

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA IPI,
R-IPI VE NCCN-IPI SKORLAMA SİSTEMLERİNİN PROGNOZ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Eda ULUSOY

TRABZON 2019

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA IPI,
R-IPI VE NCCN-IPI SKORLAMA SİSTEMLERİNİN PROGNOZ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Eda ULUSOY

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Nergiz ERKUT

TRABZON 2019

ÖZET

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) Hodgkin dışı lenfomaların (HDL) yaklaşık olarak %30–40'ını oluşturmaktadır. HDL'lerde prognozu etkileyebilecek klinik, laboratuvar, biyolojik ve genetik birçok faktör tanımlanmış olup bu çalışmada DBBHL'li hastalarda International Prognostic Index (IPI), Revize edilmiş International Prognostic Index (R-IPI) ve National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) skorumlarının prognoz üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na 2008-2017 yılları arasında başvurmuş ve tedavi almış DBBHL tanılı 100 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), serum laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), hemoglobin, lökosit, trombosit değerleri, B semptom varlığı, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru, Ann-Arbor evresi, tomografileri, kemik iliği ve ektranodal tutulumu, kemik iliği nakil durumu, tam yanıt (TY), parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH), hastalıksız ve genel sağkalım durumları, aldığı tedaviler incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların 41'i (%41) kadın, 59'u (%59) erkekti. Olguların yaş aralığı 18-82 yıl olup, yaş ortalaması 57 yıl olarak saptandı. IPI skorumlarına göre 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %88, %75, %54, %53 iken hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %71, %41, %70, %53 olarak bulundu. R-IPI skorumlarına göre 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %95, %77, %53 iken hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %82, %54, %65 olarak bulundu. NCCN-IPI skorumlarına göre 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92, %83, %60, %37 iken hastalıksız sağkalım oranları %82, %66, %53, %37 şeklinde bulundu. 3 yıllık genel sağkalım oranları IPI, R-IPI, NCCN-IPI skorumlarında gruplara göre anlamlı iken, hastalıksız sağkalım oranları sadece NCCN-IPI skorumlarında anlamlı bulundu. NCCN-IPI skorumlarının genel ve hastalıksız sağkalımı özellikle de yüksek risk grubunu belirlemede daha başarılı olduğu düşünüldü.

SUMMARY

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) accounts for approximately 30-40% of non-Hodgkin's lymphomas (NHL). There are many clinical, laboratory, biological and genetic factors that can affect prognosis in NHLs and the aim of this study is to evaluate the effect of International Prognostic Index (IPI), Revized International Prognostic Index (R-IPI) and National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) scoring systems on prognosis in patients with DLBCL.

A retrospective analysis of 100 patients with DLBCL who applied to Karadeniz Technical University Medical Faculty Hematology Department between the years of 2008-2017. Demographic characteristics of patients at the time of diagnosis (age, gender), serum lactate dehydrogenase (LDH), albumin, creatinine, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), hemoglobin, leukocyte, platelet values, B symptoms presence, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, Ann-Arbor stage, imaging, bone marrow and extranodal involvement, bone marrow transplantation status, complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), disease-free and overall survival (OS) conditions and treatments were examined.

41 (41%) of the patients were female and 59 (59%) were male. The age range of the patients was 18-82 years and the mean age was 57 years. The 3-year overall survival rates were 88%, 75%, 54% and 53%, respectively, and the disease-free survival rates were 71%, 41%, 70% and 53%, respectively for IPI score. The 3-year overall survival rates were 95%, 77% and 53%, respectively, and the disease-free survival rates were 82%, 54% and 65%, respectively for the R-IPI score. The 3-year survival rates were 92%, 83%, 60%, 37%, and the disease-free survival rates were 82%, 66%, 53% and 37%, respectively, for to the NCCN-IPI score. The 3-year overall survival rates were significant in IPI, R-IPI, NCCN-IPI scoring systems, while disease-free survival rates were significant only in the NCCN-IPI scoring system. The NCCN-IPI scoring system was thought to be more successful in determining overall and disease-free survival, especially in the high-risk group.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji.....	3
2.1.3. Patobiyoloji ve Sınıflandırma	3
2.1.4. Klinik Özellikler	6
2.1.5. Tanı ve Evreleme	7
2.1.6. Prognoz	6
2.1.6.1. Prognostik İndeksler: International Prognostic Index (IPI) Skorlama Sistemi	9
2.1.6.2. Prognostik İndeksler: Rituksimab Sonrası Revize Edilmiş International Prognostic Index (R-IPI) Skorlama Sistemi	11
2.1.6.3. Prognostik İndeksler: National Comprehensive Cancer Network-IPI (NCCN-IPI) Skorlama Sistemi	12
2.1.6.4. Prognostik İndeksler: Diğer Prognostik Faktörler.....	13
2.1.7. Tedavi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR LİSTESİ

ABH	: Aktive B hücre benzeri
AHKHN	: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
AIDS	: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BCCA	: British Columbia Cancer Agency
BEAM	: Karmustin, etoposid, sitozin arabinozid, melfalan
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CEOP	: Siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon
CEPP	: Siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon
CHOP	: Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
CRP	: C reaktif protein
DBBHL	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DHAP	: Deksametazon, sitozin arabinozid, sisplatin
DHL	: Double-hit lenfoma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein Barr virüs
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EPOCH	: Etoposide, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin
GDP	: Gempitabin, deksametazon, sisplatin
GEP	: Gen ekspresyon profili
GİS	: Gastrointestinal sistem
GMBH	: Germinal merkez B hücre benzeri
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	: Hodgkin dışı lenfoma
HHV-8	: Human herpesvirus-8
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
ICE	: İfosfamid, karboplatin, etoposid
Ig	: İmmünoglobülin

IPI	: International Prognostic Index
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDİ	: Transfers çapının en uzun lümü
MR	: Manyetik rezonans
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
OKHN	: Otolog kök hücre nakli
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PH	: Progresif hastalık
PPD	: Dikey apı arpımı
PY	: Parsiyel yanıt
R	: Rituksimab
R-CHOP	: Rituksimab-siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
R-IPI	: Revize edilmiş International Prognostic Index
RT	: Radyoterapi
SDİ	: En kısa dikey izgi
SH	: Stabil hastalık
SPD	: Dikey çapları toplamı
SSS	: Santral sinir sisemi
THL	: Triple-hit lenfoma
TY	: Tam yanıt

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	DSÖ 2016 DBBHL sınıflaması.....	5
Tablo 2.	Ann-Arbor evreleme sistemi	8
Tablo 3.	Lugano evreleme sistemi.....	9
Tablo 4.	International Prognostic Index (IPI) Skorlama sistemi.....	10
Tablo 5.	International Prognostic Index (IPI) Skorlama sisteminin prognoz üzerine etkisi	11
Tablo 6.	Revize edilmiş International Prognostic Index (R-IPI) Skorlama sistemi	11
Tablo 7.	Revize Edilmiş International Prognostic Index (R-IPI) Skorlama sisteminin prognoz üzerine etkisi.....	12
Tablo 8.	National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) Skorlama sistemi	12
Tablo 9.	National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) skorlaması sisteminin prognoz üzerine etkisi	13
Tablo 10.	Biyokimyasal parametrelerin kit isimleri ve normal değer aralığı.....	16
Tablo 11.	ECOG performans sistemi	17
Tablo 12.	Lugano gözden geçirilmiş yanıt ölçütleri.....	18
Tablo 13.	Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	20
Tablo 14.	Hastaların tanı anında laboratuvar değerleri	20
Tablo 15.	Hastaların tanı anında Ann-Arbor evreleme sistemine göre dağılımı.....	21
Tablo 16.	Ekstranodal tutulum özellikleri	21
Tablo 17.	Hastaların ECOG skoru, B semptomları ve LDH düzeyleri	22
Tablo 18.	Hastaların IPI skorlama sistemine göre dağılımları	22
Tablo 19.	Hastaların R-IPI skorlama sistemine göre dağılımları	23
Tablo 20.	Hastaların NCCN-IPI skorlama sistemine göre dağılımları.....	23
Tablo 21.	Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları.....	23
Tablo 22.	Hastaların tam yanıt sonrası relaps oranları	24
Tablo 23.	Hastaların takip sonrası son durumları	24
Tablo 24.	Prognostik faktörlerin ve klinik özelliklerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi	39

Tablo 25. Prognostik faktörlerin ve klinik özelliklerin çok değişkenli analiz sonuçları	39
Tablo 26. Prognostik skorlama sistemlerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi.....	44
Tablo 27. Prognostik skorlama sistemlerine göre 3 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları	45
Tablo 28. IPI skorlama sistemine göre hastaların tam yanıt ve relaps oranları.....	46
Tablo 29. R-IPI skorlama sistemine göre hastaların tam yanıt ve relaps oranları.....	46
Tablo 30. NCCN IPI skorlama sistemine göre hastaların tam yanıt ve relasp oranları	46



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Hans algoritması.....	5
Şekil 2.	Hastaların genel sağkalım grafiği.....	24
Şekil 3.	Hastaların hastalıksız sağkalım grafiği	25
Şekil 4.	Ann-Arbor evresine göre hastaların genel sağkalım grafiği	26
Şekil 5.	Ann-Arbor evresine göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği	26
Şekil 6.	Erken ve ileri evreye göre hastaların genel sağkalım grafiği.....	27
Şekil 7.	Erken ve ileri evreye göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği.....	28
Şekil 8.	Cinsiyete göre hastaların genel sağkalım grafiği	29
Şekil 9.	Cinsiyete göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği	29
Şekil 10.	Yaşa göre hastaların genel sağkalım grafiği	30
Şekil 11.	Genişletilmiş yaş dağılımına göre hastaların genel sağkalım grafiği.....	31
Şekil 12.	Yaşa göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği	31
Şekil 13.	Genişletilmiş yaş dağılımına göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği	32
Şekil 14.	LDH düzeyine göre hastaların genel sağkalım grafiği.....	33
Şekil 15.	LDH düzeyine göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği	33
Şekil 16.	B semptomlarına göre hastaların genel sağkalım grafiği.....	34
Şekil 17.	B semptomlarına göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği.....	35
Şekil 18.	Ekstranodal tutulumu göre hastaların genel sağkalım grafiği.....	36
Şekil 19.	Ekstranodal tutulumu göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği.....	36
Şekil 20.	ECOG performans skoruna göre hastaların genel sağkalım grafiği.....	37
Şekil 21.	ECOG performans skoruna göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği	38
Şekil 22.	IPI skora göre hastaların genel sağkalım grafiği.....	40
Şekil 23.	IPI skora göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği	41
Şekil 24.	R-IPI skora göre hastaların genel sağkalım grafiği.....	42
Şekil 25.	R-IPI skora göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği	42
Şekil 26.	NCCN-IPI skora göre hastaların sağkalım grafiği.....	43
Şekil 27.	NCCN-IPI skora göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği.....	44

1. GİRİŞ

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) Hodgkin dışı lenfomaların (HDL) yaklaşık olarak %30–40'ını oluşturmaktadır (1). İnsidansı yılda 2.9/100.000 olup, yaşla birlikte artış göstermektedir. Erkeklerde daha sık gözlenip, vakaların yaklaşık %55'ini oluşturmaktadır (2). Pestisitler ve tarım ilaçları gibi çeşitli kimyasal maddeler, solid ve hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan alkilleyici ajanlar, immünsupresif durumlar (kalıtsal immün yetmezlikler, otoimmün hastalıklar, organ transplantasyonu), enfeksiyon ajanları (Epstein Barr virüsü (EBV), Human immün yetmezlik virüsü (HIV), Hepatit C virüsü (HCV), Human herpesvirus-8 (HHV-8), Helikobakter pylori), diğer lenfoma türlerinden dönüşüm (kronik lenfositik lösemi / küçük lenfositik lenfoma, foliküler lenfoma, marjinal zon lenfoma, nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma (HL) ve bazı kromozomal anomaliler etyolojik etkenler olarak öne sürülmüştür (3-5).

HDL'lerde prognozu etkileyebilecek klinik, laboratuvar, biyolojik ve genetik birçok faktör tanımlanmış ve 1993 yılında prognozu değerlendirmede International Prognostic Index (IPI) skorum sistemi oluşturulmuştur (6). Ann-Arbor evreleme sistemi sadece tutulu lenf nodu ya da organın lokalizasyonu ve sayısı ile ilişkili olup tümör yükünü göstermede başarısız olduğundan, IPI'nin sağkalımı belirlemede daha başarılı olduğu gösterilmiştir. IPI skoru; yaş, serum laktatdehidrogenaz (LDH) düzeyi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, Ann-Arbor evresi ve ektranodal tutulum varlığı kriterlerine göre değerlendirilmektedir (7).

Rituksimab sonrası dönemde revize edilmiş IPI (R-IPI) skorum sistemi geliştirilmiştir. Son zamanlarda IPI skorum sisteminin rituksimabdan sonra düşük ve yüksek risk gruplarını ayırt edebilme kapasitesi azaldığından dolayı National Comprehensive Cancer Network-IPI (NCCN-IPI) skorum sistemi oluşturulmuştur. NCCN-IPI skorum sisteminde IPI'den farklı olarak yaş aralığı ve LDH düzeyi derecelendirilmiş ve ektranodal tutulum sayısından ziyade ektranodal tutulan alan yeri kriterlere dahil edilmiştir. Yapılan çalışmalarda NCCN-IPI skorum sisteminin prognozu öngörmeye IPI ve R-IPI skorum sistemine üstün olduğu gösterilmiştir (8).

Bu alışmada KTÜ Tıp Fakóltesi Hematoloji Bilim Dalında takip edilen DBBHL'li hastalarda IPI, R-IPI ve NCCN-IPI skarlama sistemlerinin prognoz úzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DBBHL büyük ve anormal B hücrelerden oluşan klonal heterojen bir malignensidir. Klinik, biyolojik ve prognoz özellikleri açısından oldukça farklılıklar göstermektedir.

2.1.1. Epidemiyoloji

DBBHL HDL'nin %30–40'ını, agresif lenfomaların ise %80'inden fazlasını oluşturmaktadır (1). İnsidansı yılda 2.9/100.000 olup yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. 35-39 yaş arasında yılda 0.3/100.000 oranında izlenirken, 80-84 yaş arasında 26.4/100.000 oranında görülmektedir. Vakaların yaklaşık %55'i erkek olup, kadınlarda daha az sıklıkla izlenmektedir (2).

2.1.2. Etyoloji

DBBHL'nin gelişiminden pestisitler ve tarım ilaçları gibi çeşitli kimyasal maddeler, solid tümör ve hematolojik malignensilerin tedavisinde kullanılan alkilleyici ajanlar, kalıtsal immün yetmezlikler, otoimmün hastalıklar, organ transplantasyonu gibi immünsüpresif durumlar, EBV, HIV, HCV, HHV-8, Helikobakter pylori gibi enfeksiyon ajanları, kronik lenfositik lösemi / küçük lenfositik lenfoma, foliküler lenfoma, marjinal zon lenfoma, nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma gibi lenfoma türlerinden dönüşüm ve bazı kromozomal anomaliler suçlanmaktadır (3-5).

2.1.3. Patobiyoloji ve Sınıflandırma

DBBHL morfolojik olarak küçük bir lenfosit çekirdeğinin iki katı veya doku makrofajının çekirdeğinden daha büyük olan diffüz büyüme paterni göstermektedir. Patobiyolojisi oldukça farklı olup sentroblastik, immünoblastik ve anaplastik olmak

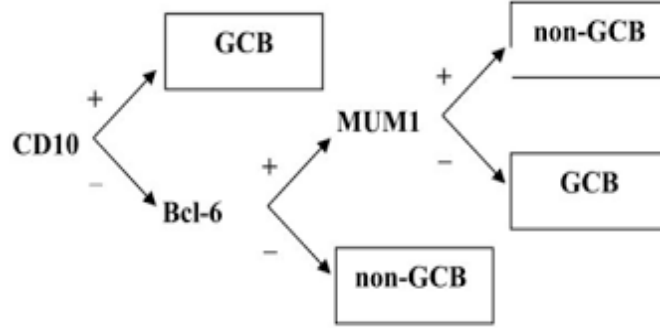
üzere farklı morfolojik varyantları mevcuttur (9). Sentroblastik varyant yuvarlak veya oval çekirdekli, veziküler kromatinli, çok sayıda periferik çekirdekçikli ve dar bazofilik sitoplazmadan oluşan geniş parçalanmamış hücrelerden oluşmaktadır. DBBHL'lerin yaklaşık %80'inde sentroblastik varyant izlenmekte olup, bazı vakalarda tümör monomorfik olup %90'dan fazla sentroblast içerirken, bazıları sentroblast, sentrosit ve immünoblastları beraber içerecek şekilde polimorfik özellik göstermektedir. İmmünoblastik varyant DBBHL'lerin yaklaşık %8-10'unda izlenmektedir. Bu varyant %90'dan fazla immünoblastlardan oluşan en kötü prognoza sahip tiptir. İmmünoblastlar belirgin çekirdekçikli, geniş sitoplazmalı, çoğunlukla plazmositik özellikler içeren daha büyük hücrelerdir (10, 11). Sıklıkla Hashimoto tiroiditi, Sjögren hastalığı, sistemik lupus eritematozus gibi immün aracılı hastalıklarda görülmektedir (12). Anaplastik varyant ise DBBHL'lerin yaklaşık %3'ünde izlenmektedir. Bu varyant pleomorfik ve anormal çekirdekli, çok büyük hücreler olup, Reed-Stenberg hücreleri veya anaplastik büyük hücreli lenfoma hücrelerini taklit etmektedir (11, 13).

DBBHL'nin tanısı için immünofenotipik değerlendirme gereklidir ve bunun için immünohistokimyasal veya akım sitometrik değerlendirmeler yapılmalıdır. DBBHL neoplastik hücreleri CD19, CD20, CD22, CD79a gibi pan B hücre antiijenleri ve PAX5, BOB.1 ve OCT2 gibi B hücre transkripsiyon faktörleri eksprese etmektedir (11). Aynı zamanda neoplastik hücrelerin yaklaşık %50-75'inde sıklıkla immünoglobülin (Ig) M olmak üzere yüzey veya sitoplazmik Ig eksprese etmektedir (11, 14). CD30 ekspresyonu olguların yaklaşık %10-15'inde mevcuttur ve genellikle iyi prognoz ile ilişkilidir (15). DBBHL'de CD5 ekspresyonu nadiren izlenmekte olup, kötü prognoz ile ilişkilidir (16).

DBBHL gen ekspresyon profiline (GEP) göre germinal merkez B hücre benzeri (GMBH), aktive B-hücre benzeri (ABH) ve sınıflandırılmayan olmak üzere farklı tipleri mevcuttur (17). Vakaların %40-50'si GMBH, %50-60'ı ABH ve %10-15'i sınıflandırılmayan tipindedir. GMBH ve ABH tiplerin kromozomal değişiklikleri, sinyal yollarının aktivasyonu birbirinden farklıdır ve GMBH tipi ABH tipine göre daha iyi prognoza sahiptir (17, 18).

GEP teknolojisi prognostik açıdan güçlü bir teknik olmasına rağmen klinik açıdan uygulanabilirliği zordur. Bu nedenle DBBHL tanısı için klinikte ucuz, kolay

ve uygulanabilir olan immünohistokimyasal yöntemler ile CD10, BCL-6, IRF-4/MUM-1 ekspresyon paternlerine dayanan Hans algoritması kullanılmaktadır (Şekil 1), (19, 20).



Şekil 1. Hans algoritması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflamasında DBBHL'ler için histomorfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler temellere dayanan farklı varyantlar tanımlamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. DSÖ 2016 DBBHL sınıflaması

DBBHL başka türlü sınıflandırılmayan
GMBH karşı ABH/GMBH dışı MYC ve BCL2 double ekspressor CD5 pozitif
DBBHL alt tipleri
T-hücreli/histiositten zengin büyük B hücreli lenfoma Primer merkezi sinir sistemi DBBHL Deri kutanöz DBBHL, bacak tipi EBV pozitif DBBHL, başka türlü sınıflandırılmamış
Büyük B hücreli diğer lenfomalar
Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma İntravasküler büyük B hücreli lenfoma Kronik enflamasyonla ilişkili DBBHL Lenfomatoid granülomatozis ALK-pozitif büyük B hücreli lenfoma Plazmablastik lenfoma HHV8 pozitif DLBCL, başka türlü sınıflandırılmayan Primer efüzyon lenfoması
Borderline vakalar
Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 translokasyonları ile birlikte Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan B-hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, DBBHL ve klasik Hodgkin lenfoma arasında özellikleri sahip

2.1.4. Klinik Özellikler

Hastalık tipik olarak hızlı büyüyen nodal veya ektranodal kitle şeklinde ortaya çıkmaktadır (21). Tutulan lenf nodu bölgesi sıklıkla boyun, mediasten ya da abdomendedir. Ektranodal tutulum vakaların yaklaşık %40'ında görülmektedir. Ektranodal tutulum olarak en sık gastrointestinal sistem (GİS) etkilenmekte olup testis, tiroid, tükürük bezleri, tonsiller, deri, karaciğer, meme, nazal kavite, paranazal sinüs ve santral sinir sistemi (SSS) diğer sık etkilenen organlar arasındadır (22). Ancak başvuru sırasında kemik iliği ve/veya periferik kan tutulumu nadirdir (23). Hastaların yaklaşık %30'unda sistemik B semptomları görülür ve serum LDH düzeyi yarısından fazlasında yüksektir (24).

GİS tutulumu ektranodal tutulumun yaklaşık %20 – 30' unu oluşturmaktadır. Genellikle bulantı, kusma, karın ağrısı ve dispepsi gibi spesifik olmayan semptomlar görülür. GIS'de en sık mide tutulumu olmakta, bunu ince barsak ve kalın barsak izlemektedir (25). DBBHL'de karaciğer tutulumu oldukça nadirdir, genelde tek veya multipl kitle görünümü mevcuttur. Diffüz infiltrasyona bağlı karaciğer yetmezliği ise oldukça az oranda görülmektedir (26).

Paranasal sinüs tutulumu sık rastlanan ektranodal tutulum alanlarından biridir. Ağrı, şişlik, burun kanaması, burun akıntısı ve solunum yolu obstrüksiyonu görülebilmektedir. Paranasal sinüs tutulumu olan olgularda SSS yayılımı daha sık görülmektedir (27).

SSS tutulumu özellikle kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) ve organ nakli nedeniyle immünsüpresif tedavi alan bağışıklığı baskılanmış kişilerde görülmektedir. Baş ağrısı, konfüzyon, hemiparezi, nöbetler ve kafa çifti tutulumu hastalığın nörolojik bulgularını oluşturmaktadır. Nazofarenks, testis, intraoküler ve kemik iliği tutulumu olan olgularda SSS tutulum riski de artmaktadır (22, 28-30).

Cilt tutulumu en çok primer kutanöz T-hücreli DBBHL'de görülmekle birlikte, B-hücreli HDL'lerin yaklaşık %20'sinde izlenmektedir ve tutulan bölgede nodül oluşumu tipiktir (31).

Daha az sıklıkla kemik ağrısı, genitoüriner sistem tıkanıklığı, böbrek, testis ve over bölgesinde kitleler izlenmektedir. Meme tutulumu oldukça nadirdir (32, 33).

Nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük ile kendini gösteren akciğer tutulumu da nadir görülür. Vena cava superior sendromu DBBHL’de yaklaşık %5 oranında görülmektedir. Plevral efüzyon erken evre hastalıkta nadir görülmekle birlikte ileri evre hastalıkta nispeten daha sık izlenmektedir (34).

2.1.5. Tanı ve Evreleme

Tanı için ilk değerlendirme detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlamalıdır. Ateş, gece terlemesi ve son 6 ayda vücut ağırlığının %10’undan daha fazla kaybı olarak tarif edilen B semptomları mutlaka sorgulanmalıdır. Tüm lenf nodu bölgeleri muayene edilmeli, lenfadenopati tespit edildiğinde yeri, sayısı, boyutları, şekli ve kıvamı not edilmelidir. Karaciğer, dalak ve Waldeyer halka muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca cilt ve nörolojik muayenesi de değerlendirilmelidir (22, 35).

Tanı için lenf nodu çatısını görebilmek için eksizyonel lenf nodu biyopsisi tercih edilmelidir. Eksizyonel biyopsinin yapılamadığı durumlarda iğne kor biyopsisi yapılabilir. Gerekli durumda doku, kemik iliği ve dalak gibi materyallerden biyopsi alınmalıdır. Alınan biyopsi materyalinin patoloji laboratuvarına optimal koşullarda ulaştırılması önemlidir. Materyaller lenfoma konusunda deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilmelidir. Tanı için materyallerden histolojik, immüfenotipik, immünhistokimyasal, sitogenetik ve moleküler analizler yapılması gerekmektedir (22).

Tanı sonrasında evreleme ve tedavi planlama için laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır. Hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, LDH, ürik asit, C reaktif protein (CRP), sedimentasyon ve viral seroloji paneli çalışılmalıdır. Evreleme amaçlı boyun, toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) ile pozitron emisyon tomografisi (PET) BT çekilmelidir. Kemik iliği tutulumu için kemik iliği aspirasyon ve biyopsi incelemeleri yapılmalıdır. Nörolojik belirti ve bulgular mevcutsa beyin manyetik rezonans (MR) ya da BT ile değerlendirilmelidir. Tedavinin antrasiklin bazlı olması ve doz bağımlı kardiyak toksisitesi nedeniyle ekokardiyografi ile kalbin değerlendirilmesi gereklidir. Tedavi öncesi doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi yapılmalıdır (36).

DBBHL’de evreleme amacıyla Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemi tümörün nodal/ekstranodal bölge sayısına ve lokalizasyonuna dayanmaktadır (Tablo 2) (37).

Tablo 2. Ann-Arbor evreleme sistemi

Evre	Tutulum
Evre I	Tek lenf nodu bölgesi (I) ya da tek ekstralenfatik alan (IE) tutulumu
Evre II	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf nodu bölgesi (II) ya da diyafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla lenf nodu bölgesi (IIE) tutulumu
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgeleri (III) tutulumu, lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE, dalak tutulumu varsa IIIS, lokal ekstralenfatik tutuluma dalak tutulumu eşlik ediyorsa IIISE
Evre IV	Eşlik eden lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu

A: Sistemik semptom yok.

B: Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10’undan daha fazlasının kaybı, yineleyen ve açıklanamayan 38 °C’nin üzerindeki ateş, yineleyen gece terlemeleri.

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

Ayrıca primer nodal lenfoma hastalarında Lugano evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 3) (38).

Tablo 3. Lugano evreleme sistemi

Evre	Tutulum	Ekstranodal (E) tutulum
Erken Evre		
I	Tek lenf nodu veya komşu lenf nodu tutulumu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon tutulumu
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu tutulumu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ekstranodal tutulum
II Kitlesele*	Evre II'ye ek olarak kitlesel lezyon varlığı	Uygulanamaz
İleri Evre		
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü lenf düğümü tutulumu	Uygulanamaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz
Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumu olan lenfomalar için PET-CT ile, olmayan lenfomalar içinse BT ile belirlenmiştir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.		
* Evre II kitlesel hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.		
* Kitlesel hastalık: En büyük çapı 10 cm'in üzerinde olan kitle ya da arka/ön akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle varlığı olarak tanımlanmıştır.		

2.1.6. Prognoz

DBBHL'de prognozu belirlemede klinik, biyokimyasal, biyolojik ve genetik faktörler önemli bir yere sahiptir. DBBHL'de prognozu değerlendirmede günümüze kadar çeşitli prognostik indeksler kullanılmıştır.

2.1.6.1. Prognostik İndeksler: International Prognostic Index (IPI) Skorlama Sistemi

Ann-Arbor evreleme sisteminin tümör yükünü göstermede tek başına başarısız olduğunun düşünülmesiyle, ilk olarak 1993 yılında rituksimab tedavi öncesinde International Prognostic Index (IPI) olarak belirtilmiş uluslararası bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (6). Bu skorlama sistemi ilk olarak doksorubisin bazlı kemoterapilerle tedavi edilmiş 2031 hastayı içeren bir çalışmada kullanılmıştır. Risk gruplarına göre tam yanıt (TY) oranları sırasıyla %87, %67, %55 ve %44 olarak

saptanmıştır. Benzer şekilde 5 yıllık sağkalım oranları da risk grubu yükseldikçe azaldığı görülmüş ve sırasıyla %73, %51, %43 ve %26 bulunmuştur (39).

IPI skarlama sistemi yaş, serum LDH düzeyi, ECOG performans durumu, Ann-Arbor evresi ve ektranodal tutulum varlığı kriterlerine göre değerlendirilmektedir. Tanı anında yaşı 60'tan büyük, serum LDH düzeyinin normal seviyenin üzerinde, ileri klinik evre (evre III veya IV), ECOG performans durumunun 2 ve üzerinde ve ektranodal tutulan bölge sayısının 2 ve üzerinde olması kötü prognostik kriter olarak tanımlanmaktadır. Her bir faktör 0 veya 1 puan ile değerlendirilmekte olup 0-1 puan düşük risk, 2 puan düşük-orta risk, 3 puan yüksek-orta risk ve 4-5 puan yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır (6). IPI skarlama sistemi ve prognoz üzerine olan etkileri Tablo 4 ve 5'de gösterilmiştir.

IPI skarlama sistemi, tanı sırasında hastalar için basit ve güçlü prognostik bilgi sağlamaktadır. Fakat DBBHL'nin prognozunu belirlemede uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan bu skarlama sisteminin bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Rituksimab tedavisi sonrası DBBHL hastalarının tedavi yanıtlarında belirgin iyileşme izlenmiş ve bunun sonucunda IPI skarlama sisteminin gücünde azalma olduğu gözlenmiştir. Sınırlı evre hastalık dışında, günümüzde IPI skarlama sistemine göre kemoterapi spektrumunun genişletilmesi veya daraltılmasını destekleyen hiçbir veri bulunmamaktadır. Ayrıca IPI skarlama sistemi yeni ajanlara yanıtı öngörememektedir (11, 40, 41).

Tablo 4. International Prognostic Index (IPI) skarlama sistemi

Özellikler	Risk faktörleri
Yaş	>60 = 1 puan
Evre	İleri evre (III-IV) = 1 puan
Serum LDH düzeyi	Normalin üzerinde = 1 puan
ECOG performans durumu	≥2 = 1 puan
Ektranodal bölge tutulumu	>1 = 1 puan
0-1 puan: Düşük risk; 2 puan: Düşük-orta risk; 3 puan: Yüksek-orta risk; 4-5 puan: Yüksek risk	

Tablo 5. International Prognostic Index (IPI) skollama sisteminin prognoz üzerine etkisi

IPI risk grubu	TY oranı	5 yıllık sağkalım oranı
Düşük risk	%87	%73
Düşük-orta risk	%67	%51
Yüksek-orta risk	%55	%43
Yüksek risk	%44	%26

2.1.6.2. Prognostik İndeksler: Rituksimab Sonrası Revize Edilmiş International Prognostic Index (R-IPI) Skollaması Sistemi

DBBHL hastalarında rituksimabın kombinasyon kemoterapisine eklenmesiyle yüksek başarı oranlarının elde edilmesinden sonra R-CHOP (Rituksimab-siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) standart tedavi yaklaşımı olmuştur. Laurie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada R-CHOP kemoterapisi ile tedavi edilen DBBHL hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, aynı puanlama sistemi ile daha önceki skollama sisteminden farklı olarak yeni bir gruplama yapılarak grup sayısı 3'e düşürülmüştür. Revize edilmiş IPI (R-IPI) skollama sistemine göre 0 puan çok iyi, 1-2 puan iyi ve 3-5 puan ise kötü risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmada 4 yıllık sağkalım oranları çok iyi risk grubunda %94, iyi risk grubunda %79 ve kötü risk grubunda %55 olarak saptanmıştır. R-IPI skollama sistemi ve prognoz üzerine olan etkileri tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir. Çalışma sonunda R-IPI IPI'ye göre daha kullanılabilir olduğu görüşü ortaya çıkmıştır (7).

Tablo 6. Revize Edilmiş International Prognostic Index (R-IPI) skollama sistemi

Özellikler	Risk faktörleri
Yaş	>60 = 1 puan
Evre	İleri evre (III-IV) = 1 puan
Serum LDH düzeyi	Normalin üzerinde = 1 puan
ECOG performans durumu	≥2 = 1 puan
Ektranodal bölge tutulumu	>1 = 1 puan
0 puan: Çok iyi risk; 1-2 puan: İyi risk; 3-5 puan: Kötü risk	

Tablo 7. Revize Edilmiş International Prognostic Index (R-IPI) skrolama sisteminin prognoz üzerine etkisi

R-IPI risk grubu	4 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı	4 yıllık sağkalım oranı
Çok iyi risk	%94	%94
İyi risk	%80	%79
Kötü risk	%53	%55

2.1.6.3. Prognostik İndeksler: National Comprehensive Cancer Network-IPI (NCCN-IPI)Skorlaması Sistemi

2013 yılında NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve BCCA (British Columbia Cancer Agency) hasta verileri kullanılarak yapılan bir çalışma sonucunda NCCN-IPI skrolama sistemi oluşturulmuştur (Tablo 8). Çalışmada NCCN-IPI skrolama sistemine göre 5 yıllık sağkalım oranlarının risk grubu yükseldikçe azaldığı görülmüş ve sırasıyla %96, %82, %64 ve %33 olarak tespit edilmiştir (Tablo 9). Yapılan çalışmalarda NCCN-IPI skrolama sisteminin prognozu öngörmede IPI ve R-IPI skrolama sistemlerine üstün olduğu gösterilmiştir (8). NCCN-IPI skrolama sisteminde IPI skrolama sisteminden farklı olarak yaş aralığı ve LDH düzeyi derecelendirilmiş ve ektranodal tutulan alan ve sayısından ziyade yüksek riskli ektranodal tutulum alanlarının varlığı kriterlere dahil edilmiştir (11).

Tablo 8. National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) skrolama sistemi

Özellikler	Risk faktörleri
Yaş	>40-60 = 1 puan >60-75 = 2 puan > 75 = 3 puan
Evre	İleri evre (III-IV) = 1 puan
Serum LDH düzeyi	>Normalin 1-3 katı = 1 puan >Normalin 3 katı = 2 puan
ECOG performans durumu	≥2 = 1 puan
Ektranodal bölge tutulumu	Spesifik alan (kemik iliği, akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi) = 1 puan
0-1 puan: Düşük risk; 2-3 puan: Düşük-orta risk; 4-5 puan: Yüksek-orta risk; ≥6: Yüksek risk	

Tablo 9. National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) skoruması sisteminin prognoz üzerine etkisi

NCCN-IPI risk grubu	5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı	5 yıllık sağkalım oranı
Düşük risk	%91	%96
Düşük-orta risk	%74	%82
Yüksek-orta risk	%51	%64
Yüksek risk	%30	%33

2.1.6.4. Prognostik indeksler: Diğer Prognostik Faktörler

Skorlama sistemleri dışında ileri evre hastalık, B semptomları ve bulky hastalık varlığı ile $\beta 2$ mikroglobulin düzey yüksekliği kötü prognostik göstergeler olarak kabul edilmiştir.

DBBHL’de morfolojik bulgularının prognostik önemi tartışmalı olmakla birlikte, bazı çalışmalarda immünoblastik varyantın kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (42).

Hücre biyolojisini değerlendirmek için yapılan GEP; GMBH veya ABH tipi gibi DBBHL’nin alt tiplerinin ayırımını yapmamıza olanak sağlayabilmektedir. 2017 yılında yapılan prospektif bir çalışmada GMBH, ABH ve sınıflandırılmayan gruplar için progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %75, %59 ve %63 olarak bulunmuştur. Bu çalışmayla GMBH alt tipinin prognozunun ABH tipine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (11, 43).

8q24 kromozomunda bulunan MYC geni, doğrudan veya dolaylı olarak genlerin yaklaşık %10’unun ifadesini kontrol eden ve hücrelerin birçok fizyolojik fonksiyonu için gerekli olan bir transkripsiyon faktörüdür. MYC translokasyonları DBBHL vakalarının %5-15’inde görülmektedir. Bazı çalışmalarda MYC geni yeniden düzenlemesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

BCL-2 geni ise 18. kromozomda yer alan apoptoza engel olarak B hücre sağkalımını sağlayan bir protoonkogendir ve kemoterapi direnci ile ilişkilidir. DBBHL’de BCL-2 ekspresyon artışının olumsuz prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37, 42). BCL-2 ekspresyonu DBBHL vakalarının yaklaşık %28’inde t(14;18) ile birlikte iken, %50’ sinde t(14;18)’den bağımsız olarak saptanabilmektedir (22).

BCL-6 geni 3. kromozomda yer almakta ve germinal merkez hücrelerinde eksprese edilmektedir. DBBHL'de aşırı ekspresyonu maturasyonun durmasına ve proliferasyona yol açmaktadır (39, 45).

Double-hit lenfoma (DHL) MYC ile BCL2, BCL6, BCL3 veya CCND1 birlikteliği olarak adlandırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada DHL vakalarının yaklaşık %65'inde MYC/BCL2 birlikteliği saptanmıştır. MYC/BCL-2/BCL-6 birlikteliği ise triple-hit lenfoma (THL) olarak adlandırılmaktadır. DHL vakalarının yaklaşık %20'sinde tespit edilmiştir. DHL ve THL ileri evre hastalık, ektranodal tutulum, yüksek serum LDH seviyeleri ve yüksek IPI skoru ile karakterize agresif klinik özellikler içermektedir (46, 47).

TP53 geni hücre döngüsü, DNA onarımı ve apoptoz dahil birçok hücre fonksiyonunda yer alan bir tümör supresör gendir. P53 geni zararlı mutasyona uğrayan hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. TP53 mutasyonları DBBHL vakalarının yaklaşık %20'sinde görülmektedir ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47).

2.1.7. Tedavi

Lenfoma tedavisinde 1894'de Fowler solusyonu, 1943'de nitrojen mustard, 1949'da kortikosteroid ve folik asit antagonistleri kullanılmıştır (48). 1963'de vinkristin bulunması ile kombine olarak vinkristin, nitrojen mustard, metotreksat ve prednizolon gibi ajanlar tedavide kullanılmış (49), 1976 yılında ise ilk kez CHOP kemoterapi protokolü uygulamaya girmiş ve sonrasında standart tedavi rejimi olarak kullanılmaya başlanmıştır (50). Tedaviye CD20'ye karşı geliştirilmiş kimerik bir monoklonal antikor olan rituksimabın eklenmesiyle progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım belirgin olarak artmış ve tedavide bir dönüm noktası olmuştur (51).

Erken evre hastalıkta (evre I-II) 3 kür R-CHOP + tutulu alana radyoterapi (RT) ya da 6-8 kür R-CHOP verilmesi uygun tedavi yaklaşımıdır. Her iki tedavinin etkinlikleri benzer olup, hastanın yaşı, komorbiditesi ve tolere edip edemeyeceğine göre karar verilmelidir (52). Kitlesel hastalık varlığında ise 6-8 kür R-CHOP ± tutulu alan RT uygulanmalıdır. İleri evre hastalıkta (evre III-IV) 6-8 kür R-CHOP verilmesi önerilmektedir (51). 75 yaş üstü ya da komorbiditesi olan hastalara dozu azaltılmış

R-CHOP, R-COP ve R-miniCHOP uygulanabilir (53, 54). Sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalara CEPP (siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon), EPOCH (etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin) veya CEOP (siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon) uygulanabilir (55-57).

Primer dirençli ve tekrarlayan hastalık takiplerin yaklaşık %30'unda izlenmektedir. 70 yaş altında ve komorbiditesi olmayan hastalara 3 kür DHAP (deksametazon, sitozin arabinozid, sisplatin), ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid), GDP (gemsitabin, deksametazon, sisplatin) gibi platin bazlı kemoterapi rejimleri ve ardından yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılması önerilmektedir (58, 59). En sık tercih edilen yüksek doz tedavi BEAM'dir (karmustin, etoposid, sitozin arabinozid, melfalan). Yanıt elde edilemeyen ya da dirençli olgularda palyatif RT ve destek tedavileri uygulanabilir ve klinik çalışmalara yönlendirilebilir. Seçilmiş olgularda allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) uygulanabilir (5).

Testis tutulumu olan hastalarda diğer testis ve SSS tutulumu sık olduğundan SSS profilaksisi ile skrotal RT gerekmektedir (60, 61).

NCCN paranazal sinüs, testiküler, epidural, kemik iliği tutulumları, HIV pozitifliği, ≥ 2 ektranodal tutulum ve yüksek LDH seviyeleri olan hastalara SSS tutulum riskinde artış olabileceğini bildirmiştir (62). SSS tutulumu olan hastalarda ise R-CHOP tedavisi beyin dokusuna geçişte yetersiz olacağından yüksek doz metotreksat içeren tedavilerin kullanılması gerekmektedir (58).

Tedaviden 3-4 kür sonra ve tedavi sonrasında BT ya da PET-BT ile yanıt değerlendirilmesi yapılmalıdır. Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalara tedavi sonrasında tetkikler tekrarlanmalıdır. Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, ardından yılda bir izlem yapılmalıdır. Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. BT ve PET/BT rutin izlemde önerilmez. Boyuna RT alan olgularda tiroid fonksiyon testleri ve uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir (28, 63, 64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (02/03/2018 tarih ve 24237859-151 sayılı dosya numarası ile).

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalına 2008-2017 yılları arasında başvurmuş ve tedavi almış DBBHL tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların verilerine hastane elektronik kayıt sisteminden ulaşıldı. Hematoloji Bilim Dalına başvuran 156 hastanın verileri incelendi, veri eksikliği ve takip dışı kalmaları nedeniyle 56 hasta çalışmadan çıkartıldı. Bu çalışmaya 100 DBBHL tanılı hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), serum LDH, albümin, kreatinin, AST (aspartat aminotransaminaz), ALT (alanin aminotransferaz), hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri kayıt edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Biyokimyasal parametrelerin kit isimleri ve normal değer aralığı

Parametreler	Kullanılan kit	Referans değerleri
Albümin	Beckman Coulter AU-5800	3.5-5.2 (g/dL)
Kreatinin	Beckman Coulter AU-5800	0.67-1.17 (mg/dL)
LDH	Beckman Coulter AU-5800	<248 (U/L)
AST	Beckman Coulter AU-5800	0-35 (U/L)
ALT	Beckman Coulter AU-5800	0-45 (U/L)
Hemoglobin	Beckman Coulter LH-780	12-17 (g/dL)
Lökosit	Beckman Coulter LH-780	4.8-10.8 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
Trombosit	Beckman Coulter LH-780	130-400 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)

Hastaların tanı tarihi patolojik örneğin alındığı tarih olarak kayıt edildi. Tanı anındaki ECOG skoru Tablo 11'deki kriterlere göre yapıldı ve kayıt edildi.

Tablo 11. ECOG performans sistemi

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

B semptom varlığı 38°C üzerinde ateş yüksekliği, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı kriterlerine göre değerlendirildi. Evreleme amaçlı BT, MR, PET BT veya ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Kemik iliği tutulumu için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Ann-Arbor evreleme sistemine göre I, II, III, IV olmak üzere evrelere ayrıldı. Evre I, II erken evre, evre III, IV ileri evre olarak sınıflandırıldı.

Tanı anındaki LDH değeri, yaş, ektranodal tutulum, hastalık evresi ve ECOG skoru kullanılarak IPI, R-IPI, NCCN-IPI skoru hesaplandı ve kaydedildi.

Hastaların almış olduğu tedaviler, remisyon durumu, relaps durumu, son takip tarihi, ölüm tarihi kaydedildi. Kemik iliği nakli olup olmadığı belirlendi.

Hastalara tanı konulduktan sonra ileri evre hastalara 6 kür R-CHOP ve 2 kür rituksimab idame tedavisi verildi. Sınırlı evre hastalara 3 ya da 4 kür R-CHOP sonrası tutulu alana radyoterapi ya da 6 kür R-CHOP tedavisi verildi. Yaşlı ve komorbid hastalara R-miniCEOP, miniCHOP, R-CEOP tedavileri verildi. Relaps ya da refrakter hastalara R-DHAP ve R-ICE tedavisi sonrası OKHN yapıldı.

Hastaların yanıt durumları tam yanıt, parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH) ve progresif hastalık (PH) olarak belirlendi. Hastalarda yanıt değerlendirmesi amacıyla Lugano kriterleri kullanıldı (Tablo 12) (38).

Tablo 12. Lugano gözden geçirilmiş yanıt ölçütleri

Yanıt	
Tam yanıt	Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitlelerinin transfers çapının en uzun ölçümü (LDİ) 1.5 cm altında olmalı Lenf düğümü dışı alanda hastalık ve ölçülmemiş lezyonlar olmamalı Organ boyutu normale gelmeli ve yeni lezyon olmamalı Kemik iliği infiltrasyon bulguları olmamalı
Parsiyel yanıt	6 adet ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin dikey çapları toplamının (SPD) $\geq$ %50 küçülme olmalı Ölçülmemiş lezyonlar olmamalı ya da küçülme olmalı Dalak boyutu normalden büyük olmakla birlikte %50'den fazla küçülme olmalı Yeni lezyon olmamalı
Stabil hastalık	6 adet ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin SPD $<$ %50 küçülme olmalı Ölçülmemiş lezyonlarda progresif hastalık kriterleri olmamalı Organ tutulumunda progresif hastalık kriterleri olmamalı Yeni lezyon olmamalı
Progresif hastalık	Tek lenf düğümü ve lezyon için LDİ $>$ 1.5 cm ve LDİ ve dikey çapı çarpımı (PPD) $\geq$ %50 artma olması ve LDİ ve LDİ'ye en kısa dikey çizgide (SDİ) artış olmalı ($\leq$ 2 cm lezyonlar için 0.5 cm, $>$ 2 cm lezyonlar için 1 cm) Dalak büyüklüğü durumunda dalak boyutu başlangıçtaki artışına göre $>$ %50 olmalı, dalak büyüklüğü yoksa başlangıca göre en az 2 cm büyüme olmalı, yeni veya devam eden dalak büyüklüğü olmalı Ölçülmemiş lezyonda yeni ortaya çıkan veya belirgin büyüme olmalı Daha önce kaybolan lezyonlar tekrar ortaya çıkmalı Yeni gelişen $>$ 1.5 cm lenf düğümü olmalı Yeni gelişen $>$ 1cm lenf düğümü dışı lezyon olmalı Yeni veya tekrarlayan kemik iliği tutulumu olmalı

Genel sağkalım, tanı anından herhangi bir nedenle ölüme veya son takibe kadar geçen süre olarak belirlenerek ay cinsinden hesaplandı. Hastalıksız sağkalım TY izlenen hastalarda TY'den relaps ya da ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanarak ay cinsinden hesaplandı.

İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçları tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki

farkların analizinde ki-kare testi kullanıldı. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım tek değişkenli analizlerle incelenmesinde Log-rank analizi kullanıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler için Cox regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalında DBBHL tanısı alan ve tedavi edilen 100 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların 41'i (%41) kadın, 59'u (%59) erkekti. Olguların yaş aralığı 18-82 yıl olup, yaş ortalaması 56.8 ± 15.8 yıl olarak saptandı. Kadınların yaş ortalaması 58.1 ± 15.9 yıl iken, erkeklerin yaş ortalaması 55.9 ± 15.5 yıl idi. Yaş dağılımı yıllara göre değerlendirildiğinde, 18-40 yaş arası 15 (%15) hasta, 41-60 yaş arası 38 (%38) hasta, 61-75 yaş arası 35 (%35) hasta, 75 yaşından büyük olanlar 12 (%12) hasta idi (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	n (%)
18-40	15 (15)
41-60	38 (38)
61-75	35 (35)
>75	12 (12)

Hastaların tanı anında kan tetkiklerinde ortalama albümin değeri 3.9 ± 0.5 g/dl, kreatinin değeri 0.8 ± 0.3 mg/dl, LDH düzeyi 336 ± 204 , AST değeri 27.5 ± 17.1 U/L, ALT değeri 27 ± 28.2 U/L, hemoglobin değeri 12.5 ± 1.9 g/dl, lökosit sayısı $8.2 \pm 3.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ trombosit sayısı $277 \pm 119 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak tespit edildi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların tanı anında laboratuvar değerleri

Laboratuvar değerleri	Minimum	Maximum	Ortalama±standart sapma
Albumin (g/dl)	2.6	4.7	3.9 ± 0.5
Kreatinin (mg/dl)	0.31	1.77	0.8 ± 0.3
LDH	133	1278	336 ± 204
AST (U/L)	9	112	27.5 ± 17.1
ALT (U/L)	3	162	27 ± 28.2
Hemoglobin (g/dl)	7.8	16.3	12.5 ± 1.9
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.5	26	8.2 ± 3.5
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	38	941	277 ± 119

LDH; laktat dehidrogenaz, AST; aspartat aminotransferaz, ALT; alanin aminotransferaz.

Tanı anındaki Ann-Arbor evreleme sistemine göre 13 (%13) hasta evre I, 32 (%32) hasta evre II, 20 (%20) hasta evre III ve 35 (%35) hasta evre IV olarak tespit edildi. Hastaların tanı anındaki evrelerine göre dağılımı Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastaların tanı anında Ann-Arbor evreleme sistemine göre dağılımı

Ann-Arbor Evre	n (%)
Evre I	13 (13)
Evre II	32 (32)
Evre III	20 (20)
Evre IV	35 (35)

Tutulum alanları incelendiğinde; 57 (%57) hastada nodal tutulum, 43 (%43) hastada ektranodal tutulum tespit edildi. Bulky hastalık 3 (%3) hastada mevcuttu. Ektranodal tutulumu olan hastalarda tutulum alanları değerlendirildiğinde, GİS tutulumu 13 (%28), akciğer tutulumu 7 (%15), karaciğer tutulumu 6 (%13), böbrek tutulumu 4 (%9), kemik iliği tutulumu 3 (%6), testis tutulumu 3 (%6), tiroid tutulumu 3 (%6), bacak tutulumu 3 (%6), kemik ve vertebra tutulumu 2 (%4), dil tutulumu 1 (%2), meme tutulumu 1 (%2), sürrenal tutulum 1 (%2) olarak tespit edildi. Bir ektranodal bölge tutulumu 39 (%90.6), iki ektranodal bölge tutulumu 4 (%10.6) hastada mevcuttu (Tablo 16).

Tablo 16. Ekstranodal tutulum özellikleri

Ekstranodal tutulum	n (%)
Var	43 (43)
Yok	57 (57)
Ekstranodal tutulum alanları	
GİS	13 (28)
Akciğer	7 (15)
Karaciğer	6 (13)
Böbrek	4 (9)
Kemik iliği	3 (6)
Testis	3 (6)
Tiroid	3 (6)
Bacak	3 (6)
Kemik ve vertebra	2 (4)
Dil	1 (2)
Meme	1 (2)
Sürrenal	1 (2)

Tanı anındaki ECOG performans skoru 88 (%88) hastada 0-1 iken, 12 (%12) hastada 2-4 olduğu tespit edildi. B semptomları 67 (%67) hastada mevcut iken, 33 (%33) hastada izlenmedi. LDH düzeyi 46 (%46) hastada normal iken, 54 (%54) hastada normalin üstündeydi. 50 (%50) hastada LDH düzeyi 1-3 kat artmışken, 4 (%4) hastada LDH düzeyi 3 kat ve üzerinde olduğu izlendi (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların ECOG skoru, B semptomları ve LDH düzeyleri

ECOG skoru	n (%)
0-1	88 (88)
2-4	12 (12)
B semptomları	
Var	67 (67)
Yok	33 (33)
LDH düzeyi	
Normal	46 (46)
1-3 kat	50 (50)
>3 kat	4 (4)

Tanı anında hastaların IPI skoru 43 (%43) hastada düşük, 35 (%35) hastada düşük-orta, 17 (%17) hastada yüksek-orta, 5 (%5) hastada yüksek riskli olarak değerlendirildi (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların IPI skora göre dağılımları

Risk	n (%)
Düşük	43 (43)
Düşük-orta	35 (35)
Yüksek-orta	17 (17)
Yüksek	5 (5)

Tanı anında hastaların R-IPI skoru 23 (%23) hastada çok iyi, 55 (%55) hastada iyi, 22 (%22) hastada kötü olarak tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların R-IPI skarlama sistemine göre dağılımları

Risk	n (%)
Çok iyi	23 (23)
İyi	55 (55)
Kötü	22 (22)

Tanı anında hastaların NCCN-IPI skoru 17 (%17) hastada düşük, 46 (%46) hastada düşük-orta, 33 (%33) hastada yüksek-orta, 4 (%4) hastada yüksek riskli olarak değerlendirildi (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların NCCN-IPI skarlama sistemine göre dağılımları

Risk	n (%)
Düşük	17 (17)
Düşük-orta	46 (46)
Yüksek-orta	33 (33)
Yüksek	4 (4)

Tanı sonrasında tedavi alan hastalardan 83 (%83) hasta R-CHOP, 14 (%14) hasta R-COP, 3 (%3) hasta R-CEOP kemoterapisi aldı. Hastaların 12'sine (%12) OKHN yapıldığı tespit edildi. AHKHN yapılan hasta tespit edilmedi.

Hastaların kemoterapi yanıtı değerlendirildiğinde 86 (%86) hastada TY, 8 (%8) hastadaPY, 4 (%4) hastada PH izlendi (Tablo 21). 2 (%2) hasta ilk kemoterapilerini alırken kaybedildiğinden dolayı yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. TY sonrası 25 (%29) hastada relaps görülürken, 61 (%71) hastada relaps olmadığı tespit edildi (Tablo 22).

Tablo 21. Hastaların kemoterapi sonrası yanıt oranları

Yanıt	n (%)
Tam yanıt	86 (86)
Parsiyel yanıt	8 (8)
Progresif hastalık	4 (4)
Yanıt değerlendirilemeyen	2 (2)

Tablo 22. Hastaların tam yanıt sonrası relaps oranları

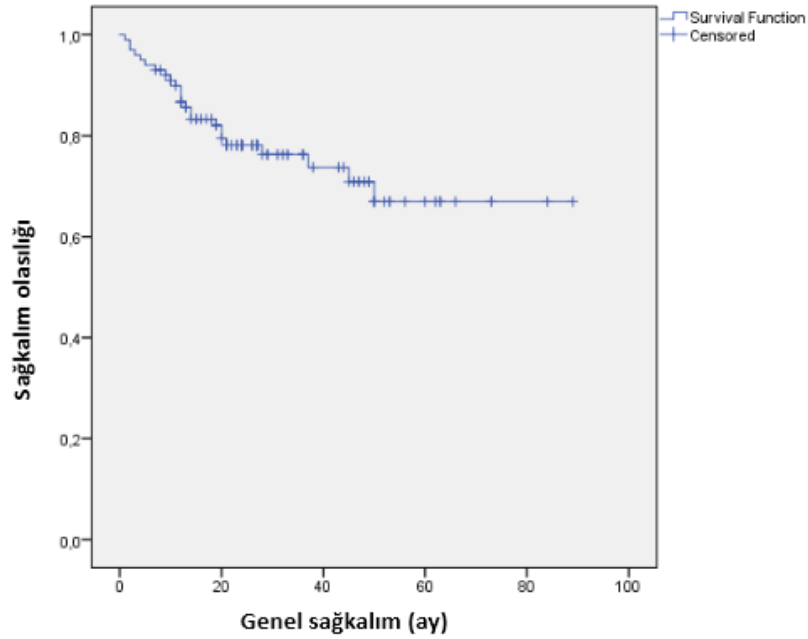
Relaps	n (%)
Var	25 (29)
Yok	61 (71)

Takip sonunda 24 (%24) hastanın kaybedildiği, 76 (%76) hastanın sağ olduğu tespit edildi (Tablo 23).

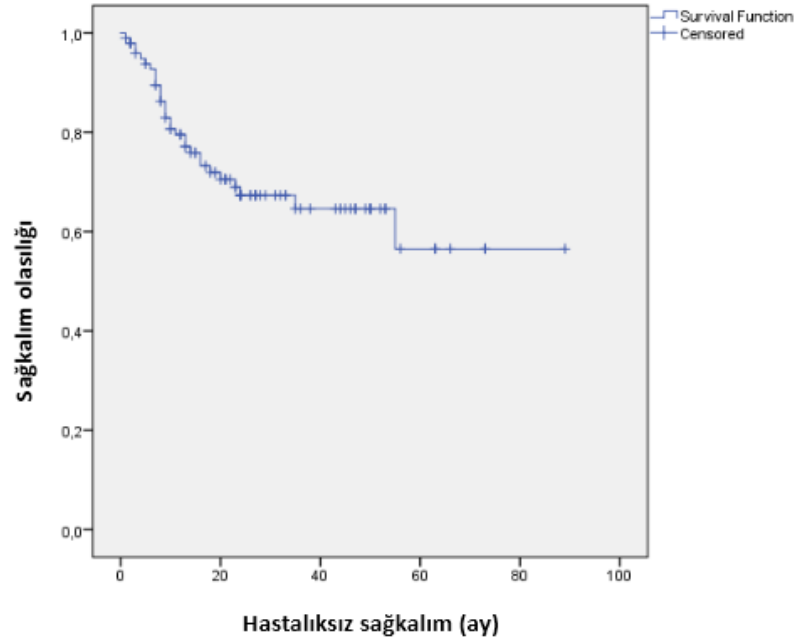
Tablo 23. Hastaların takip sonrası son durumları

Son durum	n (%)
Sağ değil	24 (24)
Sağ	76 (76)

Hastaların yaşam süreleri değerlendirildiğinde genel sağkalım süresi 66.7 ay (%95CI, 58.9-74.4), hastalıksız sağkalım süresi 59.2 ay (%95CI, 50.1-68.4) idi. Hastaların 3 yıllık genel sağkalım oranı %32, hastalıksız sağkalım oranı %22 olarak tespit edildi (Şekil 2, 3).

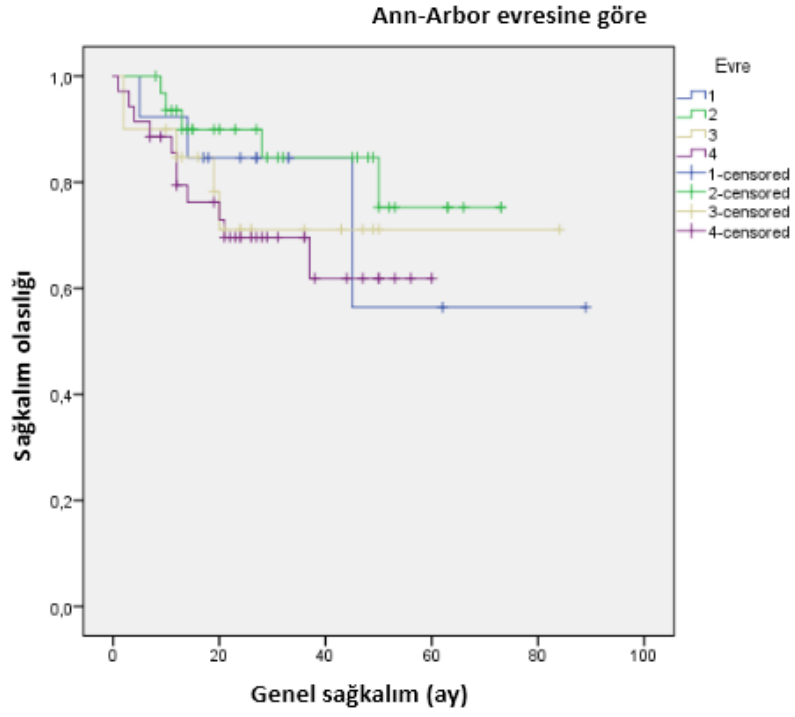


Şekil 2. Hastaların genel sağkalım grafiği

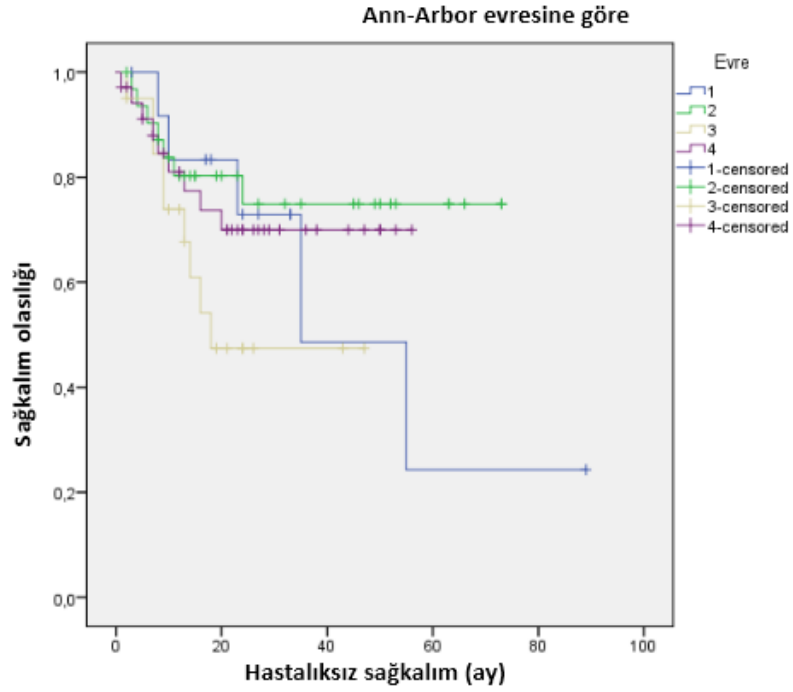


Şekil 3. Hastaların hastaliksız sağkalım grafiği

Ann-Arbor evresinin genel sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri evre I'de 64.3 ay (%95CI, 40.7-87.9), evre II'de 62.2 ay (%95CI, 53.6-70.7), evre III'de 63.2 ay (%95CI, 47.6-78.8), evre IV'de 43.2 ay (%95CI, 35.1-51.3) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.454$). Ann-Arbor evresinin hastaliksız sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri evre I'de 47.4 ay (%95CI, 25.4-69.3), evre II'de 57.3 ay (%95CI, 47.1-67.5), evre III'de 28.1 ay (%95CI, 19.3-36.8), evre IV'de 42.1 ay (%95CI, 34.4-49.7) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.243$) (Şekil 4, 5).

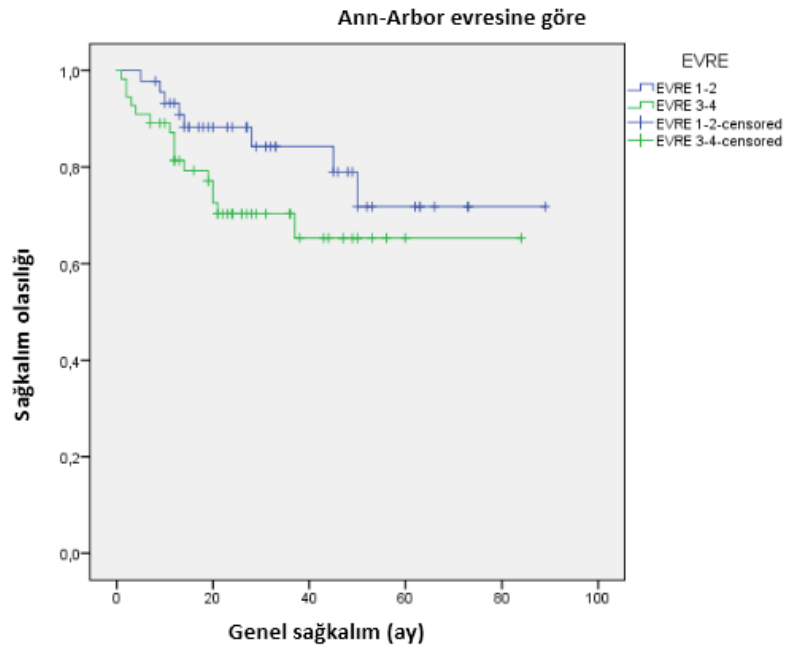


Şekil 4. Ann-Arbor evresine göre hastaların genel sağkalım grafiği

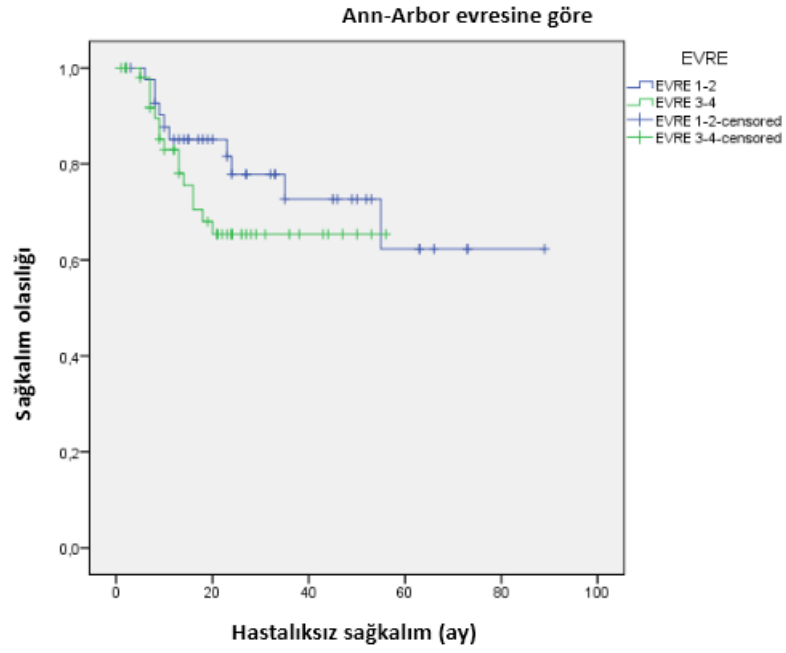


Şekil 5. Ann-Arbor evresine göre hastaların hastaliksız sağkalım grafiği

Erken ve ileri evrenin genel sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri erken evrede (evre I-II) 72.1 ay (%95CI, 61.8-82.5), ileri evrede (evre III-IV) 60 ay (%95CI, 50.1-69.9) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.138$). Erken ve ileri evrenin hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri erken evrede (evre I-II) 65.9 ay (%95CI, 53.7-78.1), ileri evrede (evre III-IV) 40.6 ay (%95CI, 34.3-47.1) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.290$)(Şekil 6, 7).

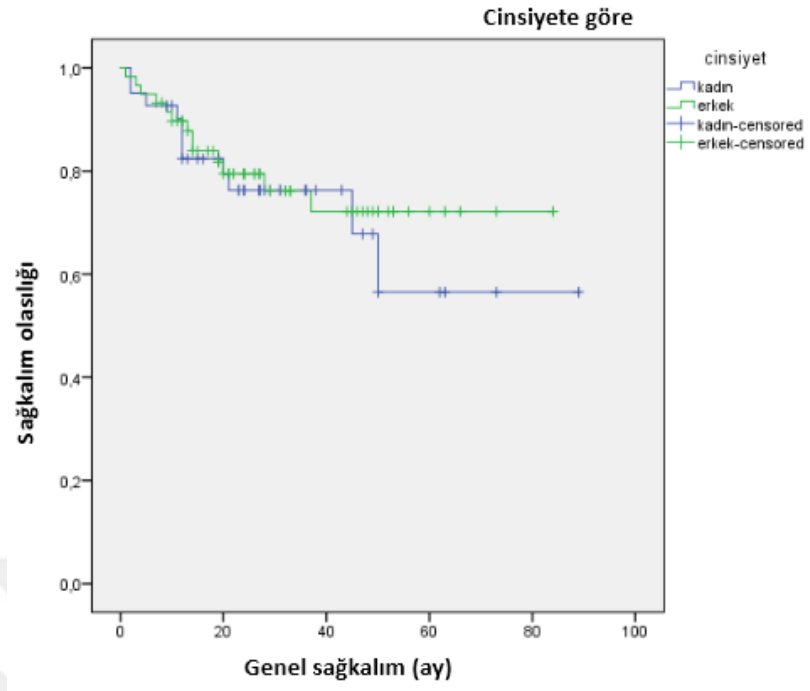


Şekil 6. Erken ve ileri evreye göre hastaların genel sağkalım grafiği

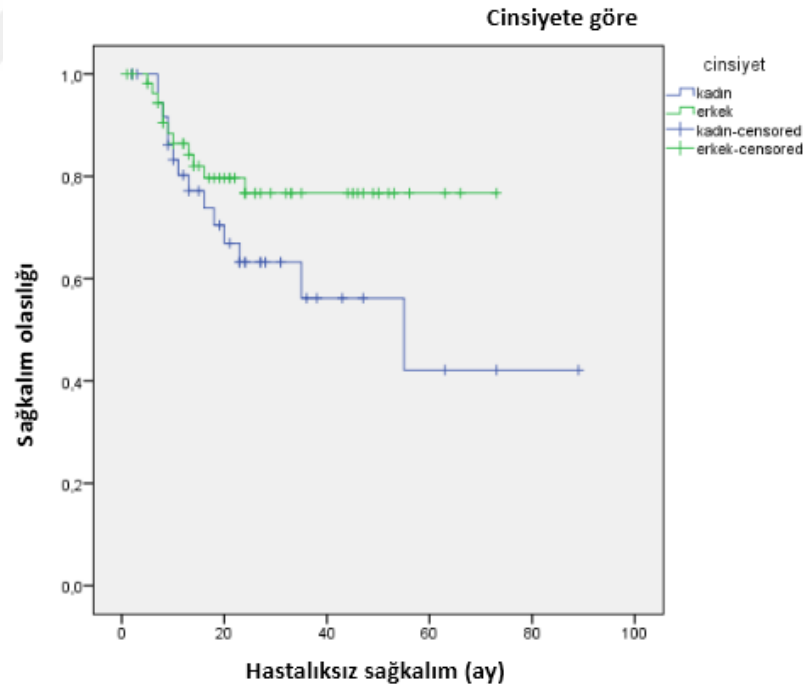


Şekil 7. Erken ve ileri evreye göre hastaların hastaliksız sağkalım grafiği

Cinsiyetin genel sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri kadın hastalarda 62.4 ay (%95CI, 49.1-75.8) iken, erkek hastalarda 65.2 ay (%95CI, 56.3-74.2) olduğu tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.6$) Cinsiyetin hastaliksız sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri kadın hastalarda 52.5 ay (%95CI, 38.1-67.1) iken, erkek hastalarda 58.7 ay (%95CI, 51.2-66.1) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.114$) (Şekil 8, 9).

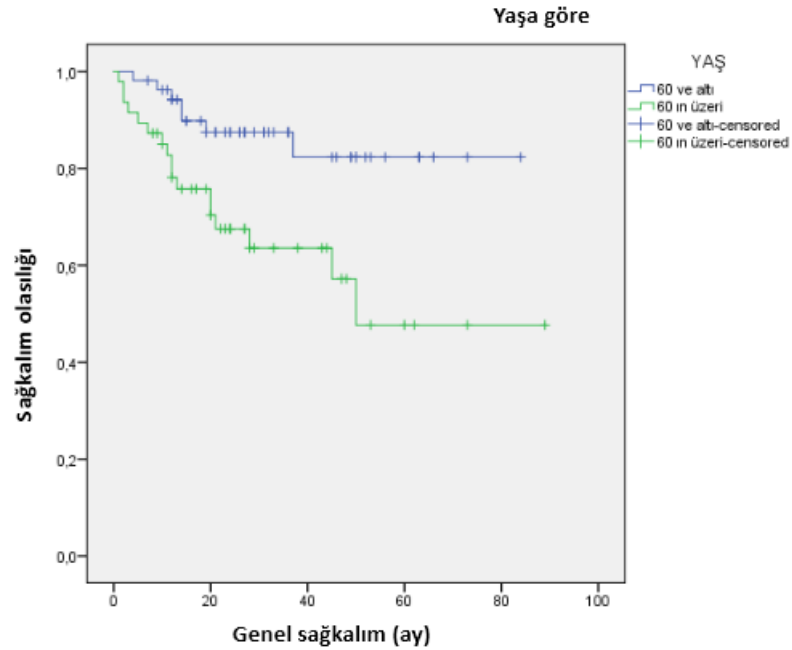


Şekil 8. Cinsiyete göre hastaların genel sağkalım grafiği

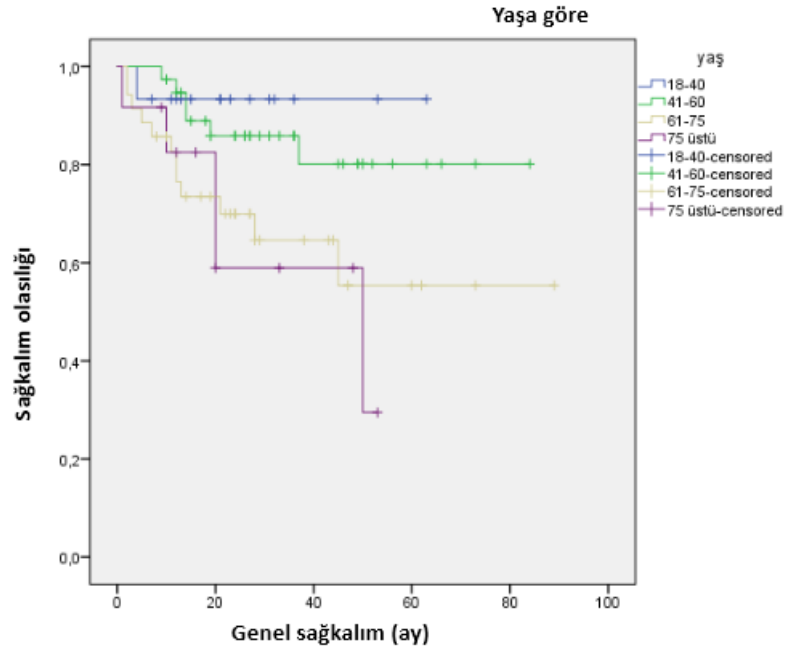


Şekil 9. Cinsiyete göre hastaların hastalısız sağkalım grafiği

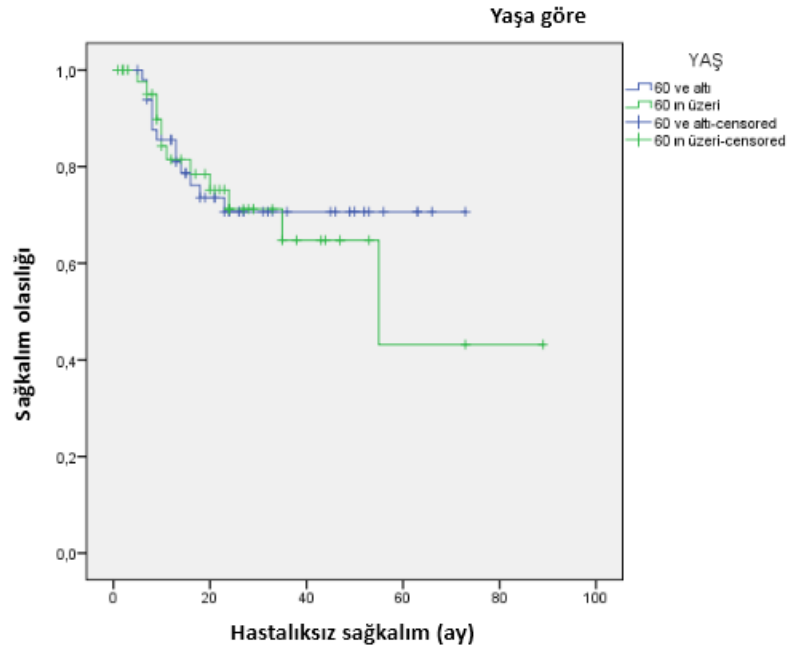
Yaşın genel sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri 60 yaş altı hastalarda 72.5 ay (%95CI, 64.6-80.5) iken, 60 yaş ve üstü hastalarda 54.5 ay (%95CI, 41.7-67.3) olarak tespit edildi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.006$). Yaş dağılımı genişletildiğinde genel sağkalım süreleri 18-40 yaş hastalarda 59.1 ay (%95CI, 51.6-66.5), 41-60 yaş hastalarda 71.3 ay (%95CI, 62.1-80.6), 61-75 yaş hastalarda 57.6 ay (%95CI, 43.4-71.9), 75 yaş üzeri hastalarda 36 ay (%95CI, 24.1-48.1) olarak tespit edildi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.046$). Yaşın hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri 60 yaş altı hastalarda 55.1 ay (%95CI, 46.8-63.3), 60 yaş ve üstü hastalarda 56.2 ay (%95CI, 40.4-72.1) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.733$). Yaş dağılımı genişletildiğinde hastalıksız sağkalım süreleri 18-40 yaş hastalarda 58.4 ay (%95CI, 49.8-67.1), 41-60 yaş hastalarda 51.2 ay (%95CI, 41.3-61.2), 61-75 yaş hastalarda 61.9 ay (%95CI, 44.4-79.4), 75 yaş üzeri hastalarda 29.4 ay (%95CI, 16.4-42.4) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.151$) (Şekil 10-13).



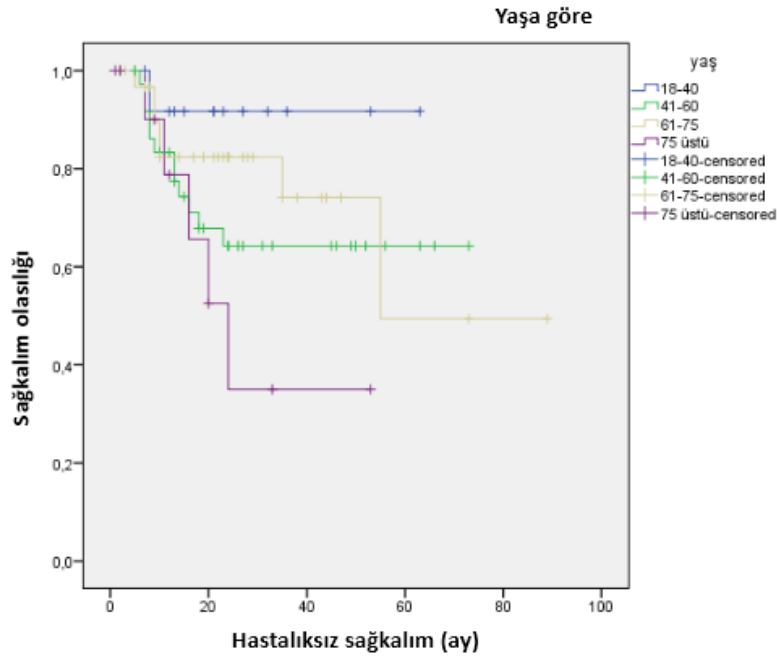
Şekil 10. Yaşa göre hastaların genel sağkalım grafiği



Şekil 11. Genişletilmiş yaş dağılımına göre hastaların genel sağkalım grafiği

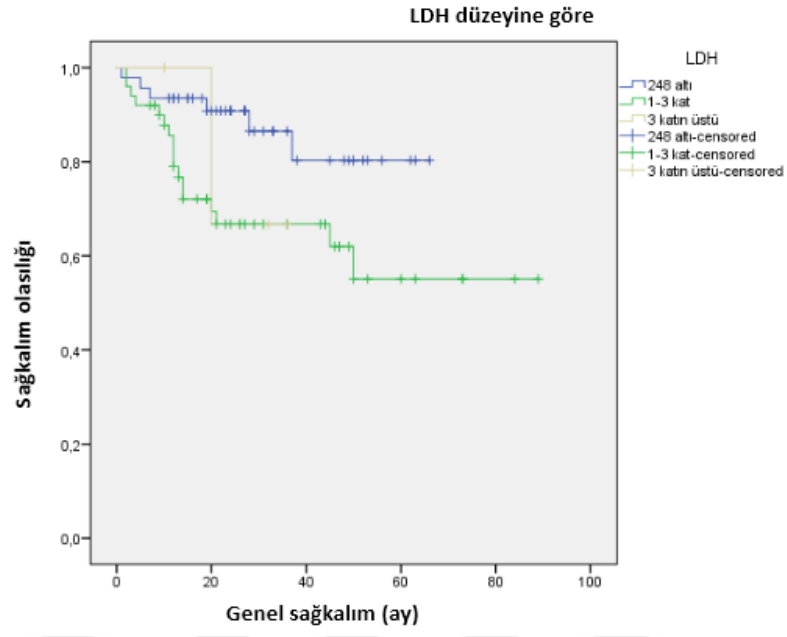


Şekil 12. Yaşa göre hastaların hastalısız sağkalım grafiği

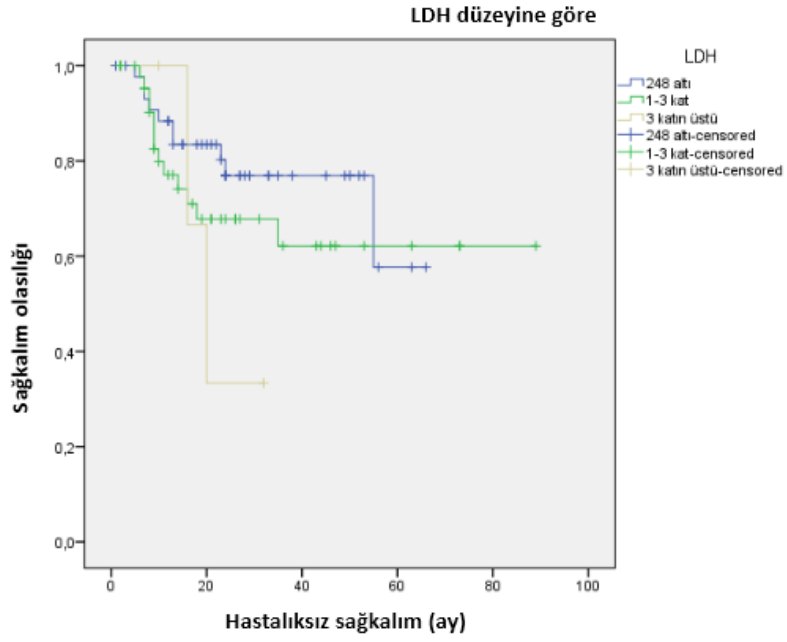


Şekil 13. Genişletilmiş yaş dağılımına göre hastaların hastaliksız sağkalım grafiği

LDH düzeyinin genel sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri LDH düzeyi normal olan hastalarda 57.2 ay (%95CI, 50.8-63.7), LDH düzeyi normalden yüksek olan hastalarda 58.4 ay (%95CI, 47.1-69.6) olarak tespit edildi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.05$). LDH yüksekliği tabakalandırıldığında, sağkalım süreleri LDH 1-3 kat yüksekliğinde 58.3 ay (%95CI, 46.7-69.8), LDH 3 kattan fazla yükseldiğinde 30.6 ay (%95CI 22.1-39.2) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.057$). LDH düzeyinin hastaliksız sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri LDH düzeyi normal olan hastalarda 51.6 ay (%95CI, 44.1-59.2), LDH düzeyi normalden yüksek olan hastalarda 58.9 ay (%95CI, 46.6-71.1) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.233$). LDH 1-3 kat yükseldiğinde hastaliksız sağkalım süresi 60.7 ay (%95CI, 48.1-73.3), LDH 3 kattan fazla yükseldiğinde sağkalım süresi 22.6 ay (%95CI, 14.9-30.3) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.377$) (Şekil 14, 15).

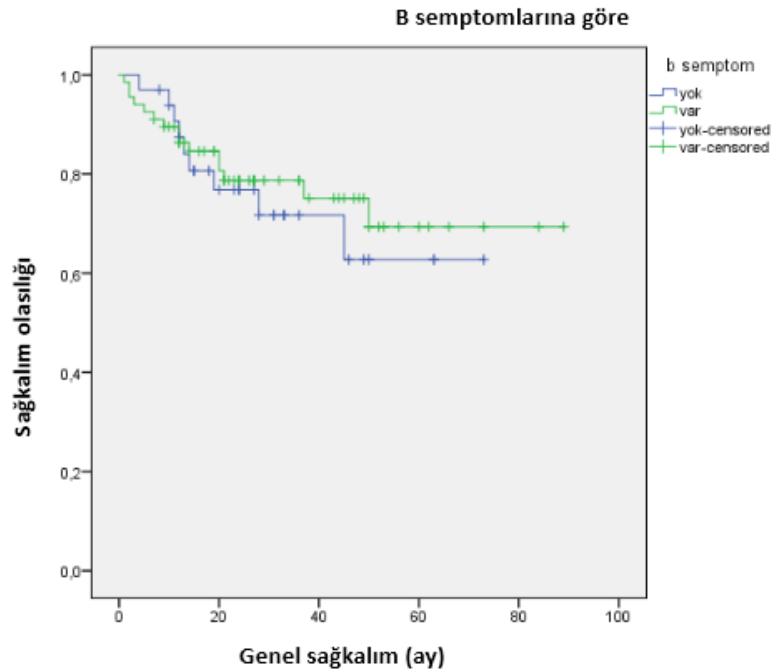


Şekil 14. LDH düzeyine göre hastaların genel sağkalım grafiği

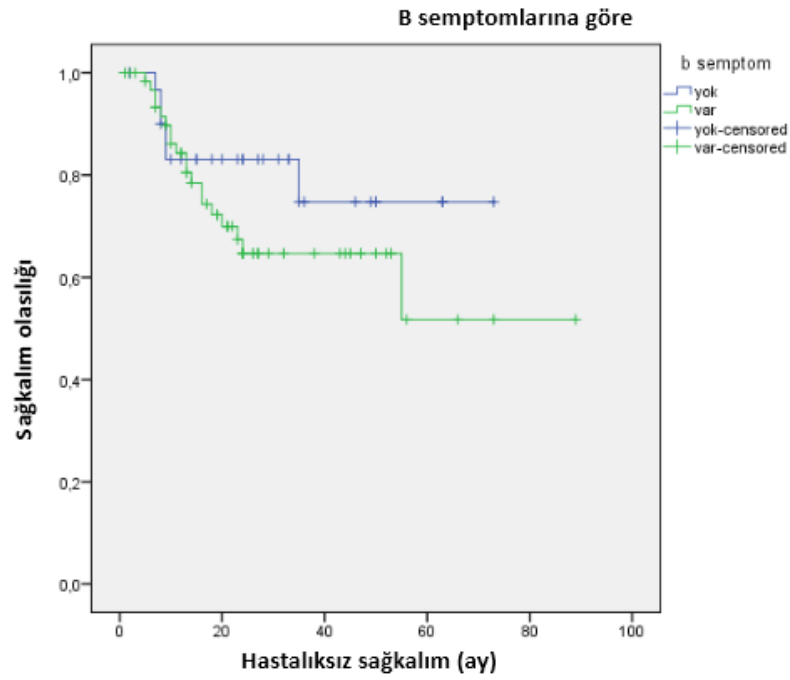


Şekil 15. LDH düzeyine göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği

B semptomlarının genel sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri B semptomları olan hastalarda 68.1ay (%95CI, 58.8-77.4), B semptomları olmayan hastalarda 54.1 ay (%95CI, 43.7-64.3) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.618$). B semptomlarının hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri B semptomları olan hastalarda 57.9 ay (%95CI, 45.9-69.9), B semptomları olmayan hastalarda 58.8 ay (%95CI, 48.7-69.1) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.242$) (Şekil 16, 17).

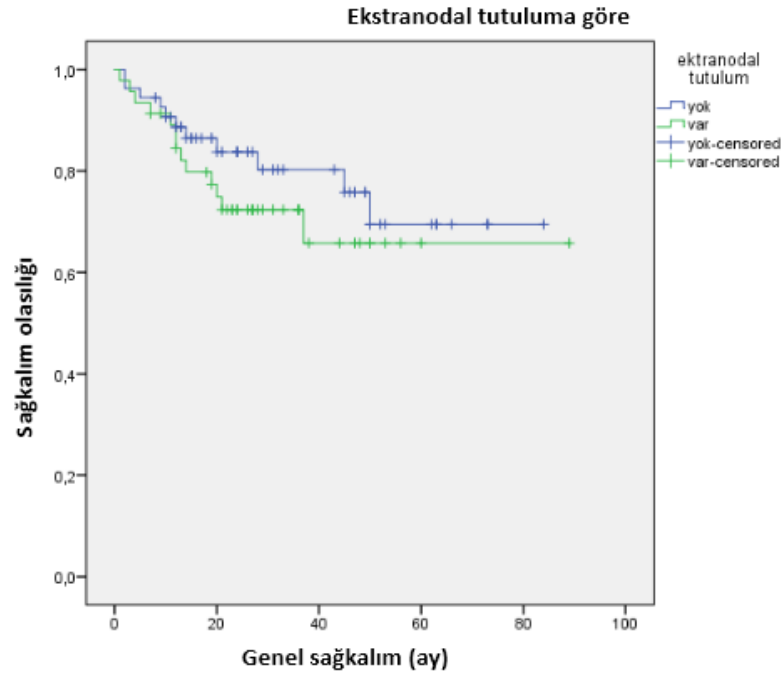


Şekil 16. B semptomlarına göre hastaların genel sağkalım grafiği

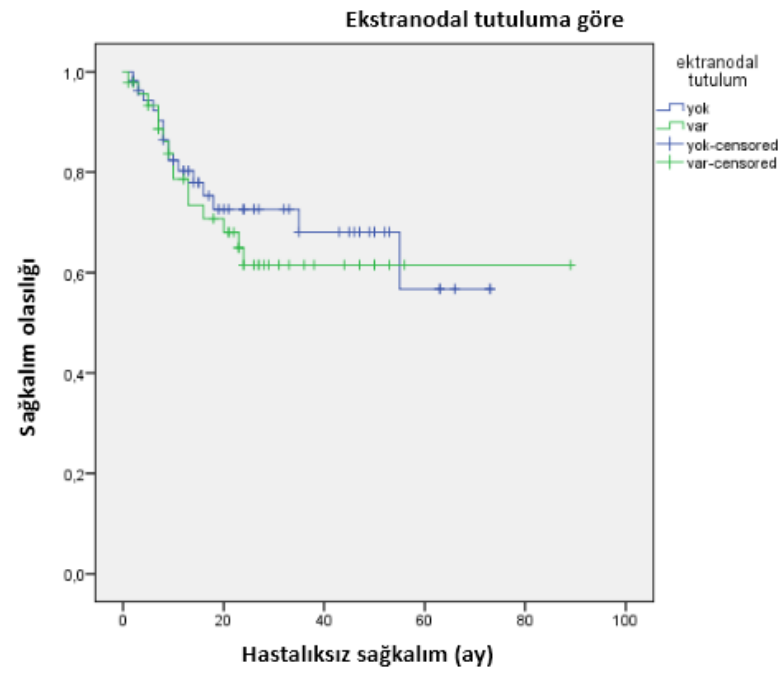


Şekil 17. B semptomlarına göre hastaların hastalısız sağkalım grafiği

Ekstranodal tutulumun genel sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri ekstranodal tutulumu olanlarda 64.2 ay (%95CI, 52.5-75.8), ekstranodal tutulumu olmayanlarda 66.1 ay (%95CI, 56.8-75.3) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.356$). Ekstranodal tutulumun hastalısız sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri ekstranodal tutulum olanlarda 62.1 ay (%95CI, 50.1-73.9), ekstranodal tutulumu olmayanlarda 54.7 ay (%95CI, 46.1-63.5) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.458$) (Şekil 18, 19).



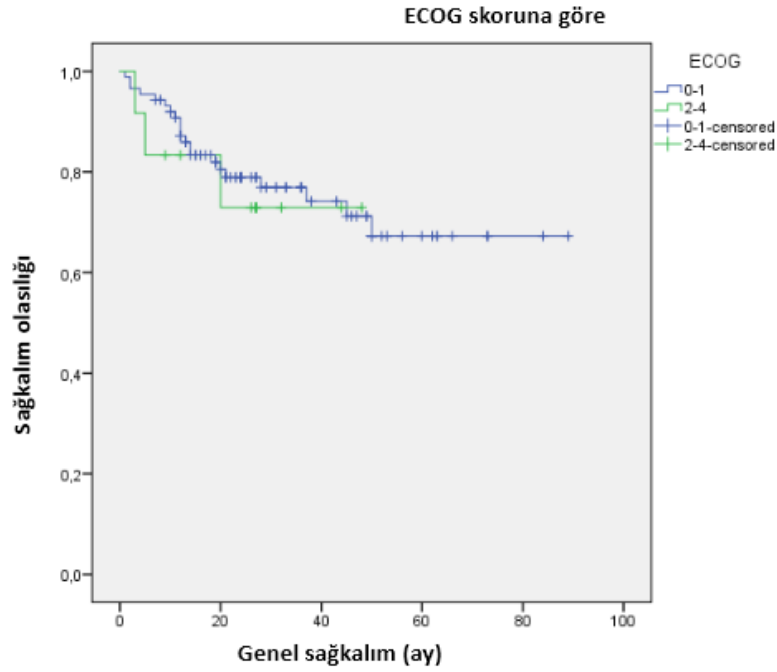
Şekil 18. Ekstranodal tutulumu göre hastaların genel sağkalım grafiği



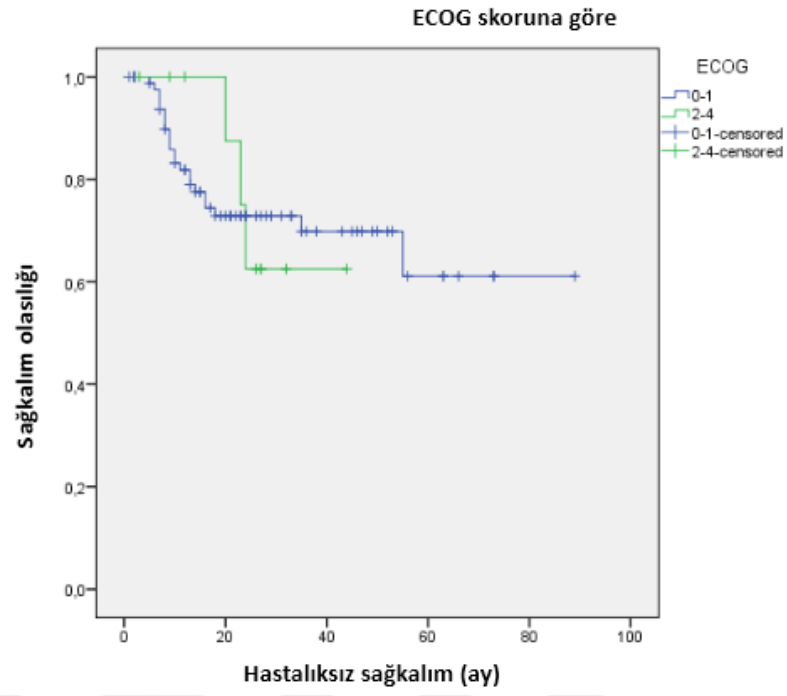
Şekil 19. Ekstranodal tutulumu göre hastaların hastaliksız sağkalım grafiği

Bulky lezyonu olanların sayısı az olması nedeniyle hastaların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine olan etkileri değerlendirilemedi.

ECOG performans skorunun genel sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri skor 0-1 olanlarda 67.1 ay (%95CI, 59.1-75.2), skor 2-4 olanlarda 37.7 ay (%95CI 27.6-47.8) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.704$). ECOG performans skorunun hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde, sağkalım süreleri skor 0-1 olanlarda 63.1 ay (%95CI, 53.4-72.6), skor 2-4 olanlarda 35.8 ay (%95CI, 28.5-43.1) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.990$) (Şekil 20, 21).



Şekil 20. ECOG performans skoruna göre hastaların genel sağkalım grafiği



Şekil 21. ECOG performans skoruna göre hastaların hastaliksız sağkalım grafiği

Tablo 24’de prognostik faktörlerin ve klinik özelliklerin genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine etkisi gösterilmiştir.

Tablo 24. Prognostik faktörlerin ve klinik özelliklerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi

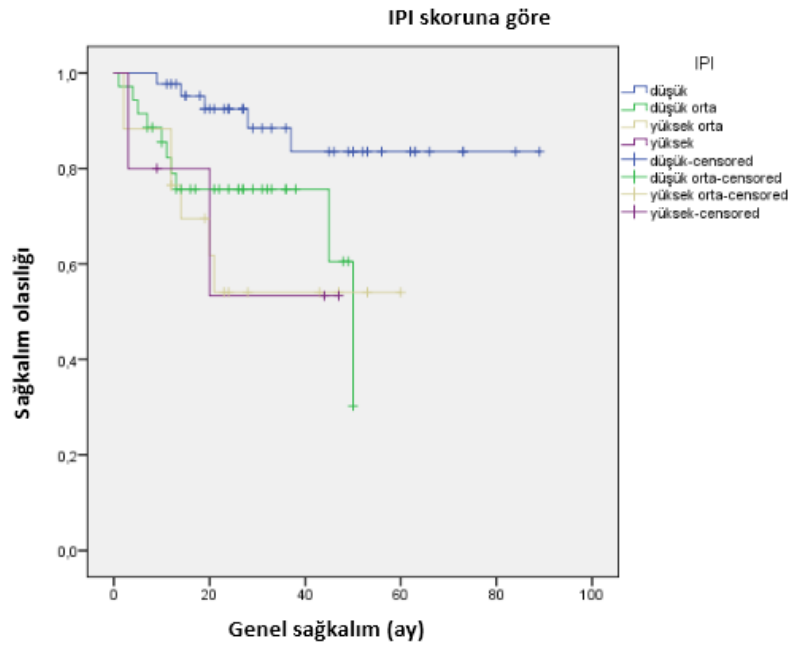
Özellikler	Hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) (%95 CI)	P değeri	Hastalıksız sağkalım (ay) (%95 CI)	P değeri
Yaş	18-40	15	59.1 (51.6-66.5)	58.4 (49.8-67.1)	0.046
	41-60	38	71.3 (62.1-80.6)	51.2 (41.3-61.2)	
	61-75	35	57.6 (43.4-71.9)	61.9 (44.4-79.4)	
	>75	12	36 (24.1-48.1)	29.4 (16.4-42.4)	
Cinsiyet	Kadın	41	62.4 (49.1-75.8)	52.5 (38.1-67.1)	0.600
	Erkek	59	65.2 (56.3-74.2)	58.7 (51.2-66.1)	
Evre	I	13	64.3 (40.7-87.9)	47.1 (25.4-69.3)	0.454
	II	32	62.2 (53.6-70.7)	57.3 (47.1-67.5)	
	III	20	63.2 (47.6-78.8)	28.1 (19.3-36.8)	
	IV	35	43.2 (58.9-74.4)	42.1 (34.4-49.7)	
ECOG	0-1	88	67.1 (59.1-75.2)	63.1 (53.4-72.6)	0.704
	2-4	12	37.7 (27.6-47.8)	35.8 (28.5-43.1)	
LDH	N	46	57.2 (50.8-63.7)	51.6 (44.1-59.2)	0.057
	x 1-3	50	58.3 (46.7-69.8)	60.7 (48.1-73.3)	
	>3 kat	4	30.6 (22.1-39.2)	22.6 (14.9-30.3)	
B semptomları	Var	67	68.1(58.8-77.4)	57.9 (45.9-69.9)	0.618
	Yok	33	54.1 (43.7-64.3)	58.8 (48.7-69.1)	
Ekstranodal tutulum	Var	43	64.2 (52.5-75.8)	62.1 (50.1-73.9)	0.356
	Yok	57	66.1(56.8-75.3)	54.7 (46.1-63.5)	

Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre genel sağkalım, 60 yaş altındaki hastalarda 60 yaş ve üstü hastalara göre 2.8 kat artmış olduğu saptandı (p=0.023). LDH düzeyi normal olan hastalarda genel sağkalım, LDH düzeyi normalin üzerinde olan hastalara göre 2.2 kat artmış olarak bulundu (p=0.101). Ann–Arbor evresi 0-1 olan hastalarda genel sağkalım, evre 2-4 olan hastalara göre 1.5 kat artmış olarak bulundu (p=0.337) (Tablo 25)

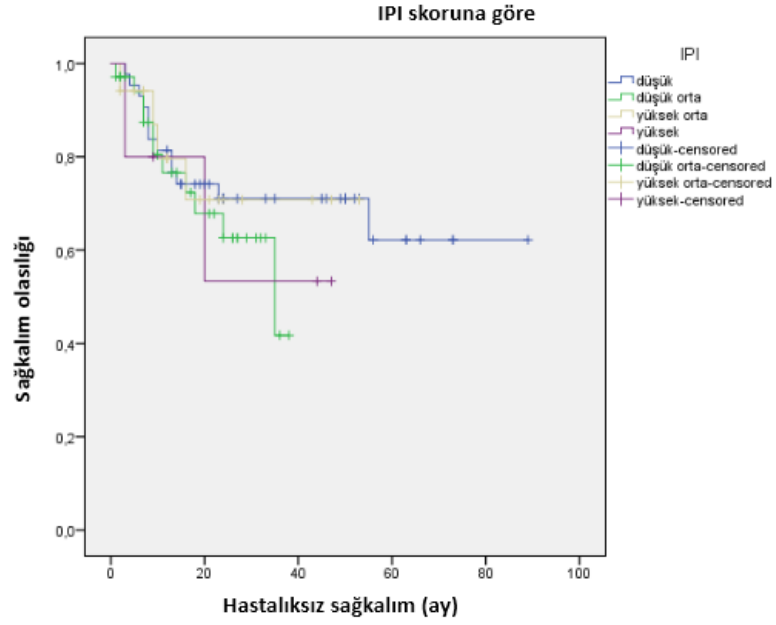
Tablo 25. Prognostik faktörlerin ve klinik özelliklerin çok değişkenli analiz sonuçları

Özellikler	HR	%95 CI	P değeri
Yaş (<60, ≥60)	2.8	1.1-6.8	0.023
Evre (0-1, 2-4)	1.5	0.6-3.6	0.337
LDH (N, >N)	2.2	0.8-5.8	0.101

Hastaların IPI, R-IPI, NCCN-IPI skarlama sistemine göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları değerlendirildi. Genel sağkalım süreleri IPI skoru düşük hastalarda 78.5 ay (%95CI, 69.6-87.1), düşük-orta hastalarda 39 ay (%95CI, 32.5-45.5), yüksek-orta hastalarda 38.2 ay (%95CI, 26.1-50.4), yüksek hastalarda 31 ay (%95CI, 14.1-47.8) olarak tespit edildi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.022$). IPI skoru arttı a genel sağkalımın azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.022$). Hastalıksız sağkalım süreleri IPI düşük hastalarda 63.1 ay (%95CI, 51.3-74.9), düşük-orta hastalarda 27.6 ay (%95CI, 22.7-32.4), yüksek-orta hastalarda 40.4 ay (%95CI, 29.9-50.9), yüksek hastalarda 31 ay (%95CI, 14.1-47.8) olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.791$) ( ekil 22, 23).

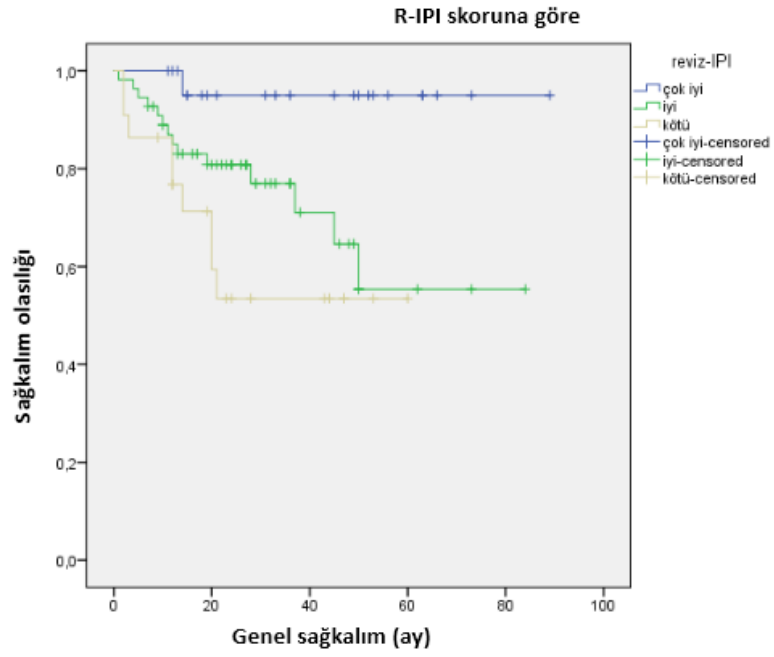


Şekil 22. IPI skarlama sistemine göre hastaların genel sağkalım grafiği

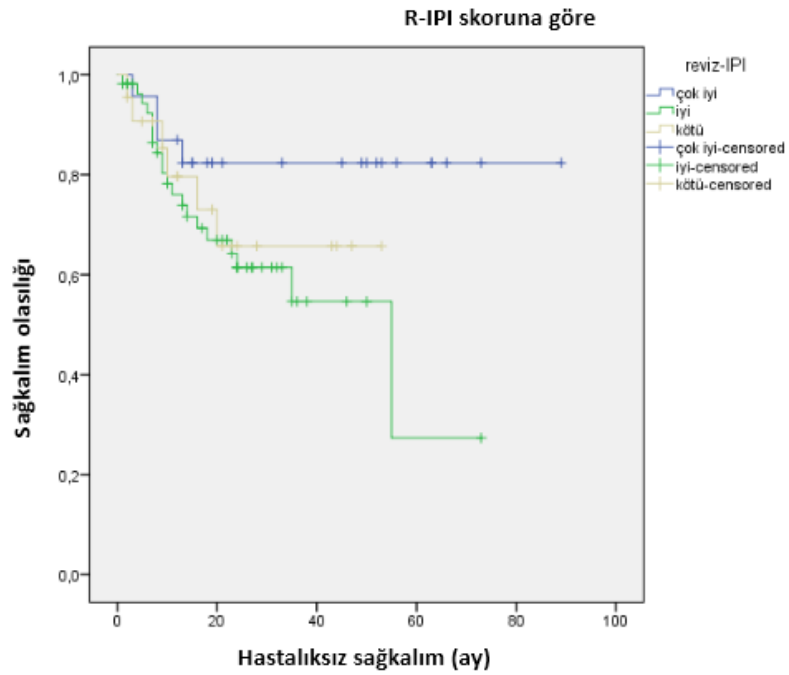


Şekil 23. IPI skora göre hastaların hastaliksız sağkalım grafiği

Genel sağkalım süreleri R-IPI skoru çok iyi hastalarda 85.2 ay (%95CI, 78.1-92.4), iyi hastalarda 59 ay (%95CI, 48.1-70.1), kötü hastalarda 37.9 ay (%95CI, 27.1-48.7) olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). R-IPI skoru arttıkça genel sağkalımın azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). Hastaliksız sağkalım süreleri R-IPI skoru çok iyi hastalarda 78 ay (%95CI, 66.4-89.5), iyi hastalarda 43.2 ay (%95CI, 32.6-53.9), kötü hastalarda 42.3 ay (%95CI, 33.3-51.3) olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.085$) (Şekil 24, 25).

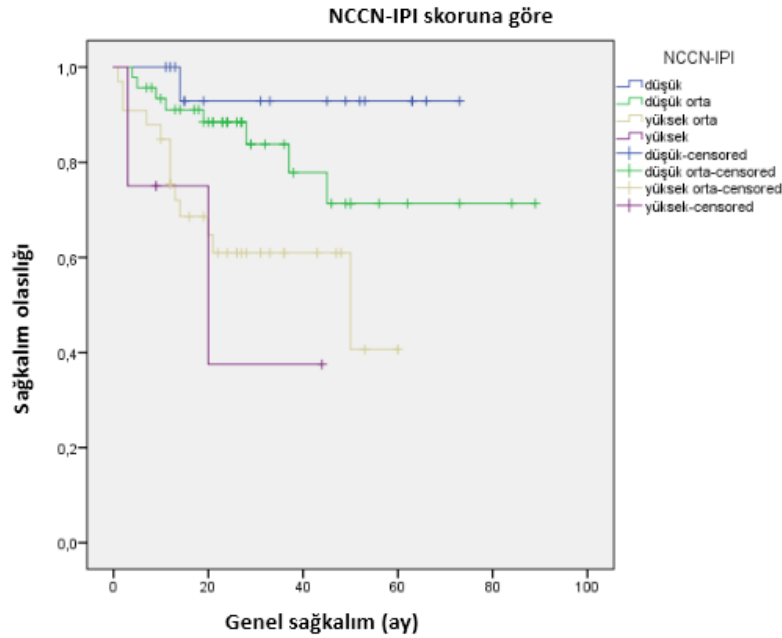


Şekil 24. R-IPI skortlama sistemine göre hastaların genel sağkalım grafiği

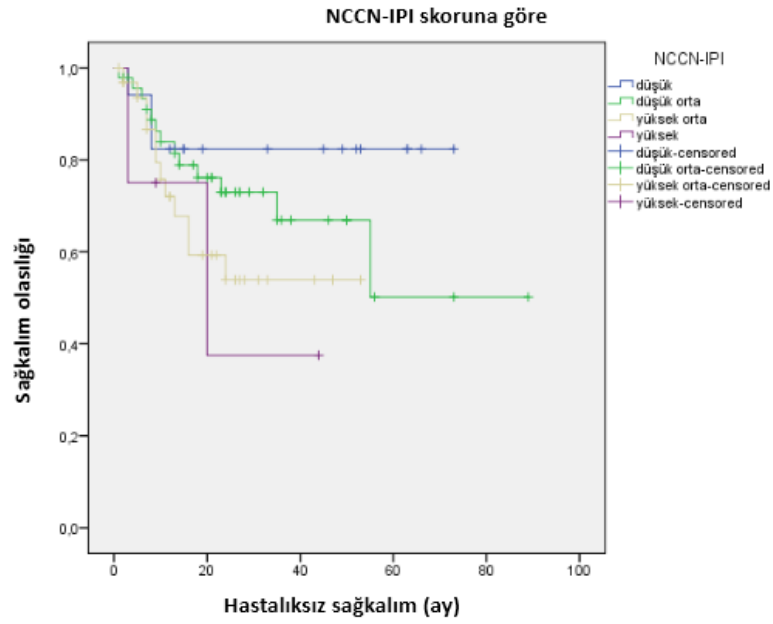


Şekil 25. R-IPI skortlama sistemine göre hastaların hastalısız sağkalım grafiği

Genel sağkalım süreleri NCCN-IPI skoru düşük hastalarda 68.7 ay (%95CI, 60.8-76.7), düşük-orta hastalarda 71 ay (%95CI, 59.8-82.2), yüksek-orta hastalarda 38.8 ay (%95CI, 30.1-47.4), yüksek hastalarda 24.7 ay (%95CI, 7.2-42.2) olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$). NCCN-IPI skoru arttıkça genel sağkalımın azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$). Hastalıksız sağkalım süreleri NCCN-IPI skoru düşük hastalarda 64.8 ay (%95CI, 54.3-75.4), düşük-orta hastalarda 61.5 ay (%95CI, 47.1-75.9), yüksek-orta hastalarda 34.9 ay (%95CI, 26.7-43.1), yüksek hastalarda 32 ay (%95CI, 15.3-48.6) olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.169$) (Şekil 26, 27).



Şekil 26. NCCN-IPI skora göre hastaların sağkalım grafiği



Şekil 27. NCCN-IPI skora göre hastaların hastalıksız sağkalım grafiği

Tablo 26’da prognostik skora sistemlerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi özetlenmiştir.

Tablo 26. Prognostik skora sistemlerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi

Skorlama sistemleri	Genel sağkalım (ay) (%95 CI)	p değeri	Hastalıksız sağkalım (ay) (%95 CI)	p değeri
IPI				
Düşük	78.5 (69.6-87.1)	0.022	63.1 (51.3-74.9)	0.791
Düşük orta	39 (32.5-45.5)		27.6 (22.7-32.4)	
Yüksek-orta	38.2 (26.1-50.4)		40.4 (29.9-50.9)	
Yüksek	31 (14.1-47.8)		31 (14.1-47.8)	
R-IPI				
Çok iyi	85.2 (78.1-92.4)	0.010	78 (66.4-89.5)	0.085
İyi	59 (48.1-70.1)		43.2 (32.6-53.9)	
Kötü	37.9 (58.9-74.7)		42.3 (33.3-51.3)	
NCCN-IPI				
Düşük	68.7 (60.8-76.7)	0.007	64.8 (54.3-75.4)	0.169
Düşük-orta	71 (59.8-82.2)		61.5 (47.1-75.9)	
Yüksek-orta	38.8 (30.1-47.4)		34.9 (26.7-43.1)	
Yüksek	24.7 (7.2-42.2)		32 (15.3-48.6)	

IPI skortlama sistemine göre 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %88, %75, %54, %53 iken, hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %71, %41, %70, %53 olarak bulundu. R-IPI skortlama sistemine göre 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %95, %77, %53 iken, hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %82, %54, %65 olarak bulundu. NCCN-IPI skortlama sistemine göre genel sağkalım oranları sırasıyla %92, %83, %60, %37 iken hastalıksız sağkalım oranları %82, %66, %53, %37 olarak bulundu (Tablo 27).

Tablo 27. Prognostik skortlama sistemlerine göre 3 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları

Skortlamasistemleri	3 yıllık genel sağkalım (%)	3 yıllık hastalıksız sağkalım (%)
IPI		
Düşük	88	71
Düşük orta	75	41
Yüksek-orta	54	70
Yüksek	53	53
R-IPI		
Çok iyi	95	82
İyi	77	54
Kötü	53	65
NCCN-IPI		
Düşük	92	82
Düşük-orta	83	66
Yüksek-orta	60	53
Yüksek	37	37

TY oranları IPI skoru düşük hastalarda %95.3, düşük-orta hastalarda %82.9, yüksek-orta hastalarda %76.5, yüksek hastalarda %60 olarak tespit edildi. Relaps oranı IPI skoru düşük hastalarda %25.5, düşük-orta olanlarda %28.5, yüksek-orta olanlarda %17.6, yüksek olanlarda %20 olarak bulundu (Tablo 28).

Tablo 28. IPI skarlama sistemine göre hastaların tam yanıtve relaps oranları

	Tam yanıt n (%)		Relaps n (%)	
	Var	Yok	Var	Yok
IPI				
Düşük	41 (95.3)	2 (4.7)	11(25.5)	32(74.5)
Düşük-orta	29 (82.9)	6 (17.1)	10(28.5)	25 (71.5)
Yüksek-orta	13 (76.5)	4(23.5)	3(17.6)	14(82.4)
Yüksek	3 (60)	2(40)	1(20)	4(80)

Tam yanıt oranı R-IPI skoru çok iyi olan hastalarda %95.7, iyi olan hastalarda %87.3, kötü olan hastalarda %72.7 olarak tespit edildi. Relaps oranı R-IPI skoru çok iyi hastalarda %13, iyi olanlarda %32.7, kötü olanlarda %18.1 olarak tespit edildi (Tablo 29).

Tablo 29. R-IPI skarlama sistemine göre hastaların tam yanıt ve relaps oranları

	Tam yanıt n (%)		Relaps n (%)	
	Var	Yok	Var	Yok
R-IPI				
Çok iyi	22 (95.7)	1(4.3)	3(13)	20(87)
İyi	48 (87.3)	7 (12.7)	18(32.7)	37(67.3)
Kötü	16 (72.7)	6 (27.3)	4(18.1)	18(72.9)

TY oranı NCCN-IPI skoru düşük olan hastalarda %94.1, düşük-orta olan hastalarda %91.3, yüksek-orta olan hastalarda %78.8, yüksek hastalarda %50 olarak saptandı. Relaps oranı NCCN-IPI skoru düşük hastalarda %11.7, düşük-orta olanlarda %23.9, yüksek-orta olanlarda %33.3, yüksek olanlarda %25 olarak tespit edildi (Tablo 30).

Tablo 30. NCCN IPI skarlama sistemine göre hastaların tam yanıt ve relasp oranları

	Tam yanıt n (%)		Relaps n (%)	
	Var	Yok	Var	Yok
NCCN IPI				
Düşük	16 (94.1)	1(5.9)	2(11.7)	15(88.3)
Düşük-orta	42 (91.3)	4 (8.7)	11(23.9)	35(77.1)
Yüksek-orta	26 (78.8)	7(21.2)	11(33.3)	22(66.7)
Yüksek	2 (50)	2 (50)	1(25)	3(75)

5. TARTIŞMA

Son yirmi yılda rituksimabın konvansiyonel kemoterapiye eklenmesi, yüksek doz kemoterapideki gelişmeler ve relaps olan hastalarda OKHN gibi gelişmelerle DBBHL'nin sonuçlarında belirgin iyileşme görülmüştür. Günümüzde özellikle ilk tedavi sonrasında remisyona giren hastaların yaklaşık yarısının kür olduğu izlenmektedir Görüntüleme modalitelerindeki ilerlemeler DBBHL'nin daha iyi tespit edilmesi, evrenmesi ve tedaviye yanıtın daha iyi bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca son dönemlerde DBBHL biyolojisinin anlaşılmasında da büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. GEP ve sinyal yollarının tespit edilmesi ve kliniğe olan etkisinin anlaşılması oldukça önemlidir (36). Bu gelişmelerle birlikte çeşitli prognostik faktörler ve bu faktörlerle oluşturulan skorlama sistemleri tanımlanarak hastalığın seyri, tedavi seçimi, tedavi yanıtı, relaps riski ve sağkalım süresi öngörülmektedir.

DBBHL'nin prognozunu etkileyen yaş, sosyoekonomik durum, komorbid hastalıklar, performans durumu ve çeşitli klinik durumlar gibi çeşitli faktörler mevcuttur (65, 66). Yaş birçok malignitede olduğu gibi lenfomalarda da sağkalımı etkileyen önemli bir faktördür. Birçok çalışmada sağkalım süresinin 60 yaş altı hastalarda, 60 yaş üstü hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir. Zhang ve arkadaşlarının (67) yaptığı çalışmada 60 yaş üzeri hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu bildirilmiş olup bizim çalışmamızda da 60 yaş üstü ile 60 yaş altı hastalarda yaşı genel sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine Colomo ve arkadaşlarının (20) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar görülmektedir. Yaş artışının sağkalım üzerine etkisinin doğrusal olması nedeniyle NCCN-IPI skorlamasında yaş dağılımı ≤ 40 , $>40-60$, $>60-75$ ve >75 şeklinde genişletilmiştir (8). Antic ve arkadaşlarının (68) yaptığı çalışmada yaş arttıkça sağkalım süresinin azaldığı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gösterildi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş arttıkça sağkalım süresinin azaldığı tespit edildi.

Prognostik faktörlerin bir diğeri olan ECOG skoru aynı zamanda tedavi tolerasyonu ve tedavi yanıtını gösteren bir faktördür. Peng ve arkadaşlarının (69) prognostik faktörlerin belirlenmesi ile ilgili yaptığı çalışmada, ECOG skoru yüksek

olan hastaların genel sağkalımlarının daha kötü olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda ise ECOG skoru ile genel sağkalım arasında ilişki izlenmedi.

Çalışmamızda B semptomları 67 (%67) hastada olduğu tespit edildi. Antic ve arkadaşlarının (68) yaptığı çalışmada, B semptom varlığı benzer oranda görülürken, Zhao ve arkadaşlarının (70) yaptığı çalışmada %32 oranında görüldü. Bazı çalışmalarda (20, 71, 72) B semptomları varlığının kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğu belirtilirken, Depaepe ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı 153 vakalık çalışmada ise (13) B semptomları ile yaşam süresi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Yine Hu ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada, B semptomlarının kötü prognozla ilişkili genetik mutasyonlardan bağımsız olarak progresyonsuz sağkalım süresini azalttığı gösterildi. Bu durum B semptomlarını tanımlamadaki belirsizlikle ve hasta kayıtlarındaki eksiklikler ile açıklanmıştır. Zhou ve arkadaşlarının (8) NCCN-IPI skorlamasını oluşturdukları çalışmada yapılan tek değişkenli analizde, B semptom varlığının sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldüğünden skorlamaya dahil edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da B semptomları ile genel sağkalım arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi.

Yapılan çalışmalarda ektranodal tutulum açısından hasta sayısı ve tutulum bölgeleri değişkenlik göstermekle ve prognoz üzerine olan etkilerinde farklılık izlenmektedir. NCCN grubunun yaptığı çalışmada, IPI skorlamasında kullanılan >1 ektranodal tutulum kriterinin yerine kemik iliği, SSS, karaciğer, GİS veya akciğer gibi majör organ tutulumlarının daha güçlü bir prediktör olduğu düşünülerek NCCN-IPI skorlamasına dahil edilmiştir. Colomo ve arkadaşlarının (20) 128 vakalık çalışmasında, ektranodal tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre genel sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptandı. Tersine literatürdeki bazı çalışmalarda da, ektranodal tutulum ile sağkalım arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterildi (13, 71, 72, 74). Bizim çalışmamızda da literatürdeki birçok çalışmaya benzer şekilde ektranodal tutulum ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

LDH düzeyinin prognoz üzerine etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup iyi bir prognostik gösterge olduğu düşünüldüğünden prognostik skorlama sistemlerinin içerisinde yer almıştır. LDH düzeyi yüksekliğinin genel sağkalımı

azalttığı çeşitli çalışmalarda (8, 75) gösterilmekle birlikte bizim çalışmamızda sağkalım ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Ann-Arbor evrelemesi 1993 yılında oluşturulan IPI skorlama sistemi öncesinde lenfomalı hastaların evrelendirmesinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bu evreleme sistemi ilk önce komşu lenf nodu grupları aracılığıyla yayılım yapan HL için oluşturulmuş olup, HDL'nin yayılım paterni farklı olduğundan agresif subgrupları tanımlamada başarısız olmuştur (6). Yapılan birçok çalışmada ileri evre hastalık ile sağkalım arasında ters ilişki saptandı (20, 71, 76, 77). Diğer taraftan Engelhard ve arkadaşlarının (78) yaptığı çalışmada ise, evre ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bizim çalışmada da Ann-Arbor evresi ile sağkalım arasında herhangi bir ilişki görülmedi.

Prognozu göstermede yaş, performans durumu, B semptomları, ektranodal tutulum, evre gibi faktörlerin tek başına yeterli olmamasından dolayı yapılan çok değişkenli çalışmalarda prognoza etkili olduğu düşünülen faktörler belirlenerek skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bu skorlama sistemlerinin tümörün büyümesi ve invazyon potansiyelini (serum LDH seviyesi, evre, tümör boyutu, nodal ve ektranodal bölge sayısı ve kemik iliği tutulum durumu), tedavi cevabını (performans durumu ve B semptomları) ve hastanın tedaviyi tolere etme yeteneğini (performans durumu, yaş ve kemik iliği tutulumu) yansıttığı düşünülmüştür (6). Bu amaçla 1993 yılında yapılan bir çalışmada agresif HDL hastalarında daha iyi bir prognostik model olan IPI skorlama sistemi geliştirilmiştir. 2031 hastanın dahil edildiği bu çalışmada IPI skoruna göre hasta dağılımı düşük grupta %35, düşük-orta grupta %27, yüksek-orta grupta %22 ve yüksek grupta %16 idi. Hastaların TY oranları ise sırasıyla; %87, %67, %55, %44 oranında idi. 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %73, %51, %43 ve %26 olarak tespit edildi. Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, IPI skoruna göre gruplardaki hasta dağılımı sırasıyla %36, %30, %18, %14 şeklinde bulundu. 5 yıllık genel sağkalım ise sırasıyla %77, %62, %36, %28 oranında idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (70). Uzurov ve arkadaşlarının (79) yaptığı bir çalışmada, IPI skoru düşük risk ile yüksek risk grupları arasında sağkalım açısından anlamlı bir ilişki saptanmakla birlikte, yüksek IPI skoru olan hastalarda verilecek tedavi tipinin sağkalıma ciddi bir etkisinin olmadığı gösterildi. Yapılan çalışmalarla IPI

skorlamasının iyi bir prognostik faktör olmasına rağmen tedavi planı ve yeni ajanlara cevabı öngörme konusunda katkı sağlayamadığı düşünülmektedir (11).

Sehn ve arkadaşlarının (7) 2007 yılında yaptığı çalışmada R-IPI skorlama sistemi oluşturulmuştur. Bu çalışmada IPI skoruna göre 4 yıllık sağkalım sırasıyla %82, %81, %49 ve %59 olarak bulundu. R-IPI skoruna göre 4 yıllık sağkalım ise %94, %79, %55 olarak tespit edildi. Bari ve arkadaşlarının (80) yaptığı çalışmada da, IPI skoruna göre 3 yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %82, %81, %59 ve %55 saptandı. Bu çalışmada düşük ile düşük-orta risk grubu arasında ve yüksek-orta ile yüksek risk grubu arasında benzer sonuçlar olduğu izlendi. R-IPI skoruna göre ise 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %94, %81 ve %63 oranında tespit edildi ve gruplar arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Huang ve arkadaşlarının (75) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar saptandı. Bu çalışmada IPI skoruna göre 3 yıllık genel sağkalım sırasıyla %95, %83, %50 ve %45 oranında tespit edildi. Yüksek-orta ve yüksek risk grupları arasındaki genel sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi. R-IPI skoruna göre 3 yıllık genel sağkalım sırasıyla %100, %87 ve %47 olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Bu çalışmalar sonucunda genel sağkalım açısından IPI skorlama sisteminin düşük ve yüksek risk gruplarının kendi aralarında anlamlı fark olmaması, R-IPI skorlama sisteminin ise gruplar arasında farklı olması nedeniyle R-IPI skorlama sisteminin IPI skorlama sistemine göre prognozu öngörmede daha etkin olduğu sonucuna varıldı.

Bizim çalışmamızda IPI skoruna göre hasta dağılımı sırasıyla %43, %35, %17, %5 şeklinde idi. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde risk grubu arttıkça hasta sayısı azalmakla birlikte yüksek risk grubundaki hasta sayısı daha düşük oranda idi. IPI skoruna göre 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %88, %75, %54, %53 olarak saptandı. Düşük ile düşük-orta risk grubu arasında ve yüksek-orta ile yüksek risk grubu arasında sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmeyip bu literatürdeki diğer çalışmalara benzerdi. Risk gruplarına göre yanıt oranları sırasıyla %95, %83, %76 ve %60 şeklindeydi ve risk grubu arttıkça yanıt oranları azalmaktaydı. Relaps oranları ise sırasıyla %25, %28, %18 ve %20 şeklindeydi. Çalışmamızda R-IPI skoruna göre 3 yıllık genel sağkalım ise sırasıyla %95, %77, %53 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ve risk grubu arttıkça sağkalım azalmaktaydı. Risk gruplarına göre

yanıt oranları sırasıyla %96, %87 ve %72 şeklinde ve risk grubu arttıkça yanıt oranı azalmaktaydı. Relaps oranları ise sırasıyla %13, %32, %18 şeklindeydi. Literatürdeki sonuçlara benzer şekilde IPI skrolama sistemi düşük ve yüksek risk gruplarının kendi aralarında prognozu belirlemede yetersiz olduğu izlenirken, R-IPI skrolama sisteminin çok iyi, iyi ve kötü risk gruplarını belirlemede daha etkin olduğu izlendi.

Sehn ve arkadaşlarının (7) IPI ile R-IPI'nin karşılaştırıldığı çalışmada, 4 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %85, %80, %57 ve %50 olarak bulundu. IPI skoru ayrı ayrı incelendiğinde, 1 ve 2 olan hasta gruplarının grafik eğrilerinin benzer olduğu, 3, 4 ve 5 olan hasta gruplarının da benzer eğri çizdikleri görüldü. 0 puan alan hastalar ise ayrı bir eğri oluşturdu. Bu gruplara göre 4 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı sırasıyla %94, %80 ve %53 olarak saptandı. Huang ve arkadaşlarının (80) yaptığı çalışmada IPI skoruna göre 3 yıllık progresyonsuz sağkalım sırasıyla %75, %70, %40, %31 olarak saptandı. R-IPI skoruna göre ise sırasıyla %78, %72, %36 olarak tespit edildi. Her iki çalışmada da IPI skoruna göre progresyonsuz sağkalım grafiklerinde düşük ile düşük-orta grubu ve yüksek-orta ile yüksek gruplarının eğrileri birbirine benzerdi. Bu bulgularla IPI skrolama sisteminin düşük ve yüksek risk gruplarının kendi aralarında progresyonsuz sağkalımı göstermede yeterli olmadığı gözlemlendi. Bizim çalışmamızda ise IPI skoruna göre 3 yıllık hastalıksız sağkalım sırasıyla %71, %41, %70, %53 olarak bulundu. R-IPI skoruna göre ise sırasıyla %82, %54, %65 olarak tespit edildi. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Özellikle IPI skrolama sisteminin prognozu belirleme yetersiz kalmasından dolayı yeni skrolama sistemlerinin geliştirilmesine ve yeni prognostik faktörlerin eklenmesine ön ayak olmuştur. Buna paralel olarak, prognostik önemi olan çeşitli immünhistokimyasal veya moleküler belirteçler bulundu. Fakat immünhistokimyasal boyama sonuçlarının genellikle tutarsız olması, moleküler markerların pahalı olması ve teknik olarak çalışılması zor olduğundan rutinde kullanımı zordur. Bu nedenlerden dolayı daha iyi bir prognostik skrolama sistemi oluşturmak amacıyla 2013 yılında Zhou ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada NCCN-IPI skrolama sistemi geliştirildi. Bu çalışmada iki farklı kohort grubu bulunmaktadır. NCCN kohortunda NCCN-IPI skoruna göre 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla %96, %82, %64, %33 şeklinde iken, BCCA (British Columbia Cancer Agency) kohortunda

sırasıyla %96, %77, %56, %38 olarak bulundu. IPI skoruna göre 5 yıllık genel sağkalım ise sırasıyla NCCN kohortunda %90, %77, %62, %54 iken, BCCA kohortunda sırasıyla %84, %72, %54, %43 şeklinde idi. Her iki grup arasındaki fark BCCA grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Çalışmada IPI skoru yüksek-orta ve yüksek risk gruplarının genel sağkalımı birbirine yakın olarak görülürken, NCCN-IPI skoruna göre sağkalım grupları arasında farklıydı. Bu bulgularla NCCN-IPI skora göre yüksek risk grubunda daha ayırt edici olduğu düşünüldü. Aynı çalışmada NCCN-IPI skoruna göre 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları ise sırasıyla %91, %79, %51, %30 şeklinde bulundu. IPI skoruna göre ise sırasıyla %85, %66, %52, %39 olarak tespit edildi. IPI skoru progresyonsuz sağkalım açısından düşük riskli hastaların ayırımında etkin iken, düşük-orta, yüksek-orta ve yüksek risk gruplarının ayırımında başarısız kaldığı gözlemlendi.

Yang ve arkadaşlarının (81) yaptığı çalışmada 3 yıllık genel sağkalım IPI skoruna göre sırasıyla %85, %84, %51, %55, R-IPI skoruna göre sırasıyla %86, %85, %51, NCCN-IPI skoruna göre sırasıyla %91, %80, %57, %45 olarak bulundu. Bu bulgularla NCCN-IPI ve IPI'ye göre düşük ile düşük-orta risk grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Yüksek ile yüksek-orta risk grubu arasında NCCN-IPI skoruna göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark bulunurken, IPI skoruna göre anlamlı fark gözlemlenmedi. R-IPI skoruna göre çok iyi ile iyi grup arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark bulunmazken, iyi ile kötü grup arasındaki fark anlamlı olarak saptandı. Çalışma sonunda NCCN-IPI skora göre IPI'ye göre özellikle yüksek risk grubundaki hastalar için daha iyi bir prognostik belirteç olduğu sonucuna varıldı.

Bizim çalışmamızda da NCCN-IPI skoruna göre 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92, %83, %60, %37 olarak bulundu. Tam yanıt oranları ise sırasıyla %94, %91, %79 ve %50 olarak izlendi. IPI yüksek risk grubunun 3 yıllık sağkalım oranı %53 iken, NCCN-IPI yüksek risk grubunun sağkalım oranı %37 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda da NCCN-IPI skora göre yüksek risk gruplarının prognozunu göstermede başarılı olduğunu destekler nitelikte sonuçlar elde edildi. NCCN-IPI'ye göre 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ise sırasıyla %82, %66, %53 ve %37 şeklindeydi. Hastalıksız sağkalım oranları IPI ve R-IPI skora göre

istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş olup NCCN-IPI'de gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu. Buna göre NCCN-IPI skorum sisteminin genel ve hastalıksız sağkalımı özellikle yüksek risk grubunu belirlemede daha başarılı olduğu düşünüldü.

Ritüksimabın antrasiklin içeren tedaviye eklenmesiyle IPI'nin risk grupları arasında ayırım yapma kapasitesinin azaldığı bilinmektedir (8). IPI ile aynı puanlama sistemiyle farklı gruplama yapılarak oluşturulan R-IPI skorum sistemi de IPI ile benzer şekilde yüksek risk gruplarını tanımlamada zayıf kalmaktadır. NCCN-IPI skorum sisteminin özellikle yüksek riskli grupları tanımlamada başarılı olduğu izlendi. Bununla birlikte skorum sistemlerinin düşük risk gruplarını tanımlamada zayıf kalması nedeniyle farklı ve kolay uygulanabilir belirteçlerin ve yeni prognostik sistemlerin geliştirilmesi için gelecekte yeni çalışmalar yapılması gerekliliği doğmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların 41'i (%41) kadın, 59'u (%59) erkekti. Olguların yaş aralığı 18-82 yıl olup, yaş ortalaması 56.8 ± 15.8 yıl olarak saptandı. 18-40 yaş arası 15 (%15) hasta, 41-60 yaş arası 38 (%38) hasta, 61-75 yaş arası 35 (%35) hasta, 75 yaşından büyük olanlar 12 (%12) hasta idi.

2. Genel sağkalım süreleri 60 yaş altı hastalarda 72.5 ay (%95CI, 64.6-80.5) iken, 60 yaş ve üstü hastalarda 54.5 ay (%95CI, 41.7-67.3) olarak tespit edildi ($p=0.006$). 18-40 yaş hastalarda 59.1 ay (%95CI, 51.6-66.5), 41-60 yaş hastalarda 71.3 ay (%95CI, 62.1-80.6), 61-75 yaş hastalarda 57.6 ay (%95CI, 43.4-71.9), 75 yaş üzeri hastalarda 36 ay (%95CI, 24.1-48.1) olarak tespit edildi ($p=0.046$). Hastalısız sağkalım süreleri 60 yaş altı hastalarda 55.1 ay (%95CI, 46.8-63.3), 60 yaş ve üstü hastalarda 56.2 ay (%95CI, 40.4-72.1) olarak tespit edildi ($p=0.733$). Hastalısız sağkalım süreleri 18-40 yaş hastalarda 58.4 ay (%95CI, 49.8-67.1), 41-60 yaş hastalarda 51.2 ay (%95CI, 41.3-61.2), 61-75 yaş hastalarda 61.9 ay (%95CI, 44.4-79.4), 75 yaş üzeri hastalarda 29.4 ay (%95CI, 16.4-42.4) olarak tespit edildi ($p=0.151$).

3. Genel sağkalım süreleri IPI skoru düşük hastalarda 78.5 ay (%95CI, 69.6-87.1), düşük-orta hastalarda 39 ay (%95CI, 32.5-45.5), yüksek-orta hastalarda 38.2 ay (%95CI, 26.1-50.4), yüksek hastalarda 31 ay (%95CI, 14.1-47.8) olarak tespit edildi ($p=0.022$). IPI skoru arttıkça genel sağkalımın azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.022$).

4. Hastalısız sağkalım süreleri IPI skoru düşük hastalarda 63.1 ay (%95CI, 51.3-74.9), düşük-orta hastalarda 27.6 ay (%95CI, 22.7-32.4), yüksek-orta hastalarda 40.4 ay (%95CI, 29.9-50.9), yüksek hastalarda 31 ay (%95CI, 14.1-47.8) olarak bulundu ($p=0.791$).

5. Genel sağkalım süreleri R-IPI skoru çok iyi hastalarda 85.2 ay (%95CI, 78.1-92.4), iyi hastalarda 59 ay (%95CI, 48.1-70.1), kötü hastalarda 37.9 ay (%95CI, 27.1-48.7) olarak saptandı ($p=0.01$). R-IPI skoru arttıkça genel sağkalımın azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$).

6. Hastaliksız sağkalım süreleri R-IPI skoru çok iyi hastalarda 78 ay (%95CI, 66.4-89.5), iyi hastalarda 43.2 ay (%95CI, 32.6-53.9), kötü hastalarda 42.3 ay (%95CI, 33.3-51.3) olarak bulundu ($p=0.085$).

7. Genel sağkalım süreleri NCCN-IPI skoru düşük hastalarda 68.7 ay (%95CI, 60.8-76.7), düşük-orta hastalarda 71 ay (%95CI, 59.8-82.2), yüksek-orta hastalarda 38.8 ay (%95CI, 30.1-47.4), yüksek hastalarda 24.7 ay (%95CI, 7.2-42.2) olarak saptandı ($p=0.007$). NCCN-IPI skoru arttıkça genel sağkalımın azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$).

8. Hastaliksız sağkalım süreleri NCCN-IPI skoru düşük hastalarda 64.8 ay (%95CI, 54.3-75.4), düşük-orta hastalarda 61.5 ay (%95CI, 47.1-75.9), yüksek-orta hastalarda 34.9 ay (%95CI, 26.7-43.1), yüksek hastalarda 32 ay (%95CI, 15.3-48.6) olarak bulundu. ($p=0.169$)

9. IPI skortlama sistemine göre 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %88, %75, %54, %53 iken hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla; %71, %41, %70, %53 olarak bulundu.

10. R-IPI skortlama sistemine göre 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %95, %77, %53 iken hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla; %82, %54, %65 olarak bulundu.

11. NCCN-IPI skortlama sistemine göre 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %92, %83, %60, %37 iken hastaliksız sağkalım oranları %82, %66, %53, %37 olarak bulundu.

12. IPI skoru düşük hastaların TY oranı %95.3, düşük-orta hastaların TY oranı %82.9, yüksek-orta hastaların TY oranı %76.5, yüksek hastaların TY oranı %60 olarak tespit edildi. IPI skoru düşük hastalarda relaps oranı %25.5, düşük-orta hastalarda %28.5, yüksek-orta hastalarda %17.6, yüksek hastalarda %20 olarak tespit edildi.

13. R-IPI skoru çok iyi olan hastaların TY oranı %95.7, iyi olan hastaların TY oranı %87.3, kötü olan hastaların TY oranı %72.7 olarak tespit edildi. R-IPI skoru çok iyi hastalarda relaps oranı %13, iyi olanlarda %32.7, kötü olanlarda %18.1 olarak tespit edildi.

14. NCCN-IPI skoru düşük olan hastaların TY oranı %94.1, düşük-orta olan hastaların %91.3, yüksek-orta olan hastaların %78.8, yüksek hastaların %50 olarak saptandı. NCCN-IPI skoru düşük hastalarda relaps oranı %11.7, düşük-orta olanlarda %23.9, yüksek-orta olanlarda %33.3, yüksek olanlarda %25 olarak tespit edildi.



7. KAYNAKLAR

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2017.
2. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol* 1997; 8 (Suppl 2): 49–54.
3. Weisenburger DD. Lymphoid malignancies in Nebraska: a hypothesis. *The Nebraska medical journal*. 1985;70(8):300.
4. De Vita S, Sacco C, Sansonno D, Gloghini A, Dammacco F, Crovatto M, et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood*. 1997;90(2):776-82.
5. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Aug;87(2):146-71.
6. Shipp MA ve ark. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*.1993;329:987–994
7. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-61.
8. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-42.
9. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Anastasi J, Weitz J. *Hematology: Basic principles and practice*: Elsevier Health Sciences; 2013.
10. Chan AC, Chan JK, Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematopathology*; Jaffe, ES, Harris, NL, Vardiman, JW, Campo, E, Arber, DA, Eds. 2011:349-81.
11. Wight JC, Chong G, Grigg AP, Hawkes EA. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Blood Reviews*. 2018.

12. Gurbaxani S, Anastasi J, Hyjek E. Diffuse large B-cell lymphoma more than a diffuse collection of large B cells: an entity in search of a meaningful classification. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(7):1121-34.
13. De Paepe P, Achten R, Verhoef G, Wlodarska I, Stul M, Vanhentenrijk V, et al. Large cleaved and immunoblastic lymphoma may represent two distinct clinicopathologic entities within the group of diffuse large B-cell lymphomas. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(28):7060-8.
14. Ottensmeier CH, Stevenson FK. Isotype switch variants reveal clonally related subpopulations in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2000;96(7):2550-6.
15. Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, Tamura M, Sawada T, Omuro Y, et al. Central nervous system relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma: analysis of the risk factors and proposal of a new Prognostic model. *Ann Hematol*. 2016;95(10):1661-9.
16. Jain P, Fayad LE, Rosenwald A, Young KH, O'brien S. Recent advances in de novo CD5+ diffuse large B cell lymphoma. *American journal of hematology*. 2013;88(9):798-802.
17. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1452-7.
18. Young RM, Shaffer AL, Phelan JD, Staudt LM, editors. B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. *Seminars in hematology*; 2015: Elsevier.
19. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-282.
20. Colomo L, Lopez-Guillermo A, Perales M, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2003;101:78-84.
21. Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg M-L, Taskinen M, Berglund M, Amini R-M, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood*. 2007;109(11):4930-5.
22. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80: 1087-97.
23. Said J. Diffuse aggressive B-cell lymphomas. *Adv Anat Pathol*. 2009;16:216-35.

24. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 2780-95.
25. Lichtman MA. The Non-Hodgkin Lymphomas. *Williams Hematology*, 7th ed. 2005;1407–1459. New York: McGraw-Hill.
26. Noronha V ve ark. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;53:199-207
27. Hausdorff J., Non-Hodgkin's Lymphoma Of The Paranasal Sinuses: Clinical And Pathological Features, And Response To Combined-Modality Therapy, *Cancer J Sci Am*, (1997) 3, 303-11
28. Herman T.S., Involvement Of The Central Nervous System By Non-Hodgkin's Lymphoma: The Southwest Oncology Group Experience, *Cancer* (1979) 43, 390
29. Recht L., Straus D.J., Cirincione C., Thaler H.T., Posner J.B., Central Nervous System Metastasis From Non-Hodgkin's Lymphoma: Treatment And Prophylaxis, *Am J Med*, (1988) 84, 425.
30. Mackintosh F.R., Colby T.V., Podolsky W.J., Burke J.S., Hoppe R.T., Rosenfelt F.P. et al. Central Nervous System Involvement In Non-Hodgkin's Lymphoma: Analysis Of 105 Cases. *Cancer* 1982; 49: 586
31. El-Helw L., Goodwin S., Slater D., Hancock B.W., Primary B-Cell Lymphoma Of The Skin. The Sheffield Lymphoma Group experience (1984-2003). *Int J Oncol*. 2004; 25: 1453-8
32. Maruyama D ve ark. .Primary bone lymphoma: a new and detailed characterization of 28 patients in a single-institution study. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37:216-23.
33. Abbondanzo SL ve ark. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast. A clinicopathologic study of 31 cases. *Pathol Res Pract*. 1996;192):37-43.
34. Cadranel J ve ark. Primary pulmonary lymphoma *Eur Respir J*. 2002;20:750-762.
35. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007;110:29–36.
36. Caimi PF, Hill BT, Hsi ED, Smith MR. Clinical approach to diffuse large B cell lymphoma. *Blood reviews*. 2016;30(6):477-91.
37. Rosenberg S. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer treatment reports*. 1977;61(6):1023-7.

38. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68.
39. Lossos IS, Morgensztern D. Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(6):995-1007.
40. Prochazka KT, Melchardt T, Posch F, Schlick K, Deutsch A, Beham-Schmid C, et al. NCCN-IPI score-independent Prognostic potential of pretreatment uric acid levels for clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2016;115(10):1264-72.
41. Montalban C, Diaz-Lopez A, Dlouhy I, Rovira J, Lopez-Guillermo A, Alonso S, et al. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of beta2 -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol*. 2017;176(6):918-28.
42. Ott G, Ziepert M, Klapper W, Horn H, Szczepanowski M, Bernd HW, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2010; 116(23): 4916-25.
43. Vitolo U, Trneny M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3529-37.
44. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3360–5.
45. Dominis M., Dzebro S., Gasparov S., Pesut A., Kusec R., Diffuse Large B-Cell Lymphoma And Its Variants, *Croat Med J*, (2002) 43, 535-40
46. Landsburg DJ, Petrich AM, Abramson JS, et al. Impact of oncogene rearrangement patterns on outcomes in patients with double-hit non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2016; 122: 559–64.
47. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018.
48. Osler W. The principles and practice of medicine: New York:D.Appleton; 1894.
49. Mac Gregor AB. The search for a chemical cure for cancer. *Med Hist* 1966;10:374-385.

50. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S., Oken M.M., Grogan T.M., Mize E.M. et al. Comparison Of A Standard Regimen (CHOP) With Three Intensive Chemotherapy Regimens For Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma, *N Engl J Med* (1993), 328, 1002–6
51. Niitsu N., Current Treatment Strategy Of Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *Int J Hematol* (2010), 92, 231–37
52. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II Study of Rituximab Plus Three Cycles of CHOP and Involved-Field Radiotherapy for Patients With Limited-Stage Aggressive B-Cell Lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26:2258-63
53. Meguro A, Ozaki K, Sato K, et al. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk lymphoma* 2012;53:43- 9.
54. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, 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. *Lancet Oncol* 2011;12:460-8.
55. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:1293- 8.
56. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a Doxorubicin-Containing Regimen in Relapsed and Resistant Lymphomas: An 8-Year Follow-Up Study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-42.
57. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. Dose dense (CEOP-14) vs dose dense and rituximab (CEOP-14 +R) in high-risk diffuse large cell lymphoma. *Med Oncol* 2007;24:85-9
58. Armigate J.O., My Treatment Approach To Patients With Difuse Large B Cell Lymphoma. *Mayo Clin Proc.* (2012), 87,2
59. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-90.
60. Mazloom A, Fowler N, Medeiros LJ, et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1217-24.

61. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an International phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2766-72.
62. NationalComprehensiveCancerNetwork-NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas version I.2013. 2013. p. available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
63. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, et al. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol* 2006; 17:909-13.
64. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1781-7.
65. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer epidemiology*. 2015;39(6):1103-12.
66. Kallam A, Armitage JO, Chen B, Vose JM, Bhatt VR. Center Effect and Socioeconomic Determinants of Overall Survival (OS) of Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). *Am Soc Hematology*; 2016.
67. Zhang A, Ohshima K, Sato K, Kanda M, Suzumiya J, Shimazaki K, Kawasaki C, Kikuchi M. Prognostic clinicopathologic factors, including immunologic expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Pathol Int* 1999; 49:1043–1052.
68. Antic D, Jelcic J, Trajkovic G, Balint MT, Bila J, Markovic O, et al. Is it possible to improve Prognostic value of NCCN-IPI in patients with diffuse large B cell lymphoma? The Prognostic significance of comorbidities. *Annals of hematology*. 2018;97(2):267-76.
69. Peng F, Guo L, Yao W-K, Zheng Y, Liu Y, Duan X-M, et al. Identification of Prognostic factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2017;60(1):87.
70. Zhao P, Zang L, Zhang X, Chen Y, Yue Z, Yang H, et al. Novel Prognostic scoring system for diffuse large B-cell lymphoma. *Oncology letters*. 2018;15(4):5325-32.
71. Nakamine H, Bagin RG, Vose, et al. Prognostic significance of clinical and pathologic features in diffuse large cell lymphoma: *Cancer* 1993;71:3130-3137.

72. Uncu D, Abalı H, Özdemir N, Budakoğlu B, Güler T, Öksüzoğlu B, Zengin N. Non-hodgkin lenfomada prognostik parametreler. Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi. 2006;16(1); 27-31.
73. S. Hu, Z.Y. Xu-Monette, A. Tzankov, T. Green, L. Wu, A. Balasubramanyam, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*, 121 (20) (2013): 4021-4031.
74. Seki R, Okamura T, Koga H, Yakushiji K, Hashiguchi M, Yoshimoto K, Ogata H, Imamura R, Nakashima Y, Kage M, Ueno T, Sata M. Prognostic significance of the F-box protein Skp2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2003 Aug;73(4):230-5.
75. Huang Y-C, Liu C-Y, Lu H-J, Liu H-T, Hung M-H, Hong Y-C, et al. Comparison of prognostic models for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Annals of hematology*. 2013;92(11):1513-20.
76. Sanchez E, Chacon I, Plaza MM, Munoz E, Cruz MA, Martinez B, Lopez L, Martinez-Montero JC, Orradre JL, Saez AI, Garcia JF, Piris MA. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma is dependent on the relationship between different cell-cycle regulator proteins. *Clin Oncol* 1998;16:1931–1939.
77. Ahn M, Kim H, Kim I, et al. P53 protein expression and its Prognostic importance in patients with nodal non-Hodgkin's lymphoma. *J Korean Med Sci*. 2000;15:59-64.
78. Engelhard M, Brittinger G, Huhn D, et al. Subclassification of diffuse large B cell lymphomas according to the Kiel classification: distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant Prognostic risk factor. *Blood* 89:2291-2297, 1997.
79. Uzurov-Dinić V, Savić A, Lazarević T, Čemerikić-Martinović V, Agić D, Popović S. Prognostic factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Medicinski pregled*. 2009;62(3-4):171-6.
80. Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Marcheselli R, Pozzi S, Ferri P, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Annals of Oncology*. 2009;21(7):1486-91.
81. Yang Y, Wang L, Ma Y, Han T, Huang M. The enhanced International Prognostic index for diffuse large B-cell lymphoma. *The American journal of the medical sciences*. 2017;353(5):459-65.