



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HODGKİN LENFOMA VE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ
LENFOMA TANILI HASTALARDA, TANI ANINDAKİ
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ KLİNİK
PARAMETRELER, PROGNOZ VE SAĞ KALIMLA
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman KOPAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Öğr. Üyesi Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

EKİM-2018

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HODGKİN LENFOMA VE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ
LENFOMA TANILI HASTALARDA, TANI ANINDAKİ
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ KLİNİK
PARAMETRELER, PROGNOZ VE SAĞ KALIMLA
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Osman KOPAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Uzm. Öğr. Üyesi Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN**

EKİM- 2018

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

Tezin adı: Hodgkin lenfoma ve difüz büyük b hücreli lenfoma tanılı hastalarda, tanı anındaki nötrofil/lenfosit oranının klinik parametreler, prognoz ve sağkalımla ilişkisinin değerlendirilmesi

Dr. Osman KOPAN

31.10.2018

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza)

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)

Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza)

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Mustafa ARAZ

2. Dr. Öğr. Üyesi Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

3. Dr. Öğr. Üyesi Gökmen AKTAŞ

4. Doç.Dr. Murat Taner GÜLŞEN

5. Doç.Dr. Özlem USALAN

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, fikirlerini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa ARAZ' a, ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda görevli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmalarımın her aşamasında geniş bilgi birikimi, deneyimi, hoşgörüsü, sabrı ile desteğini benden esirgemeyen ve tüm yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında mutlaka bana zaman ayıran tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sıcak bir ortamı paylaştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim ve tez çalışmam sırasında beni her zaman destekleyen daima yanımda olan sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Ayşegül ve hayatımdaki büyük mutluluk kaynağım biricik oğlum Demiralp' e sevgilerimi sunarım.

Dr. Osman KOPAN
Gaziantep-EKİM 2018

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VII
SİMGE VE KISALTMALAR.....	X
TABLO LİSTESİ.....	XII
ŞEKİL LİSTESİ.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hodgkin Lenfoma.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji, Etyoloji.....	2
2.1.2. Sınıflama	3
2.1.2.1 Nodüler Lenfosit Predominant HL.....	3
2.1.2.2 Klasik Tip HL.....	3
2.1.3 Klinik Özellikler.....	4
2.1.4. Tanı ve Evreleme.....	5
2.1.5. Prognoz.....	7
2.1.6 Hodgkin Lenfoma’ da Tedavi.....	9
2.1.6.1 Erken Evre İyi Prognostik Hastalıkta Tedavi.....	10
2.1.6.2 Erken Evre Kötü Prognostik Hastalıkta Tedavi.....	10
2.1.6.3 İleri Evre Hastalıkta Tedavi.....	11
2.1.6.4 Nüks ve Dirençli Hastalıkta Tedavi.....	11
2.2. Non Hodgkin Lenfoma.....	12
2.2.1. Tanım ve Sınıflama.....	12
2.2.2. Epidemiyoloji, Etyoloji.....	14
2.2.3. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma.....	15
2.2.3.1 Epidemiyoloji, Etyoloji	15
2.2.3.2 Klinik.....	16
2.2.3.3 Evreleme Prognoz.....	16
2.2.3.4 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Tedavi	18
2.2.3.4.1 Erken Evre Hastalıkta Tedavi.....	19
2.2.3.4.2 İleri Evre Hastalıkta Tedavi.....	19

2.2.3.4.3 Primer Dirençli ve ya Tekrarlayan Hastalıkta Tedavi.....	19
3.MATERYAL ve METOD.....	21
3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	21
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	21
3.3 Araştırmaya Son Verme Kriterleri.....	21
3.4. Değerlendirme Sırasında Kullanılan Parametreler.....	21
3.5. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ.....	55
7. KAYNAKLAR.....	56

III. ÖZET
HODGKİN LENFOMA VE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ
LENFOMA TANILI HASTALARDA, TANI ANINDAKİ
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ KLİNİK PARAMETRELER,
PROGNOZ VE SAĞ KALIMLA İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Osman KOPAN

Uzmanlık tezi, İç Hastalıkları A.D

Tez danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

EKİM 2018, 71 Sayfa

Giriş ve amaç: : Lenfomalar, bağışıklık sistemi hücrelerinden; lenfositler veya NK (doğal öldürücü) hücrelerinden köken alan klonal tümörlerdir. Lenfomalar; hodgkin lenfomalar (HL) ve non-hodgkin lenfomalar (NHL) olmak üzere iki ana başlıkta tanımlanmıştır. HL tüm kanser türlerinin %1' ini, lenfomaların ise yaklaşık %25-40' ını oluşturmaktadır. NHL' ların en sık rastlanan alt tipi olan diffüz büyük b hücreli lenfomalar (DBBHL) yetişkinlerde görülen en sık lenfoid malignite iken yeni tanı lenfoid malignitelerin de yaklaşık %20' sini oluşturmaktadır. DBBHL tanılı hastalarda, prognoz durumunu belirlemede en sık International Prognostic Indeks (IPI) kullanılır iken, HL' lı hastalarda International Prognostic Score (IPS-7) kullanılmaktadır. Bu parametreler prognozu belirlemede bazen yetersiz kalabilmektedir, çünkü günlük pratikte kullanılması zordur. Bu nedenle basit, ucuz ve kolaylıkla ulaşılabilir prognostik biomarkerların tanımlanma çalışmaları devam etmektedir.

Çoğu araştırmacı, mutlak lenfosit sayısını, tümör tarafından infiltre edilmiş ve konağın immün yanıtında rol oynayan lenfositlerin önemli bir belirteci olarak kabul ederken, mutlak monosit sayısını tümör mikroçevresindeki, tümör ile ilişkili makrofajların belirteci olarak ve mutlak nötrofil sayısını ise malignensi ve sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak kabul etmektedir. Mutlak monosit ve lenfosit sayıları, HL' da önemli bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği önerilmektedir. Mutlak lenfosit sayısı ve nötrofil lenfosit oranı (NLO), solid tümörlerde yaşam ve sağ

kalım açısından önemli bir prognostik belirteç olarak kullanılmakta olup, son yıllarda DBBHL' lı hastalarda da önemli bir prognostik belirteç olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur. Ayrıca, DBBHL tanılı hastalar üzerindeki bir çalışmada, tanı anındaki NLO' nın 3,5 altında olmasının progresyonsuz sağ kalım (PS) ve toplam sağ kalım (OS) üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda HL ve DBBHL tanılı hastalarda NLO' nın; klinik parametreler, prognoz ve sağ kalımla olası ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ocak 2006-Haziran 2018 yılları arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji Kliniğinde HL ve DBBHL tanısı ile takip edilen 16 yaş üstü hastalar alınmıştır. HL tanılı 146 ve DBBHL tanılı 146 hastanın verilerine erişilmiş olup toplam 292 hasta çalışmaya alınmıştır. Veriler retrospektif olarak sunulmuştur. Hastaların patolojik tanısı, tanı anındaki yaşı ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, yaşam durumu, cinsiyeti, takip süresi, evresi, birinci basamak tedavi ile remisyona ulaşılabilmesi, OS ve PS süreleri, hastalığın progresyon durumu, HL tanılı hastalar için Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kurumu (EORTC) ve IPS-7 skorlaması, DBBHL tanılı hastalar için IPI skorlaması gibi klinik verilere ulaşılmıştır. Laboratuvar parametreleri olarak ise hemoglobin (Hb), lökosit sayısı (WBC), mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), albümin, C- Reaktif Protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH) ve beta-2 mikroglobulin seviyeleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: DBBHL tanılı hastalarda, ileri yaş ve ileri ECOG performans skorunun, OS ($p<0,001$ ve $p=0,002$) ve PS ($p=0,002$ ve $p=0,002$)' ı olumsuz etkileyen, bağımsız prognostik faktörler olduğu, ayrıca yüksek NLO' nın; OS ve PS üzerinde etkisi olmadığı saptandı ($p=0,139$ ve $p=0,333$).

HL tanılı hastalarda; ileri yaş ve yüksek NLO; OS' ı olumsuz etkileyen, bağımsız prognostik faktörler olduğu ($p=0,004$ ve $p=0,014$), ileri yaş, yüksek NLO ve 2. basamak tedavi gereksiniminin ise PS' ı olumsuz etkileyen, bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı ($p=0,003$, $p=0,011$ ve $p=0,011$).

Sonuç: NLO' nın özellikle HL tanılı hastalarda OS ve PS üzerinde bağımsız risk faktörü olduğu, DBBHL tanılı hastalarda ise ileri yaşı ve ileri ECOG performans skorunun OS ve PS üzerinde bağımsız risk faktörleri olduğu gösterildi. Özellikle HL' da prognostik değeri gösterilen NLO' nın; EORTC ve IPS-7 gibi risk skrlama sistemlerine eklenebileceği, non-invaziv ve basit bir belirteç olarak, klinik gidişı ve agresif tedavi kararında rol alabileceği, klinisyeni yönlendirebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, Diffüz büyük b hücreli lenfoma, Nötrofil/lenfosit oranı, sağ kalım, prognoz

III. ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO WITH CLINICAL PARAMETERS, PROGNOSIS AND SURVIVAL OF HODGKIN LYMPHOMA AND DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA

Osman KOPAN, M.D

Specialization thesis, Department of Internal Medicine

Thesis Advisor: Asst. Prof. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

OCTOBER 2018, 71 Pages

Background and aim: Lymphomas are clonal tumors be originating from cells of the immune system, lymphocytes or NK (natural killer) cells. Lymphomas are defined in two main group: hodgkin lymphoma (HL) and non-hodgkin lymphoma (NHL). HL accounts for 1% of all cancers and approximately 25-40% of lymphomas. Diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL), the most common subtype of NHLs, is the most common lymphoid malignancy in adults, while the new diagnosis is approximately 20% of the lymphoid malignancies. While The International Prognostic Index (IPI) is used most frequently in determining the prognosis in patients with DBBHL, International Prognostic Score (IPS-7) is used in HL patients. These parameters sometimes may be inefficient in determining the prognosis, because it is difficult to use in daily practice. Therefore, studies are under way to identify simple, inexpensive and easily accessible prognostic biomarkers.

Most researchers have considered absolute monocyte counts as a marker of tumor-related macrophages within the tumor microenvironment and absolute neutrophil counts as indicative of the systemic inflammatory response of malignancy while the absolute lymphocyte count is infiltrated by the tumor and considered to be an important marker of lymphocytes involved in the host's immune response. It is suggested that absolute monocyte and lymphocyte counts can be used as an important prognostic factor in HL. Absolute lymphocyte count and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) are used as an important prognostic marker for survival in solid tumors, and in recent years, there have been some reports suggesting that it may be an important prognostic marker

in patients with DLBCL. In addition, in a study on patients with DBBHL, the presence of NLR below 3,5 at the time of diagnosis was shown to have a positive effect on the progression-free survival (PS) and overall survival (OS). NLR was associated with poor survival results in various tumors. In our study, we aimed to evaluate the possible relationship of NLR with clinical parameters, prognosis and survival in patients with HL and DLBCL.

Materials and Methods: Patients who are above 16 years old were included in the study who were diagnosed, follow-up and treated as HL and DLBCL in Gaziantep University Medical Faculty, Sahinbey Research and Practice Hospital Hematology Clinic between January 2006 and June 2018. Data of 146 patients with HL and 146 patients with DLBCL were obtained and a total of 292 patients were included in the study. Datas are presented retrospectively. The patient's pathologic diagnosis, age at the time of diagnosis and ECOG performance status, life status, gender, follow-up period, stage, reaching the remission with first-line treatment, progression status, overall and progression-free survival of patients, European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) and IPS-7 scores for HL diagnosed patients, IPI score for DLBCL diagnosed patients were obtained. Laboratory parameters were hemoglobin (Hb), leukocyte count (WBC), absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, neutrophil / lymphocyte ratio, erythrocyte sedimentation rate (ESR), albumin C-Reactive Protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH) and beta-2 microglobulin levels were evaluated.

Findings: In patients with DLBCL, advanced age and advanced ECOG performance status were found to be negative independent prognostic factors affecting OS ($p<0.001$ and $p=0.002$) and PS ($p=0.002$ and $p=0.002$), also high NLR was found to have no effect on OS and PS ($p=0,139$ ve $p=0,333$).

In patients with HL; advanced age and high NLR were found to be independent prognostic factors affecting OS negatively ($p=0,004$ ve $p=0,014$), Also advanced age, high NLR and second line treatment requirement were found to be independent prognostic factors affecting PS negatively ($p=0,003$, $p=0,011$ ve $p=0,011$).

Results: It was shown that NLR was an independent risk factor for OS and PS, especially in patients with HL, and that advanced age and advanced ECOG performance

status were independent risk factors for OS and PS in patients with DBBHL. It has been concluded that NLR, which has a prognostic value in HL particularly, can be added to risk scoring systems such as EORTC and IPS-7 and as a non-invasive and simple marker, may play a role in the decision of clinical course and aggressive treatment and lead clinician.

Keywords: Hodgkin lymphoma, Diffuse large b-cell lymphoma, Neutrophil / lymphocyte ratio, survival, prognosis



V. SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABVD	Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
AVD	Adriamisin, Vinblastin, Dakarbazin
BEACOPP	Bleomisin, Etoposid, Adriamisin, Siklofosfamid, Onkovin, Prokarbazin, Prednizon
CHOP	Siklofosfamid, Adriamisin, Vinkristin, Metilprednisolon
CEPP	Siklofosfamid, Etoposid, Prokarbazin, Prednizon
CEOP	Siklofosfamid, Etoposid, Vinkristin, Prednizon
CRP	C-Reaktif Protein
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DHAP	Dekzametazon, Sisplatin, Sitarabin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Ebstein Barr Virüs
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu
EPOCH	Etoposid, Prednizolon, Onkovin, Siklofosfamid, Hidroksidaunorubisin
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESHAP	Etoposid, Metilprednisolon, Sitarabin, Sisplatin
GDP	Gemcitabin, Dekzametazon, Sisplatin
GHSB	Alman Hodgkin Çalışma Grubu
Hb	Hemoglobin
HCV	Hepatit C Virüsü
HHV	Human Herpes virusu
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virusü
HL	Hodgkin Lenfoma
HTLV	Human T-Hücreli Lösemi Virusü
ICE	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
IGEV	İfosfamid, Gemcitabini Vinorelbin

IPI:	International Prognostic Indeks
IPS:	International Prognostic Score
KT	Kemoterapi
LAP:	Lenfadenopati
LFHL :	Lenfositlen Fakir Hodgkin Lenfoma
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LZHL:	Lenfositlen Zengin Hodgkin Lenfoma
MHHL	Mikst Hücreli Hodgkin Lenfoma
NCCN:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NCIC:	Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü
NHL:	Non-hodgkin Lenfoma
NK:	Doğal Öldürücü
NLPHL:	Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
NLO:	Nötrofil Lenfosit Oranı
NSHL:	Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
OKİT:	Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli
OS:	Toplam Sağ kalım
PET/BT:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PS:	Progresyonsuz Sağ kalım
R-CHOP:	Rituksimab, Siklofosfamid, Adriamisin, Vinkristin, Metilprednisolon
R-DHAP:	Rituksimab, Dekzametazon, Sisplatin, Sitarabin
RT:	Radyoterapi
STANFORD V :	Mekloreタミン, Adriamisin, Vinblastin, Etoposid, Vinkristin, Bleomisin, Prednizon
YDK:	Yüksek Doz Kemoterapi
WBC:	Lökosit Sayısı
WHO:	World Health Organisation

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	HL İçin Öneriler WHO Sınıflaması.....	3
Tablo 2:	Tanı ve Evreleme İçin Yapılması Gereken İşlemler.....	6
Tablo 3:	HL Ann Arbor Evrelemesinin Costwolds Modifikasyonu.....	6
Tablo 4:	ECOG Performans Durumu Sınıflaması.....	7
Tablo 5:	Evre I-II HL' da Farklı Grupların Olumsuz Faktörleri.....	8
Tablo 6:	Evre III-IV HL' da Kullanılan IPS Skorlama Sistemi.....	8
Tablo 7:	HL'da Sık Kullanılan Tedavi Rejimleri.....	9
Tablo 8:	Deauville Kriterleri.....	10
Tablo 9:	Lenfoid Neoplaziler İçin WHO Sınıflaması.....	13
Tablo 10:	Biyolojik Davranışlara Göre Lenfomalar.....	13
Tablo 11:	Gözden geçirilmiş Ann Arbor Evreleme Sistemi (Lugano sınıflaması).....	17
Tablo 12:	Uluslararası Prognostik İndeks (IPI).....	18
Tablo 13:	HL' lı Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı.....	23
Tablo 14:	DBBHL' lı Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı.....	25
Tablo 15:	Değişkenlerin Araştırma Gruplarına Göre Dağılımı.....	27
Tablo 16:	DBBHL' lı Hastalarda NLO ile Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin İlişkisi.....	33
Tablo 17:	DBBHL' lı Hastalarda OS ve PS' ı Etkileyen Faktörler.....	36
Tablo 18:	HL Patolojik Alt Tipleri İle 5 Yıllık OS ve PS İlişkisi.....	37
Tablo 19:	HL' lı Hastalarda NLO ile Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin İlişkisi.....	39
Tablo 20:	HL' lı Hastalarda OS ve PS' ı Etkileyen Faktörler.....	42

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Reed-Sternberg Hücresi.....	5
Şekil 2:	Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	28
Şekil 3:	Tanıda Evre Analizi Değerlendirilmesi.....	29
Şekil 4:	Araştırma Gruplarına Göre Hastalık Progresyonu Dağılımı.....	29
Şekil 5:	Araştırma Gruplarının 5 Yıllık OS ve PS Durumları.....	30
Şekil 6:	Araştırma Gruplarına Göre 5 yıllık OS ve PS Eğrisi.....	30
Şekil 7:	HL' lı Hastalarda Evre ile OS ve PS İlişkisi.....	31
Şekil 8:	DBBHL' lı Hastalarda Evre ile OS ve PS İlişkisi.....	31
Şekil 9:	DBBHL' lı Hastalarda NLO' nın Eşik Tespiti İçin Değerlerin Sensitivite ve Spesivite Dağılımı	32
Şekil 10:	DBBHL' lı Hastalarda NLO İlişkili OS ve PS Eğrisi.....	34
Şekil 11:	DBBHL' lı Hastalarda IPI Skoru İle OS ve PS İlişkisi.....	35
Şekil 12:	HL Hastalarında Histolojik Alt Tipler İle 5 Yıllık OS ve PS İlişkisi.....	38
Şekil 13:	HL' lı Hastalarda NLO' nın Eşik Değeri Tespiti İçin Değerlerin Sensitivite ve Spesivite Dağılımı	39
Şekil 14:	HL' lı Hastalarda NLO İlişkili OS ve PS Eğrisi.....	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar, bağışıklık sistemi hücrelerinden; lenfositler ve ya NK hücrelerden köken alan klonal tümörlerdir. Lenfomalar; HL ve NHL olmak üzere iki ana başlıkta tanımlanmıştır. HL ilk olarak 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmış olan B lenfositlerden köken alan bir hastalıktır (1). HL tüm kanser türlerinin %1' ini, lenfomaların ise yaklaşık %25-40'ını oluşturmaktadır (2-3). NHL' ların alt tipi olan DBBHL yetişkinlerde görülen en sık lenfoid malignite iken yeni tanı lenfoid malignitelerin de yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (4). DBBHL' larda, IPI gibi bazı indeksler hastaların risk durumunu belirlemede kullanılmaktadır (5). HL' da risk sınıflamasında kullanılan en yaygın gösterge; IPS-7 skorudur (6). Bu parametreler prognozu belirlemede bazen yetersiz kalabilmektedir, çünkü günlük pratikte kullanılması zordur. Bu nedenle basit, ucuz ve kolaylıkla ulaşılabilir prognostik biomarkerların tanımlanması çalışmaları devam etmektedir..

İnflamasyon, hastalarda sıklıkla tümör mikro çevresinden kaynaklanmakta olup tümörün ilerlemesine neden olmaktadır (7-8). Sistemik inflamatuvar yanıt, tümörün ilerlemesinde rol oynamakta ve dolayısıyla progresyon hakkında bilgi vermektedir (9). Çoğu araştırmacı, mutlak lenfosit sayısını tümör tarafından infiltre edilmiş ve konağın immün yanıtında rol oynayan lenfositlerin önemli bir belirteci olarak kabul ederken, mutlak monosit sayısını tümör çevresindeki, tümör ile ilişkili makrofajların belirteci olarak ve mutlak nötrofil sayısını ise malignensilere sistemik inflamatuvar yanıtının göstergesi olarak kabul etmiştir. Mutlak monosit ve lenfosit sayıları, HL' da önemli bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği önerilmektedir (10-11-12). Tanı anındaki mutlak lenfosit sayısı ve NLO, solid tümörlerde yaşam ve sağ kalım açısından önemli bir prognostik belirteç olarak kullanılmakta olup son çalışmalarda DBBHL' larda da önemli bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, DBBHL tanılı hastalar üzerindeki bir çalışmada da NLO' nın 3,5 altında olması progresyonsuz ve toplam sağ kalım süresi üzerinde olumlu etkili olduğu gösterilmiştir (14-15). NLO, çeşitli tümörlerde kötü sağ kalım sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur (16). Çalışmamızda HL ve DBBHL tanılı hastalarda tanı anındaki NLO' nın; klinik parametreler, prognoz ve sağ kalımla olası ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hodgkin Lenfoma

HL ilk olarak 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından 7 olguluk bir seri ile tanımlanmış olan B lenfositlerden köken alan bir hastalıktır. HL, tedavi ile hastaların önemli bir kısmında kür sağlanabilen hematopoietik/lenfoid dokulara ait tanımlanmış ilk malign hastalık olması nedeniyle önemli bir yere sahiptir (1-2-17).

2.1.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji

HL tüm kanser türlerinin %1' ini, lenfomaların ise yaklaşık %25-40' ını oluşturmaktadır (2-3). HL' lı hastalar coğrafi ve etnik kökene bağlı olarak bimodal yaş dağılımına sahiptir (18). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde, 10 yaşından itibaren görülme sıklığı giderek artarak yirmili yaşlarda pik yapar, ellili yaşlardan sonra da ikinci tepe noktasını yapar. Ekonomik açıdan gelişmemiş ülkelerde ise HL' nın görülme sıklığı daha azdır, bu ülkelerde 15 yaşından önce daha az görülürken, ergen ve genç erişkinlerde pik noktası daha az belirgindir. Tüm yaşlarda gruplarında HL erkeklerde daha fazla görülürken, nodüler sklerozan tip ise kadınlarda daha fazla görülmektedir (17-19).

HL etyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla beraber, etiyolojiden sorumlu olduğu düşünülen çok sayıda etken gösterilmiştir. Bu etkenlerden bazıları; genetik faktörler, sosyoekonomik durum, viral enfeksiyonlar, immünsupresyon, çevresel ve mesleki faktörler olarak sıralanabilir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek hastalarda, Epstein Barr Virüs (EBV) gibi enfeksiyonlara maruziyet daha geç yaşta olduğundan, HL daha sık görülmektedir. HL tümör spesmenlerinin yarısında EBV genomu tespit edilmiştir (20). Enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olanlarda, HL sıklığı normal popülasyona göre 2-3 kat artmıştır (21). Klasik HL hastalarında %50, nodüler sklerozan hodgkin lenfoma (NSHL)' da %15-30, mikst hücreli hodgkin lenfoma (MHHL)' da %70 oranında EBV birlikteliği saptanmıştır (22).

Etyolojide ailesel ve genetik faktörler de önemli bir role sahiptir. HL tanılı birinci derece akrabaları olan kişilerde, hastalığın oluşma riski 3 kat artış göstermektedir. Bu oran genç erişkinlerde daha fazla iken, ileri yaşta risk azalmaktadır (23). Monozigotik ikizlerde ve özellikle aynı cinsiyetteki kardeşlerde HL' nin fazla

görülmesi, genetik faktörlerin de önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (24). Ayrıca, Yahudilerde HL' nin diğer etnik kökenlere göre daha fazla görülmesinin, etyolojide genetik etkenlerin de rolü olabileceğinin önemli bir kanıtıdır (25).

2.1.2. Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hodgkin lenfoma için güncel olarak kullanılan WHO sınıflamasını oluşturmuştur (Tablo 1). Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma (NLPHL) tipi, klinik ve patolojik olarak klasik formlardan farklı bir seyir göstermektedir (26-27).

Tablo 1: HL İçin Önerilen WHO Sınıflaması

A. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
B. Klasik Hodgkin Lenfoma
1. Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
2. Mikst Hücreli Hodgkin Lenfoma
3. Lenfosit Zengin Hodgkin Lenfoma
4. Lenfosit Fakir Hodgkin Lenfoma

2.1.2.1 Nodüler Lenfosit Predominant HL

NLPHL, en az görülen tip olup tüm vakaların yaklaşık %5' ini oluşturmaktadır (28). Hastaların büyük bir bölümü erken evrelerde tanı almaktadır. Hastalık özellikle periferik lenf nodlarında başlamaktadır. Diğer HL alt gruplarından genel anlamda daha iyi seyirlidir. (26-27-29).

2.1.2.2 Klasik Tip HL

Lenfosit Zengin HL (LZHL): Klasik HL' nin en iyi seyirli histolojik alt grubudur. Sıklıkla erken evrede tanı alır. Periferik lenf nodundan başlar, mediasten tutulumu nadirdir. Hodgkin dışı lenfomaya dönüşme riski diğer tiplere göre daha fazladır. Buna rağmen 10 yıllık sağ kalım %90' ın üzerindedir (2-17).

Nodüler Sklerozan HL: Gelişmiş ülkelerde en sık görülen histolojik alt gruptur. Boyun ve mediastinal lenf nodları tutulumu daha fazladır. Genç bayanlarda daha sık rastlanır . İyi seyirli tiplerdendir (2-3-30).

Mikst Hücreli HL: AIDS' lilerde ve gelişmekteki ülkelerde, en sık rastlanan tiptir. Özellikler orta yaşlarda olmakla beraber her yaşta görülebilmektedir. LZHL ve NSHL tiplere göre daha agresif seyirlidir (2-17).

Lenfositten Fakir HL (LFHL): Tanı anında genellikle hastalık ileri evrededir. En az görülen klasik tip olmakla beraber, tüm HL' lar içinde en kötü seyirli tiptir. (2-17).

2.1.3. Klinik Özellikler

HL %90 hastada periferik lenf nodlarında büyüme ile başlar. Lenfadenopati (LAP) tipik olarak, ağrısız ve lastik kıvamındadır. Diffüz büyüme supraklavikular, infraklavikular veya göğüs ön duvarında daha sık görülür. Hastaların yaklaşık yarısında servikal LAP görülür (2-3). HL, sonraki lenf nodlarına kademe kademe yayılır. Genelde yayılım şekli sırasıyla; boyundan mediastene, çölyak lenf nodlarına, sonra da dalak, karaciğer ve kemik iliğine yayılım şeklindedir (31).

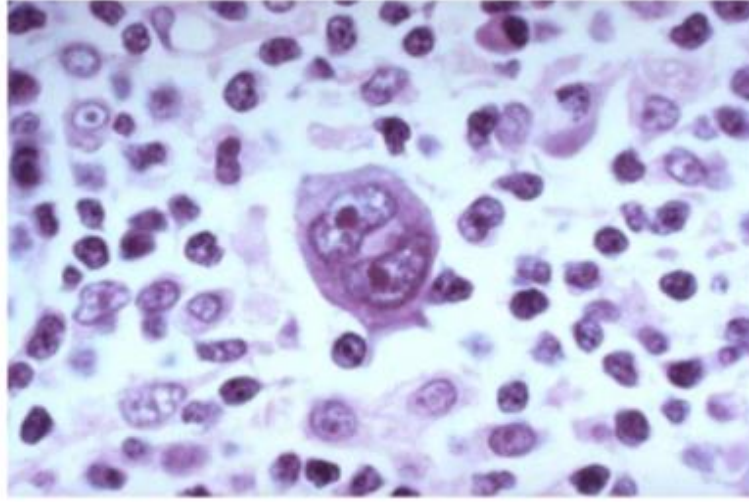
Hastalık genel olarak diyafram üstü lenf nodlarının tutulumu ile başlar. Tek başına diyafram altı hastalık ise daha az olup yaklaşık %10-20 hastada görülmektedir. Hastaların %50-60' ında mediastinal LAP vardır. Ekstranodal tutulum ise, HL' da NHL' dan daha az olup %10-15 kadardır. En sık ekstranodal tutulum; kemik, kemik iliği, akciğer ve karaciğerdir. Kemik iliği tutulumu, diffüz hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır. Ayrıca HL' da ekstranodal hastalık primer olarak çok nadir görülmektedir (2-17-32).

Aralıklı ateş, anoreksi, halsizlik, zayıflık, bulantı, gece terlemesi, kilo kaybı, alkol kullanımı sonrası tutulan bölgelerde ağrı ve kaşıntı görülebilir (33). 38 derece ve üzeri ateş, gece terlemesi ve son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, B semptomları olarak tanımlanır ve hastaların yaklaşık %30'unda B semptomları saptanır (34). Ateş tanı esnasında hastaların yaklaşık %27'sinde görülür ve sıklıkla düşük derecede ve düzensizdir. Nadiren 1-2 haftalık ateşli ve ateşsiz dönemler sonrası, yüksek derecede ateşli dönemler görülebilir. Bu 'Pel Ebstein' tipi ateş olarak tanımlanır ve HL için patogonomiktir. B semptomlarının varlığı; tedavi seçimi, evreleme ve prognozun açısından kritik öneme sahiptir (3-35).

Yaygın intratorasik hastalıkta; öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve nadiren hemoptizi görülebilir. Vena kava superiora, ön mediastinal LAP' lerin basısı sonucu oluşan, yüzde şişme ve baş-boyun venlerinde genişleme nadir de olsa görülebilir (2-36). Muayenede intraabdominal organ büyümelerine (splenomegali, hepatomegali) rastlanabilir. Sırt ağrısı, kemik ağrıları ve omurilik basısı semptomları görülebilir. Merkezi sinir sisteminde tutulum bulgularına ise oldukça az rastlanır (2-36).

2.1.4. Tanı ve Evreleme

HL tanısı, lenf nodundan veya tutulum görülen ektranodal organlardan alınan biyopsi ile konulur. Biopsi materyalinde büyük, hafif bazofilik stoplazmalı, iki nükleus veya iki nükleer loblu Reed-Sternberg hücreleri ve varyantlarının görülmesi mutlak gereklidir. Reed-Sternberg hücreleri Şekil 2' de gösterilmiştir. Tanı için lenf nodunun total eksizyonu, ince iğne aspirasyon biyopsisinden daha sık kullanılır (37).



Şekil 1: Reed-Sternberg Hücresi

Hastalarda kapsamlı anamnez ve fizik muayene yapılmalı, B semptomları, alkol intoleransı, kaşıntı, yorgunluk ve performans durumu sorgulanmalı ve lenf nodu bölgeleri, dalak ve karaciğerin muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Evreleme amaçlı Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT) görüntülemesi ve kemik iliği biopsisi yapılmalıdır (38).

Hodgkin lenfomada prognoz ve tedavi seçimini etkileyen en önemli unsurlardan biri klinik evrelemedir. Tanı, evreleme ve takipte yapılması gerekenler Tablo 2 'de gösterilmiştir (38).

HL' da evreleme Ann Arbor evreleme sistemine göre yapılmaktadır (Tablo 3). Her bir evre kendi içinde A ve B alt kategorilerine ayrılır (39). "A" sistemik semptom bulunmadığını gösterir, "B" ise açıklanamayan şekilde vücut ağırlığının %10' undan fazlasının kaybı ve açıklanamayan ateş ve gece terlemesi bulgularını gösterir (39).

Ann Arbor sınıflamasında; lenf bezleri, waldeyer halkası, timus ve dalak nodal alanları oluştururken, kemik iliği, kemik, gastrointestinal sistem (GİS), deri, merkezi sinir sistemi, akciğerler, üreme organları, adneks, karaciğer, böbrekler, uterus v.b. organlar ise ektranodal alanları oluşturmaktadır.

Tablo 2: Tanı ve Evreleme İçin Yapılması Gereken İşlemler

A.Öncelikle Gerekli Olanlar
1. Histopatolojik tanının doğrulanması
2. Fizik muayene
a) Lenf nodu ve organomegali muayenesi
b) B semptomları
3. Performans durumunun belirlenmesi (ECOG)
4. Laboratuvar testleri
a) Tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, periferik kan yayması
b) LDH, alkalen fosfataz, bilirubin, kalsiyum, albümin, AST, üre, kreatinin
c) Akciğer grafisi, toraks, abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografisi
d) Kemik iliği biyopsisi
e) HIV testi, gebelik testi
f) Doksorubusin içeren rejimler için ekokardiografi
g) Pozitron emisyon tomografisi
B.Özel Durumlarda Gerekli Olanlar
1. KT ya da pelvik RT planlan hastalara semenin dondurularak saklanması
2. IVF ya da over doku, oositinin dondurularak saklanması
3. Pelvik RT planlanan premenopozal kadınlarda overde yer değişikliği
4. Boyun bilgisayarlı tomografisi
5. ABVD ve BEACOPP verilmesi planlanan hastalara solunum fonksiyon testi
6. Dalak bölgesine RT planlanan hastalara pnömokok, meningokok, H.influenza aşısı

LDH.....: Laktat Dehidrogenaz

AST.....: Aspartat Aminotransferaz

HIV.....: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

KT.....: Kemoterapi

RT.....: Radyoterapi

IVF.....: Invitro Fertilizasyon

ABVD.....: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

BEACOPP....: Bleomisin, Etoposid, Adriamisin, Siklofosfamid, Onkovin, Prokarbazin, Prednizon

Tablo 3: HL Ann Arbor Evrelemesinin Costwolds Modifikasyonu

Evre I	Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı (örn: dalak, timus, waldayer halkası) (I) veya tek bir lenf dışı organ veya bölge tutulumu (IE)
Evre II	Diyafragmanın aynı tarafında iki ve daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması (II) veya sınırlı lenf dışı organ veya bölge tutulumu ve diyafragmanın aynı tarafında bir veya birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III) ve buna dalak tutulumunun eşlik etmesi (IIIS) veya sınırlı lenf dışı organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya her ikisi de (IIISE)
Evre IV	Lenf dışı organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalığı
A	Semptom yok
B	Altı ayda açıklanamayan %10'dan fazla kilo kaybı Açıklanamayan 38°C üzerinde ateş Gece terlemesi
X	Masif kitle Nodal kitlenin ≥ 10 cm olması Mediastinal kitlenin en geniş yatay çapının toraksın T5 –T6 daki yatay çapına oranının 0.33 den büyük olması
E	Sınırlı lenf dışı organ tutulum

Lenfoma tanısı alan hastaların performans durumunun belirlenmesi gereklidir. Hastanın performans durumunun durumu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skalası kullanılarak sayısal olarak hesaplanabilir. Performans durumu, hastanın tedavi seçiminde önemli olduğu gibi dolaylı olarak uzun dönem prognoz hakkında da bilgi verir. ECOG performans durumu sınıflaması Tablo 4' te gösterilmiştir (13).

Tablo 4: ECOG Performans Durumu Sınıflaması

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

2.1.5. Prognoz

HL'da prognozu belirlemede çeşitli olumsuz faktörler rol oynamaktadır.

Mediastinal kitle varlığı bu olumsuz prognostik faktörlerden biridir (40-41).

HL tedavinin belirlenmesi için 3 farklı risk grubunda sınıflandırılır:

1. Erken evre iyi prognostik hastalık (Evre I-II, olumsuz faktör yok)
2. Erken evre kötü prognostik hastalık (Evre I-II, büyük mediastinal LAP, B semptomları, çok sayıda lenf nodu bölgesinin tutulumu, anlamlı derecede yüksek eritrosit sedimentasyon hızı gibi olumsuz faktörlerden herhangi birinin varlığı)
3. İleri evre hastalık (Evre III-IV)

Erken evre hastalardaki diğer olumsuz prognostik faktörler; B semptomların varlığı, 2–3 nodal bölgeden daha fazla bölgede tutulum olması ve ya eritrosit sedimentasyon hızının 50 ve üzerinde olmasıdır (42). Bu faktörler büyük oranda Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kurumu (EORTC), Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) ve Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCIC) tarafından yapılan klinik çalışmalara dayanmaktadır (43-44). Günümüzde erken evre HL' da kullanılan tüm prognostik faktörler Tablo 5' te gösterilmiştir. Hastalarda bu olumsuz faktörlerden en az birinin bulunması kötü prognostik faktör olarak değerlendirilir.

Tablo 5: Evre I-II HL’ da Farklı Grupların Olumsuz Faktörleri

RİSK FAKTÖRÜ	GHS	EORTC	NCIC	NCCN
Yaş	-	≥50	≥40	-
Histoloji	-	-	Karışık hücreli ve ya lenfositlen fakir	-
Sedimentasyon ve B semptomu	>50 mm/s asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu var	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu var
Mediastinel Kitle	MMR>0,33	MTR>0,35	MMR>0,33 veya >10 cm	MMR>0,33
Nodal Alan Sayısı	≥3	≥4	≥4	≥4
Ekstradodal Lezyon	Var	-	-	-
Kitlesel Hastalık	-	-	-	>10 cm

GHS.....: Alman Hodgkin Çalışma Grubu (German Hodgkin Study Group),

EORTC....: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer),

NCIC.....: Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute Canada),

NCCN.....: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network),

MMR.....: Mediastinal kitle oranı, **MTR:** Mediasten toraks oranı

Evre I-II hastalıktaki bu olumsuz faktörlere ek olarak, 5000’ in üstünde ileri evre HL (Evre III-IV) tanılı hastanın incelendiği uluslararası bir çalışmada, her biri sağ kalım oranlarında yıllık %7-8 azalmaya neden olan yedi olumsuz prognostik faktör (International Prognostic Score-7) tanımlanmıştır. IPS-7 skorum sistemi; hastanın yaşı, cinsiyeti, serum albümin düzeyi, Hb düzeyi, WBC sayısı, lenfosit sayısı ve hastalığın evresi değerlendirilerek oluşturulmuştur (6). Evre III-IV HL’ da kullanılan IPS-7 Skorum Sistemi Tablo 6’ da gösterilmiştir.

Tablo 6: Evre III-IV HL’ da Kullanılan IPS Skorum Sistemi

Klinik Özellik	0 Puan	1 Puan
Serum Albumin (g/dl)	≥4	<4
Hemoglobin (g/dl)	≥10.5	<10.5
Yaş	<45	≥45
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Ann Arbor Evresi	I-II-II	IV
Lökosit (10 ⁶ /L)	<15	≥15
Lenfopeni (10 ⁶ /L %)	≥0.6	<0.6 (<%8)
0-2 Puan: Düşük Risk		
3-4 Puan: Orta Risk		
5-7 Puan: Yüksek Risk		

2.1.6 Hodgkin Lenfoma'da Tedavi

Yakın zamana kadar HL'da erken evre iyi prognostik özellikteki hastalara sadece genişletilmiş alan radyoterapisi; erken evre ve kötü prognostik gruptaki hastalara sıklıkla 4 adet kemoterapi (KT) siklusu ve radyoterapi (RT), ileri evre hastalara ise sıklıkla 8 siklus uzatılmış KT ve/veya lokal konsolidasyon önerilmekteydi (45). Günümüzde ise çoğu merkezde, erken evre ve iyi prognostik özellikteki hastalarda bile KT ile beraber azaltılmış dozda RT 'yi içeren kombinasyon tedavileri ön planda değerlendirilmekle beraber, erken evre hastalıkta sadece KT ile tedaviyi destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır (45). HL'da sık kullanılan tedavi rejimleri Tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7: HL' da Sık Kullanılan Tedavi Rejimleri

Kombinasyon-ilaç-doz ve uygulama yolu mg/m2	Günler	Siklus Süresi
ABVD Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Bleomisin-10-IV Vinblastin-6-IV Dakarbazine-375-IV	1, 15 1, 15 1, 15 1, 15	28 gün
MOPP Mekloretamin-6-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1, 8 1, 8 1-14 1-14	28 gün
COPP Siklofosfamid-650-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1, 8 1, 8 1-14 1-14	28 gün
BEACOPP (bazal/artırılmış) Bleomisin-10-IV Etoposid-100/200-IV Adriamisin (Doksorubisin)-25/35-IV Siklofosfamid-650/1250-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO GCSF-SK	8 1-3 1 1 8 1-7 1-7 +8	21 gün
STANDFORD V Mekloretamin-6-IV Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Vinblastin-6-IV Etoposid-60x2- IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Bleomisin-5-IV Prednizon-40-PO	1.5.9. hafta 1.3.5.7.9.11.hafta 1.3.5.7.9.11.hafta 3.7.11.hafta 2.4.6.8.10.hafta 2.4.6.8.10.hafta 1-10.haftalar	12 hafta

Vinkristin max doz: 2 mg, **GCSF:** granülosit koloni stimülan faktör, **IV:** intravenöz, **PO:** per oral

2.1.6.1 Erken Evre İyi Prognostik Hastalıkta Tedavi

Erken evre iyi prognostik hastalarda, KT ve RT kombinasyonları standart tedavilerdir (46). Bu hasta grubunda 2 kür adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) sonrasında ara PET/BT değerlendirmesi önerilir, Deauville skoru (Tablo-8) 1-4 ile uyumlu ise RT önerilmektedir (47). Deauville skoru 5 ise patolojik inceleme gerekir ve pozitiflik saptanırsa refrakter hastalık protokolüne göre tedavi verilir. Biyopsi yapılamayan hastalarda 2 kür yüksek doz bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosamid, onkovin, prokarbazin, prednizon (BEACOPP) ve RT verilebilir. 2 kür ABVD sonrası Deauville skoru 1-2 olan hastalarda; meme, tiroid gibi ikincil malignite riski yüksek ise RT yerine toplam 4 kür ABVD alternatif bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. (48-49).

Tablo 8: Deauville Kriterleri

Skor 1: Tutulum yok
Skor 2: Tutulum $\leq$ mediasten
Skor 3: Tutulum $>$ mediasten $\leq$ karaciğer
Skor 4: Tutulum $>$ karaciğer (orta derecede artmış)
Skor 5: Tutulum $>$ karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları
Skor 10: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

2.1.6.2 Erken Evre Kötü Prognostik Hastalıkta Tedavi

Altmış yaş altı erken evre kötü riskli hastalarda 4 kür ABVD + RT ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (50). Genel sağ kalım avantajı göstermemesine karşın, 2 kür yüksek doz BEACOPP + 2 kür ABVD takiben RT alternatif bir tedavidir. Özellikle Alman grupları arasında yaygın kullanımına karşın, ağır yan etkileri, ikincil malignite geliştirme ve erkeklerde infertilite risklerinde dolayı diğer gruplar arasında yaygın destek almamıştır (51).

Genel uygulama 2 kür ABVD sonrası PET/BT ile ara değerlendirme yapılması ve Deauville skoru 1-3 olan hastalarda tedavi planına devam edilmesi şeklindedir. Ayrıca, 4 kür adriamisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD)+/-RT tedavisinin de progresyonsuz sağ kalım açısından farklı olmadığı yönünde çalışmalar yapılmıştır (52). Deauville skoru 4-5 olan hastalarda ise 2 kür yüksek doz BEACOPP ve RT uygulanması önerilir (53-54).

2.1.6.3 İleri Evre Hastalıkta Tedavi

İleri evre hastalarda ilk planda standart kemoterapi kombinasyonları tedavide düşünülmelidir. İleri evre hastalık bulunan hastaların birinci basamak tedavisi için ABVD öncelikli olmak üzere mekloreタミン, adriamisin, vinblastin, etoposid, vinkristin, bleomisin, prednizon (STANFORD V) rejiminde kullanılabileceği gibi IPS skoru 4 veya üstü olan yüksek riskli hastalarda BEACOPP düşünülebilir (55-56). Yüksek doz BEACOPP, ABVD' ye kıyasla daha iyi sonuçlar vermesine rağmen 60 yaş üstü hastalarda toksisite sebebiyle ön planda düşünülmemektedir (57-58). Bu yaşlı hastalarda ABVD öncelikle verilmesi gereken tedavidir. ABVD tedavisi planlanan hastada genellikle 2 kür ABVD sonrası PET/BT ile ara değerlendirmeye göre tedavi yönlendirilir. 2 kür ABVD sonrası Deauville skoru 1-3 olan hastalarda bleomisin toksisitesinden kaçınmak için 4 kür AVD düşünülebilir (54). Tedavi sonunda PET' de tutulum yoksa RT önerilmez. Deauville skoru 4-5 olan hastalara ise 2 kür daha ABVD (toplam 4 kür) verilerek ikinci ara PET/BT ile değerlendirilip, Deauville skoru 1-3 ise toplam 6 küre tamamlanması ve tedavi sonu PET/BT negatif ise RT verilmemesi önerilir. Farklı bir tedavi olarak; 4 kür yüksek doz BEACOPP verilip sonrasında PET/BT pozitif ise (sınırlı pozitiflik) RT, negatif ise takip düşünülebilir (54-59-60).

2.1.6.4 Nüks ve Dirençli Hastalıkta Tedavi

Nüks ve dirençli hastalıkta kurtarma tedavisi olarak: deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (DHAP), ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE), gemesitabin, deksametazon, sisplatin (GDP), ifosfamid, gemesitabini vinorelbin (IGEV) protokolleri en sık kullanılanlardır (61-62). Bu tedavi rejimleri genellikle 2 kür verilmektedir. Bu hasta grubunda genel olarak yüksek doz kemoterapi sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKİT) önerilmektedir (63-64). Hastalığın OKİT öncesi remisyonunda olması 5 yıllık genel sağ kalım açısından en önemli faktördür. OKİT öncesi tam yanıt, kısmi yanıt ve dirençli hastalar için 5 yıllık genel sağ kalım sırası ile %79, %59 ve %17 olarak gösterilmiştir (65). İki kür KT ve RT sonrası nüks gelişen erken evre düşük riskli hastalarda yüksek doz BEACOPP kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (66).

Yüksek riskli hastalarda (1 yıldan önce nüks, 1 yıldan sonra ektranodal hastalık ile nüks, primer refrakter hastalık) OKİT sonrası brentuksimab önerilmektedir (67). Nivolumab ve pembrolizumab, OKİT ve nakil sonrası brentuksimab kullanımına rağmen relaps/ refrakter hastalığı olanlarda tedavide düşünülmelidir (68-69).

2.2 Non Hodgkin Lenfomalar

2.2.1 Tanım ve Sınıflanama

NHL' lar, immün sistemin üyelerinden olan lenf nodları, dalak, kemik iliği, karaciğer, ve GİS gibi bölgelerdeki lenfoid hücrelerin, malign differansiasyonu sonucu oluşan lenfomalardır (70). Lenfomaların sınıflaması günümüze kadar çok sıkça değiştirilmiş olup; 1966 yılında Rapaport, 1974 Lukes/Collins, 1982 Working Formulation, 1994 R.E.A.L (Revised European Lymphoma Study Group) ve 2001' de World Health Organisation (WHO) sınıflaması şeklinde farklı sınıflamalar oluşturulmuştur. WHO 2008 sınıflaması ise lenfomaların morfolojik, klinik, immunolojik ve genetik özellikleri göz önünde bulundurularak oluşturulan hala güncelliğini koruyan sınıflamadır (71). Lenfomalar, günümüzde tanı yöntemlerindeki gelişmelerle beraber morfolojik, sitogenetik, immunofenotipik ve klinik özelliklerine göre birbirlerinden ayırdedilebilen pek çok alt gruba ayrılmıştır. Lenfoma alt grupları; hastalığın kaynaklandığı hücre tipine (T ve B lenfosit veya NK hücreleri), hücrelerin differansiasyon aşamalarına, patofizyolojilerindeki farklı moleküler mekanizmalara, tutulum şeklinin nodal ya da ektranodal olmasına, lokal ya da yaygın olup olmasına ve klinik seyrinin agresif veya yavaş seyirli olmasına göre belirlenmiştir. Tüm bu özellikler tedavi ve prognozu da önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle özellikle NHL' ı sınıflandırmak yıllardır süregelen bir tartışma konusudur (72). WHO sınıflamasında lenfomalar; B hücreli, T hücreli /NK hücreli ve HL olmak üzere üç ana gruba ayrılmıştır. Lenfoid neoplaziler için WHO sınıflaması Tablo 9' da gösterilmiştir. Fakat bu sınıflama kendi içinde fazlasıyla alt grup içermesinden dolayı klinik pratikte kullanımı güçtür. Günlük pratikte NHL' lar klinik özellik ve tedavi seçimlerine göre indolan (yavaş seyirli) ve agresif (hızlı seyirli) olmak üzere 2 ana başlık altında gruplandırılmıştır (73). Biyolojik davranışlarına göre lenfomalar Tablo 10 'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Lenfoid Neoplaziler İçin WHO Sınıflaması

B HÜCRE NEOPLAZİLERİ	T VE NK HÜCRE NEOPLAZİLERİ
Prekürsör B Hücre Neoplaziler Prekürsör B hücreli lenfoblastik Lösemi/Lenfoma	Prekürsör T Hücre Neoplaziler Prekürsör T hücreli lenfoblastik Lösemi/ Lenfoma
Olgun B Hücre Neoplazileri Predominant Dissemine/Lösemik Neoplaziler -Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma -B-hücreli Prolenfositik Lenfoma -Lenfoplazmositik Lenfoma/ Waldenström Makroglobulinemisi -Splenik Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma -Hairy-cell (tüylü hücreli) Lösemi -Plazma Hücre Neoplazileri *Plazma Hücreli Myelom *Plazmositom *Monoklonal İmmunoglobulin Depo Hastalığı *Ağır Zincir Hastalığı Primer Ekstranodal Neoplaziler -Ekstranodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma (MALT lenfoma) -Mediastinal (Timik) Büyük B-hücreli Lenfoma -İntravasküler Büyük B-hücreli Lenfoma -Primer Efüzyon Lenfoması -Lenfomatoid Granülomatozis Predominant Nodal Neoplaziler -Nodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma -Foliküler Lenfoma -Mantle cell Lenfoma -Büyük B-hücreli Lenfoma -Burkitt Lösemi/Lenfoma	Olgun T Hücre Neoplazileri Predominant Dissemine/Lösemik Neoplaziler -T-hücreli Prolenfositik Lenfoma -T-hücreli Large Granüler Lenfoma -Agresif NK hücreli Lösemi -Erişkin T hücreli Lösemi/Lenfoma Primer Ekstranodal Neoplaziler -Ekstranodal NK/T hücreli Lenfoma, Nazal Tip -Enteropati-tip T hücreli Lenfoma -Hepatosplenik T hücreli Lenfoma -Subkutan Pannikülit-benzeri T hücreli Lenfoma -Blastik NK hücreli Lenfoma -Mycosis Fungoides/Sezary Sendromu -Primer Kutanoz CD-30 pozitif T hücreli -Lenfoproliferatif hastalık Predominant Nodal Neoplaziler -Anjiyoimmunoblastik T hücreli -Lenfoma Periferik T hücreli Lenfoma, belirtilmemiş -Anaplastik Büyük Hücreli
HODGKİN LENFOMA Nodüler Lenfositten Baskın HL Klasik HL -Nodüler Skleroz Hodgkin Lenfoma -Miks Hücreli Hodgkin Lenfoma -Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma -Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma	

Tablo 10: Biyolojik Davranışlara Göre Lenfomalar

İndolant Lenfomalar	Agresif Lenfomalar
Marjinal Zon Lenfoma -Maltoma Zon Lenfoma -Splenik Marjinal Zon Lenfoma -Nodal Marjinal Zon Lenfoma	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
B Hücreli Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma	Mantle Hücreli Lenfoma (Subtipleri indolant yada agresif klinik seyir gösterebilir)
Lenfoplazmositik Lenfoma	Burkitt Lenfoma
Folikül Merkezli Lenfoma, Foliküler Tip	Prekürsör B Hücreli Lösemi/Lenfoma

2.2.2. Epidemiyoloji, Etyoloji

NHL' ların görülme sıklığı; yaşa, coğrafi bölgeye, infeksiyöz etkenlere maruziyete, ırksal etkenlere göre değişkenlik göstermekle beraber genel olarak tüm lenfomaların %75' ini NHL' lar oluşturmaktadır (74). NHL' ların da yaklaşık %80-85' i B hücre kökenli olup, %15-20' si T ve NK hücre kökenlidir (74). B hücreli lenfomalar içinde; DBBHL yaklaşık %30-35' lik oranla en sık görülen tip olup, gelişmiş ülkelerde folliküler lenfoma yaklaşık %25' lik oranla ikinci en sık görülen alt tiptir (74). NHL' lar her iki cinsiyette de insidansı hızla artış gösteren kanserlerdendir (75). Son 20 yılda NHL insidansı dünyada yılda %3-5 artış göstermektedir. Amerika' da her yıl 55000-60000 yeni hasta tanı almaktadır (76). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde NHL insidansında 1970-1995 yılları arasında yılda %3-4, 1995-2002 arasında ise yılda %1-2 artış saptanmış ve 1998-2002 yılları arasında insidans 100.000' de 19,4 olarak gösterilmiştir (77). Asya ve Avrupa ülkelerine kıyasla, NHL insidansında artış, batı toplumlarında daha fazladır (78). NHL görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. 65 yaş altında insidans 100.000' de 9.6 iken, 65 yaş ve üzerinde ise 100.000' de 87.2 olarak bildirilmiştir (77). Ülkemizde yeterli ve sağlıklı veri olmamasına rağmen NHL' lar tüm lenfomaların yaklaşık %80' ni oluşturmaktadır. 2008 Sağlık Bakanlığı verilerine göre NHL' lar erkeklerde 7. ve kadınlarda 8. en sık görülen maligniteler olarak dikkati çekmektedir (79). NHL' lar; batı toplumları ve gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında ülkemizde yaklaşık 10 yaş kadar daha erken görülmektedir. İnsidansı erkeklerde kadınlardan daha fazladır (E/K: 2.1-1.2) (80-81).

Lenfomaların etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber enfeksiyonlar, kimyasal ajanlar, genetik bozukluklar, immün yetmezlikler gibi çeşitli etkenlerin hastalık gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (82). Ayrıca, sjögren sendromu, çölyak hastalığı, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarında da NHL gelişiminde etkisi bulunmaktadır (83). Doğumsal bağışıklık sistemi yetmezlikleri, ataksi telenjiyektazi, Wiscott Aldridge sendromu, subakut kombine immün yetmezlik ve X' e bağlı lenfoproliferatif sendromlar da agresif lenfoma gelişme riskinin arttırmaktadır (80). Çeşitli NHL tiplerinin enfeksiyon ajanları ile birlikteliği bulunmaktadır. Helikobakter Piloni ile MALT lenfoma, EBV ile Burkitt Lenfoma, Hepatit C virüsü (HCV) ile splenik ya da büyük b hücreli lenfoma, Chlamidia Psittaci ile oküler adneksial lenfoma gelişiminin arttığına dair klinik çalışmalarda vardır. Ayrıca Human

İmmündeficiency Virus (HIV) pozitif hastalarda primer santral sinir sistemi lenfomaları sıklığı artarken, oral kavitede görülen plazmoblastik lenfomalı hastaların bir bölümünde de EBV birlikteliği gösterilmiştir (83-84). İnsan T hücreli lenfotropik virüsün (Human T Cell Lymphotropic Virus- HTLV) endemik olduğu Japonya’ da ve Karayipler’ de, Erişkin T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma, tüm lenfoid malignitelerin yarısını oluşturmaktadır (85). İnsan herpes virüsü 8 (human herpes virus 8- HHV-8) özellikle kaposi sarkomu ile ilişkili bulunmuştur. Primer efüzyon lenfoması genellikle HIV hastalarında görülür ve bu lenfoma alt tipinde, hastaların çoğunda HHV-8 birlikteliği gösterilmiştir (86). Çeşitli nedenler ile gelişen immünsüpresyon (İlaç kullanımı, solid organ transplantasyonu veya HIV enfeksiyonu) durumlarında da NHL gelişim riski artmıştır (87-88).

2.2.3. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

2.2.3.1 Epidemiyoloji, Etyoloji

DBBHL yetişkinlerde görülen en sık lenfoid malignite iken yeni tanı lenfoid malignitelerin de yaklaşık %20’ sini oluşturmaktadır (4). Tüm NHL’ ların yaklaşık %30-40’ nı oluşturan DBBHL, en sık görülen NHL tipidir. Pediyatrik yaş grubunda da rastlanmakla beraber daha çok yetişkinlerde, ortalama altmışlı yaşlardan sonra görülür (89). Erkeklerde göre daha yaygındır (90). ABD ve İngiltere’ de görülme sıklığı yılda 7/100000 iken Avrupa verilerine göre yaklaşık 4.92/100000’ dir. Hastalığın artan yaş ile görülme sıklığı artarken, 35-39 yaş arası insidans 0.3/100000 iken, 80-84 yaş arasında insidans 26.6/100000 şeklindedir. Ortalama görülme yaşı 64 olup erkeklerde daha yaygındır (91-92).

DBBHL etiyolojisi tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Sıklıkla de novo gelişir ancak kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, folliküler lenfoma veya marjinal zon lenfoma gibi daha düşük dereceli lenfomaların transformasyonu ile de meydana gelebilir (89-93). Histopatolojik incelemede, düşük dereceli lenfoma bulgularına rastlanmadığı takdirde ve öykü bilinmediğinde transforme lenfomaları, de novo DBBHL’ dan ayırmak mümkün olmayabilir (89). DBBHL vakalarının büyük bir bölümünde herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır. Bununla beraber; ataksi-

telenjiyektazi sendromu, Bruton tipi agamaglobulinemi, ciddi kombine immün yetmezlik hastalığı, Wiskott-Aldrich sendromu, Duncan sendromu, Chediak-Higashi sendromu gibi hereditör immünyetmezlik sendromlarının; HIV, EBV, Helikobakter pilori, HCV, HTLV ve HHV gibi enfektif ajanların; romatoid artrit, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıkların; kemoterapötik ve immünsupresif ilaç kullanımının; herbisid, vinil klorid ve organik solventlere maruziyetin etyolojide rol aldığı bilinmektedir (94-95).

2.2.3.2 Klinik

DBBHL' nin en sık görülen başlangıç bulgusu, hızlı büyüyen semptomatik lenfadenopati'dir. Genellikle boyun, mediasten ya da abdomendeki lenf nodları tutulur. Hastaların %30' unda B semptomları görülürken, yarısından fazlasında da LDH yüksekliği saptanmaktadır (96-97). Hastaların yaklaşık %75' i evre 3-4 de tanı almakta iken, %25' i ise lokalize hastalık ile başvururlar (98). DBBHL agresif gidişli bir kanser olmakla birlikte tedaviyle iyileşme oranları yüksek olup kür şansı olan bir kanserdir. Uzun dönem takiplerde, hastaların %75-80' inde tam remisyona sağlanırken, hastalısız sağ kalım oranı yaklaşık 5 yılda %50 civarındadır (99-100).

DBBHL lenf nodu ve/veya ektranodal alanlardan köken almaktadır. Yeni tanı olguların yaklaşık %40' ında, ektranodal tutulum görülmektedir. Genellikle GİS, cilt, kemik iliği, paranazal sinüsler, tiroid, merkezi sinir sistemi, akciğer ve dalak tutulumlarına rastlanmaktadır (83-101). Ektranodal olarak en sık GİS tutulurken, GİS tutulumu ektranodal tutulumun yaklaşık % 20 – 30' unu oluşturmaktadır. Genellikle bulantı, kusma, karın ağrısı ve dispeptik şikayetler gibi semptomlar görülmektedir. GİS içinde de en sık tutulum yeri midedir (98). Ayrıca hastalığın seyri sırasında; testis, tükrük bezleri, tonsiller, deri, meme, böbrek üstü bezi, böbrekler, akciğer nazal kavite, serviks uteri, vagina gibi tutulumlarda görülebilir. Özellikle damarsal yapıların basısı (vena kava superior sendromu), hava yolu basısı (trakeobronşial bası), kemik ve periferik sinirlerin tutulumu (kord basısı) klinik olarak önemli, acil tedavi edilmesi gereken durumlardır (102).

2.2.3.3 Evreleme, Prognoz

Günümüzde DBBHL' nin tedavisi ülkemiz, ABD ve Avrupa tanı ve tedavi kılavuzlarının kullanılmasıyla büyük oranda standardize edilmiştir. Bu kılavuzlara göre

DBBHL tanısı alan tüm hastalarda tanı anında fizik muayenelerinin yapılması, performans durumunun belirlenmesi, B semptomlarının varlığının araştırılması, tam kan sayımı, serum beta 2 mikroglobulin-LDH-ürük asit düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren geniş biokimyasal tetkikler, kontrastlı toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi incelemesi, kemik iliği biopsisi ve aspirasyonu yapılması, IPI skorunun hesaplanması, hepatit B testi, antrasiklin türevi tedavi verilmesi düşünülen hastalarda ekokardiografi, evreleme amaçlı PET/BT incelemesi, standart olarak önerilmektedir (103-104). Evreleme için gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılmaktadır (Tablo 11) (105).

Tablo 11: Gözden Geçirilmiş Ann Arbor Evreleme Sistemi (Lugano sınıflaması)

Evre	Tutulum	Ekstranodal (E) Tutulum
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulmuş lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayılımı sınırlı ekstranodal tutulum
II Kitleli*	Yukarıdaki gibi kitleli lezyonla Evre II hastalık	Uygulanmaz
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanmaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanmaz

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

IPI skoru DBBHL tanılı hastalarda, hastaların risk durumunu belirlemede en sık kullanılan skorlama yöntemidir (5). Bu skorlama sisteminde: hastanın yaşı (≤ 60 yaş, > 60 yaş), LDH seviyesi (normal/ anormal), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu (≤ 2 , > 2), Ann Arbor evrelemesi (I, II/ III, IV) ve tutulan ekstranodal bölge sayısı (≤ 1 , > 1) kullanılmaktadır. Hastalar prognostik faktörlerin sayısına göre 4 risk grubuna (düşük, düşük-orta, orta-yüksek, yüksek) ayrılır. Bu dört risk grubunda 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %73, %51, %43 ve %26 olarak saptanmıştır. Yüksek risk gruplarının belirlenmesi, gerekirse agresif tedavi seçimi açısından önemlidir (106). NHL' lar için kullanılan IPI skorlama yöntemi Tablo 12' de gösterilmiştir

Tablo 12: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Prognostik Faktörler	
Yaş	>60
Ann Arbor Evresi	İleri Evre (Evre 3-4)
Performans Durumu	ECOG 2-4
Serum LDH Düzeyi	Normalin Üstü
Ekstranodal Tutulum Sayısı	>1
Risk Kategorisi	Prognostik Faktör Sayısı
Düşük	0-1
Düşük-orta	2
Orta-yüksek	3
Yüksek	4-5

ECOG.....:Eastern Cooperative Oncology Group

LDH.....: Laktat Dehidrogenaz

2.2.3.4 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Tedavi

DBBHL çok agresif bir hastalık olmasının yanında, antrasiklin bazlı tedavi protokollerinin kullanımı ile beraber hastalarda uzun sağ kalım süreleri elde edilebilmektedir (107). Özellikle, CD 20 ye karşı geliştirilen monoklonal antikorların keşfi ile birlikte DBBHL tedavisinde daha başarılı sonuçlara ulaşılmıştır. CD 20; hücre siklusunun başlamasında ve hücrenin diferansiyasyonunda görevli, matür B hücrelerinde bulunan bir hücre yüzey proteindir. Rituksimab, bu hücre yüzey antijenini spesifik olarak bağlayan bir antikordur. Rituksimab; kemoterapi ile sinerjik etki yapmakta, malign hücrelerin ölümünü sağlamakta ve siklofosfamid, adriamisin, vincristin, metilprednisolon (CHOP) kombinasyonu ile toplam ve progresyonsuz sağ kalımı arttırmaktadır (108-109). DBBHL' nin standart tedavisi olan rituksimab-siklofosfamid, adriamisin, vincristin, metilprednisolon (R-CHOP) kombinasyonu ile hastaların %70' inden fazlasında kür sağlanabilmektedir (110).

Tümör yükü yüksek olan ve özellikle performansı kötü ileri yaş hastalarda metilprednisolon ve vinkristin ile ön tedavi yapıp performans durumu tekrar değerlendirilip tümör lizis sendromuna karşı önlemler alınmalıdır (111). Tedavi esnasında oluşabilecek febril nötropeni tedavisinde ve önlenmesinde, granülosit koloni stimüle edici faktör kullanılabilir. Zorunlu olmadıkça doz azaltımı önerilmemektedir (118).

Yetmiş yaş altı performansı iyi olan hastalarda tam doz tedavi önerilmektedir. Yetmiş yaş üstü ve/veya performansı kötü olan olgularda R-CHOP doz modifikasyon şeması (rituksimab dışında %70 doz) (112), seksen yaş ve üstü hastalarda R-mini CHOP

önerilir (113). Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda rituksimab ile birlikte siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon (CEPP), etoposide, prednizon, onkovin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin (EPOCH) veya siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP) rejimleri düşünülebilir (114-115).

2.2.3.4.1 Erken Evre Hastalıkta Tedavi

3 kür R-CHOP + RT veya 6-8 kür R-CHOP etkinlikleri eşit kabul edilmektedir (116). Bu iki seçenekten biri hastanın RT' yi veya 6-8 kür KT' yi tolere edip edemeyeceğine seçilir. Genç, performansı iyi ve RT alanının yan etkiler nedeniyle riskli olduğu hastalara 6-8 kür R-CHOP verilebilir (117). Dört kür sonrası ara değerlendirmede tam yanıt ulaşılan hastalarda tedavi 6 kür ile sonlandırılır, kısmi yanıt elde edilen hastalarda tedavi 8 küre tamamlanabilir (118).

2.2.3.4.2 İleri Evre Hastalıkta Tedavi

İleri evre hastalık, tek bir radyoterapi alanına sığmayan evre 3-4 hastalar olup DBBHL' lı hastaların %75' ini oluşturmaktadır (98). Kitlesel hastalık da erken evre bile olsa ileri evre protokolüne göre tedavi edilmelidir (119). İleri evre hastalarda, R-CHOP protokolü 21 günde bir 6 ya da 8 kür şeklinde verilir. 4 kür sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda tedavi 6 küre sonlandırılır, kısmi yanıtı hastalarda planlanan tedaviye 8 kür olacak şekilde devam edilir (118). Uluslararası harmonizasyon projesi yanıt kriterlerine göre PET/BT ile ara değerlendirmede dirençli ya da ilerleyici hastalık olarak kabul edilen hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır (120).

2.2.3.4.3 Primer Dirençli ve ya Tekrarlayan Hastalıkta Tedavi

DBBHL' nin tedavisinde her ne kadar rituksimabın kullanımıyla beraber yüksek yanıt oranlarına ulaşılmış olursa da birinci basamak tedavi sonrası bazı hastalarda uzun süreli progresyonsuz sağ kalım elde edilememektedir. Nüks veya dirençli vakalarda uzun süreli progresyonsuz sağ kalım oranı %30-35 düzeylerindedir (121). Birinci basamakta yeteri kadar rituksimab+antrasiklin bazlı kemoterapi almış hastalarda aşağıdaki uygulamalar önerilir:

1-Hematopoetik komorbidite indeksi düşük, 70 yaş altı hastalarda kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (YDK) verilebilir (122). Kurtarma rejimi olarak bu hastalara platin tabanlı; ifosfamid, karboplatin, etoposid

(ICE), etoposid, metil prednisolon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (ESHAP), dekzametazon, sisplatin, sitarabin (DHAP), gemesitabin, dekzametazon, sisplatin (GDP) gibi protokoller uygulanır. Bu rejimlerin birbirlerine üstünlükleri halen tartışma konusudur. Bununla beraber bu tedavilere rituksimab eklenmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (121-123). Örneğin yapılan bir çalışmada; R-DHAP ve DHAP tedavi rejimleri karşılaştırılmış ve R-DHAP ile hastaların %75' inde yanıt alınırken DHAP alanlarda ise bu oran %54 saptanmıştır. R-DHAP alan hastaların 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %52 iken, DHAP alanlarda %31 tespit edilmiştir (124).

2-Tam ya da kısmi yanıt ulaşılan hastalarda YDK ve sonrasında otolog OKİT uygulanır. Yüksek doz tedavi seçiminde en sık kullanılan rejim Karmustin, etoposid , sitarabin ve melfalan (BEAM)' dır. (118). Nakil öncesi PET/BT yanıtının prognozu belirlemede önemi özellikle dikkate alınmalıdır. Kurtarma rejimi sonrası, nakil öncesi PET/BT yanıtı Deauville skoru 1-2-3 olanlarla 4 olanlar arasında progresyonsuz ve genel sağ kalım açısından anlamlı farkın olduğu bilinmektedir (125).

İkinci sıra tedavi sonrası en az kısmi yanıt elde edilemeyen ya da dirençli hastalarda palyatif RT ve destek tedavileri düşünülmekle beraber bu hastalar klinik çalışmalara da yönlendirilebilir. Seçilmiş hastalarda allojenik hematopoetik kök hücre nakli uygulanabilir (118).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Ocak 2006- Haziran 2018 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji kliniğinde HL ve DBBHL tanısı alan, tedavisi ve takibi yapılan hastalar alınmıştır. Çalışma geriye dönük hastane elektronik bilgi yönetim sisteminden hasta dosyalarının taranması ile yürütülmüş olup yaşayan ve vefat etmiş tüm hastalar analiz edilmiştir.

Çalışmamız, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 01.08.2018 tarihli 2018 /188 nolu kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji kliniğinde HL ve DBBHL tanısı almış, tedavisi ve takibi yapılmış 16 yaş üstü tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Akut enfeksiyon semptomları ve bulguları olan hastalar, HIV enfeksiyonu olan hastalar, kronik karaciğer hastalığı ve siroz tanılı hastalar, daha önce herhangi bir malignite nedeniyle tedavi görmüş hastalar, anti inflamatuvar, immünsüpresif ve monoklonal antikorlar gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.3 Araştırmaya Son Verme Kriterleri

Yeterli hasta sayısının belirlenmesi amacıyla power analizi yapılmış olup çalışma için gerekli hasta sayısının en az 164 (her gruptan en az 82) olması önerilmiştir. Bu sebeple en az 164 hastanın geriye dönük dosyasının incelenmesi ve çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. 164 üzerinde bir hasta sayısına ulaşılması halinde erişilecek en fazla hasta sayısı için bir sınırlama konulmamıştır. Verilerin tümünün taranmasıyla 146 HL ve 146 DBBHL tanılı olmak üzere toplam 292 hastanın verilerine ulaşılarak araştırmaya son verilmiştir

3.4 Değerlendirme Sırasında Kullanılan Parametreler

Hastaların patolojik tanısı, tanı anındaki yaşı ve performans durumu, hastanın yaşam durumu, cinsiyeti, takip süresi, Ann Arbor' a göre evresi, birinci basamak tedavi ile remisyona ulaşılabilmesi, OS ve PS süreleri, hastalığın progresyon durumu, HL

tanılı hastalar için EORTC ve IPS-7 skorlaması, DBBHL tanılı hastalar için IPI skorlaması gibi hastalarla ilgili veriler oluşturulmuştur.

Laboratuvar parametreleri olarak ise hemogloblin (Hb), lökosit sayısı (WBC), mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C- Reaktif Protein (CRP), albümin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri retrospektif olarak not edildi. Değerlendirme sırasında yerel laboratuvarın alt ve üst limit değerleri baz alındı

3.5 İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22 istatistik paket programı kullanılarak çözümlendi. Betimleyici istatistiklerle beraber ki kare, student t testi, roc analizi, kaplan meier ve cox regresyon analizleri kullanıldı. P değerinin 0,05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Receiver Operating Charesteristic (ROC) eğrisine bakılarak ortalama yaşam ve sağ kalım için nötrofil/lenfosit oranlarının optimum kesim noktalarını belirlendi. Optimum kesim noktaları, ilgi oranlar için en yüksek özgüllük ve duyarlılık veren ROC eğrisindeki noktalar olacaktır.

4. BULGULAR

Araştırmaya 146 (%50) HL, 146 (%50) DBBHL tanılı olmak üzere toplam 292 hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen HL tanılı hastaların 87 (%59,6)' si erkek iken, 59 (%40,4)' u kadın cinsiyetteydi. DBBHL tanılı hastaların 76 (%52,1)' ı erkek iken, 70 (%47,9)' i kadın cinsiyetteydi. HL tanılı bireylerin yaş ortalaması 36,1±16 (16-86) yıl iken, DBBHL tanılı bireylerin yaş ortalaması 52,4±17,1 (17-85) yıl olduğu tespit edildi. DBBHL tanılı hastaların yaş ortalaması anlamlı düzeyde HL' lı hastaların yaş ortalamasından yüksekti ($p<0,001$).

HL' lı hastaların demografik özellikleri Tablo 13' te gösterilmiştir.

Tablo 13: HL' lı Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişken		Sayı(n)	Yüzde(%)	Ortalama±SD (En Düşük- En Yüksek)
Yaş	≤60	133	91,1	36,1±16 (16-86)
	>60	13	8,9	
Cinsiyet	Erkek	87	59,6	-
	Kadın	59	40,4	
Evre	Evre 1	10	6,8	-
	Evre 2	45	30,8	
	Evre 3	34	23,3	
	Evre 4	57	39	
Lökosit (µL)	<4100	7	4,8	9279,8±4013,9 (1300-34260)
	4100-10300	97	66,4	
	>10300	42	28,8	
Hemoglobin (g/dl)	<10,5	80	54,8	12±2,4 (6,2-17,5)
	≥10,5	66	45,2	
Nötrofil (µL)	<1500	5	3,4	6535,3±3400,2 (260-24300)
	1500-5000	45	30,8	
	>5000	96	65,8	
Lenfosit (µL)	<1050	28	19,2	1722,3±700,3 (310,0-3380)
	1050-2870	108	74	
	>2870	10	6,8	
ESH (mm\h)	<30	56	38,4	47,5±34,8 (2-144)
	≥30	90	61,6	
C-Reaktif Protein (mg/l)	<5	37	25,3	51,7±59,5 (1-256)
	≥5	109	74,7	
Beta 2 Mikroglobulin (mg/l)	<2,4	104	71,2	2,8±1,4 (1,1-9,1)
	≥2,4	42	28,8	
Albümin (g/dl)	<3,5	34	23,3	3,9±0,6 (2,2-5,1)
	≥3,5	112	76,7	
Laktat Dehidrogenaz (U/L)	<240	63	43,2	412,9±1434,9 (130-17500)
	≥240	83	56,8	
Nötrofil/Lenfosit Oranı	<3,77	84	57,9	4,4±3,5 (0,3-28)
	≥3,77	61	42,1	

ECOG Skoru	0-2	146	100	-
	>2	0	0	
Yaşama Durumu	Yaşıyor	126	86,3	-
	Eksitus	20	13,7	
Tedavi	1. Basamak	110	75,3	-
	2. Basamak	36	24,7	
Toplam		146	100	
EORTC Skoru	İyi Risk	17	30,9	-
	Kötü Risk	38	69,1	
	Toplam	55	100	
IPS Skoru	Düşük (0-1-2)	40	44	-
	Orta (3-4)	41	45,1	
	Yüksek (5-6-7)	10	11	

ECOG.....: Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC.....: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer)

IPS.....: International Prognostic Score

ESH.....: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Çalışmaya dahil edilen HL tanılı hastaların 87 (%59,6)' si erkek, 59 (%40,4)' u kadın olup hastaların yaş ortalaması 36,1 (16-86) idi. Hastaların 133' ü (%91,1) tanıda 60 yaş ve altında iken, 13 (%8,9) hasta 60 yaş üzerinde idi. Ann-Arbor evrelemesine göre hastaların 10 (%6,8)' u evre 1, 45 (%30,8)' i evre 2, 34 (%23,3) ' ü evre 3 ve 57 (%39)' si evre 4' teydi. Toplamda 55 (%37,7) hasta erken evrede iken, 91 (%62,3) hasta ileri evrede tanı almıştır. Hastaların WBC ortalaması $9279,8 \pm 4013,9$ (1300-34260) μ L, Hb ortalaması $12 \pm 2,4$ (6,2-17,5) g/dl , nötrofil ortalaması $6535,3 \pm 3400,2$ (260-24300) μ L, lenfosit ortalaması $1722,3 \pm 700,3$ (310-3380) μ L, ESH ortalaması $47,5 \pm 34,8$ mm\h (2-144), CRP ortalaması $51,7 \pm 59,5$ (1-256) mg\l, beta-2 mikroglobulin ortalaması $2,8 \pm 1,4$ (1,1-9,1) mg\l, albümin ortalaması $3,9 \pm 0,6$ (2,2-5,1) g/dl, LDH ortalaması $412,9 \pm 1434,9$ (130-17500) U/L, NLO ortalaması $4,4 \pm 3,5$ (0,3-28) olarak saptandı. Hastaların 7 (%4,8)' sinde lökopeni (<4100), 42 (%28,8)' sinde lökositoz (>10300) saptandı. Hastaların 80 (%54,8) tanesinde anemi semptomu kliniğe eşlik etmekteydi. 5 (%3,4) hastada nötropeni (<1500) mevcut iken 96 (%65,8) hastada nötrofili (>5000) mevcuttu. 28 (%19,2) hastada lenfopeni (<1050), 10 (%6,8) hastada lenfositoz (>2870) saptandı. Laboratuvar parametreleri baz alındığında; 90 (%51,6) hastada ESH, 109 (%74,7) hastada CRP, 42 (%28,8) hastada beta-2 mikroglobulin, 83 (%56,8) hastada LDH değeri yüksek saptanırken, 34 (%23,3) hastada albümin değeri düşük saptanmıştır. NLO 3,77 altında olan hasta sayısı 84 (%57,9) iken, NLO 3,77 ve üzerinde olan hasta sayısı 61 (%42,1) idi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda ECOG performans skoru 0-2 olarak saptandı. Hastaların 110 (%75,3) tanesi ilk basamak tedavi ile remisyonda

takip edilmekte iken 36 (%24,7) tanesinde ikinci basamak tedavi gereksinimi olmuştur. IPS-7 skoru açısından değerlendirildiğinde; 40 (%44) hastanın IPS-7 skoru 0-1-2 iken, 41 (%45,1) hastanın 3-4, 10 (%11) hastanın 5-6-7 idi. İzlem sırasında 20 (%13,7) hasta eksitus olmuştur.

DBBHL' lı hastaların demografik özellikleri Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14: DBBHL' lı Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişken		Sayı(n)	Yüzde(%)	Ortalama±SD (En Düşük- En Yüksek)
Yaş	≤60	99	67,8	52,4±17,1 (17-85)
	>60	47	32,2	
Cinsiyet	Erkek	76	52,1	-
	Kadın	70	47,9	
Evre	Evre 1	14	9,6	-
	Evre 2	40	27,4	
	Evre 3	28	19,2	
	Evre 4	64	43,8	
Lökosit (µL)	<4100	11	7,5	7837,7±2901,3 (700-22300)
	4100-10300	113	77,4	
	>10300	22	15,1	
Hemogloblin (g/dl)	<10,5	69	47,3	12,2±2,3 (3,6-18)
	≥10,5	77	52,7	
Nötrofil (µL)	<1500	7	4,8	5068,9±2315,4 (200-18000)
	1500-5000	70	47,9	
	>5000	69	47,3	
Lenfosit (µL)	<1050	17	11,6	1832,4±856,9 (130-6010)
	1050-2870	114	78,1	
	>2870	15	10,3	
ESH (mm\h)	<30	71	48,6	35±26,7 (2-131)
	≥30	75	51,4	
C-Reaktif Protein (mg/l)	<5	44	30,1	36,5±50,8 (1-224)
	≥5	102	69,9	
Beta 2 Mikroglobulin (mg/L)	<2,4	91	62,3	3,5±3,1 (1,2-27)
	≥2,4	55	37,7	
Albümin (g/dl)	<3,5	35	24	3,9±0,6 (2,1-5,6)
	≥3,5	111	76	
Laktat Dehidrogenaz (U/L)	<240	58	39,7	469,9±680,2 (130-5700)
	≥240	88	60,3	
Nötrofil/Lenfosit Oranı	<3,04	78	53,4	3,4±2,8 (0,5-27,8)
	≥3,04	68	46,6	
ECOG Skoru	0-2	140	95,9	-
	>2	6	4,1	
Yaşama Durumu	Yaşıyor	103	70,5	-
	Eksitus	43	29,5	
Tedavi	1. Basamak	112	76,7	-
	2. Basamak	34	23,3	

IPI Skoru	Düşük (0-1)	50	34,2	-
	Düşük-Orta (2)	44	30,1	
	Orta-Yüksek (3)	33	22,6	
	Yüksek (4-5)	19	13	
Toplam		146	100	

ESH.....: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ECOG.....: Eastern Cooperative Oncology Group

IPI.....: International Prognostic Indeks

Çalışmaya dahil edilen DBBHL tanılı hastaların 76 (%52,1)' sı erkek, 70 (%47,9)' i kadın olup hastaların yaş ortalaması 52,4 (17-85) idi. Hastaların 99 (%67,8)' u tanıda 60 yaş ve altında iken, 47 (%32,2) hasta 60 yaş üzerinde idi. DBBHL tanılı hastaların yaş ortalaması anlamlı düzeyde HL' lı hastaların yaş ortalamasından yüksekti ($p<0,001$). Ann-Arbor evrelemesine göre hastaların 14 (%9,6)' ü evre 1, 40 (%27,4)' ı evre 2, 28 (%19,2)' i evre 3 ve 64 (%43,8)' ü evre 4' teydi. Toplamda 54 (%37) hasta erken evrede iken, 92 (%63) hasta ileri evrede tanı almıştır. Hastaların WBC ortalaması $7837,7\pm 2901,3$ (700-22300) μL , Hb ortalaması $12,2\pm 2,3$ (3,6-18) g/dl, nötrofil ortalaması $5068,9\pm 2315,4$ (200-18000) μL , lenfosit ortalaması $1832,4\pm 856,9$ (130-6010) μL , ESH ortalaması $35\pm 26,7$ (2-131) mm/h, CRP ortalaması $36,5\pm 50,8$ (1-224) mg/l, beta-2 mikroglobulin ortalaması $3,5\pm 3,1$ (1,2-27) mg/l, albümin ortalaması $3,9\pm 0,6$ (2,1-5,6) g/dl, LDH ortalaması $469,9\pm 680,2$ (130-5700) U/L, NLO ortalaması $3,4\pm 2,8$ (0,5-27,8), olarak saptandı. Hastaların 11 (%7,5)' inde lökopeni (<4100), 22 (%15,1)' sinde lökositoz (>10300) saptandı. Hastaların 69 (%47,3) tanesinde anemi semptomu kliniğe eşlik etmekteydi. 7 (%4,8) hastada nötropeni (<1500) mevcut iken 69 (%47,3) hastada nötrofili (>5000) mevcuttu. 17 (%11,6) hastada lenfopeni (<1050), 15 (%10,3) hastada lenfositoz (>2870) saptandı. Laboratuvar parametreleri baz alındığında; 75 (%51,4) hastada ESH, 102 (%69,9) hastada CRP, 55 (%37,7) hastada beta-2 mikroglobulin, 88 (%60,3) hastada LDH değeri yüksek saptanırken, 35 (%24) hastada albümin değeri düşük saptanmıştır. NLO 3,04 altında olan hasta sayısı 78 (%53,4) iken, NLO 3,04 ve üzerinde olan hasta sayısı 68 (%46,6) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 140 (%95,9)' unda ECOG performans skoru 0-2, 6 (%4,1) hastanın ECOG skoru 2' nin üzerinde saptandı. Hastaların 112 (%76,7) tanesi ilk basamak tedavi ile remisyonda takip edilmekte iken 34 (%23,3) tanesinde ikinci basamak tedavi gereksinimi olmuştur. IPI skoru açısından değerlendirildiğinde; 50 (%34,2) hastanın IPI skoru 0-1 iken, 44 (30,1) hastanın IPI skoru 2, 33 (%22,6) hastanın

IPI skoru 3, 19 (%13) hastanın IPI skoru 4-5 idi. İzlem sırasında 43 (%29,5) hasta eksitus olmuştur.

Değişkenlerin araştırma gruplarına göre dağılımı Tablo 15' te gösterilmiştir.

Tablo 15: Değişkenlerin Araştırma Gruplarına Göre Dağılımı

Değişken		HL		DBBHL		P Değeri
		Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	
Yaş Grubu	≤60	133	91,1	99	67,8	<0,001
	>60	13	8,9	47	32,2	
Cinsiyet	Erkek	87	59,6	76	52,1	0,195
	Kadın	59	40,4	70	47,9	
Evre	Erken Evre	55	37,7	54	37	0,904
	İleri Evre	91	62,3	92	63	
Lökosit (µL)	<4100	7	4,8	11	7,5	0,015
	4100-10300	97	66,4	113	77,4	
	>10300	42	28,8	22	15,1	
Hemoglobin (g/dl)	<10,5	80	54,8	69	47,3	0,198
	≥10,5	66	45,2	77	52,7	
Nötrofil (µL)	<1500	5	3,4	7	4,8	0,006
	1500-5000	45	30,8	70	47,9	
	>5000	96	65,8	69	47,3	
Lenfosit (µL)	<1050	28	19,2	17	11,6	0,146
	1050-2870	108	74	114	78,1	
	>2870	10	6,8	15	10,3	
ESH (mm/h)	<30	56	38,4	71	48,6	0,077
	≥30	90	61,6	75	51,4	
C-Reaktif Protein (mg/dl)	<5	37	25,3	44	30,1	0,360
	≥5	109	74,7	102	69,9	
Beta 2 Mikroglobulin (mg/L)	<2,4	104	71,2	91	62,3	0,106
	≥2,4	42	28,8	55	37,7	
Albümin (g/dl)	<3,5	34	23,3	35	24,0	0,890
	≥4	112	76,7	111	76,0	
Laktat Dehidrogenaz (U/L)	<240	63	43,2	58	39,7	0,553
	≥240	83	56,8	88	60,3	
ECOG	0-2	146	100	140	95,9	0,013
	>2	0	0	6	4,1	
Progresyon	Yok	105	71,9	88	60,3	0,036
	Var	41	28,1	58	39,7	
Yaşama Durumu	Yaşıyor	126	86,3	103	70,5	0,001
	Eksitus	20	13,7	43	29,5	
Tedavi	1. Basamak	110	75,3	112	76,7	0,784
	2. Basamak	36	24,7	34	23,3	
	Toplam	146	100	146	100	
5 Yıllık Toplam Sağ kalım		129	87,8	106	75,5	0,001
5 Yıllık Progresyonsuz Sağ kalım		127	86,2	105	74,2	<0,001

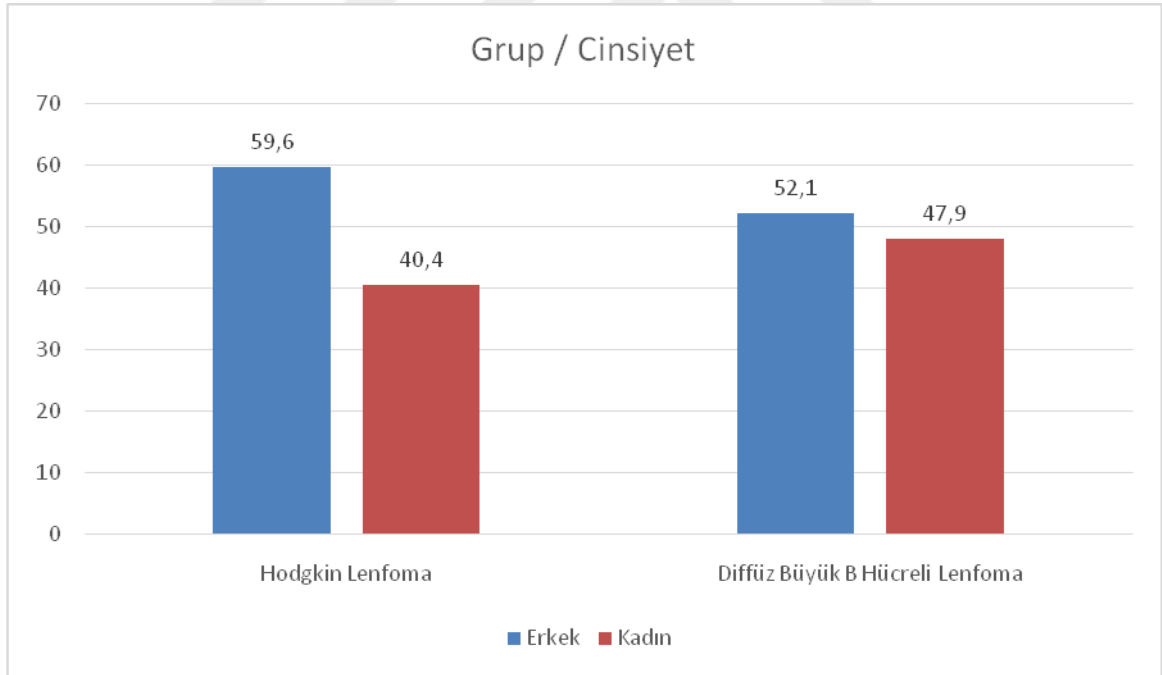
p<0.05, ± standart sapma

ESH.....: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ECOG.....: Eastern Cooperative Oncology Group

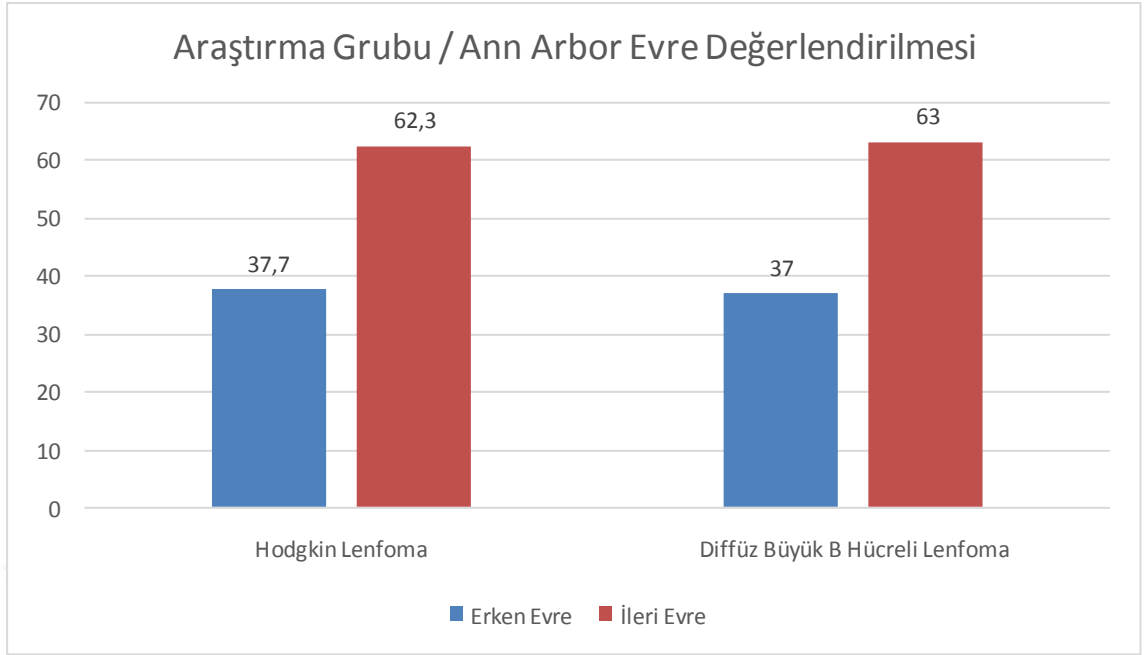
Her iki çalışma grubu arasında demografik özellikler karşılaştırıldığında; ileri tanı yaşı ve ileri performans skoru DBBHL tanıli hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanırken ($p<0,001$ ve $p=0,013$), laboratuvar parametrelerinden; lökosit ve nötrofil değeri HL' lı hastalarda anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p=0,015$, $p=0,006$). Hastalık progresyonu ve eksitus olma durumu DBBHL' lı hastalarda daha sık görülürken ($p=0,036$, $p=0,001$), OS ve PS oranları HL' lı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$, $p<0,001$). Cinsiyet, evre, Hb, lenfosit, ESH, CRP, beta-2 mikroglobulin ve LDH gibi klinik ve laboratuvar parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla $p=0,195$, $p=0,904$, $p=0,198$, $p=0,146$, $p=0,077$, $p=0,360$, $p=0,106$, $p=0,890$ ve $p=0,553$).

Hastaların cinsiyetleri değerlendirildiğinde; HL' lı bireylerin 87 (%59,6)' si erkek, 59 (%40,4)' u kadın cinsiyette iken, DBBHL' lı bireylerin 76 (%52,1)' si erkek, 70 (%47,9)' i kadın cinsiyetteydi. Cinsiyet dağılımı her iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,195$). Hastaların cinsiyete göre dağılımı Şekil 2' de gösterilmiştir.



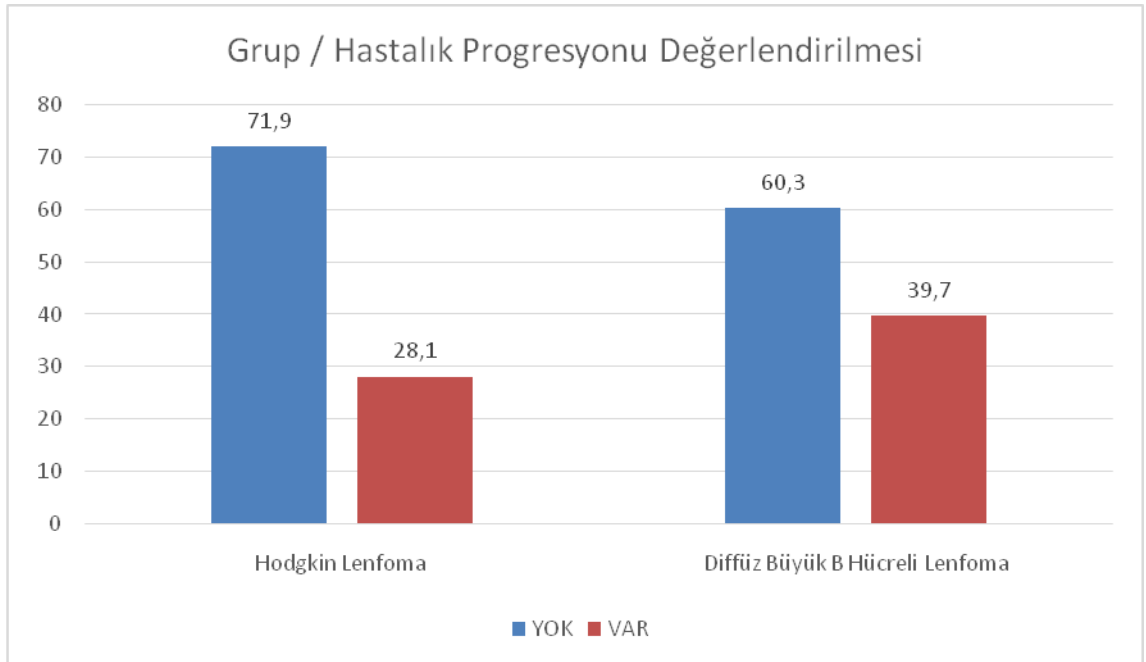
Şekil 2: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Hastalar evresi değerlendirildiğinde; tanı esnasında, HL' lı hastaların 55 (%37,7)' i erken evrede, 91 (%62,3)' i ileri evrede saptanırken, DBBHL tanıli hastaların 54 (%37,0)' ü erken evrede, 92 (%63)' si ileri evrede saptanmıştır. Hastaların tanı anındaki evre analizi Şekil 3' te gösterilmiştir



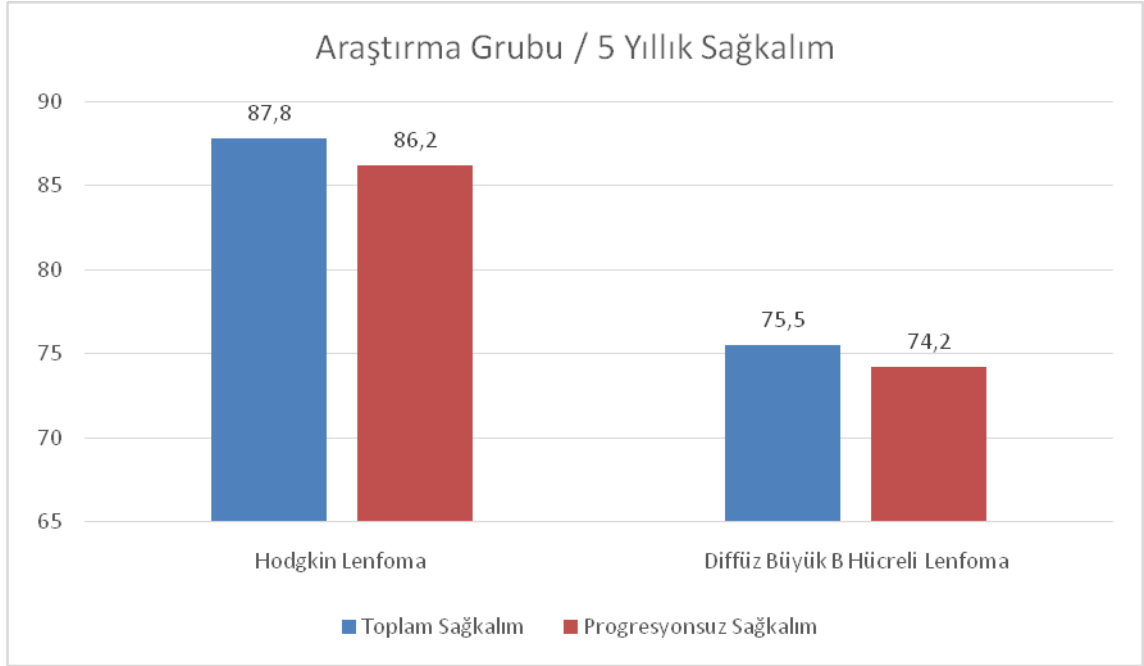
Şekil 3: Tanıda Evre Analizi Değerlendirilmesi

Hastalar progresyon açısından değerlendirildiğinde; HL' lı hastalarla karşılaştırıldığında, DBBHL tanılı hastalarda hastalık progresyonu anlamlı oranda daha yüksek saptandı ($p=0,036$). HL' lı hastaların 41 (%28,1)' inde, DBBHL' lı hastaların 58 (%39,7) 'inde progresyon tespit edildi. Araştırmaya dahil edilen bireylerin hastalık progresyon durumuna göre dağılımları Şekil 4' te gösterilmiştir

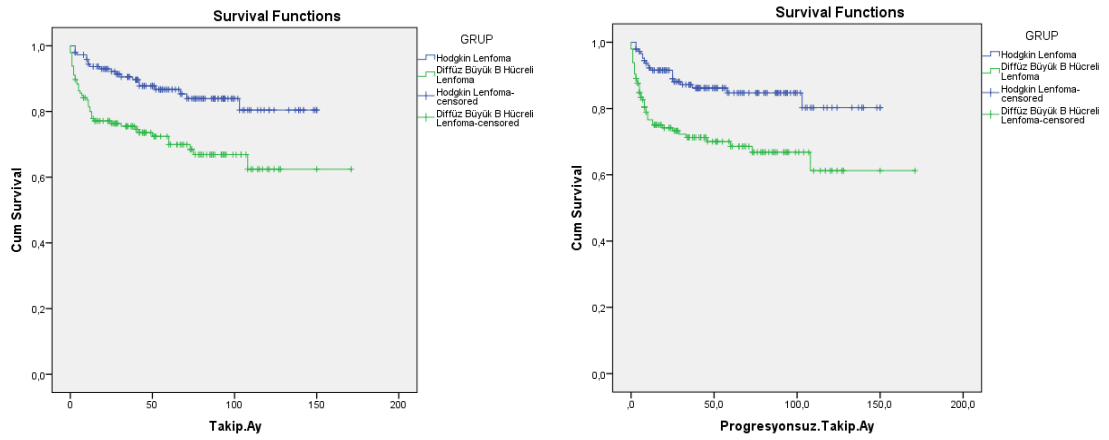


Şekil 4: Araştırma Gruplarına Göre Hastalık Progresyon Dağılımı

Araştırma gruplarının OS ve PS' a göre dağılımları Şekil 5-6' da gösterilmiştir.



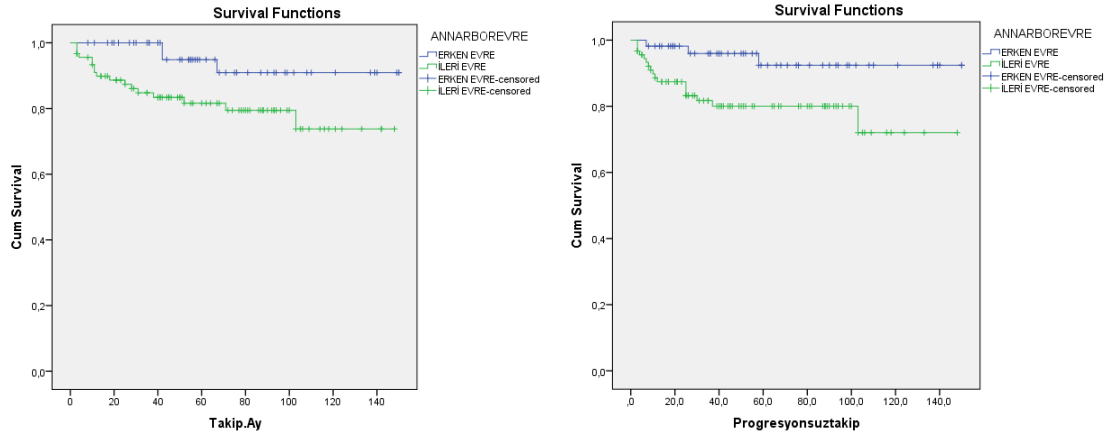
Şekil 5: Araştırma Gruplarının 5 Yıllık OS ve PS Durumları



Şekil 6: Araştırma Gruplarına Göre 5 yıllık OS ve PS Eğrisi

HL' lı hastalarda 5 yıllık OS ve PS , DBBHL' lı hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (Sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$). HL' lı hastalarda OS ortalama $129,1\pm4,3$ ay, DBBHL tanılı hastalarda ise $118,4\pm6,8$ ay olarak saptandı. HL' lı hastalarda PS ortalama $127,9\pm4,6$ ay, DBBHL tanılı hastalarda ise $115,7\pm7,3$ ay olarak saptandı. HL' lı hastalarda 5 yıllık OS %87,8, PS ise %86,2 olarak tespit edildi. DBBHL' lı hastalarda 5 yıllık OS %75,5, PS ise %74,2 olarak tespit edildi.

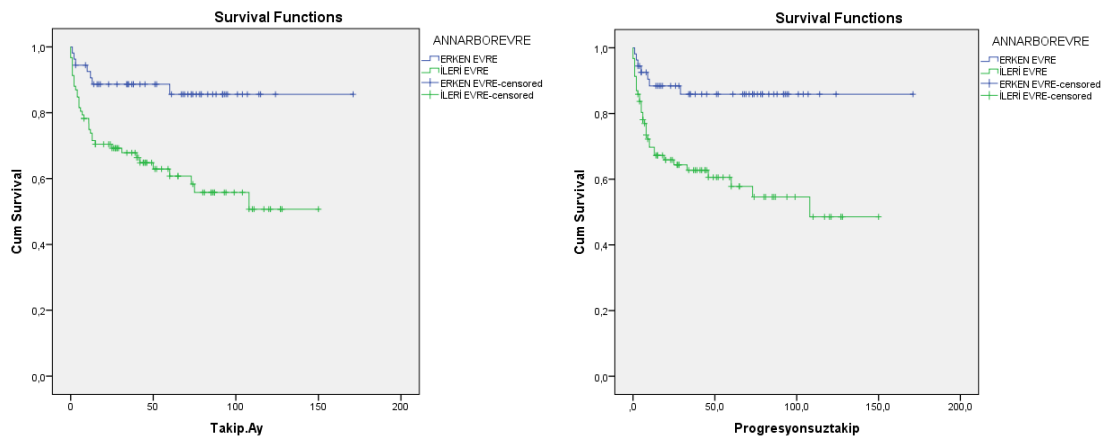
HL' lı hastalarda evre ile OS ve PS ilişkisi Şekil 7' te gösterilmiştir.



Şekil 7: HL' lı Hastalarda Evre ile OS ve PS İlişkisi

Erken evrede tanı alan HL' lı hastalarda; OS ve PS ileri evre hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. (Sırasıyla $p=0,023$ ve $p=0,017$). Erken evre HL' lı hastalarda OS ortalama $141,1 \pm 4,8$ ay, ileri evre hastalarda ise 120 ± 6 ay olarak saptandı. Erken evre hastalarda PS ortalama $141,3 \pm 4,8$ ay, ileri evre hastalarda ise $117,8 \pm 6,7$ ay olarak saptandı. Erken evredeki bireylerin 5 yıllık OS oranı %94,9, PS oranı %92,4 iken, ileri evredeki hastaların 5 yıllık OS oranı %81,6, PS oranı %80 olarak tespit edildi.

DBBHL' lı hastalarda evre ile OS ve PS ilişkisi Şekil 8' de gösterilmiştir

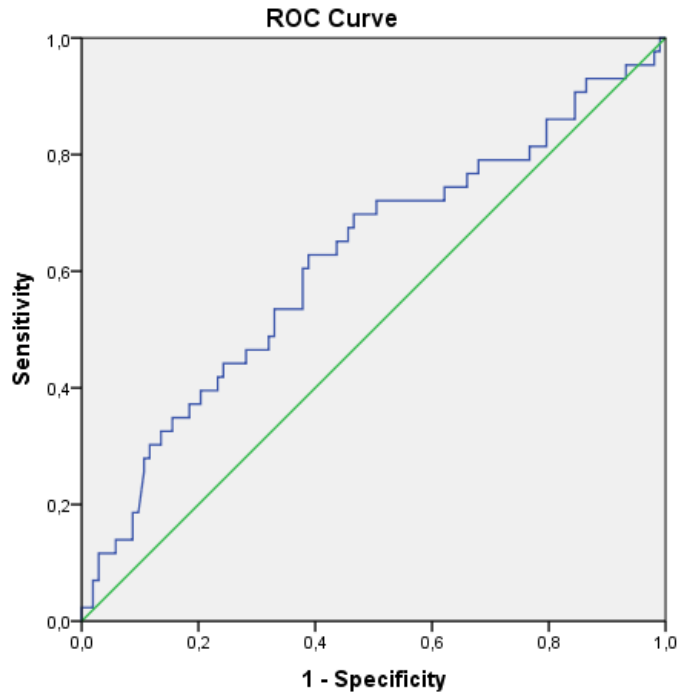


Şekil 8: DBBHL' lı Hastalarda Evre ile OS ve PS İlişkisi

Erken evrede tanı alan DBBHL' lı hastalarda; OS ve PS süreleri ileri evre hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı. (Sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,001$).

Erken evre DBBHL' lı hastalarda OS ortalama $149 \pm 7,7$ ay, ileri evre hastalarda ise $91,0 \pm 7,5$ ay olarak saptandı. Erken evre hastalarda PS ortalama $148,1 \pm 8$ ay, ileri evre hastalarda ise $87,1 \pm 8$ ay olarak saptandı. Erken evredeki bireylerin 5 yıllık OS oranı %85,6, PS oranı %85,9 iken, ileri evredeki hastaların 5 yıllık OS oranı %60,7, PS oranı %57,8 olarak tespit edildi.

DBBHL' lı hastalarda sağ kalım analizinde kullanılan NLO' nın eşik değeri tespiti için değerlerin sensitivite ve spesivite dağılımı Şekil 9' da gösterilmiştir.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 9: DBBHL' lı Hastalarda NLO' nın Eşik Tespiti İçin Değerlerin Sensitivite ve Spesivite Dağılımı

DBBHL' lı bireylerde sağ kalım analizinde nötrofil/lenfosit oranının eşik değeri 3,04 olarak tespit edildi ($p=0,025$, sensitivite=0,62, spesivite=0,61, grafi altındaki alan (AUC)=0,618).

DBBHL' lı hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisi Tablo 16' da gösterilmiştir.

Tablo 16: DBBHL' lı Hastalarda NLO ile Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin İlişkisi

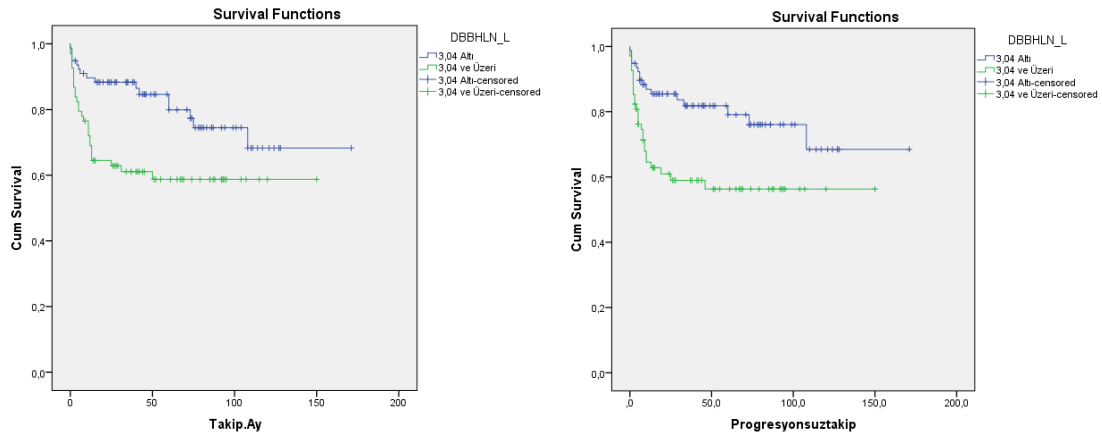
Değişken		Nötrofil/Lenfosit Oranı						P Değeri
		3,04 Altı		3,04 ve Üzeri		Toplam		
		Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	
Yaş	≤60	55	55,6	44	44,4	99	100	0,454
	>60	23	48,9	24	51,1	47	100	
Cinsiyet	Erkek	39	51,3	37	48,7	76	100	0,595
	Kadın	39	55,7	31	44,3	70	100	
ECOG Skoru	0-2	76	54,3	64	45,7	123	100	0,314
	>2	2	33,3	4	66,7	23	100	
IPI Skoru Risk	Düşük	35	70	15	30	50	100	0,002
	Düşük-Orta	24	54,5	20	45,5	44	100	
	Yüksek-Orta	15	45,5	18	54,5	33	100	
	Yüksek	4	21,1	15	78,9	19	100	
Nötrofil (µL)	<1500	6	85,7	1	14,3	7	100	<0,001
	1500-5000	48	68,6	22	31,4	70	100	
	>5000	24	34,8	45	65,2	69	100	
Lenfosit (µL)	<1050	4	23,5	13	76,5	17	100	<0,001
	1050-2870	59	51,8	55	48,2	114	100	
	>2870	15	100	0	0	15	100	
Lökosit (µL)	<4100	8	72,7	3	27,3	11	100	0,017
	4100-10300	64	56,6	49	43,4	113	100	
	>10300	6	27,3	16	72,7	22	100	
ESH (mm\h)	<30	44	62	27	38	71	100	0,044
	≥30	34	45,3	41	54,7	75	100	
CRP (mg/l)	<5	32	72,7	12	27,3	44	100	0,002
	≥5	46	45,1	56	54,9	102	100	
B2 Mik. (mg/l)	<2,4	52	57,1	39	42,9	91	100	0,247
	≥2,4	26	47,3	29	52,7	55	100	
Albümin (g/dl)	<3,5	10	28,6	25	71,4	35	100	0,001
	≥3,5	67	60,9	43	39,1	110	100	
LDH (U/L)	<240	43	74,1	15	25,9	58	100	<0,001
	≥240	35	39,8	53	60,2	88	100	
Evre	Erken	33	61,1	21	38,9	54	100	0,154
	İleri	45	48,9	47	51,1	92	100	
Hemoglobin (g/dl)	<10,5	27	39,1	42	60,9	69	100	0,001
	≥10,5	51	66,2	26	33,8	77	100	
Ekstranodal Tutulum	0-1	62	60,2	41	39,8	103	100	0,011
	≥2	16	37,2	27	62,8	43	100	

p<0.05, ± standart sapma

ECOG.....: Eastern Cooperative Oncology Group**IPI**.....: International Prognostic Indeks**ESH**.....: Eritrosit Sedimentasyon Hızı**CRP**.....: C-Reaktif Protein**B2 Mik**.....: Beta 2 Mikroglobulin**LDH**.....: Laktat Dehidrogenaz

DBBHL tanımlı hastalarda NLO ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisi analiz edildiğinde; tanıda yüksek NLO ile; IPI skoru yüksekliği, nötrofil yüksekliği, lenfosit düşüklüğü, WBC yüksekliği, ESH yüksekliği, CRP yüksekliği, albümin düşüklüğü, LDH yüksekliği, Hb düşüklüğü ve ektranodal tutulum sayısı arasında pozitif anlamlı ilişki saptandı (Sırasıyla $p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,017$, $p=0,044$, $p=0,002$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,011$). Yaş, cinsiyet, ECOG performans skoru, beta-2 mikroglobulin ve hastalık evresi ile NLO arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla $p=0,454$, $p=0,595$, $p=0,314$, $p=0,247$ ve $p=0,154$).

DBBHL' lı hastalarda NLO ilişkili OS ve PS eğrisi Şekil 10' da gösterilmiştir.



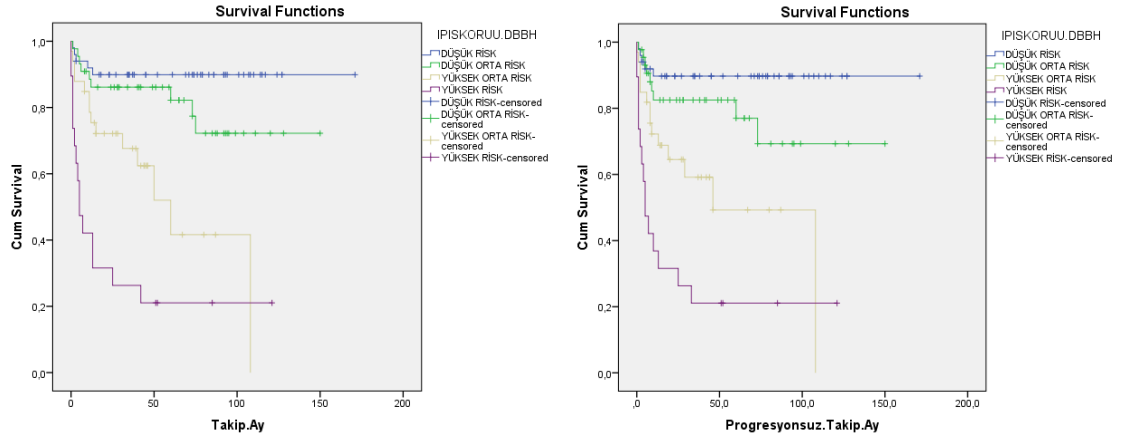
Şekil 10: DBBHL' lı Hastalarda NLO ilişkili OS ve PS Eğrisi

DBBHL hastalarında NLO ile OS ilişkisi analiz edildiğinde; $NLO < 3,04$ olan grupta; OS ortalama $132,3 \pm 8,5$ ay iken, $NLO \geq 3,04$ olan grupta ise OS ortalama $92,3 \pm 8,6$ ay olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında; OS, $NLO < 3,04$ olan grupta anlamlı yüksek saptandı ($p=0,006$).

DBBHL hastalarında NLO ile PS ilişkisi analiz edildiğinde; $NLO < 3,04$ olan grupta; PS ortalama $131,0 \pm 9,0$ ay iken, $NLO \geq 3,04$ olan grupta ise PS ortalama $88,3 \pm 9,1$ ay olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında; PS, $NLO < 3,04$ olan grupta anlamlı yüksek saptandı ($p=0,004$).

$NLO < 3,04$ olan grupta; 5 yıllık OS %74,5 iken, PS %76,1 olarak saptandı. $NLO \geq 3,04$ olan grupta ise 5 yıllık OS %58,7 ve PS %56,3 olarak saptandı.

DBBHL' lı hastalarda IPI skoru ile OS ve PS ilişkisi Şekil 11 'de gösterilmiştir



Şekil 11: DBBHL' lı Hastalarda IPI Skoru İle OS ve PS İlişkisi

DBBHL' lı hastalarda IPI skoru ile OS ve PS arasında anlamlı düzeyde ilişki saptandı (Sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$).

OS süresi ortalama; düşük riskli hastalarda ortalama $154,3 \pm 7$ ay, düşük-orta riskli hastalarda $118,9 \pm 9$ ay, orta-yüksek riskli hastalarda $61,8 \pm 9,8$ ay ve yüksek riskli hastalarda $31,8 \pm 10,7$ ay olarak hesaplandı. 5 yıllık OS; IPI düşük risk hastalarda %89,9, düşük-orta risk hastalarda %72,2, orta-yüksek risk hastalarda %41,6 ve yüksek risk hastalarda %21,1 olarak saptandı.

PS süresi ortalama; düşük riskli hastalarda ortalama $153,8 \pm 7,2$ ay, düşük-orta riskli hastalarda $113,9 \pm 10,6$ ay, orta-yüksek riskli hastalarda $61,7 \pm 10,2$ ay ve yüksek riskli hastalarda $31,2 \pm 10,8$ ay olarak hesaplandı. 5 yıllık PS; IPI düşük risk hastalarda %89,7, düşük-orta risk hastalarda %69,3, orta-yüksek risk hastalarda %49,3 ve yüksek risk hastalarda %21,1 olarak saptandı.

DBBHL' lı hastalarda OS ve PS' ı etkileyen faktörler Tablo 17' de gösterilmiştir.

Tablo 17: DBBHL' lı Hastalarda OS ve PS' ı Etkileyen Faktörler

Tek Değişkenli Analiz		Toplam Sağkalım			Progresyonsuz Sağkalım		
		HR	%95 CI	P Değeri	HR	%95 CI	P Değeri
Yaş	≤60/>60	5,081	2,716-9,505	<0,001	4,526	2,429-8,430	<0,001
Cinsiyet	E / K	0,623	0,338-1,149	0,130	0,609	0,330-1,124	0,113
Lökosit	N / Y	1,127	0,501-2,535	0,773	1,038	0,462-2,335	0,928
Nötrofil	N / Y	1,350	0,741-2,460	0,327	1,267	0,696-2,308	0,439
Lenfosit	N / D	0,726	0,306-1,724	0,469	0,553	0,231-1,325	0,184
Hemoglobin	N / D	0,498	0,270-0,921	0,026	0,493	0,267-0,910	0,024
ESH	N / Y	1,907	1,018-3,571	0,044	1,941	1,036-3,638	0,039
CRP	N / Y	1,353	0,681-2,685	0,388	1,441	0,726-2,860	0,297
B2 Mik.	N / Y	3,017	1,630-5,585	<0,001	3,189	1,713-5,936	<0,001
Albümin	N / D	0,345	0,188-0,633	0,001	0,309	0,167-0,570	<0,001
LDH	N / Y	2,482	1,222-5,043	0,012	2,523	1,241-5,130	0,011
Evre	Erken / İleri	3,512	1,561-7,903	0,002	3,580	1,590-8,063	0,002
NLO	<3,04 / ≥3,04	2,319	1,245-4,317	0,008	2,410	1,293-4,493	0,006
Tedavi	1.Basamak/ 2. Basamak	1,172	0,601-2,283	0,641	0,608	0,308-1,198	0,150
ECOG	0-2 / >2	4,547	1,611-12,833	0,004	4,541	1,609-12,812	0,004
Ekstranodal Tutulum	Var /Yok	1,299	0,705-2,396	0,402	0,774	0,420-1,427	0,412
IPI	Düşük-orta / Yüksek	1,737	0,926-3,258	0,085	1,729	0,922-3,241	0,088
Çok Değişkenli Analiz		Toplam Sağkalım			Progresyonsuz Sağkalım		
		HR	%95 CI	P Değeri	HR	%95 CI	P Değeri
Yaş	≤60/>60	3,793	1,908-7,540	<0,001	3,028	1,524-6,019	0,002
Hemoglobin	N / D	0,890	0,464-1,707	0,725	1,054	0,513-2,166	0,887
ESH	N / Y	1,181	0,606-2,302	0,626	1,142	0,577-2,262	0,702
B2 Mik.	N / Y	1,600	0,805-3,178	0,180	1,607	0,789-3,273	0,191
LDH	N / Y	1,511	0,679-3,363	0,312	1,462	0,659-3,246	0,350
Evre	Erken / İleri	2,152	0,819-5,653	0,120	2,063	0,787-5,405	0,141
NLO	<3,04 / ≥3,04	1,678	0,845-3,333	0,139	1,415	0,700-2,862	0,333
ECOG	0-2 / >2	6,225	1,916-20,230	0,002	6,484	1,995-21,070	0,002
Albümin	N / D	0,684	0,333-1,405	0,301	0,627	0,299-1,317	0,218

p<0.05, ± standart sapma

ESH.....: Eritrosit Sedimentasyon Hızı**CRP**.....: C-Reaktif Protein**B2 Mik**.....: Beta 2 Mikroglobulin**LDH**.....: Laktat Dehidrogenaz**NLO**.....: Nötrofil Lenfosit Oranı**ECOG**.....: Eastern Cooperative Oncology Group**IPI**.....: International Prognostic Indeks

DBBHL' lı hastalarda klinik ve laboratuvar parametreleri ile OS ilişkisi analiz edildiğinde; tanıda ileri yaş, Hb düşüklüğü, ESH yüksekliği, beta-2 mikroglobulin yüksekliği, albümin düşüklüğü, LDH yüksekliği, ileri evre, yüksek NLO ve yüksek ECOG performans skorunun OS üzerinde anlamlı düzeyde olumsuz etkisi olduğu saptandı (Sırasıyla $p<0,001$, $p=0,026$, $p=0,044$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,012$, $p=0,002$, $p=0,008$ ve $p=0,004$). Bu parametreleri çok değişkenli analize aldığımızda; ileri yaş ve ileri ECOG performans skorunun OS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı (Sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,002$). Cinsiyet, WBC sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, CRP düzeyi, kullanılan tedavi basamağı, ektranodal tutulum ve IPI değeri ile OS arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla $p=0,130$, $p=0,773$, $p=0,327$, $p=0,469$, $p=0,388$, $p=0,641$, $p=0,402$ ve $p=0,085$). DBBHL' lı hastalarda klinik ve laboratuvar parametreleri ile PS ilişkisi analiz edildiğinde; tanıda ileri yaş, Hb düşüklüğü, ESH yüksekliği, beta-2 mikroglobulin yüksekliği, albümin düşüklüğü, LDH yüksekliği, ileri evre, yüksek NLO ve yüksek ECOG performans skorunun PS üzerinde anlamlı düzeyde olumsuz etkisi olduğu saptandı (Sırasıyla $p<0,001$, $p=0,024$, $p=0,039$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,011$, $p=0,002$, $p=0,006$ ve $p=0,004$). Bu parametreleri çok değişkenli analize aldığımızda; ileri yaş ve ileri ECOG performans skorunun PS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı (Sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,002$). Cinsiyet, WBC sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, CRP düzeyi, kullanılan tedavi basamağı, ektranodal tutulum ve IPI değeri ile PS arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla $p=0,113$, $p=0,928$, $p=0,439$, $p=0,184$, $p=0,297$, $p=0,255$, $p=0,412$, $p=0,088$).

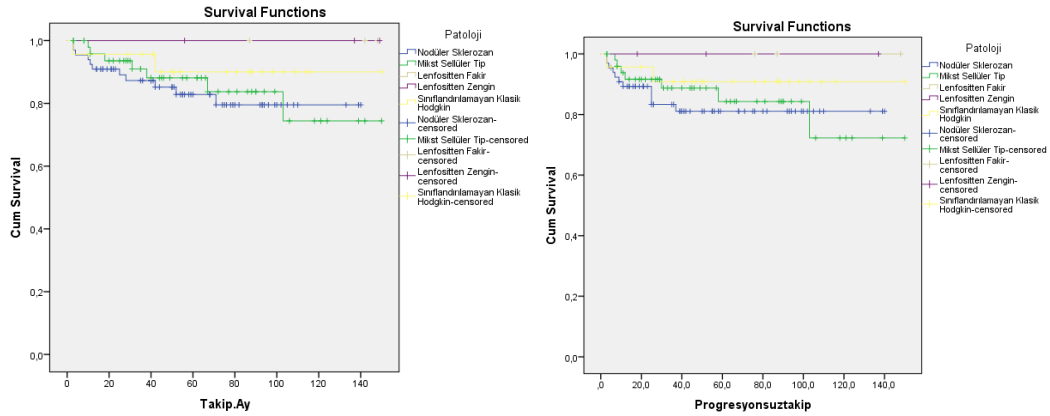
HL patolojik alt tipleri ile 5 yıllık OS ve PS ilişkisi Tablo 18 'de gösterilmiştir.

Tablo 18: HL Patolojik Alt Tipleri İle 5 Yıllık OS ve PS İlişkisi

HodgkinLenfoma Patolojik Alt Tipleri	Sayı(n)	Yüzde(%)	5 Yıllık Toplam Sağkalım(%)	5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım(%)
Nodüler Sklerozan	66	45,2	82,8	81,1
Mikst Hücreli	51	34,9	88,1	84,3
Sınıflandırılmayan Klasik Hodgkin	23	15,8	90	90
Lenfositten Fakir	3	2,1	100	100
Lenfositten Zengin	3	2,1	100	100
Total	146	100	86,7	84,7

HL' lı hastaların patolojik alt tipleri analiz edildiğinde ; 46 (%45,2) nodüler sklerozan, 51 (%34,9) mikst hücreli, 23 (%15,8) sınıflandırılmayan klasik, 3 (%2,1) lenfositten fakir, 3 (%2,1) lenfositten zengin hasta tespit edildi.

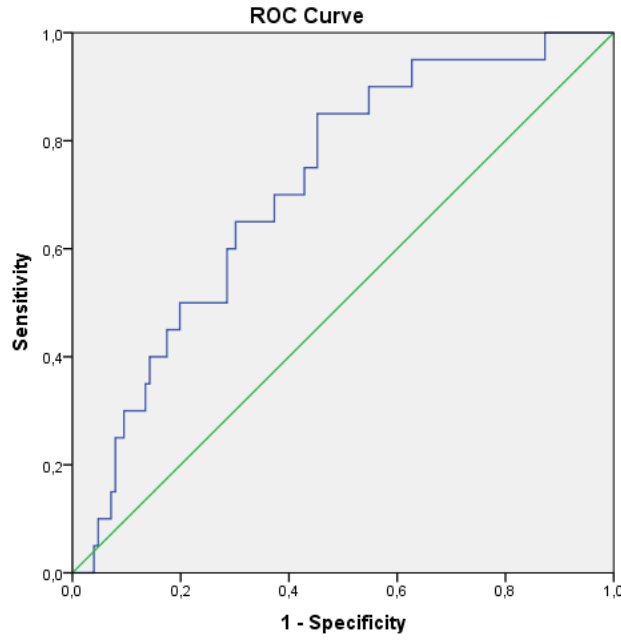
HL hastalarında histolojik alt tipler ile 5 yıllık OS ve PS ilişkisi Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12: HL Hastalarında Histolojik Alt Tipler İle 5 Yıllık OS ve PS İlişkisi

HL histolojik alt tipleri ile OS ve PS arasında anlamlı düzeyde ilişki olmadığı tespit edildi (Sırasıyla $p=0,654$ ve $p=0,676$). LZHL ve LFHL alt tiplerinin sağ kalımı diğerlerinden belirgin olarak daha yüksekti. Ancak bu fark anlamlı düzeyde saptanamadı. 5 yıllık OS; NSHL' lı hastalarda %82,8, MHHL' lı hastalarda %88,1, sınıflandırılmayan klasik tipteki hastalarda %90, LZHL ve LFHL' lı hastalarda %100 saptandı. 5 yıllık PS ise NSHL' lı hastalarda %81,1, MHHL' lı hastalarda %84,3, sınıflandırılmayan klasik tipteki hastalarda %90, LZHL ve LFHL' lı hastalarda %100 saptandı.

HL' lı hastalarda NLO eşik değeri tespiti için değerlerin sensitivite ve spesivite dağılımı Şekil 13' te gösterilmiştir.



Şekil 13: HL' lı Hastalarda NLO' nın Eşik Değeri Tespiti İçin Değerlerin Sensitivite ve Spesivite Dağılımı

HL' lı bireylerde sağkalım için NLO eşik değeri 3,77 seçildi ($p=0,002$ sensitivite=0,70, spesivite=0,63, grafi altındaki alan(AUC)=0,715).

HL' lı hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisi Tablo 19' da gösterilmiştir.

Tablo 19: HL' lı Hastalarda NLO ile Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin İlişkisi

Değişken		Nötrofil/Lenfosit Oranı						P Değeri
		3,77 altı		3,77 ve üzeri		Toplam		
		Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	
Yaş	≤60	72	54,5	60	45,5	132	100	0,009
	>60	12	92,3	1	7,7	13	100	
Cinsiyet	Erkek	57	66,3	29	33,7	86	100	0,014
	Kadın	27	45,8	32	54,2	59	100	
Patoloji	NSHL	32	48,5	34	51,5	66	100	0,203
	MHHL	32	64	18	36	50	100	
	LFHL	2	66,7	1	33,3	3	100	
	LZHL	3	100	0	0	3	100	
	Sınıf yok	15	65,2	8	34,8	23	100	
ECOG	0-1	80	57,1	60	42,9	140	100	0,309
	>1	4	80	1	20	5	100	
Nötrofil (µL)	1500-5000	36	80	9	20	45	100	<0,001
	>5000	43	45,3	52	54,7	95	100	
Lenfosit (µL)	<1050	8	28,6	20	71,4	28	100	0,002
	1050-2870	69	64,5	38	35,5	107	100	
	>2870	7	70	3	30	10	100	

Lökosit (µL)	<4100	6	85,7	1	14,3	7	100	0,001
	4100-10300	63	65,6	33	34,4	99	100	
	>10300	15	35,7	27	64,3	41	100	
ESH (mm\h)	<30	39	70,9	16	29,1	55	100	0,013
	≥30	45	50	45	50	90	100	
CRP (mg/L)	<5	28	75,7	9	24,3	37	100	0,011
	≥5	56	51,9	52	48	108	100	
B2 Mik. (mg/L)	<2,4	63	61,2	40	38,8	103	100	0,217
	≥2,4	21	50	21	50	42	100	
Albümin (g/dl)	<3,5	15	44,1	19	55,9	34	100	0,062
	≥3,5	69	62,2	42	37,8	111	100	
LDH (U/L)	<240	41	65,1	22	34,9	63	100	0,126
	≥240	43	52,4	39	47,6	82	100	
Evre	Erken	36	66,7	18	33,3	54	100	0,101
	İleri	48	52,7	43	47,3	91	100	
Hemoglobilin (g/dl)	<10,5	36	45,6	43	54,4	79	100	0,001
	≥10,5	48	72,7	18	27,3	66	100	
IPS-7	Düşük	26	65	14	35	40	100	0,031
	Orta	20	48,8	21	51,2	41	100	
	Yüksek	2	20	8	80	10	100	
EORTC	İyi	15	88,2	2	11,8	17	100	0,023
	Kötü	21	56,8	16	43,2	37	100	

p<0.05, ± standart sapma

ECOG.....: Eastern Cooperative Oncology Group

NSHL.....: Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma

MHHL.....: Mikst Hücreli Hodgkin Lenfoma

LFHL.....: Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma

LZHL.....: Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma

ESH.....: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP.....: C- Reaktif Protein

B2 Mik......: Beta 2 Mikroglobulin

LDH.....: Laktat Dehidrogenaz

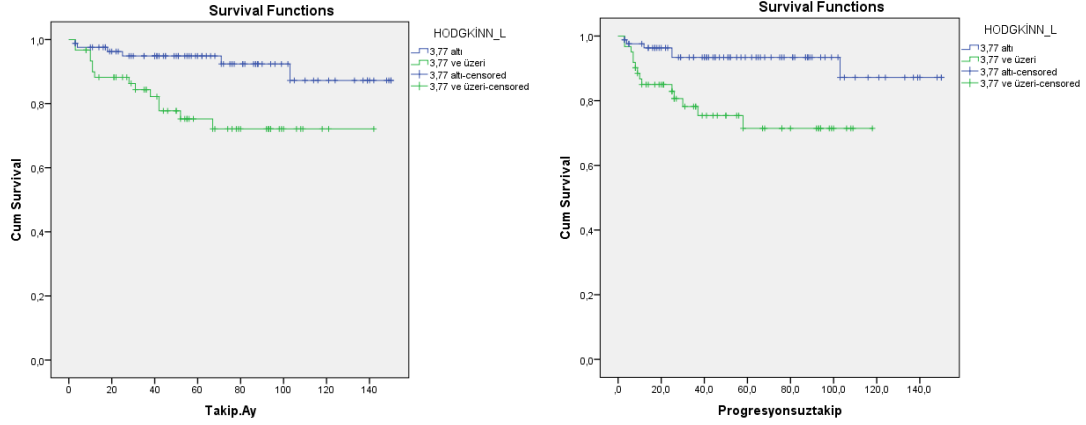
IPS.....: International Prognostic Score

EORTC..... : Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer)

HL tanılı hastalarda NLO ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisi analiz edildiğinde; tanıda yüksek NLO ile; düşük yaş, kadın cinsiyet, yüksek nötrofil, düşük lenfosit, yüksek WBC, yüksek ESH, yüksek CRP, Hb düşüklüğü, IPS-7 yüksek risk ve EORTC kötü risk grubu arasında pozitif anlamlı ilişki saptandı (Sırasıyla p=0,009, p=0,014, p<0,001, p=0,002, p=0,001, p=0,013, p=0,011, p=0,001, p=0,031 ve p=0,023).

Patolojik alt tip, ECOG değeri, beta-2 mikroglobulin değeri, albümin düzeyi, LDH düzeyi ve hastalık evresi ile NLO arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla p=0,203, p=0,309, p=0,217, p=0,062, p=0,126 ve p=0,101).

HL' lı hastalarda NLO ilişkili OS ve PS eğrisi Şekil 14' te gösterilmiştir.



Şekil 14: HL' lı Hastalarda NLO İlişkili OS ve PS Eğrisi

HL hastalarında NLO ile OS ilişkisi analiz edildiğinde; NLO<3,77 olan grupta; OS ortalama $138,6 \pm 4,4$ ay iken, NLO $\geq 3,77$ olan grupta ise OS ortalama $110,6 \pm 7,2$ ay olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında; OS, NLO<3,77 olan grupta anlamlı yüksek saptandı ($p=0,005$).

NLO ile PS ilişkisi analiz edildiğinde; NLO<3,77 olan grupta; PS ortalama $138,1 \pm 4,7$ ay iken, NLO $\geq 3,77$ olan grupta ise PS ortalama $90,5 \pm 6,3$ ay olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında; PS, NLO<3,04 olan grupta anlamlı yüksek saptandı ($p=0,003$).

NLO<3,77 olan grupta; 5 yıllık OS %92,4 iken, PS %93,4 olarak saptandı. NLO $\geq 3,77$ olan grupta ise 5 yıllık OS %72,1 ve PS %71,4 olarak saptandı.

HL' lı hastalarda OS ve PS sürelerini etkileyen faktörler Tablo 20' de gösterilmiştir.

Tablo 20: HL' lı Hastalarda OS ve PS' i Etkileyen Faktörler

Tek Değişkenli Analiz		Toplam Sağkalım			Progresyonsuz Sağkalım		
		HR	%95 CI	P Değeri	HR	%95 CI	P Değeri
Yaş	≤60/>60	4,059	1,472-11,195	0,007	4,138	1,495-11,450	0,006
Cinsiyet	E / K	0,727	0,290-1,823	0,496	0,766	0,305-1,920	0,569
Lökosit	N / Y	0,906	0,329-2,499	0,849	0,873	0,317-2,406	0,793
Nötrofil	N / Y	1,691	0,613-4,663	0,310	1,605	0,582-4,425	0,360
Lenfosit	N / D	0,341	0,139-,835	0,019	0,312	0,127-,766	0,011
Hemoglobin	N / D	0,394	0,143-1,085	0,071	0,377	0,137-1,037	0,059
ESH	N / Y	2,794	0,934-8,364	0,066	2,844	0,949-8,523	0,062
CRP	N / Y	3,352	0,778-14,452	0,105	3,356	0,778-14,477	0,104
B2 Mik.	N / Y	4,408	1,800-10,797	0,001	4,626	1,882-11,371	0,001
Albümin	N / D	0,557	0,222-1,397	0,212	0,498	0,198-1,252	0,138
LDH	N / Y	1,956	0,751-5,098	0,170	2,015	0,773-5,249	0,152
Evre	Erken / İleri	3,741	1,096-12,770	0,035	3,964	1,161-13,539	0,028
NLO	<3,77/ ≥3,77	3,597	1,378-9,392	0,009	0,262	0,100-,687	0,006
Tedavi	1.Basamak /2. Basamak	2,864	1,191-6,885	0,019	4,048	1,652-9,921	0,002
EORTC	İyi Risk/ Kötü Risk	0,867	0,079-9,562	0,907	0,890	0,081-9,815	0,924
IPS	Düşük-Orta/Yüksek	0,642	0,256-1,609	0,344	0,617	0,246-1,548	0,304
ECOG	0-2 / >2	Tamamı 0-2 grupta					
Çok Değişkenli		Toplam Sağkalım			Progresyonsuz Sağkalım		
		HR	%95 CI	P Değeri	HR	%95 CI	P Değeri
Yaş	≤60/>60	7,821	1,893-32,314	0,004	8,205	2,089-32,225	0,003
Lenfosit	N / D	0,587	0,201-1,711	0,329	0,526	0,179-1,543	0,242
B2 Mik.	N / Y	2,100	0,790-5,578	0,137	1,924	0,732-5,059	0,184
Evre	Erken / İleri	1,385	0,351-5,472	0,642	1,487	0,378-5,843	0,570
NLO	<3,77/ ≥3,77	5,393	1,403-20,734	0,014	5,551	1,490-20,681	0,011
Tedavi	1.Basamak /2. Basamak	1,957	0,788-4,856	0,148	3,462	1,335-8,975	0,011

p<0.05, ± standart sapma

ESH.....: Eritrosit Sedimentasyon Hızı**CRP**.....: C-Reaktif Protein**B2 Mik.**.....: Beta 2 Mikroglobulin**LDH**: Laktat Dehidrogenaz**NLO**.....: Nötrofil Lenfosit Oranı**EORTC**..... : Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer)**IPS**.....: International Prognostic Score**ECOG**.....: Eastern Cooperative Oncology Group

HL' lı hastalarda klinik ve laboratuvar parametreleri ile OS ilişkisi analiz edildiğinde; tanıda ileri yaş, lenfosit düşüklüğü, beta-2 mikroglobulin yüksekliği, ileri evre, yüksek NLO ve 2. basamak tedavi gereksiniminin, OS üzerinde anlamlı düzeyde olumsuz etkisi olduğu saptandı (Sırasıyla p=0,007, p=0,019, p=0,001, p=0,035, p=0,009)

ve $p=0,019$). Bu parametreleri çok değişkenli analize aldığımızda; ileri yaş ve yüksek NLO' nın, OS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı (Sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,014$). Cinsiyet, WBC, nötrofil sayısı, Hb düşüklüğü, ESH düzeyi, CRP düzeyi, albumin düzeyi, LDH düzeyi, EORTC ve IPS-7 değeri ile OS arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla $p=0,496$, $p=0,849$, $p=0,310$, $p=0,071$, $p=0,066$, $p=0,105$, $p=0,212$, $p=0,170$, $p=0,907$, $p=0,344$). HL' lı hastalarda klinik ve laboratuvar parametreleri ile PS ilişkisi analiz edildiğinde; tanıda ileri yaş, lenfosit düşüklüğü, beta-2 mikroglobulin yüksekliği, ileri evre, yüksek NLO ve 2. basamak tedavi gereksiniminin, PS üzerinde anlamlı düzeyde olumsuz etkisi olduğu saptandı (Sırasıyla $p=0,006$, $p=0,011$, $p=0,001$, $p=0,028$, $p=0,006$, $p=0,002$). Bu parametreleri çok değişkenli analize aldığımızda; ileri yaş, yüksek NLO ve 2. basamak tedavi gereksiniminin, PS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı (Sırasıyla $p=0,003$, $p=0,011$ ve $p=0,011$). Cinsiyet, WBC sayısı, nötrofil sayısı, Hb düşüklüğü, ESH düzeyi, CRP düzeyi, albumin düzeyi, LDH düzeyi, EORTC ve IPS-7 değeri ile PS arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla $p=0,569$, $p=0,793$, $p=0,360$, $p=0,059$, $p=0,062$, $p=0,104$, $p=0,138$, $p=0,152$, $p=0,924$ ve $p=0,304$).

5. TARTIŞMA

Lenfomalar; immün sistem hücrelerinin farklı diferansiyasyon aşamalarından köken alan bu nedenle morfolojik, immünolojik ve klinik bulguları birbirinden farklı olabilen lenfoid hücre maligniteleridir. Lenfomaların; HL ve NHL olmak üzere iki önemli alt grubu vardır (126). HL genellikle soliter ya da generalize LAP ile ortaya çıkan, tüm kanserlerin %1' ini, lenfomaların ise %25-40' ını oluşturan lenfoproliferatif bir hastalıktır (2-3). Genel popülasyonda 1-10/100 000 oranında görülen HL' nın son 20 yılda görülme sıklığında artış bildirilmiştir (127). HL' nın etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak etyolojisinde rol alan risk faktörleri immünite, enfeksiyöz faktörler ve genetik yatkınlık olarak 3 alt grupta toplanabilir (128). NHL' lar, immün sistemin üyelerinden olan lenf nodları, dalak, kemik iliği, karaciğer, ve GİS gibi bölgelerdeki lenfoid hücrelerin, malign differansiasyonu sonucu oluşan lenfomalardır (70). NHL' ların görülme sıklığı yaşa, coğrafi bölgeye, enfeksiyöz etkenlere maruziyete, ırksal etkenlere göre değişkenlik göstermekle beraber, genel olarak tüm lenfomaların %75' ini NHL' lar oluşturmaktadır (74). NHL' ların da yaklaşık %80-85' i B hücre kökenli olup, %15-20' si T ve NK hücre kökenlidir (74). B hücreli lenfomalar içinde; DBBHL yaklaşık %30-35' lik oranla en sık görülen alt tiptir (74). Ülkemizde yeterli ve sağlıklı veri olmamasına rağmen NHL' lar tüm lenfomaların yaklaşık %80' ni oluşturmaktadır. 2008 Sağlık Bakanlığı verilerine göre NHL' lar erkeklerde 7. ve kadınlarda 8. en sık görülen maligniteler olarak dikkati çekmektedir (79). En sık görülen NHL alt tipi olan DBBHL' ların sıklığı yaklaşık yılda 2,9/100.000 civarındadır (129). ABD' de insidansı 100.000 kişide senede 7 vakadır (4). Avrupa' da ise insidansı 100.000 kişide yıllık 4,92 hastadır (130). Çalışmamıza dahil edilen hastaların yarısını HL' lı; diğer yarısını ise DBBHL' lı hastalar oluşturmaktaydı.

Lenfomalar erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Erkek/kadın oranı 1,2-2,1 arasında değişmektedir, ABD' de 1,5, Avusturya' da 1,52, Birleşik Arap Emirlikleri' nde 1,7, Çin' de 1,6, Tayland' da 1,2, Kuveyt' de 2,1 olarak bildirilmiştir (78-130-131). Bizim çalışmamızda da erkek/kadın oranı literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde 1,26 olarak bulunmuştur. Memiş ve arkadaşlarının çalışmasında HL' lı hastaların %61' i erkek, %39' u kadın cinsiyette olduğu belirtilmiştir (132). Thomas ve arkadaşlarının araştırmasında HL' lı hastaların %66' sı erkekti (19). Diehl ve arkadaşlarının çalışmasında HL' da erkek / kadın oranı 1,4/1 olarak bulunmuştur (133).

Yavuz D.' un çalışmasında hastaların %64,8' i erkek olup erkek / kadın oranı 1,83 saptanmıştır (134). Bizim çalışmamızdaki HL' lı hastaların %59,6' sı erkek, %40,4' ü kadın cinsiyette olup literatürle uyumlu olarak erkek/kadın oranı 1,47 olarak tespit edilmiştir. DBBHL' da çoğu NHL olduğu gibi erkek predominansı vardır ve hastaların %55' i erkektir (92). Öznur M.' un çalışmasında DBBHL' lı hastaların %54,3' ü erkek ve %45,7 'si kadındı (135). Muris ve arkadaşlarının çalışmasında %53,3 erkek ve %43,7 kadın DBBHL' lı hasta bulunmaktaydı (136). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak DBBHL' lı hastalarda erkek hakimiyeti bulunmaktaydı.

HL yirmili ve ellili yaşlarda olmak üzere iki pik yapar. Gelişmiş ülkelerde beşinci dekatta görülmesine karşın gelişmekte olan ülkelerde daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde ise erken yaşta görülme sıklığı artmıştır (19-137). Memiş ve arkadaşlarının çalışmasında HL' lı hastaların yaş ortalaması 37,9, Yavuz D.' un çalışmasında 32,9, Şeker ve arkadaşlarının çalışmasında 40,2 olarak bildirilmiştir (132-134-138). Çoğu çalışma HL' nın genç yaşlarda daha sık görüldüğünü bildirmektedir (133). DBBHL insidansı ise yaşla birlikte artış göstermektedir. 35-59 yaş arasında 0,3 /100000/yıl, 80-84 yaş arasında 26,6/100000/yıl sıklığındadır (91). DBBHL, ileri yaş hastalığıdır ve bu yönü ile yaşlı hastaların tedavisi, hastalığın yönetimi açısından önem kazanmaktadır. Öznur M.' un çalışmasında DBBHL' lı hastaların yaş ortalaması 60, Yüksel S.' in çalışmasında ise 60,9 olarak bulunmuştur (135-139). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HL' lı hastaların yaş ortalamasının 36,1, DBBHL' lı hastaların yaş ortalamasının 52,4 olduğu ve DBBHL' lı hastaların yaş ortalamasının HL' lı hastaların yaş ortalamasından daha büyük olduğu tespit edilmiştir.

Lenfomalı hastaların evrelemesinde; Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır. Ann Arbor evreleme sistemi, hastalığın anatomik yayılımına ve eşlik eden sistemik semptomların varlığını temel alır (39). Evre 1 ve 2 erken; evre 3 ve 4 ise ileri evre olarak değerlendirilmektedir. Literatürde bir çok çalışmada HL tanılı hastaların erken evrede tanı aldığı bildirilirken bazı çalışmalarda ise ileri evrede tanı aldığı saptanmıştır. Memiş ve arkadaşlarının çalışmasında HL' lı hastaların %73' ü erken, %27' si ileri evredeydi (132). Şeker ve arkadaşlarının çalışmasında HL' lı hastaların %59,4' ü erken evredeydi (138). Yavuz D.' un çalışmasında HL' lı hastaların %44,1' i erken %55,9' u da ileri evredeydi (134). Bizim çalışmamıza dahil

edilen HL tanılı hastaların %62,3' ü Yavuz D.' un çalışmasına benzer şekilde ileri evrede tanı almıştır. NHL tanılı hastaların dahil edildiği bir çalışmada hastaların %51,8' i erken evredeydi (139). ABD, Avrupa, Asya ve ülkemizdeki verilere göre; NHL' lı hastalar, tanı konulduğunda %45-%54' ü ileri evrededir (140-141-142-143). Petekkaya H.' nın çalışmasında NHL' lı hastaların %50' si (144), Alacacıoğlu İ.' nun çalışmasında NHL' lı hastaların %66' sı erken evredeydi (145). Bizim çalışmamızda ise DBBHL' lı hastaların %63' ü ileri evredeydi.

Çalışmamızda erken evre HL hastalarının risk gruplamasında EORTC risk sınıflaması kullanılmıştır. Yavuz D.' un çalışmasında erken evre HL' lı hastaların %66,8' i erken evre iyi prognozlu, %33,2' si de erken evre kötü prognozlu olarak saptanmıştır (134). Bizim çalışmamızda ise erken evredeki HL' lı grupta bireylerin 17 (%30,9)' si iyi risk grubunda iken, 38 (%69,1)' i kötü risk kötü grubundaydı.

İleri evre HL hastalarının risk gruplamasında IPS-7 risk sınıflaması kullanılmıştır. IPS-7' de; albümin, hemoglobin, cinsiyet, yaş, evre, lökosit ve lenfopeni değerlendirilmektedir (6). Koh ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %19,2' si yüksek risk grubunda grubunda saptanmıştır (146). Romano ve arkadaşlarının çalışmasında ileri evre HL' lı hastaların %29' unda IPS 0-1, %71' inde 2 ve üzerindedir (147). Bizim çalışmamızda ileri evre HL tanılı hastaların IPS-7 risk grubu analiz edildiğinde hastaların 40 (%44) 'ı (n=40) düşük riskte (0-2), 41 (%45)' i orta riskte (3-4), 10 (%11)' u yüksek riskte (5-7) saptanmıştır.

NHL tanılı hastalar için; birçok klinik ve labaratuvar parametrelerinin değerlendirildiği, geniş ölçekli bir çalışmada öne çıkan parametreler ile Uluslararası Prognoz İndeksi (IPI) geliştirilmiştir (148). IPI' de beş parametre baz alınmaktadır. Her bir parametreye bir puan verilmiştir. Hastanın yaşının 60 üstü olması, ECOG performans skorunun 2 ve üstü olması, LDH değerinin normalin üstünde olması, ekstra-nodal tutulum sayısının 1' den fazla olması ve hastalığın evre III-IV olması; kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilir. İçerdikleri kötü prognostik faktör sayısına göre dört risk grubuna ayrılmıştır: IPI düşük risk grubu: 0-1, IPI orta-düşük risk grubu: 2, IPI orta-yüksek risk grubu:3, IPI yüksek risk grubu:4-5 olarak değerlendirilir. IPI NHL' da prognostik değerlendirmede son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır (149). Ho ve arkadaşlarının çalışmasında DBBHL' lı hastaların %33,8' i düşük, %25,7' si düşük-orta, %25,7' si orta-yüksek, %14,8' i de yüksek risk grupta saptanmıştır (150).

Yüksel S.' in çalışmasında, IPI skoruna göre 52 (%48,1) hasta düşük risk, 19 (%17,6) hasta düşük-orta risk, 25 (%23,1) hasta yüksek-orta risk, 12 (%11,1) hasta ise yüksek risk grubunda saptamıştır (139). Alacalıoğlu İ.' nun çalışmasında, IPI skoruna göre DBBHL tanılı hastaların %54' ü düşük risk, %28' i düşük-orta risk, %14' ü yüksek-orta risk, %14' ü ise yüksek risk grupta saptanmıştır (145). Bizim çalışmamızda ise IPI skoru analizine göre DBBHL' lı hastaların 50 (%34,2)' si düşük riskte, 44 (%30,1)' ü düşük-orta riskte, 33 (%22,6)' ü yüksek-orta riskte, 19 (%13)' u yüksek riskte saptanmıştır.

Ekstranodal tutulum prognoz tayininde kullanılan önemli parametrelerden biridir. Ekstranodal tutulum bir bölgede veya yaygın, tek başına ya da nodal tutulum ile birlikte olabilir. Ekstranodal tutulum, hastalığın yayılma eğiliminin bir yansımasıdır. Hastalığın iki ya da daha fazla ekstranodal bölgeyi tutmuş olması önemi bilinen prognostik faktördür (151). Ferhanoğlu B.' nun araştırmasında ekstranodal tutulum ile başvuran hasta oranı DBBHL' da %71, birden fazla ekstranodal tutulum oranı ise %28-29 tespit edilmiştir (152). Harris ve arkadaşlarının araştırmasında DBBHL hastalarında ilk tanı anında %40' a varan ekstranodal tutulum oranları tespit edilmiştir (153). Yüksel S.' in çalışmasında ekstranodal tutulumu olmayan ya da tek bölgede tutulumu olan hasta sayısı 57 (%70,3), ekstranodal tutulum sayısı ≥ 2 olan hasta sayısı 24 (%29,7) olarak saptanmıştır (139). Bizim çalışmamızda da Yüksel S.' in çalışmasına benzer şekilde; ekstranodal tutulumu olmayan ya da tek bölgede tutulumu olan hasta sayısı 103 (%70,5), ekstranodal tutulum sayısı ≥ 2 olan hasta sayısı 43 (%29,5) olarak saptandı.

Kanserli olgularda LDH artışı klinik tanıda kullanılabilmekle beraber, tedavi sonrası tümör yükünün izlenmesinde de kullanılabilmektedir (154). Yavuz D.' un çalışmasında HL' lı hastalarda %11,7 oranında LDH yüksekliği saptanmıştır (134). NHL' lı hastalarda; Yüksel S' in çalışmasında %30,6 oranında, Petekkaya H.' nin çalışmasında ise %67,9 oranında yüksek LDH saptanmıştır.(139-144). Ho ve arkadaşlarının DBBHL 'lı hastalarla yaptıkları çalışmada %62,8 oranında LDH yüksekliği saptamıştır (150). Bizim çalışmamızda ise HL' lı hastalarda %56,8 oranında, DBBHL' lı hastalarda %60,3 oranında LDH yüksekliği saptamıştır. Bu oranlar bize lenfomalı hastalarda LDH değerlerinin prognoz tayininde mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Beta-2 mikroglobulin, tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Beta-2 mikroglobulin' in yüksek plazma düzeyleri birçok malign hastalıkta özellikle B hücreli neoplazmda ve non-malign durumlarda gözlenir (134). Çoğunlukla böbrek yetmezliği, inflamasyon ve çeşitli lenfoma tiplerinde yükselir; tümör yükü veya tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (154-155). Ayrıca bir çalışmada HL' lı hastalarda remisyonda serum beta-2 mikroglobulin seviyesinin normale indiği ve relapsta arttığı, beta-2 mikroglobulinin tümör yüküyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (156). Yüksel S.' in çalışmasında NHL' lı olgularda beta-2 mikroglobulin düzeyleri ortalaması 3,15 mg/L saptanmıştır (139). Bizim çalışmamızda HL' lı hastalarda beta-2 mikroglobulin düzeyleri ortalama 2,8 mg/L, DBBHL' lı hastalarda 3,5 mg/L olarak bulunmuştur.

Karaciğerde IL-6' nın kontrolü altında sentezlenen CRP bir akut faz reaktanıdır. Enflamasyon, enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum CRP düzeylerinde artışa yol açar (157). Kronik malign hastalık varlığında protein metabolizmasındaki değişiklik; kas zayıflaması, ödem, kaşeksi ve CRP gibi akut faz proteini yapımıyla sonuçlanır (158-159). Legouffe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; NHL tanısı almış hastaların %42' sinde CRP seviyesi yüksek bulunmuş (141). Yüksel S.' in araştırmasında NHL' lı hastaların CRP düzeyleri ortalaması 3,45 g/dL bulunmuştur (139). Yavuz D.' un araştırmasında HL' lı hastaların %52,9' unda CRP yüksekliği saptanmıştır (134). Bizim çalışmamızda ise bu değerler çok daha yüksek saptanmış olup HL' lı hastalarda CRP ortalama 51,7 g/dL, DBBHL' lı hastalarda 36,5 g/dL olarak bulunmuştur. HL' lı hastaların %74,7' sinde; DBBHL' lı hastaların ise %69,7' sinde CRP yüksekliği saptanmıştır.

Düşük serum albüminin düzeyi ve düzeyin tedaviyle normale dönmesi literatürde meme kanseri, akciğer kanseri, lenfomalar ve bazı enfeksiyon hastalıklarında bildirilmiştir (160-161). Yavuz D.' un çalışmasında HL' lı hastaların %38,2' sinde albümin düzeyi tedavi öncesi düşük bulunmuş, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir (134). Bizim çalışmamızda HL' lı hastaların %23,3' ünde, DBBHL' lı hastaların da %24' ünde albümin düzeyi düşük bulunmuştur.

ESH yıllardır sık kullanılan basit ve ucuz bir laboratuvar testidir. Enfeksiyonlar, inflamasyonlar, çeşitli malignensiler, romatolojik hastalıklarda sıklıkla yükselir ve hastalığın seyri ve tedaviye cevabın takibinde kullanılır (162). Yavuz D.' un

çalışmasında HL' lı hastaların %76' sında tanı anında ESH yüksek tespit edilmiştir (134). Yüksel S.' in çalışmasında NHL' lı hastaların %44,4' ünde $ESH \geq 50$ mm\h saptanmıştır (139). Bizim çalışmamızda da ESH düzeyi; HL' lı hastaların %61,6' sında, DBBHL' lı hastaların %51,4' ünde yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda HL ve DBBHL tanılı hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri retrospektif olarak incelenmiş, tedavi başarısı ve sağ kalıma etki eden prognostik faktörler ortaya konmuştur. Farklı çalışmalarda; HL' lı hastalarda 5 yıllık toplam sağ kalım oranları %80,4-100' e kadar değişen oranlarda bildirilmiştir. (132-138-163-164). Bizim çalışmamızda HL' lı bireylerin 5 yıllık OS oranı %87,8, PS oranı %86,2 olarak tespit edilmiş olup bu oranların literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Yüksel S.' in araştırmasında NHL' lı hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %79 idi (139). Avrupa'da 19 ülkeden 47 merkezin katıldığı EURO-CARE-4 (European Cancer Registry) çalışmasının 2007 yılındaki verilerine göre NHL' lı hastalarda 5 yıllık OS oranı %54,6 olarak bildirilmiştir (165). NHL tanılı hastalarda, 5 yıllık OS oranı; Amerikan Kanseri Cemiyeti' nin 2010 yılı verilerine göre %67, SEER-13 (The Surveillance Epidemiology and End Results) çalışmasının verilerine göre %69,1, İskandinav ülkelerinde 1964-2003 yılları arasında yapılan çalışmada %50-%60 arasında bulunmuştur (75-76-131). Bir çok çalışmada; NHL' lı hastalarda 5 yıllık toplam sağ kalım oranları %50-74 arasında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da DBBHL' lı hastaların 5 yıllık OS oranı %75,5, PS oranı %74,2 olarak tespit edilmiştir. Bu oranların literatürdeki sağ kalım oranlardan biraz daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu farklılıkta, çalışmamızda NHL' nın tek alt tipinin dahil edilmesinin, etnik ve ırksal farklılıkların rolü olabileceği düşünülmüştür. DBBHL' lı hastalarda sağ kalım literatürle uyumlu olarak HL' lı hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Literatürde HL' nın 45 yaş üstünde görülmesi kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır (6). Yüksel S.' in çalışmasında altmış yaş ve üzerindeki hastalarda 5 yıllık sağ kalım %74,6, altmış yaş altındaki hastalarda ise %87,8 olarak saptanmıştır (139). Yüksek dereceli lenfomalarda yapılan pek çok çalışmada ileri yaş, düşük sağ kalımla ilişkili gösterilirken bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (166-167). Bizim çalışmamızda; 5 yıllık OS ve PS oranları 60 yaş ve altı hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti.

HL' da kemoradyoterapi ile 5 yıllık hastalıksız yaşam oranı erken evrelerde %95-98; ileri evrelerde örneğin III A evresinde %86 olarak bildirilmektedir (168). Yüksel S.' in çalışmasında NHL' lı hastalarda Evre III-IV (ileri evre) kabul edilen hastaların tedaviye yanıt oranları; Evre I-II hastalara (erken evre) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (%57,6-%87,5) (139). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak erken evre hastaların sağ kalımı ve tedaviye yanıtı, ileri evre hastalar ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur.

Şeker ve arkadaşlarının çalışmasında erken evre HL' lı hastalar erken evre iyi (48 hasta) ve erken evre kötü (50 hasta) prognostik grup olarak ikiye ayrılmıştır. Erken evre (I-II) iyi prognostik hastalarda 5 yıllık OS ve PS oranı %96, erken evre (I-II) kötü prognostik 5 yıllık OS ve PS oranı sırasıyla %100 ve %79 idi (138). Bizim çalışmamızda da Şeker ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde EORTC erken evre iyi ve kötü prognostik grup arasında sağ kalım açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca, ileri evre HL tanılı hastalar, IPS-7 skoru ile değerlendirildiğinde, yüksek riskli bireylerin sağ kalımının, orta ve düşük risklilere göre daha az olduğu ancak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi. Hasta sayısı arttığında bu farklılığın anlamlı olabileceği düşünülmüştür.

DBBHL agresif gidişli bir lenfoma tipi olup buna rağmen çoklu ajan kemoterapiye iyi yanıt verebilmektedir. Klinik parametrelerin temel alındığı IPI indeksi yaşam süresi ile yakından ilişkilidir (84-129). Sehn ve arkadaşlarının çalışmasında DBBHL tanılı hastalar IPI risk skorlamasına göre gruplandırıldığında; risk grupları arasında genel sağ kalım farklılıkları saptanmıştır. Sağ kalım oranları gruplar arasında %59-82 arasında değişmekte olup, IPI düşük risk grubunda toplam sağ kalım daha yüksek saptanmıştır (169). Armitage ve Cheson' un çalışmasında da IPI yüksek olanların sağ kalımı daha düşüktü (170). Ship ve arkadaşlarının çalışmasında ise DBBHL tanılı hastaların IPI skoruna göre 5 yıllık sağ kalım oranları; düşük risk grubunda %73, yüksek risk grubunda %26 saptanmıştır (149). Yüksel S.' in çalışmasında IPI skoru 0,1 ve 2 olanlar ile 3,4 ve 5 olanlar iki ayrı grup halinde karşılaştırıldığında 5 yıllık sağ kalım oranları sırası ile %95 ve %48,6 olarak tespit edilmiştir. Düşük risk grubunda sağkalımın daha uzun olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (139). Petekkaya H.' nin çalışmasında da IPI skoru düşük olan hastalarda sağ

kalım daha yüksek saptanmıştır (144). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak IPI skoru düşük olan hastalarda toplam sağ kalım anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

DBBHL' lı hastalarda LDH' ın sağkalıma etkisi analiz edildiğinde; Ho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; PS oranı, serum LDH değeri normal olanlarda %78,8, yüksek olanlarda %55,2 saptanmış olup, OS oranı ise LDH normal olanlarda %82, LDH yüksek olanlarda %64,7 saptanmıştır. Tek değişkenli analizde LDH yüksek olan hastalarda OS ve PS oranları anlamlı olarak daha düşük bulunmakla beraber çok değişkenli analiz yapıldığında LDH' ın sağ kalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır (150). Bizim çalışmamızda da, Ho ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde; LDH yüksek olan hastalarda OS ve PS oranları anlamlı düşük bulunmasına rağmen çok değişkenli analizde LDH ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Beta-2 mikroglobülin düzeyinin, tedaviye yanıtı öngörmeye yardımcı olması nedeniyle, her hastada ölçülmesi önerilmektedir (171). Yüksel S.' in NHL' lı hastalardaki araştırmasında beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksek olan hastaların tedaviye yanıt oranları %64, düşük olanların %83 idi. Beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksek olan hastaların 5 yıllık sağ kalımı %71, düşük olanların %90' dı. Beta-2 mikroglobulin düzeyi ile 5 yıllık sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (139). Bizim çalışmamızda da hem HL hem de DBBHL tanılı hastalarda literatürle uyumlu olarak beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksek olan grubun, sağ kalımı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Literatürde artmış ESH; aktif hastalık göstergesi olup, sedimantasyon hızının sürekli yüksek kalması kötü prognoza işaret eder (172-173). Yavuz D.' un HL' lı hastalardaki çalışmasında ESH' nın yüksek olması hastaların ileri evrelerde olmasına bağlanmıştır (134). Nicolaides ve arkadaşları ile Bremnes ve arkadaşlarının NHL' lı hastalarda yapmış oldukları çalışmalarda; yüksek ESH' nın, tedaviye yanıtı ve kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (143-174). Bizim çalışmamızda da ESH değeri ile, tedaviye yanıt ve sağ kalım arasında anlamlı ilişki olduğu ve ESH yüksek olan hastalarda sağ kalımın düşük olduğu literatürle uyumlu olarak benzer bulunmuştur.

Literatürde çeşitli çalışmalarda; yüksek CRP düzeylerinin, tedaviye yetersiz yanıt ve kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (141-143-149-151-174). Yavuz D.' un HL' lı hastalardaki ve Yüksel S.' in NHL' lı hastalarda yaptığı iki farklı

çalışmada; literatürden farklı olarak CRP yüksekliği ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (134-139). Bizim çalışmamızda 5 yıllık toplam sağ kalım oranları CRP düzeyi normal olan hastalarda % 80,8 iken, CRP düzeyi yüksek olan hastalarda %82,5 idi ve aradaki fark ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde anlamlı değildi. Ancak farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda aksi yönde tespitler bulunmaktadır. Sonuçlar arasındaki farklılığın ırksal ne etniksel nedenlerden dolayı olabileceği düşünülmüştür.

Anemi varlığı bir çok çalışmada, lenfomalarda kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (143-174-175-176). Yüksel S.' in çalışmasında anemisi olan ve olmayan hastaların tedaviye yanıt oranları sırası ile %52,6 ve %76 olup anemisi olanlarda tedaviye yanıt oranı anlamlı düzeyde daha düşüktü (139). Bizim çalışmamızda da anemi varlığının, literatürle uyumlu olarak sağ kalım üzerine olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır.

Nötrofil/lenfosit oranının, çeşitli benign hastalıklarda ve malignitelerde olduğu gibi lenfomalarda da prognozu gösterdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Jung ve arkadaşlarının çalışmasında primer santral sinir sistemi lenfoma tanısı alan 62 hastada NLO 2 olarak kabul edilmiş ve NLO düşük olan grubun tedaviye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (177). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında DBBHL' lı hastalarda NLO eşik değeri 2,81 olarak kabul edilmiştir (178). Wang arkadaşlarının DBBHL' lı hastalardaki farklı bir çalışmasında NLO 3 olarak kabul edilmiştir (179). Troppan ve arkadaşlarının DBBHL' lı hastalardaki çalışmasında NLO 4 seçilmiştir (12). Ho ve arkadaşlarının araştırmasında DBBHL' lı hastalarda NLO sınır değeri 4,35 olarak kabul edilmiştir (150). Beltrana ve arkadaşlarının araştırmasında DBBHL' lı hastalarda NLO 6 kabul edilmiştir (180). Marcheselli ve arkadaşlarının çalışmasında HL' lı bireylerde NLO 6 kabul edilmiştir (181). Koh ve arkadaşlarının çalışmasında 312 klasik tipte HL' lı hastalarda NLO 4,3 olarak kabul edilmiştir (146). Romano ve arkadaşlarının çalışmasında da HL' lı hastalarda NLO sınır değeri 6 kabul edilmiştir (147). Farklı çalışmasında NLO 2-6 arasında değişen değerlerde seçilmiştir. Bizim çalışmamızda roc analizi kullanılarak HL' lı bireylerde en uygun sınır değer 3,77, DBBHL' lı bireylerde ise 3,04 seçilmiş olup literatürdeki seçilmiş değerler aralığında olduğu görülmüştür.

Jung ve arkadaşlarının primer santral sinir sistemi lenfomalı hastalardaki araştırmasında ECOG değeri, LDH ve WBC düzeyleri ile NLO' nın korelasyon

gösterdiği saptanmıştır (177). Wang ve arkadaşlarının DBBHL' lı hastalardaki araştırmasında evre, ECOG skoru, nötrofil, lenfosit ve LDH düzeyleri ile NLO' nın ilişkili olduğu belirtilmiştir (178). Wang ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında LDH düzeyi ve IPI' nin; NLO ile korelasyon gösterdiği ancak NLO' nın cinsiyet, yaş ve ECOG ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır (182). Troppan ve arkadaşlarının çalışmasında DBBHL' lı hastalarda cinsiyet, yaş, evre ve LDH düzeyinin NLO' ı ilişkili olduğu saptanmıştır (12). 156 DBBHL' lı hasta ile yapılan bir başka çalışmada; evre, LDH yüksekliği, ektranodal tutulum ve IPI' nin; NLO' ı ile korelasyon gösterdiği saptanırken, NLO' nın; yaş, cinsiyet ve ECOG ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır (179). Koh ve arkadaşlarının çalışmasında HL' lı hastalarda evre, LDH yüksekliği, lenfopeni, hipoalbuminemi ve anemi varlığının NLO' ı ile korele olduğu ve prognostik faktör olarak kullanılabileceği saptanmıştır (146). Romano ve arkadaşlarının HL' lı hastalardaki çalışmasında lenfosit, nötrofil, ESH ile NLO' nın korelasyon gösterdiği ancak yaşın, cinsiyetin, patolojik alt tipin, LDH düzeyinin, beta-2 mikroglobülin ve CRP düzeyinin NLO ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır (147). Bizim çalışmasında ise HL tanılı hasalarda; yaş, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, WBC, ESH, CRP ve Hb düzeylerinin; NLO ile korelasyon gösterdiği, DBBHL' lı hastalarda ise IPI skoru, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, WBC, ESH, CRP, albumin, LDH, Hb düzeylerinin ve ekstra nodal tutulumun NLO ile korele olduğu, bu parametrelerin prognoz tayininde kullanılabileceği saptandı.

Wang ve arkadaşlarının DBBHL' lı hastalarla yürüttüğü çalışmasında; ileri yaş, yüksek ECOG değeri, yüksek LDH ve NLO' nın; OS' ı; yüksek ECOG değerinin de; PS' ı olumsuz etkileyen bağımsız faktörler olduğu belirlenmiştir (178). Wang ve arkadaşlarının DBBHL' lı hastalardaki bir başka çalışmasında, yüksek NLO' nın ve IPI değerinin; OS ve PS' ı olumsuz etkileyen bağımsız faktörler olduğu görülmüştür (179). Troppan ve arkadaşları DBBHL' lı hastalardaki çalışmasında, ileri yaş, ileri evre ve yüksek NLO' nın; OS ve PS' ı olumsuz etkileyen bağımsız faktörler olduğunu tespit etmişlerdir (12). Peru' da DBBHL' lı hastalar ile yapılan bir çalışmada ileri evre ve yüksek NLO' nın; OS'ı, yüksek ECOG skoru, ileri evre ve yüksek NLO' nın da PS' ı olumsuz etkileyen bağımsız faktörler olduğu saptanmıştır (180). Literatürde bir çok çalışmada NLO' nın bazı klinik ve laboratuvar parametreler ile prognoz tayininde korelasyon gösterdiği ve OS ve PS üzerinde kullanılabileceğini belirten çalışmalar

olmasına rağmen, bazı çalışmalarda da NLO ile OS ve PS arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ho ve arkadaşları DBBHL' lı hastalardaki çalışmasında; ileri yaş, yüksek ECOG skoru, yüksek monosit ve düşük lenfosit sayısını, OS ve PS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olarak bulunurken; NLO, ektranodal tutulum, evre, B semptomu varlığı, Hb ve LDH düzeyleri ile, sağ kalım arasında bir ilişki saptamamıştır. (150). Bizim çalışmamızda DBBHL' lı hastalarda, Ho ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde; sadece yaş ve ECOG durumu, OS ve PS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır.

Marcheselli ve arkadaşları HL' lı hastalarda yüksek NLO ve ileri yaşın; OS' ı; yüksek NLO, ileri yaş ve anemi varlığının da PS' ı olumsuz etkileyen bağımsız faktörler olduğunu saptamışlardır (181). Koh ve arkadaşları klasik HL' lı hastalarda çok değişkenli analizde; yüksek NLO ve B semptomu varlığının OS' ı olumsuz etkileyen bağımsız faktörler olduğu, ancak bu faktörlerin PS' ı etkilemediğini saptamışlardır (146). Romano ve arkadaşlarının HL' lı hastalardaki çalışmasında ise NLO, Hb, lenfosit ve nötrofil düzeylerinin; sağkalıma etkisi olmadığını göstermişlerdir (147). Bizim çalışmamızda ise HL' lı hastalarda yaş ve NLO' nın OS ve PS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır.

Lenfomalarda sağkalımı etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır. Bazı çalışmalar bu faktörlerin sağkalıma etkisini desteklemekte, bazı araştırmalarda ise aksi yönde bulgulara rastlanmaktadır. Araştırmalara dahil edilen hasta sayısının artırılması ve araştırmanın çok merkezli planlanmasıyla ülkemizdeki lenfoma hastalarına ait demografik özellikler, tedavi sonuçları ve sağ kalım ile ilgili bilgilere daha fazla katkıda bulunulabilecektir. NLO' nın; EORTC, IPS-7, IPI gibi risk skorlama sistemlerine eklenebileceği, non-invaziv ve basit bir belirteç olarak klinik gidiş ve agresif tedavi seçiminde rol alabileceği, klinisyeni yönlendirebileceği düşünülmekle beraber bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

DBBHL tanılı hastalarda; NLO ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisi analiz edildiğinde; tanıda yüksek NLO ile; IPI skoru yüksekliği, nötrofil yüksekliği, lenfosit düşüklüğü, WBC yüksekliği, ESH yüksekliği, CRP yüksekliği, albümin düşüklüğü, LDH yüksekliği, anemi varlığı ve ektranodal tutulum sayısı yüksekliği arasında pozitif anlamlı ilişki saptandı. Klinik ve laboratuvar parametreleri ile OS ve PS ilişkisi analiz edildiğinde; tanıda ileri yaş, Hb düşüklüğü, ESH yüksekliği, beta-2 mikroglobulin yüksekliği, albümin düşüklüğü, LDH yüksekliği, ileri evre, yüksek NLO ve yüksek ECOG performans skorunun OS ve PS üzerinde anlamlı düzeyde olumsuz etkisi olduğu saptandı. Bu değişkenleri düzeltilmiş analize aldığımızda; ileri yaş ve ileri ECOG performans skorunun OS ve PS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı. NLO' nın; OS ve PS üzerine etkisi olmadığı saptandı.

HL tanılı hastalarda; NLO ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisi analiz edildiğinde; tanıda yüksek NLO ile; düşük yaş, kadın cinsiyet, yüksek nötrofil, düşük lenfosit, yüksek WBC, yüksek ESH, yüksek CRP, düşük Hb, IPS-7 yüksek risk ve EORTC kötü risk grubu arasında pozitif anlamlı ilişki saptandı. Klinik ve laboratuvar parametreleri ile OS ve PS ilişkisi analiz edildiğinde; tanıda ileri yaş, lenfosit düşüklüğü, beta-2 mikroglobulin yüksekliği, ileri evre, yüksek NLO ve 2. basamak tedavi gereksiniminin, OS ve PS üzerinde anlamlı düzeyde olumsuz etkisi olduğu saptandı . Bu değişkenleri düzeltilmiş analize aldığımızda; ileri yaş ve yüksek NLO' nın, OS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu; ileri yaş , yüksek NLO ve 2. basamak tedavi gereksiniminin ise, PS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı.

Sonuç olarak; NLO' nın özellikle HL tanılı hastalarda OS ve PS üzerinde bağımsız risk faktörü olduğu, DBBHL tanılı hastalarda ise ileri yaş ve ileri ECOG skorunun OS ve PS üzerinde bağımsız risk faktörü olduğu gösterildi. Özellikle HL' da prognostik değeri gösterilen NLO' nın; EORTC, IPS-7 gibi risk skarlama sistemlerine eklenebileceği, non-invaziv ve basit bir belirteç olarak klinik gidiş ve agresif tedavi seçiminde rol alabileceği, klinisyeni yönlendirebileceği sonucuna varılmakla beraber bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Hodgkin, T. (1832). On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans*; 17: 69–97
2. Rosen PJ, Lavey RS, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer treatment*. 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunder Company. 1995; 951-979
3. Bernhards J, Fischer R, Hubner K, et al. Histopatological classification of Hodgkin's lymphoma. Results from the reference pathology of the German Hodgkin's trial. *Annals of Oncology* 1992; 3: 31-33
4. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood*. 2006; 107:265–76. Epub 2005/09/ 10. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508> PMID: 16150940
5. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28:2373–80. Epub 2010/04/14.
6. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506-1514.
7. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917):860–7. <https://doi.org/10.1038/nature01322> PMID: 12490959
8. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science*. 2011; 331:1565–70. <https://doi.org/10.1126/science.1203486> PMID: 21436444
9. Pinato DJ, Shiner RJ, Seckl MJ, Stebbing J, Sharma R, Mauri FA. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014; 110:1930–5. Epub 2014/03/29. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.145> PMID: 24667648
10. Seshadri T, Pintilie M, Keating A, Crump M, Kuruvilla J. The relationship between absolute lymphocyte count with PFS in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell trans-plant. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:29–34.
11. Tadmor T, Bari A, Marcheselli L, et al. Absolute monocyte count and lymphocyte/monocyte ratio predict outcome in nodular sclerosis Hodg- kin lymphoma: evaluation based on data from 1450 patient. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:756–764.

- 12.** Troppan K, Deutsch A, Gerger A, et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014;110:369–374.
- 13.** Hudson MM OM, Donaldson SS, Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2006.; 694- 721. pp.
- 14.** Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte to monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta analysis. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:971–978
- 15.** Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, Micallef IN, Markovic SN. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Am J Hematol*. 2010;85:896–899.
- 16.** Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocana A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014; 106:dju124. Epub 2014/05/31. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124> PMID: 24875653
- 17.** Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Egypt. Mass Pub. 1999; 2538-2571
- 18.** Spitz MR SJ, Johnson CC.. Ethnic patterns of Hodgkin disease incidence among children and adolescents in the United States,. *Natl Inst* 1986; 76:235-9
- 19.** Thomas RK, Re D, Zander T, et al. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *ESMO* 2002; 147- 152
- 20.** Gutensohn, N. and P. Cole, Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1981. 304: p. 135-40.
- 21.** DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer Principles & Practice of Oncology. 8th edition. Eds; Vincent T. Devita, Theodore D, Lawrence, Steven A. Rosenberg. Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins 2008 Philadelphia, USA. Chapter 51. p:2167-2220
- 22.** Brousset, P., et al., Detection of Epstein-Barr virus messenger RNA in ReedSternberg cells of Hodgkin's disease by in situ hybridization with biotinylated probes on specially processed modified acetone methyl benzoate xylene (ModAMeX) sections. *Blood*, 1991. 77: p. 1781-6.
- 23.** Chang, E.T., et al., Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005. 97: p. 14661474.

24. Mack, T.M., et al., Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *New England Journal of Medicine*, 1995. 332: p. 413-419.
25. Freedman, L.S., Barchana, M., Al-Kayed, S., et al. (2003), A comparison of population-based cancer incidence rates in Israel and Jordan. *Eur J Cancer*; 12: 359-65
26. Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C, Falini B, Gatter K, Grogan TM, Harris NL, et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 526-530.
27. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000; 96: 1889-1899.
28. Harris, N.L. (1999), Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol*; 36: 220-32
29. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zolinger R, Connors J. Hodgkin's lymphoma: Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory and Relapsed Deisases. *Hematology* 2003;225-242.
30. Altuntaş F, Eser B, Kaplan B, Canöz Ö, Gündoğan K, Özkan M, Er Ö, Coşkun HS, Çetin M, Karahacığlu E, Ünal A. Hodgkin hastalığı ilk basamak tedavi sonuçları: tek merkez deneyimi. *THOD* 2003; 2: 79-86.
31. Wintrobe, M.M. and J.P. Greer, *Wintrobe's clinical hematology*. Vol. 1. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.
32. Guermazi, A., et al., *Extranodal Hodgkin Disease: Spectrum of Disease 1. Radiographics*, 2001. 21: p. 161-179.
33. Donaldson SS HM, Oberlin O. *Hodgkin s disease*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 531-605. pp.
34. Yahalom J SD. *Hodgkin's lymphoma*. 2005; 675-9. Pp
35. Kaplan HS. *Hodgkin's disease*, 2nd ed. Cambridge: Harvaad University Press, 1980.
36. Horning JH. *Hodgkin Lymphoma*. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-hill. 2001;1215-1235.
37. Greer J.P., Foerster J., Lukens J.N, Rodgers G.M., Paraskevas F., Glader B., *Hodgkin Disease*, Chapter 95, 2.nd Edition *Wintrobe's Clinical Hematology*, 25212524, 2004.

- 38.** Hodgkin lymphoma. In National comprehensive Cancer Network THE NCCN GUIDELINES 2012.
- 39.** Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M.. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer research* 1971; 31:1860-1
- 40.** Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1978; 42:1039-45
- 41.** Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1989; 7:16306
- 42.** Van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30:291-9
- 43.** Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Burgers M, Qasim M, et al. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984; 54:885-94
- 44.** Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in earlystage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Annals of internal medicine* 1991; 114:361-5
- 45.** Çapkınoğlu S, (2015). Hodgkin ve non hodgkin lenfoma tanılı hastaların akciğer tutulumları ve akciğer tutulumunun hastalık gidişatına etkisinin değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- 46.** Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006;24:3128-35.
- 47.** Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-52
- 48.** Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiationbased therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:399-408.

49. Evens AM, Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014:134-43.
50. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-27.
51. Von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:907-13
52. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PETCT scan in advanced hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 23;374:2419-29
53. Johnson P, Federico M, Fossa A, et al. Responses and chemotherapy dose adjustment determined by PET-CT imaging: first results from the international Response adapted therapy in advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) Study. *Hematological Oncology* 2013;31:138. Johnson P, Federico M, Fossa A, et al. Responses and chemotherapy dose adjustment determined by PET-CT imaging: first results from the international Response adapted therapy in advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) Study. *Hematological Oncology* 2013;31:138.
54. Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015;125:1717-23
55. Edwards-Bennett SM, Jacks LM, Moskowitz CH, Wu EJ, Zhang Z, et al. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21:574-81
56. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27:4548-54
57. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365:203-12.
58. Press OW, Li H, Schöder H, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim FluorodeoxyglucosePositron Emission TomographyImaging: Southwest Oncology Group S0816. *J ClinOncol.* 2016;34:2020-7.
59. Gallamini A, RossiA, Patti C. Early treatment intensification in advanced stage high risk hodgkinlymphoma (HL) patientswith a positive FDG-PET açan aftertwo ABVD courses-escondinterimanalysis of the GITIL/FIL HD0607 clinicaltrial [abstract] *Haematologica* 2013;98:Abstract P006.

- 60.** Evens AM, Cilley J, Ortiz T, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol* 2007;137:545-52.
- 61.** Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy secondline program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97:616-23.
- 62.** Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341:1051-4.
- 63.** Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with highdose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2065-71.
- 64.** Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:1312-9.
- 65.** Morschhauser F, Brice P, Ferme C, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/ refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008;26:5980-7.
- 66.** Josting A, Nogova L, Franklin J, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:1522-9.
- 67.** Chen RW, Palmer J, Martin P, et al. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin As First Line Salvage Therapy in Relapsed/Refractory HL Prior to AHCT. *Blood* 2014; 124:501.
- 68.** Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol* 2016;34:3733-9.
- 69.** Sureda A, Canals C, Arranz R, et al. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012;97:310-7.
- 70.** Beers MH., Berkow R., 2002. (eds). *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 17th ed. Merck&Co., 1002-1015-2547

- 71.** Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.)
- 72.** Batman A: Diffüz büyük b hücreli lenfoma vakalarında trombospondin-1, vegf, pdgfr- β 'nın prognostik önemi. Uzmanlık tezi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi. Kocaeli 2015 (yayınlanmamış), s.2-3
- 73.** Chan JKC. The New World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. Hematol Oncol 2001; 19: 129–150.
- 74.** <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf> (Cancer Facts, erişim: 18.08.2013)
- 75.** Ades T, Alteri R, Bandi P, Bennett S, Brooks D, Chen A, et al. American Cancer Society. Cancer facts and figures. 2010. Available from: URL: www.cancer.org. 08 Haziran 2010 tarihinde ulaşılmıştır.
- 76.** Jerusalem, G., et al., Whole-body positron emission tomography using 18Ffluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. Haematologica, 2001. 86: p. 266-73.
- 77.** Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute. 2009: 85-111.
- 78.** Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, GLOBOCAN 2008. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr/>. 08 Haziran 2010 tarihinde ulaşılmıştır
- 79.** T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010. [http://sbu.saglik.gov.tr / Ekutuphane/ kitaplar/saglikistatistikleriyilligi2010.pdf](http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/saglikistatistikleriyilligi2010.pdf) (erişim: 17.08.2013)
- 80.** Paydaş S. Gelişmekte Olan Ülkelerde Lenfoma Epidemiyolojisi. 2004 XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi
- 81.** Müller A.M., Ihorst G., Mertelsmann R., Engelhardt M., Epidemiology Of NonHodgkin's Lymphoma (NHL): Trends, Geographic Distribution, And Etiology, Ann Hematol (2005) 84,1 1-12
- 82.** Evans L. S. and Hancock B.W., Non-Hodgkin Lymphoma. Lancet (2003) 362, 139146.
- 83.** Ansell S. M., Armitage J., Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis And Treatment, Mayo Clinic Proceedings, (2005) 80,8 1087-1097
- 84.** Mills S. E., Carter D., Reuter V.E., Greenson J.K., Stoler M.H., Oberman H.A., Edt. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, (2004) 777-848

- 85.** Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int. J Cancer* 2000; 85: 319–324.
- 86.** Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23: 6524–6534.
- 87.** Opelz G., Henderson R., Incidence Of Non-Hodgkin Lymphoma In Kidney And Heart Transplant Recipients, *Lancet*, (1993) 342, 1514-1516
- 88.** Cote T.R., Biggar R.J., Rosenberg P.S., AIDS/Cancer Study Group. Non- Hodgkin's Lymphoma Among People With AIDS: Incidence, Presentation And Public Health Burden, *Intjancer* (1997) 73, 645-650
- 89.** Slack GW, Hsi ED, Gascoyne RD. Diffuse Aggressive B-Cell Lymphomas. İçinde: Hsi ED, editör. *Hematopathology*. 2. baskı Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. s. 261–93.
- 90.** Chan AC, Chan JK. Diffuse Large B Cell Lymphoma. İçinde: Jaffe ES, Vardiman J, Campo E, Arber D, editörler. *Hematopathology*. 1. baskı Philadelphia: Saunders; 2010. s. 349–81.
- 91.** Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, et al. Changing trends in the incidence of nonHodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol* 1997;8:49-54.
- 92.** Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, Lipscomb J, Flowers CR. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer*. 2010.
- 93.** Aksu C. Burkitt Lenfoma ve Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalarda c-myc protein immünreaktivitesi. İstanbul Üniversitesi; 2012.
- 94.** Hartge P, Devesa S, Fraumeni JJ. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Surv*. 1994;19–20:423–53.
- 95.** Roos D, Davi S, Colt J, Blair A, Airola M, Severson R. Residential proximity to industrial facilities and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Env Res Jan*. 2010;110:70–8
- 96.** 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.
- 97.** A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *AU. Blood*. 1997;89:3909

- 98.** Lichtman MA. The Non-Hodgkin Lymphomas. Williams Hematology, 7th ed. 2005;1407– 1459. New York: McGraw-Hill.
- 99.** Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H et al, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition, 2008
- 100.** Tondini C., Zanini M., Lombardi F., Combined Modality Treatment With Primary CHOP Chemotherapy Followed By Locoregional Irradiation In Stage I Or II Histologically Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas, J Clin Oncol (1993) 11, 72025
- 101.** Moller M.B., Pedersen N.T., Christensen B.E., Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Implications Of Extranodal Versus Nodal Presentation--A Population-Based Study Of 1575 Cases. Br J Haematol (2004) 124:151
- 102.** Eser A, (2013). Hodgkin ve hodgkin dışı lenfoma'lı hastalarda pet/bt ve kemik iliği biopsisin'de kemik iliği tutulumunun karşılaştırılması ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi (Yandal ızmanlık tezi). Marmara Üniversitesi, İstanbul.
- 103.** Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2012: Yaygın Büyük B Hücreli Hodgkin-Dışı Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu
- 104.** Tilly H. Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21: v172–v174, 2010
- 105.** 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.
- 106.** A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med, 1993. 329: p. 987-94.
- 107.** Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA ,Diffuse Aggressive lymphoma.Hematology(Am Soc Hematol Educ Program).2004:221-36
- 108.** Cartron, G., Watier, H., Golay, J.,Solal-Celigny, P. (2004) From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. Blood, 104, 2635-2642
- 109.** Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R. ve diğerleri. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med, 346, 235-242.
- 110.** Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008;9:105–16.

- 111.** Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;116:5103-10
- 112.** 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;53:439.
- 113.** 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.
- 114.** Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:12938.
- 115.** 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.
- 116.** 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.
- 117.** Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12:1013-22.
- 118.** Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018: Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018: 43-48
- 119.** Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med* 1998;339:21-6.
- 120.** Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-8.
- 121.** Christian Gisselbrecht, Bertram Glass, Nicolas Mounier, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* 28:4184-4190. 2010.
- 122.** Elstrom RL, Martin P, Rua SH, et al. Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and limited comorbidity. *Am J Hematol* 2012;87:433-5

- 123.** Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:393-408
- 124.** Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood.* 2008; 111: 537-43.
- 125.** Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2015;125:2579-81.
- 126.** Kasper DL, Braunwold E. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16 th Edition. 2004
- 127.** Cleary S, Link M, Danoldson S. Hodgkin disease in the very young. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 28:77-84.
- 128.** Lanzkowsky P. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology.* 4 th ed. 2005:453-490.
- 129.** Jaffe ES, Haris NL, Stein H, & Vardiman JW. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 2001. IARC Press, Lyon
- 130.** Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010; 116: 3724-3734.
- 131.** Storm HH, Klint A, Tryggvadóttir L, Gislum M. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic, and related tissue in the Nordic countries 1964–2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncologica.* 2010; 49: 694–712.
- 132.** Memiş Y, Kandaz M, Serdar L, Aynacı Ö, Şahbaz A, Soydemir G ve ark. Hodgkin lenfomalı hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının geriye dönük analizi: Tek merkez deneyimi. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2015;30:16-20.
- 133.** Diehl V, Mauch PM, Harris NL: Hodgkin's Disease, In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds: *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 6th Ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2339-2389
- 134.** Yavuz D: Hodgkin lenfomalı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri ile kemoterapi ve radyoterapinin kardiyopulmoner fonksiyonlar üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği. İstanbul 2009.

- 135.** Öznur M: Nodal diffüz büyük b- hücreli lenfoma olgularında zap-70 ekspresyonunun morfolojik varyant ve fenotipik alt gruplar ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi. T.C.Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği. İstanbul-2008.
- 136.** Muris JJ, Meijer CJ, Vos W, van Krieken JH, Jiwa NM, Ossenkoppele GJ, Oudejans JJ. Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *J Pathol.* 2006 Apr; 208:714-23.
- 137.** Herbertson R, Hancock BW. Hodgkin Lymphoma in adolescents. *Cancer Treat Rev.* 2005;31:339-60.
- 138.** Şeker M, Mengi A, Bilici A, Ustaalioglu BB, Kefeli U, Özşeker NI ve ark. Hodgkin lenfoma olgularının retrospektif değerlendirilmesi ve prognostik faktörlerin saptanması. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2011;26:108-114
- 139.** Yüksel S: Non-Hodgkin lenfoma olgularımızın klinik, patolojik, prognostik özelliklerinin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. T.C. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Denizli 2011.
- 140.** Sarpel SC, Paydaş S, Tuncer I, Varınlı S, Koksall M, Akoglu T. Non-Hodgkin's lymphomas in Turkey. *Cancer.* 1988; 62: 1653-1657.
- 141.** Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, Commes T. Creactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1998;31: 351-357.
- 142.** Işıkdogan A, Ayyıldız O, Buyukcelik O, Arslan A, Tiftik N, Büyükbayram H ve ark. Non-Hodgkins lymphoma in southeast Turkey; clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol.* 2004; 83: 265-269.
- 143.** Nicolaides C, Fountzilas G, Zoumbos N, Skarlos D, Kosmidis P, Pectasides D, et al. Diffuse large cell lymphomas: identification of prognostic factors and validation of the international non-Hodgkin's lymphoma prognostic index. *Oncology.* 1998; 55: 405-415.
- 144.** Petekkaya Hİ: Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası (3 ay) cd4, cd8, cd20, cd25, cd56 ve akut faz reaktanları (c-reaktif protein, ferritin, prokalsitonin), IL1, IL6, TNFA düzeylerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. T.C Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Adana 2008.
- 145.** Alacacıoğlu İ. Diffüz Büyük B Hücreli Non-Hodgkin Lenfomada immünhistokimyasal olarak alt grupların belirlenmesinin prognozdeki önemi. Hematoloji Uzmanlık Tezi. T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. İzmir 2007.

- 146.** Koh YW, Kang HJ, Park C, Yoon DH, Kim S, Suh C et al. Prognostic Significance of the Ratio of Absolute Neutrophil Count to Absolute Lymphocyte Count in Classic Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2012;138:846-54.
- 147.** Romano A, Parrinello NL, Vetro C, Cerchone AC, Ippolito M, Palumbo GA, Raimondo FD. Prognostic meaning of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte to monocyte ration (LMR) in newly diagnosed Hodgkin lymphoma patients treated upfront with a PET-2 based strategy. *Annals of Hematology.* 2018;97:1009–1018.
- 148.** Vose JM1, Armitage JO, Weisenburger DD, Bierman PJ, Sorensen S, Hutchins M, et al. The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1988; 6: 1838.
- 149.** Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329: 987-994.
- 150.** Ho CL, Lu CS, Chen JH, Chen YG, Huang TC, Wu YY. Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Lymphocyte/Monocyte Ratio, and Absolute Lymphocyte Count/Absolute Monocyte Count Prognostic Score in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Useful Prognostic Tools in the Rituximab. *Medicine.* 2015; 1-12.
- 151.** Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A, Armitage JO. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. *J Clin Oncol.* 1991; 9: 211-9.
- 152.** Ferhanoğlu B: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar-klinik ve tedavi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/difuz-buyuk-b-hucreli-lenfoma.pdf>
- 153.** Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary M et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84: 1361-92.
- 154.** Burtis CA, Ashwood ER, Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, Palme Yayıncılık Ankara 2005:332-337 .
- 155.** Swan F, Velasquez WS, Tucker S, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, Hagemester FB and Cabanillas F: A New Serologic Staging System For LargeCell Lymphomas Based on Initial β -2 Microglobulin and Lactate Dehydrogenase Levels. *J Clin Oncol.* 1989; 7 :1518-1527.
- 156.** Hagberg H, Killander A. and Simonsson B: Serum β -2 microglobulin in malignant lymphoma. *Cancer.* 1983;51:2220-2225.

- 157.** Falconer JS, Fearon KG, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, Carter DC. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer*.1995;75: 2077- 2082.
- 158.** Stamatiadis AP, Manouras AJ, Triantos GN, Katergiannakis VA, Apostolids NS. Combination of serum carcino-embryonic antigen and C-reactive protein – a useful test in preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1992;18:41-43.
- 159.** Weinstein PS, Skinner M; Sipe JD, Lokich JJ, Zamcheck N, Cohen AS, Acute phase proteins or tumor markers: the role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic disease. *Scand J Immunol*. 1984;19: 193-198.
- 160.** Pedersen LM and Sorensen PG : Clinical significance of urinary albumin excretion in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Hematol* 1999;107: 889-891.
- 161.** Dubaydo BA: Microalbuminuria: Simple, Inexpensive and Dynamic Marker of Critical Illness.*Chest*. 2001;120:1769-1770.
- 162.** 1. Cheah JS, Ransome GA. Significance of very high erythrocyte sedimentation rates (100 mm or above in one hour) in 360 cases in Singapore. *J Trop Med Hyg*, 1971; 74: 28-30.
- 163.** Yildiz F, Zengin N, Engin H, Güllü I, Barista I, Caglar M, et al. Prospective study of combined modality treatment or radiotherapy alone in the management of early stage adult Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:839-46.
- 164.** Coşkun HŞ, Er Ö, Eser B, Çetin M, Altınbaş M, Soyuer S ve ark. Erken evre Hodgkin hastalığı:Erciyes Üniversitesi deneyimi. *Erciyes Tıp Dergisi*.2002;24:120-5.
- 165.** Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 784–796.
- 166.** Ansell SM¹, Falkson G, van der Merwe R, Uys A.Chronological age is a multifactorial prognostic variable in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1992; 3: 45-50.
- 167.** Grogan L¹, Corbally N, Dervan PA, Byrne A, Carney DN.Comparable prognostic factors and survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with Standard-dose adriamycin-based regimens. *Ann Oncol*. 1994; 5: 47-51.
- 168.** Söker M. Lenfomalar. <https://www.dicle.edu.tr/Contents/0a6e0653-a263-4232-8f0d-672c7a721821.pdf> Erişim tarihi:30.09.2018
- 169.** 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: 1857-61.

170. Armitage JO, Cheson BD. Interpretation of clinical trials in diffuse large cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1988;6: 1335-47.

171. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 368-376.

172. DeVita VT, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's Disease In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; 2242-2283.

173. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, Crema A, Ricevuti G, Federico M, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer* 1985; 56: 2874-2880.

174. Bremnes RM, Bremnes Y, Donem T. High-grade Non-Hodgkin's Lymphoma Treated in Northern Norway. Treatment, Outcome, and Prognostic Factors. *Acta Oncologica*. 1999; 38: 117-124

175. Barışta I, Tekuzman G, Fırat D, Baltalı E, Kansu E, Kars A, et al. NonHodgkin' lymphoma in Turkey: eighteen years' experience at the Hacettepe University. *Jpn Cancer Res*. 1994; 85: 1200-1207.

176. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.

177. Jung J, Lee H, Yun T, Lee E, Moon H, Joo J et al. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget*. 2017; 8:74975-74986.

178. Wang J, Gao K, Lei W, Dong L, Xuan Q, Feng M et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio is associated with prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: correlation with CD163 positive M2 type tumor-associated macrophages, not PD-1 positive tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncotarget*. 2017;8:5414-5425

179. Wang J, Zhou M, Xu JY, Yang YG, Zhang QG, Zhou RF, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Medicine*. 2016; 95:38.

180. Brady E, Beltrán B, Paredes S, Cotrinac E, Sotomayor EM, Castillo JJ. The impact of the neutrophil:lymphocyte ratio in response and survival of patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma *Leukemia Research*. 67 (2018) 82–85.

181. Marcheselli R, Bari A, Tadmor T, Marcheselli L, Cox M, Pozzi S et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 Patients . *Hematological Oncology*. 2017;35:561–566.

182. Wang J, Zhou X, Liu Y, Li Z, Li X. Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176008> April 25, 2017 1 / 15



