



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAđCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMALARDA KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN MEVSİMLERE GÖRE
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Adem PUSTİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAđCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAđTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMALARDA KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN MEVSİMLERE GÖRE
ARAđTIRILMASI**

Dr. Adem PUSTİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Osman YOKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizden hiç esirgemeyen, her türlü zorlu sürecimizde arkamızda duran, iyi bir eğitim alabilmemiz için her türlü imkanı sunan, bir babanın çocuklarını koruyup kolladığı gibi biz asistanlarını koruyup kollayan, ahlaki ve adaletli yönünü bundan sonra da her zaman örnek alacağım, kıymetli hocamız, klinik şefimiz, Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye,

Hematoloji rotasyonu sırasında tanışma şansına eriştiğim, hematoloji rotasyonum boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında katkılarını ve bilgi birikimini hiç esirgemeyen, tez danışmanım, SBÜ İstanbul SUAM Hematoloji Kliniği Şefi, Doç. Dr. Osman YOKUŞ'a,

Yine hematoloji rotasyonumda tanışma şansını yakaladığım, hematoloji eğitimim süresince tecrübelerinden yararlandığım, tezimin hazırlanma aşamasında büyük katkıları olan, Doç. Dr. Mehmet Hilmi DOĞU'ya,

Yine hematoloji rotasyonumda tanışma şansını yakaladığım, çalışkan kişiliğini takdir ettiğim, tezimin hazırlanma aşamasında büyük katkıları olan, Uzm. Dr. İstemi SERİN'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteklerini hep arkamda hissettiğim, çok saygıdeğer, eğitim görevlilerimiz, kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Engin ATAY, Prof. Dr. Elif YORULMAZ ve Uz. Dr. Mürselin GÜNEY'e,

Doğduğum günden bugüne kadar hayatımın tüm zamanlarında, bu mesleği layıkıyla yerine getirebilmem adına desteğini ve güvenini yanımda hissettiğim sevgili annem Ayşe PUSTİ ve babam Ali PUSTİ'ye,

Son olarak, asistanlık sürecimde ve hayatımın her noktasında desteğini hep arkamda hissettiğim, tez hazırlama aşamasında da moral ve motivasyon olarak büyük katkısı olan kıymetli eşim Asena Kübra PUSTİ'ye sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Adem PUSTİ
İSTANBUL-2021

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | iii |
| TABLolar LİSTESİ..... | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT..... | vi |
| GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 2 |
| DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA | 2 |
| Tanımı..... | 2 |
| Epidemiyoloji..... | 2 |
| Etiyoloji | 2 |
| Sınıflandırma | 3 |
| Klinik Prezantasyon | 4 |
| Tanı | 6 |
| Tedavi | 7 |
| Erken Evre Hastalık Tedavisi | 8 |
| İleri Evre Hastalık Tedavisi..... | 8 |
| Tekrarlayıcı-Refrakter Hastalık Tedavisi | 8 |
| Komplikasyonlar | 10 |
| Tümör Lizis Sendromu | 10 |
| Febril Nötropeni..... | 11 |
| İdyopatik Pnömoni Sendromu..... | 11 |
| Metastatik Santral Sinir Sistemi Relapsı | 12 |
| Tedaviye Bağlı Gelişen Sekonder Maligniteler | 12 |
| Prognoz..... | 12 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 14 |
| ÇALIŞMA ÖZELLİKLERİ..... | 14 |
| İSTATİSTİKSEL ANALİZ | 16 |
| BULGULAR..... | 17 |
| TARTIŞMA | 21 |
| SONUÇ | 27 |
| KAYNAKLAR..... | 28 |
| EKLER..... | 36 |
| EK-1 ETİK KURUL ONAYI..... | 36 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 37 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|----------------|---|
| AIDS | : Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu |
| BCCA | : British Columbia Cancer Agency |
| BT | : Bilgisayarlı tomografi |
| CREBBP | : CREB bağlayıcı protein |
| DBBHL | : Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma |
| EBV | : Epstein-Barr Virüsü |
| ECOG-PS | : Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu- Performans Durumu |
| EKO | : Ekokardiyografi |
| GIS | : Gastrointestinal sistem |
| G-CSF | : Granülosit koloni stümle edici faktör |
| IL | : İnterlökin |
| IPI | : Uluslararası Prognostik İndeks |
| LDH | : Laktat dehidrogenaz |
| NCNN | : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı |
| NHL | : Non-Hodgkin Lenfoma |
| PET | : Pozitron emisyon tomografisi |
| PMSSL | : Primer Merkezi Sinir Sistemi Lenfoması |
| RT | : Radyoterapi |
| SSS | : Santral Sinir Sistemi |
| T.C. | : Türkiye Cumhuriyeti |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |

TABLULAR LİSTESİ

| | |
|--|----|
| TABLO 1: Tümör Lizis Sendrom Kriterleri | 11 |
| TABLO 2: Hastaların Tanı Aldıkları Mevsim ile Prognostik Faktörlerin İlişkisi..... | 17 |
| TABLO 3: Hastaların Tanı Aldıkları Mevsim ile Cinsiyet İlişkisi..... | 18 |
| TABLO 4: Hastaların Tanı Aldıkları Mevsim ile Vitamin D ve Lenfosit Düzeyi İlişkisi..... | 18 |
| TABLO 5: Hastaların Tanı Aldıkları Mevsim ile IPI ve NCCN-IPI Skoru İlişkisi .. | 19 |
| TABLO 6: Tanı Alınan Mevsim ile Tedavi Yanıtı ve Ölüm Durumu İlişkisi | 19 |
| TABLO 7: Tanı Alınan Evre ile Vitamin D ve Lenfosit Düzeyi İlişkisi | 20 |
| TABLO 8: Yanıt Türüne Göre Vitamin D ve Lenfosit Düzeyi İlişkisi | 20 |

ÖZET

Amaç: Diffüz büyük b hücreli lenfoma (DBBHL) hastalığında tanı alınan mevsimin hastalığın evresini, prognozunu ve tedavi yanıtını önceden tahmin etmede kullanılabilirliğini tesbit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2015- Temmuz 2020 arasında tanı alıp takip edilen 18 yaş üstü DBBHL hastaları dahil edildi. Hastaların tanı aldıkları mevsimler saptandı. Hastaların tanı aldıkları mevsim ile yaş, cinsiyet gibi demografik faktörler; serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu- Performans Durumu (ECOG-PS), Ann Arbor evresi, ektranodal tutulum sayısı gibi prognostik faktörler; Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı- Uluslararası Prognostik İndeks (NCCN-IPI) ve IPI gibi prognoz skorlamaları ve tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Yapılan istatistiksel analizde çalışmaya dahil edilen toplam 103 hastanın 27'si ilkbahar mevsiminde, 24'ü yaz mevsiminde, 20'si sonbahar mevsiminde ve 32'si kış mevsiminde tanı aldıkları saptandı. Prognoz skorlamaları olan IPI ve NCCN-IPI skoru ile DBBHL hastalığının tanı aldığı mevsim arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (*sırasıyla* $p=0,02$ ve $p=0,03$). Tanı alınan mevsim ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,03$). Buna göre kış mevsiminde tanı alan hastaların NCCN-IPI ve IPI skoru yaz, ilkbahar ve sonbahar mevsiminde tanı alan hastaların NCCN-IPI ve IPI skoruna göre daha yüksek saptandı. Yine kış ve sonbahar mevsiminde tanı alan hastaların tedavi yanıtı yaz ve ilkbahar mevsiminde tanı alan hastaların tedavi yanıtından daha kötü olduğu saptandı. Tanı alınan mevsim ile serum LDH düzeyi, Ann Arbor evresi, ECOG-PS, ektranodal tutulum sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: DBBHL hastalığında hastaların tanı aldıkları mevsimin tedavi yanıtı, IPI ve NCCN-IPI skoru üzerine anlamlı bir etkisi mevcuttur. Bu çalışmanın tanı alınan mevsim ile DBBHL ilişkisinin sonuçlarının alanında ilk olması nedeniyle bilime önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük b hücreli lenfoma, IPI, NCCN-IPI, mevsimler, prognoz, tedavi yanıtı

ABSTRACT

Aim: To determine the usability of the season diagnosed in diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) disease in predicting the stage of the disease, prognosis and treatment response.

Materials and Methods: In this study, over 18 years old who were followed-by with the diagnosis of DLBCL at the University of Health Sciences (SBU) Department of Hematology of the Istanbul Health Practice and Research Center (SUAM), between January 2015 and July 2020 were included. The seasons in which the patients diagnosed were determined. The relationship between the season in which the patients were diagnosed and demographic factors such as age, gender and prognostic factors such as serum lactate dehydrogenase (LDH) level, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), Ann Arbor stage, number of extranodal involvement and prognosis scoring such as the National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index (NCCN-IPI), IPI and treatment response.

Results: In the statistical analysis, it was determined that 27 of the 103 patients included in the study were diagnosed in spring, 24 in summer, 20 in autumn, and 32 in winter. A significant correlation was found between the prognosis scores of IPI and NCCN-IPI and the season in which DLBCL was diagnosed ($p=0.02$ and $p=0.03$, respectively). A significant correlation was found between the season diagnosed and the treatment response ($p=0.03$). Accordingly, the NCCN-IPI and IPI scores of the patients diagnosed in the winter season were found to be higher than the NCCN-IPI and IPI scores of the patients diagnosed in the summer, spring and autumn seasons. Again, it was determined that the treatment response of the patients diagnosed in the winter and autumn seasons was worse than the treatment response of the patients diagnosed in the summer and spring seasons. No statistically significant correlation was found between the season of diagnosis and serum LDH level, Ann Arbor stage, ECOG-PS, and the number of extranodal involvement.

Conclusion: The season in which patients with DLBCL are diagnosed has a significant impact on treatment response, IPI and NCCN-IPI scores. We think that this study will make an important contribution to science since it is the first in the field of the results of the relationship between the season diagnosed and DLBCL.

Keywords: Diffuse large b-cell lymphoma, IPI, NCCN-IPI, seasons, prognosis, treatment response

GİRİŞ VE AMAÇ

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), batı ülkelerinde erişkinlerde en sık görülen lenfoid malignitedir. DBBHL; batı ülkelerindeki tüm Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'ların %31'ini oluşturmaktadır(1). DBBHL'nın görülme sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Hastalar ortalama altıncı ve yedinci dekad arasında tanı almaktadır. Erkeklerde daha sık görülmektedir.

Diffüz büyük B-hücreli lenfomada tedavi başarısı henüz istenilen seviyelerde olmayıp bir grup hasta halen tedavi dirençli veya nükslerle karşımıza gelmektedir. Diffüz büyük B-hücreli lenfomalarda tanı anı farklı risk skorlamaları ve prognoz belirteçleri tanımlanmış olup tedavi bu risk skorlaması ve belirteçlere göre belirlenen hastalık evresine göre verilmektedir. Günümüzde prognozu belirlemede Ann Arbor evreleme sistemi ve Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) kullanılmaktadır(2).

Lenfoma gelişimi üzerine güneş ışığının etkisi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır(3, 4). Bir çok epidemiyolojik çalışmada kronik güneş maruziyetinin kolorektal, meme, prostat ve NHL riskini azalttığı gösterilmiştir(5). Bunun yaz aylarında güneş ışığından daha çok faydalanma ve enfektif ajanlara daha az maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu gösterge bazı malignitelerin prognozunda mevsim değişikliklerinin öneml rol oynadığını göstermektedir.

Literatürde tanı anı mevsimin hastalığın evresine ve prognostik faktörlere etkisi hakkında detaylı bilgi çok fazla bulunmamaktadır. Bu nedenle hastanın tanı aldığı mevsime göre klinik özellikler, prognostik faktörler ve tedavi sonuçlarının araştırılması planlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarının bu alanda bilime katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Tanım

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) germinal merkez B hücrelerinin malign transformasyonundan kaynaklanan heterojen maligniteler grubudur. Agresif bir lenfoma türüdür.

Semptomlar tümörün lokalizasyonuna göre değişmekle birlikte spesifik olmayan B semptomları (ateş, gece terlemesi, açıklanamayan kilo kaybı) sıklıkla görülmektedir. Tipik olarak herhangi bir lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapıda hızlı büyüyen bir kitle olarak ortaya çıkmaktadır.

Epidemiyoloji

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'ların %30-40'ını tüm agresif lenfomaların da %80'ninden fazlasını oluşturmaktadır(6). İnsidansı Amerika ve İngiltere'de ortalama yılda 7/100.000'dir(7, 8). Tüm Avrupa'daki insidansı yılda ortalama 4,92/100.000'dir(9). İnsidans etnik kökene göre değişir; Kafkasyalı Amerikalılarda en sık görülürken azalan sıklıkla sırayla Siyahlar, Asyalılar ve Alaska yerlilerinde görülür(8, 10, 11).

Diğer NHL'ların çoğunda olduğu gibi erkeklerde daha sık görülür ve vakaların %55'ini erkekler oluşturur(7). Yaşla birlikte görülme sıklığı artar(12). Ortalama başvuru yaşı 64'tür(12). Siyahlarda, Kafkasyalı Amerikalılara göre daha erken ortaya çıkmaktadır(12).

Etiyoloji

NHL'ların çoğunun nedeni genetik yatkınlık, immün sistem değişikliği ve çevresel faktörleri içeren multifaktöriyeldir.

Genetik olarak kromozomal translokasyonlar ve anormal somatik hipermutasyonlar rol oynar(13). Histon asetiltransferazı kodlayan CREBBP ve EP300 genlerinde ve histon metiltransferazı kodlayan KMT2D genindeki inaktive edici mutasyonlar ve delesyonlar hastalığın gelişiminde rol oynayan en sık genetik

değişikliklerdir(14). BCL-6 aktivitesinin deregulasyonu ile sonuçlanan çeşitli genetik lezyonlar yaygın olarak DBBHL'da gözlenir(14).

Yaşlı insanlarda daha sık gözlenir ve ortalama tanı yaşı altıncı ve yedinci dekad arasındadır(15). Ailede NHL hastalığı öyküsü olması DBBHL için risk faktörüdür.

İmmüsupresyon en önemli risk faktörüdür(16, 17). Solid organ transplantasyonu sonrası uzun süreli immüsupresif tedavi riski artırır. HIV enfeksiyonunda primer santral sinir sistem diffüz büyük B hücreli lenfoması riskini artırır(18).

Epstein-Barr virüsü(EBV) enfeksiyonu DBBHL'ya dönüşebilen lenfomatoid granülokoz gelişme riskini artırır(19). Hepatit C virüsü primer hepatosplenik DBBHL gelişme riskini artırır(20). Ataksi telenjektazi, Wiskott-Aldrich sendromu, yaygın değişken immün yetmezlik, şiddetli kombine immün yetmezlik ve X'e bağlı lenfoproliferatif bozukluk gibi kalıtsal hastalıklarda risk artmıştır. Et ürünlerinden, yağdan ve şekerden zengin beslenmek ve obezite riski artırır. Yine diğer risk faktörleri UV radyasyon, pestisidler ve saç boyalarıdır(21-24).

Sınıflandırma

2016 WHO sınıflandırmasına göre DBBHL aşağıdaki türlerden oluşur(25):

- Diffüz B hücreli lenfoma sınıflandırılmayan
 - i. Germinal B hücreli tipi
 - ii. Aktive B hücreli tipi
- Primer santral sinir sistemi lenfoması
- Primer kutanöz DBBHL, bacak tipi
- EBV pozitif DBBHL, sınıflandırılmayan
 - i. EBV pozitif mukokutanöz ülser
- Kronik inflamasyon ilişkili DBBHL

Diffüz büyük B hücreli lenfoma non-hodgkin lenfoma için kullanılan Ann-Arbor evreleme sistemine göre evrelendirilir(26, 27).

ANN-ARBOR EVRELEMESİ

EVRE 1: Tek bir lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapının tutulumunu içerir.

EVRE 1E: Lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı tutulumu olmadan tek bir ektranodal organ veya bölgeyi içeren tutulumdur.

EVRE 2: Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapının tutulumunu içerir.

EVRE 2E: Diyaframın aynı tarafında lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı tutulumu olmadan iki veya daha fazla ektranodal organ veya bölgeyi içeren tutulumdur.

EVRE 3: Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgesinin veya lenfoid yapının tutulumu mevcuttur.

EVRE 4: Lenf nodu tutulumuna bakmadan bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın dissemine veya diffüz tutulumudur.

Evreler şu şekilde alt tiplere ayrılır(27):

A: B semptomlarının olmaması

B: B semptomlarının varlığı (ateş, açıklanamayan kilo kaybı, gece terlemesi)

E: Sınırlı ektranodal organ tutulumu

S: Dalak tutulumu(28).

X: 10 cm'den daha büyük nodal kitle veya göğüs transfers çapının üçte birinden daha büyük mediastinal kitle ile karakterize hastalığı tanımlar(28).

Klinin Prezantasyon

Hastalık herhangi bir nodal veya ektranodal tutulum ile karşımıza gelebilir. Özellikle hastalar boyun veya abdomende hızlı büyüyen bir kitle ile başvururlar(29). Genellikle hastalar ilk başvuruda ilerlemiş bir hastalığa sahiptir, lokalize bir bölge tutulumu nadirdir(28).

Vakaların %40'ında ektranodal tutulum saptanmaktadır. Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu tüm NHL'ların %5-20'sinde görülür ve en sık ektranodal tutulumdur(30). Tiroid, karaciğer, meme, deri, testis, tükrük bezleri, paranasal sinüs, nasal kavite, santral sinir sistemi yine sık tutulan organlardır(31). İlk başvuruda periferik kan ve kemik iliği tutulumu nadirdir(32). Başvuruda hastaların %30'unda B semptomları görülür ve hastaların %50'den fazlasında başvuruda serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi artmıştır(33). B semptomları daha çok ileri evre hastalıkta

görülür ve kötü prognoz göstergesidir. B semptomlarına IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, tümör nekro faktör alfa, transforme edici büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü gibi stokinlerin neden olduğu düşünülmektedir(34).

Konstitüsyonel ve sistemik semptomlar yaygındır. Konstitüsyonel (B) semptomlar 38 derece üzeri tekrarlayan ateş, aşırı gece terlemesi, son 6 ayda mevcut kilonun %10'undan fazla olan açıklanamayan kilo kaybıdır(28). Spesifik olmayan semptomlar arasında kırgınlık, yorgunluk ve halsizlik bulunur. Büyüyen kitle veya lenf nodu basısına bağlı ağrı olabilir. Ama genelde büyümüş lenf nodları ağrısızdır(28).

GİS tutulumunda orofaringeal tutulumla bağlı dispne, otalji, orofaringeal ülser görülebilir(30). Orofaringeal veya özafagus tutulumuna bağlı disfaji ve yabancı cisim hissi görülebilir(30). Gastrik tutulumla bağlı epigastrik ağrı olabilir(30). Gastrik ve intestinal tutulumla bağlı bulantı-kusma, iştahsızlık ve kilo kaybı görülebilir(30). GİS kanaması daha az sıklıkla görülür(30). Hepatik tutulum çok nadirdir(35). Karaciğerin diffüz tutulumuna bağlı hepatik yetmezlik nadiren görülür(35).

Primer Merkezi Sinir Sistemi Lenfomaları (PMSSL) tüm beyin tümörlerinin %4'ünü oluşturur. PMSSL'nın %95'ini diffüz büyük B hücreli lenfoma oluşturur(36). Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu özellikle edinsel immün yetmezlik (AIDS) hastalarında ve organ nakli nedeniyle immunsupresif tedavi alanlarda görülmektedir. Kemik iliği, testis, nasofarenks ve intraokuler tutulumu olanlarda SSS tutulum riski artmaktadır(31, 37-39). Beyin, kranial sinirler, omurilik ve meninksler tutulabilir (36, 40). SSS tutulumuna bağlı kognitif, motor veya yapısal semptomlar hastaların %60'ında görülür. Kognitif işlev bozukluğu, konuşma bozukluğu ve davranış değişiklikleri, ekstremitelerde güçsüzlük, hemiparezi, baş ağrısı, konfüzyon, letarji tutulumla bağlı görülebilir(36, 41). Hastaların %30'unda görme bozukluklarına rastlanır(36). Hastaların %20'sinde nöbet görülür(36).

Paranasal sinüs sık tutulan ektranodal alanlardan biridir. Tutulumla bağlı burun akıntısı, burun kanaması, ağrı, şişlik ve solunum zorluğu görülebilir. Paranasal sinüs tutulumu olanlarda da SSS'ne yayılım riski artmıştır(42).

Primer kemik lenfomalarının çoğunluğundan DBBHL sorumludur(43). Semptom genelde kemik kırığına bağlı kemik ağrısıdır(43).

Primer hepatik NHL'ların %80-90'ı DBBHL'ya bağlı oluşur(20). Hepatik tutulumla bağlı karın ağrısı olabilir(20).

Primer pulmoner NHL'ların %10'u DBBHL'ya bağılı oluşur(44). Göğüs ağrısı, öksürük ve nefes darlığı görülebilir(44, 45).

Mesaneyi tutan lenfomaların %20'si DBBHL'ya bağılı oluşur(46). Renal tutulum nadirdir, ilerlemiş vakalarda görülür(47). Mesane tutulumuna bağılı gross hematüri, sık idrar yapma, noktüri ve yan ağrısı görülebilir(46). Renal tutulum genelde asemptomatiktir(48). Tek taraflı yan ağrısı görülebilir(49).

Timus tutulumu tüm NHL vakalarının %2-4'ünde görülür(50). DBBHL bu grubun %10'unu teşkil eder(51). Tanı anında ön mediastinal kitleye bağılı göğüs ağrısı, nefes darlığı ve öksürük tipiktir(51). Mediastende sınırlı kalmaya eğilimlidir ama bazen göğüs ön duvarına ve akciğerlere yayılım olabilir(51).

Cilt tutulumu en sık primer kutanöz T-hücreli DBBHL'da görülür ve tutulan bölgede nodül oluşumu tipiktir(52). Genellikle alt ekstremitelerde tutulur(53).

Tanı

Tanı için öncelikle detaylı bir anamnez ve iyi bir fizik muayene gereklidir. Son 6 ayda açıklanamayan kilo kaybı olması, sürekli tekrarlayan ateş ve gece terlemesi gibi B semptomlarını mutlaka sorgulamak gerekir. Tüm lenf nodu bölgeleri detaylıca muayene edilmeli ele gelen bir lenf nodu varsa şekil, kıvam, sayı ve diğer özellikleri not edilmelidir.

Tanı DBBHL'nın morfolojik, immünofenotipik ve genetik özelliklerinin histopatolojik olarak gösterilmesiyle koyulur. Kesin tanı için biyopsi gereklidir(28, 54). Doğru tanı için eksizyonel lenf nodu biyopsisi veya ektranodal dokunun cerrahi olarak çıkartılması gereklidir(18, 54).

Tanı anı standart kan tetkiki olarak tam kan sayımı, geniş biyokimya, seroloji (anti-HIV, HBsAg, anti-HCV) bakılmalıdır.

Tam kan sayımı kemik iliği fonksiyonu değerlendirmesinde önemlidir(15). Anemi, trombositopeni ve/veya nötropeni saptanan hastalarda olası kemik iliği tutulumu söz konusudur(55). Anemi (hemoglobin 12/gr/dL'den düşük) zayıf kemoterapi cevabı açısından bir göstergedir(56). Tedavi sonrası 6 aydan daha uzun süreli anemi görülmesi relaps açısından yüksek risk göstergesidir(56). Tanı anında nötrofil/lenfosit oranı 3.5 altında olması, lenfosit/monosit oranınının 2.6'nın üzerinde olması ve lenfosit sayısınının yüksek olması iyi prognozu gösterir(57-60).

Nüks hastalığı saptamada serum LDH takibi önemlidir(15). 3 ay boyunca serum LDH düzeyinin 1.5 kat ve üzeri seyretmesi nüks açısından yüksek riski gösterir(61). B2 mikroglobülin düzeyi artmıştır.

Gebelik çağındaki kadın hastalara kemoterapi öncesi gebelik testi bakılmalıdır. Tümör lizis sendromu açısından ürik asit düzeyi önemlidir.

Tanı sonrası evreleme açısından pozitron emisyon tomografisi (PET) ile toraks, boyun ve tüm abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Kemik iliği tutulumu açısından kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır. Belirli translokasyonlarla ilgili yüksek dereceli B hücreli lenfomalar, HIV lenfoması ve testiküler lenfoma gibi merkezi sinir sistemi tutulumu riski yüksek olan hastalara lomber ponksiyon yapılmalıdır. Tedavi öncesi kardiyolojik değerlendirme açısından ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır.

Tedavi

Lenfoma tedavisi tarihçesine bakıldığında 1894’de Fowler solüsyonu, 1943’de nitrojen mustard, 1949’da folik asit antagonistleri ve kortikosteroidler tedavide kullanılmıştır(62). 1963’de vinkristin bulunmuş ve kombine tedavi olarak vinkristin, prednizolon, metotreksat ve nitrojen mustard kullanılmıştır(63). 1976’da ise ilk defa CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) tedavisi uygulanmaya başlanmış ve sonrasında standart tedavi rejimi olarak kullanılmaya başlanmıştır(64). CD20’ye karşı geliştirilmiş olan rutiksimab tedavisinin kullanılmaya başlanmasıyla hastalığın sağkalımı belirgin bir şekilde artmış ve lenfoma tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur(65).

DBBHL’ların büyük çoğunluğu tanı anı ileri evre hastalık ile prezente olurlar. DBBHL tedavi edilmediği takdirde çok agresif seyreden ve sağ kalımı aylar ile sınırlı olabilecek bir hastalıktır(66-68).

DBBHL tedavisi erken evre tedavisi, ileri evre tedavisi, dirençli lenfoma tedavisi ve nüks hastalık tedavisi diye alt gruplara ayrılmaktadır. Tedavide amaç tümörü eradike etmek, tam ve kalıcı remisyonu sağlamaktır. DBBHL’da tedavi yönetimi hastalığın moleküler ve immünojenotipik özelliklerine, Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skoruna ve Ann Arbor evresine bağlı olarak değişmektedir.

Erken Evre Hastalık Tedavisi

Erken evre (Ann Arbor evre 1-2, bulky kitlesi olmayan, IPI skoru 0 olan) hastalarda 4-6 kür R-CHOP tedavisi ve sonrasında tutulan bölgeye yönelik radyoterapi (RT) ya da 4 kür R-CHOP tedavisi sonrası 2 kür rituksimab tedavisi önerilmektedir(69). Her iki tedavi de birbirine yakın tedaviler olup tedavi seçimine hasta yaşı, komorbitelerin varlığı ve hastanın seçilen tedaviyi tolere edip edemeyeceğine bağlı olarak karar verilmelidir(70). Kombine tedavi alanlarda kür şansı %90'lara kadar çıkmaktadır.

Bulky hastalık (7,5 cm ve üzeri kitlesi olan hastalar) olanlarda 6 kür R-CHOP kemoterapisi sonrası opsiyonel RT uygulanması uygun yaklaşımdır(69).

Kemoterapi sonrası ve radyoterapi öncesi PET-BT çekilerek yanıt değerlendirilmesi yapılır(69). Tedaviye tam yanıt var ise tedavi planı tamamlanır. Kısmi yanıt var ise kemoterapi sonrası daha yüksek dozlarda radyoterapi uygulanarak tedavi şeması tamamlanır(69). 6 kür R-CHOP tedavisi sonrası yanıt yok ise otolog kök hücre nakli ile birlikte nakil öncesi veya sonrası radyoterapi tedavisi uygulanması uygun bir yaklaşımdır(69). Tedaviye yanıtız veya progresif hastalıkta tedavi tekrarlayan veya refrakter hastalık tedavisi şeklinde planlanmalıdır.

İleri Evre Hastalık Tedavisi

İleri evre (Ann Arbor evre 3-4) hastalarda 2-4 kür R-CHOP kemoterapisi sonrası yanıt değerlendirilmesi yapılır(69). Tedaviye yanıt var ise tedavi 6 küre tamamlanır(69). Yanıt yok ise tekrarlayıcı veya refrakter hastalık tedavi planına geçilir(69).

Tekrarlayıcı-Refrakter Hastalık Tedavisi

Tedavi tamamlandıktan sonra 6 ay içinde nüks eden veya tedavi sırasında yanıt alınamayan hastalar bu gruba girer(71).

Otolog kök hücre nakline uygun olan hastalar için aşağıdaki ikinci basamak kemoterapi rejimlerinden birisi seçilir(69).

| |
|---|
| *deksametazon+sitarabin+sisplatin +/- rituksimab |
| *deksametazon+sitarabin+oksaliplatin+/-rituksimab |
| *etoposid+metilprednizolon+sitarabin+sisplatin+/-rituksimab |
| *gemisitabin+oksaliplatin+/-rituksimab |
| *ifosfamid+karboliplatin+etoposid+/-rituksimab |
| *mesna+ifosfamid+mitoksantron+etoposid+/-rituksimab |

Ritüksimab tedavisi tüm rejimlere eklenebilir(71). Tedaviye yanıtızsız seçilmiş hastalarda allojenik kök hücre nakli sonrası ilgili alana RT uygulanabilir. İki veya daha fazla sistemik tedavi sonrası relaps gelişen tekrarlayıcı hastalığa sahip hastalarda kimerik antijen reseptör t hücre tedavisi seçenekler arasındadır(69, 72, 73).

Otolog kök hücre nakline uygun olmayan hastalar için aşağıdaki tedavi rejimlerinden birisi seçilmektedir(69).

| |
|---|
| *gemisitabin+oksaliplatin+rituksimab |
| *polatuzumab vedotin-piiq+/- bendamustin+rituksimab |
| *rituksimab monoterapisi |
| *siklofosfamid+etoposid+prednizon+prokarbazin+/-rituksimab |
| *siklofosfamid+etoposid+vinkristin+prednizon+/-rituksimab |
| *gemisitabin+deksametazon+sisplatin+/-rituksimab |
| *gemisitabin+vinorelbin+/-rituksimab |
| *bendamustin+/-rituksimab |
| *brentuksimab vedotin(CD30 pozitif hastalar için) |
| *ibrutinib (non-germinal merkez B hücre hastalığı) |
| *lenalidomid+/-rituksimab (non-germinal merkez B hücre hastalığı) |

Yanıtızsız hastalarda palyatif radyoterapi veya palyatif destek tedavisi uygulanır(74).

Kortikosteroid tedavisi ile kombine tipik kemoterapi rejimleri lenfoma hücrelerinin yok edilmesini, inflamasyonun azalmasını ve tümör kitlesinin

küçülmesini sağlar(53). Rutiksimab CD20+ B hücrelerini hedef alarak bu hücrelerin büyüme ve gelişmelerini engeller ve metastatik potansiyellerini azaltır(75). Adjuvan radyoterapi uygulaması kemoterapi sonrası kalan lenfoma hücrelerini yok eder.

R-CHOP tedavisi alan erken evre hastalığa sahip IPI skoru 0-1 olan 60 yaş üstü iyi prognoza sahip hastalar için 3 yıllık olaysız sağkalım %53 olmakla beraber genel sağkalım %67'dir (76). IPI skoru 0-1 olan 18-60 yaş arası iyi prognoza sahip hastalar için 3 yıllık olaysız sağkalım %79 olup genel sağkalım %93'tür(77).

R-CHOP tedavisi alan ileri evre hastalığa sahip 60-80 yaş arası bulky kitlesi olan, IPI skoru 2-3, artmış serum LDH düzeyi olan hastalar için progresyonsuz 10 yıllık sağkalım %36,5 olup genel sağkalım %43,5'tur(78). 60-80 yaş arası hasta grubunda doz dense ve standart R-CHOP kemoterapi rejimlerini karşılaştıran çalışmalara bakıldığında her iki protokol için de 3 yıllık olaysız sağkalım %56 iken 3 yıllık genel sağkalım sırasıyla %69 ve %72'dir(79).

Komplikasyonlar

1. Tümör lizis sendromu
2. Febril nötropeni
3. İdiyopatik pnömoni sendromu
4. Metastatik santral sinir sistemi relapsı
5. Tedaviye bağlı gelişen sekonder maligniteler

Tümör Lizis Sendromu

Neoplastik hücrelerin yıkımı sonucu bu hücrelerin kan dolaşımına yayılmasıyla kardiyak disritmi, metabolik bozukluklar, çoklu organ yetmezliği ve nöbet gibi sistemik toksisite bulgularının gelişebildiği ölümlü sonuçlanabilen bir sendromdur(80, 81). İnsidansı %6 ile %42 arasındadır(82). Hipertürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi ile karakterizedir. Tedaviye allopürinol eklenmesi tümör lizis sendromu gelişme riskini azaltır(18).

TABLO 1: Tümör Lizis Sendrom Kriterleri(82)

| Kriter Türü | Durum |
|------------------------|--|
| Labaratuvar Kriterleri | Kemoterapi sonrası 3-7 gün içinde aşağıdaki kriterlerden 2 ya da daha fazlasının gelişmesidir. *Ürik asit $\geq 8\text{mg/dL}$ veya bazal değere göre %25 artma *Potasyum $\geq 6.0\text{ mEq/L}$ veya bazal değere göre %25 artma *Fosfor $\geq 4,5\text{ mg/dl}$ veya bazal değere göre %25 artma *Kalsiyum $\leq 7\text{ mg/dL}$ veya bazal değere göre %25 düşme |
| Klinik Kriterler | Aşağıdaki klinik kriterlerden en az birisi olmalıdır. *Kreatinin değerinin yaşa göre 1,5 kat ve üzeri olması *Kardiyak disritmi veya ani ölüm *Nöbet |

Tablo 1' deki kriterlere göre 2 labaratuvar ve 1 klinik kriterden biri olması durumunda tümör lizis sendrom tanısı koyulur.

Febril Nötropeni

Nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'den az olan bir hastada tek seferde ölçülen ateşin $38,3$ olması veya 38 derece ateşin 1 saat boyunca devam etmesi durumuna febril nötropeni denmektedir(83). Uluslararası kılavuzlar febril nötropeni gelişme riski %20 veya üzeri olan R-CHOP kemoterapi rejimi alan hastalara granülosit koloni stümler edici faktör (G-CSF) profilaksisi kullanımı önerilmektedir(83). 65 yaş üstü olan, hemoglobinin düzeyi 12gr/dL 'den düşük, kemik iliği tutulumu olan, ECOG performans skoru 3-4 olan hastalar febril nötropeni açısından yüksek risklidir(83).

İdyopatik Pnömoni Sendromu

Yüksek doz kemoterapi ve hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen enfeksiyöz olmayan akciğer disfonksiyonudur(84). Tanı yaygın alveolar hasarı olan hastada enfeksiyonun, akut böbrek yetmezliğinin, kardiyak disfonksiyonun ve iyatrojenik aşırı sıvı yüklenmesinin ekartasyonu sonrası koyulur(84). Standart tedavi geniş spektrumlu antibiyotikler ve intravenöz kortikosteroidler ile destekleyici bakım tedavisidir(84).

Metastatik Santral Sinir Sistemi Relapsı

IPI skoru yüksek olan böbrek, adrenal bez, sinüsler gibi yüksek riskli bölgeleri tutan hastalıkta risk artmıştır(18, 40). Santral sinir sistemi tutulumu tanıdan sonra haftalar-aylar içinde ortaya çıkabilmektedir(40). Risk grubundaki hastalara R-CHOP kemoterapi rejimi sonrası kombine metotreksat ve/veya sitarabin tedavisi verilmesi santral sinir sistemi tutulumunu önemli ölçüde azaltmıştır(18, 40).

Tedaviye Bağlı Gelişen Sekonder Maligniteler

Alınan kemoterapiye bağlı myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi gelişebilmektedir(85). Radyoterapi tedavisine sekonder solid organ tümörleri gelişebilmektedir(85). Hematopoetik kök hücre nakli sonrası risk 2-3 kat artmaktadır(86). Risk non-hodgkin lenfomada hodgkin lenfomaya göre daha düşüktür.

Prognoz

Prognoz IPI skoruna göre hesaplanmaktadır. 0-1 puan düşük risk iken 4-5 puan yüksek risk göstergesidir(19). Aşağıdaki kriterlerden her biri 1 puan olarak hesaplanmaktadır(19).

- 60 yaş üstü olmak
- ECOG performans skoru 2-3-4
- Artmış serum LDH düzeyi
- 2 ya da daha fazla ektranodal alan tutulumu
- Evre 3-4 tümör

R-CHOP kemoterapisi alan hastalarda 5 yıllık sağkalım IPI skoru 0-1 iken %73, IPI skoru 2 iken %51, IPI skoru 3 iken %43 ve IPI skoru 4-5 iken %26'dır.

Standart kemoterapi ile tedavi edilen non-germinal merkez B hücresi alt tipi, MYC yeniden düzenlenmesi varlığı, MYC ve BCL2'nin eş zamanlı translokasyonu varlığı ve yaşlı hastalarda EBV pozitif hastalık varlığı olan hastalarda tedavi başarısı daha kötüdür(87-91).

IPI skorundan bağımsız olarak tüm DBBHL hastalarda 5 yıllık sağkalım %30 ile %50 arasındadır(71). R-CHOP tedavi alanlarda 10 yıllık sağkalım %44 olarak bildirilmiştir(78, 92). İlk tedavi sonrası hastaların yaklaşık %65'i tam remisyona

girerken %10-15 hasta tedaviye dirençlidir, ilk yanıtta sonra %20-25 hastada nüks gelişir(72, 74, 93). Nüks genellikle tedavi tamamlanmasından sonra 2-3 yıl içinde ortaya çıkar(16). Otolog kök hücre nakli sonrası kurtarma tedavisi veya yüksek doz tedavi sonrası nüks gelişen hastalarda prognoz oldukça kötüdür; ortalama sağkalım yaklaşık 3 aydır(16, 74, 94).



GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA ÖZELLİKLERİ

Çalışma tek merkezli vaka-kontrol, retrospektif ve kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya SBÜ SUAM Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2015-Temmuz 2020 arasında tanı alıp takip edilen 18 yaş üstü Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma hastaları dahil edildi. Gönüllü hastalar çalışmaya alındı. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu hastalara imzalatıldı. Çalışma boyunca veriler retrospektif dosya incelemesi şeklinde elde edildi.

Araştırma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun yapıldı. Çalışma İyi Klinik Uygulamaları'ndaki ilkelere uygun yürütüldü. Bu çalışma hastane döner sermayesine, çalışmaya katılan hastalara ve çalışmayı yapana herhangi bir maliyet getirmedi.

Çalışma, SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 05.02.2021 ve Karar No: 2711) (Bkz. EK 1).

Çalışmaya Diffüz Büyük B Hücreli lenfoma tanılı, başka bir hematolojik malignitesi olmayan, 18 yaş üstü, lenfoma evresi hesaplanabilen, tanı mevsimi net belli olan, tanı anı hasta özelliklerine ulaşılabilen ve tedavi yanıtını değerlendirebilecek kadar klinik takibi olan hastalar dahil edildi.

Hastaların tanı anı demografik özellikleri ve tanı aldıkları mevsimler kayıt altına alındı. Tanı anı lenfosit, LDH, vitamin D düzeylerine bakıldı.

Tanı anındaki lenfoma evresi hesaplandı. Hastaların saptanmış oldukları evreye özgü aldıkları standart tedaviye yanıt durumları değerlendirildi.

Hastaların Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı-Uluslar arası Prognostik İndeks (NCCN-IPI) skoru ve standart IPI skoru gibi prognostik gösterge skorları aşağıdaki kriterlere göre hesaplandı.

NCCN-IPI

- Yaş
 - 41-60 yaş: 1 puan
 - 61-75 yaş: 2 puan
 - 75 yaş üstü: 3 puan
 - LDH düzeyi
 - Normalin üst sınırının 1 ve 3 katı arası : 1 puan
 - Normalin üst sınırının 3 katından fazla: 2 puan
 - ECOG-PS 2 ve üzeri olması: 1 puan
 - Ann Arbor evresi 3 ve 4 : 1 puan
 - MSS, karaciğer, gastrointestinal kanal ve akciğerden herhangi birini içeren ektranodal tutulum: 1 puan
- NCCN-IPI skoru 0-1 düşük risk, 2-3 düşük-orta risk, 4-5 orta-yüksek risk, 6 ve üzeri yüksek risk

Standart-IPI

- Yaş 60 ve üzeri: 1 puan
 - Yüksek LDH düzeyi: 1 puan
 - ECOG-PS 2 ve üzeri olması: 1 puan
 - Ann Arbor evresi 3 ve 4 : 1 puan
 - Ektranodal organ tutulumu: 1 puan
- Standart-IPI skoru 0-1 düşük risk, 2 düşük-orta risk, 3 orta-yüksek risk, 4-5 yüksek risk

Hastaların tanı aldıkları mevsimlere göre yaş, cinsiyet, tanı anı evre, vitamin D düzeyi, LDH düzeyi, lenfosit sayısı, NCCN-IPI skoru, standart IPI skoru, tedavi yanıtı, Ann Arbor evresi arasındaki ilişki incelenmiş olup veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bu çalışmanın amacı DBBHL hastalarında tanı aldıkları mevsimlere göre klinik ve demografik verilerin değişimin incelenmesidir. Çalışmamızda tanı alınan mevsimin hastalık evresini, tedavi yanıtını, IPI, NCCN-IPI skorlarını ve sağkalımı öngörmede faydalı olup olmayacağını araştırmak amaçlanmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda Merkezi Limit Teoremi uygunluk nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanılmıştır(95).

Verilerin çözümlenmesinde ölçeklerde sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır.

Bağımsız iki grup ortalamaları karşılaştırmak için Student's t test istatistiği, ikiden fazla grup için ise ANOVA test kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde www.e-picos.com, NY, New York yazılımı ve MedCalc istatistik paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza SBÜ SUAM Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2015-Temmuz 2020 arasında DBBHL tanısı alan ve takip edilen, 18 yaş üstü, 103 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $58,8 \pm 13,7$ idi. Erkek hasta sayısı 71(%68,9) ve kadın hasta sayısı 32(%31,1) olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen toplam 103 hastanın 27'si ilkbahar mevsiminde, 24'ü yaz mevsiminde, 20'si sonbahar mevsiminde ve 32'si kış mevsiminde tanı alan hastalardı.

TABLO 2: Hastaların Tanı Aldıkları Mevsim ile Prognostik Faktörlerin İlişkisi

| Prognostik faktör | | Total (n=103) | İlkbahar (n=27) | Yaz (n=24) | Sonbahar (n=20) | Kış (n=32) | P oranı |
|----------------------------|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| | | $\bar{x} \pm SD$ | $\bar{x} \pm SD$ | $\bar{x} \pm SD$ | $\bar{x} \pm SD$ | $\bar{x} \pm SD$ | |
| Yaş | | 58,8±13,7 | 56,8±14,7 | 57±14,6 | 60,3±12,1 | 60,1±13,5 | 0,6* |
| LDH düzeyi u/l | | 313,72±247,88 | 324,37±230,3 | 268,42±172,07 | 321,15±204,32 | 334,06±328,61 | 0,79* |
| | | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | |
| Ann-Arbor | Evre 1 | 18(17,5) | 4(14,8) | 5(20,8) | 4(20) | 5(15,6) | 0,14** |
| | Evre 2 | 41(39,8) | 12(44,4) | 12(50) | 10(50) | 7(21,9) | |
| | Evre 3 | 31(30,1) | 7(25,9) | 4(16,7) | 3(15) | 17(53,1) | |
| | Evre 4 | 13(12,6) | 4(14,8) | 3(12,5) | 3(15) | 3(9,4) | |
| ECOG-PS | 0 | 17(16,5) | 6(22,2) | 7(29,2) | 1(5) | 3(9,4) | 0,13** |
| | 1 | 65(63,1) | 17(63) | 15(62,5) | 13(65) | 20(62,5) | |
| | 2 | 16(15,5) | 2(7,4) | 2(8,3) | 4(20) | 8(25) | |
| | 3 | 5(4,9) | 2(7,4) | - | 2(10) | 1(3,1) | |
| Ekstranodal tutulum sayısı | 1 | 32(84,2) | 7(87,5) | 9(90) | 6(85,7) | 10(76,9) | 0,34** |
| | 2 | 4(10,5) | - | 1(10) | - | 3(23,1) | |
| | 3 | 2(5,3) | 1(12,5) | - | 1(14,3) | - | |

$p < 0,05$ düzeyinde anlamlıdır. (*ANOVA/**Ki-Kare)

DBBHL için prognostik faktörlerinden olan yaş, LDH düzeyi, Ann-Arbor evresi, ECOG-PS ve ekstranodal tutulum sayısı ile tanı alınan mevsim karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (*sırasıyla* $p=0,6$, $p=0,79$, $p=0,14$, $p=0,13$ ve $p=0,34$)

TABLO 3: Hastaların Tanı Aldıkları Mevsim ile Cinsiyet ilişkisi (n:103)

| Cinsiyet | Total (n=103) | İlkbahar (n=27) | Yaz (n=24) | Sonbahar (n=20) | Kış (n=32) | P oranı |
|--------------|------------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|---------|
| | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | |
| Erkek | 71(68,9) | 20(74,1) | 19(79,2) | 15(75) | 17(53,1) | 0,13** |
| Kadın | 32(31,1) | 7(25,9) | 5(20,8) | 5(25) | 15(46,9) | |

p<0,05 düzeyinde anlamlıdır. (*ANOVA/**Ki-Kare)

Cinsiyet ile DBBHL hastalığının tanı aldığı mevsim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. ($p=0,13$)

TABLO 4: Hastaların Tanı Aldıkları Mevsim ile Vitamin D ve Lenfosit düzeyi ilişkisi (n:103)

| | Total (n=103) | İlkbahar (n=27) | Yaz (n=24) | Sonbahar (n=20) | Kış (n=32) | P oranı |
|---------------------------------------|------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|---------|
| | $\bar{x}\pm SD$ | $\bar{x}\pm SD$ | $\bar{x}\pm SD$ | $\bar{x}\pm SD$ | $\bar{x}\pm SD$ | |
| Lenfosit 10³/ul | 1,84±0,94 | 1,65±0,79 | 2,02±0,75 | 1,66±0,95 | 1,96±1,14 | 0,34* |
| Vitamin -D ng/ml | 12,4±6,53 | 11,92±5,45 | 17,28±8,99 | 12,18±6,49 | 10,57±5,53 | 0,16* |

p<0,05 düzeyinde anlamlıdır. (*ANOVA/**Ki-Kare)

Lenfosit ve vitamin-D düzeyi ile tanı alınan mevsim arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. (sırasıyla $p=0,34$ ve $p=0,16$)

TABLO 5: Hastaların Tanı Aldıkları Mevsim ile IPI ve NCCN-IPI Skoru İlişkisi

| | | Total (n=103) | İlkbahar (n=27) | Yaz (n=24) | Sonbahar (n=20) | Kış (n=32) | P oranı |
|---------------------|------------------|------------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|---------------|
| Hasta sayısı | (n:103) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | |
| IPI | Düşük risk | 50(48,5) | 13(48,1) | 13(54,2) | 11(55) | 13(40,6) | 0,02** |
| | Düşük orta risk | 28(27,2) | 10(37) | 9(37,5) | 5(25) | 4(12,5) | |
| | Orta yüksek risk | 13(12,6) | 2(7,4) | 2(8,3) | 1(5) | 8(25) | |
| | Yüksek risk | 12(11,7) | 2(4,4) | - | 3(15) | 7(21,9) | |
| NCCN-IPI | Düşük risk | 28(27,2) | 8(26,9) | 8(33,3) | 5(25) | 7(21,9) | 0,03** |
| | Düşük orta risk | 47(45,6) | 16(59,3) | 12(50) | 10(50) | 9(28,1) | |
| | Orta yüksek risk | 20(19,4) | 1(3,7) | 4(16,7) | 3(15) | 12(37,5) | |
| | Yüksek risk | 8(7,8) | 2(7,4) | - | 2(10) | 4(12,5) | |

$p < 0,05$ düzeyinde anlamlıdır. (*ANOVA/**Ki-Kare)

Prognozu ve tedavi yanıtını öngörmeye kullanılan IPI ve NCCN-IPI skoru ile DBBHL hastalığının tanı aldığı mevsim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. ($p < 0,05$). (sırasıyla $p = 0,02$ ve $p = 0,03$).

TABLO 6: Tanı Alınan Mevsim ile Tedavi Yanıtı ve Ölüm Durumu İlişkisi

| | | Total (n=103) | İlkbahar (n=27) | Yaz (n=24) | Sonbahar (n=20) | Kış (n=32) | P oranı |
|----------------------|----------------|------------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|---------------|
| Hasta sayısı | (n:103) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | |
| Tedavi yanıtı | Yanıtli | 72(69,9) | 21(77,8) | 21(87,5) | 10(50) | 20(62,5) | 0,03** |
| | Yanıtsız | 31(30,1) | 6(22,2) | 3(12,5) | 10(50) | 12(37,5) | |
| Ölüm durumu | Ölü | 19(18,4) | 3(11,1) | 2(8,3) | 7(35) | 7(21,9) | 0,09** |
| | Sağ | 84(81,6) | 24(88,9) | 22(91,7) | 13(65) | 25(78,1) | |

$p < 0,05$ düzeyinde anlamlıdır. (*ANOVA/**Ki-Kare)

Tanı alınan mevsim ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. ($p < 0,05$). ($p = 0,03$)

Tanı alınan mevsim ile ölüm durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. ($p = 0,09$)

TABLO 7: Tanı Alınan Evre ile Vitamin D ve Lenfosit Düzeyi İlişkisi (n:103)

| Tanı Anı Evre | Evre 1 (n=18) | Evre 2 (n=41) | Evre 3 (n=31) | Evre 4 (n=13) | P oranı |
|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------|
| | $\bar{x}\pm SD$ | $\bar{x}\pm SD$ | $\bar{x}\pm SD$ | $\bar{x}\pm SD$ | |
| Vitamin -D ng/ml | 14,27±7,06 | 14,08±7,14 | 10,71±6,28 | 10±3,08 | 0,33 |
| Lenfosit 10 ³ u/l | 1,88±0,76 | 1,72±0,67 | 2,13±1,2 | 1,45±1,03 | 0,11 |

p<0,05 düzeyinde anlamlıdır. (ANOVA)

Lenfosit ve D vitamini ile tanı alınan evre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (*sırasıyla p=0,33 ve p=0,11*).

TABLO 8: Yanıt Türüne Göre Vitamin D ve Lenfosit Düzeyi İlişkisi (n:103)

| Yanıt Türü | Yanıtlı (n=72) | Yanıtsız (n=31) | P oranı |
|------------------------------|-------------------|--------------------|------------|
| | $\bar{x}\pm SD$ | $\bar{x}\pm SD$ | |
| Vitamin -D ng/ml | 13,18±6,7 | 10,25±5,77 | 0,19 |
| Lenfosit 10 ³ u/l | 1,86±0,75 | 1,78±1,28 | 0,69 |

p<0,05 düzeyinde anlamlıdır. (ANOVA)

Lenfosit ve D vitamini ile yanıt türü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (*sırasıyla p=0,19 ve p=0,69*)

TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada 2015-2020 yılları arasında Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı alan hematoloji kliniği olarak takip ve tedavi ettiğimiz hastalarda tanı konulan mevsimin demografik verilere, tanı anı evreye, hastalığın prognostik faktörlerine ve tedavi yanıt durumuna etkisini retrospektif olarak inceledik.

Yaptığımız çalışmanın sonucunda kış mevsiminde tanı alan DBBHL hastalarının IPI ve NCCN-IPI skorlarının yaz, ilkbahar ve sonbahar mevsiminde tanı alan hastalara göre daha yüksek risk grubunda olduğunu saptadık. Yine çalışmamızda yaz ve ilkbahar mevsiminde tanı alan DBBHL hastalarının tedavi yanıtlarının kış ve sonbahar mevsiminde tanı alan hastalara göre daha iyi olduğunu saptadık.

DBBHL kür olasılığı yüksek olan lenfoid maligniteler arasındadır. Önceki çalışmalarda bildirildiği gibi ortalama sağ kalım son dekada artmıştır(96). Çoğu NHL'da olduğu gibi erkeklerde görülme oranı daha fazladır. Evreleme açısından Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır. Prognozu ön görmede IPI ve NCCN-IPI gibi prognostik skorlamalar kullanılmaktadır. IPI ve NCCN-IPI tanı anı yaş, serum LDH düzeyi, ektranodal tutulumun varlığı, Ann-Arbor evresi ve ECOG-PS kriterlerini içeren skorlama sistemidir. IPI skoruna göre 0-1= düşük risk, 2= düşük-orta risk, 3= orta-yüksek risk, 4-5= yüksek risk olarak kabul edilmektedir. NCCN-IPI skoruna göre ise 0-1= düşük risk, 2-3= düşük-orta risk, 4-5= orta-yüksek risk, 6 ve üzeri= yüksek risk olarak kabul edilmektedir.

Mevsimsel özellikler lenfoma ve diğer solid malignitelerin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle güneş ışığına maruziyet bu gelişim açısından önemlidir. Ülkemizde güneş ışığına maruziyet en çok yaz mevsiminde görülürken en az maruziyet kış mevsiminde görülmektedir. Lenfoma gelişimine güneş ışığı maruziyetinin etkisi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. InterLymph NHL Alt Tip Projesinde güneş ışığına artan maruziyetin DBBHL gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir(96). Güneş ışığının subklinik immünsüpresyonu, sirkadiyen ritmi ve artmış folik asit degradasyonunu düzenlediği saptanmıştır(97-99). Kronik UV ışın maruziyeti mast hücresi, makrofaj, naturel killer hücresi, langerhans ve detritik hücre aktivitesini baskılayarak lokal ve sistemik immünsüpresyonu uyarır(97, 100). Önceki çalışmalarda solid tümör ve lenfoma tanılı hastaların yüksek inflamatuvar etki ile daha

kötü genel sağkalıma yol açtığı gösterilmiştir(101). Bu nedenle mevsimsel değişikliklere göre güneş ışığı maruziyetinin değişmesi ve diğer mevsimsel özelliklerin yol açtığı immün modülasyon lenfoma gelişimi ve prognozu açısından önem arz etmektedir.

Çoğu NHL türlerinde olduğu gibi DBBHL'nın da erkek cinsiyette görülme sıklığı yüksektir ve vakaların %55'i erkektir(10). Muris ve arkadaşlarının araştırmasında vakaların %43,7'si kadın ve %53,3'ü erkek DBBHL hastasıydı(102). Öznur M.'un araştırmasında vakaların %45,7'si kadındı ve %54,3'ü erkekti(103). Elizabeth S. ve arkadaşlarının çalışmasında DBBHL hastaların %54,7'si erkek ve %45,3'ü erkekti(104). Bizim çalışmamızda da DBBHL tanılı hastaların %68,9'u erkek, %31,1'i kadındı ve literatürdeki sonuçlara benzer bir şekilde erkek cinsiyette görülme sıklığı yüksek bulundu.

Çalışmamızda erkek/kadın oranı ilkbahar mevsiminde 2,8, yaz mevsiminde 3,8, sonbahar mevsiminde 3 ve kış mevsiminde 1,1 olarak bulundu. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 3,8 ile en yüksek yaz mevsiminde bulunurken 1,1 ile en düşük kış mevsiminde bulundu. Çalışmamıza dahil edilen kadınların %46,8'ine kış mevsiminde tanı konuldu. Ancak çalışmamızda cinsiyet ile tanı alınan mevsim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

DBBHL hastalığının ortalama tanı yaşı 64'tür(105). Yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Tanı alınan yaş DBBHL için prognostik öneme sahiptir. IPI ve NCCN-IPI skorlama sisteminde yer almaktadır. IPI skoruna göre 60 yaş üstü ve NCCN-IPI skoruna göre 40 yaş üstü prognozu etkilemektedir. Elizabeth S. ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama tanı yaşı 67 olarak bulunmuştur(104). Yüksel S'nin yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 60,9 olarak bulunmuştur(106). Öznur M.'nin yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 60 olarak bulunmuştur(107). Bizim çalışmamızda da ortalama tanı yaşı 58,8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tanı alınan mevsim ile tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Serum LDH düzeyi DBBHL için prognoz belirlemede kullanılan önemli bir laboratuvar parametresidir. IPI ve NCCN-IPI gibi risk skorlamalarında kullanılmaktadır. Elizabeth S. ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %61,2'sinde LDH düzeyi yüksek bulunmuştur(104). Ho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DBBHL tanılı hastaların %62,8'inde LDH yüksekliği saptanmıştır(108). Bizim

çalışmamızda ise hastaların %59,2'sinde LDH düzeyi yüksek saptanmıştır. Mevsimlere göre baktığımızda çalışmamızda yaz mevsimindeki hastaların %33,3'ünde, kış mevsimindeki hastaların %40,6'sında, ilkbahar mevsimindeki hastaların %37'sinde ve sonbahar mevsimindeki hastaların %45'inde LDH seviyeleri yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda tanı alınan mevsim ile serum LDH seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ekstranodal tutulum DBBHL için evrelemede ve prognoz tayininde önemli bir parametredir. Ekstranodal tutulum en sık Waldeyer halkası ve gastrointestinal sistemde olmaktadır(109). Elizabeth S. ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %85,1'inde 0-1'inde ekstranodal tutulum saptanırken, %14,9'unda 2 ve üzeri ekstranodal tutulum saptanmıştır(104). Ferhanoğlu B'nin çalışmasında hastaların %71'inde 0-1'inde ekstranodal tutulum saptanırken, %29'unda 2 ve üzeri ekstranodal tutulum saptanmıştır(110). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde hastaların %94'ünde 0-1'inde ekstranodal tutulum saptanırken, %6'sında 2 ve üzeri ekstranodal tutulum saptanmıştır. Ekstranodal tutulum saptanan hastalarımızın %21'i ilkbahar mevsiminde, %26'sı yaz mevsiminde, %18'i sonbahar mevsiminde ve %34'ü kış mevsiminde tanı almıştır. Çalışmamızda tanı alınan mevsim ile ekstranodal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Non-hodgkin lenfomalarda prognozu belirlemede labaratuvar, biyolojik ve genetik birçok faktör mevcuttur. 1993 yılında NHL'larda prognozu değerlendirmek amacıyla International Prognostic Index (IPI) skorlama sistemi bulunmuştur(111). Tümör miktarını göstermede Ann Arbor evreleme sisteminin yetersiz olmasından dolayı IPI skorlamasının sağkalımı göstermede daha başarılı olduğu saptanmıştır(111). IPI skoruna göre 0-1= düşük risk, 2= düşük-orta risk, 3= orta-yüksek risk, 4-5= yüksek risk olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen toplam 103 hastanın IPI skoruna göre 50'si düşük risk, 28'i düşük orta risk, 13'ü orta yüksek risk ve 12'si yüksek riskli hasta olarak bulundu. Düşük ve düşük-orta risk grubunda toplam 78 hasta saptanmıştır. Bu hastaların %29,4'ü ilkbahar mevsiminde ve %28,2'si yaz mevsiminde tanı alırken %20,5'i sonbahar mevsiminde ve %21,7'si kış mevsiminde tanı almıştır. Orta-yüksek risk ve yüksek risk grubunda toplam 25 hasta saptanmıştır. Bu hastaların %16'sı ilkbahar mevsiminde ve %8'i yaz mevsiminde tanı alırken %16'sı sonbahar mevsiminde ve %60'ı kış mevsiminde tanı almıştır. Yüksek risk grubundaki hastaların

hiçbiri yaz mevsiminde tanı almazken yüksek riskli hastaların %58,3'ü kış mevsiminde tanı almıştır. IPI skoruna göre orta-yüksek risk ve yüksek risk grubundaki hastaların daha çok kış mevsiminde tanı aldığı bulunmuştur. Bu sonuçlarla tanı alınan mevsim ile IPI skorlama sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. (*P oranı:0,02*)

British Columbia Cancer Agency (BCCA) ve NCCN 2013 yılında hasta verilerini toplayarak yaptıkları bir araştırma sonucunda NCCN-IPI skorlama sistemini oluşturmuşlardır(112). Yapılan bazı çalışmalarda NCCN-IPI skorlama sisteminin prognozu belirlemede standart IPI'ye üstün olduğu gösterilmiştir(112). NCCN-IPI skoruna göre 0-1= düşük risk, 2-3= düşük-orta risk, 4-5= orta-yüksek risk, 6 ve üzeri= yüksek risk olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen toplam 103 hastanın NCCN-IPI skoruna göre 28'i düşük risk, 47'si düşük orta risk, 20'si orta yüksek risk ve 8'i yüksek riskli hasta olarak bulundu. Düşük ve düşük-orta risk grubunda toplam 75 hasta saptanmıştır. Bu hastaların %32'si ilkbahar mevsiminde ve %26,6'sı yaz mevsiminde tanı alırken %20'si sonbahar mevsiminde ve %21,3'ü kış mevsiminde tanı almıştır. Orta-yüksek risk ve yüksek risk grubunda toplam 28 hasta saptanmıştır. Bu hastaların %10,7'si ilkbahar mevsiminde ve %14,2'si yaz mevsiminde tanı alırken %17,8'i sonbahar mevsiminde ve %57,1'i kış mevsiminde tanı almıştır. Yüksek risk grubundaki hastaların hiçbiri yaz mevsiminde tanı almazken yüksek riskli hastaların %50'si kış mevsiminde tanı almıştır. NCCN-IPI skoruna göre orta-yüksek risk ve yüksek risk grubundaki hastaların daha çok kış mevsiminde tanı aldığı bulunmuştur. Bu sonuçlarla tanı alınan mevsim ile NCCN-IPI skorlama sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. (*P oranı:0,03*)

DBBHL'da kullanılan prognostik faktörlerden biri de ECOG performans skorudur. Peng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ECOG-PS yüksek olan hastaların genel sağkalımlarının daha kötü olduğu bulundu(113). Elizabeth S. ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %73,4'ünün ECOG-PS 0-1 olarak saptanırken %26,6'sının ECOG-PS 2-3-4 olarak saptanmıştır(104). Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 103 hastanın %79,6'sının ECOG-PS 0-1 saptanırken %20,4'ünün ECOG-PS 2-3 olarak saptandı. ECOG-PS 4 olan hiçbir hasta saptanmadı. ECOG-PS 2-3 olan hastaların %19'u ilkbahar mevsiminde ve %9,5'i yaz mevsiminde saptanırken, %28,5'i sonbahar mevsiminde ve %42,8'i kış mevsiminde saptanmıştır. Bu sonuçlarla

araştırmamızda tanı alınan mevsim ile ECOG-PS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Güneş ışığının lenfoma gelişimi üzerine etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda bu etkinin özellikle D vitamini aracılıklı olduğu düşünülmüştür. Drake ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada düşük vitamin D düzeylerinin T hücreli lenfoma ve DBBHL açısından daha kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır(114). Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 103 hastanın sadece 45'inin tanı anı vitamin-D düzeyine ulaşılabilmiştir. Bu 43 hastanın tanı anı vitamin D düzeylerine göre yapılan istatistiksel analizde tanı alınan mevsim ile vitamin D düzeyi arasında, tedavi yanıtına göre vitamin D düzeyi arasında ve tanı anı evre ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hastalarının hepsinin tanı anı vitamin D düzeyine ulaşamamasından dolayı olabilir. Bundan dolayı vitamin D düzeyi, tanı alınan mevsim ve lenfoma ilişkisi açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi yanıtı DBBHL hastalarında birçok faktöre bağlıdır. Elizabeth S. ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %82'si tedavi yanıtı saptanırken %18'i tedavi yanıtı saptanmış(104). Kış mevsimindeki hastaların %18,8'i ve sonbahar mevsimindeki hastaların %18,3'ü tedavi yanıtı saptanırken, yaz mevsimindeki hastaların %17'si ve ilkbahar mevsimindeki hastaların %18,1'i tedavi yanıtı saptanmıştır(104). Bizim çalışmamızdaki hastaların %69,9'u tedavi yanıtı saptanırken %30,1'i tedavi yanıtı saptanmıştır. Yine sonbahar mevsimindeki hastaların %50'si ve kış mevsimindeki hastaların %37,5'i ve ilkbahar mevsimindeki hastaların %22,2'si ve yaz mevsimindeki hastaların %12,5'i tedavi yanıtı saptanmıştır. Tüm tedavi yanıtı saptanmış hastaların %9,6'sı yaz mevsiminde tanı alınırken %38,6'sı kış mevsiminde tanı almıştır. Kış ve sonbahar mevsiminde tanı alan hastaların yaz ve ilkbahar mevsiminde tanı alan hastalara göre tedavi yanıtı oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlarla çalışmamıza göre tanı alınan mevsim ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (*P oranı: 0,03*)

DBBHL'lı olgularda literatürde tanı anı mevsime göre hastaların klinik ve demografik verilerinin incelendiği, prognoz tayinin yapıldığı ve tedavi yanıtının değerlendirildiği yeterli çalışma yer almamaktadır. Bu açıdan DBBHL olgularında tanı anı mevsimin IPI ve NCCN-IPI skoruna etkisi üzerinde ve tedavi yanıtını öngörmede

bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili daha kesin karar vermek için DBBHL ve tanı alınan mevsim ilişkisinin incelendiği daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



SONUÇ

Mevsimsel farklılıklar solid tümörler ve lenfomalar gibi birçok malignitenin gelişimine etki eden unsurlardan birisidir. DBBHL’da prognoz tayininde birçok belirteç kullanılmaktadır. DBBHL daha çok ileri yaşta görülen bir hastalık olduğundan prognoz tayini ve tedavi yanıtını önceden öngörme büyük önem arz etmektedir. Çalışmamızda yaz ve ilkbahar mevsiminde tanı alan hastaların kış ve sonbahar mevsiminde tanı alan hastalara göre tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu bulunmuştur. Yine çalışmamızda kış mevsiminde tanı alan hastaların yaz, ilkbahar ve sonbahar mevsiminde tanı alan hastalara göre IPI ve NCCN-IPI skorunun daha yüksek risk grubunda yer aldığı bulunmuştur. DBBHL ve mevsim ilişkisini değerlendiren bu alanda başka bir çalışma olmamasından dolayı çalışmamızın bu alanda bilime katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon. 2017;421.
2. Horwitz SM, Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN guidelines insights: non-Hodgkin's lymphomas, version 3.2016. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2016;14(9):1067-79.
3. Adami J, Gridley G, Nyrén O, Dosemeci M, Linet M, Glimelius B, et al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. International journal of cancer. 1999;80(5):641-5.
4. Veierød MB, Smedby KE, Lund E, Adami H-O, Weiderpass E. Pigmentary characteristics, UV radiation exposure, and risk of non-Hodgkin lymphoma: a prospective study among Scandinavian women. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2010;19(6):1569-76.
5. Van Der Rhee H, Coebergh JW, De Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. European journal of cancer. 2013;49(6):1422-36.
6. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-hodgkin lymphoma. The Lancet. 2017;390(10091):298-310.
7. 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(1):265-76.
8. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. British journal of cancer. 2011;105(11):1684-92.
9. 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(19):3724-34.
10. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MSJB. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. 2006;107(1):265-76.
11. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. British journal of haematology. 2013;163(4):465-77.
12. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. Cancer. 2011;117(11):2530-40.
13. Pasqualucci L, Dalla-Favera R, editors. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. Seminars in hematology; 2015: Elsevier.
14. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. SnapShot: diffuse large B cell lymphoma. Cancer cell. 2014;25(1):132-. e1.
15. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood.

2010;116(24):5103-10.

16. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology*. 2011;2011(1):498-505.
17. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2014;2014(48):130-44.
18. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2007;110(1):29-36.
19. Armitage JO, editor *My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma*. Mayo Clinic Proceedings; 2012: Elsevier.
20. Murakami J, Shimizu Y. Hepatic manifestations in hematological disorders. *International journal of hepatology*. 2013;2013.
21. Boffetta P, van der Hel O, Krickler A, Nieters A, de Sanjosé S, Maynadié M, et al. Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma—a multicentre European case-control study. *International journal of epidemiology*. 2008;37(5):1080-94.
22. Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(4):4449-527.
23. Chiu BC-H, Blair A. Pesticides, chromosomal aberrations, and non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of agromedicine*. 2009;14(2):250-5.
24. Zhang Y, Sanjose SD, Bracci PM, Morton LM, Wang R, Brennan P, et al. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *American journal of epidemiology*. 2008;167(11):1321-31.
25. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
26. Lister T, Crowther D, Sutcliffe S, Glatstein E, Canellos G, Young R, 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*. 1989;7(11):1630-6.
27. Tirumani SH, LaCasce AS, Jacene HA. Role of 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-d-glucose-PET/computed tomography in lymphoma. *PET clinics*. 2015;10(2):207-25.
28. Ansell SM, editor *Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment*. Mayo Clinic Proceedings; 2015: Elsevier.
29. Ondrejka SL, Hsi ED. Pathology of B-cell lymphomas: diagnosis and biomarker discovery. *Non-Hodgkin Lymphoma*. 2015:27-50.
30. Ghimire P, Wu G-Y, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(6):697.
31. Ansell SM, Armitage J, editors. *Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment*. Mayo Clinic Proceedings; 2005: Elsevier.
32. Said J. Diffuse aggressive B-cell lymphomas. *Advances in anatomic pathology*.

2009;16(4):216-35.

33. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(8):2780-95.
34. BAKIŞ LG. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ.
35. Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, Kummar S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2005;53(3):199-207.
36. Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, LaMarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. *Blood*. 2013;122(14):2318-30.
37. Herman TS, Hammond N, Jones SE, Butler JJ, Byrne Jr GE, McKelvey EM. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma. The southwest oncology group experience. *Cancer*. 1979;43(1):390-7.
38. Recht L, Straus DJ, Cirincione C, Thaler HT, Posner JB. Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *The American journal of medicine*. 1988;84(3):425-35.
39. Mackintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, Burke JS, Hoppe RT, Rosenfelt FP, et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: An analysis of 105 cases. *Cancer*. 1982;49(3):586-95.
40. Schmitz N, Wu HS. Advances in the Treatment of Secondary CNS Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(33):3851-3.
41. Sanoufa M, Walid MS, Parveen T. B-Cell Lymphoma of the Thoracic Spine Presenting with Spinal Cord Pressure Syndrome. *Journal of clinical medicine research*. 2010;2(1):53.
42. Hausdorff J, Davis E, Long G, Hoppe R, Van Der Pas M, Lassman C, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the paranasal sinuses: clinical and pathological features, and response to combined-modality therapy. *The cancer journal from Scientific American*. 1997;3(5):303-11.
43. Bhagavathi S, Fu K, editors. Primary lymphoma of bone: a review. *Seminars in diagnostic pathology*; 2014.
44. Wróbel T, Dzietczenia J, Prochorec-Sobieszek M, Mazur G, Piwkowski P. Primary pulmonary diffuse large B-cell lymphoma. *American journal of hematology*. 2012;87(1):107-8.
45. Xu H, Xu K, Wang R, Liu X. Primary pulmonary diffuse large B-cell lymphoma on FDG PET/CT-MRI and DWI. *Medicine*. 2015;94(29).
46. Simpson WG, Lopez A, Babbar P, Payne LF. Primary bladder lymphoma, diffuse large B-cell type: Case report and literature review of 26 cases. *Urology annals*. 2015;7(2):268.
47. Villa D, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica*. 2011;96(7):1002.
48. Abrahams NA, Johansson SL, Holmäng S, Ramalingam P. Renal pelvic and ureteral tumors and tumors frequently found in the renal medullary region. *Practical Renal Pathology, A Diagnostic Approach E-Book: A Volume in the Pattern Recognition Series*. 2012:313.

49. Vázquez-Alonso F, Puche-Sanz I, Sánchez-Ramos C, Flores-Martín J, Vicente-Prados J, Cózar-Olmo J. Primary renal lymphoma: Long-term results of two patients treated with a chemotherapy+ rituximab protocol. *Case reports in oncological medicine*. 2012;2012.
50. Li KD, Miles R, Tripp SR, Glenn MJ, Perkins SL, Salama M. Clinicopathologic evaluation of MYC expression in primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *American journal of clinical pathology*. 2015;143(4):598-604.
51. Dunleavy K, Wilson WH. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(1):33-9.
52. El-Helw L, Goodwin S, Slater D, Hancock B. Primary B-cell lymphoma of the skin: the Sheffield Lymphoma Group Experience (1984-2003). *International journal of oncology*. 2004;25(5):1453-8.
53. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;87(2):146-71.
54. Tilly H, Da Silva MG, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2015;26:v116-v25.
55. Lustberg MB. Management of neutropenia in cancer patients. *Clinical advances in hematology & oncology: H&O*. 2012;10(12):825.
56. Hong J, Woo HS, Kim H, Ahn HK, Sym SJ, Park J, et al. Anemia as a useful biomarker in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP immunochemotherapy. *Cancer science*. 2014;105(12):1569-75.
57. Rambaldi A, Boschini C, Gritti G, Delaini F, Oldani E, Rossi A, et al. The lymphocyte to monocyte ratio improves the IPI-risk definition of diffuse large B-cell lymphoma when rituximab is added to chemotherapy. *American journal of hematology*. 2013;88(12):1062-7.
58. Li Z-M, Huang J-J, Xia Y, Sun J, Huang Y, Wang Y, et al. Blood lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *PloS one*. 2012;7(7):e41658.
59. Vaidya R, Witzig T. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R (X) CHOP era. *Annals of oncology*. 2014;25(11):2124-33.
60. 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. *American journal of hematology*. 2010;85(11):896-9.
61. William BM, Bongu NR, Bast M, Bociek RG, Bierman PJ, Vose JM, et al. The utility of lactate dehydrogenase in the follow up of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2013;35(3):189-91.
62. Osler W. *The Principles and Practice of Medicine: Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine/by William Osler*. New York: D Appleton and Co. 1894:c1892.
63. MacGregor AB. The search for a chemical cure for cancer. *Medical history*. 1966;10(4):374-

- 85.
64. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(14):1002-6.
65. Niitsu N. Current treatment strategy of diffuse large B-cell lymphomas. *International journal of hematology*. 2010;92(2):231-7.
66. Sehn L, Savage K, Hoskins P, Klasa R, Shenkier T, Gascoyne R, et al., editors. Treatment of limited-stage DLBCL can be effectively tailored using a PET-based approach. *Annals of Oncology*; 2011: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
67. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *ASH Education Program Book*. 2004;2004(1):221-36.
68. Cabanillas F. Front-line management of diffuse large B cell lymphoma. *Current opinion in oncology*. 2010;22(6):642-5.
69. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): B-Cell Lymphomas. Version 2.2020. NCCN website. Updated July 9, 2020. Accessed July 22, 2020. <https://www.nccn.org/> July 9, 2020.
70. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(14):2258-63.
71. Cultrera JL, Dalia SM. Diffuse large B-cell lymphoma: current strategies and future directions. *Cancer Control*. 2012;19(3):204-13.
72. Bachanova V, Perales M-A, Abramson JS. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: a perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy. *Blood reviews*. 2020;40:100640.
73. Lamprecht M, Dansereau C. CAR T-Cell Therapy: Update on the state of the science. *Clinical journal of oncology nursing*. 2019;23.
74. Raut LS, Chakrabarti PP. Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian journal of cancer*. 2014;3(1):66.
75. Weiner GJ, editor *Rituximab: mechanism of action*. *Seminars in hematology*; 2010: Elsevier.
76. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(19):3121-7.
77. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The lancet oncology*. 2006;7(5):379-91.
78. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-

term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-5.

79. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(6):525-33.

80. Opyrchal M, Figanbaum T, Ghosh A, Rajkumar V, Caples S. Spontaneous tumor lysis syndrome in the setting of B-cell lymphoma. *Case reports in medicine*. 2010;2010.

81. Howard SC, Pui C-H, Ribeiro RC. Tumor lysis syndrome. *Renal Disease in Cancer Patients*. 2014:39-64.

82. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica*. 2008;93(1):9-13.

83. Pettengell R, Johnson HE, Lugtenburg PJ, Silvestre AS, Dührsen U, Rossi FG, et al. Impact of febrile neutropenia on R-CHOP chemotherapy delivery and hospitalizations among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(3):647-52.

84. Panoskaltis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IY, Folz RJ, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(9):1262-79.

85. Friedman DL, Leisenring W, Schwartz JL, Deeg HJ. Second malignant neoplasms following hematopoietic stem cell transplantation. *International journal of hematology*. 2004;79(3):229-34.

86. Tichelli A, Rovó A, Passweg J, Schwarze CP, Van Lint MT, Arat M, et al. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert review of hematology*. 2009;2(5):583-601.

87. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American journal of hematology*. 2019;94(5):604-16.

88. Song C-G, Huang J-J, Li Y-J, Xia Y, Wang Y, Bi X-W, et al. Epstein-barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: A matched case-control analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133973.

89. Quintanilla-Martinez L. IX. Is it only about MYC? How to approach the diagnosis of diffuse large B-cell lymphomas. *Hematological oncology*. 2015;33:50-5.

90. Bellas C, García D, Vicente Y, Kilany L, Abaira V, Navarro B, et al. Immunohistochemical and molecular characteristics with prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma. *PloS one*. 2014;9(6):e98169.

91. Pfreundschuh M. Growing importance of MYC/BCL2 immunohistochemistry in diffuse large B-cell lymphomas. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3433-5.

92. Arboe B, Olsen MH, Gørløv JS, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Johansen C, et al. Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark:

a real-life population-based study. *Clinical epidemiology*. 2019;11:207.

93. Morrison VA, Shou Y, Bell JA, Hamilton L, Ogbonnaya A, Raju A, et al. Evaluation of treatment patterns and survival among patients with diffuse large B-cell lymphoma in the USA. *Future Oncology*. 2019;15(9):1021-34.

94. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *American journal of hematology*. 2013;88(10):890-4.

95. Norman G. Likert scales, levels of measurement and the “laws” of statistics. *Advances in health sciences education*. 2010;15(5):625-32.

96. Székely E, Hagberg O, Arnljots K, Jerkeman M. Improvement in survival of diffuse large B-cell lymphoma in relation to age, gender, International Prognostic Index and extranodal presentation: a population based Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(8):1838-43.

97. Norval M, McLoone P, Lesiak A, Narbutt J. The effect of chronic ultraviolet radiation on the human immune system. *Photochemistry and Photobiology*. 2008;84(1):19-28.

98. Zhu Y, Leaderer D, Guss C, Brown HN, Zhang Y, Boyle P, et al. Ala394Thr polymorphism in the clock gene NPAS2: a circadian modifier for the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *International journal of cancer*. 2007;120(2):432-5.

99. Steindal AH, Porojnicu AC, Moan J. Is the seasonal variation in cancer prognosis caused by sun-induced folate degradation? *Medical hypotheses*. 2007;69(1):182-5.

100. Hersey P, Hasic E, Edwards A, Bradley M, Haran G, McCarthy W. Immunological effects of solarium exposure. *The Lancet*. 1983;321(8324):545-8.

101. Troppan K, Deutsch A, Gerger A, Stojakovic T, Beham-Schmid C, Wenzl K, et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *British journal of cancer*. 2014;110(2):369-74.

102. Muris J, Meijer C, Vos W, van Krieken J, Jiwa N, Ossenkoppele G, et al. Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. 2006;208(5):714-23.

103. 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.

104. Székely E, Lindén O, Peterson S, Jerkeman MJEjoh. Season of diagnosis is associated with overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma but not with Hodgkin's lymphoma—A population-based Swedish Lymphoma Register study. 2016;97(4):393-8.

105. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. 2011;117(11):2530-40.

106. 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

107. 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.
108. Ho C-L, Lu C-S, Chen J-H, Chen Y-G, Huang T-C, Wu Y-YJM. Neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, and absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score in diffuse large b-cell lymphoma: useful prognostic tools in the rituximab era. 2015;94(24).
109. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BEJBjoh. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation—a population-based study of 1575 cases. 2004;124(2):151-9.
110. Ferhanoglu 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>
111. Shipp MJNEJM. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. 1993;329:987-94.
112. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. 2014;123(6):837-42.
113. Zhao P, Zang L, Zhang X, Chen Y, Yue Z, Yang H, et al. Novel prognostic scoring system for diffuse large B-cell lymphoma. 2018;15(4):5325-32.
114. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. 2010;28(27):4191.