

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

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA SANTRAL
SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU İÇİN RİSK MODELİ: TEMPORAL
VALİDASYON ÇALIŞMASI

Dr. Rashad ISMAYILOV

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2023

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

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA SANTRAL
SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU İÇİN RİSK MODELİ: TEMPORAL
VALİDASYON ÇALIŞMASI

Dr. Rashad ISMAYILOV

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Başta tez danıŐmanım Prof. Dr. Yahya BÜyükaşık olmakla, İç Hastalıkları eğitimim boyunca bana her zaman destek olan, bilgi ve tecrübelerini paylaŐan saygıdeğer hocalarıma,

Her iŐte yardımına koŐan değerli çalışma arkadaŐlarıma,

En zor anlarda bile her daim yanımda olan sevgili eŐime, oyun zamanından çaldığım biricik oğluma ve her zaman desteğini esirgemeyen geniŐ aileme,

Saygı, sevgi, ve teŐekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ismayilov R., Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarında Santral Sinir Sistemi Tutulumu İçin Risk Modeli: Temporal Validasyon Çalışması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2023. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) erişkin yaşta en sık rastlanan lenfoid malignite olup, yaklaşık %5 hastada izlemde santral sinir sistemi (SSS) tutulumu gelişmektedir. Bu hastalarda SSS nüksü için riskli grupların doğru tanımlanması tarama ve profilaksi yaklaşımları açısından kritik öneme sahiptir. Çalışmamızın amacı, DBBHL hastalarında SSS nüksünü öngördürücü, temporal valide edilmiş risk modeli geliştirmektir. Merkezimizde Ocak 2001 – Aralık 2014 tarihleri arasında izlenen 460 hasta “derivasyon” kohortu, Ocak 2015 – Ocak 2023 tarihleri arasında izlenen 204 hasta ise “validasyon” kohortu olarak tanımlandı. Uluslararası prognostik indeks ve ektranodal tutulum alanları retrospektif olarak incelendi. Modele dahil edilecek parametreler Cox regresyon analizleri ile belirlenerek Framingham Kalp Çalışması puanlama sistemi esasında risk skoru hesaplandı. Sonuç olarak, ≥ 2 ektranodal alan tutulumu, kötü performans skoru ve en az 1 riskli ektranodal alan tutulumundan oluşan risk modeli geliştirildi (Omnibus testi: $-2 \log\text{-olasılık}=256,1$; $\chi^2=91,2$; $p<0,001$). Geliştirilen risk modelinin SSS nüksünü anlamlı düzeyde öngördürücü özelliğe sahip olduğu gösterildi (EAA: 0,852; $p<0,001$). İzlemde SSS nüksü gelişme oranları düşük risk grubunda %1,5, orta risk grubunda %6,2, yüksek risk grubunda ise %38,9 saptandı. Yüksek risk kategorisinin SSS nüksünü tanımada duyarlılığı %67,7; özgüllüğü ise %92,3 saptandı. DBBHL hastalarında tanıda kötü performans skoru, birden fazla ektranodal tutulum ve böbrek, adrenal bez, kas, yumuşak doku, meme, karaciğer, pankreas, paranazal sinüs ve orbita gibi riskli alan tutulumları izlemde SSS nüksü riskini artırmaktadır. Bu alanda, özgün patogenetik mekanizmalara odaklanan, prospektif moleküler genetik çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: DBBHL, santral sinir sistemi, nüks, profilaksi.

ABSTRACT

Ismayilov R., Risk Model for Central Nervous System Involvement in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma: Temporal Validation Study, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, 2023. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common lymphoid malignancy in adulthood, and central nervous system (CNS) involvement develops in approximately 5% of patients during follow-up. Accurate identification of risk groups for CNS recurrence is critical for screening and prophylaxis approaches. The aim of the study is to develop a temporally validated risk model predictive of CNS recurrence in DLBCL patients. 460 patients followed in our center between January 2001 and December 2014 were defined as the "derivation" cohort, and 204 patients followed between January 2015 and January 2023 were defined as the "validation" cohort. International prognostic index and extranodal involvements were examined retrospectively. Model parameters were determined by Cox regression analysis and the risk score was calculated based on the Framingham Heart Study scoring system. As a result, a risk model consisting of ≥ 2 extranodal site involvement, poor performance score and at least 1 risky extranodal site involvement was developed (Omnibus test: $-2 \log\text{-odds}=256.1$; $\chi^2=91.2$; $p<0.001$). The developed risk model significantly predicted CNS recurrence (AUC: 0.852; $p<0.001$). CNS recurrence rates were found to be 1.5% in the low risk group, 6.2% in the medium risk group, and 38.9% in the high risk group. The sensitivity and specificity of the high-risk category in detecting CNS recurrence were determined as 67.7% and 92.3%, respectively. In DLBCL patients, poor performance score at diagnosis, multiple extranodal involvement and involvement of risky areas such as kidney, adrenal gland, muscle, soft tissue, breast, liver, pancreas, paranasal sinus and orbit increase the risk of CNS recurrence during follow-up. In this field, prospective molecular genetic studies focusing on specific pathogenetic mechanisms are needed.

Keywords: DLBCL, central nervous system, recurrence, prophylaxis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma.....	2
2.2. Ekstranodal Tutulum.....	3
2.3. SSS Tutulumu	4
2.3.1. Tanımlama ve Patogenez	4
2.3.2. Klinik Prezantasyon ve Tanı	5
2.3.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.3.4. Tarama ve Profilaksi	8
2.3.5. Tedavi	9
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	11
3.1. Araştırmanın Tipi	11
3.2. Araştırma Çıktıları	11
3.3. Hasta Seçimi	11
3.4. Araştırılan Veriler	11
3.5. Etik hususlar.....	12
3.6. İstatistiksel Analiz.....	12
3.7. Model geliştirme	12
4. BULGULAR.....	14
4.1. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri	14
4.2. Hastaların sağkalım sonuçları	18
4.3. Hastaların SSS nüksü gelişme oranları ve lokalizasyonları	18
4.4. Derivasyon kohortunda SSS tutulumu risk faktörleri	18
4.5. Model geliştirme	21
4.6. Model validasyonu.....	23
4.7. Yeni modelin CNS-IPI ile karşılaştırılması	25
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇLAR.....	29
7. KAYNAKLAR	30

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABC	aktive B hücre benzeri
BOS	beyin-omurilik sıvısı
CNS-IPI	santral sinir sistemi uluslararası prognostik indeksi
DBBHL	diffüz büyük B hücreli lenfoma
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru
¹⁸F-FDG PET/BT	¹⁸ F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi
GCB	germinal merkez B hücre benzeri
GS	genel sağkalım
IPI	uluslararası prognostik indeks
LDH	laktat dehidrogenaz
MRG	manyetik rezonans görüntülemesi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
R-CHOP	rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizolon
SS	standart sapma
SSS	santral sinir sistemi

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
Şekil 2.1.	Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalarda AnnArbor evreleme sistemi.	3
Şekil 2.2.	Primer santral sinir sistemi lenfomalarında genomik değişiklikler: MYD88, JAK-STAT ve B hücre reseptör sinyal yolu etkileşimleri ile NF-kB yolağı disregülasyonu.	5
Şekil 2.3.	Diffüz büyük B hücreli lenfomada santral sinir sistemi nüks riskinin belirlenmesi, tanı ve tedavi algoritması	9
Şekil 4.1.	Tanıda Ann Arbor evreleri.	14
Şekil 4.2.	Derivasyon kohortunda ektranodal tutulum alanları.	15
Şekil 4.3.	Validasyon kohortunda ektranodal tutulum alanları.	15
Şekil 4.4.	Hastaların uluslararası prognostik indeks kategorilerine göre dağılımları.	16
Şekil 4.5.	Derivasyon (a) ve validasyon (b) kohortları genel sağkalım Kaplan Meier eğrileri.	18
Şekil 4.6.	Derivasyon kohortunda risk gruplarına göre SSS nüksüz sağkalım.	21
Şekil 4.7.	Geliştirilen risk puanının derivasyon kohortunda SSS nüksünü öngördürücü özelliği – ROC analizi.	21
Şekil 4.8.	Geliştirilen risk puanının validasyon kohortunda SSS nüksünü öngördürücü özelliği – ROC analizi.	22
Şekil 4.9.	Validasyon kohortunda risk gruplarına göre SSS nüksüz sağkalım	24
Şekil 4.10.	Çalışma kohortlarında CNS-IPI ve yeni risk modelinin SSS nüksünü öngördürücü özelliklerinin karşılaştırılması - ROC analizi.	25

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
Tablo 2.1.	DBBHL hastalarında SSS nüksü için klinik ve biyolojik risk faktörleri.	8
Tablo 4.1.	Çalışma kohortlarının karşılaştırmalı özellikleri.	16
Tablo 4.2.	Derivasyon kohortunda SSS nüksü için risk faktörleri-tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analizi ($n=460$).	19
Tablo 4.3.	Derivasyon kohortunda SSS nüksü için risk modeli ($n=460$).	20
Tablo 4.4.	Validasyon kohortunda SSS nüksü için risk faktörleri-tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analizi ($n=204$).	23

1. GİRİŞ

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) erişkinlerde en sık rastlanan lenfoid malignitedir. Hastalık seyrinde santral sinir sistemi (SSS) tutulumu görece az görülse de (yaklaşık %5), meydana geldiğinde oldukça ölümcüldür (1). SSS nüksleri genellikle tanı sonrası ilk yılda ortaya çıkar (2). Yüksek riskli hastalarının belirlenmesi, bu grubun tanı sırasında SSS tutulumu açısından taranması ve profilaksi uygulanması açısından önem arz etmektedir.

DBBHL hastalarında yüksek uluslararası prognostik indeks (IPI) ve kemik iliği, uterus, meme, testis, böbrek veya adrenal bez gibi spresifik ektranodal tutulumlar SSS nüksü ile ilişkilendirilir (3, 4). 2016 yılında Alman Yüksek Dereceli Non-Hodgkin Lenfoma Çalışma Grubu tarafından DBBHL hastalarında SSS nüksü için prognostik indeks (CNS-IPI) geliştirilmiş ve bağımsız veri seti ile validasyonu yapılmıştır (5). Standart IPI risk faktörlerine ek olarak böbrek ve/veya adrenal bez tutulumunu içeren bu risk modeli sonraki çalışmalarda da yaygın olarak kabul görmüştür (6). Ancak, CNS-IPI SSS riski yüksek olan grupların tamamını kapsamaz ve modelin özgüllüğü sınırlıdır. Son yıllarda CNS-IPI haricinde, germinal merkez dışı hücre kökeni, BCL2/MYC translokasyonları ve MYD88/CD79B gen mutasyonlarının SSS nüksü ile ilişkisine dair veriler yayınlanmaktadır (7, 8). Yeni tanımlanan DBBHL genetik alt tiplerinin prognoza etkisini inceleyen araştırmalar sürmektedir (9).

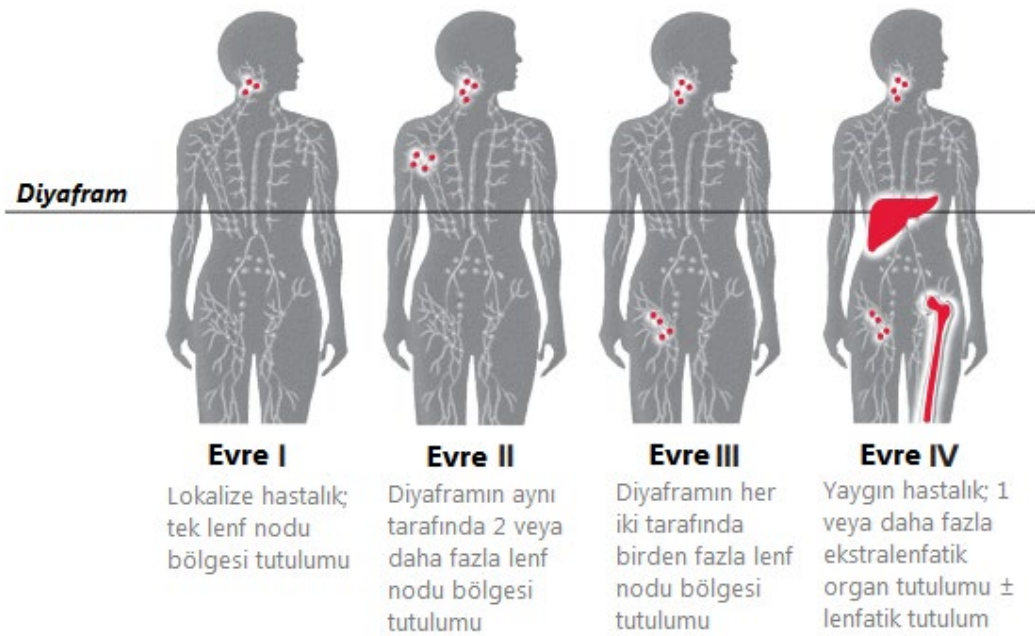
Daha önce, merkezimizde 2001-2014 yılları arasında izlenen 477 DBBHL hastasında yapılan araştırmada serum laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru), BCL2 ekspresyonu ve riskli ekstralenfatik bölge tutulumu (böbrek/ adrenal bez/ meme/ kemik iliği/ kas/yumuşak doku/ kemik/ pankreas) SSS nüksü için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (HA. Yaşar ve ark., 40. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2014, Özet: 0212, SS: 037). Mevcut çalışmamızın amacı, merkezimizde daha önce takip edilen bu hastalarda SSS nüksünü öngördürücü risk modeli geliştirerek, 2015 yılı ve sonrasında takip edilen DBBHL hastalarında modelin temporal validasyonunu gerçekleştirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Büyük B hücreli lenfomalar matür B hücrelerden köken alan heterojen malignite grubudur. En son 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre Başka Türü Sınıflandırılmayan DBBHL (bundan sonra sadece DBBHL) bu grupta en yaygın hastalık olarak tanımlanmıştır (10). DBBHL erişkinlerde en sık görülen lenfoid malignite olup, yıllık non-Hodgkin lenfoma vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur (11). Hastalık kendi içinde de morfolojik ve moleküler heterojenite sergilemektedir (12). Gen ekspresyon profili, dolayısıyla hücre kökenine göre DBBHL iki esas alt tipe ayrılmaktadır; germinal merkez B hücre benzeri (GCB, %40-50) ve aktive B hücre benzeri (ABC, %50-60) (13, 14). Bu alt tipler farklı biyolojik ve patogenetik özelliklerin yanısıra, hastalık prognozu açısından da farklılık göstermektedirler (15, 16).

DBBHL ortanca tanı yaşı 65 yaş olup, hastaların %30'u 75 yaş üzerinde tanı almaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, solid organ transplantasyonu, B hücre aktive edici otoimmün hastalıklar ve immün yetmezlik gibi faktörlerin hastalık gelişiminde rol oynadığını öne sürmektedir (17). DBBHL sıklıkla progresif lenfadenopatiler, B semptomları (ateş, gece terlemesi veya son 6 ayda >%10 istemsiz kilo kaybı) ve ektranodal tutulum bulguları ile ortaya çıkar. Yaklaşık %70 hasta tanı esnasında ileri evrededir (18). Evreleme Ann Arbor sınıflandırmasına göre, ¹⁸F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (¹⁸F-FDG PET/BT) ile yapılmaktadır (Şekil 2.1.) (19). Hastalık prognozunun tahmininde IPI birincil araç olarak kalmaktadır (20). IPI modern tedavi döneminde valide edilmiş en önemli öngördürücü model olmakla birlikte, çok yüksek risk veya biyolojik heterojenitelerin ayırt edilmesinde yetersiz kalır; spesifik ektranodal tutulum bölgelerinin prognoza etkisini gözardı eder (21). Hastalığın agresif karakterine rağmen hastaların %60'tan fazlasında R-CHOP (Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednizolon) tedavisi ile kür elde edilir. Bununla birlikte, birinci basamak tedaviye yanıtızlık veya nüks gelişimi kötü prognozla ilişkilidir (18).



Şekil 2.1. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalarda AnnArbor evreleme sistemi (22).

2.2. Ekstranodal Tutulum

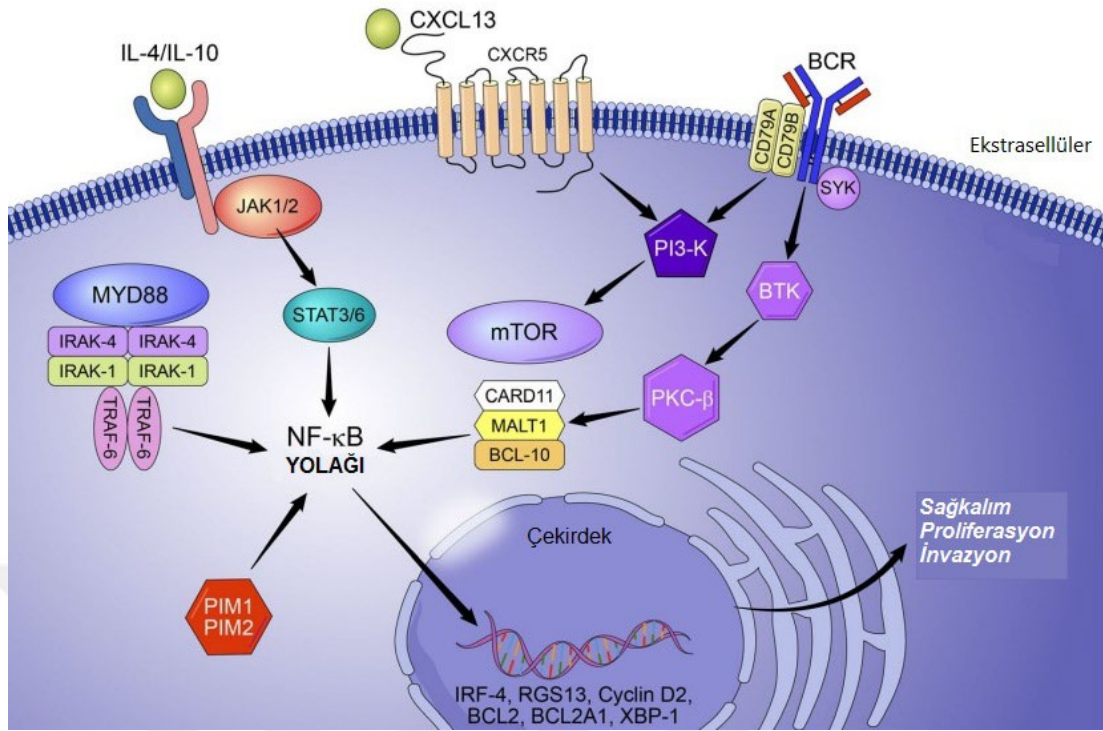
DBBHL, olguların yaklaşık üçte birinde ekstranodal alanlardan kaynaklanır. En sık primer ekstranodal tutulum yerleri, sırası ile; gastrointestinal sistem, baş-boyun, cilt ve yumuşak doku, genitoüriner organlar ve iskelet sistemidir (23). Hastalık daha az sıklıkta solunum sistemi, kemik iliği, karaciğer, pankreas, tiroid bezi, meme veya diğer organlardan kaynaklanabilir. Bunun yanı sıra, ileri evre DBBHL, başta kemik iliği, plevra, periton, karaciğer ve SSS olmakla, birçok ekstranodal organa yayılabilir (24). Bu durum hastalığın primer köken aldığı organın tanımlanmasında karışıklığa yol açmaktadır. Primer ekstranodal DBBHL çoğunlukla daha erken evrelerde iken tanınır (Ann Arbor evre IE/IIIE). Karaciğer, kemik iliği, akciğer ve BOS tutulumu ise bu konuda istisna olup, tutulumları halinde hastalık evre IV olarak tanımlanır (19). Son yıllarda spesifik ekstranodal organ tutulumlarının farklı klinik ve moleküler özelliklerinin olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (21, 25). Nitekim, DBBHL'nin SSS nüksü için risk faktörlerinin araştırıldığı klinik çalışmalar tanıda tutulumu gösterilen spesifik ekstranodal organ veya bölgelere dikkat çekmektedirler (5, 24).

2.3.SSS Tutulumu

2.3.1. Tanımlama ve Patogenez

SSS lenfoid yapı içermese de, eşzamanlı sistemik tutulum olmaksızın SSS`ne lokalize lenfomalar geleneksel olarak primer SSS lenfoması adlandırılmaktadır. Bunun haricindeki vakalar ise; ister sistemik tutulumla birlikte, isterse daha sonrasında meydana gelsin, sekonder SSS lenfomaları olarak tanımlanır. SSS lenfomalarının %95`ni DBBHL`ler oluşturmaktadır (26). Lenfoma hücrelerinin SSS`ye geçişine dair histolojik ve moleküler mekanizmalar kesin bilinmemektedir. Anatomik olarak hastalık hematojen yolla, komşu tutulum bölgelerinden direkt invazyonla ya da nörovasküler demetten sentripedal yayılımla SSS`ye ulaşır (27). Güncel DSÖ sınıflamasında primer SSS DBBHL`si “immün-ayrıcılık bölgelerinin büyük B hücreli lenfomaları” şemsiyesi altına alınmıştır. Bu gruptaki diğer iki hastalık ise primer vitreoretinal ve testiküler büyük B hücreli lenfomalarıdır (10). Nitekim primer SSS lenfomalarında testis veya göz nöksleri görülebilse de, sistemik nökslere oldukça nadir rastlanır (26). Bu anlamda, primer SSS lenfomalarının biyolojik ve moleküler özelliklerinin iyi anlaşılması sekonder SSS tutulumu patogenezinin aydınlatılmasında önemli olabilir.

Primer SSS lenfomaları hücre kökeni vakaların %75`inde ABC/non-GCB alt tipinde olup, yine olguların büyük çoğunluğu (~%80) BCL2 ve MYC proteinlerini birlikte eksprese ederler (“double-expressor”) (28). Onkojenik toll-like reseptör yolağı (*MYD88* mutasyonu ile) ve B hücre reseptörü yolağı (*CD79B* mutasyonu ile) primer SSS lenfoması patogenezinde merkezi öneme sahiptirler. Bu yolaklar hücre içi etkileşimlerle NF-kB yolağını aktive ederler. Ayrıca, tümör vasküler mikroçevresinden salınan IL-10 ve IL-4 ile aktive olan JAK-STAT sinyal yolu nihayi yolağın düzenlenmesinde rol alır (Şekil 2.2.). NF-kB yolağında meydana gelen disregülasyona bağlı hücre genomunda instabilite gelişmekte olup, bu durum tümör proliferasyonu ve invazyonundan sorumlu tutulmaktadır (29).



Şekil 2.2. Primer santral sinir sistemi lenfomalarında genomik değişiklikler: *MYD88*, JAK-STAT ve B hücre reseptör sinyal yolu etkileşimleri ile NF-κB yolağı disregülasyonu (26).

2.3.2. Klinik Prezantasyon ve Tanı

Agresif B hücreli lenfomalarda SSS tutulumu sıklıkla primer tedavi sonrası relaps şeklindedir (30). DBBHL hastalarının yaklaşık %40'ı *de novo* hastalıkla prezente olurken, %60 hastada izole veya senkron SSS nüksü görülür (31). Hastalık; beyin, meninksler, kranial sinirler, göz veya spinal kord tutulumu yapabilir. Rituksimab öncesi dönemde sıklıkla leptomeningeal tutulum görülse de, R-CHOP veya benzeri tedavi alan hastalarda parankimal nüks sıklığında artış (%65-70) dikkat çekicidir (32). SSS tutulumundan sıklıkla nörolojik semptom veya bulgular meydana geldiğinde şüphelenilir. Yaygın görülen semptomlar; motor defisit, baş ağrısı, kognitif bozukluklar, kranial sinir bulguları, görme kusuru ve nöropsikiyatrik değişikliklerdir. Yaşlı hastalarda SSS nüksü asteni, işitme kaybı veya üriner inkontinans gibi hemen göze çarpmayan bulgularla ortaya çıkabilir (33). SSS tutulumu tanısında standart yaklaşım nöroradyolojik görüntüleme ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesidir. Ancak, konvansiyonel BOS sitolojisi SSS yayılımından şüphelenilen vakaların yalnızca %40'ında tanısaldır (30). Buna karşın, BOS

örneğinin akım sitometri analizi daha yüksek duyarlılığa sahip olup, yüksek riskli hastalarda gizli tutulumların saptanmasında dahi yararlı olabilir (34). BOS akım sitometri analizinin leptomeningeal tutulumdan farklı olarak, parankimal hastalık tanısında başarısı ise sınırlıdır (35). SSS tutulumundan şüphelenilen vakalarda beyin ve spinal kord kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) tercih edilen radyolojik yöntemdir. Bununla birlikte, özellikle kortikosteroid almış hastalarda SSS tutulumu gözden kaçabilir. Kemoterapi, radyasyon veya yaşlanmaya bağlı beyaz cevher değişiklikleri tanıyı zorlaştıran önemli faktörlerdir. Bu nedenle görüntülerin tecrübeli nöroradyologlar tarafından yorumlanması önerilmektedir (31). SSS tutulumunun altın standart tanı yöntemi ise stereotaktik biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesidir.

2.3.3. *Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri*

DBBHL izleminde SSS tutulumu yaklaşık %5 oranında görülür. SSS nüksü oldukça fatal seyir gösterir ve bu hastalarda ortanca genel sağkalım 6 aydan daha azdır (1, 30). SSS nüksü sıklıkla tedavi bitiminden kısa bir süre sonra ortaya çıkmaktadır (median süre <1 yıl); bu da tanı anında gizli SSS tutulumu olabileceğini akla getirir (36). Bununla birlikte, düşük insidansı nedeniyle tanı anında rutin SSS taraması veya profilaksisi uygulanmamaktadır. Literatürdeki çalışmalar çoğunlukla SSS nüksü için yüksek riskli grupların tanımlanmasına odaklanmıştır.

DBBHL izleminde SSS nüksü için bir çok risk faktörü tanımlanmıştır. İleri yaş (>60), artmış LDH düzeyi, ≥ 2 ektranodal tutulum ve kemik iliği, testis, böbrek, adrenal bez veya paranasal sinüs gibi spesifik ektranodal tutulum varlığının SSS nüksü için prediktif faktörler olabileceği öne sürülmektedir (3). Yanı sıra evre IE primer meme DBBHL'si SSS nüksü için potansiyel risk faktörü olarak tanımlanmıştır (4).

Alman Yüksek Dereceli Non-Hodgkin Lenfoma Çalışma Grubu 2016 yılında 2.164 agresif B hücreli lenfoma hastasında (80% DBBHL) SSS nüksü için risk modeli geliştirmiş ve bağımsız veri seti ile valide etmiştir. Modelde standart IPI (evre, ECOG PS, yaş, LDH, ektranodal tutulum) faktörlerine ek olarak, böbrek ve/veya adrenal bez tutulumu yer alır. CNS-IPI, hastaları 2 yıllık takipte SSS nüksü gelişme oranına göre 3 gruba ayırmaktadır. Düşük risk grubunda (0 veya 1 puan) bu

oran %0,6; orta risk grubunda (2 veya 3 puan) %3,4; yüksek risk grubunda (4-6 puan) ise %10,2 saptanmıştır (5). Başka bir çalışmada, ektranodal tutulum sayısı ile SSS nüksü arasında güçlü kolerasyon olduğu gösterilmiştir (37). Bu çalışmada, tanı anında ≥ 3 ektranodal tutulumu olan hastalarda 3 yıllık kümülatif SSS tutulumu insidansı %15,2 bulunmuştur. Japonyadan Körfez Bölgesi Lenfoma Bilgi Ağı tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise standart IPI'nin SSS nüksünü öngörmede yeterli olduğu, ek olarak meme veya testis tutulumu olan hastalara SSS profilaksisi verilebileceği savunulmuştur (38). Son yıllarda farklı biyomarkerlerin CNS-IPI'ye entegrasyonu ile daha güçlü risk modeli arayışları devam etmektedir (Tablo 2.1.). 2019 yılında yayımlanan bir çalışmada gen ekspresyon profili kullanılarak değerlendirilen DBBHL hücre kökeni ve BCL2/MYC dual ekspresyonunun SSS nüksünü öngördürücü etkisi araştırılmış (7). Çalışmada CNS-IPI (HR: 4,0; p=0,02), ABC alt tipi (HR: 5,2; p=0,0004) ve sınıflandırılmamış hücre kökeni (HR: 4,2; p=0,006) SSS nüksü için bağımsız risk faktörleri olarak saptanırken, BCL2/MYC dual ekspresyonu SSS nüksü ile ilişkili bulunmamıştır. Başka bir çalışmada DBBHL'de *de novo* CD5 ekspresyonunun SSS nüksü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (39). Schmitz R. ve ark. tarafından 2018 yılında gerçekleştirilen multiplatform genomik analiz sonucunda 4 farklı genetik DBBHL alt tipi tanımlanmış (*MCD*, *BN2*, *NI*, *EZB*), bunlardan MCD (*MYD88* ve *CD79B* gen mutasyonu birlikteliği ile karakterize) alt tipinin kötü klinik sonuçlarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (9). Çalışmadan 2 yıl sonra farklı araştırmacı grubu MCD genetik alt tipinin SSS nüksü ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (8). 2023 yılında yayımlanan güncel bir çalışmada ise *MYD88* mutasyonu *L265P* varyasyonuna sahip hastalarda testis ve SSS tutulum oranı diğer *MYD88* varyasyonlarına göre daha sık olduğu saptanmıştır (%31 ve %6, p<0,001) (40).

Tablo 2.1. DBBHL hastalarında SSS nüksü için klinik ve biyolojik risk faktörleri (41).

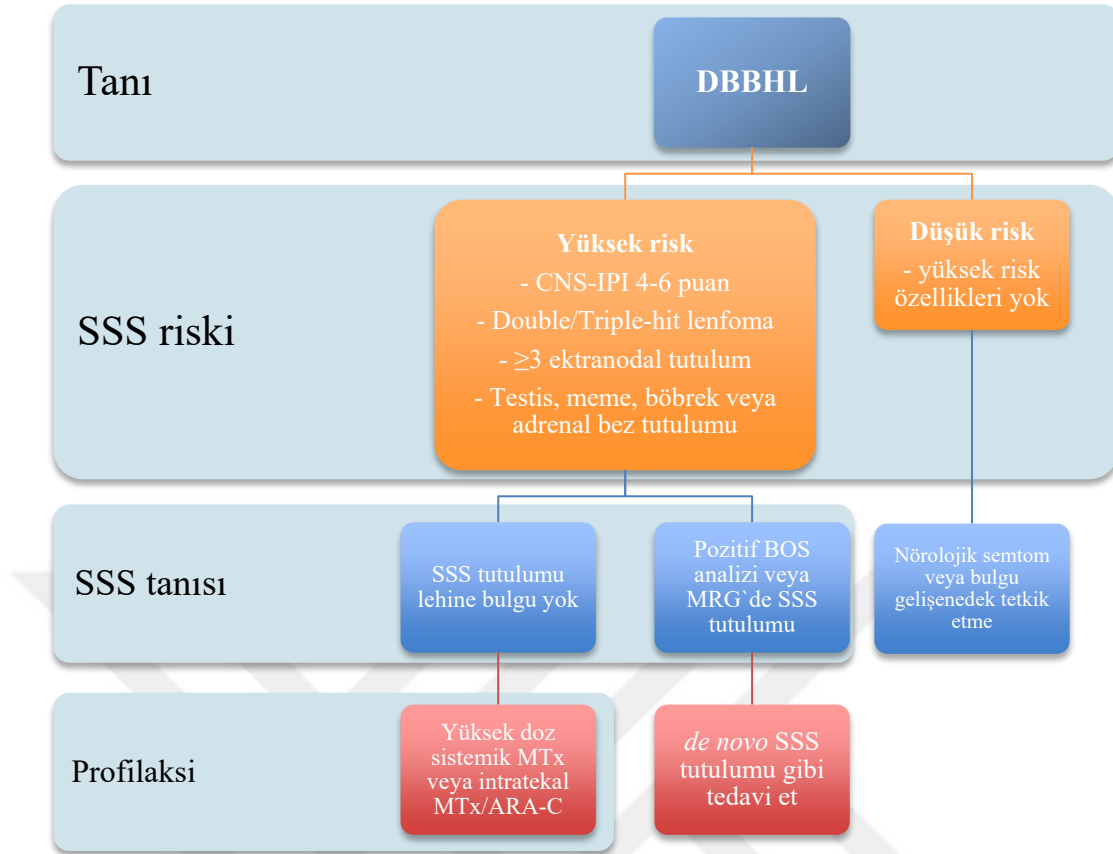
Klinik risk faktörleri	Hastalık sıklığı	2 yıllık SSS nüks riski
CNS-IPI ≥ 4 (yüksek risk)	%12-23	%10-12
Ektranodal tutulum ≥ 3	%9,5	%15,3
Böbrek	%2	~%40

Testiküler	%5	%10-24
Uterin	%2	%44 (4 yıllık)
Meme	<%2	%16 (genel risk)
Biyolojik belirteçler		
<i>MYC</i> ⁺ <i>BCL2</i> ⁺ double-hit DBBHL	~%5-10	%13-50
ABC DBBHL	%30-40	%7-9
<i>MYC</i> ⁺ <i>BCL2</i> ⁺ dual-ekspresör DBBHL	~%30	%9,3
MCD DBBHL alt tipi	~%15	%38 (genel risk)
CD5 ⁺ DBBHL	%5-10	%12,7

ABC: aktive B hücre benzeri tip, CNS-IPI: santral sinir sistemi uluslararası prognostik indeksi, DBBHL: diffüz büyük B hücreli lenfoma, MCD: MYD88 ve CD79B gen mutasyonu birlikteliği ile karakterize tip, SSS: santral sinir sistemi.

2.3.4. Tarama ve Profilaksi

Güncel NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzlarında CNS-IPI yüksek risk grubu (4-6 puan); MYC ve BCL2/BCL6 translokasyonu olan (“double-hit/triple-hit lenfoma”) yüksek dereceli lenfomalar; testiküler lenfoma; evre IE meme DBBHL ve böbrek veya adrenal bez tutulumu olan hastalar SSS nüksü için yüksek riskli gruplar olarak tanımlanmakta ve bu hastalarda lomber ponksiyon yapılarak BOS incelemesi önerilmektedir (42). Kılavuzda BOS örneğinin akım sitometrisi ile değerlendirilmesinin de faydalı olabileceği vurgulanmıştır. Yüksek riskli hastalarda SSS profilaksisine dair çalışmalar çelişkili olsa da, yüksek doz metotreksat profilaksisinin SSS nüksü insidansını azaltabileceği görüşü yaygındır (43-45). Güncel NCCN kılavuzunda yukarıda belirtilen yüksek riskli gruplarda SSS profilaksisi için yüksek doz sistemik metotreksat (2-4 kür, 3-3,5 g/m²) veya 4-8 doz intratekal metotreksat ve/veya sitarabin tedavisi önerilmektedir (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Diffüz büyük B hücreli lenfomada santral sinir sistemi nüks riskinin belirlenmesi, tanı ve tedavi algoritması (31, 46, 47).

2.3.5. Tedavi

DBBHL SSS tutulumu tedavisinde kilit nokta kan-beyin bariyerini geçerek yeterli konsantrasyonlara ulaşabilen ajanların seçimidir. Küçük molekülü ve lipofilik ilaçlar SSS'ye daha yüksek oranlarda geçiş sağlarlar (48). Dihidrofolat redüktaz enzim inhibitörü olan metotreksat, bu anlamda SSS lenfoması tedavilerinin esas yapı taşını oluşturur. Yeterli SSS penetrasyonu sağlamak adına ilacı yüksek dozlarda (>3 g/m²) uygulamak gerekir. Güvenli uygulama için agresif intravenöz hidrasyon, idrarın alkalizasyonu ve folat desteği yapılır. Ayrıca böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakın izlenir (49). SSS tutulumunda yaygın kullanılan diğer tedavi ajanı primidin nükleozid analogu olan sitarabindir. Hidrofilik yapısına rağmen yüksek sistemik dozlarda (1-3 g/m²) yeterli SSS konsantrasyonuna ulaşabilmektedir. İlaça bağlı kimyasal konjonktivitlerin önlenmesi için profilaktik göz damlaları standart olarak kullanılır. Ayrıca, özellikle yaşlı veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde serebellar toksisite açısından dikkatli olmak

gerekir (50). Leptomeningeal tutulumlarda tedaviye intratekal metotreksat veya sitarabin eklenmelidir. Ayrıca bu hastalar Ommaya rezervuarı yerleştirilmesi açısından da değerlendirilir (46). SSS lenfomalarında umut vaadeden yeni tedavi, Bruton tirozin kinaz inhibitörü olan ibrutinibdir. İbrutinib, B hücre reseptör sinyal inhibisyonu ile NF-kB yolağı disregülasyonunu önler. Özellikle *MYD88* ve *CD79B* mutasyonlarına sahip primer SSS lenfomalarında başarılı sonuçlar bildirilmektedir (51).



3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif kohort çalışması şeklinde tasarlanmıştır.

3.2.Araştırma Çıktıları

Araştırmanın birincil çıktısı DBBHL hastalarında SSS tutulumu için temporal valide edilmiş risk modeli geliştirmektir. Çalışmanın ikincil çıktısı ise geliştirdiğimiz modelin SSS tutulumu öngördürücü özelliğini daha önce literatürde tanımlanmış prognostik indeksler ile karşılaştırmaktır.

3.3.Hasta Seçimi

Çalışmaya; Ocak 2001 – Ocak 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dallarına başvuran, 2022 DSÖ sınıflamasına göre “başka türlü sınıflandırılmayan DBBHL” ve “MYC ve BCL2 rearranjanı olan DBBHL/yüksek dereceli B hücreli lenfoma” tanılı, ≥ 18 yaş, birinci basamakta R-CHOP veya benzeri tedavi alan, intratekal profilaksi uygulanan veya uygulanmayan hastalar dahil edildi. Bu hastalardan, eşlik eden sekonder maligniteye sahip veya tanı anında SSS metastazı olanlar çalışmadan dışlandı. Ocak 2001 – Aralık 2014 tarihleri arasında izlenen 460 hasta “derivasyon” kohortu, Ocak 2015 – Ocak 2023 tarihleri arasında izlenen 204 hasta ise “validasyon” kohortu olarak tanımlandı.

3.4.Araştırılan Veriler

Hastalara ait temel demografik veriler (yaş, cinsiyet), DBBHL tanı tarihi, tanı esnasında ECOG-PS, ektranodal tutulum yerleri ve serum LDH düzeyi incelendi. Serum LDH düzeyi için normal değer aralığı 2014 öncesi ve sonrası dönemlerde farklılık gösterdiği için ortalama LDH düzeyleri yerine testin normalden yüksek olup olmaması değerlendirildi. Hastalık evrelemesi ^{18}F -FDG PET/BT bulguları ile Ann Arbor evreleme sistemine göre yapıldı (19). Prognoz tayininde IPI skoru kullanıldı. Skorlamaya göre, 0-1 puan “düşük risk”, 2 puan “düşük-orta risk”, 3 puan “orta-yüksek risk”, 4-5 puan ise “yüksek risk” olarak değerlendirildi. Bunların yanı sıra, toplam takip süresi, takipte SSS tutulumu gelişimi, tanıdan SSS nüksüne kadar geçen süre, ve ölüm verileri incelendi. SSS tutulumu, tipik semptomlara eşlik eden tanısal

radlyolojik bulgular ve/veya BOS'ta malign lenfoma hücreslerinin varlığı olarak tanımlandı.

3.5.Etik hususlar

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alınmıştır (Tarih: 18.04.2023, Karar no: 2023/07-11). Araştırma Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak hayata geçirilmiştir.

3.6.İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.28 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler için ise ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) yöntemlerle incelendi. Bağımsız kategorik grup karşılaştırmalarında χ^2 veya Exact testlerinden yararlanıldı. Sürekli değişkenlerde ise bağımsız grup karşılaştırmalarında yerine göre T testleri veya Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Tanıdan herhangi nedene bağlı ölüme kadar geçen süre genel sağkalım (GS); santral sinir sistemi nüksüne kadar geçen süre ise santral sinir sistemi nüksüz sağkalım (SSS-NS) olarak tanımlandı. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağkalımla ilişkili faktörler log rank testi ile incelendi. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.7.Model geliştirme

SSS-NS'ye etki eden faktörler tekdeğişkenli Cox regresyon analizleri ile araştırıldı. Tekdeğişkenli analizlerde $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı bulunan risk faktörlerinin bağımsız etkileri çokdeğişkenli analizle incelendi. Nihai risk modeli için parametrelerin belirlenmesinde geriye doğru adımsal olabilirlik oranı ("backward stepwise likelihood ratio") yöntemi kullanıldı. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel analizleri ile değerlendirildi. Uygulama kolaylığı sağlamak amacıyla risk faktörleri 0 (yok) ve 1 (var) şeklinde

kategorize edildi. Takiben, Framingham Kalp Çalışması puan sistemine dayalı risk skoru hesaplandı (52). Bu sisteme göre, nihayi modelde regresyon katsayısı (β) en düşük olan parametrenin risk oranı 1 (β_1) kabul edildi. Diğer parametrelerin β değerleri bu katsayıya oranlanılarak, elde edilen değerler tam sayıya yuvarlandı (β_n). Risk oranlarının risk faktörü kategorileri (X_n , yok ise 0, var ise 1) ile çarpımlarının toplanması ile nihai risk skoru hesaplandı.

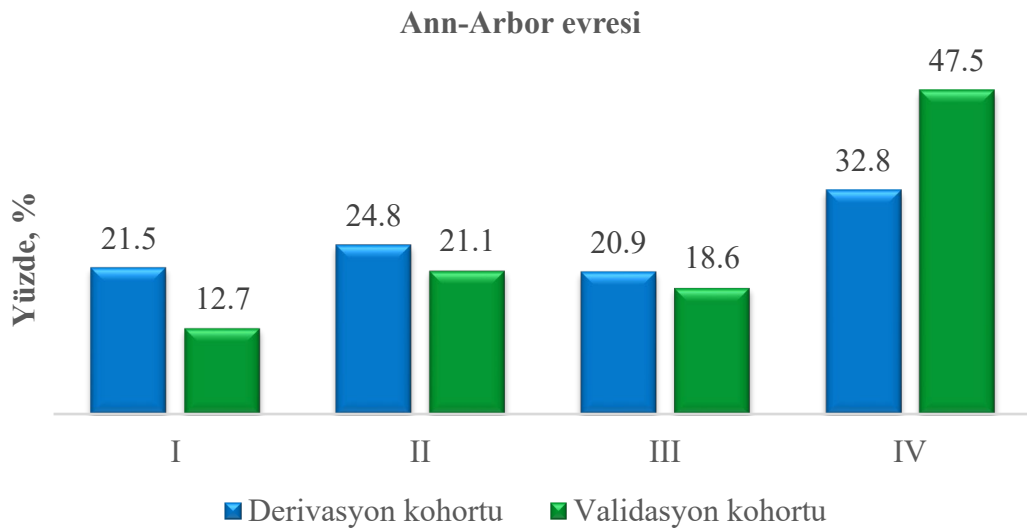
$$\text{Risk skoru} = \beta_1 x X_1 + \beta_2 x X_2 + \dots + \beta_n x X_n$$

Ortaya konulan risk modelinin diskriminasyon gücü ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile belirlendi. Risk modelinin aynı merkezde farklı zaman diliminde takip edilen hastalara uygulanması ile modelin temporal validasyonu gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1.Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya risk modelinin geliştirileceği derivasyon kohortu (n=460) ve modelin valide edileceği validasyon kohortu (n=204) olmakla toplam 664 hasta dahil edildi. Kohortların cinsiyet dağılımları benzer olup (p=0,968), derivasyon kohortundaki hastaların yaş ortalaması 53±16,6; validasyon kohortundaki hastaların yaş ortalaması ise 58,4±14,6 idi (p<0,001). Derivasyon kohortunda %90,7 hastanın ECOG-PS 0 veya 1 iken, validasyon kohortunda bu oran %66,6 idi (p<0,001). Benzer şekilde, derivasyon kohortunda erken evre hastalık oranları görece daha yüksekti (Şekil 4.1.).

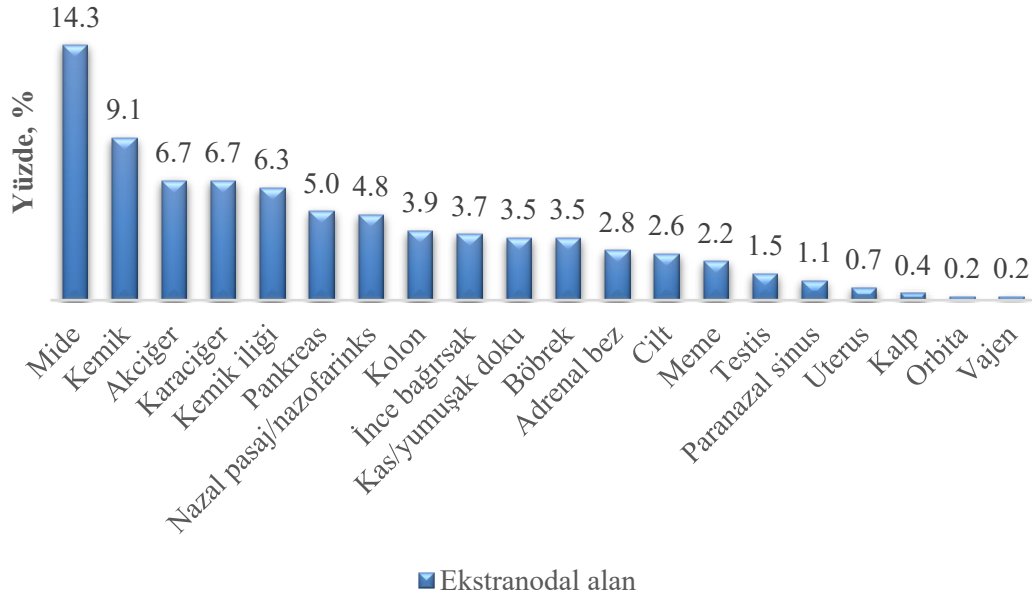


Şekil 4.1. Tanıda Ann Arbor evreleri.

Kohortlar arasında ektranodal tutulum varlığı (p=0,287) veya ortanca ektranodal tutulum sayısı (p=0,23) açısından farklılık yoktu. Derivasyon kohortunda en sık görülen ektranodal tutulum bölgesi mide olup (%14,3), diğerleri sırası ile; kemik (%9,1), akciğer (%6,7), karaciğer (%6,7), kemik iliği (%6,3), pankreas (%5), nazal pasaj/nazofarinks (%4,8), kolon (%3,9), ince bağırsak (%3,7), kas/yumuşak doku (%3,5), böbrek (%3,5), adrenal bez (%2,8), cilt (%2,6), meme (%2,2), testis (%1,5), paranazal sinus (%1,1), uterus (%0,7), kalp (%0,4), orbita (%0,2) ve vajen (%0,2) idi (Şekil 4.2.). Validasyon kohortunda en sık 5 ektranodal tutulum

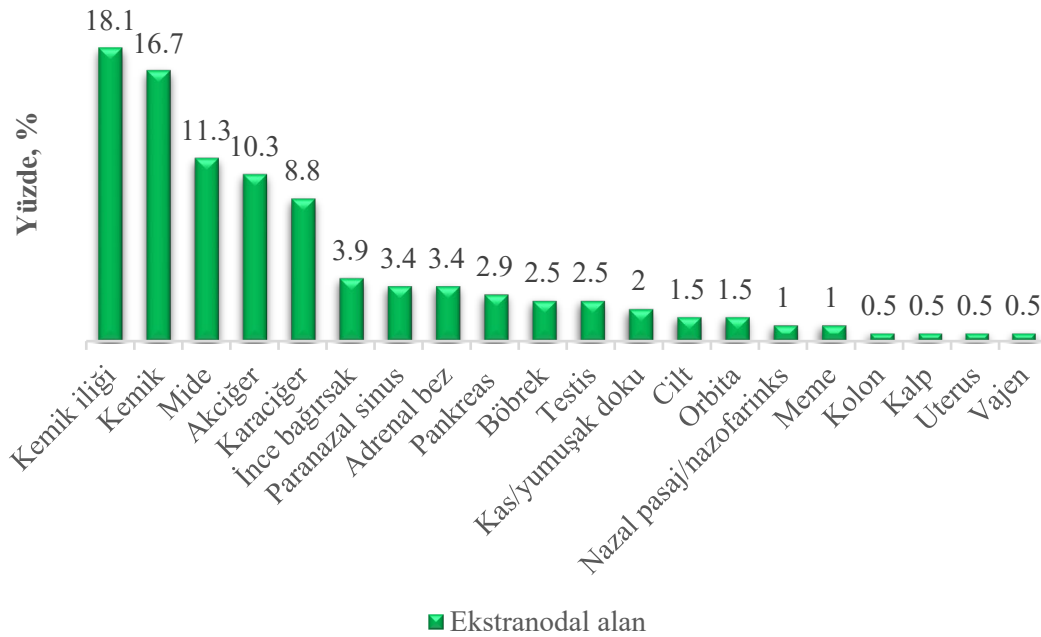
bölgesini, sırası ile; kemik iliği (%18,1), kemik (%16,7), mide (%11,3), akciğer (%10,3) ve karaciğer (%8,8) oluşturmakta idi (Şekil 4.3.).

Derivasyon kohortu, n=460



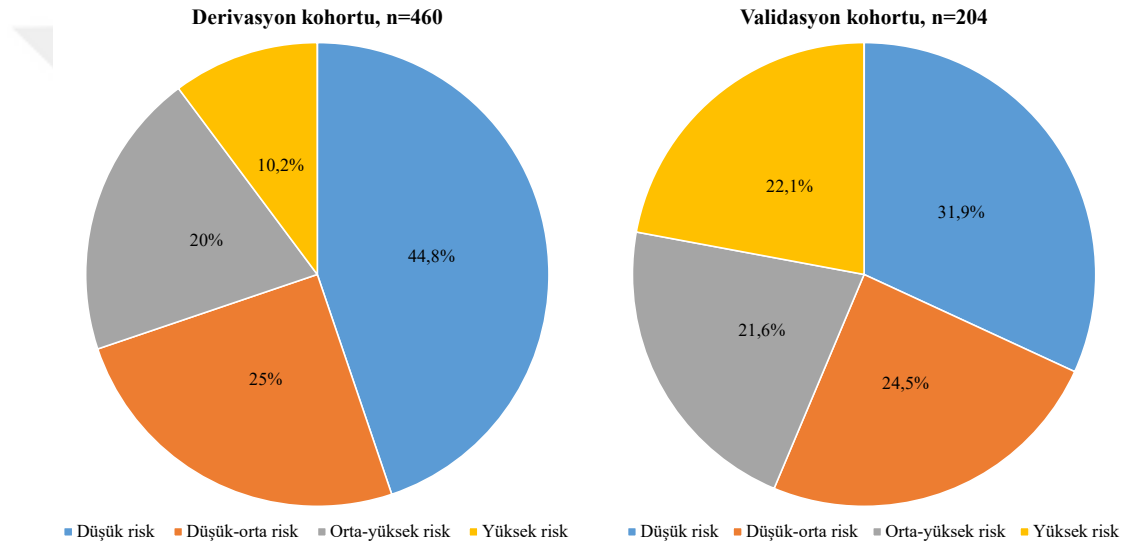
Şekil 4.2. Derivasyon kohortunda ekstranodal tutulum alanları.

Validasyon kohortu, n=204



Şekil 4.3. Validasyon kohortunda ekstranodal tutulum alanları.

Kemik ($p=0,005$) ve kemik iliği ($p<0,001$) tutulumu validasyon kohortunda daha sık görülürken, nazal pasaj/nazofarinks ($p=0,015$) ve kolon tutulumuna ($p=0,015$) derivasyon grubunda daha sık rastlandı. Diğer ektranodal alan tutulumları açısından kohortlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Derivasyon kohortunda %52,6; validasyon kohortunda ise %59,3 hastanın LDH düzeyi normalden yüksekti. IPI kategorilerine göre, derivasyon kohortunda 206 (%44,8) hasta düşük risk, 115 (%25) hasta düşük-orta risk, 92 (%20) hasta orta-yüksek risk, 47 (%10,2) hasta ise yüksek riskli hastalığa sahipti. Validasyon kohortunda bu oranlar sırası ile; %31,9, %24,5, %21,6, ve %22,1 idi (Şekil 4.4., Tablo 4.1.).



Şekil 4.4. Hastaların uluslararası prognostik indeks kategorilerine göre dağılımları.

Tablo 4.1. Çalışma kohortlarının karşılaştırmalı özellikleri.

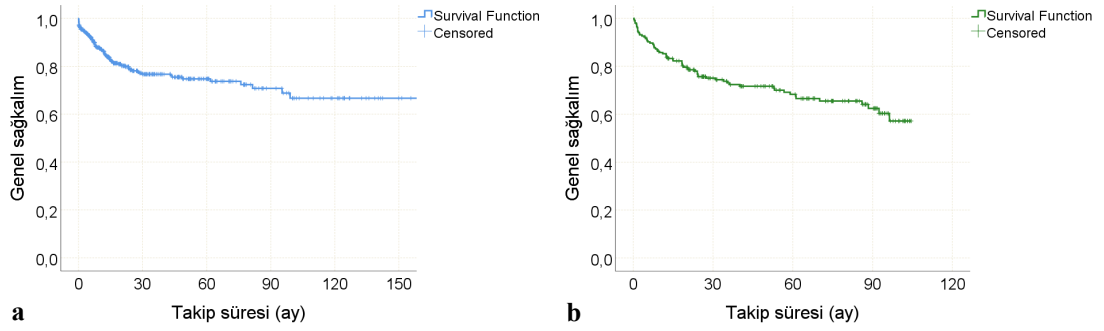
Parametreler	Gruplar, n (%)		p değeri
	Derivasyon, n=460	Validasyon, n=204	
Cinsiyet			
Erkek	245 (53,3)	109 (53,4)	0,968
Kadın	215 (46,7)	95 (46,6)	
Yaş, ortalama±SS, yıl	53±16,6	58,4±14,6	<0,001
>60 yaş	164 (35,7)	91 (44,6)	
ECOG-PS			
0	371 (80,7)	67 (32,8)	<0,001

1	46 (10)	69 (33,8)	
2	27 (5,9)	28 (13,7)	
3	14 (3)	19 (9,3)	
4	2 (0,4)	21 (10,3)	
Ann-Arbor evresi			
I	99 (21,5)	26 (12,7)	0,002
II	114 (24,8)	43 (21,1)	
III	96 (20,9)	38 (18,6)	
IV	151 (32,8)	97 (47,5)	
Ekstranodal tutulum	273 (59,3)	130 (63,7)	0,287
Ekstranodal tutulum sayısı*	1 (0-5)	1 (0-5)	0,230
Ekstranodal alan ≥ 2	100 (21,7)	47 (23)	0,710
Ekstranodal tutulum bölgeleri			
Mide	66 (14,3)	23 (11,3)	0,284
Kemik	42 (9,1)	34 (16,7)	0,005
Akciğer	31 (6,7)	21 (10,3)	0,116
Karaciğer	31 (6,7)	18 (8,8)	0,343
Kemik iliği	29 (6,3)	37 (18,1)	<0,001
Pankreas	23 (5)	6 (2,9)	0,231
Nazal pasaj/nazofarinks	22 (4,8)	2 (1)	0,015
Kolon	18 (3,9)	1 (0,5)	0,015
İnce bağırsak	17 (3,7)	8 (3,9)	0,888
Kas/yumuşak doku	16 (3,5)	4 (2)	0,291
Böbrek	16 (3,5)	5 (2,5)	0,485
Adrenal bez	13 (2,8)	7 (3,4)	0,674
Cilt	12 (2,6)	3 (1,5)	0,572
Meme	10 (2,2)	2 (1)	0,361
Testis	7 (1,5)	5 (2,5)	0,528
Paranasal sinus	5 (1,1)	7 (3,4)	0,054
Uterus	3 (0,7)	1 (0,5)	1,000
Kalp	2 (0,4)	1 (0,5)	1,000
Orbita	1 (0,2)	3 (1,5)	0,089
Vajen	1 (0,2)	1 (0,5)	0,520
LDH $>1 \times NÜS$	242 (52,6)	121 (59,3)	0,109
Uluslararası prognostik indeks			
Düşük risk (0-1 puan)	206 (44,8)	65 (31,9)	<0,001
Düşük-orta risk (2 puan)	115 (25)	50 (24,5)	
Orta-yüksek risk (3 puan)	92 (20)	44 (21,6)	
Yüksek risk (4-5 puan)	47 (10,2)	45 (22,1)	

*Ortanca (min-maks) ile ifade edilmiştir. ECOG-PS: "Eastern Cooperative Oncology Group" - Performans Statüsü, LDH: laktat dehidrogenaz, NÜS: normalin üst sınırı, SS: standart sapma.

4.2.Hastaların sağkalım sonuçları

Derivasyon kohortunda ortalama 17,2 (0,1-167) aylık takip süresinde 91 (%19,8) hasta öldü. Validasyon kohortunda ise ortalama 40,4 (0,3-104) aylık takipte ölen hasta sayısı 65 (%31,9) idi. İki yıllık ve 5 yıllık GS oranları derivasyon kohortunda sırası ile, %78,9 (%95 GA: 74,6-83,2) ve %74,7 (%95 GA: 69,8-79,6); validasyon kohortunda ise %78 (%95 GA:72,3-83,7) ve %68,3 (%95 GA: 61,3-75,3) saptandı (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Derivasyon (a) ve validasyon (b) kohortları genel sağkalım Kaplan Meier eğrileri.

4.3.Hastaların SSS nüksü gelişme oranları ve lokalizasyonları

İzlemde SSS nüksü gelişme oranları her iki kohortta benzerdi (derivasyon: %6,7; validasyon: %6,4; $p=0,861$). SSS nüksü gelişen hastaların tamamı ele alındığında ($n=44$), tanıdan SSS nüksüne kadar geçen ortalama süre 9,3 (2,4-85,7) ay bulundu.

4.4.Derivasyon kohortunda SSS tutulumu risk faktörleri

Tekdeğişkenli analizlerde erkek cinsiyet ($p=0,469$) ve >60 yaş ($p=0,355$) SSS nüksü üzerinde etkili bulunmazken, ECOG-PS ≥ 2 olması ($p<0,001$), evre III/IV hastalık ($p<0,001$), ≥ 2 ektranodal alan tutulumu ($p<0,001$), LDH'nin normalden yüksek olması ($p=0,007$) ve IPI puanı artışının ($p<0,001$) SSS nüks riskini artırdığı görüldü. Ektranodal tutulum bölgeleri ayrıca incelendiğinde, kemik/kemik iliği, pankreas, kas/yumuşak doku, böbrek, adrenal bez ve meme tutulumlarının SSS

nüksü ile ilişkili olduğu saptandı. Çokdeğişkenli analizde ECOG-PS ≥ 2 olması (HR: 5,7; p=0,001), ≥ 2 ektranodal alan (HR: 3,5; p=0,025), kas/yumuşak doku (HR: 11,4; p<0,001), böbrek (HR: 6,9; p=0,001), adrenal bez (HR: 5,4; p=0,001) ve meme (HR: 23,4; p<0,001) tutulumlarının SSS nüksü için bağımsız öngördürücüler olduğu ortaya konuldu (Tablo 4.2.)



Tablo 4.2. Derivasyon kohortunda SSS nüksü için risk faktörleri- tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analizi (n=460).

Parametreler	Tekdeğişkenli analiz			Çokdeğişkenli analiz		
	HR	%95 GA	<i>p</i> değeri	HR	%95 GA	<i>p</i> değeri
Erkek cinsiyet	0,770	0,379-1,563	0,469	-	-	-
>60 yaş	1,417	0,677-2,965	0,355	-	-	-
ECOG-PS \geq 2	8,570	3,816-19,25	<0,001	5,734	2,062-15,94	0,001
Evre III/IV	4,146	1,718-9,652	<0,001	0,753	0,249-2,272	0,614
Ekstranodal alan \geq 2	10,58	4,958-22,57	<0,001	3,464	1,173-10,23	0,025
Ekstranodal tutulum bölgeleri						
Mide	0,802	0,280-2,292	0,680	-	-	-
Kemik/kemik iliği	3,232	1,482-7,049	0,003	0,755	0,252-2,264	0,616
Akciğer	2,801	0,980-8,011	0,055	-	-	-
Karaciğer	2,522	0,880-7,226	0,085	-	-	-
Pankreas	3,736	1,302-10,72	0,014	1,990	0,606-6,536	0,257
Nazal pasaj/nazofarinks	0,046	0,001-81,33	0,420	-	-	-
Kolon	1,840	0,439-7,718	0,405	-	-	-
İnce bağırsak	3,713	0,879-15,67	0,074	-	-	-
Kas/yumuşak doku	10,24	4,370-23,99	<0,001	11,41	3,656-35,64	<0,001
Böbrek	7,514	2,880-19,60	<0,001	6,893	2,176-21,84	0,001
Adrenal bez	12,39	5,306-28,92	<0,001	5,441	2,075-14,27	0,001
Cilt	3,126	0,743-13,15	0,120	-	-	-
Meme	13,202	4,483-38,88	<0,001	23,37	7,220-96,28	<0,001
Paranasal sinüs/orbita	2,472	0,336-18,19	0,374	-	-	-
LDH >1 x NÜS	2,890	1,328-6,291	0,007	2,203	0,826-5,874	0,114
IPI puanı	2,502	1,838-3,405	<0,001	-	-	-

ECOG-PS: “Eastern Cooperative Oncology Group” - Performans Statüsü, GA: güven aralığı, HR: “hazard ratio” - tehlike oranı, IPI: “international prognostic index”, LDH: laktat dehidrogenaz, NÜS: normalin üst sınırı.

4.5. Model geliştirme

Klinik pratikte kolay uygulanabilir model geliştirmek amacıyla çokdeğişkenli analizde bağımsız etkileri gösterilen ektranodal tutulum yerleri (kas/yumuşak doku, böbrek, adrenal bez ve meme) “riskli ektranodal alanlar” olarak tanımlandı. Modele dahil edilecek parametreler çokdeğişkenli analizde geriye doğru adımsal olabilirlik oranı (“backward stepwise likelihood ratio”) yöntemi ile belirlendi. Sonuç olarak, ≥ 2 ektranodal alan tutulumu, ECOG-PS ≥ 2 olması ve en az 1 riskli ektranodal alan tutulumundan oluşan risk modeli geliştirildi (Omnibus testi: $-2 \log\text{-olasılık}=256,1$; $\chi^2=91,2$; $p<0,001$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Derivasyon kohortunda SSS nüksü için risk modeli ($n=460$).

Parametreler	B	HR	%95 GA	<i>p</i> değeri
Ektranodal alan ≥ 2	1,151	3,161	1,402-7,125	0,006
ECOG-PS ≥ 2	1,963	7,122	3,067-16,54	<0,001
Riskli ektranodal alan	2,706	14,963	6,579-34,03	<0,001

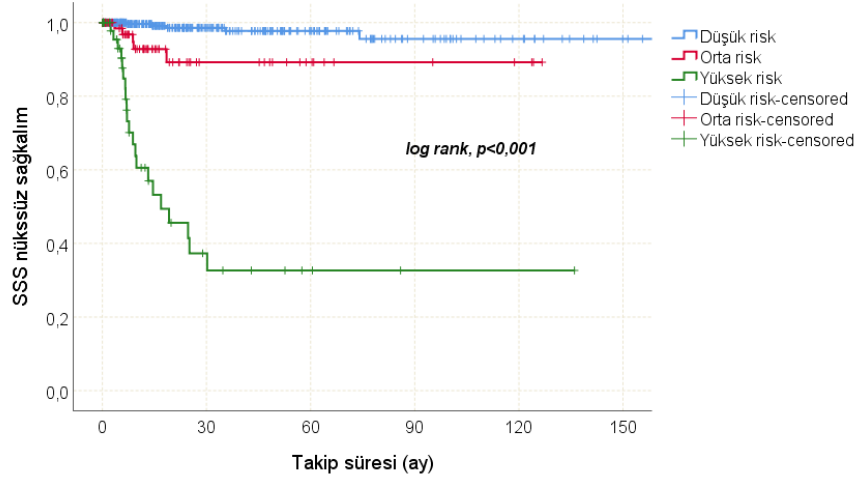
B: regresyon katsayısı. ECOG-PS: “Eastern Cooperative Oncology Group” - Performans Statusu, GA: güven aralığı, HR: “hazard ratio” - tehlike oranı.

Geliştirilen risk modelinin istatistiksel performansını test etmek amacıyla Framingham Kalp Çalışması puan sistemine esaslanarak risk skoru hesaplandı. Modele dahil olan parametrelerin regresyon katsayıları (β) aralarından en düşük olanına bölünerek tam sayıya yuvarlandı. Buna göre, ≥ 2 ektranodal alan tutulumu 1 puan, ECOG-PS ≥ 2 olması 2 puan ve riskli ektranodal alan tutulumu 2 puan olarak skorlandı. Risk parametrelerine sahip olunmaması halinde ise toplam puana her parametre için 0 eklendi.

$$\text{Risk skoru} = 1 \times (\text{Ektranodal alan} \geq 2; \text{ var ise } 1, \text{ yok ise } 0) + 2 \times (\text{ECOG-PS} \geq 2; \text{ var ise } 1, \text{ yok ise } 0) + 2 \times (\text{Riskli ektranodal alan}; \text{ var ise } 1, \text{ yok ise } 0)$$

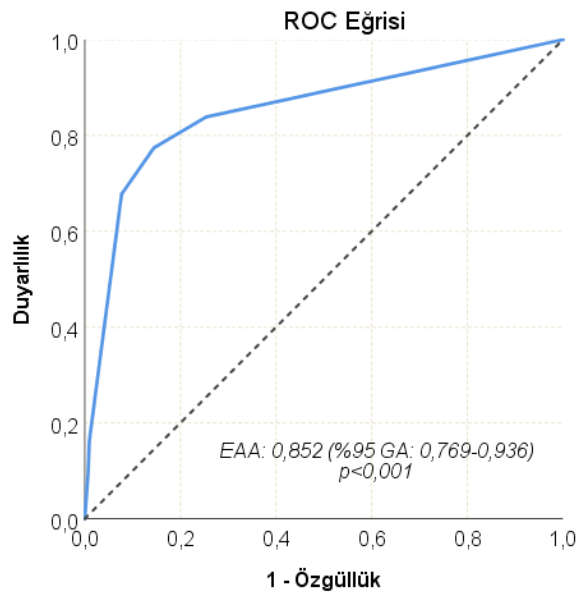
Derivasyon kohortunda risk skoru; 325 (%70,7) hastada 0 puan, 49 (%10,7) hastada 1 puan, 32 (%7) hastada 2 puan, 45 (%9,8) hastada 3 puan, 3 (%0,7) hastada 4 puan, 6 (%1,3) hastada 5 puan olarak hesaplandı. Klinik uygulamada kolaylık sağlanması için 0 puan “düşük risk”, 1 ve 2 puan “orta risk”, 3,4 ve 5 puan ise

“yüksek risk” olarak tanımlandı. İzlemede SSS nüksü gelişme oranları düşük risk grubunda %1,5 (5/325), orta risk grubunda %6,2 (5/81), yüksek risk grubunda ise %38,9 (21/54) saptandı (Şekil 4.6.).



Şekil 4.6. Derivasyon kohortunda risk gruplarına göre SSS nüksüz sağkalım.

Geliştirilen risk skorunun SSS nüksünü öngördürücü özelliği ROC analizi ile incelendi. Eğri altındaki alan 0,852 (%95 GA: 0,769-0,936) olup, modelin anlamlı prediktif özelliğe sahip olduğu gösterildi (Şekil 4.7.). Yüksek risk kategorisinin (≥ 3 puan) SSS nüksünü tanımada duyarlılığı %67,7; özgüllüğü ise %92,3 saptandı.

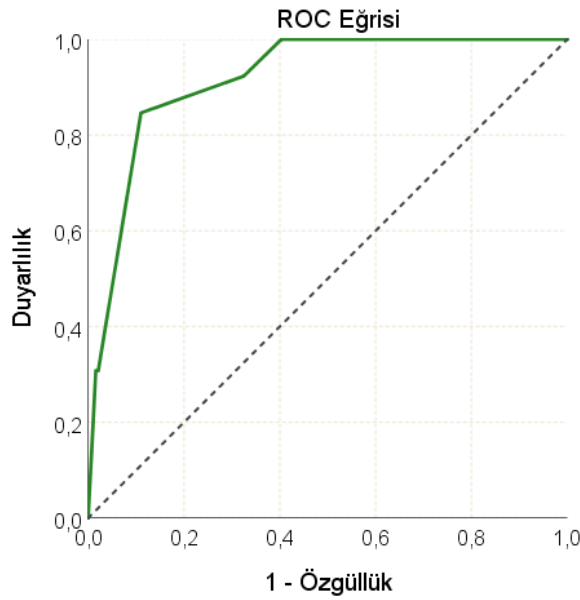


Şekil 4.7. Geliştirilen risk puanının derivasyon kohortunda SSS nüksünü öngördürücü özelliği – ROC analizi.

4.6. Model validasyonu

Validasyon kohortunda tekdeğişkenli analizlerde ECOG-PS ≥ 2 olması ($p < 0,001$), ≥ 2 ektranodal alan ($p < 0,001$), karaciğer ($p = 0,009$), paranazal sinüs/orbita ($p = 0,019$), böbrek/adrenal bez ($p < 0,001$), pankreas ($p < 0,001$) ve kas/yumuşak doku ($p < 0,001$) tutulumu, LDH'ın normalden yüksek olması ($p = 0,032$) ve IPI puanı artışı ($p < 0,001$) SSS nüksü ile ilişkili bulundu. Çokdeğişkenli analizde ECOG-PS ≥ 2 olması ($p = 0,029$), ≥ 2 ektranodal alan ($p = 0,045$), karaciğer ($p = 0,003$), paranazal sinüs/orbita ($p = 0,001$), böbrek/adrenal bez ($p = 0,006$), pankreas ($p < 0,001$) ve kas/yumuşak doku ($p < 0,001$) tutulumunun SSS nüksü için bağımsız öngördürücüler olduğu gösterildi (Tablo 4.4.).

Geliştirilen yeni risk skorunun validasyon kohortunda SSS nüksünü öngördürücü özelliği ROC analizi ile incelendi. Eğri altındaki alan 0,918 (%95GA: 0,858-0,978) olup, modelin anlamlı prediktif özelliğe sahip olduğu gösterildi ($p < 0,001$, Şekil 4.8.). Yüksek risk kategorisinin (≥ 3 puan) SSS nüksünü tanımada duyarlılığı %84,6; özgüllüğü ise %89 saptandı.



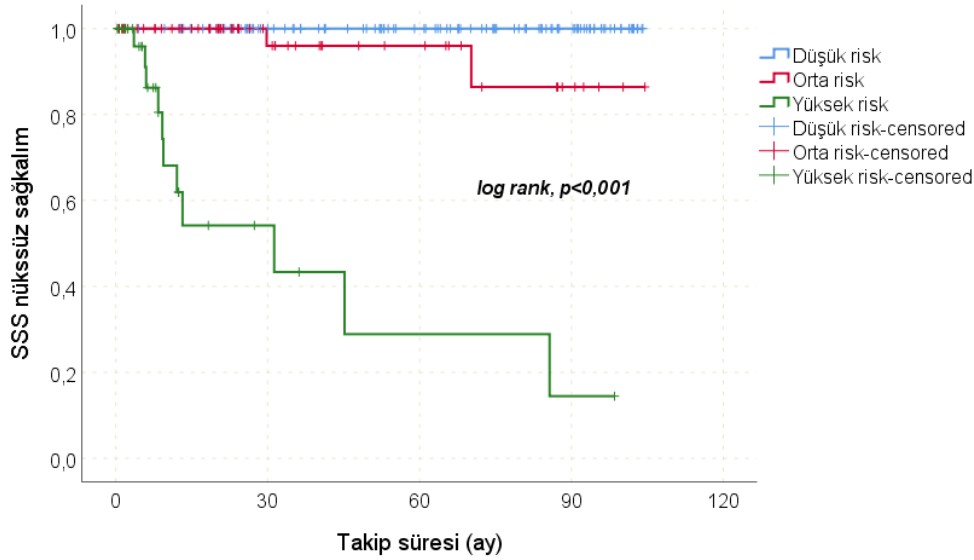
Şekil 4.8. Geliştirilen risk puanının validasyon kohortunda SSS nüksünü öngördürücü özelliği – ROC analizi.

Tablo 4.4. Validasyon kohortunda SSS nüksü için risk faktörleri- tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analizi (n=204).

Parametreler	Tekdeğişkenli analiz			Çokdeğişkenli analiz		
	HR	%95 GA	<i>p</i> değeri	HR	%95 GA	<i>p</i> değeri
Erkek cinsiyet	0,615	0,201-1,881	0,394	-	-	-
Yaş >60	0,867	0,283-2,657	0,802	-	-	-
ECOG-PS ≥ 2	10,99	3,284-36,79	<0,001	7,064	1,221-40,89	0,029
Evre III/IV	7,528	0,978-57,92	0,053	-	-	-
Ekstranodal alan ≥ 2	66,56	8,629-513,9	<0,001	12,76	1,057-153,9	0,045
Ekstranodal tutulum bölgeleri						
Kemik/kemik iliği	1,542	0,504-4,718	0,448	-	-	-
Mide	2,189	0,477-10,04	0,313	-	-	-
Akciğer	3,370	0,740-15,34	0,116	-	-	-
Karaciğer	5,604	1,530-20,52	0,009	59,32	3,963-887	0,003
İnce bağırsak	1,960	0,252-15,27	0,520	-	-	-
Paranasal sinus/orbita	6,136	1,345-27,99	0,019	363,9	12,19-1086	0,001
Böbrek/adrenal bez	28,23	9,318-85,54	<0,001	22,23	2,447-201	0,006
Pankreas	41,98	9,586-183,8	<0,001	360,6	16,66-7801	<0,001
Testis	0,048	0,001-171,6	0,693	-	-	-
Kas/yumuşak doku	29,00	7,301-115,2	<0,001	17,83	1,942-163,7	0,011
Cilt/ciltaltı	0,049	0,001-535,1	0,816	-	-	-
LDH >1 x NÜS	5,210	1,152-23,57	0,032	1,270	0,144-11,17	0,829
IPI puanı	4,233	2,348-7,630	<0,001	-	-	-

ECOG-PS: “Eastern Cooperative Oncology Group” - Performans Statüsü, GA: güven aralığı, HR: “hazard ratio” - tehlike oranı, IPI: “international prognostic index”, LDH: laktat dehidrogenaz, NÜS: normalin üst sınırı.

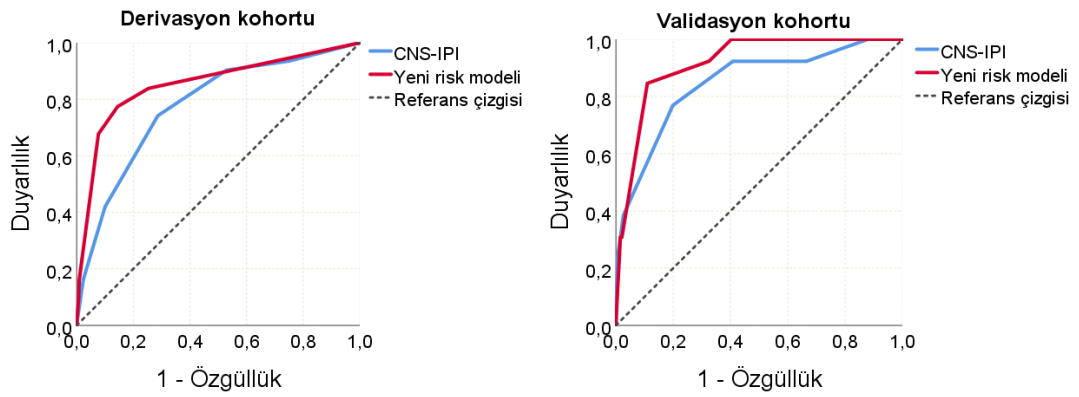
Geliştirilen risk modeline göre, validasyon kohortunda 114 (%55,9) hasta düşük risk, 58 (%28,4) hasta orta risk, 32 (%15,7) hasta ise yüksek riskli hastalığa sahipti. İzlemde SSS nüksü gelişme oranları düşük risk grubunda %0; orta risk grubunda %3,4 (2/58); yüksek risk grubunda ise %34,4 (11/32) saptandı (Şekil 4.9.).



Şekil 4.9. Validasyon kohortunda risk gruplarına göre SSS nüksüz sağkalım.

4.7.Yeni modelin CNS-IPI ile karşılaştırılması

Hastalar daha önce literatürde tanımlanmış CNS-IPI risk skoruna göre değerlendirildi. CNS-IPI skoru hesaplanması basit bir formül olup, böbrek ve/veya adrenal bez tutulumu varlığında standart IPI puanına 1 puan eklenmesi ile elde edilmektedir. Çalışmamızda, derivasyon ve validasyon kohortlarına dahil edilen hastaların ortanca CNS-IPI skorları sırası ile 2 (0-5) ve 2 (0-6) idi. Her iki kohortta CNS-IPI ve yeni risk modeli ROC analizi yöntemi ile karşılaştırıldı. Derivasyon kohortunda elde edilen eğri altındaki alan CNS-IPI skoru için 0,777 (%95GA: 0,691-0,862), yeni risk modeli için 0,852 (%95 GA: 0,769-0,936) bulundu. Validasyon kohortunda ise eğri altındaki alan CNS-IPI skoru için 0,848 (%95GA: 0,731-0,964) iken, yeni risk modeli için 0,918 (%95GA: 0,858-0,978) saptandı (Şekil 4.10.)



Şekil 4.10. Çalışma kohortlarında CNS-IPI ve yeni risk modelinin SSS nüksünü öngördürücü özelliklerinin karşılaştırılması - ROC analizi.

Ayrıca, çalışma hastalarının tamamı ele alınarak (n=664) CNS-IPI ve yeni risk modelinin SSS nüks riskini öngördürücü özellikleri çokdeğişkenli Cox regresyon analizi ile araştırıldı. Yeni risk modelinin (HR: 2,702; %95GA: 1,926-3,79; p<0,001) CNS-IPI'ye göre (HR: 0,98; %95GA: 0,675-1,421; p=0,914) bağımsız prediktör olduğu ortaya konuldu.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda DBBHL hastalarında SSS nüksünü öngörmede, ≥ 2 ektranodal alan tutulumu, ECOG-PS ≥ 2 olması ve en az 1 riskli ektranodal alan tutulumundan oluşan yeni risk modeli geliştirilerek temporal yöntemle valide edildi. Risk skorunun ≥ 3 olmasının SSS nüksünü tanımada yüksek özgüllüğe sahip olduğu gösterildi.

Literatürde DBBHL hastalarında SSS nüksü için risk faktörlerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada 60 yaş üstü DBBHL hastalarında standart IPI faktörlerinin SSS nüksü için öngördürücü olabileceği öne sürülmüştür (1). Fonseca R. ve ark. (53) tarafından bildirilen bir seride 62 testiküler lenfoma hastasının 13'ünde izlemde SSS nüksü gelişmiş, testis tutulumunun SSS nüksü ile ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiştir. Başka bir çalışmada ise lokalize primer meme lenfoma hastalarında SSS nüks riskinde artış olduğu gösterilmiştir (54). Takip eden çalışmalarda kemik, kemik iliği, böbrek, adrenal bez, testis, meme, paranasal sinüs ve orbita tutulumları SSS nüksü için riskli alanlar olarak tanımlanmıştır (3). DBBHL hastalarında SSS nüksünü tahmin etmede en çok kabul gören model Norbert Schmitz ve ark. (5) tarafından 2016 yılında bildirilen risk modelidir. CNS-IPI olarak tanımlanan bu model, standart IPI faktörlerine ek olarak böbrek ve/veya adrenal bez tutulumunu puanlamaktadır. Modelin geliştirildiği kohortta, çokdeğişkenli analizde cilt tutulumu da bağımsız prediktör olarak saptanmasına rağmen, klinik detaylara ulaşamaması nedeniyle nihai modele eklenmemiştir. CNS-IPI modelinin valide edildiği kohortta ise, çokdeğişkenli analizde sadece LDH artışı ve ≥ 2 ektranodal alan tutulumu bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. CNS-IPI pratikte kolay uygulanabilen, eksternal valide edilmiş model olmasına rağmen yüksek riskli hastaların tamamını kapsamaz ve özgüllüğü düşüktür. Çalışmamızda geliştirilen yeni risk modeline göre her iki kohortta yüksek riskli grupta %30'dan fazla hastada SSS nüksü gelişmiş, modelin özgüllüğü %90'a ulaşmıştır.

Çalışmamızda dikkat çekilmek istenen önemli bir husus, riskli ektranodal alan kavramıdır. Çalışmalarda farklı ektranodal tutulum bölgeleri riskli bölgeler olarak tanımlanmaktadır (3, 35, 38). Hastalık seyrinde SSS nüksüne nadir rastlanması ve çalışmalarda kısıtlı hasta sayıları uyumsuz verilerin kaynağı olarak gösterilebilir. Bununla birlikte, riskli ektranodal bölgelerin SSS nüksü ile ilişkili

olduğu aşıkardır. Standart IPI risk faktörleri hastalık prognozunu ve genel sağkalımı öngörmeye oldukça başarılı bir model oluştursa da, SSS nüksü özgün patogenetik mekanizmaları nedeniyle farklılık gösterebilir. Nitekim, son yıllarda SSS nüksüne yönelik yapılan çalışmalar patolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik faktörlere odaklanmıştır. 2016 yılında R-CHOP ile tedavi edilen 428 DBBHL hastasında yapılan bir araştırmada MYC ve BCL2 dual ekspresyonunun SSS nüksü için bağımsız öngördürücü olduğu bildirilmiştir (55). 2019 yılında yapılan başka bir çalışmada ise bu bulgu doğrulanmamış, GCB hücre kökeninin SSS nüks riskini artırıcı bağımsız faktör olduğu öne sürülmüştür (7). Thomas A. Ollila ve ark. tarafından 2021 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada 26 hastaya ileri nesil DNA dizileme analizi yapılmış ve bu grupta en sık rastlanan gen mutasyonlarının *PIMI*, *MYD88* ve *KMT2D* olduğu ortaya konulmuştur (8). Çalışmada DBBHL MCD alt tipine sahip hastalarda referans kohorta göre SSS nüks riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%38 ve %8, p=0.003).

Temporal valide edilmiş yüksek özgüllüğe sahip model ortaya koymasına rağmen, çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki, çalışmanın retrospektif tasarımıdır. Diğer kısıtlı yönü ise eksik veriler nedeniyle patoloji, immünohistokimya ve moleküler test sonuçlarının çalışmaya dahil edilmemesidir. Ayrıca, intratekal profilaksi uygulanan net hasta sayısına ve profilaksi içeriğine ulaşılamaması diğer kısıtlılıklar olarak sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, DBBHL hastalarında tanıda kötü performans skoru, birden fazla ekstranodal tutulum ve böbrek, adrenal bez, kas, yumuşak doku, meme, karaciğer, pankreas, paranasal sinüs ve orbita gibi riskli alan tutulumları izlemde SSS nüksü riskini artırmaktadır. Çalışmamızda bu hastalarda SSS nüksünü öngördürücü yüksek özgüllüğe sahip yeni model geliştirilmiş ve temporal hasta kohortu ile valide edilmiştir. Bu alanda, özgün patogenetik mekanizmalara odaklanan, prospektif moleküler genetik çalışmalara gereksinim vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Feugier P, Virion JM, Tilly H, Haioun C, Marit G, Macro M, et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol.* 2004;15(1):129-33.
2. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, Wong Doo N, Soussain C, Choquet S, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood.* 2022;139(16):2499-511.
3. Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(10):2228-40.
4. Ludmir EB, Milgrom SA, Pinnix CC, Gunther JR, Westin J, Oki Y, et al. Primary breast diffuse large B-cell lymphoma: treatment strategies and patterns of failure. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(12):2896-903.
5. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3150-6.
6. Solis-Armenta R, Cacho-Diaz B, Gutierrez-Hernandez O, Candelaria-Hernandez M. Central Nervous System International Prognostic Index Impacts Overall Survival in Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated with R-Chop in a third Level Cancer Center from Mexico: A Survey of 642 Patients. *Rev Invest Clin.* 2021;73(4):231-7.
7. Klanova M, Sehn LH, Bence-Bruckler I, Cavallo F, Jin J, Martelli M, et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood.* 2019;133(9):919-26.
8. Ollila TA, Kurt H, Waroich J, Vatkevich J, Sturtevant A, Patel NR, et al. Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2021;137(8):1120-4.

9. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1396-407.
10. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
11. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol*. 2015;90(9):790-5.
12. Rodrigues-Fernandes CI, Martins-Chaves RR, Vitorio JG, Duarte-Andrade FF, Pereira T, Soares CD, et al. The altered metabolic pathways of diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. *Leuk Lymphoma*. 2023:1-11.
13. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-11.
14. Barraclough A, Hawkes E, Sehn LH, Smith SM. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2023.
15. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2848-56.
16. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87.
17. Cerhan JR, Krickler A, Paltiel O, Flowers CR, Wang SS, Monnereau A, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(48):15-25.
18. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-58.

19. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
20. Project TIN-HsLPP. A Predictive Model For Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14).
21. Lu CS, Chen JH, Huang TC, Wu YY, Chang PY, Dai MS, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: sites of extranodal involvement are a stronger prognostic indicator than number of extranodal sites in the rituximab era. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(7):2047-55.
22. Edge SB. *AJCC CANCER STAGING MANUAL*: Springer; 2010.
23. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Am J Hematol*. 2014;89(3):310-4.
24. Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(8):38.
25. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, Hansen JW, Sehn LH, Wilson D, et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2015;90(11):1041-6.
26. King RL, Goodlad JR, Calaminici M, Dotlic S, Montes-Moreno S, Oshlies I, et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. *Virchows Arch*. 2020;476(5):647-65.
27. Alame M, Cornillot E, Cacheux V, Rigau V, Costes-Martineau V, Lacheretz-Szablewski V, et al. The immune contexture of primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma associates with patient survival and specific cell signaling. *Theranostics*. 2021;11(8):3565-79.
28. Brunn A, Nagel I, Montesinos-Rongen M, Klapper W, Vater I, Paulus W, et al. Frequent triple-hit expression of MYC, BCL2, and BCL6 in primary lymphoma of the central nervous system and absence of a favorable

MYC(low)BCL2 (low) subgroup may underlie the inferior prognosis as compared to systemic diffuse large B cell lymphomas. *Acta Neuropathol.* 2013;126(4):603-5.

29. Chapuy B, Roemer MG, Stewart C, Tan Y, Abo RP, Zhang L, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood.* 2016;127(7):869-81.

30. Zahid MF, Khan N, Hashmi SK, Kizilbash SH, Barta SK. Central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2016;97(2):108-20.

31. Bobillo S, Khwaja J, Ferreri AJM, Cwynarski K. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica.* 2023;108(3):673-89.

32. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol.* 2010;21(5):1046-52.

33. Cabannes-Hamy A, Peyrade F, Jardin F, Emile JF, Delwail V, Mounier N, et al. Central nervous system relapse in patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of two LYSA studies. *Cancer Med.* 2018;7(3):539-48.

34. Benevolo G, Stacchini A, Spina M, Ferreri AJ, Arras M, Bellio L, et al. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood.* 2012;120(16):3222-8.

35. McMillan A, Ardeshtna KM, Cwynarski K, Lyttelton M, McKay P, Montoto S, et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2013;163(2):168-81.

36. da Rocha TM, Sergio Costa F, Pinto MS, da Silva IC, Paes RP, Chiattonne CS. Secondary infiltration of the central nervous system in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(4):256-62.

37. El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma:

An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur J Cancer*. 2017;75:195-203.

38. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, Masaki Y, et al. The standard international prognostic index for predicting the risk of CNS involvement in DLBCL without specific prophylaxis. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):97-104.

39. Xu-Monette ZY, Tu M, Jabbar KJ, Cao X, Tzankov A, Visco C, et al. Clinical and biological significance of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma in Western countries. *Oncotarget*. 2015;6(8).

40. Qin Y, Qiu T, Xie Z, Chen X, Liu P, Yang J, et al. MYD88(L265P) and MYD88(other) variants show different molecular characteristics and prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(11):8483-94.

41. Eyre TA, Savage KJ, Cheah CY, El-Galaly TC, Lewis KL, McKay P, et al. CNS prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2022;23(9):e416-e26.

42. B-Cell Lymphomas. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2023;Version 5.

43. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1072-9.

44. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzoni M, Citterio G, Foppoli M, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2015;168(5):654-62.

45. Kansara R. Central Nervous System Prophylaxis Strategies in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(11):52.

46. Orellana-Noia V, Abousaud A. Secondary Central Nervous System Lymphoma: Updates in Treatment and Prophylaxis Strategies. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(10):1443-56.

47. Qualls D, Abramson JS. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(1):25-34.
48. El-Khouly FE, van Vuurden DG, Stroink T, Hulleman E, Kaspers GJL, Hendrikse NH, et al. Effective Drug Delivery in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Theoretical Model to Identify Potential Candidates. *Front Oncol*. 2017;7:254.
49. Korfel A. A focus on pharmacotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):559-62.
50. Ferreri AJ, Licata G, Foppoli M, Corazzelli G, Zucca E, Stelitano C, et al. Clinical relevance of the dose of cytarabine in the upfront treatment of primary CNS lymphomas with methotrexate-cytarabine combination. *Oncologist*. 2011;16(3):336-41.
51. Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, Widemann BC, Butman JA, Schmitz R, et al. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Cell*. 2017;31(6):833-43 e5.
52. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004;23(10):1631-60.
53. Fonseca R, Habermann TM, J P Colgan, B P O'Neill, W L White, T E Witzig, et al. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer* 2000;88:154-61.
54. Gholam D, Bibeau F, El Weshi A, Bosq J, Ribrag V. Primary breast lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(7):1173-8.
55. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, Sehn LH, Villa D, Kansara R, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*. 2016;127(18):2182-8.