms. *blood J*. 2017;127(20):453–62.
33. Tamaru J-I. 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms. *Rinsho Ketsueki*. 58(10):2188–93.
34. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, Svoboda J, Chong EA, Schuster SJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: A systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015 Aug 1;170(4):504–14.
35. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2354–61.
36. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, ... SP-WHO. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.
37. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Jan;11(1):12–23.
38. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018 Jan;50(1):74–87.
39. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):275–82.
40. Hui D, Proctor B, Donaldson J, Shenkier T, Hoskins P, Klasa R, et al. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2010 Sep;51(9):1658–67.

41. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: Clinical implications of extranodal versus nodal presentation - A population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol*. 2004 Jan;124(2):151–9.
42. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: What has changed over the past 10 years? Vol. 136, *British Journal of Haematology*. 2007. p. 521–38.
43. MA. L. The Non-Hodgkin Lymphomas. In: *Williams Hematology* 7th ed. 2005. p. 1407–59.
44. Page RD, Romaguera JE, Osborne B, Jeffrey Medeiros L, Rodriguez J, North L, et al. Primary hepatic lymphoma: Favorable outcome after combination chemotherapy. *Cancer*. 2001 Oct 15;92(8):2023–9.
45. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J. Large bowel lymphoma: An analysis of prognostic factors and therapy in 53 patients. *J Surg Oncol*. 2002;80(2):111–5.
46. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Am J Hematol*. 2014 Mar;89(3):310–4.
47. de Leval L, Bonnet C, Copie-Bergman C, Seidel L, Baia M, Brière J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of waldeyer's ring has distinct clinicopathologic features: A GELA study. *Ann Oncol*. 2012 Dec;23(12):3143–51.
48. Monnard V, Sun A, Epelbaum R, Poortmans P, Miller RC, Verschueren T, et al. Primary spinal epidural lymphoma: Patients' profile, outcome, and prognostic factors: A multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65(3):817–23.
49. Dursun P, Gultekin M, Bozdog G, Usubutun A, Uner A, Celik NY, et al. Primary cervical lymphoma: Report of two cases and review of the literature. Vol. 98, *Gynecologic Oncology*. 2005. p. 484–9.
50. Vitolo U, Ferreri AJM, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Feb;65(2):183–9.
51. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJLM, Cerroni L, Bernengo M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: A European multicenter study. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3602–10.
52. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1452–7.
53. Armitage JO. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997 Jun 1;89(11):3909–18.
54. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al.

Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. Vol. 32, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2014. p. 3059–67.

55. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JPA. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med*. 2005 Jun;46(6):958–63.
56. Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna RW, Peterson LA. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Ann Intern Med*. 1975 Mar;82(3):365–6.
57. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol*. 1990;43(8):630–2.
58. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. In: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 21]. p. 39–65. Available from: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/83/bolum-iii-diffuz-buyuk-b-hucreli-lenfoma.pdf>
59. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):987–94.
60. Salles G, De Jong D, Xie W, Rosenwald A, Chhanabhai M, Gaulard P, et al. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: A study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood*. 2011 Jun 30;117(26):7070–8.
61. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1013–22.
62. 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 May 10;28(14):2373–80.
63. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014 Feb 6;123(6):837–42.
64. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2;339(1):21–6.
65. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Factors predicting long-term survival in low-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2003 Oct 1;74(2):94–8.
66. Cortelazzo S, Rossi A, Roggero E, Oldani E, Zucca E, Tondini C, et al. Stage-modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric

- diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 1999;10(12):1433–40.
67. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: A UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol*. 2015 Dec 1;39(6):1103–12.
 68. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2848–56.
 69. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013 May 16;121(20):4021–31.
 70. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3452–9.
 71. Li Y, Gordon MW, Xu-Monette ZY, Visco C, Tzankov A, Zou D, et al. Single nucleotide variation in the TP53 3' untranslated region in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013 May 30;121(22):4529–40.
 72. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Apr 8;328(14):1002–6.
 73. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2004;221–36.
 74. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2258–63.
 75. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4117–26.
 76. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus

eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105–16.

77. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):571–8.
78. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): An open-label randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Nov 26;378(9806):1858–67.
79. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, Carella AM, Baldi I, Inghirami G, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: Results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):730–7.
80. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15):1285–95.
81. Ruan J, Martin P, Furman RR, Lee SM, Cheung K, Vose JM, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 20;29(6):690–7.
82. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4184–90.
83. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 1;32(31):3490–6.
84. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 10;31(17):2103–9.
85. López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol.* 2008 Feb;80(2):127–32.
86. Rovira J, Valera A, Colomo L, Setoain X, Rodríguez S, Martínez-Trillos A, et al. Prognosis of

- patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Ann Hematol.* 2015 May 1;94(5):803–12.
87. Coleman M, Martin P, Ruan J, Furman R, Niesvizky R, Elstrom R, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer.* 2008 May 15;112(10):2228–32.
 88. Robach E, Ustun C, Kallab A, Burgess RE, Jillella AP. Rituximab provides durable remission in a patient with refractory aggressive diffuse B-cell lymphoma failing salvage chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2002 Nov 1;43(11):2235–6.
 89. ABBAS AK. TEMEL İMMUNOLOJİ, İMMUN SİSTEMİN İŞLEVLERİ VE BOZUKLUKLARI. 2015. 192–196 p.
 90. Mitteldorf C, Berisha A, Pfaltz MC, Broekaert SMC, Schön MP, Kerl K, et al. Tumor Microenvironment and Checkpoint Molecules in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma - New Therapeutic Targets. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):998–1004.
 91. Scott DW, Gascoyne RD. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. Vol. 14, *Nature Reviews Cancer.* Nature Publishing Group; 2014. p. 517–34.
 92. Lim HX, Hong H-J, Cho D, Kim TS. IL-18 Enhances Immunosuppressive Responses by Promoting Differentiation into Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells. *J Immunol.* 2014 Dec 1;193(11):5453–60.
 93. Chen JJW, Lin YC, Yao PL, Yuan A, Chen HY, Shun CT, et al. Tumor-associated macrophages: The double-edged sword in cancer progression. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):953–64.
 94. Wada N, Zaki MAA, Hori Y, Hashimoto K, Tsukaguchi M, Tatsumi Y, et al. Tumour-associated macrophages in diffuse large B-cell lymphoma: A study of the Osaka Lymphoma Study Group. *Histopathology.* 2012 Jan;60(2):313–9.
 95. Solinas G, Schiarea S, Liguori M, Fabbri M, Pesce S, Zammataro L, et al. Tumor-Conditioned Macrophages Secrete Migration-Stimulating Factor: A New Marker for M2-Polarization, Influencing Tumor Cell Motility. *J Immunol.* 2010 Jul 1;185(1):642–52.
 96. Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF, Shumansky K, Spinelli JJ, Gill K, et al. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood.* 2005 Sep 15;106(6):2169–74.
 97. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010 Mar 11;362(10):875–85.
 98. Hasselblom S, Hansson U, Sigurdardottir M, Nilsson-Ehle H, Ridell B, Andersson PO. Expression of CD68+ tumor-associated macrophages in patients with diffuse large B-cell

- lymphoma and its relation to prognosis. *Pathol Int*. 2008 Aug;58(8):529–32.
99. Cai QC, Liao H, Lin SX, Xia Y, Wang XX, Gao Y, et al. High expression of tumor-infiltrating macrophages correlates with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Med Oncol*. 2012 Dec;29(4):2317–22.
 100. Flier JS, Underhill LH, Dvorak HF. Tumors: Wounds That Do Not Heal. Vol. 315, *New England Journal of Medicine*. 1986. p. 1650–9.
 101. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. Vol. 248, *Journal of Internal Medicine*. 2000. p. 171–83.
 102. Waldner MJ, Neurath MF. Colitis-associated cancer: The role of T cells in tumor development. Vol. 31, *Seminars in Immunopathology*. 2009. p. 249–56.
 103. MacKenzie I, Rous P. The experimental disclosure of latent neoplastic changes in tarred skin. *J Exp Med*. 1941 Mar 1;73(3):391–416.
 104. Oken MM, Creech RH, Davis TE. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 1982;5(6):649–55.
 105. Blatt J, Spiegel RJ, Papadopoulos NM, Lazarou SA, Magrath IT, Poplack DG. Lactate dehydrogenase isoenzymes in normal and malignant human lymphoid cells. *Blood*. 1982 Aug;60(2):491–4.
 106. Wang J, Gao K, Lei W, Dong L, Xuan Q, Feng M, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio is associated with prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: Correlation with CD163 positive M2 type tumor-associated macrophages, not PD-1 positive tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncotarget*. 2017;8(3):5414–25.
 107. Spassov B. High neutrophil lymphocyte ratio at diagnosis identifies diffuse EHA. *EHA Library*; 102928, Jun 2015.
 108. Ho CL, Lu CS, Chen JH, Chen YG, Huang TC, Wu YY. Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Lymphocyte/Monocyte Ratio, and Absolute Lymphocyte Count/Absolute Monocyte Count Prognostic Score in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Useful Prognostic Tools in the Rituximab Era. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun 1;94(24):e993.
 109. Melchardt T, Troppan K, Weiss L, Hufnagl C, Neureiter D, Tränkenschuh W, et al. Independent prognostic value of serum markers in diffuse large B-cell lymphoma in the era of the NCCN-IPI. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2015 Dec 1;13(12):1501–8.
 110. Rambaldi A, Boschini C, Gritti G, Delaini F, Oldani E, Rossi A, et al. The lymphocyte to monocyte ratio improves the IPI-risk definition of diffuse large B-cell lymphoma when rituximab is added to chemotherapy. *Am J Hematol*. 2013 Dec;88(12):1062–7.
 111. Ji H, Niu X, Yin L, Wang Y, Huang L, Xuan Q, et al. Ratio of Immune Response to Tumor

- Burden Predicts Survival Via Regulating Functions of Lymphocytes and Monocytes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cell Physiol Biochem*. 2018 Feb 1;45(3):951–61.
112. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(26):e11138.
113. Isikdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik A, Arslan A, Tiftik N, Buyukbayram H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: Clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol*. 2004 May;83(5):265–9.
114. Öztürk E, Özbalak M, Berk S, Erdoğan I, Avşar E, Dolgun A, et al. Comparison of International Prognostic Index and NCCN-IPI in 324 patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a multi-center retrospective analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016 May;57(5):1211–4.
115. Yüksel DS. Non-hodgkin lenfoma olgularımızın klinik, patolojik, prognostik özelliklerinin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi “Tıpta uzmanlık tezi”Tıpta Uzmanlık Tezi”.T.C. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Denizli’.
116. Mareschal S, Lanic H, Ruminy P, Bastard C, Tilly H, Jardin F. The proportion of activated B-cell like subtype among de novo diffuse large B-cell lymphoma increases with age. Vol. 96, *Haematologica*. 2011. p. 1888–90.
117. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d’Etudes des Lymphomes de l’Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2040–5.
118. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):784–96.
119. Cancer Statistics Center [Internet]. AMERICAN CANCER SOCIETY. 2018. Available from: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/>
120. Storm HH, Engholm G, Hakulinen T, Tryggvadóttir L, Klint Å, Gislum M, et al. Survival of patients diagnosed with cancer in the Nordic countries up to 1999-2003 followed to the end of 2006. A critical overview of the results. *Acta Oncol (Madr)*. 2010;49(5):532–44.
121. Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, Hogan WJ, et al. Infused autograft lymphocyte to monocyte ratio and survival in diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Nov 1;20(11):1804–12.
122. Kopan O. Hodgkin Lenfoma Ve Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tanılı Hastalarda, Tanı Anındaki Nötrofil/Lenfosit Oranının Klinik Parametreler, Prognoz Ve Sağ Kalımla İlişkisinin Değerlendirilmesi “Tıpta Uzmanlık Tezi.” 2019.

123. Ulusoy E. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarında İpı, R-IPI Ve NCCN-IPI Skorlama Sistemlerinin Prognoz Üzerine Etkisi “Tıpta Uzmanlık tezi.” 2019.
124. Günaydın Y. Rituksimab-CHOP Kombinasyon Tedavisi Alan CD 20 Pozitif Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarında Prognozun Belirlenmesinde R-IPI’nin Retrospektif Olarak Standart IPI İle Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi “Tıpta Uzmanlık Tezi.” 2014.
125. Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, Perry KD, Smith LM, Shi X, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2008 Oct 1;26(28):4587–94.
126. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin’s lymphoma. N Engl J Med. 1998 Jul 2;339(1):21–6.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Meltem Demirtaş Gülmez

Doğum yeri ve tarihi: Acıpayam-03.03.1991

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yok

İletişim adresi ve telefonu: meltem_736@hotmail.com 05357962209

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Dokuz Eylül Tıp Fakültesi (2009 - 2015)

Denizli Anadolu Lisesi (2005 - 2009)

Denizli Merkez İlköğretim Okulu (2002 - 2005)

Denizli Güzelköy İlköğretim Okulu (1997 - 2002)

III- Unvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Tıpta Uzmanlık Öğrencisi 2016- halen

IV- Mesleki Deneyimi

T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği (Şubat 2016-halen)

Diyarbakır Çınar Devlet Hastanesi (Ekim 2015 - Şubat 2016)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

- 1- Gulmez MD, Yildirim O, Soyhan M, Uslu S, Usoglu B, Karamancı E, et al. Purple urine: an astonishing symptom in an elderly patient with acute kidney injury. Intern Med J [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 15];49(5):677–9.
- 2- 42. Ulusal Hematoloji Kongresi/AKUT LÖSEMİLİ HASTALARDA SIK GÖRÜNTÜLEMENİN ÖNEMİ
- 3- 20. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi/ İZOLE NEFROTİK SENDROMLA BAŞVURAN ERKEK LUPUS OLGUSU
- 4- 20. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi/KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTADA SEFEPİME BAĞLI NON-KONVULSİF STATUS EPİLEPTİKUS: OLGU SUNUMU
- 5- 21.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi/MOR İDRAR: AKUT BÖBREK HASARI OLAN YAŞLI BİR HASTADA ŞAŞIRTICI BİR SEMPTOM

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

1-20. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi-Temel Mekanik Ventilasyon Kursu

2-TİHUD Simülatör ve Maket Eşliğinde Pratik Uygulamalarla Temel Yoğun Bakım Kursu

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

9.EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diffüz Büyük B Hücre Lenfomalı Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı ile Lenfosit/Monosit Oranının IPI Skoru ile İlişkisi, Prognoz, Tedaviye Yanıt ve Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Bahar Mh. Saim Çıkrıkçı Cad. No:59 Bozyaka/İZMİR
	TELEFON	0232 250 50 50 – 1368
	FAKS	0232 261 44 44
	E-POSTA	etikkurulbozyaka@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Oktay BİLGİR			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları ve Hematoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ	Yok			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz	Retrospektif		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diffüz Büyük B Hücre Lenfomalı Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı ile Lenfosit/Monosit Oranının IPI Skoru ile İlişkisi, Prognoz, Tedaviye Yanıt ve Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	07.05.2019	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	İLAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
	DİĞER:	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 05	Tarih: 22.05.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diffüz Büyük B Hücre Lenfomalı Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı ile Lenfosit/Monosit Oranının IPI Skoru ile İlişkisi, Prognoz, Tedaviye Yanıt ve Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Mehmet Yıldırım	Genel Cerrahi	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Enver Vardar	Patoloji	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Taciser Kaya	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Taşkın Altay	Ortopedi	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Op. Dr. Ferda Ulviye Hoşgörler	Fizyoloji	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Selma Tosun	Hukukçu	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Müeyesser Keskiner	Eczacı	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Abdullah Murat Mete	Sivil, Kütüphane Müdürü	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Arif Yüksel	Dahiliye	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. İsmail Yılmaz	Farmakoloji	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK.2 Tez Konusu Onay Formu

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	MELTEM DEMİRTAŞ GÜLMEZ
Kurumu	İZMİR BOZYAKA SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Diffüz Büyük B hücre Lenfomalı hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ile monosit/lenfosit oranının IPI skoru ile ilişkisi, prognoz, tedaviye yanıt ve sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Diffüz Büyük B hücre Lenfomalı hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ile monosit/lenfosit oranının IPI skoru ile ilişkisi ve korelasyonu var mı? Prognoz, tedaviye yanıt ve sağkalım üzerine etkisi var mı?
2-Arka Plan ve Gereke (Background/rationale)	Non-Hodgkin Lenfomaların en sık rastlanan alt tipi diffüz büyük b hücreli lenfomalardır (DBBHL). DBBHL tanılı hastalarda, prognoz durumunu belirlemede International Prognostic Index (IPI) kullanılır. Mutlak lenfosit sayısı ve nötrofil lenfosit oranı (NLO), solid tümörlerde yaşam ve sağkalım açısından önemli bir prognostik belirteç olarak kullanılmakta olup, DBBHL' lı hastalarda da önemli bir prognostik belirteç olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur. Ayrıca, DBBHL tanılı hastalar üzerindeki bir çalışmada, tanı anındaki NLO' nun 3,5 altında olmasının progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu verilere dayanarak yapılan çalışmaların ışığında NLO' nun IPI skorunu modifiye ederek skorlamada yer alması öngörülebilir. Buna ek olarak literatürde farklı klinik amitelerde monosit/lenfosit oranı ile ilgili çalışmalar mevcut olup hasta grubumuzda bu oranın prognoz, tedaviye yanıt, sağkalım üzerine etkisini incelemeyi hedeflemekteyiz. DBBHL tanıyla takip edilen hastaların sayıca fazla olduğu hastanemizde bu çalışmayı yaparak literatüre katkıda bulunmayı amaçlıyoruz.
3-Araştırma amacı (Objectives)	Diffüz Büyük B hücre Lenfomalı hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ile monosit/lenfosit oranının IPI skoru ile ilişkisi, prognoz, tedaviye yanıt ve sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesini amaçlamak.
4-Hipotez (Hypothesis)	Diffüz Büyük B hücreli Lenfomalı hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ve monosit/lenfosit oranlarının IPI skoru, prognoz, tedaviye yanıt ve toplam ömür ile ilişkisini olduğunu ve bu skorlar IPI skorundaki diğer parametreler gibi hastalıkta tanı anında riski belirlemede, prognoz, tedaviye yanıt, ve progresyonlu ve progresyonsuz sağkalımı öngörmeye kullanılabilmektedir.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Retrospektif kohort, gözlemsel analitik.
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka SUAM
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	Dahil edilenler: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2000-2015 tarihleri arasında Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı alan ve izlenen 18 yaş üstü hematoloji kliniğinde takip edilen ve verileri sistemde mevcut olan hastaların tamamı alınacaktır. Dahil edilmeyenler: Sistemde verileri eksik olan hastalar araştırma dışında tutulacaktır.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	Birincil değişken: Diffüz Büyük B hücre Lenfomalı hastaların prognoz, tedaviye yanıt, sağkalım süreleri. İkincil değişken: Diffüz Büyük B hücre Lenfomalı hastalarda nötrofil/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı, IPI skorunun (yaş, tam anında LDH seviyesi, gösterilmiş ektranodal tutulum varlığı, hastalık evresi ve ECOG hasta performans durumu) birincil değişkenlerle (prognoz, tedaviye yanıt ve toplam ömür süresi) ilişkisi araştırılacaktır.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	ICD-10 tanı kodu C82, C83, C85 olarak sisteme girilen hastalar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstatistik Biriminden araştırma sorumlusu eğitim görevlisi ve hastanemiz başhekimisi onayı ve imzası ile istenecektir. İstatistik biriminden alınan verilerle probel sistemi üzerinden Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı olan hastalar araştırmaya dahil edilecektir. Yukarıda belirtilen tarih aralığındaki hastaların tümü çalışmaya dahil edilecek randomizasyon uygulanmayacaktır. Hastaların tanı anında bakılan tam kan sayımındaki nötrofil, monosit ve lenfosit değerleri bakılacak. Anamnez notları ile IPI skoru (yaş, tam anında LDH seviyesi, gösterilmiş ektranodal tutulum varlığı, hastalık evresi ve ECOG hasta performans skoru) hesaplanacaktır. Hastaların ara değerlendirme sonuçlarına göre tedaviye yanıtları, sağkalım süreleri kaydedilecektir. Araştırmaya dahil edilen hastaların değişkenleri hazırlanmış SPSS veri tabanına kodlanarak sonuçlar hesaplanacaktır.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Open Epi programı kullanılarak %95 güven aralığında % 80 güçte alınacak en az örnek sayısı 148 olarak saptanmıştır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Hastaların yaş, cinsiyet gibi tanımlayıcı verileri yüzde ile belirtilecek, sürekli değişkenlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilecektir. Nötrofil/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı ve IPI skorunun prognoz üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla Kaplan-Meier sağkalım analizi uygulanacaktır. Ara değerlendirme ile tedaviye yanıt ilişkisi progresyonlu, progresyonsuz sağkalım hesaplanacaktır. Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı kullanılarak yapılacaktır.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygundur ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.
13- Anahtar kelimeler (Key words)	DBBHL, IPI, nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit.
Hakemin kararı	X Tez konusu uygundur.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç Dr Fehmi Hindilerden S.B.Ü Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği 15.4.2019

**Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

***Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.*