



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA
PROGNOZ DEĞERLENDİRİLMESİNDE SİSTEMİK İMMUN
İNFLAMATUAR İNDEKS İLE DİĞER PROGNOSTİK
BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Elif Büşra Ayvacı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK

SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA
PROGNOZ DEğERLENDİRİLMESİNDE SİSTEMİK İMMUN
İNFLAMATUAR İNDEKS İLE DİğER PROGNOSTİK
BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Elif Büşra Ayyacı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Emine Gültürk

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki gelişimime büyük katkıda bulunan Prof. Dr. Abdölbaki KUMBASAR'a,

Tez çalışma süresince verdiği destek ile birlikte sevgisini ve ilgisini esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Emine GÖLTÖRK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca destekleri ve yardımlarını benden esirgemeyen, tecrübelerini benimle paylaşan, yanında çalışmaktan her zaman onur ve gurur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU'na, Prof. Dr. Mürvet YILMAZ'a, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN'e, Doç. Dr. Selda ÇELİK'e, Doç. Dr. Serkan İPEK'e, Prof. Dr. Aliye SOYLU'ya, Prof. Dr. Meral MERT'e, Prof. Dr. Süheyla APAYDIN'a, Doç. Dr. Mehmet YÖRÖYEN'e, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ'ye Doç. Dr. İlkey ÇAKIR'a, Doç. Dr. Fatma Sibel KOÇAK YÜCEL'e, Doç. Dr. Betöl ERİŞMİŞ'e, Doç. Dr. Hakan KOÇOĞLU'na

Desteklerini her zaman gördüğüm ve hissettiğim uzmanlarım Uzm. Dr. Deniz YILMAZ'a, Uzm. Dr. Faruk KARANDERE'ye, Uzm. Dr. Aykut ÖZMEN'e, Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR'a, Dr. Hülya Çetin ÇİĞDEM'e, Uzm. Dr. Sema KOYUNCU'ya, Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK'a, Uzm. Dr. Hamide PİŞKİNPAŞA'ya ve birlikte çalıştığım tüm değerli uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, çok güzel bir 4 sene geçirmemi sağlayan çok kıymetli eş kademelerim Dr. Ecem GÖLEÇ'e, Dr. Sercan KAMALI'ya, Dr. Özge Nuran AKAY'a, Dr. Öznur BAYKAL'a, Dr. Melih FİLİZ'e, Dr. Fatih OKAY'a ve bu eğitim sürecimde her anımda yanımda olan, yardımını esirgemeyen çok keyifli vakit geçirdiğim sevgili arkadaşım Dr. Serpil DİNÇ'e ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hemşirelere, sekreterlere, sağlık personellerine,

Hayatımda arkadaştan çok öte yerleri olan ve varlıklarıyla her zaman kendimi şanslı hissettiğim canım Sena, Feyza, Esra ve Dilara'ya, ayrıca üniversite yıllarında ev arkadaşlığı yaptığım, çalışma hayatında iş arkadaşım olan Büşra MAVİ'ye,

İlkokul ve üniversite yıllarımdan beri her zaman yanımda olan ve çokça destek aldığım canım dostum Fatma AKIN'a

Sevgi ve emekleriyle beni bugünlere getiren, destekçilerim canım aileme,

Destegini ve sevgisini esirgemeyen biricik eşim Reşat Emre Ayvaci'ya,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Elif Büşra AYWACI

İSTANBUL, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Tanım.....	5
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etiyoloji.....	6
2.1.5. Patogenez	6
2.1.6. Klinik Özellikleri.....	7
2.1.7. Tanı ve Evreleme	8
2.1.8. Prognostik Faktörler	10
2.1.8.1. Uluslararası Prognoz İndeksi (IPI)	10
2.1.8.2. R-IPI.....	10
2.1.8.3. NCCN-IPI	10
2.1.8.4. Diğer Prognostik Faktörler	11
2.1.9. Tedavi	13
2.1.9.1. Erken Evre Hastalıkta Tedavi	13
2.1.9.2. İleri Evre Hastalıkta Tedavi	14
2.1.9.3. Primer Dirençli veya Tekrarlayan Hastalıkta Tedavi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	16
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	42

6. SONUÇ	51
7. KAYNAKÇA	52



KISALTMALAR

DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
IPI	: Uluslararası Prognostik İndeks
SII	: Sistemik İmmun İnflamatuvar İndeks
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
NCCN	: Ulusal Kanser Merkezi Ağı
R-IPI	: Revize Edilmiş IPI
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EBV	: Epstein-Barr Virüs
GFR	: Glomerular Filtration Rate
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Transaminaz
CRP	: C Reaktif Protein
R-CHOP	: Rituksimab-Siklofosamid, Adriamisin, Vincristin, Metilprednizolon
OKİT	: Ototog Kemik İliği Transplantasyonu
REAL	: Revize Avrupa-Amerikan Lenfoid Neoplaziler Sınıflandırması
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GMB	: Germinal Merkez B Hücre Benzeri
ABC	: Aktive B Hücre Benzeri
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
FDG	: Flüorodeoksiglukoz
GEP	: Gen Ekspresyon Profillemesi
IHC	: İmmunohistokimya
RT	: Radyoterapi
NLR	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
PLR	: Trombosit-Lenfosit Oranı

TABLÖLAR

Tablo 1: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve Yüksek Grade B Hücreli Lenfoma (Revize 2016 DSÖ Sınıflandırması).....	5
Tablo 2: Revize Ann-Arbor evreleme sistemi.....	9
Tablo 3: Tanıda yaş için tanımlayıcı istatistikler	18
Tablo 4: Hastalar ve hastalık ile alakalı genel özellikler için tanımlayıcı istatistikler	19
Tablo 5: Laboratuvar bulguları için tanımlayıcı istatistikler.....	22
Tablo 6: Hastaların son durumuna göre tanıda yaş için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonucu	23
Tablo 7: Hastaların son durumuna göre hastalar ve hastalık ile alakalı genel özellikler için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları	23
Tablo 8: Hastaların son durumuna göre laboratuvar bulguları için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları	26
Tablo 9: Ölüm ile bağımsız olarak ilişkili faktörler, lojistik regresyon analizi	27
Tablo 10: Remisyon durumuna göre tanıda yaş için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonucu	28
Tablo 11: Remisyon durumuna göre hastalar ve hastalık ile alakalı genel özellikler için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları	29
Tablo 12: Remisyon durumuna göre laboratuvar bulguları için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları	32
Tablo 13: Remisyon olmaması ile bağımsız olarak ilişkili faktörler, lojistik regresyon analizi.....	33
Tablo 14: Nüks durumuna göre tanıda yaş için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonucu.....	35
Tablo 15: Nüks durumuna göre hastalar ve hastalık ile alakalı genel özellikler için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları	35
Tablo 16: Nüks durumuna göre laboratuvar bulguları için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları	38
Tablo 17: Hastalar ve hastalık ile alakalı genel özelliklere göre Sİİ değerleri için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları	40

ŞEKİLLER

Şekil 1: Hastaların son durumuna göre remisyon dağılımı	28
Şekil 2: Remisyon durumuna göre ECOG performans skoru dağılımı	34
Şekil 3: Remisyon durumuna göre Richter transformasyon dağılımı	34



ÖZET

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B-hücre lenfoma (DBBHL), non-Hodgkin lenfomanın (NHL) en yaygın histolojik alt türüdür ve tedavisiz kaldığında genellikle agresif olarak seyreder. Rituksimabın tedaviye eklenmesinden önce hastalık prognozunu belirlemek amacıyla IPI skorlama sistemi kullanıldı. Ancak rituximab sonrası dönemde IPI ile yüksek riskli grupları belirlemek zorlaştı ve yeni prognostik belirteçler araştırılmaya başlandı. Bu sebeple gen ekspresyon profili, konak immunitesi ve tümör mikroçevresi gibi farklı prognostik belirteçler araştırılmaktadır. Ancak bu yöntemler pahalı ve zor yöntemlerdir. Yüksek sistemik immun inflamatuvar indeks (SII), nötrofil, trombosit ve lenfosit sayıları ile ilişkilidir. SII'nın DBBHL ile ilişkisini araştırılan sınırlı sayıda çalışma vardır. Biz de bu nedenle DBBHL hastalarının klinik ve prognostik değerlendirmesini yapmak amacıyla SII'nin kullanımını diğer prognostik faktörlerle değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yapılan çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 01.01.2012-01.12.2021 tarihleri arasında DBBHL tanısı ile takipli 18 yaşından büyük ve primer MSS lenfoması olmayan 99 hasta dahil edilmiştir. Hastalar retrospektif olarak taranarak demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, ek hastalık), b semptomları varlığı, serum ldh düzeyi, Ann Arbor evresi, ektranodal hastalık bölgelerinin sayısı, bulky hastalık varlığı, hesaplanan IPI skoru, R-IPI skoru, NCCN-IPI skoru, ECOG skoru ve hepatit B varlığı, EBV pozitifliği, çeşitli laboratuvar verileri [GFR, ürik asit, AST, ALT, albümin, sedimantasyon, LDH, CRP, lökosit, hemoglobün, hematokrit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, trombosit sayısı) toplandı. Ayrıca hastaların SII değeri hesaplanarak kaydedildi ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisi istatistikî olarak değerlendirildi. Bulgular: çalışmaya dahil edilen 99 hastanın 49'u erkek 50'si kadındı. Otuz (%30,61) hastada Bulky hastalık ve 29 (%36,71) hastada B semptom vardı. IPI sınıflamasına göre 13 (%13,13) hasta yüksek risk, NCCN-IPI sınıflamasına göre 5 (%5,05) hasta yüksek risk, R-IPI sınıflamasına göre 38 (%38,38) hasta kötü prognoz olarak sınıflandı. Nüks gelişen hastalarda remisyon süresi ortalaması $21,36 \pm 15,52$ ay ve ortancası 24 (aralık 2 - 52) ay olarak hesaplandı. On iki (%12,12) hasta exitus olurken, 87

(%87,88) hasta halen hayattaydı. Ölen hastalarda tanıdan sonra yaşam süresi ortalaması $25,58 \pm 27,12$ ay ve ortancası 16 (aralık 2 - 95) ay olarak saptandı. Tüm hastalar için sistemik immün inflamatuvar indeks (Sİİ) ortalaması $1668,89 \pm 2992,81$ ve ortancası 849,45 (aralık 34,06 - 18253,33) olarak saptandı. Sİİ ile tanıda yaş arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon bulunmadı ($r=-0,100$; $p=0,322$). Bulky hastalık olan bireylerde Sİİ daha yüksek olarak saptandı ($p=0,003$). R-IPI sınıflamasına göre kötü olan hastalarda Sİİ değerleri diğer hastalardan daha yüksek bulundu ($p=0,013$). MSS-IPI sınıflamasına göre düşük risk olan hastalarda Sİİ değerleri diğer hastalardan daha düşük bulundu ($p=0,022$). Kemoterapi için R-CHOP alan hastalarda Sİİ diğer hastalardan daha düşük bulundu ($p=0,022$). Cinsiyet, ECOG performans skoru, Ann Arbor evrelemesi, B semptom, IPI, NCCN-IPI, ektranodal tutulum, radyoterapi, hepatit B, OKİT ve venöz tromboemboli grupları arasında Sİİ değerleri açısından istatistiksel fark bulunmadı.

Sonuç: Mevcut çalışmada Sİİ, DBBHL'li hastalarda mortalite, remisyon ve nüks ile ilişkili bulunmadı. Sİİ ile Bulky hastalık varlığı, R-IPI, MSS-IPI ve R-CHOP tedavisi alma arasında anlamlı ilişki bulundu. Çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurularak Sİİ'nin DBBHL prognozunu öngörebilirliğinin net olmadığı söylenebilir.

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common histological subtype of non-Hodgkin lymphoma (NHL) and typically follows an aggressive course when left untreated. Prior to the addition of rituximab to treatment, the International Prognostic Index (IPI) scoring system was used to determine the prognosis of the disease. However, with the advent of rituximab, identifying high-risk groups using IPI has become challenging, leading to the exploration of new prognostic markers such as gene expression profiles, host immunity, and tumor microenvironment. Nevertheless, these methods are expensive and challenging. A high systemic immune inflammatory index (SII) is associated with the counts of neutrophils, platelets, and lymphocytes. There are limited studies investigating the relationship between SII and DLBCL. Therefore, our aim was to evaluate the use of SII in conjunction with other prognostic factors to perform the clinical and prognostic assessment of DLBCL patients.

Materials and Methods: Our retrospective study included 99 patients aged 18 and older with a diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who were followed at the Hematology Clinic of Istanbul Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Health Sciences University, between January 1, 2012, and December 1, 2021. Patients with primary central nervous system lymphomas were excluded. Demographic characteristics (age, gender, comorbidities), presence of B symptoms, serum LDH level, Ann Arbor stage, number of extranodal disease sites, presence of bulky disease, calculated International Prognostic Index (IPI) score, R-IPI score, NCCN-IPI score, ECOG score, and hepatitis B status, EBV positivity, various laboratory data (GFR, uric acid, AST, ALT, albumin, sedimentation rate, LDH, CRP, white blood cell count, hemoglobin, hematocrit, neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, platelet count) were retrospectively collected. Additionally, the SII values of patients were calculated and recorded, and its relationship with other prognostic parameters was statistically evaluated.

Results: Of the 99 patients included in the study, 49 were male and 50 were female. Bulky disease was present in 30 (30.61%) patients, and 29 (36.71%) patients had B symptoms. According to the IPI classification, 13 (13.13%) patients were high risk, 5 (5.05%) patients were high risk according to NCCN-IPI classification, and 38 (38.38%) patients were classified as poor prognosis according to R-IPI classification. The average remission duration in patients who experienced relapse was 21.36 ± 15.52 months, with a median of 24 months (range 2 - 52 months). Twelve (12.12%) patients died, while 87 (87.88%) patients were still alive. The average post-diagnosis lifespan in deceased patients was 25.58 ± 27.12 months, with a median of 16 months (range 2 - 95 months). The mean systemic inflammatory index (SII) for all patients was 1668.89 ± 2992.81 , with a median of 849.45 (range 34.06 - 18253.33). There was no statistically significant correlation between SII and age at diagnosis ($r=-0.100$; $p=0.322$). Individuals with bulky disease had higher SII values ($p=0.003$). Patients classified as poor prognosis by R-IPI had higher SII values than other patients ($p=0.013$). Patients with low risk according to MSS-IPI classification had lower SII values than other patients ($p=0.022$). Patients receiving R-CHOP chemotherapy had lower SII values than other patients ($p=0.022$). There was no statistical difference in SII values among groups based on gender, ECOG performance score, Ann Arbor staging, B symptoms, IPI, NCCN-IPI, extranodal involvement, radiotherapy, hepatitis B, OKT, and venous thromboembolism.

Results: In the current study, the systemic immune inflammatory index (SII) did not show a significant association with mortality, remission, or relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). However, a significant relationship was observed between SII and the presence of Bulky disease, R-IPI, MSS-IPI, and receiving R-CHOP treatment. Considering the results of our study, it can be concluded that the predictability of SII for DLBCL prognosis is not clearly established.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diffüz büyük B-hücre lenfoma (DBBHL), non-Hodgkin lenfomanın (NHL) en yaygın histolojik alt türüdür ve yeni tanı almış non-Hodgkin lenfoma vakalarının %30-40'ını oluşturur. Rituximabın tedavi rejimlerine dahil edilmesiyle, yeni tanı DBBHL hastalarının yarısından fazlasının tedaviye yanıt oranı artmıştır[1]. Ancak, yaklaşık %30-40'lık bir hasta grubunda hala nüks veya refrakter hastalık gelişmektedir [2]. Bu nedenle, tanı anında kötü prognoza sahip hastaları belirlemek ve buna uygun tedavi rejimini seçmek önemlidir.

Rituximab öncesi dönemde Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), DBBHL için en güçlü prognostik göstergedi [3]. Ancak rituximabın yaygın kullanımı ile DLBCL hastalarının sonuçları o kadar çok iyileşti ki, sadece IPI kullanarak yüksek riskli grupları belirlemek zorlaştı[4]. Refrakter hasta grubunu belirlemek amacıyla kemoimmunoterapi (R-CHOP vb.) ile tedavi edilecek hastalarda risk sınıflandırması için Revize Edilmiş IPI (R-IPI) ve NCCN-IPI oluşturulmuştur. R-IPI, IPI klinik skorlarını üç gruba dağıtarak, IPI'ye göre klinik sonuçların daha iyi tahminini sağlar[5]. NCCN-IPI ise çeşitli klinik özelliklere dayanarak, ektranodal tutulumun daha iyi tanımlanması, yaş ile LDH'nin yeniden değerlendirilmesiyle hastaları dört gruba ayırmaktadır[6]. Son zamanlarda, moleküler genetik belirteçler ve gen ekspresyon profillemesi yeni prognostik parametreler olarak tanımlanmıştır[7, 8]. Ancak bu göstergelerin kullanımı zahmetli ve pahalıdır, bu nedenle DBBHL hastalarının prognozunu sınıflandırmak için kullanılabilir ve ucuz parametreleri bulmak önemlidir.

İnflamasyon, tümör ilerlemesinde ve tedaviye yanıtta önemli bir rol oynar. İnflamasyon durumunu bir ölçüde yansıtan periferik kan sayımları, kanserlerin ilerlemesi ile yakından ilişkilidir[9, 10]. Son yıllarda yayımlanan birçok çalışma, tedavi öncesi nötrofil-lenfosit oranı (NLR)[11] ve trombosit-lenfosit oranı (PLR)[12] gibi inflamasyon belirteçlerinin, DBBHL hastalarının tedavi yanıtlarını öngörmede önemli rol oynadığını göstermiştir. Dahası, moleküler genetik belirteçlere kıyasla, kan biomarkerları daha ucuz ve daha kolay elde edilebilir.

Yüksek sistemik immun-inflamatuar indeks (SII), nötrofil, trombosit ve lenfosit sayıları ile ilişkilidir ve bazı solid tümörlerde (pankreas kanseri, meme

kanseri, akciğer kanseri ve gastrointestinal kanser) kötü bir prognostik belirteç olarak rapor edilmiştir [13] [14] [15] [16]. SII'nın DBBHL ile ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Biz de bu nedenle DBBHL hastalarının klinik ve prognostik değerlendirmesini yapmak amacıyla SII'nin kullanımını değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

2.1.1. Tarihçe

On dokuzuncu yüzyılın ilk yarısında Sir Thomas Hodgkin ve Rudolph Ludwig Carl Virchow lenfomaları tanımlamaya ve sınıflandırmaya başladı. 1956'da H. Rappaport tarafından büyüme paterni (nodüler ya da diffüz), boyut ve şekline göre ilk lenfoma sınıflaması yapıldı[17]. 1974 yılında, Rappaport Sınıflandırması'nın sınırlamalarını aşmak için iki yeni sınıflama önerilmiş olup bunlardan ilki Robert Lukes ve Robert Collins tarafından geliştirilen, B ve T lenfositlerinden türeyen lenfomalar arasındaki ayrımı tanıtan bir sınıflamaydı. İkincisi ise Karl Lennert'in ilham kaynağı olduğu Avrupa Lenfoma Kulübü tarafından geliştirilen her lenfoma kategorisini lenfoid sistemin belli bir farklılaşma aşamasına bağlamayı amaçlayan, blast sayısı ve mitotik aktiviteye dayalı malignite derecelendirilmesini sağlayan Kiel Sınıflamasıydı[18].

Lukes ve Collins Sınıflandırması, Henry Rappaport ve bazı klinisyenlerin direnci nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde geniş bir kullanım kazanamadı, ancak Kiel Sınıflandırması Avrupa'da popüler hale geldi ve birçok önde gelen kurum tarafından benimsendi. Bu durum, farklı kıtalar ve ülkelerde lenfomaların tanı ve sınıflandırma kriterlerinin farklı kullanılmasına yol açtı ve klinik deneyimlerden elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırdı. Bu durumu ele almak için, 1978 yılında Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), farklı lenfoma sınıflandırmalarını karşılaştırmak için uluslararası bir çalışma başlattı. Ancak, bu çalışma beklenen sonuçları vermedi çünkü eksik immünohistokimya, moleküler teknikler ve hastaların klinik özellikleri gibi detaylı verilere sahip değildi. Bunun üzerine, "Klinik Kullanım için Çalışma Formülü" adı verilen bir uzlaşma oluşturuldu. Bu formül, Amerika Birleşik Devletleri'nde lenfoma sınıflandırmasında kullanıldı ve Kiel Sınıflandırması ise Avrupa'da referans olarak kullanılmaya devam etti[18].

1980'lerden itibaren, iki yaygın sınıflandırma sistemi benimsendi. Amerika Birleşik Devletleri'nde Working Formulation kullanılırken, Avrupa ve diğer ülkelerde Kiel sınıflandırması yaygın olarak kabul edildi. Working Formulation, non-

Hodgkin lenfomaları klinik sunum ve morfolojiye dayanarak düşük, orta ve yüksek derecelere ayırır. Kiel sınıflandırması ise immünofenotipik verilere dayanarak lenfomaları B hücre ve T hücre kökenli olarak ve hücre morfolojisine göre düşük veya yüksek dereceli olarak ayırır. Gelişen sitogenetik, moleküler ve immünolojik teknikler, lenfoid neoplazilerin patogenezi konusunda yeni bilgiler sunmuştur. Bu yeni bilgilerle daha önce sınıflandırmaya dahil edilmemiş yeni tipler tanınmıştır. 1994 yılında, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Asya'dan oluşan Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu, mevcut morfolojik, immünolojik ve genetik tekniklere dayanarak lenfoma sınıflandırmasında bir uzlaşmaya vardı. Sonuç olarak, Revize Avrupa-Amerikan Lenfoid Neoplaziler Sınıflandırması (REAL) geliştirildi. REAL sınıflandırması, deneyimli patologlar tarafından tekrarlanabilir şekilde tanı konulabileceği ve hastaları farklı prognostik gruplara ayırabileceği gösterilen bir sınıflandırma sistemidir. 1997 yılında, bu sınıflandırma minimal değişikliklerle DSÖ tarafından kabul edildi. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) sınıflandırması, lenfoid neoplazilerin yanı sıra miyeloid, mast hücre ve histiyositik hücre neoplazilerini de içermektedir. Bu sınıflandırma sistemi, lenfomaları kökene ve lenfoma dönüşümünün gerçekleştiği farklılaşma aşamasına göre ayırır[19].

1995 ile 2001 yılları arasında, REAL sınıflandırması 52 uluslararası tanınmış hematopatolog ve dünya genelinden 40'tan fazla hematologdan oluşan bir uzman ekibi tarafından güncellendi. Bu güncelleme sonucunda 2001 yılında yeni bir DSÖ sınıflandırması yayımlandı. Bu yeni sınıflandırmada, Non-Hodgkin lenfomalarının yanı sıra Hodgkin hastalığı ve miyeloid/dendritik ve histiyositik sistem tümörleri de dikkate alındı. DSÖ sınıflandırması lenfoma tiplerini daha iyi tanımlamayı ve hastaların tedavi yaklaşımlarını belirlemeyi amaçladı[20].

2008 yılında DSÖ; DBBHL'ları morfolojik varyantlara, moleküler ve immünofenotipik alt gruplara göre farklı hastalık gruplarına ayırdı. Bununla birlikte, alt sınıflandırma için gerekli kriterlere uymayan ve biyolojik olarak heterojen bir grup kalmış olup bunlar toplu olarak DBBHL-NOS olarak adlandırıldı[21].

2016 DSÖ güncellemesinde ise bazı hastalıkların isimlendirmesi daha çok klinik özellikleri aktaracak şekilde düzenlendi.

2.1.2. Tanım

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL), çekirdekleri normal makrofajlarınkine eşit veya daha büyük olan orta veya büyük B lenfoid hücrelerin neoplazisidir ve yaygın bir büyüme paternine sahiptir[22].

Morfolojik, biyolojik ve klinik çalışmalar, DBBHL 'yı morfolojik varyantlara, moleküler alt tiplere ve belirgin hastalık birimlerine ayırmıştır. Bununla birlikte, biyolojik olarak heterojen olabilecek ve alt gruplandırma için net kabul edilen kriterleri olmayan birçok vaka bulunmaktadır. Bu vakalar DBBHL, NOS olarak sınıflandırılır[22].(tablo 1)

Tablo 1: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve Yüksek Grade B Hücreli Lenfoma (Revize 2016 DSÖ Sınıflandırması)

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS
Morfolojik varyant
Sentroblatik
İmmunoblastik
Anaplastik
Diğer
Moleküler alt tipler
Germinal merkez B hücresi alt tipi(GMB fenotip)
Aktive B fenotipli alt tipi(ABC fenotip)
Diğer diffüz büyük B hücreli lenfomalar
T hücreli histiyosit bakımından zengin büyük B hücreli lenfoma
Merkezi sinir sisteminin primer yaygın büyük B hücreli lenfoması
Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma,bacak tipi
Ebv pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma,NOS
Kronik inflamasyonla ilişkili yaygın büyük B hücreli lenfoma
Lenfamatoid granülamatöz
IRF4 yeniden düzenlemeli büyük B hücreli lenfoma
Primer mediastinal(timik) büyük B hücreli lenfoma
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
ALK pozitif anaplastik büyük B hücreli lenfoma
Plazmoblastik lenfoma
HHV-8 pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma
Primer efüzyon lenfoması
Yüksek dereceli B hücreli lenfoma

MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 yeniden düzenlemeleri olan yüksek dereceli B hücreli lenfoma Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, NOS
B hücreli lenfoma B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, yaygın büyük b hücreli lenfoma ile klasik Hodgkin lenfoma arasında orta düzeyde özelliklere sahip

2.1.3. Epidemiyoloji

DBBHL-NOS, gelişmiş ülkelerde yetişkin non-Hodgkin lenfomalarının %25-35'ini oluşturur ve gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir. Yaşlı bireylerde daha sık görülür. Hastaların ortanca yaşı 70'dir ancak çocuklarda ve genç yetişkinlerde de ortaya çıkabilir[22]. Erkeklerde % 55 ile kadınlara oranla daha fazla görülmektedir[23].

2.1.4. Etiyoloji

DBBHL, NOS'un etiyojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu tümörler genellikle de novo ortaya çıkar (birincil olarak adlandırılır), ancak kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, foliküler lenfoma, marjinal zon lenfoma veya nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma gibi daha az agresif bir lenfomanın dönüşümü ile de ortaya çıkabilir (transformasyon olarak adlandırılır). Alta yatan immün yetmezlik önemli bir risk faktörüdür. Sporadik vakalara göre immün yetmezlik durumunda ortaya çıkan DBBHL -NOS vakalarında EBV pozitifliği daha sık olarak görülür. Belirgin bir immün yetmezliği olmayan DBBHL vakalarında, EBV enfeksiyon oranı batı toplumlarında %3'ten %10'a kadar değişmektedir ve lenfoma genellikle ABC alt tipindedir. Önemli olan, tümör hücrelerinin çoğunda EBV pozitifliği görülmesi durumunda ya EBV-pozitif DBBHL, NOS veya kronik inflamasyonla ilişkili başka bir EBV-pozitif lenfoma (örneğin, kronik inflamasyonla ilişkili DBBHL veya lenfomatoid granülomatosis) tanısının konulmasının gerekliliğidir[22].

2.1.5. Patogenez

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), germinal merkez B hücrelerinin kanserli hücreye dönüşümü sonucu oluşan bir tür lenfomadır. Bu hastalığın gelişimi çok aşamalı ve karmaşıktır. Histolojik olarak, büyük B lenfositler görünümü

bozulmuş ve belirgin nükleollere sahiptir. Bu hücreler hızlı büyüme yeteneğine sahiptir. DBBHL hücreleri B hücre yüzey antijenleri olarak CD20, CD22, CD79a, CD19 gibi antijenleri taşırlar[24].

DBBHL'nin patogenezi genetik anormallikleri içerir ve en karakteristik genetik bozukluklar BCL6, BCL2 ve MYC genlerinde meydana gelir[25] [26].

DSÖ 2016 sınıflaması, MYC ve BCL2 genlerinin birlikte etkilendiği durumu "çift vurulu" (double-hit) lenfoma ve MYC, BCL2 ve BCL6 genlerinin bir arada etkilendiği durumu "üç vurulu" (triple-hit) lenfoma olarak tanımlıyordu. Ancak DSÖ 2016 sınıflandırmasında, bu tür durumlar için "yüksek dereceli B hücreli lenfoma" terimini kullanmıştır[27].

DSÖ 2016 sınıflandırmasına göre, DBBHL-NOS farklı morfolojik alt tiplere ayrılır, bunlar sentroblastik, immünoblastik ve anaplastik DBBHL'dir[27]. Gen ekspresyon profili temel alınarak Aktive B Hücre benzeri (ABC) ve Germinal Merkez B hücre benzeri (GMB) moleküler alt tiplere de ayrılır. ABC subtipi genellikle daha kötü bir seyir gösterirken, GMB'li DBBHL daha iyi bir prognoza sahiptir[22] [28].

DBBHL tanısında, CD10, BCL-6, IRF-4/MUM-1 ekspresyonu gibi immünohistokimyasal işaretler kullanılarak Hans algoritması oluşturulmuştur. Bu algoritma, hastaları Germinal Merkez B hücreli DBBHL ve diğer gruplara ayırarak tedavi yaklaşımlarını belirlemeye yardımcı olur[29].

Sonuç olarak, Diffüz büyük B hücreli lenfoma, karmaşık bir patogeneze sahip, farklı alt tiplere ayrılan ve genetik anormalliklerle ilişkilendirilen bir lenfoma türüdür. Tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde immünohistokimyasal testler ve genetik analizler önemli rol oynar.

2.1.6. Klinik Özellikleri

Hastalar genellikle tek veya birden fazla nodal veya ektranodal bölgede hızla büyüyen bir tümör kitlesi ile başvururlar[22]. Hastalık daha çok lenf nodu tutulumu ile seyretmesine rağmen %40 oranında ektranodal tutulum ile karşımıza çıkmaktadır. Ektranodal tutulum en sık gastrointestinal sistemde %20-30 oranında görülmektedir[30]. Gastrointestinal sistemde, mide tutulumu en sık rastlanan durumdur, ardından ince barsak ve kolon tutulumu gelir[31, 32].

Primer ektranodal hastalık en sık gastrointestinal sistemde görülmesine rağmen hastalık testis, kemik, tiroid, tükürük bezleri, tonsil, deri, karaciğer, meme, adrenal bez, böbrek, nazal kavite, oküler adneks, paranazal sinüsler, uterin serviks, vajina ve santral sinir sistemi gibi neredeyse her dokuda ortaya çıkabilmektedir[32] [33].

Hastaların 1/3 'ünde B semptomları(ateş,kilo kaybı,gece terlemesi) görülür ve LDH düzeyi bu vakaların çoğunda normalden yüksektir[34]. DBBHL hastalarının başvuru anında %60'ı ileri evre (evre III-IV hastalık), %40'ı lokalize hastalığa (evre I-II hastalık) sahiptir[35] [34]. Olguların %30'unda kemik iliği tutulumu görülmektedir[36].

2.1.7. Tanı ve Evreleme

Lenfomada görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelere rağmen, histoloji tanıyı koymak için hala zorunludur çünkü NHL'li çoğu hastanın başarılı tedavisi doğru bir patolojik tanı gerektirir. Tanıda eksizyonel biyopsi önerilmekte olup, patolojik olarak etkilenen lenf nodunun uzman bir hematopatolog tarafından incelenmesiyle kesin tanı konulabilir. Tanı koymadaki zorluklar ve yanlış tanı olasılığı nedeniyle, ince iğne aspirasyon tekniklerinin kullanımı kesinlikle önerilmemektedir[37].

Yeni teşhis edilmiş bir lenfoma hastasının başlangıç değerlendirmesi, tıbbi öykü, fiziksel muayene, tam kan sayımı, elektrolit paneli, böbrek ve karaciğer profilleri ile ayrıntılı hepatit testleri içermelidir. Tümör hücre proliferasyonunun bir ölçüsü ve prognostik değerlendirme için laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri belirlenmelidir[37].

Evreleme, takip sırasında hastalığın yaygınlığının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi, prognozun belirlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) kullanılır. Ancak bazı durumlarda kontrastlı boyun, toraks ve abdominopelvik BT kullanılabilir. PET BT kemik iliği tutulumunu göstermede yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak PET'de kemik iliği tutulumunun görülmediği hastalarda, prognozu belirlemede kemik iliği doku tanısına ihtiyaç olduğu düşünülen durumlarda kemik iliği biyopsisi yapılabilir[37] [38].

Santral sinir sistemi tutulumunu düşündüren semptomların varlığında kranial MR ile değerlendirme gerekmektedir. Tedavinin kardiyak yan etkileri mevcut olduğundan tedavi öncesi kardiyak rezervin değerlendirilmesi amacıyla transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirme önerilmektedir[39].

Kemik iliği tutulumu olan diffüz büyük hücreli NHL, yüksek LDH veya çoklu ektranodal tutulumu olan hastalarda, epidural kitleler, testis tutulumu, paranazal sinüs veya nazofarengeal tutulumu olan hastalarda, beyin omurilik sıvısının değerlendirilmesi önerilmektedir[37].

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır [40]. (Tablo 2)

Tablo 2: Revize Ann-Arbor evreleme sistemi

Evre	Tutulum	Ektranodal Tutulum
Erken evre I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyonlar
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal tutulum
II Bulky(kitlese)*	Yukarıdaki gibi kitlese lezyonla Evre II hastalık	Uygulanmaz
İleri evre III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diafram üstü nodal tutulum	Uygulanmaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanmaz
<p>Not: Hastalık yayılımı, FDG tutulumu olan lenfomalar için PET-BT ile, olmayan lenfomalar içinse BT ile belirlenmiştir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.</p> <p>Evre II kitlese* hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.</p>		

[40] Bulky çapı 7,5 cm veya daha uzun olan kitle anlamına gelir[41].

2.1.8. Prognostik Faktörler

DBBHL, oldukça heterojen bir neoplazi grubudur ve hastaların klinik seyri ile prognozu değişkenlik gösterir. Bu nedenle, DBBHL hastalarının yönetiminde önemli bir görev, standart tedaviyle iyi yanıt alacak hastaları diğerlerinden ayırt etmek ve olumsuz seyirli hastaların daha agresif tedavi yöntemlerinden fayda sağlayabileceği stratejileri belirlemektir. Bu amaçla, DBBHL hastalarının riskini daha etkin bir şekilde belirlemek için bazı prognostik faktörler geliştirilmiştir[42].

2.1.8.1. Uluslararası Prognoz İndeksi (IPI): 1994 yılında, DBBHL hastalarının riskini belirlemek için IPI adlı bir değerlendirme sistemi geliştirildi. Bu sistem, hastaların belirli özelliklerini değerlendiren beş değişken içerir: yaş (60 yaşından büyük veya küçük), Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) performans durumu (0-1 veya 2-4), serum LDH seviyesi (normalin üzerinde veya altında), ektranodal bölgelerin sayısı (0-1 veya 2 veya daha fazla) ve hastalığın evresi (I-II veya III/IV). Her bir değişkenin varlığı bir puan alır. IPI puanı, hastaları düşük risk (0 veya 1 puan), düşük-orta risk (2 puan), yüksek-orta risk (3 puan) veya yüksek risk (4-5 puan) olarak dört farklı risk grubuna ayırır[42].

2.1.8.2. R-IPI: Hastaların tedavisine ritixumab eklenmeye başladıktan sonra hastaların prognozları önemli ölçüde iyileşti ve IPI risk belirlemede kısıtlılık göstermeye başladı. Bu nedenle IPI için revizyonlar önerilmiş olup rituksimab sonrası dönemde Revize IPI geliştirildi [42] [5]. Bu skorda IPI ile aynı prognostik faktörler ve aynı puanlama sistemi kullanıldı ancak daha önceki skorlama sisteminden farklı yeni bir risk sınıflaması yapılarak 3 grup oluşturuldu. R-IPI skorlama sistemine göre; 0 puan çok iyi, 1-2 puan iyi ve 3-5 puan ise kötü risk grubu olarak sınıflandırıldı[5].

2.1.8.3. NCCN-IPI: Ulusal Kanser Merkezi Ağı (NCCN), DBBHL hastalarının tedavisine kemoimmunoterapi (kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonu) alan hastalar için daha etkili bir risk değerlendirme sistemi olan geliştirilmiş bir IPI (NCCN-IPI) önermiştir. NCCN-IPI'da, yaş ve serum LDH seviyesi daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiş ve kemik iliği, akciğer, beyin ve

karaciğer/gastrointestinal sistem gibi spesifik ektranodal bölgelerin prognostik önemi tanınmıştır. Bu yeni sistemde maksimum toplam puan 8'dir ve hastalar düşük risk (0-1 puan), düşük-orta risk (2-3 puan), yüksek-orta risk (4-5 puan) veya yüksek risk (6 veya daha fazla puan) olarak dört farklı risk grubuna ayrılır. Bu sayede, tedavi planlaması ve hastaların takibi daha iyi bir şekilde yapılabilmektedir[42].

2.1.8.4. Diğer Prognostik Faktörler:

DLBCL hastalarında hematolojik parametreler ve tümör çevresi, prognoz üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Özellikle, tam kan sayımında lenfositlerin monositlere oranı, hastaların tedaviye verdiği yanıtı önceden tahmin etmede ve standart tedavi yöntemlerinin etkinliğini bağımsız olarak değerlendirmede kullanılmaktadır[43] [44].

Elde edilen bulgular, DBBHL hastalarında düşük 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeylerinin olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir[45]. Vitamin D eksikliğinin, rituksimab aracılı sitotoksiteyi olumsuz etkilediği ve lenfoma hücrelerinde yapılan in vitro çalışmalarda, vitamin D takviyesinin rituksimab aracılı antikor bağımlı sitotoksiteyi artırdığı görülmüştür[46] [47]. DBBHL hastalarında düşük 25(OH)D düzeylerinin, tedavi sonuçlarını olumsuz etkileyebileceği ve vitamin D takviyesinin tedavi süreçlerinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ancak, vitamin D'nin DBBHL hastalarında genel sağkalım üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır[48].

DBBHL hastalığının moleküler alt tiplerine göre prognoz ve tedavi yanıtı önemli ölçüde değişebileceği çalışmalar ile gösterilmiştir. Alizadeh ve ekibinin çalışması, DBBHL 'yi moleküler düzeyde iki ayrı gruba ayırmıştır: germinal merkez B hücre benzeri (GMB)- DBBHL ve aktivasyon B hücre benzeri (ABC)- DBBHL [8]. Gen ekspresyon profillemesi (GEP), bu alt tiplerin ayırt edilmesinde büyük başarı sağlamış ve ABC- DBBHL 'nin GMB- DBBHL 'ye kıyasla daha kötü bir prognoza sahip olduğunu ortaya koymuştur. ABC- DBBHL hastaları, antrasiklin bazlı kemoterapi sonrası daha düşük sağkalım oranları sergilemektedir[51]. GEP temelli sınıflandırma, potansiyel olarak daha etkili ve alt tip spesifik tedavilere yönelik bir temel oluşturabilir. Ancak, GEP'nin klinik uygulamada yaygın olarak

kullanılmasının önünde bazı engeller vardır. Bu engellerin başında maliyet, dönüş süresi ve erişilebilirlik gelmektedir. Dolayısıyla, DBBHL moleküler alt tiplerinin belirlenmesi için immunohistokimyasal (IHC) yöntemler geliştirilmiştir. İlk ve en yaygın kullanılan IHC sınıflandırma sistemi, Hans ve diğerleri tarafından 2004 yılında geliştirilmiştir ve CD10, BCL6 ve MUM1 proteinlerinin farklı ifadesini kullanarak GMB ve GMB olmayan fenotipleri ayırt etmektedir[29]. Ancak, IHC sınıflandırmaları GEP ile %86 uyumlu olsa da, hala hastaların %14'ünü yanlış sınıflandırma riski taşır ve GEP ile aynı prognostik önemi göstermekte zorlanır[50] [51].

"Double-hit" lenfomalar (DHL), MYC, BCL2 veya BCL6 genlerinin eş zamanlı iki tanesinin değişime uğradığı lenfoma alt tipleridir. "Triple-hit" lenfomalar (THL) ise bu üç genin aynı anda değişime uğradığı lenfoma tiplerini ifade eder. Bu alt tipler, standart kemoterapi ve immünoterapiden sonra olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir ve bu genlerin tespiti çoğunlukla FISH (floresan in situ hibridizasyon) yöntemiyle yapılır[52] [53]. Enishi ve diğerleri, MYC ve BCL2 genlerinde yeniden düzenlemeye sahip yüksek dereceli B hücreli lenfomaların (HGBL-DH/TH-BCL2) RNA dizileme analizinden elde edilen verileri kullanarak gen ifadesi temelli yöntemi geliştirmiştir. Bu yöntem, "DHITsig" olarak adlandırılmıştır, GMB DBBHL alt grubunda özgül biyolojik ve klinik özelliklere sahip olan HGBL-DH/TH-BCL2 lenfoma hastalarını tanımlamak için kullanılmıştır.

Çalışmada DHITsig pozitifliği, hastalığın ilerlemesi ve sağkalım açısından olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. DHITsig negatif GCB DBBHL hastalarının R-CHOP tedavisiyle %90 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranına sahip olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, DHITsig testi, HGBL-DH/TH-BCL2 imzasına sahip olan hastaların belirlenmesinde ve tedavi planlamasında daha etkili bir araç olabilir, böylece prognoz ve tedavi sonuçları üzerinde olumlu etkileri olabilir[54].

Genomik teknolojilerin hızla gelişmesiyle, daha doğru bir şekilde yüksek ve düşük riskli DBBHL hastalarını ayırt etmek için gen ifadesi ve mutasyon profilleri de prognostik modellemeye dahil edilmeye başlanmıştır[48].

Hastalığın prognozunu etkileyen diğer faktörler arasında ırk, sosyo-ekonomik durum, teşhis ile tedavi başlangıcı arasındaki süre de bulunmaktadır[48].

2.1.9. Tedavi

DBBHL için tedavisiz yaşam beklentisi birkaç aydır. Eski dönemlerde temel tedavi yöntemi, radyoterapi ve antrasiklin bazlı kemoterapi rejimleri idi[55]. Ancak 2000'li yılların başında rituksimab adlı kimerik monoklonal anti CD20 antikörünün tedaviye eklenmesi, DBBHL tedavisinde bir dönüm noktası oluşturdu. Rituksimab, B hücrelerinin yüzeyinde bulunan hücre diferansiasyonundan sorumlu CD20 adlı bir proteine spesifik olarak bağlanan bir antikördür. Rituksimab ile yapılan tedavi protokolü, hastaların progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalımını önemli ölçüde artırdığı gözlemlendi[56] [57]. Altın standart DBBHL tedavisi olan rituksimab-siklofosfamid, adriamisin, vincristin, metilprednizolon (R-CHOP) kombinasyonu, hastaların %70'inin üzerinde iyileşme sağlandığını göstermiştir[58]. 70 yaşın altında ve performansı iyi olan hastalarda tam doz tedavi önerilirken, 70 yaşın üstündeki veya performansı kötü olan hastalarda R-CHOP dozlarında modifikasyon yapılması (rituksimab hariç %70 doz) ve seksen yaşın üzerindeki hastalarda doz modifikasyonları ile R-mini CHOP önerilir[59] [60]. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda rituksimab ile birlikte siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon (CEPP), etoposid, prednizon, onkovin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin (EPOCH) veya siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP) rejimleri düşünülebilir[61]. Tedavi süresince febril nütropeniden korunmak için granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımı önerilirken doz azaltımından mümkün olduğunca kaçınılması tavsiye edilir[59].

Tedavi başlangıcı, hastalığın erken ve ileri evrelerine göre sınıflandırılarak yapılmalıdır.

2.1.9.1. Erken Evre Hastalıkta Tedavi: Erken evre Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), Lugano sınıflamasına göre evre 1 ve evre 2 olarak tanımlanmaktadır, sınırlı evre hastalık kategorisine girer ve DBBHL'li hastaların yaklaşık %30-40'ını oluşturur. Bu hastalığın tedavisinde temel yaklaşım R-CHOP tedavisidir, ancak tedavi süresi ve ek tedavi yöntemleri hastaya özgü olarak belirlenmelidir. Tedavi etkinliği benzer kabul edilen 3 kür R-CHOP + radyoterapi (RT) ve 6 kür R-CHOP arasında hasta bazlı bir seçim yapılmalıdır[62]. Genç hastalarda ve RT'nin yan etkilerini tolere etmekte zorlanabilecek durumda olan

hastalarda 6 kür R-CHOP tedavisi etkili bir seçenek olabilir[63]. Tedavi sonrası ara değerlendirilmede tam yanıt elde edilen hastalarda 6 kür tedavi yeterlidir[64] [65].

Bulky hastalığı olanlar evre III ve evre IV hastalık gibi seyreder ve ileri evre hastalık gibi tedavi edilir[38]. Ayrıca, MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 ile yüksek dereceli B hücre lenfomalar evresine bakılmaksızın ileri evre olarak kabul edilmeli ve izlenmeli ve tedavi edilmelidir[66].

2.1.9.2. İleri Evre Hastalıkta Tedavi: Lugano evreleme sistemine göre, evre 3 ve/veya 4 olarak tanımlanan ve tek bir radyoterapi alanına sığmayan ileri evre hastalık, tüm DBBHL hastalarının %60'ını oluşturmaktadır[34] [35]. Bu hastalarda, sistemik kemoterapinin rituksimab ile kombinasyonu, standart tedavi olarak önerilmektedir[67] [60]. Tedavi seçimi, moleküler alttiplere göre yapılması önerilir. GMB alttipi hastalar için temel tedavi, 21 günde bir 6 kür R-CHOP tedavisidir[66]. Diğer tedavi seçenekleri arasında DA-R-EPOCH, 14 günlük R-CHOP veya R-CEOP bulunur[68] [69]. ABC veya GMB-dışı alt tip hastaların %60'ını oluşturur ve bu grupta R-CHOP standart tedavi olarak kabul edilmektedir[66]. Bu hasta grubunda, performans durumu iyi genç hastalara özellikle hematolojik yan etkiler göz önünde bulundurularak, rituksimab, doksorubisin, vindesin, siklofosfamid, bleomisin ve prednizolon (R-ACVBP) kombinasyonu tercih edilebilir[70]. İleri yaş hastalar için, eşlik eden hastalıklar ve tedavi toleransı dikkate alınarak 21 günde bir 6 kür R-CHOP önerilmektedir ve tedaviye doz azaltılmadan başlanması, ilerleyen dönemde gerekli olması halinde doz azaltılması önerilmektedir[71].

2.1.9.3. Primer Dirençli veya Tekrarlayan Hastalıkta Tedavi: Uygun tedaviye rağmen hastaların %30'un üzerinde nüksetme riski bulunmaktadır. Özellikle ritüksimab ile tedavi edilen hastalarda, tedavinin yeniden etkili olup olmadığını anlamak için klinik değerlendirme yapılmalı, histolojik doğrulama ve akım sitometrisi ile CD20 pozitifliği kontrol edilmelidir. Bunun yanı sıra, MYC, BCL2 ve BCL6 translokasyonları gibi genetik özelliklerin tekrar incelenmesi ve gerektiğinde GMB ve ABC değerlendirmeleri yapılmalıdır[72].

Hastaların ikinci tedavi aşamasına geçilmeden önce bireysel durumlarına göre değerlendirilmesi ve hasta özelinde plan yapılması önerilir. Genel bir yaklaşım

olarak, kurtarma tedavisi yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli (OKHN) ile sağlanmaktadır[72]. Ancak, OKHN uygunluğu, hastanın özel koşulları göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. 70 yaş altı, komorbiditesi düşük hastalara, platin bazlı kemoterapi rejimleri (örneğin DHAP, ICE, GDP gibi) önerilmektedir. Kurtarma rejimlerine ritüksimab eklenilebilir, ancak ritüksimabın daha önce kullanılması, kurtarma tedavisinde ritüksimaba yanıtı azaltabilir. Yüksek doz kemoterapi (YDK) rejimleri, klinisyen ve merkezin tercihinine göre değişebilir. En yaygın kullanılan rejim, karmustin, etoposid, ARA-C ve melfalan içeren BEAM kemoterapisidir[73].

İkinci tedavi aşamasında yanıt alınamayan hastalarda palyatif radyoterapi veya destek tedavileri uygulanabileceği gibi, seçilmiş hastalara allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) de düşünülebilir. Eğer hastanın otolog kök hücre nakli için uygun olmadığı durumlar varsa, hastanın komorbid durumu, tedavi ile ilişkili toksisiteler, hastanın tercihleri ve hastalığın patolojik ve genetik özellikleri göz önünde bulundurularak tedavi planı çizilmelidir. Diğer tedavi alternatifleri olarak hastalar, tercih ettikleri şekilde klinik çalışmalara yönlendirilebilir. Bu mümkün olmadığında, kimerik antijen reseptörü T (CAR-T) hücre tedavisi, daha hafif dozlu kurtarma tedavileri, tek ajan kemoterapisi veya lenfoma hücrelerine özgü ilaçlar (örneğin bendamustin-ritüksimab kombinasyonları, gemitabin bazlı tedaviler, lenalidomid + ritüksimab veya ibrutinib içeren kombinasyonlar) düşünülebilir[74] [75]. Ritüksimab tek başına veya metronomik tedavi yaklaşımları (örneğin prednizon, etoposid, prokarbazin ve siklofosfamid kombinasyonu) da kullanılabilir[76] [77].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde poliklinik ve servis şartlarında takip ve tedavi edilen, dijital kayıtlar üzerinden yeterli klinik veri sağlanabilen, 01.01.2012-01.12.2021 tarihleri arasında DBBHL tanısı ile takipli hastalarda, retrospektif olarak yapıldı. Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 15.08.2022 tarih ve 2022-16-05 nolu karar ile izin alındı (Ek-1).

Çalışmamıza DBBHL tanısı almış 18 yaş üstü, primer mss lenfoması olmayan bireyler dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak taranarak demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, ek hastalık), b semptomları varlığı, serum ldh düzeyi, Ann Arbor evresi, ektranodal hastalık bölgelerinin sayısı, bulky hastalık varlığı, hesaplanan IPI skoru, R-IPI skoru, NCCN-IPI skoru, ECOG skoru ve hepatit B varlığı, EBV pozitifliği, çeşitli laboratuvar verileri [GFR, ürik asit, AST, ALT, albümin, sedimantasyon, LDH, CRP, lökosit, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, trombosit sayısı) toplandı. Ayrıca hastaların SII hesaplanarak kaydedildi ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisi istatistiki olarak değerlendirildi.

Sistemik İmmun İnflamatuvar İndeks (Sİİ): mutlak nötrofil*trombosit/lenfosit (NxP / L) şeklinde hesaplandı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizler IBM SPSS v25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programında yapıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Nicel değişkenler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük değer - en büyük değer) ile özetlenirken, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak özetlendi. Nicel değişkenlerin tamamının normal dağılıma uygun olmaması nedeniyle bu değişkenler grup sayısına göre Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Nitel değişkenler ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi veya Fisher-Freeman-Halton testi ile analiz edildi. Hastaların son durumu (hayatta veya exitus) ve remisyon ile bağımsız olarak ilişkili olan faktörlerin

belirlenmesinde ileriye dönük seçimli çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tanıda yaş ve sistemik inflamatuvar indeks arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.



4. BULGULAR

Araştırmaya 99 hasta dahil edildi. Hastaların tanı esnasında yaş ortalaması 53,83 ± 14,07 ve ortancası 57 (aralık 19 - 80) olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 3: Tanıda yaş için tanımlayıcı istatistikler

	n	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)
Tanıda yaş, yıl	99	53,83 ± 14,07	57 (19 - 80)

Hastaların 49 (%49,49)'u erkek ve 50 (%50,51)'si kadındı. Tanıda ECOG performans skoru 4 (%4,08) hastada 2, 2 (%2,04) hastada 3 ve 1 (%1,02) hastada 4 olarak saptandı. En sık gözlenen histolojiler 31 (%31,31) hastada germinal merkez ve 32 (%32,32) hastada non-germinal merkezdi. EBV 1 (%2,22) hastada pozitif olarak belirlendi. Ann Arbor evrelemesine göre 28 (%28,28) hasta Evre III ve 27 (%27,27) hasta Evre IV'tü. Otuz (%30,61) hastada Bulky hastalık ve 29 (%36,71) hastada B semptom vardı. IPI sınıflamasına göre 13 (%13,13) hasta yüksek risk, NCCN-IPI sınıflamasına göre 5 (%5,05) hasta yüksek risk, R-IPI sınıflamasına göre 38 (%38,38) hasta kötü prognoz ve MSS-IPI sınıflamasına göre 4 (%4,04) hasta yüksek risk olarak sınıflandı. Elli sekiz (%58,59) hastada ektranodal tutulum vardı. Kemoterapi için 83 (%84,69) hasta R-CHOP, 12 (%12,24) hasta diğer rejimleri ve 3 (%3,06) hasta R-CHOP ile beraber diğer rejimleri almıştı. Yirmi bir (%21,65) hasta radyoterapi almıştı. Dört (%4,08) hastada HBsAg ve 16 (%16,33) hastada hepatit B IgG pozitif olarak saptanırken, hiç bir hastada hepatit C ve HIV'e rastlanmadı. 85 (%87,63) hastada remisyona sağlanmıştı, 12 (%12,12) hastada nüks gelişmişti. Nüks gelişen hastalarda remisyona süresi ortalaması 21,36 ± 15,52 ay ve ortancası 24 (aralık 2 - 52) ay olarak hesaplandı. Sekiz (%8,08) hastaya OKİT uygulandı, 5 (%5,05) hastada venöz tromboemboli gelişti. On iki (%12,12) hasta exitus olurken, 87 (%87,88) hasta halen hayattaydı. Ölen hastalarda tanıdan sonra yaşam süresi ortalaması 25,58 ± 27,12 ay ve ortancası 16 (aralık 2 - 95) ay olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Hastalar ve hastalık ile alakalı genel özellikler için tanımlayıcı istatistikler

Cinsiyet (n=99)	
Erkek	49 (%49,49)
Kadın	50 (%50,51)
ECOG performans skoru (n=98)	
0 (Asemptomatik)	25 (%25,51)
1 (Semptomatik ama tamamen ayakta)	66 (%67,35)
2 (Semptomatik, %50'den az yatakta)	4 (%4,08)
3 (Semptomatik, %50'den fazla yatakta)	2 (%2,04)
4 (Yatalak)	1 (%1,02)
5 (Ölüm)	0 (%0,00)
Histoloji (n=99)	
Germinal merkez	31 (%31,31)
Non-germinal merkez	32 (%32,32)
T hücreden zengin	4 (%4,04)
Richter transformasyon	4 (%4,04)
Primer mediastinal	9 (%9,09)
Double hit	5 (%5,05)
Bilinmeyen	14 (%14,14)
EBV (n=45)	
Negatif	44 (%97,78)
Pozitif	1 (%2,22)
Ann Arbor evrelemesi (n=99)	
Evre I	21 (%21,21)
Evre II	23 (%23,23)
Evre III	28 (%28,28)
Evre IV	27 (%27,27)
Bulky hastalık (n=98)	
Yok	68 (%69,39)
Var	30 (%30,61)
B semptom (n=79)	
Yok	50 (%63,29)
Var	29 (%36,71)
IPI (n=99)	

Düşük	27 (%27,27)
Düşük-Orta	34 (%34,34)
Yüksek-Orta	25 (%25,25)
Yüksek	13 (%13,13)
NCCN-IPI (n=99)	
Düşük	14 (%14,14)
Düşük-Orta	47 (%47,47)
Yüksek-Orta	33 (%33,33)
Yüksek	5 (%5,05)
R-IPI (n=99)	
Çok iyi	9 (%9,09)
İyi	52 (%52,53)
Kötü	38 (%38,38)
MSS-IPI (n=99)	
Düşük	43 (%43,43)
Orta	52 (%52,53)
Yüksek	4 (%4,04)
Ekstranodal tutulum (n=99)	
Yok	41 (%41,41)
Var	58 (%58,59)
Kemoterapi (n=98)	
R-CHOP	83 (%84,69)
Diğer	12 (%12,24)
R-CHOP + Diğer	3 (%3,06)
Radyoterapi (n=97)	
Yok	76 (%78,35)
Var	21 (%21,65)
Hepatit C (n=98)	
Yok	98 (%100,00)
Var	0 (%0,00)
Hepatit B (n=98)	
Yok	78 (%79,59)
HBsAg+	4 (%4,08)
IgG+	16 (%16,33)

HIV (n=98)	
Yok	98 (%100,00)
Var	0 (%0,00)
Remisyon (n=97)	
Evet	85 (%87,63)
Hayır	12 (%12,37)
Nüks (n=99)	
Yok	87 (%87,88)
Var	12 (%12,12)
OKİT (n=99)	
Yok	91 (%91,92)
Var	8 (%8,08)
Venöz tromboemboli (n=99)	
Yok	94 (%94,95)
Var	5 (%5,05)
Son durum (n=99)	
Hayatta	87 (%87,88)
Exitus	12 (%12,12)

Tanımlayıcı istatistikler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.

Kısaltmalar; EBV: Epstein Barr Virüsü, ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group, IPI: The revised International Prognostic Index, MSS: Merkezi sinir sistemi, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, OKİT: Otozomal kemik iliği transplantasyonu, R-CHOP: Rituksimab-siklofosamid-doksorubisin-vinkristin-prednizon, R-IPI: The revised International Prognostic Index

Tüm hastalar için sistemik inflamatuvar indeks (Sİİ) ortalaması $1668,89 \pm 2992,81$ ve ortancası 849,45 (aralık 34,06 - 18253,33) olarak saptandı. Laboratuvar bulgularına ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Laboratuvar bulguları için tanımlayıcı istatistikler

	n	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)
GFR, mL/min/1.73 m ²	99	94,64 ± 25,78	96 (8 - 159)
Ürik asit, mg/dL	55	5,02 ± 2,48	4,6 (1,9 - 18)
AST, IU/L	97	22,36 ± 11,77	19 (6 - 83)
ALT, U/L	98	19,46 ± 12,55	15,5 (4 - 65)
Albümin, g/dL	91	3,95 ± 0,65	4,1 (1,9 - 5,5)
Sedimentasyon, mm/saat	44	38,05 ± 29,70	31,5 (2 - 99)
LDH, mg/dL	99	313,07 ± 175,74	249 (122 - 1005)
CRP, mg/L	58	50,53 ± 70,74	15,5 (1 - 365)
Beyaz küre (x10 ³)	99	8,53 ± 3,06	8,01 (0,82 - 17,50)
Hemoglobin, g/dL	99	12,01 ± 2,44	12,5 (4,3 - 16,7)
RDW, %	99	14,37 ± 2,41	13,8 (10,4 - 27,0)
MPV, fL	99	9,48 ± 1,50	9,7 (4,6 - 15,1)
Hematokrit, %	99	36,70 ± 6,68	37,9 (15,2 - 49,2)
MCV, fL	99	83,09 ± 9,16	84,9 (27,1 - 101,2)
Nötrofil (x10 ³)	99	5,67 ± 2,60	4,84 (0,48 - 15,33)
Lenfosit (x10 ³)	99	1,93 ± 1,36	1,76 (0,06 - 9,63)
Monosit (x10 ³)	99	0,66 ± 0,34	0,64 (0,01 - 1,71)
Eozinofil (x10 ³)	99	0,19 ± 0,19	0,14 (0,00 - 0,98)
Platelet (x10 ³)	99	293,71 ± 127,60	277 (22 - 814)
Sİİ	99	1668,89 ± 2992,81	849,45 (34,06 - 18253,33)

Kısaltmalar; ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon rate, LDH: Laktat dehidrogenaz, MCV: Mean corpuscular volume, MPV: Mean platelet volume, RDW: Red cell distribution width, Sİİ: Sistemik İnflamatuvar İndeks

Tanı esnasında yaş ölen hastalarda diğer hastalardan daha yüksek bulundu (p=0,007) (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların son durumuna göre tanıda yaş için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonucu

	Son durum	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)	p
Tanıda yaş	Hayatta	52,56 ± 14,13	56 (19 - 80)	0,007
	Exitus	63,00 ± 9,95	64 (37 - 77)	

p değeri Mann Whitney U testi ile elde edilmiştir.

İki ve üzeri ECOG performans skoru yüzdesi ölen hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,004$). Ayrıca remisyonda olmama ($p<0,001$) ve nüks görülme ($p<0,001$) yüzdeleri ölen hastalarda daha yüksek olarak saptandı. Ölen ve ölmeyen hastalar arasında diğer özellikler açısından fark bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların son durumuna göre hastalar ve hastalık ile alakalı genel özellikler için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları

	Son durum		p
	Hayatta	Exitus	
Cinsiyet			
Erkek	40 (%45,98)	9 (%75,00)	0,115 ^a
Kadın	47 (%54,02)	3 (%25,00)	
ECOG performans skoru			
<2	83 (%96,51)	8 (%66,67)	0,004^b
≥2	3 (%3,49)	4 (%33,33)	
Histoloji			
Germinal merkez	27 (%31,03)	4 (%33,33)	0,531 ^c
Non-germinal merkez	26 (%29,89)	6 (%50,00)	
T hücreden zengin	4 (%4,60)	0 (%0,00)	
Richter transformasyon	3 (%3,45)	1 (%8,33)	
Primer mediastinal	8 (%9,20)	1 (%8,33)	
Double hit	5 (%5,75)	0 (%0,00)	
Bilinmeyen	14 (%16,09)	0 (%0,00)	
EBV			
Negatif	38 (%97,44)	6 (%100,00)	1,000 ^b

Pozitif	1 (%2,56)	0 (%0,00)	
Ann Arbor evrelemesi			
Evre I	20 (%22,99)	1 (%8,33)	0,592 ^c
Evre II	19 (%21,84)	4 (%33,33)	
Evre III	25 (%28,74)	3 (%25,00)	
Evre IV	23 (%26,44)	4 (%33,33)	
Bulky hastalık			
Yok	61 (%70,93)	7 (%58,33)	0,504 ^b
Var	25 (%29,07)	5 (%41,67)	
B semptom			
Yok	46 (%64,79)	4 (%50,00)	0,456 ^b
Var	25 (%35,21)	4 (%50,00)	
IPI			
Düşük	26 (%29,89)	1 (%8,33)	0,180 ^c
Düşük-Orta	28 (%32,18)	6 (%50,00)	
Yüksek-Orta	23 (%26,44)	2 (%16,67)	
Yüksek	10 (%11,49)	3 (%25,00)	
NCCN-IPI			
Düşük	14 (%16,09)	0 (%0,00)	0,145 ^c
Düşük-Orta	41 (%47,13)	6 (%50,00)	
Yüksek-Orta	29 (%33,33)	4 (%33,33)	
Yüksek	3 (%3,45)	2 (%16,67)	
R-IPI			
Çok iyi	9 (%10,34)	0 (%0,00)	0,804 ^c
İyi	45 (%51,72)	7 (%58,33)	
Kötü	33 (%37,93)	5 (%41,67)	
MSS-IPI			
Düşük	40 (%45,98)	3 (%25,00)	0,051 ^c
Orta	45 (%51,72)	7 (%58,33)	
Yüksek	2 (%2,30)	2 (%16,67)	
Ekstranodal tutulum			
Yok	36 (%41,38)	5 (%41,67)	1,000 ^b
Var	51 (%58,62)	7 (%58,33)	
Kemoterapi			

R-CHOP	74 (%85,06)	9 (%81,82)	0,402 ^c
Diğer	11 (%12,64)	1 (%9,09)	
R-CHOP + Diğer	2 (%2,30)	1 (%9,09)	
Radyoterapi			
Yok	67 (%78,82)	9 (%75,00)	0,719 ^b
Var	18 (%21,18)	3 (%25,00)	
Hepatit B			
Yok	69 (%80,23)	9 (%75,00)	0,535 ^c
HBsAg+	3 (%3,49)	1 (%8,33)	
IgG+	14 (%16,28)	2 (%16,67)	
Remisyon			
Evet	82 (%96,47)	3 (%25,00)	<0,001 ^b
Hayır	3 (%3,53)	9 (%75,00)	
Nüks			
Yok	82 (%94,25)	5 (%41,67)	<0,001 ^b
Var	5 (%5,75)	7 (%58,33)	
OKİT			
Yok	81 (%93,10)	10 (%83,33)	0,249 ^b
Var	6 (%6,90)	2 (%16,67)	
Venöz tromboemboli			
Yok	83 (%95,40)	11 (%91,67)	0,483 ^b
Var	4 (%4,60)	1 (%8,33)	

Tanımlayıcı istatistikler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir. a: Ki-kare testi, b: Fisher'in kesin testi, c: Fisher-Freeman-Halton testi

Kısaltmalar; EBV: Epstein Barr Virüsü, ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group, IPI: The revised International Prognostic Index, MSS: Merkezi sinir sistemi, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, OKİT: Otozomal kemik iliği transplantasyonu, R-CHOP: Rituksimab-siklofosfamid-doksorubisin-vinkristin-prednizon, R-IPI: The revised International Prognostic Index

Lenfosit düzeyi ölen hastalarda daha düşük olarak saptandı (p=0,009). Ölen ve hayatta olan hastalar arasında diğer laboratuvar bulguları açısından fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların son durumuna göre laboratuvar bulguları için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları

	Son durum	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)	p
GFR, mL/min/1.73 m ²	Hayatta	95,08 ± 26,48	97 (8 - 159)	0,548
	Exitus	91,50 ± 20,67	88,5 (58 - 134)	
Ürik asit, mg/dL	Hayatta	5,16 ± 2,58	4,8 (1,9 - 18)	0,277
	Exitus	4,19 ± 1,67	3,35 (2,6 - 6,5)	
AST, IU/L	Hayatta	22,56 ± 12,11	19 (10 - 83)	0,878
	Exitus	20,92 ± 9,27	21 (6 - 37)	
ALT, U/L	Hayatta	20,06 ± 13,12	16,5 (4 - 65)	0,280
	Exitus	15,17 ± 6,01	12,5 (9 - 27)	
Albümin, g/dL	Hayatta	3,97 ± 0,66	4,1 (1,9 - 5,5)	0,308
	Exitus	3,81 ± 0,55	3,8 (2,9 - 4,5)	
Sedimentasyon, mm/saat	Hayatta	39,44 ± 30,71	34 (2 - 99)	0,494
	Exitus	27,20 ± 18,99	19 (12 - 59)	
LDH, mg/dL	Hayatta	305,56 ± 164,98	248 (134 - 1005)	0,637
	Exitus	367,50 ± 242,23	316 (122 - 858)	
CRP, mg/L	Hayatta	52,04 ± 74,32	14 (1 - 365)	0,731
	Exitus	42,33 ± 49,32	23 (5 - 159)	
Beyaz küre (x10 ³)	Hayatta	8,55 ± 2,85	8,01 (2,88 - 17,50)	0,668
	Exitus	8,40 ± 4,44	7,68 (0,82 - 16,30)	
Hemoglobin, g/dL	Hayatta	12,07 ± 2,40	12,5 (4,3 - 16,7)	0,672
	Exitus	11,59 ± 2,76	11,9 (5,2 - 14,7)	
RDW, %	Hayatta	14,39 ± 2,54	13,7 (10,4 - 27,0)	0,449
	Exitus	14,28 ± 1,13	13,9 (13,2 - 16,4)	
MPV, fL	Hayatta	9,60 ± 1,33	9,7 (6,31 - 15,1)	0,253
	Exitus	8,55 ± 2,24	9,05 (4,6 - 10,9)	
Hematokrit, %	Hayatta	36,93 ± 6,39	38,0 (17,1 - 49,2)	0,574
	Exitus	34,98 ± 8,66	36,25 (15,2 - 44,3)	

MCV, fL	Hayatta	82,83 ± 9,60	84,8 (27,1 - 101,2)	0,373
	Exitus	84,98 ± 4,74	86,25 (75,1 - 92,1)	
Nötrofil (x10 ³)	Hayatta	5,59 ± 2,32	4,84 (2,20 - 15,33)	0,915
	Exitus	6,19 ± 4,23	5,44 (0,48 - 14,80)	
Lenfosit (x10 ³)	Hayatta	2,03 ± 1,41	1,83 (0,06 - 9,63)	0,009
	Exitus	1,22 ± 0,55	1,17 (0,31 - 2,10)	
Monosit (x10 ³)	Hayatta	0,68 ± 0,34	0,66 (0,01 - 1,71)	0,236
	Exitus	0,52 ± 0,28	0,51 (0,03 - 0,87)	
Eozinofil (x10 ³)	Hayatta	0,19 ± 0,17	0,14 (0,00 - 0,72)	0,382
	Exitus	0,22 ± 0,32	0,10 (0,00 - 0,98)	
Platelet (x10 ³)	Hayatta	292,80 ± 117,09	280 (31 - 765)	0,611
	Exitus	300,25 ± 194,48	251,5 (22 - 814)	
Sİİ	Hayatta	1545,43 ± 2624,89	849,45 (86,22 - 18040,00)	0,319
	Exitus	2564,01 ± 4993,57	1108,68 (34,06 - 18253,33)	

p değerleri Mann Whitney U testi ile elde edilmiştir.

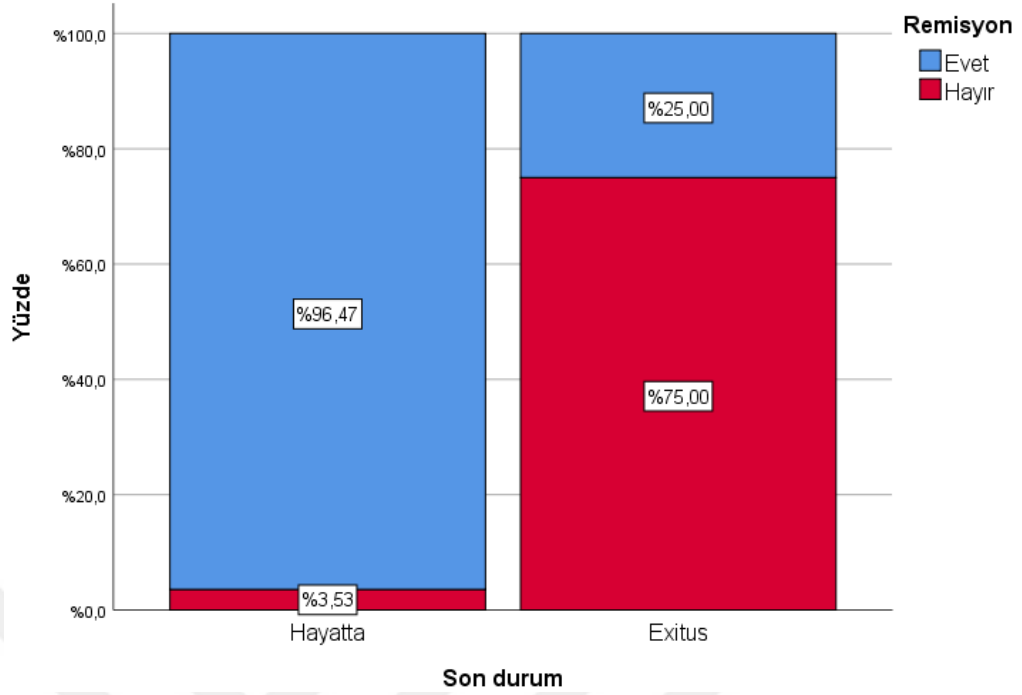
Kısaltmalar; ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon rate, LDH: Laktat dehidrogenaz, MCV: Mean corpuscular volume, MPV: Mean platelet volume, RDW: Red cell distribution width, Sİİ: Sistemik İnflamatuvar İndeks

İstatistiksel olarak önemli bulunan değişkenlerin mortalite ile bağımsız olarak ilişkisini değerlendirmek amacıyla ileriye dönük seçimli lojistik regresyon analizi yapıldı. Remisyonda olmamak mortalite ile bağımsız olarak ilişkili tek faktör olarak bulundu (OR: 82,000; 95% CI: 14,364 - 468,129; p<0,001) (Tablo 9). Analize dahil edilen diğer değişkenler olan tanıya yaş (p=0,053), ECOG performans skoru (p=0,572), nüks (p=0,612) ve lenfosit (p=0,055) istatistiksel olarak önemsiz bulundu.

Tablo 9: Ölüm ile bağımsız olarak ilişkili faktörler, lojistik regresyon analizi

	β katsayısı	Standart hata	p	Exp(β)	Exp(β) için %95 GA	
Remisyon, Hayır	4,407	0,889	<0,001	82,000	14,364	468,129
Constant	-3,308	0,588	<0,001	0,037		

GA: Güven aralığı, Nagelkerke R²=0.549



Şekil 1: Hastaların son durumuna göre remisyon dağılımı

Remisyonunda olan ve olmayan hastalar arasında tanıda yaş açısından fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Remisyon durumuna göre tanıda yaş için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonucu

	Remisyon	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)	p
Tanıda yaş	Evet	52,59 ± 14,23	56 (19 - 80)	0,060
	Hayır	60,75 ± 10,72	62 (37 - 77)	

p değeri Mann Whitney U testi ile elde edilmiştir.

Erkeklerin yüzdesi remisyonunda olmayan hastalarda daha yüksek olarak saptandı (p=0,023). İki ve üzeri ECOG performans skoru yüzdesi remisyonunda olmayan hastalarda daha yüksek bulundu (p=0,002). Histolojide Richter transformasyon yüzdesi remisyonunda olmayan hastalarda diğer hastalardan daha yüksek bulundu (p=0,019). Ayrıca NCCN-IPI (p=0,032) ve MSS-IPI (p=0,026) için yüksek risk yüzdeleri remisyonunda olmayan hastalarda daha yüksek olarak saptandı.

Remisyonda olan ve olmayan hastalar arasında diğer özellikler açısından istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Remisyon durumuna göre hastalar ve hastalık ile alakalı genel özellikler için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları

	Remisyon		p
	Evet	Hayır	
Cinsiyet			
Erkek	37 (%43,53)	10 (%83,33)	0,023^a
Kadın	48 (%56,47)	2 (%16,67)	
ECOG performans skoru			
<2	82 (%97,62)	8 (%66,67)	0,002^b
≥2	2 (%2,38)	4 (%33,33)	
Histoloji			
Germinal merkez	29 (%34,12)	2 (%16,67)	0,019^c
Non-germinal merkez	25 (%29,41)	6 (%50,00)	
T hücreden zengin	4 (%4,71)	0 (%0,00)	
Richter transformasyon	1 (%1,18)	3 (%25,00)*	
Primer mediastinal	8 (%9,41)	1 (%8,33)	
Double hit	4 (%4,71)	0 (%0,00)	
Bilinmeyen	14 (%16,47)	0 (%0,00)	
EBV			
Negatif	35 (%97,22)	9 (%100,00)	1,000 ^b
Pozitif	1 (%2,78)	0 (%0,00)	
Ann Arbor evrelemesi			
Evre I	19 (%22,35)	1 (%8,33)	0,555 ^c
Evre II	21 (%24,71)	2 (%16,67)	
Evre III	23 (%27,06)	5 (%41,67)	
Evre IV	22 (%25,88)	4 (%33,33)	
Bulky hastalık			
Yok	59 (%70,24)	8 (%66,67)	0,750 ^b
Var	25 (%29,76)	4 (%33,33)	
B semptom			
Yok	46 (%65,71)	3 (%37,50)	0,140 ^b

Var	24 (%34,29)	5 (%62,50)	
IPI			
Düşük	26 (%30,59)	1 (%8,33)	0,166 ^c
Düşük-Orta	28 (%32,94)	6 (%50,00)	
Yüksek-Orta	22 (%25,88)	2 (%16,67)	
Yüksek	9 (%10,59)	3 (%25,00)	
NCCN-IPI			
Düşük	14 (%16,47)	0 (%0,00)	0,032^c
Düşük-Orta	40 (%47,06)	7 (%58,33)	
Yüksek-Orta	30 (%35,29)	3 (%25,00)	
Yüksek	1 (%1,18)	2 (%16,67)*	
R-IPI			
Çok iyi	9 (%10,59)	0 (%0,00)	0,804 ^c
İyi	45 (%52,94)	7 (%58,33)	
Kötü	31 (%36,47)	5 (%41,67)	
MSS-IPI			
Düşük	41 (%48,24)	2 (%16,67)*	0,026^c
Orta	42 (%49,41)	8 (%66,67)	
Yüksek	2 (%2,35)	2 (%16,67)*	
Ekstranodal tutulum			
Yok	36 (%42,35)	5 (%41,67)	1,000 ^a
Var	49 (%57,65)	7 (%58,33)	
Kemoterapi			
R-CHOP	73 (%85,88)	8 (%72,73)	0,225 ^c
Diğer	10 (%11,76)	2 (%18,18)	
R-CHOP + Diğer	2 (%2,35)	1 (%9,09)	
Radyoterapi			
Yok	66 (%78,57)	9 (%75,00)	0,721 ^b
Var	18 (%21,43)	3 (%25,00)	
Hepatit B			
Yok	69 (%81,18)	8 (%66,67)	0,332 ^c
HBsAg+	3 (%3,53)	1 (%8,33)	
IgG+	13 (%15,29)	3 (%25,00)	
OKİT			

Yok	79 (%92,94)	10 (%83,33)	0,257 ^b
Var	6 (%7,06)	2 (%16,67)	
Venöz tromboemboli			
Yok	81 (%95,29)	11 (%91,67)	0,491 ^b
Var	4 (%4,71)	1 (%8,33)	

Tanımlayıcı istatistikler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir. a: Ki-kare testi, b: Fisher'in kesin testi, c: Fisher-Freeman-Halton testi, *: İstatistiksel olarak farklı olan kategoriler

Kısaltmalar; EBV: Epstein Barr Virüsü, ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group, IPI: The revised International Prognostic Index, MSS: Merkezi sinir sistemi, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, OKİT: Otozomal kemik iliği transplantasyonu, R-CHOP: Rituksimab-siklofosfamid-doksorubisin-vinkristin-prednizon, R-IPI: The revised International Prognostic Index

Remisyon durumuna göre laboratuvar bulgularını incelediğimizde gruplar arasında hiçbir laboratuvar bulgusu için önemli fark bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Remisyon durumuna göre laboratuvar bulguları için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları

	Remisyon	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)	p
GFR, mL/min/1.73 m ²	Evet	95,64 ± 26,62	97 (8 - 159)	0,252
	Hayır	88,83 ± 20,91	83 (58 - 134)	
Ürik asit, mg/dL	Evet	4,98 ± 2,63	4,5 (1,9 - 18)	0,637
	Hayır	4,86 ± 1,58	5,25 (2,7 - 6,5)	
AST, IU/L	Evet	21,58 ± 10,20	19 (10 - 70)	0,466
	Hayır	22,67 ± 9,73	21,5 (6 - 37)	
ALT, U/L	Evet	18,83 ± 11,30	15,5 (4 - 65)	0,991
	Hayır	20,92 ± 15,57	14,5 (10 - 62)	
Albümin, g/dL	Evet	3,95 ± 0,68	4,1 (1,9 - 5,5)	0,793
	Hayır	3,96 ± 0,42	4 (3,1 - 4,5)	
Sedimantasyon, mm/saat	Evet	39,84 ± 30,98	34 (2 - 99)	0,285
	Hayır	24,00 ± 18,71	17,5 (8 - 59)	
LDH, mg/dL	Evet	300,72 ± 156,14	248 (122 - 872)	0,878
	Hayır	309,58 ± 172,39	271 (168 - 793)	
CRP, mg/L	Evet	55,43 ± 75,65	17,5 (1 - 365)	0,275
	Hayır	31,70 ± 48,86	11 (1 - 159)	
Beyaz küre (x10 ³)	Evet	8,54 ± 2,95	7,97 (2,88 - 17,50)	0,759
	Hayır	8,25 ± 4,08	7,90 (0,82 - 14,60)	
Hemoglobin, g/dL	Evet	11,89 ± 2,36	12,4 (4,3 - 16,7)	0,185
	Hayır	12,68 ± 3,06	13,05 (5,2 - 16,7)	
RDW, %	Evet	14,46 ± 2,56	13,9 (10,4 - 27,0)	0,852
	Hayır	13,93 ± 1,03	13,65 (12,7 - 15,8)	
MPV, fL	Evet	9,52 ± 1,45	9,6 (4,6 - 15,1)	0,996
	Hayır	9,14 ± 1,91	9,95 (5,6 - 10,9)	
Hematokrit, %	Evet	36,41 ± 6,39	37,6 (17,1 - 49,2)	0,214
	Hayır	38,00 ± 8,98	39,75 (15,2 - 48,0)	
MCV, fL	Evet	82,56 ± 9,68	84,5 (27,1 - 101,2)	0,064
	Hayır	86,65 ± 3,86	86,7 (79,3 - 92,1)	
Nötrofil (x10 ³)	Evet	5,69 ± 2,54	4,84 (2,20 - 15,33)	0,554
	Hayır	5,20 ± 3,19	4,57 (0,48 - 12,30)	

Lenfosit (x10 ³)	Evet	1,96 ± 1,33	1,83 (0,06 - 9,63)	0,232
	Hayır	1,85 ± 1,71	1,40 (0,31 - 6,86)	
Monosit (x10 ³)	Evet	0,66 ± 0,33	0,60 (0,01 - 1,71)	0,934
	Hayır	0,64 ± 0,43	0,71 (0,03 - 1,65)	
Eozinofil (x10 ³)	Evet	0,18 ± 0,16	0,12 (0,00 - 0,72)	0,490
	Hayır	0,30 ± 0,32	0,16 (0,00 - 0,98)	
Platelet (x10 ³)	Evet	298,01 ± 129,21	289 (31 - 814)	0,118
	Hayır	249,58 ± 118,01	227,5 (22 - 482)	
Sİİ	Evet	1766,04 ± 3209,62	849,45 (86,22 - 18253,33)	0,751
	Hayır	938,51 ± 673,24	798,85 (34,06 - 1981,21)	

p değerleri Mann Whitney U testi ile elde edilmiştir.

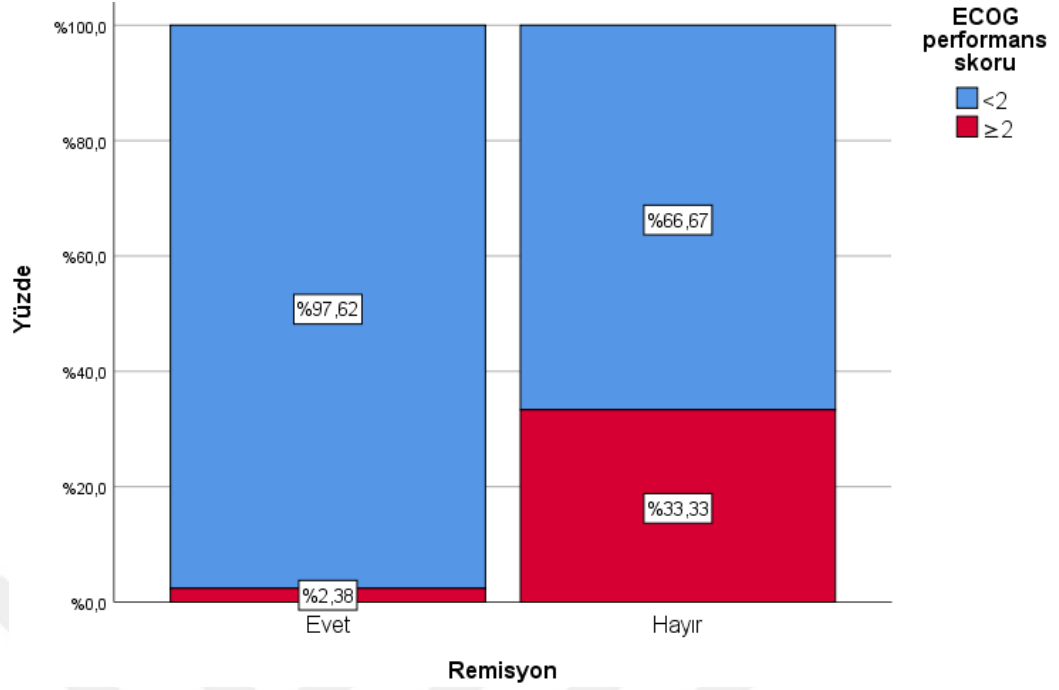
Kısaltmalar; ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon rate, LDH: Laktat dehidrogenaz, MCV: Mean corpuscular volume, MPV: Mean platelet volume, RDW: Red cell distribution width, Sİİ: Sistemik İnflamatuvar İndeks

İstatistiksel olarak önemli bulunan değişkenlerin remisyon ile bağımsız olarak ilişkisini değerlendirmek amacıyla ileriye dönük seçimli lojistik regresyon analizi yapıldı. Yüksek (≥ 2) ECOG performans skoru (OR: 20,723; 95% CI: 2,935 - 146,319; p=0,002) ve histolojide Richter transformasyon görülmesi (OR: 28,059; 95% CI: 2,286 - 344,357; p=0,009) remisyon olmaması ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (Tablo 13). Analize dahil edilen diğer değişkenler olan cinsiyet (p=0,074), NCCN-IPI (p=0,849) ve MSS-IPI (p=0,362) istatistiksel olarak önemsiz bulundu.

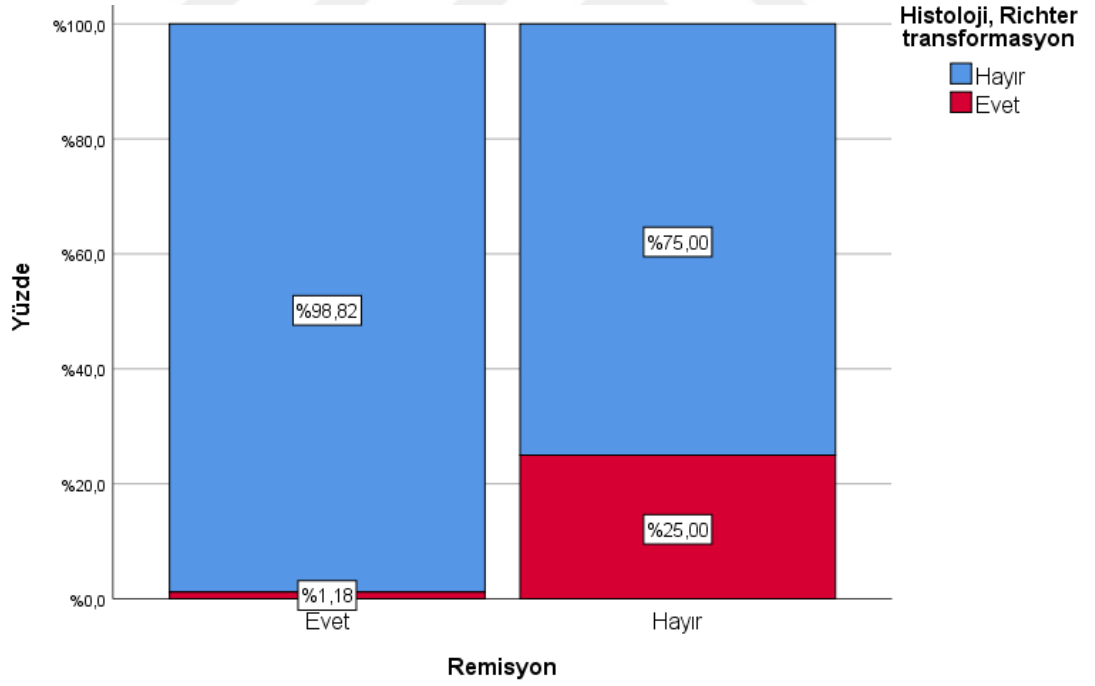
Tablo 13: Remisyon olmaması ile bağımsız olarak ilişkili faktörler, lojistik regresyon analizi

	β katsayısı	Standart hata	p	Exp (β)	Exp (β) için %95 GA	
ECOG performans skoru, ≥ 2	3,031	0,997	0,002	20,723	2,935	146,319
Histoloji, Richter transformasyon	3,334	1,279	0,009	28,059	2,286	344,357
Constant	-2,607	0,423	<0,001	0,074		

GA: Güven aralığı, Nagelkerke R²=0.324



Şekil 2: Remisyon durumuna göre ECOG performans skoru dağılımı



Şekil 3: Remisyon durumuna göre Richter transformasyon dağılımı

Nüks olan ve olmayan hastalar arasında tanıda yaş açısından istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Nüks durumuna göre tanıda yaş için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonucu

	Nüks	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)	p
Tanıda yaş	Yok	53,47 ± 14,14	56 (19 - 80)	0,385
	Var	56,42 ± 13,88	61 (24 - 71)	

p değeri Mann Whitney U testi ile elde edilmiştir.

Nüks duruma göre genel özellikleri incelediğimizde nüks olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Nüks durumuna göre hastalar ve hastalık ile alakalı genel özellikler için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları

	Nüks		p
	Yok	Var	
Cinsiyet			
Erkek	40 (%45,98)	9 (%75,00)	0,115 ^a
Kadın	47 (%54,02)	3 (%25,00)	
ECOG performans skoru			
<2	81 (%94,19)	10 (%83,33)	0,204 ^b
≥2	5 (%5,81)	2 (%16,67)	
Histoloji			
Germinal merkez	27 (%31,03)	4 (%33,33)	0,142 ^c
Non-germinal merkez	26 (%29,89)	6 (%50,00)	
T hücreden zengin	4 (%4,60)	0 (%0,00)	
Richter transformasyon	2 (%2,30)	2 (%16,67)	
Primer mediastinal	9 (%10,34)	0 (%0,00)	
Double hit	5 (%5,75)	0 (%0,00)	
Bilinmeyen	14 (%16,09)	0 (%0,00)	
EBV			

Negatif	36 (%97,30)	8 (%100,00)	1,000 ^b
Pozitif	1 (%2,70)	0 (%0,00)	
Ann Arbor evrelemesi			
Evre I	21 (%24,14)	0 (%0,00)	0,053 ^c
Evre II	20 (%22,99)	3 (%25,00)	
Evre III	21 (%24,14)	7 (%58,33)	
Evre IV	25 (%28,74)	2 (%16,67)	
Bulky hastalık			
Yok	59 (%68,6)	9 (%75,00)	0,751 ^b
Var	27 (%31,4)	3 (%25,00)	
B semptom			
Yok	46 (%64,79)	4 (%50,00)	0,456 ^b
Var	25 (%35,21)	4 (%50,00)	
IPI			
Düşük	26 (%29,89)	1 (%8,33)	0,242 ^c
Düşük-Orta	27 (%31,03)	7 (%58,33)	
Yüksek-Orta	22 (%25,29)	3 (%25,00)	
Yüksek	12 (%13,79)	1 (%8,33)	
NCCN-IPI			
Düşük	14 (%16,09)	0 (%0,00)	0,412 ^c
Düşük-Orta	39 (%44,83)	8 (%66,67)	
Yüksek-Orta	29 (%33,33)	4 (%33,33)	
Yüksek	5 (%5,75)	0 (%0,00)	
R-IPI			
Çok iyi	9 (%10,34)	0 (%0,00)	0,539 ^c
İyi	44 (%50,57)	8 (%66,67)	
Kötü	34 (%39,08)	4 (%33,33)	
MSS-IPI			
Düşük	41 (%47,13)	2 (%16,67)	0,093 ^c
Orta	43 (%49,43)	9 (%75,00)	
Yüksek	3 (%3,45)	1 (%8,33)	
Ekstranodal tutulum			
Yok	34 (%39,08)	7 (%58,33)	0,227 ^b
Var	53 (%60,92)	5 (%41,67)	

Kemoterapi			
R-CHOP	75 (%86,21)	8 (%72,73)	0,296 ^c
Diğer	9 (%10,34)	3 (%27,27)	
R-CHOP + Diğer	3 (%3,45)	0 (%0,00)	
Radyoterapi			
Yok	68 (%80,00)	8 (%66,67)	0,284 ^b
Var	17 (%20,00)	4 (%33,33)	
Hepatit B			
Yok	70 (%81,40)	8 (%66,67)	0,328 ^c
HBsAg+	3 (%3,49)	1 (%8,33)	
IgG+	13 (%15,12)	3 (%25,00)	
OKİT			
Yok	82 (%94,25)	9 (%75,00)	0,054 ^b
Var	5 (%5,75)	3 (%25,00)	
Venöz tromboemboli			
Yok	82 (%94,25)	12 (%100,00)	1,000 ^b
Var	5 (%5,75)	0 (%0,00)	

Tanımlayıcı istatistikler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir. a: Ki-kare testi, b: Fisher'in kesin testi, c: Fisher-Freeman-Halton testi

Kısaltmalar; EBV: Epstein Barr Virüsü, ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group, IPI: The revised International Prognostic Index, MSS: Merkezi sinir sistemi, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, OKİT: Otozomal kemik iliği transplantasyonu, R-CHOP: Rituksimab-siklofosfamid-doksorubisin-vinkristin-prednizon, R-IPI: The revised International Prognostic Index

AST seviyesi nüks olan hastalarda diğer hastalardan daha yüksek bulundu ($p=0,049$). Nüks olan ve olmayan hastalar arasında diğer laboratuvar bulguları açısından fark bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 16: Nüks durumuna göre laboratuvar bulguları için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları

	Nüks	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)	p
GFR, mL/min/1.73 m ²	Yok	94,59 \pm 25,81	97 (8 - 159)	0,652
	Var	95,00 \pm 26,69	83 (70 - 155)	
Ürik asit, mg/dL	Yok	5,15 \pm 2,62	4,8 (1,9 - 18)	0,439
	Var	4,36 \pm 1,48	4 (2,5 - 6,5)	
AST, IU/L	Yok	21,93 \pm 12,19	18 (6 - 83)	0,049
	Var	25,42 \pm 7,98	23 (14 - 37)	
ALT, U/L	Yok	19,19 \pm 12,17	15 (4 - 65)	0,832
	Var	21,42 \pm 15,49	18,5 (7 - 62)	
Albümin, g/dL	Yok	3,95 \pm 0,66	4,1 (1,9 - 5,5)	0,860
	Var	3,96 \pm 0,57	4 (2,9 - 4,9)	
Sedimentasyon, mm/saat	Yok	38,13 \pm 30,54	33 (2 - 99)	0,932
	Var	37,50 \pm 26,13	30,5 (8 - 78)	
LDH, mg/dL	Yok	304,34 \pm 166,44	248 (122 - 1005)	0,298
	Var	376,33 \pm 231,49	312 (168 - 858)	
CRP, mg/L	Yok	53,77 \pm 74,6	15 (1 - 365)	0,543
	Var	35,00 \pm 48,05	19 (1 - 159)	
Beyaz küre ($\times 10^3$)	Yok	8,49 \pm 2,93	8,08 (0,82 - 17,50)	0,633
	Var	8,80 \pm 4,01	7,26 (4,49 - 16,30)	
Hemoglobin, g/dL	Yok	11,89 \pm 2,45	12,5 (4,3 - 16,7)	0,269
	Var	12,88 \pm 2,23	12,75 (8,8 - 16,7)	
RDW, %	Yok	14,48 \pm 2,51	13,9 (10,4 - 27,0)	0,198
	Var	13,58 \pm 1,23	13,3 (11,7 - 16,4)	
MPV, fL	Yok	9,58 \pm 1,36	9,7 (6,31 - 15,1)	0,437
	Var	8,70 \pm 2,20	9,6 (4,6 - 10,9)	
Hematokrit, %	Yok	36,46 \pm 6,68	37,7 (15,2 - 49,2)	0,337
	Var	38,43 \pm 6,72	38,75 (26,1 - 48,0)	

MCV, fL	Yok	82,89 ± 9,60	84,9 (27,1 - 101,2)	0,584
	Var	84,53 ± 4,91	85,25 (75,1 - 91,5)	
Nötrofil (x10 ³)	Yok	5,64 ± 2,40	4,96 (0,48 - 15,33)	0,531
	Var	5,89 ± 3,89	4,57 (1,36 - 14,80)	
Lenfosit (x10 ³)	Yok	1,94 ± 1,32	1,81 (0,06 - 9,63)	0,222
	Var	1,86 ± 1,69	1,31 (0,59 - 6,86)	
Monosit (x10 ³)	Yok	0,66 ± 0,33	0,66 (0,01 - 1,71)	0,493
	Var	0,62 ± 0,40	0,58 (0,09 - 1,65)	
Eozinofil (x10 ³)	Yok	0,20 ± 0,19	0,14 (0,00 - 0,98)	0,446
	Var	0,17 ± 0,19	0,12 (0,01 - 0,57)	
Platelet (x10 ³)	Yok	293,77 ± 120,41	292 (22 - 765)	0,202
	Var	293,25 ± 178,09	241 (160 - 814)	
Sİİ	Yok	1579,41 ± 2622,85	865,35 (34,06 - 18040,00)	0,855
	Var	2317,64 ± 5048,91	774,02 (142,41 - 18253,33)	

p değerleri Mann Whitney U testi ile elde edilmiştir.

Kısaltmalar; ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon rate, LDH: Laktat dehidrogenaz, MCV: Mean corpuscular volume, MPV: Mean platelet volume, RDW: Red cell distribution width, Sİİ: Sistemik İnflamatuvar İndeks

Sİİ ile tanıda yaş arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon bulunmadı ($r=-0,100$; $p=0,322$). Bulky hastalık olan bireylerde Sİİ daha yüksek olarak saptandı ($p=0,003$). R-IPI sınıflamasına göre kötü olan hastalarda Sİİ değerleri diğer hastalardan daha yüksek bulundu ($p=0,013$). MSS-IPI sınıflamasına göre düşük risk olan hastalarda Sİİ değerleri diğer hastalardan daha düşük bulundu ($p=0,022$). Kemoterapi için R-CHOP alan hastalarda Sİİ diğer hastalardan daha düşük bulundu ($p=0,022$). Cinsiyet, ECOG performans skoru, Ann Arbor evrelemesi, B semptom, IPI, NCCN-IPI, ektranodal tutulum, radyoterapi, hepatit B, OKİT ve venöz tromboemboli grupları arasında Sİİ değerleri açısından istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17: Hastalar ve hastalık ile alakalı genel özelliklere göre Sİİ değerleri için tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları

	Grup	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)	p
Cinsiyet	Erkek	2090,22 ± 3349,69	1120,53 (86,22 - 18253,33)	0,052 ^a
	Kadın	1256,00 ± 2563,37	719,45 (34,06 - 18040,00)	
ECOG performans skoru	<2	1615,11 ± 2967,76	849,45 (86,22 - 18253,33)	0,461 ^a
	≥2	2502,59 ± 3630,34	1574,88 (34,06 - 10476,00)	
Ann Arbor evrelemesi	Evre I	1761,33 ± 3781,69	895,05 (214,35 - 18040,00)	0,435 ^b
	Evre II	905,00 ± 581,21	752,69 (284,70 - 2389,20)	
	Evre III	2069,32 ± 4017,03	703,92 (86,22 - 18253,33)	
	Evre IV	1832,47 ± 2234,53	965,32 (34,06 - 10476,00)	
Bulky hastalık	Yok	1159,27 ± 1764,01	751,88 (34,06 - 11414,85)	0,003^a
	Var	2810,29 ± 4595,26	1213,10 (278,30 - 18253,33)	
B semptom	Yok	2118,48 ± 3891,77	865,76 (86,22 - 18253,33)	0,839 ^a
	Var	929,44 ± 572,34	818,07 (34,06 - 2674,74)	
IPI	Düşük	861,22 ± 549,28	865,35 (86,22 - 2081,25)	0,060 ^b
	Düşük-Orta	1640,94 ± 3463,12	694,17 (116,93 - 18040,00)	
	Yüksek-Orta	2267,34 ± 3587,12	1147,15 (411,94 - 18253,33)	
	Yüksek	2268,63 ± 3342,51	866,16 (34,06 - 10476,00)	
NCCN-IPI	Düşük	897,45 ± 498,34	959,41 (214,35 - 1771,32)	0,075 ^b
	Düşük-Orta	1426,32 ± 2971,03	689,14 (86,22 - 18040,00)	
	Yüksek-Orta & Yüksek	2253,14 ± 3465,80	975,26 (34,06 - 18253,33)	
R-IPI	Çok iyi & İyi	1295,82 ± 2622,88	727,59 (86,22 - 18040,00)	0,013^a
	Kötü	2267,78 ± 3459,76	996,44 (34,06 - 18253,33)	
MSS-IPI	Düşük	1193,27 ± 2673,69	699,20 (86,22 - 18040,00)	0,022^a
	Orta & Yüksek	2034,11 ± 3191,86	951,03 (34,06 - 18253,33)	
Ekstranodal tutulum	Yok	1527,02 ± 3197,95	727,59 (86,22 - 18253,33)	0,128 ^a
	Var	1769,19 ± 2863,23	921,70 (34,06 - 18040,00)	
Kemoterapi	R-CHOP	1422,44 ± 2533,85	772,58 (34,06 - 18253,33)	0,022^a
	Diğer	3443,01 ± 5126,04	1175,18 (284,70 - 18040)	
Radyoterapi	Yok	1612,98 ± 2769,73	833,76 (34,06 - 18040)	0,793 ^a

	Var	1876,61 ± 3877,18	727,59 (363,71 - 18253,33)	
Hepatit B	Yok	1779,56 ± 3257,02	778,37 (34,06 - 18253,33)	0,958 ^a
	HBsAg+ & IgG+	1236,89 ± 1720,73	886,42 (228,60 - 8338,59)	
OKİT	Yok	1662,41 ± 3099,18	818,07 (34,06 - 18253,33)	0,199 ^a
	Var	1742,69 ± 1377,76	1836,12 (284,70 - 4578,87)	
Venöz tromboemboli	Yok	1533,56 ± 2548,25	833,76 (86,22 - 18253,33)	0,701 ^a
	Var	4213,23 ± 7742,50	1007,68 (34,06 - 18040)	

a: Mann Whitney U testi, b: Kruskal Wallis testi.

Kısaltmalar; ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group, IPI: The revised International Prognostic Index, MSS: Merkezi sinir sistemi, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, OKİT: Otozomal kemik iliği transplantasyonu, R-IPI: The revised International Prognostic Index

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 sınıflandırmasına göre B hücreli lenfoma türlerinden biri olarak sınıflandırılan DBBHL, en yaygın non-Hodgkin B hücreli lenfomadır (NHL) ve tüm NHL vakalarının yaklaşık %40'ını oluşturur [78]. DBBHL'de isminden de anlaşıldığı üzere, hücreler büyüktür ve normal nodal veya ektranodal yapıyı tamamen veya kısmen silen diffüz bir paternde dizilmişlerdir [22].

DBBHL oldukça heterojen bir neoplazi grubunu temsil eder ve hastalar oldukça değişken bir klinik seyir ve prognoza sahiptir. Fakat genel olarak agresif bir seyir gösterir. Klinik olarak çoğu hasta, bir veya daha fazla lenf nodunu ve ektranodal bölgeleri kapsayan, hızla büyüyen bir tümör kitlesiyle başvurur [79, 80]. Hastaların yaklaşık %40'ı ektranodal hastalıkla, üçte biri B semptomları ile, yaklaşık %50'si evre III-IV hastalıkla başvurur. Kemik iliği tutulumunun sıklığı çalışmalara göre değişmekle beraber yaklaşık %10-20'dir. DBBHL'de uyumlu kemik iliği tutulumu görülür ve bu durum kötü prognozla ilişkili bir parametredir [22, 78-82].

DBBHL'li hastaların yönetimindeki en önemli amaçlardan birisi, standart tedaviyle iyi yanıt verecek hastaları, daha agresif tedavi gerekecek hastalardan ayırt etmektir [78]. Bu amaçla, yüksek riskli ve kötü prognostik seyir gösterebilecek hastaları daha iyi sınıflandırmak için bir dizi araç geliştirilmiştir ve bazı prognostik faktörler gösterilmiştir. Genetik ve moleküler hücre biyolojisi ilerledikçe artan sayıda çalışmaya göre, DBBHL hastalarının prognozu, köken hücre, protein ekspresyonu, gen mutasyonları ve diğer bazı değişkenler olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bunlar içinde en meşhur olanları yüksek IPI skoru, MYC'nin yeniden düzenlenmesi, çift vuruşlu lenfoma, çift ekspresyon lenfoması, yüksek p53 ekspresyonu ve CD5 ekspresyonudur [6, 83-87]. Fakat özellikle genetik araçların rutin kullanımı, yüksek maliyet gerektirir ve uygulanmaları teknik zorluklar içerir. Yani hem klinik pratikte kullanılmaları hem de kapsamlı klinik çalışmalarla prognostik güçlerinin gösterilmeleri bazı zorluklar içerir. Bu nedenle, rituksimab çağına uygun ve klinik ortamda kullanımı basit, düşük maliyetli, daha doğru ve güvenilir prognostik belirteçlere veya sistemlere ihtiyaç vardır. Sunulan bu çalışmanın öncelikli amacı ilk tanıdaki Sİİ'nin, DBBHL hastalarındaki mortaliteyi, remisyonu ve nüksü tahmin edebilme gücünü değerlendirmektir. Fakat Sİİ mortalite

ile, remisyon ile ve nüks ile ilişkili bulunmadı. Sİİ ile Bulky hastalık varlığı, kötü R-IPI ve MSS-IPI risk sınıfı arasında pozitif korelasyon, R-CHOP tedavisi alma ile Sİİ arasında ise negatif yönde bir ilişki vardı. Çalışmada ikincil bir amaç olarak bazı demografik ve klinik verilerin, hastalıkla ve tedavi ile ilişkili özelliklerin ve laboratuvar sonuçlarının mortalite, remisyon ve nüks ile olan ilişkisi de araştırıldı. Remisyonunda olmamak mortalite için bağımsız tek değişkendi. Yüksek (≥ 2) ECOG performans skoru ve histolojide Richter transformasyon görülmesi remisyon olmaması için bağımsız risk faktörleriydi. Nüks olan hastalarda AST seviyesi nüks olmayanlardan anlamlı şekilde daha yüksekti.

İnflamasyon, tümörün progresyonunda ve terapötik yanıtta hayati bir rol oynar. İmmün sistem hücreleri, tümör mikroçevresindeki tümör büyümesini şekillendirmek için her zaman sitokin ve kemokin salgırlar. Tümör mikroçevresinde bulunan nötrofiller, tümör büyümesini, invazyonunu ve anjiyogenezi indükleyen anjiyojenik kemokinler ve sitokinler üretir [88]. Ayrıca tümör hücreleri tarafından üretilen sitokinler, nötrofillerden kemokinlerin ve sitokinlerin salınmasını indükleyerek kanser büyümesini desteklediği de bilinmektedir. Solid tümörlerde trombositlerin dolaşımdaki kanser hücrelerini naturel killer hücreler tarafından öldürülmesini engellediği, kanser hücrelerinin metastazını teşvik ettiği ve tümör hücrelerinin çoğalmasını uyarmak için sitokinler salgılayabildiği gösterilmiştir [89, 90]. Tümör dokusuna sızan lenfositlerin, tümör hücresi çoğalmasını ve metastazını engelleyebileceği ve azalmış lenfosit seviyelerinin, tümöre karşı immünolojik yanıtı zayıflatabileceği iddia edilmiştir [91]. Periferik hematolojik hücre miktarlarının inflamatuvar ve immün değişikliklerin göstergesi olabileceği düşüncesiyle, bu hücrelerin miktarlarının kanser hastalığın şiddetini ve prognozunu öngörebilirliği ile ilgili birçok çalışma yürütülmüştür [92-97]. Bu çalışmalarda, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR), lenfosit monosit oranı (LMR), Sİİ, sistemik inflamatuvar yanıt indeksi, prognostik nutrisyonel indeks (PNI), modifiye Glasgow prognoz skoru (mGPS), C-reaktif proteinin albümine oranı ve albüminin globuline oranı (AGR) gibi bazı skorlamaların, kanser hastalarının temel inflamatuvar durumunu yansıtabileceği ve birçok kanserin genel sağkalım oranları için prognostik belirteçler olabilecekleri gösterilmiştir [93-97].

Moleküler genetik belirteçlerle karşılaştırıldığında kan biyobelirteçlerinin elde edilmesi daha ucuz ve daha kolaydır. Yayınlanan güncel çok sayıda çalışma, tedavi öncesi NLR [92, 98, 99], PLR [92, 99, 100] ve LMR'nin [99] DBBHL hastalarının da prognozunu öngörmeye önemli rol oynadığını göstermiştir. Son zamanlarda popularitesi giderek artan ve nötrofil, trombosit ve lenfosit sayılarıyla elde edilen Sİİ'nin pankreas kanseri [95], meme kanseri [96], akciğer kanseri [101] ve gastrointestinal kanser [102] gibi çeşitli solid organ malignitelerinde prognostik gösterge olduğu raporlanmıştır. Sİİ'nin DBBHL'deki prognostik değeri ile ilgili son zamanlarda bazı çalışmalar yayınlanmış olsa da, sınırlı sayıdaki veri nedeniyle bu ilişki hakkında yeterince bilgiye sahip değiliz. Sİİ ile DBBHL prognozu arasındaki bu kesin olmayan ilişkinin araştırılması amacıyla yürüttüğümüz bu çalışmada, Sİİ ile DBBHL mortalitesi, remisyonu ve nüksü arasında anlamlı ilişki saptamadık. Fakat ilginç bir şekilde Sİİ ile, daha önceki bazı çalışmalarda DBBHL prognozu ile ilişkisi gösterilmiş Bulky hastalık, R-IPI, MSS-IP ve R-CHOP tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Bu anlamlı sonuçların sebebi karıştırıcı faktörler olabilir; fakat kesin yorum yapabilmek için kapsamlı diğer çalışmalara ihtiyaç vardır. Yang ve ark. [103] testiküler DBBHL'li 28 hastanın verilerini araştırdıkları çalışmalarında tedavi öncesi Sİİ'nin progresyonsuz sağkalım açısından negatif bir prognostik faktör olduğunu bulmuştur [104]. Yakın zamanda yayınlanmış retrospektif bir çalışmada 224 DBBHL'li hastanın verileri taranmış ve çok değişkenli Cox regresyon analizinde yüksek Sİİ'nin azalmış progresyonsuz sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada yüksek Sİİ, düşük Sİİ ile karşılaştırıldığında 3 yıllık progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde anlamlı bir olumsuz etkiye sahip olduğu saptanmış, Sİİ için kesim değeri 1046,1 olarak belirlenmiştir. Yüksek Sİİ değerleri yüksek LDH düzeyi, daha ileri evre, kötü performans durumu ve yüksek IPI skoru gibi daha agresif klinik özelliklerle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca tanı sırasındaki yüksek Sİİ, tedaviye yanıt oranıyla anlamlı düzeyde negatif korelasyon göstermiştir. ROC eğrisi analizi, Sİİ'nin, NLR veya PLR ile karşılaştırıldığında hastaların sonuçlarını tahmin etmede daha doğru ve etkili olduğunu göstermiştir [92]. Liu ve ark. DBBHL'li hastalarda, düşük Sİİ grubunun, yüksek Sİİ grubuna göre daha iyi 5 yıllık genel sağkalıma sahip olduğunu (%67'ye karşı %62) ve Sİİ'nin tek değişkenli analizde genel sağkalım ile ilişkili bir değişken olduğunu göstermiştir;

fakat SII çok değişkenli analizde sağkalım için bağımsız bir faktörü olarak bulunmamıştır [105]. Liu ve ark., SII, PNI ve mGPS'yi kullanarak İnflamasyona Dayalı Prognoz Skoru (IBPS) oluşturmuş ve bu skorlamanın DBBHL'li hastalardaki sonuçları öngörebilirliğini araştırmıştır. Çalışmada yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi, daha yüksek bir IBPS skorunun DBBHL'li hastalarda daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Daha sonra IBPS'yi çok değişkenli Cox analizinde istatistiksel önemi olan diğer kritik klinik değişkenlerle (ECOG PS, kemoterapiye yanıt) entegre ederek, DBBHL hastalarının 1-, 3- ve 5 yıllık genel sağkalımlarını tahmin etmek için bir nomogram oluşturmuşlardır. Sonuçlar, IPI modeli ve NCCN-IPI modeliyle karşılaştırıldığında nomogram modelinin tahmin doğruluğunun önemli ölçüde arttığını göstermiştir [97]. Wu ve ark.'ın çalışmasının çok değişkenli analizleri, yüksek SII (>1684) skorunu genel sağkalımın ve progresyonsuz sağkalımın bağımsız belirleyicisi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmada yüksek SII skoru ayrıca, yüksek Ann Arbor skoru, IPI riski, yaşla ilişkilendirilmiş IPI riski, NCCN-IPI riski ve B-semptomlarının varlığı ile ilişkili bulunmuştur [106]. Her ne kadar tüm bu bulgular, SII'nin daha yüksek bir tümör yükünü yansıtabileceğini ve kemosenitiviteyi öngörebileceğini düşündürse de, malign hastalarda yüksek dereceli sistemik inflamasyon durumunun moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir [99]. Yukarıda sonuçları tartışılan ve SII'nin DBBH'li hastalardaki prognostik değeri ile ilgili anlamlı sonuç bildiren bazı çalışmalarda çok değişkenli regresyon analizleri yapılmamıştır. Bu durum sonuçların güvenilirliğini etkilemekte ve karıştırıcı faktörlerin etkisi ile ilgili soru işaretleri oluşturmaktadır. Mevcut çalışmada hem tek değişkenli analizlerde hem de çok değişkenli analizlerde SII için anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. O nedenle SII'nin DBBHL'deki prognostik değerinin belirsizliğini koruduğunu ve bu durumun doğrulanması için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Doğrulanması durumunda, bu inflamasyona dayalı skor sistemi, daha ileri inflamasyonla ilişkili mekanizma araştırmalarında veya yeni anti-inflamatuvar ilaç veya gen hedefi tedavileri için hastaların belirlenmesinde faydalı olabilir

Çalışmamızda SII'ye ek olarak bazı inflamatuvar ve diğer laboratuvar parametreleri de araştırıldı. Tek değişkenli analizde, ölen hastaların lenfosit düzeyi sağkalanlardan anlamlı şekilde daha düşük bulunurken, çok değişkenli analizlerde

lenfosit düzeyi ile ilgili anlamlı sonuçlar edilmedi. Rituksimabın tümör hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi, lenfosit temeline dayanmaktadır [107]. Çeşitli çalışmalarda, düşük lenfosit seviyesinin, DBBHL prognozu üzerinde olumsuz etki yaptığı gösterilmiştir [109]. Kusano ve ark., tanı anındaki düşük CD4+ T hücre sayısının, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiş ve CD4+ T hücre sayımı, DBBHL hastalarında bağımsız bir öngörücü olabileceğini öne sürmüşlerdir [109]. Dehghani ve ark. R-CHOP alan DBBHL hastalarında yüksek düzeyde Treg hücre sayısının daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir [110]. Her ne kadar önceki bazı çalışmalarda LDH [99, 111-113], CRP [99], eritrosit sedimentasyon hızı [114], albümin [99] ve fibrinojen seviyelerinin [99] DBBHL'li hastalarda prognostik değerinin olduğu bildirilmiş olsa da, çalışmamıza dahil edilen hiçbir laboratuvar değişkeninin DBBHL'de mortalite, remisyon ve nüks ile ilişkisi bulunmadı. Bu konuda çalışmamızı destekler nitelikte sonuçlar sunan başka çalışmaların da olması [102, 115], bu konunun daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir.

DBBHL tedavisinin asıl amacı, uzun süreli sağkalım elde etmek için kronik remisyonu sağlamaktır. Birinci basamak tedavide tam remisyona ulaşan hastaların nihai klinik tedaviye ulaşma olasılıkları daha yüksektir [112, 116]. Rituximab kullanımıyla DBBHL'nin tedavi edilme ve remisyon oranları önemli ölçüde artmıştır [97]. Fakat her ne kadar rituksimablı tedavi rejimleri ile DBBHL'li hastaların yaklaşık %60-70'inde kür sağlanabilse de, hastaların yaklaşık %30-40'ında tam remisyon sağlanamaz veya hastalık nüks eder. Az sayıda hasta grubunda ise R-CHOP tedavisine direnç görülür. Fakat, ilk tedaviye dirençli hastalık geliştiren veya remisyona ulaşıktan sonra nükseden hastalar için sonuçlar daha kötüdür [22, 115, 117]. Bu hastalar için her ne kadar olog kök hücre nakli ve yüksek doz kemoterapi tavsiye edilse de, kurtarma tedavisinin kullanılabileceği hasta profili ile ilgili kısıtlılıklar mevcuttur ve hastaların yalnızca az bir kısmında uzun süreli remisyon sağlanabilmektedir [117, 118]. Vilella ve ark. DBBHL'de primer tedaviye dirençli hasta sıklığını %17 olarak, primer tedaviye dirençli hastaların kurtarıcı tedaviye yanıt sıklığını sadece %4 olarak bildirmiştir [115]. Çalışmamızda klinik remisyon sıklığı %87,63, remisyon sonrası nüks sıklığı %12,12 olarak tespit edildi. Remisyonda olmamak mortalite ile bağımsız olarak ilişkili tek faktördü. Tek değişkenli analizde

erkek cinsiyet, yüksek ECOG-PS skoru, yüksek Richter transformasyon yüzdesi, yüksek NCCN-IPI ve MSS-IPI risk yüzdeleri remisyonda olmama ile anlamlı ilişkili bulunurken, çok değişkenli analizde sadece yüksek ECOG-PS skoru ve histolojide Richter transformasyon görülmesi remisyon olmaması için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Nüks ile ilişkili tek faktör ise AST yüksekliği idi. Türkiye’den bir çalışmada, ilk basamak tedaviden sonraki 12 ay içinde nükseden hasta yüzdesi <65 yaş grubunda %35,9, 65-79 yaş grubunda %53,6, \geq 80 yaş grubunda %84,6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 65 yaş üstü ve 12 ay içinde nükseden DBBHL hastalarında medyan genel sağkalım süresi 9 ay olarak belirtilmiştir. Erken nüks ve birinci basamak kemoterapi sonrasında klinik remisyona ulaşılmaması, 65 yaş ve üstü hastalarda kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur [116]. Zhao ve ark., birinci basamak tedaviden sonra klinik remisyon elde edilememesini, primer ektranodal DBBHL hastalarında genel sağkalımın ve progresyonsuz sağkalımın tek bağımsız öngörücüsü, primer gastrointestinal DBBHL’li hastalarda ise iki bağımsız öngörücü faktörden biri olarak tespit etmiştir [112]. Retrospektif bir çalışmada, DBBHL’li hastalarda birinci basamak tedaviyi takiben elde edilen tam remisyon bağımsız bir pozitif prognostik faktör olarak tespit edilmiştir [119]. Smith ve ark. 55 yaşından küçük DBBHL’li hastalarda klinik remisyon oranlarını %96,3, iyi performans statüsüne sahip hastalarda ise %96,4 olarak bildirmiştir [120]. Primer tedavi sonrası klinik remisyon olmaması veya nüks olması ile kötü DBBHL prognozu arasında anlamlı ilişki olduğu neredeyse kesin gibi görünmektedir. Fakat klinik remisyon olmaması ve nüks ile ilgili faktörlerin tespit edilmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir. Bu faktörlerin belirlenmesi sayesinde, yüksek riskli hastaların önceden tahmin edilip, bu hastalarda erken agresif tedavi protokollerinin uygulanması ile daha iyi sağkalım sonuçları elde edilebilir.

Bir hastanın performans durumunun değerlendirilmesi, onun fonksiyonel düzeyinin ve öz bakım yeteneğinin ölçülmesi anlamına gelir. Performans durumu, tedavi kararlarında önemli bir rol oynar ve ilerlemiş maligniteli hastalar için bağımsız bir prognostik göstergedir. Pek çok klinik karar esas olarak buna dayandığından, her hasta için performans durumunu kapsamlı bir şekilde değerlendirmek ve doğru bir şekilde belgelemek çok önemlidir. Sistemik antikanser tedavisine karar vermeden önce kanser hastalarının performans durumunu

değerlendirmek için farklı araçlar kullanır [121]. ECOG-PS skorlaması, klinik çalışmalarda uygun hastaların seçimi veya standart kanser tedavileri için yaygın olarak kullanılmaktadır [122]. Sunulan bu çalışmanın tek değişkenli analizi yüksek ECOG-PS ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Fakat bu ilişki çok değişkenli analizle doğrulanmamıştır. Ayrıca ECOG-PS ile remisyon ve nüks arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Konu ile ilgili çalışmaların birçoğunda, ECOG-PS ile belirlenmiş performans statüsünün DBBHL hastalarında genel sağkalım ve/veya progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [92, 97, 99, 113-115].

IPI, doksorubisin içeren rejimlerle tedavi edilen agresif NHL'de prognozu tahmin etmek için 1993'ten beri kullanılmaktadır. Yüksek orta ve yüksek IPI puanı, son derece zayıf 5 yıllık genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (yüksek orta: %43, yüksek: %26) [123]. Bu indeks yaş, evre, ektranodal tutulan bölge sayısı, performans durumu ve LDH seviyesi olmak üzere beş klinik faktöre dayanmaktadır [123]. IPI'nin, CHOP bazlı tedaviye yanıt, nüksüz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu sonraki birçok çalışmada doğrulanmıştır [124, 125]. Mesela Ziepert ve ark. IPI'de, skoru 0-1, 2, 3 ve 4-5 olan hastalarda 3 yıllık genel sağkalımı sırasıyla %91, %81, %65 ve %59 olarak bildirmişlerdir [124]. R-CHOP ile tedavi edilen hastaların risk sınıflandırmasını yapmak amacıyla revize edilmiş IPI (R-IPI) ve NCCN-IPI oluşturulmuştur. R-IPI, IPI klinik skorlarını üç grup oluşturacak şekilde yeniden dağıtır ve böylece IPI ile karşılaştırıldığında klinik sonuçların daha iyi tahmin edilmesini sağlar [81]. NCCN-IPI ise, ektranodal bölge tutulumunun daha iyi tanımlanması için ve hastaları dört gruba ayırmak için yaş ve LDH'nin yeniden değerlendirilmesi ile çeşitli klinik özelliklere göre hesaplanır [124, 126]. Sunulan çalışmanın tek değişkenli analiz sonuçlarına göre NCCN-IPI ve MSS-IPI yüksek risk yüzdeleri remisyonda olmama ile ilişkili bulundu fakat çok değişkenli analizlerde, önceki çalışmaların aksine [92, 124, 125] bu iki değişken ile ilgili anlamlı sonuç elde edilmedi.

Son yirmi yılda, yüksek riskli hastalığı tanımlamak ve nüks sırasındaki R-CHOP ve kök hücre nakli başarısızlığını öngörmek için IPI'dan bağımsız olarak kullanılabilen, köken hücre ve moleküler özelliklere göre değişen DBBHL alt tiplerini tanımlamak için büyük çaba sarf edilmiştir [127]. Gen ekspresyonu analizi,

DBBHL'yi şu üç farklı alt tipte farklılaştırır: Germinal merkez B hücresi benzeri, aktive edilmiş B hücresi benzeri (ABC benzeri) ve birincil mediastinal büyük B hücreli lenfoma [128]. Çok sayıda çalışma, aktive edilmiş B hücresi hastalığı alt tipine sahip hastaların, germinal merkez B hücresi hastalığına kıyasla standart ön rituximab içeren kemoimmünoterapiye göre önemli ölçüde daha kötü sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir [129-131]; fakat çalışmamızda DBBHL'nin kaynaklandığı hücre ile mortalite, nüks ve remisyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Rituximab içeren kemoimmünoterapi ile tedavi edilen 157 de-novo DLBCL vakası ile yapılan bir çalışmada, aktive edilmiş B hücresi alt tipine sahip hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %31 ve genel sağkalım %45 iken, germinal merkez B hücresi hastalığında sırasıyla %76 ve %80 olarak saptanmıştır [131]. R-CHOP ile tedavi edilen de-novo DLBCL'li 344 hastanın katılımıyla yapılan bir çalışmada, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım ve 5 yıllık genel sağkalım, aktive edilmiş B hücresi hastalığında sırasıyla %48 ve %56, germinal merkez B hücresi hastalığında %73 ve %78 olarak bildirilmiştir [130]. Bortezomib + R-CHOP'un erken faz çalışmasında, kombinasyonun tolere edilebileceği ve germinal merkez B hücresi olmayan hastalıkta sağkalımda iyileşmeler olabileceği önerilmiştir [132].

Viral enfeksiyonların veya viral serolojinin NHL'li hastalardaki patofizyolojik ve prognostik etkisi birçok araştırmacı tarafından ilgi odağı olmuştur. İlk olarak 2003 yılında tanımlanan EBV pozitif DBBHL [133], 2008 Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sisteminde, 50 yaşın üzerindeki ve bilinen immün yetmezlik veya lenfoma öyküsü olmayan hastalarda ortaya çıkan, EBV pozitif monoklonal büyük B-hücresi proliferasyonu olarak tanımlanmıştır [134]. Yayımlanan kapsamlı bir derlemede de doğrulandığı üzere kötü prognozlu ve agresif bir hastalık olarak bilinmektedir [135]. HIV enfeksiyonları veya immün yetmezlik ile ilişkili DBBHL'nin de prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir [136]. Ayrıca güncel bazı çalışmalarda HBV seropozitifliği de DBBHL'de kötü sağkalımla ilişki bulunmuştur [92]. Çalışmamızda viral serolojik göstergelerin mortalite, remisyon veya nüks ile ilişkisi saptanmadı.

Önceki çalışmalarda, yukarıda tartışılanlara ek olarak çalışmamıza dahil edilen tedavi rejimi [137-139], yaş [99, 102, 106, 111, 113, 140], cinsiyet [99, 102], Ann arbor sınıfı [99, 112], B semptomlarının varlığı [92, 112, 113] ve ektranodal

tutulum [99, 113] gibi diğer değişkenlerin de DBBHL prognozu ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir. Fakat mevcut çalışmada bu değişkenlerin hiçbirisi DBBHL prognozu ile ilişkili bulunmadı. nceki çalışmalarda prognozla anlamlı ilişkili olduğu halde, bazı değişkenlerin çalışmamızda anlamlı bulunmamasının sebebi hasta grubu, mortalite, remisyon ve nüks görülen hasta yüzdelerinin, takip sürelerinin ve kullanılan tedavi rejimlerindeki dağılımların farklı olması olabilir.

Çalışmamız her ne kadar literatürde yeteri kadar veri olmayan bir konu ile ilgili sonuçlar sunsa da, bazı kısıtlılıklarının olduğunu belirtmek gerekir. Tek merkezde yürütülen bir çalışma olması ve hasta sayısının göreceli olarak az olması, çalışma sonuçlarının genellenebilirliğini kısıtlamıştır. Verilerin retrospektif olarak elde edilmesi hem sonuçlarının güvenilirliğini etkilemiş hem de çalışmaya yeni değişkenlerin eklenmesini zorlaştırmıştır. nceki alışmalarda Sİİ için tutarlı bir kesme değerinin olmaması ve bu konuda yeterli sayıda çalışma olmaması, sonuçlarımızı diğer çalışmalarla karşılaştırmamızı sınırlandırmıştır. Bu alışma prognoz ile tedavi öncesi ve sonrası Sİİ değişiklikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir. Genetik analiz bilgilerine ulaşılamadığından ve birçok hasta için mevcut olmadığından, Sİİ ile DBBHL'de rapor edilen tekrarlayan mutasyonlar ve moleküler markerlar arasındaki bağlantı araştırılamamıştır. Ekstranodal tutulum alanları ile ilgili ayrıntılı veriler ve bu verilerin prognoza etkisi değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ

DBBHL en sık rastlanan NHL alt tipidir. Hastalar oldukça değişken bir klinik seyir ve prognoza sahiptir ve genel olarak agresif seyir gösteren bir lenfomadır. DBBHL yönetiminde yüksek riskli ve kötü prognostik seyir gösterebilecek hastaları ayırt etmek oldukça önemlidir. Bu amaçla bir dizi prognostik araç geliştirilmiştir ve bazı prognostik faktörler bildirilmiştir. Bazı genetik ve moleküler değişkenlerin DBBHL prognozu ile ilişkisi iyi bilinse de bu markerların rutin kullanımı bazı zorluklar içerir. İnflamasyon ile tümörögenез arasındaki patofizyolojik ilişkiden yola çıkarak çalışılan ve anlamlı sonuçlar bildirilen bazı inflamasyon markerları, DBBHL için basit ve düşük maliyetli prognostik göstergeler olabilirler. Sİİ; trombosit, nötrofil ve lenfosit sayısı ile kolayca ölçülebilen bir skordur. Mevcut çalışmada Sİİ, DBBHL'li hastalarda mortalite, remisyon ve nüks ile ilişkili bulunmadı. Sİİ ile Bulky hastalık varlığı, R-IPI, MSS-IPI ve R-CHOP tedavisi alma arasında anlamlı ilişki bulundu. Remisyonda olmamak mortalite için bağımsız tek risk faktörüydü. Yüksek (≥ 2) ECOG-PS skoru ve histolojide Richter transformasyon görülmesi remisyon olmaması için bağımsız risk faktörleriydi. Nüks ile ilişkili tek değişken ise AST seviyesiydi. Çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurularak Sİİ'nin DBBHL prognozunu öngörebilirliğinin net olmadığı söylenebilir. Önceki çalışmalarda gösterildiği ve bu çalışmada da desteklendiği üzere, DBBHL mortalitesi ile ilişkili en net faktör remisyon olmamasıdır. Primer tedavi sonrası remisyon olmayacak hastalar için risk faktörlerini belirlemek ve bu hastalara özel tedavi rejimleri düzenlemek, DBBHL hastalarının sağkalımına önemli katkı sağlayabilir. Sİİ de dahil diğer birçok değişkenin prognostik değeri için daha fazla kanıt ihtiyacı vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Camicia, R., H.C. Winkler, and P.O. Hassa, Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review. *Molecular cancer*, 2015. 14: p. 1-62.
2. Sehn, L.H., et al., Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *Journal of clinical oncology*, 2005. 23(22): p. 5027-5033.
3. Project, I.N.-H.s.L.P.F., A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 1993. 329(14): p. 987-994.
4. Bari, A., et al., Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Annals of Oncology*, 2010. 21(7): p. 1486-1491.
5. Sehn, L.H., 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. 109(5): p. 1857-1861.
6. Zhou, Z., et al., An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2014. 123(6): p. 837-842.
7. Young, K.H., et al., Mutations in the DNA-binding codons of TP53, which are associated with decreased expression of TRAIL receptor-2, predict for poor survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2007. 110(13): p. 4396-4405.
8. Alizadeh, A.A., et al., Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 2000. 403(6769): p. 503-511.
9. Diakos, C.I., et al., Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *The Lancet Oncology*, 2014. 15(11): p. e493-e503.
10. Ocana, A., et al., Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Molecular cancer*, 2017. 16(1): p. 1-7.
11. Annibali, O., et al., The neutrophil/lymphocyte ratio ≥ 3.5 is a prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective analysis from the database of the Italian regional network 'Rete Ematologica del Lazio per i Linfomi'(RELLI). *Leukemia & Lymphoma*, 2019.
12. Rambaldi, 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. *American journal of hematology*, 2013. 88(12): p. 1062-1067.
13. Jomrich, G., et al., Systemic immune-inflammation index (SII) predicts poor survival in pancreatic cancer patients undergoing resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2020. 24: p. 610-618.

14. Chen, L., et al., Pre-treatment systemic immune-inflammation index is a useful prognostic indicator in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2020. 24(5): p. 2993-3021.
15. Tong, Y.-S., et al., Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Journal of translational medicine*, 2017. 15(1): p. 1-10.
16. Yatabe, S., et al., Signification of Systemic Immune-Inflammation Index for prediction of prognosis after resecting in patients with colorectal cancer. *International journal of colorectal disease*, 2020. 35: p. 1549-1555.
17. Flodr, P., et al., Diffuse large B-cell lymphoma: the history, current view and new perspectives. *Neoplasma*, 2014. 61(5): p. 491-504.
18. Pileri, S.A., et al. Lymphoma classification: the quiet after the storm. in *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2011. Elsevier.
19. Lu, P. Staging and classification of lymphoma. in *Seminars in nuclear medicine*. 2005. Elsevier.
20. Stein, H., et al., Classification and pathogenesis of malignant lymphomas. *Der Internist*, 2007. 48: p. 351-361.
21. Chan, J., WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. (No Title), 2008: p. 285.
22. Swerdlow, S.H., et al., WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Vol. 2. 2008: International agency for research on cancer Lyon, France.
23. Morgan, G., et al., Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. *Annals of oncology*, 1997. 8: p. S49-S54.
24. De Leval, L. and N. Harris, Variability in immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical relevance. *Histopathology*, 2003. 43(6): p. 509-528.
25. Zhang, Y., 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. *Frontiers in pharmacology*, 2019. 9: p. 1497.
26. Pasqualucci, L., et al., Inactivation of the PRDM1/BLIMP1 gene in diffuse large B cell lymphoma. *The Journal of experimental medicine*, 2006. 203(2): p. 311-317.
27. Swerdlow, S.H., et al., The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2016. 127(20): p. 2375-2390.
28. Roschewski, M., L.M. Staudt, and W.H. Wilson, Diffuse large B-cell lymphoma—treatment approaches in the molecular era. *Nature reviews Clinical oncology*, 2014. 11(1): p. 12-23.
29. Hans, C.P., et al., Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 2004. 103(1): p. 275-282.
30. Møller, M.B., N.T. Pedersen, and B.E. Christensen, Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation—a population-based study of 1575 cases. *British journal of haematology*, 2004. 124(2): p. 151-159.

31. Ferrucci, P.F. and E. Zucca, Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *British journal of haematology*, 2007. 136(4): p. 521-538.
32. Avilés, A., N. Neri, and J. Huerta-Guzmán, Large bowel lymphoma: an analysis of prognostic factors and therapy in 53 patients. *Journal of surgical oncology*, 2002. 80(2): p. 111-115.
33. Munch-Petersen, H.D., et al., Ocular adnexal diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter international study. *JAMA ophthalmology*, 2015. 133(2): p. 165-173.
34. Armitage, J.O., A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 1997. 89(11): p. 3909-3918.
35. Armitage, J.O. and D.D. Weisenburger, New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Journal of Clinical Oncology*, 1998. 16(8): p. 2780-2795.
36. Sehn, L.H., 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. 29(11): p. 1452-1457.
37. Ansell, S.M. and J. Armitage. *Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2005. Elsevier.
38. Cheson, B.D., et al., Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology*, 2014. 32(27): p. 3059.
39. Caimi, P.F., et al., Clinical approach to diffuse large B cell lymphoma. *Blood reviews*, 2016. 30(6): p. 477-491.
40. Cheson, B.D., Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol*, 2015. 4(1): p. 5.
41. Zelenetz, A.D., et al., Diffuse large B-cell lymphoma version 1.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2016. 14(2): p. 196-231.
42. Li, S., K.H. Young, and L.J. Medeiros, Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*, 2018. 50(1): p. 74-87.
43. Wang, J., 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): p. 5414.
44. Porrata, L.F., et al., Absolute monocyte/lymphocyte count prognostic score is independent of immunohistochemically determined cell of origin in predicting survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 2012. 53(11): p. 2159-2165.
45. Drake, M.T., et al., Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 2010. 28(27): p. 4191.
46. Bittenbring, J.T., et al., Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol*, 2014. 32(29): p. 3242-3248.

47. Bruns, H., et al., Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma. *Science translational medicine*, 2015. 7(282): p. 282ra47-282ra47.
48. Harkins, R.A., et al., Remaining challenges in predicting patient outcomes for diffuse large B-cell lymphoma. *Expert review of hematology*, 2019. 12(11): p. 959-973.
49. Rosenwald, A., et al., The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(25): p. 1937-1947.
50. Muris, J., et al., Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2006. 208(5): p. 714-723.
51. Coutinho, R., et al., Poor concordance among nine immunohistochemistry classifiers of cell-of-origin for diffuse large B-cell lymphoma: implications for therapeutic strategies. *Clinical Cancer Research*, 2013. 19(24): p. 6686-6695.
52. Muñoz-Mármol, A.M., et al., MYC status determination in aggressive B-cell lymphoma: the impact of FISH probe selection. *Histopathology*, 2013. 63(3): p. 418-424.
53. Swerdlow, S.H., Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2014. 2014(1): p. 90-99.
54. Ennishi, D., et al., Double-hit gene expression signature defines a distinct subgroup of germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(3): p. 190.
55. Fisher, R.I., et al., Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 1993. 328(14): p. 1002-1006.
56. Coiffier, B., et al., CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(4): p. 235-242.
57. Fisher, R.I., T.P. Miller, and O.A. O'Connor, Diffuse aggressive lymphoma. *ASH Education Program Book*, 2004. 2004(1): p. 221-236.
58. Pfreundschuh, M., 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). *The lancet oncology*, 2008. 9(2): p. 105-116.
59. Meguro, A., et al., Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leukemia & lymphoma*, 2012. 53(1): p. 43-49.

60. Peyrade, F., et al., Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2011. 12(5): p. 460-468.
61. Chao, N.J., S.A. Rosenberg, and S.J. Horning, CEPP (B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. 1990.
62. Persky, D.O., 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. *Journal of clinical oncology*, 2008. 26(14): p. 2258-2263.
63. Pfreundschuh, M., 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. *The lancet oncology*, 2011. 12(11): p. 1013-1022.
64. Miller, T.P., The limits of limited stage lymphoma. 2004, American Society of Clinical Oncology. p. 2982-2984.
65. Stephens, D.M., et al., Continued risk of relapse independent of treatment modality in limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: final and long-term analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(25): p. 2997.
66. Scott, D.W., 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. *Journal of clinical oncology*, 2015. 33(26): p. 2848.
67. Feugier, P., 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. 23(18): p. 4117-4126.
68. Bartlett, N.L., et al., Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *Journal of clinical oncology*, 2019. 37(21): p. 1790.
69. Economopoulos, T., et al., CEOP-21 versus CEOP-14 chemotherapy with or without rituximab for the first-line treatment of patients with aggressive lymphomas: results of the HE22A99 trial of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *The Cancer Journal*, 2007. 13(5): p. 327-334.
70. Récher, C., 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. *The Lancet*, 2011. 378(9806): p. 1858-1867.
71. Lyman, G.H., et al., Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(21): p. 4302-4311.
72. Gisselbrecht, C., et al., Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(27): p. 4184.

73. Sauter, C.S., et al., Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2015. 125(16): p. 2579-2581.
74. Ohmachi, K., et al., Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 2013. 31(17): p. 2103-2109.
75. López, A., et al., GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *European journal of haematology*, 2008. 80(2): p. 127-132.
76. Rovira, J., et al., Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Annals of hematology*, 2015. 94: p. 803-812.
77. Robach, E., et al., Rituximab provides durable remission in a patient with refractory aggressive diffuse B-cell lymphoma failing salvage chemotherapy. *Leukemia & lymphoma*, 2002. 43(11): p. 2235-2236.
78. Swerdlow, S.H., et al., The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016. 127(20): p. 2375-90.
79. Perry, A.M., et al., Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*, 2016. 101(10): p. 1244-1250.
80. Teras, L.R., et al., 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*, 2016. 66(6): p. 443-459.
81. Yao, Z., et al., Concordant bone marrow involvement of diffuse large B-cell lymphoma represents a distinct clinical and biological entity in the era of immunotherapy. *Leukemia*, 2018. 32(2): p. 353-363.
82. Brudno, J., et al., Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2016. 127(8): p. 965-70.
83. Copie-Bergman, C., et al., MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood*, 2015. 126(22): p. 2466-74.
84. Wang, W., et al., Triple-hit B-cell Lymphoma With MYC, BCL2, and BCL6 Translocations/Rearrangements: Clinicopathologic Features of 11 Cases. *Am J Surg Pathol*, 2015. 39(8): p. 1132-9.
85. Wang, X.J., et al., MYC cytogenetic status correlates with expression and has prognostic significance in patients with MYC/BCL2 protein double-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*, 2015. 39(9): p. 1250-8.
86. Wang, X.J., et al., P53 expression correlates with poorer survival and augments the negative prognostic effect of MYC rearrangement, expression or concurrent MYC/BCL2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol*, 2017. 30(2): p. 194-203.

87. Xu-Monette, Z.Y., et al., Clinical and biological significance of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma in Western countries. *Oncotarget*, 2015. 6(8): p. 5615-33.
88. Fridlender, Z.G. and S.M. Albelda, Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*, 2012. 33(5): p. 949-55.
89. Palumbo, J.S., et al., Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms. *Blood*, 2007. 110(1): p. 133-41.
90. Buergy, D., et al., Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer*, 2012. 130(12): p. 2747-60.
91. Dunn, G.P., L.J. Old, and R.D. Schreiber, The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*, 2004. 21(2): p. 137-48.
92. Wang, Z., et al., Prognostic Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol*, 2021. 11: p. 655259.
93. Diakos, C.I., et al., Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol*, 2014. 15(11): p. e493-503.
94. Ocana, A., et al., Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Mol Cancer*, 2017. 16(1): p. 137.
95. Jomrich, G., et al., Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. *J Gastrointest Surg*, 2020. 24(3): p. 610-618.
96. Chen, L., et al., Pre-treatment systemic immune-inflammation index is a useful prognostic indicator in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J Cell Mol Med*, 2020. 24(5): p. 2993-3021.
97. Liu, Y., et al., A Novel and Validated Inflammation-Based Prognosis Score (IBPS) Predicts Outcomes in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer Manag Res*, 2023. 15: p. 651-666.
98. Annibaldi, O., et al., The neutrophil/lymphocyte ratio ≥ 3.5 is a prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective analysis from the database of the Italian regional network 'Rete Ematologica del Lazio per i Linfomi' (RELLI). *Leuk Lymphoma*, 2019. 60(14): p. 3386-3394.
99. Sun, F., et al., An inflammation-based cumulative prognostic score system in patients with diffuse large B cell lymphoma in rituximab era. *BMC Cancer*, 2018. 18(1): p. 5.
100. Rambaldi, 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. 88(12): p. 1062-7.
101. Tong, Y.S., et al., Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med*, 2017. 15(1): p. 221.
102. Yatabe, S., et al., Signification of Systemic Immune-Inflammation Index for prediction of prognosis after resecting in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2020. 35(8): p. 1549-1555.

103. Nowakowski, G.S., et al., Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol*, 2015. 33(3): p. 251-7.
104. Yang, J., et al., The Prognostic Value of Blood-Based Biomarkers in Patients With Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol*, 2019. 9: p. 1392.
105. Liu, T., et al., Comparison and exploration of the prognostic value of the advanced lung cancer inflammation index, prognostic nutritional index, and systemic immune-inflammation index in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Palliat Med*, 2021. 10(9): p. 9650-9659.
106. Wu, J., et al., Nomogram based on the systemic immune-inflammation index for predicting the prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023. 19(2): p. e138-e148.
107. Weiner, G.J., Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*, 2010. 47(2): p. 115-23.
108. Hong, J.Y., et al., Serum level of CXCL10 is associated with inflammatory prognostic biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*, 2017. 35(4): p. 480-486.
109. Kusano, Y., et al., Low absolute peripheral blood CD4+ T-cell count predicts poor prognosis in R-CHOP-treated patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*, 2017. 7(4): p. e558.
110. Dehghani, M., et al., Aberrant peripheral blood CD4(+) CD25(+) FOXP3(+) regulatory T cells/T helper-17 number is associated with the outcome of patients with lymphoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2020. 69(9): p. 1917-1928.
111. Zhang, X., et al., Multiple primary malignancies in 788 Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med*, 2023. 12(13): p. 14112-14119.
112. Zhao, J., W. Zhang, and D. Zhou, Primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a single center, retrospective analysis. *Hematology*, 2022. 27(1): p. 757-764.
113. Lal, A., et al., Extranodal non-Hodgkin's lymphomas--a retrospective review of clinicopathologic features and outcomes in comparison with nodal non-Hodgkin's lymphomas. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008. 9(3): p. 453-8.
114. Wu, S., et al., Inflammation marker ESR is effective in predicting outcome of diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer*, 2018. 18(1): p. 997.
115. Vilella, L., et al., Prognostic features and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who do not achieve a complete response to first-line regimens. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2001. 91(8): p. 1557-1562.
116. Ulu, B.U., et al., Factors affecting survival in elderly patients with diffuse large B-Cell lymphoma. *Leuk Res*, 2021. 110: p. 106700.
117. Gisselbrecht, C., et al., Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*, 2010. 28(27): p. 4184-90.
118. Epperla, N. and M. Hamadani, Hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell and follicular lymphoma: Current controversies and advances. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017. 10(4): p. 277-284.

119. Shen, H., et al., Primary extra-nodal diffuse large B-cell lymphoma: A prognostic analysis of 141 patients. *Oncol Lett*, 2018. 16(2): p. 1602-1614.
120. Smith, A., et al., 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 epidemiology*, 2015. 39(6): p. 1103-1112.
121. Azam, F., et al., Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol*, 2019. 12(3): p. 728-736.
122. Oken, M.M., et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982. 5(6): p. 649-55.
123. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1993. 329(14): p. 987-94.
124. Ziepert, M., et al., Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*, 2010. 28(14): p. 2373-80.
125. Jamil, M.O. and A. Mehta, Diffuse Large B-cell lymphoma: Prognostic markers and their impact on therapy. *Expert Rev Hematol*, 2016. 9(5): p. 471-7.
126. Zhou, Z., et al., An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*, 2014. 123(6): p. 837-42.
127. Liu, Y. and S.K. Barta, Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*, 2019. 94(5): p. 604-616.
128. Alizadeh, A.A., et al., Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 2000. 403(6769): p. 503-11.
129. Gutiérrez-García, G., et al., Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood*, 2011. 117(18): p. 4836-43.
130. Scott, D.W., 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): p. 2848-56.
131. Rosenwald, A., et al., The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2002. 346(25): p. 1937-47.
132. Ruan, J., et al., Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2011. 29(6): p. 690-7.
133. Oyama, T., et al., Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27(1): p. 16-26.
134. Nakamura, S., EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 2008: p. 243-244.
135. Ok, C.Y., et al., EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Blood*, 2013. 122(3): p. 328-40.

136. Carbone, A., et al., HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood*, 2009. 113(6): p. 1213-24.
137. Gu, K., et al., Cell of origin fails to predict survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*, 2012. 30(3): p. 143-9.
138. Moskowitz, C.H., et al., Cell of origin, germinal center versus nongerminal center, determined by immunohistochemistry on tissue microarray, does not correlate with outcome in patients with relapsed and refractory DLBCL. *Blood*, 2005. 106(10): p. 3383-5.
139. Costa, L.J., et al., Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. *Am J Hematol*, 2017. 92(2): p. 161-170.
140. Fan, X., et al., Development and validation of prognostic scoring in primary intestinal diffuse large B-cell lymphoma: a single-institution study of 184 patients. *Ann Transl Med*, 2021. 9(20): p. 1542.